

# AFP和高尔基体糖蛋白-73联合检测 诊断原发性肝癌临床评价

邓广博 (山东省济宁市任城区妇幼保健院 检验科, 山东 济宁 272025)

**摘要:** 目的 探讨甲胎蛋白(AFP)和高尔基体糖蛋白-73(GP73)在PHC诊断中的指导意义。方法 采用电化学发光法分别对64例肝癌组和72例对照组进行血清AFP及GP73的含量检测, 分析AFP、GP73及AFP和GP73联合检测时在PHC诊断时的敏感性和特异性。结果 64例PHC患者中, 57例(89.01%)为肝细胞癌。AFP和GP73在肝癌组患者血清中的含量分别为 $(318.27 \pm 169.32)$  ng/ml和 $(262.74 \pm 168.98)$  ng/ml, 明显高于对照组血清中的 $(14.16 \pm 8.45)$  ng/ml和 $(37.04 \pm 20.56)$  ng/ml,  $P$ 均 $< 0.01$ 。AFP和GP73联合检测敏感性及特异性可达88.39%和86.36%, 与单项检测相比, 可明显提高诊断的准确性。结论 血清中AFP及GP73是PHC发生、发展的重要检测指标, 两者联合检测对肝癌患者诊断及预后具有重要。

**关键词:** 肝肿瘤; 甲胎蛋白类; 高尔基体; 糖蛋白类

## Combined diagnosis value of Golgi protein 73 and alpha-fetoprotein in primary hepatic cancer

DENG Guang-bo (Department of Clinical Laboratory, The Women and Children's Hospital of Rengcheng District of Jining City, Jining City 272025, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect and diagnostic significance of alpha-fetoprotein (AFP) and Golgi protein 73 (GP73) in the serum of primary hepatic cancer (PHC) patients. **Methods** We retrospectively analyze 64 cases of liver cancer and 72 healthy people respectively by electrochemiluminescence determination of serum AFP and GP73. The sensitivity and specificity of serum AFP, GP73, and AFP + GP73 in the diagnosis of PHC were analyzed. **Results** The 89.01% (57/64) of PHC patients were HCC patients and AFP + GP73. The serum levels of AFP and GP73 in PHC patients [ $(318.27 \pm 169.32)$  ng/ml,  $(262.74 \pm 168.98)$  ng/ml] were significantly higher than in healthy people [ $(14.16 \pm 8.45)$  ng/ml,  $(37.04 \pm 20.56)$  ng/ml] ( $P < 0.01$ ). The sensitivity and specificity value of AFP combined with GP73 were 88.39% and 86.36%, respectively. Compared with single detection, AFP and GP73 combined detection had an higher diagnosis accuracy in PHC. **Conclusions** Serum levels of AFP and GP73 are important factors of PHC occurrence and development indicators. The AFP and GP73 combined detection has important significance for PHC diagnosis and prognosis estimation.

**Key words:** Liver Neoplasms; Alpha-fetoproteins; Golgi apparatus; Glycoproteins

PHC是我国常见恶性肿瘤之一, 病死率高, 在引起死亡的恶性肿瘤中仅次于胃癌、食管癌居第三位, 在部份地区的农村中则仅次于胃癌居第二位<sup>[1]</sup>。在PHC中发病率最高的是HCC, 约占PHC的90%~95%。HCC在全球癌症病死率中居第三位。由于地域环境等原因, 我国HCC的发病率约是欧美地区的10倍以上<sup>[2]</sup>。由于HCC治愈率低, 早期临

床表现不典型, 现有的常用肿瘤标记物AFP在早期诊断中特异性及敏感度不够理想, 而其他检查亦是有创性的, 故临床上迫切需要特异性及敏感度较高的无创性检查。近期有研究<sup>[3]</sup>发现, 高尔基体糖蛋白-73 (GP73) 虽然在多种疾病中表达异常, 但是同PHC关系尤为密切, 且GP73敏感性特异性均优于AFP。本研究通过对PHC患者血清中AFP和GP73含量的检测, 分析其联合检测在HCC早期诊断的意

