

肝脏弹性成像联合高尔基体蛋白 73 评估 肝脏纤维化程度的应用价值

孙建新 汪艾曼*

(国药北方医院 包头 010030)

【摘要】目的：分析探讨肝脏弹性成像联合高尔基体蛋白 73 (Golgi Protein 73) 评估肝脏纤维化程度的应用价值。方法：以 2021 年 12 月至 2022 年 12 月期间至我院就诊的慢性肝病患者 100 例为研究对象，以疾病检查结果为分组依据，将入选者分成轻度组 (33 例)，中度组 (33 例) 及重度组 (34 例)，通过研究非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 和慢性肝炎 (chronic hepatitis) 的弹性成像杨氏模量值以及血清高尔基体蛋白 73 (GP73) 的表达进行评估肝脏纤维化程度。结果：组间血清总胆固醇 (Total Cholesterol, TC)，白蛋白 (Albumin, ALB)，胆碱酯酶 (Cholinesterase, CHE) 水平对比，轻度组水平高于中度及重度组 ($P < 0.05$)，中度组患者的 TC、ALB、CHE 水平高于重度组 ($P < 0.05$)；重度组患者血清天冬氨酸氨基转移酶 (Aspartate Aminotransferase, AST)，丙氨酸氨基转移酶 (Alanine Aminotransferase, ALT)，碱性磷酸酶 (Alkaline Phosphatase, ALP) 水平高于轻度组和中度组 ($P < 0.05$)；中度组患者血清 AST、ALT、ALP 水平高于轻度组 ($P < 0.05$)。讨论：血清 GP73 水平和 LSM 值与肝硬化或肝纤维化的严重程度为正相关关系，可作为临床上预测肝硬化或肝纤维损伤的新方法。

【关键词】肝脏弹性成像；高尔基体蛋白 73；肝脏纤维化

The application value of liver elastography combined with Golgi protein 73 to evaluate the degree of liver fibrosis

Jianxin Sun Aiman Wang*

(Sinopharm North Hospital Baotou, Inner Mongolia, 010030)

[Abstract] Objective: To analyze the application value of liver elastography combined with Golgi Protein 73 in evaluating the degree of liver fibrosis. How: A total of 100 patients with chronic liver disease who came to our hospital from December 2021 to December 2022 were selected as the study objects. Based on the disease examination results, the enrolled patients were divided into mild group (33 cases), moderate group (33 cases) and severe group (34 cases). The degree of liver fibrosis was assessed by elastography of Young's modulus and expression of serum Golgi protein 73 (GP73) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and chronic hepatitis. Result: The serum levels of Total Cholesterol (TC), Albumin (ALB) and Cholinesterase (CHE) in mild group were higher than those in moderate and severe groups ($P < 0.05$). The levels of TC, ALB and CHE in moderate group were higher than those in severe group ($P < 0.05$). Alkaline Phosphatase (AST), Aspartate Aminotransferase (AST), Alanine Aminotransferase (ALT), and alkaline phosphatase (AST) in the severe group. The level of ALP was higher than that in mild and moderate groups ($P < 0.05$). Serum AST, ALT and ALP levels in moderate group were higher than those in mild group ($P < 0.05$). Discussion: Serum GP73 level and LSM value are positively correlated with the severity of cirrhosis or liver fibrosis, and can be used as a new method to predict cirrhosis or liver fiber injury in clinical practice.

[Key words] Liver elastography; Golgi protein 73; Hepatic fibrosis

目前多项研究表明^[1]，肝脏瞬时弹性成像技术可以判断肝脏纤维化程度，然而具有相当准确性的可靠血清生物标志物也很重要，高尔基体蛋白 73 作为一种肝脏急性炎症和损伤触发的一种跨膜蛋白，在肝脏慢性疾病病程中可以体现出高表达，能作为肝脏疾病的血清标记物。本项目旨在研究肝脏瞬时弹性成像与高

