短篇论著

文章编号:1000-5404(2012)21-2214-02

脑胶质瘤患者血清胶质纤维酸性蛋白浓度及临床价值

覃 川[1],杨秀江[1],晏 怡[2],谢 惠[1],张正保[1],张 彪[1],胡建刚[1],李柏成[1],胡铁戈[1] (402360 重庆,重庆市大足区人民医院神经外科[1];4000162 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经外科[2])

[摘要] **目的** 分析血清胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein,GFAP)在脑胶质瘤患者血清中的浓度及其临床意义。**方法** 选取2010年12月至2011年11月期间我科收治并接受手术治疗的脑胶质瘤患者40例[男性22例,女性18例,年龄31~68(45.32±8.34)岁];选择同期住院的40例非胶质瘤的颅内良性肿瘤患者[男性19例,女性21例,平均(44.32±5.24)岁];对照组为同期本院体检的40例健康人,无任何肿瘤病史、颅内病变和脑损伤病史[男性20例,女性20例,平均(43.26±6.52)岁]。用双抗体夹心一步法测定3组研究对象血清GFAP浓度,Kruskal-wallis H法比较GFAP在脑胶质瘤组、颅内非胶质来源脑肿瘤组和正常对照组中的血清浓度。并用ROC曲线分析GFAP的检验效能并确定其临界值。**结果** 脑胶质瘤、颅内非胶质来源脑肿瘤患者肿瘤切除术前血清GFAP浓度分别为(82.74±89.32)、(5.70±11.08) ng/L,正常对照组血清GFAP浓度为(4.31±4.51)ng/L,脑胶质瘤组显著高于其他两组($P<0.01$)。ROC曲线下面积为0.944,血清GFAP浓度>10.665 ng/L,可以此作为最佳阳性临界值用作脑胶质瘤的诊断。当GFAP浓度>10.665 ng/L,GFAP检测脑胶质瘤的灵敏度和特异度最佳,分别为72.5%和87.7%。术前患者的GFAP浓度的中位数±四分位间距(49.30±86.04)明显高于术后($P<0.01$)。**结论** GFAP在脑胶质瘤的诊断及临床转归预测中具有重要的临床意义。

[关键词] 胶质纤维酸性蛋白;肿瘤标志物;脑胶质瘤;临床价值
[中图法分类号] R446.11; R739.41 [文献标志码] A

脑胶质瘤是最常见的恶性颅内原发性肿瘤,目前其诊断主要依赖影像学检查[1-2]。即使是最先进的MRI检查也不能完全确诊,尤其是那些影像学表现不典型的病例。因此,寻找有效的血清标志物对于其早期诊断和治疗具有重要意义。研究[1]提示,胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)作为肿瘤标志物在胶质瘤的诊断中具有重要价值。本研究通过检测脑胶质瘤、颅内非胶质来源脑肿瘤及正常人血清GFAP浓度,分析脑胶质瘤患者经手术切除前后GFAP水平的变化,探讨血清GFAP在脑胶质瘤诊断及其转归预测中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2010年12月至2011年11月期间,于我科收治入院经细胞学或组织学确认并接受手术治疗的所有脑胶质瘤患者40例。男性22例,女性18例,年龄31~68(45.32±8.34)岁。其中毛细胞星形细胞瘤3例,弥漫性星形细胞瘤5例,室管膜瘤2例,少支胶质细胞瘤1例,混合性的少枝星形细胞瘤4例,胶质母细胞瘤7例,间变性星形细胞瘤8例,间变性少支星性细胞瘤7例,间变性室管膜瘤3例。选择同期住院的40例非胶质瘤的颅内良性肿瘤患者,其中垂体瘤13例,脑膜瘤11例,神经鞘瘤8例,中枢神经细胞瘤2例,胆脂瘤2例,海绵状血管瘤4例。该组男性19例,女性21例,年龄(44.32±5.24)岁。对照组为同期本院体检的40例健康人,无任何肿瘤病史、颅内病变和脑损伤病史,男性20例,女性20例,年龄(43.26±6.52)岁。各组间年龄及性别差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

