

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.10.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210118.1523.063.html\(2021-01-18\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210118.1523.063.html(2021-01-18))

慢性丙型肝炎患者血清 GP73 水平与肝功能及 HCV-RNA 的相关分析^{*}

林桂花¹,杨晓冬²,钟文²,叶仁清^{2△}

(福建医科大学附属宁德市医院:1.输血科;2.检验科,福建宁德 352100)

[摘要] **目的** 探讨慢性丙型肝炎(CHC)患者血清高尔基体蛋白 73(GP73)水平与肝功能及丙型肝炎病毒(HCV)-RNA 载量的相关性。**方法** 选取该院 2012 年 8 月至 2018 年 9 月收治的 CHC 患者 84 例,按照 HCV-RNA 水平分为 HCV-RNA 阴性组($n=23$)和 HCV-RNA 阳性组($n=61$),另纳入同期 84 例健康体检者为对照组,与病例组 1:1 匹配,比较 3 组对象血清 GP73 及肝功能相关指标水平;同时将 61 例 CHC HCV-RNA 阳性患者依据血清 GP73 水平分为高 GP73 组、中 GP73 组、低 GP73 组 3 个亚组,比较 3 组患者 HCV-RNA 及肝功能指标水平。**结果** HCV-RNA 阳性组和 HCV-RNA 阴性组患者血清 GP73 及肝功能相关指标水平均高于对照组($P<0.001$),且 HCV-RNA 阳性组血清 GP73 及肝功能相关指标水平高于 HCV-RNA 阴性组($P<0.001$);HCV-RNA 阳性高 GP73 组不同肝功能指标及 HCV-RNA 水平均高于中、低 GP73 组($P<0.001$),且中 GP73 组不同肝功能指标及 HCV-RNA 水平均高于低 GP73 组($P<0.001$);HCV-RNA 阳性患者血清 GP73 水平与丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)及 HCV-RNA 水平均呈正相关($r=0.621,0.652,0.604,0.618,P<0.05$)。**结论** 血清 GP73 水平可为 CHC 患者的确定和改善预后提供重要的价值。

[关键词] 丙型肝炎,慢性;高尔基体蛋白 73;丙型肝炎病毒;丙氨酸氨基转移酶;天门冬氨酸氨基转移酶;总胆红素

[中图法分类号] R512.63

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)10-1693-04

Correlation between serum Golgi protein 73 level with liver function and hepatitis C virus RNA in patients with chronic hepatitis C^{*}

LIN Guihua¹,YANG Xiaodong²,ZHONG Wen²,YE Renqing^{2△}

(1. Department of Blood Transfusion;2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Ningde Hospital, Fujian Medical University, Ningde, Fujian 352100, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between serum Golgi protein 73 (GP73) level with the liver function and hepatitis C virus RNA (HCV-RNA) load in the patients with chronic hepatitis C (CHC). **Methods** Eighty-four patients with CHC admitted to this hospital from August 2012 to August 2018 were selected and divided into the HCV-RNA negative group (23 cases) and HCV-RNA positive group (61 cases) according to the HCV-RNA level. Contemporaneous 84 persons undergoing the healthy physical examination were included as the control group and matched with the case group at 1:1. The serum GP7 level and liver function related indexes levels were compared among the three groups. At the same time, the 61 CHC cases of HCV-RNA positive were divided into 3 subgroups; the high GP73 group, middle GP73 group and low GP73 group according to serum GP73 level. The levels of HCV-RNA and liver function indicators were compared among 3 groups. **Results** The levels of serum GP73 and liver function indexes in the HCV-RNA positive group and HCV-RNA negative group were higher than those in the control group ($P<0.001$), moreover the levels of serum GP73 and liver function indexes in the HCV-RNA positive group were higher than those in the HCV-RNA negative group ($P<0.001$). The levels of different hepatic function indexes and HCV-RNA in the HCV-RNA positive high GP73 group were higher than those in the middle GP73 group and low GP73 group ($P<0.001$), moreover the levels of different liver function indexes and HCV-RNA in the middle GP73 group

