

网络出版时间: 2021-7-28 14:04 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20210728.1015.021.html>

## GP73 和 HSP90 $\alpha$ 在低浓度甲胎蛋白原发性肝癌 诊断中的应用价值

丁华洋, 王兴宇, 刘学谦, 刘付宝

**摘要** 目的 探讨高尔基体蛋白 73 (GP73) 和热休克蛋白 90 $\alpha$  (HSP90 $\alpha$ ) 在低浓度甲胎蛋白 (AFP) 原发性肝癌 (PHC) 诊断中的应用价值。方法 收集 150 例血清, 其中 AFP 低浓度 PHC 患者 50 例, 肝硬化患者 30 例, 肝炎患者 30 例, 健康对照者 40 例。采用 ELISA 方法检测各组人群血清 GP73 和 HSP90 $\alpha$  含量, 比较各组间 GP73 和 HSP90 $\alpha$  水平。结果

AFP 低浓度 PHC 患者中, 血清 GP73 和 HSP90 $\alpha$  含量以及阳性检出率高于肝硬化、肝炎、健康对照者, 差异有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.01$ )。有淋巴结转移和门脉侵犯的 AFP 低浓度 PHC 患者血清 GP73 和 HSP90 $\alpha$  含量高于无淋巴结转移和门脉侵犯的 PHC 患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。单独检测中血清 GP73 和 HSP90 $\alpha$  灵敏度分别为 78.0% 和 84.0%, 特异度分别为 77.0% 和 95.0%, 准确度分别为 77.3% 和 91.3%。联合检测中 GP73 或 HSP90 $\alpha$  任一阳性诊断 AFP 低浓度 PHC 的灵敏度最高, 达到 94.0%。而 GP73 和 HSP90 $\alpha$  同时阳性诊断 AFP 低浓度 PHC 的特异度最高, 达到 96.0%。结论 血清 GP73 和 HSP90 $\alpha$  单独用于诊断 AFP 低

浓度 PHC 的灵敏度和特异度都较高, 可用于辅助诊断 AFP 低浓度 PHC。两者联合检测具有更高的灵敏度, 可提高对 AFP 低浓度 PHC 诊断的准确率, 具有较高的临床应用价值。

**关键词** 原发性肝癌; 高尔基体蛋白 73; 热休克蛋白 90 $\alpha$ ; 甲胎蛋白

中图分类号 R 735.7; R 730.43

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)08-1291-04  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.08.024

原发性肝癌 (primary hepatic carcinoma, PHC) 是全球最常见的消化系统恶性肿瘤之一。近年来, PHC 发病率的上升速度快于其他任何癌症, 其发病率已位居全球第六位, 死亡率位居全球第四位, 2018 年全球新增病例约 84.1 万例, 死亡病例约 78.2 万例, 严重威胁着人类的健康<sup>[1-2]</sup>。因此, 如何对 PHC 早发现、早诊断、早治疗成为亟待解决的问题。目前, 甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 是应用于临床上诊断 PHC 最多的血清肿瘤标志物, 但是 AFP 的特异度和敏感度不高, 对 AFP 低浓度 PHC 易漏诊, 使其临床应用价值受限。该研究主要通过对高尔基蛋白 73 (golgi protein 73, GP73) 和热休克蛋白 90 $\alpha$

2021-04-23 接收

基金项目: 安徽省重点研究和开发计划项目 (编号: 1804h08020239)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院, 合肥 230022

作者简介: 丁华洋, 男, 硕士, 住院医师, 责任作者, E-mail: ding\_huayang@163.com

tion, digit span test and neuropsychological scales, such as Hamilton Anxiety Scale (HAMA) and Hamilton Depression Scale (HAMD). Vascular stenosis, cerebral perfusion and collateral circulation were evaluated by CT angiography (CTA), CT perfusion imaging (CTP) and digital subtraction angiography (DSA). **Results** In the treatment group, the delayed memory in MoCA and the C1 of Wechsler visual replication were significantly improved during the 3-month follow-up period, and the score during the follow-up period was higher than that in the control group. While there was no significant difference in the abstract comparison of MoCA subitems between the treatment group and the control group, the abstract score in the treatment group was significantly higher than that in the control group during the follow-up period. The digital span sequence score of treatment group were significantly improved at 3 days after operation and 3-month follow up compared to that before operation. The collateral circulation in the treatment group measured by Multiphase (mCTA) and DSA was significantly improved after operation. In addition, the cerebral perfusion in the treatment group was significantly increased after operation, and the average transit time (MTT) was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Endovascular treatment of middle cerebral artery stenosis may improve the cognitive function of patients by improving collateral circulation and increasing blood perfusion.

