

[11] Newton HB, Dalton J, Ray-Chaudhury A, et al. Aggressive papillary glioneuronal tumor: case report and literature review[J]. Clin Neuropathol, 2008, 27(5): 317-324.

[12] Javahery RJ, Davidson L, Fangusaro J, et al. Aggressive variant of a papillary glioneuronal tumor. Report of 2 cases[J]. J Neurosurg Pediatr, 2009, 3(1): 46-52.

[13] Myung JK, Byeon SJ, Kim B, et al. Papillary glioneuronal tumors: a review of clinicopathologic and molecular genetic studies[J]. Am J Surg Pathol, 2011, 35(12): 1794-1805.

[14] Kaloostian PE, Chen H, Tran HP. Malignant papillary glioneuronal tumor of the pineal gland: Case presentation and literature review of a distinct entity[J]. Am J Case Rep, 2013, 14(1): 164-168.

[15] Agarwal S, Sharma MC, Singh G, et al. Papillary glioneuronal tumor-a rare entity: report of four cases and brief review of literature[J]. Childs Nerv Syst, 2012, 28(11): 1897-1904.

[16] Bridge JA, Liu XQ, Sumegi J, et al. Identification of a Novel, Recurrent SLC44A1-PRKCA Fusion in Papillary Glioneuronal Tumor[J]. Brain Pathol, 2012, 22(1): 128-129.

[17] Faria C, Miguens J, Antunes JL, et al. Genetic alterations in a papillary glioneuronal tumor[J]. J Neurosurg Pediatr, 2008, 32(1): 99-102.

[18] Govindan A, Mahadevan A, Bhat DI, et al. Papillary glioneuronal tumor-evidence of stem cell origin with biphenotypic differentiation[J]. J Neurooncol, 2009, 95(1): 71-80.

[19] Pimentel J, Barroso C, Miguens J, et al. Papillary glioneuronal tumor-prognostic value of the extension of surgical resection[J]. Clin Neuropathol, 2009, 28(4): 287-294.

(收稿日期: 2014-02-28)

• 综 述 •

高尔基体蛋白 73 与肝脏疾病关系的研究进展

张 勤 综述, 续 薇[△] 审校

(吉林大学第一医院检验科, 吉林长春 130021)

关键词: 高尔基体蛋白 73; 肝炎; 肝癌

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 15. 039

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)15-2058-03

高尔基体蛋白 73(GP73)是位于细胞高尔基体顺面的一种Ⅱ型整合膜蛋白。GP73 主要表达于结肠、肾、前列腺等组织的上皮细胞,而在肌肉、淋巴组织和白细胞中很少表达或不表达。GP73 在正常肝组织中主要表达于胆管上皮细胞,而肝细胞很少表达或不表达^[1]。理想的标记物需要有较高的特异性,能够将肝癌、肝炎和肝脏其他疾病区别开来,同时还需要具有较高的灵敏度,在肝脏发生损伤的早期提示诊断。发生肝脏疾病时,患者血清 GP73 的表达水平是上调的,其灵敏度和特异性均较理想,因此,GP73 可以作为肝脏疾病一种新的标志物。但 GP73 的功能、表达机制、评价疗效以及能否作为肝癌复发的监测指标,仍需进一步的深入研究和探讨。

1 GP73

1.1 GP73 的概述 Kladney 等^[1]发现 GP73 是相对分子质量为 7.3×10^7 的跨膜糖蛋白,含 N-端跨膜结构域和 C-末端卷曲螺旋结构域。编码 GP73 的基因位于 9q21.23,序列全长 3 042 bp,可编码 400 个氨基酸的肽链。GP73 蛋白具有亲水性且肽链含有大量的酸性氨基酸,其中谷氨酸 5.5%、天冬氨酸 12.2%,等电点为 4.72。

