

## 健康成年人血清 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶 参考区间的建立及适用性评价\*

刘纯岳<sup>1</sup>, 林帝金<sup>1</sup>, 方俊粤<sup>1</sup>, 梁洁满<sup>2</sup>, 劳伟思<sup>1</sup>, 林向华<sup>1</sup> (1. 中山大学孙逸仙纪念医院检验科, 广州 510120; 2. 广州医科大学附属第二医院检验科, 广州 510220)

**摘要:**目的 建立健康成年人血清  $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶( $\alpha$ -L-fucosidase, AFU)参考区间, 并对 AFU 的临床适用性进行评价。方法 收集中山大学孙逸仙纪念医院 2017 年 4~10 月 480 例健康成年体检者, 其中按性别分为男性组 240 例, 女性组 240 例; 按年龄分为青年组(18~44 岁)160 例、中年组(45~59 岁)160 例和老年组( $\geq 60$  岁)160 例, 各个年龄组再按性别分组。同时收集确诊为原发性肝癌的患者 119 例作为病例组, 其中男性 91 例, 女性 28 例, 年龄 24~82 岁, 采用 CNPF 底物法测定其血清 AFU 结果, 并对数据进行统计学分析。结果 男性组、女性组、青年组、中年组、老年组、青年男性组、青年女性组、中年男性组、中年女性组、老年男性组和老年女性组的 AFU 水平分别为  $26.39 \pm 6.55$ ,  $25.23 \pm 6.31$ ,  $24.18 \pm 5.78$ ,  $26.80 \pm 6.79$ ,  $26.47 \pm 6.47$ ,  $24.84 \pm 5.56$ ,  $23.53 \pm 5.96$ ,  $27.29 \pm 7.18$ ,  $26.27 \pm 6.38$ ,  $27.03 \pm 6.62$  和  $25.91 \pm 6.31$  U/L。不同年龄及性别间血清 AFU 水平的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。健康成年人血清 AFU 的单一参考区间为 13~38 U/L。用此区间评估原发性肝癌患者的灵敏度为 83.2%, 特异度为 94.1%。结论 通过研究建立了健康成年人血清 AFU 的参考区间, 为临床原发性肝癌的诊断和治疗提供了更加准确的实验依据。AFU 在肝病中具有较高的临床适用价值。

**关键词:**健康成年人;  $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶; 参考区间; 适用性

中图分类号: R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2018)05-102-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.05.027

## Establishment and Applicability Evaluation of Reference Interval for Serum AFU of Healthy Adults

LIU Chun-yue<sup>1</sup>, LIN Di-jin<sup>1</sup>, FANG Jun-yue<sup>1</sup>, LIANG Jie-man<sup>2</sup>, LAO Wei-si<sup>1</sup>, LIN Xiang-hua<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510220, China)

**Abstract:** **Objective** To establish the reference interval of serum  $\alpha$ -L-fucosidase (AFU) in healthy adults and evaluate the clinical application of AFU. **Methods** A total of 480 healthy adult physical examinees from April to October 2017 in Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University were collected. There were 240 males and 240 females by sex. They were divided into youth group (18~44 years old) 160 cases, middle age group (45~59 years old) 160 cases and elderly group (60 years old or above 60 years old) 160 cases according to age. At the same time, 119 cases of primary liver cancer were collected as case group, including 91 males, 28 women and 24~82 years old. The results of serum AFU were measured by CNPF substrate method, and the data were statistically analyzed. **Results** AFU levels of the male group, the young group, the middle-aged group, the elderly group, the young male group, the young female group, the middle-aged male group, the middle-aged female group, the elderly male group and the elderly female group were  $26.39 \pm 6.55$ ,  $25.23 \pm 6.31$ ,  $24.18 \pm 5.78$ ,  $26.80 \pm 6.79$ ,  $26.47 \pm 6.47$ ,  $24.84 \pm 5.56$ ,  $23.53 \pm 5.96$ ,  $27.29 \pm 7.18$ ,  $26.27 \pm 6.38$ ,  $27.03 \pm 6.62$  and  $25.91 \pm 6.31$  U/L, respectively. There was no significant difference in serum AFU levels between different ages and sex ( $P > 0.05$ ). The single reference interval of serum AFU in healthy adults ranged from 13U/L to 38 U/L. The sensitivity and specificity of this interval for primary liver cancer patients were 83.2% and 94.1% respectively. **Conclusion** The reference interval of serum AFU in healthy adults has been established through research, providing more accurate experimental evidence for clinical diagnosis and treatment of primary liver cancer. In a word, AFU has a better clinical application in hepatopathy.

