

8-1-1985

Study of 5 nucleotidase in normal Thais and its clinical value in malignancy

M. Chutinasawangporn

R. Santiyanont

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

Chutinasawangporn, M. and Santiyanont, R. (1985) "Study of 5 nucleotidase in normal Thais and its clinical value in malignancy," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 29: Iss. 8, Article 7.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol29/iss8/7>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาระดับเอ็นไซม์ 5' -nucleotidase ใน คนไทยปกติและความสำคัญในโรคมะเร็ง

มาลา ชุตินะสว่างพร*
รัชนา สานติยานนท์* *

Chutinasawangporn M, Santiyanont R. Studies of 5' -nucleotidase in normal Thais and its clinical value in malignancy. Chula Med J 1985 Aug ; 29 (8) : 907-914

Measurement of serum 5' -nucleotidase (5' -NT) was done according to the method of Dixon and Purdom. The distribution curve of 5' -NT activity in 100 normal Thais of both sexes aged 20 to over 50 years was platykurtic and the reference value 0.5-5.8 U/l. No significant rise in the enzyme level was observed in the diseases studied or carcinoma except in liver carcinoma. In the primary liver cancer, per cent of elevated level of 5' -NT was 85.7 and that of alkaline phosphatase (ALP) 92.9, false positive and false negative of 5' -NT were 5.2 and 14.3% respectively which were both lower than the previously reported value of ALP. These preliminary results indicate that serum level of 5' -NT may be advantageous as a biomarker for liver cancer with greater specificity despite its slightly lower sensitivity in comparison with serum alkaline phosphatase.

* นิสิตเทคนิคการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การตรวจหาระดับเอ็นไซม์บางชนิดในซีรัมสามารถช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ ในการวินิจฉัยโรคตับมีการตรวจหาระดับของเอ็นไซม์หลายชนิด เช่น เอ็นไซม์อัลคาไลน์ ฟอสฟาเตส (alkaline phosphatase, ALP) พบมีระดับสูงกว่าปกติในพยาธิสภาพบางอย่างที่ตับ แต่ระดับของ ALP ในซีรัมที่สูงเกินปกตินี้มีได้จำเพาะต่อโรคตับเท่านั้น ยังพบได้ในโรคที่เกี่ยวกับกระดูกหรือแม้แต่การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาในภาวะปกติ คือ ในเด็กหรือหญิงระหว่างตั้งครรภ์ ปัจจุบันได้มีการตรวจหาระดับเอ็นไซม์อีกชนิดหนึ่ง คือ 5' -นิวคลีโอไทเดส (5' -nucleotidase, 5' -NT) เป็นที่สงสัยกันมานานแล้วว่าระดับของ 5' -NT อาจมีประโยชน์สำหรับบ่งชี้ถึงการเกิดพยาธิสภาพที่ตับหรือมะเร็งบางชนิด การหาระดับ 5' -NT จะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคของเซลล์ตับออกจากโรคหรือภาวะอื่น เช่น โรคของท่อน้ำดี โรคตับที่เกี่ยวข้องกับท่อน้ำดี⁽¹⁾ นอกจากนี้ยังมีการพบระดับ 5' -NT สูงในโรคมะเร็งบางชนิดด้วย^(2,3)

เนื่องจากในประเทศไทย ยังมีได้มีรายงานการศึกษาในระดับเอ็นไซม์ 5' -NT ในโรคโดยเฉพาะมะเร็งอย่างจริงจัง การทดลองนี้จึงมุ่งศึกษาการเปลี่ยนแปลงระดับเอ็นไซม์ 5' -NT ในโรคต่าง ๆ โดยเฉพาะโรคที่เกี่ยวข้องกับตับและมะเร็ง และศึกษาเปรียบเทียบระดับของ 5' -NT กับ ALP ในโรคเกี่ยวกับตับ ตลอดจนศึกษาหาค่าปกติของระดับเอ็นไซม์ 5' -NT ในคนไทย เพื่อใช้เป็นค่าอ้างอิงในการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการต่อไป

