

emerging epidemic [J]. Heart Rhythm, 2015, 12 (11): 2332-2343.

- [6] 袁燕,张风雷,郑曼,等.代谢综合征及其组分对心房颤动影响机制的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(9):118-120.
- [7] LEE H C, LIN H T, KE L Y, et al. VLDL from metabolic syndrome individuals enhanced lipid accumulation in atria with association of susceptibility to atrial fibrillation[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(1):134-139.
- [8] 代旻升,胥爱萍,孙宗丽.代谢综合征与老年冠心病心房颤动的相关性研究[J].中外健康文摘,2010,7(29):154-155.
- [9] 谢双伦,陈煜阳,刘淇,等.代谢综合征对非瓣膜病性心房颤动左心房或左心耳血栓风险分层的附加效应[J].中华心律失常学杂志,2015,19(2):87-93.
- [10] 许晓琼,杨德辉,朱新林,等.冠心病合并代谢综合征患者炎症因子水平与冠状动脉病变程度关系的研究[J].解放

军医药杂志,2010,22(3):213-215.

- [11] 黎镇赐,罗义,杨阳,等.亚临床炎症标志物 IL-6、hs-CRP、TNF- α 、PAI-1 与代谢综合征的相关性[J].中国中医药咨讯,2012,4(3):61-63.
- [12] TADIC M, IVANOVIC B, CUSPIDI C. What do we currently know about metabolic syndrome and atrial fibrillation[J]. Clin Cardiol, 2013, 36(11):654-662.
- [13] 苗军.代谢综合征合并房颤患者凝血指标、炎症因子及脂联素水平的变化[J].山东医药,2008,48(42):58-59.
- [14] GUO Y T, LIP G Y, APOSTOLAKIS S. Inflammation in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60 (22): 2263-2270.
- [15] 黄延焱,吴晓琰,卢晓喆.老年代谢综合征患者凝血功能变化[J].中华老年医学杂志,2008,27(5):362-364.

(收稿日期:2017-08-01 修回日期:2017-10-08)

• 短篇论著 •

慢性乙型肝炎及乙型肝炎肝硬化患者血清糖类抗原 19-9 水平及其与肝纤维化的相关性分析

董力,闫金南

(青海省第四人民医院检验科,西宁 810000)

摘要:目的 探讨慢性乙型肝炎及乙型肝炎肝硬化患者血清糖类抗原(CA)19-9 水平,并分析其与肝纤维化的相关性。方法 72 例慢性乙型肝炎患者纳入慢性乙型肝炎组,依据病情严重程度分为轻、中、重度组,分别为 25、21、26 例。48 例乙型肝炎肝硬化患者纳入肝硬化组,60 例健康体检者纳入对照组,比较各组间血清 CA19-9 水平及肝纤维化指标水平,并分析血清 CA19-9 与病情严重程度及肝纤维化指标之间的相关性。结果 肝硬化组的血清 CA19-9、粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原肽(PCⅢ)和Ⅳ型胶原(ⅣC)水平均明显高于慢性乙型肝炎组,且两组水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);慢性乙型肝炎组中,轻、中、重度组的 HA 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),PCⅢ及ⅣC 水平比较,重度组水平明显高于轻、中度组,差异有统计学意义($P < 0.05$),3 组间 LN 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清 CA19-9 与病情严重程度、血清 LN、HA、PCⅢ及ⅣC 均呈显著正相关($r = 0.913, 0.580, 0.676, 0.634, 0.669, P < 0.05$)。结论 慢性乙型肝炎及乙型肝炎肝硬化患者的血清 CA19-9 水平明显高于健康人群,其水平与病情的严重程度及肝纤维化呈正相关。

关键词:慢性乙型肝炎; 乙型肝炎肝硬化; 糖类抗原 19-9; 肝纤维化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.03.027

中图法分类号:R512.6+2

文章编号:1673-4130(2018)03-0346-03

文献标识码:B

由乙型肝炎病毒(HBV)感染所致的慢性乙型肝炎已成为一个世界性的公共卫生问题,该病的发生易引起肝细胞的损伤,可进一步发展为肝硬化、原发性肝癌等疾病,严重威胁患者的生命安全,为社会带来重大负担。肝纤维化是肝病发展的重要病理基础,是肝病发展为肝硬化的必经阶段^[1]。肝纤维化的早期诊断对阻止慢性肝病的发展,治疗及预后等均具有重要价值。血清肝纤维化 4 项是临床上诊断肝纤维化程度的重要检测指标。近年来,有研究发现血清糖类抗原(CA)水平与肝病存在一定的相关性^[2],但其与

