

重型肝炎患者血清肝纤维化指标及甲胎蛋白水平的动态变化及其与预后的关系

时红波, 陈煜, 韩大康, 赵军, 武志明, 段钟平

■背景资料

重型肝炎病情发展迅速, 预后凶险, 其病死率为60%-90%, 是严重威胁肝病患者生命的内科急重症。据文献报道, 重型肝炎患者血清肝纤维化指标及甲胎蛋白水平明显升高, 这是肝细胞再生的反映, 同时也是肝纤维化形成的标志。如果在促进肝细胞再生的同时并阻止肝纤维化进展, 既能保持患者肝功能稳定在正常范围, 又能预防肝硬化的发生, 对于患者的预后将有积极的意义。

时红波, 武志明, 北京市卫生局肝炎研究所 北京市 100069
陈煜, 韩大康, 赵军, 段钟平, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心 北京市 100069
国家重点基础研究发展计划(973)资助项目, No. 2007CB512801

中国肝炎防治基金会王宝恩肝纤维化研究基金资助项目, No. 20070025

作者贡献分布: 此课题由陈煜与段钟平设计; 研究过程由时红波、陈煜、韩大康及赵军操作完成; 研究所用试剂及分析工具由武志明提供; 数据分析由时红波完成; 本论文写作由时红波与陈煜完成。

通讯作者: 陈煜, 100069, 北京市, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心。chybeyond@163.com

电话: 010-83997427

收稿日期: 2008-03-20 修回日期: 2008-04-16

接受日期: 2008-04-21 在线出版日期: 2008-07-28

Dynamic changes of serum fibrosis indices and alpha fetoprotein and their relations with prognosis of patients with severe hepatitis

Hong-Bo Shi, Yu Chen, Da-Kang Han, Jun Zhao,
Zhi-Ming Wu, Zhong-Ping Duan

Hong-Bo Shi, Zhi-Ming Wu, Beijing Municipal Hepatitis Institute, Beijing 100069, China

Yu Chen, Da-Kang Han, Jun Zhao, Zhong-Ping Duan, Center of Bioartificial Liver, Beijing You'an Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100069, China

Supported by: the State Key Development Program for Basic Research of China, No. 2007CB512801, and the "Wang Bao-En Liver Fibrosis Research Foundation" from Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control, No. 20070025

Correspondence to: Yu Chen, Center of Bioartificial Liver, Beijing You'an Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100069, China. chybeyond@163.com

Received: 2008-03-20 Revised: 2008-04-16

Accepted: 2008-04-21 Published online: 2008-07-28

Abstract

AIM: To explore the correlation between dynamic changes of serum fibrosis indices and alpha fetoprotein (AFP) and the prognosis of patients with severe hepatitis (SH).

METHODS: Based on the comparison of serum fibrosis indices and alpha fetoprotein in 89 patients with viral hepatitis, their dynamic changes

in different periods were studied dominantly in 39 SH patients.

RESULTS: The levels of HA, PIIIP and AFP in SH patients were higher than those in chronic hepatitis (CH) patients and normal individuals (3273.19 ± 2060.83 vs 127.63 ± 110.63 , 35.50 ± 18.59 ; 2.13 ± 1.20 vs 1.18 ± 0.43 , 0.80 ± 0.18 ; 130.98 ± 244.51 vs 20.40 ± 12.68 , 7.50 ± 1.23 ; all $P < 0.05$). The level of LN in SH patients was higher than that in normal individuals (148.95 ± 54.47 vs 120.70 ± 18.35 , $P < 0.05$). The levels of HA, PIIIP and LN tended to decrease in the living patients and to increase in the dead patients. The AFP level was elevated first and then reduced in the living patients, but showed a marked decreased trend in the dead patients. The serum levels of HA, PIIIP, LN and AFP in the subacute group were lower than those in the chronic group. In SH patients, HA level was significantly correlated with PTA, ALB and TBIL levels ($r = -0.372$, -0.395 , 0.344 , respectively; all $P < 0.05$).