วัสดุและวิธีการ

1. สารเคมี Adenosine phosphate substrate, glycerophosphate substrate, acid molybdate, Fiske and SubbaRow reducer, phosphorus

standard, 5' -NT control-E และ 5' -NT control-N เป็นผลิตภัณฑ์ของบริษัท Sigma, ST. Louis, Mo. 63178, U.S.A. ส่วน alkaline phosphatase substrate, color stabilizer และ standard alkaline phosphatase เป็นผลิตภัณฑ์ของบริษัท General Diagnostics, Morris Plains, New Jersey 07950, U.S.A.

2. วัตถุประสงค์ตรวจ ตัวอย่างเลือดคนปกติได้มาจากการเก็บเลือดจากผู้บริจาคที่ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย ทั้งชายและหญิงในช่วงอายุ 20-50 ปีขึ้นไป เป็นหญิง 50 ราย ชาย 50 ราย รวม 100 ราย

ตัวอย่างเลือดผู้ป่วยโรคตับและโรคอื่น ๆ ได้มาจากผู้ป่วยที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตัวอย่างเลือดผู้ป่วยโรคมะเร็ง ได้มาจากผู้ป่วยที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ รวมทั้งหมด 87 ราย

ทำการแยกซีรัมออกจากเลือดตัวอย่าง เก็บไว้ที่ -20° เซลเซียส จนกว่าจะทดสอบ (ภายใน 2 สัปดาห์)

นำซีรัมไปหาค่าเอ็นไซม์ 5' -NT โดยวิธีของ Dixon and Purdom⁽²⁾ และหาค่าเอ็นไซม์ ALP ด้วยวิธีของ Babson⁽⁴⁾

3. การควบคุมคุณภาพของการทดสอบ ใช้สารควบคุมคุณภาพของบริษัท Sigma ทั้งระดับค่าสูงและค่าปกติ โดยทำการวิเคราะห์ควบคู่ไปกับการตรวจหาค่าเอ็นไซม์ในคนปกติและผู้ป่วย เพื่อเป็นการยืนยันความถูกต้องของการทดสอบทุกครั้ง

ผลการทดสอบ

1. ค่าปกติของเอ็นไซม์ 5' -NT ในซีรัมของคนไทยปกติ จากการหาค่า 5' -NT ในซีรัมของผู้บริจาคโลหิตที่ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย จำนวน 100 ราย โดยแบ่งเป็นเพศหญิงและชายอย่างละ 50 ราย ช่วงอายุ 20-30, 31-40 และ

41 ปี ขึ้นไป ได้ค่าดังแสดงในตารางที่ 1 พบว่าไม่มีความแตกต่างของระดับเอ็นไซม์ 5' -NT ระหว่างเพศ ($p > 0.001$) สำหรับการกระจายของค่า 5' -NT มิได้เป็นโค้งปกติแต่เป็นโค้งที่มีความเบ้ (รูปที่ 1) ซึ่งพิสูจน์ได้ด้วยการทดสอบทางสถิติ⁽⁵⁾ อำนาจของความเบ้ (moment coefficient of skewness) มีค่า +0.619 แสดงว่าโค้งนี้เบ้ไปทางขวา (positive skewness) หรือมีค่าต่ำเป็นจำนวนมาก

กว่าค่าสูง และค่าขนาดของความโค้ง (moment coefficient of kurtosis) เท่ากับ -0.24 แสดงว่าโค้งการกระจายตัวของ 5' -NT มีความโค้งน้อยกว่าปกติหรือเป็นโค้งแบน (platykurtic) เมื่อปรับโค้งที่มีความเบ้ให้เป็นโค้งปกติโดยการปรับให้เป็นคะแนนมาตรฐาน⁽⁵⁾ หาค่าปกติของ 5' -NT ได้ 0.5-5.8 U/1

