

血清十项肿瘤标志物联合检测对HBsAg阳性肝癌的诊断价值

罗雪影¹, 黄杰清² (1. 广西来宾市中医医院, 广西来宾 546199; 2. 广西凭祥市人民医院, 广西凭祥 532600)

摘要: 目的 探讨血清十项肿瘤标志物联合检测对乙型肝炎HBsAg阳性肝癌的诊断价值。方法 统计分析2011年5月至2014年1月本院收治的292例HBsAg阳性肝癌患者的血清标本资料。结果 肝癌组和非肝癌组患者的血清GP73和其余9种肿瘤标志物均有相关性(非肝癌组的9种肿瘤标志物的 $P = 0.000$, 肝癌组SF、CEA、CA125、CA15-3、ALP的 $P = 0.000$; AFP的 $P = 0.007$, CA19-9的 $P = 0.047$; GGT的 $P = 0.002$, LAP的 $P = 0.028$); 肝癌组患者的AFP、GGT、LAP相关系数均明显比非肝癌组小; 肝癌组患者的GP73、AFP、LAP水平均明显比乙型肝炎肝硬化组、慢性乙型肝炎组、对照组高($P = 0.000$); GP73的ROC曲线下面积为0.792, 比CA19-9、CA15-3、CA125、CEA、GGT、LAP、SF大(与CA19-9相比 $P = 0.002$ 外, 其余 $P = 0.000$); PRE的AUC均明显比其他单项指标高($P = 0.000$)。结论 血清十项肿瘤标志物联合检测对乙型肝炎HBsAg阳性肝癌具有较高的诊断价值。

关键词: 肿瘤标志物; 乙型肝炎; HBsAg阳性; 诊断价值

The diagnostic value of combined detection of ten serum tumor markers on HBsAg positive patients with liver cancer

LUO Xue-ying¹, HUANG Jie-qing² (1. Hospital of Laibin Traditional Chinese Medicine, Laibin 546199, Guangxi Province, China; 2. The people's Hospital of Pingxiang, Pingxiang 532600, Guangxi Province, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of combined detection of ten serum tumor markers on HBsAg positive patients with liver cancer. **Methods** The serum specimen data of 292 HBsAg positive patients with liver cancer (2011.05~2014.01) in our hospital were analyzed. **Results** The serum GP73 and other 9 kinds of tumor markers of the patients were correlated between liver cancer group and no liver cancer group (the P value of no liver cancer group was 0.000, the P values of liver cancer group in SF, CEA, CA125, CA15-3, and ALP were 0.000, and in AFP, CA19-9, GGT, and LAP were 0.007, 0.047, 0.002, 0.028, respectively); the correlation coefficient of AFP, GGT, LAP of patients in liver cancer group were significantly smaller than the non-liver cancer group. The level of GP73, AFP, LAP of liver cancer patients were significantly higher than hepatitis B cirrhosis group, chronic hepatitis B group and control group ($P = 0.000$); ROC area under the curve (AUC) of GP73 (0.792) was bigger than CA19-9, CA15-3, CA125, CEA, GGT, LAP and SF. AUC of PRE were obviously higher than other single indexes ($P = 0.000$). **Conclusions** The combined detection of ten serum tumor markers on HBsAg positive for hepatitis B liver cancer has high diagnostic value.

Key words: Tumor markers; HBsAg positive hepatitis B liver cancer; Diagnostic value

本研究对2011年5月至2014年1月我院收治的292例患者的血清标本资料进行了统计分析, 探讨了血清十项肿瘤标志物联合检测对乙型肝炎HBsAg阳性肝癌的诊断价值, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年5月至2014年1月本院收治的292例HBsAg阳性患者的血清标本, 所有患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南》中相关诊断标准^[1,2],

HBsAg均为阳性, 均签署知情同意书; 将其他肝炎病毒感染患者排除在外^[3,4]。其中85例患者为慢性乙型肝炎, 男性68例, 女性17例, 年龄在22~74岁, 平均年龄为 (38.99 ± 11.62) 岁; 74例患者为乙型肝炎肝硬化, 男性47例, 女性27例, 年龄在34~80岁, 平均年龄为 (54.88 ± 11.04) 岁; 133例患者为肝癌, 男性118例, 女性15例, 年龄在34~84岁, 平均年龄为 (55.14 ± 10.74) 岁。在临床分期方面, 35例患者为I期, 35例患者为II期, 63例患者为III期。另选取同期来我院进行健康体检的46名人

