

血清肝纤维化指标与慢性肝炎肝纤维化程度的相关性

胡兴荣, 崔显念, 胡启托, 陈 军

胡兴荣, 湖北省恩施自治州中心医院影像科 湖北省恩施市 445000

崔显念, 湖北省恩施自治州中心医院检验科 湖北省恩施市 445000

胡启托, 湖北民族学院医学院 湖北省恩施市 445000

陈军, 武汉大学人民医院放射科 湖北省武汉市 430060

作者贡献分布: 胡兴荣为此课题的设计者及论文写作的主要完成者; 崔显念参与临床试验及论文写作; 胡启托主要为数据统计分析的完成者; 论文写作指导、审校由陈军完成。

通讯作者: 胡兴荣, 副主任医师, 445000, 湖北省恩施市舞阳大道158号, 湖北省恩施自治州中心医院影像科。

xingrong-hu.cct@126.com

电话: 0718-8290490

收稿日期: 2010-01-21 修回日期: 2010-04-17

接受日期: 2010-04-27 在线出版日期: 2010-05-18

Correlation between serum fibrosis markers and the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis

Xing-Rong Hu, Xian-Nian Cui, Qi-Tuo Hu, Jun Chen

Xing-Rong Hu, Department of Medical Imaging, Central Hospital of Enshi Autonomous Prefecture, Enshi 445000, Hubei Province, China

Xian-Nian Cui, Department of Clinical Laboratory, Central Hospital of Enshi Autonomous Prefecture, Enshi 445000, Hubei Province, China

Qi-Tuo Hu, College of Medicine, Hubei University for Nationalities, Enshi 445000, Hubei Province, China

Jun Chen, Department of Radiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Xing-Rong Hu, Department of Medical Imaging, Central Hospital of Enshi Autonomous Prefecture, Enshi 445000, Hubei Province, China. xingrong-hu.cct@126.com

Received: 2010-01-21 Revised: 2010-04-17

Accepted: 2010-04-27 Published online: 2010-05-18

Abstract

AIM: To evaluate the relationship between serum fibrosis markers and liver fibrosis stage.

METHODS: Serum hyaluronic acid (HA), laminin (LN), type III procollagen protein (PCIII) and type IV collagen (IV-C) were determined by radioimmunoassay in 113 patients with chronic hepatitis. Liver fibrosis staging was performed to assess the diagnostic value of serum HA, LN, PC III and IV-C.

RESULTS: Serum HA, PCIII and IV-C were

correlated with the degree of liver fibrosis, and the correlation coefficients were 0.677 ($P < 0.01$), 0.395 ($P < 0.05$) and 0.454 ($P < 0.05$) respectively. In contrast, LN was not correlated with the degree of liver fibrosis (correlation coefficient, 0.053; $P > 0.05$). Serum HA, PCIII and IV-C levels rose with the aggravation of liver fibrosis.

CONCLUSION: Serum fibrosis markers have appreciable value in evaluating the degree of liver fibrosis and can be used to diagnose liver fibrosis in hospitals where liver biopsy is difficult to perform.

Key Words: Liver biopsy; Liver fibrosis; Hyaluronic acid; Type III procollagen; Type IV collagen; Laminin

Hu XR, Cui XN, Hu QT, Chen J. Correlation between serum fibrosis markers and the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(14): 1501-1503

摘要

目的: 评价血清肝纤维化指标与慢性肝炎肝纤维化程度病理分期的关系。

方法: 采用放射免疫技术对113例慢性肝炎患者的血清进行肝纤维化指标检测, 包括透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原蛋白(PCⅢ)、Ⅳ型胶原蛋白(Ⅳ-C)。并按肝穿刺活检进行组织纤维化分期(S), 对这些指标的诊断价值进行分析。

结果: 血清肝纤维化指标HA、PCⅢ、Ⅳ-C与肝组织纤维化程度相关($r = 0.677, 0.395, 0.454, P < 0.01$ 或 0.05)。除LN外($r = 0.053, P > 0.05$), HA、PCⅢ、Ⅳ-C均随着肝纤维化程度的加重而呈上升趋势。

结论: 血清肝纤维化指标对判断肝纤维化程度有一定指导意义, 对于难以开展肝穿刺活检的单位可以帮助肝纤维化诊断。

关键词: 肝活检; 肝纤维化; 透明质酸; Ⅲ型前胶原蛋白; Ⅳ型胶原蛋白; 层粘连蛋白

■背景资料

肝纤维化是诸多慢性肝病发展为肝硬化甚至肝癌的必经病理过程。肝穿刺活体组织病理学检查仍然是肝纤维化诊断的“金标准”, 但由于存在创伤性, 患者依从性差等问题, 临床肝活体组织病理学检查具有较大的局限性, 寻找灵敏度高、特异性好的非创伤性指标, 是肝纤维化诊断研究的一个热点。

