

高尔基体蛋白73在慢性肝脏疾病中的研究进展

李大庆, 杜肇清, 陈临涛, 张煜*

西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

收稿日期: 2026年2月11日; 录用日期: 2026年3月4日; 发布日期: 2026年3月13日

摘要

慢性肝脏疾病已成为威胁全球人类健康的重要公共卫生问题, 是导致终末期肝病及相关死亡的主要原因之一, 其发病多与乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)感染、酗酒、代谢紊乱、自身免疫异常等因素相关。高尔基体蛋白73 (Golgi Membrane Protein 73, GP73)是定位于高尔基体的II型跨膜糖蛋白, 在正常肝组织中低表达, 而在各类慢性肝脏疾病进程中表达显著上调, 与肝细胞癌(HCC)、肝纤维化/肝硬化、肝脏炎症等疾病的发生发展、病情进展及预后密切相关。相较于甲胎蛋白(AFP)等传统标志物, GP73在慢性肝脏疾病的早期诊断、病情评估、预后判断中展现出更高的敏感性和特异性, 与其他无创指标联合检测还可进一步提升诊断准确性。本文综述GP73的生物学特性, 并重点阐述其在HCC、肝纤维化/肝硬化、肝脏炎症等慢性肝脏疾病中的研究进展, 为慢性肝脏疾病的临床诊疗及靶点开发提供参考。

关键词

高尔基体蛋白73, 慢性肝脏疾病, 肝细胞癌, 肝纤维化, 肝脏炎症

Research Progress of Golgi Membrane Protein 73 in Chronic Liver Diseases

Daqing Li, Zhaoqing Du, Lintao Chen, Yu Zhang*

Office of Graduate Student Affairs, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: February 11, 2026; accepted: March 4, 2026; published: March 13, 2026

Abstract

Chronic liver diseases have become a major public health problem threatening global human health and one of the leading causes of end-stage liver disease and related deaths. Their pathogenesis is mostly associated with hepatitis B virus (HBV) infection, hepatitis C virus (HCV) infection, alcohol

*通讯作者。

文章引用: 李大庆, 杜肇清, 陈临涛, 张煜. 高尔基体蛋白 73 在慢性肝脏疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 2395-2401. DOI: 10.12677/acm.2026.1631036

abuse, metabolic disorders, autoimmune abnormalities and other factors. Golgi membrane protein 73 (GP73) is a type II transmembrane glycoprotein localized in the Golgi apparatus, which is lowly expressed in normal liver tissues but significantly upregulated during the progression of various chronic liver diseases. It is closely related to the occurrence, development, disease progression and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC), liver fibrosis/cirrhosis, hepatic inflammation and other diseases. Compared with traditional markers such as alpha-fetoprotein (AFP), GP73 exhibits higher sensitivity and specificity in the early diagnosis, disease assessment and prognostic judgment of chronic liver diseases, and combined detection with other non-invasive indicators can further improve diagnostic accuracy. This article reviews the biological characteristics of GP73 and focuses on elaborating its research progress in chronic liver diseases such as HCC, liver fibrosis/cirrhosis and hepatic inflammation, so as to provide references for the clinical diagnosis, treatment and target development of chronic liver diseases.

Keywords

GP73, Chronic Liver Diseases, Hepatocellular Carcinoma, Liver Fibrosis, Hepatic Inflammation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 简介

