• 临床检验研究论著 •

82 例肝细胞癌患者高尔基体蛋白 73 的检出与分析

吴 枚¹, 王方芳², 赵 晶¹

(1. 甘肃省定西市人民医院检验中心, 甘肃定西, 743000;

2. 甘肃省定西市第二人民医院检验科, 甘肃定西 743000)

摘要:目的 通过定量检测肝细胞癌、慢性肝炎肝硬化患者及健康者血清中高尔基体蛋白 73(GP73)和甲胎蛋白(AFP)水平,对比分析 GP73 与 AFP 的检出率,探讨 GP73 用于诊断肝细胞癌的临床意义。方法 收集健康者、慢性肝炎肝硬化及肝细胞癌患者血清样本,分别采用酶联免疫吸附测定法和化学发光法检测 GP73 和 AFP。结果 在肝细胞癌患者血清中,GP73 检出率为 75.61%,AFP 检出率为 40.24%,GP73 明显高于 AFP,差异有统计学意义($P < 0.01$);慢性肝炎肝硬化患者 GP73 检出率为 12.58%,AFP 检出率为 41.67%,GP73 检出率明显低于 AFP,差异有统计学意义($P < 0.01$);健康者 GP73 检出率为 1.67%,AFP 检出率为 6.67%,两者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。在健康者和慢性肝炎肝硬化患者中 GP73 特异度为 93.42%,AFP 特异度为 77.78%;ROC 曲线分析显示 GP73 和 AFP 的曲线下面积分别为 0.934 1 和 0.806 6,GP73 与 AFP 两者联合检测对肝细胞癌的检出率为 87.80%。结论 GP73 在健康者中检出率和水平极低,慢性肝炎肝硬化患者为 12.58%,肝细胞癌患者高达 75.61%。ROC 曲线分析与检出率基本一致。GP73 在肝细胞癌患者中检出率高,特异性强,是早期诊断肝细胞癌的首选标志物。联合 GP73 和 AFP 检测可以提高对肝细胞癌的早期诊断率。

关键词:癌,肝细胞; 甲胎蛋白类; 酶联免疫吸附测定

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.05.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)05-0543-02

Detection and analysis of Golgi protein 73 in 82 cases of hepatocellular carcinoma

Wu Mei¹, Wang Fangfang², Zhao Jing¹

(1. Clinical Laboratory Center, Dingxi People's Hospital of Gansu, Dingxi, Gansu, 743000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Dingxi the Second People's Hospital of Gansu, Dingxi, Gansu 743000, China)

Abstract: Objective To quantitatively detect serum Golgi protein 73 (GP73) and alpha-fetoprotein (AFP) in the patients with hepatocellular carcinoma(HCC), chronic hepatitis liver cirrhosis and normal healthy individuals, to compare the detection rate of GP73 and AFP and to investigate the clinical significance of GP73 for diagnosing HCC. **Methods** The serum samples in normal healthy individuals and the patients with chronic hepatitis liver cirrhosis and HCC were collected and detected GP 73 and AFP by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and the chemiluminescence method. **Results** The detection rates of GP73 and AFP in HCC were 75.61% and 40.24% respectively, GP73 was significantly higher than AFP ($P < 0.01$); In chronic hepatitis liver cirrhosis, the detection rates of GP73 and AFP were 12.58% and 41.67% respectively, the detection rate of GP73 was significantly lower than that of AFP ($P < 0.01$); In normal healthy individuals, the detection rates of GP73 and AFP were 1.67% and 6.67% respectively, the difference between them had no statistical significance ($P > 0.05$). The specificity of GP73 and AFP in the normal healthy individuals and the patients with chronic hepatitis liver cirrhosis were 93.42% and 77.78% respectively. Areas under the ROC curves of GP73 and AFP were 0.934 1 and 0.806 6 respectively. The HCC detection rate of the combined detection of GP73 and AFP was 87.80%. **Conclusion** The GP73 detection rate and content are extremely low in the normal healthy individuals, the GP73 detection rate is 12.58% in chronic hepatitis liver cirrhosis and up to 75.6% in HCC. The ROC curve analysis and the detection rate are basically consistent. GP73 has the high detection rate and strong specificity in the patients with HCC, which is the preferred marker for early diagnosis of HCC. The joint detection of GP73 and AFP can improve the early diagnosis rate of HCC.

