

- and extranodal histopathological and immunophenotypic features of a peripheral indolent clonal T-cell lymphoproliferative disorder [J]. Haematologica, 2015, 100 (8): 1086-1095.
- [2] Kim NK, Kim CY, Kim JH, et al. A Hypereosinophilic Syndrome with Cardiac Involvement from Thrombotic Stage to Fibrotic Stage [J]. J Cardiovasc Ultrasound, 2015, 23(2):100-102.
- [3] Hardy AG. Complications of the indwelling urethral catheter [J]. Paraplegia, 1968, 6(1):5-10.
- [4] 阳苑,李宝兰.特发性慢性嗜酸粒细胞肺炎研究进展[J].结核病与胸部肿瘤,2015,9(1):117-120.
- [5] 胡洋帆,王玥,马翠,等.儿童特发性嗜酸性粒细胞增多症1例6年诊治随访并文献复习[J].中国实验诊断学,2016,20(6):1026-1028.
- [6] 周强,刘楠馨,刘作凤,等.以反复腹泻为主要临床表现的特发性嗜酸性粒细胞增多综合征一例[J].华西医学,2015(8):1593-1594.
- [7] Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes[J].

#### • 个案与短篇 •

## 血清 GPC3、GS 和 Hsp70 检测在乙肝相关肝癌诊断中的应用价值

雷旭艳,李炜煊,黄少珍,薛雄燕,唐隽<sup>△</sup>

(广东省佛山市第一人民医院鼻咽喉科,广东佛山 528000)

**关键词:** 血清磷脂酰肌醇聚糖 3; 热休克蛋白 70; 谷氨酰胺合成酶; 乙肝相关肝癌; 诊断

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.061

文献标识码:C

文章编号:1673-4130(2017)20-2944-02

为了探讨血清磷脂酰肌醇聚糖 3(GPC3)、热休克蛋白 70(Hsp70)、谷氨酰胺合成酶(GS)检测在乙型肝炎(以下简称“乙肝”)相关肝癌诊断中的应用价值,本研究于 2015 年 1 月至 2016 年 1 月对在本院接受诊断与治疗的乙肝相关肝癌患者、乙肝肝硬化患者、慢性乙肝患者及健康者采用 ELISA 法进行血清 GPC3、GS 和 Hsp70 检测,比较不同组别之间血清 GPC3、GS、Hsp70 水平差异,现将研究结果报道如下。

#### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2015 年 1 月至 2016 年 1 月在本院接受诊断与治疗的乙肝相关肝癌患者 50 例(乙肝相关肝癌组)、乙肝肝硬化患者 32 例(乙肝肝硬化组)、慢性乙肝患者 25 例(慢性乙肝组)、健康者 42 例(健康对照组)。乙肝相关肝癌组中男 36 例,女 14 例,其诊断均符合 2011 年中国卫生部医政司发布的《原发性肝细胞癌诊疗规范 2011 版》中相关诊断标准,年龄 34~67 岁,平均(52.13±11.24)岁,排除怀孕及哺乳期患者,排除存在 HIV 感染及其他类型肝炎病毒感染患者。乙肝肝硬化组中男 24 例,女 8 例,年龄 43~69 岁,平均年龄(53.46±5.29)岁。慢性乙肝组中男 23 例,女 2 例,年龄 33~67 岁,平均(51.35±7.44)岁。健康对照组中男 30 例,女 12 例,年龄 23~66 岁,平均(47.44±10.82)岁。上述 4 组间性别和年龄

比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 本次研究所有受检者均于清晨取空腹全血 3~5 mL, 3 000 r/min 离心 5 min, 取血清保存在 -80 °C 冰箱待测<sup>[1-2]</sup>。血清 Hsp70 检测采用 RayBio 生产的人 Hsp70 ELISA 试剂盒, 血清 GPC3 检测采用 BlueGene 生产的人 GPC3 ELISA 试剂盒, 血清 GS 检测采用 BlueGene 生产的人 GS ELISA 试剂盒。按照试剂盒说明书进行操作。

**1.3 统计学处理** 本次研究采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,其中计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,  $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

#### 2 结 果

**2.1 各组血清 GPC3、GS、Hsp70 水平比较** 由表 1 可知,乙肝相关肝癌组的 GPC3 水平均较其他 3 组存在明显差异( $t$  值分别为 4.59、4.01、3.45,  $P<0.05$ ),而其他 3 组间比较则差异无统计学意义( $P>0.05$ )。乙肝相关肝癌组的 GS 水平均较其他 3 组存在明显差异( $t$  值分别为 3.92、3.29、2.97,  $P<0.05$ ),而其他 3 组间比较则差异无统计学意义( $P>0.05$ )。乙肝相关肝癌组的 Hsp70 水平均较其他 3 组差异具有统计学意义( $t$  值分别为 21.23、23.38、31.46,  $P<0.05$ ),而其他 3 组间比较则差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

(下转封 3)

表 1 各组血清 GPC3、GS、Hsp70 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	GPC3(ng/mL)	GS(pg/mL)	Hsp70(ng/mL)
乙肝相关肝癌组	50	1.65±0.71	93.46±22.34	5.34±1.21
乙肝肝硬化组	32	1.21±0.52	82.10±23.52	0.72±0.51
慢性乙肝组	25	1.11±0.43	80.11±18.28	0.65±0.49
健康对照组	42	0.98±0.38	75.49±17.29	0.53±0.41

