

# 肝癌特异性 GGT 诊断肝癌的研究进展

沈卫东, 黄介飞

沈卫东, 黄介飞, 南通大学附属医院消化内科 江苏省南通市 226001  
通讯作者: 沈卫东, 226001, 江苏省南通市西寺路 20 号, 南通大学附属医院  
消化内科. shenwd2003@yahoo.com.cn  
电话: 0513-5052078  
收稿日期: 2005-03-06 接受日期: 2005-04-01

## 摘要 ■

$\gamma$ -谷氨酰转移酶(gamma-glutamyltransferase, GGT)及其同工酶作为肝癌的标记物日益受到重视, GGT-II已成为 AFP 以外的最佳肝癌标志物, 并在检测方法和临床应用等方面有了较多新的进展。本文就 GGT 基因的分子结构和基因构成、肝内分布特点及肝癌时的异常表达机制、检测及临床价值等作一综述。

沈卫东, 黄介飞. 肝癌特异性 GGT 诊断肝癌的研究进展. 世界华人消化杂志 2005;13(9):1119-1122  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1119.asp>

## 0 引言

肝细胞性肝癌(HCC)是我国常见的恶性肿瘤, 早期诊断对治疗和预后极为重要。肝癌早期诊断标志物较多, 但目前尚无一种标志物能诊断所有肝癌<sup>[1-3]</sup>。其中人体  $\gamma$ -谷氨酰转移酶(gamma-glutamyltransferase, GGT)及其同工酶作为肝癌的标记物日益受到重视。

## 1 GGT 分子结构

GGT 分子由大小两个亚基组成, 大亚基(重链)由 351 个氨基酸残基组成, 小亚基(轻链)由 189 个氨基酸残基组成。重链前有一单一肽链(信号肽), 它由 27 个氨基酸残基组成, 该链为脂溶性的, 它将 GGT 固定在细胞膜上。GGT 大小亚基上分别有糖基化位点和酶活性中心, 在大亚基上有六个 N- 糖基化位点, 小亚基上有一糖化位点。酶活性中心位于小亚基上。GGT 有非磷酸依赖性谷氨酰酶活性, 表明该酶有谷氨酰胺结合位点。肝癌 GGT 等电点为 3.8。

GGT 在本质上是一种含天冬氨酸的 N- 连接的糖蛋白, 正常肝脏含有完整的 Gal1-4GlcNAc 外型糖链, 但在肝细胞癌变时, 表达的 GGT 却有一种独特的糖链结构, 主要表现为合成的糖链不全, 往往含有缺乏半乳糖(Gal) 的外型糖链<sup>[4]</sup>。应用聚丙烯酰胺电泳可将 GGT 分成 1-12 条同工酶区带, 传统观点认为这些同工酶的区别在于糖链结构的异常, 即所谓天线结构的区别, 造成了在电泳上迁移率的不同, 而它们蛋白质一级结构相同。Pettersen *et al*<sup>[5]</sup>通过对肝转移癌和正常肝脏组织对比研究也认为, 他们之间的糖基化作用有明显的异质性。这些同工

酶在功能上有无差异目前尚不清楚。

## 2 GGT 基因

研究表明, 人 GGT 基因属于一个多基因家族, 目前认为至少有 7 种基因, 以适应高度生理变异及不同生理状态下的表达<sup>[6]</sup>。对于这些不同基因之间和电泳所出现的同工酶之间的关系有待进一步研究。GGT 基因大多位于 22 号染色体上, 存在着一个 q11-qter 的 BCR 基因相关区域, 编码有效的 GGT。通过对人肝癌组织(HepG) 克隆的 GGT cDNA 研究显示, 它长约 2 326 bp, 由 1707 个核苷酸组成, 可编码 569 个氨基酸组成的肽链; 5' - 末端非编码区域(5' -NC 区)有 487 个核苷酸; 3' - 末端(3' -NC 区)由 132 个核苷酸组成并含有 AAT AAA 结构。目前认为人 GGT 基因至少编码以下几种 mRNA: (1) GGT I mRNA: 主要编码人体正常组织的 GGT, 并且具有组织特异性。(2) 去除了顶端结构的 GGT I mRNA: 主要编码 GGT 轻链。(1) 和 (2) 是同一种基因的转录产物。(3) GGT II mRNA: 主要在肝脏中表达。(4) GGT III mRNA: 是另外一个去除了顶端的基因转录产物, 其基因结构尚不清楚。目前研究较多的为 GGT I mRNA, 它主要存在于胰腺、胎肝、胎盘、肺以及肝癌组织细胞中, 不同组织中的 GGT I mRNA 可读框架(open reading frame, ORF) 相同, 主要的区别在于其 5' -NC 区。在 5' -NC 区, 至少存在着 8 种外显子, 他们的可变剪接调控着 GGT I mRNA 在不同组织中的表达<sup>[7]</sup>。而 Hollic *et al*<sup>[8-9]</sup> 认为在肝胚胎细胞分化不同阶段, GGT I 基因的表达受到不同启动子的驱使和调控, 并产生不同的 mRNA。

