

• 论 著 •

高尔基体蛋白 73 联合甲胎蛋白、 α -L 岩藻糖苷酶、 α -抗胰蛋白酶检测对原发性肝癌的诊断价值*

黄 华, 梁红梅, 胥 慧, 周庭雄, 王建蔚

(深圳市龙岗区第二人民医院, 广东深圳 518112)

摘 要:目的 研究高尔基体蛋白 73(GP73)联合甲胎蛋白(AFP)、 α -L 岩藻糖苷酶(AFU)、 α -抗胰蛋白酶(α -AT)检测对原发性肝癌诊断的价值。方法 选取 2011 年 10 月至 2013 年 5 月在该院住院及就诊的原发性肝癌、肝炎和肝硬化患者及健康体检者各 100 例作为研究对象,使用 Beckman DxI800 化学发光分析仪检测血清 AFP 水平;用 Beckman DxC800 全自动生化分析仪检测血清 AFU、 α -AT 水平;用 GP73 酶联免疫定量检测试剂盒测定 GP73 水平。结果 原发性肝癌患者、肝炎和肝硬化患者血清 GP73、AFP、AFU、 α -AT 水平明显高于健康者($P<0.05$)。原发性肝癌患者血清 GP73、AFP、AFU、 α -AT 水平明显高于肝炎和肝硬化患者($P<0.05$);血清 GP73、AFP、AFU、 α -AT 水平单一检测时的灵敏度分别为 75%、72%、23%、67%,特异度分别为 95%、95%、100%、97%。4 种肿瘤标志物联合检测的灵敏度和特异度分别为 99%和 100%。联合检测的灵敏度与单项检测比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 GP73 联合 AFP、AFU、 α -AT 检测可以提高原发性肝癌的诊断效能。

关键词:原发性肝癌; 高尔基体蛋白 73; 甲胎蛋白; α -L 岩藻糖苷酶; α -抗胰蛋白酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.20.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)20-2945-03

The value of Golgi protein 73 detection combined with alpha-fetoprotein, α -L-fucosidase, α -antitrypsin in the diagnosis of primary liver cancer*

Huang Hua, Liang Hongmei, Xu Hui, Zhou Tingxiong, Wang Jianwei

(The Second People's Hospital of Longgang Distrct, Shenzhen, Guangdong 518112, China)

Abstract:Objective To study the diagnostic value of the golgi protein 73 (GP73) combined with alpha-fetoprotein (AFP), α -L-fucosidase (AFU) and α -antitrypsin(α -AT) detection in primary hepatic carcinoma(PHC). **Methods** 100 patients with PHC, 100 patients with hepatitis and cirrhosis, and 100 healthy people hospitalized in the hospital from October 2011 to May 2013 were enrolled in the study. Serum AFP levels were detected by using Beckman DxI800 chemiluminescent analyzer, serum AFU, α -AT levels were detected by using Beckman DxC800 automatic biochemical analyzer, and GP73 levels were measured by using enzyme-linked immunosorbent GP73 quantitative detection kits. **Results** In patients with PHC and patients with hepatitis and cirrhosis, serum GP73, AFP, AFU, α -AT levels were significantly higher than healthy people($P<0.05$). In patients with PHC, GP73, AFP, AFU, α -AT levels were significantly higher than those in patients with hepatitis and cirrhosis($P<0.05$). The sensitivities of single serum GP73, AFP, AFU, α -AT detection were 75%, 72%, 23%, 67% respectively and specificity were 95%, 95%, 100%, 97% respectively. The sensitivity and specificity of the 4 tumor markers' combined detection were 99% and 100%. The sensitivity of combined detection was significantly different from single detection($P<0.05$). **Conclusion** GP73, AFP, AFU, α -AT may improve the diagnostic efficiency of primary liver cancer.

