

血清 TPS 与肝细胞肝癌临床病理特征的相关性探讨

左 强, 罗荣城, 张军一, 李爱民, 张鸣江

Clinicopathologic Correlation of Serum Tissue Polypeptide Specific Antigen in Hepatocellular Carcinoma

ZUO Qiang, LUO Rong-cheng, ZHANG Jun-yi, LI Ai-min, ZHANG Ming-jiang

Cancer Center, Nanfang Hospital, Nanfang Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: **Objective** To clarify the clinicopathologic correlation of serum tissue polypeptide specific antigen (TPS) in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The serum levels of TPS and AFP were measured by ELISA in 74 HCC patients, 35 patients with liver cirrhosis, 22 patients with chronic hepatitis and 42 healthy subjects. A correlation between serum TPS levels and clinical, biochemical, and pathological features in HCC was sought and compared with that of AFP. **Results** Patients with HCC had significantly higher TPS than healthy subjects ($P < 0.05$). However, there was substantial overlap between patients with HCC, chronic hepatitis, and liver cirrhosis. Serum TPS levels were significantly correlated with direct bilirubin (DB), indirect bilirubin (IB), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyl transferase (γ -GT), lactate dehydrogenase (LDH) and tumor size ($P < 0.05$), but not with tumor number, portal invasion, extrahepatic metastasis, clinical staging and histological differentiation ($P > 0.05$). A significant correlation was observed between AFP and tumor size ($P = 0.047$), portal invasion ($P = 0.029$) or histological differentiation ($P = 0.000$). **Conclusion** Serum TPS isn't significantly related to tumor invasiveness in patients with HCC, but related to liver function. So we must interpret its presence in chronic liver disease cautiously.

Key words: Primary hepatic cancer; Tumor marker; Tissue polypeptide specific antigen (TPS); Alpha-feto protein (AFP)

摘 要: **目的** 探讨血清组织多肽特异性抗原 (TPS) 与肝细胞肝癌 (HCC) 临床病理特征的相关性。 **方法** 采用酶联免疫吸附法, 分别测定 74 例 HCC 患者、35 例肝硬化患者、22 例慢性肝炎患者和 42 例健康人体血清 TPS 和 AFP 水平。分析 TPS 与 HCC 临床病理特征的相关性, 并与 AFP 比较。 **结果** HCC 组 TPS 血清水平仅高于正常对照组 ($P < 0.05$), 与肝硬化及肝炎组比较无显著性差异 ($P > 0.05$); TPS 与 DB、IB、ALT、AST、 γ -GT、LDH 以及肿瘤大小之间存在显著相关性 ($P < 0.05$), 但与肿瘤数目、门脉癌栓、肝外转移、临床分期及肿瘤分化程度均无显著相关性 ($P > 0.05$); AFP 与肿瘤大小、门脉癌栓及肿瘤分化程度之间存在显著相关性 ($P < 0.05$)。 **结论** 血清 TPS 与 HCC 肿瘤侵袭性之间无显著相关性, 但与肝功能受损程度相关性显著, 因此必须谨慎对待肝病患者的血清 TPS 的升高。

关键词: 肝细胞肝癌; 肿瘤标志物; 组织多肽特异性抗原 (TPS); 甲胎蛋白 (AFP)

中图分类号: R730.4; R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2005)03-0161-03

0 引言

原发性肝癌 (primary hepatic cancer, PHC) 是世界范围内第 8 位最常见的恶性肿瘤, 肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 占其 80%。甲胎蛋白 (alpha-feto protein, AFP) 用于诊断 HCC 的价值已得到肯定^[1], 但其临床病理学意义及预后判断

价值存在一定的争议。

组织多肽特异性抗原 (tissue polypeptide specific antigen, TPS) 是从组织多肽抗原 (tissue polypeptide antigen, TPA) 纯化而来, 其实质是细胞角蛋白 18 片段上的 M₃ 决定簇^[2], 在细胞周期的 S 晚期和 G₂ 期, 伴随着 DNA、蛋白质的合成, TPS 被合成并于细胞分裂后不久释放入血或体液中^[3], 因此, 血清 TPS 水平常反映了肿瘤细胞的分裂增殖活性。本研究重点对 TPS 与 HCC 临床病理特征的相关性进行探讨。

收稿日期: 2004-03-04; 修回日期: 2004-07-21

作者单位: 510515 广州, 南方医科大学附属南方医院肿瘤中心

1 资料与方法

1.1 检测对象 74 例 HCC 为本院 2003 年 2 月~8 月住院患者,均经病理检查确诊,包括 期 4 例, 期 11 例, 期 20 例, a 期 27 例, b 期 12 例, 男 52 例,女 22 例;年龄 31~75 岁,平均年龄 51.3 岁。肝硬化组 35 例,为同期住院患者,男 25 例,女 10 例;年龄 27~72 岁,平均年龄 46.1 岁。慢性肝炎组 22 例,均经乙肝两对半检查确诊为乙肝患者,男 16 例,女 6 例;年龄 24~71 岁,平均年龄 41.2 岁。正常对照组 42 例,均为本科工作人员,男 26 例,女 16 例;年龄 21~65 岁,平均年龄 34.6 岁,HBsAg 均为阴性。

