

• 论 著 •

尿液对羟基苯丙氨酸水平在癌症筛选中的应用研究^{*}

徐卫益, 许 青, 陈保德

(浙江大学医学院附属第一医院检验科/浙江省临床体外诊断技术研究重点实验室, 杭州 310003)

摘 要:目的 探讨尿液中对羟基苯丙氨酸(酪氨酸)尿液检测(TUT)在癌症筛选中的应用。方法 取癌症组、非癌症组、健康受试组晨尿,用对水平 TUT 试剂盒检测,统计分析各组及同组各种疾病间检测结果的差异性。结果 癌症组、非癌症组、健康受试组阳性检出率分别为 81.3%、30.8%、33.8%,癌症组显著高于非癌症组和健康受试组,差异有统计学意义($P<0.05$);非癌症组和健康受试组阳性检出率差异无统计学意义($P=0.653$)。癌症组中胃、食管癌、肠癌阳性检出率显著高于其他类型癌症,差异有统计学意义($P<0.05$);其他类型癌症检出率差异无统计学意义($P=0.449$)。非癌症组中糖尿病患者阳性检出率高于其他各种疾病,差异有统计学意义($P<0.05$);其他各种疾病患者阳性检出率差异无统计学意义($P=0.327$)。结论 尿液 TUT 能很好地用于癌症患者的筛选,尤其是胃肠道癌症患者。

关键词:癌; 对羟基苯丙氨酸; 筛选

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)21-2967-03

Application of urine p-hydroxyphenyl alanine in screening cancer^{*}

XU Wei-yi, XU Qing, CHEN Baode

(Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of College of Medicine, Zhejiang University / Key Laboratory of Clinical in Vitro Diagnostic Technology of Zhejiang Province, Hangzhou, Zhejiang 310003, China)

Abstract: Objective To evaluate the effect of urine p-hydroxyphenyl alanine test(TUT) in screening cancer. **Methods** Study subjects were consisted of three groups including cancer patients, non-cancer patients and healthy individuals. Morning urine from the subjects were collected and detected for urine p-hydroxyphenyl alanine(tyrosine) with TUT kit. Chi-square test was used for analysis of differences between the three groups. **Results** The positive rates of p-hydroxyphenyl alanine in cancer patients(81.3%) was significantly higher than that of non-cancer patients(30.8%) and healthy individuals(33.8%, $P<0.05$). The difference of the positive rate between the non-cancer patients and healthy individuals didn't have statistical significance($P=0.653$). In cancer patients, positive rates of gastric, esophageal and colon cancer positive rate were significantly higher than other types of cancer($P<0.05$). And the positive rate of diabetes in non-cancer group was significantly higher than that of other diseases($P<0.05$). **Conclusion** TUT could be used in screening cancer effectively, especially in screening the gastrointestinal cancer.

Key words: cancer; p-hydroxyphenyl alanine; screening

肿瘤是严重威胁人类健康的高发病率和高病死率疾病,大量研究和资料证实,早期诊断和治疗是防治肿瘤和降低病死率的最有效办法^[1]。目前,常规肿瘤标志物检测方法存在单项检出率低、不能早期发现等缺点^[2-3],常常延误疾病的诊断和治疗。寻找一种能早期发现、检测准确且操作简便的标志物及试验方法,是医学研究者不断努力的方向。对羟基苯丙氨酸(酪氨酸)尿液检测(TUT)试剂用于早期发现癌症,科技技术较高,主要原理为:癌症患者尿液中异常升高的酪氨酸代谢产物与检测试剂发生特异性反应,生成具有特征颜色的沉淀物,根据沉淀物颜色目测判断测试结果。笔者通过其在癌症患者、非癌症疾病患者、健康对照者中的检测,了解其在癌症筛选中的作用。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 TUT 试剂由吉林生物研究有限公司生产并提供(产品商标名称“六早”)。收集 2015 年 1~10 月浙江大学医学院附属第一医院及浙江省肿瘤医院癌症患者 209 例,男性 124 例,女性 85 例。其中胃、食管癌患者 46 例,中位年龄 59.5

