

慢性乙型肝炎病毒感染者恩替卡韦抗病毒治疗前后血清高尔基体蛋白GP73的变化

许正锯¹ 潘兴南¹ 魏梅娟² 刘立飞³ 刘理冠¹ 杨环文¹ 刘钊¹ 黄志杰¹

【摘要】目的 观察慢性乙型肝炎病毒感染者恩替卡韦(ETV)抗病毒治疗前后血清GP73浓度的变化,探讨血清GP73水平对CHB病情进展和疾病转归的影响。**方法** 2012年1月至2014年10月于解放军第一八〇医院就诊的慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者1 150例,其中慢性HBV携带者(HBV-C)100例,CHB 550例,HBV相关肝硬化(LC)250例、原发性肝细胞癌(HCC)250例。选择同期50名健康体检者作为对照。采用ELISA法检测血清GP73浓度。入组患者中在知情同意基础上行肝组织活检的30例CHB患者肝组织标本进行免疫组织化学染色检查,探讨血清GP73浓度与肝组织GP73表达的相关性。550例CHB患者中共200例接受ETV抗病毒治疗1年以上,观察治疗前及治疗后1个月、3个月、6个月、9个月和12个月血清GP73浓度的变化。**结果** 慢性HBV感染者血清GP73水平显著高于对照组($F=191.60$, $P=0.000$),且随着病情的进展,血清GP73浓度在HBV-C [(47.21 ± 17.69) ng/ml]、CHB [(101.56 ± 67.18) ng/ml]、HCC [(195.01 ± 104.22) ng/ml]和LC [(225.71 ± 99.37) ng/ml]中持续升高,各组间,差异均具有统计学意义($q_{\text{HBV-C vs CHB}}=7.82$, $P=0.000$; $q_{\text{CHB vs HCC}}=15.85$, $P=0.000$; $q_{\text{HCC vs LC}}=2.63$, $P=0.009$)。经过相关性分析,血清GP73含量与慢性HBV感染者病情严重程度呈正相关($r=0.576$, $P=0.000$)。30例CHB肝组织标本中,肝组织GP73表达呈弱阳性、中度阳性和强阳性的分别为6例(20.00%)、16例(53.33%)和8例(26.67%)。随着肝组织GP73表达程度的加重,其血清GP73浓度亦同步升高($F=7.285$, $P=0.003$)。经过相关性分析,血清GP73浓度与肝组织GP73表达程度呈正相关($r=0.592$, $P=0.001$)。200例CHB患者已接受ETV抗病毒治疗1年以上,随着病情的恢复,血清GP73浓度在ETV抗病毒治疗1、3、6、9和12个月后逐渐下降,分别为 (97.26 ± 42.52) ng/ml、 (68.21 ± 33.65) ng/ml、 (58.57 ± 29.52) ng/ml、 (51.76 ± 25.39) ng/ml和 (53.37 ± 21.62) ng/ml,与治疗前血清GP73浓度 $[(113.09 \pm 48.91)$ ng/ml]比较,差异均具有统计学意义($t_{1\text{月后 vs 治疗前}}=3.45$, $P=0.001$; $t_{3\text{月后 vs 治疗前}}=10.69$, $P=0.000$; $t_{6\text{月后 vs 治疗前}}=13.50$, $P=0.000$; $t_{9\text{月后 vs 治疗前}}=15.74$, $P=0.000$; $t_{12\text{月后 vs 治疗前}}=15.79$, $P=0.000$)。血清GP73浓度在ETV抗病毒治疗3个月内下降幅度最大,与病情缓解及丙氨酸氨基转移酶复常相符合。**结论** 血清GP73水平与慢性HBV感染者疾病进展密切相关。接受ETV抗病毒治疗后血清GP73浓度的下降,提示肝脏炎症损伤的缓解。血清GP73可用于慢性肝病的预后监测指标。

