

血清补体C3和C4对慢性乙型肝炎患者肝组织病理状态的判断价值

张占卿, 陆伟, 王雁冰, 饶敏, 冯洁, 沈芳, 冯艳玲

张占卿, 陆伟, 王雁冰, 饶敏, 冯洁, 上海市公共卫生临床中心肝病二科 上海市 201508

沈芳, 上海市公共卫生临床中心检验科 上海市 201508

冯艳玲, 上海市公共卫生临床中心病理科 上海市 201508

国家863计划生物和医药技术领域重大/重点基金资助项目, No. 2006AA02A411

上海市科委科技计划基金资助项目, No. 09411965800

作者贡献分布: 张占卿与陆伟对此文所作贡献均等; 此课题由张占卿设计; 资料收集由张占卿、陆伟、王雁冰、饶敏及冯洁协作完成; 研究所用试剂由沈芳与冯艳玲提供; 资料整理由陆伟完成; 数据分析由张占卿完成; 本论文写作由张占卿完成。

通讯作者: 张占卿, 主任医师. 201508, 上海市, 上海市公共卫生临床中心肝病二科. doctorzzqsphc@yahoo.com.cn

收稿日期: 2011-04-05 修回日期: 2011-05-18

接受日期: 2011-05-24 在线出版日期: 2011-06-18

Serum complement C3 and C4 levels for evaluation of hepatic pathological status in patients with chronic hepatitis B

Zhan-Qing Zhang, Wei Lu, Yan-Bing Wang, Min Rao, Jie Feng, Fang Shen, Yan-Ling Feng

Zhan-Qing Zhang, Wei Lu, Yan-Bing Wang, Min Rao, Jie Feng, Department of Hepatology (Division II), Shanghai Public Health Clinical Center Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, China

Fang Shen, Department of Clinical Laboratory, Shanghai Public Health Clinical Center Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, China

Yan-Ling Feng, Department of Pathology, Shanghai Public Health Clinical Center Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, China

Supported by: the National 863 Program in Biological and Medical Technology Foundation, No. 2006AA02A411; and the Shanghai Committee of Science and Technology Project Foundation, No. 09411965800

Correspondence to: Zhan-Qing Zhang, Department of Hepatology (Division II), Shanghai Public Health Clinical Center Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, China. doctorzzqsphc@yahoo.com.cn

Received: 2011-04-05 Revised: 2011-05-18

Accepted: 2011-05-24 Published online: 2011-06-18

Abstract

AIM: To explore the possibility of using serum complement C3 and C4 levels to estimate the hepatic pathological status in patients with chronic hepatitis B.

METHODS: Four hundred and fifty-six patients

with pathologically proven chronic hepatitis B were enrolled in present study. Serum complement C3 and C4 levels were determined using the Beckman-Coulter Immage 800 immunochemistry system and auxiliary reagents (Beckman-Coulter Inc., USA). Bayes stepwise discriminant analysis was used for evaluation of serum complement C3 and C4 in discriminating hepatic pathological grade and stage.

RESULTS: Only serum C3 or C4 entered the Fisher's discriminant functions for discriminating hepatic pathological grade and stage according to the entry criteria of the independents (Wilks' $\lambda = 0.967$, $\chi^2 = 15.312$, $P = 0.002$ and Wilks' $\lambda = 0.938$, $\chi^2 = 28.724$, $P = 0.000$). The correctly classified rates of the originally grouped cases by the discriminant functions built with serum complement C3 and C4 were 46.34% for G1, 6.28% for G2, 20.61% for G3, 72.73% for G4 and 6.90% for S0, 46.51% for S1, 7.58% for S2, 8.91% for S3, 61.11% for S4, respectively. According to the discriminant functions for discriminating different pathological grades and stages, patients had a higher probability of G1 and G4 when serum complement C3 level was no less than 0.84 g/L and no more than 0.65 g/L, respectively, and of S1 and S4 when serum complement C4 level was no less than 0.18 g/L and no more than 0.14 g/L respectively.

CONCLUSION: Serum complement C3 and C4 levels have appreciable significance in discriminating hepatic pathological grade and stage in patients with chronic hepatitis B.

