

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.14.024

血清 AFP、GP73 水平检测对非肝癌慢性 HBV 感染者的临床价值

何 静¹, 王保龙¹, 赵 亮¹, 姜 徽¹, 陈道俊²

1. 中国科技大学附属第一医院检验科, 安徽合肥 230001; 2. 安徽医科大学公共卫生学院, 安徽合肥 230022

摘要:目的 探讨血清甲胎蛋白(AFP)、高尔基体糖蛋白-73(GP73)检测对非肝癌慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者的临床价值。方法 将中国科技大学附属第一医院 2017 年 1 月至 2019 年 6 月收治的非肝癌慢性 HBV 感染者 157 例纳入研究;根据慢性 HBV 感染的类型分为慢性乙型肝炎(CHB)肝硬化失代偿期组 40 例、CHB 肝硬化代偿期组 44 例、CHB 组 43 例、HBV 携带者组 30 例;另外,选取同期体检合格的健康者 30 例作为健康组。检测上述人群血清 AFP、GP73 水平并进行组间比较;采用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析,得出 AFP、GP73 单项和联合检测用于诊断 CHB 肝硬化失代偿期的灵敏度、特异度及准确度。结果 CHB 肝硬化失代偿期组血清 AFP 水平高于健康组($P < 0.05$),与其他各组比较无差异无统计学意义($P > 0.05$);各组间 GP73 水平两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),水平由低至高依次为 HBV 携带者组、CHB 组、CHB 肝硬化代偿期组、CHB 肝硬化失代偿期组。AFP 和 GP73 联合检测 ROC 曲线下面积最大,为 0.813,特异度为 96.60%,准确度为 83.42%。结论 血清 AFP、GP73 水平能为肝硬化失代偿期的诊断和 HBV 感染者病情判断提供参考。

关键词:甲胎蛋白; 高尔基体蛋白 73; 乙型肝炎病毒; 肝硬化

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)14-2027-03

Clinical value of serum AFP and GP73 concentrations in patients

with chronic HBV infection but without liver cancer

HE Jing¹, WANG Baolong¹, ZHAO Liang¹, JIANG Hui¹, CHEN Daojun²

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of China University of Science and Technology, Hefei, Anhui 230001, China; 2. School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of serum alpha-fetoprotein (AFP) and Golgi glycoprotein-73 (GP73) in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection but without liver cancer. **Methods** A total of 157 patients with chronic HBV infection but without liver cancer admitted to the First Affiliated Hospital of China University of Science and Technology from January 2017 to June 2019 were enrolled in the study. According to the types of chronic HBV infection, they were divided into decompensated cirrhosis group ($n=40$), compensatory cirrhosis group ($n=44$), CHB group ($n=43$), and HBV carrier group ($n=30$). In addition, 30 healthy people who passed the physical examination in the same period were enrolled as the healthy group. The serum concentrations of AFP and GP73 were measured and compared among the groups. The sensitivity, specificity and accuracy of AFP and GP73 in the diagnosis of decompensated cirrhosis were obtained by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** The serum AFP concentration in decompensated cirrhosis group was higher than that in healthy group ($P < 0.05$), but there was no significant difference compared with other groups ($P > 0.05$); there were significant differences in GP73 concentrations between every two group ($P < 0.05$), and the concentrations from low to high were HBV carrier group, CHB group, compensatory cirrhosis group, decompensated cirrhosis group. The area under ROC curve of AFP and GP73 was the largest, which was 0.813, the specificity was 96.60%, and the accuracy was 83.42%. **Conclusion**

Serum AFP and GP73 concentrations can provide reference for the diagnosis of decompensated cirrhosis and the judgment of patients with HBV infection.