义, 现报告如下。

## 1 资料及方法

**1.1 一般资料** 选择2013年1月至2013年12月本院收治的PHC患者(肝癌组)98例, 包括男性52例, 女性46例, 年龄32~81岁, 平均年龄52.1岁。肝癌组中有89例(90.8%) HCC患者。另选择本院同期检测体检者(对照组)73例, 经超声及磁共振诊断, 已排除癌前病变, 包括男性40例, 女性38例, 年龄30~78岁, 平均年龄48.3岁。疾病诊断依据《原发性肝癌的诊断分期标准》<sup>[4]</sup>标准。入组人员均签署知情同意书, 且两组人员性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性( $P$ 均 $> 0.05$ )。

**1.2 方法** 采用非抗凝真空管抽取入组人员晨起空腹肘静脉血5 ml, 离心后置于5℃冰箱备用。血清AFP和GP73均采用i2000全自动免疫电化学发光仪测得数值。试剂和质控品为专用全封闭配套试剂, 由美国雅培公司提供。

**1.3 判断标准** AFP正常值为0~25 ng/ml, 血清GP73试剂线性范围为0~250 ng/ml。对血清GP73 $> 250$  ng/ml的样本, 使用配套稀释液倍比稀释进行检测, 算得具体数值。所有试验严格按试剂说明书和仪器操作规程进行, 检测标本的同时做室内质控, 保证质控结果良好。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 16.0软件进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 均数间比较采用 $t$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组人员血清AFP及GP73的含量** 肝癌组AFP均值为(318.27  $\pm$  169.32) ng/ml, 健康组为(14.16  $\pm$  8.45) ng/ml。GP73含量在入组人员血清中均可检测到, 肝癌组GP73平均含量为(262.74  $\pm$  168.98) ng/ml, 对照组为(37.04  $\pm$  20.56), 肝癌组AFP和GP73水平均高于对照组( $P = 0.006$ 、0.004), 见表1。

**2.2 肝癌组患者AFP和GP73单独检测及联合检测的敏感性、特异性比较** 肝癌组中, AFP单独检测的敏感性和特异性为56.1%、76.82%; GP73为

表1 两组人员血清中AFP和GP73水平比较 (ng/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

	AFP	GP73
肝癌组 (n=98)	318.27 $\pm$ 169.32	262.74 $\pm$ 168.98
对照组 (n=73)	14.16 $\pm$ 8.45	37.04 $\pm$ 20.56
$P$	0.006	0.004

73.28%、88.96%。肝癌组AFP和GP73联合检测的敏感性和特异性可达88.39%、86.36%, 见图1。

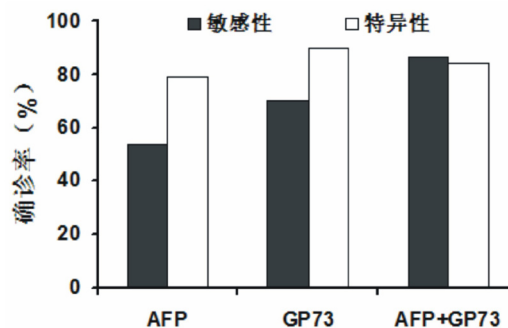


图1 肝癌组患者AFP和GP73单独检测及联合检测的敏感性、特异性比较 (n=98)

## 3 讨论

肿瘤标记物以多种形式存在于肿瘤细胞内宿主体液中, 如抗原、酶、激素、代谢产物等, 临床实验室根据其生物化学或免疫特异性进行检测, 为临床早期发现和诊断肿瘤提供依据<sup>[5]</sup>。AFP主要为成人的肝脏和胎儿期具有的卵黄囊产生的一种胚胎性蛋白, 是特异性很强的肿瘤标记物和PHC辅助诊断的重要指标, 在正常成年人血液中含量极微<sup>[6]</sup>。目前临床上无法精确检测PHC细胞早期的动态, 超声、磁共振和病变部位活检等方法只能用来诊断已经可以确诊的PHC。肿瘤初期, 血液中的肿瘤标记物即可高于正常值范围, 而此时应用超声、CT、磁共振等检查尚难以发现肿瘤。AFP与肝癌细胞的早期产生有着相辅相成的关系, AFP仍为PHC首选的肿瘤标志物, 但其特异性和敏感性较差。本研究结果显示, AFP在PHC患者中的敏感性和特异性仅为56.10%、76.82%, 不同类型的PHC细胞分化程度不同, AFP升高含量亦不相同。部分肝癌细胞分化程度接近正常细胞, 故AFP含量很难测出, 还有一些肝癌细胞是与胚胎肝癌细胞分化程度相似的幼稚细胞, 故AFP含量较高。因此, AFP作为PHC首

