

• 临床检验研究论著 •

肝纤维化患者肝纤维化程度与血清甲状腺激素水平关系的研究

武春梅, 李霞莲, 尹莉莉, 杜叶平, 苗晋华[△]

(中国人民解放军第二六四医院检验科, 山西太原 030001)

摘要:目的 探讨肝纤维化患者肝纤维化程度与血清甲状腺激素水平的关系。方法 采用化学发光免疫分析技术检测 240 例肝纤维化患者(肝纤维化组)及 80 例体检健康者(对照组)的血清透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(CIV)、前Ⅲ型胶原(PCⅢ)、促甲状腺激素(TSH)、3,5,3'-三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)、游离甲状腺素 3(FT3)、FT4。结果 对照组中, ≥45 岁组的受检者血清 HA、LN、CIV、PCⅢ水平明显高于 45 岁以下组, 男性受检者明显高于女性($P < 0.05$); 男性受检者血清 TSH、T3、T4、FT3、FT4 水平明显低于女性($P < 0.05$)。随 Child-Pugh 分级级别的增加, 肝纤维化组患者血清肝纤维化指标水平明显升高($P < 0.05$); 而其甲状腺激素水平明显降低($P < 0.05$), T3、FT3 尤为明显。A、B、C 级患者血清 HA、LN、CIV、PCⅢ水平明显高于对照组($P < 0.05$); B、C 级患者血清 T3、T4、FT3、FT4 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。结论 肝纤维化程度与血清甲状腺激素水平具有相关性。

关键词: 肝硬化; 甲状腺激素类; 化学发光测定法

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.10.019

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)10-1277-03

A study on the relationship between extent of hepatic fibrosis and serum thyroid hormone levels of patients with liver cirrhosis

Wu Chunmei, Li Xialian, Yin Lili, Du Yeping, Miao Jinhua[△]

(Department of Clinical Laboratory, the 264th Hospital of Chinese People's

Liberation Army, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between extent of hepatic fibrosis and serum thyroid hormone levels in patients with liver cirrhosis. **Methods** Chemiluminescence immunoassay technology was adopted to detect serum hyaluronic acid (HA), laminin (LN), collagen type Ⅳ (CIV), procollagen type Ⅲ (PC Ⅲ), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), thyroxine (T4), free thyroxin 3 (FT3) and FT4 of 240 patients with liver fibrosis (liver fibrosis group) and 80 healthy people (control group). **Results** In the control group, serum HA, LN, CIV, PC Ⅲ levels of healthy people in ≥45-year group were significantly higher than those in <45-year group, and those in male group were obviously higher than female ($P < 0.05$). Serum TSH, T3, T4, FT3, FT4 levels of healthy people in male group were significantly lower than female ($P < 0.05$). With the increase of grade in Child-Pugh classification, serum levels of hepatic fibrosis indexes of patients with liver fibrosis increased markedly ($P < 0.05$), while their thyroid hormone levels significantly decreased ($P < 0.05$), especially in T3 and FT3. Serum HA, LN, CIV, PC Ⅲ levels of patients with A, B or C grade were markedly higher than those in control group ($P < 0.05$), and serum T3, T4, FT3, FT4 levels of patients with B or C grade were obviously lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The extent of liver fibrosis is correlated to serum thyroid hormone levels.

Key words: liver cirrhosis; thyroid hormones; chemiluminescent measurements

肝纤维化是肝细胞受到某些因素刺激发生坏死时出现的一种肝内纤维异常增生, 是肝内弥漫性细胞外基质过度沉淀的病理过程, 是各种慢性肝病向肝硬化发展所共有的病理改变和必经途径^[1-2]。近年研究提示, 血清各种激素与肝纤维化进程密切相关, 其中甲状腺激素水平与肝纤维化的关系受到广泛关注。本研究通过对本院 240 例肝纤维化患者血清甲状腺激素水平及肝纤维化指标的检测, 以探讨二者的相关性, 为临床判断肝纤维化进展及患者预后提供重要依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2011 年 8 月至 2013 年 8 月在本院住院治疗的 240 例肝纤维化患者作为肝纤维化组, 其中, 男 124 例, 女 116 例; 年龄 20~78 岁, 平均 (53.68±12.25) 岁; 诊断均符合 2000 年全国传染病与寄生虫病学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》的相关标准^[3]; 排除心、脑、肾和内分泌及肿瘤疾病。

