

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.29.025

肝病患者血清肝纤维化指标联合测定的临床意义

林一民¹,王云龙¹,何萌¹,刘兴明^{2△},黄晓林^{3▲}(1.重庆市肿瘤研究所临床检验科 400030;2.重庆市肿瘤研究所肿瘤学实验室 400030;
3.重庆医药高等专科学校招生就业部 401331)

摘要:目的 探讨血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)和Ⅳ型胶原(CⅣ)联合检测在肝纤维化诊断中的应用价值。方法 采用放射免疫分析法对 81 例肝病患者(肝炎组 24 例,肝硬化组 39 例,肝癌组 18 例)和 40 名健康体检者(对照组)同时测定血清 HA、PCⅢ、LN 和 CⅣ等 4 项指标水平,比较各组肝病和对照组间 4 项指标的差异及各组肝病间 HA 水平的变化。结果 各组肝病患者血清肝纤维化 4 项指标水平均高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),肝硬化组、肝癌组 HA 水平明显高于肝炎组($P<0.05$, $P<0.01$),肝癌组 HA 水平高于肝硬化组($P<0.05$)。结论 血清 HA、PCⅢ、LN、CⅣ联合检测对肝纤维化早期诊断和预后判断有重要临床意义。

关键词:前胶原;透明质酸;层粘连蛋白;胶原;肝硬化

中图分类号:R575.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)29-3921-02

Clinical significance of combined determination of liver fibrosis indexes from liver disease patients' serum

Lin Yimin¹, Wang Yunlong¹, He Meng¹, Liu Xingming^{2△}, Huang Xiaolin^{3▲}

(1. Clinical Laboratory, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China; 2. Cancer Laboratory, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China; 3. Department of Enrollment and Employment, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China)

Abstract: Objective To explore the application value of combined detection of serum hyaluronic acid(HA), procollagen type Ⅲ(PCⅢ), laminin(LN) and collagen type Ⅳ(CⅣ). **Methods** Immunoradiometric analysis was conducted to detect the index levels of serum HA, PCⅢ, LN and CⅣ in 81 patients with liver disease(24 cases in hepatitis group, 39 cases in liver cirrhosis group, 18 cases in liver cancer group) and 40 healthy adult(control group). Then compared the differences of 4 indicators among groups. **Results**

Four index levels of serum liver fibrosis from liver disease patients were higher than those of control group($P<0.05$ or $P<0.01$), HA level of liver cirrhosis group and liver cancer group were significantly higher than that in hepatitis group ($P<0.05$, $P<0.01$) HA level of liver cancer group was higher than that of liver cirrhosis group($P<0.05$), liver cirrhosis was higher than hepatitis group($P<0.05$). **Conclusion** Combined determination of the serum HA, PCⅢ, LN and CⅣ has importantly clinical significance in early diagnosis and prognosis of hepatic fibrosis.

Key words: procollagen; hyaluronic acid; laminin; collagen; liver cirrhosis

肝纤维化(liver fibrosis)是肝脏对各种病因导致肝损伤的创伤愈合反应,表现为肝内结缔组织异常增生和沉积,是各种慢性肝病发展为肝硬化的病理过程。肝纤维化的早期诊断可为预防、治疗和预后判断提供有价值的参考^[1]。传统上对肝纤维化或肝硬化的临床诊断依赖于肝穿刺活组织检查(肝活检),一直被视为评价肝纤维化程度的“金标准”。但肝活检是 1 项创伤性检查,存在明显的取材差异,只能对肝脏纤维化进行大致的静态观察,无法对动态情况进行连续跟踪监测^[2]。因此简便易行的血清学检测对肝纤维化的早期诊断及动态监测具有重要的临床意义。本文通过对 81 例各种肝病患者的血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)和Ⅳ型胶原(CⅣ)进行检测分析,探讨此 4 项血清学指标联合检测在各种肝病中的表达及与肝纤维化的关系。

1 资料及方法

1.1 临床资料 选取本院 2011 年 1 月至 2013 年 6 月经肝活检、影像学、生化、癌胚抗原(AFP)、甲胎蛋白(CEA)等检测确诊的各种肝病患者 81 例,其中男 45 例,女 36 例,年龄 20~81

