

血清AFP联合GP73在原发性肝癌的诊断中的意义

聂庆东¹, 黄鹤¹, 李艳君² (1. 清华大学医院 检验科, 北京 100084; 2. 海军总医院 检验科, 北京 100048)

摘要: 目的 探讨甲胎蛋白(AFP)和高尔基体糖蛋白-73(GP73)在原发性肝癌患者和健康者血清中的水平及其诊断价值。方法 回顾性分析原发性肝癌患者的类型及可能的危险因素, 采用电化学发光法及酶联免疫法(ELISA)分别对37例肝癌患者和38例健康体验者进行血清AFP及GP73的含量检测, 分析AFP、GP73及AFP + GP73在肝癌诊断中的敏感性和特异性。结果 37例原发性肝癌患者中, 34例(91.89%)为肝细胞癌, 28例(75.68%)有病毒性肝炎病史。肝癌患者血清中AFP和GP73的含量分别为(418.31 ± 189.93) ng/ml和(252.03 ± 238.34) ng/ml, 显著高于对照组的(16.28 ± 9.39) ng/ml和(34.03 ± 22.67) ng/ml, 均 $P < 0.01$ 。AFP和GP73联合检测肝癌的敏感性及特异性可达86.49%和84.20%, 与单项检测相比, 可明显提高诊断的准确性。结论 血清中AFP及GP73含量是原发性肝癌发生、发展的重要检测指标, 二者联合检测对肝癌患者诊断具有重要意义。

关键词: 肝肿瘤; 甲胎蛋白; 糖蛋白类

Diagnosis value of Golgi protein 73 combined with alpha-fetoprotein on primary hepatic cancer

NIE Qing-dong¹, HUANG He¹, LI Yan-jun² (1. Department of Clinical Laboratory, Tsinghua University Hospital, Beijing 100084, China; 2. Department of Clinical Laboratory, PLA Navy General Hospital, Beijing 100048, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of alpha-fetoprotein (AFP) and Golgi protein 73 (GP73) in serum of patients with primary hepatic cancer (PHC) and healthy people, and analyze their clinical significance. **Methods** Retrospective analysis of classification and possible risk factors were performed in PHC patients. Serum AFP and GP73 levels of 37 PHC patients and 38 healthy people were detected by electrochemiluminescence and ELISA. The sensitivity and specificity of serum AFP, GP73 and AFP + GP73 in diagnosis of PHC were analyzed. **Results** In PHC patients, there were 91.89% (34/37) of HCC patients, and 75.68% (28/37) PHC patients had a viral hepatitis history. The serum levels of AFP and GP73 in PHC patients [(418.31 ± 189.93) ng/ml, (252.03 ± 238.34) ng/ml] were significantly higher than that in healthy people [(16.28 ± 9.39) ng/ml, (34.03 ± 22.67) ng/ml] (all $P < 0.01$). The sensitivity and specificity value of AFP combined with GP73 reached 86.49% and 84.20%, respectively. Compared with AFP and GP73 alone, AFP combined with GP73 had higher diagnosis accuracy on PHC. **Conclusions** Serum levels of AFP and GP73 were important factors for PHC genesis and development. AFP combined with GP73 detection has important significance for PHC diagnosis and prognosis estimation.

Key words: Liver neoplasms; Alpha-fetoproteins; Glycoproteins

原发性肝癌(primary hepatic cancer, PHC)是世界范围内常见的恶性肿瘤之一, 其中以肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)最为常见, 约占PHC的90%~95%。我国HCC的发病率约

是欧美地区的10倍以上, HCC在全球癌症病死率中居第三位, 并呈逐年增高的趋势^[1]。HCC早期临床症状及体征不明显, 大多数患者就诊时已为中晚期, 故疗效并不理想且治愈率低。目前临床上主要应用甲胎蛋白(AFP)结合影像学及病理学检查进行HCC的诊断, 但AFP在HCC早期诊断中的