CONCLUSION: It is definitely valuable to dynamically inspect serum HA, PIIIP, LN and AFP level for the prognosis of SH patients.

Key Words: Severe hepatitis; Serum fibrosis index; Alpha fetoprotein; Dynamic changes

Shi HB, Chen Y, Han DK, Zhao J, Wu ZM, Duan ZP. Dynamic changes of serum fibrosis indices and alpha fetoprotein and their relations with prognosis of patients with severe hepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(21): 2408-2411

摘要

目的: 初步探讨重型肝炎患者血清肝纤维化指标及甲胎蛋白(AFP)水平的动态变化及其与预后的关系。

方法: 在比较89例病毒性肝炎患者血清肝纤维化指标及AFP水平的基础上, 着重研究其中39例重型肝炎患者血清肝纤维化指标及AFP水平在不同时期的动态变化规律。

■同行评议者

高春芳, 研究员, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院全军医学免疫诊断中心/实验诊断科

结果: 重型肝炎患者血清透明质酸(HA)、Ⅲ型胶原氨基末端肽(PⅢP)和AFP水平高于慢性肝炎患者及正常人(3273.19 ± 2060.83 vs 127.63 ± 110.63 , 35.50 ± 18.59 ; 2.13 ± 1.20 vs 1.18 ± 0.43 , 0.80 ± 0.18 ; 130.98 ± 244.51 vs 20.40 ± 12.68 , 7.50 ± 1.23 , 均 $P < 0.05$), 重型肝炎患者血清LN水平仅高于正常人(148.95 ± 54.47 vs 120.70 ± 18.35 , $P < 0.05$); HA、PⅢP和LN在生存组总体呈现下降趋势, 死亡组呈现上升趋势, AFP水平在生存组呈现先升后降趋势, 在死亡组急剧下降; 血清HA、PⅢP、LN和AFP水平在亚急性组低于慢性组; 重型肝炎患者HA与PTA、ALB、TBIL有较好的相关性($r = -0.372, -0.395, 0.344$, 均 $P < 0.05$).

结论: 动态监测血清HA、PⅢP、LN和AFP水平对重型肝炎患者的预后判断有一定意义.

关键词: 重型肝炎; 肝纤维化指标; 甲胎蛋白; 动态变化

时红波, 陈煜, 韩大康, 赵军, 武志明, 段钟平. 重型肝炎患者血清肝纤维化指标及甲胎蛋白水平的动态变化及其与预后的关系. 世界华人消化杂志 2008; 16(21): 2408-2411
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2408.asp>

0 引言

重型肝炎病情发展迅速, 预后凶险, 其病死率为60%-90%, 是严重威胁肝病患者的内科急重症^[1]. 据文献报道, 重型肝炎患者血清肝纤维化指标及甲胎蛋白(AFP)水平明显升高^[2-5]. 本研究在证实重型肝炎患者血清肝纤维化指标及AFP水平升高的基础上, 动态观察重型肝炎患者血清肝纤维化指标及AFP水平在不同时期的变化规律, 期望为重型肝炎患者的预后判断提供参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 2000-06/2003-09北京佑安医院收治的病毒性肝炎患者89例, 其中慢性肝炎患者50例, 重型肝炎患者39例, 诊断依据2000年全国传染病与寄生虫病学术会议修订的病毒性肝炎诊断标准^[6]. 39例重型肝炎患者中, 亚急性11例, 慢性28例, 男30例, 女9例, 年龄20-65(平均40.2)岁, 分为生存组($n = 22$)和死亡组($n = 17$). 30例正常对照组血清标本采自健康献血员.

