

文章编号 1006-8147(2019)06-0615-03

论 著

GP73 在 HBV 相关性肝病中的水平及意义

胡善雷,李广明,任娜,许金生,高鹏,李玲

(郑州市第六人民医院肝病科,郑州 450000)

摘要 目的:探讨高尔基体蛋白 73(GP73)在乙型肝炎病毒(HBV)相关性肝病中的检测及意义。方法:选取 2016 年 5 月-2018 年 5 月在我院治疗的 HBV 相关性肝病患者 160 例,其中慢性乙肝患者 78 例,乙型肝炎肝硬化患者 52 例,肝癌患者 30 例,采用 GP73 检测试剂盒检测血清 GP73 水平。结果:肝癌组、乙型肝炎肝硬化组和慢性乙肝组血清 GP73 分别为 (101.11 ± 35.60) ng/mL、 (81.87 ± 30.54) ng/mL 和 (60.45 ± 12.24) ng/mL,肝癌组>乙型肝炎肝硬化组>慢性乙肝组>对照组($P < 0.05$);丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)和总胆红素(TBIL)水平,肝癌组>乙型肝炎肝硬化组>慢性乙肝组>对照组($P < 0.05$),而 ALB 水平,肝癌组<乙型肝炎肝硬化组<慢性乙肝组<对照组($P < 0.05$);血清 GP73 与 ALT、AST、TBIL 成正相关($r = 0.451, 0.406$ 和 $0.357, P < 0.05$),与 ALB 成负相关($r = -0.380, P < 0.05$)。结论:GP73 在 HBV 相关性肝病中明显升高,与疾病严重程度和肝功能有一定关系。

关键词 高尔基体蛋白 73;乙型肝炎病毒;肝癌;肝硬化

中图分类号 R575

文献标志码 A

The level and significance of GP73 in HBV related liver diseases

HU Shan-lei, LI Guang-ming, REN Na, XU Jing-sheng, GAO Peng, LI Zheng

(Department of Hepatology, The Sixth People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China)

Abstract Objective: To investigate the detection and significance of Golgi protein 73 (GP73) in hepatitis B virus (HBV) related liver diseases. **Methods:** From May 2016 to May 2018, 160 patients with HBV-related liver diseases were selected, including 78 patients with chronic hepatitis B, 52 patients with cirrhosis of hepatitis B and 30 patients with hepatocellular carcinoma, the serum GP73 level was detected by GP73 test kit. **Results:** The serum GP73 levels in hepatocellular carcinoma group, hepatitis B cirrhosis group and chronic hepatitis B group were (101.11 ± 35.60) ng/mL, (81.87 ± 30.54) ng/mL and (60.45 ± 12.24) ng/mL, the serum GP73 levels in hepatocellular carcinoma group>hepatitis B cirrhosis group>chronic hepatitis B group>control group ($P < 0.05$); alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and tumor bilirubin (TBIL) in hepatocellular carcinoma group>hepatitis B cirrhosis group>chronic hepatitis B group>control group ($P < 0.05$), and ALB in hepatocellular carcinoma group<hepatitis B cirrhosis group<chronic hepatitis B group<control group ($P < 0.05$); serum GP73 were positively correlated with ALT, AST and TBIL ($r = 0.451, 0.406$ and $0.357, P < 0.05$), and negatively correlated with ALB ($r = -0.380, P < 0.05$). **Conclusion:** GP73 are increased significantly in HBV related liver diseases, which are related to the severity of disease and liver function.

