

# GPC-3 联合 CK-19 免疫组化检测在肝细胞癌诊断及鉴别诊断中的应用

刘冰<sup>1</sup>, 杨帅<sup>1</sup>, 费锡斌<sup>1</sup>, 宋健<sup>2</sup>

(1.天津市宝坻区人民医院生化科, 天津 301800;

2.天津市中心妇产科医院免疫科, 天津 301800)

**摘要:**目的 研究磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(GPC-3)联合细胞角蛋白-19(CK-19)免疫组化检测在肝细胞癌诊断及鉴别诊断中的应用价值。方法 选择 2017 年 1 月~2019 年 1 月我院通过肝穿刺或外科手术获取的肝癌标本 91 例。所有标本按照 GPC-3 及 CK-19 检测流程处理, 比较肝细胞癌(HCC)、肝内胆管细胞癌(ICC)及肝细胞癌合并肝内胆管细胞癌(CHC)标本中 GPC-3 及 CK-19 检测阳性率, 及不同分化程度 HCC 的 GPC-3 及 CK-19 阳性率。结果 HCC 与 CHC 中 GPC-3 阳性率高于 ICC, ICC 与 CHC 中 CK-19 阳性率高于 HCC, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 中、低分化的 HCC 标本中 GPC-3、CK-19 阳性率高于高分化 HCC, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 在肝细胞癌诊断及鉴别诊断中采取 GPC-3 联合 CK-19 免疫组化检测, 可有效检出 HCC, 并可与 CHC 及 ICC 进行区分, 在早期诊断中也具有一定应用价值。

**关键词:**肝细胞癌; 磷脂酰肌醇蛋白多糖-3; 细胞角蛋白-19

**中图分类号:** R735.7

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1006-1959.2019.23.054

**文章编号:** 1006-1959(2019)23-0169-02

## Application of GPC-3 Combined with CK-19 Immunohistochemical Detection in Diagnosis and Differential Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma

LIU Bing<sup>1</sup>, YANG Shuai<sup>1</sup>, FEI Xi-bin<sup>1</sup>, SONG Jian<sup>2</sup>

(1.Department of Biochemistry, Baodi District People's Hospital, Tianjin 301800, China;

2.Department of Immunology, Tianjin Central Hospital of Obstetrics and Gynecology, Tianjin 301800, China)

**Abstract:** Objective To study the application value of phosphatidylinositol-3 (GPC-3) combined with cytokeratin-19 (CK-19) immunohistochemistry in the diagnosis and differential diagnosis of hepatocellular carcinoma. Methods From January 2017 to January 2019, 91 cases of liver cancer specimens obtained by liver puncture or surgery in our hospital were selected. All specimens were processed according to the GPC-3 and CK-19 test procedures to compare hepatocellular carcinoma (HCC), Positive rate of GPC-3 and CK-19 in intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) and hepatocellular carcinoma combined with intrahepatic cholangiocarcinoma (CHC) specimens, and the positive rate of GPC-3 and CK-19 of different degrees of differentiation HCC. Results The positive rate of GPC-3 and CK-19 in HCC and CHC was higher than that in ICC, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The positive rate of GPC-3 in medium and poorly differentiated HCC specimens was higher than that in well differentiated HCC. The positive rate of CK-19 in medium and poorly differentiated HCC specimens was higher than that in well differentiated HCC, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Conclusion GPC-3 combined with CK-19 immunohistochemistry in the diagnosis and differential diagnosis of hepatocellular carcinoma can effectively detect HCC and distinguish it from CHC and ICC, and it has certain application value in early diagnosis.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma; Phosphatidylinositol-3; Cytokeratin-19

肝癌(liver cancer)是临床较常见的恶性肿瘤之一, 根据形态学及细胞遗传学, 可分为肝细胞癌(HCC)、肝内胆管细胞癌(ICC)及肝细胞癌合并肝内胆管细胞癌(CHC)<sup>[1]</sup>。甲胎蛋白(AFP)检测在肝癌诊断中应用较为广泛, 但敏感性和特异性较低, 常导致假阴性、假阳性的诊断结果。因此, 选用其他可有效检出肝细胞的手段非常重要<sup>[2]</sup>。本研究采取磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(GPC-3)联合细胞角蛋白-19(CK-19)免疫组检测诊断 HCC, 探究此法在 HCC 诊断及鉴别诊断中的应用价值, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2017 年 1 月~2019 年 1 月天津市宝坻区人民医院通过肝穿刺或外科手术获取的肝癌标本 91 例, 其中 HCC 64 例, ICC 19 例, CHC 8