岁,中位年龄 55.5 岁,分为:慢性肝炎 24 例(肝炎组);肝炎后肝硬化 39 例(肝硬化组);肝硬化合并肝癌 18 例(肝癌组)。对照组 40 例,其中男 22 例,女 18 例,年龄 21~79 岁,中位年龄 54.0 岁,为本院健康体检者,无肝病史,每例均做肝功、肾功、血脂、血糖测定,其结果均在正常参考范围。所选对象性别、年龄等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 对照组和各肝病组均于清晨空腹抽取静脉血 5.0 mL,离心分离血清,置 -20℃ 保存,1 周内测定,避免溶血和脂血干扰。测定血清 HA、PCⅢ、LN 和 CⅣ的试剂盒均由上海海研生物技术中心提供,有效期内使用。使用上海核所日环光电仪器有限公司生产的放射免疫计数器进行放射免疫法测定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

各组肝病患者血清 HA、PCⅢ、CⅣ检测结果均显著高于对照组($P<0.01$),肝炎组、肝硬化组、肝癌组血清 LN 水平明

表 1 81 例各组肝病与对照组肝纤维化 4 项指标检测结果比较($\bar{x}\pm s, g/L$)

组别	n	HA	PCⅢ	LN	CIV
对照组	40	58.2±17.8	84.0±10.5	114.4±8.3	48.4±10.9
肝炎组	24	386.7±130.2 ^b	186.9±129.1 ^b	140.1±44.3 ^a	117.3±50.2 ^b
肝硬化组	39	521.9±167.3 ^{bc}	176.0±74.5 ^b	154.0±45.4 ^b	124.1±35.8 ^b
肝癌组	18	624.9±121.1 ^{bde}	157.2±35.9 ^b	157.2±35.9 ^b	149.9±43.2 ^b

^a: $P < 0.05$, ^b: $P < 0.01$, 与对照组比较; ^c: $P < 0.05$, ^d: $P < 0.01$, 与肝炎组比较; ^e: $P < 0.05$, 与肝硬化组比较。

显著高于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。肝硬化组 ($P < 0.05$)、肝癌组 ($P < 0.01$) 血清 HA 水平明显高于肝炎组; 肝癌组血清 HA 水平高于肝硬化组 ($P < 0.05$), 见表 1。

3 讨论

在慢性肝炎的进程中, 由各种病因造成慢性肝损伤, 纤维组织异常增生, 造成肝纤维化的发生, 持续变化会造成肝细胞损害和肝衰竭^[3]。肝纤维化形成的机制是肝细胞和内皮细胞的慢性损伤激活炎症细胞, 合成大量富含胶原、蛋白多糖和糖蛋白的细胞外基质 (ECM), 当 ECM 降解减少, 便在肝内过量沉积, 逐步形成肝纤维化^[4]。因此, ECM 参与肝纤维化形成过程。早期肝硬化是可逆转的^[5]。血清 HA、PCⅢ、LN、CIV 是反映肝纤维化程度及肝细胞 EMC 代谢的血清学指标^[6]。

HA 是一种广泛存在于细胞外基质中的大分子葡萄糖多糖, 由肝脏间质细胞合成, 经内皮细胞摄取及降解。血清 HA 检测反映肝纤维化的进程尤其在中、重症患者的诊断具有较高应用价值^[7]。4 项血清学指标中, HA 最为敏感, 被认为是判断肝纤维化或肝硬化的较为敏感的检测指标^[8]。是由于肝损害时, 肝窦内皮细胞数量减少和功能减退, 造成 HA 分解能力降低, 合成 HA 增加, 故血清 HA 水平升高^[9]。本研究结果显示肝炎组、肝硬化组以及肝癌组血清 HA 值与对照组比较明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 肝硬化组和肝癌组的 HA 指标水平都分别高于肝炎组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 肝癌组 HA 指标水平高于肝硬化组 ($P < 0.05$), 表明 HA 水平与慢性肝病进展的阶段相一致, 在肝硬化发展到肝癌阶段达高峰。

PCⅢ是Ⅲ型胶原的前体, 主要在活化的肝星状细胞合成和释放, 测定肝病患者的 PCⅢ含量可反映Ⅲ型胶原的代谢以及肝纤维化程度, 且 PCⅢ受炎症影响较小^[10]。本研究结果显示, 随着肝病进一步发展, 各组肝病血清 PCⅢ水平均显著高于对照组 ($P < 0.01$), 表明血清 PCⅢ与肝纤维化程度密切相关。肝纤维化的实质主要是胶原合成的增加, 因此血清 PCⅢ是反映肝纤维化的活动程度和早期病变的指标^[11]。在肝硬化晚期, 肝脏萎缩, 胶原的合成代谢不及初期活跃, 血清 PCⅢ水平反而不如肝病初期高, 本文结果与此相符, 所选病例多为肝硬化晚期的患者。