特异性及敏感度不够理想。新近发现高尔基体糖蛋白-73 (GP73) 在HCC早期诊断中比AFP具有更高的特异性及敏感度^[2,3]。本研究通过对肝癌患者血清中AFP和GP73含量进行检测, 分析二者联合检测在肝癌中的诊断意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2008年7月至2011年6月于本院就诊的PHC患者(肝癌组)及健康体检者(对照组)共75例。肝癌组(37例)包括男性23例, 女性14例, 年龄23~79岁, 均经超声、CT及病理诊断确诊。对照组(38例)包括男性24例, 女性14例, 年龄25~76岁。入组人员均签署知情同意书。

1.2 方法 采集入组人员空腹肘静脉血, 凝集2小时的血液标本经离心后分离血清, 置于-80℃冰箱, 集中检测。血清AFP测定采用瑞士罗氏公司Cobas6000全自动生化免疫分析仪, 试剂盒为仪器原配套试剂。正常参考值CEA < 25 ng/ml。血清GP73检测使用北京热景生物技术有限公司提供的商品化酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒, 试剂线性范围为0~250 ng/ml, 对血清GP73 > 250 ng/ml的样本, 使用配套稀释液手工稀释后再进行检测。按照说明书的操作进行检测, 根据标准曲线来计算GP73的含量。

1.3 统计学处理 采用SPSS 16.0软件进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 均数间比较采用 t 检

验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PHC患者的种类及相关危险因素 37例PHC患者中34例是肝细胞癌, 占91.89%; 胆管上皮癌仅有3例, 占8.11%。而在患者的相关危险因素调查中, 约3/4患者有病毒性肝炎病史, 占75.68%, 其他因素依次为不良饮酒、癌症家族史及糖尿病等。7例有癌症家族史的患者中, 有6例并发病毒性肝炎; 8例有饮酒习惯的患者中, 有4例也伴发病毒性肝炎, 见表1。

2.2 血清中AFP和GP73的含量 用电化学发光法及酶联免疫法(ELISA)检测肝癌组和对照组患者血清中AFP和GP73水平。所有样本均可检测到GP73的表达, 对照组为(34.03 ± 22.67) ng/ml, 肝癌组含量为(252.03 ± 238.34) ng/ml。对照组AFP表达水平平均值为(16.28 ± 9.39) ng/ml, 肝癌组均值为(418.31 ± 189.93) ng/ml。统计分析发现肝癌组的AFP和GP73水平较对照组的含量均明显升高, P 均< 0.01, 见表2。

2.3 单独及联合AFP和GP73在肝癌诊断中的敏感性 & 特异性比较 37例肝癌患者中, AFP敏感性 & 特异性相对较低, 仅为54.05%和78.94%。相比之下, GP73的特异性要高出很多, 可达89.47%, 同时也提高了诊断的敏感性(70.27%)。将AFP及GP73联合检测后发现, 肝癌的诊断敏感性可达

表 1 37例PHC患者的癌症类型及危险因素

特点		例数	百分比 (%)
癌症类型	肝细胞癌	34	91.89
	胆管上皮癌	3	8.11
危险因素	病毒性肝炎	28	75.68
	糖尿病	2	5.41
	家族癌症史	7	18.92
	不良饮酒	8	21.62
	其他	2	5.41

表 2 血清中AFP和GP73水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

	AFP (ng/ml)	GP73 (ng/ml)
肝癌组 (n = 37)	418.31 ± 189.93 ^a	252.03 ± 238.34 ^a
对照组 (n = 38)	16.28 ± 9.39	34.03 ± 22.67