■同行评议者

范建高, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科

■创新盘点

本研究通过血清肝纤维化指标与肝脏病理学进行了对照观察,发现多种指标联合检测,可以提高肝纤维化的临床诊断水平,有助于肝纤维化的非创伤性诊断。

■应用要点

本研究联合检测HA、PCⅢ、IV-C、LN,全部升高对肝纤维化的诊断有意义,有助于肝纤维化的非创伤性诊断。

胡兴荣, 崔显念, 胡启托, 陈军. 血清肝纤维化指标与慢性肝炎肝纤维化程度的相关性. 世界华人消化杂志 2010; 18(14): 1501-1503

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1501.asp>

0 引言

肝纤维化的早期诊断、早期治疗对于防止慢性肝炎的肝硬化和肝癌的发展尤为重要。我国属HBV感染高流行区,一般人群的HbsAg阳性率为9.09%^[1]。慢性肝炎可发展为肝硬化甚至肝癌,肝纤维化是慢性肝病共同病理学基础,是肝硬化的前期表现,在此阶段,其病理过程是可逆的,及时给予有效治疗可减缓或防止发展成为肝硬化。肝纤维化的诊断主要靠组织病理学、影像学及血清学指标,其中病理学是诊断的金标准,因创伤性和局限性而限制了其在临床上的开展,各种以反应解剖结构为主的传统影像学在基于肝纤维化的形态学研究中始终未发现比较敏感的特有的指标,因此,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。据报道,透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型前胶原蛋白(Ⅲ procollagen protein, PCⅢ)、Ⅳ型胶原蛋白(Ⅳ collagen protein, IV-C),对肝纤维化具有良好的诊断价值^[2]。本研究就血清肝纤维化指标与肝脏病理学进行了对照观察。

1 材料和方法

1.1 材料 收集我院2008-05/2009-12在我院门诊或住院的慢性乙型病毒性肝炎患者113例,其中男89例,女24例,年龄17-63(平均 35.25 ± 8.51)岁,均符合2005年中华医学会肝病学会分会和中华医学会感染病学分会修订的诊断标准^[1]。

1.2 方法 留取清晨空腹外周静脉血5 mL,分离血清,冻存待检。HA、PCⅢ、IV-C、LN检测采用放射免疫分析法(RIA)。HA、PCⅢ、IV-C、LN RIA试剂盒由上海海研医学生物技术中心提供,严格按照说明书操作,GC-1200 γ 放免计数仪为科大创新股份有限公司中佳公司产品。由于肝穿刺活检术是一种创伤性诊断技术,术中、术后可能会出现疼痛或有关并发症,所以在术前给予心理护理,同时告知手术益处及可能的风险,并签署知情同意书。肝穿刺活检用18G肝穿刺针,美国BARD自动活检枪,40 g/L甲醛液固定标本,石蜡包埋,连续切片,HE染色。将肝纤维化程度分为S₀-S₄期。

统计学处理 采用秩和检验和方差分析。

2 结果

2.1 慢性肝炎患者不同肝纤维化分期血清肝纤维化指标的检测 慢性肝炎患者不同纤维化分期的血清HA、PCⅢ、IV-C水平存在显著性差异,随着纤维化程度加重,其均值升高,而血清LN差异无统计学意义(表1)。

2.2 血清肝纤维化指标与肝组织学纤维化分期相关性比较 肝纤维化分期与血清HA、PCⅢ、IV-C水平呈显著正相关($r = 0.677, P < 0.01$; $r = 0.395, P < 0.05$; $r = 0.454, P < 0.05$),与LN($r = 0.053, P > 0.05$)无相关性。

3 讨论

肝纤维化是诸多慢性肝病发展为肝硬化甚至肝癌的必经病理过程。目前肝穿刺活体组织病理学检查仍然是肝纤维化诊断的“金标准”,但由于存在创伤性,难以反复取材,患者依从性差以及由于肝脏病变的不均一性而导致的取样误差等问题,临床肝活体组织病理学检查具有较大的局限性^[2]。目前也没有简便、可靠的办法确定肝组织的胶原含量^[3]。因此,寻找灵敏度高、特异性好的非创伤性指标,是肝纤维化诊断研究的一个热点^[4-8]。

HA、PCⅢ、IV-C、LN都是肝细胞外基质代谢过程中的一部分,都是肝纤维化和基质沉积相关的直接指标,肝纤维化是肝脏弥漫性的、过量的细胞外基质沉积,它是细胞外基质沉积过多或降解不足的直接后果。目前认为PCⅢ是Ⅲ前胶原分泌到细胞外后被肽酶切下的N端肽,故其水平升高可反映肝脏纤维增生活跃,但他可受肝脏炎症活动指数的影响,在急性肝炎时亦可升高。HA由间质细胞合成,他反映肝脏纤维化活动程度和肝脏损伤程度,有研究显示HA是反映肝纤维化最具价值的血清学标志物^[9]。IV-C、LN为基底膜的主要成分,IV-C是反映肝窦毛细血管化的较好指标, LN血清水平与肝纤维化程度及门脉-肝静脉压力梯度有关^[10]。本研究HA、IV-C与肝纤维化分期相关性最好,这与以往多数报道一致,再一次说明HA、IV-C是反映肝纤维化严重程度的较可靠指标。除LN外,其余指标血清含量均随着肝纤维化程度的加重而逐渐上升,说明肝纤维化程度越重,血清纤维化指标出现异常的可能性越大。许多研究已证实,血清HA、PCⅢ、IV-C、LN的含量可反映慢性肝炎肝脏病理损害的程度,是判断慢性肝炎患者肝纤维化的可靠指标^[11]。肝病患者肝组织