Key words Golgi protein 73; hepatitis B virus; liver cancer; cirrhosis

乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)是诱发肝细胞癌的重要因素,多因 HBV 相关性肝病伴有 HBV 慢性感染造成肝结缔组织增生异常而诱发肝硬化,少数患者还可演变为肝细胞癌。流行病学研究^[1]证实慢性乙型肝炎具有进展成肝硬化或肝细胞癌的可能性。临床普遍认为肝硬化或肝细胞癌的治疗关键在于早期的准确检测,而现阶段关于肝脏病变主要以肝组织穿刺和病理学检查为金标准,但因其危险性和有创性,患者接受程度较低^[2]。影像学检查易受检查人员的主观影响,部分影像检查方法尽管具有较高的特异度,但敏感度相对较低,具有造成漏检

的可能性^[3]。血清学指标检查简便易行,在 HBV 相关性肝病的早期诊断及提示病变程度等方面具有重要意义,因而探寻 HBV 相关性肝病高效的血清学指标已成为目前临床研究的重要方向。高尔基体蛋白 73(Golgi protein 73, GP73)是位于高尔基体的跨膜蛋白,主要表达于正常人体的胆管上皮细胞,机体一旦出现 HBV 感染后可出现肝细胞 GP73 高表达,已成为 HBV 感染检测的重要因素^[4]。本研究探讨了 GP73 检测试剂盒在 HBV 相关性肝病中的检测及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月-2018 年 5 月在我院治疗的 HBV 相关性肝病患者 160 例,其中慢性乙肝患者 78 例,乙型肝炎肝硬化患者 52 例,肝癌患者

基金项目 郑州市科技计划重大项目基金资助(152PZDZX035)

作者简介 胡善雷(1983-),男,主治医师,硕士,研究方向:肝脏疾病;通信作者:李广明,E-mail:ta80mu@163.com。

30例。纳入标准^[5]:(1)诊断符合《原发性肝癌诊疗规范(2017年)》和《慢性乙型肝炎防治指南(2015年)》中的标准;(2)均为初治患者;(3)患者及家属知情同意。排除标准:(1)合并其他肝炎病毒、HIV、结核感染;(2)非 HBV 所致肝病;(3)合并有其他恶性肿瘤者。同时选取健康志愿者 90 例作为对照组,各组受试者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 各组一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information in the groups

组别	例数	男/女	年龄/岁	体质量指数/(kg/m ²)
对照组	90	55/35	50.16±4.80	22.78±2.16
慢性乙肝组	78	48/30	49.46±5.11	23.00±2.20
乙肝肝硬化组	52	33/19	50.20±5.03	22.97±2.12
肝癌组	30	20/10	49.87±5.00	22.82±2.09
F/χ^2		0.346	2.165	1.877
P		>0.05	>0.05	>0.05

1.2 实验方法 所有患者入院次日取空腹静脉血,离心后分离血清,GP73 检测试剂盒(默沙克生物公司生产)检测血清 GP73 的表达水平;使用我院全自动生化分析仪(型号 7600-020,日立公司生产)检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)及白蛋白(ALB)水平。

表 3 各组肝功能指标比较

Tab 3 Comparison of liver function indexes in the groups

组别	例数	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	TBIL/(μmol/L)	ALB/(g/L)
对照组	90	30.15±8.46	29.78±7.70	12.15±3.11	44.50±4.16
慢性乙肝组	78	105.45±22.70 ^a	120.46±20.46 ^a	40.03±21.11 ^a	34.79±3.55 ^a
乙肝肝硬化组	52	143.24±12.03 ^{ab}	141.15±26.68 ^{ab}	109.03±15.54 ^{ab}	29.15±2.78 ^{ab}
肝癌组	30	180.60±34.46 ^{abc}	190.35±30.36 ^{abc}	120.16±21.15 ^{abc}	24.48±3.00 ^{abc}
F		184.564	190.551	170.067	80.246
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

a 与对照组比较 $t=7.811$ 、 8.901 和 10.281 , $P<0.05$; b 与慢性乙肝组比较 $t=6.911$ 和 7.802 , $P<0.05$; c 与乙肝肝硬化组比较 $t=7.192$, $P<0.05$

2.3 相关性分析 将 HBV 相关性肝病患者血清 GP73 与 ALT、AST、TBIL 和 ALB 进行相关分析,结果显示:血清 GP73 与 ALT、AST、TBIL 成正相关($r=0.451$ 、 0.406 和 0.357 , $P<0.05$),与 ALB 成负相关($r=-0.380$, $P<0.05$)。