例; 高分化 19 例(HCC 16 例、ICC 2 例、CHC 1 例), 中分化 55 例(HCC 38 例、ICC 12 例、CHC 5 例), 低分化 17 例(HCC 13 例、ICC 3 例、CHC 1 例), 所有标本均符合免疫组化检测要求。

**1.2 方法** GPC-3: 采用 EnVision 两步法检测, 标本切片均经烤片及脱蜡, 逐级乙醇从高到低至入水, 再放进过 3%氧化氢溶液中浸泡 5 min 后去除, 使用磷酸盐缓冲液(PBS)浸 3 次, 5 min/次, 将标本放进柠檬酸缓冲液(pH:6)行高温高压修复, 在高压锅喷气后再加热 2 min, 继而改中火 2 min, 关火焖 10 min, 取出入冷水使温度降至 37℃, 再用 PBS 重复上述操作, 完毕后加入 GPC-3 一抗(鼠抗人单克隆抗体), 留置在 4℃冰箱中经一夜, 再用 PBS 重复上述操作, DAB 显色, PBS 终止染色, 乙醇从低到高浓度逐级行脱水入二甲苯, 最后封片。CK-19: 高温高压修复后, 在 37℃行胃酶消化, 时间为 1 min, 再加入 GPC-3 一抗(鼠抗人单克隆抗体), 其余步骤同 GPC-3。

**1.3 评价指标** GPC-3: 呈细胞质或细胞质表达, 阳

作者简介: 刘冰(1989.10-), 男, 天津人, 本科, 检验技师, 主要从事生物化学方面工作

通讯作者: 杨帅(1988.12-), 女, 天津人, 本科, 主管技师, 主要从事临床免疫学方面工作

性:黄色、棕黄色,以计数阳性细胞率作为评估其表达强度的标准,阴性:细胞阳性率<10%;阳性:细胞阳性率≥10%。**CK-19**:阳性:胆管上皮细胞质呈黄色、棕黄色,表达强度评估同**GPC-3**。以上述标准评估各类标本中**GPC-3**及**CK-19**检测阳性率(阳性检出数/检测总数),以及不同分化程度 HCC 的**GPC-3**及**CK-19**阳性率。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理,计数资料使用[n(%)]表示,采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三类标本 GPC-3 及 CK-19 检测阳性率比较**  
**GPC-3**主要在肝癌细胞膜、细胞质上着色,即在肝癌细胞上着色,但在正常胆管细胞及肝细胞上无着色,而在 ICC 标本中只发现**CK-19**在正常胆管细胞和癌细胞上着色,而在肝癌细胞上基本不着色,即 HCC 中**CK-19**显示为阴性。HCC 与 CHC 中**GPC-3**阳性率高于 ICC,ICC 与 CHC 中**CK-19**阳性率高于 HCC,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 三类标本 GPC-3 及 CK-19 检测阳性率[n(%)]

标本	n	GPC-3	CK-19
HCC	64	54(84.38) <sup>a</sup>	0
ICC	19	2(10.53)	18(94.74) <sup>b</sup>
CHC	8	8(100.00) <sup>a</sup>	8(100.00) <sup>b</sup>
$\chi^2$		42.402	101.05
P		0.000	0.000

注:与 ICC 比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 HCC 比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

**2.2 不同分化程度 HCC 的 GPC-3 及 CK-19 阳性率**  
中、低分化的 HCC 标本中**GPC-3**阳性率高于高分化 HCC,中、低分化的 HCC 标本中**CK-19**阳性率高于高分化 HCC,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 不同分化程度 HCC 的 GPC-3 及 CK-19 阳性率比较[n(%)]

分化程度	n	GPC-3	CK-19
低分化	13	11(84.62) <sup>a</sup>	4(30.77) <sup>a</sup>
中分化	38	33(86.84) <sup>a</sup>	15(39.47) <sup>a</sup>
高分化	16	6(37.50)	1(6.25)
$\chi^2$		13.972	7.174
P		0.001	0.028

