

• 临床研究 •

乙型肝炎患者血清 HA 与 Ang II 的相关性研究

袁 勇,朱 洪[△]

(海南医学院附属医院中医科,海口 570102)

摘 要:目的 乙型肝炎患者肝纤维化与血管紧张素 II (Ang II) 的相关性研究。方法 采用电化学发光和速率法检测 92 例急性乙型肝炎患者(急性组)、108 例慢性乙型肝炎患者(慢性组)和 50 例健康人群(对照组)透明质酸酶(HA)和 Ang II 的水平,并对结果进行相关分析。结果 与急性组和对照组相比较,慢性组 HA 和 Ang II 的水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。急性组和对照组 HA 和 Ang II 的水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步分析显示,HA 和 Ang II 的水平呈正相关($r=0.629, P<0.05$)。结论 HA 和 Ang II 的水平关系密切,并且参与了肝纤维化的过程,其水平对乙型肝炎患者肝纤维化的病情评估具有指导意义。

关键词:乙型肝炎;肝纤维化;透明质酸酶;血管紧张素 II

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.26.016

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)26-3120-02

Correlation of serum hyaluronidase with Ang II in hepatitis B patients

Yuan Yong, Zhu Hong[△]

(Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital, Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570102, China)

Abstract: Objective To study on the correlation of hepatic fibrosis with angiotensin II (Ang II) in the hepatitis B patients. Methods The electrochemical luminescence and the rate method were adopted to detect hyaluronidase (HA) and Ang II levels in 92 cases of acute hepatitis B (acute group), 108 cases of chronic hepatitis B (chronic group) and 50 healthy people (control group), and the detected results were performed the correlation analysis. Results Compared with the acute group and the control group, the HA and Ang II levels in the chronic group were increased significantly ($P<0.05$). The HA and Ang II levels had statistical difference between the acute group and the control group ($P<0.05$). Further analysis showed that there was a positive correlation between HA and Ang II levels ($r=0.629, P<0.05$). Conclusion There the HA level is closely related with the Ang II level, and both of them participate in the process of liver fibrosis, their levels have the guiding significance in evaluation of severity of liver fibrosis in the patients with hepatitis B.

Key words: hepatitis B; hepatic fibrosis; hyaluronidase; angiotensin II

病毒型乙型肝炎(简称乙型肝炎, hepatitis B)是当前危害人民健康最严重的传染病之一。2003 年海南省疾病预防控制中心公开宣布海南省是乙型肝炎病毒感染的高发区, 12 万人患有慢性乙型肝炎。约有 3 万人死于肝癌和肝病, 每年用于该病的医疗、保健费用高达 6.5 亿元。在乙型肝炎患者中, 肝纤维化(hepatic fibrosis)的发病率为 59.36%, 如不及时治疗, 25%~40% 肝纤维化将发展成肝硬化, 失代偿期肝硬化预后较差, 且易发展为肝细胞癌, 严重威胁患者生命^[1-3]。肝纤维化是乙肝病毒引起肝损伤后组织修复过程中的代偿反应, 表现为肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)大量活化增殖, 形态转变成纤维细胞, 细胞外基质过多沉积等。导致肝纤维化发生有很多关键因素, 众多因素中, 肾素-血管紧张素系统发挥着重要作用, 而血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 是其中最为重要的活性肽^[4]。透明质酸酶(serum hyaluronic acid enzyme, HA)是能使透明质酸产生低分子化作用酶的总称, 是一种能够降低体内透明质酸的活性, 从而提高组织中液体渗透能力的酶, 它与肝纤维化形成的活动程度和病变程度密切相关, 可反映肝纤维合成状况和炎症活动情况^[5]。本文主要从临床角度探讨乙型肝炎患者中 HA 和 Ang II 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院肝病专科门诊从 2009 年 1 月至 2012 年

