

GP73 和 AFP 联合检测在原发性肝癌中的诊断价值^{*}朱 波¹, 肖亚雄^{1△}, 彭宇生¹, 王 鹏¹, 张文礼², 樊建新³ (四川省宜宾市第一人民医院:

1. 检验科; 2. 消化内科; 3. 普外科 644000)

【摘要】 目的 探讨高尔基体蛋白 73(GP73)和甲胎蛋白(AFP)联合检测在原发性肝癌(PHC)诊断中的价值。**方法** AFP 采用微粒子化学发光法,用美国雅培 ARCHITECT i2000SR 全自动化学发光仪进行定量检测;GP73 采用 ELISA 法作定量检测,分别对 PHC 组 105 例,普通肝病组 47 例,其他肿瘤对照组 43 例和健康对照组 50 例进行两项指标的定量检测和分析。**结果** PHC 组血清 GP73 水平均明显高于普通肝病组、其他肿瘤组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);GP73、AFP 及二者联合检测对诊断 PHC 的灵敏度分别为 79.05%、62.86%、94.29%,其受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)分别为:0.84、0.71、0.95。**结论** GP73 和 AFP 联合检测能提高 PHC 诊断的敏感性和诊断价值。

【关键词】 原发性肝癌; 甲胎蛋白; 高尔基体蛋白 73; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.05.008 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)05-0595-02

Value of combined detection of GP73 and AFP in diagnosis of primary hepatic carcinoma^{*} ZHU Bo¹, XIAO Ya-xiong^{1△}, PENG Yu-sheng¹, WANG Peng¹, ZHANG Wen-li², FAN Jian-xin³ (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Gastroenterology; 3. Department of General Surgery, Yibin Municipal First People's Hospital, Yibin, Sichuan 644000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the value of combined detection of GP73 and AFP in the diagnosis of primary hepatic carcinoma(PHC). **Methods** AFP was quantitatively detected with the microparticle chemiluminescence method by the USA Abbott ARCHITECT i2000SR automatic chemiluminescence instrument; GP73 was quantitatively detected by ELISA; these two indicators were detected in 105 cases of the PHC group, 47 cases of the normal liver disease group, 43 cases of the other tumors control group and 50 cases of the healthy control group and the detection results were analyzed. **Results** Serum GP73 level in the PHC group was significantly higher than that in the normal liver disease group, other tumors group and healthy control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the sensitivity of GP73 and AFP combined detection for diagnosis of PHC was 79.05%, 62.86% and 94.29% respectively, and the area under curve(AUC) of receiver operating characteristic(ROC) curve was 0.84, 0.71 and 0.95 respectively. **Conclusion** The combined detection of serum GP73 and AFP can improve the sensitivity and diagnostic value of PHC diagnosis.

【Key words】 primary hepatic carcinoma; alpha fetoprotein; golgi protein-73; diagnostic value

原发性肝癌(PHC)是位列全世界第五,我国第三的恶性肿瘤,据《全球癌症报告 2014》显示,中国肝癌的新增病例和死亡人数均居世界首位,其发病率约为 25.7/10 万^[1]。肝癌发现时多为晚期,预后较差,早诊断、早治疗是提高肝癌患者存活率的唯一途径。目前临床上最主要的诊断手段是定期检测血清中甲胎蛋白(AFP)结合影像学检查或超声检查等,但对慢性肝病基础上较为常见的良性病变与小肝癌的鉴别仍较困难,因此,寻求新的更加敏感或特异的血清标志物显得尤为重要^[2]。高尔基体蛋白 73(GP73)是近年来随着基因技术和蛋白组学等技术发展而发现的最有希望成为新的 PHC 血清标志物的物质。国内外一些研究报道显示,GP73 的灵敏性和特异性明显优于 AFP。本研究旨在对 GP73 在 PHC 的诊断中的价值进行验证,同时对 GP73 和 AFP 联合检测对肝癌诊断价值进行探讨,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 12 月至 2014 年 10 月本院收治的符合入选条件的研究对象 245 例,记录姓名、性别、年龄、B 超、CT、病理检查等资料,按研究需求分为:(1)PHC 组 105 例,其中男 72 例,女 33 例;年龄 31~73 岁,平均(49.3±18.6)岁,诊断符合卫生和计划生育委员会《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》诊断标准,合并其他肿瘤者均排除。(2)普通肝病组 47 例,其中乙肝 28 例,肝硬化 19 例;男 31 例,女 16 例;年龄 27~66 岁,平均(47.6±16.7)岁。(3)其他肿瘤对照组 43 例,其中胃癌 19 例,肺癌 17 例,结肠癌 7 例;男 28 例,女 15 例;年龄 30~65 岁,平均(45.7±15.2)岁,以上病例均来自消化内科和普外科。(4)健康对照组 50 例,其中男 33 例,女 17 例;年龄 27~63 岁,平均(44.3±15.9)岁,均来自本院体检中心。

