

## 血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 检测 在不同肝脏疾病中的应用价值\*

石玉如<sup>1</sup>, 岳莉<sup>1</sup>, 赵长城<sup>1</sup>, 姚余有<sup>2</sup>, 戚应杰<sup>1</sup>

(1. 安徽省立医院感染病院, 合肥 230022; 2. 安徽医科大学, 合肥 230032)

**摘要:**目的 探讨血清壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)在慢性乙型肝炎(CHB)、肝硬化和肝癌患者中的应用价值。方法 收集安徽省立医院感染病院 2016 年 1 月~2017 年 2 月经临床确诊的 96 例患者血清标本,其中 CHB 组 28 例,肝硬化组 44 例,肝癌组 24 例,另收集健康体检标本 15 例,采用酶联免疫吸附实验(ELISA)定量检测血清壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)的浓度;利用双抗体夹心免疫层析法检测高尔基蛋白(GP73);采用化学发光法检测甲胎蛋白(AFP)。结果 CHB 组、肝硬化组、肝癌组、健康体检组之间血清 CHI3L1 差异具有统计学意义( $\chi^2=70.249, P<0.001$ ),其中肝硬化组、肝癌组明显高于健康对照组( $P<0.001$ );各组之间血清 GP73 差异具有统计学意义( $\chi^2=44.963, P<0.001$ ),其中 CHB 组、肝硬化组、肝癌组显著高于健康对照组( $P<0.05$ );各组之间血清 AFP 差异具有统计学意义( $\chi^2=57.606, P<0.001$ ),其中肝癌组高于肝硬化组、CHB 组、健康组( $P<0.001$ )。将 CHB 组与肝硬化组中的 GP73, CHI3L1, AFP 做 ROC 曲线, CHI3L1 的 AUC 为 0.953(95%可信区间:0.902~1.000),敏感度和特异度分别为 88.6%和 92.9%,高于 GP73 和 AFP。将肝硬化组与肝癌组中的 AFP, CHI3L1, GP73 做 ROC 曲线, AFP 的 AUC 为 0.930(95%可信区间:0.871~0.989),敏感度和特异度分别为 75.0%和 97.7%,高于 CHI3L1 与 GP73。对 AFP, GP73, CHI3L1 在 CHB, 肝硬化和肝癌中的相关性进行分析, AFP 与 GP73 呈正相关( $r_s=0.491, P<0.001$ ), AFP 与 CHI3L1 呈正相关( $r_s=0.452, P<0.001$ ), GP73 与 CHI3L1 呈正相关( $r_s=0.554, P<0.001$ )。结论 血清 CHI3L1 在肝硬化中具有很好的诊断效能,优于 GP73 与 AFP,而 AFP 在肝癌中的诊断价值要高于 CHI3L1 与 GP73。

**关键词:**壳多糖酶 3 样蛋白 1; 肝脏疾病; 应用价值

中图分类号:R575;R392.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)06-039-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.06.011

## Clinical Application Value of Chitinase-3-like Protein 1 in Patients with Different Liver Diseases

SHI Yu-ru<sup>1</sup>, YUE Li<sup>1</sup>, ZHAO Chang-cheng<sup>1</sup>, YAO Yu-you<sup>2</sup>, QI Ying-jie<sup>1</sup>

(1. Department of Infectious Diseases Hospital of Anhui Provincial Hospital, Hefei 230022, China; 2. Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

**Abstract:** Objective To explore the clinical value of Chitinase-3-like protein 1(CHI3L1) in patients with chronic hepatitis B (CHB), liver cirrhosis and liver cancer. **Methods** 96 clinically diagnosed patients in Department of Infectious Diseases Hospital of Anhui Provincial Hospital from Jan 2016 to Feb 2017 (28CHB, 44livercirrhosis, 24liver cancer, 15healthy controls) were analyzed. The serum level of CHI3L1 was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The Golgi protein (GP73) was tested by double-antibody sandwich immunochromatographic assay. The Alpha-fetoprotein (AFP) was tested by means of chemical luminescence. **Results** There were significant differences between the groups of chronic hepatitis B (CHB), liver cirrhosis, liver cancer and healthy controls on the CHI3L1 level ( $\chi^2=70.249, P<0.001$ ). The CHI3L1 level of the liver cirrhosis group and the liver cancer group increased significantly compared with that of the healthy controls ( $P<0.001$ ). The GP73 levels of these groups were significantly different ( $\chi^2=44.963, P<0.001$ ). The GP73 levels of the CHB group, the liver cirrhosis group and the liver cancer group all increased significantly compared with that of the healthy controls ( $P<0.05$ ). The AFP levels of these groups were significantly different ( $\chi^2=57.606, P<0.001$ ). The AFP level of the liver cancer group increased significantly compared with that of the CHB group, the liver cirrhosis group and the healthy controls ( $P<0.001$ ). Based on the receiver operating characteristic (ROC) curve of CHI3L1, GP73 and AFP in the CHB group and the liver cirrhosis group, the Area Under roc Curve (AUC) of CHI3L1 was 0.953 (95% CI: 0.902~1.000), the sensitivity was 88.6%, and the specificity was 92.9%, which was higher than GP73 and AFP. Based on the ROC curve of CHI3L1, GP73 and AFP in the liver cirrhosis group and the liver cancer group, the AUC of AFP was 0.930 (95% CI: 0.871~0.989), the sensitivity was 75.0%, and the specificity was 97.7%, which was higher than CHI3L1 and GP73. The correlation between the CHI3L1, GP73 and AFP in CHB, liver cirrhosis and liver cancer groups were analyzed. There was a posi-

