

DOI:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2011. 10. 026

高尔基体蛋白 73 检测在肿瘤诊断中的 临床意义

雷旦生¹,喻 晶¹,王 堃¹,聂 磊²

关键词:高尔基体蛋白 73;肿瘤;诊断
中图分类号:R446. 6 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2011)10-1193-04

0 引言

恶性肿瘤的诊断主要依据临床症状、影像学检查、血清学标志物检测以及细胞穿刺检验,其中血清肿瘤标志因检测方便、快捷、损伤性小、标本易获取而受临床的推崇。目前已知的血清肿瘤标志物已达上十种,包括 CEA、AFP、CA199、CA153、CA125、PSA 等。近年来各种新的肿瘤标志物被相继发现,其中高尔基体蛋白 73 是一种极具潜质的肿瘤标志物,有关研究证实 GP73 有可能成为诊断肝癌尤其是早期肝癌的血清标志物^[1]。GP73 是高尔基Ⅱ型跨膜蛋白,在健康者血清中低表达或无表达,在病毒性和非病毒性肝病患者肝组织中的表达水平高于健康者,肝癌患者血清 GP73 显著高于非肝癌患者和健康者。本研究主要探讨 GP73 对包括肝癌在内的多种常见肿瘤如肺癌、乳腺癌、胃肠道肿瘤、妇科肿瘤、前列腺癌等诊断中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2009 年 11 月至 2010 年 7 月湖北省肿瘤医院住院和门诊患者 416 例,肝癌 105 例、胃肠道肿瘤 112 例、乳腺癌 43 例、肺癌 41 例、妇科肿瘤 44 例及其他肿瘤(前列腺癌 23 例、甲状腺癌 17 例、卵黄囊瘤 10 例、骨肉瘤 11 例、鼻咽癌 10 例)。所有肿瘤患者均经病理学确诊。设健康对照 165 名,为同院体检健康者。

1.2 标本采集

抽取待检者清晨空腹静脉血 4 ml,置无添加物试管中,室温静置 1 h,3 500 r/min 离心,分离血清后置 -20℃冰箱保存。

1.3 试剂与仪器

收稿日期:2011-04-21;修回日期:2011-06-17
作者单位:1. 430079 武汉,湖北省肿瘤医院检验科,2. 肝胆外科
作者简介:雷旦生(1972-),男,硕士,副主任技师,主要从事肿瘤检验方面的研究

GP73 蛋白检测试剂盒(热景生物技术有限公司),CEA、AFP、CA125、CA153、CA199 等标志物为从 Cobas e601 配套试剂。SCC 为雅培 IU2000 配套试剂。Cobas e601 电化学发光免疫分析仪(瑞士 Roche 公司),雅培 IU2000 化学发光免疫分析仪(美国雅培公司)、酶标仪(美国伯乐),洗板机(美国伯乐)。

1.4 GP73 蛋白测定

采用酶联免疫吸附法测定,按热景生物技术有限公司试剂说明书操作。

1.5 CEA、AFP、CA125、CA153、CA199 等血清标志物的检测

用 Cobas e601 电化学发光免疫分析仪测定。SCC 采用雅培 IU2000 化学发光免疫分析仪测定。

1.6 检测结果判定

标本中的 GP73 浓度根据标准曲线获得,血清 GP73、AFP、CEA、CA199、CA724、CA125、CA153、NSE、Cyfra211、SCC 正常值范围分别为:0~40 μg/L、0~7 μg/L、0~4. 7 μg/L、0~27 u/ml、0~7 u/ml、0~35 u/ml、0~25 u/ml、0~16. 3 ng/ml、0~3. 3 ng/ml、0~1. 5 ng/ml,血清非怀孕患者 hCG 正常值范围<5 IU/L,均由试剂盒提供。

1.7 统计学方法

采用 SPSS11. 0 软件进行统计学分析。对 GP73 及各组传统肿瘤标志物检测诊断价值评估进行 χ^2 检验, $P<0. 05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤患者及健康者 GP73 的检测结果

检测数据均为偏态分布,采用中位数(四分位数)表示,肝癌和胃肠道肿瘤患者血清 GP73 的含量(157. 2 μg/L、132. 5 μg/L)要高于其他肿瘤患者(乳腺癌 39. 5 μg/L、肺癌 27. 6 μg/L、妇科肿瘤 30. 6 μg/L)及健康者(29. 5 μg/L),差异有统计学意义(P 均<0. 05),见表 1。