**Keywords:** healthy adults;  $\alpha$ -L-fucosidase (AFU); reference interval; application

$\alpha$ -L-岩藻糖苷酶( $\alpha$ -L-fucosidase, AFU)是一种溶酶体酸性水解酶, 参与含  $\alpha$ -L-岩藻糖的脂糖、糖蛋白、糖苷等糖复合物的水解。众多研究证实 AFU 是诊断肝癌的标志酶, 可作为原发性肝癌诊

断、疗效和预后的重要监测指标<sup>[1]</sup>。近年来关于血清 AFU 水平变化和临床意义的研究也日益增多, 但关于 AFU 参考区间的调查与建立的研究尚少。在临床实际工作中, 参考区间(reference intervals,

\* 作者简介: 刘纯岳(1986—), 男, 本科, 检验技师, 主要从事生物化学方面的工作及研究, E-mail: 738703822@qq.com。

通讯作者: 林向华, E-mail: 13826068632@163.com。

RI)是结果解释的有用工具,也是实验室报告的重要组成部分<sup>[2]</sup>。但临床检验项目往往会受多种因素的影响,如种族、性别、年龄、地域等<sup>[3]</sup>,从而导致参考区间的不同。因此,本研究参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)和国际临床化学联合会(IFCC)共同修订的指南《临床实验室如何确定和建立生物参考区间,批准指南-第三版,EP28-A3c》<sup>[4]</sup>的相关要求,建立健康成年人的血清 AFU 参考区间,为临床合理应用血清 AFU 提供依据。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 依据美国临床实验室标准化协会(CLSI)和国际临床化学联合会(IFCC)共同修订的指南《临床实验室如何确定和建立生物参考区间,批准指南-第三版,EP28-A3c》文件和中华人民共和国卫生行业标准 WS/T402-2012 文件<sup>[5]</sup>,按照分层整群随机抽样的原则,从中山大学孙逸仙纪念医院体检中心随机抽取 2017 年 4~10 月进行全面健康体检的成年人 480 例,男性和女性各 240 例,其中青年组(18~44 岁),中年组(45~59 岁)和老年组( $\geq 60$  岁)各 160 例,各个年龄组再按性别分组。①纳入标准:生化、免疫、血液实验室检查均在正常范围;内科体格检查正常;B 超、X 光、心电图检查正常;无吸烟嗜酒不良嗜好;近期无手术、药物治疗及住院治疗史;无家族遗传病史的男女个体,其中女性为非妊娠、哺乳、月经期;②排除标准<sup>[6]</sup>:孕妇,哺乳期及月经期女性;脑、肺、肾、胰等器官病变;原发性肝癌、转移性肝癌、先天性肝囊肿和其他良性肝占位病变、急慢性肝炎、肝硬化、腹腔积液;糖尿病、甲状腺机能亢进、白血病;非肝胆系统肿瘤(胃癌、结直肠癌、胰腺癌、卵巢癌等)。收集同期中山大学孙逸仙纪念医院消化内科、肝胆外科确诊为原发性肝癌的患者 119 例作为病例组,其中男性 91 例,女性 28 例,年龄 24~82 岁。

1.2 仪器与试剂 采用 AU5800 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司)和中国四川迈克生物科技股份有限公司配套试剂、配套校准液、配套 2 水平质控品。

1.3 研究方法 采用 CNPF 底物法测定血清 AFU,样本测定前先对仪器进行定标,采用 Westgard 多规则进行室内质控,2015 年~2017 年度累计变异系数(change value, CV) $< 5\%$ 。按照 WS/T402-2012 文件的要求,通过 1/3 规则进行判断,将疑似离群值的检测结果和其相邻值的差(D)和数据全距(R)相除,若  $D/R \geq 1/3$  考虑为离群值,应将其剔除,并需补足数据。实验数据中存在 2 个疑似离群点。其中最小的一个值(6.5 U/L)与其相邻点的 D 为 1.8, R 为 49,  $D/R = 0.04 < 1/3$ ,同

理,最大的一个值(55.5 U/L),算得  $D/R < 1/3$ ,故不认为该两个点为离群点,因而保留所有测定数据。

1.4 统计学分析 利用 SPSS22.0 统计学软件对实验数据进行统计学分析,获取参考区间,95%参考区间以均值 $\pm 1.96$ 标准差( $\bar{x} \pm 1.96s$ )表示,根据灵敏度和特异度评价临床适用性。计量资料采用平均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,各组间比较采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 数据分布 呈非正态分布( $P < 0.05$ ),再使用 S-K 对数据进行正态性分析,偏度值为 0.59,峰度值为 1.51,均小于数据标准差 1.96 倍,判定为近似正态分布, $\bar{x} \pm s$  为  $25.81 \pm 6.43$  U/L。