按肝功能 Child-Pugh 分级, A 级 80 例, 其中, 男 38 例, 女 42 例, 平均年龄 (45.13±10.07) 岁; B 级 80 例, 男 44 例, 女 36 例, 平均年龄 (48.42±11.86) 岁; C 级 80 例, 男 42 例, 女 38 例, 平均年龄 (56.26±13.41) 岁。另选择本院 80 例体检健康者作为对照组, 其中, 男 42 例, 女 38 例; 年龄 21~77 岁, 平均 (54.72±13.05) 岁; 无肝、肾、心、脑血管、血液及内分泌代谢等疾病; 根据对照组受试者年龄, 将其分为 45 岁以下 (<45 岁) 组, 45 岁及以上 (≥45 岁) 组。以上各组受试者年龄、性别组成等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 检测指标 肝纤维化指标: 透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白 (laminin, LN)、Ⅳ型胶原 (collagen type Ⅳ, CIV)、前Ⅲ型胶原 (procollagen type Ⅲ, PC Ⅲ); 甲状腺激素水平指标: 促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、3,5,3'-三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T3)、甲状腺素 (thy-

roxine, T4)、游离甲状腺素 3(free thyroxin 3, FT3)、FT4。

1.3 主要仪器与试剂 主要仪器: Roche Cobas E601 型全自动电化学发光免疫分析仪(瑞士 Roche 公司)及 MP280 化学发光免疫分析仪(北京泰格科信生物科技有限公司); 主要试剂: TSH、T3、T4、FT3、FT4 检测试剂为 Roche Cobas E601 型全自动电化学发光免疫分析仪配套产品, HA、LN、CIV、PCⅢ检测试剂由北京泰格科信生物科技有限公司提供。

1.4 标本采集及检测 空腹采集静脉血 5 mL, 室温静置 30 min 后, 3 000 r/min 离心 5 min, 分离上清液, 上述指标均在 4 h 内检测。所有操作采用化学发光免疫分析技术原理, 严格按照仪器及试剂说明书执行。

1.5 统计学处理 采用 SPSS11.5 软件进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 对照组受检者肝纤维化指标及甲状腺激素水平指标检测结果的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肝纤维化指标				甲状腺激素水平指标				
		HA(ng/mL)	LN(ng/mL)	CIV(ng/mL)	PCⅢ(ng/mL)	TSH(μ U/mL)	T3(nmol/L)	T4(nmol/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)
年龄										
<45 岁	33	52.2±12.2	46.4±10.8	48.6±10.8	70.4±18.2	2.2±1.1	2.2±0.5	103.6±17.8	4.9±0.7	17.5±2.2
≥45 岁	47	78.6±20.1 Δ	69.5±16.3 Δ	61.2±13.9 Δ	86.2±26.3 Δ	2.6±1.1	1.9±0.3	97.3±14.9	4.4±0.6	13.8±1.9
性别										
男性	42	76.4±19.7*	68.4±16.2*	60.8±12.4*	87.2±26.2*	2.1±1.0	1.7±0.3*	94.8±15.4*	3.9±0.4*	14.1±2.1*
女性	38	53.6±12.0	48.2±11.0	48.9±11.0	69.4±16.7	2.6±1.1	2.3±0.4	108.7±17.9	5.2±0.7	16.9±1.6

