

• 论 著 •

血清中肝纤维化指标测定在肝病中的应用价值

吴正林¹, 吴 意¹, 叶 军², 钟小强¹

(1. 广东省深圳市第四人民医院检验医学部 518033; 江苏省泰州市人民医院临床医学研究室 225300)

摘 要:目的 探讨 4 项肝纤维化标志物透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)在肝病中的应用价值。方法 分别选择 60 例健康人和 472 例各型肝炎患者[其中急性肝炎 78 例,慢迁肝 126 例,慢活肝 113 例,肝硬化 155 例;肝硬化组按 Child-pugh 分级(A 级 42 例,B 级 66 例,C 级 47 例)]测定上述 4 项指标在血清中的含量,并计算这 4 项指标在诊断肝硬化时的 ROC 曲线的线下面积。结果 (1)急性肝炎组与健康人组比较 HA 明显增高($P<0.01$);慢迁肝组、慢活肝组、肝硬化组与健康人组比较,4 项指标均明显增高($P<0.01$)。 (2)对肝硬化组 Child-pugh 分级后比较,HA、Ⅳ-C 这 2 项指标 B 级比 A 级,C 级比 B 级均有明显增高($P<0.01$)。 (3)ROC 曲线表明,HA 和 PCⅢ在诊断肝硬化时优于 LN 和 Ⅳ-C,灵敏度为 87.7%、81.9%,特异性为 73.7%、74.5%,准确性为 77.8%、76.1%。结论 HA、LN、Ⅳ-C、PCⅢ血清浓度越高,肝硬化的可能性越大。

关键词:肝病; 肝硬化; 透明质酸; 胶原Ⅳ型; 前胶原; ROC 曲线; 层粘连蛋白
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.01.014 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2011)01-0031-02

Assessment of Serum Marks for Hepatic Fibrosis Measurement in Hepatitis

Wu Zhenglin¹, Wu Yi¹, Ye Jun², Zhong Xiaoqiang¹

(1. Department of Clinical Laboratory, The Fourth People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518033, China;
2. Clinical Medicine Researching Center, Taizhou City People's Hospital, Taizhou 225300, China)

Abstract: Objective To evaluate serum HA, LN, Ⅳ-C and PCⅢ in diagnosis of hepatitis. **Methods** Serum HA, LN, Ⅳ-C and PCⅢ levels in 60 normal people and 472 patients with hepatitis were measured. **Results** (1) The level of serum HA was significantly higher in acute hepatitis patients than in normal persons($P<0.01$), and the levels of all the four serum marks were higher in the patients with chronic persisting hepatitis, chronic active hepatitis or cirrhosis than in normal person($P<0.01$). (2) According to the Child-pugh classification for cirrhosis, class B in serum HA and Ⅳ-C was higher than class A, and class C higher than class B($P<0.01$). (3) Receiver operating characteristic curve showed that serum HA and PCⅢ were prior to LN and Ⅳ-C in diagnosis of liver cirrhosis. The sensitivity was 87.7% and 81.9%, the specificity 73.7% and 74.5%, and the veracity 77.8% and 76.1%. **Conclusion** The higher serum HA, LN, Ⅳ-C and PCⅢ levels, the larger of the possibility of liver cirrhosis.

Key words: liver diseases; hepatic fibrosis; hyaluronic acid; laminin; type Ⅳ collagen; procollagen type Ⅲ; receiver operating characteristic curve

肝纤维化是肝病患者肝脏最重要的组织学改变,是肝硬化的必经之路。目前,临床对肝纤维化的诊断仍以肝穿活体组织检查为主,它既有创伤而又难以动态观察^[1]。近年来的研究表明,肝纤维化与细胞外间质(ECM)的代谢异常有关,其中包括 ECM 及其受体、信号传递、细胞间相互作用。这些研究为临床诊断和治疗肝纤维化提供了直观、有效的血清学指标。为此,作者选用与 ECM 代谢有关的血清学指标,即层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ),对 60 例健康人和 472 例肝病患者进行检测,并探讨 4 项指标与肝纤维化的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 肝病患者 472 例均来源于江苏省泰州市人民医院 2007 年 3 月至 2009 年 8 月住院患者,诊断均符合中华医学会 2000 年修订《病毒性肝炎防治方案》,其中男 287 例,女 185 例;年龄 18~72 岁^[2]。其中急性肝炎 78 例,慢迁肝(CPH)126 例,慢活肝(CAH)113 例,肝硬化(LC)155 例。肝硬化组按 Child-pugh 分级:A 级 42 例,B 级 66 例,C 级 47 例。健康对照组 56 例,其中男 33 例,女 23 例;年龄 21~45 岁,来源于江苏省泰州市人民医院健康体检者。

