

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.16.020

# 血清 GP73 水平与失代偿期肝硬化患者肝纤维化的关系研究<sup>\*</sup>

李凤霞<sup>1</sup>, 张诗琪<sup>2△</sup>

江苏省人民医院宿迁医院:1. 门诊部;2. 消化内科, 江苏宿迁 223800

**摘要:****目的** 探讨失代偿期肝硬化患者血清高尔基蛋白-73(GP73)水平,并分析其与肝纤维化程度的相关性。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2023 年 7 月在该院就诊的 177 例肝硬化患者为研究对象,根据是否进入失代偿期将患者分为失代偿组(97 例)及代偿组(80 例)。通过瞬时弹性成像测量肝脏硬度的办法来评估失代偿组肝纤维化程度,将失代偿组患者分为轻度组 35 例、中度组 40 例、重度组 22 例。另选取同期在该院体检的 80 例体检健康志愿者作为对照组。检测各组血清 GP73 水平。失代偿组还检测白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、血清转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )、血管紧张素 II(Ang II)等指标水平。采用 Spearman 相关分析血清 GP73 水平与失代偿期肝硬化患者肝纤维化程度的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 GP73 对失代偿期肝硬化患者肝纤维化的诊断价值;采用多因素 Logistic 回归分析失代偿期肝硬化患者肝纤维化程度的影响因素。**结果** 失代偿组患者血清 GP73 水平高于代偿组及对照组( $P<0.05$ ),代偿组患者血清 GP73 水平高于对照组( $P<0.05$ )。中度组、重度组血清 GP73、IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta_1$ 、Ang II 水平均高于轻度组( $P<0.05$ )。Spearman 相关分析结果显示,失代偿期肝硬化患者血清 GP73 水平与肝纤维化程度呈正相关( $r_s=0.680, P<0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,血清 GP73 诊断失代偿期肝硬化患者中、重度肝纤维化的曲线下面积(AUC)为 0.909(95%CI: 0.834~0.958),最佳截断值为 207.82 ng/mL,灵敏度为 82.26%,特异度为 91.43%。多因素 Logistic 回归分析结果显示,GP73、IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta_1$ 、Ang II 水平升高是失代偿期肝硬化患者肝纤维化程度处于中、重度的危险因素( $P<0.05$ )。**结论** 失代偿期肝硬化患者血清 GP73 水平上调,并与失代偿期肝硬化患者肝纤维化程度加重密切相关。

**关键词:**肝硬化; 高尔基蛋白-73; 肝纤维化; 失代偿期; 相关性分析

**中图法分类号:**R446.11;R575.2

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2025)16-2267-04

## Relationship between serum GP73 level and liver fibrosis in patients with decompensated liver cirrhosis<sup>\*</sup>

LI Fengxia<sup>1</sup>, ZHANG Shiqi<sup>2△</sup>

1. Department of Outpatient; 2. Department of Gastroenterology, Suqian Hospital of Jiangsu Provincial People's Hospital, Suqian, Jiangsu 223800, China

**Abstract:****Objective** To investigate the serum Golgi protein-73 (GP73) level in the patients with decompensated cirrhosis and analyze its correlation with liver fibrosis. **Methods** A total of 177 patients with liver cirrhosis visiting this hospital from January 2018 to July 2023 were selected as the research subjects. The patients were divided into the decompensated group (97 cases) and compensated group (80 cases) according to whether entering the decompensation stage. The degree of liver fibrosis in the decompensated group was evaluated by measuring the liver hardness by using the transient elastography. The patients in the decompensated group were divided into the mild group (35 cases), moderate group (40 cases) and severe group (22 cases). At the same time, 80 healthy volunteers who underwent the health examination were selected as the control group. The serum GP73 level in each group was detected. The levels of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), serum transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), angiotensin II (Ang II) in the decompensated group were detected. The Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum GP73 level and the degree of liver fibrosis in the patients with decompensated cirrhosis; the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the diagnostic value of serum GP73 for the degree of liver fibrosis in the patients with decompensated cirrhosis; the multivariate Logistic regression was adopted to analyze the influencing factors of liver fibrosis degree in the patients with decompensated cirrhosis. **Results** The serum GP73 level in the decompensated group was higher than that in the compensated group and control group ( $P<0.05$ ), and the serum GP73 level in the compensated group was higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). The levels of serum GP73, IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta_1$  and Ang II in the moderate group and severe group all were higher than those in