2.2 肝癌的检测

单项 GP73 诊断肝癌的敏感度(51. 42%)高于

AFP 的敏感度(35.24%),但其特异性(84.66%)低于 AFP 的特异性(96.22%)。联合两项检测可明显提高诊断肝癌的敏感度和特异性,分别为 60%和 97.5%,联合两项的灵敏度与单项灵敏度经卡方检验,差异有统计学意义(P 均 <0.05),见表 2。

2.3 胃肠道肿瘤的检测

GP73 单项检测的敏感度(39.29%)和特异性(83.8%)均未明显高于传统胃肠道肿瘤标志物(CEA+CA199+CA724)的敏感度(41.07%)和特异性(85.07%)。但两种联合检测可明显提高诊断胃肠道肿瘤的敏感度(57.14%)和特异性(91.04%),经卡方检验,差异有统计学意义(P <

0.05),见表 3。

2.4 肺癌的检测

单项和联合检测 GP73 及 CEA、SCC、NSE、Cyfra211(传统肺癌标志物)的敏感度、特异性、阳性预测值和阴性预测值比较,见表 4。GP73 单项检测的敏感度(26.83%)和特异性(79.32%)均明显低于传统肺癌标志物(CEA+SCC+NSE+Cyfra211)的敏感度(75.61%)和特异性(87.96%)。且两种联合检测未显著提高诊断肺癌的敏感度(75.61%)和特异性(87.96%)。联合两种检测与传统肿瘤标志物检测的敏感度和特异性均经卡方检验,差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表 4。

表 1 不同肿瘤患者和健康者 GP73 检测结果[中位数(四分位数)]

Table 1 The results of GP73 in tumor patients and healthy person[median(quantile)]						
Test	Liver cancer (n = 105)	Gastrointestinal tumor (n = 112)	Breast cancer (n = 43)	Lung cancer (n = 41)	Gynecological tumor (n = 44)	Healthy people (n = 165)
GP73 (μg/L)	157.2 (81.2~221.3)	132.5 (79.5~185.3)	39.5 (25.3~42.1)	27.6 (19.5~39.6)	30.6 (24.3~45.3)	29.5 (18.6~38.1)

表 2 GP73、AFP 及两项联合敏感度、特异性、阳性、阴性预测值及准确性比较

Table 2 The comparisons of sensitivity, specificity, positive percent, negative percent and accuracy among GP73, AFP and joint of them					
Tumor markers	Sensitivity	Specificity	Positive percent	Negative percent	Accuracy
GP73	51.42%(54/105)	84.66%(403/476)	31.95%(54/169)	92.48%(381/412)	74.87%(435/581)
AFP	35.24%(37/105)	96.22%(458/476)	56.92%(37/65)	91.30%(471/516)	87.44%(508/581)
GP73 + AFP	60.00%(63/105)	97.50%(464/476)	76.83%(63/82)	94.60%(472/499)	92.08%(535/581)

表 3 GP73、(CEA+CA199+CA724)及两项联合敏感度、特异性、阳性、阴性预测值及准确性比较

Table 3 The comparisons of sensitivity, specificity, positive percent, negative percent and accuracy among GP73, (CEA+CA199+CA724) and joint of them					
Tumor markers	Sensitivity	Specificity	Positive percent	Negative percent	Accuracy
GP73	39.29%(44/112)	83.8%(393/469)	30.56%(44/144)	88.3%(386/437)	74.01%(430/581)
CEA + CA199 + CA724	41.07%(46/112)	85.07%(399/469)	33.33%(46/138)	88.94%(394/443)	75.73%(440/581)
GP73 + (CEA + CA199 + CA724)	57.14%(64/112)	91.04%(427/469)	53.33%(64/120)	92.19%(425/461)	84.17%(489/581)

表 4 GP73、(CEA+SCC+NSE+Cyfra211)及两项联合敏感度、特异性、阳性、阴性预测值及准确性比较

Table 4 The comparisons of sensitivity, specificity, positive percent, negative percent and accuracy among GP73, (CEA+SCC+NSE+Cyfra211) and joint of them					
Tumor markers	Sensitivity	Specificity	Positive percent	Negative percent	Accuracy
GP73	26.83%(11/41)	79.26%(428/540)	14.1%(11/78)	89.46%(450/503)	79.35%(461/581)
CEA + SCC + NSE + Cyfra211	75.61%(31/41)	87.96%(475/540)	44.29%(31/70)	96.67%(494/511)	90.36%(525/581)
GP73 + (CEA + SCC + NSE + Cyfra211)	75.61%(31/41)	87.96%(475/540)	44.29%(31/70)	96.67%(494/511)	90.36%(525/581)

