

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.10.029

❖ 临床研究 ❖

血清 CA153、甲胎蛋白、铁蛋白水平在肝癌患者中的表达及相关研究

张静静

(亳州市中医院检验科,安徽 亳州 236800)

【摘要】目的:探究肝癌患者血清 CA153、甲胎蛋白(AFP)、铁蛋白(Ferr)表达水平和临床意义。**方法:**选取 32 例乙肝相关肝癌(肝癌组)、31 例慢性乙肝(肝炎组)、27 例乙肝肝硬化(肝硬化组)及同期 35 名健康体检者(对照组)进行回顾性分析,比较各组患者临床基本资料和血清 CA153、AFP、Ferr 水平,分析临床病理特征及肝癌的影响因素。**结果:**肝癌组与肝炎组和肝硬化组在部分临床表现、血常规指标和生化指标比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);比较各组血清 CA153、AFP、FERRITIN 水平,其中肝癌组高于慢性乙肝组、肝硬化组和对照组($P < 0.05$),肝硬化组高于慢性乙肝组($P < 0.05$);血清 CA153、AFP、FERRITIN 水平与慢性乙肝、乙肝肝硬化及乙肝相关原发性肝癌阶段的 AST、ALT、GLO、DBIL、ALP、GGT 呈正相关($P < 0.05$),与 ALB 呈负相关($P < 0.05$),并随肿瘤分期、Child-Pugh 分级及肿瘤数量提升而升高($P < 0.05$),肿瘤数量为 1~2 个的患者血清 CA153、AFP、FERRITIN 水平分低于肿瘤数量 ≥ 3 个的患者($P < 0.05$);血清 CA153、AFP、FERRITIN 均为肝癌的影响因素($P < 0.05$)。**结论:**肝癌患者血清 CA153、AFP、FERRITIN 水平较高,与肝功能指标、TNM 分期、Child-Pugh 分级和肿瘤数量密切相关。

【关键词】肝癌;糖类抗原 153;甲胎蛋白;铁蛋白;临床病理特征;诊断价值

【中图分类号】R735.7 **【文献标志码】**A

Expressions of serum CA153, AFP and Ferr in patients with liver cancer and related study

ZHANG Jing-jing

(Department of Laboratory Medicine, Bozhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Bozhou 236800, Anhui, China)

【Abstract】Objective:To explore the expressions and clinical significance of serum carbohydrate antigen 153 (CA153), alpha fetoprotein (AFP) and ferritin (Ferr) in patients with liver cancer. **Methods:**32 patients with hepatitis B-related liver cancer,31 patients with chronic hepatitis B,27 patients with hepatitis B cirrhosis and 35 healthy controls were enrolled for retrospective analysis. The clinical basic data and serum levels of CA153,AFP and Ferr of the four groups were compared,and the clinicopathological characteristics and influencing factors of liver cancer were analyzed. **Results:**There were significant differences in some clinical manifestations, blood routine indicators and biochemical indicators among liver cancer group,hepatitis group and cirrhosis group ($P < 0.05$). The levels of serum CA153,AFP and Ferr were higher in liver cancer group than those in chronic hepatitis B group,cirrhosis group and healthy control group ($P < 0.05$),and the levels were higher in cirrhosis group than those in chronic hepatitis B group ($P < 0.05$). Serum CA153,AFP and Ferr were positively correlated with AST,ALT,GLO,DBIL,ALP and GGT in chronic hepatitis B,hepatitis B cirrhosis and hepatitis B related liver cancer ($P < 0.05$),and were negatively correlated with ALB ($P < 0.05$),and the levels were increased with the improvements of TNM stage,Child-Pugh grade and the number of tumor ($P < 0.05$),and the levels in patients with 1-2 tumors were lower than those with more than 3 tumors ($P < 0.05$). Serum CA153,AFP and Ferr were the influencing factors of liver cancer ($P < 0.05$). **Conclusion:**Serum CA153,AFP and Ferr are highly expressed in patients with liver cancer,and they are related to liver function indicators,TNM stage,Child-Pugh grade and tumor number.