<sup>\*</sup> 基金项目:宿迁市科技计划项目(KY202203)。

作者简介:李凤霞,女,主治医师,主要从事肝硬化进展机制方向的研究。△ 通信作者, E-mail:jssqzsq@163.com。

the mild group ( $P<0.05$ ). The Spearman correlation analysis showed a positive correlation between serum GP73 level and the degree of liver fibrosis in the patients with decompensated cirrhosis ( $r_s=0.680, P<0.05$ ). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of serum GP73 for diagnosing moderate to severe liver fibrosis in the patients with decompensated cirrhosis was 0.909 (95%CI: 0.834–0.958), the optimal cutoff value was 207.82 ng/mL, the sensitivity was 82.26%, and the specificity was 91.43%. The multivariate Logistic regression analysis showed that the elevated levels of GP73, IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta_1$  and Ang II were the risk factors for moderate to severe liver fibrosis in the patients with decompensated cirrhosis ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The serum GP73 level in the patients with decompensated cirrhosis is upregulated and is closely correlated to the aggravation of liver fibrosis in the patients with decompensated cirrhosis.

**Key words:** liver cirrhosis; Golgi protein-73; liver fibrosis; decompensated period; correlation analysis

肝硬化是临床常见的消化系统疾病,具有发病率高、预后较差等特点<sup>[1-2]</sup>。肝硬化一旦失代偿,预后较差,中位生存时间约为 2 年<sup>[3]</sup>。肝纤维化加重会加速破坏肝脏的正常结构和功能,并增加发生肝性脑病等疾病的风险,严重威胁患者生命<sup>[4]</sup>。因此,寻找能够早期诊断肝纤维化程度加重的有效指标对改善患者预后具有重要意义。高尔基蛋白-73(GP73)又称为Ⅱ型高尔基体膜蛋白,其在正常肝细胞中表达较少或不表达,当肝脏发生病变时,其水平显著上升,被认为是一种新型血清肿瘤标志物,推测其在肝硬化病情进展中发挥重要作用<sup>[5-6]</sup>。本研究拟通过检测失代偿期肝硬化患者血清中 GP73 水平,探讨其与肝纤维化程度的关系,为失代偿期肝硬化的治疗提供参考依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2018 年 1 月至 2023 年 7 月在本院就诊的 177 例肝硬化患者为研究对象,根据是否进入失代偿期将患者分为失代偿组(97 例)及代偿组(80 例)。纳入标准:(1)符合肝硬化诊断标准<sup>[7]</sup>。(2)代偿期症状轻,缺乏特异性;失代偿期症状显著,具有肝功能减退、门静脉高压等症状。(3)患者依从性良好。(4)临床资料完整。(5)无语言功能障碍。(6)无肝穿刺禁忌证。排除标准:(1)合并恶性肿瘤;(2)服用过干扰评估肝纤维化程度的药物;(3)有重要脏器功能不全;(4)有免疫系统疾病及凝血功能异常;(5)妊娠期或哺乳期女性。另选取同期在本院体检的 80 例体检健康志愿者作为对照组,排除既往有肝部疾病者。失代偿组中男 51 例,女 46 例;年龄 44~75 岁,平均(54.35±4.38)岁;平均体质指数(BMI)为(23.92±2.76)kg/m<sup>2</sup>;平均肝硬化病程(2.32±0.86)年;通过瞬时弹性成像测量肝脏硬度的办法来评估肝纤维化程度<sup>[8]</sup>,分为轻度(肝纤维化面积比例≤22%)组 35 例、中度(肝纤维化面积比例在>22%~48%)组 40 例、重度(肝纤维化面积比例>48%)组 22 例。代偿组中男 49 例,女 31 例;年龄 44~75 岁,平均(54.24±4.35)岁;平均 BMI 为(24.01±2.68)kg/m<sup>2</sup>;平均肝硬化病程(2.40±0.73)年。对照组中男 38 例,女 42 例;年龄 49~58 岁,平均(53.58±4.41)岁;平均 BMI 为(23.89±2.80)kg/m<sup>2</sup>。3 组性别、年龄、BMI 比较,差异均无统计学意义( $P>$

0.05)。失代偿组肝硬化病程与代偿组相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经本院医学伦理委员会批准(HY-M2018C)。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

