

# 采用间接法建立苏州地区表观健康成人血清高尔基体蛋白73水平参考区间及验证

李淑湘<sup>ab</sup>, 郑维玲<sup>ab</sup>, 石燕<sup>ab</sup>, 魏衍财<sup>ab</sup>(南京医科大学附属苏州医院/苏州市立医院 a. 检验医学中心; b. 苏州市智慧+重大疾病生物标志物研究与转化重点实验室, 江苏苏州 215104)

**摘要:** **目的** 采用间接法建立并验证苏州地区表观健康成人血清中高尔基体蛋白73(GP73)的参考区间。**方法** 回顾性分析2020年5月~2024年4月在南京医科大学附属苏州医院健康体检的1 959例受试者,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中GP73水平。按照性别和年龄分组,参照WS/T 402-2024《临床实验室定量检验项目参考区间的制定》文件要求建立各组参考区间。选取2024年5月~6月该院20例表观健康成人,进行GP73自建参考区间的验证。**结果** 表观健康成人GP73水平呈偏态分布,采用百分位数法建立参考区间。线性回归分析发现,男性和女性GP73水平与年龄均呈正相关( $r=0.197, 0.247$ , 均 $P<0.01$ )。男性组GP73水平低于女性组,差异具有统计学意义( $Z=-2.145, P=0.032$ )。按年龄分组, $\geq 60$ 岁组与18~44岁组、45~59岁组GP73水平比较,差异均有统计学意义( $Z=-6.623, -6.625$ , 均 $P<0.05$ ),18~44岁组与45~59岁组GP73水平比较,差异无统计学意义( $Z=-0.232, P=0.817$ )。女性不同年龄分组两两比较,GP73水平差异均有统计学意义( $Z=-2.371, -7.571, -4.907$ , 均 $P<0.05$ )。经过标准正态离差检验分析不同性别和各年龄段GP73水平差异无实际临床意义( $Z<Z^*$ ),建立统一的GP73参考区间为 $\leq 76.96\text{ng/ml}$ ,并进行验证符合标准。**结论** 初步建立适合苏州地区表观健康成人血清GP73参考区间,为临床相关疾病的预防、诊治提供参考。

**关键词:** 间接法;高尔基体蛋白73;成人;参考区间;苏州地区

**中图分类号:** R446.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2026)01-161-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2026.01.031

## Establishment and Validation of Reference Intervals of Golgi Protein 73 in Healthy Adults in Suzhou Area by Indirect Method

LI Shuxiang<sup>ab</sup>, ZHENG Weiling<sup>ab</sup>, SHI Yan<sup>ab</sup>, WEI Yancai<sup>ab</sup> (a. Laboratory Medicine Center; b. Suzhou Key Laboratory of Intelligent Critical Illness Biomarkers Translational Research, the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University/Suzhou Municipal Hospital, Jiangsu Suzhou 215104, China)

**Abstract: Objective** To establish and validate reference interval of serum Golgi protein 73(GP73) in healthy adults in Suzhou area by indirect method. **Methods** Retrospective analysis was conducted on 1 959 subjects who underwent health examinations at the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University from May 2020 to April 2024. The serum GP73 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The patients were divided into groups according to gender and age. The reference intervals for each group were established according to WS/T 402-2024 defining, establishing, and verifying reference intervals of quantitative analytes in the clinical laboratory document. Twenty apparently healthy subjects from the same hospital from May to June 2024 were selected to validate the self-constructed reference interval of GP73. **Results** The levels of GP73 in apparently healthy people were skewed, and the reference intervals were established using the percentile method. Linear regression analysis showed that GP73 levels was positively correlated with age in both males and females ( $r=0.197, 0.247$ , all  $P<0.01$ ). The GP73 levels in the male group was significantly lower than that in the female group ( $Z=-2.145, P=0.032$ ). The GP73 levels in the male groups  $\geq 60$  years were significantly different from those in the 18~44 years and 45~59 years groups ( $Z=-6.623, -6.625$ , all  $P<0.05$ ). However, no significant difference in GP73 levels was found between the 18~44 years and 45~59 years groups ( $Z=-0.232, P=0.817$ ). In females, pairwise comparisons between different age groups showed significant differences in GP73 levels ( $Z=-2.371, -7.571, -4.907$ , all  $P<0.05$ ). The analysis of  $Z$  test results indicated that the differences in GP73 levels between genders and age groups held no actual clinical significance ( $Z<Z^*$ ), thus a unified reference interval for GP73 was established as  $\leq 76.96\text{ ng/ml}$ . **Conclusions** The preliminary reference range for serum GP73 in apparently healthy adults in Suzhou area has been established, providing reference for the prevention, diagnosis and treatment of clinically related diseases.

