

# 血清高尔基体蛋白 73 和甲胎蛋白在肝细胞癌中的表达及意义

孙景武, 刘志春, 张雷

(中国石油天然气集团公司中心医院普外科, 河北 廊坊, 065000)

**【摘要】目的:** 探讨血清高尔基体蛋白73(GP73)和甲胎蛋白(AFP)在肝细胞癌中的表达及意义。**方法:** 收集原发性肝癌(40例, 肝癌组)、肝硬化(40例, 肝硬化组)、健康体检者(40例, 对照组)为研究对象, 采用电化学发光法和酶联免疫吸附法(ELISA法)测定血清AFP和GP73含量。**结果:** 肝癌组血清AFP( $318.27 \pm 169.32$  ng/ml)和GP73( $262.74 \pm 168.98$   $\mu$ g/L)水平均明显高于肝硬化组( $14.93 \pm 4.73$  ng/ml;  $92.59 \pm 18.64$   $\mu$ g/L)和对照组( $5.16 \pm 1.45$  ng/ml;  $37.04 \pm 8.56$   $\mu$ g/L), 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。AFP和GP73联合检测敏感度和特异度(85.0%、97.5%)较AFP单项检测时(52.5%、85.0%)明显提高 ( $P < 0.05$ )。AFP高值组的2年复发率(58.3%)明显高于AFP低值组(44.4%)与AFP阴性组(26.3%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。AFP高值组的术后12个月(58.3%)、24个月生存率(50.0%)明显低于AFP低值组(77.8%、66.7%)与AFP阴性组(84.2%、73.7%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。GP73阳性组的1年复发率(26.7%)、2年复发率(46.7%)明显高于GP73阴性组(10.0%、20.0%) ( $P < 0.05$ ), GP73阳性组的24个月生存率(60.0%)明显低于GP73阴性组(80.0%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:** GP73联合AFP检测有可能成为肝癌诊断的重要血清标志物, 且两者在患者术后复发及生存率评价方面均有一定的提示作用。

**【关键词】** 原发性肝癌; AFP; GP73; 分子标志物

原发性肝细胞癌(以下简称肝癌)是严重威胁人民身体健康的恶性疾病, 近年来, 尽管治疗肝癌的手段不断发展, 但超过70%的患者在确诊时已属中晚期, 失去最佳治疗时机, 导致肝癌总体预后依然很差, 因此能在肝癌发生早期对其进行诊断、治疗, 对改善患者生存质量及远期预后意义重大<sup>[1-2]</sup>。甲胎蛋白(AFP)是最广泛应用的诊断肝癌特异性标志物, 并且与临床分期、转移和肿瘤直径等有关<sup>[3]</sup>。近年来, 随着对肝癌基因和蛋白质表达及肿瘤免疫等研究的不断深入, 新的肿瘤标志物成为研究的关注点, 其中高尔基体蛋白73 (Golgi Protein 73, GP73)的相关研究备受关注。目前越来越多的研究资料证明GP73和AFP在诊断肝癌中具有较高的临床价值<sup>[4-5]</sup>, 但对其在预测肝癌预后的临床价值仍存在不少争议。本研究以肝癌、肝硬化、健康体检者为研究对象, 测定血清中AFP和GP73的含量, 评估它们在肝癌诊断与预后中的临床价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

收集中国石油天然气集团公司中心医院2011年6月1日至2013年6月1日收治的肝细胞癌患者40例(肝癌组)及肝硬化患者40例(肝硬化组), 并选择该院同期健康体检者40例为对照组。所有入选对象均签署知情同意书。肝细胞癌原发性肝癌诊断符合根据中国抗癌协会肝癌专业委员会(2001)修订的《原发性肝癌的诊断与分期标准》; 肝硬化诊断符合中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会(2000)联合修订的《病毒性肝炎防治方案》。肝癌组: 男性25例, 女性15例, 年龄32~81岁, 平均 $41.64 \pm 1.86$ 岁, 所有患者均行手术切除

**基金项目:** 河北省廊坊市科技支撑计划第三批指令项目 (编号 2015013009c)

治疗；肝硬化组：男性24例，女性16例，年龄32~81岁，平均43.72±2.68岁；对照组：男性26例，女性14例，年龄30~78岁，平均40.81±2.45岁。三组性别、年龄等一般资料比较，差异无统计学意义，具有可比性（*P*均>0.05）。

