

高尔基体蛋白 73 在原发性肝癌诊断中的价值

陈 桂, 黄德琪(江苏省兴化市第三人民医院 225700)

【摘要】 目的 探讨高尔基体蛋白 73(GP73)在诊断原发性肝癌中的临床应用价值。**方法** 选取兴化市第三人民医院 2007 年 1 月至 2012 年 12 月住院的甲胎蛋白(AFP)阳性(>10 ng/mL)患者 117 例,其中原发性肝癌患者 51 例为肝癌组,将 66 例非肝癌患者分为肝硬化组 32 例,慢性乙型肝炎组 24 例,选取同一时期排除相关肝病者 10 例为对照组。收集所有患者血清样本,采用酶联免疫吸附试验测定 GP73 含量,并作各组间水平比较。**结果** 肝癌组 GP73 水平为(117.63 ± 25.78) ng/mL,明显高于肝硬化组的(81.24 ± 18.49) ng/mL、慢性乙型肝炎组的(78.12 ± 16.01) ng/mL 和对照组的(45.49 ± 8.78) ng/mL,差异有统计学意义($P < 0.01$);GP73 诊断原发性肝癌的 ROC 曲线下面积为 0.881。**结论** GP73 可以作为原发性肝癌临床诊断的分子标志物,对临床具有辅助诊断和鉴别诊断价值。

【关键词】 原发性肝癌; 高尔基体蛋白 73; 肿瘤标志物

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.06.047 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)06-0823-01

肝癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一。早诊断、早治疗是提高肝癌患者生存率的最佳途径^[1]。甲胎蛋白(AFP)是当前诊断原发性肝癌最有价值的血清学标志物,但对慢性肝病基础上的良性病变与小肝癌的鉴别仍较困难^[2]。有文献报道高尔基体蛋白 73(GP73)有可能成为更好的肝癌诊断标记物,特别是肝癌早期诊断的血清学标记物^[3-6]。本研究以 117 例 AFP 阳性患者为研究对象,检测患者血清中 GP73 水平,以探讨其对肝癌早期诊断及鉴别诊断的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2007 年 1 月至 2012 年 12 月住院的 AFP 阳性(>10 ng/mL)患者 117 例为研究对象,其中原发性肝癌患者 51 例为肝癌组,其中男 41 例,女 10 例,年龄 35~74 岁,平均年龄 54 岁;66 例非肝癌患者,其中男 53 例,女 13 例,年龄 34~82 岁,平均年龄 58 岁,将其划分为肝硬化组 32 例,慢性乙型肝炎组 24 例;诊断均符合 2000 年中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》中病毒性肝炎诊断标准及全国肿瘤防治办公室与中国抗癌协会合编的《新编常见恶性肿瘤诊治规范》中有关原发性肝癌的诊断标准。选取同一时期排除相关肝病者 10 例为对照组。组间一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),组间具有可比性。

1.2 方法 在患者明确诊断且尚未接受介入或手术治疗前采集静脉血 2 mL,4 000 × g 离心 5 min,所有标本均无溶血、脂血,收集血清后置于 -70 °C 冰箱中保存。GP73 应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,试剂盒由上海泛柯生物科技有限公司提供,仪器为荷兰的 WellsanMK2 酶标仪,检验过程严格按试剂和仪器操作说明书进行。

1.3 统计学处理 用 SPSS13.0 统计软件对数据进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用独立样本 *t* 检验,多组间比较用方差分析,组间两两比较用 *q* 检验(SNK 法);用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 GP73 检测对肝癌诊断的敏感性、特异性、曲线下面积等指标, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 GP73 水平比较 原发性肝癌组 GP73 水平为(117.63 ± 25.78) ng/mL,明显高于肝硬化组的($81.24 \pm$

18.49) ng/mL、慢性乙型肝炎组的(78.12 ± 16.01) ng/mL 和对照组的(45.49 ± 8.78) ng/mL,差异有统计学意义($P < 0.01$)。肝硬化组、慢性乙型肝炎组血清 GP73 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肝硬化组、慢性乙型肝炎组间血清 GP73 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 ROC 曲线分析 以各组血清 GP73 水平绘制 ROC 曲线,GP73 诊断原发性肝癌的 ROC 曲线下面积为 0.881(95%的置信区间为:0.784~0.931),诊断原发性肝癌的最佳临界值为 98.11 ng/mL,敏感性为 0.88,特异性为 0.74,准确度为 80.3%,见图 1。

