

慢性乙肝患者肝脏炎症及纤维化的影响因素 及其与血清高尔基体蛋白73的相关性

罗双艳,何颖

(广西壮族自治区人民医院国际医疗部,广西 南宁 530021)

摘要:目的 探讨慢性乙肝患者血清高尔基体蛋白73(GP73)与肝脏炎症及纤维化的相关性。方法 选择我院2017年1月~2019年6月收治121例肝活检确诊的慢性乙肝患者为观察对象,分析患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、肝脏弹性检测(LSM)、FIB-4、APRI等肝组织病理炎症及纤维化指标与GP73的相关性,通过单因素和多因素分析法对血清GP73与肝脏炎症及纤维化的相关性进行统计分析。结果 血清GP73水平随肝脏炎症和肝纤维化程度加重而升高,与肝组织炎症及纤维化呈正相关($r=0.398, 0.632, P<0.001$);对显著肝脏炎症($\geq G2$)及纤维化($\geq S2$)分别进行单因素及多因素分析,结果显示,显著肝脏炎症及肝纤维化患者的血清GP73水平高于无或轻度肝脏炎症($G0-1$)及纤维化患者($S0-1$)($P<0.05$);多变量Logistic回归分析结果显示,GP73可以作为显著肝脏炎症及纤维化的独立风险预测因素($P<0.05$)。结论 血清GP73与慢性乙肝患者肝组织炎症和纤维化具有相关性,有可能作为预测肝组织炎症分级和纤维化分期的潜在标志物。

关键词:慢性乙肝;高尔基体蛋白73;肝脏炎症;肝纤维化

中图分类号:R373.2+1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.15.002

文章编号:1006-1959(2021)15-0005-04

Influencing Factors of Liver Inflammation and Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B and Its Correlation with Serum Golgi Protein 73

LUO Shuang-yan, HE Ying

(International Medical Department, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum Golgi protein 73 (GP73) and liver inflammation and fibrosis in patients with chronic hepatitis B. **Methods** Selecting 121 patients with chronic hepatitis B diagnosed by liver biopsy in our hospital from January 2017 to June 2019 as the observation objects. Analysis of patients with alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), albumin (ALB), total bilirubin (TBIL), liver elasticity test (LSM), FIB-4, APRI, etc. The correlation between liver tissue pathological inflammation and fibrosis indicators and GP73, the correlation between serum GP73 and liver inflammation and fibrosis was statistically analyzed by single factor and multivariate analysis. **Results** Serum GP73 level increased with the degree of liver inflammation and fibrosis, and was positively correlated with liver tissue inflammation and fibrosis ($r=0.398, 0.632, P<0.001$); Single-factor and multi-factor analysis were performed on significant liver inflammation ($\geq G2$) and fibrosis ($\geq S2$), respectively, the results showed that the serum GP73 level in the significant liver inflammation and liver fibrosis patients was significantly higher than that in the no or mild liver inflammation ($G0-1$) and fibrosis patients ($S0-1$) ($P<0.05$); Multivariate Logistic regression analysis showed that GP73 can be used as an independent risk predictor of significant liver inflammation and fibrosis ($P<0.05$). **Conclusion** Serum GP73 is correlated with liver inflammation and fibrosis in patients with chronic hepatitis B, and may be used as a potential marker for predicting liver inflammation and fibrosis stages.

Key words: Chronic hepatitis B; Golgi protein 73; Liver inflammation; Liver fibrosis

2017年全球约有2.57亿慢性HBV感染者^[1],全球每年约有88.7万人死于HBV感染相关疾病,我国更是乙肝(Hepatitis B)感染的大国。慢性乙型肝炎(Chronic Hepatitis B)若逐渐进展,可能出现肝纤维化,逐步发展为肝硬化,导致各种晚期并发症及肝细胞癌出现^[2]。近年来抗乙肝病毒治疗已被证实可延缓肝脏疾病进展甚至逆转早期肝纤维化,因此,早期及时准确判断肝脏炎症及肝纤维化尤为重要。GP73是人类探索出的一种高尔基Ⅱ膜蛋白^[3]。研究显示,血清GP73水平和肝脏疾病有关,特别是肝细胞癌(HCC)患者,其GP73改变情况更加明显^[4-5]。现阶段,GP73已经被临床上认为是HCC和肝细胞损伤等多种疾病的典型标志物^[6-10],本研究对慢性乙肝患者血

