

检测尿液对羟基苯丙氨酸在恶性肿瘤筛查中的应用价值

王兴昌 李庆科 李应宏 孙丽琴 韩荣花 杨婷

作者单位: 733000 甘肃武威, 甘肃省武威肿瘤医院检验科

通讯作者: 王兴昌, Email: lyh86868@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2018.01.011

【摘要】 目的 探讨尿液对羟基苯丙氨酸检测在恶性肿瘤筛查中的应用价值。**方法** 选择 2016 年 1 月—2017 年 12 月甘肃省武威肿瘤医院收治的恶性肿瘤患者(恶性肿瘤组)600 例作为研究对象,选择同期就诊的普通疾病患者(普通疾病组)600 例,另选择 600 例健康体检者(健康体检组)作为对照。分别采集其尿液标本,采用癌症尿液筛查检测试剂(URC)检测 1 800 例受试者尿液标本的对羟基苯丙氨酸,并用比色法判定结果的准确性,比较 3 组 URC 检测结果的差异性。**结果** 恶性肿瘤组的总 URC 阳性检出率显著高于健康体检组和普通疾病组(85.17% 比 13.33%、16.83%,均 $P < 0.05$),普通疾病组的总 URC 阳性检出率与健康体检组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);恶性肿瘤组中,胃癌、食管癌和结肠癌的 URC 阳性检出率均显著高于宫颈癌和卵巢癌(95.60%、94.52%、90.38% 比 73.68%、72.00%,均 $P < 0.05$);普通疾病组的乳腺纤维瘤、慢性胃炎、食管炎 URC 阳性检出率均高于健康体检组(30.77%、24.51%、24.14% 比 13.33%,均 $P < 0.05$),普通疾病组中的其他疾病与健康体检组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 尿液中对羟基苯丙氨酸的检测可用于恶性肿瘤的筛查及早期诊断,具有取材方便、操作简单、灵敏度高、特异性强、可目测判定结果等特点,有较好的推广价值。

【关键词】 恶性肿瘤; 尿液; 对羟基苯丙氨酸; 筛查; 应用价值

基金项目: 甘肃省武威市科技计划项目(WW170205)

Application value of urine hydroxyl phenylalanine test in screening of malignant tumor

Wang Xingchang, Li Qingke, Li Yinghong, Sun Liqin, Han Ronghua, Yang Ting. Department of Laboratory, Gansu Wuwei Tumour Hospital, Wuwei 733000, Gansu, China

Corresponding author: Wang Xingchang, Email: lyh86868@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the application value of urine hydroxyl phenylalanine test (URC) in screening of malignant tumor. **Methods** From January 2016 to December 2017, 600 malignant tumor patients admitted in Gansu Wuwei Tumor Hospital were selected as the research subjects (malignant tumor group), and 600 non-malignant tumor patients treated in the same period were registered (common disease group); 600 healthy people after health examination (health examination group) were selected as the control group. The urinary samples were collected respectively. Then the levels of urine hydroxyl phenylalanine tests were detected for the above totally 1 800 subjects by urine-test reagent for cancer screen and monitoring (URC), and the colorimetric method was used to determine the accuracy of the results. The differences in URC test results among the 3 groups were compared statistically. **Results** The rate of total positive URC tests in the malignant tumor group was significantly higher than that in either health examination group or common disease group (85.17% vs. 13.33%, 16.83%, both $P < 0.05$), there was no statistical significant difference in the rate of total positive URC tests between common disease group and health examination group ($P > 0.05$); among malignant tumors, the URC positive rates of cases with gastric cancer, esophageal cancer and colon cancer were significantly higher than those of cases with cervical cancer and ovarian cancer (95.60%, 94.52%, 90.38% vs. 73.68%, 72.00%, all $P < 0.05$). The URC positive rates in cases with breast fibroma, chronic gastritis and esophagitis in the common disease group were higher than those in the health examination group (30.77%, 24.51%, 24.14% vs. 13.33%, all $P < 0.05$), and there was no statistical significant difference in the positive rates of other diseases in common disease group compared with those in the healthy examination group (all $P > 0.05$). **Conclusion** Urine hydroxyl phenylalanine test can be used for screening and early diagnosis of malignant tumors. It has the characteristics of convenient extraction, simple operation, high sensitivity, high specificity, judgement by visual results, etc, thus it has the value of popularization.

