

GP73 及 AFP 在诊断 HBV 相关性肝病患者的临床分析

鹿雷明

(定州市人民医院检验科, 河北 定州 073000)

[摘要] **目的** 分析 GP73 及 AFP 在诊断 HBV 相关性肝病患者的临床意义. **方法** 选择慢性乙型肝炎患者 83 例 (A 组), 乙肝肝硬化患者 57 例 (B 组), HCC 患者 41 例 (C 组), 分别检测 GP73、AFP 及肝功能相关指标. **结果** B 组 GP73 较 A 组增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), C 组 AFP 及 GP73 较 A、B 组均有升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$). B 组较 A 组 ALT、AST、CHE、ALB、TBIL 均有差异, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), C 组 ALP、ALT、AST、CHE、ALB、TBIL 较 A、B 组均有差异, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$). AFP 与 AST、CHE 呈相关 ($P < 0.05$), GP73 与 ALT、AST、CHE、ALB 呈相关 ($P < 0.05$), 与 ALP、TBIL 无相关性 ($P > 0.05$). **结论** GP73 相对于 AFP 是反映 HBV 相关性肝病患者进展重要指标, 并与肝损害程度显著相关.

[关键词] GP73; AFP; HBV; 肝病

[中图分类号] R575 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 10-0109-03

Clinical Significance of GP73 and AFP in Detection of HBV Related Liver Disease

LU Lei-ming

(Dept. of Laboratory Medicine, People's Hospital of Dingzhou, Dingzhou Hebei 073000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical significance of GP73 and AFP in the detection of HBV related liver disease. **Methods** 83 patients with chronic hepatitis B (group A), 57 patients with liver cirrhosis caused by hepatitis B (group B), 41 patients with HCC (group C) were selected, GP73, AFP, and liver function related indicators were tested. **Results** The serum levels of GP73 in group B were significantly higher than group A ($P < 0.05$). The serum levels of AFP and GP73 in group C were significantly higher than group A and B ($P < 0.05$). The serum levels of ALT, AST, CHE, ALB, TBIL in group B were significantly higher than group A ($P < 0.05$). The serum levels of ALP, ALT, AST, CHE, ALB, TBIL of group C were significantly higher than group A and B ($P < 0.05$). AFP and AST, CHE were significantly correlated ($P < 0.05$), GP73 and ALT, AST, CHE, ALB were significantly correlated ($P < 0.05$), and ALP, TBIL did not show significant correlation ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with AFP, GP73 is an important index in HBV related liver disease progress, and is associated with the degree of liver damage.

[Key words] GP73; AFP; HBV; Liver disease

乙肝病毒 (hepatitis B virus, HBV) 是肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的发生的重要因素之一, 多是由于 HBV 慢性感染导致的肝内结缔组织异常增生诱发肝硬化发生, 继而演变为 HCC^[1]. 目前甲胎蛋白 (α -fetal protein, AFP) 是筛查 HCC 发生及进展的重要指标之一, 但存在敏感度低等不足之处^[2]. 高尔基体蛋白 73 (Golgi protein 73, GP73) 是近年发现的位于高尔基体的

跨膜蛋白^[3,4], 在正常人体中主要在胆管上皮细胞表达, 但在 HBV 感染后可导致肝细胞表达上调^[5]. 因而成为检测 HBV 感染及其诱导肝细胞恶变的重要因素. 但目前针对高尔基体蛋白 73 与 HBV 相关性肝病的进展及相关常规指标的关系尚未明确, 笔者对 HBV 相关性肝病患者检测了相关因子的变化, 旨在明确相关因子之间的关系, 现报告如下.

[基金项目] 河北省科学技术计划基金资助项目 (2013K9-11-94)

[作者简介] 鹿雷明 (1978~), 男, 河北定州市人, 医学学士, 主管检验师, 主要从事临床检验工作.

1 资料与方法

1.1 临床资料

根据《病毒性肝炎防治方案》关于慢性乙型肝炎的诊疗标准及《原发性肝癌规范化诊疗专家共识》^[6], 选择自 2012 年 1 月至 2014 年 1 月期间就诊的慢性乙型肝炎患者 83 例 (A 组, 男性 47 例, 女性 36 例), 乙型肝炎肝硬化患者 57 例 (B 组, 男性 32 例, 女性 25 例), HCC 患者 41 例 (C 组, 男性 24 例, 女性 17 例), 所有患者均 HBSAg 阳性。