清GP73及其与肝脏炎症及纤维化的相关性进行了分析,以评估GP73预测肝脏损伤的临床价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料 收集2017年1月~2019年6月在广西壮族自治区人民医院住院的121例慢性乙型肝炎患者。纳入标准:诊断均符合2015年中华医学会制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2015版)》^[11];均未进行抗病毒治疗。排除其他病毒感染、酒精性肝病、脂肪肝、药物性肝病、自身免疫性肝病、妊娠或哺乳期妇女、遗传代谢性疾病、原发性肝癌或转移性肝细胞癌、代谢性疾病等患者。共纳入121例患者,年龄20~65岁,其余一般资料见表1。本研究通过医院伦理委员会批准,患者知情同意并签订知情同意书。

1.2 肝组织学检查 在B超定位引导下,使用18G活检针行经皮肝脏穿刺活组织检查术,穿刺组织2条,每条长度1~2.5 cm。所获标本经10%福尔马林固定,石蜡包埋后连续切片,苏木精-伊红染色以及网状纤维和Masson三色染色,使用光学显微镜镜下观察。选择2名病理科医师通过双盲法进行阅片,对肝

基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费课题(编号:桂卫Z20170306)

作者简介:罗双艳(1984.11-),女,湖南浏阳人,硕士,主治医师,主要从事肝病及胃肠病的临床研究

通讯作者:何颖(1985.7-),女,广西田东人,硕士,主治医师,主要从事消化病学研究

纤维化程度进行分析、判定,如果两者意见不同需要再次阅片直至获得一致观点。按 Scheuer 分期法进行病理诊断及分期。肝脏纤维化分期包括 S0-S4、S3、S4 等,肝脏炎症分期包括 G0-G4 等,其中,显著肝纤维化为纤维化分期为 S2 及以上,显著肝脏炎症为炎症分期包括 G2 及以上。

表1 患者基本资料

指标	数值
男性[n(%)]	83(68.60)
女性[n(%)]	38(31.40)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	40.29 \pm 8.42
BMI[M(Q ₁ ,Q ₃),kg/m ²]	23.4(21.25,4)
GP73[M(Q ₁ ,Q ₃),ng/ml]	58.66(42.42,77.7)
PLT[M(Q ₁ ,Q ₃),10 ⁹ /L]	199(168,261)
ALB($\bar{x}\pm s$,g/l)	42.09 \pm 4.84
AST[M(Q ₁ ,Q ₃),U/L]	29(23,41)
ALT[M(Q ₁ ,Q ₃),U/L]	33(20.5,54)
TBI[M(Q ₁ ,Q ₃),umol/l]	13.3(10.1,17.5)
ARFI[M(Q ₁ ,Q ₃),m/s]	1.54(1.39,1.66)
APRI[M(Q ₁ ,Q ₃)]	0.38(0.28,0.56)
FIB-4[M(Q ₁ ,Q ₃)]	1.02(0.71,1.43)

1.3 血清 GP73 及血常规、肝功能检测 所有患者均于肝穿刺活检当日清晨空腹采血,使用双抗体夹心酶联免疫吸附法定量检测 GP73 水平,试剂盒由北京热景生物技术有限公司提供。抽血后 2 h 内使用全自动生化分析进行血常规和肝功能等检查。根据参考文献^[12]计算 APRI 及 FIB-4 纤维化评分,APRI=[AST(U/L)/UL \times 100]/PLT($\times 10^9$ /L),FIB-4=(年龄 \times AST)/(PLT \times ALT^{1/2}),其中 ULN 为 AST 正常参考值上限。

