

3 项指标联合检测在肝细胞肝癌中的诊断价值*

李淑群,陈 谦[△],喻亚群,梅铭惠,莫庆荣,覃里灵,廖维甲(桂林医学院附属医院肝胆外科,广西桂林 541001)

【摘要】 目的 探讨血清甲胎蛋白、可溶性细胞间黏附分子-1 及高尔基体膜蛋白-73 在肝细胞肝癌(HCC)中的诊断价值。**方法** 住院患者 221 例中原发性肝癌 44 例,其他肝恶性肿瘤 14 例,肝良性疾病 74 例,非肝脏疾病 49 例及健康献血者 40 例,用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定各组血清中高尔基体膜蛋白-73 及可溶性细胞间黏附分子-1,用荧光 ELISA 测定各组血清中甲胎蛋白含量。**结果** 甲胎蛋白、可溶性细胞间黏附分子-1 及高尔基体膜蛋白-73 联合检测可使原发性肝癌的检出敏感性和特异性分别达 86%和 93%,高于其中任一单项检测,可明显提高 HCC 患者的阳性率。**结论** 3 项联合检测对诊断 HCC 具有重要临床价值。

【关键词】 肝细胞肝癌; 甲胎蛋白; 可溶性细胞间黏附分子-1; 高尔基体膜蛋白-73

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.21.001

中图分类号:R446.1;R735.7 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2010)21-2305-02

Clinical value of the combined detection of three markers in diagnosing primary hepatic carcinoma LI Shu-qun, CHEN Qian[△], YU Ya-qun, MEI Ming-hui, MO Qing-rong, QIN Li-lin, LIAO Wei-jia. Surgery Department of Gall and Liver, the Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi 200883, China

【Abstract】 Objective To study the clinical significance of serum alpfa-fetoprotein(AFP) soluble intercellular adhesion moleculer-1(sICAM-1) and Golgiprotein-73(GP73) in diagnosing hepatic cellular carcinoma. **Methods** 221 cases of patients including 44 cases of hepatic cellular carcinoma, 14 cases of other hepatic carcinoma, 74 cases of hepatic benign diseases, 49 cases of unhepatic diseases and 40 cases of nomal controls were determined, and 73 were determined with double antibody enzyme linked immunosorbent assay alpha-fetoprotein were determined with fluorescent enzyme linked immunosorbent assay. **Results** Combined detection of alpha-fetoprotein, soluble intercellular adhesion molecule -1 and Golgiprotein 73 enhanced the sensitivity of heapticellular carcinoma diagnosis to 86% and the specificity to 93%, which are higher than those of any single tumor marker, and obviously upgrade the rate of determined diagnosis. **Conclusion** The combined detection of three markers has clinical value in diagnosing the hepatic cellular carcinoma.

【Key words】 hepatic cellular carcinoma; alpfa-fetoprotein; soluble intercellular adhesion molecule-1; GP 73

肝细胞肝癌(HCC)的增长速度很快,已成为一个世界性难题,其发病率在全球居第 4 位,总发病人数约 56.4 万^[1]。在我国,由于乙型肝炎病毒携带者数量巨大,与此相关的 HCC 患者已占世界的 55%左右,其死亡率在恶性肿瘤中居第 2 位。乙型肝炎、肝硬化及肝癌医疗费用较高,社会负担较大。在过去相当长的时间里,早期诊断 HCC 主要是依靠影像学手段及检测血清甲胎蛋白(AFP),但影像学检查对肿瘤体积较小者不易被发现,临床上最常用的 AFP 也因其敏感性(39%~64%)较低并不令人满意。近年来研究发现,细胞间黏附分子-1(sI-CAM-1)及高尔基体膜蛋白-73(Golgiprotein 73,GP73)在 HCC 患者血清中呈高表达。本研究分别以酶联免疫吸附试验(ELISA)及放射免疫法检测 HCC 患者血清中 GP73、sICAM-1 及 AFP 含量,探讨 3 项联合检测在 HCC 诊断中的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2009 年 1 月至 2010 年 3 月住院患者及健康献血者血清标本共 221 份,分为 HCC、其他肝恶性肿瘤(OHC 包括肝胆管细胞癌及转移性肝癌)、肝良性疾病