Table 1 Serum 5' -NT in normal Thais of both sexes with different age ranges (values are expressed as mean and standard deviation)

Age range (years)	male			female		
	number	\bar{X} (U/1)	S.D	number	\bar{X} (U/1)	S.D.
20-30	16	2.61	1.93	17	2.34	1.56
31-40	17	3.04	1.47	16	2.87	1.31
over 41	17	2.73	1.09	17	2.23	1.00
Total	50	2.80	1.50	50	2.47	1.31

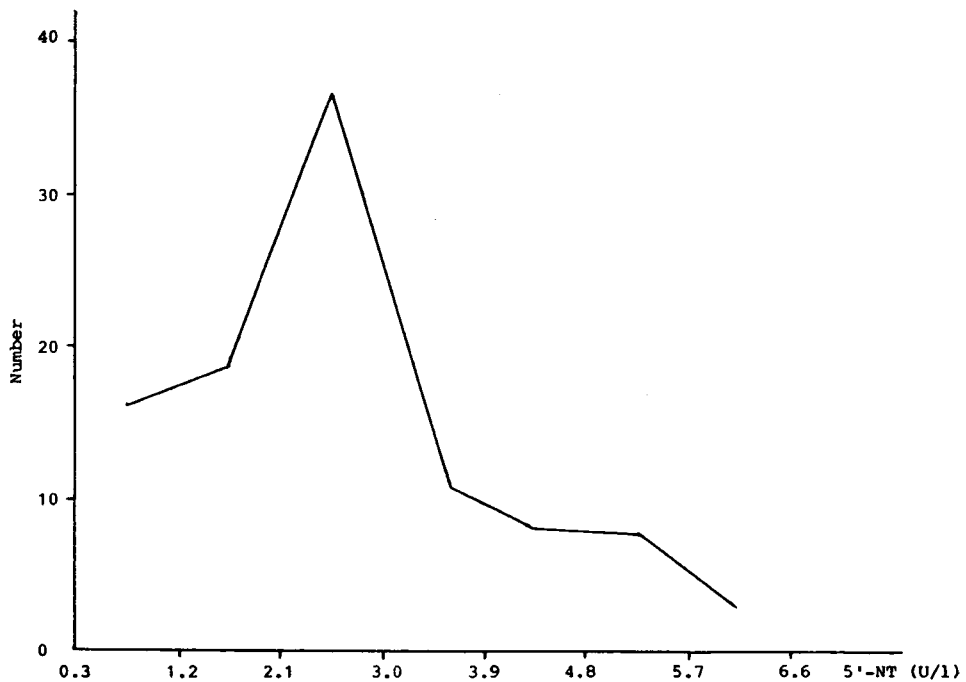


Figure 1 Distribution of serum 5' -NT of normal Thais of both sexes (n = 100) (original data)

2. ระดับเอ็นไซม์ 5' -NT เปรียบเทียบกับ ALP ในผู้ป่วยโรคตับ ผู้ป่วยโรคตับทั้งหมด 21 ราย แบ่งเป็นมะเร็งตับปฐมภูมิ 14 ราย ตับแข็ง 5 ราย ตับอักเสบจากเชื้อไวรัส 2 ราย พบว่าในมะเร็งตับปฐมภูมิมีค่า 5' -NT ขึ้นสูงกว่าปกติ 12 ราย คิดเป็น 85.7% และมีค่า ALP สูงกว่า

ปกติ 13 ราย คิดเป็น 92.9%

ค่า 5' -NT ในซีรัมขึ้นสูงกว่าปกติในตับแข็งเพียง 1 ราย ในขณะที่ ALP ขึ้นสูง 3 ราย ส่วนตับอักเสบจากเชื้อไวรัสทั้งสองรายมีค่า 5' -NT ปกติ แต่ ALP สูงกว่าปกติ 1 ราย ดังแสดงในตารางที่ 2

Table 2 Number of patients with liver diseases and breast cancer showing normal and elevated serum 5' -NT in comparison with that of serum ALP.