【Key words】 Malignant tumor; Urine; Hydroxyl phenylalanine; Screening; Application value

Fund Program: Wuwei City Science and Technology Project of Gansu Province (WW170205)

恶性肿瘤的发病率与病死率在我国所有疾病中位居第一,且发病率呈上升趋势,治疗恶性肿瘤的关键在于早期发现、早期诊断和早期治疗^[1]。因此,研究如何早期发现及早期诊断恶性肿瘤,显得至关重要^[2]。目前,肿瘤辅助诊断的方法主要有物理学、组织细胞学和生物化学三大类^[3]。物理学诊断和组织细胞学诊断往往只能发现中晚期病例,难以达到早期发现的目的,且大多数检查操作复杂,费用昂贵;生物化学和免疫学方法检查肿瘤标志物因其简单易行,已成为肿瘤诊断的重要手段之一^[4]。癌症尿液筛查检测试剂(urine-test reagent for cancer screening and monitoring, URC)具有取样方便、操作简单、灵敏度高、特异性强、早期发现和广谱等特点,能适应广大人民群众筛查的需求。现将本院 1 800 例恶性肿瘤患者、普通疾病患者和健康体检人群尿液标本的对羟基苯丙氨酸检测结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月—2017 年 12 月本院收治的 600 例恶性肿瘤患者(恶性肿瘤组),所有患者均进行影像学检查和病理诊断确诊,其中男性 361 例,女性 239 例;年龄 21~70 岁,平均(45.5±24.8)岁;胃癌 91 例,食管癌 73 例,肺癌 60 例,乳腺癌 60 例,结肠癌 52 例,卵巢癌 50 例,直肠癌 41 例,肝癌 38 例,宫颈癌 38 例,前列腺癌 28 例,肾癌 25 例,膀胱癌 24 例,胰腺癌 20 例。选择同期 600 例普通疾病患者(普通疾病组),其中男性 358 例,女性 242 例;年龄 22~70 岁,平均(46.6±25.2)岁;慢性胃炎 102 例,慢性胆囊炎 80 例,病毒性肝炎 60 例,食管炎 58 例,慢性肠炎 56 例,乳腺增生症 48 例,肺部感染 42 例,子宫肌瘤 32 例,肺结核 30 例,糖尿病 28 例,乳腺纤维瘤 26 例,卵巢囊肿 22 例,前列腺增生症 16 例。另选择同期健康体检者 600 例(健康体检组),其中男性 360 例,女性 240 例;年龄 20~70 岁,平均(45.8±24.3)岁。3 组在性别、年龄等方面比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 用一次性留尿容器留取所有患者和健康体检者新鲜晨尿标本备检,所有检测在标本留取后 2 h 内完成。

1.2.2 检测方法 所有研究对象均采用江西华裕康生物科技有限公司提供的“预检一号”(即 URC,生产许可证号:赣食药监械生产许 20100025)进行检测,检测时温度应控制在 20℃左右为宜。取

所有患者和健康体检者新鲜清洁晨尿 3 mL 加入到含有 0.53 mL URC 的安剖瓶中,充分混匀后静置 3~5 min,观察沉淀物的颜色并与标准色板对照以判定结果。对照标准色板,沉淀物 1~3 为阴性(-),4~5 为弱阳性(±),6~8 为阳性(+),9 的颜色为干扰色(有黄疸干扰不作判断)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件处理数据,呈正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用方差分析;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 URC 检测结果比较 健康体检组、普通疾病组、恶性肿瘤组的总 URC 阳性检出率分别为 13.33%、16.83%、85.17%;恶性肿瘤组的总 URC 阳性检出率显著高于健康体检组和普通疾病组,组间比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);普通疾病组与健康体检组的总 URC 阳性检出率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 3 组 URC 检测结果比较