^{*} 基金项目:福建省宁德市卫生和计划生育委员会医技提示科研项目[宁财社《指》(2016)41 号,2109901]。 作者简介:林桂花(1979—),主管检验技师,大专,主要从事临床检验方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:hongye10100@163.com。

were higher than those in the low GP73 group ($P < 0.001$). There was a positive correlation between serum GP73 level with the levels of ALT, AST, TBIL and HCV-RNA in the patients with HCV-RNA positive ($r = 0.621, 0.652, 0.604, P < 0.05$). **Conclusion** The serum GP73 level in the patients with CHC may provide the important value for the determination and prognosis improvement in the patients with CHC.

[Key words] hepatitis C, chronic; Golgi protein 73; hepatitis C virus; alanine aminotransferase; aspartate aminotransferase; total bilirubin

当机体受到丙型肝炎病毒(HCV)感染后,如未得到及时有效的治疗,势必会从最初的急慢性肝脏炎症发展成为肝脏纤维化、肝硬化甚至原发性肝细胞癌(HCC)^[1]。有60%~80%的HCV感染者会发展成为慢性感染,严重影响了我国居民的身体健康^[2]。高尔基体蛋白73(GP73)作为一种新型的血清标志物,对于诊断肝脏疾病及HCC具有一定的灵敏度^[3]。HCV病毒载量则可反映患者的病程进展及HCV复制的活跃度,常被用于丙型肝炎的诊断及衡量治疗有效率的指标^[4-5]。本研究通过回顾性收集分析84例慢性丙型肝炎(CHC)患者的血清GP73水平、肝功能相关指标水平及HCV-RNA载量的相关性,以为CHC的诊断及疗效评估等提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院2012年8月至2018年9月收治的84例CHC患者为研究对象。患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)多呈轻度和中度升高,抗-HCV和HCV-RNA阳性。HCV-RNA常在ALT恢复正常前转阴,但也有ALT恢复正常而HCV-RNA持续阳性者。诊断符合中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会联合修订的《丙型肝炎防治指南(2015 更新版)》中的CHC诊断标准。按照HCV-RNA水平分为HCV-RNA阴性组(HCV-RNA $< 5.0 \times 10^2$ IU/mL, $n = 23$)和HCV-RNA阳性组(HCV-RNA $\geq 5.0 \times 10^2$ IU/mL, $n = 61$)。HCV-RNA阴性组:男13例,女10例;年龄19~75岁,平均(45.59 $\pm$ 2.37)岁。HCV-RNA阳性组:男32例,女29例;年龄19~75岁,平均(45.59 $\pm$ 2.37)岁。选择同期84例健康体检者为对照组,其中男42例,女42例;年龄21~73岁,平均(44.62 $\pm$ 3.08)岁。3组对象性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)所有CHC患者均符合我国2015版《丙型肝炎防治指南》诊断标准^[2],沟通能力良好,愿意配合完成本研究;(2)对照组为健康体检者无潜在疾病。排除标准:(1)其他类型肝炎病毒感染及肝胆疾病;(2)恶性肿瘤;(3)重要脏器功能障碍和衰竭。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及检测方法

CHC患者及对照组健康体检者均禁食、水12 h,采集其空腹静脉血液于促凝管中,用于检测患者血清GP73、ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)及HCV-RNA水平;待血液凝固后,以4 000 r/min的离心5 min,将上部血清取出,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清GP73水平,试剂盒购自北京热景生物技术股份公司,操作步骤严格按照试剂盒方法,每组实验重复3次,确保结果的可靠性;肝功能指标水平检测采用罗氏诊断产品有限公司生产的全自动生化分析仪Cobas8000进行检测,ALT、AST及TBIL试剂盒购自罗氏诊断产品有限公司;HCV-RNA检测,采用BIO RAD公司生产的Light Cycler实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测仪,开展荧光定量HCV-RNA检测,采用RT-qPCR法检测HCV-RNA载量,Step. one实时荧光PCR仪购自艾康生物有限公司,试剂盒购自艾康生物有限公司,检测灵敏度: 5.0×10^2 IU/mL。另外,所有患者还需要接受国产英特龙300万U,肌肉注射,每2天1次,利巴韦林每天900 mg,分3次口服,疗程为1年。治疗第1周,复查ALT和AST1次,ALT和AST正常之后,随着其他项目一起复查,外周血细胞及血小板计数为每两周复查1次,对于下降不明显的每个月复查1次。治疗前3个月,每月复查患者的HCV-RNA和HCV等1次,之后和完成治疗后每6个月随访复查1次。