1.2 研究方法

1.2.1 血清 AFP 和 GP73 含量检测

采用非抗凝真空管抽取三组晨起空腹肘静脉血5 ml，离心后取上层血清标本放入 EP管中于-80℃冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附法(ELISA法)测定血清GP73含量，采用电化学发光法测定血清AFP含量，ELISA试剂盒由武汉华美生物工程有限公司提供，电化学发光法采用i2000全自动免疫电化学发光仪测得数值，实验操作完全由专业人员按产品说明书要求进行。AFP正常值为0~25 ng/ml<sup>[6]</sup>，血清GP73的肝癌判定临界值:150.8 μg/L<sup>[7]</sup>。

1.2.2 随访并记录肝癌组患者术后复发和生存情况

通过门诊复诊、电话或信函等方式进行随访肝癌组患者术后复发及生存情况，记录术后1年、2年复发率及术后6、12、24个月生存率情况。复发定义为：影像学检查或穿刺活检证实肝内或肝外出现新发病灶。

1.3 统计学分析

采用 SPSS12.0 软件包行统计学处理，计数资料采用 X<sup>2</sup> 检验或 Fisher 精确概率计算法，计量资料采用方差检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 AFP 及 GP73 的含量比较及对肝癌的诊断价值

肝癌组血清AFP和GP73水平均明显高于肝硬化组和对照组（*P*<0.05），差异具有统计学意义，见表1。

表 1 三组血清中 AFP 和 GP73 水平比较			
组别	n	GP73( μg/L)	AFP (ng/ml)
肝癌组	40	262.74±168.98	318.27±169.32
肝硬化组	40	92.59±18.64 <sup>a</sup>	14.93±4.73 <sup>a</sup>
健康对照组	40	37.04±8.56 <sup>a</sup>	5.16±1.45 <sup>a</sup>
F 值		11.45	13.68
P 值		<0.05	<0.05

注：与肝癌组比较，<sup>a</sup> *P*<0.05

2.2 血清 AFP 及 GP73 的含量对肝癌的诊断价值

肝癌组中，AFP 单独检测的敏感度和特异度为 52.5%、85.0%；GP73 为 75.0%、90.0%；肝癌组 AFP 和 GP73 联合检测的敏感度和特异度可达 85.0%、97.5%。AFP 和 GP73 联合检测敏感度和特异度较 AFP 单项检测时明显提高（*P*<0.05），虽然高于 GP73 单项检测，但差异无统计学意义。见表 2。

表 2 血清 GP73、AFP 单独与联检对肝癌的诊断价值

指标	敏感度	特异度
AFP	52.5(21/40) <sup>a</sup>	85.0(68/80) <sup>a</sup>

GP73	75.0(30/40)	90.0(72/80)
AFP+ GP73	85.0(34/40)	97.5(78/80)
X <sup>2</sup> 值	10.73	7.61
P 值	<0.05	<0.05

注：与 AFP+ GP73 比较，a P<0.05

### 2.3 肝癌组血清 AFP、GP73 的含量与患者术后预后的关系

根据肝癌组患者术前血清 AFP 水平，将其分为 3 组：(1) AFP 阴性组 (AFP≤25ng/mL, 19 例)；(2) AFP 低值组 (20ng/mL < AFP < 400ng/mL, 9 例)；(3) AFP 高值组 (AFP > 400ng/mL, 12 例)。3 组患者 1 年复发率的差异无统计学意义 (P > 0.05)；3 组患者 2 年复发率进行两两比较，发现 AFP 阴性组与低值组，差异无统计学意义 (P = 0.435)；AFP 高值组的 2 年复发率明显高于 AFP 低值组与 AFP 阴性组，差异有统计学意义 (P = 0.019, 0.012)。3 组患者术后 6 个月的生存率差异无统计学意义 (P > 0.05)；3 组术后 12 个月、24 个月生存率间进行两两比较，发现 AFP 阴性组与低值组比较，差异无统计学意义 (术后 12 个月 P 值 = 0.509；术后 24 个月 P 值 = 0.235)；而 AFP 高值组的术后 12 个月、24 个月生存率明显低于 AFP 低值组 (术后 12 个月 P 值 = 0.021；术后 24 个月 P 值 = 0.015) 与 AFP 阴性组 (术后 12 个月 P 值 = 0.039；术后 24 个月 P 值 = 0.023)，差异有统计学意义，见表 3。