Diseases	Number	5' -NT				ALP			
		normal		elevated		normal		elevated	
		number	%	number	%	number	%	number	%
Primary liver cancer	14	2	14.3	12	85.7	1	7.1	13	92.9
Cirrhosis	5	4	80.0	1	20.0	2	40.0	3	60.0
Viral hepatitis	2	2	100.0	0	0	1	50.0	1	50.0
Breast cancer	12	11	91.7	1	9.3	11	91.7	1	9.3

3. ระดับเอ็นไซม์ 5' -NT ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่นๆ มะเร็งที่ศึกษามีหลายชนิด แบ่งออกได้ดังนี้

ว่ามีการแพร่ของมะเร็งไปที่ตับ แต่ทั้งสองรายมีค่า 5' -NT อยู่ในระดับปกติ

3.1 มะเร็งเต้านม 12 ราย ทราบประวัติ 11 ราย พบว่าใน 11 รายนี้มีเซลล์มะเร็งแพร่มาที่ตับ 3 ราย แต่ค่า 5' -NT ขึ้นสูงกว่าปกติเพียง 1 ราย นอกจากนี้ทุกรายมีค่า 5' -NT อยู่ในระดับปกติ การตรวจหาระดับ ALP ในซีรัมก็ได้ผลเช่นเดียวกับ 5' -NT ดังแสดงในตารางที่ 3 และ 2

3.5 อื่นๆ ได้แก่มะเร็งต่อมทอนซิล มะเร็งกระดูกชนิด osteosarcoma, semioma, มะเร็งนาโซฟาริงซ์ และมะเร็งกระเพาะอาหารอย่างละหนึ่งราย ซึ่งไม่มีการแพร่ของมะเร็งไปที่ตับ และ acute lymphocytic leukemia 3 ราย พบว่ามีระดับ 5' -NT ปกติ และยังมีผู้ป่วยมะเร็งอีก 2 ราย ที่มีการแพร่ของมะเร็งไปที่ตับ ซึ่งพบว่ามีค่าของทั้ง 5' -NT และ ALP สูงกว่าปกติ ดังแสดงในตารางที่ 3

3.2 มะเร็งปากมดลูก 13 ราย ทราบประวัติ 9 ราย ทุกรายไม่มีการแพร่ของมะเร็งไปที่ตับ แต่มีค่า 5' -NT สูงกว่าปกติเพียง 1 ราย ดังแสดงในตารางที่ 3

4. ระดับของ 5' -NT ในโรคอื่นๆ เมื่อศึกษาผู้ป่วยที่มีผลในลำไส้เล็กจำนวน 10 ราย พบว่ามีระดับ 5' -NT ขึ้นสูงเพียง 1 ราย ส่วนผู้ป่วยผลในกระเพาะอาหาร 7 ราย มีค่า 5' -NT ปกติทุกราย (ตารางที่ 4)

3.3 มะเร็งช่องปาก 11 ราย ทราบประวัติ 7 ราย ว่าไม่มีการแพร่ของเซลล์มะเร็ง ทุกรายมีค่า 5' -NT ในระดับปกติ