组别	例数 (例)	检测结果[例(%)]			阳性率 [% (例)]
		阳性	弱阳性	阴性	
健康体检组	600	28 (4.67)	52 (8.67)	520 (86.67)	13.33 (80)
普通疾病组	600	38 (6.33)	63 (10.50)	499 (83.17)	16.83 (101)
恶性肿瘤组	600	282 (47.00)	229 (38.17)	89 (14.83)	85.17 (511)

2.2 不同恶性肿瘤患者 URC 阳性检出率比较 恶性肿瘤组中,胃癌、食管癌和结肠癌的 URC 阳性检出率均显著高于卵巢癌和宫颈癌,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);其他恶性肿瘤的 URC 阳性检出率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 2。

表 2 恶性肿瘤组不同类型疾病患者 URC 阳性检出率比较

疾病 类型	例数 (例)	检测结果[例(%)]			阳性率 [% (例)]
		阳性	弱阳性	阴性	
胃癌	91	55 (60.44)	32 (35.16)	4 (4.40)	95.60 (87)
食管癌	73	43 (58.90)	26 (35.62)	4 (5.48)	94.52 (69)
结肠癌	52	31 (59.62)	16 (30.77)	5 (9.62)	90.38 (47)
肺癌	60	22 (36.67)	30 (50.00)	8 (13.33)	86.67 (52)
直肠癌	41	23 (56.10)	12 (29.27)	6 (14.63)	85.37 (35)
肝癌	38	18 (47.37)	14 (36.84)	6 (15.79)	84.21 (32)
膀胱癌	24	13 (54.17)	7 (29.17)	4 (16.67)	83.33 (20)
肾癌	25	12 (48.00)	8 (32.00)	5 (20.00)	80.00 (20)
乳腺癌	60	20 (33.33)	28 (46.67)	12 (20.00)	80.00 (48)
前列腺癌	28	14 (50.00)	8 (28.57)	6 (21.43)	78.57 (22)
胰腺癌	20	6 (30.00)	9 (45.00)	5 (25.00)	75.00 (15)
宫颈癌	38	10 (26.32)	18 (47.37)	10 (26.32)	73.68 (28)
卵巢癌	50	15 (30.00)	21 (42.00)	14 (28.00)	72.00 (36)
合计	600	282 (47.00)	229 (38.17)	89 (14.83)	85.17 (511)

2.3 健康体检组和普通疾病组 URC 阳性检出率比较 普通疾病组的乳腺纤维瘤、慢性胃炎、食管炎 URC 阳性检出率均高于健康体检组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);普通疾病组其他疾病 URC 阳性检出率与健康体检组比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 3。