1.2 方法 重型肝炎患者入院确诊后, 分别在刚入院时、入院1 wk、入院2 wk采血. 离心, 分离血清, -80°C 冰箱冻存备用. 血清冻存标本待病例收集齐后, 一并解冻, 采用同一批试剂测定肝

纤维化指标: 透明质酸(HA)、Ⅲ型胶原氨基末端肽(PⅢP)及层连蛋白(LN). PⅢP检测采用放射免疫分析法, 试剂盒购自法国CIS国际生物公司; HA、LN检测采用酶联免疫吸附分析法, HA和LN试剂盒购自上海海军医学研究所. HA、PⅢP、LN的正常值(试剂盒附及临床验证)分别为45、0.8、126 $\mu\text{g/L}$ 以下. AFP用电化学发光酶免分析仪进行测定, 正常参考值为8.1 $\mu\text{g/L}$. 凝血酶原活动度(PTA)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)由本院临检中心检测.

统计学处理 计量资料显著性检验采用 t 检验, 相关分析采用Pearson相关分析, 采用SPSS10.0统计学软件进行分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 各组血清肝纤维化指标及AFP水平 血清HA、PⅢP、AFP水平在正常组、慢性肝炎组、重型肝炎组之间呈逐渐升高趋势, 各组之间的差异有统计学意义($P < 0.05$). 血清LN水平在慢性肝炎组和重型肝炎组高于正常组($P < 0.05$), 但在慢性肝炎组和重型肝炎组之间无显著性差异($P > 0.05$, 表1).

2.2 重型肝炎患者生存组和死亡组血清肝纤维化指标及AFP水平动态趋势 HA、PⅢP和LN在生存组总体呈现下降趋势, 死亡组呈现上升趋势, HA水平在各时间点生存组与死亡组之间有显著差异($P < 0.05$), PⅢP和LN水平在入院第1周生存组与死亡组之间差异没有统计学意义($P > 0.05$), 在其他时间点生存组与死亡组之间有显著差异($P < 0.05$). AFP水平在生存组呈现先升后降趋势, 在死亡组急剧下降, AFP水平在刚入院时生存组与死亡组之间差异没有统计学意义($P > 0.05$), 在其他时间点生存组与死亡组之间有显著差异($P < 0.05$, 图1). 重型肝炎患者血清肝纤维化指标及AFP水平与肝功能指标的关系见表2.

2.3 亚急性及慢性重型肝炎患者血清肝纤维化指标及AFP水平动态比较 HA和AFP水平在入院第2周亚急性组低于慢性组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 在其他时间点亚急性组和慢性组之间差异没有统计学意义($P > 0.05$). PⅢP水平在各时间点亚急性组低于慢性组, 差异有统计学意义($P < 0.05$). LN水平在各时间点亚急性组低于慢性组, 在刚入院和入院第1周差异有统计学意义($P < 0.05$), 在入院第2周差异没有统计学意义($P > 0.05$, 图2).

■研究前沿

有关重型肝炎患者血清肝纤维化指标及甲胎蛋白水平的研究很多, 但未见将两者结合起来进行研究的报道; 目前虽然有学者认识到动态监测重型肝炎患者血清肝纤维化指标及甲胎蛋白水平的重要性, 但相关报道还很少.

■相关报道

据文献报道, 重型肝炎患者血清肝纤维化指标及甲胎蛋白水平明显高于正常水平.