纤维化的关系研究较少,因此,本研究旨在探讨慢性乙型肝炎及肝硬化患者的 CA19-9 水平变化,并分析其与肝纤维化的相关性。具体内容如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 10 月至 2017 年 3 月于本院接受诊治的肝病患者 120 例作为研究对象,其中慢性乙型肝炎患者 72 例,乙型肝炎肝硬化患者 48 例,分别纳入慢性乙型肝炎组及肝硬化组。所有患者均经临床症状、影像学检查(CT、B 超)等确诊,均符合慢性乙型肝炎及乙型肝炎肝硬化的相关诊断标准^[3]。

慢性乙型肝炎组中男 46 例,女 26 例,年龄 31~75 岁,平均(54.92±4.08)岁,依据《病毒性肝炎防治方案》^[4]中相关标准,又可分为轻、中、重度组,分别为 25、21、26 例,排除乙型肝炎病毒感染以外其他病毒感染者。肝硬化组中男 31 例,女 17 例,年龄 31~76 岁,平均(55.83±3.69)岁,代偿期患者 18 例,失代偿期患者 30 例,排除非乙型肝炎肝硬化者。同期将健康的体检者 60 例纳入对照组,所有对象的体检指标均正常,无肝脏疾病史,排除患有心脑血管及血液性疾病者,其中男 35 例,女 25 例,年龄 32~76 岁,平均(56.45±3.25)岁。所有研究对象排除合并有可影响血清 CA19-9 水平疾病者,妊娠、哺乳期女性,自身免疫性肝病、恶性肿瘤患者,不愿参加研究者,以及临床资料不全者。研究符合医院伦理委员会标准,并取得许可进行,所有对象及家属均对本研究知情,并自愿加入本研究。

1.2 方法 抽取所有研究对象清晨空腹外周静脉血 5 mL,离心取血清,以检测患者的 CA19-9 及肝纤维化指标水平。血清 CA19-9 检测采用 ACS180SE 全自动化学发光仪(美国拜耳公司提供)及配套试剂盒;血清肝纤维化指标包括粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原肽(PCⅢ)和Ⅳ型胶原(ⅣC)等指标,采用放射免疫分析法检测,试剂盒购自上海信帆生物科技有限公司,操作严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理及统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用 *F* 检验,多组间中的两组间比较采用 *q* 检验;两独立样本间的均数比较采用独立样本 *t* 检验。相关分析采用 Pearson 或 Spearman 相关性分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

表 2 各组间血清肝纤维化指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LN($\mu\text{g/L}$)	HA(mg/L)	PCⅢ($\mu\text{g/L}$)	ⅣC($\mu\text{g/L}$)
对照组	60	87.13±19.12	70.66±17.94	87.15±16.34	58.07±19.67
轻度组	25	102.11±26.56 ^a	84.47±25.07 ^a	101.92±25.48 ^a	77.58±19.49 ^a
中度组	21	118.97±31.85 ^a	138.58±24.19 ^{ab}	119.36±33.47 ^a	92.37±28.95 ^a
重度组	26	123.41±46.94 ^a	210.26±149.38 ^{abc}	246.33±63.49 ^{abc}	136.82±45.72 ^{abc}
肝硬化组	48	233.74±101.52 ^{abcd}	335.41±154.37 ^{abcd}	312.48±114.26 ^{abcd}	224.69±93.81 ^{abcd}
<i>F</i>		41.849	55.010	90.808	96.048
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻度组比较,^b $P < 0.05$;与中度组比较,^c $P < 0.05$;与重度组比较,^d $P < 0.05$

2.3 相关性分析 血清 CA19-9 水平与病情严重程度、LN、HA、PCⅢ和ⅣC 之间均呈明显的正相关($r = 0.913、0.580、0.676、0.634、0.669, P < 0.05$)。

3 讨 论

慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化是临床上较为常见的疾病,近年来流行病学研究表明,由 HBV 感染引发的慢性乙型肝炎呈上升趋势^[5]。HBV 反复感染可引发肝组织炎性反应,随着病情的加重,病情易进展为肝硬化及肝癌等,同时伴发着血清肿瘤标志物水