GP73 的表达受细胞因子如 TNF- α 、INF- γ 、IL-6 和 OSM 等的调节^[2-3]。人类肝癌细胞株 Hep3B 中野生型 α 1,6-岩藻糖基转移酶(Fut8)的超表达可以引起 GP73 表达增加。通过构建携带有 Fut8 突变的基因载体,其突变位置在氨基酸 171 位置(S171N),结果证实 S171N 的突变失去了 Fut8 的活度以及在高尔基体上特有的定位。因突变的 Fut8 不能定位于高尔基体,其超表达并不诱导 GP73 的产生。可见 Fut8 在高尔基体的定位对增加 GP73 的产生是非常重要的^[4]。通过基因敲除

技术研究人类 GP73 基因启动子,发现 864-734bp 是抑制区域、734-421bp 为调节区域、421-79 是核心启动子区域。序列分析发现 GP73 启动子缺乏典型的 TATA 盒而富含 GC 盒,而 GC 盒是调节 E1A 的反式激活,其突变可减弱 E1A 对 GP73 启动子的诱导^[5]。

1.2 GP73 的检测方法 陈旺等^[6]采用 Western blot 检测肝细胞癌(HCC)患者血清中 GP73 的表达有较高的敏感性和特异性,使用单抗时其灵敏度和特异性分别为 84.7%、93.5%,使用多抗灵敏度和特异性分别为 78%、93.5%。GP73 单克隆抗体实验稳定性和重复性好;而多克隆抗体制作缺乏稳定性与均一性,需要制作高纯度的抗原,且不易生产大量均一的抗体,故限制了其临床应用。由于 Western blot 操作复杂,对实验室条件及检测人员要求较高,很难再临床上广泛应用。Gu 等^[7]采用 ELISA 法检测血清 GP73 的灵敏度和特异性分别为 82% 和 80%,发现与健康人相比,肝脏疾病患者血清 GP73 的浓度是健康人的 3 倍,而在肝炎、肝硬化和肝细胞癌三组中血清 GP73 的浓度差异无统计学意义($P>0.05$),尚不能满足肝细胞癌的诊断。Yao 等^[8]采用免疫组织化学染色的方法,以 GP73、GPC3、DCP、CD34、CD31 和 Reticulin 作为免疫标记物用于肝细胞癌的诊断。虽然免疫组化检测的敏感性显著低于血清学检测,但其可以为检测人员直接观察到病变组织内的免疫反应提供一个更加直观的方法。结果显示 GP73 的灵敏度和特异性分别为 75.4%、82.8%,对肝癌的诊断是有价值的。但其步骤复杂、操作繁琐、价格昂贵,不适用于临床大样本的检测。无论是 Western blot 还是免疫组化染色等半定量检测,都难以推广到临床进行大批量的常规检测。所以目前仍需要研

究检测 GP73 的快速、简便而广泛应用于临床的方法。

2 GP73 与肝脏疾病的关系

2.1 GP73 与肝炎 肝细胞受到病毒感染(乙型肝炎病毒、丙肝病毒等)及自身免疫性肝炎等引起的肝炎患者中,GP73 水平均可上调。GP73 在 HBV 和 HCV 感染的肝细胞中表达显著上调,而在胆管细胞中无明显变化。HBV 的活跃复制可能是触发 GP73 在肝细胞中表达的途径之一^[2]。Kladney 等^[9]证实了在乙型肝炎、自身免疫性肝炎、酒精性肝病以及肝脏疾病向肝硬化进展过程中 GP73 的水平都会上调,而且还表明有两个调节机制存在,一个是在急性肝损伤时触发,另一个是在慢性肝病疾病进展的过程中发生。徐炜峰等^[10]研究发现慢性乙肝、乙型肝炎肝硬化、HCC 组的 GP73 水平均高于正常对照组,慢性乙肝组和乙型肝炎肝硬化组 GP73 水平差异不大,HCC 组均高于其他组,再次证实 HBV 患者血清 GP73 水平普遍上调,且 GP73 浓度不受 HBV-DNA 载量影响。魏红山等^[11]研究发现无论是单纯慢性丙型肝炎患者还是 HIV-1 感染患者血清 GP73 水平都显著高于健康对照组。其中,HIV-1 感染患者血清 GP73 表达水平与病毒复制和患者免疫状态有显著地相关性。提示临床丙肝患者 GP73 过高的不仅要考虑肝癌和终末期肝病,还要考虑是否合并 HIV-1 感染。这一发现给临床诊断提供更广阔的线索。