■应用要点

在动态监测重型肝炎患者血清肝纤维化指标及甲胎蛋白水平的基础上,如能结合患者更多临床资料进行相关分析,对于患者病情评估、疗效考核、预后判断都将有积极意义。

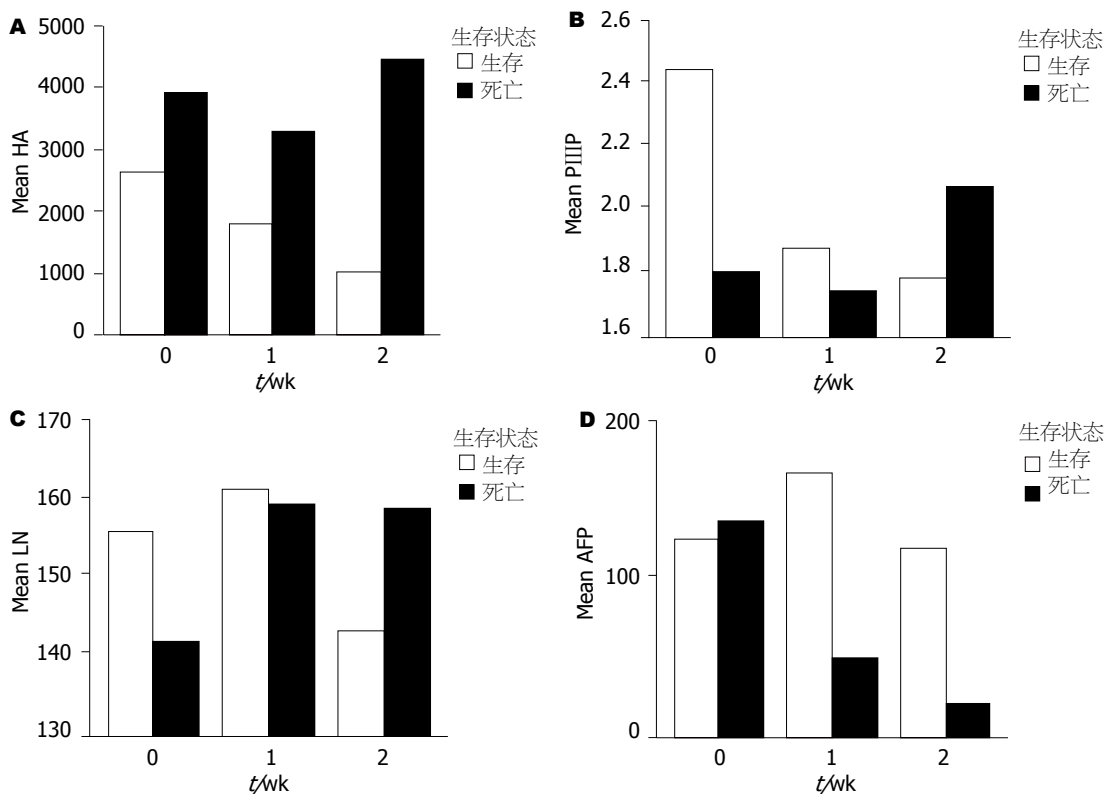


图1 生存组和死亡组各血清指标的动态变化. A: HA; B: P III P; C: LN; D: AFP.