**基金项目:** 南京医科大学科技发展基金一般项目(NMUB20220184)。

**作者简介:** 李淑湘(1987-),女,硕士,副主任医师,研究方向:临床免疫学, E-mail: jsszlishuxiang@126.com。

**通讯作者:** 魏衍财(1986-),男,硕士,副主任医师,研究方向:临床实验室质量控制。

**Keywords:** indirect method; Golgi protein 73; adults; reference interval; Suzhou area

近年来,随着蛋白质组学技术的发展,高尔基体蛋白73(Golgi protein 73, GP73)已被作为检测肝脏疾病的新型血清标志物,其在肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌、结肠癌等疾病诊断中有较高的特异度和敏感度<sup>[1-4]</sup>。由于商品化试剂中单克隆抗体针对GP73抗原表位不同,试剂针对标本中干扰物质的抗干扰能力存在差异,校准品溯源不同,导致不同实验室检测血清GP73水平可能出现较大的差异,实验室内所使用参考区间也各不相同。目前国内尚无评估健康成人血清GP73参考区间的报道。因此,本研究旨在建立苏州地区表现健康成人血清GP73的参考区间,为临床相关疾病的筛查和诊疗提供参考。

## 1 材料和方法

**1.1 研究对象** 采用回顾性横断面调查研究的方法,选取2020年5月~2024年4月南京医科大学附属苏州医院实验室信息系统中储存的健康体检人群血清GP73检测数据,参照WS/T 402-2024《临床实验室定量检验项目参考区间的制定》文件(以下简称WS/T 402-2024)<sup>[5]</sup>选择纳入人群:①实验室检查、心电图、腹部超声、胸片、体格检查等数据完整;②无高血压、糖尿病、肿瘤、骨质疏松等相关疾病史;③实验室检测传染病标志物、肿瘤标志物、血细胞分析、肝功能、肾功能、血糖、血脂、尿常规等指标均正常;④同一个体的多次检测结果选取第1次。根据纳入标准和剔除离群值后,最终入组1 959例受试者,年龄20~97(49.1±15.2)岁,其中男性1 107例,年龄20~97(48.8±14.8)岁,女性852例,年龄22~93(49.4±15.6)岁,两组年龄比较差异无统计学意义( $Z=1.629, P=0.59$ )。依据世界卫生组织人类年龄划分标准(18~44岁为青年、45~59岁为中年、≥60岁为老年)对研究对象进行分组。同时选取2024年5~6月于南京医科大学附属苏州医院进行健康体检者20例健康者,其中男性10例,女性10例,用于验证建立的参考区间。本研究得到南京医科大学附属苏州医院伦理委员会的批准(伦理批号:KL901518)。

**1.2 仪器与试剂** TECAN Infinite F50自动酶标仪(瑞士帝肯公司);GP73试剂盒及配套标准品及质控品(北京热景生物技术股份有限公司)。

## 1.3 方法

**1.3.1 样本处理及检测:**所有受试者均于清晨空腹抽取5ml静脉血,室温放置30min后,4 000r/min离心5min,分离血清于-20℃保存,剔除严重溶血、脂血和反复冻融样本。检测前将冷冻标本于室温复融,待标本完全融化后,上下颠倒10次,离心后吸取上清检测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)定量检测血清中GP73水平。严格按照试剂说明书的要求进

