

• 论 著 •

血清 GPC3 与 TGF- β 1 联合检测对 AFP 阴性原发性肝癌的诊断价值*

冯军花¹, 刘志权², 魏媛媛¹, 赵红峥¹, 郭秀娟¹, 张金艳^{1△}

(1. 河北医科大学第四医院检验科, 河北石家庄 050011; 2. 石家庄市第五医院检验科, 河北石家庄 050021)

摘 要:目的 探讨血清中磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1) 2 种肿瘤标志物在甲胎蛋白(AFP)阴性原发性肝癌(PHC)中的诊断价值及联合检测的意义。方法 PHC 组 90 例, 肝硬化组 30 例, 良性肝病组 30 例, 对照组健康体检者 30 例, 检测血清中 AFP、GPC3、TGF- β 1 的浓度, 并进行比较。结果 PHC 组患者血清 AFP、GPC3、TGF- β 1 水平及阳性率均明显高于肝硬化组、良性肝病组及对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。AFP 阴性 PHC 患者血清 AFP、GPC3、TGF- β 1 水平与 AFP 阳性 PHC 患者比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。AFP 阴性 PHC 患者血清 GPC3、TGF- β 1 水平及阳性率均明显高于肝硬化组、良性肝病组及对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。GPC3 与 TGF- β 1 联合检测对 AFP 阴性 PHC 诊断的灵敏度及准确度明显高于单独检测。结论 GPC3 与 TGF- β 1 联合检测对 PHC 的诊断具有重要价值。

关键词:磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3; 转化生长因子- β 1; 甲胎蛋白; 原发性肝癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.19.005

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)19-2787-02

Diagnosis value of the joint test of serum GPC3 and TGF- β 1 in AFP negative primary liver cancer patients*

Feng Junhua¹, Liu Zhiquan², Wei Yuanyuan¹, Zhao Hongzheng¹, Guo Xiujuan¹, Zhang Jinyan^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China;

2. Department of Clinical Laboratory, the Fifth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050021, China)

Abstract: Objective To explore diagnosis value of the joint test of serum GPC3 and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in alpha-fetoprotein(AFP) negative primary hepatic carcinoma(PHC) patients. **Methods** A total of 90 PHC patients in PHC group, 30 patients in liver cirrhosis group, 30 patients in benign liver disease group, 30 people accepted physical examination in control group. The serum AFP, GPC3 and TGF- β 1 in all the objects were detected and analyzed. **Results** The levels and positive rates of serum AFP, GPC3 and TGF- β 1 in PHC group were significant higher than those of liver cirrhosis group, benign liver disease group and control group ($P < 0.05$). The levels of serum GPC3 and TGF- β 1 in AFP negative PHC patients had no statistical significant with the AFP positive PHC patients ($P > 0.05$). The levels and positive rates of serum GPC3 and TGF- β 1 in AFP negative PHC patients were significant higher than those of benign liver disease group and control group ($P < 0.05$). The sensitivity and diagnosis accuracy of the united detection of GPC3 and TGF- β 1 were higher than single detection. **Conclusion** United detection of the serum GPC3 and TGF- β 1 has important value to the diagnosis of AFP negative PHC.

Key words: serum GPC3; transforming growth factor- β 1; alpha-fetoprotein; primary liver cancer

原发性肝癌(PHC)是消化系统恶性肿瘤之一,在国内城市人口中病死率仅次于肺癌,居第2位。目前降低PHC病死率的方法仍然是早期诊断及治疗。血清甲胎蛋白(AFP)检测诊断PHC的临床价值已经得到普遍肯定,但其阳性率不是很高,30%~40%的PHC患者AFP呈阴性或低浓度^[1],给临床造成较多的漏诊或误诊。近年来用于PHC诊断的肿瘤标志物增多,但尚未有一种或几种联合诊断PHC灵敏度和特异度较高的标志物得到公认。本研究分析了不同肝病患者血清中AFP、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的浓度,以探讨GPC3、TGF- β 1在AFP阴性PHC中的诊断价值及联合检测的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 河北医科大学第四医院2012年1月至2014年4月住院PHC患者90例纳入PHC组,其中男68例,女22例,年龄35~78岁,平均(52.3 $\pm$ 7.8)岁,按照AFP结果,分为AFP阴性PHC亚组(30例)和AFP阳性PHC亚组(60例);肝硬化组30例,其中男20例,女10例,年龄32~73岁,平均

