

# 血清转化生长因子 $\beta$ 1水平在慢性乙型肝炎与乙型肝炎肝硬化患者中差异的意义

何泽宝, 朱坚胜, 陈智, 朱敏, 曾文新, 陈华忠, 王庚歌, 方浩

## ■背景资料

肝纤维化是慢性肝病发展到肝硬化的必经之路, 阻断肝纤维化形成对改善肝硬化预后具有重要意义。有研究显示, 转化生长因子 $\beta$ 1(TGF $\beta$ 1)是已知最强的肝纤维化促进因子之一; 部分研究认为, 血清TGF $\beta$ 1水平随肝脏炎症程度、肝纤维化程度加重而升高; 也有研究显示, 慢性肝病在纤维化早期及炎症改变期TGF $\beta$ 1水平较正常人显著上升, 但在不同的炎症、纤维化级期间TGF $\beta$ 1水平无显著差异。

何泽宝, 朱坚胜, 曾文新, 陈华忠, 王庚歌, 方浩, 台州医院感染科 浙江省临海市 317000  
陈智, 浙江大学医学院附属第一医院传染病研究所卫生部传染病重点实验室 浙江省杭州市 310003  
朱敏, 浙江省台州医院中心实验室 浙江省临海市 317000  
何泽宝, 副主任医师, 主要从事肝纤维化的研究。  
通讯作者: 朱坚胜, 317000, 浙江省临海市西门街150号, 浙江省台州医院感染科, zhujs@tzhospital.com  
电话: 0576-85199655  
收稿日期: 2007-05-26 修回日期: 2007-09-27

## Significance of the serum level of transforming growth factor $\beta$ 1 and its difference in patients with chronic hepatitis B and HBV-induced hepatic cirrhosis

Ze-Bao He, Jian-Sheng Zhu, Zhi Chen, Min Zhu, Wen-Xin Zeng, Hua-Zhong Chen, Geng-Ge Wang, Hao Fang

Ze-Bao He, Jian-Sheng Zhu, Wen-Xin Zeng, Hua-Zhong Chen, Geng-Ge Wang, Hao Fang, Department of Infectious Disease, Tai Zhou Hospital of Zhejiang Province, Linhai 317000, Zhejiang Province, China  
Zhi Chen, Institute of Infectious Diseases, Key Lab of Infection Diseases, Ministry of Public Health, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China  
Min Zhu, Department of Central Laboratory, Tai Zhou Hospital of Zhejiang Province, Linhai 317000, Zhejiang Province, China  
Correspondence to: Jian-Sheng Zhu, Department of Infectious Disease, Tai Zhou Hospital of Zhejiang Province, Linhai 317000, Zhejiang Province, China. zhujs@tzhospital.com  
Received: 2007-05-26 Revised: 2007-09-27

## Abstract

**AIM:** To investigate the relationship between the levels of transforming growth factor (TGF)  $\beta$ 1 in serum and inflammation, as well as fibrous degeneration of the liver, and the difference in the levels of TGF $\beta$ 1 in patients between with chronic hepatitis B and HBV-induced hepatic cirrhosis.

**METHODS:** Four markers of hepatic fibrosis (HA, LN, CIV, PCⅢ) were measured by radioimmunoassay and the serum levels of TGF $\beta$ 1 were

measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in 65 patients with chronic hepatitis B (chronic hepatitis group), 56 patients with HBV-induced hepatic cirrhosis (hepatic cirrhosis group) and 50 health personnel who were negative for HBV markers (control group).

**RESULTS:** The serum level of TGF $\beta$ 1 in the chronic hepatitis group was significantly higher than that in the hepatic cirrhosis and control groups ( $22 \pm 13 \mu\text{g/L}$  vs  $10 \pm 9 \mu\text{g/L}$ ,  $11 \pm 9 \mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ ). The level of TGF $\beta$ 1 in the hepatic cirrhosis group was similar to that in the control group. There was no correlation between the serum level of TGF $\beta$ 1 and hepatic function, as well as markers of hepatic fibrosis. However, PCⅢ was excluded, and the coefficient of correlation between PCⅢ and serum level of TGF $\beta$ 1 in the hepatic cirrhosis group ( $r = 0.269$ ,  $P = 0.045$ ).

**CONCLUSION:** TGF $\beta$ 1 may play an important role in the onset of hepatic cirrhosis, and it may aid diagnosis of hepatic cirrhosis. However, there is no evidence to show that it can help establish the degree of inflammation and fibrous degeneration in the liver.