2.2 GP73 与肝癌 肝细胞癌在成人肝脏恶性肿瘤中约占 70%~85%^[12],在全球范围内,肝细胞癌在最常见的恶性肿瘤中发病率位居第 6 位,致死率第 3 位^[13]。目前,肝癌的诊断主要依据血清学肿瘤标志物检测、影像学检查和病理学检查。血清学变化早于影像学,而且方便、快速,适合作筛查试验^[14]。肝癌的肿瘤标志物主要有 AFP、AFP-L3、DCP、GP73、CD34、CD31^[8-15]。

近些年许多报道已证实 GP73 在肝癌诊断中有重要意义,GP73 在肝癌诊断中的灵敏度和特异性在文献中各不相同。Marrero 等^[16]指出在肝细胞癌患者的血清中 GP73 显著高于非肝癌患者,在早期肝癌的诊断中 GP73 的灵敏度(62.0%)高于 AFP(25.0%)。有学者发现在肝癌诊断中 GP73 的灵敏度和特异性(76.9%,92.9%)显著高于 AFP(48.6%,75.0%);肝细胞癌组血清 GP73 水平显著高于肝炎或肝硬化组,血清 GP73 的灵敏度(76.7%)显著高于 AFP(32.0%);GP73 诊断肝细胞癌的灵敏度和特异性分别为 77.8%、78.0%,在肝细胞癌诊断中 GP73 的灵敏度高于 AFP,两者联合检测能提高肝细胞癌的诊断率。陈琳等^[17]研究表明,血清 GP73 诊断肝癌的灵敏度和特异性分别为 66.7%和 93.3%,而 AFP 的灵敏度和特异性分别为 62.7%和 90.7%,联合检测的灵敏度和特异性分别为 86.3%和 94.7%,GP73 和 AFP 二者单项检测的灵敏度和特异度比较差异无统计学意义,而二者联合检测的灵敏度高于单项检测,特异度比较差异无统计学意义。目前认为,GP73 可能成为新的肝癌肿瘤标记物。

GP73 与肝癌预后、复发以及临床病理因素的关系的报道不一致。Sun 等^[18]采用 Western blot 和 qRT-PCR 技术研究了 GP73 的蛋白水平和 mRNA 水平,发现 GP73 的蛋白水平与肿瘤大小、血管侵犯和肿瘤分期有关,mRNA 水平也随着 GP73 的蛋白水平的表达和肝癌的侵犯能力有关。Yamamoto 等^[15]发现肝切除术后 GP73 水平并没有变化,但 AFP、AFP-

L3、DCP 等水平却降低。研究者认为 DCP 水平的增加更倾向于与更大的肿瘤、血管侵犯、肝内转移和低分化肿瘤细胞相关,而 GP73 的角色并不重要。研究发现 GP73 水平和其他预后参数包括肿瘤大小、肿瘤类型、Child-Pugh 分类、TNM 分期、门静脉血栓形成和肝外转移等不相关,对肝细胞癌 GP73 具有较低的诊断和预后价值^[19]。

2.3 GP73 与其他肝脏疾病 肝纤维化几乎是所有的慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染相关的常见反应,而最终导致肝硬化。因肝纤维化评估缺乏准确的重现性和易于应用的方法,这成为临床诊断最大的限制。目前诊断肝纤维化的金标准是肝活检,但该方法受侵袭性、采样误差和样本大小的影响,故限制了其临床应用。而血清 GP73 的浓度和肝纤维化分级有显著地相关性,GP73 浓度随着肝脏分级加重。为了进一步验证 GP73 在不同纤维化分级的肝组织中的表达,采用免疫组化分析,表明 GP73 阳性细胞主要分布在实质细胞周围,但有些也可分布在非实质细胞。其研究结果说明 GP73 可作为诊断乙肝感染的肝纤维化的一个标志物^[20]。

