

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.05.018

腹部超声联合血清甲胎蛋白、高尔基体蛋白 73、 γ -谷氨酰转肽酶 / 血小板比值对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的诊断价值研究 *

王 蓓 周 娜 牟 洋 马媛媛 许雅婷

(新疆维吾尔自治区中医医院超声科 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的:探讨腹部超声联合血清甲胎蛋白(AFP)、高尔基体蛋白 73(GP73)、 γ -谷氨酰转肽酶 / 血小板比值(GPR)对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的诊断价值。**方法:**选择新疆维吾尔自治区中医医院 2020 年 3 月~2022 年 2 月期间收治的慢性乙型肝炎患者 148 例,根据肝脏活检病理诊断结果分为无肝纤维化组 39 例、轻度肝纤维化组 33 例、中度肝纤维化组 51 例、重度肝纤维化组 25 例。比较各组患者入院后腹部超声检查结果及血清 AFP、GP73、GPR,应用受试者工作特征(ROC)曲线分析腹部超声联合 AFP、GP73、GPR 对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的诊断价值。**结果:**随着肝纤维化程度地增加,患者肝脏轮廓逐渐不清晰、表面不光滑、肝脏回声逐渐增粗增强、有结节感、肝内胆管走行逐渐模糊,脂肪肝和腹水比例逐渐增加,脾脏厚度、脾脏长度、门静脉内径、脾静脉内径逐渐增加,经单因素方差分析显示各组超声指标比较差异有统计学意义($P<0.05$)。腹部超声对慢性乙型肝炎患者肝纤维化诊断的灵敏度为 79.82%、特异度为 76.92%、准确度为 79.05%。随着肝纤维化程度的增加,患者血清 AFP、GP73 及 GPR 逐渐增加,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 AFP、GP73、GPR 对慢性乙型肝炎患者肝纤维化诊断具有较高的曲线下面积(AUC),分别为 0.701、0.664、0.779,腹部超声联合血清 AFP、GP73、GPR 对慢性乙型肝炎患者肝纤维化诊断的 AUC 最高(AUC 为 0.819)。**结论:**慢性乙型肝炎肝纤维化患者血清 AFP、GP73、GPR 升高,腹部超声联合血清 AFP、GP73、GPR 对慢性乙型肝炎患者肝纤维化具有较高的诊断价值。

关键词:慢性乙型肝炎;肝纤维化;腹部超声;甲胎蛋白;高尔基体蛋白 73; γ -谷氨酰转肽酶 / 血小板比值;诊断价值

中图分类号:R575.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)05-892-06

Diagnostic Value Study of Abdominal Ultrasound Combined with Serum Alpha Fetoprotein, Golgi Protein 73, γ - Glutamyl Transpeptidase/Platelet Ratio in Patients with Chronic Hepatitis B Liver Fibrosis*

WANG Bei, ZHOU Na, MOU Yang, MA Yuan-yuan, XU Ya-ting

(Department of Ultrasonography, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine,
Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the diagnostic value of abdominal ultrasound combined with serum alpha fetoprotein (AFP), Golgi protein 73 (GP73), γ - glutamyl transpeptidase/platelet ratio (GPR) in patients with chronic hepatitis B liver fibrosis. **Methods:** A total of 148 patients with chronic hepatitis B who were admitted to Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine from March 2020 to February 2022 were selected, and they were divided into non-liver fibrosis group with 39 cases, mild liver fibrosis group with 33 cases, moderate liver fibrosis group with 51 cases and severe liver fibrosis group with 25 cases according to the pathological diagnosis of liver biopsy. The results of abdominal ultrasound examination and serum AFP, GP73 and GPR were compared between the groups after admission. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of abdominal ultrasound combined with AFP, GP73 and GPR in patients with chronic hepatitis B liver fibrosis. **Results:** With the increase of the degree of liver fibrosis, the contour of the liver was gradually unclear, the surface was not smooth, the echo of the liver was gradually thickened and enhanced, there was a sense of nodulation, the shape of the intrahepatic bile duct was gradually blurred, the proportion of fatty liver and ascitic fluid was gradually increased, the thickness of spleen, the length of spleen, the inner diameter of portal vein and the inner diameter of splenic vein were gradually increased. One-way analysis of variance showed that there were significant differences in ultrasound indicators among groups($P<0.05$). The sensitivity of abdominal ultrasound in the diagnosis of patients with chronic hepatitis B liver fibrosis was 79.82%, the specificity was 76.92%, the accuracy was 79.05%. With the increase of the degree of liver fibrosis, serum AFP, GP73 and GPR increased gradually, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that serum AFP, GP73 and GPR had higher area under curve (AUC) for the diagnosis of patients with chronic hepatitis B, which were 0.701,

