

舌下络脉与肝癌患者甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体 3、高尔基体蛋白 73 的相关性研究

赵洁 盖国忠

【摘要】 目的 了解甲胎蛋白(AFP)、甲胎蛋白异质体 3(AFP-L3)、高尔基体蛋白(GP73)及舌下络脉评分在原发性肝癌(hepatocellular carcinoma,HCC)诊断中的价值,探讨中西医结合方法在 HCC 预警与早期诊断中的应用。**方法** 慢性乙型肝炎 34 例、乙肝后肝硬化 65 例、原发性肝癌 71 例及健康对照者 6 例,分别进行血清 AFP、AFP-L3 及 GP73 检测及舌下络脉评分,采用 logistic 回归分析探讨四者间的相互关系。**结果** 原发性肝癌患者舌下络脉评分高于非 HCC 各组(即慢性肝炎组、肝硬化组);舌下络脉有别于 AFP、AFP-L3、GP73 的诊断 HCC 的指标;AFP 联合 GP73、舌下络脉联合诊断的意义优于三者独立检测、两两联合检测。**结论** (1)舌下络脉是 HCC 诊断的独立危险因素。(2)AFP 联合 GP73、舌下络脉检测简便、廉价、有效,适用于基层进行高危人群的筛查,实现 HCC 的早期诊断。

【关键词】 舌下络脉; 原发性肝癌; 甲胎蛋白; 甲胎蛋白异质体 3; 高尔基体蛋白

【中图分类号】 R735.7 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.04.008

Research of the correlation of sublingual vein with AFP, AFP-L3 and GP73 in patients with hepatocellular carcinoma ZHAO Jie, GAI Guo-zhong. Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Tianjin Infectious Disease Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: GAI Guo-zhong, E-mail: gaigzh@126.com

【Abstract】 Objective To know the value of alpha-fetoprotein (AFP), alpha fetoprotein heterogeneity3 (AFP-L3), the Golgi protein (GP73) and sublingual venae score in the diagnosis of HCC, and to discuss the application of the combination of Chinese and Western medicine method in the warning and early diagnosis of HCC. **Methods** 34 patients with chronic hepatitis B, 65 with liver cirrhosis after hepatitis B, 71 with primary liver cancer and 6 healthy subjects as the control group, test the serum AFP, AFP-L3, GP73 and sublingual venation score, then explore the relationship between the four index using the logistic regression analysis. **Results** The score of sublingual venae in patients with primary liver cancer (Hepatocellular Carcinoma, HCC) is higher than that in the non HCC groups (i.e., chronic hepatitis, liver cirrhosis group); the sublingual venae score is a different index to AFP, AFP-L3, GP73 in the diagnosis of HCC; AFP combined with GP73, and the sublingual venae score in the diagnosis is better than the other three independent, or the two-two joint detection. **Conclusion** (1) sublingual venae is an independent risk factor for the HCC diagnosis. (2) AFP combined with GP73 and sublingual venae is a simple, cheap, and effective detective method, which is more applicable to the high-risk population in the rural area to realize the early diagnosis of HCC.

【Key words】 Sublingual vein; HCC; AFP; AFP-L3; GP73

基金项目:财政部、国家中医药管理局 2009 年中医药行业科研专项(200907001-1)

作者单位:300192 天津市传染病医院中西医结合科(赵洁);中国中医科学院中医临床基础医学研究所(盖国忠)

作者简介:赵洁(1971-),硕士,副主任医师。研究方向:中西医结合肝病的诊断及治疗。E-mail:jennifer.zhao@126.com

通讯作者:盖国忠(1962-),博士,主任医师,教授,博士生导师。研究方向:慢病的中医药防治研究。E-mail:gaigzh@126.com

文献标引格式:

赵洁,盖国忠.舌下络脉与肝癌患者甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体 3、高尔基体蛋白 73 的相关性研究[J].环球中医药,2012,5(4):263-266.

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上发病率最高的恶性肿瘤之一,占每年新发恶性肿瘤的4%,且在世界范围内发病率逐年上升^[1]。虽然外科手术切除仍然是治疗 HCC 最为有效的方法,但是大多数患者就诊时已丧失外科手术的时机。研究表明从 AFP 升高到亚临床 HCC 成立需 10 个月左右,提示早期诊断完全可能^[2]。目前,多种肿瘤标志物联合使用以提高诊断的灵敏度和特异度,已成为肿瘤诊断研究的趋势。本研究选择甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、甲胎蛋白异质体(α -fetoprotein heterogeneity3, AFP-L3)、高尔基体(Golgi protein-73, GP73)及舌下络脉等指标进行观察^[3-5],总结其对 HCC 的早期诊断的价值及相关影响。

