

# 原发性肝癌血清肿瘤标记物的研究进展

麦爱芬(广东省佛山市第一人民医院检验科 528000)

【关键词】 原发性肝癌; 肿瘤标记物; 研究进展

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.23.073 文献标志码:B 文章编号:1672-9455(2011)23-2936-02

原发性肝癌(HCC)是成年人最常见的恶性肿瘤之一,由于其术后复发率和转移率高,治疗预后不佳,每年因肝癌死亡人数仍高居我国恶性肿瘤致死率的第2位。血清甲胎蛋白(AFP)是目前应用最广泛的HCC血清标记物,但其敏感性和特异性较差。肝癌相关肿瘤标记物研究近年有较大进展,现将部分结果综述如下。

## 1 AFP

AFP是目前诊断原发性肝癌最重要的肿瘤标记物,已被广泛用于肝癌的普查、诊断、判断治疗效果和预测复发中,但AFP的敏感性和特异性较差,据文献报道阳性率仅为60%~70%,并存在假阳性。为了提高肝癌患者的诊断阳性率,不少学者认为,联合检测几种血清肿瘤标记物以提高肝癌患者的诊断率是必要的。

## 2 甲胎蛋白异质体(AFP-L3)

AFP由于糖链结构上的差别,其分子存在异质性,目前认为其至少有3种异质体(AFP-L1、AFP-L2、AFP-L3)。有研究认为,AFP-L3比AFP具有更高的特异性,其敏感性和特异性分别为36%~96%和89%~94%。而且,一些研究表明,AFP-L3与肝功能不佳、肿瘤低分化程度及生物学恶性行为相关。因此,AFP-L3有可能成为比AFP更好的预后预测标记物。

## 3 异常凝血酶原(DCP)

DCP是产生于肿瘤细胞的不正常的凝血酶原,由于其减少的氮末端10谷氨酸残余的羧化作用导致了 $\gamma$ -羧基的活性降低。大约50%~60%的HCC患者DCP水平升高。由于肝病本身可以引起AFP水平的增高,但不能导致DCP水平的增高,所以DCP诊断HCC比AFP更特异。此外,DCP与HCC的分期和预后相关,DCP阳性者有较高的肝内转移、门静脉入侵和肝包膜浸润发生率。同时测量血清和组织的DCP水平有助于HCC患者预后的判定。有报告联合测定AFP与DCP可使诊断HCC的敏感性分别从测定的56%和70%提高到85%,特异性分别从91%和78%提高到96%。

## 4 $\alpha$ -L岩藻糖苷酶(AFU)

AFU是一种溶酶体酸性水解酶,在HCC患者中其血清活性较肝硬化、慢性肝炎等良性肝病及健康对照组均有明显升高,诊断HCC的敏感性为75%~90%,且与肿瘤大小无关,对直径小于2cm HCC的敏感性高于AFP,特异性为79%~90%,联合检测AFP、唾液酸等其他肿瘤标记物,特异性可提高至98%<sup>[1]</sup>。

## 5 高尔基蛋白73(GP73)

GP73是存在于高尔基体的一种跨膜蛋白,Kladney等<sup>[2]</sup>研究表明,在正常的人体肝组织中,GP73主要由胆管上皮细胞表达,而肝细胞表达很少甚至不表达。肝细胞受到病毒感染后可引起GP73的表达上调。Marrero等<sup>[3]</sup>发现,在肝癌患者

血清中GP73水平显著升高。在一项研究中,与肝硬化患者相比,144例肝癌患者的血清GP73水平显著升高。GP73诊断肝癌的敏感性为69%,特异性为75%。对于早期肝癌(T1:单个结节,直径小于2cm;T2:单个结节,直径位于2~5cm之间或小于3个结节,且每个直径小于3cm)的诊断,GP73的敏感性(62%)显著优于AFP(25%)。而且AFP水平低于20 $\mu$ g/L的肝癌患者中,有57%(32/56)的患者GP73水平显著升高。从而提示,肝癌患者血清中GP73水平明显增高,并且对于诊断早期肝癌,GP73可能优于AFP<sup>[4]</sup>。Cassandra因此提出GP73可能成为更好的诊断肝癌尤其是早期肝癌的血清标志物。