1.4 ARFI 检查 ARFI 检查采用 Siemens Acuson S2000 彩色超声诊断仪,由受过专业培训的超声医师按照仪器标准操作方法进行测量,检查前嘱患者禁食 8~12 h,选取左侧卧位,右手置于头侧,于肋间选取肝右叶实质进行测量,每次检查时弹性取样框(大小 10 mm \times 5 mm)置于探头竖直下方中心位置、深度 2~6 cm 肝实质处,测量时避开周围血管,避免

加压探头,选定感兴趣区域后,嘱患者屏住呼吸,按压机上的 update 键,发动一次高强度低频的脉冲波及接收感兴趣区肝实质随即产生的横向剪切波速度(shear wave velocity, Vs),此时图像自动冻结并于图像右上方显示该 Vs 的具体数值,单位 m/s,记录该数值,测量 10 次,算出平均值,即为肝实质硬度(liver stiffness,LS)值(m/s)。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,使用 GraphPad Prism 8.0 软件绘制图形。正态分布计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,非正态的计量资料以 M(Q₁,Q₃)表示,计数资料以[n(%)]表示。采用 Spearman 等级相关进行相关性分析。单因素分析组间计数资料的比较采用 χ^2 检验,计量资料满足正态分布采用 t 检验,不满足正态性则采用 Mann-Whitney U 秩和检验,采用二元 Logistic 回归进行多因素分析探讨肝脏炎症及纤维化的影响因素,采用向前 Wald 逐步法进行变量筛选(引入: $P<0.05$,剔除: $P<0.1$),以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GP73 与慢性乙肝患者肝组织病理的相关性 慢性乙肝患者各个肝脏炎症及纤维化分期的 GP73 平均水平,见表 2;慢性乙肝患者的血清 GP73 值随着肝脏炎症和纤维化程度的加重而上升,且其与肝脏炎症和纤维化之间存在正相关关系($r=0.398, 0.632, P<0.05$),见图 1。

表2 慢性乙肝患者各阶段肝组织病理的 GP73 水平

肝脏炎症分期	GP73(ng/ml)	r	P
G1(n=16)	45.32(37.66~69.27)	0.398	0.000
G2(n=59)	50.74(41.24~70.64)		
G3(n=42)	73.43(50.25~84.27)		
G4(n=4)	124.71(91.15~140.48)		
肝纤维化分期		0.632	0.000
S0-S1(n=39)	41.29(36.05~50.10)		
S2(n=49)	60.22(49.72~77.42)		
S3(n=28)	77.31(67.8~94.35)		
S4(n=5)	109.47(71.72~140.3)		

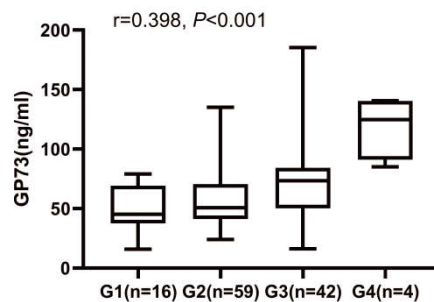
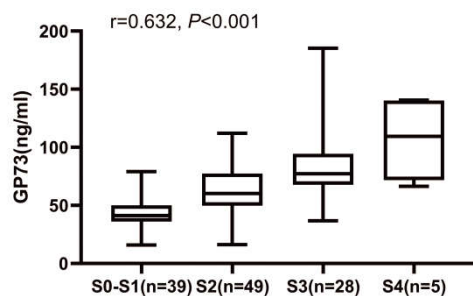


图1 GP73 与肝脏炎症及纤维化程度的相关性

2.2 肝脏炎症、肝脏纤维化的单因素和多因素分析 显著肝纤维化患者和显著肝脏炎症患者的血清 GP73 检查结果均高于轻微肝纤维化组和轻微炎症患者($P<0.05$)。同时,多变量 Logistic 回归分析结果

