

酸形成则增加乳酸和 SUA 竞争排泄;(3)服用药物干扰 SUA 排泄;(4)和肾小球滤过率下降,造成 SUA 排泄不足有关^[13-14]。

HbA1c 是监测糖尿病近期控制水平及评估糖尿病慢性并发症的良好指标,FBG 是调整糖尿病药物和诊断依据之一。研究发现,糖尿病病程长短和以上指标水平无相关性,这可能和糖尿病患者一经发现后及时采用降糖处理有关,同时本研究未进行胰岛素抵抗和敏感指数等评价,这是缺陷之一。

综上所述,糖尿病患者尤其要关注血糖、血脂和 SUA,在治疗过程中控制以上三者水平对控制糖尿病并发症,防止冠心病、高尿酸血症、血脂异常血症发生有重要价值。

参考文献

[1] Khan AA, Alzohairy MA, Mohiudein AH, et al. Antidiabetic effects of camel milk in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. American J Biochem Mol Biology, 2013, 3(1):151-158.

[2] 王蕾蕾,张丽娜,郭立新,等.不同糖代谢状态血管内皮功能变化及相关影响因素分析[J].中华糖尿病杂志,2015, 8(6):350-354.

[3] 胡茂清. WHO(1999)糖尿病及空腹血糖受损标准[M]. 北京:中国卫生学校出版社,2004:24-25.

[4] 郭昀燕. 老年人血糖血脂与尿酸的相关性研究[J]. 现代医药卫生,2014,32(13):1985-1986.

[5] 陈敏,田浩明. 人激素敏感脂酶蛋白质基因结构与及疾病

• 临床研究 •

关系[J]. 国外医学(生理病理科学与临床分册),2003,20(3):292-294.

[6] 陈慧谊,黄俊杰,黎永祥,等. 冠心病合并糖尿病患者的血脂检验结果分析[J]. 检验医学与临床,2014,11(6):829.

[7] 高娟,苏恒. 糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退症的研究进展[J]. 检验医学与临床,2014,11(3):405-406.

[8] 陆光辉,周发为. 糖尿病诊断中生物化学检验的临床应用价值[J]. 检验医学与临床,2015,12(1):112.

[9] 皮艳,谭兴容. 胰升血糖素样肽-1 类似物治疗糖尿病的临床研究进展[J]. 检验医学与临床,2014,11(6):830-832.

[10] 董虹,谢芳,谢良才,等. CysC、 β_2 -MG、U-mAlb 检测在糖尿病早期肾损伤诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2016,13(8):1079-1081.

[11] 李爱菊,丁伟. 某市机关公务员血糖、血脂及尿酸浓度分析[J]. 中外健康文摘,2012,47(3):118-119.

[12] 叶颖,王晓春,陈华,等. 2 型糖尿病患者尿酸水平与下肢动脉疾病的相关性研究[J]. 重庆医学,2014,43(14): 1762-1764.

[13] 陈嘉迪,钟晓珊,谢泽娟,等. 糖尿病患者与健康体检者血脂及尿酸水平比较分析[J]. 国际医药卫生导报,2014, 20(4):514-516.

[14] 张文清. 2 型糖尿病患者尿酸及血脂水平临床意义探讨[J]. 中国农村卫生,2014,9(4):48-49.

(收稿日期:2017-02-06 修回日期:2017-04-06)

探讨磷脂酰肌醇蛋白 3 与高尔基体糖蛋白 73 在肝细胞癌中的早期诊断价值*

霍怡杉¹,李大伟²,冯阳春¹,穆朝东¹,黄艳春^{1△}

(1. 新疆医科大学附属肿瘤医院检验科,乌鲁木齐 830000;2. 新疆医科大学第五附属医院检验科,乌鲁木齐 830011)