\* 作者简介:石玉如(1984—),女,研究生,主管检验技师,研究方向:临床感染性疾病的免疫与分子诊断, E-mail:290797374@qq.com。  
通讯作者:戚应杰,男,副主任技师,研究方向:临床感染性疾病的实验室诊断与研究, E-mail:7yingjie@sina.com。

tive correlation between AFP and GP73 ( $r_s = 0.491, P < 0.001$ ), a positive correlation between AFP and CHI3L1 ( $r_s = 0.452, P < 0.001$ ), a positive correlation between GP73 and CHI3L1 ( $r_s = 0.554, P < 0.001$ ). **Conclusion** CHI3L1 is good at diagnosis of liver cirrhosis, better than GP73 and AFP. And AFP could be more beneficial in patients with liver cancer, better than CHI3L1 and GP73.

**Keyword:** CHI3L1; liver diseases; clinical application value

据《2017年全球肝炎报告》显示,全球有3.25亿人感染慢性乙肝病毒或丙肝病毒。如果病毒未得到有效控制,则会引发慢性肝炎、肝硬化甚至肝癌。因此,对肝脏损伤严重程度的监控显得尤为重要。肝组织活检虽是“金标准”,但有创伤,不适合广泛开展。寻找反映肝损伤严重程度-尤其是肝脏纤维化程度的无创检测技术,一直是国内外学者努力的方向。以往采用高尔基体蛋白-73(golgi protein 73, GP73)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)等指标监测肝纤维化和肝癌,其灵敏度和特异度都不够理想。近些年来随着诊断技术的发展,血清壳多糖酶3样蛋白1(CHI3L1)在肝脏疾病中的鉴别越来越引起研究人员的重视。研究表明,多种细胞可以表达分泌CHI3L1<sup>[1]</sup>, CHI3L1能够参与急慢性炎症及细胞外基质重构等病理过程<sup>[2]</sup>,在临床上有着广泛的应用前景,但有关CHI3L1在CHB、肝硬化、肝癌等疾病的不同阶段水平变化的研究鲜有报道。因此本文对乙肝病毒感染的患者进行血清CHI3L1检测,同时与GP73, AFP指标进行比较,从而探讨CHI3L1在CHB、肝硬化以及肝癌患者中的应用价值。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 收集2016年1月~2017年2月期间在我院住院的HBV感染者血清标本96例,其中CHB组28例,男性20例,女性8例,平均年龄 $43.7 \pm 11.2$ 岁;肝硬化组44例,男性40例,女性4例,平均年龄 $50.1 \pm 12.4$ 岁;肝癌组24例,男性20例,女性4例,平均年龄 $57.5 \pm 11.3$ 岁;健康对照组15例,男性10例,女性5例,平均年龄 $53.6 \pm 10.6$ 岁,所有患者无其他系统性疾病。CHB的诊断参照中华医学会肝病学会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》<sup>[3]</sup>。

**1.2 仪器与试剂** 血清CHI3L1定量检测试剂为杭州普望生物技术公司生产的ELISA试剂盒,酶

标仪采用Wellscan K-3型;血清GP73检测采用北京热景生物技术公司试剂,仪器为北京热景发光仪UPT-3A型;血清AFP采用化学发光法检测,仪器与试剂均由罗氏公司提供。

**1.3 方法** 采集所有CHB、肝硬化、肝癌、健康体检对照组清晨空腹静脉血,3000r/min离心10min,分离血清后进行检测。采用ELISA法定量检测CHI3L1,利用双抗体夹心免疫层析法检测GP73,运用化学发光法定量检测AFP,完全按照仪器和试剂厂家说明书进行。每次检测均使用试剂厂家提供的标准品和质控品,且结果均在控。