**Key Words:** Transforming growth factor  $\beta$ 1; Hepatitis B; Liver fibrosis; Inflammation; Enzyme linked immunosorbent assay

He ZB, Zhu JS, Chen Z, Zhu M, Zeng WX, Chen HZ, Wang GG, Fang H. Significance of the serum level of transforming growth factor  $\beta$ 1 and its difference in patients with chronic hepatitis B and HBV-induced hepatic cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(29): 3104-3106

## 摘要

**目的:** 观察血清转化生长因子 $\beta$ 1(TGF $\beta$ 1)水平是否与肝脏炎症、纤维化程度相关及其在慢性乙型肝炎与乙肝肝硬化患者中的差异。

**方法:** 慢性乙肝(慢性肝炎组)65例, 乙肝肝硬化(肝硬化组)56例, 体检健康、乙肝标志物阴性者(正常对照组)50例, 均空腹采血, 肝纤维

化指标(HA、CIV、PCIII、LN)采用放免法测定,血清TGF $\beta 1$ 检测采用ELISA.

**结果:**慢性肝炎组血清TGF $\beta 1$ 水平明显高于肝硬化组和正常对照组( $22 \pm 13 \mu\text{g/L}$  vs  $10 \pm 9 \mu\text{g/L}$ ,  $11 \pm 9 \mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ ),肝硬化组血清TGF $\beta 1$ 水平与正常对照组相比无显著性差异( $P > 0.05$ ).肝硬化组PCIII与血清TGF $\beta 1$ 水平相关( $r = 0.269$ ,  $P = 0.045$ ),慢性肝炎和肝硬化组血清TGF $\beta 1$ 水平与肝功能、肝纤维化指标无明显相关性( $P > 0.05$ ).

**结论:**血清TGF $\beta 1$ 水平可协助诊断肝脏炎症程度与纤维化程度,但不能作为他们的判断标准.

**关键词:**转化生长因子 $\beta 1$ ;乙型病毒性肝炎;纤维化;炎症;酶联免疫吸附

何泽宝, 朱坚胜, 陈智, 朱敏, 曾文新, 陈华忠, 王庚歌, 方浩. 血清转化生长因子 $\beta 1$ 水平在慢性乙型肝炎与乙型肝炎肝硬化患者中差异的意义. 世界华人消化杂志 2007;15(29):3104-3106  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3104.asp>

## 0 引言

肝纤维化是慢性肝病发展到肝硬化的必经之路,阻断肝纤维化形成对改善肝硬化预后具有重要意义.已有研究显示,转化生长因子 $\beta 1$ (TGF $\beta 1$ )与肝纤维化的发生机制有密切的关系,是已知最强的肝纤维化促进因子之一<sup>[1]</sup>.此前有研究认为,血清TGF $\beta 1$ 水平随肝脏炎症程度、肝纤维化程度加重而升高,与血清透明质酸(HA)、IV型胶原(CIV)水平成正比<sup>[2]</sup>.也有研究显示,慢性肝病在纤维化早期及炎症改变期TGF $\beta 1$ 水平较正常人显著上升,但在不同的炎症、纤维化级期间TGF $\beta 1$ 水平无显著差异<sup>[3]</sup>.肝脏Kupffer细胞和血小板是纤维化早期TGF $\beta 1$ 的主要来源,Kupffer细胞、单核细胞和血小板的旁分泌及HSC的自分泌是TGF $\beta 1$ 早期持续增高的重要原因<sup>[4]</sup>.肝硬化时血小板和肝脏Kupffer细胞减少,为观察其是否会影响肝硬化患者血清TGF $\beta 1$ 水平,同时观察血清TGF $\beta 1$ 水平是否与肝脏炎症程度、肝纤维化程度相关,我们进行了此研究.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2004-07/2005-12我院住院慢性乙型肝炎患者65例,男50例,女15例,年龄18-68(平均36.2)岁;其中轻度12例,中度37例,重度16例;病程0.5-20(平均3.4)年.乙型肝炎肝硬化患者56例,男50例,女6例,年龄30-77(平均50.9)岁;病程0.6-32(平均4.2)年.上述两组诊断符合2000年

全国肝病年会制定的《病毒性肝炎防治方案》标准<sup>[5]</sup>.正常对照组系体检健康、乙型肝炎标志物阴性者50例,男35例,女15例,年龄18-65(平均48.7)岁.所有研究对象采血前0.5年内均未使用抗病毒和抗肝纤维化药物,均排除甲、丙、丁、戊型肝炎、酒精性肝病、药物性肝炎等,并除外有多发性硬化、肾小球硬化等纤维硬化性疾病.收集血液的试管为无热原和内毒素试管,所有研究对象均空腹采外周血3 mL,不抗凝,离心分离出血清保存于-80℃冰箱指定位置,集中专人检测血清转化生长因子 $\beta 1$ 水平及血清肝纤维化指标.