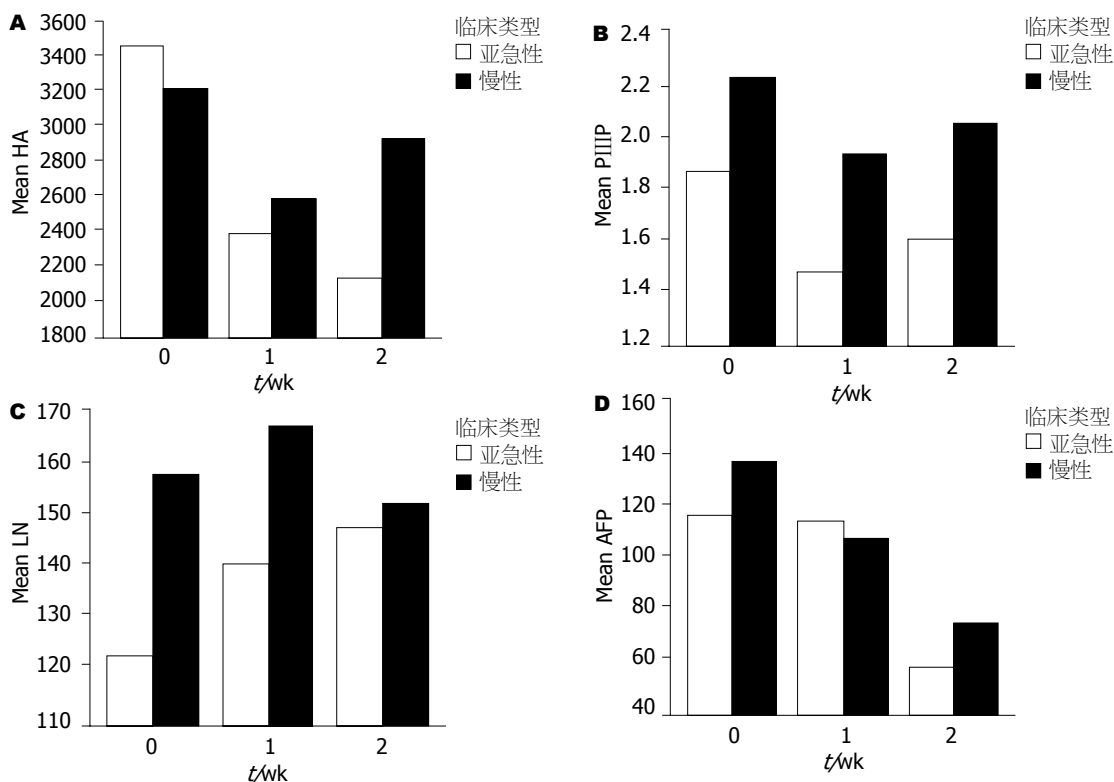


图2 亚急性组和慢性组各血清指标的动态比较. A: HA; B: P III P; C: LN; D: AFP.

3 讨论

重型肝炎发生后,首先是各种因素引起的肝细胞损伤,肝细胞坏死,随后发生肝细胞再生及肝纤维化.肝细胞再生和肝纤维化同是肝脏对各

种原因所致肝损伤的修复反应^[7],不同的是,肝细胞再生是正常的修复反应,而肝纤维化是异常的修复反应,如持续发展将导致肝硬化的发生,从长远来看,对机体十分不利。

表 1 各组HA、PIIIP、LN和AFP比较 (mean ± SD, μg/L)

分组	n	HA	PIIIP	LN	AFP
正常组	30	35.50 ± 18.59	0.80 ± 0.18	120.70 ± 18.35	7.50 ± 1.23
慢性肝炎组	50	127.63 ± 110.63	1.18 ± 0.43	149.62 ± 42.29	20.40 ± 12.68
重型肝炎组	39	3273.19 ± 2060.83	2.13 ± 1.20	148.95 ± 54.47	130.98 ± 244.51

表 2 HA、PIIIP、LN、AFP与PTA、ALB、TBIL的相关性分析

	HA	PIIIP	LN	AFP
PTA	-0.372 ^a	-0.166	-0.111	0.124
ALB	-0.395 ^a	-0.022	-0.020	-0.111
TBIL	0.344 ^a	0.014	0.010	-0.168

^aP<0.05.

重型肝炎患者大都有出血倾向, 肝穿虽是诊断肝纤维化的金标准, 但并不适用于重型肝炎患者. 近年来血清肝纤维化指标成为诊断肝纤维化的较好参数. HA、PIIIP和LN与肝纤维化有较好的相关性, 其中HA和PIIIP可反映活动性肝纤维化, 是动态监测抗纤维化药物疗效的较好指标^[8]. AFP过去被认为是诊断原发性肝癌的指标, 但在临床中, 经常看到肝炎患者AFP升高, 说明AFP升高不是诊断肝癌的特异性指标^[9], 目前认为AFP是表达肝细胞再生的指标^[10]. 肝细胞再生与肝纤维化同是肝损伤后的修复反应, 其发生机制似有一些共同的调节因素^[11], 决定着肝损伤后肝脏修复的发展方向.

