

• 临床检验研究论著 •

慢性乙型肝炎患者血清学指标检测对肝纤维化诊断的临床意义

崔莎莎,郑 伟,许 云,杭国琴
(襄阳市中医医院检验科,湖北襄阳 441000)

摘要:目的 探讨血清学指标在慢性乙型肝炎患者肝纤维化不同时期的变化及其在肝纤维化诊断中的临床意义。方法 检测 258 例慢性乙型肝炎患者(包括 72 例肝纤维化患者)及 80 例健康对照者血清中的总胆汁酸(TBA)、血小板计数(PLT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、凝血酶原时间(PT)、前清蛋白(PA)、透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原 N 端肽(PⅢNP)、Ⅳ型胶原(C-Ⅳ)、层粘连蛋白(LN)水平。结果 不同病情严重程度的慢性乙型肝炎患者之间和不同肝纤维化分期的患者之间,TBA、HA、PⅢNP、C-Ⅳ、LN 及 PAPP 指数差异均有统计学意义($P<0.01$)。结论 测定 TBA、HA、PⅢNP、C-Ⅳ、LN 及 PAPP 指数对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的诊断有重要意义。

关键词:PAPP 指数; 肝纤维化; 慢性乙型肝炎
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.22.018 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2014)22-3046-03

Clinical significance of the diagnosis of hepatic fibrosis of serology indexes detection in patients with chronic hepatitis B

Cui Shasha, Zheng Wei, Xu Yun, Hang Guoqin
(Department of Clinical Laboratory, Xiangyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiangyang, Hubei 441000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of serology indexes in different hepatic fibrosis stages of patients with chronic hepatitis B, and to investigate their diagnostic value. **Methods** The serum levels of total bile acid (TBA), platelet count (PLT), alanine aminotransferase (ALT), prothrombin time (PT), pre-albumin (PA), hyaluronic acid (HA), aminoterminal propeptide of type Ⅲ procollagen (PⅢNP), collagen type Ⅳ (C-Ⅳ) and laminin (LN) in 258 cases of patients with chronic hepatitis B (including 72 cases of patients with hepatic fibrosis) and 80 cases of normal control individuals. **Results** The levels of TBA, HA, PⅢNP, C-Ⅳ, LN and PAPP index were significantly different among the chronic hepatitis B patients with different severity, as well as the patients with different stages of hepatic fibrosis ($P<0.01$). **Conclusion** The detection of TBA, HA, PⅢNP, C-Ⅳ, LN and PAPP index is valuable to the diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B.

Key words: PAPP index; hepatic fibrosis; chronic hepatitis B

慢性乙型肝炎(简称乙肝)是我国常见的慢性传染病之一,严重危害人民健康。近年来,人们在血清学指标的研究有了新的进展^[1-2],但目前仍然主要依靠肝组织病理学检查来准确判断肝纤维化程度,存在一定的局限性。为了寻找灵敏性和特异性都较好的肝纤维化非创伤性指标,本研究对 258 例慢性乙型肝炎患者血清学指标与肝组织病理检查结果进行分析,比较它们的符合程度,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2012 年 4 月至 2013 年 6 月门诊和住院的 258 例慢性乙肝患者(慢性乙肝组),其中男 176 例,女 82 例,年龄 21~79 岁,平均 50 岁,按病情严重程度分为:轻度组 57 例,中度组 38 例,重度组 54 例,肝硬化组 109 例。以上临床诊断均参照 2000 年《病毒性肝炎防治方案》。其中接受肝穿刺的 72 例慢性乙肝患者按肝纤维化程度可分为 S0~S1 期 6 例,S2 期 15 例,S3 期 23 例,S4 期 28 例。所有肝组织标本均由本院医师穿刺后送病理科检查。另选择健康对照组 80 例,男 49 例,女 31 例,年龄 22~81 岁,均为本院体检中心健康体检者。

1.2 标本采集 清晨、空腹分别抽取各组研究对象静脉血 5 mL,置于非抗凝管中,3 000 r/min 离心 10 min 后分离血清

备用。

1.3 方法 采用放射免疫法检测血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原 N 端肽(PⅢNP)、Ⅳ型胶原(C-Ⅳ)、层粘连蛋白(LN)水平,试剂由北京北方生物研究所提供,测量仪器采用 γ -放射免疫计数器;总胆汁酸(TBA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、前清蛋白(PA)采用日立 TBA-120FR 全自动生化分析仪进行测定,试剂为原装试剂;凝血酶原时间(PT)测定采用 STAGO 全自动血液凝固仪,试剂由上海太阳生物技术有限公司提供;血小板计数(PLT)采用 Sysmex SF-1000 全自动全血细胞计数仪测定,试剂为原装试剂。所有操作均严格按仪器和试剂说明书进行。每位患者根据 4 项指标的积分之和得出 PAPP 指数,PAPP 指数判断标准^[3],见表 1。