Δ : $P < 0.05$, 与 45 岁以下组比较; * : $P < 0.05$, 与女性组比较。

表 2 对照组及肝纤维化组受检者肝纤维化指标及甲状腺激素水平指标检测结果的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肝纤维化指标				甲状腺激素水平指标				
		HA(ng/mL)	LN(ng/mL)	CIV(ng/mL)	PCⅢ(ng/mL)	TSH(μ U/mL)	T3(nmol/L)	T4(nmol/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)
对照组	80	63.4±16.8	57.3±12.7	53.4±10.0	83.7±24.6	2.3±1.0	2.1±0.4	98.5±15.0	4.7±0.7	16.7±2.0
肝纤维化组										
A 级	80	153.3±34.8	96.4±18.6	93.4±16.8	143.0±32.6	2.3±0.8	1.6±0.2	97.0±14.9	4.1±1.5	16.5±2.3
B 级	80	284.1±44.8	143.3±20.8	174.8±27.5	233.5±44.1	2.4±0.9	0.8±0.1	90.1±13.8	3.1±1.03	14.6±2.2
C 级	80	475.1±56.3	197.5±31.1	203.3±39.8	308.7±47.6	3.9±1.7	0.6±0.1	76.3±12.8	2.3±0.6	12.5±1.9

3 讨 论

近年来, 人们已经认识到肝脏纤维化并非是一个不可逆的过程, 因此, 迫切需要寻找到能够准确反映肝纤维化程度的指标。目前对肝纤维化的诊断方法包括病理学、影像学 and 血清学 3 种。肝组织活检是肝纤维化诊断的金指标, 但其存在诸多缺点, 如肝穿刺的盲目性、有创性、肝脏病变的不均一性、取材不够而导致的误差, 且不能反复取材进行动态观察。影像学诊断主要有 B 型超声、CT 和超声弹性成像等检测, 但只有患者的肝纤维化发展到晚期才会出现影像学改变, 不能进行早期诊断^[4-5]。血清学诊断由于价格低廉、取材方便, 可进行早期诊断和动态观察, 是目前应用最为广泛的肝纤维化诊断方法^[6]。本文通过对血清 HA、LN、CIV、PCⅢ水平的检测发现, 健康人随着年龄增长, 肝纤维化各项指标呈上升趋势, 提示年龄可能是肝病发生的高危因素之一。男性健康者肝纤维化指标明显高于女性, 这可能与饮酒有关^[7]。在肝纤维化患者中, 随 Child-Pugh 分级级别的增加, 肝纤维化组受检者血清肝纤维化指标水平明显升高, 与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2 结 果

2.1 对照组受检者各指标检测结果的比较 血清 HA、LN、CIV、PCⅢ检测, ≥ 45 岁组的受检者明显高于 45 岁以下组, 男性受检者明显高于女性($P < 0.05$); 血清 TSH、T3、T4、FT3、FT4 检测, 年龄组的差异无统计学意义($P > 0.05$), 男性受检者明显低于女性($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 对照组及肝纤维化组受检者各指标检测结果的比较 随 Child-Pugh 分级级别的增加, 肝纤维化组受检者血清肝纤维化指标水平明显升高($P < 0.05$); 而其甲状腺激素水平明显降低($P < 0.05$), T3、FT3 尤为明显。A、B、C 级患者血清 HA、LN、CIV、PCⅢ水平明显高于对照组($P < 0.05$); A 级患者甲状腺激素水平与对照组的差异无统计学意义($P > 0.05$), C 级患者 TSH 水平明显高于对照组($P < 0.05$), 而 B、C 级患者血清 T3、T4、FT3、FT4 水平明显低于对照组($P < 0.05$), 见表 2。

