

[10] DASKALAKIS M, SCHULZ-HUOTARI C, BURGER M. Evaluation of the performance of Trima Accel[®] v5.2 for the collection of concentrated high-dose platelet products and concurrent plasma from high platelet count donors, in Germany[J]. Clin Apher, 2012, 27(2): 75-80.

[11] 袁碧和. 国产与进口血细胞分离机采集血小板的效果比较[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(16): 1306-1309.

(收稿日期: 2020-10-20 修回日期: 2021-04-22)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.16.040

血清 GDF-15、GP73、AFP 对肝细胞癌的诊断价值研究

田霞

鹤壁煤业(集团)有限责任公司总医院/鹤壁市第二人民医院检验科, 河南鹤壁 458000

摘要:目的 探讨血清生长分化因子 15(GDF-15)、血清高尔基体蛋白 73(GP73)、甲胎蛋白(AFP)对肝细胞癌的诊断价值。方法 将 2019 年 1—12 月该院收治经病理确诊为肝细胞癌的 140 例患者设为研究组,另选取同期该院收治经病理确诊为慢性肝炎 150 例(慢性肝炎组)、肝硬化 120 例患者(肝硬化组)和体检健康者 100 例(健康对照组)作为对照。所有研究对象均采用电化学发光法检测 AFP、GDF-15、GP73 水平,比较研究组与慢性肝炎组、肝硬化组及健康对照组,以及研究组不同分期患者的各项指标水平,分析 AFP、GDF-15、GP73 单项及联合检测对肝细胞癌诊断的灵敏度和特异度等。结果 研究组的 AFP、GDF-15、GP73 水平较肝硬化组、慢性肝炎组及健康对照组更高,同时肝硬化组、慢性肝炎组 AFP、GDF-15、GP73 水平较健康对照组更高($P < 0.05$)。研究组不同分期患者 GP73 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);C 期及 D 期患者的 AFP、GDF-15 水平明显高于其他期患者($P < 0.05$),但 B 期以下 AFP、GDF-15 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。GP73、GDF-15 和 AFP 3 项联合检测诊断肝细胞癌的灵敏度显著高于单项或 2 项联合检测($P < 0.05$),但特异度未见明显增加。GP73、GDF-15 和 AFP 单项诊断肝细胞癌的受试者工作特征曲线下面积分别为 0.651、0.760、0.816;而 GP73+GDF-15、GP73+AFP、GDF-15+AFP、GP73+GDF-15+AFP 诊断肝细胞癌的 ROC 曲线下面积分别为 0.852、0.894、0.839、0.925。结论 联合检测血清 GDF-15、GP73 与 AFP 水平能早期诊断肝细胞癌,提高诊断的灵敏度,对治疗和预后有重要作用。

关键词:生长分化因子 15; 高尔基体蛋白 73; 甲胎蛋白; 肝细胞癌

中图分类号:R735.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)16-2438-03

众所周知,肝细胞癌和肝硬化与全球的高病死率相关,由于疾病临床症状不典型,较多患者就诊时已经是晚期^[1]。因此,尽早确诊疾病、及时予以有效治疗对提升患者生存率、改善预后意义重大。甲胎蛋白(AFP)作为肝细胞癌检测的标准血清标志物,其灵敏度和特异度并不令人满意,肝细胞癌的最佳诊断标志物依然缺乏^[2]。血清生长分化因子 15(GDF-15)、血清高尔基体蛋白 73(GP73)是诊断各类癌症的重要肿瘤标志物,近年来研究显示,GDF-15、GP73 水平改变对肝细胞癌的诊断意义重大,但有关 3 项联合检测能否提高疾病诊断和鉴别诊断能力目前仍未完全明确^[3]。为此,本文就 AFP、GDF-15、GP73 联合检测诊断肝细胞癌的价值展开分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2019 年 1—12 月本院收治经病理确诊为肝细胞癌的 140 例患者设为研究组。纳入标准:(1)所有患者均经 CT、B 超、MRI 证实及病理学确诊^[4];(2)采血前未开展放疗和化疗;(3)均取得患者及其家属知情同意并签署书面同意书。排除标准:

(1)肝、肾、心等重要脏器存在严重疾病者;(2)开展检查前应用过有关药物者;(3)合并其他器官恶性肿瘤者;(4)拒绝或者无法配合此次研究者;(5)无完整临床资料者。研究组 140 例患者中男 95 例,女 45 例,年龄 28~64 岁,平均(41.65±3.68)岁;疾病分期:极早期(0 期)35 例,早期(A 期)56 例,中期(B 期)28 例,进展期(C 期)17 例,终末期(D 期)4 例。另选取同期本院收治经病理确诊为肝硬化与慢性肝炎患者,排除肝占位性病变。其中肝硬化 120 例(肝硬化组),男 89 例,女 31 例;年龄 26~65 岁,平均(41.35±3.26)岁。慢性肝炎 150 例(慢性肝炎组),男 98 例,女 52 例,年龄 26~62 岁,平均(40.98±3.75)岁。选取 100 例体检肝功能、肝炎标志物检查、腹部 B 超、查体等均健康者为健康对照组,男 55 例,女 45 例;年龄 25~65 岁,平均(41.82±3.46)岁。研究组、肝硬化组、慢性肝炎组、健康对照组的性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究得到本院医学伦理委员会许可。

1.2 方法 所有受检者均于血清标本采集前 1 d,由

检查者指导受检者于晚上 8:00 之后禁食,于第 2 天抽取 3~4 mL 的空腹静脉血,30~40 min 静置后放入离心机中以 3 000 r/min 低温离心 15 min 后放入冰箱中备用。采取罗氏 E601 电化学发光免疫分析仪及配套试剂盒对所有标本的 GP73 和 AFP 水平进行检测,采用美国 R&D Systems 公司生产的人 GDF-15 血清检测试剂盒检测血清,严格依据说明书中规定执行各项操作。AFP 参考区间 0.0~8.0 ng/mL, GDF-15 参考区间 0.0~0.5 ng/mL, GP73 参考区间<100 ng/L^[5]。

1.3 观察指标及评价工具 比较研究组、肝硬化组、慢性肝炎组、健康对照组 AFP、GDF-15、GP73 水平,并比较研究组中不同分期的 AFP、GDF-15、GP73 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析。基础指标(矫正因素)包括调查对象的年龄、性别等。计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以率比较,组间采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。利用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组、肝硬化组、慢性肝炎组、健康对照组 AFP、GDF-15、GP73 水平比较 研究组、肝硬化组、慢性肝炎组、健康对照组的 AFP、GDF-15、GP73 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组的 AFP、GDF-15、GP73 水平较肝硬化、慢性肝炎及健康对照组更高,肝硬化、慢性肝炎组的 AFP、GDF-15、GP73 水平较健康对照组更高($P<0.05$)。见表 1。

2.2 研究组不同分期患者的 AFP、GDF-15、GP73 水平比较 研究组不同分期患者的 GP73 水平比较,差

异无统计学意义($P>0.05$)。C 期及 D 期患者的 AFP、GDF-15 水平明显高于其他期患者($P<0.05$),但 B 期以下 AFP、GDF-15 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 研究组、肝硬化组、慢性肝炎组、健康对照组 AFP、GDF-15、GP73 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	GP73 (ng/L)	GDF-15(ng/mL)	AFP(ng/mL)
研究组	140	201.25±65.42 ^{abc}	1.23±0.36 ^{abc}	586.32±111.28 ^{abc}
肝硬化组	120	146.86±38.48 ^{ab}	0.86±0.24 ^{ab}	315.49±88.62 ^{ab}
慢性肝炎组	150	102.32±22.82 ^a	0.62±0.15 ^a	115.13±38.41 ^a
健康对照组	100	36.14±8.64	0.35±0.10	3.52±1.03
<i>F</i>		342.01	296.71	1 463.66
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与慢性肝炎组比较,^b $P<0.05$;与肝硬化组比较,^c $P<0.05$ 。