尔基体蛋白 73 共同对肝脏纤维化程度的评估，为临床治疗提供依据，使得肝脏纤维化得到早诊断、早治疗，及早的逆转肝脏纤维化，避免肝硬化及肝癌的发生。

肝脏纤维化是一种慢性肝疾病，它是由于长期持续的肝损伤和修复过程异常导致肝脏组织逐渐被纤维组织所代替的病理过程，这种过程可能会最终导致肝

硬化,严重影响肝脏功能。肝脏纤维化的发生机制涉及多种因素,最常见的原因是慢性肝炎病毒感染,如乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV),病毒感染引起肝细胞的损伤,触发免疫反应和炎症过程,从而刺激纤维细胞增生和胶原沉积,长期炎症和纤维细胞活动导致肝脏结构紊乱,失去正常功能^[2]。在慢性HBV(乙型病毒)感染的情况下尤其明显,在这种情况下,显著纤维化是抗病毒治疗的一个指标。尽管肝活检仍然是评估疾病严重程度(炎症和纤维化)的金标准,但它的局限性很大程度上是由于该过程的侵袭性。另外准确性、适用性和可行性高的非侵入性方法有助于解决这一问题。目前,最推荐的无创方法是通过瞬时弹性成像(TE)测量肝脏硬度(LSM),这是对患者友好的、对纤维化分期准确性高的方法。然而,TE受到炎症、肥胖、腹水等潜在影响的限制,因此必须建立一种血清生物标志物辨别纤维化的分期,作为TE的补充方法^[3]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以2021年12月至2022年12月期间至我院就诊的慢性肝病患者100例为研究对象,以疾病检查结果为分组依据,将入选者分成轻度组(33例),中度组(33例)及重度组(34例),轻度组内含男16例,女17例,年龄在25~66岁之间,平均年龄为(36.09±3.97)岁;中度组内含男17例,女16例,年龄在25~67岁之间,平均年龄为(36.26±3.09)岁;重度组内含男18例,女16例,年龄在25~68岁之间,平均年龄为(36.43±3.67)岁;三组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

纳入标准:18岁及以上;已被确诊为慢性肝病,包括但不限于乙型或丙型肝炎、脂肪肝、肝硬化等;患者能够理解并同意参与研究,并签署知情同意书;能够遵守研究方案和随访要求;在研究入组前,必须经历一定时间的稳定期,以排除急性肝病暴发。

排除标准:有其他严重的系统性疾病或恶性肿瘤,可能影响研究结果或安全性;曾接受肝脏移植手术;孕妇或哺乳期妇女;曾对研究药物或治疗方案存在严重过敏反应或不良反应;患有严重精神疾病或认知功能障碍,无法提供知情同意;正在参与其他治疗性临床试验;滥用药物或酒精,可能影响研究结果或安全性;对研究中的检查或治疗不符合要求的情况,如无

法遵守定期随访安排。

1.2 仪器设备与试剂

使用飞利浦超声诊断仪EPIQ5两次彩色多普勒超声诊断仪,本次仪器由热景生物, MQ60plus公司提供;荷兰飞利浦;CTK48离心机(湖南湘益离心机公司);DNM-9602G微孔板阅读器(有限公司);试剂盒(北京热景生物技术股份有限公司)。

1.3 方法

(1)生化指标检测:在所有患者入院完成各项检查后,进行生化检查。在早上,从三组患者中抽取5ml空腹静脉血,将其储存在无菌试管中,离心分离血清,取上层血清,应用自动生化分析仪对血液样品中检测生化项目^[4]。

(2)GP73检测:采用ELISA法检测GP73水平;使用DNM-9602G微板分析仪测量630nm和450nm处每个孔的光密度(OD),标准样品分别设置为50ng/ml、120ng/ml、300ng/ml和500ng/ml浓度,作为S1S4标准点,按照工艺要求严格进行操作^[5]。同时,对组间的杨氏模量值KPa进行评价。

1.4 观察指标

对比评价组间血清总胆固醇(Total Cholesterol, TC),白蛋白(Albumin, ALB),胆碱酯酶(Cholinesterase, CHE)水平。血清天冬氨酸氨基转移酶(Aspartate Aminotransferase, AST),丙氨酸氨基转移酶(Alanine Aminotransferase, ALT),碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)。

1.5 统计学方法

应用SPSS 23.0统计软件对本次研究收集得到的数据进行统计与分析,计数资料以n(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验;以 $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间肝功能TC、ALB、CHE水平对比

组间血清TC、ALB、CHE水平对比,轻度组水平显著高于中度及重度组,数据差异有统计学意义($P<0.05$),而中度组患者的TC、ALB、CHE水平显著高于重度组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 组间肝功能AST、ALT、ALP水平对比