表 3 健康体检组和普通疾病组不同类型疾病 URC 阳性检出率比较

组别	例数 (例)	检测结果[例(%)]			阳性率 [% (例)]
		阳性	弱阳性	阴性	
健康体检组	600	28 (4.67)	52 (8.67)	520 (86.67)	13.33 (80)
普通疾病组	600	38 (6.33)	63 (10.50)	499 (83.17)	16.83 (101)
乳腺纤维瘤	26	4 (15.38)	4 (15.38)	18 (69.23)	30.77 (8)
慢性胃炎	102	7 (6.86)	18 (17.65)	77 (75.49)	24.51 (25)
食管炎	58	5 (8.62)	9 (15.52)	44 (75.86)	24.14 (14)
慢性肠炎	56	4 (7.14)	7 (12.50)	45 (80.36)	19.64 (11)
前列腺增生症	16	1 (6.25)	2 (12.50)	13 (81.25)	18.75 (3)
肺结核	30	3 (10.00)	2 (6.67)	25 (83.33)	16.67 (5)
乳腺增生症	48	5 (10.42)	3 (6.25)	40 (83.33)	16.67 (8)
卵巢囊肿	22	1 (4.55)	2 (9.09)	19 (86.36)	13.64 (3)
子宫肌瘤	32	2 (6.25)	2 (6.25)	28 (87.50)	12.50 (4)
慢性胆管炎	80	4 (5.00)	6 (7.50)	70 (87.50)	12.50 (10)
病毒性肝炎	60	1 (1.67)	4 (6.67)	55 (91.67)	8.33 (5)
肺部感染	42	1 (2.38)	2 (4.76)	39 (92.86)	7.14 (3)
糖尿病	28	0 (0.00)	2 (7.14)	26 (92.86)	7.14 (2)

3 讨论

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报道,当前全世界每年新发现癌症患者约 1 200 万,死亡 600 万,平均每天有 1.7 万人死于癌症,每 5 min 就有 1 人因癌症致死。预计未来 25 年全世界将有 3 亿人患肿瘤,其中 1 亿人因本病死亡^[5]。癌症将成为新世纪人类的第一杀手,并成为全球最大的公共卫生问题之一。据统计,我国每年新患恶性肿瘤的患者约 160 万人^[6],每年因恶性肿瘤死亡的人数约 130 万人。我国大中城市居民的许多死亡原因中,恶性肿瘤居第一位;在农村的各项死因中,恶性肿瘤居第二位^[7]。对中老年人来说,恶性肿瘤是多发病、常见病。早期恶性肿瘤患者约有 80%~90% 以上可以治愈;但在治疗后能生存 5 年以上的晚期恶性肿瘤患者则较少。众所周知,早期恶性肿瘤患者的治疗要比晚期恶性肿瘤患者的治疗节省许多人力、财力和时间。因此,我们提倡恶性肿瘤患者一定要做到“三早”,即早期发现、早期诊断、早期治疗。多年来,对恶性肿瘤的早期发现与早期诊断已进行了大量的研究,发现了多种血清肿瘤标志物,并将其作为肿瘤诊断的重要手段之一,但血清肿瘤标志物存在操作繁琐、成本高、有创、早期检出率不理想

等不利因素,不利于肿瘤的大规模筛查^[8-10]。目前,随着肿瘤分子生物学的深入研究,血液中游离 DNA 定量分析已开始应用于肿瘤的早期诊断、个体化治疗和预后判断等,但由于技术及经济成本原因,也无法应用于肿瘤的大规模筛查^[11]。因此,发现一种取材方便、操作易行、无创伤、且能用于早期广谱筛查恶性肿瘤的检测方法十分重要^[12]。URC 具有取样方便、操作简单、灵敏度高、特异性强、早期发现和广谱等特点,能适应广大人民群众筛查的需求。

本研究采用定性检测尿液中对羟基苯丙氨酸的含量,从而判断人体内恶性肿瘤细胞的代谢活跃程度,进而对恶性肿瘤进行风险评估。恶性肿瘤患者普遍存在氨基酸代谢异常的现象,即蛋白质分解为氨基酸的过程增强,而氨基酸的分解代谢则减弱,可使氨基酸重新用于肿瘤细胞蛋白质合成,多余而无法利用的氨基酸则排出体外。氨基酸代谢异常在肿瘤发生早期就存在,其中一个重要表现就是尿液中的对羟基苯丙氨酸含量升高。肿瘤细胞代谢越活跃,氨基酸代谢异常越显著,酪氨酸含量升高越明显。大量研究发现,几乎所有恶性肿瘤患者尿液中的酪氨酸含量均明显上升 50%~150%^[13]。因此临床上将 URC 主要应用于原发肿瘤的发现、肿瘤高危人群的筛选、肿瘤治疗效果的观察和评价以及肿瘤复发和预后的预测等。