表 1 PAPP 指数各项指标计分判断标准

计分	PT(s)	ALT(IU/L)	PLT($\times 10^9/L$)	PA(mg/L)
0	<12.5	<40	>100	>250
1	12.5~14.1	40~80	80~100	150~250
2	14.2~16.5	81~100	60~79	50~149
3	16.6~18.9	101~130	40~59	25~49
4	≥ 19.0	≥ 131	≤ 39	≤ 24

作者简介:崔莎莎,女,检验技师,主要从事临床检验研究。

1.4 统计学处理 采用 SPSS10.0 统计软件进行数据分析处理,各项指标均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 t 检验,相关性分析采用直线相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

TBA、HA、C-Ⅳ及 PAPP 指数水平随着慢性乙肝病情的发展逐步升高(见表 2),在肝硬化阶段达到最高($P < 0.01$);除轻度组外,其余各组 PⅢ NP 水平均较健康对照组明显升高($P < 0.01$),且随着病情的加重持续升高;重度组和肝硬化组

的 LN 水平较健康对照组明显升高($P < 0.01$),而轻度组和中度组的 LN 水平与健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。慢性乙肝患者血清 TBA、HA、PⅢ NP、C-Ⅳ、LN 及 PAPP 指数与病理分期的相关系数(r)分别为 0.659、0.754、0.681、0.732、0.784、0.664,提示这 6 项指标与肝纤维化程度呈正相关,且在慢性乙肝病程发展中随着肝纤维化程度加重而升高。不同程度肝纤维化患者与健康对照组血清 TBA、HA、PⅢ NP、C-Ⅳ、LN、PAPP 指数检测结果,见表 3。

表 2 各组慢性肝病患者与健康对照组血清 TBA、HA、PⅢ NP、C-Ⅳ、LN、PAPP 指数检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HA(ng/mL)	PⅢ NP(μg/L)	C-Ⅳ(ng/mL)	LN(ng/mL)	TBA(μmol/mL)	PAPP 指数
健康对照组	80	59.40±24.63	77.52±27.50	65.72±19.48	94.78±12.06	6.20±2.34	0.69±0.25
轻度组	57	125.62±58.26 *	86.28±31.84	83.30±31.25 *	97.90±14.02	25.40±6.80 *	5.58±1.80 *
中度组	38	169.52±77.04 *	125.30±48.27 *	92.36±36.27 *	101.56±22.60	38.05±9.75 *	8.42±1.90 *
重度组	54	192.50±85.48 *△	195.49±65.05 *△	110.80±45.62 *△	128.75±42.32 *△	65.95±14.05 *△	11.40±2.14 *△
肝硬化组	109	608.58±145.70 *☆△	252.48±59.46 *☆△	168.95±61.21 *☆△	136.49±39.81 *△	122.40±43.60 *☆△	15.23±2.61 *☆△

*: $P < 0.01$,与健康对照组比较;△: $P < 0.01$,与中度组比较;☆: $P < 0.01$,与重度组比较。

表 3 不同程度肝纤维化患者与健康对照组血清 TBA、HA、PⅢ NP、C-Ⅳ、LN、PAPP 指数检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HA(ng/mL)	PⅢ NP(μg/L)	C-Ⅳ(ng/mL)	LN(ng/mL)	TBA(μmol/mL)	PAPP 指数
健康对照组	80	59.40±24.61	77.52±27.50	65.72±19.49	94.78±12.05	6.20±2.35	0.69±0.26
S0~S1 期组	6	106.32±36.20 *	87.30±32.94	85.30±30.12 *	98.62±14.30	26.30±7.24 *	3.22±1.41 *
S2 期组	15	142.50±45.16 *	130.60±46.52 *	90.68±37.62 *	105.36±10.12	40.08±9.86 *	8.30±1.80 *
S3 期组	23	195.20±71.62 *△	196.96±63.20 *△	109.20±45.38 *△	128.02±28.62 *△	67.88±14.90 *△	11.28±2.74 *△
S4 期组	28	598.66±147.80 *☆△	256.46±58.72 *☆△	172.62±62.24 *☆△	139.36±40.06 *☆△	123.25±43.83 *☆△	14.30±3.71 *☆△

*: $P < 0.01$,与健康对照组比较;△: $P < 0.01$,与 S2 期组比较;☆: $P < 0.01$,与 S3 期组比较。

3 讨 论

在慢性乙肝病情发展的过程中,各种病因引起的肝细胞坏死都可以引起肝纤维化,早期诊断肝纤维化是控制肝硬化发生、降低肝硬化病死率的有效措施。目前最可靠的方法是肝脏穿刺组织病理学检查,由于有创伤性,限制了临床应用,人们一直致力于寻找血清学指标来监测肝纤维化的发展进程^[4-5]。血清 TBA、HA、PⅢ NP、C-Ⅳ、LN 及 PAPP 指数是目前应用较为广泛的肝纤维化诊断血清学指标。

