

· 临床论著 ·

药物性肝损伤患者血清高尔基体糖蛋白 73 的变化特征

田梅梅 黄玉波 张仁雯 郝晓花 李兴旺 魏红山

【摘要】 目的 观察药物性肝损伤患者血清高尔基体糖蛋白 73 (GP73) 的变化特征及其与肝脏病理学的相关性。**方法** 研究对象为接受肝组织活检病理学检查并诊断为药物性肝损伤的患者,共 119 例。选取 152 例健康体检者为对照组。采用 ELISA 试剂盒测定血清 GP73 浓度。**结果** 与 152 例健康体检者 (34.57 ± 11.53 ng/ml) 相比,119 例药物性肝损伤患者的血清 GP73 水平 (129.1 ± 97.13 ng/ml) 显著升高 ($P < 0.0001$)。其中 62 例血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) > 200 U/L 的患者,其血清 GP73 水平 (152.6 ± 101.9 ng/ml) 显著高于 57 例血清 ALT < 200 U/L 者 (103.6 ± 85.41 ng/ml),且差异具有统计学意义 ($P = 0.006$)。但给予中药治疗组 (44 例) (130.5 ± 101.4 ng/ml) 与给予西药治疗组 (75 例) (128.3 ± 95.19 ng/ml) 的血清 GP73 浓度差异无统计学意义 ($P = 0.90$)。凝血酶原活动度 (PTA) $< 60\%$ 的患者中,有 81.82% (9/11) 的患者血清 GP73 > 150 ng/ml。**结论** 血清 GP73 是诊断药物性肝损伤的良好标志物之一。血清 GP73 水平与药物诱导的肝损伤程度有关,而与药物性质无关。

【关键词】 药物性肝损伤;高尔基体糖蛋白 73;标志物;肝组织活检

The characteristics of serum Golgi glycoprotein 73 in patients with drug induced liver injury TIAN Mei-mei, HUANG Yu-bo, ZHANG Ren-wen, HAO Xiao-hua, LI Xing-wang, WEI Hong-shan. Department of General Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: WEI Hong-shan, Email: drwei@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To observe the characteristics of serum Golgi glycoprotein 73 (GP73) in patients with drug-induced liver injury and the relationship between serum GP73 and the liver pathology. **Methods** Total of 119 patients with drug-induced liver injury receiving liver biopsies were included, while 152 healthy control were also collected. The concentration of serum GP73 was determined with an ELISA assay kit. **Results** Serum GP73 levels of 119 patients with drug induced liver injury (129.1 ± 97.13 ng/ml) were significantly higher than those of the 152 healthy controls (34.57 ± 11.53 ng/ml) ($P < 0.0001$). Serum GP73 levels of the 62 patients (152.6 ± 101.9 ng/ml) with serum ALT levels higher than 200 U/L were significantly higher than those of 57 patients (103.6 ± 85.41 ng/ml) with serum ALT levels lower than 200 U/L. There were significant difference between two groups ($P = 0.006$). But there were no significant difference between 44 patients (130.5 ± 101.4 ng/ml) receiving traditional Chinese medicine and 75 patients (128.3 ± 95.19 ng/ml) receiving Western medicine ($P = 0.90$). Serum GP73 above 150 ng/ml was observed in 81.82% (9/11) patients with PTA $< 60\%$. **Conclusions** Serum GP73 is a useful marker for diagnosing drug induced liver injury. The levels of serum GP73 are associated with the stage of drug induced liver injury, but not associated with the nature of drug.

【Key words】 Drug-induced liver injury; Golgi glycoprotein 73; Biomarker; Liver biopsy

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.06.007

基金项目:国家自然科学基金资助 (No.30872243,81071411)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院综合科(田梅梅),科教办(黄玉波),感染科(李兴旺),传染病研究所(张仁雯、郝晓花、魏红山);新发突发传染病研究北京市重点实验室(张仁雯、郝晓花、魏红山)

通讯作者:魏红山,Email:drwei@ccmu.edu.cn

是指药物和(或)其他化合物所导致的肝细胞损伤,是药物不良反应的一个特殊类型。据世界卫生组织统计,药物性肝损害已上升为全球死亡原因的第五位。大约 600 种药物和化合物可导致显著的肝细胞损伤^[1]。绝大多数药物性肝损伤预后良好,但也有部分患者未获得早期诊断和适当的临床治疗,而致肝脏呈暴发性坏死,预后极差^[2-3]。目前尚缺乏对重型药物性肝损伤特异性实验室诊断的指标。近年