肝豆状核变性(WD)是先天性铜代谢障碍的一种常染色体隐性遗传性疾病,而 GP73 的表达与其疾病的关系得到了研究,在 WD 引起的肝损害和神经系统损害中,GP73 在神经系统损害中表达基本正常,而在肝损害的患者中表达上调。因而 GP73 在 WD 患者中表达上调是由于 WD 引起的肝损害,并不是由于肝细胞铜过载^[21]。

3 GP73 与其他肿瘤关系

有研究表明 GP73 在肺癌、前列腺癌、精原细胞瘤等癌症中过度表达^[22-25]。而 Chen 等^[26]等研究了 GP73 在胃癌中表达以及与临床病理参数的关系。实时定量 PCR 和 Western blotting 显示 GP73 在非肿瘤胃粘膜中表达表达显著增高,而在胃癌组织中的表达显著降低,研究还认为 GP73 的表达与性别和肿瘤分化有显著相关性,男性胃肿瘤患者 GP73 的表达下调比女性患者更频繁,低分化胃肿瘤 GP73 的表达远低于中分化。这一研究与 GP73 在其他癌症中的表达正好相反。

4 结语与展望

GP73 作为预后复发监测和药物治疗靶点均有可预期的研究前景。目前已知 GP73 的基因序列和基本结构,但功能和表达机制不是很明确。很多研究集中在 GP73 与其他肝癌诊断指标的灵敏度和特异度的比较上,在复发监测和治疗上研究较少。相信随着 GP73 研究的不断深入,必将对 GP73 的功能、表达机制、评价疗效以及能否作为肝癌复发的监测指标作出更加充分的诠释。

参考文献

- [1] Kladney RD, Bulla GA. GP73, a novel Golgi-localized protein up-regulated by viral infection[J]. Gene, 2000, 249(1/2): 53-65.
- [2] Kladney RD, Cui X, Bulla GA, et al. Expression of GP73, a resident Golgi membrane protein, in viral and nonviral liver disease [J]. Hepatology, 2002, 35(6): 1431-1440.
- [3] Liang H, Block TM, Wang M, et al. Interleukin-6 and Oncostatin M are elevated in liver disease inconjunction with candidate hepatocellular carcinoma biomarker GP73[J]. Cancer Biomark, 2012, 11(4): 161-171.
- [4] Kawamoto S, Moriwaki K. Overexpression of α 1,6-fucosyltrans-

ferase in hepatoma enhances expression of Golgi phosphoprotein 2 in a fucosylation-independent manner[J]. Int J Oncol, 2011, 39(1):203-208.

[5] Gong Y, Long Q, Xie H, et al. Cloning and characterization of human Golgi phosphoprotein 2 gene(GOLPH2/GP73/GOLM1) promoter[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 421(4):713-720.

[6] 陈旺, 杨华瑜, 毛一雷, 等. 高尔基蛋白 73 单克隆抗体在肝细胞肝癌诊断中的价值[J]. 中国医学科学院学报, 2011, 33(1):39-44.

[7] Gu Y, Chen W, Zhao Y, et al. Quantitative analysis of elevated serum Golgi protein-73 expression in patients with liver diseases[J]. Ann Clin Biochem, 2009, 46(1):38-43.

[8] Yao S, Zhang J, Chen H, et al. Diagnostic Value of Immunohistochemical Staining of GP73, GPC3, DCP, CD34, CD31, and Reticulin Staining in Hepatocellular Carcinoma[J]. J Histochem Cytochem, 2013, 61(9):639-648.

[9] Iftikhar R, Kladney RD, Havlioglu N, et al. Disease-and cell-specific expression of GP73 in human liver disease[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 9(6):1087-1095.

[10] 徐炜, 高国生. HBV 感染者血清 GP73 的检测及临床意义[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(6):81-83.

[11] 魏红山, 李鑫. HCV/HIV-1 合并感染者血清 GP73 变化特征[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2012, 21(8):778-781.

[12] Rubin J, Ayoub N, Kaldas F, et al. Management of recurrent hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients: a systematic review[J]. Exp Clin Transplant, 2012, 10(6):531-543.

[13] Fares N, Péron JM. Epidemiology, natural history, and risk factors of hepatocellular carcinoma[J]. Rev Prat, 2013, 63(2):216-217.