【关键词】 肝炎病毒,乙型;肝炎,乙型,慢性;高尔基体蛋白73;恩替卡韦

Changes of serum GP73 before and after entecavir antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B Xu Zhengju¹, Pan Xingnan¹, Wei Meijuan², Liu Lifen³, Liu Liguang¹, Yang Huanwen¹, Liu Qian¹, Huang Zhijie¹. ¹Clinical Liver Center; ²Central Laboratory of Clinical Hepatology; ³Department of Pathology, The 180th Hospital of PLA, Quanzhou 362000, China

Corresponding author: Xu Zhengju, Email: h180@163.com

【Abstract】Objective To investigate the changes of serum GP73 before and after entecavir (ETV) antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B virus infection, and to explore the influence of serum GP73 level on diseases progression and prognosis in CHB. **Methods** A total of 1 150 patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection admitted to The 180th Hospital of PLA during January 2012 to October 2014 were selected, including 100 cases with HBV carriers (HBV-C), 550 cases with CHB, 250 cases

with HBV related primary hepatocellular carcinoma (HCC) and 250 cases with hepatitis B liver cirrhosis (LC). While 50 healthy controls were collected during the same period. The serum GP73 concentrations were detected by ELISA. The 30 cases of CHB liver tissue samples who took liver biopsy performed on the basis of informed consent were stained by immunohistochemistry, and the correlation of serum GP73 concentration and GP73 expression of liver tissues were discussed, respectively. The 200 patients among the 500 cases with CHB received ETV antiviral treatment for over one year, the condition changes were monitored, and the serum of GP73 were detected before and after 1 month, 3 months, 6 months, 9 months and 12 months treatment, respectively. **Results** The serum levels of GP73 were significantly higher in patients with chronic HBV infections than those in healthy controls ($F = 191.60$, $P = 0.000$). With the development of chronic HBV infections, the serum GP73 showed a continuous increase among patients with HBV-C [(47.21 ± 17.69) ng/ml], CHB [(101.56 ± 67.18) ng/ml], HCC [(195.01 ± 104.22) ng/ml] and LC [(225.71 ± 99.37) ng/ml], and there were significant differences in all the groups ($q_{\text{HBV-C vs CHB}} = 7.82$, $P = 0.000$; $q_{\text{CHB vs HCC}} = 15.85$, $P = 0.000$; $q_{\text{HCC vs LC}} = 2.63$, $P = 0.009$). The serum GP73 concentration was positively correlated with the severity in patients with chronic HBV infections ($r = 0.576$, $P = 0.000$). The expression of GP73 protein in liver tissues of 30 CHB patients were weakly positive (6 cases, 20.00%), moderately positive (16 cases, 53.33%) and strongly positive (8 cases, 26.67%). With the increase of GP73 expression in liver tissues, the serum GP73 concentrations were synchronous elevated ($F = 7.285$, $P = 0.003$). The serum GP73 concentration was positively correlated with the expression of GP73 in liver tissues ($r = 0.592$, $P = 0.001$). After ETV antiviral treatment, with the recovery of the diseases, the serum GP73 concentration decreased significantly after the treatment for 1 month [(97.26 ± 42.52) ng/ml], 3 months [(68.21 ± 33.65) ng/ml], 6 months [(58.57 ± 29.52) ng/ml], 9 months [(51.76 ± 25.39) ng/ml] and 12 months [(53.37 ± 21.62) ng/ml], and there were significant differences compared with the levels of serum GP73 before [(113.09 ± 48.91) ng/ml] and after the treatment ($t_{\text{after 1 month vs. before}} = 3.45$, $P = 0.001$; $t_{\text{after 3 mo vs before}} = 10.69$, $P = 0.000$; $t_{\text{after 6 month vs before}} = 13.50$, $P = 0.000$; $t_{\text{after 9 month vs. before}} = 15.74$, $P = 0.000$; $t_{\text{after 12 mo vs before}} = 15.79$, $P = 0.000$). The largest serum GP73 concentration decrease occurred after 3 months of treatment, coinciding with the alanine aminotransferase normalization. **Conclusions** Serum GP73 levels are correlated with diseases progression in patients with chronic HBV infection. In patients treated with ETV, GP73 serum levels were reduced in response to the mitigation of liver injury. Serum GP73 could be a prognostic marker for chronic liver diseases.