12 月收治乙型肝炎患者 200 例, 诊断均符合中华医学会肝病学会和感染病学分会制定的乙型肝炎防治指南(2010 年版)的诊断标准。200 例乙型肝炎患者中, 慢性乙型肝炎患者作为慢性组(108 例), 男 51 例, 女 57 例, 年龄 16~65 岁, 平均(45.2±9.6)岁; 急性乙型肝炎患者作为急性组(92 例), 男 48 例, 女 44 例, 年龄 22~64 岁, 平均(42.5±8.3)岁; 50 例健康对照人群(对照组)均来自同期本院健康体检中心体检, 男 25 例, 女 25 例, 年龄 20~60 岁, 平均(41.7±12.8)岁。所有对象均排除有肝功能失代偿表现、食管胃底静脉曲张破裂出血、腹腔积液或肝性脑病及其他系统疾病, 各组的年龄差异和性别分布比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 安静状态下无菌抽取患者空腹静脉血 3 mL。3 000 r/min 离心 2 min 后提取上清液, 置-20℃低温冰箱待测。血清 HA 检测以电化学发光仪进行测定; Ang II 以速率法检测, 采用相应的试剂盒测定。所有操作按照说明书步骤进行, 试剂盒均由上海信然生物技术有限公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析。计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素的方差分析(One-way ANOVA)对各组 HA 和 Ang II 水平进行比较以及基于此的组间两两比较(LSD 法), 并且对 HA 和 Ang II 水平相关性进行 Pearson 相关系数分析。上述分析均采用双侧检验, 检验水准

作者简介:袁勇(1979~), 主治医师, 硕士, 主要从事肝病治疗方面的研究。 [△] 通讯作者, Tel:15289805668; E-mail: zhuhong1970@126.com。

$\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 HA 和 Ang II 的血清水平 急性组患者 HA 和 Ang II 的检测水平为 $(135\pm35.56)\text{ng/mL}$ 和 $(104\pm48.78)\text{ng/mL}$,慢性组患者分别为 $(242\pm37.52)\text{ng/mL}$ 和 $(187\pm47.09)\text{ng/mL}$,对照组患者为 $(85\pm34.56)\text{ng/mL}$ 和 $(87\pm18.78)\text{ng/mL}$ 。统计分析显示:HA 和 Ang II 的检测水平差异均有统计学意义($P<0.05$)。组间两两比较显示:慢性组患者 HA 和 Ang II 的检测水平血清水平显著高于急性组患者和对照组,同时急性组患者与对照组的血清水平差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 1。

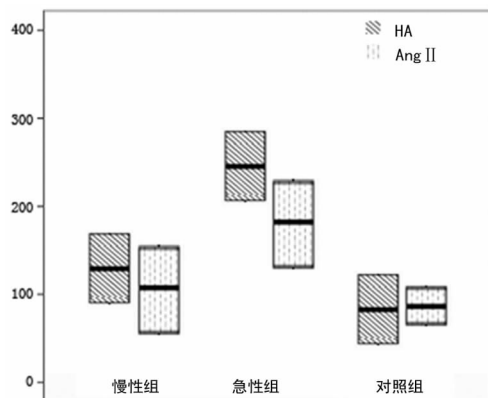


图 1 各组 HA 和 Ang II 的血清水平

2.2 HA 和 Ang II 血清水平的相关性 HA 和 Ang II 的检测水平存在直线关系。统计学分析显示,二者的相关系数(r)= 0.629 ,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

乙型肝炎的基本病变为炎症和肝纤维化,肝纤维化的主要病理性改变为细胞外基质成分在局部肝组织中异常沉积,HA 是细胞外基质的重要组成部分。当发生肝纤维化病理改变时,肝星状细胞大量增生,逐步转变成肝间质细胞或纤维细胞,导致 HA 合成增多,同时肝窦内皮细胞功能严重受损,导致 HA 的分解能力下降,使血清 HA 含量明显增高。因此,HA 在肝纤维化诊断方面具有很好的临床应用价值,是判断肝纤维化进展的最好诊断标志物^[6-7]。细胞、细胞因子、基质之间相互作用,是肝纤维化形成的分子病理学基础,而细胞因子作为免疫调节介质在肝纤维化发生过程中也起着重要作用^[8]。许多脏器都存在着肾素和血管紧张素,如活化的肝星状细胞高表达出肾素和血管紧张素,导致肝脏中 Ang II 大量产生^[9]。Ang II 在肝纤维化的过程中发挥着促氧化、促炎及促纤维化的作用。Ang II 能够促进血浆炎症因子的水平增高、促凝作用和氧化应激作用共同促进细胞外基质沉积,从而加速肝纤维化的病理进展过程^[4]。本实验研究结果中 HA 和 Ang II 的检测水平在急性组和慢性组中均已升高,与对照组差异均有统计学意义($P<0.05$),HA 和 Ang II 的检测水平存在直线关系,具有相关性。因此,本研究认为尤其是在慢性乙型肝炎患者中 Ang II 通过以下途径加速肝纤维化过程:(1)Ang II 是肾素-血管紧张素轴性系统的主要活性肽,它主要与血管紧张素 II 受体 1(angiotensin acceptor 1,AT1R)结合发挥提升血浆炎症因子水平和氧化应激作用,使细胞外基质成分在局部肝组织中异常沉积;(2)Ang II 还可促进转化生长因子 β (TGF- β)等细胞因子从静默状态向活性状态转化,使细胞外基质成分在局部肝组织中 mRNA 表达增加,而促进细胞外基质(ECM)的合成^[10-12];(3)