行操作,室内质量控制满足本实验室规定要求。

**1.3.2 参考区间建立及验证:**参照WS/T 402-2024<sup>[5]</sup>文件中推荐的标准正态离差检验方法对该因素各亚组进行比较,计算 $Z$ 值和 $Z^*$ 值,确定是否需要分组建立参考区间。计算公式如下:

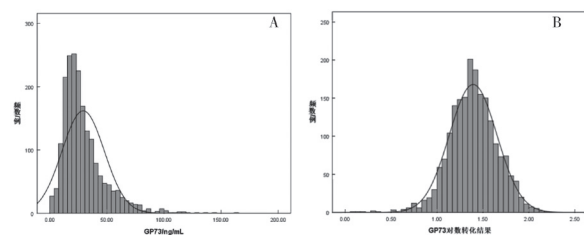
$$Z = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} \quad Z^* = 3 \sqrt{\frac{n_{average}}{120}} = 3 \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{240}}$$

其中 $\bar{x}_1$ 和 $\bar{x}_2$ 分别为两个亚组的均值, $s_1$ 和 $s_2$ 分别为两个亚组的标准差, $n_1$ 和 $n_2$ 则为各亚组的参考样本个数。当 $Z > Z^*$ 或 $\frac{s_2}{s_1} > 1.5$ 或 $\frac{s_2}{s_2 - s_1} < 3$ 时,组间浓度水平的差异具有临床意义,参考区间建立时建议分组。根据WS/T 402-2024要求验证建立参考区间时,若检测值包含在本研究参考区间内标本比例( $R$ )≥90%,则证明建立参考区间适用于本实验室。

**1.4 统计学分析** 应用Microsoft Excel 2007和SPSS 20.0软件进行统计学分析。采用Kolmogorov-Smirnov检验分析计量资料是否服从正态分布,使用Dixon法进行离群值检验。正态分布的计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用方差分析。偏态分布资料采用中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,两组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。采用Spearman相关分析评估各因素之间的相关性。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 健康成人血清GP73水平分布** 1 959例表现健康成人GP73水平经正态性检验呈偏态分布( $Z=14.65, P < 0.01$ ),GP73总体水平为24.57(16.87, 36.10)ng/ml,见图1A;经过对数转换( $\lg x$ )为近似正态分布( $Z=1.061, P=0.210$ ),见图1B。Dixon离群值检验无离群值。



A: GP73 水平分布图; B: 经对数( $\lg x$ )转换GP73水平分布图

图1 GP73水平分布图

**2.2 健康成人不同分组血清GP73水平测定** 男性组和女性组血清GP73水平分别为24.03(16.70, 34.91)ng/ml、24.99(17.20, 38.53)ng/ml,男性组低于女性组,差异具有统计学意义( $Z=-2.145, P=0.032$ )。不同性别、年龄段血清GP73水平,见表1。男性、女性18~44岁、45~59岁和≥60岁比较差异具有统计学意义( $Z_{男}=-6.623, -6.625, Z_{女}=-2.374, -7.571$ ,均

$P<0.05$ ), 45~59岁与18~44岁比较, 女性差异具有统计学意义( $Z=-4.907, P<0.05$ ), 而男性差异无统计学意义( $Z=-0.232, P=0.817$ )。分析结果显示, 男性和女性血清GP73水平与年龄均呈正相关( $r=0.197、0.247$ , 均 $P<0.01$ )。

2.3 GP73水平经对数转换后各组Z检验结果 见表2。将GP73水平经过对数转换( $\lg x$ )为近似正态分布。结果显示, 男性组和女性组 $Z(1.90)<Z^*(8.57)$ ,  $s_2/s_1(1.03)<1.5$ ,  $s_2/(s_2-s_1)(35.0)>3$ , 无需分组; 按照年龄分组, 除了女性18~44岁组和 $\geq 60$ 岁组的 $Z>Z^*$ , 建议单独分组外, 其余不同性别和年龄段GP73水平