1.2 试剂 PCⅢ放免试剂盒由重庆肿瘤研究所提供,HA、LN、LVC 放免试剂盒由上海海军研究所提供。

1.3 方法 采受检者空腹静脉血 3 mL,分离血清,-20℃保存,按试剂盒说明书操作,最后在合肥中佳公司的 GC-911 上计数得出结果。

1.4 统计学处理 文中计算资料用($\bar{x}\pm s$)表示,显著性检验采用均数 t 检验和单因素方差分析。

1.5 ROC 曲线分析 按文献方法计算 ROC 曲线下面积(AUC),AUC=1.0 为最理想检测指标,AUC<0.5 无诊断价值。

2 结 果

2.1 肝病患者 4 项指标检测结果见表 1,4 项指标均随着 HA 浓度升高向 CPH、CAH、LC 发展。健康对照组与急性肝炎组比较,HA 差异有统计学意义($P<0.01$);健康对照组与慢迁肝组、慢活肝组、肝硬化组比较,4 项指标差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 1 健康对照组与各型肝炎患者 4 项指标的比较($\mu\text{g/L}$)					
组别	<i>n</i>	HA	LN	Ⅳ-C	PCⅢ
健康对照组	60	54.2±22.8	107.2±20.3	78.8±29.7	59.6±30.2
急性肝炎组	78	122.6±62.5	115.6±40.4	85.4±26.5	74.1±25.8
慢迁肝组	126	148.2±68.7	192.2±38.7	147.3±28.3	148.4±39.3
慢活肝组	113	303.9±122.4	249.8±65.3	221.7±83.5	195.5±42.0
肝硬化组	155	654.3±138.8	298.2±89.4	300.8±67.2	274.6±65.7

2.2 肝硬化患者 HA、Ⅳ-C 与 Child-pugh 分级之间均呈正相关, LN、PCⅢ与分级之间无相关性,见表 2。

2.3 各项指标在诊断硬化的 ROC 曲线下面积(AUC)为 HA:

0.857, LN:0.782, IV-C:0.797, PCⅢ:0.822, 相互之间比较差异无统计学意义。

2.4 假定灵敏度与特异性同等重要, 选择灵敏度与特异性和最大时, 各指标浓度作为诊断肝硬化的临界值。其诊断肝硬化化各参数, 见表 3。

表 2 肝纤维化 Child-pugh 分级与 HA、LN、IV-C、PCⅢ的比较

分级	n	HA	LN	IV-C	PCⅢ
A	42	542.3±128.3	278.7±74.8	260.8±51.2	269.2±43.7
B	66	662.7±147.2*	293.3±88.9	299.3±74.9*	277.1±78.8
C	47	742.6±135.5 [#]	322.4±102.2	338.7±68.3 [#]	275.9±61.1

与 A 组比较, * P<0.01; 与 B 组比较, [#] P<0.01。

表 3 血清中 HA、LN、IV-C、PCⅢ在诊断肝硬化参数

指标	临界值(μg/L)	灵敏度(%)	特异性(%)	准确性(%)
HA	420	87.7	73.7	77.8
LN	190	69.0	71.9	71.0
IV-C	180	67.7	78.8	75.6
PCⅢ	150	81.9	74.5	76.1

3 讨 论

近年来研究表明, 肝脏中主要含有 I、Ⅲ、IV、Ⅵ型胶原蛋白, 其中 I、Ⅲ型相互缠的粗纤维(Fibr1), 纵横交错形成 ECM 的主要骨架, V 型在粗纤维的核心部分, IV 型胶原呈丝状穿梭于粗纤维之间连接胶原纤维及邻近细胞。同时, IV-C 与 LN 构成基底膜的主要骨架, HA 主要由细胞合成, 经淋巴循环入血, 再由肝内皮细胞摄取, 由特异性 HA 酶水解。