1.2 方法与指标

1.2.1 AFP 及 GP73 测定 所有患者均于入选后次日晨抽取静脉血 5 mL, 室温静置 30 min 后离心, 取血清留存待检。检验由定州市人民医院检验科完成, 采用 ELISA 法测定 GP73; 采用化学发光法检测 AFP。

1.2.2 肝功能测定 采用日立 7600-020 全自动生化仪检测 ALP、ALT、AST、CHE、ALB、TBIL, 检测由定州市人民医院检验科完成, 操作严格按照说明进行, 并保证在试剂有效期内使用且保证质控符合国家标准。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 软件进行统计分析, 计量资料均采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 相关性分析采用 Person 相关性检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 AFP 及 GP73 水平比较

各组比较 AFP 及 GP73 水平, B 组 GP73 较 A 组显著增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), C 组 AFP 及 GP73 较 A、B 组均有显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 各组肝功能比较

各组比较肝功能指标水平, B 组较 A 组 ALT、AST、CHE、ALB、TBIL 均有显著性差异, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), C 组 ALP、ALT、AST、CHE、ALB、TBIL 较 A、B 组均有显著差异, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 AFP 及 GP73 水平与肝功能相关性分析

分析 AFP 及 GP73 水平与肝功能相关性, AFP 与 AST、CHE 呈相关 ($P < 0.05$), GP73 与 ALT、AST、CHE、ALB 呈相关 ($P < 0.05$), 与 ALP、TBIL 无相关性 ($P > 0.05$), 见表 3。

3 讨论

近年来, 由于我国乙型肝炎具有较高的发生率, 慢性乙型肝炎导致的肝硬化及肝癌等成为重要的公共卫生问题。HBV 刺激导致肝内结缔组织异常增生^[7], 导致肝内弥漫性细胞外基质 (ECM) 的合成及降解失调, 导致肝炎发展为肝硬化^[8], 肝细胞增生过程出现局灶性腺瘤样增生易受致癌因素作用而发生癌变引发肝癌^[9]。AFP 作为临床普遍采用的肝癌筛查指标之一, 对于动态监测 HCC 发生及发展具有重要意义, 但是部分患者在早期并未出现 AFP 的升高, 假阳性率和假阴性率较高^[10], 尤其对于低水平 AFP 的肝癌患者具有较低的诊断

表 1 各组生存素、结缔组织生长因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of the serum levels of survivin and CTGF between groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	AFP (ng/mL)	GP73 (ng/mL)
A 组	83	6.13 ± 2.36	93.96 ± 13.57
B 组	57	7.34 ± 3.18	128.02 ± 29.48*
C 组	41	97.36 ± 14.62* [△]	207.60 ± 41.59* [△]

与 A 组比较, * $P < 0.05$; 与 B 组比较, [△] $P < 0.05$ 。

表 2 各组肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of the liver function between groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PCH (ng/mL)	CIV (ng/mL)	HA (ng/mL)	LN (ng/mL)
A 组	64	14.74 ± 2.48	76.52 ± 12.31	103.25 ± 20.86	114.78 ± 26.31
B 组	62	19.17 ± 3.75*	162.94 ± 19.88*	151.77 ± 29.12*	162.97 ± 30.64*
C 组	46	23.42 ± 4.19*	207.83 ± 24.65* [▲]	184.61 ± 31.74* [▲]	198.86 ± 35.72*
D 组	41	27.06 ± 5.36* [▲]	283.65 ± 31.07* ^{▲△}	246.43 ± 42.08* ^{▲△}	251.87 ± 39.04* ^{▲△}

与 A 组比较, * $P < 0.05$; 与 B 组比较, [▲] $P < 0.05$; 与 C 组比较, [△] $P < 0.05$ 。

表 3 AFP 及 GP73 水平与肝功能相关性分析

Tab. 3 The correlation between the levels of AFP and GP73 and liver function

项 目	PCIII	CIV	HA	LN
生存素				
<i>r</i>	0.426	0.373	0.508	0.412
<i>P</i>	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
结缔组织生长因子				
<i>r</i>	0.084	0.369	0.417	0.061
<i>P</i>	> 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05

意义。GP73 是近年来发现的高尔基体蛋白, 正常状态下位于高尔基体膜囊上, 但在肝脏病变进展时, 可游离到细胞表面^[11]。因此, 明确 GP73 及 AFP 与 HBV 相关性肝病患者进展的关系具有重要意义。

