

## 血清 GP73 联合 AFP 和 CA199 检测在肝癌诊断中的临床意义

赵运胜 张丽娜 李洪臣 崔辰莹 吴 侠

**摘要 目的:**探讨血清高尔基体蛋白 73(GP73)及其与甲胎蛋白(AFP)和 CA199 联合检测对原发性肝癌(PHC)诊断的价值。**方法:**收集肝癌患者 50 例、肝炎患者 20 例、肝硬化患者 20 例、除肝癌外其他消化系统恶性肿瘤患者 20 例及健康对照者 20 例。用酶联免疫分析方法定量检测各人群血清 GP73,用电化学发光法测定 AFP 和 CA199。**结果:**肝癌组血清 GP73 含量中位数(104.4  $\mu\text{g/L}$ )明显高于肝炎组(22.7  $\mu\text{g/L}$ )、肝硬化组(53.8  $\mu\text{g/L}$ )、其他消化系统肿瘤组(41.4  $\mu\text{g/L}$ )和对照组(19.3  $\mu\text{g/L}$ ), $P$ 均 $<0.05$ 。单项指标中 GP73 用于肝癌诊断的灵敏度、特异性和准确率均最高,分别为 72.0%、95.0%和 86.2%,GP73/AFP/CA199 平行实验灵敏度最高(92.0%),GP73+AFP+CA199 系列实验特异性最高(100%),GP73/AFP 平行实验准确率最高(87.7%)。ROC 曲线分析 GP73 曲线下面积最大,为 0.824。三个检测指标之间相关性分析无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**GP73 是一种新的更有效的肝癌诊断的血清标志物,其联合 AFP 和 CA199 检测可提高对 PHC 的诊断价值。

**关键词** 原发性肝癌 高尔基体蛋白 73 甲胎蛋白 CA199

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.01.008

### Clinical significance of serum GP73, AFP, and CA199 test in the diagnosis of hepatic cancer

Yunsheng ZHAO, Lina ZHANG, Hongchen LI, Chenying CUI, Xia WU

Correspondence to: Yunsheng ZHAO; E-mail: zhao\_yun\_sheng\_sh@yahoo.cn

Department of Clinical Laboratory, The First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

**Abstract Objective:** To investigate the clinical value of serum Glogi glycoprotein 73 (GP73) and its combination to alpha-fetoprotein (AFP) and CA199 for the diagnosis of primary hepatic cancer (PHC). **Methods:** Sera from 110 patients (50 hepatic cancer, 20 hepatitis, 20 liver cirrhosis, and 20 malignant tumors of the digestive system except hepatic cancer) and 20 healthy controls were collected. Serum GP73 was analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay. The levels of AFP and CA199 were quantified by electrochemiluminescence immunoassays. **Results:** The median serum GP73 concentration of PHC (104.4  $\mu\text{g/L}$ ) was higher than that of hepatitis (22.7  $\mu\text{g/L}$ ), liver cirrhosis (53.8  $\mu\text{g/L}$ ), malignant tumors of the digestive system except hepatic cancer (41.4  $\mu\text{g/L}$ ), and healthy controls (19.3  $\mu\text{g/L}$ ) significantly ( $P<0.05$ ). The sensitivity, specificity, and accuracy to diagnose PHC by GP73 alone were 72.0%, 95.0% and 86.2%, respectively, and were higher than that of AFP or CA199 alone. GP73's sensitivity was highest (92.0%) for the parallel test of GP73, AFP, and CA199; its specificity was highest (100.0%) for the series-wound test of GP73, AFP, and CA199; and its accuracy was the highest (87.7%) for the parallel test of GP73 and AFP. The area under the ROC curve of GP73 was 0.824, which is higher than that of AFP or CA199 alone. The serum GP73 level was not significantly correlated with that of AFP or CA199. **Conclusion:** GP73 is a new effective marker in the diagnosis of PHC, and the combined examination of GP73, AFP, and CA199 can improve the diagnosis value of PHC.

**Keywords:** primary hepatic cancer, glogi glycoprotein 73, alpha-fetoprotein, CA199

原发性肝癌(primary hepatic cancer, PHC)是目前世界上致死率最高的恶性肿瘤之一,在全世界范围内的发病率有逐年上升的趋势<sup>[1]</sup>。早期诊断 PHC 是治疗和延长 PHC 患者生存期的最主要策略。血清 AFP(alpha-fetoprotein)是目前检测 PHC 最常用的肿瘤标志物,但其灵敏度和特异性都不够满意<sup>[2]</sup>。

血清蛋白 GP73(serum Glogi glycoprotein 73)有望成为早期诊断 PHC 及预后的新标志物<sup>[3-4]</sup>。GP73 是

定位于高尔基体的一种 II 型跨膜蛋白,分子量为 73 kD,由胞内、跨膜和胞外 3 个区域构成,其 N-末端为胞外段,是与其他蛋白相互作用的主要功能区。其编码基因位于第 9 号染色体,全长 3 042 bp。GP73 主要表达于人类多种组织的上皮细胞,正常肝脏组织表达甚微,但肝细胞受到病毒感染或肝癌时明显高表达<sup>[5-6]</sup>。早在 2005 年,Block 等就提出,在肝癌患者血清中,GP73 水平显著升高<sup>[7]</sup>。且有文献报道 GP73