2.2 各年龄组的 AFU 结果比较 青年组( $24.18 \pm 5.78$  U/L),中年组( $26.80 \pm 6.79$  U/L),老年组( $26.47 \pm 6.47$  U/L)之间血清 AFU 结果的差异均无统计学意义(中年 vs 青年  $t = 1.98$ ,  $P = 0.24$ ;老年 vs 青年  $t = 1.92$ ,  $P = 0.26$ ;老年 vs 中年  $t = 1.26$ ,  $P = 0.47$ ;均  $P > 0.05$ )。

2.3 各年龄组不同性别患者血清 AFU 结果比较 见表 1。各年龄段男性和女性血清 AFU 结果的差异均无统计学意义( $t = 1.78 \sim 2.50$ , 均  $P > 0.05$ )。

表 1 各年龄段不同性别患者血清 AFU 结果比较( $\bar{x} \pm s$ , U/L)

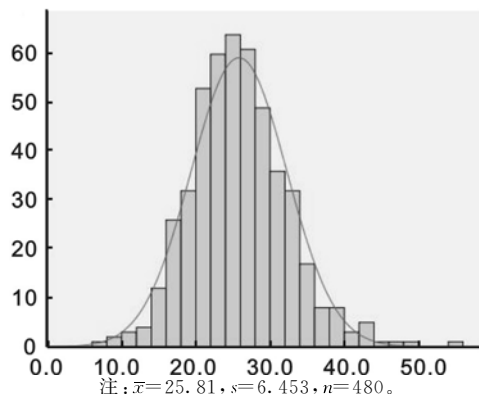
组别	男性	女性	$t$	$P$
青年组	$24.84 \pm 5.56$	$23.53 \pm 5.96$	2.50	0.151
中年组	$27.29 \pm 7.18$	$26.27 \pm 6.38$	1.78	0.343
老年组	$27.03 \pm 6.62$	$25.91 \pm 6.31$	2.05	0.274

2.4 不同性别 AFU 结果比较 男性组( $26.39 \pm 6.55$  U/L)与女性组( $25.23 \pm 6.31$  U/L)血清 AFU 结果的差异无统计学意义( $t = 0.96$ ,  $P = 0.68$ )。

2.5 参考区间的建立 由于 AFU 水平过高、过低均属异常,确定参考区间为双侧参考限。另由数据分析结果可知不同年龄组、不同性别之间的血清 AFU 结果的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),因此将总体人群合并计算参考区间。通过绘制分布图,采用  $\bar{x} \pm 1.96s$  确定参考区间,得出健康成年人的血清 AFU 参考区间为 13~38 U/L,见图 1。

2.6 本研究建立参考区间的临床适用性评价 见表 2。随机选取 320 例健康体检者(正常对照组)和 119 例原发性肝癌患者(原发性肝癌组)。已知本研究建立的 AFU 参考区间为 13~38 U/L,厂家参考区间为  $< 40$  U/L,故以 38 U/L 和 40 U/L 为诊

断临界点计算血清 AFU 诊断原发性肝癌的灵敏度和特异度。



注:  $\bar{x}=25.81$ ,  $s=6.453$ ,  $n=480$ 。

图1 总体人群的 AFU 水平分布

表2 AFU 以 38 U/L 和 40 U/L 为诊断临界点时  
诊断原发性肝癌的临床效能评价

临界点	AFU 结果	金标准诊断(例)		合计 (例)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
		原发性肝癌组	正常对照组			
38U/L	升高	99	19	118	83.2	94.1
	正常	20	301	321		
	合计	119	320	439		
40U/L	升高	89	11	100	74.8	96.6
	正常	30	309	339		
	合计	119	320	439		