Key Words: Complement; Hepatitis B; Pathology; Non-invasive diagnosis

Zhang ZQ, Lu W, Wang YB, Rao M, Feng J, Shen F, Feng YL. Serum complement C3 and C4 levels for evaluation of hepatic pathological status in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(17): 1791-1795

摘要

目的: 探讨血清补体C3和C4判别慢性乙型肝炎

■背景资料

肝脏是合成补体成分的主要器官, 约90%的血浆补体成分及其调节因子来自肝脏。补体C3和C4主要由肝细胞合成, 因此, 理论上讲, 肝脏损伤可能导致血清C3和C4水平的下降。

■同行评议者

张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系

■相关报道

Ali等的研究认为,慢性丙型肝炎在出现肝硬化之前,血清补体C3和C4水平有一定程度的升高,在出现肝硬化之后显著下降,但在肝硬化的基础上发生肝细胞癌后再度升高。

炎患者肝组织病理学分级和分期的价值。

方法: 456例经肝组织病理学检查的慢性乙型肝炎患者入选本研究。血清补体C3和C4采用Beckman-Coulter Immage 800免疫化学系统及其配套试剂测定。血清补体C3和C4判别病理学分级和分期的评价采用Bayes逐步判别分析。

结果: 符合模型纳入变量、进入判别不同病理学分级和分期的Fisher's判别函数的指标分别只有补体C3和C4(Wilks' $\lambda = 0.967$, $\chi^2 = 15.312$, $P = 0.002$; Wilks' $\lambda = 0.938$, $\chi^2 = 28.724$, $P = 0.000$)。基于补体C3的判别函数判别病理学分级G1、G2、G3、G4和基于补体C4的判别函数判别病理学分期S0、S1、S2、S3、S4的符合率分别为46.34%、6.28%、20.61%、72.73%; 6.90%、46.51%、7.58%、8.91%、61.11%。根据判别函数,当患者补体C3 ≥ 0.84 g/L和 ≤ 0.65 g/L时,其肝组织病理学分级 = G1和G4的可能性较大;当患者补体C4 ≥ 0.18 g/L和 ≤ 0.14 g/L时,其肝组织病理学分期 = S1和S4的可能性较大。

结论: 血清补体C3和C4分别对慢性乙型肝炎患者肝组织病理学分级和分期有一定判别意义。

关键词: 补体; 乙型肝炎; 病理学; 无创诊断

张占卿, 陆伟, 王雁冰, 饶敏, 冯洁, 沈芳, 冯艳玲. 血清补体C3和C4对慢性乙型肝炎患者肝组织病理状态的判断价值. 世界华人消化杂志 2011; 19(17): 1791-1795
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1791.asp>

0 引言

作为评估机体免疫状态的指标,血清补体C3和C4定量检测已经被广泛应用,但很少有文献研究其判别慢性肝炎患者肝组织病理学状态的价值。最近, Gangadharan等^[1]和White等^[2]采用血清蛋白组学方法筛选诊断肝纤维化生物标志物时发现,肝硬化或严重肝纤维化患者血清补体C3和C4水平显著下降。本文参照肝组织病理学诊断,通过对456例慢性乙型肝炎患者血清补体C3和C4水平进行分析,探讨血清补体C3和C4判别慢性乙型肝炎患者肝组织病理学分级和分期的价值。

1 材料和方法

1.1 材料 慢性乙型肝炎患者456例,均为2005-06/2010-12上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心住院患者。诊断符合2005年中华医学会肝病学

分会与感染病学分会联合制订的慢性乙型肝炎指南中的标准。合并其他病毒性肝炎、自身免疫性肝病、药物性肝病、遗传性肝病、血吸虫性肝病的患者被排除。所有患者均无失代偿性肝病的临床表现和实验室依据,并且没有妊娠、肾脏疾病、血液系统疾病,近3 mo内没有输血或血制品史。456例患者中,男352例,女104例,男:女 = 3.38:1; 年龄13-72(平均37.89 \pm 12.16)岁。