**1.4 统计学分析** 采用SPSS23.0软件进行处理,计量资料以四分位间距进行表示,多组间的比较采用Kruskal-Wallis H检验,多组样本间的两两比较采用Nemenyi检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;采用Spearman秩相关分析各试验指标的相关性,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;采用ROC曲线进行不同指标的效能分析。

## 2 结果

**2.1 CHB组、肝硬化组、肝癌组和健康体检组CHI3L1, GP73, AFP水平比较** 见表1。分别对CHB组、肝硬化组、肝癌组、健康体检组的CHI3L1, GP73, AFP的结果进行Kruskal-Wallis H检验并进行两两比较,结果显示各组间CHI3L1差异有统计学意义( $\chi^2 = 70.249, P < 0.001$ ),其中健康体检组与肝癌组和肝硬化组的CHI3L1水平差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),但与CHB组差异无统计学意义( $P > 0.05$ );各组间GP73差异有统计学意义( $\chi^2 = 44.963, P < 0.001$ ),其中健康组高于CHB组、肝硬化组和肝癌组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );各组间AFP差异有统计学意义( $\chi^2 = 57.606, P < 0.001$ ),其中肝癌组显著高于CHB组、肝硬化组和健康体检组,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。

表1 慢性乙肝组、肝硬化组、肝癌组、健康体检组CHI3L1, GP73, AFP浓度比较

组别	CHI3L1(pg/ml)			GP73(ng/ml)			AFP(ng/ml)		
	M	P25	P75	M	P25	P75	M	P25	P75
CHB组	148.38	122.64	199.55	72.53	38.26	123.80	2.58	1.45	20.02
肝硬化组	655.38	343.46	982.78	146.89	73.81	298.98	5.12	2.96	27.74
肝癌组	792.10	247.61	1082.44	107.96	52.21	172.92	931.65	96.9	1210
健康组	65.3	49.9	87.9	56.76	42.09	64.87	1.1	0.8	2.2
$\chi^2$	70.249			44.963			57.606		
P	<0.001			<0.001			<0.001		

2.2 GP73, CHI3L1 和 AFP 在 CHB 组、肝硬化组中的敏感度和特异度分析 为了评估 CHI3L1 在 CHB 和肝硬化组中的应用价值,将 CHB 组和肝硬化组中的 GP73, CHI3L1 以及 AFP 浓度做 ROC 曲线, GP73 浓度的 ROC 曲线显示: GP73 的 AUC 为 0.710(95%可信区间: 0.588~0.833), 敏感度和特异度分别为 50.0% 和 89.3%; CHI3L1 的 AUC 为 0.953(95%可信区间: 0.902~1.000), 敏感度和特异度分别为 88.6% 和 92.9%; AFP 的 AUC 为 0.623(95%可信区间: 0.487~0.760), 敏感度和特异度分别为 81.8% 和 50%。CHI3L1 在 CHB、肝硬化组中的特异度与敏感度均优于 GP73 和 AFP。见图 1。

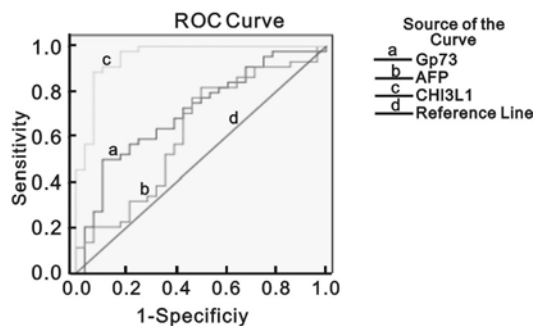


图1 血清 GP73, CHI3L1, AFP 对 CHB 组和肝硬化组鉴别效能的 ROC 曲线分析

2.3 AFP, GP73 和 CHI3L1 在肝癌组和肝硬化组中的敏感度和特异度分析 为了评估血清 CHI3L1 在肝癌组和肝硬化组中的应用价值,将肝癌组和肝硬化组中的 AFP, GP73 和 CHI3L1 浓度做 ROC 曲线, AFP 的 AUC 为 0.930(95%可信区间: 0.852~1.000), 敏感度和特异度分别为 75.0% 和 97.7%; GP73 的 AUC 为 0.377(95%可信区间: 0.212~0.542), 敏感度和特异度分别为 33.3% 和 40.9%; CHI3L1 的 AUC 为 0.5(95%可信区间: 0.291~0.709), 敏感度和特异度分别为 75% 和 2.3%。AFP 在评价肝癌组和肝硬化组中的特异度与灵敏度要高于 GP73 与 CHI3L1, 见图 2。

