临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003719

高尔基体蛋白73在原发性胆汁性胆管炎中的临床价值探讨

王艳萍，唐笛娇，余雪霏，陈 瀑，邹 麟
（重庆医科大学附属第一医院检验科，重庆 400016）

【摘 要】目的：探讨高尔基体蛋白73（golgi protein 73，GP73）在原发性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis，PBC）诊断中的作用及其与疾病进程和治疗疗效监测的相关性。**方法：**收集70例PBC患者、36例非自身免疫性肝病（autoimmune liver disease，AILD）的其他肝病患者（non-AILD）和40例健康体检者（healthy control，HC）血清，酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）测定血清中GP73的水平。其中，PBC住院患者在治疗结束前、后分别收集血清样本进行GP73检测。**结果：**血清GP73浓度在PBC组、non-AILD组和HC组的分布上，差异有统计学意义（$P<0.001$），受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线显示GP73在诊断PBC的曲线下面积（the area under the curve，AUC）为0.839。血清GP73水平与天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）（$r=0.337$，$P=0.009$）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）（$r=0.380$，$P=0.003$）、总胆红素（total bilirubin，TBil）（$r=0.330$，$P=0.010$）和直接胆红素（direct bilirubin，DBil）（$r=0.371$，$P=0.004$）呈正相关性，与凝血酶原活动度（prothrombin activity，PTA）（$r=-0.329$，$P=0.036$）和胆碱酯酶（cholinesterase，CHE）（$r=-0.518$，$P<0.001$）呈负相关。PBC合并肝硬化患者血清GP73水平明显高于未合并患者（$P=0.002$）。抗线粒体抗体M2亚型抗体（anti-mitochondrial antibodies-M2，AMA-M2）、抗三联体抗体（anti-BCOADC-E2PDC-E2 OGDC-E2 antibodies，anti-3E/BPO）、抗可溶性酸性磷酸化核蛋白SPl00抗体（anti-SPl00 antibodies，anti-SP100）和抗核包膜蛋白gp210抗体（anti-gp210 antibodies，anti-gp210）阳性组与阴性组之间GP73含量差异无统计学意义。PBC患者经保肝、改善胆汁淤积等治疗后，血清AST、ALP、γ-GGT和GP73水平明显降低（$P=0.003$、$P=0.005$、$P=0.001$、$P=0.003$）。**结论：**GP73在PBC的诊断、疾病进程和疗效监测方面都发挥了重要作用，有望成为PBC的潜在疾病标志物。

【关键词】高尔基体蛋白73；原发性胆汁性胆管炎；诊断；疗效
【中图分类号】R575.2 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2024-03-26

Clinical value of Golgi protein 73 in primary biliary cholangitis

Wang Yanping, *Tang Dijiao*, *Yu Xuefei*, *Chen Pu*, *Zou Lin*
(*Department of Laboratory Medicine*, *The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the role of Golgi protein 73 (GP73) in the diagnosis of primary biliary cholangitis (PBC) and its association with disease progression and therapeutic efficacy monitoring. ***Methods*:** Serum samples were collected from 70 PBC patients, 36 patients with liver diseases other than autoimmune liver disease (non-AILD group), and 40 healthy controls (HC group), and ELISA was used to measure the serum level of GP73. For the inpatients with PBC, serum samples were collected before and after treatment to measure GP73. ***Results*:** There was a significant difference in the distribution of serum GP73 concentration between the PBC group, the non-AILD group, and the HC group ($P<0.001$), and the receiver operating characteristic (ROC) curve showed that GP73 had an area under the ROC curve of 0.839 in the diagnosis of PBC. Serum GP73 level was positively correlated with aspartate aminotransferase (AST) ($r=0.337$, $P=0.009$), alkaline phosphatase (ALP) ($r=0.380$, $P=0.003$), total bilirubin ($r=0.330$, $P=0.010$), and direct bilirubin ($r=0.371$, $P=0.004$), while it was negatively correlated with prothrombin activity ($r=-0.329$, $P=0.036$) and cholinesterase ($r=-0.518$, $P<0.001$). The PBC patients with liver cirrhosis had a significantly higher serum GP73 level than those without liver cirrhosis ($P=0.002$). There was no significant difference in GP73 content between the patients with positive anti-mitochondrial antibodies-M2, anti-BCOADC-E2PDC-E2 OGDC-E2 antibodies, and anti-SPl00 antibodies and those with negative antibodies. The PBC patients had significant reductions in the serum levels of AST, ALP, gamma-glutamyl transpeptidase, and GP73 after liver-protecting treatment and improvement in cholestasis ($P<0.05$). ***Conclusion*:** GP73 plays an important role in the diagnosis, disease progression, and efficacy monitoring of PBC and is expected to become a potential disease marker for PBC.