【Key words】 Hepatitis B virus; Hepatitis B, chronic; Golgi protein 73 (GP73); Entecavir

据统计, 目前世界上已有超过3.5亿人为慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染者, 我国是HBV感染的高发地区, 现有慢性HBV感染者约为9 300万人, 其中慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者约2 000万^[1]。HBV感染作为引起CHB、乙型肝炎肝硬化 (liver cirrhosis, LC) 及HBV相关的肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的起始因素, 已成为世界性健康问题^[2-3]。高尔基体蛋白73 (Golgi protein 73, GP73) 是一种II型高尔基体跨膜糖蛋白, 近年来研究发现, 发生HCC时血清GP73蛋白显著升高^[4-5], GP73被认为是一种潜在的新的HCC血清标志物^[6-7]。随后研究发现, GP73蛋白在各种急性和慢性肝脏疾病中均过度表达^[8], 其血清GP73浓度与慢性肝病的病情进展相关^[9-10]。最近研究发现, 血清GP73浓度与CHB患者

肝组织病理分级密切相关^[11-12]。但是, GP73在肝病中的作用及调控机制尚未完全阐明, 有关抗病毒保肝治疗后血清GP73水平变化的研究较少。本研究采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清GP73浓度, 旨在探讨慢性HBV感染者恩替卡韦 (entecavir, ETV) 抗病毒治疗前后血清GP73浓度的动态变化。

资料与方法

一、研究对象

2012年1月至2014年10月于解放军第一八〇医院门诊或住院的慢性HBV感染者1 150例, 其中慢性HBV携带者 (hepatitis B virus carriers, HBV-C) 100例, CHB患者550例, HBV相关的HCC患者250

例、LC患者250例(临床诊断为失代偿期LC患者200例,50例代偿期LC患者经肝组织活检病理检查证实)。

纳入标准:①所有患者血清乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)均为阳性,且HBsAg阳性超过6个月;②血清HBV DNA $> 1.0 \times 10^4$ 拷贝/ml;③失代偿期LC患者Child-Pugh评分为B或C级,可有食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、腹水等严重并发症。代偿期LC患者Child-Pugh评分为A级,影像学、生化学和血液学检查有肝细胞合成功能障碍或门脉高压症表现,未出现食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、腹水等严重并发症;④HCC患者具备慢性HBV感染背景,至少经过两种影像学检查(CT、磁共振和彩色多普勒超声)确认,而且甲胎蛋白 ≥ 400 ng/ml。HBV-C、CHB和LC的诊断符合2010年修订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[13]中的诊断标准。HCC的诊断符合我国卫生部颁布的《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》^[14]的诊断标准。

排除标准:①合并有妊娠、糖尿病、甲状腺疾病、AIDS、肺结核、自身免疫性肝病及严重的心脏、肺脏、肾脏疾病和神经、精神疾病;②年龄18岁以下;③筛选前6个月内有应用过核苷(酸)类似物、干扰素或其他免疫调节剂;④合并有甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、巨细胞病毒、EB病毒感染;⑤合并药物、酒精或其他原因引起的肝损伤。选择同期健康体检者50名作为对照组,其中男性40例,女性10例,年龄(30.75 ± 11.62)岁。本研究经解放军第一八〇医院伦理委员会批准(批准号2012013),所有研究对象均签署知情同意书。

二、抗病毒治疗方案

达到抗病毒治疗适应证的CHB患者,根据患者知情同意后选择ETV抗病毒治疗。ETV抗病毒治疗方案:ETV(江苏正大天晴药业股份有限公司),0.5 mg,1次/d,空腹服用(餐后或餐前至少2 h),停药标准参照2010年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[13]。

三、检测方法

1. 血清GP73含量的检测:所有研究对象均在治疗前和治疗后1、3、6、9和12个月空腹抽血5 ml,分离血清, -80 °C保存。血清GP73含量采用ELISA法

