

• 论 著 •

AFP 和 GP73 检测对肝硬化患者癌变的预警价值*

钱海根, 刘超群, 胡焉凡

(浙江省金华市中医医院检验科 321017)

摘要:目的 探讨甲胎蛋白(AFP)、高尔基体蛋白 73(GP73)对肝硬化患者肝癌发生风险的预警价值。方法 采用化学发光法和酶联免疫吸附法分别检测 AFP 和 GP73 水平,对 50 例肝硬化患者进行跟踪随访 24 个月,了解肝癌发生情况,分析比较 AFP、GP73 预测肝硬化患者发生肝癌风险的价值。结果 肝硬化患者随访 18、24 个月 GP73(+)的癌变率显著高于 AFP(+),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 AFP、GP73 对肝硬化癌变均有预测价值,且 GP73 更具有预警价值。

关键词:甲胎蛋白; 高尔基体蛋白 73; 肝硬化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.03.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)03-0324-03

Forewarning value of AFP and GP73 detection in canceration of patients with liver cirrhosis*

QIAN Haigen, LIU Chaoqun, HU Yanfan

(Department of Clinical Laboratory, Jinhua Municipal Hospital of Chinese Traditional Medicine, Jinhua, Zhejiang 321017, China)

Abstract: Objective To evaluate the forewarning value of alpha-fetoprotein (AFP) and golgi protein73(GP73) in canceration of the patients with liver cirrhosis. **Methods** The levels of AFP and GP73 were respectively tested by chemiluminescence immunoassay and ELISA. Fifty patients with liver cirrhosis were performed 24-month follow up for understanding the liver cancer occurrence situation. The value of AFP and GP73 for predicting the liver cancer occurrence risk in the patients with liver cirrhosis was analyzed and compared. **Results** The canceration rate after 18,24 months follow up in the liver cirrhosis patients with GPP(+) was significantly higher than that with AFP(+), the difference was statistically significant($P > 0.05$). **Conclusion** AFP and GP-73 all have the predictive value for canceration of liver cirrhosis, moreover GP73 has more forewarning value.

Key words: alpha-fetoprotein; golgi protein 73; liver cirrhosis

肝癌是我国常见的恶性肿瘤,改善肝癌预后的关键在于早诊断、早治疗^[1]。在我国绝大多数肝癌发生于肝硬化基础上,在这些高危患者中,早期发现肝癌并及时治疗可以提高 5 年生存率。由于早期肝癌影像学特征不明显,经常难以与肝硬化结节和血管瘤等良性肝占位鉴别。因此,肝癌标志物在肝硬化人群中筛查早期肝癌有重要意义。甲胎蛋白(AFP)目前虽被认为是肝癌定性诊断的金标准,但存在假阳性和假阴性^[2]。高尔基体蛋白 73 (GP73)是近年来发现的肝癌早期诊断的新指标,但是其在预测肝硬化癌变中的作用尚未明确^[3]。本研究对 50 例肝硬化患者随访 24 个月,对肝癌的发生与 AFP、GP73 检测结果进行相关性分析,旨在探讨 AFP、GP73 对肝硬化患者肝癌发生的预警价值,为肝癌高危人群的监测提供有效的手段。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 6 月至 2014 年 6 月本院和金华市中心医院消化内科、肿瘤科、感染科门诊及住院部就诊并确诊为肝硬化的患者 50 例。其中男 44 例,女 6 例,年龄 32~66 岁,平均年龄(56±3)岁。肝硬化诊断标准依据病毒性肝炎防治方案^[4]。首诊即查 AFP、GP73,其后定期进行随访,随访期为 24 个月。根据中国抗癌协会肝癌专业委员会 2000 年制订的诊断标准,对随访过程中发生癌变者进行诊断^[5]。

1.2 仪器与试剂 贝克曼 5821 全自动生化分析仪;伯乐 BR500 酶标仪;贝克曼 DXI800 化学发光免疫分析及配套试剂。

1.3 方法 AFP 采用常规化学发光法,以 AFP>20 ng/mL

判断为阳性。GP73 采用酶联免疫吸附试验法进行检测,以 GP73>150 ng/mL 判断为阳性。

1.4 统计学处理 用 SPSS19.0 软件进行统计学处理,率的比较用 χ^2 检验,当理论频数<5 时,以 Fisher's 确切概率法进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝硬化患者 AFP、GP73 检测结果及癌变率 肝硬化患者初诊时 AFP、GP73 阳性率分别为 16%(8/50)和 20%(10/50)。随访 6、12、18、24 个月时,肝癌的癌变率分别为 4%(2/50)、4%(2/50)、16%(8/50)、20%(10/50)。