【Key words】Golgi protein 73; primary biliary cholangitis; diagnosis; efficacy

作者介绍：王艳萍，Email：wyp.2310@163.com，
研究方向：临床免疫学及自身免疫性疾病研究。
通信作者：邹 麟，Email：972857652@qq.com。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250110.1522.006
（2025-01-10）

高尔基体蛋白73（golgi protein 73，GP73）是存在于高尔基体上的一种Ⅱ型跨膜糖蛋白，主要由上皮细胞分泌，在正常生理状态下人体肝脏细胞基本不分泌GP73，血清GP73呈现低表达状态[1-2]。近年研究结果表明GP73在多种急性、慢性肝脏疾病中都存在高表达，且疾病越严重表达水平越高，其表达水平与病毒或非病毒诱导的肝细胞损伤有关[3-4]。原发性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis，PBC）是一种慢性进行性肝内胆汁淤积性肝疾病，其基本病理改变为肝内小胆管的非化脓性破坏性炎性反应，导致小胆管进行性减少，进而发生肝内胆汁淤积、肝纤维化，最终可发展至肝硬化[5]。其发病机制尚不完全清楚，可能与遗传背景、感染及环境等因素所导致的异常自身免疫有关[6]。因此，本研究旨在探讨血清GP73水平在PBC诊断中的作用，并进一步探讨其与疾病进程和治疗疗效监测的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究设计

收集2021年9月至2022年12月在重庆医科大学附属第一医院收治的70例门诊及住院PBC患者治疗前的血清作为疾病组，收集同期36例非自身免疫性肝病（autoimmune liver disease，AILD）的其他肝病患者（non-AILD）和40例健康体检者（healthy control，HC）血清作为对照组，同时收集PBC住院患者接受治疗后出院前的血清样本。其中PBC患者纳入依据《原发性胆汁性肝硬化（又例原发性胆汁性胆管炎）诊断和治疗共识（2015）》的诊断标准[5]，选择首次在本院接受治疗的临床数据，剔除无效和重复数据。non-AILD组患者包括14例慢性乙型肝炎（其中1例合并肝硬化），10例脂肪肝，4例慢性丙型肝炎，2例甲型肝炎，2例戊型肝炎，4例药物性肝损害。健康对照组为25~65岁体检人群，血清凝血象、肝功能和肿瘤标志物等指标均正常，无自身免疫性疾病病史。本研究已获得重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准（审批编号：K2023-265号）。

1.2 临床资料

1.2.1 临床特征 包括性别，年龄，是否出现乏力，黄疸，皮肤瘙痒，呕吐等临床症状，是否合并其他肝脏疾病、肝硬化、肝衰竭或肝癌等。

1.2.2 实验室检查结果 PBC特异性自身抗体，包括抗线粒体抗体M2亚型抗体（anti-mitochondrial antibodies-M2，AMA-M2）、抗三联体抗体（anti-BCOADC-E2PDC-E2 OGDC-E2 antibodies，anti-3E/BPO）、抗可溶性酸性磷酸化核蛋白SP100抗体（anti-SP100 antibodies，anti-SP100）和抗核包膜蛋白gp210抗体（anti-gp210 antibodies，anti-gp210）。活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT），凝血酶原时间（prothrombin time，PT），凝血酶时间（thrombin time，TT），凝血酶原活动度（prothrombin activity，PTA），丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT），天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST），碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP），γ-谷酰转移酶（γ-Glutamyl-transferase，γ-GGT），胆碱酯酶（cholinesterase，CHE），总胆红素（total bilirubin，TBil）和直接胆红素（direct bilirubin，DBil）。