[14] 姚西宁, 王清明. 高尔基体蛋白 73 与肝癌诊断[J]. 生命的化学, 2010, 30(3):1000-1336.

[15] Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, et al. AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC[J]. Gastroenterol, 2010, 45(12):1272-1282.

[16] 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.

[17] 陈琳, 曹亚丽. 肝癌患者血清高尔基体蛋白 73 检测及其意义[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(17):2056-2059.

[18] Sun Y, Yang H, Mao Y, et al. Increased Golgi protein 73 expression in hepatocellular carcinoma tissue correlates with tumor aggression but not survival[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(7):1207-1212.

[19] Ozkan H, Erdal H. Diagnostic and prognostic validity of Golgi protein 73 in hepatocellular carcinoma[J]. Digestion, 2011, 83(1/2):83-88.

[20] Wei H, Li B, Zhang R, et al. Serum GP73, a marker for evaluating progression in patients with chronic HBV infections[J]. PLoS One, 2013, 8(2):e53862.

[21] Lorinda M, Wright, Dominik Huster, et al. Hepatocyte GP73 expression in Wilson disease[J]. Hepatol, 2009, 51(3):557-564.

[22] Zhang F, Gu Y, Li X, et al. Up-regulated Golgi phosphoprotein 2 (GP73) expression in lung adenocarcinoma tissue[J]. Clin Biochem, 2010, 43(2):983-991.

[23] Kristiansen G, Fritzsche FR, Wassermann K, et al. GP73 protein expression as a novel tissue biomarker for prostate cancer: implications for tissue-based diagnostics[J]. Br J Cancer, 2008, 99(2):939-948.

[24] Varambally S, Laxman B, Mehra R, et al. Golgi protein GOLM1 is a tissue and urine biomarker of prostate cancer[J]. Neoplasia, 2008, 10(2):1285-1294.

[25] Fritzsche FR, Kristiansen G, Riener MO, et al. GOLPH2 expression may serve as diagnostic marker in seminomas[J]. BMC Urol, 2010, 10(1):4.

[26] Chen LG, Wang HJ, Yao HB, et al. GP73 is down-regulated in gastric cancer and associated with tumor differentiation[J]. World J Surg Oncol, 2013, 11(1):132.

(收稿日期:2014-03-05)

• 综 述 •

双(α-呋喃甲酸)氧钒抗糖尿病作用研究进展

李佳承¹综述, 赵先英^{2△}审校

(1. 第三军医大学学员旅十一营, 重庆 400038; 2. 第三军医大学药理学系化学教研室, 重庆 400038)

关键词: 双氧钒; 胰岛素样效应; 二甲双胍

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 15. 040

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)15-2060-03

糖尿病系一组由于胰岛素分泌缺陷及其生物学作用障碍引起的以高血糖为特征的代谢性疾病。它能引起一系列严重的并发症而导致各种脏器,尤其是眼、肾、神经及心血管系统的长期损害、功能不全甚至衰竭。2011 年,在欧洲糖尿病学会(EASD)上,IDF 发布最新数据显示,2011 年全世界糖尿病患者人数已达 3.66 亿,较 2010 年增加近 30%。每年有 460 万人死于糖尿病,用于糖尿病的医疗费用高达 4 650 亿美元。2012 年 1 月 9 日,中国健康教育中心公布了由中国疾控中心慢病中

心等机构于 2010 年联合开展的“中国慢病监测及糖尿病专题调查”报告,结果显示中国 18 岁及以上居民糖尿病患病率为 9.70%,60 岁以上老年人患病率高达 19.6%,全国约有成年糖尿病患者 9 700 万人^[1]。钒是人体必需的微量元素,在葡萄糖的代谢过程中起着重要作用^[2]。早在 1979 年,有学者就曾经指出钒酸盐能直接影响离体组织的细胞糖代谢,刺激糖转运、氧化和抑制肝糖原异生^[3]。而此后大量研究也证实糖尿病患者体内存在钒的缺乏和不足,补充钒化合物可改善病情,降低

作者简介:李佳承,男,在校学员,主要从事糖尿病药物研制研究。△ 通讯作者,E-mail:xianyingzhao@aliyun.com。