【Key words】Liver cancer; Carbohydrate antigen 153; Alpha fetoprotein; Ferritin; Clinicopathological characteristics; Diagnostic value

肝癌潜伏期长,起病具有隐匿性,就诊患者往往处于中晚期,癌细胞已发生转移,治疗效果不甚理

想,预后较差,因此提高肝癌早期诊断率是当前的研究重点。CA153 是跨膜糖蛋白 MUC-1 的蛋白质抗

原,可抑制肿瘤细胞裂解并减少细胞间相互作用^[1]。甲胎蛋白(AFP)是一种糖蛋白,在健康人血液中表达水平较低,在胃、胰腺和生殖系统的恶性肿瘤中可见少量 AFP 升高^[2]。血清铁蛋白(Ferr)是人体中主要的铁储存蛋白,铁可诱导肝细胞系合成 Ferr,促进肿瘤生长,其水平升高也与炎症和肝病相关^[3]。本研究拟探讨乙肝相关肝癌、慢性乙肝、乙肝肝硬化患者以及健康体检者血清 CA153、AFP、Ferr 表达水平,分析其在肝癌中的意义,提高肝癌的早期诊断率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2021 年 12 月亳州市中医院收治的乙肝肝癌 32 例、慢性乙肝 31 例、乙肝肝硬化 27 例及同期 35 名健康患者进行回顾性分析。诊断标准:慢性乙肝、乙肝肝硬化诊断参考《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)》^[4]中相关诊断,肝癌诊断参考《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》^[5]。纳入标准:(1)乙肝病毒标记物检测为 HBV 感染者或 HBV 携带者;(2)各组患者符合相应诊断标准;(3)临床资料完整;(4)患者知情同意。排除标准:(1)合并其他肝炎病毒感染;(2)非乙肝相关性肝癌;(3)合并其他原发性恶性肿瘤;(4)合并其他重要脏器严重疾病。本研究符合赫尔辛基宣言准则。

1.2 观察指标

(1)患者一般资料:收集患者年龄、性别、肿瘤分期、Child-Pugh 评分、血常规、血生化指标结果。肿瘤分期符合现行诊疗指南^[5],根据肿瘤大小、数

量、肝功能、肿瘤转移等情况综合判定;Child-Pugh 评分能够综合性评价肝脏储备功能,将患者一般情况、腹水、胆红素水平、白蛋白以及凝血酶原时间分别进行赋分,总分为 15 分,A 级为 5~6 分,B 级为 7~9 分,C 级为 ≥ 10 分,等级越高表明肝脏储备功能越差^[6]。(2)血清 CA153、AFP、Ferr 水平:抽取患者空腹静脉血 3 mL,1 000 rpm 离心 10 min 收集血清,采用新产业 MAGLUMI 4000 全自动化学发光免疫分析仪及其配套试剂检测血清 CA153、AFP 和 Ferr 水平(深圳新产业生物医学工程股份有限公司),操作步骤按照仪器和试剂说明书要求进行,参考范围:CA153 = 0~25 IU/mL;AFP = 0~6.05 IU/mL;Ferr = 13.00~350.00 ng/mL。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 24.0 进行统计学分析。计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料以频数表示,组间比较采用秩和检验;计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;采用 Pearson 系数进行相关性分析;多因素分析采用二元 Logistics 方程。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较

各组间乙肝病程、各项血常规和生化指标及乙肝家族史比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中肝癌组与肝炎组的乙肝病程、血 PLT、AST、ALT、ALB、DBIL、ALP 比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);与肝硬化组比较,PLT、ALT、ALB、ALP、GGT 均具有统计学差异($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组患者一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

资料	肝癌组($n=32$)	肝炎组($n=31$)	肝硬化组($n=27$)	对照组($n=35$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	54.83 ± 7.49	55.10 ± 8.15*	53.43 ± 7.58#	52.35 ± 7.31** Δ	0.930	0.429
性别					3.057	0.383
男	23(71.88)	16(51.61)	18(66.67)	21(60.00)		
女	9(28.12)	15(48.39)	9(33.33)	14(40.00)		
乙肝病程(年)	6.63 ± 1.37	5.38 ± 1.28*	6.97 ± 1.74#	-	9.824	<0.001
血常规						
RBC($\times 10^{12}/L$)	4.38 ± 0.94	4.67 ± 0.74	4.15 ± 0.28#	4.86 ± 0.36* Δ	7.248	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	5.17 ± 1.44	5.61 ± 0.94	4.62 ± 1.24#	6.59 ± 1.43** Δ	13.277	<0.001
PLT($\times 10^9/L$)	137.25 ± 39.71	175.19 ± 56.15*	85.89 ± 24.08**#	205.75 ± 46.12** Δ	42.246	<0.001
生化指标						
AST(U/L)	81.93 ± 12.53	92.86 ± 20.47*	83.39 ± 16.22	26.19 ± 2.36** Δ	152.842	<0.001
ALT(U/L)	59.17 ± 12.40	168.97 ± 46.48*	119.36 ± 23.95**#	27.14 ± 4.53** Δ	182.416	<0.001
ALB(g/L)	34.91 ± 1.93	39.07 ± 1.30*	32.28 ± 3.15**#	46.75 ± 2.18** Δ	264.750	<0.001
GLO(g/L)	34.91 ± 2.62	32.44 ± 7.31	34.25 ± 6.72	28.97 ± 4.13* Δ	7.963	<0.001
DBIL($\mu\text{mol}/L$)	35.37 ± 9.88	75.65 ± 15.79*	32.41 ± 13.52#	3.31 ± 0.92** Δ	228.196	<0.001
ALP(U/L)	182.35 ± 38.51	108.59 ± 26.42*	141.64 ± 27.17**#	61.08 ± 11.56** Δ	116.737	<0.001
GGT(U/L)	96.62 ± 21.59	88.41 ± 14.02	112.40 ± 20.39**#	42.06 ± 9.48** Δ	104.729	<0.001
乙肝家族史	9(28.12)	8(25.81)	8(29.63)	1(2.86)** Δ	9.632	0.008