慢性肝脏疾病严重影响着全球人类的健康, 已经成为人类死亡的主要因素之一, 其发病原因主要包括酗酒、肥胖/代谢疾病、自身免疫性肝炎和病毒性肝炎(HBV 和 HCV) [1]。GP73 (Golgi Membrane Protein, GP73)最初是在 2000 年由 Kladney 等人在成人巨细胞肝炎患者肝细胞衍生的多核巨细胞中发现的, 是一种在上皮细胞中表达的高尔基体 II 型跨膜糖蛋白[2]。2002 年, Kladney 等人发现病毒性原因(HBV, HCV)和非病毒性原因(酒精性肝病、自身免疫性肝炎)引起的肝病患者中肝脏组织中 GP73 的表达水平明显高于正常患者[3]。GP73 在正常肝组织中几乎不表达, 但在各种原因引起的慢性肝脏疾病中其表达显著增加, 尤其是在 HCC 细胞中。GP73 的表达具有明显的组织特异性和病理依赖性, 在正常生理状态下, GP73 主要在胆管上皮细胞中低水平表达, 肝细胞中几乎无表达。而在各类慢性肝脏疾病的病理微环境中, 肝细胞内的 GP73 表达会被显著激活, 胆管上皮细胞的表达则无明显变化, 这种表达模式的转变是 GP73 与肝脏疾病关联的重要特征[4]。目前研究表明, GP73 的表达调控受多种细胞因子和信号通路的调节, 白细胞介素-6 (IL-6)、干扰素- γ (IFN- γ)等炎症因子可通过激活下游信号通路, 直接诱导肝细胞中 GP73 的转录和表达; 此外, 肝脏损伤后的细胞应激、氧化应激及肿瘤微环境中的信号分子, 也可通过表观遗传修饰、转录因子激活等方式调控 GP73 的表达, 使其成为反映肝脏病理状态的重要分子指标[3] [5]。

2. GP73 的生物学结构及表达调控

GP73 又称高尔基体膜蛋白 1 (GOLM1)或高尔基体磷蛋白 2 (GOLPH2), 其编码基因定位于人类染色体 9p21.33 区域, 基因全长 3080 bp, 包含一个 1200 bp 的开放阅读框, 可编码含 400 个氨基酸的核心蛋白及 391 个氨基酸的剪切体产物, 是一种典型的高尔基体 II 型跨膜糖蛋白[2]。GP73 主要定位于细胞的顺式和内侧高尔基体, 其蛋白结构由三部分组成: N 端的细胞质结构域、跨膜结构域及 C 端的高尔基体管结构域。其中 N 端具有疏水性特征, 跨膜区域含信号肽切割位点, 是 GP73 实现膜定位的关键; C 端分布有 5 个糖基化位点、1 个 α 螺旋结构域和 1 个酸性尾结构, 酸性尾可介导蛋白质 - 蛋白质间的相互

作用,而糖基化修饰则与 GP73 的细胞内转运、分泌及生物学功能密切相关[6]。在病理状态下,GP73 可从高尔基体中释放并分泌至外周血循环中,成为可检测的血清标志物,这也是其应用于临床疾病诊断的重要基础。

GP73 的表达具有明显的组织特异性和病理依赖性,在正常生理状态下,GP73 主要在胆管上皮细胞中低水平表达,肝细胞中几乎无表达。而在各类慢性肝脏疾病的病理微环境中,肝细胞内的 GP73 表达会被显著激活,胆管上皮细胞的表达则无明显变化,这种表达模式的转变是 GP73 与肝脏疾病关联的重要特征[3]。目前研究表明,GP73 的表达调控受多种细胞因子和信号通路的调节,白细胞介素-6(IL-6)、干扰素- γ (IFN- γ)等炎症因子可通过激活下游信号通路,直接诱导肝细胞中 GP73 的转录和表达[5];此外,肝脏损伤后的细胞应激、氧化应激及肿瘤微环境中的信号分子,也可通过表观遗传修饰、转录因子激活等方式调控 GP73 的表达,使其成为反映肝脏病理状态的重要分子指标[6]。

3. GP73 在肝细胞癌(HCC)中的研究进展

肝细胞癌是全球发病率和死亡率均位居前列的恶性肿瘤,其起病隐匿、早期诊断率低、预后差,约 80%以上的患者确诊时已处于中晚期,错失根治性治疗机会,因此早期诊断是改善 HCC 患者预后的关键[7]。甲胎蛋白(AFP)是临床应用最广泛的 HCC 血清标志物,但存在明显的局限性:约 40%的 HCC 患者血清 AFP 维持在正常水平,且在慢性肝炎、肝硬化等良性肝病中,AFP 也会因肝细胞再生而升高,导致其诊断的灵敏度和特异性受限[8]。寻找高灵敏度、高特异性的早期诊断标志物,成为 HCC 研究的重要方向,而 GP73 在这一领域展现出重要的临床价值。