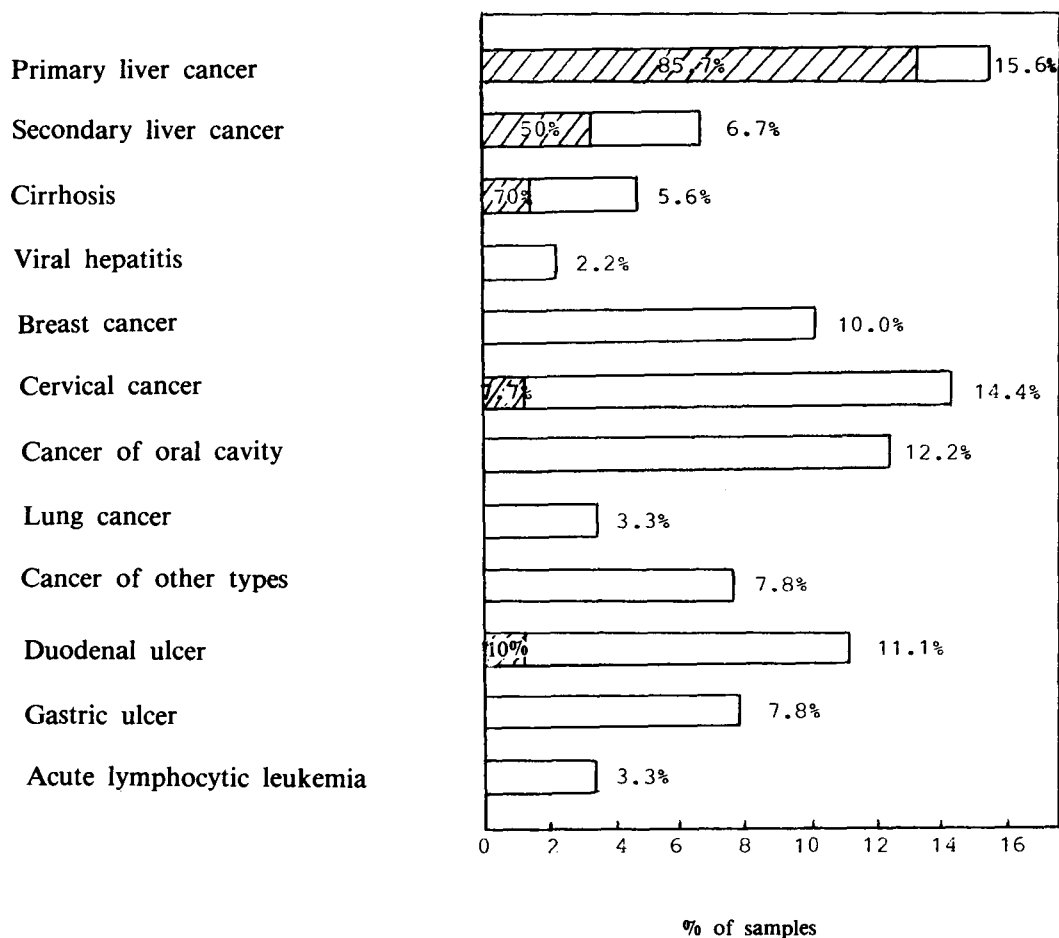
3.4 มะเร็งปอด 4 ราย ทราบประวัติ 2 ราย

Table 3 Number of patients with different types of cancer demonstrating normal and elevated levels of serum 5' -NT. Data was categorized according to history of liver metastasis.

Cancer	Number	no metastasis				metastasis				no history			
		normal 5' -NT		elevated 5' -NT		normal 5' -NT		elevated 5' -NT		normal 5' -NT		elevated 5' -NT	
		number	%	number	%	number	%	number	%	number	%	number	%
Breast	12	8	66.7	-	-	2	16.7	1	8.3	1	8.3	-	-
Cervix	13	8	61.5	1	7.7	-	-	-	-	4	30.8	-	-
Oral cavity	11	7	63.6	-	-	-	-	-	-	4	36.4	-	-
Lung	4	1	25.0	-	-	-	25.0	-	-	2	50.0	-	-
Acute lymphocytic leukemia	3	3	100.0	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Miscellaneous	7	5	100.0	-	-	-	-	2	22.2	-	-	-	-

Table 4 Number of patients of duodenal ulcer and gastric ulcer with normal and abnormal level of serum 5' -NT.