2.2 肝硬化患者癌变与 AFP、GP73 关系 肝硬化患者随访 18、24 个月 GP73(+)的癌变率显著高于 AFP(+),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 肝硬化患者癌变与 AFP、GP73 关系[n(%)]

检测指标	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月
AFP(+)	10(20)	10(20)	10(60)	10(80)
AFP(-)	40(0)	40(0)	40(0)	40(5)
GP73(+)	10(20)	10(20)	10(80)#	10(100)#
GP73(-)	40(0)	40(0)	40(0)	40(0)

注:与 AFP(+)比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 AFP 与 GP73 联合检测预测肝硬化癌变的价值 随访结

* 基金项目:浙江省金华市科技指导性计划资助项目(2011-3-014)。

作者简介:钱海根,男,副主任技师,主要从事临床免疫学检验研究。

束时,对肝硬化患者 AFP 和 GP73 初诊检测结果与肝硬化癌变率进行比较分析,AFP 和 GP73 均阴性者无一例发生肝癌,AFP 和 GP73 阳性者癌变率明显升高,两项指标均阳性者癌变率达 100%。GP73 阳性而 AFP 阴性者肝癌发生率为 100%,表明 GP73 对肝癌癌变预测的特异度高于 AFP。

3 讨论

原发性肝癌早期诊断困难,临床诊断时多已处于中晚期且常伴有肝内转移,治疗难度大,生存期短,对于绝大多数原发性肝癌患者,有足够的时间进行肝癌预警^[6-7]。在这些高危患者中,早期发现肝癌并及时治疗可以提高 5 年生存率。显然,早期预警、早期诊断对于肝癌患者具有极其重要的意义。

目前国内用于肝癌早期诊断最常用方法是超声影像学检查和 AFP 筛查^[8-9]。肝脏超声的准确性是操作者依赖性且对于超声成像技术只有肝脏中肿块尺寸至少为 2 cm 才能被探测到,而这种情况通常发生在预后极差的阶段。对于肿瘤预警和早期诊断,生物学标志物显著优于影像学手段,因此,血清学指标将是改变我国肝癌早期诊断现状的关键。 γ -谷氨酰转移酶同工酶 II 是最早发现的一个预测指标之一,持续性 γ -谷氨酰转移酶同工酶 II 升高 10 年内患肝细胞肝癌的危险率为 86.7%,其他的指标还包括软骨寡聚基质蛋白、白细胞介素-6、C 反应蛋白、AFP、GP73 等^[10-13]。AFP 是当前诊断原发性肝癌时应用最普及的血清标志物,其在影像学发现肝癌组织之前异常升高,但是早期肝癌患者仅 40%~50%患者 AFP 升高且 AFP 在一些良性肝病中也会有不同程度的升高^[14-15]。本研究结果显示,AFP 对肝硬化癌变具有一定的预测价值。

GP73 是研究者 2000 年发现的存在于高尔基体的一种 II 型跨膜蛋白,相对分子质量约 73×10^3 。有研究表明,GP73 是一种可用于肝癌早期诊断的候选的标志物且敏感度显著优于 AFP,但 GP73 在肝硬化癌变的临床价值中尚未明确^[16-21]。

肝癌常发生在肝硬化基础上,肝癌合并肝硬化者占 50%~90%。有研究报道,肝硬化的年肝癌发生率为 2%~9%。本研究结果显示,肝硬化患者随访 6、12、18、24 个月肝癌发生率分别为肝癌变率分别为 4%(2/50)、4%(2/50)和 16%(8/50)、20%(10/50),与既往报道结果相似。

本研究对肝硬化患者 AFP、GP73 检测结果与肝硬化癌变的关系进行探讨,期望为肝癌的预测及早期诊断提供手段。近来的一些研究结果表明,多项指标联合检测可提高预测肝硬化癌变的敏感度、特异度和准确度^[12]。目前有关 AFP 和 GP73 联合检测在肝硬化癌变中的作用鲜有报道,本研究结果显示,50 例肝硬化患者中 AFP 阳性者 8 例,GP73 阳性者 10 例,随访 24 个月后均发展为肝癌,提示 AFP 和 GP73 对肝硬化癌变的预测敏感度较高,可作为预警指标,同时提示 GP73 作为预测指标要好于 AFP,但是由于本研究观察例数有限且没有进行 GP73 水平及其动态变化与肝硬化癌变的关系,有研究发现组织 GP73 蛋白和 mRNA 在癌组织中的表达高于其他肝脏疾病患者,而肝硬化患者的血清 GP73 水平高于肝癌患者,进一步研究血清或组织 GP73 的动态变化可能更有临床意义^[22]。