1.2 研究方法 各组 TPS 和 AFP 的检测均采用酶联免疫吸附法,试剂盒分别购自 IDL Biotech AB Bromma Sweden 和 CanAg Diagnostics AB Gothenburg Sweden,按说明书操作。分析 TPS 与 HCC 临床病理特征的相关性,并与 AFP 进行比较。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 10.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析 ($P < 0.05$);两变量的相关关系采用双变量相关分析 ($P < 0.05$)。

2 结果

2.1 不同组别之间 TPS 和 AFP 血清水平比较 HCC 组 AFP 血清水平显著高于肝硬化、肝炎和正常对照组 ($P < 0.001$);TPS 血清水平仅高于正常对照组 ($P = 0.001$),与肝硬化及肝炎组比较无显著性差异 ($P = 0.230, P = 0.193$)。

表 1 TPS 和 AFP 与 HCC 生化指标的关系

指标	TPS		AFP	
	相关系数 <i>r</i>	<i>P</i>	相关系数 <i>r</i>	<i>P</i>
DB	0.423	0.000	0.071	0.492
IB	0.405	0.000	0.101	0.332
TP	0.023	0.828	-0.406	0.656
ALB	-0.05	0.632	-0.160	0.120
ALT	0.261	0.010	-0.099	0.339
AST	0.532	0.000	-0.017	0.872
ALP	0.248	0.052	0.163	0.205
-GT	0.404	0.001	0.187	0.146
AFU	-0.039	0.784	0.135	0.344
LDH	0.346	0.025	-0.104	0.415
CA199	0.069	0.629	0.131	0.359
CEA	0.126	0.205	-0.075	0.449
AFP	-0.016	0.872		

注:DB = 直接胆红素;IB = 间接胆红素;TP = 总蛋白;ALB = 白蛋白;ALT = 谷丙转氨酶;AST = 谷草转氨酶;ALP = 碱性磷酸酶;-GT = -谷氨酰转移酶;AFU = -L 岩藻糖苷酶;LDH = 乳酸脱氢酶;CA199 = 糖类抗原 199;CEA = 癌胚抗原。

2.2 血清 TPS 和 AFP 与 HCC 临床特点相关关系

血清 TPS 和 AFP 与性别、年龄以及是否合并肝炎或肝硬化均无显著相关性 ($P > 0.05$)。TPS 与 DB、IB、ALT、AST、-GT 及 LDH 具有显著相关性 ($P < 0.05$),与其他检测指标无显著相关性 ($P > 0.05$);AFP 与所检测的 12 项指标均无显著相关性 ($P > 0.05$);TPS 与 AFP 的相关系数 $r = -0.016, P = 0.872$,两者无显著相关性,见表 1。

2.3 血清 TPS 和 AFP 与 HCC 临床病理特征相关关系

血清 TPS 除与肿瘤大小之间存在显著相关性之外 ($P = 0.005$),与其他因素之间无显著相关性 ($P > 0.05$);血清 AFP 与肿瘤大小、门脉癌栓及肿瘤分化程度之间存在显著相关性 ($P < 0.05$),与其他因素之间无显著相关性 ($P > 0.05$),见表 2。

表 2 TPS 和 AFP 与 HCC 临床病理特征的关系

分析因素	例数	TPS		AFP		
		检测值(U/L)	<i>P</i>	检测值(ng/ml)	<i>P</i>	
肿瘤直径	<5cm	23	276.28 ±239.53	0.005	113.87 ±103.33	0.047
	5~10cm	33	557.39 ±427.83		229.65 ±197.15	
	>10cm	18	1917.76 ±1195.03		261.10 ±212.40	
肿瘤数目	1	28	1378.99 ±1244.85	0.231	140.82 ±188.91	0.463
	2	22	506.37 ±426.61		212.01 ±209.67	
	3	24	609.97 ±570.77		153.02 ±165.58	
门脉癌栓	有	28	936.04 ±868.59	0.672	135.31 ±148.57	0.029
	无	46	734.90 ±659.58		245.48 ±242.89	
肝外转移	有	19	630.36 ±469.62	0.623	222.38 ±212.33	0.382
	无	55	912.07 ±855.39		167.12 ±166.60	
临床分期	+	15	320.28 ±392.22	0.326	98.66 ±89.59	0.353
		20	1448.31 ±1298.91		180.83 ±179.05	
临床分期	a	27	914.22 ±851.09		201.80 ±187.60	
	b	12	630.36 ±469.62		222.38 ±212.33	
肿瘤分化程度	低分化	26	1128.84 ±990.50	0.649	359.83 ±174.08	0.000
	中分化	23	953.65 ±839.05		125.82 ±120.60	
	高分化	25	598.60 ±571.80		36.40 ±33.61	

3 讨论

上皮类恶性肿瘤在细胞增殖活跃期间,表达高水平的 TPS 并大量释放入血^[4]。目前多项研究结果均证实,TPS 对乳腺癌、卵巢癌、肺癌以及头颈部肿瘤等多种恶性肿瘤的诊断和病情监测均有一定的意义^[5-8]。

