

血清 GPC3 联合 AFP 检测在 HCC 中的临床意义

王 攀 万卫昌 李招云

摘 要 **目的** 探讨血清磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(GPC3)和甲胎蛋白(AFP)在肝细胞癌(HCC)患者中的临床意义。**方法** 采用 ELISA 法检测血清 GPC3 和血清 AFP,分析 72 例 HCC 患者、58 例肝良性病变组和 40 例健康组血清 GPC3 和 AFP 水平。**结果** HCC 患者血清 GPC3 和 AFP 水平显著高于肝良性病变组和健康组($P < 0.05$);肝良性病变组和健康组中表达无统计学意义($P > 0.05$)。两者表达与肿瘤大小、是否侵袭和病理分级有关($P < 0.05$);年龄、性别、有无 HbsAg 感染和包膜与两者表达无关($P > 0.05$)。单项检测灵敏度、准确度较低;联合检测灵敏度达 84.7%,准确度达 90.1%;两者在 HCC 中表达未存在直接关联($P > 0.05$)。**结论** 联合检测血清 GPC3 和 AFP 水平有助于 HCC 的早期临床诊断。

关键词 肝细胞癌 磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(GPC3) AFP

Clinical Significance of Serum GPC3 and AFP in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Wang Pan, Wan Weichang, Li Zhaoyun. Department of Laboratory, Municipal Central Hospital, Zhejiang 318000, China

Abstract **Objective** To explore the value of serum glypican-3(GPC3) and alpha-fetoprotein(AFP) in patients with hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** ELISA was employed to detect serum GPC3 levels. Serum AFP levels from patients serum with HCC ($n = 72$), nonHCC tumor samples ($n = 58$) and controls($n = 40$) were measured with chemiluminescence immunoassay. **Results** The levels of GPC3 and AFP were significantly higher in HCC than nonHCC tumor samples and controls($P < 0.05$). The levels were not much different from those in nonHCC tumor samples and controls($P > 0.05$). The levels of GPC3 and AFP seemed to be correlated with tumor diameter, the stage (by TNM classification) of HCC and/or distant metastasis($P < 0.05$). With combined detection of GPC3 and AFP, the sensitivity would be 84.7%, accuracy would be 90.1%. Moreover, there was no correlation between the levels of GPC3 and AFP. **Conclusion** Detected the expression of GPC3 and AFP are usefulness for diagnosis of primary HCC.

Key words Hepatocellular carcinoma; Glypican-3(GPC3); AFP

肝细胞癌(HCC)是世界上最常见的肿瘤之一^[1],在我国每年约有 11 万人死于 HCC,占全球 HCC 死亡数的 45%^[2]。由于 HCC 的肝内血行转移发生最早,也最常见。因此,早期诊断和治疗 HCC 血行转移是提高 HCC 治疗率、改善患者预后的有效途径。AFP 联合肝脏超声筛查和随访是早期诊断的主要途径。但 AFP $\geq 200 \mu\text{g/L}$ 作为诊断肝癌临界值(cut-off 值),敏感度仅为 20%~45%^[3]。研究表明原发性肝癌患者血清中磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(glypican-3, GPC3)浓度增高,联合甲胎蛋白(AFP)检测可提高对 HCC 的早期诊断率^[4]。国外研究显示, GPC3 在 80%~90% 肝癌组织中表达水平显著上升,在正常成人组织和其他肿瘤中低水平表达或不表达,约 50% 肝癌患者血清中亦可检测到升高水平的可溶性

GPC3 蛋白。本研究采用 ELISA 法检测血清中 AFP 和 GPC3 的水平,探讨它们对于 HCC 的临床意义。

对象与方法

1. 临床资料:HCC 患者 72 例,男性 48 例,女性 24 例,平均年龄 54.5 岁,所有患者均根据 2001 年中国抗癌协会肝癌专业委员会制定的肝癌临床诊断标准和分期标准,影像学检查结合 AFP($\geq 400 \mu\text{g/L}$)确诊为 HCC;肝良性病变组 58 例,其中男性 36 例,女性 22 例,平均年龄 43.2 岁;健康对照组 40 例,均为健康体检者^[5]。

2. 方法:空腹采集外周静脉血 5ml, 3000r/min 离心 5min,吸取血清置 -20℃ 保存。试验前将所有血清样本放置室温复溶后一次性检测完成。GPC3 采用 ELISA 法分析,试剂盒由自美国 BioMosaics 公司提供,按照说明书操作。AFP 采用 ELISA 法分析,试剂盒由安图生物公司提供,按照说明书操作。

3. 统计学方法:实验数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 11.5 统计软件,各组间水平比较用 t 检验,用 Logistic 回归分析血清 GPC3 和 AFP 水平与临床病理的关联,参数相关性分析采用直线相关分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

结 果

1. 血清 GPC3 和 AFP 水平:HCC 患者组、肝良性

基金项目:浙江省医药科技基金资助项目(2006A122)