检测肝癌的敏感度可达69%,特异性可达90%<sup>[8]</sup>,但也有个别报道GP73的灵敏度和特异性与AFP相当甚至低于AFP<sup>[9-10]</sup>。

肝癌诊断的每一种血清标志物在诊断价值上可能都有其自身的价值但也都有一定的局限性。已有研究提议将GP73与其他常用肿瘤标志物联合检测,以提高原发性肝癌诊断的意义<sup>[11-12]</sup>,但这种联合检测的价值还需临床数据的证实。因此,本文探讨了GP73及其联合AFP和CA199检测在肝癌诊断中的意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

选取我院2011年4至9月的住院、门诊和体检人员共计130例,其中经过病理检验明确的PHC患者50例(男38岁,女12岁),年龄32~81岁,平均57岁;肝炎患者20例(男11岁,女9岁),年龄36~57岁,平均48岁;肝硬化患者20例(男15岁,女5岁),年龄41~81岁,平均55岁;其他消化系统恶性肿瘤患者20例(男14岁,女6岁),年龄47~78岁,平均69岁;健康对照者20例(男10岁,女10岁),年龄21~45岁,平均34岁。

### 1.2 主要仪器

CODA全自动酶标仪和罗氏2010电化学发光仪。

### 1.3 试剂

GP73测定试剂盒购自上海瑞奇科技有限公司;AFP和CA199测定试剂盒购自上海罗氏诊断产品有限公司。

### 1.4 标本采集

受检者均采集空腹静脉血3 mL,用促凝管采血后将分离的血清储存于-80℃冰箱待测。

### 1.5 检测方法

GP73测定采用酶联免疫定量方法检测,按说明书操作;AFP和CA199检测采用罗氏电化学发光免疫分析系统。

### 1.6 统计学方法

利用SPSS 13.0统计软件进行统计学分析。检测数据均为偏态分布,采用中位数(四分位数)表示,不同组别间计量资料比较采用Mann-Whitney *U*非参数检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,GP73、AFP和CA199间的相关性分析采用Spearman非参数检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组血清GP73、AFP和CA199含量检测结果比较

肝癌组GP73含量明显高于其它各组( $P$ 均 $<0.05$ ),而肝硬化组和其他消化系统恶性肿瘤组的GP73含量也分别明显高于对照组和肝炎组(表1, $P<0.05$ )。肝癌组血清中AFP含量明显高于其他各组( $P$ 均 $<0.05$ ),而肝炎组、肝硬化组和其他消化系统肿瘤组血清中AFP含量分别明显高于对照组(表1, $P$ 均 $<0.05$ )。肝癌组CA199含量分别明显高于其他四组( $P$ 均 $<0.05$ ),且肝炎组和肝硬化组明显高于对照组(表1, $P<0.05$ )。

表1 各组血清GP73、AFP和CA199含量检测结果比较 [中位数(四分位数)]

Table 1 Comparison of serum GP73, AFP, and CA199 levels in every group [median (quartile)]

Groups	Case load	GP73(μg/L)	AFP(μg/L)	CA199(U/ml)
Primary hepatic carcinoma	50	104.4(62.3-139.9)**	125.4(2.8-1210.0)**	61.3(22.0-196.7)**
Chronic hepatitis	20	22.7(13.1-38.1)	5.8(5.4-7.4)*	23.3(10.5-31.7)*
Cirrhosis of liver	20	53.8(39.5-70.1)*	7.0(3.1-16.5)*	25.9(15.4-55.0)*
Malignant tumor of digestive system except hepatic carcinoma	20	41.4(34.7-59.5)*	7.3(5.0-18.5)*	16.8(8.3-68.0)
Control	20	19.3(11.0-25.0)	2.3(1.7-3.3)	11.8(6.7-16.1)

Notes: \*\*compared with every other group,  $P<0.05$ ; \*compared with control group,  $P<0.05$

### 2.2 ROC曲线分析GP73、AFP和CA199对PHC的鉴别诊断效果

采用ROC曲线分析GP73、AFP和CA199单独用于鉴别诊断肝癌和非肝癌的效果,曲线下面积分别为0.824、0.668、0.732;各自95%置信区间分别为0.735~0.912、0.564~0.773、0.641~0.824(图1)。

通过ROC曲线分析将GP73、AFP和CA199鉴别诊断肝癌的临界值分别设定为72.7 μg/L、108.0 μg/L、

67.7 U/mL(根据灵敏度+特异性最大的原则设定)。

### 2.3 血清GP73、AFP和CA199单项及其联合检测对PHC的诊断价值

肝癌组血清GP73和AFP阳性检出结果分别明显高于其他各组( $P<0.05$ ),肝癌组CA199阳性检出结果也明显高于肝炎组、肝硬化组和正常对照组( $P<0.05$ ),但和其他消化系统肿瘤组无明显差异( $P>0.05$ ,表2)。