来,多项研究显示一种新的肝细胞癌标志物——GP73 的水平与肝病进程有关。但有关该标志物在药物性肝损伤的变化特征及其与肝脏病理学之间的关系,尤其在重型药物性肝损伤诊断中的价值,尚缺乏相关资料。本研究旨在探讨药物性肝损伤患者血清 GP73 的变化规律,以期探讨该蛋白的变化与药物性肝损伤病理学特征的相关性。

资料与方法

一、研究对象

研究对象为 2010 年 10 月~2011 年 12 月首都医科大学附属北京地坛医院收治的接受肝组织活检并确诊为药物性肝炎的患者 119 例。其中男性 41 例,年龄 17~75 岁;女性 68 例,年龄 18~76 岁。药物性肝损伤的诊断标准符合 1997 年 Maria 等^[4]提出的诊断标准要点,诊断结果基于临床和病理科 2 位以上专家的结论。152 例对照标本收集自本院健康体检者,年龄 18~51 岁。

二、肝组织活检及病理学检查

119 例患者均接受肝组织活检和病理学检查,本研究获得本院伦理委员会通过,并经患者知情同意。病理标本经过 2 位病理专家确诊为药物性肝损伤。肝细胞坏死程度根据病理学进行分级,参阅周光德等^[5]报道:1 级,少数点状坏死;2 级,点状坏死多见,但无片状坏死;3 级,见部分肝板不完整;4 级,塌陷或桥接坏死。

三、实验室检测

血清生物化学指标采用标准生化分析系统分析。血清 GP73 的浓度采用商用标准试剂盒(北京热景生物技术公司),操作方法按照说明书的标准操作方案进行。

四、统计学处理

采用统计软件 GraphPad Prism 5.0 进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间均数差异采用 t 检验,多组间均数差异采用方差分析。受试者工作曲线分析(receiver operating characteristic analysis, ROC)用于明确血清 GP73 水平对较重型药物性肝损伤的诊断价值。诊断的特异性和敏感性根据最大曲线下面积确定。血清 GP73 水平与不同生物化学指标的关系采用相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、研究对象的临床特征

药物性肝损伤多见于女性,且发病年龄晚于男性患者。本研究 119 例患者中,68 例女性患者的平

均年龄(47.31 ± 13.66)岁,显著高于男性患者的(41.10 ± 14.86)岁,差异具有统计学意义($t = 2.36, P = 0.0198$)。

二、血清 GP73 水平与药物性肝损伤程度有关

与 152 例健康体检者(34.57 ± 11.53 ng/ml)相比,119 例药物性肝损伤患者血清 GP73 水平(129.1 ± 97.13 ng/ml)显著升高($t = 11.90, P < 0.0001$)。血清丙氨酸氨基转移酶(ALT) > 200 U/L 的患者(62 例)血清 GP73 的水平(152.6 ± 101.9 ng/ml)显著高于血清 ALT < 200 U/L 患者(57 例)(103.6 ± 85.41 ng/ml),差异具有统计学意义($t = 2.83, P = 0.006$);但以上两组患者与对照组相比,血清 GP73 均显著升高($F = 84.25, P < 0.0001$),图 1A。

三、血清 GP73 水平与凝血酶原活动度(PTA)的相关性

凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)是反映肝脏损伤程度的重要指标。PTA $< 40\%$ 被认为是肝功能衰竭的关键性指标之一^[6]。PTA $< 60\%$ 是慢性重型病毒性肝炎和肝硬化失代偿期的指标之一^[7]。由于过度的凝血异常是肝组织活检的禁忌证,本研究所观察的接受肝组织活检的 119 例药物性肝损伤患者中,仅有 11 例患者 PTA $< 60\%$,其中 9 例患者血清 GP73 均 > 150 ng/ml。进一步 ROC 分析显示,血清 GP73 诊断药物性肝损伤(PTA $< 60\%$)曲线下面积为 0.81 (95% CI: 0.68 ~ 0.95)。当 Cut-off 值设置在 221.9 ng/ml 时,GP73 诊断药物性肝损伤(PTA $< 60\%$)的敏感性和特异性分别为 63.64% (95% CI: 30.79% ~ 89.07%) 和 87.50% (95% CI: 79.92% ~ 92.99%),图 1B。