多项临床研究证实,GP73 是诊断早期 HCC 的潜在优质血清标志物,其诊断效能显著优于传统的 AFP。Bao 等在早期 HCC 患者的研究中发现,患者血清 GP73 水平显著高于肝硬化患者和健康人群,其诊断早期 HCC 的灵敏度达 72.5%,远高于 AFP 的 50.0% [8];后续多项大样本研究进一步证实,GP73 诊断 HCC 的灵敏度和特异性分别可达 70%~85%和 80%~90%,在 AFP 阴性的 HCC 患者中,GP73 仍能保持较高的检出率,可有效弥补 AFP 的不足[9]-[11]。除了早期诊断,GP73 还可用于 HCC 患者的预后评估和手术风险分层,肝纤维化和肝硬化是 HCC 发生的重要病理基础,也是肝切除术术后并发症的重要危险因素[12],Ke 等的研究表明,血清 GP73 水平可通过反映肝纤维化的严重程度,对 HCC 患者肝切除术术后的并发症风险进行分层,高 GP73 水平患者的术后并发症发生率更高、生存期更短,提示 GP73 可作为预测 HCC 患者手术预后的重要指标[13]。

除了作为诊断和预后标志物,GP73 还直接参与 HCC 的恶性进展过程,成为 HCC 靶向治疗的潜在靶点。从分子机制来看,GP73 可通过多种途径促进 HCC 的增殖、侵袭、转移及耐药性的产生:GP73 可上调肝细胞癌中血管内皮生长因子(VEGF)的表达,促进血管内皮细胞的有丝分裂,加速肿瘤血管生成,为 HCC 的生长和转移提供营养支持[14]。Wang 等发现,GP73 可与丙酮酸激酶 M2(PKM2)相互作用,促进 PKM2 从细胞质向细胞膜转移并分泌至细胞外,细胞外 GP73 与 PKM2 协同促进 M2 型巨噬细胞极化,进一步增强肿瘤血管生成和 HCC 的恶性进展,同时还会诱导 HCC 细胞对索拉非尼产生耐药性[15];Liu 等的研究则揭示了 GP73 与 AFP 的协同作用机制,GP73 可通过与 AFP 直接结合增强其分泌,细胞外 GP73 与 AFP 共同促进 HCC 细胞的增殖和转移,且二者可协同抑制索拉非尼的抗肿瘤效果,增加 HCC 细胞的耐药性[16]。

4. GP73 在肝纤维化/肝硬化中的研究进展

肝纤维化是各类慢性肝脏疾病进展为肝硬化、肝功能衰竭甚至 HCC 的必经阶段,其本质是肝细胞损伤后,肝星状细胞(HSC)被激活,细胞外基质(ECM)合成与降解失衡,导致胶原等基质成分在肝脏内过度

沉积的病理过程。早期肝纤维化具有可逆性,若能及时诊断并干预,可有效延缓甚至逆转病情进展,而肝硬化则为不可逆的病理阶段,因此准确评估肝纤维化的程度和分期,对慢性肝脏疾病的诊疗和预后至关重要。

肝脏组织活检是评估肝纤维化和肝硬化的“金标准”,可直接反映肝纤维化的病理分期,但作为有创检查,存在取样误差、患者依从性差、不宜反复检测等局限性,难以应用于病情的动态监测[17]。目前临床常用的无创评估指标如 APRI 评分(天冬氨酸转氨酶/血小板比值)、FIB-4 评分(肝纤维化 4 项指标)及肝脏硬度测量(LSM),虽操作简便,但也存在明显不足:APRI 和 FIB-4 受转氨酶水平、血小板计数等因素影响较大,特异性较低;LSM 则在伴有严重炎症、脂肪变性、胆汁淤积或腹水的患者中,检测结果易出现偏差[11][12]。而 GP73 作为新型无创标志物,在肝纤维化/肝硬化的诊断和病情评估中展现出独特的优势,成为弥补现有检测手段不足的重要补充。