表 2

各组 GP73 水平对数转换 Z 检验结果

类别	年龄 (岁)	n	是否分组判断标准				比较	是否分组
			Z 值	Z <sup>*</sup> 值	s <sub>2</sub> /s <sub>1</sub>	s <sub>2</sub> /(s <sub>2</sub> -s <sub>1</sub> )		
年龄	① 18 ~ 44	899	1.82	7.40	0.88	7.25	① vs ②	不分组
	② 45 ~ 59	562	5.43	6.30	1.17	5.14	② vs ③	不分组
	③ $\geq 60$	498	7.17	7.24	1.09	12.00	① vs ③	不分组
男性	④ 18 ~ 44	509	0.46	5.63	0.94	15.00	④ vs ⑤	不分组
	⑤ 45 ~ 59	336	3.59	4.74	0.71	3.50	⑤ vs ⑥	不分组
	⑥ $\geq 60$	262	3.38	5.38	1.31	4.20	④ vs ⑥	不分组
女性	⑦ 18 ~ 44	390	1.82	4.81	0.86	6.20	⑦ vs ⑧	不分组
	⑧ 45 ~ 59 岁	226	3.58	9.61	1.12	8.75	⑧ vs ⑨	不分组
	⑨ $\geq 60$	236	5.48	4.85	0.97	35.00	⑦ vs ⑨	建议分组

2.4 血清 GP73 参考区间的建立与验证 根据上述结果, 考虑到实验室实际操作, 血清 GP73 参考区间建立时不根据性别、年龄分组, 采用非参数方法取单侧上限( $\leq P_{97.5}$ )建立的参考区间为 $\leq 76.96\text{ng/ml}$ 。验证的20例表观健康成人R值为100%, 建立的参考区间适用于本地区成人。

### 3 讨论

GP73 又称高尔基磷酸化蛋白-2, 是一种位于高尔基体腔囊表面的 II 型跨膜糖蛋白, 最早由 KLADNEY 等<sup>[6]</sup>人在巨细胞病毒肝炎患者肝组织中发现。GP73 被认为是肝细胞癌的潜在标志物, 其在肝细胞癌诊断中特异度和敏感度分别为 70.72%~96.9%、69.0%~96.9%<sup>[7-9]</sup>。邢文静等<sup>[10]</sup>人研究发现, 原发性肝癌患者血清 GP73、巨噬细胞移动抑制因子水平均明显增高。另外多项研究表明, GP73 在结肠癌、前列腺癌、肺腺癌、精母细胞瘤、肾细胞癌等疾病诊断中, 具有较好的诊断和应用价值<sup>[11-12]</sup>。以上提示, 针对体检人群血清 GP73 的检测在相关疾病筛查中可能存在较大的意义, 而目前国内尚无评估健康成人 GP73 参考区间的报道。

本研究结果显示, 苏州地区男性组 GP73 水平明显低于女性组, 分析原因可能与激素分泌、身体结构、

生活习惯有关。表观健康成人血清中 GP73 水平随着年龄的增长而逐渐增高, 统计分析发现,  $\geq 60$ 岁组 GP73 水平明显高于 18~44 岁组和 45~59 岁组, 分析原因可能与随着年龄的增长, 免疫功能退化, 病原体感染后的炎症作用促进了 GP73 的分泌有关。进一步按照性别分年龄组, 女性组 18~44 岁组 GP73 水平明显低于 45~59 岁组, 而男性此年龄组相比差异无统计学意义, 分析原因可能与女性在 45~59 岁处于围绝经期, 雌激素水平下降导致机体内分泌紊乱有关。

表 1 健康成人不同分组血清 GP73 水平的比较

[M ( P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) ng/ml]			
类别	年龄 (岁)	n	GP73
男性	18 ~ 44	509	22.73 ( 15.66, 32.30 )
	45 ~ 59	336	22.56 ( 16.12, 30.57 )
	$\geq 60$	262	30.98 ( 20.51, 47.33 )
女性	18 ~ 44	390	22.07 ( 15.65, 32.49 )
	45 ~ 59	226	24.89 ( 17.45, 35.28 )
	$\geq 60$	236	34.83 ( 22.26, 48.59 )