四、血清 GP73 水平与导致肝损伤药物性质无关

本研究 119 例药物性肝损伤患者中,44 例为服用各种中药或中成药所致;其余 75 例为服用西药所致(表 1)。其中 3 例使用抗结核药物及其他抗菌药物的患者,同时服用了部分中药。中药(traditional Chinese medicine, TCM)组的 44 例患者中多数为服用中成药,其中服用治疗骨病药物者最多(5 例);西药(Western medicine, WM)组 75 例患者中,抗菌药物导致的肝损伤患者最多,其次为降压药和降血脂药物。但统计学分析结果显示,中药组(130.5 ± 101.4 ng/ml)和西药组(128.3 ± 95.19 ng/ml)患者血清 GP73 浓度差异均无统计学意义($t = 0.123, P = 0.90$),二者差异无统计学意义(图 1C)。

表 1 致药物性肝损伤的药物

药物	例数(%)
中草药汤剂及中成药	
中草药汤剂(具体成分不详)	24(20.17)
寿比山	2(1.7)
苦丁茶	1(0.8)
骨康胶囊	2(1.7)
莲花清瘟胶囊	2(1.7)
仙灵骨葆胶囊	3(2.5)
培元通脑胶囊	1(0.8)
何首乌	2(1.7)
脑心通胶囊	2(1.7)
龙胆泻肝丸	2(1.7)
其他(成分不详)	3(2.5)
西药	
抗菌药物	26(21.85)
H ₂ 受体阻滞剂	6(3.4)
降压药	12(10.1)
降糖药	4(3.4)
抗甲状腺功能亢进症药	2(1.7)
消炎镇痛类药物	11(9.2)
抗逆转录病毒药	2(1.7)
降血脂药	5(4.2)
其他(毒物接触,化工环境等)	7(5.9)

五、影响血清 GP73 水平的相关因素

为进一步明确影响血清 GP73 水平的可能因素,本研究对血清肝损伤的主要标志物水平与 GP73 浓度之间的相关性进行了分析,结果显示,患者 ALT ($r = 0.24, P = 0.008$)、总胆红素(TBil) ($r = 0.38, P = 0.008$)的水平以及凝血酶原活动时间(PT) ($r = 0.29, P = 0.002$)与 GP73 水平均存在一定的相关性。而 GP73 与血清白蛋白(ALB)存在显著负相关($r = -0.48, P < 0.0001$),图 2。

讨 论

药物性肝损伤是最常见的药物不良反应之一,由此导致上市后的药物约一半被撤回,而由药物所导致的肝功能衰竭也构成了急性肝功能衰竭病因中的半数^[8]。因此,重型药物性肝损伤的早期判定对改善该类患者的预后具有重要的意义。本研究结果显示,药物性肝损伤患者血清 GP73 水平显著高于健康对照者,且血清 GP73 水平与肝损伤的程度有一定的相关性。检测血清 GP73 浓度有助于肝损伤

程度的判定。

GP73 蛋白最初由 Kladney 和 Fimmel 等^[9]首次于 2000 年体外克隆表达,并证实与肝细胞的损伤有关。最初研究揭示,该蛋白在肝细胞中可以因病毒感染而上调。随后多项研究显示,该蛋白是肝细胞癌诊断的良好标志物之一^[10-11]。而近期研究结果提示,该蛋白在不同病因的肝损伤过程中,存在不同程度的表达增加^[12],且其表达与肝病的进程存在一定的相关性^[13]。因此,有学者认为其为肝损伤的一个标志物^[14]。但有关该蛋白在药物性肝损伤中的血清浓度变化的资料目前依然缺乏。根据目前的研究结果,血清 GP73 的水平和诱导肝损伤的药物无显著相关性,但与肝损伤的程度,包括肝细胞坏死的程度、转氨酶水平、胆汁淤积情况及肝脏的合成功能密切相关。以上资料提示,血清 GP73 是诊断药物性肝损伤的一个重要标志物。本研究的一个主要缺陷为研究对象仅限于本院,重型药物性肝损伤所占的比例相对较少,对统计学结果产生一定的影响。得到该蛋白在肝损伤患者中更为客观的评价,尚需要更大样本的观察。但目前资料明确显示,该标志物水平的升高不仅见于肝细胞癌,严重的药物性肝损伤也是该标志物显著升高的原因之一。