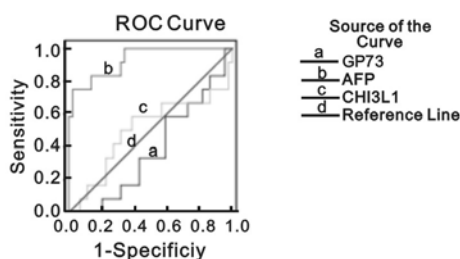


图2 血清 GP73, CHI3L1, AFP 对肝癌组和肝硬化组鉴别效能的 ROC 曲线分析

2.4 不同肝脏疾病组血清 AFP, GP73 和 CHI3L1 之间的相关性分析 采用 Spearman 秩相关分析 CHI3L1, AFP 和 GP73 之间的直线相关关系, 结果显示, AFP 与 GP73 呈正相关( $r_s = 0.491$ ,  $P < 0.001$ ), AFP 与 CHI3L1 呈正相关( $r_s = 0.452$ ,  $P < 0.001$ ), GP73 与 CHI3L1 呈正相关( $r_s = 0.554$ ,  $P < 0.001$ )。

3 讨论 肝纤维化是由多种不同病因对肝脏造成的慢性损伤。如果得不到控制, 任其发展就会使肝脏出现假小叶和结节<sup>[4]</sup>, 进而会发展成为肝硬化和肝癌, 对患者的生活质量和预后造成严重的影响。因此, 寻求新的可靠的血清学诊断指标, 对于肝纤维化的诊断及动态监测具有重要的临床意义。

GP73 目前经常用于肝纤维化的监控指标, AFP 则是最常用的肝癌辅助诊断指标。但是, 它们在监控肝病-尤其是早期肝硬化、肝癌时, 灵敏度还不高。血清 CHI3L1 是一种含 383 个氨基酸, 分子量 42.6KD 的单体糖基化蛋白, 编码 CHI3L1 的基因位于小鼠和人类的 1 号染色体上<sup>[5]</sup>。既往研究表明, CHI3L1 蛋白水平与乳腺癌、胃癌、肺癌、肝癌等多种肿瘤相关<sup>[6]</sup>, 谢而付等<sup>[7]</sup>对 CHI3L1 的性能进行评价, 提出 CHI3L1 可以辅助肝癌的诊断, 而 Huang 等<sup>[8]</sup>研究发现, 在肝硬化发展的不同阶段, CHI3L1 血清学指标会随肝纤维化严重程度逐渐上升。但是对 CHI3L1 与 GP73, AFP 在 CHB、肝硬化和肝癌中的应用比较相关报道甚少。

为了评估 CHI3L1, GP73 和 AFP 在不同肝病中临床价值, 本研究分别检测 CHB 组、肝硬化组、肝癌组的 CHI3L1, GP73 和 AFP 的浓度并进行比较。结果显示, 肝癌组和肝硬化组的 CHI3L1 水平要高于健康对照组, 并随着肝脏疾病的加重, 血清 CHI3L1 的检测数值会不断升高, 提示 CHI3L1 可以作为病情监测指标, 辅助临床诊断与治疗。CHI3L1 的表达途径可能存在两种调节方式, 一种是慢性肝脏组织的重构和肝纤维化, 一种是由急性肝脏细胞的损伤。但结果还显示, CHI3L1 在健康组与 CHB 组差异无统计学意义, 这与张巧娣等<sup>[9]</sup>人的研究结果一致, 具体原因还有待进一步研究。对 GP73 分析显示, CHB 组、肝硬化组、肝癌组要高于健康组, 差异有统计学意义, 尤其在肝硬化组, GP73 的表达尤为显著, 这与黄书明等<sup>[10]</sup>人的研究结果一致, 说明 GP73 能够辅助鉴别健康人和肝损伤病人, 可作为判定肝纤维化程度的一个很好指标。此外, AFP 在肝癌组显著高于 CHB 组、肝硬化组和健康体检组, 且差异有统计学意义( $P < 0.001$ ), 进一步说明 AFP 在肝癌诊断上的重要性, 它一直被认为是肝癌的首选肿瘤标志物<sup>[11,12]</sup>。

