

外周血异常糖链糖蛋白 (TAP) 检测对于肿瘤筛查及早期辅助诊断的意义

岳丹¹, 王晓辉¹, 付超¹, 郭林芝¹, 李雪婷²

(1. 山西医科大学基础医学院形态学实验室, 太原 030000; 2. 山西白求恩医院病理科, 太原 030000)

摘要: **目的** 探讨外周血异常糖链糖蛋白 (tumour abnormal protein, TAP) 检测在肿瘤早期辅助诊断及肿瘤筛查中的意义。**方法** 选取 2019 年 1~9 月山西白求恩医院肿瘤内科确诊为恶性肿瘤患者 379 例 (肿瘤组), 门诊、住院部被诊断为癌前病变的患者 293 例 (癌前病变组), 这些病例均曾自愿进行过 TAP 检测, 记录检测结果, 以同期体检中心曾行 TAP 检测的健康体检者 1 763 例 (对照组) 为对照, 分析比较 TAP 检测结果。**结果** 对照组、癌前病变组、恶性肿瘤组 TAP 阳性率分别为 1%, 7% 和 82.3%, 三组间 TAP 阳性率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=1\,703.147$, $P<0.001$); TAP 对肿瘤辅助诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值分别为 89.7%, 96.8% 和 87.3%, 癌谱广; 三组中 TAP 检测阳性率均与性别无关 ($\chi^2=0.333 \sim 2.534$, 均 $P>0.05$)。**结论** TAP 检测灵敏度和特异度高, 且不受性别限制, 癌谱广, 在健康体检肿瘤筛查中值得广泛应用, 对肿瘤的早期辅助诊断具有参考价值。

关键词: 异常糖链糖蛋白; 肿瘤筛查; 肿瘤辅助诊断

中图分类号: R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 05-066-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.05.016

Significance of Tumor Abnormal Protein (TAP) Peripheral Blood in the Detection of Tumor Screening and Early Auxiliary Diagnosis

YUE Dan¹, WANG Xiao-hui¹, FU Chao¹, GUO Lin-zhi¹, LI Xue-ting²

(1. Morphology Laboratory of Basic Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China;

2. Department of Pathology, Shanxi Bethune Hospital, Taiyuan 030000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the significance of detecting normal blood chain glycoprotein (tumour abnormal protein, TAP) in the early diagnosis and tumor screening of tumors. **Methods** From January to September 2019, 379 patients (tumor group) were diagnosed as malignant tumors in the Department of Oncology of Shanxi Bethune Hospital, and 293 patients (precancerous lesion group) were diagnosed as precancerous lesions in the outpatient and inpatient departments. All of them had voluntarily conducted TAP test and recorded the test results. Based on the comparison of 1 763 healthy people who had undergone TAP test in the physical examination center (control group) during the same period, the results of TAP test were analyzed and compared. **Results** The positive rates of TAP in the control group, precancerous lesion group and malignant tumor group were 1%, 7% and 82.3% respectively. There was a statistically significant difference in the TAP positive rate among the three groups ($\chi^2 = 1703.147$, $P < 0.001$). The sensitivity, specificity and positive predictive value of tumor diagnosis were 89.7%, 96.8% and 87.3%, respectively, and the positive rate of TAP test in the three groups was not related to gender ($\chi^2 = 0.333 \sim 2.534$, all $P > 0.05$). **Conclusion** The TAP test has high sensitivity and specificity for tumor diagnosis, is not limited by gender, and has a broad cancer spectrum. It is worthy of extensive application in tumor screening for healthy physical examination and has reference value for early auxiliary diagnosis of tumors.

Keywords: tumor abnormal protein (TAP); tumor screening; tumor-assisted diagnosis

据统计, 近几年我国每年新增肿瘤病例 430 万人, 新增死亡病例 281 万人, 肿瘤已经成为我国人口死亡的主要原因。由于缺乏有效的肿瘤早期诊断方法, 等到发现时大部分已经到中晚期或者发生扩散转移, 导致治疗效果不佳, 使得我国肿瘤死亡率升高。因此提高肿瘤的早期诊断、合理有效的筛查

肿瘤对于改善肿瘤发展的现状具有重要意义。研究发现当正常细胞发生恶变时, 细胞表面的糖链结构发生异常改变, 从而产生多种异常糖链糖蛋白-钙组蛋白复合物, 统称为异常糖链糖蛋白 (tumour abnormal protein, TAP), 当体内的 TAP 含量达到一定水平时, 就能在受检者的外周血中被检测出来。