检测。简要步骤如下:每孔加入20 μ l血清标本和50 μ l稀释液,轻轻振荡混匀,封板后置37 °C温育60 min,每孔加入酶标试剂100 μ l,封板后置37 °C温育30 min,甩干并充分洗涤5遍后扣干。每孔加入显色剂A、B液各50 μ l,37 °C避光显色15 min,每孔加50 μ l终止液,10 min内上酶标仪检测。血清GP73检测试剂盒由北京热景生物技术有限公司提供,伯乐680型酶标仪购自美国BIO-RAD公司。血清GP73的检测由南京军区临床肝病中心实验室专业技师完成。

2. 肝组织免疫组织化学染色:200例CHB患者中,30例CHB患者在知情同意的基础上接受肝脏穿刺活检术,使用16 G一次性肝活检穿刺针(BARD, 美国)进行肝脏活组织检查,肝组织标本长度 ≥ 1.5 cm,至少在镜下包括6个以上汇管区。肝组织切片的免疫组织化学法采用Elivision Plus二步法进行。具体步骤:制备3 μ m的肝组织切片,常规二甲苯脱蜡,通过分级醇系列水化;采用高压加热法EDTA修复抗原,在Tris-NaCl缓冲液(pH值7.6)冲洗后,切片浸在3%过氧化氢溶液中以阻断内源性过氧化物酶的活性;PBS冲洗后,在切片上滴加第一抗体(GP73鼠单克隆抗体,购自北京热景生物科技有限公司),室温下孵育60 min。PBS冲洗后,在切片上滴加第二抗体(GP73 HRP标记的羊抗鼠抗体,购自福州迈新生物技术开发有限公司),室温下孵育30 min。PBS冲洗后,在切片上滴加新鲜配制的DAB(购自北京中杉金桥生物科技有限公司)显色剂显色。自来水冲洗终止显色,苏木素复染。PBS替代第一抗体作为空白对照。Elivision Plus免疫组织化学试剂盒由福州迈新生物技术公司提供。肝组织免疫组织化学染色操作由解放军第一八〇医院病理科免疫组织化学专业人员完成。

免疫组织化学染色的评价:肝组织GP73表达阳性细胞:细胞质内出现棕褐色颗粒。根据免疫组织化学染色强度,在参照Riener等^[15]半定量评价的基础上,肝组织GP73表达的半定量评价分为4级:0(阴性)、+(弱阳性)、++(中度阳性)、+++ (强阳性)。弱阳性:棕褐色细颗粒;中度阳性:棕褐色粗颗粒;强阳性:深棕褐色粗块状颗粒。

四、统计学处理

采用GraphPad Prism 5.0进行统计分析,计数资

料用率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,满足方差齐性的数据,采用方差分析法和 t 检验进行处理,采用SNK- q 检验进行组间差异的比较;不满足方差齐性的数据,用秩和转换的方差分析进行组间差异的比较;变量间的相关性分析采用Pearson相关系数(r)及线性回归分析来评价, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、血清GP73浓度在慢性HBV感染者中的变化

本研究首先观察了慢性HBV感染者在疾病不同阶段血清GP73浓度的变化。研究结果表明,慢性HBV感染者血清GP73浓度显著高于对照组($F = 191.60$ 、 $P = 0.000$),且随着疾病的进展,血清GP73浓度在HBV-C [(47.21 ± 17.69) ng/ml]、CHB [(101.56 ± 67.18) ng/ml]、HCC [(195.01 ± 104.22) ng/ml]和LC [(225.71 ± 99.37) ng/ml]中持续升高,各组间差异具有统计学意义($q_{\text{HBV-C vs CHB}} = 7.82$, $P = 0.000$; $q_{\text{CHB vs HCC}} = 15.85$, $P = 0.000$; $q_{\text{HCC vs LC}} = 2.63$, $P =$