1.3 实验方法

收集的外周静脉血样本经3 000 r / min离心10 min后留取上清液于-80 ℃冻存。GP73均采用酶联免疫吸附法（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）参考试剂说明书进行检测，试剂厂家为北京热景生物技术公司。PBC相关自身抗体采用免疫印迹法检测，试剂由德国EUROIMMUN公司生产。APTT、PT、TT及PTA采用SYSMEX CS5100自动凝血分析仪及原装试剂检测，ALT、AST、ALP、γ-GGT等生化指标采用Roche cobas c701全自动生化分析仪及原装试剂检测。

1.4 统计学方法

采用SPSS 24.0统计软件进行数据分析，计数资料以百分率表示，使用卡方检验或Fisher确切概率法进行分析。计量资料以中位数（四分位间距）[M_d（P_{25}，P_{75}）]表示，采用Kruskal-Wallis H秩和检验或Mann-Whitney U检验进行分析；多个独立样本之间进行比较时，组间两两比较通过Bonferroni调整后的α水平为0.016 7。采用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线评估GP73对PBC的诊断价值。两变量间的相关性研究采用Spearman相关分析，PBC治疗前后GP73浓度比较采用配对t检验，检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 血清GP73浓度比较

疾病组男性PBC患者14例，女性56例，平均年龄55岁。如图1所示，血清GP73浓度在PBC组、non-AILD组和HC组的分布上，差异有统计学意义（H=55.179，P<0.001）。相对于健康对照人群，non-AILD组患者血清GP73含量升高，但没有统计学差异（Z=2.257，P=0.072）。ROC曲线显示GP73在诊断PBC中的曲线下面积（the area under the curve，AUC）为0.839，以61.45为cut-off值时，优等指数最大为0.542，GP73诊断PBC灵敏度和特异性分别为70.0%和84.2%，见图2。

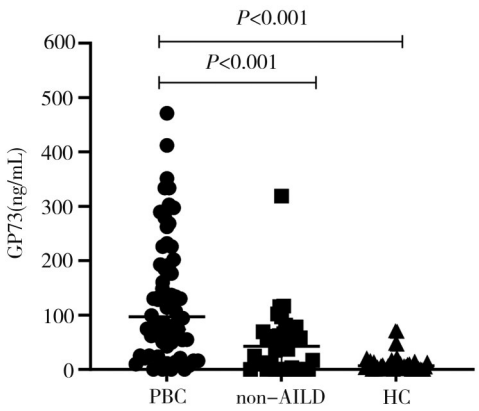


图1 不同人群血清GP73水平比较

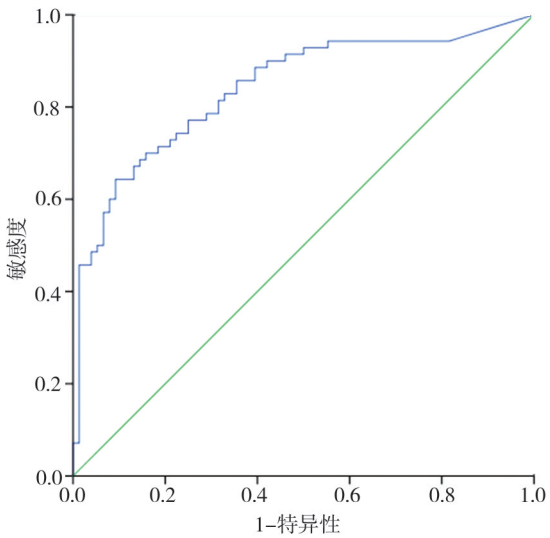


图2　血清GP73诊断PBC的ROC曲线

2.2　GP73与PBC患者凝血及肝功能指标的相关性

Spearman相关分析显示在PBC患者中，血清GP73浓度与AST（r_s=0.337，P=0.009）、ALP（r_s=0.380，P=0.003）和TBil（r_s=0.330，P=0.010）、DBil（r_s=0.371，P=0.004）水平均存在明显正相关性，与PTA（r_s=−0.329，P=0.036）和CHE（r_s=−0.518，P=0.000）存在明显负相关性（图3）。