**Key words** middle cerebral artery; cognitive function; stent implantation; CT angiography; CT perfusion imaging

(heat shock protein 90 $\alpha$ , HSP90 $\alpha$ ) 的血清水平进行检测分析,探讨其在 AFP 低浓度 PHC 诊断中的应用价值。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选取 2018 年 4 月–2019 年 9 月在本医院进行诊治的人员 150 例,血清 AFP 低浓度肝病 (PHC 组 50 例,肝硬化组 30 例,肝炎组 30 例) 患者 110 例,其血清 AFP 浓度在 1.1 ~ 108.0  $\mu\text{g/L}$ <sup>[3]</sup>; 其余 40 例为同期在本院体检的健康对照者,血清 AFP 为阴性,排除肝硬化、肝炎以及肝脏良恶性肿瘤等。PHC 组,男 35 例,女 15 例,年龄 34 ~ 82 (59.44  $\pm$  11.15) 岁。肝硬化组,男 18 例,女 12 例,年龄 34 ~ 78 (58.27  $\pm$  10.39) 岁。肝炎组,男 19 例,女 11 例,年龄 30 ~ 74 (56.97  $\pm$  11.49) 岁。健康对照组,男 21 例,女 19 例,年龄 31 ~ 84 (57.12  $\pm$  12.12) 岁。4 组研究对象在年龄、性别等一般临床因素上的差异均无统计学意义,具有可比性。

**1.2 研究方法** 4 组研究对象使用促凝管于清晨空腹抽取肘静脉血 3 ml,3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,–80℃ 冰箱保存。GP73 测定采用 ELISA 方法,试剂盒购自北京热景生物技术有限公司; HSP90 $\alpha$  测定采用 ELISA 方法,试剂盒购自烟台普罗吉生物科技发展有限公司。

检测 4 组血清 GP73 和 HSP90 $\alpha$  水平并比较其差异;分析单独检测 GP73、HSP90 $\alpha$  以及联合检测对 AFP 低浓度 PHC 患者诊断的灵敏度、特异度和准确度差异,探讨其在 AFP 低浓度 PHC 诊断中的应用价值。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 16.0 统计学软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较用  $t$  检验,计数资料比较用  $\chi^2$  检验。ROC 曲线评价 GP73 和 HSP90 $\alpha$  对 PHC 诊断的灵敏度、特异性、准确率。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组血清 GP73 和 HSP90 $\alpha$  检测结果比较** 各组血清 GP73 表达水平比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),其中 PHC 组高于肝硬化组、肝炎组和健康对照组 ( $P < 0.01$ ),肝硬化组、肝炎组高于健康对照组 ( $P < 0.05$ ); 各组血清 HSP90 $\alpha$  表达水平比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),其中 PHC 组高于肝硬化组、肝炎组和健康对照组 ( $P < 0.01$ ),肝硬化组高于健康对照组 ( $P < 0.01$ ),肝炎组与健康对

照组比较,差异无统计学意义。见表 1。

表 1 各组血清 GP73 和 HSP90 $\alpha$  表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	GP73 (ng/ml)	HSP90 $\alpha$ (ng/ml)
PHC	50	131.77 $\pm$ 47.54 <sup>#</sup>	153.37 $\pm$ 60.90 <sup>#</sup>
肝硬化	30	87.01 $\pm$ 25.11 <sup>* #</sup>	76.21 $\pm$ 16.55 <sup>* #</sup>
肝炎	30	73.03 $\pm$ 26.94 <sup>* #</sup>	60.99 $\pm$ 15.48 <sup>*</sup>
健康对照	40	57.22 $\pm$ 25.08 <sup>*</sup>	54.81 $\pm$ 12.07 <sup>*</sup>