作者单位:318000 浙江,台州市恩泽医疗集团中心医院医学检验科

通讯作者:李招云,电子信箱:lzy8151@163.com

病变组和健康对照组血清 GPC3 和 AFP 水平,见表 1。HCC 患者组血清 GPC3 和 AFP 水平显著高于肝良性病变组和健康对照组($P < 0.01$),肝良性病变组

和健康对照组血清 GPC3 和 AFP 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 HCC 患者、肝良性病变组和健康组血清 GPC3 和 AFP 水平

组别	GPC3		AFP	
	阳性例数[$n(\%)$]	浓度(ng/L)	阳性例数[$n(\%)$]	浓度($\mu\text{g/L}$)
HCC 患者	50(69.4)	4462.25 $\pm$ 3630.86	52(72.2)	2944.89 $\pm$ 2672.12
肝良性病变组	13(22.4)	51.54 $\pm$ 28.17 *	9(15.5)	35.63 $\pm$ 20.81 Δ
健康对照组	0(0)	5.25 $\pm$ 2.26 **	0(0)	4.45 $\pm$ 1.85 $\Delta\Delta$

与 HCC 患者比较, * $t = 6.423, P < 0.01$, ** $t = 5.165, P < 0.01$, $\Delta t = 6.148, P < 0.01$, $\Delta\Delta t = 5.820, P < 0.01$

2. 血清 GPC3 和 AFP 水平高低与生物特性的 Logistic 分析:以 HCC 患者血清 GPC3 和 AFP 水平为因变量($Y = 1$, GPC3 $> 400\text{ng/L}$, AFP $> 200\text{ng/L}$; $Y = 0$, GPC3 $\leq 400\text{ng/L}$, AFP $\leq 200\text{ng/L}$),以年龄、性别、有无 HbsAg 感染、肿瘤大小、病理分级、有无包膜以及

是否转移为自变量,做 Logistic 回归分析。血清 GPC3 和 AFP 水平均与肿瘤大小、病理分级以及是否转移有统计学关联($P < 0.05$);血清 GPC3 和 AFP 水平与年龄、性别、有无 HbsAg 感染和有无包膜均无相关($P > 0.05$),见表 2。

表 2 HCC 患者血清 GPC3 和 AFP 水平相关因素的 Logistic 分析

相关因素	GPC3				AFP			
	β	Wald	P	OR	β	Wald	P	OR
肿瘤大小	1.193	4.032	0.045	3.297	1.232	4.327	0.038	3.428
病理分级	1.660	5.542	0.019	5.257	1.330	4.809	0.028	3.781
转移	1.892	8.137	0.004	6.634	1.892	8.137	0.004	6.634

3. 血清 GPC3 和 AFP 联合检测:血清 GPC3 和 AFP 联合检测对 HCC 患者有很高的特异性和较好的灵敏度和准确度,两者联合检测灵敏度达 84.7%,特异度达 80.4%,准确度达 90.1%。对两指标在 HCC 中表达相关性分析后,发现两者未存在直接关联($r = 0.078, P > 0.05$)。

讨 论

AFP 仍广泛用于肝癌的筛查和诊断,但其灵敏度不高。大多数肝癌发生在慢性肝病基础上,有一部分肝炎和肝硬化患者血清 AFP 中等水平升高,单独 AFP 很难对肝内良恶性病变进行鉴别。近年来人们对其诊断价值提出了质疑^[6]。因此,需要寻找其他指标,联合 AFP 检测提高诊断灵敏度。

GPC3 是近年来新发现的肝癌特异标志。国外研究显示,GPC3 在人体内的分布有明显的组织特异性和组织分化的时相特异性,在成人,除胎盘组织有 GPC3 的高表达外,仅在肺脏、肾脏、心脏、卵巢等少数组织有低水平表达,在成人正常肝脏组织未见 GPC3 表达^[7]。在 41% ~ 53% 肝癌患者血清 GPC3 水平显著上升,特异度为 90% ~ 100%,并且在肝癌早期

GPC3 水平也升高,有助于肝癌的早期诊断^[4]。本研究显示,GPC3 以 400ng/L 作为 cut-off 值,GPC3 诊断肝癌敏感度为 69.4%,高于 Nakatsura 等^[4]报道的结果,可能与选取例数的有关。

