

·临床论著·

戊型肝炎患者血清GP73变化特征及意义

蒋煜¹ 徐飞² 胡居龙¹ 华文浩² 李坪¹ 魏红山¹

【摘要】目的 观察戊型肝炎患者血清GP73变化特征。方法 分析80例健康体检者(对照组)和66例戊型肝炎患者(观察组)血清GP73水平的变化。结果 对照组研究对象血清GP73水平为(38.82 ± 15.67) ng/ml, 观察组患者血清GP73为(80.06 ± 52.33) ng/ml, 较对照组显著升高, 差异具有统计学意义($t = 6.785$, $P < 0.001$); 患者血清GP73水平与丙氨酸氨基转移酶(ALT)活性($r = 0.28$, $P = 0.015$)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)活性($r = 0.36$, $P = 0.002$)总胆红素(TBil)水平($r = 0.47$, $P < 0.001$)均呈正相关, 而与凝血酶原活动度(PTA)水平呈负相关($r = -0.329$, $P = 0.004$)。结论 血清GP73显著升高的人群需考虑急性戊型肝炎病毒感染的可能。戊型肝炎患者的血清GP73水平可能与肝功能损伤程度具有一定的相关性。

【关键词】肝炎, 戊型; 高尔基体糖蛋白73; 肝功能损伤; 诊断

Characteristics of serum GP73 for patients with hepatitis E and its clinical significances Jiang Yu¹, Fei Xu², Hu Julong¹, Hua Wenhao², Li Ping¹, Wei Hongshan¹. ¹Department of Gastroenterology, ²Clinical Lab, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: Wei Hongshan, Email: drwei@ccmu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the variable characteristics of serum GP73 for patients with hepatitis E. Methods The changes of GP73 level in serum of 80 healthy subjects (control group) and 66 patients with hepatitis E were detected by quantitative enzyme-linked immunosorbent assay. Results The median level of serum GP73 for patients with hepatitis E (80.06 ± 52.33 ng/ml) was significantly increased than that of 80 healthy control subjects (38.82 ± 15.67 ng/ml), with significant difference ($t = 6.785$, $P < 0.0001$). The level of serum GP73 in patients with hepatitis E had positive correlation with the serum activity of alanine aminotransferase (ALT) ($r = 0.28$, $P = 0.015$), aspartate aminotransferase (AST) ($r = 0.36$, $P = 0.002$) and the level of serum total bilirubin (TBil) ($r = 0.47$, $P < 0.001$). While it had negative correlation with the prothrombin time activity (PTA) ($r = -0.329$, $P = 0.004$). Conclusions The possibility of acute hepatitis E infection should be considered for those who with significantly elevated serum GP73. Serum GP73 levels in patients with hepatitis E may be correlated with liver damage.

【Key words】Hepatitis E; Golgi protein 73; Liver injury; Diagnosis

GP73 (Golgi protein 73, 高尔基体糖蛋白73)是肝病诊断领域的一个新标志物。本世纪初, 由Kladney等^[1]首先从成人巨细胞性肝炎患者的肝组织克隆表达。随后临床研究发现, 血清GP73水平对肝癌具有良好的临床诊断价值^[2-3]。近期研究显示, 血清GP73水平在肝功能损伤过程中均有不同

程度的升高, 诸如酒精性肝炎^[4]、脂肪肝^[5]、自身免疫性肝病^[6]以及慢性病毒性肝炎, 如乙型肝炎病毒^[7]或丙型肝炎病毒慢性感染^[8]。但戊型肝炎患者血清GP73的水平变化特征, 国内外尚少见相关资料。本研究对戊型肝炎患者血清GP73变化特征进行了初步观察, 现报道如下。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.02.016

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81271901); 北京市自然科学基金(No. 7152073); 首都特色临床研究(No. Z141107002514132); 首都医学发展科研基金(No. 2014-2-2171)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院消化科¹、检验科²