## 3 肝癌动物模型与 GGT 研究

动物实验中, 常以 2-乙酰氨基芴(2-FAA) 等偶氮化学致癌剂喂饲雄性 SD(Sprague Dawley) 大鼠或 Wistar 大鼠建立肝癌模型。用化学致癌剂诱发鼠肝癌后, GGT 活性明显上升, 免疫组化示肝内胆小管、癌细胞膜以及胞质中见到大量的 GGT 存在, 同时在同工酶区带上出现与胚胎肝 GGT 相似的条带。有学者用 2-FAA 喂饲 SD 大鼠诱发肝癌后, 发现鼠肝可溶性 GGT、膜结合性 GGT、总 GGT 均显著增加, 肝组织中总 RNA 水平也明显升高。Ha *et al*<sup>[10]</sup> 也发现在致肝癌的大鼠中, 随着肿瘤增大, GGT 表达也随之增强。

## 4 GGT 肝内异常表达的特点及机制

GGT 广泛分布于体内, 以肾脏、肝脏、胰腺、小肠等

脏器最为丰富，其中又以肾脏活性最高。但血清中GGT多来自于肝脏<sup>[11]</sup>，细胞内GGT与血清中的GGT之间的关系尚不清楚。GGT在体内催化谷胱甘肽及其结合物的降解，生成半胱氨酸和γ-谷氨酰残余物，是γ-谷氨酰循环中的一个关键酶<sup>[12]</sup>。有研究表明，口服抗氧化剂与血清中GGT在正常范围内有剂量-效应关系，血清中GGT水平与氧化应激有一定关系<sup>[13]</sup>。人类GGT在胚胎期活性较高，出生后迅速下降至低水平。在肝脏内主要存在于分泌和吸收功能强的细胞膜上，如胆管上皮、肝内胆小管等的细胞边缘。肝组织中GGT有可溶性(亲水性)和膜结合性(疏水性)两种形式，并以前者为主。肝癌形成过程中，不同分子形式可溶型和膜结合型GGT亦呈同步升高趋势，且可溶型GGT与总GGT比值恒定于0.51-0.65。

在癌变的肝组织中，GGT重新大量表达，表现出胎肝的特点。在外周血清中出现特异性同工酶区带。GGT在肝内的异常表达与HCC的发生和进展有着密切联系，已成为HCC早期诊断指标之一。但是在癌变过程中，GGT异常表达的机制尚不清楚。Lee *et al*<sup>[13]</sup>认为，肝脏的癌前病变组织中，GGT催化下的谷胱甘肽代谢可能触发氧化损伤，这种损伤可能与病变组织向恶性转化有关。Yao *et al*<sup>[14]</sup>通过从肝癌组织中提取纯化总RNA，以RT-PCR扩增GGT基因，对M3位点的酶切分析发现，在肝癌、癌周和远癌组织中M3位点甲基化程度均低于30%，呈广泛的低甲基化状态，各组内未甲基化比例与甲基化比例的差别非常显著，提示GGT表达受基因甲基化程度的调节。因而认为癌变过程中GGT基因去甲基化，使已关闭的GGT基因重新活化，再过量表达出GGT引起肝组织和血中酶活性的大幅度升高。Athanase *et al*从不同组织中提取GGT mRNA，并对其5'-NC进行基因分析显示，人GGT mRNA 5'-NC区域存在着8种外显子，其中外显子VIII为肝癌组织特有，并认为在不同组织中，GGT的转录水平不同可能与5'-NC外显子可选择性或组织特异性的可变剪接有关。