Key words: primary hepatic carcinoma; golgi protein 73; alpha-fetoprotein; α -L-fucosidase; α -antitrypsin

在我国,原发性肝癌的发病率位列恶性肿瘤发病率的第三位,病死率逐年升高。该疾病患者早期临床上没有明显表现,等到有明显症状时大多数患者已到中晚期,为了使患者的生存率提高,对原发性肝癌的早期诊断显得非常重要。本研究主要探讨了 4 种肿瘤标志物:高尔基体蛋白 73(GP73)、甲胎蛋白(AFP)、 α -L 岩藻糖苷酶(AFU)、 α -抗胰蛋白酶(α -AT)单一检测和联合检测对肝癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 10 月至 2013 年 5 月在本院住院及就诊的原发性肝癌患者、肝炎和肝硬化患者及健康体检者各 100 例作为研究对象^[1]。(1)原发性肝癌组:原发性肝癌患者的选取参照文献^[2-4];(2)肝炎和肝硬化组患者的选取参照中华医学会传染病学分会、肝病学会分会联合修订的《病毒性

肝炎防治方案》中的诊断标准,纳入条件包括症状、体征、肝功能,乙型肝炎(简称“乙肝”)病毒血清学依据:酶联免疫吸附测定(ELISA)检测乙肝五项血清学指标,以及 PCR 法定量检测血清乙肝病毒 DNA(HBV-DNA)水平,所选病例排除有其他感染性疾病者,同时之前没有使用过影响机体免疫水平的药物。按乙肝 e 抗原(HBeAg)的检测结果,分为 HBeAg(+)组和 HBeAg(-)组。(3)健康对照组:选择健康志愿者做为健康对照组,要求无心、肝、肾、消化道、代谢异常和神经等系统疾病史,肝酶谱检测正常,HBV 血清学标志物均阴性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 空腹抽取肘静脉血 2 管,各 4 mL,待其凝固后,2 000 r/min 离心 5 min,留取 6 mL 血清,1 mL 用于肝功能检测,1 mL 用于 HBV 血清免疫学指标检测,1 mL 用于

* 基金项目:深圳市龙岗区科技创新局资助项目(YS2013151)。 作者简介:黄华,主任技师,主要从事临床免疫学、微生物学及分子生物学诊断技术研究。

BeckmanDxI800 化学发光分析仪检测 AFP,1 mL 用 GP73 酶联免疫定量检测试剂盒测定 GP73 水平,1 mL 用于 Beckman Dx800 全自动生化分析仪检测血清中 AFU 及 α -AT 的水平。1 mL 置于-20℃冰箱保存。严重溶血、脂血标本不得用于检测^[5-7]。

1.2.2 肝功能测定 采用 Beckman Dx800 全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)。

1.2.3 HBV 血清免疫学指标测定 用北京万泰公司生产的酶免试剂盒(ELISA 法)测定血清乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝表面抗体(抗-HBs)、HBeAg、乙肝 e 抗体(抗-HBe)、乙肝核心抗体(抗-HBc)IgM、抗-HBc IgG。