1.2 方法

1.2.1 病理学诊断: 肝组织活检采用1 s经皮肝穿刺法,标本采集后立即置塑料标本管内冰冻送检。肝组织置塑料包埋盒中,进行中性甲醛固定、梯度酒精脱水、二甲苯透明、石蜡浸入和包埋、切片,苏木素-伊红染色和网状纤维染色。肝组织标本的质量评价和肝组织病理学诊断由1名有经验的病理学医师独立完成。肝组织病理学诊断参照2000年西安全国病毒性肝炎及肝病学术会议修订的标准;病理学分级(grading, G)包括G0、G1、G2、G3、G4 5级,分期(staging, S)包括S0、S1、S2、S3、S4 5期。

1.2.2 血清补体检测: 所有患者于肝穿刺前后1 wk内早晨空腹采集静脉血,分离血清。血清补体C3和C4采用美国Beckman-Coulter公司生产的Beckman-Coulter Immage 800免疫化学系统及其配套试剂测定,检测方法为免疫比浊法,正常参考值分别为0.79-1.52 g/L和0.16-0.38 g/L。

统计学处理 统计分析采用SPSS13.0软件。血清补体C3和C4在性别之间的比较采用两独立样本的 t 检验,与年龄之间的相关性采用Pearson相关分析。血清补体C3和C4在肝组织病理学分级和分期之间的比较采用单因素方差分析;根据方差齐性与否,血清补体C3和C4在不同病理学分期之间的两两比较分别采用LSD法和Tamhane T2法。血清补体C3和C4判别肝组织病理学分级和分期的评价采用Bayes逐步判别分析,分析方法采用Wilks' λ 法,模型纳入变量的 $F > 3.84$,剔除变量的 $F < 2.71$ 。

2 结果

2.1 血清补体C3和C4与性别和年龄的相关性 男女患者血清补体C3水平分别为(0.81 \pm 0.29) g/L和(0.78 \pm 0.22) g/L,两者之间差异无统计学意义($t = 0.980$, $P = 0.328$),男女患者血清补体C4水平分别为(0.16 \pm 0.06) g/L和(0.15 \pm 0.06) g/L,两者之间差异无统计学意义($t = 1.352$, $P = 0.177$)。血清补体C3和C4水平与患者年龄之间均无显著相

表 1 血清补体C3和C4在肝组织不同病理学分级患者中的分布

病理学分级	<i>n</i>	血清补体C3(g/L)		血清补体C4(g/L)	
		mean ± SD	95%CI	mean ± SD	95%CI
G1	123	0.84 ± 0.24	0.79–0.88	0.17 ± 0.05	0.16–0.18
G2	191	0.83 ± 0.28	0.79–0.87	0.16 ± 0.05	0.16–0.17
G3	131	0.76 ± 0.30	0.71–0.81	0.15 ± 0.06	0.14–0.16
G4	11	0.55 ± 0.22	0.40–0.70	0.13 ± 0.06	0.09–0.17

■创新盘点

作为评估机体免疫状态的指标, 血清补体C3和C4定量检测已经被广泛应用, 但很少有文献研究其判别慢性肝炎患者肝组织病理学状态的价值。

表 2 血清补体C3和C4在肝组织不同病理学分期患者中的分布

病理学分级	<i>n</i>	血清补体C3(g/L)		血清补体C4(g/L)	
		mean ± SD	95%CI	mean ± SD	95%CI
S0	29	0.80 ± 0.27	0.69–0.90	0.16 ± 0.05	0.78–0.83
S1	86	0.87 ± 0.26	0.82–0.93	0.18 ± 0.06	0.14–0.17
S2	132	0.87 ± 0.26	0.82–0.91	0.17 ± 0.06	0.17–0.19
S3	101	0.76 ± 0.23	0.71–0.80	0.15 ± 0.05	0.16–0.18
S4	108	0.72 ± 0.32	0.66–0.78	0.14 ± 0.06	0.14–0.16

关性($r = -0.057, P = 0.224; r = -0.045, P = 0.333$).

2.2 血清补体C3和C4与肝组织病理学分级和分期的相关性 血清补体C3和C4与肝组织病理学分级均呈负相关($r_s = -0.190, P = 0.000; r_s = -0.162, P = 0.001$), 与病理学分期均呈负相关($r_s = -0.242, P = 0.000; r_s = -0.246, P = 0.000$).