员作为对照组,其中男性33例,女性13例,年龄在17~79岁,平均年龄为 (33.37 ± 12.92) 岁。各组患者各基线资料比较差异均不显著($P > 0.05$),具有可比性。该研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法 清晨抽取所有受检者的5 ml空腹静脉血,对血清进行分离,然后将其保存在-20℃的冰箱中待测。从北京热景生物技术有限公司购买试剂盒,运用酶联免疫吸附试验对高尔基体蛋白73(GP73)进行定量检测;采用深圳市新产业生物医学工程股份有限公司的MAGLUMI 2000 PLUS全自动化学发光测定仪及其配套试剂盒,运用化学发光免疫分析法对甲胎蛋白(AFP)、铁蛋白(SF)、癌胚抗原(CEA)、糖基抗原(CA19-9、CA15-3、CA125)进行检测;采用日本日立7600全自动生化

分析仪及北京九强生物技术有限公司购买试剂对碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰基转氨酶(GGT)、亮氨酸氨基转氨酶(LAP)进行检测。

1.3 统计学处理 运用统计学软件包SPSS 20.0对研究中所有数据进行统计分析。用中位数(四分位数)表示经正态性检验呈偏态分布的血清GP73、CEA、CA19-9、CA15-3、CA125、GGT、SF、AFP、ALP、LAP检测结果,用Kruskal-Wallis H检验多组间比较,用Nemenyi法两两比较,用Spearman相关分析检验双变量间的相关性。绘制ROC曲线,运用ROC曲线下面积(AUC)对肝癌诊断中血清GP73与AFP的价值进行评价。多因素Logistic回归分析的引入和剔除标准分别为 $P < 0.05$ 和 $P > 0.10$,应用正态性Z检验AUC与相关系数的比较。

表1 血清 GP73 和其余 9 种肿瘤标志物的相关性分析

标志物	GP73 (肝癌组)		GP73 (非肝癌组)	
	r 值	P 值	r 值	P 值
AFP	0.233	0.007	0.490	0.000
SF	0.317	0.000	0.396	0.000
CEA	0.153	0.000	0.350	0.000
CA125	0.504	0.000	0.496	0.000
CA15-3	0.148	0.000	0.304	0.000
CA19-9	0.173	0.047	0.276	0.000
GGT	0.267	0.002	0.500	0.000
ALP	0.355	0.000	0.489	0.000
LAP	0.190	0.028	0.477	0.000

表2 血清 GP73 和其余 9 种肿瘤标志物的检测结果比较

标志物	肝癌组	乙型肝炎肝硬化组	慢性乙型肝炎组	对照组	χ^2 值	P 值
例数	133	74	85	46	/	/
GP73 (μg/L)	195.00	127.53	112.00	59.55	133.24	0.000
ALP (U/L)	155.00	129.00	90.00	58.50	112.61	0.000
LAP (U/L)	72.00	43.15	57.30	23.25	104.40	0.000
SF (μg/L)	364.01	341.00	302.00	87.45	63.00	0.000
GGT (U/L)	102.00	58.50	86.00	18.00	104.42	0.000
CA15-3 (U/ml)	15.70	14.97	9.00	8.50	91.54	0.000
CA125 (U/ml)	54.80	158.50	12.00	7.15	151.08	0.000
AFP (μg/L)	111.00	12.43	7.15	5.09	96.73	0.000
CA19-9 (U/ml)	17.86	19.16	16.00	6.78	32.47	0.000
CEA (μg/L)	3.00	3.97	2.00	1.30	83.63	0.000