1.2.4 AFU、 α -AT 水平测定 Beckman Dx800 全自动生化分析仪及配套试剂定量检测血清中 AFU 及 α -AT 的水平。

1.2.5 AFP 测定 Beckman DxI800 化学发光分析仪及配套试剂定量检测 AFP 水平。

1.2.6 GP73 水平检测 用北京热景生物技术有限公司提供

的“GP73 酶联免疫定量检测试剂盒”测定 GP73 水平。

1.3 统计学处理 选择 SPSS17.0 软件进行数据的统计分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;当 $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 GP73、AFP、AFU、 α -AT 水平的比较 原发性肝癌组、肝炎和肝硬化组血清 GP73、AFP、AFU、 α -AT 水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。原发性肝癌组血清 GP73、AFP、AFU、 α -AT 水平高于肝炎和肝硬化患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 四种肿瘤标志物单一检测和联合检测的灵敏度和特异度分析 血清中 GP73、AFP、AFU、 α -AT 水平单一检测的灵敏度分别为 75%、72%、23%、67%,特异度分别为 95%、95%、100%、97%。四种肿瘤标志物联合检测的灵敏度和特异度分别为 99%和 100%。联合检测的灵敏度与单项检测比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 三组血清 GP73、AFP、AFU、 α -AT 水平($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	GP73(ng/mL)	AFP(ng/mL)	AFU(ng/mL)	α -AT(ng/mL)
原发性肝癌组	100	40.65±65.00	661.12±184.12	84.56±3.54	6.23±2.35
肝炎和肝硬化组	100	22.32±12.10	125.45±120.58	67.3±4.89	4.57±0.40
健康对照组	100	3.11±5.12	8.79±3.21	37.23±2.32	3.03±4.34
<i>t</i>		519.31	662.37	51.15	344.00
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 单一检测和联合检测的灵敏度和特异度分析[%(<i>n/n</i>)]		
检测方法	灵敏度	特异度
GP73	75(75/100)	95(95/100)
AFP	72(72/100)	95(95/100)
AFU	23(23/100)	100(100/100)
α -AT	67(67/100)	97(97/100)
GP73+AFP+AFU+ α -AT	99(99/100)	100(100/100)

3 讨论

近年来我国原发性肝癌发病率与病死率很高^[8-9]。患者就诊时病情已经很严重,所以早发现、早确诊是挽救患者生命的关键。通过影像学或者组织学检查或肿瘤标志物检测都可以诊断原发性肝癌。诊断原发性肝癌的首选肿瘤标志物是 AFP,目前已广泛应用于临床诊断肝癌,但经过研究,仍有一些原发性肝癌患者的血清里面竟检测不出 AFP,很容易导致漏诊、误诊,所以研究者发现同时联合检测多种肿瘤标志物可以更大程度地提高诊断原发性肝癌的价值^[10-12]。

近年来,随着科技飞速发展,研究者筛选出一些潜在的新的肿瘤标志物^[13]。实验诊断肿瘤的主要方法是采用电化学发光免疫法检测血清中的超微量肿瘤标志物。原发性肝癌患者细胞分泌 AFP 进入血液,使得血液中其水平极稳定且特异性强,所以血清 AFP 检测认为是诊断原发性肝癌患者的重要手段。有些科学家认为 GP73 的灵敏度大于 AFP,本研究也证明肝癌的 GP73 水平大于肝炎和肝硬化患者和正常健康人群。原发性肝癌患者血清中的 AFU 明显升高,可能与肝细胞合成

的 AFU 增加,并且大量释放进入血液有关。原发性肝癌患者血清中 α -AT 增高的原因目前尚不清楚,这可能是由于肝癌细胞肿瘤组织自身产生并释放出 α -AT,同时 α -AT 是一种非特异的急性时相反应蛋白,当原发性肝癌患者的肝肿瘤细胞坏死或者炎症时,巨噬细胞、淋巴细胞等免疫细胞参与机体对抗肿瘤的免疫反应,同时在免疫反应发生的过程中释放出肿瘤坏死因子等诱发肝脏产生 α -AT^[14]。而 α -AT 可以通过毛细血管进入组织液,因其 α -AT 的相对分子质量较小,从而导致原发性肝癌患者的 α -AT 水平成倍增长。

本研究发现肝癌患者的 GP73、AFP、AFU、 α -AT 水平明显高于肝炎和肝硬化患者及正常健康人群。单一项目检测的灵敏度为 23%~75%之间,联合检测灵敏度高达 99%。

综上所述,血清中 GP73、AFP、AFU、 α -AT 水平单一检测易造成漏诊,而联合检测大大提高了灵敏度,弥补了单一检测的缺点^[15]。联合检测血清中 GP73、AFP、AFU、 α -AT 水平可以互为补充,相互印证,大大提高了原发性肝癌的诊断价值。

参考文献

[1] 丁艳,李丹,王念跃,等. 高尔基蛋白 73、甲胎蛋白异质体 3、甲胎蛋白和 α -L-岩藻糖苷酶在肝脏疾病中的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志,2014,30(8):785-789.

[2] 马丽敏,贾德兴,冯静,等. GP73、AFU 及 AFP 联合检测在原发性肝癌诊断中的应用[J]. 辽宁医学院学报,2013,34(6):17-19.