**1.2 方法** 由同一个医师团队负责标本的采集、检测。于健康体检志愿者体检当日、患者入院次日抽取空腹静脉血 5 mL,置于凝血管中,室温静置 20 min,于室温下以 3 000 r/min 离心 10 min,收集上清液,保存于-80 ℃冰箱中备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 3 组血清 GP73 水平。此外,失代偿组还进行以下生化指标检测:采用 ELISA 检测白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、血清转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)水平;采用全自动生化分析仪检测碱性磷酸酶(ALP)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)水平。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理。计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD- $t$  检验;采用 Spearman 相关分析血清 GP73 水平与失代偿期肝硬化患者肝纤维化程度的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 GP73 对失代偿期肝硬化患者肝纤维化程度的诊断价值;采用多因素 Logistic 回归分析失代偿期肝硬化患者肝纤维化程度的影响因素。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 各组血清 GP73 水平比较** 失代偿组患者血清 GP73 水平高于代偿组及对照组( $P<0.05$ ),代偿组患者血清 GP73 水平高于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

| 表 1 各组血清 GP73 水平比较 |          |                                |
|--------------------|----------|--------------------------------|
| 组别                 | <i>n</i> | GP73 ( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL) |
| 失代偿组               | 97       | 224.01±50.44 <sup>ab</sup>     |
| 代偿组                | 80       | 157.38±30.43 <sup>a</sup>      |
| 对照组                | 80       | 21.16±3.24                     |
| <i>F</i>           |          | 733.762                        |
| <i>P</i>           |          | <0.05                          |

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与代偿组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

**2.2 不同肝纤维化程度失代偿期肝硬化患者的基线资料比较** 轻度组、中度组、重度组性别、年龄、BMI、肝硬化病程及 AST、ALT、ALP 水平比较,差异均无

统计学意义( $P>0.05$ );中度组、重度组 IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta_1$ 、Ang II 水平均高于轻度组( $P<0.05$ );重度组 IL-1 $\beta$ 、Ang II 水平均高于中度组( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 不同肝纤维化程度失代偿期肝硬化患者的基线资料比较( $\bar{x}\pm s$  或  $n/n$ )

| 组别       | <i>n</i> | 年龄(岁)      | 性别(男/女) | BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 肝硬化病程(年)  | AST(U/L)   |
|----------|----------|------------|---------|-------------------------|-----------|------------|
| 重度组      | 22       | 54.26±4.17 | 10/12   | 23.73±2.18              | 2.43±0.81 | 30.13±4.24 |
| 中度组      | 40       | 53.63±4.52 | 22/18   | 23.85±2.34              | 2.42±0.75 | 31.11±4.05 |
| 轻度组      | 35       | 55.24±4.35 | 19/16   | 24.13±2.21              | 2.14±0.68 | 31.43±4.57 |
| <i>F</i> |          | 1.266      | 0.583   | 0.248                   | 1.645     | 0.785      |
| <i>P</i> |          | 0.287      | 0.747   | 0.781                   | 0.199     | 0.459      |

| 组别       | <i>n</i> | ALT(U/L)    | ALP(U/L)    | IL-1 $\beta$ (pg/mL)    | TGF- $\beta_1$ (ng/mL)   | Ang II (ng/mL)           |
|----------|----------|-------------|-------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 重度组      | 22       | 48.46±12.12 | 82.32±12.61 | 6.98±2.13 <sup>ab</sup> | 73.88±11.12 <sup>a</sup> | 49.98±4.39 <sup>ab</sup> |
| 中度组      | 40       | 48.79±11.42 | 83.43±14.18 | 6.70±2.17 <sup>a</sup>  | 71.89±11.75 <sup>a</sup> | 46.57±4.77 <sup>a</sup>  |
| 轻度组      | 35       | 49.22±11.65 | 83.55±13.16 | 2.33±0.77               | 41.55±5.78               | 30.19±4.01               |
| <i>F</i> |          | 0.028       | 0.083       | 17.367                  | 111.449                  | 181.141                  |
| <i>P</i> |          | 0.972       | 0.920       | <0.001                  | <0.001                   | <0.001                   |

注:与轻度组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与中度组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

**2.3 不同肝纤维化程度失代偿期肝硬化患者血清 GP73 水平比较** 重度组血清 GP73 水平高于中度组及轻度组( $P<0.05$ ),中度组血清 GP73 水平高于轻度组( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 不同肝纤维化程度失代偿期肝硬化患者血清 GP73 水平比较

| 组别       | <i>n</i> | GP73( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL) |
|----------|----------|-------------------------------|
| 轻度组      | 35       | 166.89±40.57                  |
| 中度组      | 40       | 193.75±52.32 <sup>a</sup>     |
| 重度组      | 22       | 356.12±61.85 <sup>ab</sup>    |
| <i>F</i> |          | 108.834                       |
| <i>P</i> |          | <0.05                         |

注:与轻度组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与中度组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

