

脉病变严重程度关系[J]. 内科理论与实践, 2009, 14(1): 52-53.

[9] Hivert MF, Sun Q, Shrader P, et al. Circulating IL-18 and the risk of type 2 diabetes in women[J]. Diabetologia, 2009, 52(10): 2101-2108.

[10] Tenger C, Sundborger A, Jawien J, et al. IL-18 accelerates atherosclerosis accompanied by elevation of IFN-gamma and CXCL16 expression independently of T cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(4): 791-796.

[11] 左平祥, 高瑞利, 刘志和, 等. 急性脑梗死患者血清 IL-18 含量动态变化研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2009, 17(4): 271-272.

[12] 李薇, 杨金玉, 李时光. 急性脑梗死患者血清白介素-18 水平与颈动脉斑块的关系[J]. 国外医学: 物理医学与康复学分册, 2011, 6(3): 184-185.

[13] 张艳红, 王立. 老年 2 型糖尿病患者血清抵抗素水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 疑难病杂志, 2011, 10(5): 342-344.

[14] Schaeffler A, Gross P, Buettner R, et al. Fatty acid-induced induction of Toll-like receptor-4/nuclear factor-kappa B pathway in adipocytes links nutritional signaling with innate immunity[J]. Immunology, 2009, 126(2): 233-245.

[15] 寇忠度, 赵仁亮. 急性脑梗死患者血浆抵抗素与高血压和血脂及肥胖的相关性[J]. 中国全科医学, 2009, 12(18): 108-110.

[16] 刘丹, 金红, 李玉光. 抵抗素参与血栓形成的研究进展[J]. 河北医学, 2010, 1, 16(1): 123-125.

(收稿日期: 2012-06-10)

• 经验交流 •

磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 和 α -岩藻糖苷酶在原发性肝癌中的表达及其诊断意义

叶迎宾, 张 宏, 李淑敏, 张志涛

(河北邯郸市传染病医院检验科, 河北邯郸 056002)

摘要:目的 探讨磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(GPC3)和 α -岩藻糖苷酶(AFU)联合检测对诊疗原发性肝癌的效果。方法 收集 2010 年 5 月至 2011 年 1 月,在该院确诊的原发性肝癌患者 100 例,肝硬化患者 50 例,健康体检者 50 人,将其分为原发性肝癌组(PHC)、肝硬化组和健康对照组。用酶联免疫法分别检测 GPC3、AFU 的浓度,用放射免疫法测出 AFP 的浓度。然后分别按照检测项目统计分析,各组阳性率比较采用 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果 (1)PHC 组与肝硬化组和健康对照组比较, GPC3 和 AFU 的检测值差异有统计学意义($P < 0.01$)。肝硬化组与对照组比较, GPC3、AFU 的检测值差异有统计学意义($P < 0.01$)。(2)100 例 PHC 患者中 GPC3 阳性 86 例,阳性率为 86.0%(86/100);肝硬化患者中阳性 7 例,阳性率为 14.0%(7/50);健康对照组中阳性有 1 例,阳性率为 2.0%(1/50)。PHC 组的阳性率明显高于肝硬化组和健康对照组($\chi^2 = 73.344, 96.551, P < 0.01$);肝硬化组的阳性率与健康对照组的差异无统计学意义($\chi^2 = 3.3967, P > 0.05$)。(3)100 例 PHC 患者中 AFU 阳性 82 例,阳性率为 82.0%(82/100);肝硬化患者中阳性 14 例,阳性率为 28.0%(14/50);健康对照组中有 2 例,阳性率为 4.0%(2/50)。PHC 组的阳性率明显高于肝硬化组和健康对照组($\chi^2 = 42.187, 82.305, P < 0.01$);肝硬化组的阳性率与健康对照组的差异有统计学意义($\chi^2 = 10.714, P < 0.01$)。(4)GPC3 和 AFU 两者联合检测时,诊断 PCH 的敏感度为 97.0%(97/100),特异度为 88.0%(88/100),准确度为 92.5%(185/200),优于任何单项和联合检测的敏感度和准确度。结论 GPC3 和 AFU 联合检测优势互补,从而提高 PHC 诊断的敏感度、特异度和准确度。

