

GP73 在肝硬化中的表达及其对肝硬化分级的辅助诊断价值

魏雪菲 施鸣 陈载融 冯雪凤

南京大学医学院附属鼓楼医院核医学科 210029

通信作者:冯雪凤, Email: 13585108682@163.com

【摘要】 目的 探讨血清高尔基体蛋白 73 (GP73) 在肝硬化中的表达及其对肝硬化分级的辅助诊断价值。方法 分别检测 2015 年 1 月至 2018 年 2 月 160 例肝硬化患者[男 96 例,女 64 例,年龄(58.6±10.3)岁]及 60 名健康体检者[男 35 名,女 25 名,年龄(53.5±12.2)岁]血清中 GP73 含量,同时检测血清甲胎蛋白(AFP)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)及凝血酶原时间(PT)水平,并进行 Child-Pugh 分级和肝硬化 CT 形态学分级,以单因素方差分析及最小显著差异 *t* 检验比较不同分级组间 GP73 差异,分析 GP73 与上述指标之间的相关性(Pearson 直线相关)。进行 GP73 和 AFP 诊断肝硬化的受试者工作特征(ROC)曲线分析。结果 GP73 的 ROC 曲线下面积为 0.886,以 144.5 μg/L 作为界值,GP73 诊断肝硬化的灵敏度为 70.4%,特异性为 87.8%,与 AFP 联合诊断的灵敏度为 71.6%,特异性为 90.2%。肝硬化患者血清 GP73 水平在不同 Child-Pugh 分级组间和不同肝硬化 CT 形态学分级组间差异有统计学意义($F: 3.15, 2.82$, 均 $P < 0.05$),组间两两比较差异也有统计学意义(均 $P < 0.05$)。血清 GP73 水平与 AFP、ALB、TBIL、PT 间有相关性(r 值:0.362、-0.428、0.672、0.575, 均 $P < 0.01$)。结论 血清 GP73 水平随着肝硬化病情的进展上升,对肝硬化有辅助诊断价值。

【关键词】 肝硬化;高尔基体蛋白;甲胎蛋白;体层摄影术,X 线计算机

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.005

Expression of GP73 in liver cirrhosis and its assistant value in grading of liver cirrhosis

Wei Xuefei, Shi Ming, Chen Zairong, Feng Xuefeng

Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Feng Xuefeng, Email: 13585108682@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of Golgi protein 73 (GP73) in liver cirrhosis and its assistant value in grading of liver cirrhosis. **Methods** A total of 160 patients with liver cirrhosis (96 males, 64 females, age: (58.6±10.3) years) and 60 healthy controls (35 males, 25 females, age: (53.5±12.2) years) were included to detect the GP73 level. Serum levels of alpha-fetoprotein (AFP), albumin (ALB), total bilirubin (TBIL) and prothrombin time (PT) were also measured. The correlations between the above indicators and the GP73 level were analyzed with Pearson correlation. The GP73 levels among patients with different Child-Pugh grading and different CT morphological grading were compared using one-way analysis of variance and the least significant difference *t* test. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to analyze the diagnostic sensitivity and specificity of GP73/AFP for liver cirrhosis. **Results** The area under the ROC curve for GP73 was 0.886 with the cut-off value of 144.5 μg/L. The sensitivity of GP73 in the diagnosis of liver cirrhosis was 70.4%, and the specificity was 87.8%. After combining with AFP, the sensitivity and specificity were elevated to 71.6% and 90.2% respectively. GP73 levels among patients with different Child-Pugh grading and those with different CT morphological grading were significantly different ($F: 3.15, 2.82$, both $P < 0.05$), and GP73 levels among groups also showed significant differences (all $P < 0.05$). The GP73 level was correlated with AFP, ALB, TBIL, and PT (r values: 0.362, -0.428, 0.672, 0.575, all $P < 0.01$). **Conclusion** Serum GP73 level increases with progression of liver cirrhosis, and it has an assistant value in the diagnosis of liver cirrhosis.

【Key words】 Liver cirrhosis; Golgin; Alpha-fetoprotein; Tomography, X-ray computed

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.005

肝硬化是由于不同病因(病毒、酒精、药物等)导致的肝细胞变性、坏死,纤维组织增生,肝细胞不可再生的弥漫性肝组织损害^[1]。几乎所有肝细胞

性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)均存在肝硬化,因此对肝硬化的早期治疗显得尤为重要。临床上诊断肝硬化的常规方法为影像学检查和血清学检

验^[2]。研究表明,高尔基体蛋白 73(Golgi protein73, GP73)在肝硬化组织中呈高表达^[3]。本研究旨在探讨 GP73 在肝硬化中的表达及与肝硬化 Child-Pugh 分级^[4]及 CT 形态学分级^[5]之间的关系,为临床提供帮助。