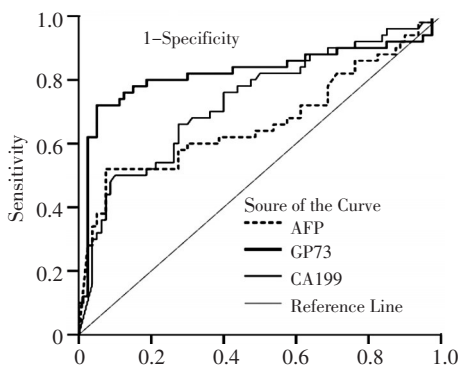


图1 GP73、AFP和CA199鉴别诊断PHC的ROC曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis of GP73, AFP, and CA199 for the diagnosis of PHC

表2 各组血清GP73、AFP和CA199阳性检出率比较

Table 2 Comparison of the positive rate in every group about GP73, AFP, and CA199

Groups	Case load	GP73	AFP	CA199
Primary hepatic carcinoma	50	36(72)**	26(52)**	25(50)*
Chronic hepatitis	20	0(0)	1(5)	1(5)
Cirrhosis of liver	20	4(20)	2(10)	1(5)
Malignant tumor of digestive system except hepatic carcinoma	20	0(0)	3(15)	5(25)
Control	20	0(0)	0(0)	1(5)

Notes: \*\*compared with every other group,  $P < 0.05$ ; \*compared with the groups of chronic hepatitis, cirrhosis of liver and control,  $P < 0.05$ ; but compared with the group of malignant tumor of digestive system except hepatic carcinoma,  $P > 0.05$

表3 血清GP73、AFP和CA199单项及联检对PHC的诊断价值比较

Table 3 Comparison of the diagnosis value about single and combined examination of GP73, AFP, and CA199 for PHC

Item combination	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
GP73	72.0(36/50)	95.0(76/80)	86.2
AFP	52.0(26/50)	92.5(74/80)	76.9
CA199	50.0(25/50)	90.0(72/80)	74.6
GP73+AFP	36.0(18/50)	100.0(80/80)	75.4
GP73+CA199	38.0(19/50)	100.0(80/80)	76.2
AFP+CA199	38.0(19/50)	100.0(80/80)	76.2
GP73+AFP+CA199	18.0(9/50)	100.0(80/80)	68.5
GP73/AFP	88.0(44/50)	87.5(70/80)	87.7
GP73/CA199	84.0(42/50)	85.0(68/80)	84.6
AFP/CA199	84.0(42/50)	85.0(68/80)	84.6
GP73/AFP/CA199	92.0(46/50)	78.8(63/80)	83.8

### 3 讨论

PHC治疗效果取决于早期诊断。GP73是新近发现的PHC血清标志物之一<sup>[3-4,13]</sup>。本文结果显示肝癌患者GP73含量明显高于非肝癌患者,肝硬化和其他消化系统肿瘤患者血清中GP73含量与对照组和肝炎组相比也有所升高。之前也曾有过文献报道随着肝脏疾病的进展,GP73会升高<sup>[14]</sup>,肝硬化和肝癌患者中

单项检测中,GP73的灵敏度、特异性和准确率都最高。联合检测中,GP73/AFP/CA199平行实验灵敏度最高,GP73+AFP+CA199系列实验特异性最高,GP73/AFP平行实验准确率最高(表3)。

#### 2.4 血清GP73与AFP和CA199之间的相关性分析

GP73与AFP,GP73与CA199,AFP和CA199的相关系数分别为-0.035,0.007,0.136, $P$ 均 $>0.05$ ,三个指标之间并无相关性。

GP73水平明显高于肝炎患者和正常人<sup>[15]</sup>。另外,将其各组的阳性检查率做比较,发现肝癌组的阳性检出率明显高于其它各组。ROC曲线下面积分析GP73最大,单项检测中其灵敏度和特异性也最高。因此,本文结果支持血清GP73含量对检测肝癌的临床意义。

本文数据表明血清中AFP含量在PHC、肝炎组,肝硬化组和其他消化系统肿瘤组均明显高于对照组,文献报道AFP在肝癌、胃癌、肺癌、胰腺癌、胆道肿瘤和睾丸肿瘤等多种临床疾病的患者血清中升高<sup>[16]</sup>,这些都说明AFP诊断PHC的特异性不够。但本文数据也说明肝癌组AFP升高的阳性检出率仍然明显高于其他各组,说明AFP对于肝癌的鉴别诊断仍有临床价值。另外,肝癌组血清中CA199含量分别明显高于其它各组,肝癌组CA199的阳性检出率明显高于肝炎组、肝硬化组和对照组,而和其他消化系统恶性肿瘤组差异不明显,这些说明CA199是诊断消化系统恶性肿瘤通用标志物之一。相应地,GP73和其他指标联合检测可能提高肝癌检出灵敏度。

本文结果表明,GP73和其它标志物联合检测可提高诊断PHC的灵敏度和特异性,GP73+AFP+CA199同时阳性诊断PHC的特异性达100%,可作为确诊PHC的较好组合标志物。选用上述三种标志物任一阳性诊断PHC敏感度升高,GP73/AFP/CA199灵

(下转第40页)