0.009) (图1)。经过相关性分析,血清GP73含量与慢性HBV感染者病情的严重程度呈正相关($r = 0.576$ 、 $P = 0.000$)。失代偿期LC患者血清GP73浓度为(236.78 ± 97.15) ng/ml,显著高于代偿期LC患者的(166.75 ± 93.38) ng/ml ($t = 4.59$ 、 $P = 0.000$)。

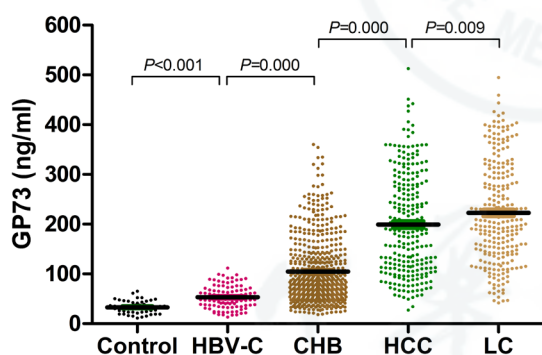
二、血清GP73水平与肝细胞GP73表达的相关性

200例CHB患者接受恩替卡韦抗病毒治疗1年以上,其中30例CHB患者在知情同意的基础上接受肝脏穿刺活检术。通过免疫组织化学染色观察CHB患者肝组织GP73的表达情况,见图2。GP73主要在肝细胞浆内表达,在肝组织内浸润的炎症细胞和纤维隔中无表达。30例CHB肝组织标本中,肝组织GP73表达呈弱阳性、中度阳性和强阳性的分别为6例(20.00%)、16例(53.33%)和8例(26.67%),其血清GP73浓度分别为(66.92 ± 23.37) ng/ml、(102.42 ± 35.74) ng/ml和(139.12 ± 40.86) ng/ml。随着肝组织GP73表达由弱阳性、中度阳性到强阳性的加重,其血清GP73浓度亦同步升高($F = 7.285$ 、 $P = 0.003$)。经过相关性分析,血清GP73浓度与肝组织GP73表达的程度呈正相关($r = 0.592$ 、 $P = 0.001$),见图3。

三、ETV抗病毒治疗前后血清GP73浓度的变化

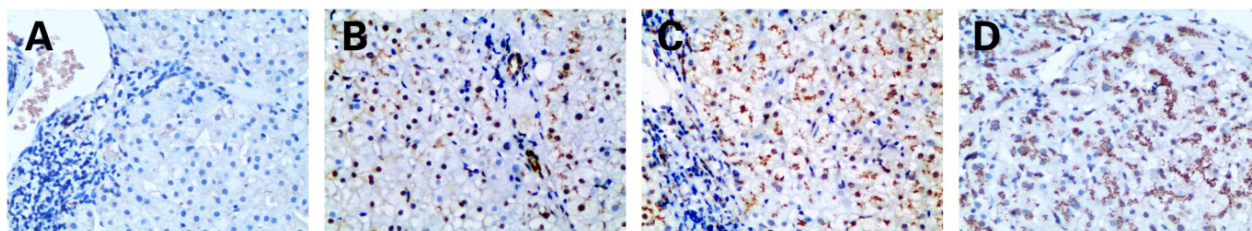
50例CHB患者中,只有200例CHB患者接受恩替卡韦抗病毒治疗1年以上。CHB患者在ETV抗病毒和甘草酸二铵肠溶胶囊、五酯胶囊等保肝治疗1~3个月后病情逐渐缓解(症状消失,肝功能恢复正常),血清HBV DNA载量逐渐下降,ETV抗病毒治疗6个月后血清HBV DNA低于检测下限,病情持续稳定,肝功持续正常,血清HBV DNA持续低于检测下限。