* $P < 0.05$,与肝癌组比较;# $P < 0.05$,与肝炎组比较; $\Delta P < 0.05$,与肝硬化组比较。RBC:红细胞;WBC:白细胞;PLT:血小板;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;ALT:谷丙转氨酶;ALB:白蛋白;GLO:球蛋白;DBIL:结合胆红素;ALP:碱性磷酸酶;GGT: γ -谷氨酰转氨酶。

2.2 各组血清血清 CA153、AFP、Ferr 水平比较

各组患者组间血清 CA153、AFP、Ferr 水平差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中与肝癌组比较, 肝炎组、肝硬化组和对组血清 CA153、AFP、Ferr 降低 ($P < 0.05$), 与肝炎组比较, 肝硬化组、肝炎组血清 CA153、AFP、Ferr 水平升高 ($P < 0.05$), 对照组各指标水平均降低 ($P < 0.05$), 与肝硬化组比较对照组各指标水平均降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 CA153、AFP、Ferr 水平与乙肝病理阶段、肝功能指标的相关性

血清 CA153、AFP、Ferr 水平与慢性肝炎、乙肝肝硬化及乙肝相关原发性肝癌阶段的 AST、ALT、GLO、DBIL、ALP、GGT 呈正相关 ($P < 0.05$), 与 ALB 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 CA153、AFP、Ferr 与肝癌患者临床病理特征分析

32 例肝癌患者中, 血清 CA153、AFP、Ferr 水平与患者年龄无相关性 ($P > 0.05$), 且随着肿瘤分期、Child-Pugh 分级提升而升高 ($P < 0.05$), 肿瘤数量为 1~2 个的患者血清 CA153、AFP、Ferr 水平分低于肿瘤数量 ≥ 3 个的患者 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 CA153、AFP、Ferr 与肝癌相关性

血清 CA153、AFP、Ferr 均为影响肝癌的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

续表 3

指标	CA153		AFP		FERRITIN	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
GLO	0.52	<0.05	0.71	<0.05	0.69	<0.05
DBIL	0.55	<0.05	0.77	<0.05	0.53	<0.05
ALP	0.95	<0.05	0.76	<0.05	0.76	<0.05
GGT	0.82	<0.05	0.59	<0.05	0.77	<0.05
肝癌组						
AST	0.92	<0.05	0.82	<0.05	0.55	<0.05
ALT	0.55	<0.05	0.55	<0.05	0.72	<0.05
ALB	-0.73	<0.05	-0.67	<0.05	-0.74	<0.05
GLO	0.75	<0.05	0.91	<0.05	0.65	<0.05
DBIL	0.74	<0.05	0.71	<0.05	0.96	<0.05
ALP	0.51	<0.05	0.74	<0.05	0.95	<0.05
GGT	0.61	<0.05	0.88	<0.05	0.68	<0.05

表 4 血清 CA153、AFP、Ferr 与肝癌患者 ($n = 32$) 临床病理特征分析 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	例数	CA153 (U/mL)	AFP (ng/mL)	FERRITIN (ng/mL)
年龄 (岁)				
>55	18	185.12 ± 10.21	118.64 ± 9.37	316.97 ± 62.82
≤55	14	191.69 ± 8.75	124.85 ± 8.64	301.19 ± 54.18
t 值		1.620	1.923	0.748
P 值		0.116	0.064	0.461
肿瘤分期				
I, II	14	149.94 ± 8.99	97.56 ± 6.75	245.90 ± 31.07
III, IV	18	217.57 ± 12.68	139.87 ± 11.17	359.98 ± 46.74
t 值		16.899	12.485	7.866
P 值		<0.001	<0.001	<0.001
Child-Pugh 分级				
A 级	14	178.26 ± 10.34	94.51 ± 5.37	267.18 ± 17.97
B 级	13	217.04 ± 23.13	128.63 ± 8.21	325.62 ± 19.48
C 级	5	275.78 ± 19.23	177.65 ± 9.72	389.73 ± 12.65
t 值		56.766	247.196	93.601
P 值		<0.001	<0.001	<0.001
肿瘤个数				
1~2	19	165.92 ± 18.95	106.59 ± 5.73	273.61 ± 21.98
≥3	13	213.01 ± 23.73	142.94 ± 6.85	363.35 ± 17.23
t 值		6.232	16.283	12.334
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 5 血清 CA153、AFP、Ferr 与肝癌的关系