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2016D01C133)

作者简介:王蓓(1980-),女,硕士,副主任医师,研究方向:腹部及小器官超声诊断,E-mail: wangbei090123@163.com

(收稿日期:2022-06-24 接受日期:2022-07-20)

0.664 and 0.779, respectively. The AUC of abdominal ultrasound combined with serum AFP, GP73 and GPR for the diagnosis of patients with chronic hepatitis B liver fibrosis was the highest (AUC was 0.819). **Conclusion:** Serum AFP, GP73 and GPR are increased in patients with chronic hepatitis B liver fibrosis. Abdominal ultrasound combined with serum AFP, GP73 and GPR has high diagnostic value for patients with chronic hepatitis B liver fibrosis.

Key words: Chronic hepatitis B; Liver fibrosis; Abdominal ultrasound; Alpha fetoprotein; Golgi protein 73; γ -glutamyl transpeptidase/platelet ratio; Diagnostic value

Chinese Library Classification(CLC): R575.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)05-892-06

前言

肝纤维化是慢性乙型肝炎的常见病理变化,也是慢性乙型肝炎转化成肝硬化的过渡性病理阶段^[1]。目前研究认为,肝纤维化在早期阶段具有可逆性,若在肝纤维化早期给予有效治疗可能逆转肝纤维化病变过程,从而阻断肝硬化的病理过程^[2]。因此,早期诊断肝纤维化并给予及时治疗是阻止慢性乙型肝炎转变为肝硬化的关键。肝穿刺活检是目前诊断肝纤维化的“金标准”^[3],但肝穿刺活检是一种有创性检查,具有一定风险,限制了其临床应用范围。计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)影像学检查方法能够显示肝脏的影像学特征,可对肝纤维化进行诊断,但检查成本较高。腹部超声具有操作简单、无创、成本较低等优点,是肝脏疾病筛查的重要方法,但对于肝纤维化早期诊断的特异度和准确度不高^[4]。近年来,血清学检查具有经济方便、操作简单、可反复采集血液、动态观察等优点,已经成为临床诊断的重要方法。甲胎蛋白(AFP)是常用的肿瘤标志物,对肝癌具有较高的敏感性和特异性^[5]。近年来研究发现 AFP 可以评价肝细胞的再生能力,与肝纤维化的发生和发展可能有密切关系^[6]。高尔基体蛋白 73(GP73)是一种存在于高尔基体中的跨膜蛋白,生理情况下肝脏中较少表达,当肝脏受到创伤时可以表达 GP73,其水平可以反映肝脏损伤情况^[7]。有报道显示,GP73 与慢性乙型肝炎病情严重程度和肝纤维化程度密切相关,对肝纤维化有一定的诊断价值^[8]。Calvopina DA 等^[9]人的研究指出 γ -谷氨酰转肽酶/血小板比值(GPR)是有效反映肝脏纤维化程度的指标之一。本研究拟探讨腹部超声联合血清 AFP、GP73、GPR 对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择新疆维吾尔自治区中医医院 2020 年 3 月~2022 年 2 月期间收治的慢性乙型肝炎患者 148 例,纳入标准:(1)所有患者符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》^[10]诊断标准;(2)患者年龄 ≥ 18 岁;(3)患者乙型肝炎病毒(HBV)表面抗原(HBsAg)阳性,HBV 感染超过 6 个月;(4)患者均接受肝穿刺活检,无穿刺禁忌症;(5)患者临床资料完整;(6)患者及家属对本研究知情同意。排除标准:(1)合并其他类型肝炎病毒感染;(2)合并酒精性肝病、胆汁淤积性肝病、自身免疫性肝病;(3)血液系统疾病、创伤等;(4)妊娠、哺乳期妇女;(5)近 3 个月内接受过抗病毒治疗和抗肝纤维化治疗者。根据肝脏活检病理诊断结果分为无肝纤维化组 39 例、轻度肝纤维化组 33 例、中度肝