在接受ETV抗病毒治疗1年以上的200例CHB患者



注: Control: 对照组; HBV-C: 慢性HBV携带者; CHB: 慢性乙型肝炎; HCC: HBV相关的肝细胞癌; LC: 乙型肝炎肝硬化

图1 血清GP73水平在慢性HBV感染者中的变化

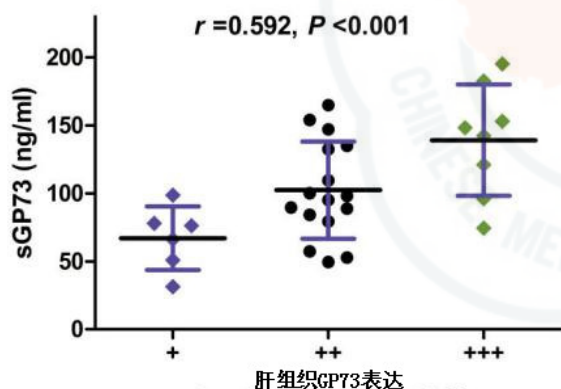


注: A: - (无表达); B: + (弱阳性); C: ++ (中度阳性); D: +++ (强阳性)

图2 CHB患者肝组织GP73表达(DAB染色, ×200)

中, ETV治疗前、治疗后(1、3、6、9和12个月)血清GP73浓度的变化。结果显示, 随着CHB病情的恢复, 血清GP73浓度在ETV抗病毒治疗1、3、6、9和12个月后逐渐下降, 分别为(97.26 ± 42.52) ng/ml、(68.21 ± 33.65) ng/ml、(58.57 ± 29.52) ng/ml、(51.76 ± 25.39) ng/ml和(53.37 ± 21.62) ng/ml, 与治疗前血清GP73浓度(113.09 ± 48.91) ng/ml比较, 差异均具有统计学意义($t_{1\text{月后 vs 治疗前}} = 3.45, P = 0.001$; $t_{3\text{月后 vs 治疗前}} = 10.69, P = 0.000$; $t_{6\text{月后 vs 治疗前}} = 13.50, P = 0.000$; $t_{9\text{月后 vs 治疗前}} = 15.74, P = 0.000$; $t_{12\text{月后 vs 治疗前}} = 15.79, P = 0.000$)。血清GP73浓度以ETV抗病毒治疗3个月后下降幅度最大, 与病情缓解及丙氨酸氨基转移酶的正常化相符合, 之后血清GP73浓度维持在较小的区间内波动, 见图4。

讨 论



注: 肝组织GP73表达程度: +, 弱阳性; ++, 中度阳性;

+++, 强阳性

图3 CHB患者血清GP73浓度与肝组织GP73表达的相关性

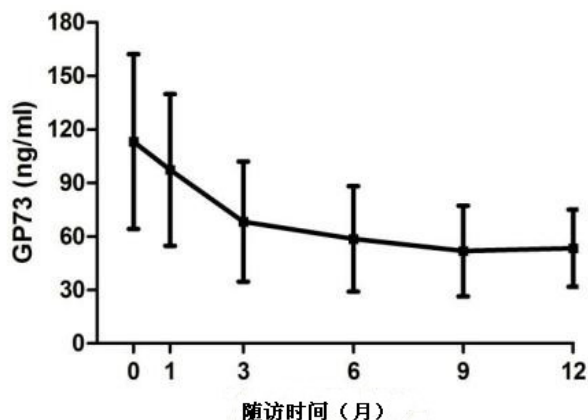


图4 恩替卡韦抗病毒治疗前后CHB患者血清GP73浓度的变化

GP73又称Ⅱ型高尔基体膜蛋白和高尔基体膜蛋白I, 是Kladney等^[16]在研究成人巨细胞性肝炎的病原学时首次发现的一种相对分子质量为73 kDa的跨膜糖蛋白。GP73在正常人体很多组织中表达, 通过免疫组织化学方法测定发现GP73蛋白在人体的结肠、胰腺、胃、前列腺等上皮细胞中高表达。在正常肝脏组织中, GP73主要表达于胆管上皮细胞, 在肝细胞中表达甚微, 而在肝脏疾病的肝细胞中表达明显升高^[6, 15-16]。近年来研究发现, GP73在HCC患者的肝细胞中表达明显升高^[4, 17-18], 血清GP73浓度显著升高的患者发生HCC的危险性显著高于血清GP73较低的患者^[15]。因此, GP73被视为有潜力的HCC血清标志物^[7, 19-20]。有研究还发现, GP73蛋白不仅与HCC密切相关, 而且与许多良性肝脏疾病密切相关。GP73在各种急性和慢性肝脏疾病中均有一定程度的表达, 血清GP73浓度与慢性肝脏疾病的进展相关^[9-10]。因此, GP73的发现已经引起国内外学者的极大关注, 有关GP73在肝病中的作用、预后转归及调控机制已成为目前研究的热点。