Ang II 直接使肝星状细胞中等胶原成分增加。临床上现今可以运用核苷酸类似物等抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎的同时起到抗肝纤维化的作用,但是核苷酸类似物的耐药性高、药物价格昂贵,慎用于急性乙型肝炎等不良因素存在的情况下,严重影响抗肝纤维化的疗效^[13-16]。通过本次临床实验研究,本研究认为临床中血管紧张素转换酶抑制剂(如伊那普利、吲哚普利等)、AT1R 拮抗剂(如缬沙坦、氯沙坦等)都可以抗纤维化治疗。

参考文献:

- [1] de Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al. EASL international consensus conference on hepatitis B[J]. J Hepatol, 2003,39(1):13-25.
- [2] Chen YC, Chu CM, Yeh CT, et al. Natural course following the onset of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a long-term follow-up study[J]. Hepatol Int, 2007, 1(1):267-273.
- [3] Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment[J]. Semin Liver Dis, 2006, 26(2):142-152.
- [4] 张晓平, 张峰, 陆茵, 等. 肝纤维化中肾素-血管紧张素的作用研究进展[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(7):897-900.
- [5] 冯玉奎, 张立营, 郑长青. 病毒性肝炎患者血清透明质酸酶水平检测及意义[J]. 青岛大学医学院学报, 2011, 47(1):58-59.
- [6] 雷震, 谢南, 温丽丽, 等. 化学发光法检测血清肝纤维化指标评价[J]. 实验与检验医学, 2009, 27(6):672.
- [7] 林英辉. 肝纤维化临床检验血清学检测指标的研究进展[J]. 华夏医学, 2008, 21(4):882-884.
- [8] 魏雪菲, 徐佩, 李茜, 等. 血清肝纤维化指标和肝功能指标联合检测在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(18):2278-2280.
- [9] 唐小平, 陈庄, 陈丽丽, 等. 糖尿病相关肝纤维化研究进展[J]. 重庆医学, 2011, 40(22):2270-2272.
- [10] 汪亮. 肾素-血管紧张素系统在非酒精性脂肪肝发病中的作用[J]. 重庆医学, 2010, 39(22):3139-3141, 3149.
- [11] 肖绪华. 结缔组织生长因子与肝纤维化的研究进展[J]. 重庆医学, 2010, 39(18):2535-2537.
- [12] 黄艳, 黄成, 李俊. 肝纤维化病中 Kupffer 细胞分泌的细胞因子对肝星状细胞活化增殖、凋亡的调控[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(1):9-13.
- [13] 蒋玉凤, 刘加群, 张建军, 等. 两种不同肝纤维化相关细胞因子 shRNA 重组质粒的构建[J]. 重庆医学, 2011, 40(23):2341-2342, 2345.
- [14] 戚敬虎. 核苷(酸)类似物治疗乙型肝炎肝硬化的研究进展[J]. 重庆医学, 2011, 40(3):296-298.
- [15] 李芳, 李刚, 尹盛强. 巴乐联合大黄蛰虫丸治疗慢性乙型肝炎纤维化 110 例近期疗效观察[J]. 重庆医学, 2006, 35(14):1293-1294.
- [16] 袁兰, 叶军. 益气活血法治疗肝纤维化临床进展[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(8):100-103.