Key words: carcinoma, hepatocellular; alpha-fetoproteins; enzyme-linked immunosorbent assay

甲胎蛋白(AFP)作为肝细胞癌的诊断及疗效随访观察已应用多年,但在肝癌高危人群特别是肝炎肝硬化患者中也不同程度的升高^[1-3]。一般认为,AFP 是肝细胞癌相对特异的肿瘤标志物,AFP 持续升高是发生肝细胞癌的危险因素。最近,有些欧美学者认为 AFP 的敏感度和特异度不高,2010 版美国肝病研究学会指南已不再将 AFP 作为筛查指标。高尔基体蛋白 73(GP73)是继 AFP 之后的血清标志物,已有多个研究组对 GP73 用于肝癌诊断进行了验证^[4-9]。本研究采用传统的酶联免疫方法对肝细胞癌、慢性肝炎肝硬化患者及健康者进行了 GP73 检测,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2010 年 1 月至 2012 年 12 月的住院、门诊患者和健康体检者血清样本 190 例,其中肝细胞癌患者血清样本 82 例,慢性肝炎肝硬化患者血清样本 48 例,健康者血清样本 60 例(即排除肝炎、肝硬化、肝癌、妊娠等,无任何器质性疾病的健康者)。肝炎、肝硬化诊断按照 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”诊断标准,肝细胞癌诊断标准参见《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[10]。

1.2 方法 GP73 采用酶联免疫吸附测定法检测,试剂盒由北

京热景生物技术有限公司提供, GP73 > 100 ng/mL 为阳性, 肝细胞癌判定值为大于或等于 150 ng/mL; AFP 检测采用西门子化学发光法, AFP > 25 μg/L 为阳性, 肝细胞癌判定值为大于 500 μg/L。

1.3 统计学处理 应用 GraphPad Prism 4.0 软件进行统计分析并绘图, 不同组间 GP73 比较采用 SPSS16.0 进行单因素方差分析。经卡方检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各项的 GP73 和 AFP 检出率比较 在 82 例肝细胞癌样本中, GP73 的检出率为 75.61% (62/82), AFP 为 40.24% (33/82), 两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 在 48 例慢性肝炎肝硬化样本中, GP73 检出率为 12.5% (6/48), AFP 检出率为 41.67% (20/48), 两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 在 60 例健康者样本中, GP73 检出率为 1.67% (1/60), AFP 检出率为 6.67% (4/60), 两者比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在所有健康者和慢性肝炎肝硬化患者中, GP73 的特异度为 93.52% (101/108), AFP 为 77.78% (84/108), 两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 各项的 GP73 和 AFP 检测结果比较 (n)

项目	肝细胞癌	慢性肝炎肝硬化	健康者	合计	
GP73	+	62	6	1	69
	-	20	42	59	121
AFP	+	33	20	4	57
	-	49	28	56	133

2.2 效果分析 采用 ROC 曲线分析 GP73 鉴别肝细胞癌与健康者和慢性肝炎肝硬化患者的效果, 线下面积为 0.934 1, 95% 可信区间为 0.899 8~0.968 3 ($P < 0.05$); AFP 鉴别肝细胞癌与健康者和慢性肝炎肝硬化患者的效果, 线下面积为 0.806 6, 95% 可信区间为 0.739 0~0.874 1 ($P < 0.05$), 结果见图 1、2 (见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

