

原发性肝癌患者尿中环一磷酸鸟苷 (cGMP) 水平的进一步观察

曾熙兰 邢益和 陈炳生 胡少贞

(核医学教研组)

我们前已报道〔1〕原发性肝癌患者尿中cGMP的水平较正常人组明显升高,cAMP/cGMP值较正常人组明显下降,而cAMP值则无明显变化,本研究的目的是在此基础上进一步观察原发性肝癌患者尿中cGMP水平的变化规律,以探讨能否反映不同型的原发性肝癌;cGMP水平的增高是否为原发性肝癌所特有;进而评价测定尿中cGMP水平对原发性肝癌的临床意义。为此,我们对有无肝硬化并发和不同临床分型,分期的原发性肝癌患者尿中cGMP进行测定,同时也测定了肝硬化,白血病和其他一些恶性肿瘤患者尿中cGMP水平,现将初步结果报告。

材 料 和 方 法

病例来源 为我院各附属医院1981年1月至1983年4月经临床确诊的住院病人,其中原发性肝癌50例,原发性肝硬化15例,各型白血病14例,食道癌3例,肺癌1例。50例肝癌中有病理手术证实为肝硬化并发原发性肝癌者14例,无肝硬化并发的原发性肝癌14例,根据广州地区肝癌协作组肝癌临床分型分期标准,50例原发性肝癌中定为单纯型29例,硬变型12例,50例原发性肝癌中有临床分期的43例,其中属Ⅱ期的37例,Ⅲ期的6例。本文正常对照组为本院学生。由于cGMP水平及尿肌酐的绝对值在男女性别上可有很大差异。因此本文正常对照组和观察病例组均为男性。

cGMP测定方法 采用放射免疫测定法〔2〕收集第一次晨尿,每份样品同时测定肌酐值,尿中cGMP值是以cGMP微克分子(μMol)/克(gm)肌酐表示。

结 果

一、尿中cGMP值:各病例组及正常人组的测定结果见表1。

表1 各组cGMP含量的测定

组 别	例 数	尿中cGMP含量 ($\bar{X} \pm SE$) 微摩尔/克肌酐
原发性肝癌	50	1.71 ± 0.19 • •
肝硬化	15	1.36 ± 0.19 • •
各型白血病	14	0.96 ± 0.15 •
食道癌	3	0.97
肺 癌	1	2.14
正常人组	53	0.63 ± 0.06

•• 与正常值比较 $P < 0.01$ * 与正常值比较 $P < 0.05$

二、有无肝硬化并发和不同临床分型分期的原发性肝癌以及肝硬化、白血病尿cGMP含量比较见表2。

表2 有无肝硬变并发, 不同临床分型分期的原发性肝癌以及肝硬化, 白血病尿cGMP含量

组 别	类 型	例 数	cGMP ($\bar{X} \pm SE$) 微摩尔/克肌酐
I	肝硬化并发原发性肝癌	14	1.38 ± 0.2 **
	无肝硬变并发原发性肝癌	14	1.4 ± 0.28 **
II	原发性肝癌硬变型	12	1.74 ± 0.3 **
	原发性肝癌单变型	29	1.8 ± 0.3 **
III	原发性肝癌II期	37	1.62 ± 0.2 **
	原发性肝癌III期	6	2.73 ± 0.96 **
IV	原发性肝癌	50	1.71 ± 0.19 **
	各型白血病	14	0.96 ± 0.15 *
V	原发性肝癌	50	1.71 ± 0.19 **
	肝硬化	15	1.36 ± 0.19 **
VI	正常人组	53	0.63 ± 0.06

** 与正常值比较 $P < 0.01$ * 与正常值比较 $P < 0.05$

三、原发性肝癌sGPT正常与升高组尿中cGMP水平见表3。

表3 SGPT正常与SGPT升高的原发性肝癌尿中cGMP含量

组别	例数	cGMP($\bar{X} \pm SE$)微摩尔/克肌肝	t 测验
SGPT>100 μ	18	1.72 \pm 0.4	P>0.05
SGPT<100 μ	28	1.73 \pm 0.24	

从表1可见原发性肝癌患者尿中cGMP均值明显高于正常人组,而原发性肝硬化患者尿中cGMP均值亦高于正常人组,在统计学上均有非常显著差异。各型白血病尿中cGMP均值虽不及原发性肝癌组高,但与正常组比较,统计学上亦有显著差异,食道癌、肺癌尿中cGMP亦高于正常值,因其例数少,故未进行统计学处理。

若以正常人组 $\bar{X} \pm 2SD$ 为正常值范围,则原发性肝癌患者50例中有21例cGMP值高于正常值,15例肝硬化患者中有6例cGMP值高于正常值,14例白血病中只3例高于正常值,3例食道癌1例高于正常值,1例肺癌高于正常值,53例正常人组中仅1例高于正常值。