(HBD 包括肝硬化、慢性乙型肝炎及慢性丙型肝炎)、非肝脏疾病(UHD 包括肝外胆管细胞癌、胆道结石、胰腺癌及急性胰腺炎和健康献血者(NC)共 5 组。其具体资料见表 1。其中 NC 组各项指标均正常。各组疾病均经放射或病理证实。

表 1 实验分组及各组一般情况

组别	n	年龄(岁)	性别比(男/女)
HCC	44	17~72	30/14
OHC	14	35~79	10/4
HBD	74	16~76	40/34
UHD	49	28~83	21/28
NC	40	17~62	19/21

1.2 试剂 GP73 ELISA 试剂盒购于美国 GBD 生物公司, sI-CAM-1 ELISA 试剂盒购于 Genemay 公司。

1.3 方法 所有病例常规空腹检测肝功能、血脂、血糖及 AFP 的同时抽取并分离血清,及时保存于一 80 ℃ 冰箱。3 个

* 基金项目:广西卫生厅重点科研课题资助(No. 200883)。 △ 通讯作者: E-mail: qianchen98@yahoo. com。

月内测定血清中 GP73 及 sICAM-1 含量,操作按试剂盒说明严格执行,用酶标仪测定 450 nm 波长的吸光度,根据标准曲线计算出血清 GP73 及 sICAM-1 含量。AFP 由本院检验科测定。

1.4 统计学方法 所有数据均使用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,计量资料的检测结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料比较用多样本间卡方检验,各组 AFP、sICAM-1 及 GP73 含量之间比较采用多样本均数方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

本组实验样本阳性指标判断分别为:AFP ≥ 20 ng/mL、sICAM-1 ≥ 294 ng/mL、GP73 ≥ 86.6 μ g/L。各组所测得 AFP、sICAM-1 及 GP73 检测结果见表 2。AFP、sICAM-1 及 GP73 单项检测及联合检测对诊断 HCC 的敏感性和特异性的比较见表 3。

表 2 各组 AFP、sICAM-1 及 GP73 检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AFP(ng/mL)	sICAM-1(ng/mL)	GP73(μ g/L)
HCC	44	703.1 $\pm$ 196.5	1 157.8 $\pm$ 325.9	569.4 $\pm$ 215.4
OHC	14	18.6 $\pm$ 7.9*	573.8 $\pm$ 97.4*	57.6 $\pm$ 14.3*
HBD	74	20.8 $\pm$ 9.6*	483.6 $\pm$ 158.4*	67.6 $\pm$ 16.1*
UHD	49	10.8 $\pm$ 6.7*	356.7 $\pm$ 41.5*	53.9 $\pm$ 11.6*
NC	40	16.8 $\pm$ 7.4*	240.8 $\pm$ 58.9*	50.1 $\pm$ 12.4*

注:与 HCC 比较,* $P < 0.05$ 。

表 3 单项及 3 项联合检测对诊断 HCC 的敏感性 & 特异性比较

检测指标	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值	Youden 指数
AFP	0.64	0.85	0.81	0.7	0.49
sICAM-1	0.56	0.69	0.64	0.61	0.25
GP73	0.73	0.68	0.69	0.71	0.41
3 项联合	0.86	0.93	0.92	0.86	0.79

注:敏感性=真阳性/(真阳性+假阴性);特异性=真阴性/(假阳性+真阴性);阳性预测值=真阳性/(真阳性+假阳性);阴性预测值=真阴性/(真阴性+假阴性);Youden 指数=敏感性+特异性-1。