摘要:目的 探讨磷脂酰肌醇蛋白 3(GPC3)与高尔基体糖蛋白 73(GP73)在肝细胞癌中的早期诊断价值。方法 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法测定 91 例肝细胞肝癌患者血清中 GPC3 与 GP73 水平,并用化学发光法同时测定其血清中甲胎蛋白(AFP)水平,以 56 例肝炎后肝硬化者及 50 例体检健康者作为对照组,分析三项指标在各组中的表达水平并做出受试者工作曲线(ROC 曲线)选取最佳截断值评价其在肝细胞肝癌中的诊断效能。**结果** GPC3、GP73 及 AFP 在肝细胞肝癌患者血清中水平分别为(4.715±2.781)、(28.591±18.584)、(1 051.203±655.833)ng/mL。与肝硬化组及对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。得到的 ROC 曲线表明 GPC3 的曲线下面积最大为 0.852,GP73 次之为 0.830,APF 最小为 0.77。通过 ROC 曲线对三项指标选取最佳诊断截断值,GPC3 的截断值为 1.41 ng/mL,GP73 的截断值为 18.2 ng/mL,AFP 的截断值为 13.8 ng/mL,根据所得截断值得出 GPC3、GP73、AFP 单独及三者联合检测的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和检验符合率,结果以三者联合检测最高,分别为 81.32%(74/96)、89.28%(50/56)、92.5%(74/80)、74.63%(50/67)、84.35%(124/147)。**结论** GPC3 与 GP73 对肝细胞肝癌的诊断较 AFP 好,在肝癌的早期诊断中将 AFP、GPC3 与 GP73 联合检测的价值更高。

关键词:磷脂酰肌醇蛋白 3; 高尔基体糖蛋白 73; 肿瘤标志物; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.17.049

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)17-2462-03

肝细胞肝癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,在中国的发病率排第 2 位^[1]。肝癌的发病主要和病毒性肝炎、肝硬化等疾病相关,发现时大多属于中、晚期,缺乏有效治疗手段、预后差。因此为了提高肝癌患者的存活率,对其早期诊断是迫在眉睫的。目前最广泛用于临床的肝癌血清标志物仍然是甲胎

蛋白(AFP),但它的灵敏度和特异度都不令人满意,人们迫切需要寻找新的肿瘤标志物,来弥补 AFP 诊断准确性的不足,以提高诊断的准确性。磷脂酰肌醇蛋白 3(GPC3)在肝细胞肝癌中特异性高表达,但之前的研究多在免疫组化方面,而对血清中的 GPC3 研究不多。高尔基体糖蛋白 73(GP73)也是被发现

* 基金项目:新疆医科大学科研创新基金项目(XYDCX201479)。

△ 通信作者,E-mail:huangyanchun0619@sohu.com。

可以用于肝细胞肝癌诊断的一种新型标志物^[2-4]。目前,对于这两种肿瘤标志物的检测价值报道不一致,因此本研究对 GPC3 与 CP73 做出探讨,研究其在肝细胞肝癌中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 12 月至 2016 年 3 月首次在新疆医科大学肿瘤医院就诊的肝病患者血清,其中肝癌组 91 例,年龄 31~78 岁,中位年龄 54.5 岁,其诊断结果均经术后病理证实,并排除了其他恶性肿瘤。肝硬化组 56 例,年龄 35~77 岁,中位年龄 56 岁,并选取 50 例体检健康者作为对照组,年龄 32~75 岁,中位年龄 53.5 岁。

1.2 仪器与试剂 酶联免疫吸附测定(ELISA)法用瑞士 TE-CAN SUNRISE 酶标仪,化学发光法用美国雅培 I2000 微粒子发光免疫分析仪。GPC3 用 RD 公司实验诊断试剂盒,GP73 用武汉伊莱瑞特生物科技有限公司试剂盒 AFP 用美国雅培公司甲胎蛋白试剂盒。