## 5 肝癌特异性GGT的检测及临床意义

在很多恶性肿瘤(包括肝癌)发生时，患者血清中GGT活性常显著升高<sup>[11]</sup>，但由于GGT在体内分布较广，酶诱导剂如乙醇、苯妥英钠等可诱发GGT的合成增加，大多数良性肝、胆、胰等病也可伴GGT活性增强，故该酶的特异性相对较差。醋酸纤维素薄膜电泳、亲和电泳、琼脂糖凝胶电泳等用于GGT的检测均有一定的价值，但这些方法相对复杂，不易于临床推广。因而进一步研究简易而准确的GGT检测方法，尤其是肝癌特异性GGT更为重要。

### 5.1 GGT-II检测方法进展及临床诊断价值

5.1.1 聚丙烯酰胺电泳法 1967年Orlowski *et al*<sup>[15]</sup>应用淀粉胶电泳发现原发性肝癌(PHC)患者血清中存在“肝癌特异性”GGT同工酶，其后国外学者用聚丙烯酰胺凝胶电泳可将GGT分离出11-13条同工酶区带，其中肝癌特异性区带GGT-II阳性率为27-54%，而在正常

人、孕妇、良性肝病及肝外肿瘤中不出现，且与年龄、性别及乙肝病毒感染无关；与AFP浓度、癌体大小无相关性。Xu *et al*<sup>[16-17]</sup>改良了检测方法，将GGT分离出11条同工酶，其中GGT-II对PHC的诊断阳性率提高到90%，而非癌肝病中阳性率在10%，孕妇、肝外肿瘤及正常对照均为阴性。后国内外学者经过系列临床筛选研究，综合评价GGT-II诊断PHC的敏感性为94%，特异性为97.1%，在AFP阴性肝癌中，GGT-II阳性率为78.67%，对小肝癌诊断的阳性率为80%<sup>[18]</sup>。

5.1.2 火箭免疫电泳法 根据抗原的不同有两种方法。一种是从人胎肝中提取及纯化GGT抗原，然后与福氏佐剂充分混匀，免疫新西兰兔，制备得抗血清。不同浓度的人胎肝GGT抗原与抗血清具有很好的免疫反应，出现相应的酶呈色火箭峰，其峰面积与抗原的浓度成正比。检测时，将肝癌患者的血清与抗血清反应，凡出现较明显的酶呈色火箭峰者为阳性。如出现的酶呈色火箭峰较浅者定为弱阳性，不出现峰者为阴性<sup>[19]</sup>。另一种方法是将GGT抗原改为肝癌特异性GGT-II，其余原理相同。二者相比，后者更具有简便，敏感性强，特异性高的特点，对肝癌的阳性率可达86.9%<sup>[20]</sup>。

5.1.3 GGT单克隆抗体检测法 苗爱莲*et al*<sup>[21]</sup>将GGT单克隆抗体和神经氨酸酶(NMD)进行稀释，用过碘酸钠法将抗体和NMD吸附并固定到醋酸纤维膜上，用于检测肝癌患者的血清。临床应用结果显示，对PHC诊断敏感性为83.77%，特异性为98.04%，对AFP阴性的PHC患者诊断阳性率为65.91%。Ni *et al*以纯化的HS-GGT作为抗原，免疫小鼠，制备单克隆抗体，用斑点酶联免疫吸附(dot-ELISA)法检测患者血清GGT-II，诊断PHC阳性率达71.5%。该法具有操作方便、无需特殊试剂和设备、易于推广等优点，但易出现假阳性，可能是由于GGT-II所针对的抗原位点与其他非肝脏特异性GGT同工酶之间仍存在有一定的交叉抗原性<sup>[22-23]</sup>。

5.1.4 肝癌特异性GGT定量检测 Yao *et al*<sup>[24]</sup>对GGT定量检测作了研究。其方法为血清的GGT同工酶以阶段梯度的聚丙烯酰胺凝胶电泳分析，在电泳后酶呈色的醋酸纤维薄膜上，将GGT-I'或GGT-II或GGT-II'带切下合并为肝癌特异性区(HSB)带于试管中，与其他各区带分别以稀酸洗脱出同工酶区带，在可见分光光度计上比色，分别计算出GGT同工酶各区带的百分比，按所占百分比计算出血清中HSB的活性单位数。研究表明，HSB定量敏感性和特异性分别为85.3%、97.2%。HSB定量明显优于AFP，而略优于HSB定性。

5.1.5 联合其他肝癌标志物研究方面 GGT-II与AFP联合检测可使阳性率提高到94.0%，有学者分别对GGT-II与AFP、甘氨酰脯氨酸二肽氨基肽酶(GPDA-F/ALT)、AFP mRNA、维生素K缺乏诱导蛋白(PIVKAI)、铁蛋白、肿瘤坏死因子、CA199、CA125等联合检测肝癌作了研究，结果示GPDA-F/ALT、GGT-II、AFP同步检测可

使诊断敏感性提高至97.2%, GGT-II和PIVKAI I联合检测可使敏感性提高至93%, 肝癌特异性GGT联合AFP mRNA可以使肝癌的诊断率达到93.6%.