注:原发性肝癌诊断的金标准为:肝脏占位病灶或者肝外转移灶活检或手术切除组织标本,经病理组织学和/或细胞学检查诊断为原发性肝癌<sup>[7]</sup>。

3 讨论 目前众多研究表明,AFU 在血清中活性的改变与肿瘤的发生具有显著相关性,是原发性肝癌、胰腺癌、结直肠癌等肿瘤的诊断、疗效和预后的重要监测指标<sup>[8]</sup>。AFU 与 AFP 联合检测可提高诊断原发性肝癌的敏感度与特异度,同时对原发性肝癌手术的疗效评价及预后判断均有重要临床价值。而关于 AFU 参考区间的调查与建立的研究尚少,目前临床实验室使用的 AFU 参考区间多由试剂厂家提供。若直接引用试剂说明书的参考区间,容易导致相关疾病的漏诊和误诊。因此,建立合适的健康成年人血清 AFU 参考区间是非常必要的<sup>[9]</sup>。实验结果显示,研究结果与《全国临床检验操作规程》<sup>[10]</sup>中对于健康成年人血清 AFU 活性在不同年龄和性别间无显著性差异的描述是一致的。由于测定 480 例样本得到的 AFU 结果满足正态分布,按照正态分布统计,以  $\bar{x} \pm 1.96s$  表示 95% 置信区间,经计算得到参考区间为 13~38 U/L。所得参考区间比试剂说明书提供的参考区间 5~40 U/L 的范围窄。另外,研究选用 119 例原发性肝癌患者样本和 320 例健康体检者样本进行临床效能评价,以 38 U/L 为诊断临界点,血清 AFU

诊断原发性肝癌的灵敏度和特异度分别为 83.2% 和 94.1%,而以 40 U/L 为诊断临界点,血清 AFU 诊断原发性肝癌的灵敏度和特异度分别为 74.8% 和 96.6%。由此可知本研究建立的 AFU 参考区间与试剂说明书提供的参考区间比较,灵敏度更高,特异度接近,表明了建立的参考区间更能够作为诊断原发性肝癌的辅助性指标。

综上所述,通过研究建立了健康成年人血清 AFU 参考区间,使 AFU 在临床上能得到更合理、更科学的应用,可供临床医师和检验人员作为参考。将更有助于原发性肝癌的诊断,也为临床对原发性肝癌的诊断和治疗提供更加准确的实验依据。至于血清 AFU 能否用于原发性肝癌分期,还有待进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] 杨 沛,贾喻惠,蔡晓娜,等. 血清  $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶对原发性肝癌的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2016,37(24):3467-3468.  
Yang P, Jia YH, Cai XN, et al. The value of serum  $\alpha$ -L-fucosidase activity in the diagnosis of primary hepatic carcinoma[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2016,37(24):3467-3468.
- [2] International Organization for Standardization. ISO15189: 2012 Medical Laboratories: Requirements for Quality and Competence [S]. Switzerland: Geneva, ISO15189, 2012.
- [3] 李 鹏,葛 森,王聪霞,等. 肿瘤因子  $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶参考值的空间分布规律[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2017,38(3):459-467.  
Li P, Ge M, Wang CX, et al. Spatial variation of reference value of tumor biomarker: Alpha-L-Fucosidase [J]. Journal of Sun Yat-sen University (Medical Sciences), 2017,38(3):459-467.
- [4] Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI EP28-A3C Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline-third edition[R]. Wayne, PA, CLSI EP28-A3C 2010.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS/T 402. 2012: 临床实验室检验项目参考区间的制定[S]. 北京: 中国标准出版社, 2013.  
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. WS/T 402. 2012: Define and determine the reference intervals in Clinical laboratory [S]. Beijing: China Standard Press, 2013.
- [6] 郭 健,蒋 琳. 参考区间与医学检验[J]. 中华检验医学杂志, 2008,31(11):1316-1319.  
Guo J, Jiang L. Reference interval and Medical examination [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2008,31(11):1316-1319.

(下转 107 页)

(上接 104 页)

- [7] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(11): 1141-1159.  
Ministry of Health, PRC. Diagnosis management, and treatment of hepatocellular carcinomal(2011)[J]. J Clin Hepatol, 2011, 27(11): 1141-1159.
- [8] 徐伟红, 姚怡婷, 曹 华, 等. 血清 GP73, AFP-L3, AFP 及 AFU 检测在原发性肝癌诊断中的应用评价[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(4): 262-266.  
Xu WH, Yao YT, Cao H, et al. Assessment of serum GP73, AFP-L3, AFP and AFU detection in the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal

of Laboratory Medicine, 2016, 39(4): 262-266.

- [9] 曾 洁, 陈文祥, 申子瑜. 参考区间研究现状概述[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(6): 570-573.  
Zeng J, Chen WX, Shen ZY. A Survey of the status quo of reference interval research[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2010, 33(6): 570-573.
- [10] 尚 红, 王毓三, 申子瑜, 等. 全国临床检验操作规程[S]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 295-296.  
Shang H, Wang YS, Shen ZY, et al. National practice for clinical testing [S]. 4th Ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2014: 295-296.

收稿日期: 2018-05-28

修回日期: 2018-07-13