在血清生化指标方面,重度组患者的AST、ALT和ALP水平显著高于轻度组和中度组,差异有统计学意义($P<0.05$),中度组患者AST、ALT和ALP水平

表 1 组间肝功能 TC、ALB、CHE 水平对比 ($\bar{x} \pm s$, g/L)

组别	ALB	t	P	TC	t	P	CHE	t	P
轻度组 (33)	36.02 ± 1.29			3.91 ± 1.23			35.03 ± 5.25		
中度组 (33)	35.05 ± 1.82 [#]	10.252	<0.05	3.45 ± 0.98 [#]	10.932	<0.05	21.84 ± 4.29 [#]	7.092	<0.05
重度组 (34)	25.98 ± 2.01*	13.987	<0.05	2.18 ± 0.52*	13.024	<0.05	19.94 ± 2.64*	9.004	<0.05
t	9.784			8.990			6.182		
P	<0.05			<0.05			<0.05		

* 与轻度组对比, <0.05; [#] 与轻度组对比, <0.05

表 2 组间肝功能 AST、ALT、ALP 水平对比 ($\bar{x} \pm s$, U/L)

组别	AST	t	P	ALT	t	P	ALP	t	P
轻度组 (33)	20.02 ± 2.29 [#]	23.102	<0.05	22.91 ± 2.23 [#]	15.994	<0.05	71.24 ± 6.29 [#]	19.042	<0.05
中度组 (33)	40.21 ± 2.73*	14.670	<0.05	32.05 ± 2.98*	13.932	<0.05	101.34 ± 6.29*	17.092	<0.05
重度组 (34)	81.02 ± 3.86			55.18 ± 3.57			189.90 ± 6.54		
t	17.745			12.990			16.332		
P	<0.05			<0.05			<0.05		

* 与重症组对比, <0.05; [#] 与重症组对比, <0.05

显著高于轻度组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

3 讨论

肝脏瞬时弹性成像机制: 肝脏瞬时弹性成像 (Transient Elastography, 简称 TE) 是一种无创性的评估肝脏硬度和纤维化程度的检测方法。它是通过利用超声波技术来测量肝脏组织对机械应力的弹性反应, 从而反映肝脏的组织特性, TE 的机制基于肝脏组织的弹性特性与其健康状况之间的关联。在正常健康的肝脏中, 组织由细胞和网状纤维组成, 具有较高的弹性, 能够有效地应对外部施加的应力, 然而, 当肝脏发生纤维化和硬化时, 组织结构发生改变, 纤维组织的积聚导致肝脏变得更加僵硬^[6]。

根据最新的欧洲肝病学会 (EASL) 指南和英国国立优质卫生和保健研究所 (NICE) 指南, 建议将肝脏瞬时弹性成像 (Liver Stiffness Measurement, LSM) 作为特定慢性乙型肝炎 (CHB) 患者日常监测图的一部分。EASL 指南指出, 虽然对于 CHB 的评估和随访中非侵入性标志物的应用尚需进一步研究, 但对于未行肝组织检查、拟开始治疗的 CHB 患者, 当需要评估肝纤维化程度, 尤其是需要证实或排除肝硬化时, 非侵入性方法, 特别是 LSM, 被认为是非常有用的工具, 这些指南强调了 LSM 作为一种无创性的评估肝脏健康

的方法在特定 CHB 患者群体中的重要性。相较于传统的肝组织检查, LSM 可以避免病人不舒适和并发症的风险, 提供更加便捷和安全的检测方案。特别是对于那些打算开始治疗的患者, LSM 可以提供重要的肝纤维化信息, 帮助医生制定更准确的治疗计划^[7]。

高尔基体蛋白 73: 高尔基体蛋白 73 (Golgi Protein 73, 简称 GP73) 是一种位于高尔基体膜上的糖蛋白, 也称为 Golgi 糖蛋白 Gp73 或基于糖基化的血清蛋白 (Glycoprotein-73), 它最初被发现在肝细胞的高尔基体内, 因此得名^[8]。