Key words: alpha-fetoprotein; Golgi protein 73; hepatitis B virus; cirrhosis

乙型肝炎病毒(HBV)感染是慢性乙型肝炎(CHB)肝硬化发生的主要原因。临床上常用丙氨酸

氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)等生化指标以及肝组织穿刺活检来评价患者病情和指导用药;但是,肝功能生化指标无法准确反映肝脏损伤状态;肝组织活检虽然是判断肝脏坏死性炎症及肝纤维化程度的“金标准”,但为有创操作并存在潜在出血风险,并未被广泛推荐使用^[1-2]。血清甲胎蛋白(AFP)是世界范围内肝脏疾病应用最广泛的经典标志物,但其灵敏度和特异度均不高^[3];高尔基体糖蛋白-73(GP73)与肝病的关系密切,在肝脏出现急、慢性炎性反应或肝纤维化时,GP73表达明显上调^[4-5],可以作为CHB的有效监测指标,与AFP联合检测可以提高诊断效能^[6]。国内外对这两个指标在肝癌中的应用报道较多,而对在非肝癌慢性HBV感染者中的应用报道较少。本研究旨在探讨这两种血清标志物在非肝癌慢性HBV感染者不同疾病阶段的水平特点,以及评价它们对CHB肝硬化失代偿期的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2017年1月至2019年6月中国科技大学附属第一医院确诊的157例慢性HBV感染者纳入研究,排除慢性HBV感染所致肝病以外的其他良性肝病和恶性肿瘤患者。根据慢性HBV感染分类进行分组^[7]:CHB肝硬化失代偿期组40例,男29例、女11例,平均年龄(54.03±13.01)岁;CHB肝硬化代偿期组44例,男27例、女17例,平均年龄(56.57±11.48)岁;CHB组43例,男27例、女16例,平均年龄(53.39±12.46)岁;HBV携带者组30例,男20例、女10例,平均年龄(52.89±11.39)岁。另外,选取该院同期的30体检合格的健康者30例作为健康组,男19例、女11例,平均年龄(54.33±17.55)岁。5组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),纳入研究者均知情同意并签署知情同意书。CHB和肝硬化的诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南》中的诊断标准^[8]。通过询问病史、实验室和病理、影像学检查(包括超声、上腹部CT及磁共振)确诊。HBV携带者是指没有肝炎的症状和体征,乙肝表面抗原(HBsAg)阳性持续半年以上,肝功能指标正常的HBV感染者;肝硬化失代偿期是指肝硬化发展到一定程度,超出肝功能的代偿能力,临床表现出肝功能减退和门静脉高压所致的症状和体征。

1.2 方法 GP73检测采用北京热景公司UPT-3A上转发光免疫分析仪及配套试剂;AFP检测采用罗氏公司Cobas8000型全自动电化学发光仪及配套试剂;严格按照说明书操作。分离胶试管采集所有研究对象空腹外周静脉血3 mL,室温放置1 h,以3 800 r/min离心5 min分离血清,并尽量于3 h内检测;当天无法检测的血清标本分离后保存在2~8℃冰箱中,次日检测前于室温静置。结果判断:(1)AFP≥7 ng/

mL为阳性;(2)GP73≥150 ng/mL为阳性。

1.3 统计学处理 采用SPSS18.0统计软件进行数据分析。计量资料呈非正态分布,故采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验,多组间的两两比较采用Nemenyi检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用二元logistic回归建立预测模型,引入标准为 $P < 0.05$,剔除标准为 $P > 0.10$,方法为Enter,从而产生多指标联合预测概率这个新变量,以此作出受试者工作特征(ROC)曲线,得到曲线下面积(AUC)及95%置信区间(CI),评价血清AFP、GP73对CHB肝硬化失代偿期的诊断价值。

2 结果

2.1 各组血清AFP、GP73检测水平的比较 CHB肝硬化失代偿期组血清AFP水平高于健康组($P < 0.05$),与其余各组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);各组间GP73水平两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 各组血清AFP、GP73检测结果比较
[$M(P_{25} \sim P_{75})$, ng/mL]

组别	n	AFP	GP73
CHB肝硬化失代偿期组	40	5.41(2.6~59.6)	157.61(81.3~275.6)
CHB肝硬化代偿期组	44	4.33(3.4~25.4)	109.79(63.8~173.2)
CHB组	43	4.37(2.5~9.0)	76.67(45.5~130.7)
HBV携带者组	30	4.01(2.5~5.9)	44.01(25.1~65.4)
健康组	30	2.72(1.9~3.7)*	42.92(27.2~55.1)

注:与CHB肝硬化失代偿期组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 血清AFP、GP73单项和联合检测用于CHB肝硬化失代偿期的诊断 ROC曲线分析显示,AFP、GP73联合检测的AUC大于单项检测,见表2、图1。AFP、GP73用于鉴别诊断的临界值设定:AFP为9.90 ng/mL,GP73为66.36 ng/mL。

表2 AFP、GP73单项及联合检测用于肝硬化失代偿期诊断的ROC曲线参数

检测项目	AUC	标准误 ^a	P^b	95%CI
AFP	0.646	0.042	0.001	0.565~0.728
GP73	0.784	0.034	0.000	0.718~0.850
AFP+GP73	0.813	0.031	0.000	0.752~0.874

注:^a表示按非参数假定;^b表示原假设的真区域=0.5。

2.3 血清AFP和GP73单项及联合检测用于肝硬化失代偿期诊断的灵敏度、特异度、准确度 见表3。

表3 单项或联合检测的部分诊断效能参数[% (n/n)]

项目	灵敏度	特异度	准确度
AFP	40.0(16/40)	70.70(104/147)	64.17(120/187)
GP73	50.0(20/40)	86.39(127/147)	78.61(147/187)
AFP+GP73	35.0(14/40)	96.60(142/147)	83.42(156/187)