与 PHC 组比较: <sup>\*</sup>  $P < 0.01$ ; 与健康对照组比较: <sup>#</sup>  $P < 0.05$

**2.2 血清 GP73 和 HSP90 $\alpha$  在 PHC 组中与淋巴结转移、门脉侵犯和肿瘤大小之间的关系** PHC 组患者有淋巴结转移和门脉侵犯 22 例,无淋巴结转移和门脉侵犯 28 例,比较两组间血清 GP73 和 HSP90 $\alpha$ , 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。PHC 组患者肿瘤大小  $\geq 5\text{cm}$  有 29 例,肿瘤大小  $< 5\text{cm}$  有 21 例,比较两组间血清 GP73 和 HSP90 $\alpha$ , 差异无统计学意义。见表 2。

表 2 血清 GP73 和 HSP90 $\alpha$  在 PHC 组中与淋巴结转移、门脉侵犯和肿瘤大小之间的关系

临床指标	<i>n</i>	GP73 (ng/ml)	HSP90 $\alpha$ (ng/ml)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
有无淋巴结转移和门脉侵犯					$< 0.05$
有	22	163.34 $\pm$ 39.14	176.63 $\pm$ 59.59	$t_1 = 5.124$	
无	28	106.96 $\pm$ 38.20	129.15 $\pm$ 50.07	$t_2 = 3.061$	
肿瘤大小					$> 0.05$
$\geq 5\text{ cm}$	29	132.64 $\pm$ 47.81	159.78 $\pm$ 63.81	$t_1 = 0.151$	
$< 5\text{ cm}$	21	130.56 $\pm$ 48.32	145.01 $\pm$ 56.38	$t_2 = 0.848$	

$t_1$ : 与无淋巴结转移和门脉侵犯、肿瘤大小  $< 5\text{ cm}$  的 GP73 相比;  $t_2$ : 与无淋巴结转移和门脉侵犯、肿瘤大小  $< 5\text{ cm}$  的 HSP90 $\alpha$  相比

**2.3 通过 ROC 曲线分析血清 GP73 和 HSP90 $\alpha$  单独检测对 PHC 的诊断效果** 绘制 ROC 曲线,分析血清 GP73 和 HSP90 $\alpha$  单独用于诊断 PHC 的效果,并确定最佳临界值。通过 ROC 曲线分析,血清 GP73 和 HSP90 $\alpha$  曲线下面积分别为 0.873 (95% CI: 0.818 ~ 0.928) 和 0.965 (95% CI: 0.938 ~ 0.992),  $P$  均  $< 0.001$ 。根据约登指数最大的原则,血清 GP73 和 HSP90 $\alpha$  用于鉴别诊断 PHC 的最佳临界值分别是 87.46、90.76 ng/ml。见图 1。

**2.4 血清 GP73 和 HSP90 $\alpha$  单独检测和联合检测对 PHC 诊断的应用价值** PHC 患者中,GP73 阳性 39 例,阳性率 78.0%; 肝硬化患者中阳性 13 例,阳性率 43.3%; 肝炎患者中阳性 7 例,阳性率 23.3%; 健康对照组中阳性 3 例,阳性率 7.5%。PHC 患者中 GP73 阳性率高于肝硬化组、肝炎组和健康对照组,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 9.905, 22.929, 44.377$ ,

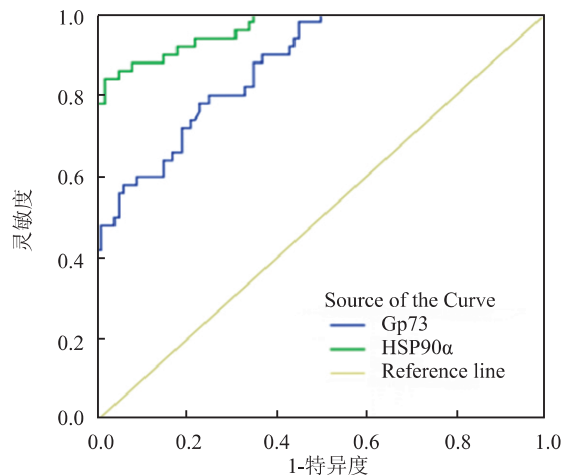


图1 PHC患者中GP73、HSP90α的ROC曲线

$P = 0.002, 0.000, 0.000$ )。而肝炎组的阳性率与健康对照组的差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.510, P = 0.061$ )。

PHC患者中,HSP90α阳性42例,阳性率84.0%;肝硬化患者中阳性4例,阳性率13.3%;肝炎患者中阳性1例,阳性率3.3%;健康对照组中无阳性,阳性率0.0%。PHC患者中HSP90α阳性率高于肝硬化组、肝炎组和健康对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 38.315, 49.079, 63.000, P = 0.000$ )。而肝炎组的阳性率与健康对照组的差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.353, P = 0.245$ )。见表3。