1.3 方法 严格遵照试剂说明书对所选样本进行检测,GPC3 与 GP73 为 ELISA 法测定,用酶标仪读数后利用 CurveExpert1.3 软件进行标准曲线的绘制,并计算出各样本的 GPC3 与 GP73 水平。AFP 为微粒子化学发光法测定,按照本检验科该项目的标准化操作规程进行检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,采用单因素方差分析比较各组差异。利用 Rockit0.9 β 软件对所得的受试者工作曲线(ROC 曲线)的曲线下面积进行 Z 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清中 GPC3、GP73、AFP 表达水平比较 肝癌组中的 GPC3、GP73、AFP 水平明显高于肝硬化组 and 对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组之间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组血清中 GPC3、GP73 与 AFP 的表达情况($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	GPC3	GP73	AFP
肝硬化组	56	1.321 \pm 0.984	12.343 \pm 7.315	45.498 \pm 35.874
肝癌组	91	4.715 \pm 2.781	28.591 \pm 18.584	1 051.203 \pm 655.833
对照组	50	0.763 \pm 0.336	3.019 \pm 2.421	2.139 \pm 1.812
P		0.001	0.001	0.001

2.2 GPC3、GP73 及 AFP 对肝细胞肝癌诊断的 ROC 曲线结果比较 以肝硬化组作为对照对 GPC3、GP73 和 AFP 绘制出 ROC 曲线,计算出肝癌患者血清中三项指标的曲线下面积,找出 GPC3、GP73 和 AFP 的诊断截断值,见图 1。三项指标的曲线下面积及标准误见表 2,以约登指数为最大值时(即灵敏度与特异度之和为最大时)所对应的检测浓度作为诊断截断值,见表 2。比较三项指标的曲线下面积得出 GP73 的曲线下面积最大,将 GPC3 与 GP73 的曲线下面积进行比较差异无统计学意义($Z = 0.281, P > 0.05$);将 GPC3 与 AFP 的曲线下面积进行比较差异有统计学意义($Z = 2.314, P < 0.05$);将 GP73 与 AFP 的曲线下面积进行比较差异有统计学意义($Z = 2.168, P < 0.05$)。综上,GPC3 与 GP73 的曲线下面积大于 AFP,在对肝细胞肝癌的诊断中更有价值。

2.3 GPC3、GP73 及 AFP 单独与联合检测时对肝细胞肝癌的诊断效能评价 由所得出 ROC 曲线找出的 GPC3、GP73 及 AFP 对肝细胞肝癌的诊断截断值分别计算出三项指标单独及联合检测时的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值以及检验符合率,三项指标中以 GPC3 的诊断特异度及阴性预测值较

高,AFP 的阳性预测值高于 GP73,当三项联合检测时灵敏度、特异度均高于单独检测,阳性预测值达到了 92.5%,检验符合率达到了 83.35%,见表 3。

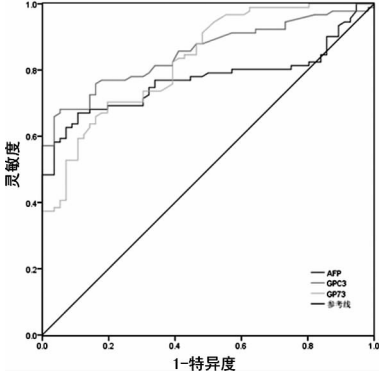


图 1 GPC3、GP73 和 AFP 的 ROC 曲线

表 2 三项指标 ROC 曲线分析结果

项目	GPC3	GP73	AFP
曲线下面积	0.852	0.830	0.771
标准误	0.031	0.033	0.039
临界值(ng/mL)	1.41	18.2	13.8

表 3 各项指标单项及联合检测对肝癌的诊断性能评价(%)

项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	符合率
GPC3	71.42	85.71	89.04	64.86	76.87
GP73	69.23	71.43	79.75	58.82	70.07
AFP	64.84	75.00	80.80	56.76	68.70
AFP+GPC3+GP73	81.32	89.28	92.50	74.63	87.32