关键词: 肝肿瘤; 磷脂酰肌醇类; 甲胎蛋白类; α -L-岩藻糖苷酶; 蛋白聚糖类

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.22.048

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)22-2781-03

原发性肝癌(PHC)是全球恶性肿瘤死亡的第 3 大原因,每年约有 60 万人死于肝癌。在我国癌症患者中,其中 56%的为肝癌,已成为第 2 大恶性肿瘤。诊断 PHC 的主要血清标志物是 AFP,其在各种肝病中均有不同程度的升高^[1],是由于肝细胞再生的过程产生一定量的 AFP^[2]。迫切需要新的特异性高的标志物来代替 AFP。本文通过对磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 和 α -岩藻糖苷酶在原发性肝癌中的表达,评价两者联合检测对原发性肝癌诊断的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 5 月至 2011 年 1 月,在本院肝病科住院且经病理学证实的肝癌患者 100 例,男 62 例,女 38 例,年龄 30~72 岁,平均年龄 53.2 岁。肝硬化患者 50 例,男 37 例,女 13 例,年龄 31~65 岁,平均 48.7 岁。肝癌和肝硬化患者均符合 2000 年中华医学会传染病与寄生虫病学会、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。健康体检者 50 例为对照组,男 15 例,女 15 例,年龄 20~30 岁,中位年龄 24.5 岁。共 200 例。

1.2 仪器与试剂 仪器为 Thermo 公司的 MK3 酶标仪(简称

“酶标仪”);GPC3 和 AFU 试剂盒均由上海雅吉生物科技有限公司提供。

1.3 标本采集 取被检者空腹静脉血 5 mL,分离血清,置 -20 °C 冰箱保存备用。

1.4 方法 GPC3 和 AFU 检测均采用 ELISA 法,严格按照试剂盒说明书操作。用酶标仪检测其 OD 值,根据标准浓度曲线图,分别计算出其浓度。AFP > 20 μ g/L, GPC3 > 3.0 μ g/L 视为阳性;AFU 检测值大于 40 μ g/L 视为阳性。

1.5 统计学处理 应用 SPSS11.0 统计软件进行分析。3 个组中 GPC3、AFP、AFU 的水平以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;各组阳性率比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PHC 组与肝硬化组和健康对照组比较, GPC3、AFP、AFU 的检测值差异有统计学意义(两组比较的 t 值分别为 33.429、10.884、6.3726 和 42.399、11.146、8.6346, $P < 0.01$)。肝硬化组与对照组比较, GPC3、AFP、AFU 的检测值差异有显著统计学意义(t 值分别为 12.249、16.110、18.243, $P < 0.01$)。见表 1。

表 1 PHC 组、肝硬化组和对照组血清 GPC3、AFP、AFU 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	GPC3($\mu\text{g/L}$)	AFP($\mu\text{g/L}$)	AFU(U/L)
PHC 组($n=100$)	9.49 \pm 1.35	3 015.0 \pm 1 903.0	235.0 \pm 182.2
肝硬化组($n=50$)	2.65 \pm 0.73	80.6 \pm 30.6	70.0 \pm 20.6
对照组($n=50$)	1.24 \pm 0.36	10.1 \pm 4.8	12.0 \pm 9.0

2.2 GPC3 和 AFU 在各组中的阳性分布 见表 2。

表 2 GPC3 和 AFU 在各组中的阳性分布

项目	组别	n	阳性(n)	阳性率(%)
GPC3	PHC 组	100	86	86.0 Δ^*
	肝硬化组	50	7	14.0
	健康对照组	50	1	2.0
AFU	PHC 组	100	82	82.0 Δ^*
	肝硬化组	50	14	28.0 $\#$
	健康对照组	50	2	4.0