注: ^a与对照组比较, $P < 0.01$

86.49%，显著高于AFP和GP73单独检测的结果，同时特异性亦能保持在84.20%。结果提示AFP和GP73联合检测可显著提高肝癌诊断的准确率，见图1。

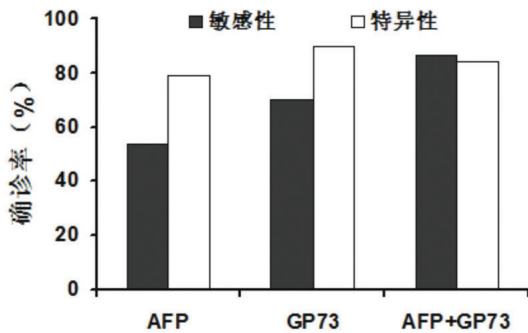


图1 单独及联合AFP和GP73的敏感性及其特异性对比

3 讨论

肝癌早期诊断和治疗监控是提高疗效的最有效手段，而肝癌的发生是多步骤的过程，这些步骤反映了遗传变异，正是这些变异推动了正常细胞逐步向恶性衍生的转化^[4]，所以单一检测靶点未能较好的反映肿瘤的发生发展过程。本研究对肝癌标志物AFP和GP73进行检测，发现两者均对肝癌有一定的诊断价值，而联合检测更有助于提高诊断准确率。

肝癌的诱发因素很多，乙型、丙型肝炎病毒感染的流行性病学调查资料已显示肝炎病毒感染与肝癌的发生有着密切的关系^[5]。本研究发现，肝癌患者中有多达75.68%的患者有病毒性肝炎病史。因此，肝炎患者应视为高危人群，需尽量控制病情延缓或阻止其向肝癌方向发展。

肿瘤标志物是指在肿瘤发生和增生过程中，由肿瘤细胞生物合成、释放或是肿瘤与宿主相互作用而产生的一类物质，这类物质可在细胞、组织或体液中出现，反映肿瘤的存在与生长。AFP是一种糖原蛋白，在哺乳动物的胚胎期由肝脏实质细胞和卵黄囊细胞合成。出生后不久AFP的含量迅速降低，以后完全被白蛋白替代。目前，AFP仍作为肝癌诊断首选的肿瘤标志物，但其特异性和敏感性较差。本研究发现AFP在本院肝癌患者诊断中

的敏感性和特异性分别仅为54.05%和78.94%，敏感性较低的可能原因为AFP仅在细胞周期某一时期合成，且肝癌细胞本身存在合成与不合成AFP的两种细胞成分，当肝细胞发生癌变时，可合成AFP的肝癌细胞在特定细胞周期时由于低甲基化作用使AFP的基因表达开放，则表现为AFP阳性的肝癌，因此，AFP成为诊断肝癌的肿瘤标志物；而当AFP基因表达调控停止在转录后翻译前期时，则表现为血清AFP阴性的肝癌，其低值有可能表达为阴性，在一定程度上影响了其在肝癌诊断中的临床实用性^[6]。

近年来随着基因技术及蛋白质组学的飞速发展，使一些新的肿瘤标记物的发现成为了可能。2007年《Nature》上报导了一种新发现的高尔基体跨膜糖蛋白GP73，这种蛋白的上调可能与肝癌有着非常密切的关系^[7]。GP73主要表达于人类多种组织的上皮细胞，正常肝脏组织表达甚微，但在发生病变的肝细胞中表达上调。Marrero等对352例血清标本行蛋白质印迹技术分析，证实HCC患者血清GP73水平显著高于肝硬化者，其早期发现HCC的敏感度较AFP显著升高，提示GP73可能成为一种有潜在价值的HCC标记物^[2]。本研究还发现，GP73可明显区分癌症患者和健康人群，可作为潜在的肿瘤标记物，与AFP相比，其敏感度和特异性更高。GP73末端有一个螺旋结构区域，可作为同型或异性蛋白相互作用的位点，与膜泡运输蛋白的黏附、结合及转运功能相关^[8]。此外，GP73的表达可能与维持高尔基体结构的完整性相关，而细胞器的改变与人类癌症发生关系密切，如细胞核和线粒体正常的生化功能、结构组成的破坏，反映了癌细胞在基因组和微环境上的改变，以适应癌细胞的代谢需求^[9]。GP73蛋白的发现及其在肿瘤中表达的改变为肿瘤研究拓展了新的方向，但其分泌机制及具体的生化功能仍不明确。相关研究提示GP73在肝癌组织表达的上调可能与肝细胞损伤诱发应激反应及慢性肝脏组织的重构和纤维化有关系^[10]。