1.2.2 观察指标

(1)观察HCV-RNA阴性组、HCV-RNA阳性组及对照组血清GP73及肝功能指标水平;(2)依据GP73水平,将61例HCV-RNA阳性CHC患者分为高GP73组(> 82.50 ng/mL)、中GP73组(57.98~82.50 ng/mL)及低GP73组(< 57.98 ng/mL),分析各组患者肝功能相关指标及HCV-RNA水平与血清GP73水平的相关性。

1.3 统计学处理

数据采用SPSS20.0统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。HCV-RNA载量、血清GP73及肝功能指标水平变化采用重复测量资料方差分析(ANOVA),变量相关性使用Spearman等级相

关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组对象血清 GP73 及肝功能相关指标水平比较

与对照组比较,HCV-RNA 阳性组和阴性组患者血清 GP73($t=87.355、123.472,P<0.001$)、ALT($t=35.823、90.348,P<0.001$)、AST($t=114.895、177.349,P<0.001$)、TBIL($t=23.560、45.399,P<0.001$)均明显升高;HCV-RNA 阳性组 GP73、ALT、AST、TBIL 水平均高于 HCV-RNA 阴性组($t=18.385、22.741、23.795、15.242,P<0.001$),见表 1。

2.2 HCV-RNA 阳性 3 个亚组肝功能及 HCV-RNA 水平比较

与中 GP73 组及低 GP73 组比较,高 GP73 组 ALT($t=5.578、7.324,P<0.001$)、AST($t=5.889、$

$7.925,P<0.001$)、TBIL($t=6.834、8.327,P<0.001$)、HCV-RNA($t=3.245、2.899,P<0.001$)水平明显升高;中 GP73 组 ALT、AST、TBIL、HCV-RNA 水平均高于低 GP73 组($t=3.012、3.289、4.089、2.887,P<0.001$),见表 2。

表 1 各组对象血清 GP73 及肝功能相关指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	HCV-RNA 阴性组($n=23$)	HCV-RNA 阳性组($n=61$)	对照组 ($n=84$)
GP73(ng/mL)	125.42±11.23 ^{ab}	164.25±10.98 ^a	44.87±2.59
ALT(U/L)	67.14±11.58 ^{ab}	92.05±12.03 ^a	15.17±4.63
AST(U/L)	73.29±10.46 ^{ab}	114.37±9.47 ^a	9.67±10.14
TBIL(umol/L)	21.43±9.51 ^{ab}	39.62±10.13 ^a	3.61±1.71

^a: $P<0.001$,与对照组比较;^b: $P<0.001$,与 HCV-RNA 阳性组比较。

表 2 HCV 组不同浓度 GP73 的 3 组肝功能及 HCV-RNA 水平对比($\bar{x}\pm s$)

项目	高 GP73 组($n=15$)	中 GP73 组($n=18$)	低 GP73 组($n=28$)	<i>F</i>	<i>P</i>
ALT(U/L)	141.35±84.71 ^{ab}	96.72±53.65	86.67±52.33 ^b	4.837	0.015
AST(U/L)	160.69±76.73 ^{ab}	96.41±65.48	72.89±43.91 ^b	5.626	0.007
TBIL(μmol/L)	48.25±8.69 ^{ab}	27.03±6.15	13.51±3.28 ^b	2.519	0.036
HCV-RNA(10 ⁶ IU/mL)	6.22±0.65 ^{ab}	5.34±1.21	4.35±0.89 ^b	1.628	0.043