表 1 健康成人不同分组血清 GP73 水平的比较

生活有关。表观健康成人血清中 GP73 水平随着年龄的增长而逐渐增高, 统计分析发现,  $\geq 60$ 岁组 GP73 水平明显高于 18~44 岁组和 45~59 岁组, 分析原因可能与随着年龄的增长, 免疫功能退化, 病原体感染后的炎症作用促进了 GP73 的分泌有关。进一步按照性别分年龄组, 女性组 18~44 岁组 GP73 水平明显低于 45~59 岁组, 而男性此年龄组相比差异无统计学意义, 分析原因可能与女性在 45~59 岁处于围绝经期, 雌激素水平下降导致机体内分泌紊乱有关。

根据 WS/T 402-2024 文件, 建议实验室使用直接法或间接法建立参考区间。采用直接法建立参考区间面临着筛选参考个体难度大、过程繁琐、成本高、需要多中心或多家实验室联合完成等难题。采用间接法建立参考区间较直接法简便, 无需招募健康个体, 操作简单, 更适用于临床实验室建立参考区间, 之前很多研究已验证了间接法建立参考区间的可行性<sup>[13-16]</sup>。因此, 本研究利用医院信息数据使用间接法建立了苏州地区表观健康成人 GP73 的参考区间, 并验证通过。在实际应用中, 使用间接法需要确保参考区间数据来源的可靠性: ①使用恰当的方法剔除离群值; ②根据方法要求对数据进行转换(比如数据的正态转换); ③尽可能减少数据误差。本研

究发现除了女性18~44岁组和≥60岁组建议分组之外,其余组间GP73水平差异无实际临床意义。为方便实验室实际应用,本研究中GP73参考区间建立时不按照性别、年龄分组,建立全年龄段参考区间。

综上所述,本研究初步建立了适合苏州地区表现健康成人血清GP73参考区间,为临床相关疾病的预防、诊治提供参考。本研究还存在一定局限性:①未能阐明随着年龄的增长GP73水平升高的具体机制;②未评估不同方法检测GP73参考区间的差异。有待于后续研究进一步探讨。