本研究结果提示,在出现影像学改变之前,肝硬化的患者若出现 AFP、GP73 阳性,特别是两者均阳性,即属于肝癌高危人群,需密切随访定期检查。联合检测多项指标比单项指标更能提高对预测肝硬化癌变的准确度。肝硬化患者出现的阳性指标越多,肝癌发生风险越大,越要加强监测和影像学检查,未能检查出肝脏占位病变者也需短期随访,以防错失早期肝癌的诊断。

参考文献

- [1] 沈建宇,甘绍举,胡黎黎,等.生物标记物在肝细胞肝癌诊断中的应用[J].医学分子生物学杂志,2015,12(1):50-53.
- [2] Sauzay C, Petit A, Bourgeois AM, et al. Alpha-foetoprotein (AFP): A multi-purpose marker in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Chim Acta, 2016, 31(6):304-305.
- [3] 杨爱华,陆文,张维.血清高尔基体蛋白 73 在肝细胞肝癌早期诊断中的价值[J].实用临床医药杂志,2013,17(5):29-32.
- [4] 中华医学会传染病、寄生虫病学分会、肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.
- [5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌诊断标准[J].中华肝脏病杂志,2000,8(3):135.
- [6] 谢康珍,杨玉秀.肝细胞肝癌早期诊断肿瘤标志物的研究进展[J].中国实用医刊,2015,42(5):116-118.
- [7] Wang CH, Wey KC, Mo LR, et al. Current trends and recent advances in diagnosis, therapy, and prevention of hepatocellular carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(9):3595-3604.
- [8] Malek NP, Schmidt S, Huber P, et al. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Dtsch Arztebl Int, 2014, 111(7):101-106.
- [9] Xu K, Meng XY, Wu JW, et al. Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transferase isoenzyme for hepatocellular carcinoma: a 10-year study[J]. Am J Gastroenterol, 1992, 87(8):991-995.
- [10] Norman GL, Gatselis NK, Shums Z, et al. Cartilage oligomeric matrix protein: A novel non-invasive marker for assessing cirrhosis and risk of hepatocellular carcinoma[J]. World J Hepatol, 2015, 7(14):1875-1883.
- [11] Wang CH, Wey KC, Mo LR, et al. Current trends and recent advances in diagnosis, therapy, and prevention of hepatocellular carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(9):3595-3604.
- [12] 赵敏星,倪润洲,肖明兵,等. HS-AFP、GGT-II 及 AFP 预测肝硬化癌变的临床价值[J].中国肿瘤临床,2009,36(11):601-604.
- [13] 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.
- [14] Takeda K, Endo Y, Sekiya C, et al. A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive alpha-fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Res, 1993, 53(1):5419-5423.
- [15] Sato Y, Nakata K, Kato Y, et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on profiles of alpha-fetoprotein[J]. N Engl J Med, 1993, 328(25):1802-1806.
- [16] Cao FF, Yu S, Jiang ZY, et al. Diagnostic accuracy of Golgi protein 73 in primary hepatic carcinoma using ELISA: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Lab, 2014, 60(4):587-597.

续表 3 献血行为影响因素的 Logistic 回归分析

变量	OR	Wald χ^2	P	95% CI
害怕献血会感染疾病和影响健康	0.510	7.947	0.005	0.317~0.812
怕痛	0.423	5.385	0.019	0.205~0.869
献血地点交通不方便	0.328	8.852	0.003	0.158~0.693

3 讨 论

由于公民的社会地位、经济基础、文化程度、社会经历不同,因此对无偿献血行为抱有不同的心理、不同的态度,而对无偿献血的态度、动机、心理会直接影响到无偿献血的行为^[4]。献血者和未献血者的性别、年龄、月收入等因素比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。从性别构成上看,献血者中男性高于女性,占总人数的比例为 55.60%,与其他城市相关调查结果一致^[5-6],原因可能是女性在心理上易紧张、恐惧、对疼痛的忍耐力弱于男性,或处于生理周期而延缓献血有关。从年龄构成上看,佛山市献血者主要年龄段是 20~<30 岁的年轻人,这可能与年轻人较易接受无偿献血知识宣传,思想观念较开放且受家人影响较小等因素有关^[7]。从收入构成来看,月收入 1 000~<3 000 元为本市献血者主体占 46.75%,这组人群以年轻人人居多,获取信息渠道多,容易接受新的信息,勇于尝试和愿意献血。在招募过程中可针对女性特有的细心、细腻的性格,给予其更加优质、细腻的服务及关注度,消除其献血顾虑和恐惧心理。对于 20~<30 岁人群,工作人员需要有针对性地进行无偿献血知识的培训,开展与献血相关的各种公益活动,增强其社会责任感和荣誉感,动员他们定期参与献血。月收入为 3 000~<5 000 元和 $\geq 5 000$ 元的献血者,经济条件较好,注重健康,工作人员在无偿献血者招募中,可加大对这个年龄阶段人群的宣传力度,多讲解献血有益健康的生理知识,比如献血能降低血液稠度、预防心脑血管疾病等。