为了更好地了解 CHI3L1, GP73 和 AFP 在 CHB、肝硬化和肝癌中的诊断效能是否存在差别, 分别将 CHB 组与肝硬化组、肝硬化与肝癌组中 CHI3L1, GP73 和 AFP 进行 AUC 比较。结果显示, 在鉴别 CHB 和肝硬化时, CHI3L1 的敏感度和特异度要高于 AFP 和 GP73, 提示 CHI3L1 是一个很好的肝脏纤维化血清学指标来区分 CHB 和肝硬化。在肝硬化和肝癌的 ROC 曲线中, AFP 的特异度和敏感度要优于 CHI3L1 和 GP73, 提示 AFP 在肝癌的血清学诊断上有很重要的意义。这有可能是因为 AFP 是由肝细胞分泌的, 而 CHI3L1 是由巨噬细胞、中性粒细胞、软骨细胞、平滑肌细胞产生, 导致灵敏度和特异度都不及 AFP。

为了探讨 CHI3L1, GP73 和 AFP 在不同肝脏疾病中的相关性, 本研究做了相关性分析, 结果显示 CHI3L1 与 GP73, AFP 呈显著正相关, 进一步说明血清 CHI3L1 的水平变化与肝纤维化、肝癌的程度密切相关, 可将其作为肝硬化疾病进展的独立监测指标。

综上所述, 血清 CHI3L1 在肝脏纤维化指标的诊断中, 其灵敏度与特异度均优于 GP73 和 AFP, 可以作为肝脏纤维化的一种无创观察指标, 并且在肝细胞癌的诊断中也有一定的辅助价值。

#### 参考文献:

- [1] Bussink AP, Speijer D, Aerts JM, et al. Evolution of mammalian chitinase (-like) members of family 18 glycosyl hydrolases[J]. *Genetics*, 2007, 177(2): 959-970.
- [2] Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: update on management strategies[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2008, 10(3): 186-192.
- [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 年版)[J]. *实用肝病杂志*, 2016, 19(3): 5-16.  
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2015 version)[J]. *J Prac Hepatol*, 2016, 19(3): 5-16.
- [4] 刘显含, 谢青. 肝纤维化的临床评估[J]. *肝脏*, 2013, 18(6): 414-417.  
Liu YH, Xie Q. Clinical evaluation of liver fibrosis[J]. *Chinese Hepatology*, 2013, 18(6): 414-417.
- [5] Hakala BE, White C, Recklies AD. Human cartilage GP39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cell, is a mammalian member of a chitinase protein family[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(34): 25803-25810.
- [6] Ryder SD, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults[J]. *Gut*, 2003, 52(Suppl3): iii1-8.
- [7] 谢而付, 张巧娣, 马建锋, 等. 壳多糖酶 3 样蛋白 1 的性能评价及其在肝细胞癌诊断中的初步应用[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(19): 3248-3250.  
Xie EF, Zhang QD, Ma JF, et al. The performance evaluation of chitinase-3 like 1 protein and its preliminary application in the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Practical Medicine*, 2016, 32(19): 3248-3250.
- [8] Huang H, Wu T, Mao J, et al. CHI3L1 is a liver-enriched, noninvasive biomarker that can be used to stage and diagnose substantial hepatic fibrosis[J]. *Omics A Journal of Integrative Biology*, 2015, 19(6): 339-345.
- [9] 张巧娣, 谢而付, 凌芸, 等. 壳多糖酶 3 样蛋白 1 与甲胎蛋白在肝细胞癌诊断中的比较[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(1): 45-47, 52.  
Zhang QD, Xie EF, Ling Y, et al. Comparative diagnostic value of chitinase-3 like 1 protein and AFP in the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *J Mod Lab Med*, 2017, 32(1): 45-47, 52.
- [10] 黄书明, 吴玉兰. 乙型肝炎肝硬化患者血清 GP73 和相关指标的检测及其临床应用价值分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2014, 29(6): 142-144.  
Huang SM, Wu YL. Clinical value of detecting serum GP53 and related indexes of liver fibrosis levels in patients with hepatitis B cirrhosis[J]. *J Mod Lab Med*, 2014, 29(6): 142-144.
- [11] Sang W, Zhang W, Cui W, et al. Arginase-1 is a more sensitive marker than HepPar-1 and AFP in differential diagnosis of hepatocellular carcinoma from nonhepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(5): 3881-3886.
- [12] 叶佩灵, 吴晓蔓. 血清 GP73 联合 AFP, CEA, CA199, GGT 检测在 PHC 早期筛查的应用价值[J]. *热带医学杂志*, 2016, 16(4): 467-470.  
Ye PL, Wu XM. The significance of combined detection of serum Golgi protein 73, AFP, CEA, CA199 and GGT in the early diagnosis of primary hepatic carcinoma[J]. *J Trop Med*, 2016, 16(4): 467-470.

收稿日期: 2017-06-13

修回日期: 2017-11-10