中草药导致的肝功能异常不仅见于临床用药过程中,保健品中的中草药成分也可引起肝功能异常,已经引起了临床肝病专家的关注^[15]。本研究中 36.97% (44/119) 的药物性肝损伤患者是因服用中药而引起,可见,合理使用中药是未来需要解决的临床问题之一。

总之,检测药物性肝损伤患者的血清 GP73 水平在一定程度上有助于药物性肝损伤程度的诊断。

参 考 文 献

- 1 Davern TJ. Drug-induced liver disease. Clin Liver Dis, 2012, 16 (2): 231-245.
- 2 Ghabril M, Chalasani N, Björnsson E. Drug-induced liver injury: a clinical update. Curr Opin Gastroenterol, 2010, 26(3): 222-226.
- 3 Grant LM, Rockey DC. Drug-induced liver injury. Curr Opin Gastroenterol, 2012, 28(3): 198-202.
- 4 Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for diagnosis of drug-induced hepatitis. Hepatology, 1997, 26 (3): 664-669.
- 5 周光德, 赵景民, 张玲霞, 等. 药物性肝损伤 100 例临床病理分析. 中华肝病杂志, 2007, 15(3): 212-215.
- 6 中华医学肝病学分会肝衰竭人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. 中华肝病杂志, 2006, 14(9): 643-646.
- 7 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝病杂志, 2005, 13(12): 881-891.

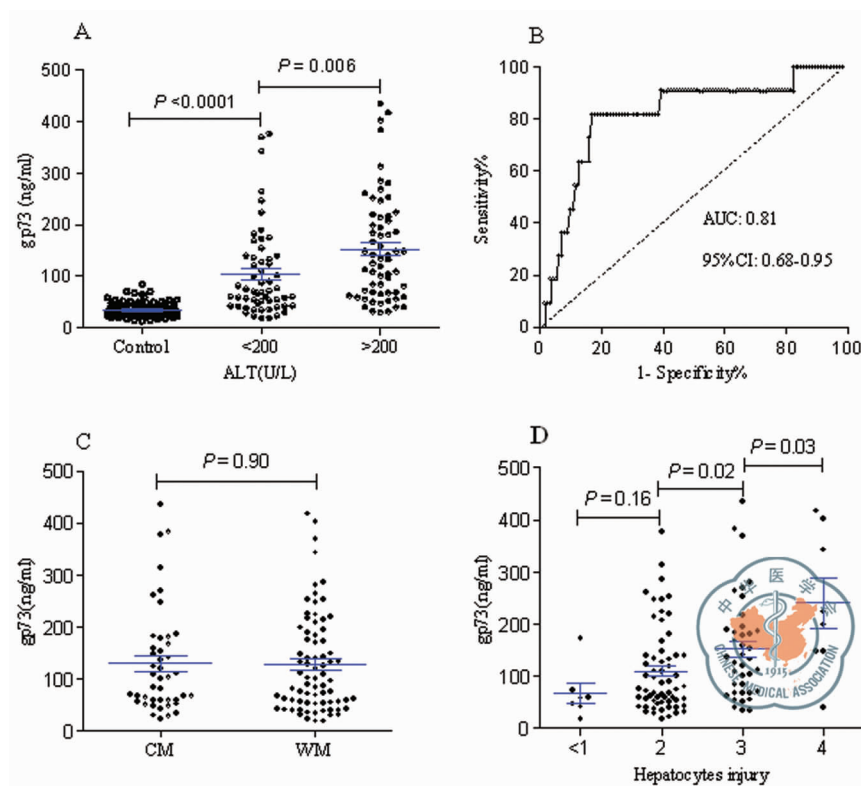


图 1 血清 GP73 与药物性肝损伤的相关性

注:A:转氨酶水平与血清 GP73 的关系。B:血清 GP73 在重度肝损伤患者中(PTA < 60%)的诊断价值。C:药物性质对血清 GP73 水平的影响(CM,中药组;WM,西药组)。D:不同肝细胞损伤程度的病理学特征与血清 GP73 水平的相关性