通信作者: 魏红山, Email: drwei@ccmu.edu.cn

资料和方法

一、观察对象与标本采集

本研究共收集就诊于首都医科大学附属北京地坛医院预防接种门诊的80例健康体检者及就诊于

肝病门诊的72例戊型肝炎患者的病例资料。

研究所采集的标本均为患者实验室常规检查后剩余血清标本,常规检查完成后,标本直接-80℃冰箱存放,故不涉及患者个人隐私泄露。符合首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会伦理要求。

研究选取的患者均已完善相关检查,排除前列腺癌、肺癌以及Wilson病等其他可能引起血清GP73升高的疾病。戊型肝炎诊断标准符合2009年我国卫生部颁发的《中华人民共和国卫生行业标准-戊型肝炎诊断标准》,要点包括:①发病前有相应的病史或不洁食物史,或有戊型肝炎患者接触史;②有乏力、纳差以及尿黄等临床表现,查肝功能异常,同时排除其他病毒性肝炎、脂肪肝以及药物性肝功能损伤等;③抗HEV-IgM阳性。

二、血清生化、免疫分析及GP73检测

患者血清常规分析及肝功能检测,采用日立-777型全自动血液生化分析系统;血清抗HEV-IgM水平测定采用MP Diagnostic Inc.公司的酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)试剂盒检测,灰区或弱阳性标本采用第三方试剂确认,将两周后复检依然弱阳性标本剔除。血清GP73检测采用GP73 ELISA分析试剂盒(北京热景生物技术),按照制造商提供的操作说明书进行。

三、统计学处理

采用GraphPad Prism 5.01软件进行统计分析。患者及健康对照组的血清肝功能生化指标、血清GP73水平为计量资料并呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用配对样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。血清GP73水平与不同血清学标志物水平间的相关性,采用线性回归分析并制作散点图,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、患者的基本人口学资料

本研究选择2014年3月至2016年6月于首都医科大学附属北京地坛医院就诊的明确诊断为戊型肝炎患者72例,年龄18~79岁,平均年龄为53岁。同时收集于本院预防接种门诊的健康对照人群80例,平均年龄35(19~62)岁。72例戊型肝炎患者中,2例患者合并慢性丙型肝炎、2例合并慢性乙型肝炎

及2例合并酒精性肝硬化的患者,以上6例患者被从最终分析过程中剔除。

二、戊型肝炎患者血清GP73的水平特征

为明确戊型肝炎患者血清GP73水平的变化特征,对66例戊型肝炎患者(观察组)和80例健康对照人群(对照组)的血清GP73水平进行对照分析。结果显示,与健康对照人群 $[38.82 \pm 15.67)$ ng/ml]相比,戊型肝炎患者血清GP73水平 $[(80.06 \pm 52.33)$ ng/ml]显著升高,差异具有统计学意义($t = 6.785$ 、 $P < 0.001$) (图1)。

三、血清GP73水平与患者肝功能损伤间的相关性

为明确戊型肝炎患者血清GP73水平与肝功能损伤间的相关性,本研究选取几个主要的肝功能指标,血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)活性、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)活性、总胆红素(total bilirubin, TBil)以及凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)与血清GP73水平间相关性进行相应的线性回归分析。结果显示血清GP73与ALT水平呈正相关($r = 0.28$ 、 $P = 0.015$);与AST水平呈正相关($r = 0.36$ 、 $P = 0.002$);与TBil呈正相关($r = 0.47$ 、 $P < 0.001$);与PTA呈负相关($r = -0.329$ 、 $P = 0.004$) (图2)。

讨 论

高尔基体糖蛋白73(GP73)是一种新型肝病标志物。初期对于GP73的研究表明多种急慢性肝功能损伤均可引起血清GP73水平升高^[9],此后多项研究证实血清GP73可作为反映原发性肝癌患者的一种敏感生化指标,对原发性肝癌的辅助诊断^[2, 10]、疗效观察^[11]、预后判断^[12]和复发监测^[13]等具有临