3 讨 论

GPC3 是一类分布在细胞膜表面的蛋白聚糖,属癌胚蛋白类,近年来研究比较热门。有研究者于 1996 年首次发现 GPC3^[5]。GPC3 是人类基因组中最大的基因之一,位于人染色体 xq26,基因组结构全长大约 900 kb^[6]。其分泌在健康人群和肝炎患者的肝细胞均不表达,而在肝癌细胞中呈高表达。在肝癌胞中表达时可分泌至外周血液中^[7],这是外周血液中能够检测到 GPC3 的分子生物学基础。

GP73 是存在于高尔基体的一种跨膜糖蛋白,Kladney 等^[8]在 2000 年首次发现了位于人类高尔基体上的蛋白 GP73,其染色体基因位于 9 号,全长 3 042 bp。在正常肝脏组织中 GP73 主要在胆管上皮细胞表达,肝细胞低表达甚至不表达,但在病变的肝组织,如病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、酒精性肝病、失代偿性肝硬化及肝癌中,GP73 表达上调,尤其是进展至肝癌时,GP73 的表达达到高峰^[9]。AFP 是目前最广泛应用于肝癌筛查和诊断的肿瘤标志物,但是其在良性的肝病和其他疾病中也有所升高,当 AFP > 400 ng/mL 时可作为肝癌的诊断标准之一,但其灵敏度仅为 40% 左右^[10],并不是一个理想的指标。

本研究的结果表明 GPC3、GP73 及 AFP 水平在肝癌组中均有高表达,且与肝硬化和对照组两两之间相比较差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 GPC3 与 GP73 也是可用于肝癌诊断的血清指标。但本研究中 GPC3 与 GP73 水平均低于其他报道,如 2013 年许方等^[11]研究中肝癌组中 GPC3 水平为 (22.014 \pm 36.930)ng/mL;2014 年范公忍等^[12]健康对照组中

GPC3 水平为 $(5.5 \pm 3.8) \mu\text{g/L}$, GP73 水平为 $(32.4 \pm 20.6) \mu\text{g/L}$; 2014 年王延峰等^[13]研究中 GPC3 水平为 $(505.09 \pm 55.38) \text{pg/mL}$, GP73 水平为 $(31.89 \pm 8.02) \text{ng/mL}$ 。首先是计量单位的不一致, 其次可能的原因为检测方法及来自不同的厂家的试剂导致结果的差异大。本研究所测 GPC3 与 GP73 均为 ELISA 法, 是定量检测, 而对于定量检测而言, 标准品的统一至关重要, 因此不同厂家试剂的可比性也较差。本研究通过对 GPC3、GP73 及 AFP 对肝细胞肝癌诊断的 ROC 曲线得出 GPC3 的曲线下面积最大(0.852), GP73 次之(0.830), AFP 曲线下面积最小(0.771), 但 GPC3 与 GP73 的曲线下面积相比差异无统计学意义($Z=0.281, P<0.05$), 说明 GPC3 与 GP73 对肝细胞肝癌的诊断价值不相上下但较 AFP 好。由 ROC 曲线计算出各项指标的诊断截断值, 当截断值分别为 1.46、18.2、13.8 ng/mL 时以 GPC3 的诊断特异度及阴性预测值较高, AFP 的阳性预测值高于 GP73, 而当三项联合检测时, 灵敏度和特异度都较单项检测有所提高, 阳性预测值达 92.5%, 检验符合率达 84.35%, 对肝癌的诊断效能达到最优。

综上所述, 这三项指标既相互独立又相互补充, GPC3 与 GP73 对肝细胞肝癌的诊断较 AFP 好, 将三项联合检测时的价值更高, 提高了肝癌的早期诊断效能。但至于 GPC3 和 GP73 能否代替 AFP 早期诊断肝癌仍需扩大样本量, 统一试剂盒可比性作出进一步的研究。

参考文献

[1] Yuen MF, Lai CL. Serological markers of liver cancer[J]. Best Practice Res Clin Gastro, 2005, 19(1): 91-99.
[2] 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.
[3] 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.