本研究结果表明, 在组间血清 TC、ALB 和 CHE 水平的对比中, 轻度组显著高于中度及重度组, 中度组患者的 TC、ALB 和 CHE 水平也显著高于重度组, 同时, 重度组患者的血清 AST、ALT 和 ALP 水平显著高于轻度组和中度组。与此前秦浩^[9]等人的研究结果高度一致。因此可作为临床上预测肝硬化或肝纤维损伤的一种新方法。肝脏弹性成像是一种非侵入性的影像学技术, 用于评估肝脏组织的硬度或弹性, 从而提供关于肝纤维化程度的重要信息, 该技术在临床实践中日益受到重视, 因其高灵敏度和特异性, 成为评估患者肝脏健康状况的重要手段, 肝纤维化是肝病进展的关键过程, 通常与慢性肝病 (如肝硬化) 相关。肝脏弹性成像通过测量肝脏组织对机械波的传播速度, 间接反

映了组织的硬度,在纤维化过程中,肝脏组织的弹性发生变化,从而可通过弹性成像技术进行定量评估,该技术的主要机制涉及利用外部的机械波或超声波激发肝脏组织,然后测量传播波的速度。正常肝脏组织较为柔软,而纤维化程度增加则导致组织变得更加硬化,因此,通过分析传播波的速度,可以推断肝脏组织的弹性,进而反映其纤维化程度。高尔基体蛋白 73 (GP73) 在评估肝脏纤维化程度中发挥着重要作用,其表达水平的升高与肝纤维化呈正相关,使其成为一个潜在的纤维化标志物,GP73 通过影响细胞黏附和迁移过程参与了肝纤维化的发展,调节细胞外基质蛋白以及黏附分子的表达,影响了肝细胞的黏附、迁移和细胞外基质的重建,此外,GP73 在炎症反应中的调节作用对肝纤维化也具有重要影响,通过调控炎症因子的表达和分泌,参与了肝纤维化的炎症调节过程。在肝星状细胞的活化中,GP73 的存在同样发挥了调控作用,进一步影响了肝脏纤维化的进程。

肝脏弹性成像在纤维化程度评估中的价值在于其非侵入性、实时性和准确性。相较于传统的肝活检,弹性成像无需穿刺,降低了患者的不适感和并发症的风险。此外,该技术能够提供整个肝脏的全面评估,为医生制定治疗方案提供了可靠的依据。

尽管本研究初步显示出有意义的结果,但样本量较小,因此结果仍需要通过大样本和高质量的研究进一步加以验证和证实。这将有助于确保研究结论的稳健性和可靠性,为将来在临床实践中更广泛地应用 GP73 和 LSM 提供更充分的科学依据。

参考文献:

[1]YUYC,HOUJL.Recommendationsfortheuseoftransientelastographyinchronicviralhepatitis:introductiontotheAustralianLiverAssociationexpertconsensusin2014M.

JClinHepa-tol, 2015, 31(4):490-494

[2]李颖,黄岩花,陈方红.超声弹性成像联合血清标志物评估慢性乙肝肝纤维化的价值研究[J].中国现代医生,2018,56(1):123-6.

[3]中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J].中华传染病杂志,2015,33(11):641-62.

[4]SekibaK,OtsukaM,OhnoMviruspathogenesis:FreshinsightsintohepatitisBvirusRNA[J].WorldJGastroenterol,2018,24(21):2261-2268.

[5]申文晓,赵永忠,秦韬,等.慢性乙型肝炎和乙型肝炎、肝硬化患者血清高尔基体蛋白 73、Ⅲ型前胶原、IV 型胶原、层粘连蛋白水平及其临床意义[J].广西医学,2019,41(10):1227-1230.

[6]孙晨曦,张旭,刘俊峰,赵彤,刘伟,张敏秀等.肝脏瞬时弹性成像联合血清高尔基糖蛋白 73 诊断肝纤维化和肝硬化的价值研究[J].中国医学装备,2020,17(5):122-125.

[7]张翠,黄才发,范颖超,郭晓敏,柏晓松.血清高尔基体蛋白 73 对非酒精性脂肪肝纤维化的相关性分析[J].ChineseHepatology,2018,23(12):1132-1133.

[8]EuropeanAssociationforStudyofLiver.EASLClinicalpracticeguidelines:managementofhepatitisCvirusinfection.JHepa-tol, 2015, 30(3):453-462.

[9]秦浩,尹华发.瞬时弹性成像联合 APRI 在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的应用价值[J].安徽医学,2015,36(5):552-555.

项目名称:

肝脏弹性成像联合高尔基体蛋白 73 评估肝纤维化程度的应用价值(项目编号:wsjkkj044)。

通信作者:汪艾曼。