HA 主要由组织中的成纤维细胞合成,通过淋巴系统进入血循环,并由肝脏快速清除。由于体内存在有效的 HA 清除机制,因此,健康人血清中仅有低水平的 HA。本研究中,患者血清中 HA 水平从 S2 期开始明显高于健康对照组($P < 0.01$),而到了肝硬化期 HA 水平明显高于慢性乙肝期($P < 0.01$),说明 HA 是判断肝纤维化程度的敏感指标。

PⅢ NP 是Ⅲ型前胶原分泌到细胞外后被蛋白酶切下的 N 端肽,血清中的Ⅲ型前胶原肽与肝纤维化形成的活动程度密切相关,其升高程度与炎症、坏死和肝纤维化程度有关。血清 PⅢ NP 水平在轻度组升高不明显,与健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但在肝纤维化 S2~S4 期进展中逐步升高($P < 0.01$),重度组及肝硬化组的 PⅢ NP 水平较健康对照组明显升高($P < 0.01$),证实 PⅢ NP 水平与肝纤维化进度相关,可作为判定肝脏纤维化程度的重要指标。

C-Ⅳ主要存在于 Disse 腔及汇管小血管周围,是基底膜的主要成分,在细胞黏附、分化和基因表达中发挥作用。肝纤维化时 C-Ⅳ沉积增加,可反映肝基底膜胶原的变化。C-Ⅳ水平

的升高与肝组织纤维化呈正相关,在肝纤维化 S0~S4 期发展中,C-Ⅳ水平逐渐升高,明显高于健康对照组($P < 0.01$)。

LN 是基底膜中的主要大分子糖蛋白,在肝内与 C-Ⅳ共同分布,肝纤维化时,随肝窦内皮细胞的胶原沉着形成基底膜和毛细血管化,血清中 LN 水平增高。LN 在肝硬化和重度组明显升高($P < 0.01$),且在 S3~S4 期进展中明显升高($P < 0.01$),与肝纤维化程度呈正相关,可作为肝纤维化晚期的重要指标。

TBA 是在肝细胞内由胆固醇转变而来,是肝脏清除体内胆固醇的主要方式^[6],在肝功能有轻微损伤时,TBA 水平就会升高。在肝纤维化 S0~S4 期发展过程中,TBA 水平逐渐升高,明显高于健康对照组($P < 0.01$),与肝纤维化程度呈正相关。

美国肝脏病学会提出的肝损伤指标的临床应用指南中,对肝纤维化的诊断提倡应用 PLT、ALT、PA、PT 等 4 项常规指标的组合^[3]。肝脏是合成或产生许多凝血物质的场所,并间接参与造血。当肝功能受损时,常可见到凝血系统的变化,其中 PLT 减少尤为常见。本研究结果显示,血液中 PLT 的减少与肝纤维化的程度关系密切。ALT 主要存在于细胞质中,发生肝炎时,细胞膜通透性增加,由于细胞中的 ALT 浓度约比血清高 7 000 倍,只要微量肝细胞的 ALT 进入血液就足以是血清中的 ALT 水平升高,所以血清 ALT 是肝功能损伤的灵敏指标。PA 由肝细胞合成,测定其在血浆中的浓度对于了解蛋白质营养不良和肝功能不全有较高的敏感度,肝纤维化患者 PA 水平均降低,且与肝纤维化的严重程度相(下转第 3050 页)

血清 hs-CRP 是急性时相反应蛋白,在健康人血清中浓度极低,当细菌感染后,2 h 内即可升高,24~48 h 达高峰,比正常值高几百倍、甚至上千倍^[9]。SAA 是一种较为敏感的急性期反应蛋白,在急性或慢性炎症时,其浓度可达正常值的 1 000 倍以上^[10]。本研究结果表明,混合感染组的 hs-CRP 和 SAA 浓度明显高于病毒感染组、细菌感染组、真菌感染组及非感染组,可能是由于 hs-CRP 和 SAA 在机体混合感染时,多种炎症因子的释放导致其明显升高,且由于收集确诊细菌-病毒混合感染的病例较为困难,在本研究中混合感染组病例数偏少,其结果需在以后的工作中通过更多病例进一步研究。本研究结果表明,hs-CRP 诊断病毒感染的准确性偏低,hs-CRP 对细菌感染诊断也具有一定的准确性,在诊断细菌感染上,hs-CRP 不如 PCT 特异^[11],hs-CRP 用于鉴别诊断细菌感染与病毒感染有一定的准确性,这与 Sanders 等^[12]和 Shaoul 等^[13]提出的可将 hs-CRP 作为鉴别细菌与病毒感染指标的结果一致。本研究结果表明,SAA 对诊断细菌感染有一定准确性,而对病毒感染及鉴别细菌感染与病毒感染诊断价值不大。SAA 一般在细菌和病毒感染的早期可明显升高,在本文中由于收集早期病毒确诊感染病例较为困难,同时创伤、烧伤等应激状态下 SAA 也会快速增高,影响 SAA 对病毒感染的临床应用价值的评价。