^{*} 基金项目:四川省卫计委科研课题资助项目(110600);四川省宜宾市科技局重点科技计划项目(2011SF004)。

作者简介:朱波,男,本科,主管技师,主要从事临床免疫检验方面的研究。△ 通讯作者,E-mail:304825793@qq.com。

1.2 标本采集 所有研究对象均于上午空腹采血 5 mL, 2 h 内离心分离血清 2 mL, -20 ℃ 保存备用。

1.3 方法 AFP 采用微粒子化学发光法, 用美国雅培 ARCHITECT i2000SR 全自动化学发光仪进行定量检测, 仪器及相应配套试剂均购自美国雅培公司。GP73 采用 ELISA 法作定量检测。试剂购自北京热景生物有限公司。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行处理及统计学分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料采用百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 ROC 曲线确定 GP73 诊断 PHC 的临界值, GP73 和 AFP 联合检测采用 Binary Logistic 回归, 产生各个体预测概率的新变量, 由此作出 ROC 曲线, 采用 AUC 评价 GP73、AFP 及二者联合检测对 PHC 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 四组血清 GP73 和 AFP 检测结果比较 见表 1。

表 1 各组血清 GP73 和 AFP 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)				
组别	<i>n</i>	GP73	AFP	
PHC 组	105	293.01 ± 107.22 *△#	1 308.02 ± 519.74 *△#	
普通肝病组	47	90.82 ± 25.38 *△	19.16 ± 8.80 *	
其他肿瘤组	43	55.40 ± 19.79	23.32 ± 10.36 *	
健康对照组	50	47.91 ± 14.87	5.93 ± 2.58	

注: 与健康对照组比较, * $P < 0.05$; 与其他肿瘤组比较, △ $P < 0.05$; 与普通肝病组比较, # $P < 0.05$ 。

2.2 血清 GP73 和 AFP 及联合检测对 PHC 的诊断价值比较 按卫生和计划生育委员会《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》, AFP 取 200 ng/mL 为诊断临界值; GP73 据 ROC 曲线得最佳临界点为 177.5 ng/mL; 血清 GP73 和 AFP 单项指标以及联合检测对 PHC 的诊断价值见表 2, 其 ROC 曲线见图 1。

表 2 血清 GP73 和 AFP 及联合检测对 PHC 的诊断价值比较 [<i>n</i> (%)]			
项目	敏感性(<i>n</i> =105)	特异性(<i>n</i> =140)	AUC
GP73	83(79.05) *	129(92.14)	0.84
AFP	66(62.86) #	128(91.43)	0.71
GP73+AFP	99(94.29) * #	123(88.57)	0.95

注: 与 AFP 比较, * $P < 0.05$; 与 GP73 比较, # $P < 0.05$ 。

就 PHC 诊断的灵敏度而言, 二者联合检测与 GP73、AFP 单项检测差异有统计学意义 (χ^2 分别为 9.73、32.54, $P < 0.05$); 就特异性而言, 差异无统计学意义 (χ^2 分别为 2.96、0.79, $P > 0.05$), AUC 二者联合检测高于各项单独检测, 即诊断价值高于 AFP 或 GP73 单独检测。