本研究证实重型肝炎患者血清HA、PIIIP、LN和AFP水平高于正常水平, 与大多数文献报道结果一致^[2-5]. 生存组AFP水平呈现先升后降的变化趋势, 结合HA、PIIIP和LN总体下降趋势, 说明生存组在促进肝细胞再生的同时并有效阻止肝纤维化进程^[12], 预后较好. 死亡组AFP水平急剧下降, 结合HA、PIIIP和LN总体上升趋势, 说明死亡组肝细胞再生差, 肝纤维化继续进展, 总体预后较差. 血清HA、PIIIP、LN和AFP水平在亚急性组低于慢性组, 一方面说明亚急性组肝纤维化程度要低于慢性组, 这与亚急性组病程短, 损伤的肝细胞尚未发生明显的肝纤维化有关; 另一方面说明亚急性组肝细胞再生低于慢性组, 这与慢性组病程较长, 更能争取时间进行肝细胞再生有关; 总体看来, 随着病程进展, 慢性组肝细胞再生与纤维化要强于亚急性组. 重型肝炎患者肝纤维化指标中HA与PTA、ALB、TBIL有

较好的相关性, PTA、ALB、TBIL均可反映肝细胞损伤及严重程度^[13-14], 提示肝纤维化的发生可能与肝细胞损伤有直接关系.

重型肝炎后, 血清肝纤维化指标及甲胎蛋白处于高位水平, 这是肝细胞再生的反映, 同时也是肝纤维化形成的标志. 如果在促进肝细胞再生的同时并阻止肝纤维化进展, 就既能保持患者肝功能稳定在正常范围, 又能预防肝硬化的发生. 重型肝炎后极易发展为肝纤维化或者肝硬化, 早期进行抗肝纤维化治疗, 将有望逆转、阻止或延缓本病患者肝纤维化进程^[15], 将可能提高重型肝炎患者的寿命和生存质量.

4 参考文献

- 1 聂青和. 重型肝炎综合治疗进展的临床教学实践及体会. 实用肝脏病杂志 2006; 9: 104-106
- 2 李国钦, 高碧华, 叶报春. 甲胎蛋白在重型肝炎中改变的分析. 中西医结合肝病杂志 2007; 14: 198-199
- 3 王思奎, 刘凤华. 重型肝炎甲胎蛋白动态分析. 山东医药 2004; 44: 45
- 4 蔡洁毅, 吴一平, 邓芝禾. 血清肝纤维化指标在肝病中的临床分析. 河北医学 2006; 12: 1128-1130
- 5 袁和俊, 胡德昌, 翟为溶, 王吉耀, 刘厚钊. 血清HA、PCⅢ和PCⅣ联合检测评估肝纤维化的临床病理价值. 复旦学报(医学科学版) 2001; 28: 119-123
- 6 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. 中华传染病杂志 2001; 19: 56-62
- 7 王志华. 扶正化癥法为主治疗慢性重型肝炎后肝纤维化的临床观察. 中国中西医结合杂志 2004; 24: 647-648
- 8 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 522-526
- 9 王嘉倌, 刘连新. 肝细胞癌生物标志物的研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2251-2256
- 10 Schmidt LE, Dalhoff K. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2005; 41: 26-31
- 11 Bisgaard HC, Thorgeirsson SS. Hepatic regeneration. The role of regeneration in pathogenesis of chronic liver diseases. *Clin Lab Med* 1996; 16: 325-339
- 12 俞海英, 杨毅军, 刘新钰, 陈彦, 方之勋. 血液滤过对重型肝炎患者血小板衍生生长因子及Ⅲ型前胶原肽、层粘蛋白、透明质酸影响的研究. 江苏医药 2004; 3: 436-437
- 13 周友乾, 尹凤鸣. 浅谈重型肝炎预后与血清学指标的关系. 临床肝胆病杂志 2007; 23: 63-66
- 14 罗亚文, 罗军敏, 林世德, 易学东. 重型乙型肝炎患者血清IP-10的动态观察及临床意义. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2648-2651
- 15 徐列明. 重视肝纤维化的治疗. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1649-1653

编辑 李军亮 电编 郭海丽

■同行评价

本文科学性 & 实用性尚可, 具有一定的临床参考价值, 但创新性不足.