资料与方法

1.临床资料。选取南京大学医学院附属鼓楼医院(17例)和南京市第二医院(143例)2015年1月至2018年2月门诊及住院部确诊为肝硬化的患者160例为试验组。其中男96例,女64例,年龄24~85(58.6±10.3)岁。肝硬化诊断符合《肝病诊疗指南》中的标准^[6]。对照组为南京大学医学院附属鼓楼医院健康体检检查者,近期无服药史,且B超、CT检查确定为健康者,共60名,男35名,女25名,年龄26~80(53.5±12.2)岁。2组年龄分布、性别构成差异无统计学意义($t=2.800$, $\chi^2=0.273$, 均 $P>0.05$),具有可比性。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

2.血清学检验。对肝硬化及健康体检检查者均采集晨起、空腹静脉血,及时分离血清后用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)方法检测样品中 GP73 水平,仪器为瑞士 Tecan 公司自动酶标仪,试剂盒由北京热景生物技术股份有限公司提供;采用瑞士 Roche E-601 全自动电化学发光分析仪检测甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP),试剂为配套试剂;采用日本 Hitachi 7600 全自动生化分析仪检测白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBIL),试剂分别由宁波美康生物科技有限公司、北京中生朗捷生物技术有限公司、四川迈克生物科技股份有限公司提供;采用日本 Sysmex CA7000 全自动凝血分析仪检测凝血酶原时间(prothrombin time, PT),试剂由德国 Siemens 公司提供,所有操作严格按照仪器和项目的标准规程操作。

3. Child-Pugh 分级。按评分值分级:A 级 5~6 分, B 级 7~9 分, C 级 ≥ 10 分。具体见表 1。

表 1 Child-Pugh 分级评分标准

分值	胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	血清白蛋白 (g/L)	凝血酶原 时间延长(s)	腹腔积液	肝性脑病 级别
1	< 34	>35	1~3	无	无
2	34~51	28~35	4~6	轻度	1~2
3	>51	<28	>6	中度及以上	3~4

4.影像学检查。CT 检查采用美国 GE Discovery CT750HD 装置。肝硬化 I 级:肝脏密度均匀,CT 值 >

55 HU,形态可正常或轻度变形,脾脏不大,脾脏指数 < 300,无其他门静脉高压征; II 级:肝密度略不均,CT 值 < 54,肝边缘尚光整,肝容积略缩小,肝局部容积有萎缩,尤以方叶明显,脾脏轻度增大,脾脏指数 300~600,或有 2~3 种轻度门静脉高压征; III 级:肝实质密度不均,结节状,肝边缘不光整,肝裂增宽,肝形态失常,肝容积缩小,有 3~4 种门静脉高压征并有少量腹腔积液,或脾脏指数 > 600; IV 级:肝实质密度不均,可见明显结节,肝边缘不光整,呈锯齿状,肝裂明显增宽 > 2 cm,肝容积明显缩小,有明显的门静脉高压征(4 种以上)并有大量腹腔积液^[5]。

5.统计学处理。采用 IBM SPSS 20.0 软件进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,试验组与对照组间性别构成比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用两独立样本 t 检验;不同 Child-Pugh 分级组间和肝硬化 CT 分级组间 GP73 水平比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用最小显著差异 t 检验; GP73 水平与肝硬化指标间的关系采用 Pearson 直线相关分析;对 GP73 及 AFP 进行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析,获得诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.组间血清指标比较及相关分析。肝硬化组 GP73、AFP、ALB、TBIL、PT 分别为(191.65±53.20) $\mu\text{g/L}$ 、(9.81±4.49) $\mu\text{g/L}$ 、(33.71±9.36) g/L 、(62.25±27.46) $\mu\text{mol/L}$ 、(17.10±4.10) s,对照组的相应指标分别为(62.76±27.63) $\mu\text{g/L}$ 、(2.46±1.74) $\mu\text{g/L}$ 、(48.73±3.71) g/L 、(8.79±4.52) $\mu\text{mol/L}$ 、(12.26±1.34) s,2 组间比较差异均有统计学意义(t 值:4.216~9.858,均 $P < 0.05$)。GP73 与 AFP、TBIL、PT 呈正相关(r 值:0.362、0.672、0.575,均 $P < 0.01$),与 ALB 呈负相关($r = -0.428$, $P < 0.01$)。