**2.4 失代偿期肝硬化患者血清 GP73 水平与肝纤维化程度的相关性** Spearman 相关分析结果显示,失代偿期肝硬化患者血清 GP73 水平与肝纤维化程度呈正相关( $r_s=0.680$ , $P<0.05$ )。

**2.5 血清 GP73 对失代偿期肝硬化患者肝纤维化程度的诊断价值** 以失代偿期肝硬化患者肝纤维化程度为状态变量(轻度=0,中、重度=1),以血清 GP73 为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 GP73 诊断失代偿期肝硬化患者中、重度肝纤维化的曲线下面积(AUC)为 0.909(95%CI:0.834~0.958),最佳

截断值为 207.82 ng/mL,灵敏度为 82.26%,特异度为 91.43%。见图 1。

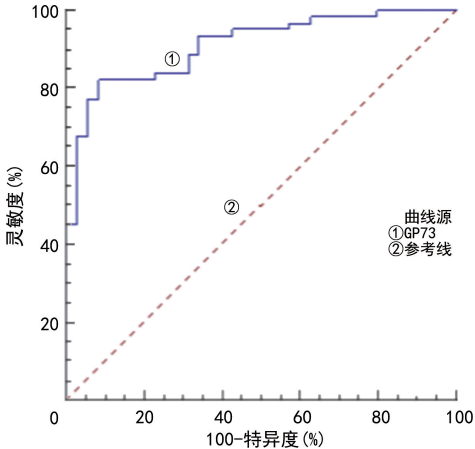


图 1 血清 GP73 诊断失代偿期肝硬化患者中、重度肝纤维化的 ROC 曲线

**2.6 多因素 Logistic 回归分析失代偿期肝硬化患者肝纤维化程度处于中、重度的影响因素** 以失代偿期肝硬化患者肝纤维化程度为因变量(轻度=0,中、重度=1),以 GP73、IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta_1$ 、Ang II 为自变量(均为原值输入),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,GP73、IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta_1$ 、Ang II 水平升高均是失代偿期肝硬化患者肝纤维化程度处于中、重度的危险因素( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析失代偿期肝硬化患者肝纤维化程度处于中、重度的影响因素

| 因素             | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | <i>P</i> | OR    | OR 的 95%CI   |
|----------------|---------|-------|---------------|----------|-------|--------------|
| GP73           | 1.190   | 0.449 | 7.027         | 0.008    | 3.288 | 1.364~7.927  |
| IL-1 $\beta$   | 0.714   | 0.268 | 7.077         | 0.008    | 2.042 | 1.207~3.455  |
| TGF- $\beta_1$ | 1.530   | 0.739 | 4.290         | 0.038    | 4.620 | 1.086~19.659 |
| Ang II         | 1.614   | 0.773 | 4.360         | 0.037    | 5.021 | 1.104~22.833 |

3 讨 论

肝纤维化是诱发肝硬化及肝癌等疾病的主要原因,威胁患者生命安全<sup>[9-10]</sup>。目前,肝纤维化诊断的“金标准”为病理学检查,但在临床应用中具有一定的限制性,如患者的检查依从性较差,不能重复取样、穿刺盲目性等,给诊断带来一定程度的困难<sup>[11-12]</sup>。

GP73 是位于高尔基膜上的蛋白<sup>[13]</sup>,研究证实了 GP73 表达与肝脏疾病进展的相关性,并有望成为评估慢性肝脏疾病进展的新型血清标志物<sup>[14-16]</sup>。刘俊玲等<sup>[17]</sup>研究表明,GP73 在慢性乙型肝炎患者血清中水平异常升高,与肝功能指标相关。黄冠华<sup>[18]</sup>研究表明,GP73 在慢性乙型肝炎患者中水平上调,与患者肝纤维化程度密切相关。与上述研究结果相似,在本研究中,肝硬化失代偿期患者血清 GP73 水平随着肝纤维化程度的加重而逐渐增高,提示 GP73 参与失代偿期肝硬化疾病的发生及发展过程,其水平越高,表明肝纤维化程度越严重,但其具体作用机制尚需进一步深入研究。IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta_1$ 、Ang II 是常见致炎因子,本研究结果表明三者水平随着肝纤维化程度的加重而升高,提示 IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta_1$ 、Ang II 过表达促进了肝纤维化的发展。Spearman 相关分析结果显示,血清 GP73 水平与失代偿期肝硬化患者肝纤维化程度呈正相关。为进一步确定 GP73 与失代偿期肝硬化患者肝纤维化发生的关系,本研究进行了多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清中 GP73、IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta_1$ 、ANG II 均是肝纤维化程度加重的影响因素,提示 GP73 水平异常会影响患者的肝纤维化程度,在临床监测过程中,加强血清 GP73 水平监测,可辅助医师对患者病情进展情况进行评估。ROC 曲线分析结果显示,血清 GP73 诊断中、重度肝纤维化的 AUC 为 0.909,灵敏度为 82.26%,特异度为 91.43%。提示 GP73 可作为诊断失代偿期肝硬化患者中、重度肝纤维化的生物学标志物,可作为评估失代偿期肝硬化患者病情进展的辅助指标,可帮助医师团队对患者病情做出评估,提前做好应对方案,改善患者病情。