本研究结果显示:①恶性肿瘤组的总 URC 阳性检出率显著高于健康体检组和普通疾病组,差异均有统计学意义,表明 URC 检测可用于恶性肿瘤的筛查及早期诊断;健康体检组与普通疾病组的总 URC 阳性检出率比较,差异无统计学意义,进一步表明 URC 检测适用于恶性肿瘤的筛查及早期诊断。②恶性肿瘤组中,胃癌、食管癌和结肠癌的 URC 阳性检出率均显著高于卵巢癌和宫颈癌,差异均有统计学意义,表明 URC 阳性检出率对胃癌、食管癌和结肠癌具有更高的检出率及特异性,这可能与胃肠癌变能加速体内氨基酸代谢,导致尿中氨基酸代谢产物增多有关;其他恶性肿瘤的阳性检出率比较差异均无统计学意义,表明 URC 检测对恶性肿瘤具有广谱性,可作为恶性肿瘤的广谱筛查。③普通疾病组的乳腺纤维瘤、慢性胃炎、食管炎 URC 阳性检出率均高于健康体检组,差异有统计学意义,表明乳腺纤维瘤、慢性胃炎、食管炎患者体内对羟基苯丙氨酸代谢明显增多,也表明乳腺纤维瘤、慢性胃炎、食管炎具有潜在癌变的风险,对一些具有潜在癌变风

险的慢性疾病应及早预防和治疗。

黄学梅等^[14]研究报道,利用 URC 对不同种类的恶性肿瘤患者、其他良性疾病患者以及健康人群进行检测,结果显示,恶性肿瘤组阳性率约为 68%,明显高于良性疾病组及健康对照组;同时健康对照组与良性疾病组阳性率比较无明显差异;各类恶性肿瘤之间的阳性检出率比较差异均无统计学意义,提示 URC 可作为一种广谱检测方法。徐卫益等^[15]研究报道,采用 URC 对健康受试组、非癌症组和癌症组的晨尿进行检测,结果显示,癌症组阳性检出率为 81.3%,显著高于健康受试组和非癌症组,差异有统计学意义;健康受试组和非癌症组阳性检出率差异无统计学意义;癌症组的胃癌、食管癌、肠癌阳性检出率均显著高于其他类型癌症,差异有统计学意义;其他类型癌症检出率差异均无统计学意义。罗阳等^[16]研究报道,采用 URC 对癌症组和正常对照组晨尿进行检测,结果显示,癌症组阳性检出率为 98.67%,显著高于正常对照组,差异有统计学意义;消化道肿瘤(肝癌、胃癌、食管癌和结肠癌)的阳性检出率高于其他肿瘤(鼻咽癌、皮肤癌、乳腺癌、肺癌),差异有统计学意义。钱纪银等^[17]研究报道,采用 URC 对癌症组和对照组的晨尿进行检测,结果显示,肿瘤组阳性检出率为 83.9%,显著高于对照组,差异有统计学意义;食管癌、贲门癌、胃癌患者的阳性检出率分别为 78.9%、82.4% 和 88.5%,提示该试剂对消化道肿瘤更具有特异性及敏感性。本研究结果与文献^[14-17]报道的结果基本一致。