^a: $P<0.05$,与低 GP73 组比较;^b: $P<0.05$,与中 GP73 组比较。

2.3 血清 GP73 水平与肝功能相关指标的相关性

相关性分析发现,血清 GP73 水平与 ALT、AST、TBIL 及 HCV-RNA 均呈明显的正相关($r=0.621、0.652、0.604、0.618,P<0.05$)。

3 讨 论

CHC 是感染 HCV 所致。HCV 是一种小 RNA 病毒,分类为黄病毒科肝病毒属。由于肝脏的巨大代偿能力,大部分人感染 HCV 后没有任何症状,常常偶然在体检时发现,或者很多年后出现不适症状时才发现。大约 85% 的人在感染 HCV 后发展成 CHC。因此,防控丙型肝炎最有效的手段是尽早对患者进行准确诊断和干预^[6-9]。HCV-RNA 载量对患者体内病毒水平及病毒复制活跃程度可以有较好的反映,我国新近的丙型肝炎防治指南中也有提到 HCV-RNA 定量检测可以用于 HCV 感染的确认及抗病毒治疗过程的应答评估^[10-11]。GP73 是近年发现的一种高尔基体 II 型跨膜糖蛋白,正常情况下 GP73 位于高尔基体膜囊,仅在胆囊上皮细胞中有所表达,当肝细胞组织受到感染,发生损伤时可出现 GP73 高表达,临床常将其作为比甲胎蛋白及白细胞介素-6 更为敏感的肝癌诊断标志物,有研究报道,慢性肝病患者的血清 GP73 随着疾病进展逐渐升高,可作为慢性肝病的血清标志

物^[12-15]。但早期诊断 HCV 需要综合考虑多个因素,联合检测并探讨各个指标间的相关性可使诊断结果更加客观有效。

本研究通过对 HCV-RNA 阳性、HCV-RNA 阴性 CHC 患者及健康对照人群血清 GP73 分析发现,两组 CHC 患者血清 GP73、肝功能相关指标水平均高于对照组,说明 HCV 感染患者血清 GP73 表达水平增高,同时其肝功能受损,分析其原因可能与 CHC 患者由于感染 HCV 后其肝功能受到损伤,引起 GP73 表达增高。HCV-RNA 阳性 CHC 患者血清 GP73、肝功能相关指标水平高于 HCV-RNA 阴性 CHC 患者,提示 HCV-RNA 阳性患者肝功能低于 HCV-RNA 阴性 CHC 患者,其血清 GP73 水平也高于 HCV-RNA 阴性 CHC 患者,分析其原因可能是因为 HCV-RNA 阳性 CHC 患者体内 HCV-RNA 的复制,导致患者体内病毒水平增加,引起肝脏产生炎症,逐步发展为肝纤维化,进而导致患者的肝功能损伤程度明显高于 HCV-RNA 阴性患者,引起患者血清 AST、ALT、TBIL 等肝功能相关指标的升高,进而引起患者血清 GP73 升高。将 61 例 HCV-RNA 阳性 CHC 患者依据血清 GP73 水平分组,结果显示高 GP73 组肝功能指标及 HCV-RNA 水平高于中、低 GP73 组($P<$

0.001),中 GP73 组肝功能指标及 HCV-RNA 水平高于低 GP73 组($P<0.001$)。提示高 GP73 HCV-RNA 阳性 CHC 患者其体内 HCV-RNA 水平升高,同时其肝功能指标数值均较高,血清 GP73 水平与 ALT、AST、TBIL 及 HCV-RNA 水平的变化具有一定的关系,血清 GP73 水平的高低与肝脏的受损程度密切相关,血清 GP73 水平越高,则肝损伤程度越重。分析其原因可能是因为正常情况下 GP73 位于高尔基体膜囊,仅在胆囊上皮细胞中有所表达,当肝细胞组织受到感染,发生损伤时可出现 GP73 高表达,HCV-RNA 的复制导致了患者肝组织受到感染 GP73 增高,同时患者肝功能降低。进一步分析发现,血清 GP73 水平与 ALT、AST、TBIL 及 HCV-RNA 水平呈正相关,充分显示了血清 GP73 与 CHC 患者 HCV-RNA 及肝功能损伤程度具有密切关系,有可能作为辅助 CHC 诊断的一个标志物,同时在 HCV-RNA 阳性 CHC 患者的病情评估、治疗效果评估方面也具有重要作用。