表3 GP73 与 9 种肿瘤标志物 logistic 回归分析结果

标志物	偏回归系数	标准误	Wald 值	OR 值 (95%CI)	P 值
GP73	0.011	0.002	26.685	1.011 (1.007 ~ 1.015)	0.000
CA15-3	0.076	0.026	5.541	1.079 (1.025 ~ 1.136)	0.003
LAP	0.011	0.004	9.261	1.011 (1.004 ~ 1.019)	0.002
AFP	0.002	0.001	6.351	1.002 (1.000 ~ 1.003)	0.012

表4 GP73 与其他 9 种肿瘤标志物及联合预测因子诊断肝癌的 AUC

标志物	AUC	标准误	P 值	95%CI
GP73	0.792	0.025	0.000	0.743 ~ 0.841
GGT	0.709	0.028	0.000	0.653 ~ 0.764
CEA	0.615	0.031	0.000	0.554 ~ 0.675
SF	0.611	0.031	0.001	0.551 ~ 0.672
CA19-9	0.601	0.032	0.002	0.538 ~ 0.664
CA15-3	0.709	0.029	0.000	0.652 ~ 0.766
CA125	0.714	0.029	0.000	0.658 ~ 0.770
ALP	0.734	0.029	0.000	0.677 ~ 0.790
AFP	0.788	0.026	0.000	0.737 ~ 0.839
LAP	0.726	0.028	0.000	0.671 ~ 0.780
PRE	0.865	0.020	0.000	0.825 ~ 0.904

注: PRE = 0.1447GP73 + CA15-3 + 0.1447LAP + 0.0263AFP

2 结果

2.1 血清GP73和其余9种肿瘤标志物的相关性分析 肝癌组和非肝癌组患者的血清GP73和其余9种肿瘤标志物均有相关性 ($P < 0.05$), 肝癌组患者的AFP、GGT、LAP相关系数均明显比非肝癌组小 ($P < 0.05$), 但两组患者的CEA、SF、CA19-9、CA15-3、ALP、CA125相关系数之间的差异不显著 ($P > 0.05$)。具体见表1。

2.2 血清GP73和其余9种肿瘤标志物的检测结果比较 肝癌组、乙型肝炎肝硬化组、慢性乙型肝炎组、对照组患者的GP73、CA19-9、CA15-3、CA125、CEA、GGT、LAP、AFP、SF、ALP之间的差异均显著 ($P < 0.05$), 其中肝癌组患者的GP73、AFP、LAP水平均明显比乙型肝炎肝硬化组、慢性乙型肝炎组、对照组高 ($P < 0.05$)。具体见表2。

2.3 血清GP73和其余9种肿瘤标志物单项和联合检测诊断ROC曲线分析 GP73的ROC曲线下面积为0.792, 比CA19-9、CA15-3、CA125、CEA、GGT、LAP、SF大 ($P < 0.05$), 但和AFP、ALP之间的差异不显著 ($Z = 0.127, 1.908, P > 0.05$); PRE的AUC均明显比其他单项指标高 ($P = 0.000$)。具体见表3、表4、图1。

3 讨论

现阶段, AFP被认为是临床诊断肝癌最为有效和常用的标志物, 但长期的临床应用发现, 其敏感性和特异性只有40%~65%和76%~96%^[5-7]。近年来, 临床普遍认为GP73是一种最为值得期待的血清标志物, 多篇相关医学文献报道其在肝癌的诊断中价值较高^[8,9], 但是在乙型肝炎相关肝癌诊断中, 临床尚无相关医学研究对其与其他血清学指标联合检测价值进行报道^[10-13]。国内外相关学者