2.5 乳腺癌的检测

GP73 单项检测的敏感度(13.95%)和特异性(79.37%)均明显低于传统乳腺癌标志物(CEA + CA153 + CA125)的敏感度(30.23%)和特异性(89.03%)。且两种联合检测未显著提高诊断乳腺癌的敏感度(32.56%)和特异性(89.03%)。联合两种检测与传统肿瘤标志物检测的敏感度和特异性均经卡方检验,差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表5。

2.6 妇科肿瘤的检测

GP73 单项检测的敏感度(22.72%)和特异性(80.69%)均明显低于传统妇科肿瘤标志物(AFP + CA125 + hCG + SCC)的敏感度(68.18%)和特异性(88.47%)。且两种联合检测未显著提高诊断妇科肿瘤的敏感度(72.73%)和特异性(88.64%)。联合两种检测与传统肿瘤标志物检测的敏感度和特异性均经卡方检验,差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表6。

2.7 其他肿瘤的检测

GP73 在前列腺癌、甲状腺癌、卵黄囊瘤、骨肉瘤、鼻咽癌患者血清中表达与健康对照组比较无显著差异。

3 讨论

GP73 是 Kladney 等^[3]从巨细胞肝炎的肝脏 cDNA 文库中筛选出的一种高尔基体Ⅱ型跨膜糖蛋白,主要在胆管上皮细胞表达,而肝细胞表达很少甚

至不表达^[3],但在病变的肝组织^[4],如病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、酒精性肝病、失代偿性肝硬化和肝癌中,GP73 的表达水平显著上调^[5-6]。GP73 还可表达于胃、肠、前列腺等组织的上皮细胞中^[3]。

近年来有关 GP73 对肝癌的诊断研究较多,认为 GP73 诊断早期肝癌的敏感度高于 AFP^[2]。本研究中 GP73 诊断肝癌的敏感度和特异性分别为 51.42% 和 84.66%,敏感度高于传统的 AFP (35.24%)检测,但特异性却低于 AFP(96.22%)。联合 GP73 和 AFP 检测肝癌的敏感度和特异性均可显著提高至 60% 和 97.5%,差异具有统计学意义。GP73 在肝癌血清学诊断中显示出良好的应用前景,将 GP73 与 AFP 联合诊断肝癌,可以提高肝癌的检出率。

本研究发现 GP73 在部分胃肠道肿瘤患者血清中具有高表达,但单项 GP73 检测对胃肠道肿瘤的诊断价值并不高于传统的胃肠道标志物(CEA + CA199 + CA724)。如结果所示,联合 GP73 和 (CEA + CA199 + CA724)可将胃肠道肿瘤诊断的敏感度提高至 57.14%,均高于单项 GP73 的敏感度(39.29%)和(CEA + CA199 + CA724)的敏感度(41.07%),且可保持高达 91.04%的特异性。将 GP73 与胃肠道传统标准物联合起来,将有助于提高胃肠道肿瘤诊断的敏感度和特异性。

此外,GP73 在较少的肺癌、乳腺癌和妇科肿瘤患者血清中也出现高表达,但 GP73 单项检测对肺

表 5 GP73、(CEA+CA153+CA125)及两项联合敏感度、特异性、阳性、阴性预测值及准确性比较

Table 5 The comparisons of sensitivity, specificity, positive percent, negative percent and accuracy among GP73, (CEA+CA153+CA125) and joint of them					
Tumor markers	Sensitivity	Specificity	Positive percent	Negative percent	Accuracy
GP73	13.95%(6/43)	79.37%(427/538)	8.33%(6/72)	87.23%(444/509)	71.45%(450/581)
CEA + CA153 + CA125	30.23%(13/43)	89.03%(479/538)	22.41%(13/58)	90.44%(473/523)	83.65%(486/581)
GP73 + (CEA + CA153 + CA125)	32.56%(14/43)	89.03%(479/538)	23.73%(14/59)	90.8%(474/522)	83.99%(488/581)

表 6 GP73、(AFP+CA125+hCG+SCC)及两项联合敏感度、特异性、阳性、阴性预测值及准确性比较

Table 6 The comparisons of sensitivity, specificity, positive percent, negative percent and accuracy among GP73, (AFP+CA125+hCG+SCC) and joint of them					
Tumor markers	Sensitivity	Specificity	Positive percent	Negative percent	Accuracy
GP73	22.72%(10/44)	80.69%(433/537)	13.89%(10/72)	88.4%(450/509)	79.17%(460/581)
AFP + CA125 + hCG + SCC	68.18%(30/44)	88.47%(475/537)	38.96%(30/77)	95.2%(480/504)	87.78%(510/581)
GP73 + (AFP + CA125 + hCG + SCC)	72.73%(32/44)	88.64%(476/537)	41.03%(32/78)	95.83%(482/503)	88.47%(514/581)