分别抽取脑胶质细胞瘤患者术前1天和术后第5天及非胶质来源脑肿瘤患者术前及正常人空腹静脉血3ml,分离血清。用双抗体夹心一步法测定血清GFAP浓度(试剂盒由上海帝肯贸易有限公司提供),操作严格按说明书进行。

1.3 统计学分析

采用SAS 9.1统计软件进行数据分析。所有的参数平均水平用M±Q表示。脑胶质瘤组、颅内非胶质来源脑肿瘤组和正常对照组中的血清浓度统计方法采用Kruskal-wallis H检验等方法进行统计学处理;脑胶质瘤术前术后的比较采用Wilcoxon符号秩和检验。ROC曲线分析GFAP的检验效能并确定其临界值。

2 结果

2.1 GFAP在脑胶质瘤组、颅内非胶质来源脑肿瘤组和正常对照组中的血清浓度

脑胶质瘤患者、颅内非胶质来源脑肿瘤患者术前血清GFAP浓度分别为(82.74±89.32)、(5.70±11.08) ng/L,正常对照组中的血清GFAP浓度为(4.31±4.51)ng/L,脑胶质瘤组显著高于其他两组($P<0.01$)。

2.2 ROC曲线

ROC曲线(图1)下面积显示了血清标志物GFAP在脑胶质瘤诊断中的临床应用价值。当ROC曲线下面积为0.944,血清GFAP浓度>10.665 ng/L作为最佳阳性临界值,用作脑胶质

[基金项目] 重庆市卫生局医学科研项目(2010-2-447)
[通信作者] 杨秀江,E-mail:xiehuidz@126.com

瘤的诊断。当 GFAP 浓度 > 10.665 ng/l,GFAP 检测脑胶质瘤的灵敏度和特异度最佳,分别为 72.5% 和 87.7%。另外,GFAP 作为脑胶质瘤诊断的灵敏度为 72.5%,特异度为 87.7%,阳性似然比(+LR)为 5.89,而阴性似然比(-LR)为 0.31。

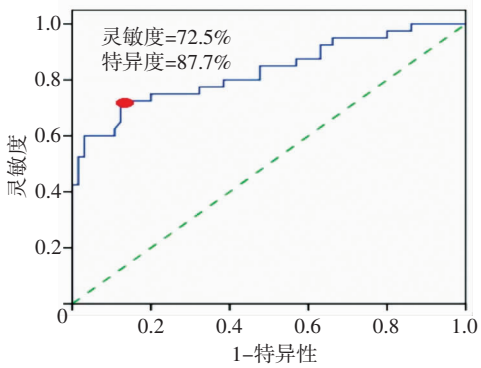


图 1 脑胶质瘤血清标志物 GFAP 的 ROC 曲线

2.3 脑胶质瘤患者手术前后血清 GFAP 表达水平

术前患者的 GFAP 浓度的中位数 ± 四分位间距明显高于术后,差值为(49.30 ± 86.04),差异显著($P < 0.01$),表明术后患者 GFAP 浓度明显降低。

3 讨论

脑胶质瘤确诊后经手术切除是目前改善脑胶质瘤患者预后的最主要治疗方法[2]。然而,脑胶质瘤病变早期的临床表现常不典型,即使是最先进 MRI(脑胶质瘤诊断的主要手段)也无法完全确诊;加上临床医师的不同临床经验和主观性,常常导致漏诊和误诊。因此,寻找到一种更特异、更敏感的脑胶质瘤血清标志物对于脑胶质瘤的诊断和预后具有非常重要的意义。

胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)为一种相对分子质量为(50 ~ 52) × 10^3 的细胞骨架蛋白,通常存在于中枢神经系统组织中,但在各种神经疾病情况下也可存在于脑脊液和血液中[3],是星形胶质细胞和星形胶质细胞源性肿瘤的标志蛋白[1]。在临床上,GFAP 常被用于颅内肿瘤中胶质起源肿瘤的确定[1]。目前,对于中枢神经系统肿瘤标志物的研究主要集中于 NSE 和 S-100B 两种蛋白[5],但因其特异性差而无法成为较好的脑肿瘤标志物。同时,众多的研究[1,4]报道胶质源性肿瘤组织中 GFAP 的表达同肿瘤的恶性程度呈显著负相关,可以作为该类肿瘤恶性程度判定的一项良好的标志物。但是,这些研究都局限于肿瘤组织 GFAP 的表达,且对 GFAP 表达与肿瘤恶性程度判定发生在肿瘤确诊之后,这些研究结果唯以对胶质源性肿瘤的诊断起指导作用。Brommeland 等[3]认为,胶质源性肿瘤在其慢性而持续的发展过程中,会引起瘤周反应性星形胶质细胞增生、该类细胞和血脑屏障的结构被破坏,最终导致星形胶质细胞内的 GFAP 外溢进入血液,且该过程很可能发生在患者出现临床症状和影像学检查可以确诊之前。因此,血清 GFAP 浓度很可能成为胶质源性肿瘤诊断的一种理想的血清标志物。Brommeland 等[3]的进一步研究结果显示,脑胶质源性肿瘤患者血清 GFAP 的浓度与肿瘤的体积呈线性相关。Jung 等[5]对多形性成胶质细胞瘤的研究得到了类似的结果,并指出血清 GFAP 的水平可能成为诊断该类肿瘤的一项生物标志物。Yusubalieva 等[6]的研究证明胶质源性肿瘤患者血清 GFAP 的浓度不仅与肿瘤体积有关,还与肿瘤坏死范围和瘤周反应性星形胶质细胞增生程度关系密切,因此血清 GFAP 可以作为颅内胶质瘤的一项额外诊断指标。本研究应用双抗体夹心一步法,分别检测肿瘤切除术前后脑胶质瘤血清 GFAP 浓度、颅内非胶质来源脑肿瘤及正常人血清 GFAP 浓度。结果显示,脑胶质瘤组中的血清 GFAP 浓度显著高于颅内非胶质来源脑肿瘤病组和正常对照组($P < 0.01$),与国外研究[5]结果相吻合。

综合分析本研究结果,我们认为血清 GFAP 浓度在脑胶质瘤的诊断及临床转归预测中具有重要的价值,是比较理想的脑胶质瘤候选血清肿瘤标志物,因此,监测血清 GFAP 可作为胶质瘤的一种筛查手段。特别是当鉴别脑胶质瘤与非胶质来源脑肿瘤有困难时,监测血清 GFAP 有重要参考价值。由于本研究样本量较少,而且都来源于本院,所以样本代表性也有一定局限性,不能有效的代表胶质瘤的所有患者,今后还需要进一步扩大样本量来研究血清 GFAP 浓度在脑胶质瘤诊断和转归预测中的作用。

参考文献:

[1] Restrepo A, Smith C A, Agnihotri S, *et al*. Epigenetic regulation of glial fibrillary acidic protein by DNA methylation in human malignant gliomas[J]. Neuro Oncol, 2011, 13(1): 42 - 50.

[2] Ferguson S D. Malignant gliomas: diagnosis and treatment[J]. Dis Mon, 2011, 57(10): 558 - 569.

[3] Brommeland T, Rosengren L, Fridlund S, *et al*. Serum levels of glial fibrillary acidic protein correlate to tumour volume of high-grade gliomas [J]. Acta Neurol Scand, 2007, 116(6): 380 - 384.

[4] Peraud A, Mondal S, Hawkins C, *et al*. Expression of fascin, an actin-bundling protein, in astrocytomas of varying grades[J]. Brain Tumor Pathol, 2003, 20(2): 53 - 58.

[5] Jung C S, Foerch C, Schanzer A, *et al*. Serum GFAP is a diagnostic marker for glioblastoma multiforme[J]. Brain, 2007, 130(Pt 12): 3336 - 3341.

[6] Yusubalieva G M, Baklaushev V P, Gurina O I, *et al*. Immunochemical analysis of glial fibrillary acidic protein as a tool to assess astroglial reaction in experimental c6 glioma[J]. Bull Exp Biol Med, 2010, 149 (1): 125 - 130.

(**收稿**:2012-07-25;**修回**:2012-09-25)

(编辑 栾 嘉)