2.3 血清补体C3和C4在肝组织不同病理学分级和分期患者中的分布 血清补体C3和C4在肝组织不同病理学分级之间差异均存在统计学意义($F = 5.186, P = 0.002; F = 3.382, P = 0.018$). 其中补体C3在G1与G2之间差异无统计学意义($P = 0.713$), 在G1与G3、G4之间差异有统计学意义($P = 0.029, 0.001$), 在G2与G3、G4之间差异有统计学意义($P = 0.041, 0.001$), 在G3与G4之间差异有统计学意义($P = 0.014$); 补体C4在G1和G2之间, G1和G4之间, G2和G4之间, G3和G4之间差异无统计学意义. 其在G1和G3之间, 在G2和G3之间差异有统计学意义($P = 0.015, 0.021$, 表1).

血清补体C3和C4在肝组织不同病理学分期之间差异均存在统计学意义($F = 6.594, P = 0.000; F = 7.398, P = 0.000$). 其中补体C3在S0与S1、S2、S3、S4之间均差异无统计学意义($P = 0.210, 0.210, 0.471, 0.162$), 在S1与S2之间差异无统计学意义($P = 0.929$), 在S1与S3、S4之间差异有统计学意义($P = 0.004, 0.000$), 在S2与S3、S4之间差异有统计学意义($P = 0.002, 0.000$), 在S3与S4差异无统计学意义($P = 0.309$); 补体C4在S0与S1、S2、S3、S4之间差异均无统计学意义(P

$= 0.065, 0.246, 0.680, 0.165$), 在S1与S2之间差异无统计学意义($P = 0.250$), 在S1与S3、S4之间差异有统计学意义($P = 0.001, 0.000$), 在S2与S3、S4之间差异有统计学意义($P = 0.014, 0.000$), 在S3与S4差异无统计学意义($P = 0.141$, 表2).

2.4 血清补体C3和C4判别肝组织不同病理学分级和分期的判别函数 以病理学分级和分期作为因变量, 补体C3和C4作为自变量, 应用Bayes逐步判别分析, 构建Fisher判别函数. 结果, 符合模型纳入变量、进入判别肝组织不同病理学分级和分期的判别函数的指标分别只有补体C3和C4. 对判别不同病理学分级和分期的判别函数的有效性检验提示其均有显著性判别作用(Wilks' $\lambda = 0.967, \chi^2 = 15.312, P = 0.002$; Wilks' $\lambda = 0.938, \chi^2 = 28.724, P = 0.000$). 判别不同病理学分级的判别函数为: $G1 = -6.036 + 11.109 \times C3$, $G2 = -5.907 + 10.954 \times C3$, $G3 = -5.236 + 10.108 \times C3$, $G4 = -3.387 + 7.286 \times C3$; 判别不同病理学分期的判别函数为: $S0 = -5.670 + 51.878 \times C4$, $S1 = -6.883 + 59.121 \times C4$, $S2 = -6.378 + 56.217 \times C4$, $S3 = -5.426 + 50.295 \times C4$, $S4 = -4.884 + 46.583 \times C4$.

2.5 血清补体C3和C4判别肝组织不同病理学分级和分期的价值 采用留一交叉验证法分别将补体C3和C4回代入判别函数, 结果显示, 基于补体C3的判别函数的判别病理学分级G1、G4和基于补体C4的判别函数判别病理学分期S1、S4的符合率最高, 分别为46.34%、72.73%和46.51%、61.11%(表3, 4). 分别将血清补体C3和

■应用要点

肝脏强大的合成补体C3和C4的储备功能以及肝炎活动诱导补体C3和C4的合成增加可能是血清补体C3和C4在肝组织不同炎症活动度和纤维化程度之间的变化幅度不够显著的主要原因。

表 3 基于补体C3的判别函数的判别病理学分级与实际病理学分级的一致性

实际分级	预测分级							
	G1		G2		G3		G4	
	<i>n</i>	构成比(%)	<i>n</i>	构成比(%)	<i>n</i>	构成比(%)	<i>n</i>	构成比(%)
G1	57	46.34	7	5.69	37	30.08	22	17.89
G2	89	46.60	12	6.28	40	20.94	50	26.18
G3	44	33.59	5	3.82	27	20.61	55	41.98
G4	1	9.09	0	0.00	2	18.18	8	72.73