纤维化组 51 例、重度肝纤维化组 25 例。无肝纤维化组:男性 22 例、女性 17 例,年龄 28~69 岁,平均 (53.68 ± 6.83) 岁,体质指数(BMI) $18 \sim 26 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI $(22.37 \pm 1.34) \text{ kg/m}^2$;病程 2~14 年,平均病程 (8.36 ± 2.18) 年;轻度肝纤维化组:男性 18 例、女性 15 例,年龄 26~70 岁,平均 (53.21 ± 6.77) 岁,BMI 为 $18 \sim 27 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI $(22.89 \pm 1.31) \text{ kg/m}^2$;病程 2~15 年,平均病程 (8.78 ± 2.22) 年;中度肝纤维化组:男性 29 例、女性 22 例,年龄 26~68 岁,平均 (54.11 ± 7.01) 岁,BMI 为 $19 \sim 27 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI $(22.67 \pm 1.39) \text{ kg/m}^2$;病程 3~15 年,平均病程 (8.39 ± 2.19) 年;重度肝纤维化组:男性 14 例、女性 11 例,年龄 27~65 岁,平均 (53.11 ± 6.11) 岁,BMI 为 $19 \sim 26 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI $(22.41 \pm 1.30) \text{ kg/m}^2$;病程 4~15 年,平均病程 (8.38 ± 2.15) 年。四组一般资料比较无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。本研究已通过新疆维吾尔自治区中医医院伦理委员会批准。

1.2 肝纤维化的诊断标准

所有患者进行肝穿刺组织活检,穿刺在超声下进行,穿刺点选择右腋中线或前侧至第 7 至第 9 肋间隙,穿刺点远离膈肌和段囊,穿刺针进入肝脏后快速拔出,甲醛固定,常规石蜡包埋后制成切片进行 HE 和 Masson 染色,由两位高年资病理科医生进行阅片,根据《肝纤维化诊断及疗效评估共识》^[11]对切片进行分期:S0:无肝纤维化;S1:肝脏局部窦周和小叶纤维化;汇管区扩大;S2:肝脏形成少量的纤维间隔,汇管区出现纤维化;S3:肝小叶结构紊乱,并形成大量的纤维间隔;S4:早期肝硬化。其中 S1 为轻度肝纤维化;S2、S3 为中度肝纤维化;S4 为重度肝纤维化。

1.3 方法

1.3.1 腹部超声检查 应用日本东芝彩超 Nemio MX 超声诊断仪对患者进行腹部超声检查,探头为配套的 C5-2 探头,频率 2~5Hz。受试者取左侧卧位,抬高右侧上肢,检查并记录肝脏的大小、形态、结构、轮廓及各个切面的肝实质回声,肝脏表面背膜的光滑程度,肝内管系走行情况,是否存在脂肪肝和腹水等,当图像不清晰时可以改变患者体位,检查脾脏大小、形态、血管走行等。

1.3.2 血清 AFP、GP73、GPR 检测 患者入院次日采集血液标本,于清晨采集空腹肘静脉血 4 mL,两个试管分装,其中一个试管静置 10 min 后经 3500 r/min 离心 10 min,离心半径 12 cm 分离血清。应用电化学发光法检测血清 AFP 水平,仪器为德国罗氏 cobas E601 全自动电化学发光分析仪,试剂为罗氏公司生产的配套试剂。应用酶联免疫吸附试验法检测血清 GP73 水平,试剂盒购自北京贝尔生物工程股份有限公司,严格按照试剂盒操作说明进行。另一个试管应用深圳迈瑞生物医疗电子股

份有限公司生产的 BC-5300 全自动血液细胞分析仪测定血常规,应用美国西门子 ADVIA2400 全自动生化分析仪测定 γ -谷氨酰转肽酶、谷草转氨酶(AST),并计算 $GPR=(\gamma\text{-谷氨酰转肽酶}/\text{正常参考值上限})/\text{血小板计数}(\times 10^9/L)\times 100^{[12]}$ 。