GP73 与肝纤维化/肝硬化的严重程度呈高度正相关,是反映肝纤维化进展的重要分子指标。随着慢性肝脏疾病从肝炎向肝纤维化、肝硬化、肝硬化失代偿期进展,患者血清 GP73 水平呈逐步升高趋势,而肝纤维化在临床干预后出现逆转时,血清 GP73 水平也会相应下降,提示 GP73 可动态反映肝纤维化的病理变化[18][19]。与传统无创指标相比,GP73 的诊断性能更优:GP73 的表达不受转氨酶水平波动的影响,检测稳定性更高,且检测方法简便、可反复检测,适合病情的动态监测[20];Gatselis 等的研究证实,GP73 联合 APRI 评分可显著提高肝硬化诊断的准确性,弥补单一指标的不足[20];Yao 等开展的大样本回顾性研究纳入 3044 例慢性肝脏疾病患者,结果显示血清 GP73 水平随肝纤维化分期的进展逐步升高,肝组织中 GP73 蛋白表达与纤维化分期呈正相关,其诊断进展期肝纤维化及肝硬化的效能优于 APRI、FIB-4,与肝脏硬度测量(LSM)相当,且在伴有严重炎症、脂肪变性和胆汁淤积的患者中,GP73 的诊断性能不受影响,显著优于 LSM [17]。这一研究充分证实,GP73 是诊断慢性肝脏疾病进展期肝纤维化及肝硬化的有效、可靠血清标志物,尤其适用于肝组织活检禁忌、LSM 检测结果受干扰的患者,为肝纤维化/肝硬化的无创评估提供了新的便捷工具。

5. GP73 在肝脏炎症中的研究进展

肝脏炎症是各类慢性肝脏疾病的共同病理基础,无论是病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)还是自身免疫性肝炎,其早期均以肝细胞的炎症损伤为核心特征,持续的肝脏炎症会激活肝星状细胞,推动肝纤维化的发生发展,若炎症长期未得到有效控制,最终可进展为肝硬化甚至 HCC。因此,准确评估肝脏炎症的程度,对慢性肝脏疾病的病情判断和干预时机选择具有重要意义。目前临床主要通过转氨酶(ALT/AST)水平评估肝脏炎症,但转氨酶水平易受多种因素影响,且在部分炎症隐匿的患者中,转氨酶可维持正常,导致肝脏炎症被漏诊,而 GP73 在肝脏炎症的评估中展现出更高的敏感性,可有效弥补转氨酶的不足。

GP73 与肝脏炎症的严重程度密切相关,血清 GP73 水平与肝脏炎症浸润程度呈显著正相关,是反映肝脏炎症状态的重要指标。在 HBV、HCV 感染所致的病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝病等各类慢性肝脏炎症中,患者血清 GP73 水平均会显著升高,且炎症程度越重,GP73 水平越高[19][21][22]。这种相关性的分子机制与肝脏炎症的病理微环境密切相关:肝脏炎症发生时,坏死的肝细胞会释放大量炎症因子,而炎症因子又会进一步诱导肝细胞中 GP73 的表达和分泌,形成“炎症损伤 - GP73 升高 - 炎症进一步加重”的正反馈循环[19][23];其中 IL-6 作为急性炎症反应的核心因子,不仅参与肝细胞的损伤修复,还可激活肝星状细胞促进肝纤维化,同时也是诱导 GP73 表达的关键因子,IL-6 与肝脏炎症的严重程度正相关,且在 HBV 诱导的肝坏死性炎症中发挥重要作用,成为连接肝脏炎症与 GP73 表达的重要桥梁[5][24][25]。

GP73 在肝脏炎症评估中的最大优势是其高敏感性,尤其在转氨酶水平正常的慢性肝脏疾病患者中,GP73 可有效检测出隐匿的肝脏炎症。Xu 等在慢性乙型肝炎(CHB)患者的研究中发现,血清 GP73 水平与患者肝脏炎症浸润程度呈正相关,即使在 ALT 水平正常的 CHB 患者中,GP73 水平仍可检测到显著升高,且其表达与 HBV 病毒复制水平无关,提示 GP73 可反映转氨酶无法检测的隐匿性肝脏炎症,是比 ALT 更敏感的肝脏炎症标志物[21]。这一特征在非酒精性脂肪性肝炎(NASH)中也得到了证实,Wang 等的研究表明,NASH 患者血清 GP73 水平与肝脏坏死性炎症的严重程度呈正相关,可有效识别肝脏坏死性炎症的分期,尤其在中、重度炎症活动期,GP73 的诊断特异度更高,为 NASH 患者的炎症评估提供了新的指标[22]。此外,GP73 还可反映肝脏炎症的治疗效果,在肝脏炎症经临床干预得到控制后,患者血清 GP73 水平会随炎症消退而下降,因此可作为评估抗炎治疗疗效的动态监测指标。

