

• 论 著 •

乙型肝炎合并肝硬化患者血清 GP73 变化特征及临床意义

王纯明, 孙 莉, 张宝伟
(峯城人民医院检验科, 山东枣庄 277300)

摘 要:目的 明确慢乙型肝炎患者血清 GP73 变化特征及可能的临床意义。方法 观察了 109 例慢乙型肝炎肝硬化患者血清 GP73 水平及可能的相关因素, 其中代偿期肝硬化患者 60 例, 失代偿肝硬化患者 49 例。对血清 GP73 鉴别代偿性及失代偿性肝硬化的诊断性能进行了受试者工作特征曲线(ROC)分析。结果 慢乙型肝炎肝硬化患者血清 GP73 与血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、乙型肝炎病毒拷贝数(HBV DNA)水平显著相关, 但与患者血清清蛋白水平呈显著负相关。失代偿性肝硬化患者 $[(215.9 \pm 96.56) \text{ ng/mL}]$ 血清 GP73 水平显著高于代偿期肝硬化患者 $[(113.7 \pm 68.95) \text{ ng/mL}]$ 。ROC 分析结果显示, 曲线下面积为 0.82(95%CI: 0.74~0.90, $P < 0.05$)。当 cut-off 值设定为大于或等于 140.5 ng/mL 时, 在乙型肝炎肝硬化患者人群中, GP73 诊断失代偿期肝硬化的灵敏度和特异度分别为 77.55% 和 75.00%。结论 慢性乙型肝炎合并肝硬化患者血清 GP73 水平与肝损伤及病毒复制状态有关。检测血清 GP73 有助于肝硬化代偿与失代偿期之间的鉴别。

关键词:慢性乙型肝炎; 肝硬化; 诊断; 高尔基体蛋白 73

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.06.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)06-0765-02

Clinical profile and characteristics of serum GP73 in cirrhotic patients with chronic hepatitis B infections

Wang Chunming, Sun Li, Zhang Baowei

(People's Hospital of Yicheng District in Zaozhuang City, Zaozhuang, Shandong 277300, China)

Abstract: Objective To explore clinical profile and significance of serum golgi protein 73 (GP73) in cirrhotic patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. **Methods** A total of 109 cirrhotic patients with HBV infection were included, in which 60 patients were compensated cirrhosis, and 49 patients were decompensated cirrhosis. The receiver operating characteristic curve (ROC) analysis were used to evaluate the clinical significance of GP73 for diagnosing decompensated cirrhosis in cirrhotic population. **Results** Serum GP73 level in cirrhotic patients was correlated with alanine aminotransferase (ALT) and HBV DNA, but negatively correlated with albumin levels. Serum GP73 levels in patients with decompensated cirrhosis was $(215.9 \pm 96.56) \text{ ng/mL}$, which was significant higher than $(113.7 \pm 68.95) \text{ ng/mL}$ in patients with compensated cirrhosis. The area under ROC was 0.82 (95%CI: 0.74~0.90, $P < 0.05$). The sensitivity and specificity of GP73 diagnosing decompensated cirrhosis in cirrhotic population with chronic HBV infection were 77.55% and 75.00% respectively, when the cut-off was set at 140.5 ng/mL. **Conclusion** Serum GP73 level is related with liver injury and HBV replication. GP73 might be an useful marker for diagnosing decompensated cirrhosis in cirrhotic population with chronic HBV infections.

Key words: chronic hepatitis B; cirrhosis; diagnosis; golgi protein 73

高尔基体蛋白 73(GP73)由 2000 年美国密西根大学的科研人员首先体外克隆^[1]。随后该项目组的科研人员发现, 该蛋白在病毒性和非病毒性肝病患者中表达上调^[2]。之后的多项研究证实, GP73 是一项新的肝癌标志物^[3-4]。近期, 中华医学会肝癌学组也推荐将该标志物用于肝癌的诊断。但该标志物在肝硬化患者中的变化特征及可能的影响因素目前尚不清楚。本研究对慢性乙型肝炎合并肝硬化患者的血清 GP73 水平特征及可能的临床意义进行了初步分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究回顾性观察了 2013 年 6 月至 2015 年 4 月枣庄市峯城区人民医院内科住院的 109 例乙型肝炎肝硬化患者。其中男 76 例, 年龄 32~76 岁, 平均 51 岁; 女 33 例, 年龄 36~77 岁, 平均 56 岁。年龄差异有统计学意义($t = 2.637, P = 0.0096$)。109 例肝硬化患者中, 代偿期肝硬化(CC)患者 60 例; 失代偿期肝硬化(DCC)患者 49 例。所有患者乙型肝炎表面抗原(HBsAg)均为阳性。所有患者均符合我国慢性乙型肝炎防治指南相关标准^[5]。包括: (1) HBsAg 阳性持续半年以上; (2) 两种或两种以上的影像学肝硬化诊断; (3)