Diseases	5' -NT			
	normal		abnormal	
	number	%	number	%
Duodenal ulcer	9	90	1	10
Gastric ulcer	7	100	-	-

**Figure 2** Proportional graph showing number of samples in each type of studied diseases and proportion of samples demonstrating elevated level of serum 5' -NT (hatched = elevated serum 5' -NT)

5. ประสิทธิภาพของ 5' -NT ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ รูปที่ 2 เป็นกราฟแสดงจำนวนผู้ป่วยโรคต่าง ๆ คิดเป็นเปอร์เซ็นต์ เปรียบเทียบกับผู้ป่วยทั้งหมดและจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า 5' -NT ขึ้นสูง พบว่า 5' -NT ขึ้นสูงในมะเร็งตับปฐมภูมิ และหุติยภูมิ โดยพบได้เป็น 85.7 และ 50% ตามลำดับ

เมื่อศึกษาค่า 5' -NT ในผู้ป่วยมะเร็งที่ทราบประวัติและในโรคอื่น ๆ 71 ราย พบว่าในมะเร็งตับปฐมภูมิมียุคค่าสูงปลอม ซึ่งพบในโรคอื่น ๆ ที่มีมะเร็งตับปฐมภูมิ 5.2% และค่าต่ำปลอม 14.3% ตามลำดับ ค่า 5-NT ในซีรัมมีความสัมพันธ์อย่างสูงกับมะเร็งตับปฐมภูมิ ($p < 0.001$)

วิจารณ์

จากการหาค่าปกติของระดับเอ็นไซม์ 5' -NT ในซีรัมของคนไทย พบว่าค่าเฉลี่ยของเพศชายสูงกว่าเพศหญิงเล็กน้อย แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในช่วงอายุ 30-40 ปี ทั้งสองเพศมีค่าเฉลี่ยของระดับเอ็นไซม์สูงกว่าในช่วงอายุอื่นเล็กน้อย และเช่นกันไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าปกติที่ได้จากการปรับโค้งความถี่ที่มีความเบ้เป็นโค้งปกติได้อยู่ระหว่าง 0.5-5.8 U/l ค่านี้ต่ำกว่าที่มีผู้รายงานไว้ในต่างประเทศบ้าง⁽³⁾ ซึ่งอาจเนื่องมาจากเทคนิควิธีการตรวจที่แตกต่างกัน

ในการหาระดับ 5' -NT ในซีรัมของผู้ป่วยโรคต่าง ๆ พบว่า 5' -NT มีค่าสูงเกินปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในโรคมะเร็งตับปฐมภูมิ ($p < 0.001$) โดยสูงคิดเป็น 85.7% ในขณะที่ ALP ขึ้นสูง 92.9% แสดงว่า ALP มีความไวในการตรวจหามะเร็งตับมากกว่า 5' -NT เล็กน้อย แต่จากรายงานของ Kim และคณะพบว่า ALP มีค่าสูงปลอมและค่าต่ำปลอมค่อนข้างสูง คือ 33.3

และ 22.5% ตามลำดับ⁽⁶⁾ แสดงว่า ALP มีความจำเพาะต่อมะเร็งตับน้อยกว่า 5' -NT ในการศึกษานี้ได้ค่าสูงปลอมและค่าต่ำปลอมเป็น 5.2 และ 14.3% ตามลำดับ ฉะนั้นระดับของ 5' -NT ในซีรัมมีประโยชน์ในการตรวจหามะเร็งตับปฐมภูมิได้ถูกต้องกว่าการตรวจระดับ ALP