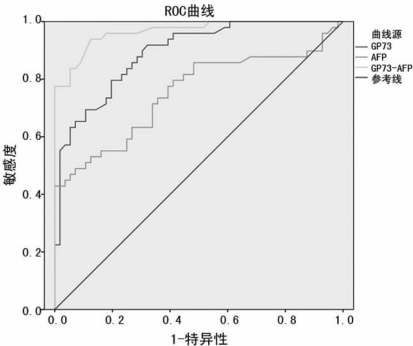


图 1 GP73、AFP 和二者联合检测诊断 PHC 的 ROC 曲线

3 讨 论

PHC 因其发病率高, 治疗难度大, 一般发现时多为中晚期, 患者生存时间短而被广泛重视, 早发现、早治疗仍是目前提高患者生存质量, 延长寿命最有效的方法。目前临床上最主要的诊断手段是定期检测血清中 AFP 结合影像学检查或超声检查等, 但对慢性肝病基础上较为常见的良性病变与小肝癌的鉴别仍较困难。AFP 作为传统肝癌标志物, 在直径小于 3 cm 的小细胞肝癌往往不表达或低表达, 而在其他良性肝病, 如肝硬化、慢性肝炎等或其他肿瘤时也会出现升高。有文献表明, AFP 对 PHC 的敏感性特别是早期患者的敏感性不高, 其敏感性 40%~65%, 特异性 76%~96%^[3]。本研究中, AFP 诊断 PHC 的敏感性为 62.86%, 特异性为 91.43%, AUC 为 0.71, 诊断价值不高, 因此寻求新的更加敏感或特异的血清标志物或血清诊断模式方式显得尤为重要。

近年来, 基因技术和蛋白组学等技术的飞速发展使一些新的肿瘤标志物的发现成为可能, 其中 GP73 最有希望成为新的 PHC 血清标志物。GP73 是存在于细胞高尔基体的一种跨膜蛋白, Kladney 等^[4]于 2000 年首先描述了在健康人体肝组织中, GP73 主要由胆管上皮细胞表达, 而肝细胞表达很少甚至不表达, 肝细胞受到病毒感染或非病毒原因损害(酒精性肝病或自身免疫性肝炎)均可引起 GP73 的高表达。Block 等^[5]于 2005 年首先提出, 在 PHC 患者血清中 GP73 水平明显升高。国外有研究显示, 与肝硬化患者相比, PHC 患者的血清 GP73 水平明显升高, 且对于早期 PHC 的诊断, GP73 优于 AFP^[6-7]。在我国, 关于 GP73 最早的研究来自 2008 年北京协和医院肝脏外科的毛一雷等^[8], 其研究结果显示 GP73 诊断 PHC 的敏感性为 76.9%, 特异性达到 92.8%, 这项研究首次在国内初步揭示了检测 PHC 患者 GP73 的高敏感性和特异性。近年来, 有关 GP73 的研究也逐渐增多, 且正在从单一标志物检测向联合多个标志物检测发展, 但研究结果各不相同。本研究是对新的肝癌血清标志物 GP73 的一个临床验证, 同时对 GP73 和 AFP 联合检测在肝癌诊断中的价值进行探讨。在本研究中, GP73 用于诊断 PHC 的灵敏度为 79.05%, 特异性为 92.14%, AUC 为 0.84, 其诊断价值优于 AFP; 二者联合检测其灵敏度为 94.29%, 特异性为 88.57%、AUC 为 0.95, 其诊断价值明显高于 GP73 或 AFP 单独检测, 由 ROC 曲线图上也可直观地反映出来, 与谢明水等^[9]、张华等^[10]、赵运胜等^[11]研究结果相符, 说明二者联合检测对 PHC 的诊断是一个比以往指标更好的方法, 具有临床应用价值。但却与邹同会等^[12]研究结果不一致, 可能是由于病例的选择、地域差异、或他所选取病例偏少等原因。

在本研究进行的过程中, 遇到一例 GP73 偏高的健康体检者, 在 1 年后体检中经 CT 扫描发现大小约 1.2 cm 结节, 后经病理检查确诊为 PHC。这也提示出 GP73 有可能在肝脏刚出现病理改变时, 未达到影像学检查界限之前就大量升高, 对 PHC 的早期诊断有着不可比拟的优势。这也是我们后续研究的重点之一。

综上所述, GP73 可作为新的 PHC 血清标志物, 与 AFP 可相互补充, 二者联合检测有助于提高 PHC 诊断的敏感性, 做到早诊断、早治疗。

参考文献

[1] 付艳, 邢卉春. 原发性肝癌的流行状况(下转第 599 页)

事件的高发,对于糖尿病血液透析患者的远期预后意义重大。

参考文献

[1] Wald R, Tentori F, Tighiouart H, et al. Impact of the kidney disease outcomes quality initiative (KDOQI) clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in a large dialysis network[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(2): 257-266.

[2] Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of Phosphorus, parathyroid hormone, and Calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2011, 305(11): 1119-1127.

