

• 短篇论著 •

慢性乙型肝炎患者血清 AFP-L3、GP73、AFP 水平变化及临床价值研究

贾芳岩¹, 余亚辉¹, 余明杰², 石秀芳¹, 王 坤², 韩媛媛¹, 杨 坦¹
(安徽省亳州市人民医院: 1. 检验科; 2. 核医学科, 安徽亳州 236800)

摘 要:目的 探讨慢性乙型肝炎患者血清甲胎蛋白异质体 3(AFP-L3)、高尔基体跨膜糖蛋白 73(GP73)、甲胎蛋白(AFP)水平变化及临床价值。方法 选取 2016 年 3 月至 2019 年 2 月该院收治的 100 例慢性乙型肝炎患者为研究对象, 根据慢性乙型肝炎病情严重程度分级标准分为轻度组 25 例, 中度组 44 例, 重度组 31 例, 另选取同期于该院体检的健康者 30 例为对照组。比较各组 AFP-L3、GP73、AFP 及肝功能指标[总胆红素(TBIL)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)]水平, 分析 AFP-L3、GP73、AFP 水平与慢性乙型肝炎患者病情严重程度的相关性, 采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 AFP-L3、GP73、AFP 单独及联合检测诊断慢性乙型肝炎的效能。结果 轻度组、中度组、重度组 AFP-L3、GP73 及 AFP 水平均明显高于对照组($P < 0.05$), 且随着慢性乙型肝炎病情的加重, AFP-L3、GP73 及 AFP 水平逐渐升高($P < 0.05$); 轻度组、中度组、重度组 TBIL、AST、ALT 及 ALP 水平均明显高于对照组($P < 0.05$), 且随着慢性乙型肝炎病情的加重, TBIL、AST、ALT 及 ALP 水平逐渐升高($P < 0.05$)。AFP-L3、GP73、AFP 水平与慢性乙型肝炎患者病情严重程度均呈正相关($r = 0.803, 0.779, 0.694, P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, AFP-L3、GP73、AFP 联合检测诊断慢性乙型肝炎的曲线下面积最大, 为 0.75, 灵敏度为 81.08%, 特异度为 96.15%, 高于 3 项指标单独检测。结论 AFP-L3、GP73 及 AFP 在慢性乙型肝炎患者血清中呈高表达, 且其表达水平与患者病情严重程度呈正相关, 3 项指标联合检测可提高慢性乙型肝炎的诊断准确性。

关键词:慢性乙型肝炎; 甲胎蛋白异质体 3; 高尔基体跨膜糖蛋白 73; 甲胎蛋白; 肝功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.12.029

中图法分类号:R512.62

文章编号:1673-4130(2020)12-1527-03

文献标识码:B

慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒感染引起的慢性传染性疾病, 临床主要表现为乏力、纳差、恶心、腹胀、肝区疼痛等^[1]。有研究报道, 慢性乙型肝炎患者 5 年内肝硬化发病率达 15%, 而约 10% 的肝硬化患者 5 年内可发展成肝癌, 而肝硬化及肝癌的临床病死率均较高^[2]。因此, 早期诊断慢性乙型肝炎并予以及时治疗, 有利于患者预后。甲胎蛋白异质体 3(AFP-L3)、高尔基体跨膜糖蛋白 73(GP73)及甲胎蛋白(AFP)均为肝癌诊断的标志物^[3-4]。目前, 关于上述 3 项指标与慢性乙型肝炎关系的相关研究较少。本研究对 2016 年 3 月至 2019 年 2 月本院收治的 100 例慢性乙型肝炎患者血清 AFP-L3、GP73 及 AFP 的水平变化及临床意义进行了探讨, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月至 2019 年 2 月本院收治的慢性乙型肝炎患者 100 例为研究对象, 其中男 69 例, 女 31 例; 年龄 27~65 岁, 平均(44.75±3.29)岁。纳入标准: 均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[5]中相关诊断标准; 排除标准: 排除合并其他类型肝炎、恶性肿瘤、造血功能异常、严重心血管