**1.2 方法** 血清TGF $\beta 1$ 检测采用酶联免疫法(ELISA)测定,试剂盒购自于晶美生物工程(北京)有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作.透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV型胶原(CIV)、II型前胶原(PCIII)检测均采用放射免疫法测定,试剂盒购自上海海军医学研究所,严格按照试剂盒说明书进行操作.

**统计学处理** 所有数据采用SPSS10.0统计软件进行统计分析.各组组间比较经方差齐性检验,根据方差齐性选择相应的检验方法.计量资料数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,3组间均数比较采用 $F+q$ 检验,二组间均数比较采用 $t$ 检验.血清TGF $\beta 1$ 水平与血小板、炎症程度、血清肝纤维化指标的关系采用相关分析.

## 2 结果

**2.1 血清肝纤维化指标和血清TGF $\beta 1$ 水平比较** 与正常对照组比较,慢性肝炎组和肝硬化组的血清肝纤维化指标(HA、LN、CIV和PCIII)均显著高于对照组.肝硬化组HA显著高于慢性肝炎组,LN、CIV和PCIII两组间无显著性差异.慢性肝炎组血清TGF $\beta 1$ 水平明显高于肝硬化组和正常对照组,有非常显著性差异( $P < 0.01$ );肝硬化组血清TGF $\beta 1$ 水平与正常对照组相仿,差异无统计学意义(表1).

**2.2 血清TGF $\beta 1$ 水平与其他指标的关系** 慢性肝炎,肝硬化和正常对照组血小板计数( $\times 10^9/\text{L}$ )分别为 $160 \pm 55$ ,  $69 \pm 20$ 和 $176 \pm 52$ ,3组比较, $F = 8.545$ ,  $P < 0.05$ .血清TGF $\beta 1$ 水平与血小板计数高度相关( $r = 0.222$ ,  $n = 173$ ,  $P = 0.003$ ).肝硬化组血清TGF $\beta 1$ 水平与ALT,AST,TBIL和ALB无明显直线相关.肝硬化组血清PCIII与血清TGF $\beta 1$ 水平高度相关( $r = 0.269$ ,  $P = 0.045$ ),HA、LN和CIV与血清TGF $\beta 1$ 水平无明显直线相关.慢性肝炎组血清TGF $\beta 1$ 水平与ALT,AST,TBIL和ALB无明显直线相关.慢性肝炎组血清TGF $\beta 1$ 水平与肝纤维化指

### ■应用要点

本文研究结果对临床预测肝纤维化发生、判断预后有一定的指导价值.

### ■同行评价

本文选题紧密结合临床,方法先进,结果可信,文笔流畅,讨论客观,有较强的可读性。

表 1 慢性肝病血清肝纤维化指标和血清TGFβ1水平比较(mean ± SD, μg/L)

| 分组   | n  | HA                     | LN                   | CIV                  | PC III               | TGFβ1                |
|------|----|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 慢性肝炎 | 65 | 313 ± 286 <sup>c</sup> | 110 ± 35             | 112 ± 102            | 234 ± 131            | 22 ± 13 <sup>b</sup> |
| 肝硬化  | 56 | 712 ± 266              | 127 ± 44             | 156 ± 75             | 237 ± 126            | 10 ± 9               |
| 正常对照 | 50 | 63 ± 25 <sup>a</sup>   | 72 ± 25 <sup>a</sup> | 49 ± 18 <sup>a</sup> | 62 ± 24 <sup>a</sup> | 11 ± 9               |

<sup>a</sup>P<0.05 vs 慢性肝炎和肝硬化组; <sup>b</sup>P<0.01 vs 肝硬化和正常对照组; <sup>c</sup>P<0.05 vs 肝硬化组。