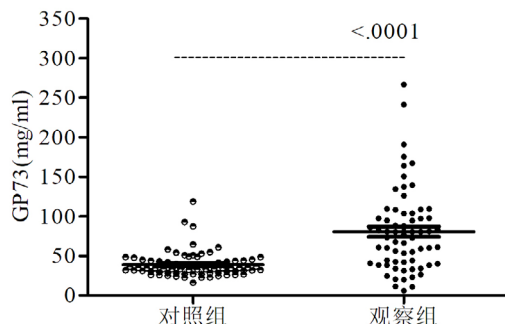


图1 两组研究对象血清GP73水平

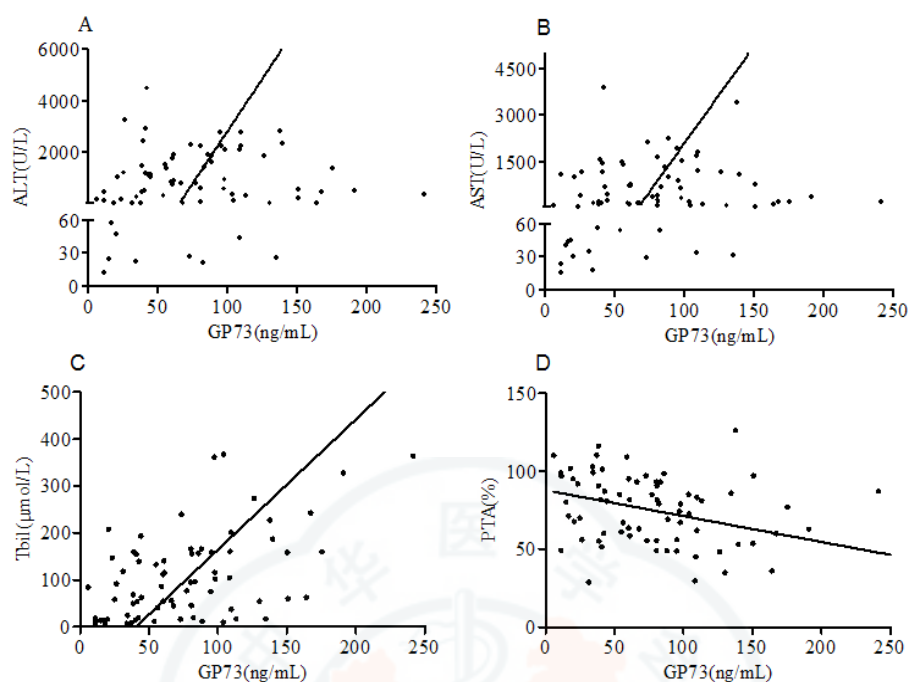


图2 血清GP73水平与肝功能损伤主要指标的相关性

床意义。后续研究显示,其他脏器病变亦会导致患者血清GP73水平升高,诸如前列腺癌^[15]、肺癌^[16]和Wilson病^[17]等。近期本课题组一项研究还显示,获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者血清GP73也出现显著升高,且血清GP73水平与AIDS患者病情进展具有一定相关性^[18]。显然,进一步明确导致血清GP73水平变化的各种病因和临床病理过程,是正确阐述GP73水平变化的关键。

本研究发现,与健康对照人群相比,戊型肝炎患者血清GP73水平显著升高,但血清GP73水平与肝功能损伤的严重程度并非显著相关,与患者胆汁淤积(胆红素水平)程度可能具有一定的相关性。该观察结果与前期临床研究结果一致。GP73高表达于肝癌细胞^[19],胆管上皮细胞和肝窦上皮细胞及星状细胞^[20]。本课题组近期研究结果提示,乙型肝炎后肝硬化患者的血清GP73水平较慢性乙型肝炎患者升高更为显著^[21];此研究结果提示,血清GP73水平与肝硬化及纤维化进程具有一定相关性,而非单纯的与急性肝脏炎症严重程度相关。本研究结果显示,戊型肝炎患者血清GP73水平与患者PTA水平呈一定程度负相关,提示血清GP73水平可能是重型戊型肝炎的标志物。该结果与本课题组研究结果中慢性乙型肝炎病毒携带者合并亚急性