1.4 统计学方法

采用 SPSS24.0 软件进行统计学分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,多组数据采用单因素方差分析,两组数据比较采用 t 检验。计数资料以例或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验。应用受试者工作特征(ROC)曲线评价腹部超声联合 AFP、GP73、GPR 对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组超声检查结果比较

随着肝纤维化程度地增加,患者肝脏轮廓逐渐不清晰、表面不光滑、肝脏回声逐渐增粗增强、有结节感、肝内胆管走形逐渐模糊,脂肪肝和腹水比例逐渐增加,经单因素方差分析显示各组超声指标比较有统计学意义($P<0.05$)。重度肝纤维组呈现肝脏轮廓不光滑呈驼峰状、肝脏回声结节感、肝内管系走形模糊、重度脂肪肝和腹水等,见表 1。随着肝纤维化程度地增加,脾脏厚度、脾脏长度、门静脉内径、脾静脉内径逐渐增加,经单因素方差分析显示各组超声指标比较差异有统计学意义($P<0.05$),各组肝左叶厚度、肝右叶厚度比较无统计学意义($P>0.05$)。各组脾脏厚度、脾脏长度、门静脉内径、脾静脉内径两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 各组超声检查结果定性指标比较 [n(%)]

Table 1 Comparison of qualitative indicators of ultrasound examination results in each group [n(%)]

Indicators	Severe liver fibrosis group (n=25)	Moderate liver fibrosis group (n=51)	Mild liver fibrosis group (n=33)	Non-liver fibrosis group (n=39)	χ^2	P
Contour of the liver					102.561	0.000
Clear	0(0.00)	4(7.84)	4(12.12)	28(71.79)		
Unclear, surface smooth	3(12.00)	18(35.29)	20(60.61)	11(28.21)		
Not smooth and hump-shaped	22(88.00)	29(56.86)	9(27.27)	0(0.00)		
Echo of the liver					156.813	0.000
Even	0(0.00)	7(13.73)	8(24.24)	36(92.31)		
Fineness enhancement	3(12.00)	27(52.94)	20(60.61)	3(7.69)		
Thickened and enhanced	7(28.00)	10(19.61)	5(15.15)	0(0.00)		
Nodulation	15(60.00)	7(13.73)	0(0.00)	0(0.00)		
Shape of the intrahepatic bile duct					118.924	0.000
Clear	0(0.00)	5(9.80)	14(42.42)	36(92.31)		
Not good	2(8.00)	21(41.18)	18(54.55)	3(7.69)		
Blurred	23(92.00)	25(49.02)	1(3.03)	0(0.00)		
Fatty liver					141.725	0.000
No	0(0.00)	0(0.00)	2(6.06)	11(28.21)		
Mild	5(20.00)	29(56.86)	22(66.67)	28(71.79)		
Moderate	5(20.00)	20(39.22)	9(27.27)	0(0.00)		
Severe	15(60.00)	2(3.92)	0(0.00)	0(0.00)		
Asastic fluid	4(16.00)	1(1.96)	0(0.00)	0(0.00)	8.623	0.014

2.2 腹部超声对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值

以肝脏活检病理诊断结果为"金标准",腹部超声对慢性乙型肝炎患者肝纤维化诊断的灵敏度为 79.82%(87/109)、特异度为 76.92%(30/39)、准确度为 79.05%(117/148)。

2.3 各组血清 AFP、GP73 及 GPR 比较

随着肝纤维化程度地增加,患者血清 AFP、GP73 及 GPR 水平逐渐增加,经单因素方差分析显示各组指标比较差异有统计学意义($P<0.05$),重度肝纤维化组血清 AFP、GP73 及 GPR

显著高于中度肝纤维化组、轻度肝纤维化组和无肝纤维化组 ($P<0.05$); 中度肝纤维化组血清 AFP、GP73 及 GPR 显著高于 轻度肝纤维化组和无肝纤维化组 ($P<0.05$); 轻度肝纤维化组血清 AFP、GP73 及 GPR 显著高于无肝纤维化组 ($P<0.05$), 见表3。