• 临床研究 •

[4] 杨颖, 木尼热·马合苏提, 包永江, 等. GP73 和 AFP 单项与联合诊断原发性肝癌的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(1): 1034-1037.
[5] Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, et al. Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Sci, 2009, 100(8): 1403-1407.
[6] Filmus J, Capurro M, Rast J. Glypicans[J]. Genome Biol, 2008, 9(5): 224.
[7] Mitchell H, Heungnam K. Glypican-3: a new target for cancer immunotherapy[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(3): 333-338.
[8] 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.
[9] Liu X, Wan X, Li Z, et al. Golgi protein 73(GP73), a useful serum marker in liver diseases[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(1): 1311-1316
[10] Gupta S, Bent S, Kohlwe J. Test characteristics of alphafetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C, A systematic review and critical analysis[J]. Ann Inter Med, 2003, 139(1): 46-50.
[11] 许方, 李晓兰. 血清 GPC3 与 AFP 的检测对原发性肝癌诊断意义的比较[J]. 中国实验诊断学, 2016, 17(1): 1053-1056.
[12] 范公忍, 王伟芳, 韩聚强, 等. 血清 AFP、GP73 和 GPC3 联合检测在原发性肝癌诊断中的应用[J]. 检验医学, 2014, 29(9): 884-888.
[13] 王延峰, 李南阳. 高尔基体蛋白 73 和磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 联合测定在原发性肝癌早期诊断中的价值[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(1): 22-24.

(收稿日期: 2017-03-10 修回日期: 2017-05-09)

带环与直接黏结型颊面管对固定矫治患者龈沟液 IL-1β、TNF-α、RANKL、OPG 表达的影响

胡 芳, 罗 俊, 田 巍

(武汉市江夏区第一人民医院口腔科, 武汉 430200)

摘要:目的 分析带环与直接黏结型颊面管对固定矫治患者龈沟液白介素 1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、细胞核因子-κB 受体活化因子配体(RANKL)、骨保护素(OPG)表达的影响。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2017 年 1 月该院口腔科收治的 124 例进行固定矫治的错颌畸形患者, 将所有患者按照随机数字表法分成治疗组和对照组, 每组各 62 例。对照组患者进行带环型颊面管治疗, 治疗组则进行直接黏结型颊面管治疗。比较两组患者生物学指标变化情况、龈沟液量变化情况、IL-1β、TNF-α、RANKL、OPG 水平变化情况。**结果** 治疗后, 两组患者周探诊深度(PD)、牙龈沟液(GCF)、抑瘤素-M(OSM)及牙龈指数(GI)均明显升高, 且对照组升高水平较治疗组更高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 28、56 d, 两组患者龈沟液 IL-1β、TNF-α 水平显著高于治疗前, 且对照组升高水平较治疗组更明显, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后 84 d, 两组患者龈沟液 IL-1β、TNF-α 水平明显下降, 且治疗组下降较对照组显著, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者龈沟液 RANKL 水平随时间增加而增长, 且对照组增长水平明显高于治疗组; OPG 水平随时间的增长而减少, 且对照组减少水平明显大于治疗组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 在固定矫治期间, 应用直接黏结型颊面管治疗较带环型颊面管治疗对患者龈沟液量及龈沟液中 IL-1β、TNF-α、RANKL、OPG 影响较小, 且对口腔微生态改变也较小, 避免引发相关口腔疾病。

关键词: 固定矫治; 带环与直接黏结型颊面管; 龈沟液; 肿瘤坏死因子 α; 白介素
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.17.050 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)17-2464-04

错颌畸形是一种较为常见的儿童多发病, 其临床特征表现为牙齿排列不整齐、错位、牙弓牙合关系异常、颌骨位置和大小