[3] Tanaka H, Hamano T, Fujii N, et al. The impact of diabetes mellitus on vitamin D metabolism in predialysis patients[J]. *Bone*, 2009, 45(5): 949-955.

[4] 王芳, 吴姝焜, 洪大情, 等. 糖尿病与非糖尿病血液透析患者矿物质及骨异常的比较分析[J]. *实用医院临床杂志*, 2014, 11(5): 121-123.

[5] Nechama M, Ben-Dov IZ, Silver J, et al. Regulation of PTH mRNA stability by the calcimimetic R568 and the phosphorus binder Lanthanum carbonate in CKD[J]. *Am J Physiol Renal*, 2009, 296(4): F795-800.

[6] Kritchevsky SB, Tooze JA, Neiberg RH, et al. 25-Hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in black and white older adults: the health ABC study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(11): 4156-4165.

[7] Kestenbaum B, Katz R, De Boer I, et al. Vitamin D, para-

thyroid hormone, and cardiovascular events among older adults[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(14): 1433-1441.

[8] Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(13): 1591-1598.

[9] Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2006, 70(4): 771-780.

[10] 申坤, 李寒, 王世相. 糖尿病与非糖尿病血液透析患者血清甲状旁腺激素水平分析[J]. *中国血液净化*, 2011, 12(12): 665-667.

[11] Kiss I, Kiss Z, Ambrus C, et al. Age-dependent parathormone levels and different CKD-MBD treatment practices of dialysis patients in hungary-results from a nationwide clinical audit[J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14(1): 155-162.

[12] Paula FJ, Lanna CM, Shuhama T, et al. Effect of metabolic control on parathyroid hormone secretion in diabetic patients[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2001, 34(9): 1139-1145.

[13] 王海涛, 吴华, 毛永辉. 低甲状旁腺激素水平的血液透析患者应用 1.25 mmol/L 钙浓度透析液的临床观察[J]. *中国血液净化*, 2006, 7(7): 355-357.

[14] 陈孟华. 透析患者的钙磷代谢紊乱与钙化性血管病[J]. *中国血液净化*, 2009, 10(10): 529-532.

(收稿日期: 2015-06-15 修回日期: 2015-09-10)

(上接第 596 页)

及危险因素分析[J]. *中国肝脏病杂志*, 2014, 6(2): 87-90.

[2] 吴黎黎, 邵璇璇, 张曼, 等. 血清肿瘤标志物的联合检测在原发性肝癌中的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(6): 754-755.

[3] 魏雪菲, 徐佩, 陈载融, 等. 联合检测 4 种肿瘤标志物对诊断原发性肝癌的意义[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(24): 3393-3394.

[4] Kladney RD, Bulla GA, Guo L, et al. GP73: a novel Golgi-localized protein upregulated by viral infection[J]. *Gene*, 2000, 249(1/2): 53-65.

[5] Block TM, Comunale MA, Lowman M, et al. Use of targeted glycoproteomics to identify serum glycoproteins that correlate with liver cancer in woodchucks and humans[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2005, 102(3): 779-784.

[6] 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.

[7] Morota K, Nakagawa M, Sekiya R, et al. A comparative evaluation of Golgi protein-73, fucosylated hemopexin, α-

fetoprotein, and PIVKA-II in the serum of patients with chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Chemd Lab Med*, 2011, 49(4): 711-718.

[8] 毛一雷, 杨华渝, 徐海峰, 等. 新的肝癌血清标志物 GP73 在肝癌诊断中的初步研究[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(14): 948-951.

[9] 谢明水, 刘杨, 陈丹丹, 等. AFP-L3、GP73、GPC3 联合检测在原发性肝癌诊断中的应用价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(5): 519-520.

[10] 张华, 李永兴, 乐嫣, 等. 血清 GPC3、GP73 和 AFP 联合检测在 HCC 中的临床价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2014, 21(2): 132-135.

[11] 赵运胜, 廖飞, 李洪臣, 等. GP73 和 AFP-L3 在甲胎蛋白低浓度肝癌诊断中的临床意义[J]. *重庆医科大学学报*, 2014, 39(1): 22-25.

[12] 邹同会, 汪永强, 邹军. 高尔基体蛋白 73 与甲胎蛋白对肝癌诊断价值的研究[J]. *海南医学*, 2014, 25(16): 2398-2400.

(收稿日期: 2015-06-25 修回日期: 2015-09-25)