本研究结果显示，肝癌患者联合检测血清AFP和GP73可以明显提高诊断敏感度，其对肝癌的诊断敏感性和特异性可达到86.49%和84.20%。从

以上结果可以看出联合两个或多个指标检测能减少对肿瘤患者的漏诊,尤其是对于癌症的早期诊断。因此,AFP联合GP73检测可以为临床诊断提供参考,针对疑似肝癌的患者,建议同时检测血清AFP与GP73水平以提高检出率,更好的指导临床工作。

参考文献

[1] 任正刚,林芷英,陈灏珠主编.实用内科学[M].第12版.北京:人民卫生出版社,2006.9.

[2] Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O, et al. GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2005,43:1007-1012.

[3] 赛文莉,姚登福.高尔基体糖蛋白-73异常表达与肝癌诊断[J].胃肠病学和肝病杂志,2011,20:8-10.

[4] 宋婕,李官成.肝癌相关肿瘤标志物研究新进展[J].国际病

理科学与临床杂志,2011,31:54-58.

[5] 许海生,李琳.丙型、乙型肝炎病毒感染与肝癌的相关性研究[J].中国实用医药,2009,4:71-72.

[6] 李利军,李新丰,王高雄.GP73联合AFP、VEGF检测对原发性肝癌的诊断价值[J].世界华人消化杂志,2009,17:3056-3060.

[7] Willyard C. Researchers look for 'sweet' method to diagnose cancer[J]. Nat Med,2007,13:1267.

[8] Kladney RD, Cui X, Bulla GA, et al. Expression of GP73, a resident Golgi membrane protein, in viral and nonviral liver disease[J]. Hepatology,2002,35:1431-1440.

[9] Wei S, Dunn TA, Isaacs WB, et al. GOLPH2 and MYO6: putative prostate cancer markers localized to the Golgi apparatus[J]. Prostate,2008,68:1387-1395.

[10] Iftikhar R, Kladney RD, Havlioglu N, et al. Disease- and cell-specific expression of GP73 in human liver disease[J]. Am J Gastroenterol,2004,99:1087-1095.

收稿日期: 2011-10-16

•消息•

《医学参考报·感染病学频道》2012年征稿启事

《医学参考报·感染病学频道》的办刊宗旨为全面快速报道全球感染病学信息资讯,搭建与全球医学信息同步交流的平台,为广大感染病工作者提供国内外最新的发展动态和信息支持,为广大感染病患者提供最新的诊疗资讯。

《医学参考报·感染病学频道》每月出版1期,为8开8版。具体版块设置如下:

- 1头版——重大选题(新闻)报道:感染领域重大的研究(新闻)报道
- 2版——热点聚焦:感染领域最新报道
- 3版——基础研究:传染病病原学,病原生物学研究进展及现状
- 4版——科普讲坛:感染病学相关的科普知识及患者教育
- 5版——科普讲坛:感染病学相关的科普知识及患者教育
- 6版——临床研究:近期新的临床试验、新技术、新方法报道
- 7版——预防控制:常见及突发传染病的预防控制,临床相关诊断标准、方案、指南政策的解读
- 8版——综合报道:与感染相关的综合新闻

来稿要求符合以上各版内容,具有科学性,新颖性,科普性,具体格式如下:

甲型H1N1流感病毒关键突变位点被发现

【据《杂志名称》2009年12月15日报道】题:流感病毒复制多聚酶的适应策略(作者XXXX等)

美国加利福尼亚大学XXX等最近发表文章,报道了一个对甲型H1N1流感病毒跨物种传播起关键作用的突变位点。

(XXX 报道)

欢迎投稿,欢迎征订。

电话: 010-84322058

网址: <http://www.j-ditan.com>