6. 总结与展望

慢性肝脏疾病的病理进程复杂,涉及炎症、纤维化、肿瘤发生等多个相互关联的病理过程,寻找可同时用于早期诊断、病情评估、预后判断的分子标志物,对提升慢性肝脏疾病的诊疗水平具有重要意义。高尔基体蛋白 73 作为定位于高尔基体的跨膜糖蛋白,其表达模式在正常肝脏和病理肝脏中存在显著差异,在各类慢性肝脏疾病中,肝细胞内 GP73 的表达被显著激活并分泌至外周血,成为可检测的血清标志物。现有研究已充分证实,GP73 与 HCC、肝纤维化/肝硬化、肝脏炎症等慢性肝脏疾病密切相关:在 HCC 中,GP73 诊断效能优于传统的 AFP,尤其适用于 AFP 阴性的早期 HCC 诊断,同时还参与 HCC 的恶性进展和耐药性产生,成为潜在的靶向治疗靶点;在肝纤维化/肝硬化中,GP73 与纤维化分期高度相关,诊断效能优于 APRI、FIB-4 等传统无创指标,且在炎症、脂肪变性等干扰因素下仍保持稳定,是肝纤维化无创评估的优质标志物;在肝脏炎症中,GP73 比转氨酶更敏感,可有效检测出隐匿性肝脏炎症,为炎症评估和疗效监测提供新的依据。此外,GP73 与其他血清标志物或无创指标联合检测,可显著提升诊断的准确性,减少对肝组织病理活检的依赖。

尽管 GP73 在慢性肝脏疾病中的研究已取得显著进展,但目前仍存在一些问题亟待解决:其一,GP73 的组织特异性有待进一步明确,除肝脏疾病外,GP73 在部分其他恶性肿瘤和炎症性疾病中也会有不同程度的升高,如何提高 GP73 诊断肝脏疾病的特异性,仍是临床应用的关键;其二,GP73 参与慢性肝脏疾病发生发展的分子机制尚未完全阐明,其与炎症因子、信号通路的相互调控关系,以及在肝纤维化向 HCC 转化中的作用机制,仍需更深入的基础研究;其三,目前临床用于检测 GP73 的方法尚未形成统一的技术规范,不同检测方法间存在明显的检测一致性问题,现阶段临床常用的酶联免疫吸附试验(ELISA)、化学发光免疫分析法为核心的检测手段,在检测原理、抗原包被方式、抗体识别位点、校准品选择上均存在差异,如 ELISA 法检测灵敏度较低,对低浓度血清 GP73 检测易出现假阴性,而不同厂家的化学发光检测试剂盒所采用的单克隆抗体识别的 GP73 抗原表位不同,导致同一标本在不同检测平台的结果偏差较大;同时,建立 GP73 统一参考值范围面临多重具体挑战,不同检测体系缺乏标准化的校准品和质控品,且不同研究纳入的健康人群、慢性肝病人群基线特征存在差异,加之种族、年龄、性别及合并基础疾病等因素均会影响血清 GP73 基础水平,使得目前国内外不同研究报道的 GP73 正常参考值、疾病诊断阈值相差甚远,无法在临床中形成统一的判读标准,严重限制了其跨中心应用和临床推广。

未来,随着研究的不断深入,一方面需进一步阐明 GP73 的分子调控机制,明确其在慢性肝脏疾病病理进程中的核心作用,为开发以 GP73 为靶点的靶向治疗药物提供更坚实的理论基础;另一方面,亟需针对 GP73 检测技术开展标准化研究,首先需研制高纯度、高特异性的 GP73 国际标准品,统一各检测平台的校准体系,同时规范 ELISA、化学发光法等主流检测方法的实验流程,明确最优的抗原包被条件、抗体配对方案及检测阈值,减少检测方法本身带来的系统误差;在此基础上,开展多中心、大样本的临床