## 6 磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)

GPC3是一种分泌型糖基磷脂酰肌醇锚钉膜蛋白。Nakatsura等发现,40%的HCC患者血清中测到GPC3,而在肝硬化、慢性肝炎和健康成人血清中未测到;此外,33%AFP表达阴性的HCC患者血清中也可检出GPC3。联合其他肿瘤标记物(AFP、DCP)可以改善诊断的敏感性达50%~72%。GPC3的表达与患者的年龄、性别、包膜完整性、癌栓形成、肝内转移及乙型肝炎病毒感染状况均无明显相关性。GPC3 mRNA在非肝细胞肝癌组织内均不表达。故认为GPC3 mRNA在AFP阴性肝癌中特异表达,可作为原发性肝癌的一个新的基因标志。GPC3 mRNA在肝癌的发生、发展中有重要作用。

## 7 肝细胞生长因子(HGF)

HGF可以由人体多种器官产生,且具有多种生物活性。血清HGF水平可由酶联免疫吸附试验测得。一项包含99例丙型肝炎病毒感染患者的研究表明,已发展为肝癌患者的血清HGF浓度显著高于慢性肝炎及肝硬化而无肝癌的患者;而且,所有HGF浓度大于0.6 $\mu$ g/L的患者均患有肝癌,而且血清AFP及DCP水平并不一定升高。

## 8 热休克蛋白27(HSP27)

热休克蛋白是一组广泛存在于原核细胞和真核细胞中,在生理、病理及应激状态下,于细胞内合成的具有高度保守的氨基酸序列及其编码基因的蛋白质,其作用是作为分子伴侣参与蛋白质的合成、折叠、积聚、装配、运输和降解,并在应激状态下提高细胞对应激损伤的耐受性<sup>[5]</sup>。HSP27的表达与患者的年龄、性别、肿瘤大小等因素无显著相关,但与肝癌的门静脉癌栓浸润、分化程度和肝内或肝门淋巴结转移有显著相关,并发现伴有肝内或肝门淋巴结转移的患者,HSP27表达明显高于不伴有转移的患者。HSP27在肝癌组织中有广泛表达,可能与肝癌的发生、发展有密切联系,在临床肿瘤的早期诊断、细胞分化及疾病的进展转移判断等方面具有极大的参考作用。

## 9 血管内皮生长因子(VEGF)

VEGF由血管内皮细胞分泌,在正常血管的生长发育中起着重要作用。但VEGF同时也能促进肿瘤组织内血管的生长。由VEGF调节的肿瘤相关的血管生长对于HCC的生长

及转移非常重要。血清 VEGF 水平有可能成为肿瘤预后的一个标记物。一项研究表明,108 例肝癌患者的血清 VEGF 水平显著高于 20 名健康对照者,且 VEGF 水平与静脉侵犯以及肿瘤的进展相关。血清 VEGF 水平大于 245 ng/L 预示较差的预后。

10 转化生长因子  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ )

TGF- $\beta 1$  是一种多功能的细胞因子,与正常细胞或者转化细胞的生长分化相关。在肝癌患者中可以测出 TGF- $\beta 1$  mRNA 的高表达。有研究表明,肝癌患者血清 TGF- $\beta 1$  水平显著高于健康对照组和肝脏良性疾病对照组。但是 TGF- $\beta 1$  的高表达同样见于创伤的愈合、血管的再生、纤维化和肝外的肿瘤,由此降低了其作为肿瘤标记物的特异性。

11 血清铁蛋白 (SF)

SF 是一种非器官特异性肿瘤标记物,由于肝脏含有丰富的 SF,也是消除循环铁中 SF 的场所,因此 SF 的测定也可作为诊断 HCC 的一项较好的指标,其敏感性为 50.8%~88.0%。近年研究发现,肝癌组织中存在的蛋白主要是酸性异铁蛋白(AIF),它具有不同于常规铁蛋白的抗原成分,可能是继 AFP 之后的又一 HCC 标记物。韩秀玲等<sup>[6]</sup>认为,对 HCC 的诊断,AFP 测定为首选方法,在 AFP 阴性或低浓度时,加测 AIF 和 SF 可提高 HCC 的诊断率。还有些学者应用蛋白芯片技术对 12 种肿瘤标记物的诊断价值进行判断,认为 SF 单项检测的诊断效率为 67.7%,AFP 和 SF 联合检测诊断效率可达到 83.9%,是肝癌联合检测较为理想的指标。

12 骨桥蛋白 (OPN)