根据肝癌组患者术前血清 GP73 水平，将其分为 2 组：(1) GP73 阴性组 (GP73 ≤ 150.8 μg/L, 10 例)；(2) GP73 阳性组 (GP73 > 150.8 μg/L, 30 例)。2 组患者的 1 年复发率、2 年复发率比较，差异存在统计学意义，GP73 阳性组的 1 年复发率、2 年复发率明显高于 GP73 阴性组 (1 年复发率 P 值 = 0.039；2 年复发率 P 值 = 0.023)。2 组患者术后 6 个月、术后 12 个月生存率的差异无统计学意义 (术后 6 个月 P 值 = 0.139；术后 24 个月 P 值 = 0.427)；而 2 组患者的 24 个月生存率间比较差异有统计学意义 (P = 0.026)，GP73 阳性组的 24 个月生存率明显低于 GP73 阴性组，见表 4。

表 3 肝癌组血清 AFP 的含量与患者术后预后的关系

术后预后情况	AFP 阴性组	AFP 低值组	AFP 高值组
术后复发率			
1 年	4(21.0)	2(22.2)	3(25.0)
2 年	5(26.3) <sup>a</sup>	4(44.4) <sup>a</sup>	7(58.3)
术后生存率			
6 个月	18(87.5)	8(88.9)	11(91.6)
12 个月	16(84.2) <sup>a</sup>	7(77.8) <sup>a</sup>	7(58.3)
24 个月	14(73.7) <sup>a</sup>	6(66.7) <sup>a</sup>	6(50.0)

注：采用 Fisher 精确概率计算法，与 AFP 高值组比较，a P < 0.05

表 4 肝癌组血清 GP73 的含量与患者术后预后的关系

术后预后情况	GP73阴性组	GP73阳性组
术后复发率		
1 年	1(10.0) <sup>a</sup>	8(26.7)
2 年	2(20.0) <sup>a</sup>	14(46.7)
术后生存率		
6 个月	9(90.0)	28(93.3)
12 个月	8(80.0)	22(73.3)
24 个月	8(80.0) <sup>a</sup>	18(60.0)

注：采用 Fisher 精确概率计算法，与 GP73 阳性组比较，a P<0.05

### 3 讨论

AFP 是成人的肝脏和胎儿期具有的卵黄囊产生的一种胚胎性蛋白，一直是诊断肝细胞癌的重要指标，但其特异性和敏感性不够理想，约 30%左右的肝细胞癌患者 AFP 检测结果为阴性<sup>[8-9]</sup>，因此寻找更特异、更敏感的肿瘤标志物和诊断方法是肝癌研究的重要课题。GP73 是存在于细胞器高尔基体的 II 型跨膜蛋白，2000 年 Kladney 首次提出在人体肝组织中发现 GP73 的表达，GP73 在正常肝细胞中甚少表达，当肝细胞受到病毒感染或酒精性肝病及自身免疫性肝炎等，肝细胞发生损害时可发现 GP73 表达水平增高，提示 GP73 的增高表达可能与肝细胞发生损伤有关，此项研究结果为 GP73 应用于肝脏疾病领域提供了理论基础。2005 年 Block 首先提出在肝癌患者的血清 GP73 表达水平较非肝癌者显著增高，自此 GP73 应用于肝癌临床领域的相关研究逐渐深入。近年来对血清中 GP73 的研究逐渐成为肝癌肿瘤标记物研究的热点，研究表明其在病毒性肝炎或非病毒性肝病、急性或慢性肝损伤中均会升高，特别是在肝癌患者中，血清 GP73 升高幅度显著高于非肝癌患者，提示其在肝癌诊断领域可能发挥重要作用，极有可能成为 AFP 检测的重要补充<sup>[10-12]</sup>。本研究以肝癌、肝硬化、健康体检者为研究对象，测定血清中 AFP 和 GP73 的含量，结果发现肝癌组血清 AFP 和 GP73 水平均明显高于肝硬化组 and 对照组（P<0.05），且肝癌组 AFP 和 GP73 联合检测的敏感性和特异性可达 85.0%、97.5%，其中 AFP 和 GP73 联合检测敏感度和特异度较 AFP 单项检测时明显提高（P<0.05），虽然高于 GP73 单项检测，但差异无统计学意义。证明 GP73 在肝细胞癌的诊断中具有较高的临床应用价值，且与 AFP 联合检测则明显提高了肝细胞癌的诊断敏感度和特异度，这与我国学者毛一雷等<sup>[13]</sup>的 4000 余例大样本临床研究结果相符，因此有理由相信，GP73 联合 AFP 有可能成为肝癌诊断的重要血清标志物。