证实,患者血清 GP73、ALT、AST、TBIL、ALB、PLT、ARRI、FIB-4、LSM 等诸因素中,GP73 为显著肝脏炎症及纤维化的独立风险预测因素,见表 3、表 4。

表3 慢乙肝患者肝脏炎症的影响因素分析

指标	轻微肝脏炎症(<i>n</i> =16)	显著肝脏炎症(<i>n</i> =105)	单因素		多因素	
			统计值	<i>P</i>	OR	<i>P</i>
男性[<i>n</i> (%)]	11(68.75)	72(68.57)	$\chi^2=0.000$	0.989		
年龄(岁)	38.19±7.33	40.61±8.55	<i>t</i> =-1.073	0.285		
BMI(kg/m ²)	24.15(20.25,27.53)	23.30(21.25,25.4)	<i>U</i> =-0.467	0.641		
GP73(ng/ml)	45.32(37.66,69.27)	59.35(45.04,78.88)	<i>U</i> =-2.051	0.040	1.034	0.026
PLT(10 ⁹ /L)	210.5(170.5,283.5)	197(166.5,260.5)	<i>U</i> =-0.826	0.409		
ALB(g/L)	43.37±3.10	41.89±5.03	<i>t</i> =1.139	0.257		
AST(U/L)	25.5(19,28)	30(24,44)	<i>U</i> =-3.040	0.002		
ALT(U/L)	20.5(13.25,28.25)	37(22.5,55)	<i>U</i> =-3.146	0.002		
TBil(μmol/L)	12.75(7.65,17.88)	13.4(10.25,17.5)	<i>U</i> =-0.386	0.699		
ARFI(m/s)	1.38(1.3,1.54)	1.56(1.43,1.67)	<i>U</i> =-3.112	0.002		
APRI	0.26(0.21,0.34)	0.4(0.3,0.59)	<i>U</i> =-3.267	0.001		
FIB-4	1.01(0.61,1.25)	1.02(0.74,1.55)	<i>U</i> =-1.293	0.196		

表4 慢乙肝患者肝脏纤维化的影响因素分析

指标	轻微肝纤维化(<i>n</i> =39)	显著肝纤维化(<i>n</i> =82)	单因素		多因素	
			统计值	<i>P</i>	OR	<i>P</i>
男性[<i>n</i> (%)]	26(66.67)	57(69.51)	$\chi^2=0.099$	0.753		
年龄(岁)	38.92±9.43	40.94±7.86	<i>t</i> =-1.234	0.220		
BMI(kg/m ²)	23.8(19.9,25.5)	23.2(21.2,25.4)	<i>U</i> =-0.025	0.980		
GP73(ng/ml)	41.29(36.05,50.1)	69.03(51.42,83.78)	<i>U</i> =-6.139	0.000	1.080	0.000
PLT(10 ⁹ /L)	201(169,255)	197.5(163.75,263.25)	<i>U</i> =-0.261	0.794		
ALB(g/L)	42.04±6.47	42.11±3.88	<i>t</i> =-0.071	0.943		
AST(U/L)	25(20,30)	32(25.75,46)	<i>U</i> =-3.577	0.000		
ALT(U/L)	25(16,37)	39.5(23,55)	<i>U</i> =-2.732	0.006		
TBil(μmol/L)	12.6(10.1,17.1)	13.75(10.05,17.9)	<i>U</i> =-0.677	0.499		
ARFI(m/s)	1.33(1.25,1.4)	1.6(1.54,1.7)	<i>U</i> =-7.828	0.000		
APRI	0.31(0.25,0.41)	0.41(0.3,0.63)	<i>U</i> =-2.784	0.005		
FIB-4	0.9(0.61,1.26)	1.07(0.77,1.61)	<i>U</i> =-1.941	0.052		