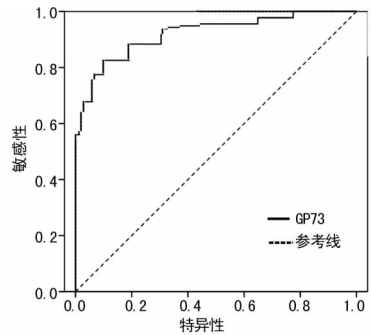


图 1 血清 GP73 含量诊断肝癌的 ROC 曲线

3 讨 论

GP73 是存在于高尔基体的一种跨膜蛋白,正常情况下,整合在高尔基体顺面膜囊上。血清中主要由胆管上皮细胞表达,肝细胞很少表达,甚至不表达,疾病状态时,GP73 可游离于胞内体及细胞表面,引起高表达,与肝病病程相关。研究表明在急慢性肝病、肝硬化以及肝癌中 GP73 呈高表达,对肝病诊断有很高的敏感度,但其特异性易受影响,单项 GP73 诊断原发性肝癌时可能会造成误诊^[7-9]。Marrero 等^[3]通过免疫印迹法发现,肝癌患者中 GP73 的表达强度高于肝硬化患者,可作为原发性肝癌早期诊断的血清标志物,并优于 AFP。朱国民等^[10]应用酶联免疫定量测定的方法检测肝癌、慢性肝炎血清中 GP73 水平,结果发现 GP73 可作为恶性肝病的独立指标,与 AFP 互补,联合检测可以更好地指导临床治疗,有关文献也证明了上述观点^[11]。

本研究发现,原发性肝癌组血清 GP73 水(下转第 825 页)

量的变化,进而可预测胎儿宫内缺氧^[5-6]。本研究中 MCA 阻力指标(S/D、RI、PI)均高于 UA 胎盘附着部、漂浮部、脐轮部指标。在本研究中有 14 例 MCA 频谱检测异常,脉冲多普勒检测时只有收缩期频谱无舒张期血流频谱或舒张期末端血流缺失。吕国荣等^[7]的研究中,亦发现系统超声检查后 MCA 舒张末端血流缺失或反向,出现这种情况可能与系统超声检查有关。其机制是:(1)系统超声检查可能刺激胎儿,导致胎儿外周动脉收缩,引起右心压力增高,使胎儿出现短暂性三尖瓣反流。(2)系统超声检查可能促发胎儿呼吸运动增加、行为状态改变及心律失常的发生,通过回心血量和胸腔内压的改变,短暂性地改变 MCA 血流动力学,导致 MCA 舒张末期血流缺失或反向^[8]。(3)短暂性脑血管收缩也可导致 MCA 舒张末期血流缺失或反向^[8]。

正常妊娠胎儿 MCA 血流各测值均随孕龄增长而呈下降趋势,说明胎儿脑血管随孕龄增长逐渐发育,管径增粗、阻力下降,胎儿脑血流量增加,血液供氧量增加。但是当胎儿出现缺血、缺氧时,脐动脉、肾动脉、腹主动脉血流阻力指标升高,而 MCA 血流阻力指标降低,流速加快,使血流量增加 2~3 倍,以保障脑的血液供应,此现象称为“脑保护效应”^[9-10]。对胎儿进行 MCA、UA 血流动力学观察,可于产前了解胎儿是否存在宫内缺氧。本研究通过对 UA 不同段的选择测量,最终确定脐轮部检测效果较佳,能准确反映胎儿血氧状态,值得临床推广使用。

参考文献

[1] 寿仕新,林纪光,陈利琼,等. 胎儿脐动脉和大脑中动脉阻力指标比值预测胎儿宫内窘迫的价值[J]. 医学影像学杂志, 2009, 19(6): 664-666.
 [2] 徐恒,黄继才. 妊娠高血压征胎儿大脑中动脉和脐动脉阻