OPN 是一种具有多种生物学功能的糖蛋白。研究提示,它可能在恶性肿瘤的诊断方面有价值,还与肿瘤的浸润、转移密切相关,有可能作为监测肿瘤预后的指标,且与血管因素密切相关。有研究表明 OPN 在肿瘤浸润、血行及淋巴转移的 HCC 患者中表达明显升高,高表达者平均生存时间仅

(13.55±14.77)个月,而低表达者平均生存时间为(36.00±18.68)个月。

综上所述,单纯以 AFP 作为诊断 HCC 的肿瘤标记物已难以满足临床需要,对于 AFP 低浓度或阴性的患者容易造成误诊或漏诊,应用多种肿瘤标记物联合检测可 effectively 提高 HCC 诊断的敏感性和特异性,对 HCC 的诊断具有一定的临床价值,有助于提高 AFP 阴性 HCC 或低阳性 HCC 患者诊断的阳性率<sup>[7]</sup>。联合检测是目前诊断 HCC 最好的检查方法。

参考文献

[1] 郑雅娜,左炬.血清 AFU 与 AFP 测定对原发性肝癌的诊断价值[J].医学临床研究,2005,23(5):719-720.  
[2] Kladney RD,Bulla GA,Guo L,et al.GP73,a novel Golgi-localized protein upregulated by viral infection[J].Gene,2000,249(1-2):53-65.  
[3] Marrero JA,Romano PR,Nikolaeva O,et al.GP73,a resident Golgi glycoprotein,is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma[J].J Hepatol,2005,43(6):1007-1012.  
[4] 徐海峰,杨华瑜.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.  
[5] 许文,王阁.干细胞肿瘤干细胞与肝细胞癌发生关系研究进展[J].中国肿瘤临床,2007,34(16):957.  
[6] 韩秀玲,王彦,杜江.AFP、AIF 和 SF 的放射免疫测定对原发性肝癌的诊断价值[J].内蒙古医学院学报,2007,29(2):130-131.  
[7] 杨俊.肿瘤标志物联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J].中国现代医生,2008,46(5):22-23.

(收稿日期:2011-06-10)

ROCHE 全自动生化分析仪常见报警分析及处理

汤希凡(广西壮族自治区桂林医学院附属医院检验科,广西桂林 541001)

【关键词】 全自动生化分析仪; 报警; 处理  
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.23.074 文献标志码:B 文章编号:1672-9455(2011)23-2937-02

ROCHE 全自动生化分析仪是由瑞士罗氏公司生产的,它具有快速、简便、灵敏、标准化、故障率低、系统重复性好、准确度高等优点;是中大型医院青睐的产品,特别随着检验溯源的推广,更是首选。本院于 2004 年购买了罗氏全自动生化分析仪 Module ISE 及 Module P800 组合,在长期使用过程中,严格按照仪器标准操作规程进行维护和保养,仪器运行状态良好,但也偶尔有一些故障报警,作者对其常见故障排除进行了总结,现总结如下。

1 Module ISE 常见报警及处理

1.1 活化错误(Conditioning Error) 钠、钾、氯斜率超出范围。原因为新的电极活化得不是很好或者标准品的高低值浓度不够。处理措施:运行 10 份高质量的血清标本充分活化电极。若为标准品的问题则准备新鲜的定标液(高、低值),重新定标。

1.2 试剂量少错误(Level Error) 在离子选择性电极(ISE)

的测量过程中,电动势(EMF)值超出了范围。原因为试剂量不足或是参比电极及其连线等是否有问题。处理措施:首先检查试剂量,确保试剂进样管路在试剂瓶中。然后检查 ISE 的试剂流路中是否有过多的气泡以及加样针和电极的连接是否有泄漏。必要时运行 ISE 灌注,重新定标或更换参比电极,运行 10 次高质量标本活化。

1.3 噪音错误(Noise Error) 几次检测之间的最大 EMF 值之间的差异超出规定范围。原因为试剂流路中有气泡或盐桥有泄漏。处理措施:检查试剂量是否充足或试剂的流路中是否有气泡,检查加样针、注射器、电极以及盐桥等是否有泄漏。如果只有一个电极受到影响,检查该电极。如果所有的电极均受到影响,检查参比电极。

1.4 斜率不正常(Slope Abnormal) 斜率超出规定的范围。原因为高、低标准液的位置放错了,标本探针被堵塞或电极使用时间过长。处理措施:纠正放错的标准液位置,冲洗探针或