标HA, LN, CIV和PCIII无明显直线相关。

### 3 讨论

较多研究认为, TGFβ1是致肝纤维化的关键因子之一, 与肝纤维化的发生、发展密切相关, 其血清水平与炎症程度及肝纤维化程度呈正相关<sup>[2,6]</sup>。也有研究显示, 慢性肝病在纤维化早期及炎症改变期TGFβ1水平较正常人显著上升, 但在不同的炎症、纤维化级期间TGFβ1水平无显著差异<sup>[3]</sup>。血清TGFβ1水平可受其他因素干扰, 为确保数据的准确性, 本组病例除多发性硬化等纤维硬化性疾病外, 排除了此类疾病对血清TGFβ1检测水平的干扰。为防人为因素造成血小板的活化及误差, 以免影响血清TGFβ1检测水平, 采血时用大号针管, 抽血时不使用压脉带, 抽出的前2 mL血弃去不用, 尽量避免标本受到物理振动。

Chen *et al*<sup>[7]</sup>研究发现, HA和CIV与肝组织纤维化分期的相关性较好。本研究结果显示, 慢性肝炎组HA和CIV明显高于正常对照组, 提示此组患者肝纤维化明显。慢性肝炎组TGFβ1明显高于正常对照组, 提示TGFβ1在肝纤维化发病中可能起重要作用, TGFβ1可能与肝纤维化的启动、发生有关。慢性肝炎组、肝硬化组血清TGFβ1水平与ALT, AST, TBIL和ALB的相关性( $P>0.05$ )提示血清TGFβ1水平可能与炎症程度无关。本研究结果显示, 肝硬化组HA显著高于慢性肝炎组, LN、CIV和PCIII 3个指标两组间均无显著性差异, 而TGFβ1血清水平明显低于慢性肝炎组, 除肝硬化组肝纤维化指标PCIII与血清TGFβ1水平相关外, 两组其余肝纤维化指标与TGFβ1血清水平均无明显相关性, 提示TGFβ1可能仅为肝纤维化发病机制中的一个启动和参与因素, 而并非唯一因素。本研究显示, 乙型肝炎肝硬化组血清TGFβ1水平与正常对照组相仿, 明显低于慢性肝炎组, 原因不明, 推测可能与下列因素有关: (1)TGFβ1主要来源于肝脏Kupffer细胞、HSC、

肝窦内皮细胞, 肝硬化时此类细胞数量减少、活性降低, 故导致血清TGFβ1水平降低; (2)相关分析显示, 血小板计数与血清TGFβ1水平呈正相关, 推测血小板计数可能为血清TGFβ1水平的间接影响因素之一, 而乙型肝炎肝硬化组血小板计数明显低于其他两组。

总之, 推测在肝脏细胞外基质的生成、沉积及降解的过程中, TGFβ1可能起至关重要的作用。炎症活动可能为TGFβ1的始动因素, TGFβ1可能为肝纤维化发病机制中的一个启动和参与因素, 而肝纤维化过程可能系多环节、多因素参与的结果, TGFβ1为其中因素之一。确切机制有待进一步研究。慢性肝炎组血清TGFβ1水平明显高于肝硬化组, 临床上可结合其他指标协助诊断肝硬化, 但不能作为肝脏炎症程度与肝纤维化程度的判断标准。

### 4 参考文献

- 1 Taniguchi H, Kato N, Otsuka M, Goto T, Yoshida H, Shiratori Y, Omata M. Hepatitis C virus core protein upregulates transforming growth factor-beta 1 transcription. *J Med Virol* 2004; 72: 52-59
- 2 Sun Y, Xuan S, Xin Y, Lu W, Chu L. Relationship between serum TGF beta-1 with chronic hepatitis B involving in liver cell function and liver biopsy fibrosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2002; 10: 221-222
- 3 高春芳, 徐玲玲, 王皓, 赵文静, 孔宪涛. TGFβ1检测在慢性肝病肝纤维化诊断中的初步应用. *肝脏* 2002; 7: 28-29
- 4 Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d793-807
- 5 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 324-329
- 6 Kato J, Ido A, Hasuiki S, Uto H, Hori T, Hayashi K, Murakami S, Terano A, Tsubouchi H. Transforming growth factor-beta-induced stimulation of formation of collagen fiber network and anti-fibrotic effect of taurine in an in vitro model of hepatic fibrosis. *Hepatol Res* 2004; 30: 34-41
- 7 Chen Y, Wang BE, Jia JD, Qian LX, Wang TL, Chen MH, Chen GY, He W, Ding HG, Yin SS, Zhang Y, Dong Z. Noninvasive evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2003; 11: 354-357

编辑 何燕 电编 何基才