综上所述,检测尿液对羟基苯丙氨酸可用于恶性肿瘤的筛查及早期诊断,具有取材方便、操作简单、灵敏度高、特异性强、可目测判定结果等特点,有较好的推广及应用价值。

参考文献

- 1 张孟群,王琼.2006-2010 年成都市居民恶性肿瘤死亡分析[J].中国慢性病预防与控制,2012,20(5):536-538.
- 2 王冠文,杨爽,张全胜.肝癌动物模型研究进展[J/CD].实用器官移植电子杂志,2016,4(2):97-101.
- 3 邢精红,国冬梅,马娉婷,等.肿瘤的免疫诊断与治疗[J].检验医学与临床,2008,5(5):298-300.
- 4 许叔祥,高冬.恶性肿瘤相关物质试剂检测机理及临床应用述评[J].临床误诊误治,2001,14(6):475-476.
- 5 陈万青.从肿瘤登记数据看中国恶性肿瘤的发病特点和趋势[J].中华健康管理学杂志,2016,10(4):249-252.
- 6 王洁.肿瘤患者家属关于肿瘤防治的知识、态度、行为[J].环境与职业医学,2011,28(6):369-371.
- 7 王新宇.对羟基苯丙氨酸(酪氨酸)尿液检测在乳腺肿瘤诊疗中的应用[D].吉林:吉林大学,2017:8-9.
- 8 王李佳.探讨表皮生长因子和瘦素检测在胃癌诊断中的临床意义[J].实用检验医师杂志,2014,6(4):234-235,198.
- 9 朱昱冰,葛少华,张连海,等.肿瘤标志物在胃癌患者中的诊断及预后价值[J].中华胃肠外科杂志,2012,15(2):161-164.
- 10 姚爱萍.血清肿瘤标志物联检在结直肠癌诊断中的价值[J].放射免疫学杂志,2011,24(1):78-80.
- 11 黎四维,韩露,马培,等.肿瘤诊断的新希望-循环游离 DNA 检测[J].实用检验医师杂志,2015,7(2):119-121,89.
- 12 李兴翠,向代军,王成彬,等.快速尿液单羟酚代谢物检测在恶性肿瘤中的诊断价值[J].检验医学与临床,2016,13(6):755-756,759.
- 13 吴双,赵桂梅,王秋菊,等.尿液检测在肿瘤筛查中的应用研究进展[J].临床军医杂志,2013,41(10):1088-1089.
- 14 黄学梅,吴立翔,吕自兰,等.尿液对羟基苯丙氨酸检测在恶性肿瘤早期预测中的应用价值[J].检验医学与临床,2015,12(16):2333-2335.
- 15 徐卫益,许青,陈保德.尿液对羟基苯丙氨酸水平在癌症筛选中的应用研究[J].国际检验医学杂志,2016,37(21):2967-2969.
- 16 罗阳,王珏,张雪,等.尿液中氨基酸代谢物检测在恶性肿瘤筛查中的应用[J].现代检验医学杂志,2009,24(2):66-69.
- 17 钱纪银,郭国平.癌症尿液筛查监测试剂在消化道恶性肿瘤诊治中的应用[J].中国基层医药,2010,17(1):18-19.

(收稿日期:2018-01-04)

(本文编辑:张耘菲)

(上接第 31 页)

美国的 CLIA'88 作为生化室内质控工作评价标准以来,生化室内质控取得了不错的效果。医院检验科将此方法应用于生化室内质控检测,该系统比常规检测系统具有建立时间较短、方便计算、失控率低、随机误差检出率高等重要现实作用;还能对检测系统的精密度与在相关法律规定下的质量规范进行不断优化,便于随时对监测系统改进,确保了室内质控项目产品检测过程的稳定。

参考文献

- 1 丁秀荣,迟毅,杜力戈.药物致全血细胞减少误诊为 ANLL - M31 例分析[J].实用检验医师杂志,2015,7(1):55-56,50.
- 2 费阳,王薇,何法霖,等.尿液定量生化检验项目室内质量控制变异系数调查与分析[J].现代检验医学杂志,2016,31(6):154-157.
- 3 欧志强.全面质量控制方法在生化室内质量控制中的应用[J].实用检验医师杂志,2017,9(2):68-70.
- 4 庄秋娟,薛少青.日立 7180 生化仪室内质控失控处理方法[J].医药前沿,2016,6(1):369-370.

(收稿日期:2017-11-20)

(本文编辑:张耘菲)