岁;肠癌患者 38 例,中位年龄 63.0 岁;肝癌患者 42 例,中位年龄 56.0 岁;胆囊、胰腺癌患者 14 例,中位年龄 62.0 岁;乳腺癌患者 30 例,中位年龄 53.0 岁。所有患者均病理组织学诊断明确,并在治疗前留取尿样送检。收集 2015 年 1~10 月浙江大学医学院附属第一医院非癌症患者 908 例,男性 382 例,女性 526 例。其中糖尿病患者 114 例,中位年龄 56.0 岁;结核患者 57 例,中位年龄 52.0 岁;胃炎患者 151 例,中位年龄 49.0 岁;肠炎患者 44 例,中位年龄 32.5 岁;肝炎患者 119 例,中位年龄 43.0 岁;肾病患者 104 例,中位年龄 46.0 岁;胆结石患者 110 例,中位年龄 59.0 岁;反流性食管炎患者 7 例,中位年龄 50.0 岁;子宫肌瘤患者 102 例,中位年龄 46.0 岁;卵巢囊肿患者 100 例,中位年龄 34.5 岁。所有患者均通过相应的影像学、试验指标、内镜检查诊断明确病情。收集浙江大学医学院附属第一医院健康体检者标本 80 例,其中男性 46 例,女性 34 例,中位年龄 51.0 岁,影像学及试验指标均正常。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 用一次性留尿容器留取患者和健康体检者

^{*} 基金项目:浙江省卫生和计划生育委员会基金项目(2014KYB097);浙江大学横向科技项目(15-491010-026)。

作者简介:徐卫益,男,主管技师,主要从事临床基础检验方面的研究。

晨尿标本备检,所有检测在标本留取后 2 h 内完成。排除黄疸及红、绿色等异常颜色尿液。

1.2.2 检测操作 打开测试瓶,用一次性定量吸管将 5 mL 尿液加入测试瓶并混匀,静置 5 min 后观察沉淀物(或混合液)颜色并与标准比色卡对照判断结果。

1.3 统计学处理 检测结果以阴性、弱阳性、阳性和强阳性表示,分别计算各自比例,其中将弱阳性、阳性和强阳性均归为阳性统计。用 SPSS16.0 软件进行四格表分析,计算敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值等指标,组间阳性检出率比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组相关检测数据 癌症组、非癌症组、健康受试组临床信息,见表 1、2。癌症组、非癌症组、健康受试组检测阳性检出率分别为 81.3%、30.8%和 33.8%。癌症组阳性检出率显著高于非癌症组和健康受试组,差异有统计学意义($P<0.05$);非癌症组和健康受试组阳性检出率差异无统计学意义($P=0.653$),见表 3。该检测试剂敏感性为 81.3%,特异性为 68.9%,阳性预测值为 35.6%,阴性预测值为 94.6%,见表 4。

表 1 癌症组患者临床信息一览表					
疾病分类	<i>n</i>	男性(<i>n</i>)	女性(<i>n</i>)	年龄范围(岁)	中位年龄(岁)
胃、食管癌	46	31	15	35~84	59.5
结肠癌	38	23	15	44~81	63.0
肺癌	39	25	14	44~77	63.0
肝癌	42	37	5	24~73	56.0
胆囊和胰腺癌	14	8	6	35~82	62.0
乳腺癌	30	0	30	28~75	53.0

表 2 非癌症组及健康受试组临床信息一览表					
疾病分类	<i>n</i>	男性(<i>n</i>)	女性(<i>n</i>)	年龄范围(岁)	中位年龄(岁)
糖尿病	114	64	50	24~85	56.0
结核	57	31	26	17~83	52.0
胃炎	151	63	88	22~87	49.0
肠炎	44	22	22	1~77	32.5
肝炎	119	83	36	16~86	43.0
肾病	104	58	46	18~88	46.0
胆结石	110	56	54	17~85	59.0
反流性食管炎	7	5	2	44~59	50.0
子宫肌瘤	102	0	102	26~56	46.0
卵巢囊肿	100	0	100	16~69	34.5
健康受试组	80	46	34	20~68	51.0

2.2 不同癌症患者阳性检出率及比较 癌症组患者中,胃、食管癌、结肠癌患者阳性检出率显著高于其他癌症患者,差异有统计学意义($P<0.05$);其他类型癌症检出率差异无统计学意义($P=0.449$),见表 5。

2.3 非癌症组和健康受试组阳性检出率及比较 非癌症组、健康受试组阳性检出率为 14.3%~47.4%;其中糖尿病患者阳性检出率显著高于其他疾病和健康受试组,差异有统计学意义($P<0.05$);其他各种疾病患者和健康受试组阳性检出率差

异无统计学意义($P=0.327$),见表 6。

表 3 3 组阳性检出率及组间比较						
组别	<i>n</i>	阴性(<i>n</i>)	弱阳性(<i>n</i>)	阳性(<i>n</i>)	强阳性(<i>n</i>)	阳性检出率(%)
癌症组	209	39	77	80	13	81.3 ^a
非癌症组	908	628	219	61	0	30.8 ^b
健康受试组	80	53	21	6	0	33.8

