

断与鉴别诊断中的应用分析[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2019, 8(2): 162-163.

- [16] PIRIYAKHUNTORN P, TANTIWORAWIT A, RAT-TANATHAMMETHEE T, et al. The role of red cell distribution width in the differential diagnosis of Iron de-

ficiency anemia and non-transfusiondependent thalasse-mia patients[J]. Hematol Rep, 2018, 10(3): 7605-7610.

(收稿日期: 2020-01-26 修回日期: 2020-06-06)

• 短篇论著 •

北京地区 GPC3 参考区间的建立及验证

董美村^{1,2}, 刘向祎^{1△}

(1. 首都医科大学附属北京同仁医院检验科, 北京 100730; 2. 中国中医科学院西苑医院检验科, 北京 100091)

摘要:目的 建立适合北京地区健康人群磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(GPC3)的参考区间, 并进行验证。方法 选取 2018 年 11 月至 2019 年 1 月于中国中医科学院西苑医院体检中心健康体检者 198 例为研究对象, 进行 GPC3 参考区间建立, 并另选取 2019 年 1 月健康体检者 20 例进行参考区间验证。结果 人群总体 GPC3 水平为 $[0.006(0.000, 0.015)]$ ng/mL, 参考区间为 0.000~0.036 ng/mL; 男女 GPC3 水平比较, 差异无统计学意义($Z=-1.618, P=0.106$); 男性 GPC3 参考区间为 0.000~0.028 ng/mL, 女性 GPC3 参考区间为 0.000~0.040 ng/mL。GPC3 水平随年龄增长有下降趋势, 但不同年龄段人群 GPC3 水平比较, 差异均无统计学意义($H=4.144, P=0.387$)。GPC3 参考区间验证结果显示, 另收集的 20 例健康体检者 GPC3 水平均处于所建立的参考区间范围内。结论 所建立的北京地区健康人群 GPC3 参考区间经验证能满足实验室检测需求, 适用于临床。

关键词: 磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3; 参考区间; 健康人群

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.18.027

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2020)18-2286-03

文献标识码: B

磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(GPC3)是一种细胞表面硫酸乙酰肝素蛋白多糖, 属于与甘氨酸相关的整体膜蛋白多糖亲缘蛋白。GPC3 通常在胎儿肝脏和胎盘中表达, 在健康成人肝脏中不表达, 但在肝癌患者的肝脏中呈高度表达。GPC3 对诊断肝癌有着较高的灵敏度和特异度, 同时在监测肝癌预后和复发中也有重要价值^[1-2]。参考区间是临床判断受检者健康与否的依据, 其准确性、适用性直接影响着疾病的诊疗效率。参考区间的不确定会导致错误的医学判断和干预, 导致漏诊患者错过最佳治疗时机, 导致误诊患者承担不应有的心理和经济负担。目前, 我国肿瘤标志物的检测系统和检测方法不统一, 研究表明, 约 83.1% 的实验室指标参考区间来自检测系统说明书, 且各检测系统的参考区间之间存在明显差异^[3]。因此, 各实验室应建立适合于该地区人群的参考区间, 以提高诊断的准确性。本研究建立了适用于北京地区健康人群的 GPC3 参考区间, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 11 月至 2019 年 1 月于中国中医科学院西苑医院体检中心健康体检者 198 例为研究对象, 其中男 112 例, 女 86 例。纳入标准: 根据《临床实验室检验项目参考区间的制定: WS/T

402-2012》^[4]标准剔除离群值; 血常规、尿常规、肝肾功能、血糖、血脂均正常, 腹部 B 超、胸部 CT 无异常, 既往无肝、胆、胃、肠、胰腺疾病及慢性疾病史, 无家族遗传疾病史。所有研究对象中 19~<30 岁者 65 例, 其中男 50 例, 女 15 例; 30~<40 岁者 55 例, 其中男 30 例, 女 25 例; 40~<50 岁者 27 例, 其中男 11 例, 女 16 例; 50~<60 岁者 29 例, 其中男 14 例, 女 15 例; ≥60 岁者 22 例, 其中男 7 例, 女 15 例。另收集 2019 年 1 月于中国中医科学院西苑医院体检中心健康体检者 20 例对建立的参考区间进行验证。