作者简介: 岳丹 (1990-), 女, 硕士研究生, 助理实验师, 研究方向: 病理学检验技术, E-mail: 657494454@qq.com。

通讯作者: 李雪婷 (1986-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 肿瘤病理, E-mail: lxt19861227@163.com。

国内外大量研究已经证明 TAP 与肿瘤细胞的发生、发展、转移密切相关^[1-3]。目前研究发现 TAP 检测能够用于肺癌^[4-5]、肝癌^[6-7]、胃癌^[8-9]、膀胱癌^[10]、食管癌^[11]、甲状腺癌^[12]、乳腺癌^[13]等多种肿瘤的早期辅助诊断,还可以用于乳腺癌的疗效评估^[14]和预后判断^[15]。但是对于 TAP 检测在肿瘤广谱筛查中的应用价值还需进一步研究证实。本文通过研究恶性肿瘤患者、癌前病变患者、正常健康体检者共 2 435 例受检者的 TAP 检测结果,进一步探讨 TAP 检测对于肿瘤筛查及早期辅助诊断的意义,以期指导 TAP 检测在健康体检肿瘤筛查中的应用。

1 材料与方法

1.1 研究对象 对照组:收集 2019 年 1~9 月山西白求恩医院体检中心做过 TAP 检测,并且行内镜检查排除器质性病变的健康体检人员 1 763 例,其中男性 1 089 例、女性 674 例,年龄 41 ~ 80 岁,平均年龄 54 ± 10 岁。

癌前病变组:收集 2019 年 1~9 月山西白求恩医院门诊及住院部曾行 TAP 检测,并通过组织病理学检查明确的癌前病变患者 293 例,根据 2016WHO 肿瘤组织学分类标准,对癌前病变的定义为低级别及高级别上皮内瘤变,293 例患者包括胃癌癌前病变 134 例、食管癌癌前病变 49 例、结直肠癌癌前病变 84 例和其他 26 例,其中男性 116 例、女性 177 例,年龄 41 ~ 80 岁,平均年龄 52 ± 10 岁。

恶性肿瘤组:收集 2019 年 1~9 月山西白求恩医院肿瘤内科曾行 TAP 检测,并通过 CT、B 超、核磁共振、内镜、病理学明确诊断的恶性肿瘤患者 379 例,其中肺癌 131 例、胃癌 84 例、食管癌 59 例、结直肠癌患者 76 例、卵巢癌 14 例、胰腺癌患者 5 例和其他 10 例,其中男性 210 例、女性 169 例,年龄 41 ~ 80 岁,平均年龄 50 ± 10 岁。

1.2 仪器与试剂 TAP 检测综合诊断仪和 TAP 检测试剂盒均购自浙江瑞生医疗科技有限公司。

1.3 方法 采集指尖末梢血液 2ml,按照要求制成两张血涂片,放于恒温恒湿的环境中干燥 10min,将定量的 3 滴 TAP 检测试剂(每滴约 50 μ l)分别滴于血涂片上,待 TAP 检测试剂与血液充分反应后(2h),将标本置于 TAP 检测综合诊断仪(浙江瑞生医疗科技有限公司)显微镜下,用 4 倍平场消色差物镜观察,寻找类晶体凝聚物,并用高倍显微镜计算凝聚物面积。判定标准:凝聚物面积 $\geq 121 \mu\text{m}^2$ 为 TAP 阳性,凝聚物面积 $0 \sim 121 \mu\text{m}^2$ 为 TAP 阴性。TAP 检测过程由山西白求恩医院病理科经过严格培训的检验员完成。

1.4 统计学分析 应用 SPSS17.0 统计软件计算 TAP 检测对肿瘤辅助诊断的灵敏度(真阳性率)、

特异度(真阴性率)、阳性预测值,三组间 TAP 阳性率比较和 TAP 检测与性别的关系均采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象 TAP 阳性率比较 见表 1。对照组中 1 763 例健康体检人群有 16 例阳性,阳性率为 0.9%,293 例癌前病变患者中有 20 例阳性,阳性率为 6.8%,而 379 例恶性肿瘤患者中检出 312 例阳性患者,阳性率为 82.3%,三组间 TAP 阳性率比较,差异具有统计学意义($\chi^2=1\,703.147$, $P<0.001$)。

2.2 TAP 检测对肿瘤辅助诊断的灵敏度、特异度等指标评价 TAP 检测对肿瘤辅助诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值分别为 89.7%,96.8%,87.3%,覆盖肿瘤范围广。