1 对象与方法

1.1 临床资料

所有病例均为天津市传染病医院 2008 年 10 月至 2010 年 11 月期间住院或门诊患者,共计 170 人,并同期选择天津市传染病医院职工身体健康者 6 人作为健康对照。检测对象中,男性 120 例,女性 56 例,年龄在 20~80 岁之间,平均年龄(48.3±15.5)岁。慢性肝炎、肝硬化及 HCC 各组均已接受常规及对症治疗。所有检测对象分成 4 组,其中正常对照组 6 例;慢性乙型病毒性肝炎(以下简称慢性肝炎)组 34 例;乙型病毒性肝炎后肝硬化(以下简称肝硬化)组 65 例;HCC 组 71 例。各组间年龄及性别构成比无统计学差异,具有可比性($P>0.05$)。

1.2 观察内容

1.2.1 舌下络脉 舌下络脉的主干和分支形态、走行、宽径、长度、色泽及舌腹面细络有无充血、怒张、瘀血斑点、瘀血丝等。

1.2.2 血清标本 检测对象清晨空腹以一次性标准采血管抽取静脉血 5 ml,迅速分离(3000 转/分;1.5 分)血清,-20℃以下速冻贮存(贮存时间不超过三个月),备测。其中 AFP、AFP-L3 采用电化学发光法(ECLIA)检测;GP73 采用酶联免疫法(ELISA)检测。

1.3 辨证及舌下络脉评分标准

1.3.1 舌下络脉评分标准 参考《中医基础—肿瘤诊断之中医四诊》中舌脉的评分标准。

1.3.2 血清各指标判定标准 AFP 结果判断的参考范围:非肝癌(阴性)<200 ng/ml;肝癌(阳性)≥200 ng/ml。AFP-L3 结果判定标准:阳性为 AFP-L3

占总甲胎蛋白(AFP)比率≥10%;阴性为 AFP-L3 占总甲胎蛋白(AFP)比率<10%。GP73 结果判断的参考范围:非肝癌(阴性)<150 ng/ml;肝癌(阳性)≥150 ng/ml。

1.4 统计学方法

各检测对象的证型、舌下络脉评分及分级均以统计学软件 SPSS 11.5 进行统计学分析,多个独立样本比较采用秩和检验;HCC 诊断与多因素关系研究采用 logistic 回归分析。 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 舌下络脉研究结果

观察 176 例检测对象的舌下脉络得出评分后,按评分进行分级(0 分为 1 级,1~5 分为 2 级,6~9 分为 3 级,≥10 分为 4 级),所得结果见表 1。分级后进行多个独立样本秩和检验,组内有显著差异($P<0.05$),组间两两比较亦有显著差异($P<0.05$)。HCC 组舌下脉络积分较非 HCC 组有显著差异($P<0.05$)。

表 1 HCC、肝硬化、肝炎及正常对照组的舌下络脉分布[例(%)]

组别(例数)	舌下络脉分级			
	1 级	2 级	3 级	4 级
HCC(n=71)	23(13.07)	10(5.68)	6(3.41)	32(18.18)
肝硬化(n=65)	33(18.75)	16(9.09)	5(2.84)	11(6.25)
肝炎(n=34)	29(16.48)	4(2.27)	1(0.57)	0(0.00)
正常对照(n=6)	6(3.41)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
合计	91(51.70)	30(17.05)	12(6.82)	43(24.43)

注: $H_c=42.921, P=0.000$;HCC 组与非 HCC 组比较, $H_c=1946.000, P=0.000$

2.2 AFP、AFP-L3、GP73 对舌下络脉评分的影响

2.2.1 不同 AFP、AFP-L3 水平舌下络脉评分的差异 当分别以 AFP≥200 ng/ml、AFP-L3(%)≥10%作为阳性判断标准时,全体检测对象的舌下络脉评分在 AFP 阳性者和 AFP 阴性者间无显著差异($P>0.05$);其在 AFP-L3 阳性者和 AFP-L3 阴性者间仍无显著差异($P>0.05$)。见表 2。

2.2.2 GP73 检测对舌下络脉评分的影响 全体检测对象的 GP73 检测结果与舌下络脉评分经秩相关(Spearman's 等级相关)分析,两项指标间无相关性($P>0.05$)。见表 3。

表 2 不同 AFP、AFP-L3 水平舌下络脉评分

观察指标	舌下络脉等级			
	1 级	2 级	3 级	4 级
AFP				
≥200 ng/ml	2	3	8	6
<200 ng/ml	56	47	35	19
AFP-L3 (%)				
≥10%	1	4	7	5
<10%	54	49	38	18