从表2中可见《原发性肝癌不论其有无肝硬变并发或不同临床分型分期,其尿中cGMP均值均显著高于正常人组。在统计学上有非常显著差异,但各组内之间其尿cGMP均值均无显著差异。

从表3可见,原发性肝癌尿中cGMP水平的升高与sGPT的正常与否无明显相关关系。

讨 论

尿中cGMP主要来自血浆过滤,所以尿中cGMP含量的测定在一定程度上能反映血浆中cGMP的变化。动物实验报道〔3〕可移植型肝肾肿瘤中,在快速生长肝肿瘤3924A,9618A株和中等速度生长的肾肿瘤MK₃可见到尿中cGMP水平增高。Neethling〔4〕报道3例原发性肝癌病人尿中cGMP排泄量明显增高,因而提出测定细胞外液的环核苷酸可能对恶性肿瘤的诊断有价值。Wood等〔5〕报道了胃、乳腺、肺等恶性肿瘤病人尿液和血浆中cGMP水平明显高于正常对照水平。Geoffrey等〔6〕报道16例原发性肝癌患者中77%患者表现为尿中cGMP值异常升高。从本文结果看,虽然原发性肝癌组尿中cGMP均值明显地高于正常人组的水平。但原发性肝硬化的病人和各型白血病病人其尿中cGMP均值也高于正常人,且与肝癌组cGMP均值无显著差异。原发性肝癌患者尿中cGMP值的增高可能只反映肝癌细胞的增殖。不是原发性肝癌的特异性变化。因此,测定尿液中

cGMP看来不能作为原发性肝癌的诊断指标。

原发性肝癌不论有无肝硬化并发及不同的临床分型分期,它们之间尿中cGMP均值无显著差异。动物实验〔7〕表明可移植的Morris肝肿瘤3924A株的大鼠尿中cGMP排泄值可随肿瘤的局部照射、化疗或手术切除肿瘤而下降。我们观察的肝癌病例中有37例在检查前已接受化疗或手术切除肿瘤,其中20例尿中cGMP值在正常值范围,如果考虑这一因素,则本组肝癌患者尿中cGMP值在治疗前超过正常者的例数可能更高。

关于原发性肝癌患者尿中cGMP值增高的机制。有作者认为是由于cGMP合成酶活力的增高,而环化鸟苷酸磷酸二脂酶(cGMP-PD)活力的低下而使肝癌细胞中cGMP含量增高而大量释放至体液中。但是否还有其他因素?我们认为值得作进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] 曾熙兰等:肝癌患者尿中环一磷酸腺苷(cAMP),环一磷酸鸟苷(cGMP)水平的初步观察。中山医学院学报1(1):85,1980
- [2] 中国科学院原子能研究所:cGMP放射免疫分析药盒说明书。1980
- [3] Wayne E et al; Urinary excretion of cyclic Guanosine 3':5'-monophosphate and Cyclic deknosine 3':5'-monophosphnat in rats bearing transplantable Liver and kidney tumors. *Cancer Research* 36:1714,1976
- [4] Neethling A C et al; Cyclic GMP excretion and hepatoma *Lancet* 2 [7985]:579, 1976
- [5] Wood P J et al; Plasma and urine cyclic nucleotide levels in malignant disease and cirrhosis of the liver. *Journal of clinical pathology* 32:998, 1979
- [6] Geoffrey M et al; Cyclic nucleotides in biological fluids in hepatocellular Carcinoma *cancer* 47(1):113, 1981
- [7] Ferid Murad et al; Increased urinary excretion of cyclic guanosine monophosphat in rats baering hepatoma 3924A. *Science* 190:58,1975

The Further Observation on Level of Cyclic GMP in Urine in Primary Hepatocellular Carcinoma

Zeng Xilan Xian Yiho Chen Bingsheng Hu Shaozhen

(Department of Nuclear Medicine, Zhongshan Medical College)

Abstract

Urinary cyclic GMP were determined in 50 cases of primary hepatocellular carcinoma, 15 cases of cirrhosis of liver, 14 cases of acute leukemia, 3 cases of esophagus cancer and 1 case of lung cancer, and compared with those in 53 normal subjects. We found that the mean values of urinary cyclic GMP/creatinine ratios increased prominently ($P < 0.01$) in the group of primary hepatocellular carcinoma, whether the primary hepatocellular carcinoma is complicated by cirrhosis or not, no matter what different clinical types, or stage II or III. The mean values for urinary cyclic GMP/creatinine ratios also increased prominently ($P < 0.01$) in the group of cirrhosis of liver, and the mean values for urinary cyclic GMP/creatinine ratios also increased ($P < 0.05$) in the group of acute leukemia, but the mean values for urinary cyclic GMP/creatinine ratios among the groups have no significant difference. We thought that the increase in urine cyclic GMP in primary hepatocellular carcinoma is not characteristic, it might represent a proliferative change of cancer cell, the determination of urinary cyclic GMP levels does not help the diagnosis of the primary hepatocellular carcinoma.