## 5.2 其他几种特殊的肝癌特异性GGT检测方法及临床诊断价值

5.2.1 LDL-VLDL-GGT的检测 于嘉屏 *et al*<sup>[25]</sup>以抗载脂蛋白B抗体为沉淀剂, 沉淀血清中低密度脂蛋白及极低密度脂蛋白结合的γ-谷氨酰基转移酶(LDL-VLDL-GGT), 测定其活性, 对65例肝癌、53例肝硬化、32例慢性肝炎检测发现, 其对肝癌的诊断敏感性达86.2%.

5.2.2 albumin-GGT的检测 Pompili *et al*<sup>[26]</sup>用蛋白电泳方法检测131例肝硬化合并肝癌患者, 有88例白蛋白结合的γ-谷氨酰基转移酶(albumin-GGT)阳性, 而在59例肝硬化无肝癌患者中仅14例albumin-GGT阳性, 在17例肝转移癌患者中有9例阳性, 而正常人无一例阳性, 结果表明, albumin-GGT对肝硬化合并肝癌的诊断灵敏性为67%, 特异性为76%.

5.2.3 欧蔓陀罗凝集素分离法 以NMD水解后的血清直接上欧蔓陀罗凝集素亲和层析柱, 首先用0.05 mol/L醋酸洗去不结合和弱结合组份, 再用0.01 mol/L醋酸洗脱强结合组份, 用连续监测法测定洗脱液的GGT活性变化, 结果示正常人、良性肝病患者在0.05 mol/L醋酸洗脱时可出现1-2个峰, 没有强结合峰. PHC患者除此之外还出现一个特有的比例不大的强结合峰, 阳性率为80%.

5.2.4 Con A亲和法 伴刀豆球蛋白A(Con A)与正常人、良性肝病患者血清中的亲和性较强, 与肝癌患者血清中的GGT亲和性较弱, 亲和率分别为80.6%、88.1%、67.6%. 因而可以利用肝癌特异性GGT的植物凝集素亲和法诊断肝癌<sup>[27]</sup>.

## 6 GGT mRNA的检测及意义

GGT I mRNA在体内分布具有组织特异性, 而他们的主要差别在于5'-NC. Tsutsumi *et al*<sup>[28]</sup>把人胎肝、肝癌组织和胎盘中不同形式的GGT I mRNA分别称为A、B、C亚型, 根据他们5'-NC区的分子机构差异, 设计出不同的引物, 运用RT-PCR的方法, 检测16例肝癌患者和18例非肝癌患者的肝组织中GGT mRNA的表达, 发现16例肝癌患者中有15例GGT I mRNA类型为B亚型, 而18例非肝癌患者均检测到了A亚型, 仅2例检测到了B亚型, 有7例为A与C复合亚型, 而酒精或其他药物引起的GGT升高, 与亚型的变化没有关系. 从而认为肝癌的发生与GGT I mRNA从A亚型向B亚型转化有着密切关系( $P<0.01$ ), 检测GGT I mRNA有助于肝癌的诊断. Daubeuf *et al*<sup>[29]</sup>对人四种不同的癌细胞株研究发现, 肝癌细胞中GGT mRNA以B亚型为主. Sheen *et al*<sup>[30-31]</sup>通过类似研究得出了相同的结论, 并且认为GGT I mRNA B亚型与血清中AFP水平、肿瘤子灶、术后复发、术后生存率及肿瘤细胞的分化程度相关, 术后肿瘤的浸润和进展与术后残

余肝脏组织中的GGT mRNA B亚型水平有关, 从而认为监测GGT mRNA也是预测术后是否复发的一个良好指标. 国内韩国庆 *et al*<sup>[32-34]</sup>同样运用RT-PCR方法检测了正常对照组、非癌肝病组、肝癌组、肝转移癌肝组织及外周血的3种GGT mRNA, 也得出了类似结论, 并发现在小肝癌中GGT mRNA B亚型阳性率也达87.5%; 26例HCC中有12例外周血中检出GGT mRNA B亚型, AFP阴性的10例HCC中, 有5例检出GGT mRNA B亚型, 二者相比无显著差异性, 从而认为血清AFP与周围血GGT mRNA B亚型无相关性, 这一点与Kuo-Shyang *et al*的研究不完全相同, 具体尚有待进一步研究. 由上述研究可见, 测定人体血清中以及肝组织GGT I mRNA有助于肝癌的早期诊断以及监测术后的复发.