力指标比值检测的临床价值[J]. 中国超声医学杂志, 2008, 24(11): 1033-1035.
 [3] Abramowicz JS, Sheiner E. Ultrasound of the placenta: a systematic approach[J]. Placenta, 2008, 29(3): 225-240.
 [4] 刘荷一,刘明瑜,刘姝燕,等. 脐血管解剖结构、血流参数与胎儿生长发育的关系[J]. 中华超声影像学杂志, 2003, 12(6): 38-40.
 [5] Szymański M, Szymański W, Semeńczuk M, et al. Relationship between doppler velocimetry at middle cerebral artery and umbilical artery and status of newborn after delivery[J]. Ginekol Pol, 2005, 76(9): 713-719.
 [6] 田莉,蔡春华,周鸿. 正常妊娠过程胎儿大脑中动脉、脐动脉和子宫动脉血流动力学相关性的研究[J]. 现代妇产科进展, 2011, 22(10): 824-825.
 [7] 吕国荣,赵艳春,刘金蓉,等. 产前超声检查顺序对脐动脉和大脑中动脉血流动力学的影响[J]. 中国超声医学杂志, 2011, 27(7): 653-655.
 [8] 吕国荣,李少辉,林惠通,等. 中晚期妊娠胎儿大脑中动脉舒张期反向血流的临床意义[J]. 中华超声影像学杂志, 2010, 19(2): 177-178.
 [9] 蒋云山,彭丽芳,张富娥,等. 复杂先天性心脏病胎儿脐动脉及大脑中动脉血流动力学研究[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(21): 2983-2984.
 [10] 郭义红. 胎儿大脑中动脉和脐动脉阻力指标检测在妊娠期糖尿病胎儿监测中的临床价值[J]. 中国当代医药, 2010, 17(32): 9-10.

(收稿日期:2013-08-06 修回日期:2013-10-16)

(上接第 823 页)

平明显高于其他各组($P < 0.01$),可作为原发性肝癌临床检测的有效分子标志物。ROC 曲线分析血清 GP73 水平诊断原发性肝癌的曲线下面积为 0.881,敏感性和准确性均较好,诊断效率高,与文献^[12-13]结果一致。血清 GP73 诊断原发性肝癌的最佳临界值为 98.11 ng/mL,表明 GP73 特异性不足,但也不排除随着时间的推移非肝癌可能发展为肝癌的可能,对这类患者有待进一步观察和研究。

综上所述,血清 GP73 水平检测可以作为原发性肝癌临床诊断的分子标志物,有助于提高原发性肝癌的早期诊断及鉴别诊断率。

参考文献

[1] Colombo M. Screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Liver International, 2009, 29(1): 143.
 [2] 朱桂婷,娄国强,施军平. 血清标志物在肝细胞癌诊断中的应用[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2010, 24(6): 488-490.
 [3] 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.
 [4] Ozkan H, Erdal H, Tutkak H, et al. Diagnostic and prognostic validity of Golgi protein 73 in hepatocellular carcinoma[J]. Digestion, 2011, 83(1/2): 83-88.
 [5] 石玉玲,曾兰兰,李林海,等. 高尔基体蛋白 73 及其基因检测对原发性肝癌诊断的价值[J]. 中华检验医学杂志,

2010, 33(6): 507-512.
 [6] Mao Y, Yang H, Xu H, et al. Golgi protein 73(GOLPH2) is a valuable serum marker for hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2010, 59(12): 1687-1693.
 [7] Bachert C, Fimmel C, Linstedt AD. Endosomal trafficking and proprotein convertase cleavage of cis Golgi protein GP73 produces marker for hepatocellular carcinoma[J]. Traffic, 2007, 8(10): 1415-1423.
 [8] 许文芳,费迎明,周健康,等. 血清 GP73、AFP 和 AFP-L3 联合检测在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2011, 25(4): 286-288.
 [9] 徐万菊,韩玉刚,张芊,等. 甲胎蛋白异质体与高尔基体蛋白 73 在甲胎蛋白低浓度肝细胞癌诊断中的意义[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(2): 174-176.
 [10] 朱国民,周晓庆,林长青,等. 新肝癌标志物高尔基体蛋白 GP73 在肝癌血清学诊断中的应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(15): 2350-2352.
 [11] 杨颖,木尼热·马合苏提,包永江,等. GP73 和 AFP 单项与联合诊断原发性肝癌的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(11): 1034-1037.
 [12] 毛一雷,杨华瑜,徐海峰,等. 新的肝癌血清标记物 GP73 在肝癌诊断中的初步研究[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(14): 948-951.
 [13] 刘树业,杜智,邵新华,等. 高尔基体蛋白 73 在肝癌诊断中的意义[J]. 广东医学, 2010, 31(3): 309-311.

(收稿日期:2013-08-01 修回日期:2013-10-14)