癌、乳腺癌、妇科肿瘤的诊断价值均不如传统的肺癌标志物(CEA + SCC + NSE + Cyfra211)、乳腺癌标志物(CEA + CA153 + CA125)、妇瘤标志物(AFP + CA125 + hCG + SCC)。且与对肝癌及胃肠道肿瘤的诊断价值所不同,GP73 联合这些传统的标志物检测对于肺癌、乳腺癌及妇科肿瘤的诊断也不具有显著意义,不能提高诊断的敏感度和特异性。GP73 不能作为这些肿瘤的血清标志物。另外,GP73 在前列腺癌、甲状腺癌、卵黄囊瘤、骨肉瘤、鼻咽癌患者血清中未出现异常表达,与在健康者血清中无显著差异。尽管有研究报道过尿 GP73 mRNA 与其他标志联合检测前列腺癌的特异性优于血清 PSA,GP73 还可以作为辅助诊断前列腺癌的免疫组织化学标志^[7-8],但本研究发现前列腺癌患者血清中 GP73 未出现高表达,表明血清 GP73 不能作为前列腺癌标志物。

综上所述,将 GP73 与 AFP 联合诊断肝癌,可以提高肝癌的检出率。并且可避免 AFP 单项检测出现的漏检或误检,例如肝癌与一些生殖系统的肿瘤如卵黄囊瘤鉴别诊断时,往往 AFP 异常升高而 GP73 正常。将 GP73 与胃肠道传统标准物联合起来,将有助于提高胃肠道肿瘤诊断的敏感度和特异性。此外 GP73 在肺癌、乳腺癌和妇科肿瘤中虽出现少量的异常表达,但不能提高诊断肺癌、乳腺癌、妇科肿瘤的敏感度和特异性,不能作为这些常见肿瘤的标志物。GP73 蛋白在前列腺癌、甲状腺癌、卵

黄囊瘤、骨肉瘤及鼻咽癌患者血清中均未见异常表达,与健康者血清无显著差异,均不能作为这些较少见肿瘤的标志物。

参考文献:

- [1] Marrero J, Romano P, 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.
- [2] 刘云涛. GP73 有望成为肝癌早诊断新指标[N]. 中国医药报, 2008-05-27(B03).
- [3] 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.
- [4] Kladney RD, Cui X, Bulla GA, et al. Expression of GP73, a resident Golgi membrane protein, in viral and nonviral liver disease[J]. Hepatology, 2002, 35(6):1431-1440.
- [5] 李利军, 李新丰, 王高雄. GP73 联合 AFP、VEGF 检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(29):95-99.
- [6] 毛一雷, 杨华瑜, 徐海峰, 等. 新的肝癌血清标志物 GP73 在肝癌诊断中的初步研究[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(14):948-951.
- [7] Varambally S, Laxman B, Mehra R, et al. Golgi protein GOLM1 is a tissue and urine biomarker of prostate cancer[J]. Neoplasia, 2008, 10(11):1285-1294.
- [8] Laxman B, Morris DS, Yu J, et al. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer[J]. Cancer Res, 2008, 68(3):645-649.

[编辑:黄国玲;校对:周永红]

• 简讯 •

《国际肿瘤学杂志》2012 年征订启事

《国际肿瘤学杂志》(原刊名:国外医学肿瘤学分册)是由中华人民共和国卫生部主管,中华医学会、山东省医学科学院主办的肿瘤专业学术性期刊,是中华医学会学系列杂志之一。主要报道国内外肿瘤学领域的新动态、新进展和新技术,反映国内外肿瘤学科临床、科研、防治工作的重大进展,促进国内外肿瘤学学术交流。报道内容涵盖基础与临床、理论与技术各个方面,反映肿瘤学专业国际水平和发展趋势。为中国科学论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。主要设置“综述”、“论著”、“临床报道”等栏目。适合广大肿瘤学及其相关学科的医疗、教学和科研工作者阅读和参考。

《国际肿瘤学杂志》1974 年创刊,月刊,大 16 开,80 页,每月 8 日出版,每期定价 12 元,全年 144 元。刊号 CN 37-1439/R,ISSN1673-422X。邮发代号 24-64,欢迎读者在各地邮局订阅,漏订者可汇款至《国际肿瘤学杂志》编辑部补订,编辑部地址:济南市经十路 18877 号(原 89 号),邮编:250062,电话(传真):0531-82949227,82919917,E-mail:gj2lxjn0126.com,网址:www.gjzlx.cn。

《国际肿瘤学杂志》编辑部