研究, 纳入不同种族、年龄、性别及疾病阶段的研究对象, 排除基础疾病、用药等混杂因素的影响, 建立分人群、分疾病阶段的 GP73 统一参考值范围和诊断临界值, 同时探索 GP73 与 AFP、PIVKA-II、肝脏硬度测量等其他标志物的最佳联合检测方案, 进一步提升其在慢性肝脏疾病早期诊断、病情分层、预后判断中的临床价值。相信随着基础研究和临床应用的不断推进, GP73 将成为慢性肝脏疾病诊疗体系中的重要分子指标, 为改善慢性肝脏疾病患者的预后提供新的思路和策略。

参考文献

- [1] Cheemerla, S. and Balakrishnan, M. (2021) Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clinical Liver Disease*, **17**, 365-370. <https://doi.org/10.1002/cld.1061>
- [2] Kladney, R.D., Bulla, G.A., Guo, L., Mason, A.L., Tollefson, A.E., Simon, D.J., et al. (2000) GP73, a Novel Golgi-Localized Protein Upregulated by Viral Infection. *Gene*, **249**, 53-65. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(00\)00136-0](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(00)00136-0)
- [3] Kladney, R.D., Cui, X., Bulla, G.A., Brunt, E.M. and Fimmel, C.J. (2002) Expression of GP73, a Resident Golgi Membrane Protein, in Viral and Nonviral Liver Disease. *Hepatology*, **35**, 1431-1440. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.32525>
- [4] Block, T.M., Comunale, M.A., Lowman, M., Steel, L.F., Romano, P.R., Fimmel, C., et al. (2005) Use of Targeted Glycoproteomics to Identify Serum Glycoproteins That Correlate with Liver Cancer in Woodchucks and Humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **102**, 779-784. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408928102>
- [5] Liang, H., Block, T.M., Wang, M., Nefsky, B., Long, R., Hafner, J., et al. (2012) Interleukin-6 and Oncostatin M Are Elevated in Liver Disease in Conjunction with Candidate Hepatocellular Carcinoma Biomarker GP73. *Cancer Biomarkers*, **11**, 161-171. <https://doi.org/10.3233/cbm-2012-00276>
- [6] Liang, R., Liu, Z., Piao, X., Zuo, M., Zhang, J., Liu, Z., et al. (2018) Research Progress on GP73 in Malignant Tumors. *Oncotargets and Therapy*, **11**, 7417-7421. <https://doi.org/10.2147/ott.s181239>
- [7] Ye, J., Gao, X., Huang, X., Huang, S., Zeng, D., Luo, W., et al. (2024) Integrating Single-Cell and Spatial Transcriptomics to Uncover and Elucidate GP73-Mediated Pro-Angiogenic Regulatory Networks in Hepatocellular Carcinoma. *Research*, **7**, Article No. 0387. <https://doi.org/10.34133/research.0387>
- [8] Bao, Y.X., Yang, Y., Zhao, H.R., et al. (2013) Clinical Significance and Diagnostic Value of Golgi-Protein 73 in Patients with Early-Stage Primary Hepatocellular Carcinoma. *Chinese Journal of Oncology*, **35**, 505-508.
- [9] Fang, Y., Wu, Q., Zhao, H., Zhou, Y., Ye, L., Liu, S., et al. (2021) Do Combined Assays of Serum AFP, AFP-L3, DCP, GP73, and DKK-1 Efficiently Improve the Clinical Values of Biomarkers in Decision-Making for Hepatocellular Carcinoma? A Meta-Analysis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 1065-1076. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1900731>.
- [10] Zekri, A.R.N., EL Kassas, M., Salam, E.S.E., Hassan, R.M., Mohanad, M., Gabr, R.M., et al. (2020) The Possible Role of Dickkopf-1, Golgi Protein- 73 and Midkine as Predictors of Hepatocarcinogenesis: A Review and an Egyptian Study. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 5156. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62051-6>
- [11] Marrero, J.A., Romano, P.R., Nikolaeva, O., Steel, L., Mehta, A., Fimmel, C.J., et al. (2005) GP73, a Resident Golgi Glycoprotein, Is a Novel Serum Marker for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **43**, 1007-1012. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.05.028>
- [12] Taura, K., Ikai, I., Hatano, E., Yasuchika, K., Nakajima, A., Tada, M., et al. (2007) Influence of Coexisting Cirrhosis on Outcomes after Partial Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma Fulfilling the Milan Criteria: An Analysis of 293 Patients. *Surgery*, **142**, 685-694. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.05.009>
- [13] Ke, M., Wu, X., Zhang, Y., Wang, S., Lv, Y. and Dong, J. (2019) Serum GP73 Predicts Posthepatectomy Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Translational Medicine*, **17**, Article No. 140. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1889-0>
- [14] Liu, Y., Hu, X., Zhou, S., Sun, T., Shen, F. and Zeng, L. (2024) Golgi Protein 73 Promotes Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma. *Research*, **7**, Article No. 0425. <https://doi.org/10.34133/research.0425>
- [15] Wang, S., Zhang, T., Zhou, Y., Jiao, Z., Lu, K., Liu, X., et al. (2025) Correction: GP73-Mediated Secretion of PKM2 and GP73 Promotes Angiogenesis and M2-Like Macrophage Polarization in Hepatocellular Carcinoma. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 386. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07628-7>
- [16] Liu, Y., Wang, J., Yang, R., Cheng, Y., Zhou, Y., Li, H., et al. (2021) GP73-Mediated Secretion of AFP and GP73 Promotes Proliferation and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma Cells. *Oncogenesis*, **10**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1038/s41389-021-00358-3>
- [17] Yao, M., Wang, L., Leung, P.S.C., Li, Y., Liu, S., Wang, L., et al. (2017) The Clinical Significance of GP73 in