疾病等。根据慢性乙型肝炎病情严重程度分级相关标准, 将 100 例慢性乙型肝炎患者分为轻度组、中度组和重度组^[5]。轻度组 25 例, 其中男 16 例, 女 9 例, 年龄 30~66 岁, 平均(46.47±4.63)岁; 中度组 44 例, 其中男 27 例, 女 17 例, 年龄 31~69 岁, 平均(45.71±3.92)岁; 重度组 31 例, 其中男 18 例, 女 13 例, 年龄 31~69 岁, 平均(46.11±4.25)岁。另选取同期于本院体检的健康者 30 例纳入对照组, 其中男 17 例, 女 13 例, 年龄 31~69 岁, 平均(46.09±4.57)岁。各组研究对象性别、年龄等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核批准, 入组研究对象均知情同意, 并签署知情同意书。

1.2 方法 所有研究对象均采集清晨空腹静脉血 5 mL, 其中慢性乙型肝炎患者于确诊后采集, 对照组于体检当日采集, 标本于 48 h 内采用北京白洋 BY-80C 离心机进行离心, 以 3 500 r/min 离心 7 min, 取上层血清置于 2~8 ℃ 的冰箱中保存待测, 整个过程避免溶血。采用化学发光分析仪检测血清 AFP-L3、GP73、AFP 水平, 严格按照试剂盒说明书操作。采用

贝克曼全自动生化仪检测血清总胆红素(TBIL)、天门冬氨酸氨基转氨酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及碱性磷酸酶(ALP)水平。

1.3 观察指标 比较各组 AFP-L3、GP73、AFP 及肝功能指标(TBIL、AST、ALT、ALP)水平;分析 AFP-L3、GP73、AFP 水平与慢性乙型肝炎患者病情严重程度的相关性;比较 AFP-L3、GP73 及 AFP 单独及联合检测诊断慢性乙型肝炎的效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行各指标诊断效能分析;相关性采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 AFP-L3、GP73 及 AFP 水平比较 轻度组、中度组、重度组 AFP-L3、GP73 及 AFP 水平均明显高于对照组($P < 0.05$);随着慢性乙型肝炎病情的加重,AFP-L3、GP73 及 AFP 水平逐渐升高,且轻度

组、中度组、重度组间两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组 AFP-L3、GP73 及 AFP 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	AFP-L3(%)	GP73(ng/mL)	AFP(ng/mL)
对照组	30	3.29±0.78	28.54±11.94	2.74±1.07
轻度组	25	5.14±1.32 ^a	71.43±28.35 ^a	4.37±1.53 ^a
中度组	44	8.21±2.29 ^{ab}	146.59±44.67 ^{ab}	6.10±2.04 ^{ab}
重度组	31	15.33±4.07 ^{abc}	207.94±53.28 ^{abc}	7.94±2.38 ^{abc}
<i>F</i>		11.167	17.482	9.027
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻度组比较,^b $P < 0.05$;与中度组比较,^c $P < 0.05$ 。

2.2 各组肝功能指标水平比较 轻度组、中度组、重度组 TBIL、AST、ALT 及 ALP 水平均明显高于对照组($P < 0.05$);随着慢性乙型肝炎病情的加重,TBIL、AST、ALT 及 ALP 水平逐渐升高,且轻度组、中度组、重度组间两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组肝功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TBIL(μmol/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)	ALP(U/L)
对照组	30	10.48±3.67	23.15±6.25	20.22±6.93	51.43±9.02
轻度组	25	19.34±4.37 ^a	49.26±8.36 ^a	42.14±8.95 ^a	110.31±11.52 ^a
中度组	44	30.15±5.21 ^{ab}	55.37±11.45 ^{ab}	59.83±13.27 ^{ab}	130.13±16.29 ^{ab}
重度组	31	50.09±5.94 ^{abc}	69.29±15.73 ^{abc}	64.74±10.46 ^{abc}	181.46±12.94 ^{abc}
<i>F</i>		4.169	7.053	6.184	13.469
<i>P</i>		0.002	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻度组比较,^b $P < 0.05$;与中度组比较,^c $P < 0.05$ 。