这说明 HA、LN、CIV、PCⅢ水平的变化能有效评价患者肝纤维化程度, 与国内、外研究一致^[8-9]。

由于人体激素很多是在肝脏进行灭活的, 肝脏病变与人体内分泌有密切关系。本文对肝纤维化患者血清甲状腺激素指标与肝纤维化指标的关系进行研究, 结果显示, 随着病情加重, 甲状腺激素水平明显降低, 尤以 T3、FT3 降低显著, T4 下降时间最晚。其原因在于肝脏病变程度逐渐增加, 激素灭活出现障碍, 影响下丘脑-垂体-甲状腺轴的生理功能^[10]。因此, 如果患者出现 T4 下降, 则说明其肝功能损害严重, 预后较差。本研究还发现 Child-Pugh C 级患者血清 TSH 明显高于对照组, T3、T4、FT3、FT4 均显著低于对照组, 其原因主要为: (1) 肝纤维化患者大多存在不同程度的体循环淤血, 导致机体缺血、缺氧, 后者可抑制 T4 的脱碘功能, 降低 T4 向 T3 的转换, 从而使 T3 水平减低; (2) 由于体内缺血、缺氧, 使基础代谢代偿性增加, 从而使 T3 利用增加; (3) 肝纤维化导致机体合成代谢减弱, 分解代谢增加, 导致甲状腺激素水平降低; (4) 肝脏对甲状腺激素代谢有十分重要的生理作用, 肝纤维化时, 机体处于应

激状态,多种炎症因子水平显著升高,使甲状腺减低的反馈作用减弱,后者明显阻断 TSH 上调 T₃、T₄ 水平^[11-12]。回顾性研究还发现,治疗前患者血清甲状腺激素下降越明显,则患者预后越差;反之,则预后较乐观。由此可见,联合检测甲状腺激素和肝纤维化指标对肝纤维化程度及治疗效果的判断具有重要的临床价值。

综上所述,通过对肝纤维化指标和甲状腺指标的检测和观察,发现肝纤维化患者体内存在不同程度的甲状腺激素水平紊乱,紊乱程度与肝功能受损程度有明显相关性,肝纤维化程度与血清甲状腺激素水平呈明显负相关。因此,在临床诊疗中,要重视对肝纤维化患者甲状腺激素水平的检测。

参考文献

[1] Liu T, Wang X, Karsdal MA, et al. Molecular serum markers of liver fibrosis[J]. Biomark Insights, 2012, 7: 105-117.
 [2] Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases; diagnosis and management[J]. J Hepatol, 2005, 42 Suppl (1): S22-36.
 [3] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2010, 2(4): 54-59.
 [4] Chen SH, Li YF, Lai HC, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis via spleen stiffness measurement using acoustic radiation force impulse sonoelastography in patients with chronic hepatitis B or C[J]. J Viral Hepat, 2012, 19(9): 654-663.

[5] Kardum D, Fabijanic D, Lukic A, et al. Correlation of endothelin-1 concentration and angiotensin-converting enzyme activity with the staging of liver fibrosis[J]. Coll Antropol, 2012, 36(2): 413-418.
 [6] Soliman GM, Mohammed KA, Taha A, et al. The role of plasma transforming growth factor beta-1 in the development of fibrosis in patient with HCV related steatohepatitis[J]. J Egypt Soc Parasitol, 2010, 40(3): 759-772.
 [7] 厉有名. 酒精性肝病的流行病学特点[J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(3): 180-182.
 [8] 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.
 [9] Parsian H, Rahimpour A, Nouri M, et al. Serum hyaluronic acid and laminin as biomarkers in liver fibrosis[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2010, 19(2): 169-174.
 [10] 秦昱, 夏先根. 122 例慢性肝病血清甲状腺激素水平与肝纤维化相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(4): 492-495.
 [11] 郗会卿, 刘翠清, 王春秀. 肝硬化患者肝纤维化与血清甲状腺激素水平关系研究[J]. 现代预防医学, 2012, 39(20): 5368-5369.
 [12] Halsall DJ, Fahie-Wilson MN, Hall SK, et al. Macro thyrotropin-IgG complex causes factitious increases in thyroid-stimulating hormone screening tests in a neonate and mother[J]. Clin Chem, 2006, 52(10): 1968-1969.