因素	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	P 值	95% CI
CA153	0.738	0.286	6.659	2.092	0.010	1.194 ~ 3.664
AFP	0.964	0.478	4.067	2.622	0.044	1.027 ~ 6.692
FERRITIN	0.805	0.328	6.023	2.237	0.015	1.176 ~ 4.254

3 讨论

肝癌在早期发现并手术切除后, 5 年生存率超过 70%, 若是中晚期发现, 降至 12%^[6], 因此早期诊断和检测对于提高肝癌患者生存率十分必要。目前主要的诊断方法是超声检查, 具有非侵入性、无辐射、广泛可用和较高的成本效益, 但对于肝癌的早期, 其敏感性和特异性仍有待提高。血清学检查是临床上最常用的检查手段, 具有快捷、便利、操作简

表 2 各组患者血清 CA153、AFP、Ferr 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CA153 (IU/mL)	AFP (IU/mL)	FERRITIN (ng/mL)
肝癌组 ($n = 32$)	187.99 ± 41.19	121.36 ± 16.33	310.07 ± 79.52
肝炎组 ($n = 31$)	8.06 ± 1.59*	4.92 ± 1.35*	176.26 ± 43.81*
肝硬化组 ($n = 27$)	18.50 ± 2.85**	12.03 ± 2.48**	203.15 ± 30.54**
健康对照组 ($n = 35$)	7.31 ± 1.36** Δ	1.63 ± 0.52** Δ	124.81 ± 17.79** Δ
F 值	571.096	1476.311	84.246
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与肝癌组比较; # $P < 0.05$, 与肝炎组比较; $\Delta P < 0.05$, 与肝硬化组比较。

表 3 血清 CA153、AFP、Ferr 水平与乙肝肝病患者病理阶段、肝功能指标的相关性分析

指标	CA153		AFP		FERRITIN	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
乙肝组						
AST	0.83	<0.05	0.83	<0.05	0.91	<0.05
ALT	0.75	<0.05	0.78	<0.05	0.91	<0.05
ALB	-0.72	<0.05	-0.61	<0.05	-0.53	<0.05
GLO	0.56	<0.05	0.63	<0.05	0.76	<0.05
DBIL	0.89	<0.05	0.89	<0.05	0.81	<0.05
ALP	0.57	<0.05	0.80	<0.05	0.69	<0.05
GGT	0.83	<0.05	0.74	<0.05	0.73	<0.05
肝硬化组						
AST	0.91	<0.05	0.85	<0.05	0.60	<0.05
ALT	0.55	<0.05	0.91	<0.05	0.57	<0.05
ALB	-0.63	<0.05	-0.64	<0.05	-0.77	<0.05

单等优点,因此确定更多的肝癌的血清标志物有利于早期监测和筛查。

本研究发现,肝癌患者血清 CA153、AFP、Ferr 水平高于乙肝、乙肝肝硬化患者。MUC-1 是一种由 MUC1 基因编码的跨膜糖蛋白,在几乎所有的上皮细胞中均有表达,CA153 是 MUC-1 的可溶形式,是目前公认的乳腺癌诊断和预后的血清生物标志物之一,但其特异性不高,在许多恶性肿瘤以及良性疾病中均发现其水平升高^[7]。铁是细胞新陈代谢、复制和生长的必要元素,机体内过量铁会通过芬顿反应催化氧化反应,产生高活性高毒性的羟基自由基,与肝癌高风险相关^[8-9]。肝细胞可合成大量铁蛋白和转铁蛋白,前者可通过亚基可与多达 4 500 个铁原子结合,进而储存铁,后者则可吸收血浆中的铁,之后肝脏再通过 FPN 调节机体铁稳态^[10]。AFP 是临床用于肝癌筛查、早期诊断、治疗效果和预后评估最广泛的生物标志物。血清 CA153 水平与许多不同类型的疾病相关,Li 等^[11]发现 CA153 水平适合作为多种恶性肿瘤的生物标志物,张泽亮等^[12]发现 AFP 可通过激活 STAT3 蛋白促进肝癌细胞增殖并分泌 AFP^[13],均与本研究结果一致,表明血清 CA153、AFP、Ferr 水平升高与肝癌相关,可用于与乙肝、乙肝肝硬化的鉴别诊断。