表3 各组血清GP73和HSP90α阳性率的比较(%)

组别	n	GP73 阳性率	HSP90α 阳性率
PHC	50	78.0 <sup>#</sup>	84.0 <sup>#</sup>
肝硬化	30	43.3 <sup>* #</sup>	13.3 <sup>* #</sup>
肝炎	30	23.3 <sup>*</sup>	3.3 <sup>*</sup>
健康对照	40	7.5 <sup>*</sup>	0.0 <sup>*</sup>

与PHC组比较: \*  $P < 0.01$ ; 与健康对照组比较: #  $P < 0.05$

联合检测中,50例PHC患者中GP73阳性的患者有39例,HSP90α阳性的患者有42例,两项指标均阳性的患者有34例,GP73阳性而HSP90α阴性的患者有5例,HSP90α阳性而GP73阴性的患者有8例,两项指标均阴性的患者有3例。GP73和HSP90α平行试验(GP73/HSP90α)的灵敏度最高,达到94.0%;GP73和HSP90α系列试验(GP73+HSP90α)的特异度最高,达到96.0%。见表4。

### 3 讨论

PHC的发生主要是慢性乙型、丙型肝炎病毒感染

表4 血清GP73和HSP90α单独检测和联合检测对

PHC诊断的应用价值

检测方法	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)
GP73	78.0	77.0	77.3
HSP90α	84.0	95.0	91.3
GP73 + HSP90α	68.0	96.0	86.7
GP73 / HSP90α	94.0	76.0	82.0

染、受黄曲霉菌污染的食品、大量饮酒、肥胖、吸烟和2型糖尿病等危险因素作用的结果<sup>[4]</sup>。我国是全球PHC发病率最高的国家,其进展快、恶性程度高、早期症状不明显,发现时已是中晚期,预后差,故早期发现PHC具有重要意义。目前,AFP是临床上应用最多的PHC血清肿瘤标志物,但其敏感度和特异度不高,对AFP低浓度PHC易漏诊,使其临床应用价值受限。GP73和HSP90α是两种新型PHC血清肿瘤标志物。GP73是整合在高尔基体上的跨膜糖蛋白,仅在肝胆管上皮细胞中表达,而在肝细胞中表达水平极低。Zhou et al<sup>[5]</sup>通过荟萃分析显示,GP73在诊断PHC的灵敏度和特异度上可以与AFP相媲美,可作为一项独立的血清肿瘤标志物。Shi et al<sup>[6]</sup>通过对GP73蛋白、mRNA检测分析发现,GP73诊断疗效优于AFP。Zhang et al<sup>[7]</sup>研究发现,AFP阴性PHC患者血清GP73表达水平有不同程度的升高,GP73可作为在AFP阴性PHC中的新型肿瘤标志物。HSP90α是一种具有多功能的分子伴侣,其广泛参与细胞信号转导、激素应答以及转录调控等生理活动,维持着细胞正常的生理功能,在肿瘤细胞中呈活跃状态,在正常细胞中呈静默状态<sup>[8]</sup>。研究<sup>[9]</sup>表明,HSP90α可分泌到胞外,与HSP70等形成复合物,在肝癌细胞转移、侵袭和微血管浸润中起关键作用。Wang et al<sup>[10]</sup>通过使用HSP90α抗体或其抑制剂可抑制HSP90α的过表达,对肝癌细胞的增殖和分裂起阻碍作用,为PHC的靶向治疗提供理论基础。

本文主要通过对50例AFP低浓度PHC患者的GP73和HSP90α的血清水平进行检测分析,探讨其在AFP低浓度PHC诊断中的应用价值。结果显示,在AFP低浓度PHC患者中,血清GP73和HSP90α含量以及阳性检出率显著高于肝硬化、肝炎、健康对照者,差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.01$ )。因此,可将GP73和HSP90α作为临床诊断AFP低浓度PHC的有效肿瘤标志物。本研究显示有淋巴结转移和门脉侵犯的AFP低浓度PHC患者血清GP73和HSP90α含量高于无淋巴结转移和门脉侵