表 2 各组超声检查结果定量指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of quantitative indicators of ultrasonic examination results in each group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Thickness of liver left lobe (cm)	Thickness of liver right lobe (cm)	Thickness of spleen(cm)	Length of spleen (cm)	Inner diameter of portal vein(mm)	Inner diameter of splenic vein (mm)
Severe liver fibrosis group	25	6.43 $\pm$ 0.67	11.95 $\pm$ 1.03	5.94 $\pm$ 0.67 ^{*△}	11.63 $\pm$ 1.39 ^{*△}	15.18 $\pm$ 1.21 ^{*△}	6.45 $\pm$ 0.71 ^{*△}
Moderate liver fibrosis group	51	6.40 $\pm$ 0.72	11.91 $\pm$ 1.11	5.11 $\pm$ 0.61 ^{*#}	10.84 $\pm$ 1.17 ^{*#}	14.04 $\pm$ 1.17 ^{*#}	5.97 $\pm$ 0.66 ^{*#}
Mild liver fibrosis group	33	6.39 $\pm$ 0.61	11.88 $\pm$ 1.05	4.13 $\pm$ 0.53 [*]	9.82 $\pm$ 0.98 [*]	12.45 $\pm$ 1.13 [*]	5.36 $\pm$ 0.60 [*]
Non-liver fibrosis group	39	6.39 $\pm$ 0.65	11.86 $\pm$ 0.98	3.42 $\pm$ 0.49	8.11 $\pm$ 0.91	9.16 $\pm$ 0.95	4.91 $\pm$ 0.47
F		0.096	1.061	10.937	31.162	34.825	15.526
P		0.971	0.781	0.009	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the non-liver fibrosis group, ^{*} $P<0.05$. Compared with mild liver fibrosis group, [#] $P<0.05$. Compared with moderate liver fibrosis group, [△] $P<0.05$.

表 3 各组血清 AFP、GP73 及 GPR 比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of serum AFP, GP73 and GPR in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	AFP (ng/mL)	GP73 (ng/mL)	GPR
Severe liver fibrosis group	25	7.97 $\pm$ 1.78 ^{*△}	52.71 $\pm$ 11.72 ^{*△}	1.52 $\pm$ 0.38 ^{*△}
Moderate liver fibrosis group	51	5.17 $\pm$ 1.09 ^{*#}	40.15 $\pm$ 8.90 ^{*#}	1.18 $\pm$ 0.25 ^{*#}
Mild liver fibrosis group	33	3.81 $\pm$ 0.71 [*]	32.56 $\pm$ 7.56 [*]	0.71 $\pm$ 0.16 [*]
Non-liver fibrosis group	39	2.17 $\pm$ 0.67	20.25 $\pm$ 5.45	0.29 $\pm$ 0.05
F		22.641	69.253	13.317
P		0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the non-liver fibrosis group, ^{*} $P<0.05$. Compared with mild liver fibrosis group, [#] $P<0.05$. Compared with moderate liver fibrosis group, [△] $P<0.05$.

2.4 腹部超声联合血清 AFP、GP73、GPR 对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的诊断价值

以肝纤维化患者 109 例为阳性样本, 以无肝纤维化患者 39 例为阴性样本, 血清 AFP、GP73、GPR 联合腹部超声结果进

行 ROC 曲线分析, 结果显示, 血清 AFP、GP73、GPR 对慢性乙型肝炎肝纤维化诊断具有较高的曲线下面积(AUC), 其中腹部超声联合血清 AFP、GP73、GPR 对慢性乙型肝炎肝纤维化诊断的 AUC 最高, 见图 1 和表 4。

表 4 腹部超声联合血清 AFP、GP73、GPR 对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的诊断效能

Table 4 Diagnostic efficacy of abdominal ultrasound combined with serum AFP, GP73 and GPR for patients with chronic hepatitis B liver fibrosis

Indicators	Optimal cut-off value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index	AUC(95%CI)
AFP	2.61 ng/mL	73.36	72.82	0.462	0.701(0.648~0.763)
GP73	25.25 ng/mL	63.82	68.32	0.321	0.664(0.605~0.713)
GPR	0.39	78.98	79.16	0.581	0.779(0.724~0.821)
Ultrasound+AFP+GP73+GPR	-	83.88	81.87	0.658	0.819(0.768~0.882)