符合肝硬化临床表现。所有患者均于开始药物治疗前采集血清标本。本研究经本院伦理委员会批准后进行。

1.2 血清 GP73 检测 GP73 采用标准酶联免疫吸附实验(ELISA)法分析, 按照试剂盒提供的操作说明书进行(北京热景生物技术有限公司)。

1.3 血清生化及乙型肝炎病毒拷贝数(HBV DNA)分析 血清酶学采用标准酶法测定。生化分析采用 AU5800 全自动生化分析仪进行。HBV DNA 分析试剂为达安生物技术公司产品, 采用 qPCR 分析法分析。

1.4 统计学处理 采用 GraphPad Prism 5.01 软件进行相关统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组之间的均数差异采用 t 检验分析。受试者工作特征曲线(ROC)分析用于确定 GP73 不同人群之间诊断性能及相应的 cut-off 值。Pearson 相关分析用于确定两个标志物血清水平之间的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 人口学资料 本研究 CC 与 DCC 组患者的 HBsAg、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、清蛋白(ALB)资

料见表 1。

项目	CC 组	DCC 组	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	50.98 $\pm$ 9.60	54.37 $\pm$ 8.49	0.068
ALT($\bar{x}\pm s$,U/L)	53.38 $\pm$ 66.58	55.11 $\pm$ 68.55	0.890
ALB($\bar{x}\pm s$,g/L)	35.51 $\pm$ 5.07	30.22 $\pm$ 3.72	0.000
TBIL($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	33.96 $\pm$ 21.53	38.16 $\pm$ 34.24	0.457
HBeAg[n(%)]	42(38.53.0)	33(30.28)	0.837

2.2 血清 GP73 与病毒复制状态 为明确肝硬化患者血清 GP73 水平的可能影响因素,对患者血清谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、清蛋白(ALB)以及血清 HBV DNA 水平进行了相关分析。结果显示,患者血清 GP73 水平与 ALT 及 HBV DNA 显著相关,与血清 ALB 水平呈显著负相关;而与 TBIL 水平无显著相关性见表 2。

项目	r	P
ALT	0.29	0.002
TBIL	0.095	0.327
ALB	-0.335	<0.000 1
HBV DNA	0.45	<0.000 1

2.3 失代偿期肝硬化患者显著高于代偿期患者 为进一步明确患者肝功能整体状态对血清 GP73 水平的影响,对 60 例 CC 患者以及 49 例 DCC 患者的血清 GP73 进行了分析。结果显示,与 CC 患者(113.7 $\pm$ 68.95 ng/mL)相比,DCC 患者血清 GP73(215.9 $\pm$ 96.56 ng/mL)显著升高($t=6.44$, $P<0.05$),见图 1A。以 CC 患者为“健康对照”人群,DCC 患者为“患者”人群,观察了血清 GP73 对两者的鉴别诊断性能,进行了 ROC 分析。结果显示,ROC 分析曲线下面积为 0.82(95%CI:0.74~0.90, $P<0.05$)。根据最大似然比,确定诊断最佳 cut-off 值。当 cut-off 值设定为大于或等于 140.5 ng/mL 时,GP73 诊断 DCC 的灵敏度和特异度分别为 77.55%和 75.00%,见图 1B。