Δ :与肝硬化组比较, $P<0.01$;*:为 PHC 组和健康对照组比较, $P<0.01$;#:与健康对照组比较, $P<0.01$ 。

2.3 GPC3 /AFU 单项或联合检测 PHC 的诊断效能比较,见表 3。联合检测中有一项为阳性即为联合检测阳性。PHC 组中,GPC3 和 AFU 同时阳性的有 71 例,占 71%(71/100),GPC3 阳性而 AFU 阴性的有 15 例,占 15%(15/100),GPC3 阴性而 AFU 阳性的有 11 例,占 11%(11/100),GPC3 和 AFU 同时阴性的有 3 例,占 3%(3/100)。肝硬化组中,GPC3 和 AFU 同时阳性的有 2 例,占 2%(2/100),GPC3 阳性而 AFU 阴性的有 3 例,占 3%(3/100),GPC3 阴性而 AFU 阳性的有 5 例,占 5%(5/100),GPC3 和 AFU 同时阴性的有 41 例,占 41%(41/100)。健康组中,GPC3 和 AFU 同时阳性的没有,GPC3 阳性而 AFU 阴性的有 1 例,占 1%(1/100),GPC3 阴性而 AFU 阳性的有 2 例,占 2%(2/100),GPC3 和 AFU 同时阴性的有 47 例,占 47%(47/100)。GPC3 和 AFU 联合检测 PHC,敏感度为 97%(97/100),特异度为 88%(88/100),准确度为 92.5%(185/200),其敏感度和准确度均高于任何一项。

表 3 GPC3/AFU 单项或联合检测 PHC 的诊断效能比较 [% (n/n)]

检测模式	敏感度	特异度	准确度
GPC3(+)	86.0(86/100)	96.0(96/100)	91.0(182/200)
AFU(+)	82.0(82/100)	84.0(84/100)	83.0(166/200)
GPC3(+)/AFU(+)	71.0(71/100)	98.0(98/100)	84.5(169/200)
GPC3(+)/AFU(-)	15.0(15/100)	94.0(94/100)	54.5(109/200)
GPC3(-)/AFU(+)	11.0(11/100)	88.0(88/100)	47.5(99/200)
GPC3(-)/AFU(-)	3.0(3/100)	22.0(22/100)	12.5(25/200)

3 讨 论

原发性肝癌的发生是一个包括癌基因激活和抑癌基因失活的多因素、多步骤过程^[3]。但关于肝癌的确切病因尚不清楚。在我国主要以病毒性肝炎(HBV、HCV)的慢性持续感染是肝癌发生的主要背景,乙型肝炎相关者约占 70%~80%,丙型与丁型肝炎相关者约为 15%~20%。约 5%的肝癌可能与

黄曲霉毒素、饮用水污染、遗传因素等有关^[4]。临床上,AFP 是 PHC 实验诊断中最有特异性的标记物之一,其阳性率约 35%~70%,特异性不到 80%。并非所有肝细胞癌都分泌大量的 AFP,约 40%早期 PHC 及 15%~20%晚期 PHC 患者的血清 AFP 水平是正常的,故仅靠 AFP 诊断肝癌尚有漏诊的可能。

GPC3 是 1996 年克隆出来的一种新型基因^[5],对生长调控起着重要作用。由于该基因的突变导致了细胞增殖和凋亡失去平衡。Hsu 等^[6]报道 154 例肝癌组织中,74.8%检测到 GPC3mRNA,而在正常肝和肝炎组织中只有 3.2%检测到 GPC3 基因。2010 年 7 月由 Bruix 和 Sherman^[7]共同指出,小病灶的肝活组织病理学检查不能确认为 HCC 的组织,应用所有可用标志物之一的磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 进行染色,以提高诊断准确性。宋孟铨等^[8]指出,GPC3 在肝癌组织表达高于癌旁和正常肝组织,GPC3 与肿瘤大小、肿瘤数目、HBsAg 及 AFP 水平无明显相关,而与病理分级和临床分期有关。因此,提示临床要慎重对待高于正常肝组织的 GPC3 的检测值,要科学合理地进行检查,防止漏检,进而提高肝癌的诊治率。到目前为止文献多次报道^[9-11],GPC3 作为一项灵敏度和特异度较高的新型指标,为今后诊断早期肝癌走向常规化奠定坚实的基础。

AFU 是一种溶酶体酸性水解酶,广泛分布于机体的组织细胞、血液和体液内,参与含岩藻糖苷的糖蛋白、糖脂的分解代谢,以往主要用于遗传性 AFU 缺乏引起的岩藻糖贮积病的诊断,PHC 患者血清 AFU 活性明显升高,可能与 PHC 患者对酶的降解减慢和肿瘤细胞合成酶蛋白增加有关^[12],PHC 患者血清中的 AFU 激活物含量增加也可能对 AFU 活性升高有重要作用^[13],其升高的机理尚有待进一步研究。