3 讨论

我国是 HBV 高度感染的国家, 报道显示目前我国有 HBV 携带者约为 7000 万人^[13]。慢性乙型肝炎是由 HBV 感染引起的

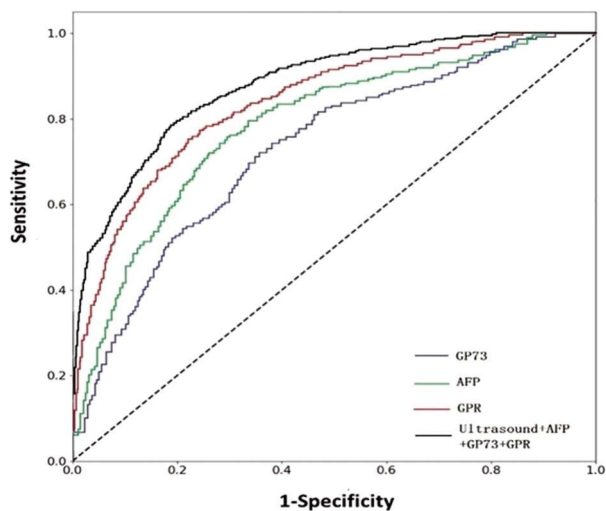


图1 腹部超声联合血清 AFP、GP73、GPR 对慢性乙型肝炎患者肝纤维化诊断的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of abdominal ultrasound combined with serum AFP, GP73 and GPR for diagnosis of patients with chronic hepatitis B liver fibrosis

传染病,属于进展性传染病,患者病情呈慢性进展,随着疾病的进展,患者可发生肝纤维化,甚至出现肝硬化、肝衰竭,影响患者预后^[14]。研究表明,慢性乙型肝炎肝纤维化是在 HBV 长期、反复作用下,导致肝脏弥漫性损伤,单核细胞、巨噬细胞激活并聚集,并导致库普细胞、肝星形胶质细胞激活,胶原纤维生成并沉积到肝脏中,引起肝纤维化^[15]。研究表明,早期肝纤维化是一种可逆性的病理过程,在疾病早期给予干预可以逆转肝纤维进程^[16]。因此,对慢性乙型肝炎肝纤维化早期进行诊断对于制定合理的治疗方案,改善患者预后具有重要的意义。

腹部超声是以超声波回声为原理,通过收集超声波在机体不同组织中反射、衰减、绕射的信号,对机体各组织的形态、结构、内部管道走形等进行诊断,是临床诊断的重要方法^[17,18]。已有研究报道,腹部超声可以对肝纤维化、肝硬化进行辅助诊断^[19,20],本研究中对慢性乙型肝炎患者进行腹部超声检查发现,当患者发生肝纤维化时可以表现为肝脏轮廓不清晰、表面不光滑、结节感、肝脏回声增粗增强、肝内胆管走形模糊,脂肪肝,甚至腹水等,随肝纤维化程度地增加,脾脏厚度、脾脏长度、门静脉内径、脾静脉内径逐渐增加。腹部超声对慢性乙型肝炎肝纤维化诊断的灵敏度为 79.82%、特异度为 76.92%、准确度为 79.05%,提示仅通过腹部超声对慢性乙型肝炎肝纤维化诊断的灵敏度、特异度和准确度仍不高。分析原因主要是肝脏的组织结构复杂,肝纤维化实质上是一个持续的、慢性的病变过程,在疾病早期肝脏大体形态结构变化并不明显,导致影像学表现也不明显,仅通过超声诊断不能完全反映患者肝脏的病变情况^[21]。

近年来,血清学检测已经成为临床检验的重要方法,应用腹部超声联合血清学检查诊断肝纤维化成为当前研究的热点。AFP 是白蛋白家族的重要成员之一,成年人血清 AFP 与肝细胞的损伤和修复有关,AFP 已经被作为肿瘤标志物用于肝癌的诊断中^[22]。近年来研究表明,AFP 不仅可以反映肝脏的恶性病变,在肝细胞受损、再生及纤维修复中也可以导致机体血清 AFP 水平升高^[23]。GP73 是一种存在于人高尔基体中的跨膜蛋