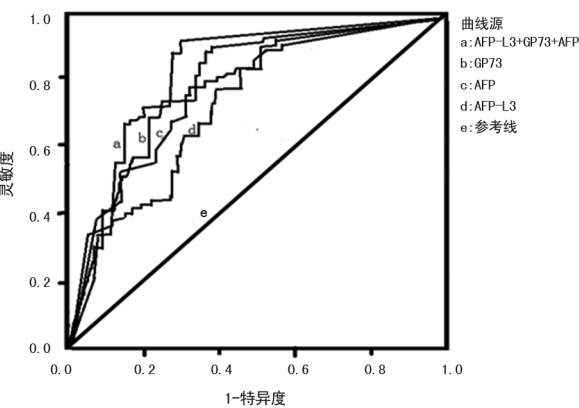


图 1 AFP-L3、GP73、AFP 单独及联合检测诊断慢性乙型肝炎的 ROC 曲线

2.3 相关性分析 AFP-L3、GP73、AFP 水平与慢性乙型肝炎患者病情严重程度均呈正相关($r = 0.803$ 、 0.779 、 0.694 , $P < 0.05$)。

2.4 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析结果显示,GP73 诊断慢性乙型肝炎的曲线下面积(AUC)为 0.69,灵敏度为 71.45%,特异度为 95.10%,均高于 AFP-L3、AFP 单独检测;AFP-L3、GP73、AFP 联合检测诊断慢性乙型肝炎的 AUC 最大,为 0.75,灵敏度为 81.08%,特异度为 96.15%,高于 3 项指标单独检测。见图 1、表 3。

表 3 AFP-L3、GP73、AFP 单独及联合检测诊断慢性乙型肝炎的效能比较			
指标	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)
AFP-L3	67.12	91.03	0.54(0.41~0.65)
GP73	71.45	95.10	0.69(0.50~0.81)
AFP	56.39	92.25	0.66(0.50~0.78)
AFP-L3+GP73+AFP	81.08	96.15	0.75(0.47~0.87)

3 讨 论

慢性乙型肝炎指的是乙型肝炎病毒呈阳性且病程在 6 个月以上的慢性肝炎^[6]。研究显示,慢性乙型肝炎病毒感染可对患者肝细胞造成连续性损伤,若治疗不及时,易进展为肝硬化,甚至肝癌^[7-8]。因此,探寻慢性乙型肝炎的临床特异性诊断标志物尤为重要。近年来,有研究报道 AFP 和 AFP-L3 为原发性肝癌的诊断标志物,且 AFP-L3 诊断的灵敏度和特异度高于 AFP^[9-10]。GP73 是 1 种跨膜糖蛋白,可维持肝脏的正常发育,其在肝炎、肝硬化患者的肝脏组织中表达水平明显升高,在肝癌组织中表达水平可达峰值^[11-12]。由此可见,AFP-L3、GP73、AFP 与慢性乙型肝炎密切相关,但 3 项指标联合诊断慢性乙型肝炎的临床研究目前较少。

刘蕾等^[13]研究表明,AFP-L3 和 GP73 在乙型肝炎后肝硬化患者血清中呈高表达,可在一定程度上反映患者肝功能的损伤程度。程婉秋等^[14]研究发现,与健康对照组比较,慢性乙型肝炎患者 AFP 水平明显升高,且其表达水平随患者肝功能恶化程度而逐渐升高。本研究发现,轻度组、中度组、重度组 AFP-L3、GP73 及 AFP 水平均明显高于对照组($P<0.05$),且随着病情的加重,AFP-L3、GP73 及 AFP 水平逐渐升高($P<0.05$)。

Pearson 相关分析结果显示,AFP-L3、GP73、AFP 水平与慢性乙型肝炎患者病情严重程度均呈正相关。进一步说明 AFP-L3、GP73、AFP 水平可反映慢性乙型肝炎患者肝功能损伤程度。因此,临床可通过监测 AFP-L3、GP73、AFP 的水平变化来辅助判断慢性乙型肝炎患者的病情严重程度。