本研究中,不同乙肝病情阶段患者各项血清肝功能指标不同,且血清 CA153、AFP、Ferr 与慢性乙肝、乙肝肝硬化、肝癌患者血清 AST、ALT、GLO、DBIL、ALP、GGT 呈正相关,与 ALB 呈负相关。肝功能各项指标在不同乙肝病情阶段患者中水平不一,因此对鉴别诊断具有一定的辅助价值。近期报道^[14]表明 AFP 为阴性的肝癌患者的 GGT 水平、AST/ALT 和 GGT/ALT 比值与 AFP 为阳性的患者比较无明显差异,与本研究结果不同,这可能由于本研究样本量较小,仍需扩大研究样本以获得更加准确的结果。

本研究还发现血清 CA153、AFP、Ferr 水平与年龄无相关性,在肿瘤数量较多的患者中显著提升,且会随着肿瘤分期、Child-Pugh 分级提升而升高,且血清 CA153、AFP、Ferr 水平均为肝癌的影响因素,与既往研究^[15-16]结果类似,表明血清 CA153、AFP、FERRITIN 水平对肝癌诊断、分级以及预后判断具有重要参考价值。

综上,肝癌患者血清 CA153、AFP、Ferr 水平较高,与肝功能指标、肿瘤分期、Child-Pugh 分级和肿

瘤数量相关,可作为肝癌诊断、分级以及预后判断的参考指标。

参考文献

- [1] Seale KN, Tkaczuk KHR. Circulating Biomarkers in Breast Cancer [J]. *Clinical Breast Cancer*, 2022, 22(3): e319 - e331.
- [2] Wang W, Wei C. Advances in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Genes & Diseases*, 2020, 7(3): 308 - 319.
- [3] Bian Z, Hann HW, Ye Z, *et al.* Ferritin level prospectively predicts hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *Oncology Letters*, 2018, 16(3): 3499 - 3508.
- [4] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(12): 1941 - 1960.
- [5] 国家卫生和计划生育委员会办公厅. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(7): 705 - 720.
- [6] 赵首捷, 杨振宇, 雷世雄, 等. Child-Pugh 评分和 ALBI 分级对 BCLC-B 期肝癌生存预后预测价值比较 [J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2021, 10(1): 38 - 42.
- [7] Vylet'al P, Kidd K, Ainsworth HC, *et al.* Plasma Mucin-1 (CA15-3) levels in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to MUC1 mutations [J]. *American Journal of Nephrology*, 2021, 52(5): 378 - 387.
- [8] Recalcati S, Correnti M, Gammella E, *et al.* Iron metabolism in liver cancer stem Cells [J]. *Front in Oncology*, 2019, 9: 149.
- [9] 赵静媛, 李文, 陈展洪, 等. 血清铁蛋白与原发肝癌预后的相关性分析 [J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2021, 10(3): 318 - 321.
- [10] Vogt AS, Arsiwala T, Mohsen M, *et al.* On iron metabolism and its regulation [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(9): 4591.
- [11] Li X, Xu Y, Zhang L. Serum CA153 as biomarker for cancer and noncancer diseases [J]. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2019, 162: 265 - 276.
- [12] 张泽亮, 王黎明, 任龙飞, 等. AFP 通过激活 STAT3 的磷酸化促进肝癌细胞的增殖 [J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(10): 796 - 800.
- [13] Wang J, Zhang P, Liao J, *et al.* Association of α -fetoprotein levels with liver stiffness measurement in outpatients with chronic hepatitis B [J]. *Bioscience Reports*, 2021, 41(1): BSR20203048.
- [14] Yang JG, He XF, Huang B, *et al.* Rule of changes in serum GGT levels and GGT/ALT and AST/ALT ratios in primary hepatic carcinoma patients with different AFP levels [J]. *Cancer Biomarkers*, 2018, 21(4): 743 - 746.
- [15] 裴建华. 血清甲胎蛋白、癌胚抗原、CA153、CA199 联合检测在肝癌诊断中的应用价值 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2020, 38(10): 29 - 32.
- [16] 马智星, 农清清, 赵惠柳, 等. 4 项生化指标联合检测在原发性肝癌诊断中的应用 [J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(2): 235 - 239.

(收稿日期: 2022 - 04 - 01

修回日期: 2022 - 05 - 13)