表 2 研究组不同分期患者的 AFP、GDF-15、GP73 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
分期	<i>n</i>	GP73 (ng/L)	GDF-15(ng/mL)	AFP(ng/mL)
0 期	35	180.64±35.06	2.75±0.56	3.21±0.33
A 期	56	195.86±34.56	2.82±0.65	2.18±0.72
B 期	28	197.25±33.96	3.56±1.12	132.68±43.25
C 期	17	193.12±33.20	13.25±2.28	188.54±44.32
D 期	4	212.58±34.68	23.68±3.57	320.25±53.40
<i>F</i>		1.650	544.010	372.770
<i>P</i>		0.166	<0.05	<0.05

2.3 AFP、GDF-15、GP73 单项及联合检测对肝细胞癌的诊断效能 GP73、GDF-15 和 AFP 3 项联合检测对肝细胞癌诊断的灵敏度显著高于单项或 2 项联合检测($P<0.05$),但特异度未见明显增加。见表 3。

表 3 AFP、GDF-15、GP73 单项及联合检测对肝细胞癌的诊断效能						
指标	曲线下面积	95%CI	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)	截断值
AFP	0.651	0.665~0.839	77.96	63.51	86.92	320.85 ng/mL
GDF-15	0.760	0.568~0.753	74.09	79.73	94.36	0.59 ng/mL
GP73	0.816	0.744~0.888	60.43	85.14	92.82	85.00 ng/L
GP73+GDF-15	0.852	0.758~0.867	80.93	93.24	87.69	—
GP73+AFP	0.894	0.729~0.899	78.00	88.51	89.49	—
GDF-15+AFP	0.839	0.784~0.862	76.75	86.49	90.26	—
GP73+GDF-15+AFP	0.925	0.865~0.949	84.10	100.00	84.10	—

注:—表示此项无数据。

3 讨 论

肝细胞癌是全球第六大常见肿瘤,病死率仅次于肺癌和胃癌,属于常见恶性肿瘤。据调查统计,全球每年约有 70 多万例新发肝癌,其中绝大部分为肝细胞癌,我国的肝细胞癌位居世界之首,近年来患病人数不断升高,同时发病呈日渐年轻化趋势,已经严重

影响到广大人民群众的生命健康^[6]。由于疾病早期的临床表现不够典型,导致检出率不高,但进展迅速,使得大多数患者确诊时已处于中晚期,临床治疗棘手,预后较差^[7]。为改善肝细胞癌患者的预后,需采取合适手段对疾病开展早期筛查。

GDF-15 是转化生长因子 β 家族的成员之一,通

常在胎盘和前列腺中有所表达,不会出现在其他器官中,但若体内出现炎症、肿瘤等病理状态时,病灶区域的血液中 GDF-15 水平将会异常升高^[8]。MOHAM-ED 等^[9]研究显示,GDF-15 能促进 HepG2 细胞的生长、繁殖与迁移,并认为其可能是肝癌的危险因素。本研究发现,由 0 期至 D 期,患者病情逐渐加重,其 GDF-15 水平呈不断上升趋势,说明肝细胞癌患者病程和 GDF-15 水平之间呈正相关。AFP 属于胎儿期合成的一类胚胎蛋白,已被广泛应用到肝癌诊断中,是目前唯一推荐用于早期诊断筛查肝癌的血清标志物,但其单项诊断时灵敏度和特异度均不够理想。有关研究表明,血清 AFP 上升的肝癌者占 80% 左右,但在肝硬化与慢性肝炎患者中均存在 AFP 水平升高的情况,且在部分肝细胞癌早期患者中 AFP 呈低水平或阴性^[10],主要由于这类肝细胞分化程度接近正常或变形坏死程度严重,大量结缔组织存在于癌组织中,因此,AFP 对肝细胞癌的诊断特异度不高,临床还需与其他诊断方式相结合^[11-12]。本研究发现,肝细胞癌患者的 AFP 水平明显高于肝硬化组、慢性肝炎组及健康对照组,但其诊断灵敏度与特异度仅为 63.51%、86.92%,单靠 AFP 诊断早期肝细胞癌并不适合。GD73 作为一类 II 型跨膜蛋白,主要存在于高尔基体表面,在健康者肝脏中,大部分肝细胞不表达 GP73,即 GP73 正常的表达量较低^[13],但随着临床对 GD73 的研究不断深入,发现 GP73 表达虽与肝脏肿瘤组织大小、分期、分化程度等无关,但在肝癌组织中与血管内皮生长因子呈正相关,临床常将 AFP 与 GP73 联合检测。于艳华等^[14]研究证实,GP73 与 AFP 联合检测为肝癌诊断的可靠肿瘤标志物。本研究发现,肝细胞癌患者的 GP73 水平明显高于肝硬化组、慢性肝炎组及健康对照组($P < 0.05$),但伴随肿瘤分期的增加,GP73 无异常变化,提示 GP73 可作为肝细胞癌诊断的可靠肿瘤标志物,但有关肿瘤不同分期与 GP73 之间的相关性有待进一步分析探讨。