2.1 各组间血清 CA19-9 水平比较 5 组间 CA19-9 水平比较,差异有统计学意义($F = 118.426, P = 0.000$)。慢性乙型肝炎组、肝硬化组的 CA19-9 水平明显高于对照组,肝硬化组 CA19-9 水平明显高于慢性乙型肝炎组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。慢性乙型肝炎组的轻度组、中度组及重度组间 CA19-9 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且 CA19-9 水平随着病情加重而不断升高。见表 1。

表 1 各组间血清 CA19-9 水平比较($\bar{x} \pm s, U/L$)

组别	<i>n</i>	CA19-9
对照组	60	8.43±3.52
慢性乙型肝炎组		43.62±15.73 ^a
轻度组	25	19.77±8.39 ^a
中度组	21	31.86±10.08 ^{ab}
重度组	26	72.67±28.64 ^{abc}
肝硬化组	48	103.43±67.41 ^{abcd}
<i>F</i>		118.426
<i>P</i>		0.000

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻度组比较,^b $P < 0.05$;与中度组比较,^c $P < 0.05$;与重度组比较,^d $P < 0.05$

2.2 各组间血清肝纤维化指标水平比较 5 组间的 LN、HA、PCⅢ和ⅣC 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);轻度组、中度组、重度组及肝硬化组的 LN、HA、PCⅢ和ⅣC 水平均明显高于对照组,且肝硬化组水平明显高于轻、中、重度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。轻、中、重度组间的 LN 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),HA 水平比较,重度组明显高于中度组,中、重度组均明显高于轻度组,差异有统计学意义($P < 0.05$),PCⅢ及ⅣC 水平比较,重度组水平明显高于轻、重度组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但中度组和轻度组间的 PCⅢ及ⅣC 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

平的改变^[6-7]。因此,对肝病患者行血清肿瘤标志物水平的监测对病情严重程度的预测及预后评估等均具有重要的价值。

CA19-9 属于一种低聚糖类半抗原,是临床检测消化道肿瘤如胰腺癌和胆道癌等常用的检测指标^[8]。近年来相关报道指出,在慢性胰腺炎、肝硬化及肾功能不全等一些良性疾病患者中,血清 CA19-9 存在不同程度升高,同时还可作为慢性炎症的反映指标^[9-10]。本研究对慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化患者及健康

对照人群进行了血清学检测, 研究结果表明, 慢性乙型肝炎及肝硬化患者的血清 CA19-9 水平明显高于健康人群, 且在慢性乙型肝炎组中, 随着病情严重程度的增加, 血清 CA19-9 水平明显升高。血清 CA19-9 水平的升高与肝病患者的肝细胞坏死及再生有关, 随着病情的发展, 细胞内肿瘤标志物的释放增加, 随着肝细胞再生能力的增强, 细胞膜上的大分子糖蛋白水平升高, 细胞会产生大量的糖蛋白, 使血清 CA19-9 水平升高^[11]。此外, 肝纤维化的发生也可导致血清 CA19-9 水平的升高, 而肝纤维化过程是慢性乙型肝炎及肝硬化发生、发展的病理基础。肝硬化患者血清 CA19-9 水平明显升高的原因, 除肝细胞的坏死与再生外, 还有肝硬化患者肝脏病理结构的改变, 随着大小不等的假小叶形成, 导致胆汁的排出受阻, 进而影响到血清 CA19-9 的排出, 从而导致其水平的明显升高^[12]。本研究结果显示, 肝病患者的血清 CA19-9 水平在肝炎及肝硬化的病情发展过程中, 呈现不同程度升高, 提示血清 CA19-9 水平可间接反映肝脏的炎症程度及肝脏受损程度, 但应警惕肝癌的发生。因此, 在排除肿瘤性疾病的情况下, 监测血清 CA19-9 水平变化对肝病患者病情的进展及疗效评估等均具有重要的临床价值。

