

# 血浆 GP73 预测肝硬化显著食管静脉曲张价值研究

林荣攀 姜丽丽

(福建医科大学附属三明市第一医院, 福建 三明 365000)

**〔摘要〕** 目的: 探讨血浆高尔基体蛋白 73 (GP73) 对肝硬化合并显著食管静脉曲张 (EV) 临床预测价值。方法: 挑选 2016 年 5 月至 2020 年 8 月在福建医科大学附属三明市第一医院进行肝硬化治疗的 105 例患者, 根据内镜下表现进行 EV 分级, 分为无、轻、显著 EV 组, 利用统计学软件比较血浆 GP73 在不同 EV 组间的差异, 结合受试者操作特征曲线 (ROC) 分析 GP73 对于肝硬化合并显著 EV 预测价值。结果: GP73 值在无、轻、显著 EV 组之间的差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), Spearman 相关分析结果显示, GP73 与 EV 分级呈正相关 ( $r = 0.539, P < 0.01$ )。GP73 对肝硬化合并轻度 EV 的 AUC 为 0.447,  $P = 0.528$ 。GP73 对肝硬化合并显著 EV 的 AUC 为 0.796,  $P < 0.05$ , 最佳预测值为  $134 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 灵敏度、特异度分别为 75.4% 和 70.5%。结论: GP73 对肝硬化合并显著 EV 有一定预测价值。

**〔关键词〕** 肝硬化; 食管静脉曲张; 血浆高尔基体蛋白 73

**〔中图分类号〕** R 575.2; R 571 **〔文献标识码〕** B

食管静脉曲张 (esophageal varices, EV) 是肝硬化常见并发症, 其发病机制为肝纤维化、肝硬化后引起肝内血管破坏, 导致门静脉压力增高, 进而出现食管静脉曲张, 甚至破裂出血, 而发生破裂出血后病死率高, 因此早期进行食管静脉曲张分级及预防破裂出血具有十分重要的意义。目前主要是通过胃镜发现食管静脉曲张, 但胃镜检查为有创操作, 患者配合度较差, 不利于广泛筛查。高尔基体蛋白 73 (Golgi protein 73, GP73) 是高尔基体中跨膜糖蛋白, 与肝硬化具有一定联系<sup>[1]</sup>, 因此血浆 GP73 有可能与 EV 有关。本研究通过比较血浆 GP73 在不同食管静脉曲张分级患者间的差异, 探讨血浆 GP73 对肝硬化合并显著食管静脉曲张临床预测价值, 具体如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

挑选 2016 年 5 月至 2020 年 8 月在本院接受肝硬化治疗的患者共计 105 例作为研究对象, 其中男性 83 例、女性 22 例, 平均年龄 ( $57.8 \pm 12.5$ ) 岁, 乙型肝炎肝硬化和酒精性肝硬化的患者分别有 68 例、37 例; 根据患者内镜下的表现进行 EV 分级, 为无、轻、中、重度静脉曲张, 其中中重度 EV 者定义为显著 EV, 并将患者分成无、轻、显著 EV 组, 分别有 30、14、61 例。三组患者的性别、年龄、病因等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 三组的血浆 GP73 值比较, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 三组患者的人口学特征、GP73 值与 EV 分级关系表

组别	性别 / 例		年龄 $\bar{x} \pm s$ , 岁	GP73/ $\bar{x} \pm s$ , $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	病因 / 例	
	男	女			乙型肝炎	酒精
无 EV 组	23	7	$59.6 \pm 2.3$	$89.5 \pm 11.1$	22	8
轻度 EV 组	12	2	$57.4 \pm 3.3$	$144.6 \pm 20.4^a$	8	6
显著 EV 组	48	13	$57.0 \pm 1.6$	$196.6 \pm 10.8^{ab}$	38	23

与无 EV 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与轻度 EV 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$   
注: EV — 食管静脉曲张; GP73 — 高尔基体蛋白 73

### 1.2 纳入与排除标准

(1) 纳入标准: 根据中华医学会肝病分会《肝硬化诊治指南》诊断依据<sup>[2]</sup>, 确诊为肝硬化的患者。(2) 排除标准: 由于其他原因导致出现肝硬化或者合并肿瘤, 其他原因引起的窦前性及窦后性门静脉高压, 严重心脑血管疾病等患者。

### 1.3 方法

记录并比较患者的年龄、性别、病因及血浆 GP73 等指标, 进一步分析 GP73 对于肝硬化合并显著 EV 的临床预测价值。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理, 计数资料用频数和构成比表示, 计量资料用表示, 采用秩和检验比较各组间差异,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义, 采用 Spearman 相关性分析评估 GP73 与 EV 相关性, 绘制 GP73 与 EV 的受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC), 结合 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 进一步分析预测价值。当 ROC 上灵敏度与特异度最大时, 为最佳预测值。

〔收稿日期〕 2020-10-08

〔作者简介〕 林荣攀, 男, 主治医师, 主要从事消化内科工作。

## 2 结果

Spearman 相关分析结果显示, GP73 与 EV 分级呈正相关 ( $r = 0.539, P < 0.01$ )。GP73 对肝硬化合并轻度 EV 的 AUC 为 0.447,  $P = 0.528$ 。GP73 对肝硬化合并显著 EV 的 AUC 为 0.796,  $P < 0.05$ , 最佳预测值为  $134 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 灵敏度、特异度分别为 75.4% 和 70.5%, 见封三图 1。