GP73 在正常人体中主要位于胆管上皮细胞高尔基体, 但在 HBV 诱导下, 肝细胞可呈现高表达^[12], 但胆管上皮细胞表达水平变化不明显。由本研究可以看出, 随着由慢性乙型肝炎、肝硬化、肝细胞癌的进展, GP73 显著增高, AFP 在慢性乙型肝炎及肝硬化组之间未见差异。研究表明, 在受到 HBV 感染后, 离体肝脏细胞 GP73 明显增加, 而未受到感染的肝细胞表达量极低。进一步的研究证实, GP73 可表达与肝硬化组织内几乎所有肝细胞^[13], 尤其高表达与假小叶周边及肝硬化结节^[14]。针对 HCC 的临床随访研究发现, GP73 升高的肝硬化患者具有更高的肝癌发生率, 且术后 GP73 水平逐渐下降^[15], 且与 AFP 联合检测可提高肝癌阳性检出率至 88% 左右, 导致其水平升高的原因可能是 HBV 导致的肝细胞损伤可导致 GP73 由高尔基体转移至细胞质内及细胞膜表面^[16]。对肝功能的研究表明, 随病变的进展, ALT、AST、CHE、ALB、TBIL 等指标均出现显著性差。对 AFP 及 GP73 水平与肝功能相关性表明, AFP 与 AST、CHE 显著相关, GP73 与 ALT、AST、CHE、ALB 显著相关, 进一步提示肝细胞损伤是 GP73 上调的诱导因素, 而肝脏纤维化及肝小叶形成及瘤变是推动了 GP73 持续进展的因素^[17], 该过程可能以 HBV 诱导的肝细胞损伤为启动因素, 引起细胞外基质合成及分解失调等一系列变化^[18], 诱导肝脏局灶性腺瘤样增生进而诱发癌变。

综上所述, GP73 相对于 AFP 是反映 HBV 相关性肝病患者进展重要指标, 并与肝损害程度显著相关, 但仍需要对不同年龄、不同病程的患者进行深入的研究, 明确控制相关因子对 HBV 相关性肝病及相关病变转归的意义, 为相关疾病的基础和临床奠定基础。

[参考文献]

- [1] 李继昌. 替诺福韦治疗重型乙肝临床疗效分析[J]. 海南医学院学报, 2012, 18(10):1 455 - 1 457.
- [2] 王林川, 于燕, 徐莉. 乙型肝炎病毒核酸抗原相关的检测及临床意义[J]. 国外医学(医学地理分册), 2011, 32(4):261 - 273.
- [3] HOU S C, XIAO M B, NI R Z, et al. Serum GP73 is complementary to AFP and GGT-II for the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(4):1 152 - 1 158.
- [4] 陈益宏. 血小板4项参数对慢性乙型肝炎预后的影响[J]. 海南医学院学报, 2011, 17(4):495 - 500.
- [5] WANG N Y, WANG C, LI W, et al. Prognostic value of serum AFP, AFP-L3, and GP73 in monitoring short-term treatment response and recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(4):1 539 - 1 544.
- [6] 李宗军, 晟范佳清胡. 丹参酮联合苦参素治疗慢性乙肝临床观察[J]. 海南医学院学报, 2012, 18(11):1 590 - 1 592.
- [7] 邓燕玲. 乙肝DNA定量及五项与S1抗原联合检测的临床意义[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(3):399 - 403.
- [8] 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):e90 553.
- [9] 潘卫华, 朱平安. 乙肝患者血清ChE、HA、IL-10、IL-2的测定及其临床意义[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(6):791 - 793.
- [10] CHEN L G, WANG H J, YAO H B, et al. GP73 is down-regulated in gastric cancer and associated with tumor differentiation[J]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11(4):132 - 141.
- [11] 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):6 397 - 6 405.
- [12] BAO Y X, CAO Q, YANG Y, et al. Expression and prognostic significance of golglycoprotein73 (GP73) with epithelial-mesenchymal transition (EMT) related molecules in hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *Diagn Pathol*, 2013, 14(3):197 - 213.
- [13] YAO S, ZHANG J, CHEN H, et al. Diagnostic value of immunohistochemical staining of GP73, GPC3, DCP, CD34, CD31, and reticulin staining in hepatocellular carcinoma [J]. *J Histochem Cytochem*, 2013, 61(9):639 - 648.
- [14] 陈爱萍. 核苷(酸)类似物联合干扰素治疗144例慢性乙肝患者的药效评估[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(2):209 - 211.
- [15] LIU Y, ZOU Z, ZHU B, et al. CXCL10 decreases GP73 expression in hepatoma cells at the early stage of hepatitis C virus (HCV) infection [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(12):24 230 - 24 241.
- [16] LI L, WEN L, GONG Y, et al. *Xenopus* as a model system for the study of GOLPH2/GP73 function: *Xenopus* GOLPH2 is required for pronephros development [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e38 939.
- [17] 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):e53 862.
- [18] LIANG H, BLOCK T M, WANG M, et al. Interleukin-6 and oncostatin are elevated in liver disease in conjunction with candidate hepatocellular carcinoma biomarker GP73 [J]. *Cancer Biomark*, 2012, 11(4):161 - 171.

(2014 - 06 - 12 收稿)