1.2 仪器与试剂 仪器包括大龙兴创实验仪器有限公司生产的 Top Pette 移液器, 海门市其林贝尔仪器制造有限公司生产的 Mini Shaker MH-1 微孔板振荡器, 北京拓普分析仪器有限公司生产的 DEM-3 型自动酶标洗板机和奥地利 Tecan 公司生产的 Tecan sunrise 酶标仪。试剂包括康乃格诊断产品(北京)有限公司生产的 GPC3 试剂、配套校准品和质控品, 试剂盒批号为 41651U。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 所有研究对象禁食 8 h 后于清晨采集 5 mL 静脉血, 置于分离胶促凝采血管中, 离心分离血清, 于 -80 °C 冰箱保存待测。

△ 通信作者, E-mail: 13693328516@163.com。

本文引用格式: 董美村, 刘向祎. 北京地区 GPC3 参考区间的建立及验证[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(18): 2286-2288.

1.3.2 标本检测 将冷冻血清标本恢复至室温,待完全溶化后充分混匀备用。用清洗缓冲液清洗微孔板 1 次,将 100 μ L GPC3 校准品、GPC3 质控品及待测标本加至微孔中;然后向各个微孔中加入 50 μ L 生物素抗 GPC3 溶液,振荡 2 h,清洗 3 次;向各个微孔中加入 100 μ L 示踪剂,振荡 1 h,清洗 6 次;向每个微孔中加入 100 μ L TMB HRP 底物,振荡 30 min,再向各个微孔中加入 100 μ L 终止液;加入终止液 15 min 内,使用微孔板分光光度计读取 450 nm 处的吸光度值,使用曲线拟合法计算检测结果。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验进行正态性验证;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;以 P_5 作为参考区间下限,以 P_{95} 作为参考区间上限。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同性别及年龄人群 GPC3 水平及参考区间 纳入人群 GPC3 水平呈偏态分布($P<0.05$);人群总体 GPC3 水平为 $[0.006(0.000, 0.015)]$ ng/mL,参考区间为 0.000~0.036 ng/mL;男女 GPC3 水平比较,差异无统计学意义($Z=-1.618, P=0.106$);男性 GPC3 参考区间为 0.000~0.028 ng/mL,女性 GPC3 参考区间为 0.000~0.040 ng/mL,见表 1。GPC3 水平随年龄增长有下降趋势,但不同年龄段人群 GPC3 水平比较,差异均无统计学意义($H=4.144, P=0.387$);不同年龄段人群 GPC3 水平及参考区间见表 2。

表 1 不同性别人群 GPC3 水平及参考区间			
性别	n	水平	参考区间
		$[M(P_{25}, P_{75}), \text{ng/mL}]$	$[(P_5 \sim P_{95}), \text{ng/mL}]$
男	112	0.005(0.000, 0.013)	0.000~0.028
女	86	0.006(0.000, 0.019)	0.000~0.040

表 2 不同年龄人群 GPC3 水平及参考区间			
年龄(岁)	n	水平	参考区间
		$[M(P_{25}, P_{75}), \text{ng/mL}]$	$[(P_5 \sim P_{95}), \text{ng/mL}]$
19~<30	65	0.008(0.000, 0.015)	0.000~0.027
30~<40	55	0.006(0.001, 0.019)	0.000~0.041
40~<50	27	0.006(0.000, 0.018)	0.000~0.037
50~<60	29	0.003(0.000, 0.019)	0.000~0.040
≥ 60	22	0.002(0.000, 0.010)	0.000~0.020