本组数据中,单项 GPC3 检测对原发性肝癌的灵敏度(86.0%)和特异度(96.0%)明显高于 AFU。AFU 的敏感度(82.0%)和特异度(84.0%)均高于 AFP。由此推断:开展 AFU 检测,可提高 PHC 诊断的准确性,尤其对 AFU 阳性而 AFP 阴性的 PHC 患者的诊断意义更为重大,二者起到互补的作用。同时,AFU 的高低与肿瘤的大小无明显的关系,可能有利于小肝癌的诊断。联合 GPC3 和 AFU 检测的敏感度和准确度均高于任一单项,可能显著提高 PHC 的普查率,对早期肝癌确诊具有重要意义。但是仍需大量研究以确保检测的稳定性和专一性^[14],为询证医学提供可靠的科学依据,准确指导临床,更好为患者治疗,减少患者的痛苦,提高患者的生活质量。

由于 HCC 的发生是一个多因素、多阶段的发展过程^[3]。一个正常肝细胞的发生癌变的过程中,其蛋白质表达谱将会发生一系列的变化^[15]。随着对蛋白质组学的临床应用,会不断发现新的、能提高肝癌诊断率的标志物,同时为诊断肝癌提供新的技术和方法。但是,还要需要大量研究和更长的时间对新的标志物进行论证,为诊断肝癌中发挥重要的作用。

参考文献

[1] 李永利,马洪滨,郭静霞,等.甲胎蛋白异质体 L3 预警原发性肝癌的研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2008,22(5):336-338.
 [2] 丁贤,刘树业,周淑芬,等.甲胎蛋白异质体在鉴别良恶性肝病中的应用价值[J].天津医药,2010,38(9):821-822.
 [3] 陈洪,王智,吴健.肝癌循环肿瘤细胞的研究现状[J].临床肝胆病杂志,2011,27(8):796-800.
 [4] 韩硬海,李树桐.临床肝脏病学[M].山东:山东科学技术出版社,

2004;471.

[5] Pilia G, Hughes-Benzie RM, MacKenzie A, et al. Mutations in GPC3, a glypican gene, cause the Simpson-Golabi-Behme overgrowth syndrome[J]. Nat Genet, 1996, 12(3): 241-247.

[6] Hsu HC, Cheng W, Lai PL. Cloning and expression of a developmentally regulated transcript MXR7 in hepatocellular carcinoma: biological significance and temporospatial distribution[J]. Cancer Res, 1997, 57(22): 5179-5184.

[7] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology, 2011, 53(3): 1020-1022.

[8] 宋孟琦, 杨永飞, 王冬冬, 等. 磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 和甲胎蛋白联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(4): 391-393.

[9] 付顺军, 李绍强, 林杰, 等. 血清磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 蛋白测定在肝细胞癌诊断中的价值[J]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2010, 12(6): 553-554.

[10] 王涛, 王凤梅, 高英堂, 等. 磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 在肝穿刺活标本中鉴别诊断的意义[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(7): 693-699.

[11] 刘斐焯, 苏宁, 梁继珍, 等. Glypican-3 蛋白在肝癌患者血清中的表达及意义[J]. 山东医药, 2010, 50(1): 55-56.

[12] 杨甲梅, 吴孟超, 虞紫茜, 等. 肝脏占位性病态患者血清 α -L-岩藻糖苷酶活性测定及其临床意义[J]. 中华医学检验杂志, 1990, 13(1): 2.

[13] 颜洁明, 彭长青. 原发性肝癌血清 α -L-岩藻糖苷酶活性升高的机制[J]. 临床肝胆病杂志, 1994, 10(1): 38-40.

[14] 任一彬, 王红阳. 肝细胞癌诊断标志物的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2010, 26(1): 358-360.

[15] 侯振江. 血清蛋白质组学在肝细胞癌的应用进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2009, 25(6): 471-473.