肝坏死的患者血清GP73水平变化特征一致^[22]。且除肝脏组织外,GP73也来源于外周免疫细胞^[23],故对血清GP73水平临床意义的诠释,尚待进一步临床研究。

综上,戊型肝炎患者血清GP73水平显著高于健康对照者,对血清GP73水平显著升高的人群需考虑急性戊型肝炎病毒感染的可能。血清GP73的水平可能与戊型肝炎患者病情具有一定相关性,血清GP73水平显著升高可能对重型戊型肝炎的发生有一定提示作用。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 冯志刚, 岑晓红, 云俊木, 等. GP73在酒精性肝病中的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(15): 2214-2215, 2217.
- [5] 魏红山, 康艳芳, 郝晓花, 等. 肝细胞脂肪变对血清糖蛋白GP73水平的影响[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2013, 27(4): 244-247.
- [6] 翟庆玲, 刘燃, 王智强, 等. 自身免疫性肝病者血清GP73变化特征[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2014, 28(4): 268-271.
- [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.
- [8] Hu L, Yao W, Wang F, et al. GP73 is upregulated by hepatitis C virus (HCV) infection and enhances HCV secretion[J]. PLoS One,2014,9(3):e90553.
- [9] Maitra A, Thuluvath PJ. GP73 and liver disease: a (Golgi) complex enigma[J]. Am J Gastroenterol,2004,99(6):1096-1098.
- [10] Ozkan H, Erdal H, Tutkak H, et al. Diagnostic and prognostic validity of Golgi protein 73 in hepatocellular carcinoma[J]. Digestion,2011,83(1-2):83-88.
- [11] Wang NY, Wang C, Li W, et al. Prognostic value of serum AFP, AFP-L3, and GP73 in monitoring short-term treatment response and recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2014,15(4):1539-1544.
- [12] Özkan H, Erdal H, Tutkak H, et al. Diagnostic and prognostic validity of Golgi protein 73 in hepatocellular carcinoma[J]. Digestion,2010,83(1-2):83-88.
- [13] Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, et al. AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC[J]. J Gastroenterol,2010,45(12):1272-1282.
- [14] Kristiansen G, Fritzsche FR, Wassermann K, et al. GOLPH2 protein expression as a novel tissue biomarker for prostate cancer: implications for tissue-based diagnostics[J]. Br J Cancer,2008,99(6):939-948.
- [15] Zhang F, Gu Y, Li X, et al. Up-regulated Golgi phosphoprotein 2 (GOLPH2) expression in lung adenocarcinoma tissue[J]. Clin Biochem,2010,43(12):983-991.
- [16] Wright LM, Huster D, Lutsenko S, et al. Hepatocyte GP73 expression in Wilson disease[J]. J Hepatol,2009,51(3):557-564.
- [17] Wei H, Hao X, Li B, et al. GP73 is a potential marker for evaluating AIDS progression and antiretroviral therapy efficacy[J]. Mol Biol Rep,2013,40(11):6397-6405.
- [18] Bao YX, Cao Q, Yang Y, et al. Expression and prognostic significance of golgiglycoprotein73 (GP73) with epithelial-mesenchymal transition (EMT) related molecules in hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. Diagn Pathol,2013,8:197..
- [19] 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.
- [20] Qiao Y, Chen J, Li X, et al. Serum gp73 is also a biomarker for diagnosing cirrhosis in population with chronic HBV infection[J]. Clin Biochem,2014,47(16-17):216-222.
- [21] Wei H, Zhang J, Li H, et al. GP73, a new marker for diagnosing HBV-ACLF in population with chronic HBV infections[J]. Diagn Microbiol Infect Dis,2014,79(1):19-24.
- [22] Wang F, Li Z, Li L, et al. GP73 was upregulated in PBMC stimulated with ConA but failed to promote lymphocyte proliferation[J]. Cell Biol Int,2015,39(3):334-340.

(收稿日期: 2017-01-31)

(本文编辑: 孙荣华)

蒋煜, 徐飞, 胡居龙, 等. 戊型肝炎患者血清GP73变化特征及意义[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018,12(2):179-182.