本研究观察了慢性HBV感染者在疾病不同阶段血清GP73的变化。研究结果发现, 随着慢性HBV感染者疾病的进展, 血清GP73浓度在HBV-C、CHB、HCC和失代偿期LC患者中持续升高。在慢性HBV感染的免疫耐受期, HBV-C患者肝脏无炎症损伤, 虽然HBV复制活跃, 但是血清GP73浓度呈低含量水平。然而, 慢性HBV感染者进入免疫清除期后, 一旦肝坏死被触发, CHB患者反复或持续的肝脏炎症损伤, 肝细胞开始释放更多的GP73蛋白进入血液, 导致血清GP73浓度的升高, 特别是LC患者血清GP73水平显著升高, 可能与肝细胞坏死的严重程度密切相关。研究结果表明, 血清GP73水平与肝脏炎症损伤密切相关。研究结果与文献^[9, 21]报道的GP73升高可能肝脏炎症损伤有关的结论一致。血清GP73水平与慢性HBV感染者在疾病不同阶段具有良好的表现, 血清GP73水平能够较好地反映慢性HBV感染者的疾病进展情况。

本研究进一步通过CHB患者肝组织免疫组织化学染色发现, 肝组织GP73表达的程度与血清GP73浓度呈正相关。研究结果表明, 血清GP73水平能够准确反映肝组织GP73表达的程度。肝组织活检是评价肝脏炎症坏死及纤维化程度的“金标准”, 其能够准确反映肝脏炎症损伤和肝纤维化的程度。然而, 肝组织活检是一种有创性侵入性检查, 以及伴随着不可忽视的潜在并发症的风险, 患者依从性差, 肝组织活检受到限制, 并不能作为肝组织GP73表达

的常规检查。由于血清GP73水平与肝组织GP73表达具有良好的相关性和一致性,则临床上仅需要检测血清GP73水平即可,而无需进行肝组织活检检测肝组织GP73表达来评价。血清GP73水平与肝组织GP73表达程度的密切关系表明,血清GP73有可能成为评估肝脏炎症损伤的一个重要指标。临床上CHB患者开展血清GP73水平检测,有助于简便地判定肝脏损伤的状态和严重程度。

有研究发现,各种病因导致急性或慢性肝炎时,GP73在绝大多数肝细胞表达。慢性肝病患者,GP73蛋白和mRNA不仅在肝细胞中表达增加,而且还在活化的肝星状细胞中表达^[9]。在损伤的肝细胞和活化的肝星状细胞中,GP73和内切蛋白酶的表达均明显上调^[22],导致大量GP73分泌入血。这些研究结果支持肝组织GP73表达与肝损伤呈正相关,然而高水平的血清GP73在血液中的动态变化以及对疾病的预后影响并不明确。本研究观察了CHB患者ETV抗病毒治疗前后血清GP73浓度的变化。通过一年随访观察发现,CHB患者ETV抗病毒治疗3个月内血清GP73浓度显著下降,研究结果与Iftikhar等^[9]报道的结论一致。许文芳等^[23]研究发现,病毒性肝炎、自身免疫性肝炎患者分别经抗病毒或免疫抑制治疗后,其血清GP73水平显著下降,表明其治疗效果与GP73水平复常相关。建议使用血清GP73作为监测肝炎治疗疗效的标志物。GP73的表达取决于肝细胞微环境的变化,若肝细胞炎症坏死和纤维化。如果肝病微环境的改善或恢复健康,血清和肝组织GP73的表达也会恢复到正常范围。因此,GP73表达可作为慢性肝病的预后指标。