2.3　血清GP73与PBC合并肝硬化的关系

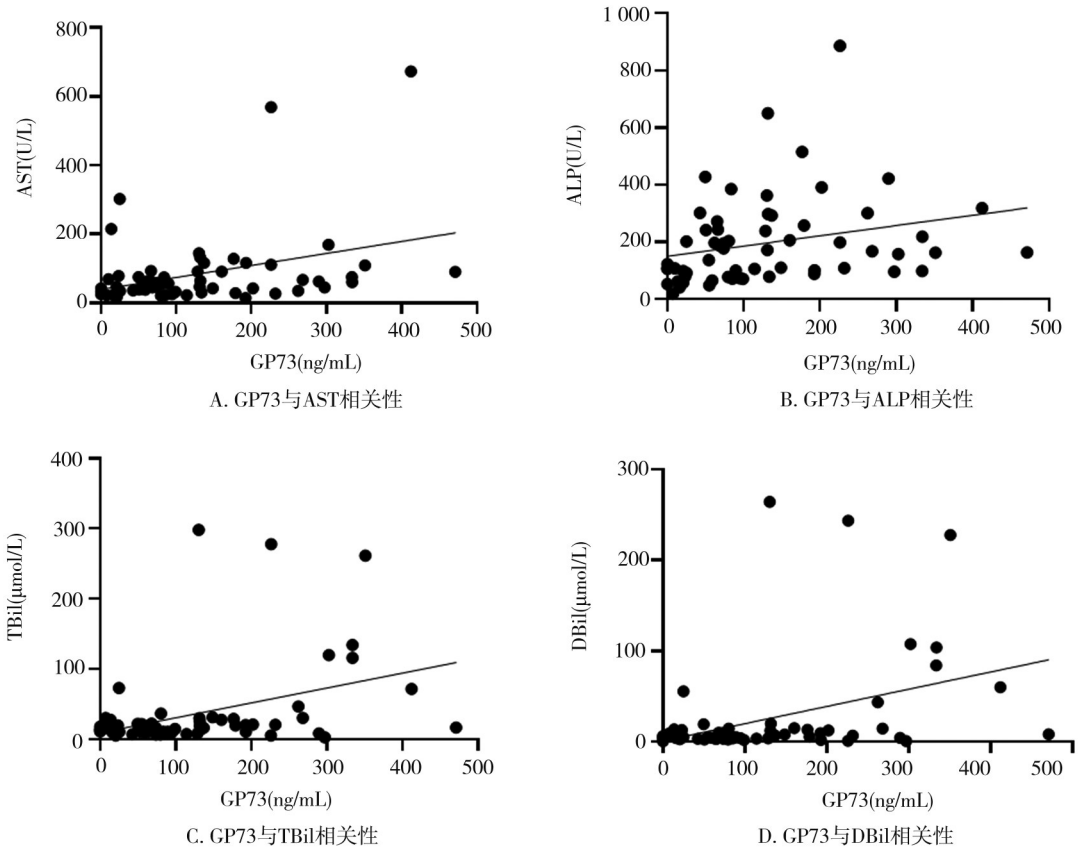
在70例PBC患者中，共有37例患者住院进行治疗，其中12例出现了肝硬化。如图4所示，血清GP73浓度在PBC合并和未合并肝硬化组的分布上，差异有统计学意义（Z=2.953，P=0.002）。