血清肝纤维化指标 (LN、HA、PCⅢ 和ⅣC) 可反映肝纤维化程度, 是评估肝纤维化进程的重要检测指标。肝纤维化发生时, 肝间质及肝纤维细胞的增生会增加 HA 的合成, 但由于肝功能受损, 导致 HA 的分解能力下降, 合成大于分解, 最终使其水平升高; LN 为胶原的主要成分, ⅣC 是一种细胞外间质的非胶原性结构蛋白, 两者同为基底膜的主要成分, 在肝纤维化发生时, 两者的合成均不断增加。PCⅢ 是Ⅲ型胶原的前体, 后者是肝纤维化胶原早期形成的主要形式^[13-14]。本研究中随着病情严重程度的增加, LN、HA、PCⅢ 和ⅣC 水平均呈现不同程度的增加, 特别是肝硬化患者体内其指标水平均异常升高, 进一步证实血清肝纤维化指标水平可反映肝组织的纤维化程度^[15]。在慢性乙型肝炎患者内, 轻、中、重度患者的 HA 水平存在明显差异, 而 PCⅢ 和ⅣC 水平, 重度组明显高于轻、中度组, 轻、中度组间差异不明显, 3 组的 LN 水平差异不明显。本研究结果进一步证实, 血清 HA 是最敏感的肝纤维化诊断标志物, 提示对 LN、HA、PCⅢ 和ⅣC 水平进行检测对肝纤维化的诊断具有重要价值。此外相关性分析结果表明, 血清 CA19-9 与肝纤维化指标呈显著正相关, 提示血清 CA19-9 与肝纤维化之间关系较为密切, 因此, 对肝病患者进行血清 CA19-9 检测有助于肝纤维化的早期诊断及病情严重程度的判断。

综上所述, 慢性乙型肝炎及肝硬化患者具有较高的血清 CA19-9 水平, 血清 CA19-9 与肝纤维化的发生、发展关系较为密切, 可作为肝纤维化严重程度的评估指标。

参考文献

- [1] 桂秀海, 史媛媛. 安络化纤丸对慢性乙型肝炎及乙型肝炎后肝硬化患者血清肝纤维化指标的影响[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(10): 1452-1453.
- [2] BERTINO G, ARDIRI A M, CALVAGNO G S, et al. In chronic viral hepatitis without malignancy, abnormal serum carbohydrate 19-9 antigen levels are associated with liver disease severity and are related to different viral aetiology[J]. Dig Liver Dis, 2010, 42(6): 458-459.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 888-905.
- [4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 中华医学会肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(1): 62-68.
- [5] ZAMPINO R, BOEMIO A, SAGNELLI C, et al. Hepatitis B virus burden in developing countries[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(42): 11941-11953.
- [6] 王婧涵, 李嘉, 赵新颜. 慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化及原发性肝癌血清肿瘤标志物的检测意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(21): 1702-1705.
- [7] HSU P, LAI K H, CHENG J S, et al. Prevention of acute exacerbation of chronic hepatitis B infection in cancer patients receiving chemotherapy in a hepatitis B virus endemic area[J]. Hepatology, 2015, 62(2): 387-396.
- [8] LUMACHI F, LOR E G, TOZZOLI R, et al. Measurement of serum carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9, cytokeratin-19 fragment and matrix metalloproteinase-7 for detecting cholangiocarcinoma: a preliminary case-control study [J]. Anticancer Res, 2014, 34(11): 6663-6667.
- [9] 张春晨, 靳君华, 任建军, 等. 以急性胰腺炎为始发症状的胰腺占位病变的诊治: 附 12 例分析[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(3): 345-349.
- [10] 任庆余, 张延华, 孟冀昌, 等. 肝病患者血清糖类抗原水平检测与分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(21): 3121-3123.
- [11] 陆俊钢, 曹民. 827 例有临床明确诊断的糖类抗原 CA19-9 阳性患者分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 17(6): 397-398.
- [12] 刘田田. 慢性乙型肝炎患者血清中 AFP, CEA, CA199, CA125 检测水平差异的回顾性分析[D]. 石河子: 石河子大学, 2014.
- [13] 魏雪菲, 徐佩, 李蕾, 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.
- [14] 王传敏, 石庆凤, 汤守兵, 等. 乙型肝炎患者血清 IL-1 β , γ -IFN, HA, LN 和 PCⅢ 在肝炎肝纤维化时水平的变化及其意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(9): 718-721.
- [15] 辛晓丽. 慢性乙型肝炎肝组织学变化及其与血清生化和纤维化等指标的关系[D]. 大连: 大连医科大学, 2010.