PCT 对细菌感染诊断有较高的诊断效能,并具有较高的灵敏度和特异度,优于 hs-CRP 和 SAA 等感染标志物,PCT 对病毒感染与细菌感染的鉴别诊断有一定的应用价值,临床上可将 PCT、hs-CRP、SAA 等感染相关指标与临床资料相结合,对感染性疾病的诊断具有重要意义。

参考文献

[1] Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988[J]. Am J Infect Control, 1988, 16(3): 128-140.

[2] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(2001 年试行) [S/OL]. [2011-06-18]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3593/200908/42455.htm>.

[3] 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治

疗原则(草案)[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(8): 697-700.

[4] Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia[J]. Eur Respir, 2008, 31(2): 356-362.

[5] Azoulay E, Mokart D, Lambet J, et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(8): 1038-1046.

[6] Charles PE, Castro C, Ruiz-Santana S, et al. Serum procalcitonin levels in critically ill patients colonized with Candida: new clues for the early recognition of invasive candidiasis? [J]. Intensive Care Med, 2009, 35(12): 2146-2150.

[7] 张守印, 贺金荣, 张双宅, 等. PCT 早期鉴别诊断细菌和病毒感染及其在疾病控制中的应用[J]. 中国卫生检验杂志, 2007, 17(12): 2235-2237.

[8] Müller B, Becker KL, Schächinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit[J]. Crit Care Med, 2000, 28(4): 977-983.

[9] Shaoul R, Lahad A, Tamir A, et al. Srugo I C reactive protein (CRP) as a predictor for true bacteremia in children[J]. Med Sci Monit, 2008, 14(5): 255-261.

[10] Katayama T, Nakashima H, Takagi C, et al. Serum amyloid A protein as a predictor of cardiac rupture in acute myocardial infarction patients following primary coronary angioplasty[J]. Cite J, 2006, 70(5): 530-535.

[11] Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin[J]. Crit Care Clin, 2011, 27(2): 253-263.

[12] Sanders S, Bamett A, Correa-Velez I, et al. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-Reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever[J]. J Pediatr, 2008, 153(4): 570-574.

[13] Shaoul R, Lahad A, Tamir A, et al. C reactive protein(CRP) as a predictor for true bacteremia in children[J]. Med Sci Monit, 2008, 14(5): 255-261.

(收稿日期: 2014-05-15)

(上接第 3047 页)

一致^[7]。PT 是检测外源性凝血系统最常用的指标,当肝脏出现实质性损伤时,肝脏合成凝血因子的功能下降,从而使 PT 延长。本研究结果显示, PAPP 指数在肝纤维化 S0~S4 期进展过程中呈逐渐升高趋势,与肝纤维化分期呈正相关。

以上结果证实了血清 TBA、HA、PⅢ NP、C-Ⅳ、LN 及 PAPP 指数与肝纤维化程度有良好的相关性,可作为判断肝纤维化的重要非创伤性指标,有助于提高诊断的准确性。

参考文献

[1] 林英辉. 肝纤维化临床检验血清学检测指标的研究进展[J]. 中外医疗, 2008, 21(4): 882-884.

[2] 高清宝. 肝纤维化临床检验血清学检测指标的研究进展[J]. 吉林医学, 2011, 32(6): 1198-1199.

[3] Poynard T, Aubert A, Bedossa P, et al. A simple biological index

for detection of alcoholic liver disease in drinkers[J]. Gastroenterology, 1991, 100(5 Pt 1): 1397-1402.

[4] 劳明, 潘元平, 朱波. 原发性肝癌患者血清肝纤维化指标检测的意义[J]. 癌症杂志, 2006, 21(4): 371-373.

[5] 吴军, 包林平, 贺伯明, 等. 血清Ⅳ型胶原测定在临床肝纤维化中的应用[J]. 上海医学检验杂志, 2008, 13(2): 142-143.

[6] 周爱儒. 临床生物化学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 374.

[7] Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratziu V, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial[J]. J Viral Hepat, 2002, 9(2): 128-133.

(收稿日期: 2014-02-12)