2.4　GP73与PBC特异性自身抗体的相关性

根据自身抗体AMA-M2、anti-3E/BPO、anti-SP100和anti-gp210结果将PBC患者分为阳性和阴性组，比较2组间血清GP73浓度，结果显示AMA-M2、anti-3E/BPO、anti-SP100和anti-gp210阳性组GP73含量与阴性组比较差异无统计学意义，见表1。

2.5　PBC患者住院治疗前后GP73水平变化

共收集到20例PBC患者住院治疗前后的血清样本（其中8例合并肝硬化，12例未合并肝硬化），另外未纳入的17例住院PBC患者中有4例合并肝硬化，13例未合并肝硬化。两组PBC患者的临床特征（有/无合并肝硬化）差异无统计学意义（χ^2=1.138，P=0.286），治疗前的血清GP73水平差异无统计学意义（Z=−1.250，P=0.220）。结果显示20例PBC患者经保肝、改善胆汁淤积等治疗后，出院前血清AST（t=3.401，P=0.003）、ALP（t=3.137，P=0.005）、γ-GGT（t=4.148，P=0.001）和GP73（t=3.401，P=0.003）水平较入院时明显降低，见图5。



A. GP73与AST相关性　　B. GP73与ALP相关性

C. GP73与TBil相关性　　D. GP73与DBil相关性

图3　GP73与PBC患者肝功能指标的相关性

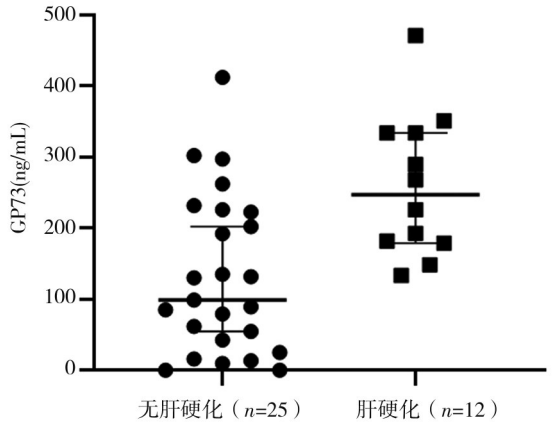


图4　PBC患者合并/未合并肝硬化血清GP73水平

表1　不同自身抗体PBC患者血清GP73水平比较[M_d(P_{25},P_{75})]

项目	数目(个)	GP73(ng/mL)	Z值	P值
AMA-M2			-1.008	0.314
阳性	50	121.34(54.77,226.12)		
阴性	20	74.08(31.23,177.30)		
anti-3E/BPO			-0.472	0.637
阳性	55	99.07(54.30,202.15)		
阴性	15	94.49(25.02,192.41)		
anti-SP100			1.790	0.073
阳性	16	74.71(14.28,130.30)		
阴性	54	110.70(61.15,208.14)		
anti-gp210			-1.069	0.285
阳性	23	114.18(61.93,262.33)		
阴性	47	89.54(25.19,178.98)		