2.2 参考区间验证 按照《临床实验室检验项目参考区间的制定:WS/T 402-2012》^[4]中的相关要求,对

所建立的 GPC3 参考区间进行验证,结果显示,另收集的健康体检者 20 例 GPC3 水平均处于所建立的参考区间范围内。

3 讨 论

肿瘤标志物在临床应用中具有重要意义,规范肿瘤标志物在肿瘤临床诊疗中的科学使用,是临床与检验共同关心的问题^[5]。GPC3 作为早期诊断肝癌的理想标志物,能够弥补现有肝癌肿瘤标志物甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体 3 等灵敏度和特异度不高的缺点,联合检测更能提高对肝癌的诊断效能^[6]。1 项关于 GPC3 的 Meta 分析发现,GPC3 诊断肝癌的特异度很高,灵敏度中等,诊断效能较好^[7-8]。

目前,GPC3 还没有明确的标准化临界值,所以建立合适的参考区间,寻找合理的临界值,是亟待解决的问题。建立参考区间时所纳入的健康人群不可能是绝对健康的,且目前还没有相关标准明确规定一定要纳入完全健康的个体,故只要不存在相关疾病和干扰研究项目的因素,即可纳入作为研究对象,同时可通过离群值的剔除来提高参考区间准确性^[9]。本研究对北京地区 198 例健康体检者血清 GPC3 水平进行检测,得出参考区间为 0.000~0.036 ng/mL,与厂家提供的数据一致,但与费乐学等^[10]、田江川^[11]所建立的参考区间有明显差异,考虑与以下因素相关:各研究所用的检测试剂不同,费乐学等^[10]的研究中,采用的是上海通蔚试剂公司生产的 GPC3 检测试剂盒,田江川^[11]的研究中所用试剂由武汉优尔生科技股份有限公司提供,而本研究使用的是康乃格诊断产品(北京)有限公司生产的 GPC3 试剂、配套校准品和质控品。此外,检测仪器及研究对象的纳入及排除标准也会影响参考区间的结果。其他部分研究对健康人群与疾病患者的 GPC3 水平进行了相关比较,虽未明确标明参考区间,但从健康人群的 GPC3 数据来看,各研究有很大区别^[12-15],这些差异的产生可能与研究对象的纳入差异、检测试剂、方法、仪器、实验环境,以及选择样本量的不同等诸多因素有关,因此,实验室建立符合要求的参考区间是十分必要的。

本研究中,女性 GPC3 水平略高于男性,且随着年龄的增长 GPC3 水平有下降趋势,虽然差异均无统计学意义($P>0.05$),但针对该结果可进一步扩大样本量去证实不同性别、年龄的健康人群是否存在 GPC3 的水平差异。本研究参考区间验证结果符合行业标准,能满足实验室检测需求,可提高临床诊断准确性。

参考文献

[1] SHAFIZADEH N, FERRELL L D, KAKAR S. Utility and limitations of glypican-3 expression for the diagnosis

of hepatocellular carcinoma at both ends of the differentiation spectrum[J]. *Mod Pathol*, 2008, 21(8): 1011-1018.

[2] CAPURRO M I, XU P, SHI W, et al. Glypican-3 inhibits hedgehog signaling during development by competing with patched for hedgehog binding[J]. *Dev Cell*, 2008, 14(5): 700-711.

[3] 肖亚玲, 王薇, 何法霖, 等. 全国肿瘤标志物检测项目参考区间现状调查与分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(5): 349-352.

[4] 中华人民共和国卫生部. 临床实验室检验项目参考区间的制定: WS/T 402-2012[S]. 北京: 中国标准出版社, 2013.

[5] 王微. 北京地区血清肿瘤标志物 SCC-Ag、CA72-4、AFP 参考区间的初步建立[J]. *肿瘤学杂志*, 2018, 24(4): 365-369.

[6] 胡友明, 张娟, 安军, 等. AFP、AFU、GPC3 及 GP73 联合检测对原发性肝癌的诊断意义[J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32(3): 375-377.