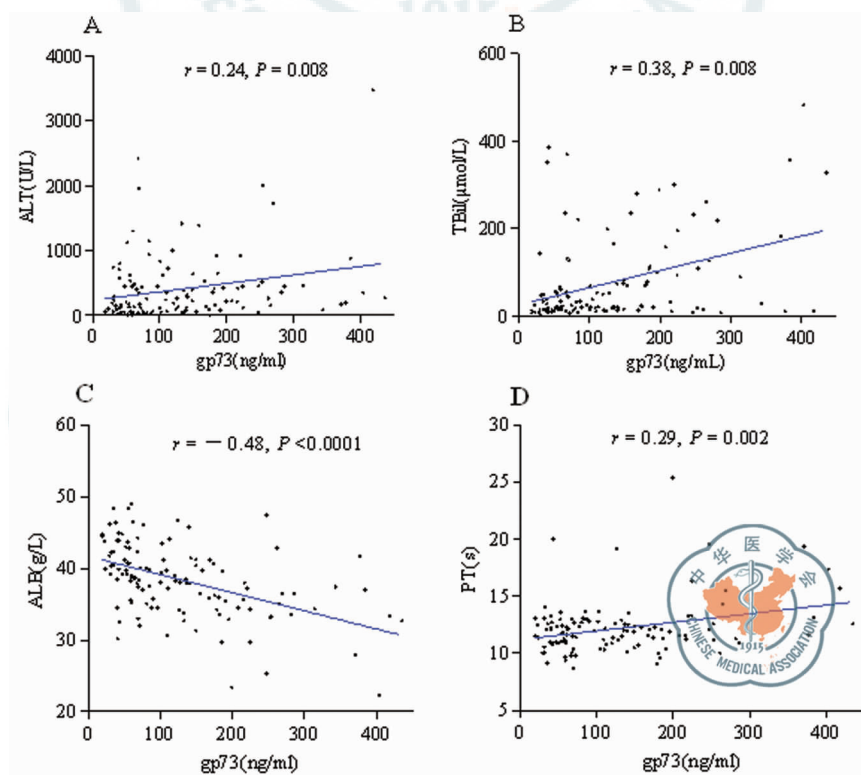


图 2 不同生物化学指标与血清 GP73 浓度的相关性分析

注:ALT:丙氨酸氨基转移酶;TBil:总胆红素;ALB:血清白蛋白;PT:凝血酶原活动时间

- 8 Lee KS, Oh SJ, Kim HM, et al. Assessment of reactive metabolites in drug-induced liver injury. Arch Pharm Res, 2011, 34 (11) : 1879-1886.
- 9 Kladney RD, Bulla GA, Guo L, et al. GP73, a novel Golgi-localized protein upregulated by viral infection. Gene, 2000, 249 (1-2) : 53-65.
- 10 Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O, et al. GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma. J Hepatol, 2005, 43 (6) : 1007-1012.
- 11 Riener MO, Stenner F, Liewen H, et al. Golgi phosphoprotein 2 (GOLPH2) expression in liver tumors and its value as a serum marker in hepatocellular carcinomas. Hepatology, 2009, 49 (5) : 1602-1609.
- 12 Mao Y, Yang H, Xu H, et al. Golgi protein 73 (GOLPH2) is a valuable serum marker for hepatocellular carcinoma. Gut, 2010, 59 (12) : 1687-1693.
- 13 Liu X, Wan X, Li Z, et al. Golgi protein 73 (GP73), a useful serum marker in liver diseases. Clin Chem Lab Med, 2011, 49 (8) : 1311-1316.
- 14 Maitra A, Thuluvath PJ. GP73 and liver disease: a (Golgi) complex enigma. Am J Gastroenterol, 2004, 99 (6) : 1096-1098.
- 15 Teschke R, Schwarzenboeck A, Schmidt-Taenzer W, et al. Herb induced liver injury presumably caused by black cohosh: a survey of initially purported cases and herbal quality specifications. Ann Hepatol, 2011, 10 (3) : 249-259.

(收稿日期:2012-09-26)

(本文编辑:孙荣华)

田梅梅,黄玉波,张仁雯,等. 药物性肝损伤患者血清高尔基体糖蛋白 73 的变化特征[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(6):545-549.