[3] 刘志云,陈志刚. AFP、AFU、Fer、GP73 联合检测在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 河南职工医学院学报,2011,23(6):654-656.

[4] 范见佩,汤文辉. AFP、AFU、CA19-9 和 GGT 在(下转第 2949 页)

β^+ 地贫患儿 SI 水平与对照组无明显差异,说明其体内溶血程度轻、症状较轻,不用输血或输血的次数少,所以体内无铁负荷过重发生^[11]。

SF 是反映体内铁储存状态的重要的敏感指标之一,是判定体内铁缺乏及铁负荷过高的有效指标^[12]。本研究显示,各组地贫患儿中, β^0 地贫组、HbH 病组和 $\alpha\beta$ 复合型地贫患儿 SF 水平升高,而静止型 α 地贫、 α^0 地贫及 β^+ 地贫患儿 SF 水平无明显升高,提示 SF 的升高与溶血的严重程度相关,并能反映铁负荷状况。铁超载可引起生长发育和体内多种内分泌功能异常,并且是重型 β 地贫致残和致死的首要原因,其严重程度与 SF 水平密切相关^[13]。

TIBC 和 Tf 是反映血液运输铁的能力的指标,可以间接反映体内的铁负荷。TIBC 增高多见于 IDA,溶血性贫血时则为降低或正常^[14],本研究显示 IDA 组 TIBC 和 Tf 高于对照组,这是因为在体内铁缺乏时,为满足机体对于铁的需求,只能加速从肠道吸收铁,这就势必导致 TIBC 和 Tf 代偿性增加。不同基因型地贫的 TIBC 和 Tf 水平存在明显差异,反映出铁代谢在不同类型地贫患儿中的真实情况。临床症状最严重的 β^0 地贫组 TIBC 水平低于其他地贫组,说明 β^0 地贫铁负荷最重,为保证机体铁的平衡,势必要减少对肠道中铁的转运,使得 TIBC 代偿性的降低。临床表现较轻的 α^+ 地贫组、 α^0 地贫组、 β^+ 地贫组 TIBC 水平与对照组无明显差异且均低于 IDA 组,与 SI 水平变化一致。HbH 组 TIBC 水平低于健康对照组但 SI 水平却与对照组相近,这是由于患儿体内存在着铁负荷过重的情况。

总之,地贫患儿体内的铁负荷与其所患地贫的基因型有着非常密切的关系。地贫患儿可能并发缺铁,地贫并发缺铁时,贫血的发生率会增高,且加重贫血程度。因此,在地贫高发地区,对于小细胞低色素性贫血的患儿,在做好地贫筛查、基因检测的同时,应及时对其进行铁代谢检测,尤其是 α^+ 地贫及 α^0 地贫、缺失型 HbH 病及杂合子 β 地贫患儿。对伴有缺铁的地贫患儿应适量补铁,以提高血红蛋白水平,减轻临床症状。对铁负荷过重的地贫患儿,定期检测铁代谢水平有助于及时进行去铁治疗,以减少、避免铁沉积过多引起相关疾病。

参考文献

[1] 陈运春,王海波,吴智明,等. 海南省 1620 例地中海贫血基因突变检测分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2014,22(2):18-19.

(上接第 2946 页)

原发性肝癌诊断中的临床价值[J]. 中外医学研究,2014,12(22):66-67.

[5] 张国良. α -L-岩藻糖苷酶在各型肝病中的临床应用[J]. 中国医药指南,2015,13(1):195-196.

[6] 徐瀚峰,王礼学,朱传东,等. 联合检测血清 GP73,AFP,AFP-L3 及 AFU 在原发性肝癌诊断中的作用[J]. 安徽医药,2014,18(2):282-284.

[7] 孔祥豆,韩绍磊,郑昭敏,等. 高尔基体蛋白 73 联合甲胎蛋白异质体在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 山东大学学报:医学版,2011,49(4):110-114.