综上所述,血清GP73水平与慢性HBV感染者疾病进展密切相关。接受ETV抗病毒治疗后血清GP73浓度的下降,提示肝脏炎症损伤的缓解。血清GP73可用于慢性肝病的预后监测指标。

参 考 文 献

- 1 Lu F M, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J (Engl),2009,122(1):3-4.
- 2 Fung J, Lai CL, Yuen MF. Hepatitis B and C virus-related carcinogenesis[J]. Clin Microbiol Infect,2009,15(11):964-970.
- 3 Neuveut C, Wei Y, Buendia MA. Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis[J]. J Hepatol,2010,52(4):594-604.
- 4 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]. Proc Natl Acad Sci

- USA,2005,102(3):779-784.
- 5 Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O, et al. GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2005,43(6):1007-1012.
- 6 Kladney RD, Cui X, Bulla GA, et al. Expression of GP73, a resident Golgi membrane protein, in viral and nonviral liver disease[J]. Hepatology,2002,35(6):1431-1440.
- 7 Fimmel CJ, Wright L. Golgi protein 73 as a biomarker of hepatocellular cancer: development of a quantitative serum assay and expression studies in hepatic and extrahepatic malignancies[J]. Hepatology,2009,49(5):1421-1423.
- 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.
- 9 Iftikhar R, Kladney RD, Havlioglu N, et al. Disease- and cell-specific expression of GP73 in human liver disease[J]. Am J Gastroenterol,2004,99(6):1087-1095.
- 10 Sun Y, Yang H, Mao Y, et al. Increased Golgi protein 73 expression in hepatocellular carcinoma tissue correlates with tumor aggression but not survival[J]. J Gastroenterol Hepatol,2011,26(7):1207-1212.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.
- 14 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肿瘤学杂志,2011,16(10):929-946.
- 15 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[J]. Hepatology,2009,49(5):1602-1609.
- 16 Kladney RD, Bulla GA, Guo L, et al. GP73, a novel Golgi-localized protein upregulated by viral infection[J]. Gene,2000,249(1-2):53-65.
- 17 Wright LM, Yong S, Picken MM, et al. Decreased survival and hepatorenal pathology in mice with C-terminally truncated GP73 (GOLPH2)[J]. Int J Clin Exp Pathol,2009,2(1):34-47.
- 18 Shi Y, Chen J, Li L, et al. A study of diagnostic value of golgi protein GP73 and its genetic assay in primary hepatic carcinoma[J]. Technol Cancer Res Treat,2011,10(3):287-294.
- 19 Mao Y, Yang H, Xu H, et al. Golgi protein 73 (GOLPH2) is a valuable serum marker for hepatocellular carcinoma[J]. Gut,2010,59(12):1687-1693.
- 20 Li X, Wu K, Fan D. Insulin resistance and platelet count/spleen diameter ratio: two simple, easy-to-get tests for predicting esophageal varices in cirrhosis[J]. Hepatology,2009,49(4):1394, 1394-1395.
- 21 许正锯, 潘兴南, 魏开鹏, 等. 血清高尔基体蛋白73与慢性乙型肝炎病毒感染肝组织炎症损伤的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2014,8(5):598-604.
- 22 Hoshino H, Konda Y, Takeuchi T. Co-expression of the proprotein-processing endoprotease furin and its substrate transforming growth factor beta1 and the differentiation of rat hepatocytes[J]. FEBS Lett,1997,419(1):9-12.
- 23 许文芳, 费迎明, 周建康, 等. 血清GP73、AFP和AFP-L3联合检测在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 中华实验和临床感染病杂志,2011,25(4):286-288.

(收稿日期: 2015-09-16)

(本文编辑: 孙荣华)

许正锯, 潘兴南, 魏梅娟, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染者恩替卡韦抗病毒治疗前后血清高尔基体蛋白GP73的变化[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(3):298-303.