综上所述,血清 GDF-15、GP73 与 AFP 联合检测能早期诊断肝细胞癌,提高诊断的灵敏度,对治疗和预后有重要作用。

参考文献

- [1] 黄飞,贺新祥,刘文俊,等. II 型高尔基体膜蛋白 73 在肝细胞肝癌中的水平及与肝细胞肝癌预后的相关性[J]. 实用预防医学,2017,24(7):882-885.
- [2] 张小曼,魏梅娟,许正锯,等. 血清甲胎蛋白、白细胞介素-

6 和高尔基体蛋白 73 在肝脏疾病中的表达特点及其对肝细胞癌的诊断价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,11(4):339-344.

- [3] MAKLED A, ELASKARY S, ELKHYAT A, et al. Evaluation of Midkine and Golgi protein 73 as diagnostic biomarkers in hepatocellular carcinoma patients[J]. Menouf Med J, 2017, 30(4):1037-1043.
- [4] ISMAIL M M, MORSI H K, ABDULATEEF N A B, et al. Evaluation of prothrombin induced by vitamin K absence, macrophage migration inhibitory factor and Golgi protein-73 versus alpha fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis and surveillance[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2017, 77(3):175-183.
- [5] 范旭,单珊,刘立伟,等. 血清高尔基体跨膜糖 73 蛋白及其他生物标志物联合检测在 AFP 阴性小肝癌诊断中的意义[J]. 现代消化及介入诊疗,2020,25(4):435-439.
- [6] 胡鸿,廖运国,魏欣,等. 125I 粒子植入或 3DCRT 联合 TACE 治疗晚期原发性肝癌患者临床疗效比较研究[J]. 实用肝脏病杂志,2020,23(2):268-271.
- [7] 孙景武,刘志春,张雷,等. 原发性肝细胞癌与胆管细胞癌中高尔基体蛋白 73 及甲胎蛋白表达的临床意义[J]. 实用癌症杂志,2019,34(5):737-742.
- [8] 黄彩云,王晓蕊,李世龙,等. CT 扫描联合肿瘤标志物 AFP-L3、GP73 诊断原发性肝癌的价值探讨[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(1):79-82.
- [9] MOHAMED M, SHEREEN S A, EL-NAKEEP S, et al. Serum Golgi protein-73 in combination with α -fetoprotein for diagnosing hepatocellular carcinoma in Egyptian patients[J]. Egypt J Int Med, 2017, 29(2):40-46.
- [10] 张子杰,袁征,闫振宇. 肝细胞癌组织中 TLR4、MyD88、NF- κ B 表达量及其与临床病理特征的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(4):55-58.
- [11] 王彦,黄晶,王西叶,等. 甲胎蛋白异质体 3、高尔基体蛋白 73 血清水平在评价原发性肝细胞癌射频消融治疗应答中的应用[J]. 中国卫生检验杂志,2017,27(5):689-691.
- [12] 熊志远,倪东京,何维新. 血清 GP73 及 DCP 水平用于乙型肝炎相关肝细胞癌诊断的研究[J]. 浙江临床医学,2017,19(10):1888-1889.
- [13] 黄彩云,李世龙,周秀艳,等. 联合检测 AFP-L3%、GP73、GPC3 在 AFP 低值原发性肝癌诊断中的价值[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(21):3465-3467.
- [14] 于艳华,王颖,代芳芳,等. AFP、GP73 及 miR-221 联合检测对于原发性肝细胞癌的诊断价值[J]. 中国实验诊断学,2020,24(8):1235-1237.

(收稿日期:2020-09-24 修回日期:2021-04-15)