注: AFP 两组间比较, $P=0.141$; AFP-L3 两组间比较, $P=0.084$

表 3 GP73 与舌下络脉评分的 Spearman's 等级相关分析

Spearman's rho	舌脉评分	GP73
舌脉评分	1.000	0.135 ^a
GP73	0.135 ^a	1.000

注: ^a $P=0.208$

2.3 HCC 诊断与 AFP、AFP-L3、GP73 及舌下络脉关系的 logistic 回归分析

以 AFP、AFP-L3、GP73 检测结果及舌下络脉评分为自变量^a, 以是否诊断 HCC 为结果变量^b; 以 0.05 为选入变量的显著性水准, 0.10 为剔除变量的显著性水准; 采用向前逐步引入法 logistic 回归分析。结果显示引入回归方程的变量有 3 个, 分别是 AFP、GP73 和舌下络脉。按其对 HCC 诊断的影响大小依次为 GP73、舌下络脉、AFP, 各变量均是 HCC 诊断的危险因素。

建立的 logistic 回归模型如下:

$$P = \frac{\exp(-2.857 + 0.006 \times \text{AFP} + 0.244 \times \text{GP73}^c + 0.124 \times \text{舌脉评分})}{1 + \exp(-2.857 + 0.006 \times \text{AFP} + 0.244 \times \text{GP73}^d + 0.124 \times \text{舌脉评分})}$$

(注: a AFP、GP73、舌下络脉评分均引用检测值, GP73 经对数转换后符合正态分布; b 结果变量赋值: 诊断赋值为“1”; 排除赋值为“0”; c GP73 需取自然对数; d GP73 需取自然对数。)

AFP、GP73、舌下络脉三因素联合检测诊断 HCC 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 最大, 为 0.845 ($P=0.000$); 明显超过其中任意 1 项单独检测 (AFP: 0.727; GP73: 0.675; 舌下络脉: 0.730) 或其中 2 项联合检测 (AFP+GP73: 0.804; AFP+舌下络脉: 0.805; GP73+舌下络脉: 0.771) 的 ROC 曲线下面积 (AUC)。见图 1。

3 讨论

HCC 是常见的恶性肿瘤之一, 其手术切除率低, 总体预后差。目前临床上多采用 AFP 结合影像学技

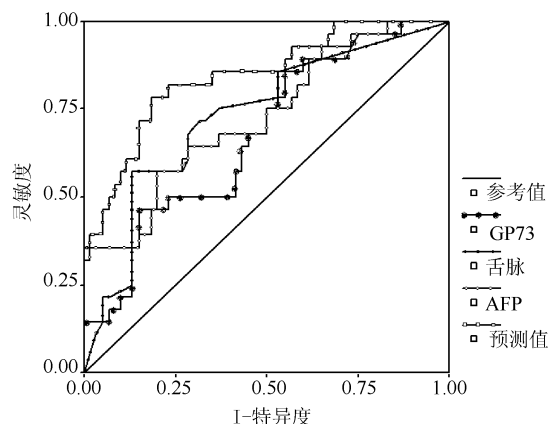


图 1 AFP、GP73、舌下络脉分别检测及 3 因素联合检测诊断 HCC 的 ROC 曲线

术如超声、CT、MRI 等对 HCC 患者进行早期诊断, 结果不尽人意。主要原因是虽然 AFP 测定在筛选 HCC 患者时起着重要作用, 但由于常用的血清浓度 200 ~ 300 ng/ml, 参考值范围假阳性率和假阴性率均较高, 使得 AFP 在区分 HCC 和良性肝脏疾病时具有局限性。因此, 以血清 AFP 作为 HCC 的筛查指标已经受到了质疑, 寻找新的 HCC 标记物已经成为 HCC 研究领域的热点。

近年来, 随着基因技术、蛋白质组学、肿瘤免疫学等的飞速发展, 一些潜在的新的肿瘤标记物被发现, 其中 AFP-L3、DCP、TGFβ1、VEGF、GGTII 和 GP73 等在 HCC 患者血清中的高表达受到了广大医学工作者的极大关注。尽管这些标记物并非 HCC 所特有, 但在用于筛查肝硬化等特定人群、诊断 HCC 时都具有较高的敏感性和特异性, 有望与血清 AFP 检测结果相互补充, 作为 HCC 的复合标记物, 提高 HCC 的诊断水平。这些新的标志物检测方法不同, 对标本要求各异, 检测成本相差很多, 经过大量查阅文献和调查了解, 笔者发现 GP73、AFP-L3 检测分别具有较高的诊断敏感度和特异度, 且检测方法简单, 检测成本不高, 便于临床推广。

