

血清 3 项肿瘤标志物联合检测在原发性肝癌诊断中的意义

赵小云,尚守亮(江苏省盐城市滨海县中医院检验科 224500)

【摘要】 目的 探讨血清 a-l-岩藻糖苷酶(AFU)、高尔基体糖蛋白 73(GP73)和甲胎蛋白(AFP)在原发性肝癌(PHC)诊断中的临床意义。**方法** 采用化学比色速率法、酶联免疫吸附试验和直接化学发光法测定 32 例 PHC 患者、42 例肝良性疾病患者、50 例健康对照者血清 AFU、GP73 和 AFP 水平,并进行比较。**结果** PHC 组患者血清 AFU、GP73、AFP 水平 $[(789.4 \pm 475.2) \text{ mol/L}, (205.5 \pm 50.8) \mu\text{g/L}, (977.3 \pm 637.4) \text{ ng/mL}]$ 高于肝良性疾病组 $[(378.3 \pm 127.9) \text{ mol/L}, (77.5 \pm 28.9) \mu\text{g/L}, (6.09 \pm 1.57) \text{ ng/mL}]$ 和健康对照组 $[(347.8 \pm 119.6) \text{ mol/L}, (33.5 \pm 7.5) \mu\text{g/L}, (4.17 \pm 1.26) \text{ ng/mL}]$,差异有统计学意义($P < 0.01$)。以血清 AFU、GP73、AFP 水平为指标,检测 PHC 患者的敏感性、特异性分别为 75.1%、73.4%、62.2%;86.8%、67.5%、97.8%,3 项联合检测的敏感性、特异性分别为 93.4%、85.4%。**结论** 3 项指标联合检测,可显著增加阳性检出率,有助于 PHC 的诊断、病情变化判别及治疗效果观察。

【关键词】 血清 a-l-岩藻糖苷酶; 高尔基体糖蛋白; 甲胎蛋白; 原发性肝癌; 联合检测

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.24.014 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)24-3279-02

Serum a-l-glycosidase, golgi glycoprotein 73 and alpha-fetoprotein combined detection in the diagnosis of primary liver cancer ZHAO Xiao-yun, SHANG Shou-liang (Department of Clinical Laboratory, Hospital of Traditional Chinese Medicine, Binhai, Jiangsu 224500, China)

【Abstract】 Objective To investigate serum a-l-glycosidase(AFU), golgi glycoprotein 73(GP73) and alpha-fetoprotein(AFP) in the diagnosis of primary hepatic carcinoma(PHC) clinical significance. **Methods** The rate of chemical colorimetric method, method of enzyme-linked immune adsorbent (ELISA) and direct chemiluminescence method were used to detect serum AFU, GP73 and AFP level in 38 patients with PHC, 42 patients with benign liver diseases and 50 cases in normal control group, then compared the datas in the three groups. **Results** Serum AFU, GP73, AFP level of PHC patients $[(789.4 \pm 475.2) \text{ mol/L}, (205.5 \pm 50.8) \mu\text{g/L}, (977.3 \pm 637.4) \text{ ng/mL}]$, were higher than those in the liver benign disease group $[(378.3 \pm 127.9) \text{ mol/L}, (77.5 \pm 28.9) \mu\text{g/L}, (6.09 \pm 1.57) \text{ ng/mL}]$ and the normal control group $[(347.8 \pm 119.6) \text{ mol/L}, (33.5 \pm 7.5) \mu\text{g/L}, (4.17 \pm 1.26) \text{ ng/mL}]$, the difference was statistically significant($P < 0.01$). The sensitivity and specificity of serum AFU, GP73, AFP levels as indicators to detect PHC were 75.1%, 73.4%, 62.2%; 86.8%, 67.5%, 97.8%, the sensitivity and specificity of the united three test were 93.4%, 85.4% respectively. **Conclusion** The united three test can increase the rate of positive detection, which is beneficial to diagnosis of PHC, discriminate course of the disease, and observe the effect of treatment.

