

• 临床研究 •

3 种指标联合检测诊断原发性肝癌的分析*

张建华¹, 马玉梅¹, 闫波²

(1. 峰峰集团总医院北院区老年科, 河北邯郸 056201; 2. 济宁医学院心血管内科教研室, 山东济宁 415100)

摘要:目的 分析高尔基体蛋白 73(GP73)、甲胎蛋白(AFP)和甲胎蛋白异构体 3%(AFP-L3)联合检测对原发性肝癌的诊断价值,旨在为临床提供科学有效的诊断方法。方法 选取峰峰集团总医院 2010 年 1 月至 2013 年 6 月收治的原发性肝癌患者 160 例(肝癌组),另外选取肝硬化患者 80 例(肝硬化组),慢性肝炎患者 80 例(肝炎组)和健康成人 80 例(对照组)作为对照;检测患者血清中 GP73、AFP 和 AFP-L3 水平,并分析患者的阳性表达、灵敏度和特异度。结果 肝癌组患者 GP73、AFP 和 AFP-L3 水平均显著高于肝硬化组、肝炎组和对照组,肝硬化组和肝炎组 GP37 和 AFP 水平明显高于对照组,肝硬化组 AFP-L3 水平高于对照组,且差异均具有统计学意义($P<0.05$);肝癌组 GP73、AFP 和 AFP-L3 3 种指标的阳性率均显著高于肝硬化组、肝炎组和对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$);肝癌组血清单一指标检测的敏感度和特异度均不理想($<60\%$),3 项联合检测的特异度及敏感度较为理想($>90\%$),优于单一指标诊断。结论 本研究证实 GP73、AFP 和 AFP-L3 联合检测对诊断原发性肝癌具有较高的敏感度和特异度,显著优于单一诊断指标。

关键词:高尔基体蛋白 73; 甲胎蛋白; 甲胎蛋白异构体 3%; 原发性肝癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.01.034 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2017)01-0092-02

目前在世界各地,恶性肿瘤都是人类最主要的杀手。而原发性肝癌的发病率逐年提高,已经成为第四大发病率的恶性肿瘤^[1]。而我国是乙型肝炎的高感染国家,感染者的数量巨大^[2-3]。而乙型肝炎是肝癌发病的高危险因素,因此我国面临着严重的原发性肝癌风险。由于肝脏中神经细胞较少,癌症早期往往症状较轻,且常被误诊为其他疾病,得到最终确诊时,往往已经被诊断为癌症晚期。如果能够做到早期诊断,患者可以通过接受外科手术切除、TACE、射频消融以及肝脏移植等综合性治疗方案大大延长患者生存期,甚至达到临床治愈。过去,临床上主要是通过血清甲胎蛋白(AFP)联合影像学方法进行评价。但是影像学的评价局限性较大,无法检查体积较小的癌症,而 AFP 的敏感度和特异度在临床上也较为一般,阳性预测值低于 30%^[4-5]。最新研究的高尔基体蛋白 73(GP73)和甲胎蛋白异构体 3%(AFP-L3)被认为是值得研究和推广使用的凝重肝癌血清标志物。本研究分析 GP73、AFP-L3 和 AFP 用于联合诊断原发性肝癌的临床研究,旨在为临床提供更科学有效的临床诊断方法。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 1 月至 2013 年 6 月本院收治的原发性肝癌患者 160 例作为研究对象,所有患者在之前未接受手术治疗或者化疗,且均经过相关病理学检查并呈阳性结果,设为肝癌组。160 例原发性肝癌患者(肝癌组)中男 93 例,女 67 例,年龄 55~78 岁,平均(62.4±9.8)岁;另外选取肝硬化患者 80 例(肝硬化组),慢性肝炎患者 80 例(肝炎组)和健康成人 80 例(对照组)。4 组在平均年龄、性别构成上差异无统计学意义($P>0.05$),具有组间可比性。肝炎的诊断符合《病毒性肝炎防治方案》,原发性肝癌的诊断符合《原发性肝癌的诊断与分期标准》。

1.2 方法 患者空腹经静脉取血 3 mL,在室温下静置 2 h,然后采用 3 000 r/min 离心 15 min,分离得到血清,置于-80℃冰箱中保存备用。GP73 的测定采用北京热景生物技术有限公司生产的 GP73 蛋白酶联免疫吸附检测试剂盒进行检测;采用奥林巴斯全自动免疫分析仪及配套的 AFP 试剂盒对检测血