3 讨 论

AFP 作为肿瘤标记物用于临床诊断 HCC 已有 30 余年,是全世界范围内临床用于诊断 HCC 应用最广的血清学指标,且在监测 HCC 复发及判断疗效中有重要意义,被公认为是 HCC 患者血清学诊断的“金标准”。同时有相当一部分 HCC 患者血清中 AFP 呈低浓度或阴性,且有相关报道认为 HCC 患者血清中 AFP 浓度与肿瘤大小有关,相当一部分体积较小的 HCC 患者血清中 AFP 为阴性。另外,活动性肝病、妊娠及生殖腺胚胎源性肿瘤均可升高,故使 AFP 单独用于诊断 HCC 的漏诊率相当高,本实验中 AFP 诊断 HCC 的阳性率仅为 64%。

sICAM-1 是免疫球蛋白超基因家族成员之一,表达于炎症反应部位的多种细胞表面^[2],其相应的配体是 LEA-1(CD11a/CD18)和 Mac-1(CD11b/CD18),主要表达于淋巴细胞等效应细胞表面^[3]。sICAM-1 与其配体相互作用,介导效应细胞与靶细胞的黏附,从而导致靶细胞的损伤与破坏。sICAM-1 为细胞膜表面经酶解脱落释放入血或局部组织液的细

胞间黏附分子成分。有报道证实,HCC 患者血清中 sICAM-1 明显升高,其可能的机制是与肝细胞、肝胆管、肝血管内皮细胞及肝组织内活化的淋巴细胞有关。本组 44 例 HCC 患者血清中 sICAM-1 的水平较其他各组高且差异有统计学意义,提示 sICAM-1 可用于 HCC 患者的诊断。且有报道证实 sICAM-1 在一定程度上可反映肝肿瘤的恶变程度及肝癌细胞的侵袭转移能力,可作为判断 HCC 的发展程度及转移状态的一个检测指标^[4]。

GP73 是 Kladney 等^[5]在研究成人巨细胞性肝炎病原学时首次被发现的一种相对分子质量为 7.3×10^4 的跨膜糖蛋白,又称为 II 型高尔基体膜蛋白和高尔基体膜蛋白 I。本研究结果显示,GP73 在所有血清中均可测出,包括健康献血者血清,但是在肝病患者中明显升高,尤以 HCC 为甚,HCC 与其他各组相比均升高,且差异有统计学意义。同时本文的研究结果还显示,GP73 的敏感性较 AFP 高,通过比较,它们之间的差异有统计学意义,同 Mao 等^[6]、Xie 等^[7]、Yan 等^[8]的研究结果一致。

本研究有限的样本例数结果表明,单用 AFP、sICAM-1 或 GP73 诊断 HCC 其阳性率较低,若将 3 项联合检测,其诊断 HCC 的敏感性和特异性分别为 86%和 93%。这充分表明 sICAM-1 及 GP73 是对 AFP 检测阴性的 HCC 患者的良好补充,有助于提高 HCC 患者的阳性率,以便早期诊断乃至得到及时的相关治疗,可提高 HCC 患者 3~5 年的生存率。

参考文献

[1] Yuen MF, Lai CL. Serological markers of liver cancer[J]. Best Pract ResClin Gastroenterol,2005,19(1):91-99.

[2] 孟筱坚,林茂芳,张洁. 急性白血病患者血清 sICAM-1 水平及临床意义[J]. 中华免疫学杂志,2002,18(3):216-217.

[3] Becker JC, Termeer C, Schmidt RE, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 inhibits MHC-re-Stricted specific T cell/ tumor interaction[J]. Immunol, 1993, 151: 7224-7232.

[4] 赵威, 窦科峰, 岳树强, 等. 外周血 sICAM-1 联合 AFP 检测对原发性肝癌诊断的意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(7): 481-482.

[5] Kladney RD, Bulla GA, Guo L, et al. GP73, a novel Golgi-localized protein up-regulated by viral infection [J]. Gene, 2000, 249(1-2): 53-65.

[6] Mao YL, Yang HY, Xu HF, et al. Significance of Golgi Glycoprotein 73, a new tumor marker in diagnosis Of hepatocellular carcinoma: a primary study [J]. Zhong Hua Yi Xue Za Zhi, 2008, 88(14): 948-951.

[7] Xie HB, Gong Y, Peng T. Cloning of the Promoter Regions of Golgi Membrane Glycoprotein GP73[J]. Agricultural Sci Technol, 2008, 9(3): 39-42.

[8] Yan LG, Wen LC, Yu Z, et al. Quantitative analysis of elevated serum Golgi protein-73 expression in patients with liver diseases[J]. Ann Clin Biochem, 2009, 46(1): 38-43.