3 讨论

流行病学研究提示我国由 HBV 诱发的相关性肝病具有较高发病率,慢性乙型肝炎可逐渐进展为肝硬化和肝癌,甚至诱发严重的公共卫生问题^[6]。现研究已证实 HBV 可导致肝组织弥漫性细胞外基质的降解及合成失调,属于诱发肝硬化及肝癌的重要因素^[7]。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件对本文数据进行统计分析,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,相关性采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 GP73 水平比较 肝癌组血清 GP73 明显高于乙肝肝硬化组、慢性乙肝组和对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 各组血清 GP73 水平比较

Tab 2 Comparison of serum GP73 levels in the groups

组别	例数	GP73/(ng/mL)	F	P
对照组	90	32.12±9.87	35.465	<0.05
慢性乙肝组	78	60.45±12.24 ^a		
乙肝肝硬化组	52	81.87±30.54 ^{ab}		
肝癌组	30	101.11±35.60 ^{abc}		

a 与对照组比较 $t=7.822$ 、 8.232 和 10.104 , $P<0.05$; b 与慢性乙肝组比较 $t=6.822$ 和 7.102 , $P<0.05$; c 与乙肝肝硬化组比较 $t=9.102$, $P<0.05$

2.2 各组肝功能指标比较 肝癌组 ALT、AST 和 TBIL 明显高于乙肝肝硬化组、慢性乙肝组和对照组($P<0.05$),而 ALB 明显低于乙肝肝硬化组、慢性乙肝组和对照组($P<0.05$),见表 3。

GP73 为高尔基体特异性 II 型跨膜蛋白,定位于人 9q21.33 染色体基因组,亦称为 GOLM1 或 GOLPH2。GP73 由膜内、膜外的 C-端及疏水 N-端组成,跨膜结构完整。部分学者^[8-9]认为 GP73 是肝癌血清标志物中最值得期待的敏感蛋白。直至今今天 GP73 的分子生物学作用还没有得到科学阐释,但已经明确 GP73 主要在肝组织的上皮细胞中表达,正常肝细胞未见其显著表达,可因肝脏疾病的发展而逐步表达增加^[10-12]。故此,本研究深入探讨了血清 GP73 在相关性肝病中的表达及意义,旨在为临床相关性肝病的早期诊断和治疗提供新的思路。

各组血清 GP73 水平比较结果显示肝癌组>乙

肝肝硬化组>慢性乙肝组>对照组($P<0.05$)。上述结果提示随着HBV相关性肝病病情严重程度的升高,血清GP73水平亦逐渐升高。机体受到HBV感染后,肝脏细胞GP73随着病情程度的增加,逐渐升高,未受感染的肝细胞GP73表达极低,这进一步提示GP73与HBV相关性肝病的病情程度关系密切。

ALT主要存在于肝细胞,正常条件下只有少量释放入血中,在各种病毒性肝炎的急性期、药物中毒性肝细胞坏死时,ALT大量释放入血中,因此它是诊断病毒性肝炎、中毒性肝炎的重要指标;AST主要分布在心肌和肝脏、肾脏等组织中,正常时血清AST含量较低,但相应细胞受损时,细胞膜通透性增加,胞浆内的AST释放入血;TBIL主要用于诊断肝脏疾病,当肝脏发生炎症、坏死、中毒等损害时其水平可发生异常升高;ALB属于非专一性的运输蛋白,能与体内许多难溶性的小分子有机物和无机离子可逆地结合形成易溶性的复合物,成为这些物质在血液循环中的运输形式,进而有效反映肝功能情况^[13-15]。肝功能结果显示ALT、AST和TBIL肝癌组>乙肝肝硬化组>慢性乙肝组>对照组($P<0.05$);ALB水平,肝癌组<乙肝肝硬化组<慢性乙肝组<对照组($P<0.05$)。该结果提示GP73在HBV相关性肝病中明显升高,与肝功能有一定关系。