3 讨论

我国乙型肝炎病毒感染率高,是一个重要的公共卫生问题,慢性乙型肝炎患者如不及时治疗可导致肝硬化和进一步的并发症,包括终末期肝病和肝细胞癌,及时早期识别肝脏炎症及纤维化,可指导乙肝患者的抗病毒时机选择,协助判断乙肝治疗的效果及评估疾病的进展^[13]。在临床实践中,评价乙型肝炎病毒感染患者肝损害的指标很多。目前常用的血清学指标有转氨酶、白蛋白、胆红素、凝血指标、血清肝纤维化指标等,这些指标可用于评价肝功能状态,反映肝脏炎症和纤维化程度,但不能满足临床准确评价肝脏炎症和纤维化的需要。肝组织活检仍然是确定肝脏炎症和纤维化程度的金标准,但由于肝活检操作的有创性和风险性,且可能存在取样误差,不宜多次操作动态监测肝脏病理,因此临床上寻找可以反映肝组织损伤的其他生物学标记物是非常有意义的。

血清 GP73 是由 Kladney RD 等^[13]2000 年在成人巨细胞肝炎中首次发现,是定位于细胞高尔基体的一种跨膜蛋白,又称为 II 型高尔基体膜蛋白,正常人体中 GP73 主要在胆管上皮细胞内表达,在肝细胞内相对较为少见。既往医学研究结果证实,肝癌患者的 GP73 水平明显高于正常人群,因此 GP73 在临床上通常将其作为诊断肝癌的血清学标志物^[14,15]。然而在 2005 年首次有研究指出 GP73 与慢性乙型肝炎的肝组织病理学损伤进展有关^[16]。近些年越来越多研究结果亦提示 GP73 浓度与慢性肝病的进展密切相关^[17-20]。周志凌等^[21]发现血清 GP73 水平似乎比血清 ALT 更能敏感地反映肝损伤。

较多研究提示 GP73 水平在肝损伤患者中的显著变化^[17-21],GP73 可能将作为判断肝损伤严重程度的一个重要指标。GP73 可通过血液检测获得,操作容易,本研究主要评估 GP73 这一指标预测慢乙肝患者肝损伤的价值。结果显示,GP73 水平与慢性乙

肝患者的肝脏炎症及纤维化程度呈正相关,随着疾病的加重,其体内的 GP73 水平也会相应升高,提示血清 GP73 可能有预测肝损伤严重程度的价值,国内有研究也报道了慢乙肝患者 GP73 水平随肝脏炎症及纤维化严重程度的进展而上升^[22]。多变量 Logistic 回归分析结果显示,血清 GP73 是肝脏炎症及纤维化的主要独立危险因素,与王春艳等^[23]研究结果一致。将肝组织各阶段病理进行相关性分析,显示血清 GP73 与肝脏纤维化程度相关性较强,与肝脏炎症程度相关性较弱,结果与王春艳等^[23]研究报道不一致,可能与研究的样本量较小相关。根据《慢性乙型肝炎防治指南(2015 版)》^[11]推荐,对于显著肝纤维化($S \geq 2$)或显著炎症($G \geq 2$)患者均需要接受抗病毒治疗,不管转氨酶正常与否^[11]。本研究结果表明,血清 GP73 与肝脏炎症及纤维化存在正相关,血清 GP73 能区分出慢乙肝患者中显著的肝脏炎症和纤维化,在无法进行肝组织活检情况下,血清 GP73 可作为临床医生了解肝脏炎症或纤维化严重程度的一个临床指标,从而对慢性乙肝病毒感染患者的病情评估及治疗作出正确判断。

综上所述,慢性乙肝患者会出现血清 GP73 异常情况,且其与肝脏炎症及纤维化之间存在直接的关联性,血清 GP73 对判断慢乙肝患者肝脏损伤严重程度有重要临床意义。

参考文献:

- [1] WHO. Global hepatitis report, 2017 [EB/OL]. [2019-11-06]. <https://www.who.int/hepatitis/publications/globalhepatitis-report-2017/en/>.
- [2] Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, et al. Chronic hepatitis B virus infection[J]. Lancet, 2018, 392(10161): 2313-2324.
- [3] Kladney RD, Bulla GA, Guol, et al. GP73, anovel Golgilocalized protein upregulated by viral infection [J]. Gene, 2000, 249(1/2): 53-65.
- [4] 王鹏飞, 刘玲琬, 宋伟, 等. GP73 的血清学分析以及联合 AFP 在 HCC 中的诊断价值[J]. 智慧健康, 2020, 6(16): 17-21.
- [5] Hao R, Zheng XS, Zhang LL, et al. Application value of five serum markers in the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Ctrl Endem Dis, 2018, 33(2): 125-127.
- [6] Cao ZJ, Li ZQ, Wang H, et al. Algorithm of Golgi protein 73 and liver stiffness accurately diagnoses significant fibrosis in chronic HBV infection[J]. Liver Int, 2017, 37(37): 1612-1621.
- [7] 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.
- [8] Xu Z, Liu L, Pan X, et al. Serum Golgi protein 73 (GP73) is a diagnostic and prognostic marker of chronic HBV liver disease [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(12): e659.
- [9] 高强. 血清 GP73、AFP-L3、AFP、AFU 检测在原发性肝癌诊断中的临床价值[J]. 航空航天医学杂志, 2019, 30(1): 41-42.
- [10] 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): 1609-1612.
- [11] 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 版)[J]. 中国肝病杂志, 2015, 7(3): 1-18.
- [12] Trang T, Petersen JR, Snyder N. Non invasive marker of hepatic fibrosis in patients co-infected with HCV and HIV: comparison of the APRI and FIB-4 index [J]. Clin Chim Acta, 2008, 397(1-2): 51-54.
- [13] Terrault NA, Lok A, McMahon BJ, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance[J]. Clin Liver Dis (Hoboken), 2018, 12(1): 33-34.
- [14] Jing JS, Ye W, Jiang YK, et al. The value of GPC3 and GP73 in clinical diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. Clin Lab, 2017, 63(11): 1903-1909.
- [15] 孙志玲. 血清 AFP、GP73、PIVKA-II 水平检测对原发性肝细胞癌的预测价值[J]. 河南医学研究, 2018, 27(4): 715-716.
- [16] Block TM, Comunale MA, Lowman M, et al. Use of targeted glycoproteomics to identify serum glycoproteins that correlate with liver cancer in woodchucks and humans [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005, 102(3): 779-784.
- [17] Xu Z, Pan X, Wei K, et al. Serum Golgi protein 73 levels and liver pathological grading in cases of chronic hepatitis B [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(4): 2644-2652.
- [18] 乐萍, 高国生, 董飞波, 等. 血清高尔基体蛋白 GP73 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): 2529-2531.
- [19] Xu ZJ, Shen J, Pan X, et al. Predictive value of serum Golgi protein 73 for prominent hepatic necroinflammation in chronic HBV infection[J]. J Med Virol, 2018, 90(6): 1053-1062.
- [20] 许正鋈, 潘兴南, 魏梅娟, 等. 血清 GP73 对慢性乙型肝炎病毒携带者肝脏炎症损伤的预测价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(6): 647-651.
- [21] 周志凌, 印倩. 慢性乙型肝炎病毒携带者血清 GP73 水平与肝组织病理学变化的关系研究 [J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(5): 717-720.
- [22] Yao MJ, Wang LJ, Guan GW, et al. Value of serum Golgi protein 73 in assisting the diagnosis of moderate or severe liver injury in patients with chronic hepatitis B [J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(4): 755-759.
- [23] 王春艳, 纪冬, 马丽君, 等. 慢性乙型肝炎患者血清高尔基体蛋白 73 及其与肝脏炎症及纤维化的相关性[J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(6): 503-507.

收稿日期: 2021-04-09; 修回日期: 2021-04-19

编辑/肖婷婷