[8] 赵运胜,王猛,李军良,等. 血清高尔基体蛋白 73、异常凝血酶原、磷脂酰乙醇蛋白聚糖-3 和甲胎蛋白联合检测对原发性肝癌的早期诊断价值研究[J]. 中国全科医学,2012,15(32):3730-3733.

[9] 杨收平,李海英. 血清 AFP 和高尔基体蛋白 73 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 重庆医学,2012,41(27):2880-2882.

[2] 张之南,杨天楹,郝玉书. 血液病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:391.

[3] Westwood M,Anderson LJ,Pennell DJ. Treatment of cardiac iron overload in thalassemia major[J]. Haematologica,2003,88(5):481-482.

[4] 赵玉红,杨先军,贾苍松,等. 珠蛋白生成障碍性贫血伴缺铁的发生率及意义[J]. 实用儿科临床杂志,2001,16(1):10-11.

[5] Madan N,Sikka M,Sharma S,et al. Haematological parameters and HbA2 levels in beta-thalassaemia trait with coincident iron deficiency[J]. Indian J Pathol Microbiol,1998,41(3):309-313.

[6] Zimmermann MB,Fucharoen S,Winichagoon P,et al. Iron metabolism in heterozygotes for hemoglobin E (HbE), alpha-thalassemia 1, or beta-thalassemia and in compound heterozygotes for HbE/beta-thalassemia[J]. Am J Clin Nutr,2008,88(4):1026-1031.

[7] Westwood M,Anderson LJ,Pennell DJ. Treatment of cardiac iron overload in thalassemia major[J]. Haematologica,2003,88(5):481-482.

[8] Hinchliffe RF,Lilleyman JS. Frequency of coincident iron deficiency and beta-thalassaemia trait in British Asian children[J]. J Clin Pathol,1995,48(6):594-595.

[9] 李熙鸿,唐军,郭文俊,等. 重型 β -珠蛋白生成障碍性贫血患儿 hTERT 基因表达的研究[J]. 中国当代儿科杂志,2009,11(6):449-452.

[10] Beutler E,Hoffbrand AV,Cook JD. Iron deficiency and overload[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2003,2003:40-61.

[11] Boonchalermvichian C,Paritpooke N,Bhokaisawan N,et al. Marked increase in serum transferrin receptor among Thai children with HbE-beta-thalassaemia[J]. J Paediatr Child Health,2002,38(6):601-603.

[12] 胡若愚,叶飞,詹乾钢,等. 血清铁蛋白检测的临床价值[J]. 中国误诊学杂志,2001,1(7):1089-1090.

[13] 黄永兰,刘莎,夏婷,等. 重型 β -地中海贫血患儿生长发育异常及其与铁超负荷的关系[J]. 中国当代儿科杂志,2008,10(5):603-606.

[14] 谭齐贤. 临床血液学和血液检验[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2003:108.

(收稿日期:2015-05-21)

[10] 高文峰,郑加生,孙斌. 联合检测 α -L-岩藻糖苷酶、甲胎蛋白在原发性肝癌诊断中的临床价值[J]. 中日友好医院学报,2010,24(6):349-350.

[11] 黄勇,杨其江,王普杰,等. 甲胎蛋白与 α -L-岩藻糖苷酶联合检测在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 中国医刊,2013,48(10):51-52.

[12] 吴友伟,史丽萍,张健,等. 甲胎蛋白与 α -L-岩藻糖苷酶联合诊断原发性肝癌[J]. 中国临床保健杂志,2013,16(1):25-28.

[13] 李颖. α -L-岩藻糖苷酶联合 AFP、CA199 对原发性肝癌的早期诊断价值[J]. 中国现代医生,2014,52(24):93-95.

[14] 郭建利,王燕. 联合测定血清铁蛋白 α -L-岩藻糖苷岩藻糖水解酶与甲胎蛋白在原发性肝癌诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(8):986-987.

[15] 陆建文. 原发性肝癌肿瘤标志物化学发光酶免疫分析方法及应用探析[J]. 中外医学研究,2014,12(28):61-63.

(收稿日期:2015-05-22)