2.3 TAP 阳性表达与性别的关系 见表 1。TAP 的阳性率分别在对照组、癌前病变组、恶性肿瘤组中均与性别无关($\chi^2=0.333 \sim 2.534$, 均 $P > 0.05$)。

表 1 三组中男性和女性 TAP 阳性率比较 [n (%)]

组别	男性		女性		χ^2	P
	n	阳性率	n	阳性率		
对照组	1 089	11 (0.6)	674	5 (0.3)	0.333	0.564
癌前病变组	116	7 (2.4)	177	13 (4.4)	0.189	0.664
恶性肿瘤组	210	167 (44.1)	169	145 (38.3)	2.534	0.111

3 讨论

肿瘤对我国人口危害的根本原因就是不能够较早发现,通过传统的检测手段如影像学检测发现时实体肿瘤已形成,大多为中晚期,不可逆转,这种方法不易于肿瘤早期诊断;肿瘤标志物(tumor markers, TM),由于灵敏度低、特异度低,且有些肿瘤无肿瘤标志物,会出现漏检、误检等现象,在检查过程中往往需要多种联合使用,价格昂贵,造成患者的经济负担,临床应用受到限制,因此在临床上需要一种安全、有效、灵敏度高,能够用于肿瘤早期筛查的有效方法。

研究发现,TAP 是细胞中癌基因和抑癌基因发生基因突变后的表达产物^[16],TAP 检测是一种特异性识别“糖链”结构,区别于现有肿瘤标志物的检测方法,能够在同一反应体系中将多类肿瘤细胞产生的 20 多种异常糖链结构凝聚在一起,一次性检测出来^[17],操作安全快捷。本研究显示 TAP 阳性率在对照组、癌前病变组和恶性肿瘤组这三组间具有明显差异,恶性肿瘤组最高,癌前病变组次之,对照组最低,表明 TAP 的表达与肿瘤细胞的产生密切相关,可以较好地将这三组人群区分开来,TAP 能够为肿瘤早期辅助诊断提供重要依据。本研究进一步显示 TAP 检测对肿瘤辅助诊断具有较高的灵

敏度、特异度和阳性预测值,而且癌谱广。通过对三组中男性和女性 TAP 阳性率比对,发现 TAP 检测与性别关系不大,表明 TAP 检测可以降低漏检率,高度浓缩肿瘤高危人群,检测结果不受性别限制,是一种有效肿瘤筛查方法,适用于健康体检^[18]。