本调查结果显示,“奉献爱心和社会责任”是促使献血者和未献血者参与无偿献血的主要动机,这与国际红十字会所提倡的无偿献血的人道主义精神相吻合。献血者和未献血者的次要动机是为了“检查身体和血型”及“日后享受用血优惠”具有较强的目的性,可见利己主义是献血者和未献血者的第二献血动机。提示在献血宣传中应正取引导,使献血动机向利他化转变。阻碍佛山市民参与献血的重要原因是社会上对无偿献血

血普遍存在着各种误解:如献血会感染疾病、会对身体健康存在影响等。因此,加大无偿献血宣传力度,通过各种途径广泛宣传无偿献血的知识、献血的意义、献血有益于身体健康,消除各种的顾虑,才能吸纳更多市民加入无偿献血队伍。

“奉献爱心和社会责任”“给多次献血者颁发证书和勋章”是促使市民参与献血的主要原因,与王乃红等^[8]调查原因一致。表明献血经历可以增强献血者的自豪感,进一步激励他们持续献血。“害怕献血会感染疾病和影响健康”“怕痛”“献血地点交通不方便”是阻碍佛山市民参与献血的重要原因。社会上对无偿献血普遍存在着各种误解:如献血会感染疾病、会对身体健康存在影响等。提示要加强献血知识宣传,合理设置献血地点满足献血者需求。工作人员通过与献血者交流,发掘他们的社会责任感和自豪感。应该与创建文明城市结合起来,在制度、教育、宣传上渗透无偿献血的公益形象,使无偿献血走进每一位公民心中。

参考文献

- [1] 袁朝忠,崔贺. 浅谈输血事业发展——访中国输血协会[J]. 中国医药指南,2005,22(6):88-89.
- [2] 安万新,梁晓华,孟庆丽,等. 全国无偿献血工作现状的调查[J]. 中国输血杂志,2011,24(3):179-182.
- [3] 刘进. 无偿献血何时告别“计划时代”[J]. 健康必读,2005,20(8):10-12.
- [4] 周银素,陆典瑞,卢岑,等. 影响无偿献血模式的多因素研究[J]. 现代预防医学,2007,34(20):3862-3864.
- [5] 赵晓华,李凤琴,王文. 西安市 298 名机采血小板捐献者人群结构和认知、态度、行为分析[J]. 中国输血杂志,2010,23(1):57-58.
- [6] 聂华,郝世勇. 襄樊市固定机采捐献者的现况调查[J]. 临床输血与检验,2011,13(1):71-72.
- [7] 陈桂荣. 无偿献血机制面临的伦理困境及对策建议[J]. 昆明理工大学学报(社会科学版),2013,13(1):6-12.
- [8] 王乃红,傅雪梅,廖耘,等. 影响公民自愿无偿献血的因素调查分析[J]. 中国输血杂志,2006,19(2):111-114.

(收稿日期:2016-09-10 修回日期:2016-11-13)

(上接第 325 页)

- [17] Gao G, Dong F, Xu X, et al. Diagnostic value of serum Golgi protein 73 for HBV-related primary hepatic carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9):11379-11385.
- [18] Zhao Y, Wang M, Cui C, et al. Significance of combined tests of serum golgi glycoprotein 73 and other biomarkers in diagnosis of small primary hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Biomark, 2015, 15(5):677-683.
- [19] Liang R, Chen XY, Ge LY, et al. Meta-analysis supports the diagnostic value of GP73 in primary liver cancer[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39(5):71-72.
- [20] 徐炜烽. 高尔基体膜蛋白 73 在肝癌诊断中的研究进展

[J]. 实用检验医师杂志, 2010, 2(4):245-247.

- [21] Bröker ME, Lermans JN, Witjes CD. The predictive value of Golgi protein 73 in differentiating benign from malignant liver tumors[J]. PLoS One, 2014, 9(7):100187.
- [22] Shan SG, Gao YT, Xu YJ, et al. Gradually increased Golgi protein 73 Expression in the progression of benign liver diseases to precancerous lesions and hepatocellular carcinoma correlates with prognosis of patients[J]. Hepatol Res, 2013, 43(11):1199-1210.

(收稿日期:2016-09-14 修回日期:2016-11-18)