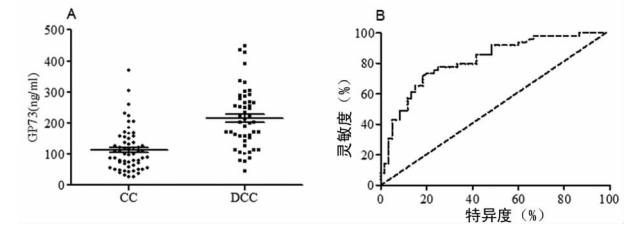


图 1

3 讨 论

近年来的研究结果显示,GP73 可能是一项新的肝癌诊断标志物^[6]。但也越来越多的研究也显示,该蛋白在慢性肝炎、肝硬化、慢加急性肝衰竭^[7-8],甚至其他非肝炎病毒感染时,血清水平也升高。而且,在慢性乙型肝炎感染人群中,该蛋白的表达水平可能与肝纤维化进程相关^[9-10]。显然,明确该蛋白在不同肝部内表达水平的影响因素,是最终客观阐述该标志物临床意义的关键。

本研究结果显示,对肝硬化患者而言,肝细胞损伤及病毒复制与肝硬化患者血清 GP73 均呈显著相关关系。该结果提

示,病毒复制及所导致的肝细胞损伤可能是患者血清 GP73 增加的原因。该结果与早期的报告结论一致,即病毒在肝细胞内的复制可以上调 GP73 基因的表达^[11]。临床上,丙型肝炎病毒感染、艾滋病病毒感染患者,该蛋白水平均显著高于健康对照人群^[12]。这些结果提示,慢性乙型肝炎感染,尤其是肝硬化患者,乙型肝炎病毒复制可能是血清 GP73 增加的重要影响因素。

本研究发现,肝硬化患者血清 GP73 水平与 ALB 水平呈显著负相关关系。提示,该蛋白水平可能与肝病进程相关。为了明确这种关系,笔者对代偿期肝硬化患者与失代偿期肝硬化患者的血清 GP73 进行了对照分析。与预期推测一致,失代偿期肝硬化患者血清 GP73 水平显著高于代偿期肝硬化患者。以大于或等于 140.5 ng/mL 作为诊断失代偿肝硬化的 cut-off 值,GP73 诊断失代偿肝硬化的灵敏度和特异度分别为 77.55%和 75.00%。提示,对慢性乙型肝炎感染合并肝硬化患者而言,检测血清 GP73 有助于肝功能代偿与失代偿的鉴别。

参考文献

[1] Kladney RD,Bulla GA,Guo L,et al. GP73,a novel Golgi-localized protein upregulated by viral infection[J]. Gene,2000,249(1):53-65.

[2] Kladney RD,Cui X,Bulla GA,et al. Expression of GP73,a resident Golgi membrane protein,in viral and nonviral liver disease [J]. Hepatology,2002,35(6):1431-1440.

[3] Marrero JA,Romano PR,Nikolaeva O,et al. GP73,a resident Golgi glycoprotein,is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2005,43(6):1007-1012.

[4] Mao Y,Yang H,Xu H,et al. Golgi protein 73(GOLPH2) is a valuable serum marker for hepatocellular carcinoma[J]. Gut,2010,59(12):1687-1693.

[5] 中华医学会肝病学会/感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. 中华肝脏病杂志,2010,13(12):881-891.

[6] Riener MO,Stenner F,Liewen H,et al. Alpha-fetoprotein and serum golgi phosphoprotein 2 are equally discriminative in detecting early hepatocellular carcinomas [J]. Hepatology, 2009, 50 (1): 326.

[7] Wei H,Li B,Zhang R,et al. Serum GP73,a marker for evaluating progression in patients with chronic HBV infections [J]. PLoS One,2013,8(2):53862.

[8] Wei H,Zhang J,Li H,et al. GP73,a new marker for diagnosing HBV-ACLF in population with chronic HBV infections[J]. Diagn Microbiol Infect Dis.2014,79(1):19-24.

[9] Wei H,Hao X,Li B,et al. GP73 is a potential marker for evaluating AIDS progression and antiretroviral therapy efficacy[J]. Mol Biol Rep,2013,40(11):6397-6405.

[10] Liu X,Wan X,Li Z,et al. Golgi protein 73(GP73),a useful serum marker in liver diseases[J]. Clin Chem Lab Med,2011,49(8): 1311-1316.

[11] Kladney RD,Tollefson AE,Wold WS,et al. Upregulation of the Golgi protein GP73 by adenovirus infection requires the E1A Ct-BP interaction domain[J]. Virology,2002,301(2):236-246.

[12] Hu L,Yao W,Wang F,et al. GP73 is upregulated by hepatitis C virus (HCV) infection and enhances HCV' secretion [J]. PLoS One,2014,9(3):90553.