白,其编码基因位于染色体 9q21.23^[24]。正常肝组织中很少表达 GP73,当出现肝脏损伤时肝细胞可以表达 GP73^[25,26]。基础研究表明,肝星形胶质细胞是 GP73 的主要效应细胞,GP73 可以通过激活肝星形胶质细胞引起细胞外基质沉积,进而引起肝纤维化^[27]。 γ -谷氨酰转肽酶是一种广泛分布于机体组织中的酶,但人血清中 γ -谷氨酰转肽酶主要来源于肝脏, γ -谷氨酰转肽酶主要用于肝胆疾病的诊断^[28]。血小板是血液中的有形成分,当肝脏出现损伤,特别是慢性活动性肝炎时会影响血小板的生成,导致血液中血小板计数降低^[29]。GPR 是近年来基于 γ -谷氨酰转肽酶、血小板计数而建立的新的评价肝纤维化的指标,可以反映肝脏纤维化程度^[30]。本研究通过比较发现,随着肝纤维化程度地增加,患者血清 AFP、GP73 及 GPR 水平逐渐增加,表明血清 AFP、GP73 及 GPR 与慢性乙型肝炎肝纤维化有关,并可以在一定程度上反映肝脏纤维化程度。分析其原因主要与以下几方面有关:(1)慢性乙型肝炎会导致肝细胞变性坏死,在肝细胞再生过程中血清 AFP 水平升高,而当发生肝纤维化时,肝细胞变性坏死、再生及纤维修复反复进行,导致血清 AFP 进一步升高^[31];(2)GP73 可以激活肝星形胶质细胞引起细胞外基质沉积,进而引起肝纤维化^[32];(3) γ -谷氨酰转肽酶可以反映肝脏纤维化的程度,而当发生肝脏纤维化后血小板水平也会降低,当肝脏发生纤维化时可以导致 GPR 升高^[33]。

进一步分析发现,血清 AFP、GP73、GPR 对慢性乙型肝炎肝纤维化诊断具有一定价值,其中腹部超声联合血清 AFP、GP73、GPR 对慢性乙型肝炎肝纤维化诊断的 AUC 最高,提示临床上可以开展腹部超声联合血清 AFP、GP73、GPR 对慢性乙型肝炎患者进行定期的检查,以便早期发现肝纤维化并给予及时有效的治疗,提高患者的预后。

综上所述,慢性乙型肝炎肝纤维化患者血清 AFP、GP73、GPR 水平升高,腹部超声联合血清 AFP、GP73、GPR 对慢性乙型肝炎患者肝纤维化具有较高的诊断价值,其敏感度、特异度和准确度高于单独腹部超声诊断或血清 AFP、GP73、GPR 单独诊断,对于指导临床治疗具有一定价值。值得注意的是本研究仍存在病例数较少的不足,因此腹部超声联合 AFP、GP73、GPR 对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值需要今后更大样本量的研究证实。

参考文献(References)

- [1] Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives[J]. Cells, 2020, 9(4): 875
- [2] Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(3): 151-166
- [3] 周保全,曹亚伟,丁艳玲,等. 彩超引导下肝穿刺活检诊断慢性乙型肝炎肝纤维化程度[J]. 局解手术学杂志, 2018, 27(11): 835-838
- [4] 马世河,刘文艳,陈冲,等. 血清 GP73 水平联合腹部超声检查对慢性乙型肝炎肝纤维化程度的评估价值 [J]. 山东医药, 2022, 62(1): 25-29
- [5] Zheng Y, Zhu M, Li M. Effects of alpha-fetoprotein on the occurrence and progression of hepatocellular carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(10): 2439-2446
- [6] Gamil M, Alboraie M, El-Sayed M, et al. Novel scores combining AFP with non-invasive markers for prediction of liver fibrosis in chronic