选的肿瘤标志物,其特异性和敏感性略差些,临床上迫切需要更敏感更特异的肿瘤标志物来发现早期PHC。

随着基因技术的发展,发现了能更早地诊断PHC的肿瘤标记物。早在2007年就有杂志报道过一种新发现的蛋白,其升高可能同PHC有着非常密切的关系<sup>[7]</sup>,即高尔基体跨膜糖蛋白GP73。研究<sup>[7]</sup>发现,多种组织的上皮细胞均可检测其含量,正常肝脏组织表达甚微,但在发生病变或癌变的肝细胞中表达异常升高。GP73是高尔基体2型跨膜糖蛋白,该蛋白的编码基因位于9号染色体,因其在SDS-PAGE中分子质量为 $7.3 \times 10^4$ ,故称为GP73。

国外采用蛋白质印迹技术检测GP73,不断有学者证实HCC患者血清GP73水平显著高于肝硬化患者,并发现GP73的敏感度明显较AFP高,因此GP73可能成为一种很有价值的HCC标记物<sup>[8]</sup>。本研究显示,GP73与AFP相比,敏感度和特异性更高,与Marrero等<sup>[8]</sup>报道一致。正常细胞演变为癌细胞的过程可能是细胞器的改变和细胞核或线粒体的生物化学功能、结构组成的破坏。GP73的异常表达可能是为适应癌细胞的代谢需求,并为了维持高尔基体结构的完整性而逐渐升高<sup>[9]</sup>。毛一雷等<sup>[10]</sup>研究发现,GP73在所有人中均有表达,但在健康人群及非肝病患者中表达水平相对较低,在PHC患者中含量最高,高出HBV携带者的20倍以上。目前,GP73虽然可以和AFP联合,在早期发现PHC方面有一定临床意义,但其分泌机制及具体的生物化

学功能还不明确,有待于相关学者做进一步研究。

综上所述,单一检测肿瘤标记物AFP进行早期PHC的诊断已经不能满足临床需要,联合检测血清中AFP和GP73则明显提高了PHC的诊断敏感度和特异性。在未找到PHC更为特异性标志物之前,采取AFP及GP73联合检测必将极大地提高PHC的诊断率,为临床诊断提供参考。

#### 参考文献

- [1] 汤卫峰. 140例肝癌的临床特点分析[J]. 当代医学,2009,15:66-67.
- [2] 任正刚,林芷英. 原发性肝癌. 见:陈灏珠主编. 实用内科学[M]. 第12版. 北京:人民卫生出版社,2006:9.
- [3] 赛文莉,姚登福. 高尔基体糖蛋白-73异常表达与肝癌诊断[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2011,1:8-10.
- [4] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的诊断分期标准[J]. 肿瘤防治研究,2002,29:83.
- [5] 叶任高,陆再英. 内科学[M]. 第5版. 北京:人民卫生出版社,2002:475.
- [6] 文国泰. 联合检测甲胎蛋白和癌胚抗原对肝肿瘤的鉴别诊断[J]. 实用医院临床杂志,2008,5:34-36.
- [7] Willyard C. Researchers look for "sweet" method to diagnose cancer[J]. Nat Med,2007,11:1267.
- [8] Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O, et al. GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2005,6:1007-1012.
- [9] Wei S, Dunn TA, Isaacs WB, et al. GOLPH2 and MYO6: putative prostate cancer markers localized to the Golgi apparatus[J]. Prostate, 2008,13:1387-1395.
- [10] 毛一雷,杨华瑜,徐海峰,等. 新的肝癌血清标记物GP73在肝癌诊断中的初步研究[J]. 中华医学杂志,2008,14:948-951.

收稿日期: 2014-06-21

#### · 消息 ·

### 《中国肝脏病杂志(电子版)》官方微信已开通

《中国肝脏病杂志(电子版)》已开通官方微信,成为一本集光盘、纸版、网络、手机报、微博、微信等多位一体的国家级电子期刊。用户可登陆微信平台,查找公众号,输入“中国肝脏病杂志电子版”或“zhongguoganzangbing”或扫描二维码(见封底)进行关注。

本刊编辑部