#### 参考文献:

- [1] GATSELIS N K, TORNAI T, SHUMS Z, et al. Golgi protein-73: a biomarker for assessing cirrhosis and prognosis of liver disease patients[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2020, 26(34): 5130-5145.
- [2] 倪雅惠, 秦东媛, 王琳. 肝硬化患者血清总胆汁酸、高尔基体蛋白73及糖类抗原19-9的水平变化及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(2): 305-310.  
NI Y H, QIN D Y, WANG L. Changes in serum levels of total bile acid, Golgi protein 73 and cancer antigen 19-9 in patients with cirrhosis and their clinical significance[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(2): 305-310.
- [3] LIU Y J, WANG J Y, YANG R X, et al. GP73-mediated secretion of AFP and GP73 promotes proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncogenesis*, 2021, 10(10): 69.
- [4] 崔连鸷, 翟悦, 张晓伟, 等. 血清GP73、CEA及CA7-24在结肠癌诊断中的价值探讨[J]. *中国卫生工程学*, 2023, 22(6): 752-754.  
CUI L Z, ZHAI Y, ZHANG X W, et al. Value of serum GP73, CEA and CA724 in colon cancer diagnosis[J]. *Chinese Journal of Public Health Engineering*, 2023, 22(6): 752-754.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 402-2024: 临床实验室定量检验项目参考区间的制定[S]. 北京: 中国标准出版社, 2024.  
National Health Commission of the People's Republic of China. WS/T 402-2024: Defining, establishing, and verifying reference intervals of quantitative analytes in the clinical laboratory[S]. Beijing: Standards Press of China, 2024.
- [6] KLADNEY R D, BULLA G A, GUO L S, et al. GP73, a novel Golgi-localized protein upregulated by viral infection[J]. *Gene*, 2000, 249(1-2): 53-65.
- [7] SAMMAN B S, HUSSEIN A, SAMMAN R S, et al. Common sensitive diagnostic and prognostic markers in hepatocellular carcinoma and their clinical significance: a review[J]. *Curēus*, 2022, 14(4): e23952.
- [8] SHAKER M K, ATTIA F M, HASSAN AA, et al. Evaluation of Golgi protein 73 (GP73) as a potential biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. *Clinical Laboratory*, 2020, 66(8). doi:10.7754/Clin. Lab. 2020.190911.
- [9] 杨璨, 田江红, 李俊燕, 等. 血清AFP、GP73及PIVKA-II检测对原发性肝癌的诊断效能[J]. *医学信息*, 2024, 37(6): 125-128, 138.
- [10] YANG C, TIAN J H, LI J Y, et al. Diagnostic efficacy of serum AFP, GP73 and PIVKA-II in primary liver cancer[J]. *Journal of Medical Information*, 2024, 37(6): 125-128, 138.
- [10] 邢文静, 卢相琴, 齐敬聪, 等. 血清高尔基体糖蛋白73与MIF水平联合检测对原发性肝癌的诊断和预后价值研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(2): 66-70, 75.  
XING W J, LU X Q, QI J C, et al. Study on the diagnostic and prognostic value of serum golgiglycoprotein 73 combined with MIF level in primary liver cancer[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(2): 66-70, 75.
- [11] FRANS M T, KUIPERS E M, BIANCHI F, et al. Unveiling the impact of GOLM1/GP73 on cytokine production in cancer and infectious disease[J]. *Immunology and Cell Biology*, 2023, 101(8): 727-734.
- [12] LIEWEN H, MARKULY N, LÄUBLI H, et al. Therapeutic targeting of golgi phosphoprotein 2 (GOLPH2) with armed antibodies: a preclinical study of anti-GOLPH2 antibody drug conjugates in lung and colorectal cancer models of patient derived xenografts (PDX)[J]. *Targeted Oncology*, 2019, 14(5): 577-590.
- [13] 刘晓文, 邵文琦, 朱晶, 等. 间接法建立上海地区人群血清铁蛋白参考区间[J]. *检验医学*, 2024, 39(6): 524-529.  
LIU X W, SHAO W Q, ZHU J, et al. Establishment of reference interval of serum ferritin in adults in Shanghai by indirect method[J]. *Laboratory Medicine*, 2024, 39(6): 524-529.
- [14] 孙泽宇, 柴佳彤, 周琪, 等. 间接法建立长春地区健康成人血清前清蛋白参考区间及与国内其他地区参考区间的比较[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(6): 148-151.  
SUN Z Y, CHAI J T, ZHOU Q, et al. Establishment of reference intervals of serum prealbumin among healthy adults in Changchun area by indirect method and comparison with other regions in China[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(6): 148-151.
- [15] 贾永娟, 刘杏立, 刘春冉, 等. 应用间接法建立北京地区健康成人HPLC法测定血清维生素B1与B2水平的参考区间[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(6): 149-152, 157.  
JIA Y J, LIU X L, LIU C R, et al. Reference interval of the determination of serum vitamin B1 and B2 levels established by an indirect method of HPLC in healthy adults in Beijing[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(6): 149-152, 157.
- [16] 何大海, 周朝琼, 张艳, 等. 利用大数据间接法建立成都市郫都区人群血小板参考区间[J]. *标记免疫分析与临床*, 2024, 31(8): 1546-1549, 1568.  
HE D H, ZHOU C Q, ZHANG Y, et al. Using big data to establish the reference interval of platelets in Pidu district of Chengdu city[J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2024, 31(8): 1546-1549, 1568.

收稿日期: 2024-10-28

修回日期: 2024-12-27