血清 GPC3 和 AFP 都是特异性较高的肿瘤标志物,但是单独检测某一肿瘤标志物,存在灵敏度和准确度不高的缺点。因此我们联合检测血清 GPC3 和 AFP 在 HCC 患者中的水平。结果表明,血清 GPC3 和 AFP 水平在 HCC 患者与肝良性病变组、健康对照组之间有统计学意义($P < 0.05$),肝良性病变组、健康对照组之间无统计学意义($P > 0.05$),表明两者都可以作为 HCC 早期诊断的肿瘤标志物;结合临床生物特点分析后发现,两者表达都与肿瘤大小、病理分级和是否侵袭相关($P < 0.05$),即表现为从肿瘤病理分级增加和肿瘤发生侵袭后在强度上有递增的现象,血清中两者水平过高均可能意味着有恶变趋向或已经恶变;两者联合检测后共检出 65 例,其中 13 例 GPC3 检出而 AFP 未检出,7 例 GPC3 未检出而 AFP 检出,提示两者联合有助提高灵敏度和准确度;两者相关性分析未发现直接关联,表明两者之间相互有

互补作用。

综上所述,血清 GPC3 在不同肝病中的水平差异均具有显著性,可以作为肝病诊断和鉴别诊断的良好指标,特别是对 AFP 阴性的肝癌患者中有一定的诊断价值,血清 GPC3 联合 AFP 可提高诊断 HCC 阳性诊断率,同时对肝硬化患者联合检测血清 GPC3 和 AFP 可作为早期癌变的预警指标之一,在临床上具有广阔的应用前景。

参考文献

- 1 EI - Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis [J]. Gastroenterology, 2007, 132 (7) : 2557 - 2576
- 2 叶任高. 内科学 [M]. 2 版, 北京: 北京人民卫生出版社, 2002: 471 - 479
- 3 Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alphafetoprotein for

- detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis [J]. Ann Intern Med, 2003, 139 (1) : 46 - 50
- 4 Nakatsura T, Yoshitake Y, Senju S, *et al.* Glypican - 3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 306 (1) : 16 - 25
- 5 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准 [J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9 (6) : 324 - 325
- 6 Filmus J, Capurro M. Glypican - 3 and alphafetoprotein as diagnostic tests for hepatocellular carcinoma [J]. Mol Diagn, 2004, 8 (4) : 207 - 212
- 7 Capurro MI, Xiang YY, Lobe C, *et al.* Glypican - 3 promotes the growth of hepatocellular carcinoma by stimulating canonical Wnt signaling [J]. Cancer Res, 2005, 65 (14) : 6245 - 6254

(收稿: 2011 - 06 - 06)

(修回: 2011 - 06 - 27)

通心络对老年高血压合并糖尿病患者踝臂指数的影响

寿晓玲 任爱华 朱利月 唐新华

摘要 **目的** 探讨通心络对老年高血压合并糖尿病患者踝臂指数 (ABI) 的影响。**方法** 入选 119 例老年高血压合并糖尿病患者, 随机分为实验组 62 例和对照组 57 例, 实验组在常规药物治疗基础上加服通心络, 对照组仅予常规药物治疗, 观察治疗前和治疗 4、12 周后 ABI、血压 (BP)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL - C)、空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、超敏 C 反应蛋白 (hs - CRP)、纤维蛋白原 (FIB) 等指标。**结果** 治疗 4 周、12 周后实验组 ABI 均较治疗前升高, BP 均较治疗前下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组 ABI、血压与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 4 周后两组患者 TC、LDL - C、FBG、HbA1c、hs - CRP、FIB 与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 12 周后实验组 hs - CRP、FIB 较治疗前显著下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组 hs - CRP、FIB 及两组的 TC、LDL - C、FBG、HbA1c 与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 通心络可以提高老年高血压合并糖尿病患者的踝臂指数, 改善大动脉弹性, 对炎症反应有一定的抑制作用, 通心络对老年高血压合并糖尿病患者并发症的防治有重要意义。

关键词 通心络 高血压 踝臂指数

Effect of Tongxinluo on The Ankle - brachial Index in Elderly Patients with Hypertension and Diabetes. Shou Xiaoling, Ren Aihua, Zhu Liyue, Tang Xinhua. Department of Cardiac Rehabilitation, Zhejiang Hospital, Zhejiang 310013, China

Abstract Objective To investigate the effect of Tongxinluo on the ankle - brachial index (ABI) in elderly patients with hypertension and diabetes. **Methods** Totally 119 elderly patients with hypertension and diabetes were randomly divided into experimental group ($n = 62$) and control group ($n = 57$). The experimental group received Tongxinluo based on the conventional drug therapy, and the control group only received conventional drug treatment. The ABI, blood pressure (BP), total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL - C), fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), high - sensitivity C - reactive protein (hs - CRP) and fibrinogen (FIB) were measured before and after treatment for 4 weeks, 12 weeks. **Results** The ABI was increased and BP was decreased in the experimental group compared with before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), The ABI and BP in the control group was of no significant difference compared with before treatment ($P > 0.05$). The TC, LDL - C, FBG, HbA1c, hs - CRP,

基金项目: 浙江省老年医学重点建设学科群征集项目 (2007ZJ006)

作者单位: 310013 杭州, 浙江医院心脏康复科

通讯作者: 寿晓玲, 电子信箱: shxili5@163.com