【Key words】 serum a-l-glycosidase; golgi glycoprotein; alpha-fetoprotein; primary hepatic carcinoma; combined detection

原发性肝癌(PHC)是危害人类健康的恶性肿瘤之一。甲胎蛋白(AFP)是一个单一的糖蛋白多肽链,可作为诊断 PHC 的血清学指标^[1]。据报道并非所有肝癌患者的肝细胞都分泌 AFP,在临床上极易漏诊^[2-3]。因此,寻找新的肿瘤标志物来辅助诊断 PHC 有重要意义。a-l-岩藻糖苷酶(AFU)和高尔基体糖蛋白 73(GP73)是近期发现的与 PHC 关系密切的新的肿瘤标志物^[4]。本文通过联合检测 AFU、GP73 和 AFP 的血清水平,探讨它们在 PHC 诊断和治疗中的应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 PHC 组 32 例,年龄 27~77 岁,平均 (53.5 ± 5.2) 岁,均为 2010 年 4 月至 2012 年 4 月本院的住院和门诊的患者,经过病理、超声、CT 等综合检查证实。肝硬化组 42 例,年龄 25~65 岁,平均 (44.2 ± 7.6) 岁,为本院同期住院和门诊患者,经诊断排除有肝占位病变。健康对照组 50 例,年龄 21~62 岁,平均 (43.3 ± 9.6) 岁,为本院同期健康体检者。

1.2 方法 所有受试者均于清晨空腹抽取静脉血 3 mL,分离血清后置-20℃保存备用。血清 GP73 测定采用酶联免疫吸附试验(ELISA),试剂盒购自北京热景公司,测量仪器为雷杜 RT-6000 酶标自动分析仪和山东高密 GF-W2000 洗板机,Log-logit 双对数自动拟合曲线并打印结果。血清 AFU 测定采用化学比色速率法,试剂盒由上海执诚提供,测量仪器为东芝 TBA-120FR。AFP 测定采用化学发光免疫分析法,测量仪器为 Snibe-MAGLUMI1000 化学发光分析仪及配套试剂。所有试验均由专人严格按说明书进行操作。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 10.0 统计软件进行分析,数据经多次重复测定,多组间均值比较采用单因素方差分析。在单因素方差分析中所有变量以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 AFU、GP73 和 AFP 水平比较 见表 1。

2.2 血清肿瘤标志物评价 见表 2。由表 2 可见,AFU、

GP73、AFP 联合检测敏感性明显高于三者单独检测。

表 1 各组血清 AFU、GP73 和 AFP 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	AFU(mol/L)	GP73(μ g/L)	AFP(ng/mL)
PHC 组	32	789.4 $\pm$ 475.2	205.5 $\pm$ 50.8	977.30 $\pm$ 637.40
肝硬化组	42	378.3 $\pm$ 127.9*	77.5 $\pm$ 28.9*	6.09 $\pm$ 1.57*
健康对照组	50	347.8 $\pm$ 119.6*	33.5 $\pm$ 7.5*	4.17 $\pm$ 1.26*

注:与 PHC 组比较,**P*<0.01。

表 2 血清 AFU、GP73 和 AFP 的敏感性和特异性比较(%)				
评价指标	AFU	GP73	AFP	AFU+GP73+AFP
敏感性	75.1	73.4	62.2	93.4
特异性	86.8	67.5	97.8	85.4

3 讨 论

3.1 PHC 是恶性肿瘤之一,病死率高,主要发病地区为亚洲和非洲。AFP 的检测经过多年的实践和总结得到临床认识和熟知,并成为应用最广、价值最高的早期诊断指标。据报道有 30% 的 PHC 患者出现低表达 AFP,同时肝良性疾病患者有时也出现 AFP 的高表达,给 PHC 的诊断带来一定困难^[5]。

3.2 AFU 是一种广泛存在于肝、胰、肾等组织活性较高溶酶体酸性水解酶。据报道,AFU 对 PHC 的诊断具有较高的灵敏性和特异性,AFU 作为一项新的肿瘤标志物在临床诊断和治疗中逐步得到应用。PHC 患者中,特别是在 AFP 阴性时,AFU 常有升高,临床上建议联合检测,有助于提高 PHC 的诊断率。据文献报道,AFU 诊断 PHC 敏感性达 75%~90%,特异性 79%~90%(与本文实验结果一致),尤其对于 AFP 阴性肝癌 AFU 阳性率为 76.1%,小细胞肝癌阳性率也达到 70.8%,转移性肝癌阳性率小到 20.0%。