注:与非癌症组和健康受试组比较,^a $P<0.05$;与健康受试组比较,^b $P=0.653$ 。

表 4 尿对羟基苯丙氨酸检测法诊断癌症的结果(<i>n</i>)			
试验法	癌症组	对照组	合计
阳性	170	307	477
阴性	39	681	720
合计	309	988	1 197

表 5 不同癌症患者阳性检出率及比较						
疾病分类	<i>n</i>	阴性 [<i>n</i> (%)]	弱阳性 [<i>n</i> (%)]	阳性 [<i>n</i> (%)]	强阳性 [<i>n</i> (%)]	阳性检出率(%)
胃、食管癌	46	4(8.7)	15(32.6)	22(47.8)	5(10.9)	91.3 ^c
结肠癌	38	2(5.3)	13(34.2)	19(50.0)	4(10.5)	94.7 ^c
肺癌	39	8(20.5)	22(56.4)	8(20.5)	1(2.6)	79.5 ^d
肝癌	42	11(26.2)	12(28.6)	17(40.5)	2(4.8)	73.8 ^d
胆囊和胰腺癌	14	6(42.9)	3(21.4)	5(35.7)	0(0.0)	57.1 ^d
乳腺癌	30	8(26.7)	12(40.0)	9(30.0)	1(3.3)	73.3 ^d

注:与肺癌、肝癌、胆囊和胰腺癌、乳腺癌比较,^c $P<0.05$;肺癌、肝癌、胆囊和胰腺癌、乳腺癌相互比较,^d $P=0.449$ 。

表 6 非癌症组和健康受试组阳性检出率及比较						
疾病分类	<i>n</i>	阴性 [<i>n</i> (%)]	弱阳性 [<i>n</i> (%)]	阳性 [<i>n</i> (%)]	强阳性 [<i>n</i> (%)]	阳性检出率(%)
糖尿病	114	60(53.1)	36(31.9)	18(15.9)	0(0.0)	47.4 ^e
结核	57	45(78.9)	9(15.8)	3(5.3)	0(0.0)	21.1 ^f
胃炎	151	108(71.5)	33(21.9)	10(6.6)	0(0.0)	28.5 ^f
肠炎	44	32(72.7)	9(20.5)	3(6.8)	0(0.0)	27.3 ^f
肝炎	119	79(66.5)	35(29.4)	5(4.1)	0(0.0)	33.6 ^f
肾病	104	66(63.5)	30(28.8)	8(7.7)	0(0.0)	36.5 ^f
胆结石	110	75(68.8)	29(26.6)	5(4.6)	0(0.0)	31.2 ^f
反流性食管炎	7	6(85.7)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	14.3 ^f
子宫肌瘤	102	79(77.5)	18(17.6)	5(4.9)	0(0.0)	22.5 ^f
卵巢囊肿	100	73(73.0)	23(23.0)	4(4.0)	0(0.0)	27.0 ^f
健康受试组	80	53(66.2)	21(26.3)	6(7.5)	0(0.0)	33.8 ^f

注:与其他非癌症组及健康受试组比较,^e $P<0.05$;除糖尿病外其他非癌症组和健康受试组相互比较,^f $P=0.327$ 。

3 讨 论

世界卫生组织发表《全球癌症报告 2014》指出,新增癌症患者有一半出现在亚洲,大部分来自中国,中国新增癌症患者数量位居世界第一。全国肿瘤登记中心发布《2012 中国肿瘤

登记年报》显示,我国每天新增肿瘤患者 8 550 例,患者数最多的癌症类型依次为肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌和食管癌,每分钟有 6 人被诊断为癌症,5 人死于癌症。癌症高病死率主要由于我国癌症患者发现时较多处于中晚期,对肿瘤缺乏快速、特异的早期诊断手段,目前癌症的诊断主要通过实验室免疫学酶学检测、影像学检查等,某些检查费用昂贵,在一般健康体检过程中无法普及。

早在 20 世纪 80 年代,有学者采用核磁共振(NMR)技术检测癌症患者尿液成分,证实癌症患者尿液单羟酚类物质显著增加。近年来,通过体液代谢组学研究,发现癌症患者尿液中存在肿瘤标志物^[4-7]。目前采用的尿液检测试剂原理为:当检查者体内有癌细胞活动时,肿瘤细胞异常增殖引发机体应激反应,体内特异氨基酸代谢异常增高,导致尿液中色氨酸、酪氨酸及代谢衍生物-5-羟吡啶乙酸、对羟基苯丙酮酸水平增高^[8],此类物质能与尿检试剂呈特异性显色反应,帮助其用于临床对癌症的早期普查筛选,有利于癌症早发现、早诊断、早治疗。