- Immunologically Mediated Chronic Liver Diseases: Experimental Data and Literature Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **54**, 282-294. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8655-y>
- [18] Weiskirchen, R. and Tacke, F. (2017) Combining GP73 with Liver Stiffness Measurements: A Proof-of-Concept for Non-Invasive Fibrosis Assessment in Antiviral-Naïve HBV Patients. *Liver International*, **37**, 1605-1607. <https://doi.org/10.1111/liv.13563>
- [19] Iftikhar, R., Kladney, R.D., Havlioglu, N., Schmitt-Graff, A., Gusmirovic, I., Solomon, H., *et al.* (2004) Disease- and Cell-Specific Expression of GP73 in Human Liver Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, **99**, 1087-1095. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30572.x>
- [20] Gatselis, N.K., Tornai, T., Shums, Z., Zachou, K., Saitis, A., Gabeta, S., *et al.* (2020) Golgi Protein-73: A Biomarker for Assessing Cirrhosis and Prognosis of Liver Disease Patients. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 5130-5145. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i34.5130>
- [21] Xu, Z., Liu, L., Pan, X., Wei, K., Wei, M., Liu, L., *et al.* (2015) Serum Golgi Protein 73 (GP73) Is a Diagnostic and Prognostic Marker of Chronic HBV Liver Disease. *Medicine*, **94**, e659. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000659>
- [22] Wang, L., Yao, M., Liu, S., Yang, D., Wen, X., Ning, J., *et al.* (2020) Serum Golgi Protein 73 as a Potential Biomarker for Hepatic Necroinflammation in Population with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Disease Markers*, **2020**, Article ID: 6036904. <https://doi.org/10.1155/2020/6036904>
- [23] Wright, L.M., Huster, D., Lutsenko, S., Wrba, F., Ferenci, P. and Fimmel, C.J. (2009) Hepatocyte GP73 Expression in Wilson Disease. *Journal of Hepatology*, **51**, 557-564. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.05.029>
- [24] Xiang, D., Sun, W., Ning, B., Zhou, T., Li, X., Zhong, W., *et al.* (2017) The HLF/IL-6/STAT3 Feedforward Circuit Drives Hepatic Stellate Cell Activation to Promote Liver Fibrosis. *Gut*, **67**, 1704-1715. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313392>
- [25] Wu, Z., Zheng, Y., Wang, K., Mo, Z., Zhen, X., Yan, Y., *et al.* (2021) Plasma Interleukin-6 Level: A Potential Prognostic Indicator of Emergent HBV-Associated ACLF. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2021**, Article ID: 5545181. <https://doi.org/10.1155/2021/5545181>