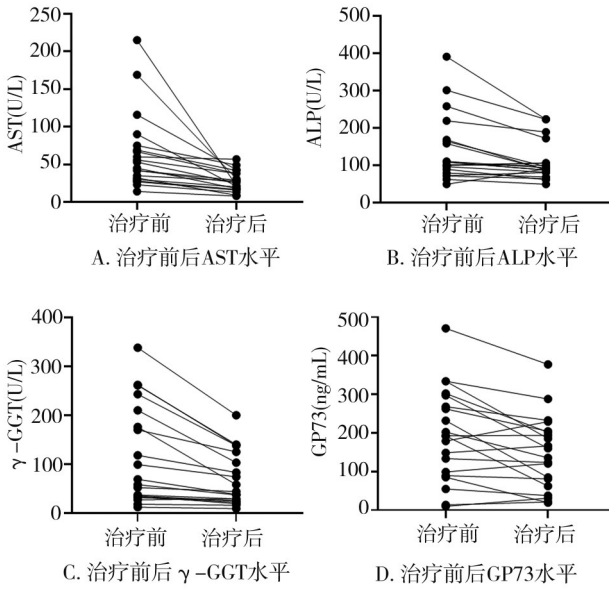


图5　PBC患者治疗前后血清AST、ALP、γ-GGT和GP73水平变化

3　讨　论

原发性胆汁性胆管炎是一种典型的器官特异性的自身免疫性疾病，属于自身免疫性肝病最常见的1种亚型，多见于中老年女性[7]。最常见的临床表现为乏力和皮肤瘙痒，随着对PBC疾病认识的逐渐加深以及PBC相关自身抗体检测的普及，我国报道的PBC病例亦呈大幅度上升趋势。PBC早期发现并对熊去氧胆酸应答良好的患者预后较好，但部分晚期患者除进行肝脏移植外，目前尚缺少有效治疗手段[8]。因此，寻找新的血清学标志物对于PBC的早期诊断和延缓病情的发展至关重要。

本研究结果显示PBC患者血清GP73水平明显高于non-AILD组和HC组（P<0.001），GP73诊断PBC灵敏度和特异性分别可达到70.0%和84.2%，证实其对于PBC是一个良好的辅助诊断指标。翟庆玲等[9-10]的研究显示AILD患者血清GP73含量明显升高，也明显高于慢性乙型肝炎患者，与本研究结果一致。同时，研究结果中自身免疫性肝炎、PBC以及原发性硬化性胆管炎患者之间血清GP73浓度差异无统计学意义，提示GP73水平是肝细胞损伤的良好标志，可对于良性肝病的病因学诊断并无明显帮助。但是，该研究中AILD患者数量总共只有80例，后续本研究可收集更多自身免疫性肝炎或原发性硬化性胆管炎患者血清检测GP73，进一步探讨不同AILD患者之间血清GP73是否存在差异。

Spearman相关分析显示GP73与AST、ALP、TBil和DBil水平均存在明显正相关性。PBC典型的生物化学表现是胆汁淤积，96%的患者可有ALP升高，可见于疾病的早期及无症状患者，ALP含量越高提示胆汁淤积越严重。而当胆红素进行性升高时，已经到达PBC晚期，患者平均生存时间明显缩短[11]。GP73水平与ALP和胆红素浓度都存在正相关，一定程度证明了GP73与PBC疾病进程的相关性。并且，本研究结果也显示PBC合并肝硬化患者的血清GP73浓度明显高于无肝硬化患者（P=0.002），与研究结论一致[12-13]。既往GP73被认为是一个良好的肝癌诊断标志物，但越来越多的研究发现多种肝脏疾病中血清GP73含量均有升高，GP73对不同病因所致的慢性肝病肝纤维化程度都具有较好的诊断价值，是一种诊断肝纤维化的可靠血清学标志物[14]。而肝纤维化或肝硬化主要出现在PBC

晚期患者，也进一步证实了血清GP73水平可反应PBC的疾病进程。

特异性自身抗体对于PBC的早期诊断和鉴别诊断具有非常重要的作用，在临床症状和肝功能异常出现前就可在血清中检测到[15]。其中，AMA-M2、anti-3E/BPO、anti-SP100和anti-gp210是PBC最常见的4种特异性自身抗体，因此本研究比较了这4种自身抗体阳性组和阴性组之间患者血清GP73的浓度，结果显示4组的GP73含量都差异无统计学意义。虽然自身抗体对于PBC的诊断具有较高的特异性，但是这些自身抗体与疾病分期、病程进展和疾病治疗效果方面是否存在相关性还有争议，仍需更多地研究探讨[16]。

最后，本研究分析了PBC患者住院治疗前后血清GP73浓度的变化，结果显示PBC患者经保肝、改善胆汁淤积等治疗后，血清AST、ALP、γ-GGT和GP73水平均显著降低（P=0.003、P=0.005、P=0.001、P=0.003）。PBC患者在治疗后血清GP73浓度变化与AST、ALP、γ-GGT肝功能指标变化一致，提示血清GP73水平在监测PBC在疗效方面也具有一定意义。然而，由于纳入的患者数量并不多，血清GP73与PBC治疗疗效的相关性还有待进一步研究证实。

综上所述，GP73是一个辅助诊断PBC良好的血清学指标，血清GP73水平可反映PBC的疾病进程，在PBC治疗疗效监测方面也发挥了重要作用，有望成为PBC潜在的疾病标志物。

参 考 文 献

[1] Liu MY, Huang L, Wu JF, et al. Possible roles of Golgi protein-73 in liver diseases[J]. Ann Hepatol, 2022, 27(5): 100720.