2.肝硬化患者 GP73 及 AFP 的 ROC 曲线(图 1)。GP73 的 ROC 曲线下面积为 0.886(95% CI: 0.829~0.944),当诊断界值确定为 144.5 $\mu\text{g/L}$ 时,GP73 诊断肝硬化的灵敏度为 70.4%,特异性为 87.8%;AFP 的 ROC 曲线下面积为 0.766(95% CI: 0.681~0.852),当界值确定为 4.95 $\mu\text{g/L}$ 时,AFP 诊断肝硬化的灵敏度为 45.7%,特异性为 80.2%;GP73 和 AFP 联合检测的 ROC 曲线下面积为 0.910(95% CI: 0.858~0.962),联合诊断的灵敏度为 71.6%,特异性为 90.2%。

3.不同 Child-Pugh 分级和肝硬化 CT 分级患

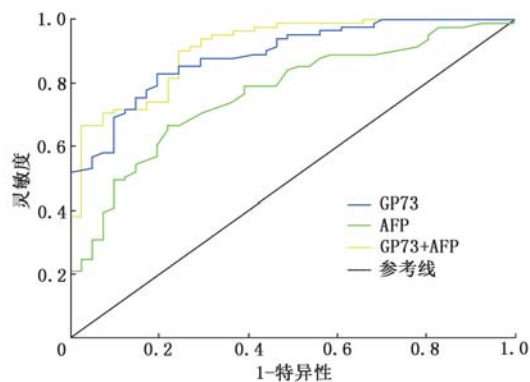


图1 高尔基体蛋白 73 (GP73) 及甲胎蛋白 (AFP) 诊断肝硬化的受试者工作特征 (ROC) 曲线 (肝硬化组 160 例、对照组 60 名)

者间血清 GP73 的比较。随着 Child-Pugh 分级的递增, GP73 逐渐增高, 在 C 级达到最高水平: A 级 ($n=53$)、B 级 ($n=58$)、C 级 ($n=49$) 患者血清 GP73 分别为 (115.73 ± 38.70)、(184.09 ± 57.94)、(270.24 ± 69.36) $\mu\text{g/L}$ ($F=3.15, P<0.05$), 且两两比较差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。随着肝硬化 CT 形态学分级的递增, GP73 也逐渐增高: I 级 ($n=22$)、II 级 ($n=32$)、III 级 ($n=48$)、IV 级 ($n=58$) 患者血清 GP73 分别为 (92.64 ± 15.46)、(131.22 ± 37.44)、(210.24 ± 53.16)、(290.24 ± 56.78) $\mu\text{g/L}$ ($F=2.82, P<0.05$), 且两两比较差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

讨 论

GP73 是定位于细胞高尔基体顺面膜囊的一种跨膜糖蛋白, 又称高尔基体膜蛋白 I (Golgi membrane protein I, Golm I) 和 II 型高尔基体膜蛋白 (Golgi phosphor protein 2, Golp2), 因其相对分子质量为 7.3×10^4 , 故称为 GP73。

本研究结果显示, 肝硬化患者 GP73 水平明显高于健康对照 [(191.65 ± 53.20) $\mu\text{g/L}$ 与 (62.76 ± 27.63) $\mu\text{g/L}$, $P<0.05$], 当界值为 $144.5 \mu\text{g/L}$ 时, GP73 诊断肝硬化的灵敏度为 70.4%、特异性为 87.8%, 与有关文献报道的 74.6% 和 97.4% 相近^[7]。AFP 诊断肝硬化的灵敏度为 45.7%, 特异性为 80.2%, 而 GP73 和 AFP 联合检测的灵敏度为 71.6%, 特异性为 90.2%, 表明 GP73 对肝硬化有较高的诊断价值, 可作为新的早期诊断肝硬化的血清学标志物; 联合检测 GP73 和 AFP 可以更好地对肝硬化进行辅助诊断。

ALB、TBIL、PT 是临床常用的肝功能 Child-Pugh 分级的指标。随着 Child-Pugh 分级的下降, 肝硬化

患者肝细胞损害程度加剧、导致肝脏对胆碱酯酶、ALB 合成能力下降, 对 TBIL 分泌功能减弱, 同时影响凝血因子的合成导致 PT 延长。本研究相关分析结果显示, GP73 与 TBIL、PT 存在正相关, 而与 ALB 存在负相关 (均 $P<0.01$), 即随着肝组织损害加重, GP73 水平也逐渐升高, 与相关文献报道相吻合^[8]。另外, 各级 Child-Pugh 患者间 GP73 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$), GP73 随功能级别增加而升高。