清中 AFP 水平;AFP-L3 采用北京热景公司生产的微量离心柱试剂盒进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 软件进行统计分析,其中计量资料的比较采用独立样本 t 检验;计数资料率的比较采用 χ^2 检验,等级资料的比较采用非参数检验中的 Wilcoxon 秩和检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组受试对象血清中 GP73、AFP 和 AFP-L3 水平的比较 如表 1 结果所示,肝癌组患者血清 GP73、AFP 和 AFP-L3 水平均显著高于肝硬化组、肝炎组和对照组。在 GP37 和 AFP 水平上,肝硬化组和肝炎组与对照组相比,差异具有统计学意义($P<0.05$)。肝炎组与对照组血清 AFP13 水平差异无统计学意义($P>0.05$);而肝硬化组与对照组相比,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 4 组受试对象血清 GP73、AFP 及 AFP-L3 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	GP73($\mu\text{g/L}$)	AFP($\mu\text{g/L}$)	AFP-L3(%)
肝癌组	160	181.40±43.92*▲	1 982.70±216.43*▲	17.23±5.19*▲
肝硬化组	80	103.40±22.41 Δ	96.30±21.45 Δ	8.10±2.47 Δ
肝炎组	80	86.90±27.15 Δ	83.20±22.48 Δ	7.90±2.36
对照组	80	15.30±11.21	9.80±3.52	6.10±1.10

注:与对照组比较, $\Delta P<0.01$;与肝炎组比较,* $P<0.05$;与肝硬化组相比较,▲ $P<0.05$ 。

2.2 4 组受试对象 AFP、GP73 和 AFP-L3 的阳性检出率的比较 如表 2 的结果表明,肝癌组患者血清 GP73、AFP 和 AFP-L3 的阳性检出率分别为 45.00%、52.50%和 57.50%。肝硬化组患者血清 GP73、AFP 和 AFP-L3 的阳性检出率分别为 23.75%、15.00%和 2.50%;肝炎组患者血清 GP73、AFP 和 AFP-L3 的阳性检出率分别为 7.50%、3.75%和 1.25%;对照组中 3 种指标均无检出。原发性肝癌患者的 3 种指标的检出

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81370271)。

率均显著高于肝硬化组、肝炎组 and 对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 4 组受试对象 AFP、GP73 和 AFP-L3 的
阳性检出率的比较[n(%)]

组别	n	GP73	AFP	AFP-L3
肝癌组	160	72(45.00) $\Delta^*\blacktriangle$	84(52.5) $\Delta^*\blacktriangle$	92(57.50) $\Delta^*\blacktriangle$
肝硬化组	80	19(23.75) Δ^*	12(15.00) Δ^*	2(2.50) Δ
肝炎组	80	6(7.50) Δ	3(3.75) Δ	1(1.25)
对照组	80	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

注:与对照组比较, $\Delta P<0.01$; 与肝炎组比较, $^* P<0.05$; 与肝硬化组比较, $\blacktriangle P<0.05$ 。

2.3 联合检测血清中 GP73、AFP 及 AFP-L3 水平对原发性肝癌诊断的敏感度和特异度 如表 3 结果所示,对肝癌组患者血清中 GP73、AFP 和 AFP-L3 水平进行单一以及 3 项联合检测,并进行 ROC 曲线分析;研究结果表明,单一指标检测的敏感度和特异度均不理想($<60\%$),3 项联合检测的特异度金额敏感度结果较为理想($>90\%$),优于单一指标诊断。

表 3 3 项指标单一和联合检测对原发性肝癌诊断的
敏感度和特异度[n(%)]

项目	敏感度	特异度
GP73	72(45.00)	82(51.25)
AFP	84(52.50)	79(49.37)
AFP-L3	92(57.50)	82(51.25)
3 项联合检测	144(90.00)	153(95.63)

3 讨 论

乙型肝炎是我国最常见的疾病,而乙型肝炎导致的肝硬化以及最终进展成为原发性肝癌是我国原发性肝癌中最为常见的病因之一^[6-7]。由于肝癌早期临床症状轻微,且常与其他疾病相混淆,临床难以做到早期准确诊断。而 AFP 在全球范围内广泛用于肝癌的普查、临床诊断、疗效判断及复发监测,然而其在相当一部分的肝癌患者中并不升高,且有报道认为其在其他疾病中亦有升高,敏感度和特异度有限,远不能满足临床需要,为此学者们从未停止过寻找新的肝癌标记物。GP73 和 AFP-L3 是最新被证实出来的可能具有原发性肝癌早期诊断潜质的标志物。但是单一的指标检测缺乏较高的灵敏度和特异度,难以简单用于临床实践^[8]。本研究分析 GP73、AFP 和 AFP-L3 联合诊断在原发性肝癌的临床价值,旨在为临床上提供更为科学有效的早期诊断方法。