对 60 例健康人和 472 例肝病患者, 其中急性肝炎 78 例, 慢迁肝 126 例, 慢活肝 113 例, 肝硬化 155 例。血清中 HA、LN、IV-C、PCⅢ水平进行测定, 结果表明, 与健康对照组比较, HA 在急性肝炎组中升高; 其他肝病这 4 项指标水平均升高, 且这 4 项指标均随着 HA 向 CPH、CAH、LC 发展。在对 155 例肝硬化进行分级后, 测定这 4 项指标结果显示, HA、IV-C 与肝纤维化程度呈正相关, LN、PCⅢ与分级之间无相关性, 这可能因其分组不当造成。有文献报道, 在对肝硬化组重新分组为食道静脉曲张及其所致上消化道出血组和非曲张组之间差异有统计学意义。故可认为, PCⅢ在某种程度上预测上消化道出血的发生有积极意义。在对四项指标对肝硬化诊断 ROC 曲线进行分析, HA 和 PCⅢ优于 IV-C、LN, 灵敏度为 87.7%、81.9%, 特异性为 73.7%、74.5%, 准确性为 77.8%、76.1%。

HA 主要反映内皮细胞的功能。但也有报道认为, 在肺癌、慢性肾炎、类风湿关节炎等疾病血清中 HA 也会明显升高, 另外在脑出血和脑腔梗阻时其血清中 HA 的水平也会明显高于健康对照组^[3-6]。在肝纤维化早期, IV-C 即发生增生且转换较快, 最后与持续沉积的 LN 形成完整的基底膜, 即“会窦毛细血管化”的特征性表现。IV-C 与 LN 诊断肝硬化的价值与 HA、PCⅢ相近, 表 3 的结果说明了这一点, 如果选择更为合适的临界值, 应该可达到较为满意的灵敏度和特异性。这几项肝纤维化标志物都能较好地反映肝纤维化的程度, 但它们都是 ECM 代谢过程中的 1 个组分, 单个组分很难真正全面了解肝纤维化的程度, 因此建议使用 HA、LN、IV-C、PCⅢ对肝病患者进行联合检测。

总之, 慢性肝病的肝纤维化进程越来越受到临床的重视。怎样为临床提供更为有效的肝纤维化指标是人们关注的焦点^[7-8]。作者以为, 如果能从发病机制出发, 在尚未发生形态学改变前就进行预测则更有价值, 能发现更灵敏、更特异的指标, 为临床早发现、早诊断、早治疗肝纤维化有极为重要的意义。

参考文献

[1] 陆伦根, 曾德明. 肝纤维化的诊断和评估[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(8): 603-604.

[2] 中华医学会传染病与寄生虫学分会、肝病学分会、病毒性肝炎防治方案[J]. 中国肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.

[3] 康卫国, 刘久山, 朱建军, 等. 肺癌患者血清细胞外基质指标变化的临床意义[J]. 实用医药杂志, 2006, 23(11): 1317-1318.

[4] 张桂杰, 周杰. 血清透明质酸在肝脏、肾脏等疾病患者体内的改变[J]. 中国社区医师: 综合版, 2008, 10(13): 134.

[5] 宋淑菊, 马骥良, 潘丽恩, 等. 类风湿关节炎患者肺间质质变的临床研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(2): 81-85.

[6] 孟辉, 张礼均, 卢佳友, 等. 脑出血后慢性脑积水脑脊液中 PⅠCP、PⅢNP、HA、LN 的水平及意义[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2007, 12(2): 82-84.

[7] 袁宏, 陈青锋, 肖萍, 等. 慢性乙型肝炎患者 TGF-β₁ 及肝纤维化 4 项指标与肝脏病理分级分期的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(6): 487-489.

[8] 娄良文. 自动分析仪使用免疫比浊法测定血清中 IV 型胶原蛋白的评价[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(7): 726-727.

(收稿日期: 2010-07-05)