综上所述,TAP 可以用于肿瘤的广谱筛查,对于肿瘤早期辅助诊断具有一定的参考价值,符合国家对于肿瘤早发现、早诊断、早治疗的原则,值得在健康体检的肿瘤筛查中广泛推广,但是 TAP 检测对于肿瘤细胞不具备特异性,在不同类型肿瘤中的表达水平是否存在较大的差异有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 王彦人,罗毅,田雅军. 异常糖链糖蛋白检测在肿瘤早期筛查中的应用进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018,39(1):79-81.
WANG Yanren, LUO Yi, TIAN Yajun. The application progress of abnormal glycoprotein detection in early screening for tumors[J]. Journal of Qiqihar University of Medicine, 2018, 39(1): 79-81.
- [2] CHEN Wanqing, ZHENG Rongshou, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] 戴美珍,陈雪娇,章鸯,等. 肿瘤异常蛋白检测的临床应用分析[J]. 中国卫生检验杂志,2016,26(21): 3149-3151.
DAI Meizhen, CHEN Xuejiao, ZHANG Yang, et al. Clinical application analysis of tumor abnormal protein detection [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2016, 26(21): 3149-3151.
- [4] 刘丽燕,陈晓丹,杨明夏,等. 外周血异常糖链糖蛋白检测对非小细胞肺癌患者治疗监测的意义[J]. 现代检验医学杂志,2017,32(1):103-105.
LIU Liyan, CHEN Xiaodan, YANG Mingxia, et al. Significance of tumor abnormal protein in peripheral blood in the therapeutic monitoring of non-small cell lung cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017,32(1):103-105.
- [5] 高敏,刘若男,柯张延,等. 1TAP、Hsp90 α 联合肺癌肿瘤标志物对小细胞肺癌诊断价值[J]. 临床肺科杂志,2020,25(1):88-92.
GAO Min, LIU Ruonan, KE Zhangyan, et al. Diagnostic value of TAP and Hsp90 α combined with lung cancer tumor markers in small cell lung cancer[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2020, 25(1): 88-92.
- [6] 王芳胜,熊敦勇,寇辉,等. 血清 AFP,CEA,CA-199 与 TAP 在肝癌诊断中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志,2015,30(5):148-150.
WANG Fangsheng, XIONG Dunyong, KOU Hui, et al. Application value of serum AFP, CEA, CA-199 and TAP in the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(5): 148-150.
- [7] 李红,尹芳,罗贯虹,等. 异常糖链糖蛋白与甲胎蛋白在肝癌诊断及预后评估中的应用价值[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2019,28(11):1221-1224.
LI Hong, YIN Fang, LUO Guanhong, et al. The value of tumor abnormal protein and alpha fetoprotein in the diagnosis and prognosis of liver cancer [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2019, 28(11): 1221-1224.
- [8] 姚淞元,吴永梅. TAP 检测在消化道肿瘤诊断和预后判断中的意义[J]. 实用肿瘤学杂志,2015,29(2): 122-126.
YAO Songyuan, WU Yongmei. The significances tumor abnormal protein detection for diagnosis and prediction of prognosis in gastroin-tetsinal tumors[J]. Practical Oncology Journal, 2015, 29(2): 122-126.
- [9] 吴海燕,吴宁,郭仁杰,等. 胃肠癌患者手术前后异常糖链糖蛋白表达及临床意义分析[J]. 中国现代药物应用,2019,13(21):42-43.
WU Haiyan, WU Ning, GUO Renjie, et al. Analysis of abnormal sugar chain glycoprotein expression and clinical significance before and after surgery in patients with gastrointestinal cancer [J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2019, 13(21): 42-43.
- [10] 王远,张银苹,孙振业,等. 联合异常糖链糖蛋白与膀胱肿瘤抗原监测膀胱肿瘤复发的意义[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(5):187-188.
WANG Yuan, ZHANG Yinping, SUN Zhenye, et al. Combining abnormal sugar chain glycoprotein with bladder tumor antigen to monitor the recurrence of bladder tumor Significance [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2017, 21(5): 187-188.
- [11] 吴永梅,张霁雯,蔡琰. 肿瘤异常蛋白(TAP)检测在 Barrett 食管及食管腺癌临床诊断中的意义[J]. 现代消化及介入诊疗,2015,20(2):83-84,178.
WU Yongmei, ZHANG Jiwen, CAI Yan. Clinical significance of tumor abnormal protein (TAP) detection in Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma[J]. Modern Digestion & Intervention, 2015, 20(02): 83-84,178.
- [12] 徐阳. 异常糖链糖蛋白检测对甲状腺癌诊断意义的研究[J]. 实用医药杂志,2019,36(8):706-708.
XU Yang. Research on the significance of abnormal sugar chain glycoprotein detection in the diagnosis of thyroid cancer [J]. Practical Journal of Medicine & Pharmacy, 2019, 36(8): 706-708.
- [13] 祁洁,邹士涛,李晓庆. 血清癌胚抗原、糖链抗原 153 与异常糖链糖蛋白在乳腺癌诊断中的应用[J]. 临床与病理杂志,2017,37(6):1211-1215.
QI Jie, ZOU Shitao, LI Xiaoping. Application of carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 153 and tumor abnormal protein in the diagnosis of breast cancer[J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2017, 37(6): 1211-1215.
- [14] 陈锐,王珏,印梓楠,等. 肿瘤异常蛋白及血清肿瘤标记物评估乳腺癌新辅助化疗效果的意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(8):1019-1022.
CHEN Rui, WANG Jue, YIN Zinan, et al. Tumor abnormal protein (TAP) and serum tumor markers in assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy of breast cancer [J]. Journal of Nanjing Medical University(Natural Science Edition), 2017, 37(8): 1019-1022.

细胞数量可更直观地反映 MCC 情况;羊水 pH 一般在 8.0~9.0,中性粒细胞在碱性环境中容易破裂^[6],当羊水样本存放时间过长时白细胞数破裂增多,沉渣镜检法结果可偏低或出现假阴性,而中性粒细胞破裂会释放出更多中性粒酯酶有助于提高尿干化学法检测率。因此尿干化学法与沉渣镜检法联合检测可以提高羊水 MCC 检出率。

一般情况下羊水 MCC 都会出现不同程度血性,高比例 MCC 根据血性外观可以判断存在污染,但并非所有高比例 MCC 羊水样本都呈血性外观。隐匿性绒毛膜羊膜炎一般无明显临床表现及监测手段,绒毛膜中性粒细胞增加形成一定梯度向羊膜腔移动^[8],羊膜腔穿刺时中性粒细胞或中性粒细胞酯酶混入羊水导致 MCC 比例增加,由于没有红细胞混入,羊水外观无明显血性。尿干化学法可以直接检测中性粒细胞酯酶存在,因此当发生隐匿性绒毛膜羊膜炎导致羊水 MCC 时,尿干化学法能更好地做出阳性判断。