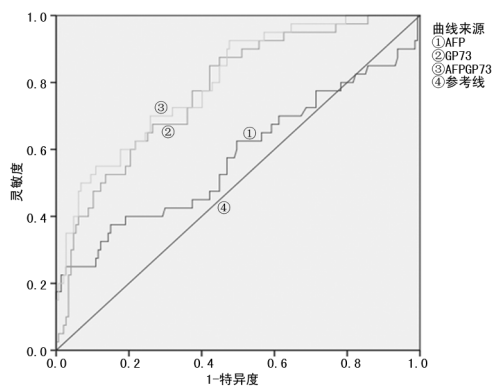


图 1 血清 AFP 与 GP73 单项和联合检测的 ROC 曲线分析

3 讨论

肝硬化的病理基础是肝纤维化,由于肝纤维化具有可逆性,因此对肝纤维化的早期检出和准确评估有重要的临床意义。特别是有部分慢性 HBV 感染者血清 ALT 水平在正常范围,但是肝组织却已经发生了明显的炎症和纤维化,若仅根据血清 ALT 水平作出判断,将延误抗病毒治疗的时机^[9]。AFP 是一种糖原蛋白,来源于胚胎干细胞,可通过肝实质细胞以及卵黄囊细胞合成,在新生儿出生 15 d 之后 AFP 水平逐渐减少,最终由清蛋白替代,因此在成人体内 AFP 的水平很低^[10]。本研究显示,不同类型的 HBV 感染组间 AFP 水平无明显差异,但均高于健康组。

GP73 主要由胆管上皮细胞表达,而肝细胞表达很少甚至不表达,GP73 的表达受炎性因子调控。在培养的肝细胞中,IFN- γ 、IL-6 能上调细胞内 GP73 水平,TNF- α 能下调 GP73 表达^[11];在损伤的肝细胞中,GP73 的表达明显上调^[12],导致大量 GP73 分泌入血,乙型肝炎及肝硬化患者的肝脏组织中 GP73 表达水平比正常肝脏组织高 70 倍^[13]。本研究中,血清 GP73 水平由低至高依次为 HBV 携带者组、CHB 组、CHB 肝硬化代偿期组、CHB 肝硬化失代偿期组,GP73 的水平随着慢性 HBV 感染者的疾病进展以及纤维化程度加重而升高。CHB 肝硬化失代偿期组 GP73 中位数水平高达 157.61 ng/mL;GP73 单项检测用于肝硬化失代偿期诊断的特异度、准确度较高;AFP 和 GP73 联合检测的 AUC 最大,两项指标联合检测的特异度、准确度较高,与文献^[10, 12]的报道一致。两项指标联合检测可以提高诊断效能,这对于慢性 HBV 感染者病情进展的判断具有参考价值,也有助于肝硬化失代偿期的诊断。

综上所述,血清 AFP、GP73 检测,方法简单、快速,血清 GP73 表达随着肝纤维化程度加重而升高;两者联合检测有助于慢性 HBV 感染者病情和 CHB 纤

维化进程的判断;未来还需要对血清 GP73 这一标志物进行更大样本量的前瞻性研究,深入探讨其生物学特征。

参考文献

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2017, 67(2): 370-398.
- [2] 余明杰,王萍,韩媛媛,等. 肝功能指标及肝纤维化标志物在乙型肝炎患者中的测定意义研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(13): 2912-2915.
- [3] 郝锐,郑雪松,张莲莲,等. 5 种血清标志物在肝癌诊断中的应用价值[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(2): 125-127.
- [4] 杨颖,马颖,毛睿,等. 高尔基体蛋白 73 和上皮-间质转化相关分子在肝细胞肝癌组织中的表达及其与预后的关系[J]. 新疆医科大学学报, 2015, 38(2): 174-177.
- [5] 王翠,魏从文,邹德勇,等. 高尔基蛋白 73 参与炎症反应的分子机制研究[J]. 军事医学, 2016, 40(4): 304-307.
- [6] 钱海根,刘超群,胡焉凡,等. AFP 和 GP73 检测对肝硬化患者癌变的预警价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(3): 324-325.
- [7] 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(2015 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960.
- [8] FU J, GUO D, GAO D, et al. Clinical analysis of patients suffering from chronic hepatitis B superinfected with other hepadnaviruses[J]. J Med Virol, 2016, 88(6): 1003-1009.
- [9] 黄万钟,周锋,潘达超,等. 血清高尔基体蛋白联合 Dickkopf-1、甲胎蛋白对肝细胞癌的诊断价值[J]. 广东医学, 2017, 38(16): 2513-2516.
- [10] 杨乐梅,黎荣,刘菲. 血清 GP73 以及 AFP 高表达预测慢性乙型肝炎肝纤维化进程的临床研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(9): 1272-1275.
- [11] LIANG H, BLOCK T M, WANG M, et al. Interleukin-6 and oncostatin M are elevated in liver disease in conjunction with candidate hepatocellular carcinoma biomarker GP73[J]. Cancer Biomark, 2012, 11(4): 161-171.
- [12] WANG F, LONG Q, GONG Y, et al. Epithelium-Specific ETS (ESE)-1 upregulated GP73 expression in hepatocellular carcinoma cells[J]. Cell Biosci, 2014, 4(1): 76-79.
- [13] 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.

(收稿日期:2019-12-30 修回日期:2020-03-12)