注:与高分化比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

**2.3 GPC-3 联合 CK-19 鉴别 HCC、CHC 及 ICC**  
HCC:**GPC-3**阳性或阴性,**CK-19**阴性;ICC:**GPC-3**阴性,**CK-19**阳性;CHC:**GPC-3**阳性,**CK-19**阳性。以上述所得不同肝癌**GPC-3**、**CK-19**特点为鉴别标准,诊断 HCC 准确率为 93.75%(60/64),诊断 ICC 准确率为 89.47%(17/19),诊断 CHC 准确率为 87.50%(7/8)。

## 3 讨论

HCC、CHC 及 ICC 是较难区分的三种肝肿瘤,其中 HCC 最为常见。不同类型的肝癌,治疗方法及预后结局均有较大差异,故早期诊断及准确鉴别诊断其病理类型非常重要。**GPC-3**属于癌胚蛋白的一种,为肝癌标志物,可经糖基磷脂酰肌醇与细胞膜相连接,是影响细胞生长及分化的重要物质,其表达具有显著的器官组织及分化时相特异性<sup>[9]</sup>。且其在丙肝晚期患者中阳性率是 100%,而在良性肝病及健康者中表达接近 0,可作为诊断肝癌的重要指标<sup>[9]</sup>。

王娟等<sup>[9]</sup>研究显示,**CK-19**与**GPC-3**的表达可提高临床对 HCC、CHC 及 ICC 诊断的敏感性 & 特异性的结论。本研究结果显示,**GPC-3**主要在肝癌细胞膜、细胞质上着色,即在肝癌细胞上着色,但在正常胆管细胞及肝细胞上无着色,而在 ICC 标本中只发现**CK-19**在正常胆管细胞和癌细胞上着色,而在肝癌细胞上基本不着色,即 HCC 中**CK-19**显示为阴性。此外,HCC 标本的**GPC-3**阳性检出率超过 80%,而 HCC 标本的**CK-19**检测结果全部为阴性,但在 CHC 及 ICC 中阳性率超过 90%,表明 HCC 具有**CK-19**阴性而**GPC-3**多为阳性的特点,据此可将其与 CHC 及 ICC 进行区分。同时中、低分化的 HCC 标本中**GPC-3**阳性率高于高分化 HCC,中、低分化 HCC 标本中**CK-19**阳性率高于高分化 HCC,表明**CK-19**与**GPC-3**在中低分化 HCC 中阳性检出率均较高,且高于高分化 HCC,故**CK-19**与**GPC-3**在 HCC 早期诊断中具有一定价值,与既往研究结果一致。

综上所述,在肝细胞癌诊断及鉴别诊断中采取**GPC-3**联合**CK-19**免疫组化检测,可有效检出 HCC 并可与 CHC 及 ICC 进行区分,且在早期诊断中也具有一定应用价值。

## 参考文献:

- [1]温实,戴新武,黄丽娟,等.KR1B10 与 GPC-3 免疫组化检测对肝细胞肝癌的诊断价值[J].现代生物医学进展,2015,15(32):6263-6265.
- [2]刘冲,唐浩,邓霖,等.血清 miRNA-186,miRNA-30c 在肝细胞性癌中诊断价值的研究[J].现代检验医学杂志,2016,31(6):44-47.
- [3]周新刚,张亮,王鹏,等.Arginase-1 联合 Glypican-3 在肝细胞肝癌和非肝脏来源肿瘤鉴别诊断中的意义[J].临床与实验病理学杂志,2017,33(8):841-846.
- [4]晏文强,谢明水,刘杨.GP73、AFP-L3 与 GPC-3 联合检测在原发性肝癌诊断中的临床价值[J].中国实验诊断学,2015,19(10):1651-1654.
- [5]王娟,张曙光,孙颖,等.免疫组化检测 GPC-3 与 CK-19 在肝细胞癌诊断中的应用价值[J].临床和实验医学杂志,2017,16(14):50-53.

收稿日期:2019-9-4;修回日期:2019-9-11

编辑/冯清亮