**2.2 血清 GPC3、GS 和 Hsp70 诊断乙肝相关肝癌的 ROC 曲线** 通过 ROC 曲线确定血清 GPC3、GS 和 Hsp70 的 cut-off 值分别为 1.32 ng/mL、83.37 pg/mL、1.09 ng/mL。ROC 曲线分析 GPC3 诊断特异性为 56.2%，敏感性为 79.2%；GS 诊断特异性为 82.5%，敏感性为 68.3%；Hsp70 诊断特异性为 87.8%，敏感性为 73.7%。三者联合诊断达到了较高的敏感性和特异性，分别为 70.7% 和 91.5%。见图 1。

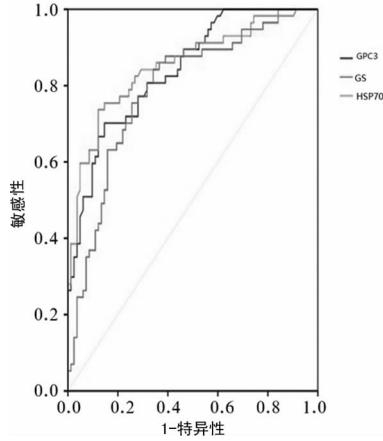


图 1 血清 GPC3、GS 和 Hsp70 诊断乙肝相关肝癌的 ROC 曲线

### 3 讨 论

肝癌是我国常见的癌症，据普查资料证明，肝癌年病死率仅次于胃癌和肺癌，居第三位<sup>[3-5]</sup>。医学统计表明，我国原发性肝癌 90% 以上都是 HBsAg 阳性的乙肝患者<sup>[6-7]</sup>，也就是说，HBV 的持续感染是最主要的原因。目前血清标志物在肝癌临床诊断中仍然空缺，在肝组织穿刺病理检查中，GPC3、Hsp70、GS 已经在肝癌早期临床诊断中得到应用，而这 3 个标志物在血清中的表达情况的相关研究较少。有研究报道了 GPC3 的 mRNA 水平及蛋白水平在肝癌组织表达显著高于癌旁组织、健康人肝组织及其他非恶性病变的肝病患者肝组织<sup>[8-9]</sup>。GS 是催化谷氨酸与氨合成谷氨酰胺的酶家族成员之一，在肝脏氨解毒、氮平衡及 pH 值调节功能中起重要作用。已有研究报道在多种人类肿瘤过表达 Hsp70，已报道 Hsp70 可作为肝癌的肿瘤标记物<sup>[10]</sup>。为了探讨血清 GPC3、GS 和 Hsp70 检测在乙肝相关肝癌诊断中的应用价值，本研究于 2015 年 1 月至 2016 年 1 月对在本院接受诊断与治疗的乙肝相关肝癌患者、乙肝肝硬化患者、慢性乙肝患者及健康对照者采用 ELISA 法进行血清 GPC3、GS 和 Hsp70 检测，比较不同组别之间血清 GPC3、GS、Hsp70 水平差异。研究结果显示，通过 ROC 曲线确定血清 GPC3、GS 和 Hsp70 的 cut-off 值分别为 1.32 ng/mL、83.37

pg/mL、1.09 ng/mL。ROC 曲线分析 GPC3 诊断特异性为 56.2%，敏感性为 79.2%；GS 诊断特异性为 82.5%，敏感性为 68.3%；Hsp70 诊断特异性为 87.8%，敏感性为 73.7%。三者联合诊断达到了较高的敏感性和特异性，分别为 70.7% 和 91.5%。多项指标联合结果显示，若以三者联合诊断指标均阳性作为判断乙肝相关肝癌的标准，可以达到最佳的敏感性和特异性。

综上所述，ELISA 法检测血清 GPC3、GS、Hsp70 水平在诊断乙肝相关肝癌方面并无特殊性，而三者联合可能会提高其诊断率。

### 参 考 文 献

- [1] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update [J]. Hepatology, 2011, 53 (3): 1020-1022.
- [2] 易达委, 孙斌, 刘晓霓, 等. GPC3 在癌症免疫治疗及诊断中的意义[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30 (6): 858-861.
- [3] Tremosini S, Forner A, Boix L, et al. Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma [J]. Gut, 2012, 61 (10): 1481.
- [4] 黄述婧, 姜金丽. 肝癌诊断技术方法应用进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23 (4): 466-469.
- [5] 翟璐, 李嘉, 杨晓玲, 等. 血清 AFP 与 GP73、SCCA-IgM IC 联合检测对 HBV 相关早期 HCC 的诊断价值[J]. 山东医药, 2014, 54 (19): 34-37.
- [6] 杨柳青, 吴元凯, 元云飞, 等. 血清 GPC3、GS 和 HSP70 检测在乙肝相关肝癌诊断中的应用[J]. 广东医学, 2015, 36 (6): 912-915.
- [7] Tangkijvanich P, Chanmee T, Komtong S, et al. Diagnostic role of serum glypican-3 in differentiating hepatocellular carcinoma from non-malignant chronic liver disease and other liver cancers [J]. Jastroenterol Hepatol, 2009, 25 (1): 129-137.
- [8] Midorikawa Y, Ishikawa S, Iwanari H, et al. Glypican-3, overexpressed in hepatocellular carcinoma, modulates FGF2 and BMP-7 signaling [J]. Int J Cancer, 2003, 103 (4): 455-465.
- [9] Libbrecht L, Severi T, Cassiman D, et al. Glypican-3 expression distinguishes small hepatocellular carcinomas from cirrhosis, dysplastic nodules, and focal nodular hyperplasia-like nodules [J]. Am J Surg Pathol, 2006, 30 (11): 1405-1411.
- [10] Chuma M, Sakamoto M, Yamazaki K, et al. Expression profiling in multistage hepatocarcinogenesis: identification of HSP70 as a molecular marker of early hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2003, 37 (1): 198-207.