2.3 敏感度和特异度比较 GP73 与 AFP 联合检测中只要有 1 项为阳性即为联合检测阳性, GP73 和 AFP 联合检测敏感度将提高至 87.80%, 与文献 [11-12] 报道一致, 联合检测的特异度为 75.93%。见表 2。

表 2 GP73、AFP 敏感度和特异度比较 (%)

项目	敏感度	特异度	准确度
GP73	75.61	93.52	85.79
AFP	40.24	77.78	61.58
GP73+AFP	87.80	75.93	81.05

3 讨 论

目前临床诊断肝细胞癌的血清标志物主要依靠 AFP, 但 AFP 在一些良性肝病中也有不同程度的升高, 特别是在高危人群如慢性肝炎和肝硬化患者中 [1-2], 本研究也验证了这结论, 因此 AFP 已不能满足对肝细胞癌的临床诊断。近些年来随着基因组学、蛋白质组学及代谢组学技术的应用和发展, 各国学者寻找了许多新的肝细胞癌标志物, 其中 GP73 是尤为引人注目的新指标 [4-8]。

GP73 是高尔基体 II 型跨膜蛋白, 在 2000 年 Kladney 等 [4] 首先发现于健康者肝组织中, GP73 主要由胆管上皮细胞表达, 肝细胞表达很少甚至不表达。北京协和医院肝胆外科通过研究证实 GP73 是肝癌早期诊断和术后复发病情评估的理想血清标志物, 其敏感度和特异度远高于 1970 年以后作为原发性肝癌的标志应用于临床的 AFP, 两者联合检测将大幅度提升肝癌的诊治水平。本研究结果为健康者、慢性肝炎肝硬化和肝细胞癌患者血清中均可检测到 GP73, 但健康者的 GP73 检出率和水平极低, 低于慢性肝炎肝硬化和肝细胞癌患者。GP73 对肝细胞癌诊断敏感度为 75.61%, 明显高于 AFP (40.24%), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。GP73 诊断肝细胞癌特异度高达 93.52%, 准确度 85.79%。GP73 与 AFP 联检对肝细胞癌的检出率高于 GP73, 但特异度明显低于 GP73。GP73 鉴别诊断肝细胞癌的 ROC 曲线下面积是 0.934 1, AFP 鉴别肝细胞癌与正常健康者和慢性肝炎肝硬化患者的 ROC 曲线下面积 0.806 6, GP73 优于 AFP。

GP73 是一种新近发现的肝细胞癌相关蛋白, 被认为是最值得期待的血清标志物之一。对亚洲人群, 可作为肝细胞癌患者早期诊断和术后监测复发的指标。本文进一步验证了 GP73 的价值, 对肝细胞癌的早期诊断有一定参考意义。

参考文献

- [1] 殷正丰. 甲胎蛋白异质体作为肝癌标志物的临床应用[J]. 实用肿瘤杂志, 2004, 19(1): 1-4.
- [2] 沈铮, 沈霞. 甲胎蛋白及其异质体检测的临床应用价值[J]. 上海医学检验杂志, 2000, 15(6): 361-362, 370.
- [3] 章卫平. 甲胎蛋白与肝癌: 老问题的新认识[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(6): 3-5.
- [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] 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.
- [6] Willyard C. Researchers look for 'sweet' method to diagnose cancer[J]. Nat Med, 2007, 13(11): 1267.
- [7] 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.
- [8] 付超, 齐军, 李学祥, 等. 高尔基体蛋白 73(GP73) 检测在肝细胞癌中的应用价值[J]. 中国肿瘤, 2010, 19(8): 553-556.
- [9] 仇丽霞, 李娟, 于红卫, 等. 高尔基蛋白 73(GP73) 在原发性肝癌中的诊断价值[J]. 浙江临床医学, 2012, 14(12): 1466-1468.
- [10] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范(原发性肝癌分册) [M]. 北京: 北京医科大学与中国协和医科大学联合出版社, 1999: 10-32.
- [11] 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.
- [12] 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.