同时, 笔者也注意到中医学在 HCC 早期诊断方面的优势。中医学早已有关于癌病的相关记载, 如癥瘕、积聚、岩等。清·沈金鳌在《杂病源流犀烛》提出: “积聚微痕疝癖虽不一, 但可总称为积, 因积是停蓄之总称。”《医林改错》中说: “肚腹结块者, 必有形之血所致。”癌病机理的研究中, 血瘀学说被诸多学者所认可, 但由于标准及量化问题, 尚无突破性进展。大量临床及实验研究表明, 舌下络脉与血瘀证关系密切, 且舌下络脉诊法对慢性严重肝病的病情与预后判断

具有价值,可作为辨证、用药和预后判断的辅助指标^[6-8]。本实验也证实舌下络脉异常情况在 HCC 组与非 HCC 组间有显著差异,故选取舌下络脉作为血瘀证的代表性体征,对其进行评分及分级,比较 HCC 患者与非 HCC 患者间的差异。

本研究结果显示 HCC 患者舌下络脉评分明显升高,与非 HCC 患者间差异显著,且是一个有别于 AFP、AFP-L3、GP73 的独立指标。将四个指标进行 logistic 回归分析,发现 AFP、GP73 水平及舌下络脉评分被引入方程,再行 ROC 曲线分析发现 AFP、GP73、舌下络脉三者联合对 HCC 的预警与早期诊断意义大于三者独立和两两联合检测。这提示 GP73 检测及舌下络脉评分可作为 AFP 的有力补充,因其检测便捷易行、容易掌握、价格适中,适用于 HCC 高危人群的预警和 HCC 的早期筛查。

参 考 文 献

- [1] 姚光弼. 临床肝脏病学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2004: 621-638.
- [2] 王宝恩,张定凤. 现代肝脏病学[M]. 北京:科学出版社,2003: 851-885.
- [3] Kladney RD, Cui X, Bulla GA, et al. Expression of GP73, a resident Golgi memberane protein, in viral and nonviral liver disease[J]. Hepatology, 2002, 35(6): 1431-1440.
- [4] Block TM, Comunale MA, Lowman M, et al. Use of targeted glycoproteins to identify glycoproteins that correlated with liver cancer in woodchucks and humans[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(3): 779-784.
- [5] Jorge A, Marrero, Patrick P, et al. Gp73, a resident Glogi glycol protein, is a novel serum marker for heaptocellular carcinoma[J]. J Hepatology, 2005, 43(6): 1007-1012.
- [6] 刘庆,岳小强,侯凤刚,等. 血瘀证与肝癌关系浅析——附 1010 篇(本)相关文献分析[J]. 山东中医药大学学报, 2003, 27(2): 92-94.
- [7] 刘庆,岳小强,邓伟哲,等. 应用舌诊综合信息分析系统对原发性肝癌舌质颜色的定量分析[J]. 中西医结合学报, 2003, 1(3): 180-183.
- [8] 高静东,岳小强,刘庆,等. 原发性肝癌患者舌下络脉特征的聚类研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2007, 31(5): 567-568.

(收稿日期:2012-02-13)

(本文编辑:秦楠)

不同产地金樱子根、茎、果中多糖含量的比较研究

谭宏韬

【摘要】 目的 通过测定 4 个不同产地的金樱子根、茎、果中多糖含量,初步探讨金樱子的根和茎是否能在一定程度上代替果实入药,为进一步解决金樱子药材资源匮乏问题提供科学依据。**方法** 采用紫外分光光度法对不同产地的金樱子中根、茎、果多糖含量进行测定。**结果** 4 个产地金樱子根、茎的多糖含量都比果实的多糖含量低,且差异具有统计学意义。**结论** 金樱子根和茎不能代替果实入药。

【关键词】 金樱子根; 金樱子茎; 金樱子果; 金樱子多糖; 不同产地; 紫外-可见分光光度法; 标准曲线; 多糖含量

【中图分类号】 R284.2 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.04.009

Comparison on the content of polysaccharide in different parts of *Rosae Laevigatae* Michx. from various sources TAN Hong-tao. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China
Corresponding author: TAN Hong-tao, E-mail: tht04@yahoo.cn

【Abstract】 Objective To determine the content of polysaccharide of different parts in *Rosae Laevigatae* Michx. from various sources, investigate that if it is possible that radix or stem can instead of

作者单位:510405 广州中医药大学

作者简介:谭宏韬(1987-), 2010 级在读硕士研究生。研究方向:中医药治疗内分泌疾病。E-mail: tht04@yahoo.cn

文献标引格式:

赵洁, 盖国忠. 舌下络脉与肝癌患者甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体 3、高尔基体蛋白 73 的相关性研究[J]. 环球中医药, 2012, 5(4): 263-266.