综上所述,GP73 在失代偿期肝硬化患者血清中水平升高,并随着肝纤维化程度的加重逐渐增高,检测失代偿期肝硬化患者血清 GP73 水平可作为预测肝纤维化程度加重的生物学指标,具有重要的临床意义。但本研究纳入样本量较小,GP73 对失代偿期肝硬化患者肝纤维化的具体作用机制尚不明确,后续将增加样本量,对具体作用机制及与慢性肝炎阶段的相关性做进一步研究。

参考文献

[1] WEI X, XIA Y, SHEN M, et al. Magnetic Nanoparticle-Based automatic chemiluminescent enzyme immunoassay for golgi protein 73 and the clinical assessment[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2019, 19(4):1971-1977.

[2] 杨鑫,刘小静,王丽,等.低血糖对老年失代偿期肝硬化住院患者短期预后的影响[J].老年医学与保健,2022,28(3):627-631.

[3] BOSTAN F, ÇEKIN A H. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis[J]. Turk J Gastroenterol, 2019, 30(4):385-386.

[4] 吴辉.血清 CCL20 与失代偿期肝硬化患者肝纤维化的相关性[J].实验与检验医学,2021,39(2):395-399.

[5] XIA Y Y, ZHANG Y Y, SHEN M J, et al. Golgi protein 73 and its diagnostic value in liver diseases[J]. Cell Prolif, 2019, 52(2):e12538.

[6] 孙晨曦,张旭,刘俊峰,等.肝脏瞬时弹性成像联合血清高尔基体糖蛋白 73 诊断肝纤维化和肝硬化的价值研究[J].中国医学装备,2020,17(5):122-126.

[7] RUNYON B A, American Association for the Study of Liver Diseases. Introduction to the revised American association for the study of liver diseases practice guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012[J]. Hepatology, 2013, 57(4):1651-1653.

[8] 马超.失代偿期乙型肝炎肝硬化肝组织纤维面积及与临床特征的关系[D].广州:中山大学,2010.

[9] 陈阳,任思思,范好,等. TGF- $\beta_1$  在肝纤维化发生发展中作用及机制的研究进展[J].山东医药,2021,61(28):110-114.

[10] 刘虹虹,福军亮,洪智贤,等.肝纤维化血清学无创检测研究进展[J].传染病信息,2021,34(4):347-352.

[11] 杨梅,刘兴超,郑波,等.失代偿期肝硬化患者血清 vWF、TSP-1 表达与短期预后的关系分析[J].临床和实验医学杂志,2022,21(5):464-468.

[12] 黄祥磊.血清中 LN、CIV、PIIP 和 HA 应用于肝纤维化及肝硬化患者诊断的临床研究[J].智慧健康,2021,7(32):4-6.

[13] YAO M J, WANG L J, YOU H, et al. Serum GP73 combined AST and GGT reflects moderate to severe liver inflammation in chronic hepatitis B[J]. Clin Chim Acta, 2019, 493:92-97.

[14] GATSELIS N K, TORNAI T, SHUMS Z, et al. Golgi protein-73: a biomarker for assessing cirrhosis and prognosis of liver disease patients[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(34):5130-5145.

[15] 刘燕娜,姚明解,郑素军,等.血清高尔基体蛋白 73 在慢性肝病患者中的临床应用[J].中华肝脏病杂志,2022,30(1):4-8.

[16] 李章勇,林应标,夏川,等.血清 GP73、CXCL13 与肝纤维化指标联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J].慢性病学杂志,2021,22(3):350-353.

[17] 刘俊玲,刘芮茵.慢性乙型肝炎患者血清 IL-2R、CK18、GP73 与肝组织病理学改变和肝功能指标的相关性[J].中国卫生工程学,2022,21(3):469-471.

[18] 黄冠华.血清 GP73、CTLA4 水平与慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度的相关性[J].中国实用医刊,2021,48(14):49-52.