[7] LIU X F, HU Z D, LIU X C, et al. Diagnostic accuracy of serum glypican-3 for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(3): 196-200.

[8] LI J, WANG T, JIN B, et al. Diagnosis accuracy of serum glypican-3 level in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis (Review)[J]. *Int*

J Biol Markers, 2018, 33(4): 353-363.

[9] 王治国. 临床检验生物学变异与参考区间[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 75-77.

[10] 费乐学, 高建超. 血清 AFP-L3、GPC3、DCP 及 TSGF 四者联合检测对原发性肝癌的早期诊断价值研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(3): 407-409.

[11] 田江川. 血清异常凝血酶原、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3、甲胎蛋白联合检测对 HBV 相关 HCC 的诊断价值分析[J]. *实用医院临床杂志*, 2019, 16(2): 143-146.

[12] TAHON A M, EL-GHANAM M Z, ZAKY S, et al. Significance of glypican-3 in early detection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2019, 50(3): 434-441.

[13] EL-SAADANY S, EL-DEMERDASH T, HELMY A, et al. Diagnostic value of glypican-3 for hepatocellular carcinomas[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(3): 811-817.

[14] 许炜康, 戚丽, 方康, 等. PIVKA-II、GPC3 联合 AFP 对 HBV 相关原发性肝癌的诊断价值[J]. *潍坊医学院学报*, 2018, 40(1): 61-63.

[15] 杨启, 吕新远, 王哲. miR-132、GPC3 在乙肝相关肝癌患者中的表达及意义[J]. *肝脏*, 2019, 24(2): 165-169.

(收稿日期: 2020-02-02 修回日期: 2020-06-08)

• 短篇论著 •

血清 G-17 联合 Hp 抗体检测对老年早期胃癌患者的诊断价值

刘 冰, 周 芳, 杨 帆[△]

(江苏省连云港市第二人民医院胃肠肿瘤科, 江苏连云港 222023)

摘要:目的 探讨血清胃泌素-17(G-17)联合幽门螺杆菌(Hp)抗体检测对老年早期胃癌(GC)患者的诊断价值。**方法** 将 2019 年在该院进行胃镜检查的 84 例老年胃部疾病患者纳入研究, 根据病理学检查结果将患者分为慢性萎缩性胃炎(CAG)组(38 例)、早期 GC 组(26 例)和进展期 GC 组(20 例), 另选取 32 例健康体检者为对照组。比较各组血清 G-17 水平及 Hp 抗体阳性率; 比较 Hp 抗体阳性与阴性者血清 G-17 水平; 采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 Hp 抗体、血清 G-17 对老年早期 GC 的诊断价值。**结果** 早期 GC 组、进展期 GC 组血清 G-17 水平均高于 CAG 组 and 对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); CAG 组、早期 GC 组、进展期 GC 组 Hp 抗体阳性率均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Hp 抗体阳性者血清 G-17 水平高于 Hp 抗体阴性者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Hp 抗体联合 G-17 诊断老年早期 GC 的曲线下面积为 0.899, 高于各项指标单独检测。**结论** 血清 G-17 联合 Hp 抗体检测可提高老年早期 GC 患者的诊断准确性。

关键词: 幽门螺杆菌抗体; 胃泌素-17; 早期胃癌; 老年人群

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.18.028

中图法分类号: R735.2

文章编号: 1673-4130(2020)18-2288-03

文献标识码: B

80% 的早期胃癌(GC)患者无明显症状, 只有约 20% 的患者可出现上腹疼痛、消化不良等症状, 因而

易被忽视, 导致早期诊断率低^[1]。文献报道, 早期 GC 患者术后 5 年生存率为 90% 以上, 而晚期 GC 术后 5

[△] 通信作者, E-mail: 172746714@qq.com.

本文引用格式: 刘冰, 周芳, 杨帆. 血清 G-17 联合 Hp 抗体检测对老年早期胃癌患者的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(18): 2288-2290.