## 3 讨论

肝硬化为慢性肝损伤的最终阶段, 多数肝硬化患者在肝功能失代偿期前并无明显的异常症状, 可能只有轻微纳差、乏力、腹胀, 但随病情发展, 会出现肝功能衰竭及门静脉高压等并发症, 门静脉高压会导致食管静脉曲张及破裂出血, 这是肝硬化常见的临床并发症及主要死亡原因。如发生食管静脉曲张破裂出血将会威胁人们生命健康, 首次出血死亡率可达 60%, 多次出血之后死亡率可达 80%。临床上用于发现食管静脉曲张并分级最为直接的检查是胃镜, 但由于该项检查是一种有创操作, 有导致消化道出血、感染、肝功能恶化等风险, 使患者依从性较差, 不利于广泛筛查。其他用于预测食管静脉曲张的操作还有测肝静脉压力梯度 (hepatic venous pressure gradient, HVPG), 当 HVPG  $> 10 \text{ mmHg}$  时可出现显著食管静脉曲张, 但该检查也是有创操作, 且在大型医院才有开展, 需要有经验的医生操作, 不利于显著食管静脉曲张筛查<sup>[3]</sup>。CT 及彩色多普勒超声也可用于食管静脉曲张筛查, 但 CT 及彩色多普勒超声能发现食管静脉曲张时, 大多已为肝硬化晚期, 此时已无有效预防手段, 并不能改善患者预后。因此寻找一合适的非侵入性指标用在肝硬化人群中, 筛查出那些临床表现不明显而实际上已有显著食管静脉曲张的患者显得尤为重要。

食管静脉曲张为门静脉高压症的临床表现, 其发病机理为肝纤维化、肝硬化后肝组织内血管受破坏及挤压, 病理性血管生成, 扩血管物质生成增多, 内脏血管扩张, 继而出现门静脉回流受阻、门静脉血流增加, 导致门静脉压力增高, 侧支循环开放, 最后出现食管静脉曲张, 甚至发生食管静脉曲张破裂出血。因此出现许多研究<sup>[4-5]</sup>, 用检测肝纤维化的指标来预测食管静脉曲张, 但都有其局限性。

GP73 是高尔基体中跨膜糖蛋白, 存在于高尔基体的顺面及中间膜囊内, 在正常情况下表达于胆管上皮细胞, 正常的肝细胞基本不表达, 其具体功能不详。GP73 与肝硬化关系最早由 Kladney RD 等报道, 研究发现肝硬化患者 GP73 表达明显高于正常人, 在肝硬化患者中, GP73 主要表达于肝细胞内 (尤其其结缔组织及肝硬化结节附近的肝细胞), 但不同病因引起的肝硬化之间 GP73 表达无明显差异<sup>[1,6]</sup>。有研究发现, 在乙型肝炎病毒感染不同阶段, 肝硬化的血浆 GP73 浓度最高, 其次是慢加急性肝衰竭、慢性肝炎, 对不同肝纤维化程度的血清 GP73 浓度比较, 发现 GP73 浓度随着肝纤维化程度增加也相应上升<sup>[7]</sup>, 提示血浆 GP73 的浓

度是随肝脏疾病的严重程度呈现出相关性, 且范旭等的研究也发现, 对乙型肝炎病毒引起的肝纤维化诊断, 血浆 GP73 最优<sup>[8]</sup>。

本研究结果表明, 三组患者的血浆 GP73 值差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 并且随食管静脉曲张程度增加 GP73 的浓度也相应升高, 将 GP73 的表达量与食管静脉曲张分级进行相关性分析, 发现 GP73 的浓度与食管静脉曲张分级呈现正相关关系, 进一步表明 GP73 对于合并有显著食管静脉曲张的肝硬化患者具有一定临床预测价值。GP73 预测显著食管静脉曲张的灵敏度及特异度数值偏低, 可能因为 GP73 主要由肝细胞表达, 而在肝硬化晚期, 尤其慢性肝衰竭时, 虽然门静脉压力进一步升高, 但体内存留肝细胞数量明显减少, 随之 GP73 表达总量减少, 而且在肝硬化晚期, 食管静脉曲张除了与肝纤维化、肝硬化有关外, 还可能与内脏血管扩张、微血管血栓形成等有关。

总而言之, GP73 对肝硬化合并显著 EV 有一定预测价值。而本研究采用回顾分析的方式, 所选患者仅限于患有乙型肝炎及酒精性肝硬化的患者, 因此存在一定的选择误差, 在后续研究中需要联合多种非侵入性诊断, 更加深入探究非侵入性诊断对肝硬化合并显著食管静脉曲张的具体临床预测价值。

## 〔参考文献〕

- (1) 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.
- (2) 中华医学会外科学分会门静脉高压症学组. 肝硬化门静脉高压症食管胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识 (J). *中国实用外科杂志*, 2015, 35(10): 1086-1090.
- (3) Hegab AM, Luketic VA. Bleeding esophageal varices How to treat this dreaded complication of portal hypertension (J). *Postgraduate Medicine*, 2001, 109(2): 75-76. 81-86, 89.
- (4) 张健, 辛克锋, 李劲松, 等. 脾脏硬度值、天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数、FIB-4 指数对肝硬化食管静脉曲张的预测价值 (J). *安徽医学*, 2020, 24(8): 1613-1616.
- (5) Maurice J, Brodtkin E, Arnold F, et al. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices (J). *Journal of Hepatology*, 2016, 65(5): 899-905.
- (6) 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.
- (7) Zheng JX, Xing NP, Kai PW. Serum Golgi protein 73 levels and liver pathological grading in cases of chronic hepatitis B (J). *Molecular Medicine Reports*, 2015, 11(4): 2644-2652.
- (8) 范旭, 单珊, 刘立伟, 等. 血清高尔基糖蛋白 73 优于 APRI、FIB-4 对慢性 HBV 感染患者显著纤维化的诊断 (J). *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(4): 529-532.