本研究分析了原发性肝癌患者、肝硬化患者、肝炎患者和健康成人血清中 GP73、AFP 和 AFP-L3 的水平,研究结果表明,原发性肝癌患者 GP73、AFP 和 AFP-L3 水平均显著高于肝硬化组、肝炎组和对照组。在 GP37 和 AFP 水平上,肝硬化和肝炎组与对照组相比,差异具有统计学意义($P<0.05$)。肝炎组与对照组血清 AFP13 水平差异无统计学意义($P>0.05$);而肝硬化组与对照组相比,差异具有统计学意义($P<0.05$)。故认为在健康成人中,血清 GP73、AFP 和 AFP-L3 的水平较低,而肝硬化和肝炎患者中有相当一部分患者有着较高

的表达水平。原发性肝癌患者 GP73、AFP 和 AFP-L3 的阳性检出率分别为 45.00%、52.50% 和 57.50%。肝硬化患者 GP73、AFP 和 AFP-L3 的阳性检出率分别为 23.75%、15.00% 和 2.50%;肝炎患者 GP73、AFP 和 AFP-L3 的阳性检出率分别为 7.50%、3.75% 和 1.25%;健康成人中 3 种指标均无检出。提示 GP73、AFP 和 AFP13 在肝硬化和肝炎中均有阳性检出。统计结果表明,肝癌组患者的 3 种指标的阳性检出率均显著高于肝硬化组、肝炎组和对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线结果表明,在原发性血清中 GP73、AFP 和 AFP-L3 的单一及 3 项联合检测进行 ROC 曲线分析,结果表明,单一指标检测的敏感度和特异度均不理想($<60\%$),3 项联合检测的特异度金额敏感度结果较为理想($>90\%$),优于单一指标诊断。说明联合使用 GP73、AFP 和 AFP-L3 诊断原发性肝癌的灵敏度和特异度均显著高于单一检测^[9-10]。

综上所述,本研究证实 GP73、AFP 和 AFP-L3 联合诊断原发性肝癌具有较高的敏感度和特异度,显著优于单一诊断指标。但由于本研究由于样本量较低,还需要使用进一步加大样本量进行证实。

参考文献

[1] 徐海峰,杨华瑜,张宏冰,等. 改变肝癌早期诊断和治疗现状的新肝癌血清标志物[J]. 基础医学与临床,2008,28(1):104-108.

[2] 高社军,鹿刚,巨英博. 高尔基体蛋白 73(GP73)在肿瘤诊断中的临床应用[J]. 中外健康文摘,2012,9(8):446-448.

[3] 申华莉. 肝癌转移相关的蛋白质组学研究[D]. 上海:复旦大学,2006.

[4] 霍群,郑泽辉,刘杰,等. 高尔基体蛋白 73 及去 γ -羧基凝乳酶原联合甲胎蛋白检测对肝癌的诊断价值[J]. 中华医学杂志,2015,95(10):757-760.

[5] 包永星,杨颖,赵化荣,等. 高尔基体蛋白 73 对早期肝癌的诊断价值及临床意义[J]. 中华肿瘤杂志,2013,35(7):505-508.

[6] 石玉玲,曾兰兰,李林海,等. 高尔基体蛋白 73 及其基因检测对原发性肝癌诊断的价值[J]. 中华检验医学杂志,2010,33(6):507-512.

[7] 孔祥豆,韩绍磊,郑昭敏,等. 高尔基体蛋白 73 联合甲胎蛋白异质体在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 山东大学学报(医学版),2011,49(4):110-114.

[8] 杨华瑜,孙永亮,毛一雷,等. 肝切除术后血清高尔基体蛋白 73 的变化与肝癌复发的关系[J]. 中华普通外科杂志,2012,27(2):115-118.

[9] 刘树业,杜智,邵新华,等. 高尔基体蛋白 73 在肝癌诊断中的意义[J]. 广东医学,2010,31(3):309-311.

[10] 许文芳,费迎明,周建康,等. 血清 GP73、AFP 和 AFP-L3 联合检测在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2011,25(4):286-288.