表 1 肝纤维化分期与HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C的关系

肝纤维化分期	n	HA(μg/L)	LN(μg/L)	PCⅢ (μg/L)	Ⅳ-C(μg/L)
S ₀	18	62.72 ± 23.24	97.47 ± 23.41	87.23 ± 24.17	56.59 ± 21.29
S ₁	21	84.29 ± 32.96	111.89 ± 26.35	106.37 ± 25.45	61.70 ± 24.83
S ₂	29	145.46 ± 87.01	115.00 ± 43.14	117.41 ± 28.57	78.93 ± 46.37
S ₃	26	215.36 ± 96.08	128.64 ± 44.30	149.33 ± 37.11	99.65 ± 40.61
S ₄	19	300.05 ± 121.95	129.94 ± 36.36	168.17 ± 34.27	131.17 ± 52.51
F值		25.62	2.699	18.102	20.24
P值		0.0000	0.0573	0.0000	0.0000

■同行评价
本研究设计合理,符合伦理学要求,统计方法正确,数据可靠,结论客观、真实,具有一定的临床参考价值。

的炎症活动度与肝纤维化程度呈正相关,其中HA反映炎症程度较敏感,PCⅢ反映肝纤维化积蓄较敏感^[12],Ⅳ-C、LN与肝组织汇管区及小叶内炎症相关,与肝纤维化程度相平行^[13]。本研究亦证实血清肝纤维化指标与肝脏病理分级、分期呈正相关,肝纤维化指标水平越高,肝脏病理损害也较重。

理想的临床诊断指标应具有高度敏感性和特异性,且简便易行,患者易于接受,故寻求无创性诊断肝纤维化的有效方法是目前临床医生关注的问题和热点。因肝纤维化形成与多种因素作用有关,机制复杂,所以单一的指标对病情的诊断和疗效的评定是不全面的,需多种指标联合观察,联合检测多项指标,全部升高对肝纤维化的诊断有意义,可以提高肝纤维化的临床诊断水平。肝组织活检是肝纤维化诊断金标准,但有局限性,具有创伤性。因此生化指标和肝组织病理学纤维化程度之间的相关性,有助于肝纤维化的非创伤性诊断。

4 参考文献

1 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.中华肝脏病杂志 2005; 13: 881-891
2 胡义扬,刘平,刘成,刘成海,徐列明.基于肝组织病理动态变化情况探讨血清学指标在肝纤维化诊断中的

意义.中华肝脏病杂志 2006; 14: 174-177
3 Zhang XH, Sun GQ, Zhou XJ, Guo HF, Zhang TH. Basaloid squamous carcinoma of esophagus: a clinicopathological, immunohistochemical and electron microscopic study of sixteen cases. *World J Gastroenterol* 1998; 4: 397-403
4 Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Chevrete S, Jardel C, Moussalli J, Messous D, Degos F. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial. *J Viral Hepat* 2002; 9: 128-133
5 Tangkijvanich P, Kongtawelert P, Pothacharoen P, Mahachai V, Suwangool P, Poovorawan Y. Serum hyaluronan: a marker of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2003; 21: 115-120
6 Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hézode C, Oh E, Smith KM, Pawlotsky JM, McHutchison JG. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004; 41: 935-942
7 郑利平,潘爱萍.乙肝患者血清学标志物与肝纤维化的关系.广东医学 2008; 29: 1143-1145
8 崔东来,姚希贤.肝纤维化的血清学检测.世界华人消化杂志 2000; 8: 683-684
9 陆伦根,曾德明.肝纤维化的诊断和评估.中华肝脏病杂志 2005; 13: 603-604
10 贾继东,尹珊珊.肝纤维化的诊断和治疗进展.临床内科杂志 2002; 19: 244-246
11 周永兴.现代肝硬化诊断治疗学.北京:人民军医出版社,2000: 14
12 缪国励,石裕明.肝脏病理检查与血清肝纤维化指标的关系探讨.中西医结合肝病杂志 2002; 12: 39-40
13 李新月,孙燕,向德栋.血清Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、透明质酸及层粘连蛋白对肝纤维化的评估价值.中西医结合肝病杂志 2002; 12: 235-236

编辑 李军亮 电编 何基才