综上所述,尿干化学法与沉渣镜检法联合检测可以作为羊水 MCC 鉴定手段,相对分子技术可节约成本,提高产前诊断效率,缩短报告等待周期,缓解患者焦虑心情,减轻患者经济负担同时对隐匿性绒毛膜羊膜炎有提示作用。

参考文献:

- [1] LIN Xiaojie, LI Huafeng, LIU Ling, et al. Next generation sequencing as a new detection strategy for maternal cell contamination in clinical prenatal samples[J]. Ginekol Pol, 2018, 89(6): 326-334.
- [2] WEIDA J, PATIL AS, SCHUBERT FP, et al. Prevalence of maternal cell contamination in amniotic fluid samples[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(17):2133-2137.
- [3] American College of Medical Genetics and Genomics. Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories. 2008[EB/OL].[2019-04-01]. http://www.acmg.net/AM/Template.cfm?Section=Laboratory_Standards_and_Guidelines&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=5131. Accessed 6 March 2011.
- [4] 杨昕,李发涛,甄理,等.产前诊断病例母体细胞鉴定污染方法的建立及临床应用[J].中国妇幼健康研究,2015,26(4):815-817.
YANG Xin, LI Fatao, ZHEN Li, et al. Establishing methods to detect maternal cells contamination in cases for prenatal diagnosis and clinical application[J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2015, 26(4): 815-817.
- [5] 李瑞祥.血液分析仪白细胞分类计数结果与瑞氏染色镜检结果的比较[J].广西医学,2015,37(3):403-404.
LI Ruixiang. Comparison of the results of leukocyte classification and counting by hematology analyzer and microscopic examination by Wright staining[J]. Guangxi Medical Journal, 2015, 37(3): 403-404.
- [6] 李高洪.尿干化学法与尿沉渣镜检红细胞和白细胞的结果比较分析[J].实验与检验医学,2014,32(4):442-443.
Li Gaohong. Comparative analysis of the results of urine dry chemistry and urine sediment microscopic examination of red blood cells and white blood cells[J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2014, 32(4): 442-443.
- [7] 夏琳,石茂翔,黎安玲.糖尿病患者尿糖水平与尿白细胞干化学及尿液炎症细胞因子的相关性研究[J].临床血液学杂志(输血与检验),2016,29(10):784-787.
XIA Lin, SHI Maoxiang, LI Anling. Association between urine glucose level and urine leukocytes count and inflammatory factors in patients with diabetes mellitus[J]. Journal of Clinical Hematology, 2016, 29(10): 784-787.
- [8] 韩彤妍,杨孜,朴梅花.绒毛膜羊膜炎与胎儿及新生儿疾病[J].中国实用妇科与产科杂志,2016,32(6):529-534.
HAN Tongyan, YANG Zi, PIAO Meihua. Chorioamnionitis and fetal and neonatal diseases[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2016, 32(6): 529-534.

收稿日期: 2020-02-01

修回日期: 2020-08-02

(上接第64页)

- [15] 张丽洁,李艳春,赵乔佳杰,等. TAP 检测对乳腺癌患者预后判断的意义[J].山西医科大学学报,2019,50(2):232-235.
ZHANG Lijie, LI Yanchun, ZHAO Qiaojiajie, et al. Significance of tumor abnormal protein in the evaluation of prognosis of breast cancer patients[J]. Journal of Shanxi Medical University, 2019, 50(2): 232-235.
- [16] 赵云雪,李静,耿美玉.糖基化与肿瘤细胞周期[J].中国药理学通报,2006,22(8):908-912.
ZHAO Yunxue, LI Jing, GENG Meiyu. Glycosylations

and cancer cell cycle [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2006, 22(8): 908-912.

- [17] DUBE D H, BERTOZZI C R. Glycans in cancer and inflammation-potential for therapeutics and diagnostics[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2005, 4(6): 477-488.
- [18] PARTRIDGE E A, LE ROY C, DI GUGLIELMO G M, et al. Regulation of cytokine receptors by Golgi N-glycan processing and endocytosis[J]. Science (New York, NY), 2004, 306(5693): 120-124.

收稿日期: 2020-04-14

修回日期: 2020-04-29