## 7 展望

进一步探讨肝癌特异性GGT、GGT mRNA的表达特点以及与其他新的肝癌标志物的联合诊断, 寻求最理想的方法, 有助于在血清水平和分子生物学水平对HCC早期诊断、鉴别诊断、疗效评价以及监测术后的复发、转移. 同时, 分离纯化GGT同工酶, 尤其是GGT-II, 测定其基因序列, 阐明GGT基因亚型与GGT同工酶之间的关系, 也必将有助于对HCC发生及进展过程中的GGT异常表达的本质认识.

## 8 参考文献

- 1 Fujiyama S, Tanaka M, Maeda S, Ashihara H, Hirata R, Tomita K. Tumor markers in early diagnosis, follow-up and management of patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002;62:57-63
- 2 Tang ZY. Hepatocellular carcinoma-Cause, treatment and metastasis. *World J Gastroenterol* 2001;7:542-546
- 3 Parks R, Garden O. Liver resection for cancer. *World J Gastroenterol* 2001;7:766-771
- 4 Yamashita K, Totani K, Iwaki Y, Takamisawa I, Tateishi N, Higashi T, Sakamoto Y, Kobata A. Comparative study of the sugar chains of gamma-glutamyltranspeptidases purified from human hepatocellular carcinoma and from human liver. *J Biochem (Tokyo)* 1989;105:728-735
- 5 Pettersen I, Andersen JH, Bjornland K, Mathisen O, Bremnes R, Wellman M, Visvikis A, Huseby NE. Heterogeneity in gamma-glutamyltransferase mRNA expression and glycan structures. Search for tumor-specific variants in human liver metastases and colon carcinoma cells. *Biochim Biophys Acta* 2003;1648:210-218
- 6 Courtay C, Heisterkamp N, Siest G, Groffen J. Expression of multiple γ-glutamyltransferase genes in man. *Biochem J* 1994;297(Pt 3):503-508
- 7 Visvikis A, Pawlak A, Accaoui MJ, Ichino K, Leh H, Guellaen G, Wellman M. Structure of the 5' sequences of the human gamma-glutamyltransferase gene. *Eur J Biochem* 2001;268:317-325
- 8 Holic N, Suzuki T, Corlu A, Couchie D, Chobert MN, Guguen-Guillouzo C, Laperche Y. Differential expression of the rat gamma-glutamyl transpeptidase gene promoters along with differentiation of hepatoblasts into biliary or hepatocytic lineage. *Am J Pathol* 2000;157:537-548
- 9 Mikkelsen IM, Mortensen B, Laperche Y, Huseby NE. The expression of gamma-glutamyltransferase in rat colon carci-