(48.4 $\pm$ 6.5)岁;良性肝病组30例,其中男22例,女8例,年龄30~75岁,平均(46.2 $\pm$ 7.3)岁;参与健康体检者30例纳入对照组,其中男18例,女12例,年龄28~75岁,平均(46.3 $\pm$ 6.7)岁。所有病例均根据临床病史,经B超、CT、MRI并结合各项实验室指标检查确诊。

1.2 检测方法 采集所有受试者清晨空腹静脉血,离心并收集血清-80℃保存备用。AFP检测采用北京源德生物医学工程有限公司MPc-1型化学发光免疫分析仪及配套试剂盒。采用ELISA试验检测GPC3、TGF- β 1,血清TGF- β 1试剂盒购于上海富众生物科技发展有限公司,血清GPC3试剂盒购于上海沪尚生物科技有限责任公司。所有操作均按说明书上严格执行。

1.3 判断标准 AFP>20 ng/mL, GPC3>300 ng/L, TGF- β 1>170 ng/mL为阳性。

1.4 统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件进行数据处理及统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$

* 基金项目:河北省卫生厅科研基金项目(20130540)。 作者简介:冯军花,女,主管检验师,主要从事肿瘤相关因子检测研究。 △ 通讯作者, E-mail: jinyanzhang66@163.com.cn。

为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组受试者 3 项指标水平比较 PHC 组患者血清 AFP、GPC3、TGF-β1 水平均明显高于肝硬化组、良性肝病组及对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 4 组受试者 3 项指标水平比较				
组别	<i>n</i>	AFP(ng/mL)	GPC3(ng/L)	TGF-β1(ng/mL)
对照组	30	8.03±2.14*	5.96±6.23*	80.24±34.52*
良性肝病组	30	14.13±10.21*	12.13±10.60*	132.65±42.89*
肝硬化组	30	20.25±12.36*	25.23±22.13*	180.58±60.37*
PHC 组	90	405.56±189.31	292.32±163.56	244.35±78.83

*: $P<0.05$,与 PHC 组比较。

2.2 4 组受试者 3 项指标阳性率比较 PHC 组 AFP、GPC3、TGF-β1 及 3 项指标联合检测的阳性率与对照组、良性肝病组、肝硬化组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 4 组受试者 3 项指标阳性率比较[<i>n</i> (%)]					
组别	<i>n</i>	AFP	GPC3	TGF-β1	AFP+GPC3 +TGF-β1
对照组	30	0(0.0)*	0(0.0)*	0(0.0)*	0(0.0)*
良性肝病组	30	0(0.0)*	4(13.2)*	5(16.7)*	7(23.3)*
肝硬化组	30	2(6.6)*	6(20.0)*	7(23.3)*	13(36.7)*
PHC 组	90	60(66.6)	52(57.8)	48(53.3)	72(80.0)

*: $P<0.05$,与 PHC 组比较。

2.3 AFP 阴性 PHC 患者 3 项指标水平情况 AFP 阴性 PHC 患者血清 AFP、GPC3、TGF-β1 水平与 AFP 阳性 PHC 患者比较差异均无统计学意义($P>0.05$);AFP 阴性 PHC 患者血清 GPC3、TGF-β1 水平均明显高于肝硬化组、良性肝病组及对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。AFP 阴性 PHC 亚组 GPC3、TGF-β1 及 GPC3 与 TGF-β1 联合检测的阳性率分别为 56.7%(17 例)、53.3%(16 例)、70.0%(21 例),与对照组、良性肝病组、肝硬化组的阳性率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 AFP 阴性患者 3 项指标水平与其他组比较				
组别	<i>n</i>	AFP(ng/mL)	GPC3(ng/L)	TGF-β1(ng/mL)
对照组	30	8.03±2.141	5.96±6.23*	80.24±34.52*
良性肝病组	30	14.13±10.21	12.13±10.60*	132.65±42.89*
肝硬化组	30	20.25±12.36	25.23±22.13*	180.58±60.37*
AFP 阳性 PCH 亚组	60	580.78±122.35	299.87±168.34	242.48±72.36
AFP 阴性 PCH 亚组	30	18.26±8.13	288.36±156.39	248.46±88.97

*: $P<0.05$,与 AFP 阴性 PCH 亚组比较。

2.4 GPC3、TGF-β1 单独及联合检测对 AFP 阴性 PHC 的诊断价值 GPC3 与 TGF-β1 联合检测对 AFP 阴性 PHC 诊断的灵敏度及准确度明显高于单独检测,特异度稍有下降,见表 4。

表 4 血清 GPC3、TGF-β1 单独及联合检测对 AFP 阴性 PHC 的诊断价值比较(%)			
项目	灵敏度	特异度	准确度
GPC3	60.6	97.1	78.6
TGF-β1	52.9	95.7	73.5
GPC3+TGF-β1	82.0	92.6	83.1