จากการตรวจหาค่า 5' -NT ในผู้ป่วยที่มีการแพร่ของเซลล์มะเร็งจากอวัยวะอื่นไปที่ตับ จำนวน 6 ราย พบว่ามีค่า 5' -NT ขึ้นสูงเกินปกติเพียง 3 ราย การที่ตรวจพบค่าสูงเกินปกติเพียง 3 ราย นั้นอาจเป็นเพราะว่าการวินิจฉัยการแพร่ของเซลล์มะเร็งไปที่ตับในผู้ป่วยเหล่านี้ใช้ liver scan ซึ่งอาจให้ผลคลาดเคลื่อนไปได้ เพราะเคยมีรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วย liver scan ว่าเป็นมะเร็งตับนั้น แท้ที่จริงแล้วเป็นเพียง fatty change และ bile stasis เล็กน้อยเท่านั้น⁽²⁾ ดังนั้น จึงอาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วย 6 รายนี้ อาจไม่ได้เป็นมะเร็งตับหุติยภูมิทั้งหมดและจำนวนตัวอย่างนี้ยังน้อยเกินไปสำหรับการแปลผล อย่างไรก็ตามมีแนวโน้มว่าระดับของ 5' -NT ในซีรัมมีประโยชน์ในการติดตามดูการแพร่ของเซลล์มะเร็งไปที่ตับได้ ส่วนจะมีความไวเพียงใดนั้นต้องทำการศึกษาต่อไป

เนื่องจาก 5' -NT มีอยู่ที่ intestinal mucosa ด้วย⁽⁷⁾ จึงได้ศึกษา 5' -NT ในผู้ป่วยที่มีแผลในลำไส้และกระเพาะอาหาร เพื่อดูว่าระดับของ 5' -NT ในซีรัมจะมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยโรคทั้งสองนี้ด้วยหรือไม่ ปรากฏว่าไม่สามารถใช้ระดับของเอ็นไซม์นี้เป็นเครื่องบ่งชี้โรคได้ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะที่ intestinal mucosa มีเอ็นไซม์นี้ปริมาณน้อย⁽⁷⁾ ถึงแม้จะมีความผิดปกติหรือมีการทำลายเซลล์เกิดขึ้นก็ไม่สามารถตรวจพบระดับเอ็นไซม์ขึ้นสูงในกระแสโลหิต

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากโครงการ การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประจำปี พ.ศ. 2527 ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้อำนวยการศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

และหัวหน้าหน่วยโรคทางเดินอาหาร โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์สำหรับตัวอย่างเลือดทั้งหมด ขอขอบพระคุณ รศ.พญ.สมพงษ์ จินายน ที่ได้กรุณาอ่านต้นฉบับและให้คำแนะนำที่มีประโยชน์ยิ่ง และขอขอบคุณคุณสมใจ ตัญศิริ สำหรับงานพิมพ์ต้นฉบับ

อ้างอิง

1. Dixon TF, Purdom M. Serum 5' -nucleotidase. J Clin Pathol 1954 Nov; 7 : 341-343
2. Smith K, Varon HH, Race GJ, Paulson DL, Urschel HC and Mallams JT. Serum 5' -nucleotidase in patients with tumor in the liver. Cancer 1966 Sep ; 19 (9) : 1281-1284
3. Ryan ED and Bilous G. Serum 5' -nucleotidase : automation of a manual assay and brief observations on value in patients with breast cancer. Clin Biochem 1983 ; 16 (4) : 294-253
4. Babson AL, Greeley SJ, Coleman CM, Phillips GE. Phenolphthalein monophosphate as a substrate for serum alkaline phosphatase. Clin Chem 1966; 12(8) : 482-490.
5. Zar JH, Biostatistical Analysis. Engle Wood : Prentice Hall, 1974, 54-56
6. Kim NK, Yasminah WG, Freier EF, Goldman AI and Theologides A. Value of alkaline phosphatase, 5' -nucleotidase, γ -glutamyltransferase and glutamate dehydrogenase activity measurements (single and combined) in serum in diagnosis of metastasis to the liver. Clin Chem 1977 Nov ; 23 (11) : 2034-2038
7. Reis JL. The specificity of phosphomonoesterase in human tissue. Biochem J 1951 May ; 48 : 548-551

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 10 เดือน เมษายน พ.ศ. 2528