LN 是一种细胞外基质成分, 正常人体肝组织中 LN 含量极少, 主要分布于血管壁、胆管壁及淋巴管壁等部位。LN 与肝纤维化活动程度及门静脉压力呈正相关^[12]。本研究结果显示, 肝炎组血清 LN 水平高于正常对照组 ($P < 0.05$), 随着肝病进程发展 LN 水平增加, 肝硬化与肝硬化合并肝癌患者 LN 水平显著高于对照组 ($P < 0.01$)。显示 LN 是晚期肝纤维化较灵敏的指标。研究表明, 癌症转移首先要突破基底膜^[13], 因此 LN 与肝纤维化发展进程和肿瘤浸润转移相关, 原发性肝癌时

LN 升高明显。

CIV 是基底膜的主要胶原成分, 肝纤维化时肝内 CIV 含量增加且分布异常, 血清 CIV 在肝纤维化的诊断中具有重要意义^[14]。肝损伤时 CIV 是最早增生的纤维, 是反映胶原合成的指标, 敏感反映肝炎向肝硬化发展的进程和程度^[15]。本文各组肝病血清 CIV 水平显著高于对照组 ($P < 0.01$), 测定血清 CIV 水平可反映肝纤维化活动程度。

综上所述, 在慢性肝炎发展到肝硬化、肝癌的过程中, 血清 HA、PCⅢ、LN 和 CIV 都有不同程度的升高, 另外, 肝纤维化的血清学指标对于肝癌的诊断也具有重要的临床价值。但是血清肝纤维化标志物缺乏特异性, 其增高在慢性肝病、肝硬化、肝癌时会出现较大重叠, 其灵敏度较低, 对肝硬化的临床分期难以评估, 其他疾病如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、肺纤维化血清学指标也可升高。肝纤维化血清指标不能完全反映肝脏炎症以及活动性肝纤维化, 在慢性非活动性肝炎时, 肝硬化处于相对静止期或缓解期, 或在陈旧性肝纤维化和部分晚期肝硬化、肝萎缩患者血清中肝纤维化标志物不一定增高。本研究不足之处是未对肝病亚类进行详细分类, 未讨论不同年龄可能对结果的影响, 有待今后进一步收集相关数据分析和探讨。

总之, 血清 HA、PCⅢ、LN、CIV 4 项指标检测在肝纤维化临床诊断中应用十分广泛, 由于单一指标只能反映肝纤维化生成或降解的一方面, 因此联合检测 4 项指标可弥补单一指标存在不足, 并结合其他检查 (如病理学、影像学检查)、病史及临床资料, 对肝纤维化的诊断、动态观察、病情变化、评估预后及疗效观察均有非常重要的意义, 可以提高肝纤维化及肝硬化的早期诊断和治疗率。

参考文献:

- [1] 刘显含, 谢青. 肝纤维化的临床评估[J]. 肝脏, 2013, 18(6): 414-417.
- [2] 杜伟, 单幼兰, 廖权利, 等. HA、PⅢNP、LN、CIV 在慢性肝病及肝纤维化诊断中的临床意义[J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(5): 530-533.
- [3] 高春芳. 纤维化疾病的基础与临床[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 306.
- [4] El-Tayeh SP, Hussein TD, El-Houseini ME, et al. Serological biomarkers of hepatocellular carcinoma in Egyptian patients[J]. Dis Markers, 2012, 32(4): 255-263.
- [5] Schiff ER, Lee SS, Chao YC, et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(3): 274-276. (下转第 3925 页)

溃疡出血的比率以胃体部和胃底部较高。存在这种差异的原因尚不明确,需提高样本量继续探讨。本文中随着服用阿司匹林的时间延长,患者发生消化道出血的累积率会有所增加,但据图 1 结果分析,两组数据之间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。表明本研究中患者血浆肾素水平的高低与其服用阿司匹林后所致消化道出血无关。由于为单中心研究,结果易受多种偏倚因素影响,故还要扩大样本量进一步探讨。

参考文献:

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中国全科医学, 2011, 43(35): 4013-4017.
- [2] Valkhoff VE, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Risk factors for gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2012, 26(2): 125-140.
- [3] Shiotani A, Manabe N, Kamada T, et al. Risk and preventive factors of low-dose aspirin-induced gastroduodenal injuries: a comprehensive review[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(3): 8-12.
- [4] Huang ES, Strate LL, Ho WW, et al. Long-term use of aspirin and the risk of gastrointestinal bleeding[J]. Am J Med, 2011, 124(5): 426-433.
- [5] Shiotani A, Nishi R, Yamanaka Y, et al. Renin-angiotensin system associated with risk of upper GI mucosal injury induced by low dose aspirin: renin angiotensin system genes' polymorphism[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(2): 465-471.
- [6] 黄如训, 郭玉璞. 脑卒中的分型分期治疗(建议草案)[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2001, 27(1): 73.
- [7] Steckelings UM1, Rompe F, Kaschina E. The evolving story of the RAAS in hypertension, diabetes and CV dis-

ease; moving from macrovascular to microvascular targets [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2009, 23(6): 693-703.

- [8] Ramracheya RD, Muller DS, Wu Y, et al. Direct regulation of insulin secretion by angiotensin II in human islets of Langerhans[J]. Diabetologia, 2006, 49(2): 321-331.
- [9] Ruiz-Ortega M, Esteban V, Rupérez M, et al. Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2006, 15(2): 159-166.
- [10] Hallersund P, Elfvin A, Helander HF, et al. The expression of renin-angiotensin system components in the human gastric mucosa[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2011, 12(1): 54-64.
- [11] Duggan J, Kilfeather S, O'Brien E, et al. Effects of aging and hypertension on plasma angiotensin II and platelet angiotensin II receptor density[J]. Am J Hypertens, 1992, 5(10): 687-693.
- [12] Kamada T, Hata J, Kusunoki H, et al. Endoscopic characteristics and Helicobacter pylori infection in NSAID-associated gastric ulcer[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(1 pt 1): 98-102.
- [13] Kim Y, Yokoyama S, Watari J, et al. Endoscopic and clinical features of gastric ulcers in Japanese patients with or without Helicobacter pylori infection who were using NSAIDs or low-dose aspirin[J]. J Gastroenterol, 2012, 47(8): 904-911.
- [14] Iwamoto J, Mizokami Y, Shimokobe K, et al. Clinical features of gastroduodenal ulcer in Japanese patients taking low-dose aspirin[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(8): 2270-2274.

(收稿日期: 2014-06-01 修回日期: 2014-06-21)

(上接第 3922 页)

- [6] 张秀. 苦参素和甘利欣对慢性乙型肝炎患者肝纤维化指标的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(8): 797-798.
- [7] 顾春瑜, 石新慧, 王海滨. 肝硬化患者血清肝纤维化指标联合 AFU 和 AFP 检测的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(15): 1957-1958.
- [8] 蒲永莉, 王丹, 李勇华, 等. 肝炎后肝硬化代偿期不同证型肝纤维化指标的研究[J]. 重庆医学, 2011, 40(20): 2005-2007.
- [9] 曹碧江, 温帆渊, 叶彩丽. 慢性肝炎患者乙型肝炎病毒复制与肝纤维化标志物的关系[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(7): 398-399.
- [10] Macwell PR, Flisiak R. Change in serological biomarkers of liver function and connective tissue turnover in chronic hepatitis B during lamivudine therapy[J]. Biomarkers,

2005, 10(6): 475-484.

- [11] 史连盟, 郝玉梅. 210 例肝病患者血清肝纤维化指标检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(1): 113-114.
- [12] 苏义. HA 浓度变化与 PCⅢ、ⅣC、LN 浓度变化的相关性研究[J]. 中国中医药咨询, 2010, 2(13): 120.
- [13] 姚树坤, 殷飞. 肝纤维化的早期诊断[J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(6): 681-682.
- [14] Tamaki N, Kurosaki M, Tanaka K, et al. Noninvasive estimation of fibrosis progression overtime using the FIB-4 index in chronic hepatitis C[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(1): 72-76.
- [15] 高锦孝, 高慧, 刘燕, 等. 肝硬化患者血清 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C 水平的研究及临床意义的探讨[J]. 标记免疫分析与临床, 2013, 20(4): 261-262.

(收稿日期: 2014-05-24 修回日期: 2014-06-26)