CT 在慢性肝脏疾病中的应用较为广泛, 因其能直观地显示肝脏的形态学改变, 并能探察腹腔积液, 显示侧支血管的部位、形态。但由于存在肉眼判断的主观性及不同厂家、不同型号仪器之间的差异, CT 形态学分级没有统一的标准^[9]。若有相关指标对 CT 形态学分级加以辅助, 则能更好地为肝硬化的诊断治疗提供帮助。本研究发现, 随着 CT 形态学分级的升高, GP73 也相应升高, 在 IV 级中达到最高, 每级间 GP73 差异都有统计学意义 (均 $P<0.05$)。这表明 GP73 可能成为辅助肝硬化 CT 分级的指标。

综上所述, GP73 可能作为新型的辅助诊断肝硬化的血清学标志物, 有助于肝硬化的早期诊断, 辅以肝硬化 CT 形态学分级可更准确地判断肝硬化严重程度, 但目前 GP73 的检测方法较单一, 有待于在今后进一步深入探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 曹娜英, 陈秀玲, 蔡雨萍, 等. 血清层粘蛋白和透明质酸测定对肝纤维化的诊断价值 [J]. 中华核医学杂志, 1997, 17(2): 121.
Cao NY, Chen XL, Cai YP, et al. Diagnostic value of serum laminin and hyaluronic acid in liver fibrosis [J]. Chin J Nucl Med, 1997, 17(2): 121.
- [2] Hu Y, Wu J, Li S, et al. Correlation between CT features and liver function and p53 expression in hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. Oncol Lett, 2018, 16(4): 4297-4302. DOI: 10.3892/ol.2018.9144.
- [3] Cao Z, Li Z, Wang Y, et al. Assessment of serum Golgi protein 73 as a biomarker for the diagnosis of significant fibrosis in patients with chronic HBV infection [J]. J Viral Hepat, 2017, 24 Suppl 1: 57-65. DOI: 10.1111/jvh.12786.
- [4] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 355.
Ge JB, Xu YJ. Medicine [M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 355.
- [5] 涂蓉, 张阳德, 伍保忠, 等. 肝硬化 CT 分级方法研究 [J]. 放射学实践, 2003, 18(9): 621-623. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0313.2003.09.001.
Tu R, Zhang YD, Wu BZ, et al. Study of CT grading of liver cir-

- rholis[J]. Radiol Practice, 2003, 18(9): 621-623. DOI:10.3969/j.issn.1000-0313.2003.09.001.
- [6] 王慧芬,李进.肝病诊疗指南[M].北京:军事医学科学出版社, 2012: 35-37.
Wang HF, Li J. Guidelines for diagnosis and treatment of liver diseases[M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2012: 35-37.
- [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): e53862. DOI:10.1371/journal.pone.0053862.
- [8] 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. DOI:10.1515/CCLM.2011.640.
- [9] 李涛,禹正杨,肖文莲,等.肝硬化 CT 改变与 Child-Pugh 分级相关性的初步研究[J].湘南学院学报(医学版), 2011, 13(4): 13-16. DOI:10.3969/j.issn.1673-498x.2011.04.005.
Li T, Yu ZY, Xiao WL, et al. Primary study on the relationship between CT manifestation and Child-Pugh classification of liver cirrhosis[J]. J Xiangnan Univ (Med Sci), 2011, 13(4): 13-16. DOI:10.3969/j.issn.1673-498x.2011.04.005.

(收稿日期:2019-05-23)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于论著文稿中中、英文摘要的书写要求

根据 GB6447-86 的定义,文摘是以提供文献内容梗概为目的,不加评价和解释,简明确切地记述文献重要内容的短文。摘要应具有自明性和独立性,并拥有与一次文献同等量的主要信息。即不阅读全文就能获得必要的信息。它的详简程度取决于文献的内容,通常中文文摘以不超过 400 字为宜。应以第三人称的语气书写。不要使用“本人”、“作者”、“我们”等作为陈述的主语。

摘要的内容应包括四个要素,即目的、方法、结果、结论。(1)目的:指研究的前提和缘起,即为什么要作此项研究,可以有简单的背景材料。(2)方法:指研究所用的原理、对象、观察和实验的具体方法等。(3)结果:指研究的结果、效果、数据等,着重反映创新性的、切实可行的成果,包括本组研究中的重要数据。(4)结论:指对结果进行综合分析,逻辑推理得出的判断。有的可指出实用价值和推广价值;如有特殊例外的发现或难以解决的问题,可以提出留待今后深入探讨。英文摘要的内容与中文摘要的内容要求大体一致。

英文摘要要求做到语法正确,用词准确,与中文摘要对应,方法、结果可略详于中文摘要。必要时,作者在投稿前请英文书写水平高的人员帮助修改。英文文题后列出全部作者及其单位、科室(包括城市、邮编)的英文规范表达。要求使用 A4 纸打印,行间距为 2 行,纸边距两边各留 2~3 cm。

敬请广大读者、作者周知,并遵照此要求投稿。

本刊编辑部