均认为, 与AFP相比, GP73更为有效^[14,15], 但是也有相关学者认为, AFP和GP73的AUC分别为0.84和0.78, 二者具有相似的诊断价值^[16,17]。因此, 联合检测GP73和AFP及其他肿瘤标志物可能具有更高的诊断价值。本研究结果表明, 肝癌组和非肝癌组患者的血清GP73和其余9种肿瘤标志物均有相关性 ($P < 0.05$), 肝癌组患者的AFP、GGT、LAP相关系数均明显比非肝癌组小 ($P < 0.05$); 肝癌组患者的GP73、AFP、LAP水平均明显比乙型肝炎肝硬化组、慢性乙型肝炎组、对照组高 ($P < 0.05$); GP73的ROC曲线下面积为0.792, 比CA19-9、CA15-3、CA125、CEA、GGT、LAP、SF大 ($P < 0.05$); PRE的AUC均明显比其他单项指标高 ($P < 0.05$), 充分说明了血清十项肿瘤标志物联合检测对乙型肝炎HBsAg阳性肝癌具有较高的诊断价值, 值得推广。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年更新版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2011, 5: 79-100.
- [2] 高国生, 冯家飞, 丁世雄. 甲胎蛋白、铜蓝蛋白和触珠蛋白联合诊断原发性肝癌评价[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21: 2833-2834.
- [3] 杨颖, 肖蕾, 毛睿, 等. 高尔基体糖蛋白73的表达特征及其对肝癌与肝硬化的鉴别诊断价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20: 920-924.
- [4] 郭志强, 李基克, 徐朝, 等. 血清高尔基体糖蛋白73和甲胎蛋白对200例肝硬化合并肝癌与肝硬化失代偿患者的鉴别诊断价值[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2014, 23: 1020-1021.
- [5] 刘成兰. 几种血清肿瘤标志物联合检测对肝癌诊断和治疗的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34: 373-374.
- [6] 何全利, 吴艳艳, 鲁之中, 等. 五种血清肿瘤标志物联合检测对肺癌的临床诊断价值[J]. 中国临床研究, 2014, 27: 224-226.
- [7] 赵运胜, 廖飞, 李洪臣. GP73和AFP-L3在甲胎蛋白低浓度肝癌诊断中的临床意义[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39: 22-25.
- [8] 吴婧, 徐伟文. GP73与肝癌关系的研究进展[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2013, 5: 339-346.
- [9] 叶佩灵, 吴晓蔓. 高尔基体糖蛋白73在原发性肝癌中的表达及意义[J]. 海南医学院学报, 2014, 20: 83-89.
- [10] 王莉莉, 王伟, 杨秀珍. 多种肿瘤标志物联合检测在常见恶性肿瘤诊治中的临床价值探讨[J]. 中国保健营养, 2013: 544.
- [11] 朱明, 徐吟亚. 肿瘤标志物联合检测对原发性肝癌诊断价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33: 2274-2275.
- [12] 张丽娟, 吴华颖, 王晓鸿, 等. 肿瘤标志物联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21: 137-138.
- [13] 贺望娇. 7种肿瘤标志物联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34: 734-736.
- [14] Dong M, Chen ZH, Li XY, et al. Diagnostic and prognostic value of serum golgi protein 73 in hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2014, 32: e15096.
- [15] Shi Y, Chen J, Li L, et al. A Study of Diagnostic Value of Golgi Protein GP73 and its Genetic Assay in Primary Hepatic Carcinoma[J]. Technol Cancer Res T, 2011, 10: 287-294.
- [16] 陈光新. 肝癌破裂出血的诊断和治疗[J]. 中国医药导刊, 2012, 14: 981-982.
- [17] 鲜胜, 付蓉. GGT、GGT/CHE、GGT/ALT在肝癌诊断中的价值分析[J]. 中国医药导刊, 2013, 15: 1894-1895.

收稿日期: 2015-01-13

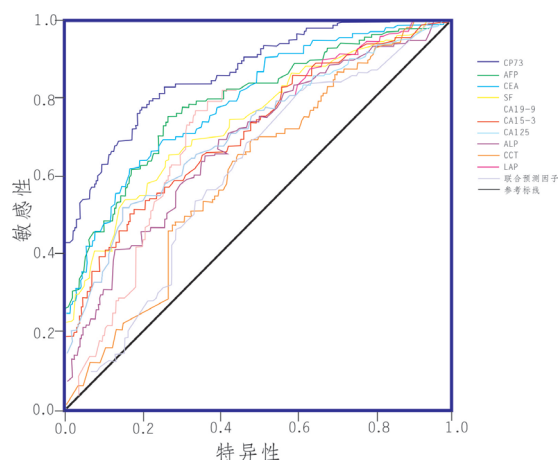


图1 GP73和其他9种肿瘤标志物及联合预测因子诊断肝癌的ROC曲线