[2] 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.

[3] 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.
Liu YN, Yao MJ, Zheng SJ, et al. Clinical application of serum Golgi protein 73 in patients with chronic liver diseases[J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(1): 4-8.

[4] Gatselis NK, 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.

[5] 中华医学会肝病学分会，中华医学会消化病学分会，中华医学会感染病学分会. 原发性胆汁性肝硬化（又例原发性胆汁性胆管炎）诊断和治疗共识（2015）[J]. 中华肝脏病杂志，2016，24(1)：5-13.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Society of Infectious Diseases. Consensus on the diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis (2015) Consensus on the diagnosis and management of primary biliary cirrhosis[J]. Chin Hepatol, 2016, 24(1): 5-13.

[6] Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2022, 75(4): 1012-1013.

[7] Colapietro F, Bertazzoni A, Lleo A. Contemporary epidemiology of primary biliary cholangitis[J]. Clin Liver Dis, 2022, 26(4): 555-570.

[8] Levy C, Manns M, Hirschfield G. New treatment paradigms in primary biliary cholangitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(8): 2076-2087.

[9] 翟庆玲，刘 燃，王智强，等. 自身免疫性肝病患者血清GP73变化特征[J]. 中华实验和临床病毒学杂志，2014，28(4)：268-270.
Zhai QL, Liu R, Wang ZQ, et al. Serum levels of GP73 in patients with autoimmune liver disease[J]. Chin J Exp Clin Virol, 2014, 28(4): 268-270.

[10] Yao MJ, Wang LJ, Wang JW, et al. Diagnostic value of serum Golgi protein 73 for liver inflammation in patients with autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 4253566.

[11] Trivella J, John BV, Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment[J]. Hepatol Commun, 2023, 7(6): e0179.

[12] Wei HS, Li BA, Zhang RW, et al. Serum GP73, a marker for evaluating progression in patients with chronic HBV infections[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e53862.

[13] 安薪宇，乔 杰，胡灵溪，等. GP73对慢性肝病患者肝纤维化诊断价值的研究[J]. 中华内科杂志，2023，62(1)：49-53.
An XY, Qiao J, Hu LX, et al. A study on the diagnostic value of GP73 in liver fibrosis among patients with chronic liver disease[J]. Chin J Intern Med, 2023, 62(1): 49-53.

[14] 翟相威，刘树红，姚明解，等. 基于血清高尔基体蛋白73的代偿期乙型肝炎肝硬化无创诊断模型的建立及初步应用[J]. 中华肝脏病杂志，2020，28(1)：47-52.
Zhai XW, Liu SH, Yao MJ, et al. Establishment and preliminary application of serum Golgi protein 73 based noninvasive diagnostic model for compensated stage hepatitis B cirrhosis[J]. Chin J Hepatol, 2020, 28(1): 47-52.

[15] Leung KK, Hirschfield GM. Autoantibodies in primary biliary cholangitis[J]. Clin Liver Dis, 2022, 26(4): 613-627.

[16] 石亚星，章宗籍，申丽娟. 原发性胆汁性胆管炎自身抗体的研究进展[J]. 中华肝脏病杂志，2021，29(2)：175-178.
Shi YX, Zhang ZJ, Shen LJ. Research progress of autoantibodies in primary biliary cholangitis[J]. Chin J Hepatol, 2021, 29(2): 175-178.

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：
王艳萍，唐笛娇，余雪霏，等. 高尔基体蛋白73在原发性胆汁性胆管炎中的临床价值探讨[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(8)：1112-1126.