通过 ROC 曲线分析发现,AFP-L3、GP73、AFP 联合检测诊断慢性乙型肝炎的 AUC 最大,为 0.75,灵敏度为 81.08%,特异度为 96.15%,高于 3 项指标单独检测。表明 3 项指标联合检测诊断效能更高,能减少误诊、漏诊发生,有助于提高诊断的准确性。因此,建议临床将 3 项指标联合检测作为慢性乙型肝炎诊断的组合标志物。

此外,本研究中肝功能指标随慢性乙型肝炎病情的进展逐渐升高,结果符合慢性乙型肝炎肝功能损伤的病理机制变化,其中 TBIL 反映肝脏胆汁排泄及分泌功能,ALT、AST 反映肝细胞的损伤程度,ALP 反映肝细胞损伤引起的胆汁淤积情况。上述指标均是临床用于评估慢性乙型肝炎病情严重程度的重要指标。

综上所述,AFP-L3、GP73 及 AFP 在慢性乙型肝炎

炎患者血清中呈高表达,且其表达水平与患者病情严重程度均呈正相关,3 项指标联合检测可提高慢性乙型肝炎诊断的准确性。

参考文献

- [1] 陈红英,丁洁,游晶.慢性乙型肝炎病毒感染者血清流行病学研究[J].中国全科医学,2017,20(8):939-942.
- [2] 王松,方放,潘剑,等.血清 AFP 和 GP73 在慢性乙型肝炎患者中的表达[J].胃肠病学和肝病学杂志,2016,25(2):168-170.
- [3] 赵运胜,高芹,王春华,等.GP73 和 AFP-L3 联合检测在小肝癌诊断中的临床意义[J].现代肿瘤医学,2017,25(13):2082-2085.
- [4] 余晓辉,徐传华.FER、AFP 及 AFP-L3 对肝癌患者的诊断效果[J].检验医学与临床,2017,14(21):3264-3266.
- [5] 王贵强,王福生,庄辉,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2019,11(4):5-27.
- [6] 杨晓燕,张平安,牛志立,等.慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞中 STING 基因表达与 HBV DNA 载量的关系[J].中国感染控制杂志,2018,17(3):196-201.
- [7] 梁建英,杜元平,张昌艳,等.硫普罗宁联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(7):1711-1714.
- [8] 申恩华,王茉莉,王立红,等.恩替卡韦和富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗慢性乙型肝炎及乙型肝炎肝硬化抗病毒效果[J].中国医药导报,2018,15(28):70-73.
- [9] 孙雯雯,王秀芹,司元全,等.PIVKA-II、AFP、AFP-L3 联合检测在肝细胞肝癌诊断中的价值[J].检验医学与临床,2018,15(2):161-163.
- [10] 丁鹏鹏,田雅茹,林芳,等.AFP、AFP-L3、AFP-L3% 和 IL-6 在乙型肝炎肝硬化人群中诊断肝癌的价值[J].医学研究杂志,2017,46(11):24-27.
- [11] 胡恒贵,秦淑国,欧雁冰,等.透明质酸、甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体-3 和高尔基蛋白 73 联合检测在肝脏疾病诊断中的价值[J].检验医学与临床,2018,15(13):1889-1891.
- [12] 王晓燕.联合检测血清 GP73、AFP 及 AFP-L3 在原发性肝癌中的诊断价值[J].标记免疫分析与临床,2017,24(1):64-66.
- [13] 刘蕾,赵鹏,邢雪梅,等.乙型肝炎后肝硬化患者血清 AFP-L3、GP-73、CEA 与 HBV-DNA 载量的关系及在肝硬化分级诊断中的价值[J].检验医学与临床,2018,15(3):320-322.
- [14] 程婉秋,管世鹤,张浩,等.血清 AFP 对慢性乙型肝炎肝纤维化程度的预测价值[J].临床肝胆病杂志,2018,34(5):1015-1019.