本研究通过分析 HCV-RNA 阳性 CHC 患者血清 GP73 水平,为 HCV-RNA 阳性患者的早期诊断、疗效评估及预后等方面提供了一定的依据,同时也促进了 CHC 研究的发展,另外,本研究将 GP73 应用于 CHC 患者的诊断和病情评估中,因当前在国内关于这方面的研究鲜有报道,而开展本研究具有一定的创新性,可弥补已有研究当中在这方面的不足之处,从而丰富相关理论体系。

综上所述,CHC 患者血清 GP73 水平与患者肝功能及 HCV-RNA 具有一定相关性,可以为 CHC 患者的确定和改善预后提供重要的价值,具有明显的诊断和鉴别价值。

参考文献

- [1] 万晓华,刘向祎,王凡,等.病毒性肝炎及肝癌患者血清 GP73 的表达及意义[J].海南医学,2017,28(23):3872-3874.
- [2] 薛丽,黄芳,张彦平,等.丙肝患者血清 HCV-RNA 含量与肝功能及血常规指标的相关性[J].现代检验医学杂志,2017,32(5):110-114.
- [3] 魏梅娟,张小曼,许正锯,等.慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗前高尔基体蛋白 73 与细胞因子的相关性[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,11(2):141-145.
- [4] 刘兴晖,徐凤霞,陈飒利,等.丙型肝炎病毒对高尔基体蛋白 73 表达的影响[J].海南医学,2018,28(5):657-659.
- [5] 魏丰贤,刘钊,耿婕,等.高尔基体蛋白 73 与肝脏疾病的关系[J].临床肝胆病杂志,2017,33(8):1595-1598.
- [6] 宋振兴.86 例丙肝患者 HCV-RNA 载量及抗-HCV 与肝功能指标的相关性研究[J].中外医疗,2017,36(23):23-25.
- [7] SAGNELLI E,STROFFOLINI T,SAGNELLI C,et al.Characteristics of patients with hepatitis C virus-related chronic liver diseases just before the era of oral direct-acting antiviral therapy in Italy[J].Eur J Gastroenterol Hepatol,2018,30(6):676-681.
- [8] 陈晶晶,郑卉,李旭艳.慢性丙型肝炎患者血清自身抗体的检测分析[J].肝脏,2018,23(11):1045-1046.
- [9] 甘志超,刘莹,赵冰红,等.丙型肝炎患者自身抗体检出率、丙肝病毒载量及肝功能间的相关性[J].现代检验医学杂志,2016,31(3):108-110.
- [10] 季建平,欧阳小予,陈建平,等.慢性丙型肝炎患者血清 25-羟维生素 D3 水平与肝功能、丙肝病毒载量的相关性[J].实用医学杂志,2016,32(9):1434-1437.
- [11] KARTHA V,FRANCO L,COVENTRY S,et al.Hepatitis C mixed cryoglobulinemia with undetectable viral load:a case series[J].JAAD Case Rep,2018,4(7):684-687.
- [12] 许正锯,潘兴南,魏梅娟,等.慢性 HBV 感染者血清 GP73 水平与白细胞介素 6 含量的相关性[J].肝脏,2017,22(2):136-139.
- [13] 邵林楠,梁晓华,张树婷,等.丙型肝炎患者外周血 HCV RNA 载量与 DARC rs12075 多态性的相关性[J].临床输血与检验,2019,21(1):73-76.
- [14] GUPTA R K,SAKHUJA P,MAJUMDAR K,et al.Incidentally detected asymptomatic hepatitis C virus infection with significant fibrosis: Possible impacts on management[J].Indian J Pathol Microbiol,2018,61(3):345-349.
- [15] 孟超,关素梅,刘芳,等.血清标本高尔基体蛋白 73 定量检测及其临床意义[J].北京医学,2016,38(9):894-899.