最新的研究发现了干扰肝癌细胞中的GP73的表达,可影响肿瘤增殖^[15],这一机制是通过影响肿瘤细胞EMT进行的;通过干扰GP73后细胞迁移和侵袭能力的检测,发现干扰GP73可显著抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力,从而GP73可能参与肿瘤转移过程,因而肝癌组ALT、AST及TBLT水平较高,ALB水平较低。但原发性肝癌的转移、发生和发展是多因素共同诱发的过程,GP73在肝癌组织中如何运输、合成、分泌的具体生物功能还需进一步研究。

相关性结果显示血清GP73与ALT、AST、TBIL呈正相关,与ALB呈负相关。该结果提示肝损伤是GP73上调的诱导因素之一,肝小叶形成及肝脏纤维化是推动GP73上调的重要因素,此过程可能是HBV诱发肝细胞损伤的重要因素,继而诱发细胞外基质分解和合成失调等一系列变化,诱发肝脏局灶

样增生而引发肝组织癌变。

综上所述,GP73在HBV相关性肝病中明显升高,与疾病严重程度和肝功能有一定的关系。

参考文献:

- [1] 乐萍,高国生,董飞波,等.血清高尔基体蛋白73及3种评分系统对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的预测价值研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(11):2529
- [2] 黄凤玲,杨颖,张瑞丽,等.肝细胞癌组织中高尔基体蛋白73和转化生长因子 $\beta 1$ 及Smad2的表达水平及其意义[J].中国全科医学,2016,19(26):3191
- [3] 赵年,李春华,李德秀,等.MRI与CT多期动态增强扫描诊断肝硬化伴肝癌的效果比较[J].中国CT和MRI杂志,2017,15(5):85
- [4] 罗晓云,胡仁静,武标,等.高尔基体蛋白73在早期肝癌中诊断价值[J].中国现代医学杂志,2016,26(21):100
- [5] 应盛,高国生,董飞波,等.血清GP73对慢加急性肝衰竭患者短期预后的评价[J].中华医院感染学杂志,2016,26(21):4894
- [6] 赵殊棋,石统东.聚乙二醇-干扰素治疗慢性乙型肝炎患者应答预测因素研究进展[J].现代医药卫生,2016,13(4):527
- [7] 李海燕.乙肝HBx蛋白上调CD147介导肝纤维化的调控机制研究[D].西安:第四军医大学,2016
- [8] 郝磊,郝坤.血清AFP,AFU,CEA,GP73及糖链抗原系列联合检测对于早期原发性肝癌的诊断价值[J].实用癌症杂志,2017,32(10):1609
- [9] Bookstaver P B,Foster J L,Lu Z K, et al.Hepatitis B virus seroconversion rates among health sciences students in the southeastern United States[J]. J Am Coll Health,2016,64(1):69
- [10] 张小曼,魏梅娟,许正锯,等.血清甲胎蛋白,白细胞介素-6和高尔基体蛋白73在肝脏疾病中的表达特点及其对肝细胞癌的诊断价值[J].中华实验和临床感染病杂志,2017,11(4):339
- [11] Xu Z J,Shen J K,Pan X N, et al.Predictive value of serum Golgi protein 73 for prominent hepatic necroinflammation in chronic HBV infection[J]. J Med Virol,2018,90(6):1053
- [12] 和海玉,路明亮,黄华,等.GP73在慢性乙型肝炎、肝硬化、原发性肝癌血清及组织中的表达[J].昆明医科大学学报,2016,37(4):41
- [13] Cao Z J,Li Z Q,Wang H, et al. Algorithm of golgi protein 73 and liver stiffness accurately diagnoses significant fibrosis in chronic HBV infection[J]. Liver International,2017,37(11):1612
- [14] 徐凤玲,吕江峰,庄伟,等.病毒性肝炎临床检测指标的诊断分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(19):4362
- [15] 余敏,王立坤.干扰素联合核苷类药物对乙肝患者外周血T淋巴细胞亚群表达改变的相关性研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(5):415

(2018-10-11 收稿)