本研究结果显示,HCC 组 TPS 血清水平虽然显著高于正常对照组,但与肝硬化和肝炎组比较,差异并不显著,说明在肝硬化和肝炎患者血清中同样存在 TPS 的高水平表达。TPS 与一些反映肝功能的指标,如 DB、IB、ALT、AST、-GT 以及 LDH 等存在显著的正相关性,说明随着肝功能受损的加重,TPS 血清水平会随之升高。对这种现象产生的原

因目前还不是完全清楚,一种可能的解释是 TPS 是一种反映细胞分裂增殖活性的标志物。相当一部分肝炎或肝硬化患者存在肝细胞的再生,而且在一定范围内肝功受损越重,再生的肝细胞越多,甚至部分肝细胞具有了癌细胞分化的潜质,因此出现了血清 TPS 水平的升高。由于肝炎 - 肝硬化 - HCC 往往是 HCC 发展的三步曲,因此 TPS 对 HCC 的特异性较差,用于其诊断存在一定的局限性,Tu DG 等的研究结果同样证实了这一点^[9]。

TPS 除与肿瘤大小之外,与其他多项因素,如临床分期、门脉癌栓以及肿瘤分化程度等均无显著相关性,与 Yao WJ 的研究结果基本一致^[10]。TPS 并未显示出具有反映 HCC 肿瘤侵袭性的功能,尚不能作为 HCC 病情监测指标。

AFP 的临床病理学意义一直存在争议。Yao WJ 等的研究表明,AFP 与 HCC 肿瘤大小、数目、门脉癌栓、肿瘤分化程度以及临床分期均具有显著的相关性^[10];但 Sharieff 等的研究却认为,AFP 与 HCC 肿瘤大小无相关性^[11]。本研究中,AFP 与肿瘤大小、门脉癌栓及肿瘤分化程度之间存在显著相关性,不同分期之间 AFP 水平存在一定的差异,但并不显著,因此 AFP 可以部分反映 HCC 的肿瘤侵袭性,但用于其病情监测和预后判断则需联合其他相关指标。HCC 组 AFP 血清水平显著高于其余 3 组,说明 AFP 对 HCC 的特异性好于 TPS。

总之,血清 TPS 与 HCC 肿瘤侵袭性之间无显著相关性,但与肝功能受损程度相关性显著,导致在部分肝硬化或肝炎患者中出现了高水平表达。因此,对于肝病患者血清 TPS 的升高,我们必须联合其他相关指标,如结合病史及有关实验室、影像学及病理组织学检查才能对病情了解的更加全面、客观。

参考文献:

- [1] Deugnier Y, David V, Leray G, et al. Biological markers in hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Biol Clin*, 1988, 46(1): 85-88.
- [2] Einarsson R, Rydlander L. Tissue polypeptide specific antigen (TPS) detects a specific epitope structure on human cytokeratin[J]. *Anticancer Res*, 1997, 17(4B): 3121-3124.
- [3] Madersbacher S, Gregor N, Theyer G, et al. TPS is a useful epithelial proliferation and tumor marker[J]. *J Urol*, 1992, 147(3): 911.
- [4] Rydlander L, Ziegler E, Bergman T, et al. Molecular characterization of a tissue polypeptide specific antigen epitope and its relationship to human cytokeratin 18[J]. *Eur J Biochem*, 1996, 241(2): 309-314.
- [5] Gai M, Roagna R, Ponzzone R, et al. TPS and CA153 serum values as a guide for treating and monitoring breast cancer patients[J]. *Anticancer Res*, 1996, 16(2A): 875-882.
- [6] Harlozinska A, Sedlaczek P, Van Dalen, et al. TPS and CA125 levels in serum, cyst fluid and ascites of patients with epithelial ovarian neoplasms[J]. *Anticancer Res*, 1997, 17(6B): 4473-4478.
- [7] Nisman B, Lafair J, Heching N, et al. Evaluation of tissue polypeptide specific antigen, CYFRA 21-1, and carcinoembryonic antigen in nonsmall cell lung carcinoma [J]. *Cancer*, 1998, 82(10): 1850-1859.
- [8] Molina R, Torres MD, Moragas M, et al. Prognostic value of TPS in patients with head and neck malignancies: Comparison with SCC[J]. *Anticancer Res*, 1995, 15(1A): 479-484.
- [9] Tu DG, Wang ST, Chang TT, et al. The value of serum tissue polypeptide specific antigen in the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 1999, 85(5): 1039-1043.
- [10] Yao WJ, Chang TT, Wang ST, et al. Clinicopathologic correlation of serum tissue polypeptide specific antigen in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncology*, 2001, 61(1): 64-70.
- [11] Sharieff S, Burney IA, Salam A, et al. Lack of correlation between alpha-fetoprotein and tumor size in hepatocellular carcinoma[J]. *J Pak Med Assoc*, 2001, 51(3): 123-124.

[编辑:刘红武;校对:贺文]