3.3 GP73 主要由胆管上皮细胞表达位于高尔基体的一种跨膜糖蛋白,相对分子质量为 7.3 $\times 10^4$,是近年来新发现的 PHC 特异性标志物^[6-8]。Block 等研究发现,在肝细胞癌中 GP73 表达异常活跃,可能是急性肝细胞损伤和慢性肝脏组织的纤维化所致。Marrero 等^[9]研究表明,对于早期 PHC 的诊断,GP73 在敏感性和特异性方面优于 AFP。据少数文献报道,GP73 对 PHC 的诊断其敏感性可达 69%,特异性可达 90%,而其异构体敏感性达 96%,特异性达 100%^[10]。

3.4 目前血清 AFP 仍是检测 PHC 常用的肿瘤标志物,但缺点是存在假阳性和假阴性。临床常见一些肝良性疾病患者 AFP 水平升高,而部分 PHC 患者 AFP 呈低水平或阴性,依靠 AFP 测定,将会使 PHC 误诊率增高。AFU、GP73 是一种新的肝肿瘤标志物,与 AFP 联合诊断 PHC,可起到优势互补的作用,尤其对 AFP 检测阴性 PHC 患者是较好的指标^[11]。

本研究结果显示,PHC 的 AFU、GP73 和 AFP 的血清水平明显高于良性肝病患者及健康对照者,AFU、GP73 和 AFP 三者联合检测敏感性显著高于三者单独检测。

总之,AFU、GP73 和 AFP 联合检测可显著提高 PHC 的诊断率,特别是对 AFP 阴性的 PHC 患者,有较重要的临床意义。

参考文献

[1] Schacherer D, Schoelmerich J, Zuber-Jerger I. The diagnostic approach to hepatocellular carcinoma[J]. Z Gastroenterol, 2007, 45(10):1067-1074.

[2] Leoni S, Piscaglia F, Righini R, et al. Management of small hepatocellular carcinoma [J]. Acta Gastroenterol Belg, 2006, 69(2):230-235.

[3] 杨沛, 陈伟, 石小平. 血清 α 岩藻糖苷酶对原发性肝癌的诊断价值[J]. 重庆医学, 2004, 33(8):1174-1175.

[4] el-Houseini ME, Mohammed MS, Elshemey WM, et al. Enhanced detection of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Control, 2005, 12(4):248-253.

[5] 廖慧钰. 血清肿瘤标志物在肝癌诊断中的应用[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(5):379-380.

[6] 郑雅娜, 左炬. 血清 AFU 与 AFP 测定对原发性肝癌的诊断价值[J]. 医学临床研究, 2006, 23(5):719-720.

[7] Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels [J]. J Clin Gastroenterol, 2000, 31(4):302-308.

[8] 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(6):1087-1095.

[9] 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(6):1007-1012.

[10] 高社军, 鹿刚, 巨英博. 高尔基体蛋白 73(GP73)在肿瘤诊断中的临床应用[J]. 中外健康文摘, 2012, 41(3):1672.

[11] Wu W, Yao DF, Yuan YM, et al. Combined serum hepatoma-specific alpha-fetoprotein and circulating alpha-fetoprotein-mRNA in diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006, 5(4):538-544.

(收稿日期:2013-05-17 修回日期:2013-08-21)

(上接第 3278 页)

[11] 宋明胜, 伍勇, 段炳南, 等. 综合重症监护病房患者呼吸机相关性肺炎的病原学和耐药性分析[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2008, 29(2):196-199.

[12] 王悦, 张鲁涛, 史利克, 等. 急诊重症监护病房 567 株病原

菌的分布特点及耐药性分析[J]. 中国全科医学, 2009, 12(10):866-869.

(收稿日期:2013-06-10 修回日期:2013-08-04)