- noma cells is distinctly regulated during differentiation and oxidative stress. *Mol Cell Biochem* 2002;232:87-95
- 10 Ha WS, Kim CK, Song SH, Kang CB. Study on mechanism of multistep hepatotumorigenesis in rat: development of hepatotumorigenesis. *J Vet Sci* 2001;2:53-58
- 11 Ohata M, Toda G. Gamma-glutamyltranspeptidase (Gamma-GT). *Rinsho Byori* 2001;116(Suppl):62-71
- 12 Hochwald SN, Harriots LE, Rose DM, Anderson M, Burt ME. Gamma-glutamyl transpeptidase mediation of tumor glutathione utilization in vivo. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:193-197
- 13 Lee DH, Blomhoff R, Jacobs DR Jr. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radic Res* 2004;38:535-539
- 14 Yao D, Jiang D, Huang Z, Lu J, Tao Q, Yu Z, Meng X. Abnormal expression of hepatoma specific gamma-glutamyl transferase and alteration of gamma-glutamyl transferase gene methylation status in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;88:761-769
- 15 Orlowski M, Szczechlik A. Heterogeneity of serum gamma-glutamyl transpeptidase in hepatobiliary diseases. *Clin Chim Acta* 1967;15:387-391
- 16 Xu KC, Meng XY, Shi YC, Ge ZJ, Ye L, Yu ZJ, Yang DM. The diagnostic value of a hepatoma-specific band of serum gamma-glutamyl transferase. *Int J Cancer* 1985;36:667-669
- 17 Xu K, Meng XY, Wu JW, Shen B, Shi YC, Wei Q. Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transferase isoenzyme for hepatocellular carcinoma: a 10-year study. *Am J Gastroenterol* 1992;87:991-995
- 18 沈鼎明, 沈薇, 左国庆, 曾维政, 梅浙川, 周友梅, 徐葆元. 血清肝癌标志物在原发性肝癌诊断中的价值 - 附321例肝癌测定结果. 中华消化杂志 1992;12:223-226
- 19 黄介飞, 姚登福, 孟铁镛, 魏群, 倪润洲, 张弘, 肖明兵. 肝癌特异性GGT 火箭电泳对原发性肝癌的诊断价值. 中华消化杂志 1995;15:269-271
- 20 Stolzel U, Teubner A, Ernstberger J, Habeck JO, Schuppan D. Isolated elevation of gGT: What should be the diagnostic approach? *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129(Suppl 2):S54-56
- 21 苗爱莲, 李军, 魏署亚, 候蓉, 原荣, 王香林. 肝癌特异γ-谷氨酰转肽酶同功酶Ⅱ活性检测及其临床价值. 西安交通大学学报(医学版) 2003;24:85-87
- 22 Ni RZ, Huang JF, Xiao MB, Zhang PY, Meng XY. Detection of GGT-II by Dot-ELISA with monoclonal antibody in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Ai Zheng* 2004;23:66-68
- 23 Tang W, Wang XY, Gao JE, Ji HP, Tao QM, Ji Y. Preparation and application of the monoclonal antibody against hepatoma-specific gamma-glutamyltransferase. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2003;11:100-102
- 24 Yao DF, Huang ZW, Chen SZ, Huang JF, Lu JX, Xiao MB, Meng XY. Diagnosis of hepatocellular carcinoma by quantitative detection of hepatoma-specific bands of serum gamma-glutamyltransferase. *Am J Clin Pathol* 1998;110:743-749
- 25 于嘉屏, 王爱华, 顾鹏飞, 陈军. 免疫沉淀法测定血清中与两种脂蛋白结合的γ-谷氨酰基转移酶活性及其诊断肝癌的价值. 中华检验医学杂志 2003;26:371-373
- 26 Pompili M, Addolorato G, Pignataro G, Rossi C, Zuppi C, Covino M, Grieco A, Gasbarrini G, Rapaccini GL. Evaluation of the albumin-gamma-glutamyltransferase isoenzyme as a diagnostic marker of hepatocellular carcinoma-complicating liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:288-295
- 27 司维柯, 李士敏, 罗朝学, 胡国珍, 何长生, 王源, 魏明竟. 伴刀豆球蛋白A识别正常与肝癌γ-谷氨酰转移酶的实验观察. 第三军医大学学报 2000;22:294-295
- 28 Tsutsumi M, Sakamuro D, Takada A, Zang SC, Furukawa T, Taniguchi N. Detection of a unique gamma-glutamyl-transpeptidase messenger RNA species closely related to the development of hepatocellular carcinoma in humans: a new candidate for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1996;23:1093-1097
- 29 Daubeuf S, Accaoui MJ, Pettersen I, Huseby NE, Visvikis A, Galteau MM. Differential regulation of gamma-glutamyltransferase mRNAs in four human tumour cell lines. *Biochim Biophys Acta* 2001;1568:67-73
- 30 Jeng KS, Sheen IS, Tsai YC. Gamma-glutamyl transpeptidase messenger RNA may serve as a diagnostic aid in hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2001;88:986-987
- 31 Sheen IS, Jeng KS, Tsai YC. Is the expression of γ-glutamyl transpeptidase messenger RNA an indicator of biological behavior in recurrent hepatocellular carcinoma? *World J Gastroenterol* 2003;9:468-473
- 32 Han GQ, Qin CY, Shu RH. The analysis of gamma-glutamyl transferase gene in different type liver tissues. *World J Gastroenterol* 2003;9:276-280
- 33 Han GQ, Qin CY, Ren WH, Shi J, Wang YJ, Liu HL. Clinical impact of gamma-glutamyl transpeptidase messenger RNA subtypes on early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Ai Zheng* 2002;21:192-195
- 34 秦成坤, 彭志海, 韩国庆. 外周血γ-谷氨酰转氨酶mRNA-H亚型与甲胎蛋白对原发性肝癌诊断及肝外转移意义的比较. 中华实验外科杂志 2004;21:671-672

编辑 张海宁