本次试验结果显示,癌症组阳性检出率显著高于非癌症组和健康受试组,3 组分别为 81.3%、30.8%和 33.8%。癌症组中阳性检出率从高到低依次为结直肠癌、胃及食管癌、肺癌、肝癌、乳腺癌、胆囊和胰腺癌。胃肠癌患者阳性检出率显著高于其他种类癌症,与罗阳等^[9]的报道部分一致,分析原因可能与胃肠癌病变能加速体内氨基酸代谢,导致尿中氨基酸代谢产物增多;但肝癌患者的阳性检出率(73.8%)比报道(100.0%)显著偏低,可能与研究人群不同有关,还需进一步分析。TUT 试剂敏感性为 81.3%,特异性为 68.9%,阳性预测值为 35.6%,阴性预测值为 94.6%,说明检测阴性者排除癌症可靠性高,但检出阳性者还需进一步检查,以排除某些干扰导致的假阳性。

针对非癌症组中出现假阳性,服用能产生大量分解氨基酸的药物、食物可能为主要干扰因素^[10]。因此患者需停药 3 d、空腹 8 h 再取新鲜晨尿检测,以提高正确性。在非癌症组中糖尿病患者阳性检出率最高,可能与糖尿病患者机体糖代谢异常生成类似于对羟基苯丙氨酸类物质有关,有待于在以后的试验中加以证明。由此提示,糖尿病患者采用该试剂筛选癌症时若出现阳性,需排除干扰。此外,该试验不适合检测黄疸及红、绿色尿样,以免错判。

综上所述,尿液检测试剂能早期筛选癌症,尤其对胃肠癌患者。检测阳性时需排除药物、食物等干扰因素,并进一步安排相关检查以明确诊断结果。

参考文献

- [1] 吴健民. 对肿瘤标志物的再认识[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(1): 11-13.
- [2] 朱显冰, 葛少华, 张连海, 等. 肿瘤标志物在胃癌患者中的诊断及预后价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(2): 161-164.
- [3] 姚爱萍. 血清肿瘤标志物联检在结直肠癌诊断中的价值[J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(1): 78-80.
- [4] Zhang A, Sun H, Yan G, et al. Metabolomics in diagnosis and biomarker discovery of colorectal cancer[J]. Cancer Lett, 2014, 345(1): 17-20.
- [5] Chen JL, Fan J, Yan LS, et al. Urine metabolite profiling of human colorectal cancer by capillary electrophoresis mass spectrometry based on MRB[J]. Gastroenterol Res Pract, 2012(2012): 125890.
- [6] Wang X, Zhang A, Sun H. Power of metabolomics in diagnosis and biomarker discovery of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2013, 57(5): 2072-2077.
- [7] Fan J, Hong J, Hu JD, et al. Ion chromatography based urine amino acid profiling applied for diagnosis of gastric cancer[J]. Gastroenterol Res Pract, 2012(2012): 474907.
- [8] 万文微. 肿瘤标志临床应用与研究进展[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2005, 1-5.
- [9] Siener R, Hesse A. The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation[J]. Eur J Nutr, 2003, 42(6): 332-337.
- [10] 罗阳, 王珏, 张雪, 等. 尿液中氨基酸代谢物检测在恶性肿瘤筛查中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2009, 24(2): 66-69.

(收稿日期: 2016-02-04 修回日期: 2016-04-24)

(上接第 2966 页)

- in infants with urinary tract infections[J]. Pediatrics, 2010, 126(2): 196-203.
- [3] Miragliotta G, Pierro MN, Miragliotta L, et al. Antimicrobial resistance among uropathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in an Italian community[J]. Chemother, 2008, 20(6): 721-727.
- [4] 何宇红. 老年泌尿感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中外医疗, 2015(12): 186-188.
- [5] 丁卉, 余璟璐, 李国雄. 尿路感染常见病原菌的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 9(9): 2110-2112.
- [6] 钟文, 彭云娟, 傅芬蕊, 等. 尿路感染患者尿培养病原菌分布与耐药分析[J]. 实验与检验医学, 2016, 1(1): 95-97.

- [7] 吴泽才, 吴少群, 向成玉. 2006~2010 年尿路感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(6): 1296-1299.
- [8] 王昊泉, 陈弼, 陈松. 尿路感染病原菌分布与耐药性监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(1): 68-69.
- [9] 黄传政, 汪莉, 邓建平. 246 例住院患者尿路感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 5(5): 686-687.
- [10] 王宝涵, 杨晓亚, 王新刚. 老年患者泌尿系感染的病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(11): 2363-2365.

(收稿日期: 2016-03-08 修回日期: 2016-06-11)