(收稿日期: 2012-06-20)

• 经验交流 •

三项指标联合检测 2 型糖尿病早期肾损伤的诊断价值

姜友珍

(广西壮族自治区南溪山医院检验科, 广西桂林 541002)

摘要:目的 探讨联合检测血清胱抑素 C(Cys-C)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、同型半胱氨酸(Hcy)在 2 型糖尿病早期肾损伤诊断的价值。方法 随机选取该院 113 例确诊为 2 型糖尿病的患者, 按尿微量清蛋白(MALB)的排泄量分为肾功能正常组和轻度肾功能受损组, 另外选择同期体检健康人员 128 例作为对照组, 对各组血清 Cys-C、 β_2 -MG、Hcy 含量进行回顾性调查分析。结果 肾功能正常组血清 Cys-C、 β_2 -MG、Hcy 含量与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 早期肾功能受损组血清 Cys-C、 β_2 -MG、Hcy 含量与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 且三项联合检测其阳性率为 85.07%, 高于单项检测。结论 联合检测血清 Cys-C、 β_2 -MG、Hcy 对 2 型糖尿病早期肾损伤有较高的诊断价值。

关键词: 半胱氨酸蛋白酶抑制剂; β_2 微球蛋白; 半胱氨酸; 糖尿病肾病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.22.049

文献标识码: B

文章编号: 1673-4130(2012)22-2783-02

2 型糖尿病是一种临床常见病, 而糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者常见的重要微血管并发症之一, 也是糖尿病患者致残、致死的重要原因^[1]。为了研究 DN 的早期较有意义的临床诊断指标, 笔者将 113 例 2 型糖尿病患者的血清胱抑素 C(Cys-C)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、同型半胱氨酸(Hcy)三项联合检测结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 1 月至 2012 年 5 月本院诊治的 2 型糖尿病患者 113 例, 病例均心电图正常, 已排除其他疾病引起的肾脏病变, 其中男 59 例, 女 54 例, 年龄(57.4 ± 13.2)岁。按照尿微量清蛋白(MALB)排泄量将患者分为: 轻度肾功能受损组(MALB 为 30 ~ 300 mg/24 h), 共 67 例; 肾功能正常组(MALB < 30 mg/24 h), 共 46 例。对照组为本院同期随机选取的体检健康人员 128 例, 其中男 77 例, 女 51 例, 年龄(56.3 ± 14.4)岁。

1.2 糖尿病早期肾损伤的实验标准 尿蛋白正常, MALB 排泄量为 30 ~ 300 mg/24 h 为轻度肾功能受损^[2]。本研究 67 例糖尿病早期肾损伤患者尿蛋白均正常, 且 MALB 均在 30 ~ 300 mg/24 h 之间, 尿素氮(BUN)、肌酐(CRE)水平均正常, 符合实验标准。对照组 MALB < 30 mg/24 h, 尿蛋白、BUN、CRE 均正常。

1.3 仪器与试剂 日立 7180 全自动生化分析仪, Cys-C、Hcy 检测试剂盒购自北京九强生物技术公司, β_2 -MG 检测试剂盒

购自北京利德曼生物生化技术公司。

1.4 方法 抽取研究对象空腹静脉血 2 mL, 低速离心 5 min (3 500 r/min), 取血清在日立 7180 生化仪上用免疫比浊法及酶法分别检测各组血清 Cys-C、 β_2 -MG、Hcy 含量。

1.5 统计学处理 组间计量数据比较采用 *t* 检验, 百分率比较采用 χ^2 检验, 所得数据分析计算均应用 SPSS19.0 软件包完成, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 轻度肾功能受损组血清 Cys-C、 β_2 -MG、Hcy 含量与对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 肾功能正常组血清 Cys-C、 β_2 -MG、Hcy 含量与对照组比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 各组血清 Cys-C、 β_2 -MG、Hcy 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Cys-C(mg/L)	β_2 -MG(mg/L)	Hcy(μ mol/L)
对照组	0.39 ± 0.24	2.43 ± 1.19	5.19 ± 1.17
轻度肾功能受损组	2.68 ± 1.27*	8.67 ± 1.63*	10.87 ± 2.14*
肾功能正常组	0.43 ± 0.29	2.57 ± 1.11	4.98 ± 1.26

*: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 以对照组测定值的 95% 位数作为正常参考值上限, 求得各组阳性率, 轻度肾功能受损组血清 Cys-C、 β_2 -MG、Hcy 单项检测的阳性率分别为 71.64%、76.12%、77.61%, 三者比较差