本研究为了进一步探讨血清 AFP、GP73 的含量与肝癌患者术后预后的关系，本组研究通过门诊复诊、电话或信函等方式进行随访肝癌组患者术后复发及生存情况，记录术后 1 年、2 年复发率及术后 6、12、24 个月生存率情况，并根据肝癌组患者术前血清 GP73 和 AFP 水平进行分组，结果显示：术后复发上，AFP 高值组的 2 年复发率明显高于 AFP 低值组与 AFP 阴性组，差异有统计学意义（P<0.05），GP73 阳性组的 1 年复发率、2 年复发率明显高于 GP73 阴性组（P<0.05）。而在术后生存情况上，AFP 高值组的术后 12 个月、24 个月生存率明显低

于AFP低值组与AFP阴性组，而GP73阳性组的24 个月生存率明显低于GP73阴性组。说明AFP和GP73在患者术后复发及生存率评价方面均有一定的提示作用，然而，两者在预测治疗效果以及预测预后中具有何种作用仍不清楚，存在一定争论<sup>[14-15]</sup>，对于这方面的研究尚需要更多的努力。

### 【参考文献】

- [1]Dhanasekaran R, Limaye A, Cabrera R. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis, and therapeutics[J]. Hepat Med, 2012, 4(6): 19-37.
- [2] 蔡永娥, 乔建锦, 孙晓茹, 等.我国原发性肝癌研究进展[ J] .2008 ,16(1):141
- [3]贾志凌, 王莉, 刘畅, 等.甲胎蛋白异质体对肝癌诊断的临床意义[J] .中国肿瘤,2010 , 19(10):686 .
- [4]Mao Y, Yang H, Xu H, et al. Golgi protein 73(GOLPH2) is a valuable serum marker for hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2010, 59(12):1687-1693.
- [5] 朱国民, 周晓庆, 林长青, 等.新肝癌标志物高尔基体蛋白GP73在肝癌血清学诊断中的应用[ J] .中华医院感染学杂志, 2010 , 20(15):2350 .
- [6] 陈贞,龙璐,陶亚,等. 血清 ALP、GGT、5'-NT 与 AFP 联合检测在原发性肝癌诊断中的价值[J].实用预防医学, 2012, 11(4): 22-25
- [7]邓广博. AFP和高尔基体糖蛋白-73联合检测诊断原发性肝癌临床评价[J].中国肝脏病杂志（电子版）,2014,6(4):68-70.
- [8] Tian L, Wang Y, Xu D, et al. Serological AFP/golgi protein 73 could be a new diagnostic parameter of hepatic diseases[J]. Int J Cancer,2011, 129(8): 1923-1931.
- [9]Marrero JA, El-Serag HB .Alpha-fetoprotein should be included in the hepatocellular carcinoma surveillance guidelines of the american association for the study of liver diseases[J] .Hepatology, 2011 ,53(3):1060
- [10]侯旭, 刘凯, 王广义, 等. GP73 联合AFP 检测价值及肝细胞癌早期诊断和复发监测的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2011,20(7): 768-770.
- [11] 杨收平, 李海英. 血清AFP 和高尔基体蛋白73 联合检测对原发度肝癌的诊断价值[J]. 重庆医学, 2012, 41(27): 2880-2882.
- [12]孔祥亘, 韩绍磊, 郑昭敏, 等.高尔基体蛋白73 联合甲胎蛋白异质体在原发性肝癌诊断中的价值[J] .山东大学学报(医学版),2011 , 49(4):110 .
- [13] 毛一雷,杨华瑜,徐海峰. 肝细胞肝癌新的血清标记物GP73. 第十二届全国肝癌学术会议论文汇编, 2009: 52-53.
- [14]Yamamoto K, Imamura H , Matsuyama Y, et al.AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathologicalvariables of HCC[J] .Journal of Gastroenterology, 2010 , 45(12):1272-1282 .
- [15]王祖森, 吴力群, 李玉军, 等. AFP 血清浓度及肝癌组织中Cx43的表达与肝癌根治切除后早期复发和预后的关系 [J] .中华普通外科杂志, 2012, 27(10):816-820.