(收稿日期: 2013-12-14)

(上接第 1276 页)

状态会引起急性脑梗死,而急性脑梗死后全血黏度、红细胞聚集性增高,进一步加重缺血区脑细胞的损伤。

Hcy 是心脑血管疾病的独立危险因素。高 Hcy 血症致脑梗死的确切机制尚不十分清楚,可能有以下几种^[16]: (1) Hcy 可通过诱导细胞黏附分子和趋化因子的表达促进动脉粥样硬化形成; (2) Hcy 可导致细胞凋亡、促进平滑肌细胞迅速繁殖,导致动脉粥样硬化的产生; (3) Hcy 还可通过改变内皮细胞的抗血栓特征,改变血液成分,如血小板、凝血因子、抗凝血成分而导致血栓前状态。Hcy 增高破坏了机体的凝血和纤维蛋白溶解之间的平衡,使机体处于血栓前状态,造成内皮损伤和功能异常,刺激血管平滑肌细胞增生,破坏机体凝血和纤维蛋白溶解的平衡,影响脂质代谢,从而增加了脑血管疾病的危险性。

因此,针对脑梗死高危人群及已经发生脑梗死的患者,定期对 Hcy、血小板参数、血液流变学和凝血功能的检测有助于准确判断脑梗死病情,控制脑梗死的危险因素,对预防脑梗死的发生和脑梗死患者的治疗都有重要意义。

参考文献

[1] 王拥军. 神经病学[M]. 6 版. 北京: 科学出版社, 2009.
 [2] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-381.
 [3] 吴晓蔓. 临床检验基础实验指导[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
 [4] 张晨光, 王蕊萍, 邢志广, 等. 急性脑梗死患者血液流变学及全血细胞参数的观察[J]. 卒中与神经疾病, 2003, 10(5): 278-280.

[5] 赵颖, 魏军, 王志伟, 等. 脑梗塞患者 RBC、MCV 及血小板参数变化的临床意义[J]. 临床检验杂志, 2001, 19(4): 236.
 [6] 杨筠, 刘骅. 脑梗死患者凝血功能的分析[J]. 海南医学院学报, 2010, 16(1): 55-56.
 [7] 张锦丽, 贺茂林, 陈清棠. 急性脑梗死患者凝血系统的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2001, 3(5): 337-337.
 [8] 顾中华. 脑梗死患者血清超敏 C 反应蛋白和血浆 D-二聚体水平测定的临床应用[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(5): 589-590.
 [9] 沈黎. 脑梗死急性期纤维蛋白原、D-二聚体水平及临床意义[J]. 心脑血管病防治, 2011, 11(1): 19-20.
 [10] 李薇. 急性脑梗死患者血液流变学的观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2007, 10(6): 71-72.
 [11] 高中芳, 席向红. 老年脑梗塞患者血液流变学指标检测分析[J]. 中国血液流变学杂志, 2005, 15(1): 73-74.
 [12] 马静. 抗心磷脂抗体和同型半胱氨酸在脑梗塞检测的意义[J]. 现代预防医学, 2012, 39(1): 143-144.
 [13] 任东, 杨晓华. 血清同型半胱氨酸水平与脑卒中相关性探讨[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(10): 1178-1179.
 [14] 陆胜, 季雄娟. 脑梗死患者血清同型半胱氨酸与血浆 D-二聚体水平的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(7): 641-642.
 [15] 李德奎, 刘跃, 朱名安, 等. 糖尿病患者血小板参数、血液流变学和凝血功能指标检测的临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(11): 801-803.
 [16] 刘梅, 刘洪涛, 李小刚. 高同型半胱氨酸血症与缺血性脑血管病的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2005, 22(4): 379-381.

(收稿日期: 2013-12-30)