犯的PHC患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。因此,也可将GP73和HSP90 $\alpha$ 用于判断PHC患者有无淋巴结转移和门脉侵犯的依据。

本研究结果表明,GP73和HSP90 $\alpha$ 联合检测可提高对AFP低浓度PHC诊断的灵敏度和特异度。GP73或HSP90 $\alpha$ (GP73/HSP90 $\alpha$ )任一阳性诊断AFP低浓度PHC的灵敏度最高,达到94.0%,可作为排除PHC的指标。而GP73和HSP90 $\alpha$ (GP73+HSP90 $\alpha$ )同时阳性诊断AFP低浓度PHC的特异度最高,达到96.0%,联合检测可用于确诊PHC。

### 参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] 赵运胜, 廖飞, 李洪臣, 等. GP73和AFP-L3在甲胎蛋白低浓度肝癌诊断中的临床意义 [J]. *重庆医科大学学报*, 2014, 39(1): 22-5.
- [4] McGlynn K A, Petrick J L, London W T. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability [J]. *Clin Liver Dis*, 2015, 19(2): 223-38.
- [5] Zhou Y, Yin X, Ying J, et al. Golgi protein 73 versus alpha-fetoprotein as a biomarker for hepatocellular carcinoma: a diagnostic meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 17.
- [6] Shi Y, Chen J, Li L, et al. A study of diagnostic value of golgi protein GP73 and its genetic assay in primary hepatic carcinoma [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2011, 10(3): 287-94.
- [7] Zhang Z, Zhang Y, Wang Y, et al. Alpha-fetoprotein-L3 and golgi protein 73 may serve as candidate biomarkers for diagnosing alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotargets Ther*, 2015, 9: 123-9.
- [8] 周嘉敏, 王鲁. 热休克蛋白27与原发性肝癌的研究进展 [J]. *肝脏*, 2012, 17(4): 275-7.
- [9] 李卫华, 陈广原, 余湘文, 等. 热休克蛋白90 $\alpha$ 在人类肝癌细胞外的表达及其对侵袭、迁移能力的影响 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2014, 26(5): 289-93.
- [10] Wang W, Zimmerman G, Huang X, et al. Aberrant notch signaling in the bone marrow microenvironment of acute lymphoid leukemia suppresses osteoblast-mediated support of hematopoietic niche function [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(6): 1641-52.

## Values of GP73 and HSP90 $\alpha$ in the diagnosis of primary hepatic carcinoma with low concentration of alpha-fetoprotein

Ding Huayang, Wang Xingyu, Liu Xueqian, et al

(The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

**Abstract Objective** To explore the value of golgi protein 73 (GP73) and heat shock protein 90 $\alpha$  (HSP90 $\alpha$ ) in the diagnosis of primary hepatic cancer (PHC) with low levels of alpha-fetoprotein (AFP). **Methods** ELISA was used to analyze the serum levels of GP73 and HSP90 $\alpha$  in 50 cases of PHC with low levels of AFP, 30 cases of liver cirrhosis, 30 cases of hepatitis, 40 cases of healthy controls. Serum levels of GP73 and HSP90 $\alpha$  among groups were compared. **Results** The serum levels and positive detection rates of GP73 and HSP90 $\alpha$  were significantly higher in PHC group with low levels of AFP than those in the group of liver cirrhosis, hepatitis and healthy controls, and the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). Serum levels of GP73 and HSP90 $\alpha$  in PHC patients with low levels of AFP with lymph node metastasis and portal vein invasion were significantly higher than those in PHC patients without lymph node metastasis and portal vein invasion, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Sensitivity, specificity and accuracy rates in the diagnosis of PHC with low levels of AFP by GP73 alone were 78.0%, 77.0%, 77.3% respectively, while those via HSP90 $\alpha$  alone were 84.0%, 95.0% and 91.3% correspondingly. In the combined detection, the highest sensitivity of GP73 or HSP90 $\alpha$  positive diagnosis was 94.0% and the highest specificity of GP73 and HSP90 $\alpha$  positive diagnosis was 96.0%. **Conclusion** Both Serum levels of GP73 and HSP90 $\alpha$  can be used as effective tumor biomarkers in the diagnosis of PHC with low levels of AFP and their combination significantly improves diagnostic accuracy with a higher sensitivity.

**Key words** primary hepatic carcinoma; golgi protein 73; heat shock protein 90 $\alpha$ ; alpha-fetoprotein