3 讨 论

PHC 是世界第 5 位最常见的肿瘤,肿瘤相关性病死率居世界第三位。中国是世界上肝癌的高发地区之一。目前肝癌病死率位居国内各种肿瘤病死率的第 2 位^[2-3]。由于肝癌的恶性程度高、发展迅速,病死率高,因此是国内医学界临床和基础

研究的重大课题。对肝癌的早期诊断、早期治疗,直接关系到治疗方法的合理选择和患者的远期生存率。迄今为止,AFP 是唯一在临床广泛使用的肝癌诊断血清标志物。但是 AFP 作为 PHC 的诊断指标有一定的局限性。以小于 20 ng/mL 为界值,AFP 的灵敏度为 60%~80%。但是目前应用的其他指标还无法替代 AFP 作为肝癌肿瘤标志物的价值。鉴于此,寻找能与 AFP 互补的新肿瘤标志物,建立最有效的多指标联合检测体系对肝癌,尤其是 AFP 阴性肝癌的诊断具有重要的意义。

GPC3 通过糖基磷脂酰基醇锚定在细胞膜上的硫酸乙酰肝素聚糖蛋白,在细胞增殖与分化中发挥重要作用,属于分泌蛋白,通过结合胞外基质、生长因子和蛋白酶等对细胞生长、分化及肿瘤形成和转移起重要作用^[4-5]。GPC3 在肝癌组织中呈高表达,而在正常肝组织中不表达,是一种新的肝细胞癌癌胚蛋白,而且据研究,GPC3 的血清浓度与 AFP 的浓度无相关性,在 AFP 阴性的 PHC 诊断中有重要作用^[6]。

TGF-β1 是一种与正常、变异细胞生长和分化调节有关的多功能细胞因子,具有强大而可逆的生长抑制活性及免疫抑制作用,与 PHC 时发生的细胞免疫抑制有密切关系^[7-8]。结合其他肿瘤标记物联合检测阳性率可达 95.5%,对 AFP 阴性或低浓度的 PHC 的诊断有较高价值^[9]。

本研究中 PHC 患者血清 AFP、GPC3、TGF-β1 水平及阳性率均明显高于肝硬化组、良性肝病组及对照组($P<0.05$);AFP 阴性 PHC 患者血清 GPC3、TGF-β1 水平及阳性率与 AFP 阳性 PHC 患者比较,均无统计学意义($P>0.05$);而 AFP 阴性 PHC 患者血清 GPC3、TGF-β1 水平及阳性率均明显高于肝硬化组。

综上所述,GPC3 和 TGF-β1 对肝癌诊断的灵敏度和特异度都比较高,且其水平和 AFP 浓度无相关。二者联合检测有利于肝癌的早发现、早诊断和早治疗。

参考文献

[1] Perkins GL, Slater ED, Senders GK, et al. Serum tumor markers [J]. Am Fam Physician, 2003, 68(6): 1075-1082.

[2] Yang L, Parkin DM, Ferlay J, et al. Estimates of Cancer incidence in China for 2000 and projections for 2005 [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(1): 243-250.

[3] Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 1999, 49(1): 33-64.

[4] 汪得胜, 丁惠国, 李卓, 等. 血清 GPC3 联合 AFP 对原发性肝癌的诊断价值探讨 [J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(10): 1169-1171.

[5] Kwack MH, Choi BY, Sung YK. Cellular changes resulting from forced expression of glypican-3 in hepatocellular carcinoma cells [J]. Mol Cells, 2006, 21(3): 224-228.

[6] 丁光辉, 王红阳, 陈汉, 等. GPC3 mRNA 在甲胎蛋白阴性肝癌中的表达及其意义 [J]. 中华实验外科杂志, 2001, 18(2): 16-17.

[7] Arends JW. Molecular interactions in the Vogelstein model of colorectal carcinoma [J]. J Pathol, 2000, 190(4): 412-416.

[8] Kim KY, Jeong SY, Won J, et al. Induction of angiogenesis by expression of soluble type II transforming growth factor beta receptor in mouse hepatoma [J]. J Biol Chem, 2001, 276(42): 38781-38786.

[9] 张彩彩, 褚瑞海, 韩鹏, 等. 血清 AFP、GPC3、TGF-β1 单独及联合检测对原发性肝癌的诊断价值分析 [J]. 青岛医药卫生, 2012, 44(2): 108-110.