- hepatitis C patients[J]. J Med Virol, 2018, 90(6): 1080-1086
- [7] Wei M, Xu Z, Pan X, et al. Serum GP73 - An Additional Biochemical Marker for Liver Inflammation in Chronic HBV Infected Patients with Normal or Slightly Raised ALT[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1170
- [8] 李佳娜, 郑瑞琦, 李娜, 等. 高尔基体蛋白 73 的生物学特征及在肝纤维化和肝硬化中的诊断价值 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(6): 1361-1364
- [9] Calvopina DA, Lewindon PJ, Ramm LE, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio as a biomarker of liver disease and hepatic fibrosis severity in paediatric Cystic Fibrosis[J]. J Cyst Fibros, 2022, 21(2): 236-242
- [10] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(3): 389-400
- [11] 中华肝脏病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(5): 327-328
- [12] 陈晓玲, 宋倩. 剪切波弹性成像和 γ -谷氨酰转肽酶/血小板比用于诊断慢性乙型肝炎患者肝纤维化 [J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(10): 1499-1503
- [13] Liu J, Liang W, Jing W, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China [J]. Bull World Health Organ, 2019, 97(3): 230-238
- [14] Tang LSY, Covert E, Wilson E, et al. Chronic Hepatitis B Infection: A Review[J]. JAMA, 2018, 319(17): 1802-1813
- [15] Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story[J]. Gut, 2015, 64(5): 830-841
- [16] Zehra M, Curry JC, Pillai SS, et al. Elucidating Potential Profibrotic Mechanisms of Emerging Biomarkers for Early Prognosis of Hepatic Fibrosis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4737
- [17] Nagy G, Neag MA, Gordan M, et al. Ultrasound Image Computerized Analysis for Non-invasive Quantitative Evaluation of Hepatic Fibrosis [J]. Turk J Gastroenterol, 2021, 32(10): 888-895
- [18] 刘萍萍, 田晓先, 黎新艳, 等. 腹部超声检查对新生儿坏死性小肠结肠炎的临床应用价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(21): 4104-4107
- [19] 师秀雪, 滑少华, 陈菲. 腹部超声联合血清巨噬细胞集落刺激因子水平检测对慢性乙型肝炎肝纤维化程度的诊断价值[J]. 郑州大学学报(医学版), 2021, 56(3): 426-431
- [20] Worland T, Harrison B, Delmenico L, et al. Hepatocellular Carcinoma Screening Utilising Serum Alpha-Fetoprotein Measurement and Abdominal Ultrasound Is More Effective than Ultrasound Alone in Patients with Non-viral Cirrhosis [J]. J Gastrointest Cancer, 2018, 49(4): 476-480
- [21] 刘兴利, 芮茂萍, 周尚彪, 等. 影像学无创评估肝纤维化研究进展 [J]. 中国介入影像与治疗学, 2022, 19(5): 310-313
- [22] 刘美伟, 高楠, 黄蕾, 等. LncRNA-HEIH、GP73、AFP 在原发性肝癌中的表达及与临床病理特征的关系[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(11): 1510-1513
- [23] 杨兰勤, 张铭光, 何谦, 等. 肝硬化合并门静脉高压介入治疗前后血清 PA、CHE、AFP 水平变化及临床意义 [J]. 西部医学, 2020, 32(12): 1763-1767
- [24] Ke MY, Wu XN, Zhang Y, et al. Serum GP73 predicts posthepatectomy outcomes in patients with hepatocellular carcinoma [J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 140
- [25] Yao M, Wang L, Leung PSC, et al. The Clinical Significance of GP73 in Immunologically Mediated Chronic Liver Diseases: Experimental Data and Literature Review [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2018, 54(2): 282-294
- [26] Li Y, Yang Y, Li Y, et al. Use of GP73 in the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis and the staging of hepatic fibrosis [J]. J Int Med Res, 2021, 49(11): 3000605211055378
- [27] 马玲玉, 甄一宁, 罗云萍, 等. gp73 在小鼠肝纤维化肝组织中的表达及机制[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(6): 771-776
- [28] Ozcelik F. Prognostic value of gamma-glutamyl transpeptidase in liver cirrhosis and hepatocellular cancer regardless of other parameters[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2021, 45(5): 101708
- [29] Mussbacher M, Brunnthaler L, Panhuber A, et al. Till Death Do Us Part-The Multifaceted Role of Platelets in Liver Diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 3113
- [30] Liu DP, Lu W, Zhang ZQ, et al. Comparative evaluation of GPR versus APRI and FIB-4 in predicting different levels of liver fibrosis of chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(5): 581-589
- [31] 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
- [32] 郑建建, 钱琼信, 王斯璐, 等. 慢性乙型肝炎患者血清 GP73 与肝纤维化的相关性[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(2): 247-248, 251
- [33] Sellers ZM. Barrier to using APRI and GPR as identifiers of cystic fibrosis liver disease[J]. J Cyst Fibros, 2021, 20(3): 551