表 4 基于补体C4的判别函数的判别病理学分期与实际病理学分期的一致性

实际分级	预测分级									
	S0		S1		S2		S3		S4	
	<i>n</i>	构成比(%)	<i>n</i>	构成比(%)	<i>n</i>	构成比(%)	<i>n</i>	构成比(%)	<i>n</i>	构成比(%)
S0	2	6.90	7	24.14	2	6.90	5	17.24	13	44.83
S1	8	9.30	40	46.51	5	5.81	3	3.49	30	34.88
S2	8	6.06	57	43.18	10	7.58	11	8.33	46	34.85
S3	11	10.89	21	20.79	8	7.92	9	8.91	52	51.49
S4	4	3.70	21	19.44	5	4.63	12	11.11	66	61.11

C4回代入基于补体C3的判别病理学分级的判别函数和基于补体C4的判别病理学分期的判别函数,结果显示,当患者补体C3 ≥ 0.84 g/L时,其肝组织病理学分级 = G1的可能性较大;当患者补体C3 ≤ 0.65 g/L时,其肝组织病理学分级 = G4的可能性较大.当患者补体C4 ≥ 0.18 g/L时,其肝组织病理学分期 = S1的可能性较大;当患者补体C4 ≤ 0.14 g/L时,其肝组织病理学分期 = S4的可能性较大.

3 讨论

肝脏是合成补体成分的主要器官,约90%的血浆补体成分及其调节因子来自肝脏^[3].补体C3和C4主要由肝细胞合成^[3],因此,理论上讲,肝脏损伤可能导致血清C3和C4水平的下降.杨晋辉等^[4]对比分析了不同临床类型乙型肝炎患者的血清C3和C4水平,结果指出,急性肝炎患者相近于健康对照,慢性和重型肝炎患者显著低于健康对照,重型肝炎患者显著低于慢性肝炎患者.说明血清C3和C4水平随肝脏损伤的加重而下降.本文资料显示,血清补体C3和C4与肝组织病理学分级和分期均呈显著负相关,血清C3和C4水平随肝组织病理学分级和分期的升高而逐步下降,提示血清C3和C4可能对慢性乙型肝炎肝组织病理学状态有判别作用.

本文采用判别分析进一步探讨了血清补体

C3和C4对慢性乙型肝炎肝组织不同病理学状态的判别效能,结果指出,符合模型纳入变量、进入判别肝组织不同病理学分级和分期判别函数的指标分别只有补体C3和C4.采用留一交叉验证法将血清补体C3和C4回代入判别函数,结果显示,基于补体C3的判别函数判别病理学分级G1、G4和基于补体C4的判别函数判别病理学分期S1、S4的符合率最高,分别为46.34%、72.73%和46.51%、61.11%.分别将血清补体C3和C4水平回代入判别函数,结果指出,当患者补体C3 ≥ 0.84 g/L时,其肝组织病理学分级 = G1的可能性较大;当患者补体C3 ≤ 0.65 g/L时,其肝组织病理学分级 = G4的可能性较大.当患者补体C4 ≥ 0.18 g/L时,其肝组织病理学分期 = S1的可能性较大;当患者补体C4 ≤ 0.14 g/L时,其肝组织病理学分期 = S4的可能性较大.提示血清补体C3和C4对慢性乙型肝炎肝组织不同病理学状态有一定判别意义.

虽然补体系统在保护机体抵御病毒感染中起一定作用,但他们在病毒性肝炎的发病和持续机制中的作用尚不清楚^[3].Talaat等^[5]研究了慢性丙型肝炎不同发展阶段血清C1Q(主要来源于内皮细胞、纤维母细胞和单核/巨噬细胞^[3])、补体C3和C4水平的变化,结果显示,血清C1Q随肝组织炎症活动度和纤维化程度的升高而逐步升高,补体C3和C4随肝组织炎症活动度和纤维化

程度的升高而逐步降低;高永旺^[6]的研究指出,血清补体C3在急性乙型肝炎早期(1-2 wk)显著高于健康对照,高峰期(3-4 wk)则接近于健康对照;慢性活动型乙型肝炎和重型乙型肝炎显著低于健康对照.本文资料显示,血清补体C3和C4水平在病理学分级G1和病理学分期S1最高,并且高于S0.提示补体C3和C4参与病毒性肝炎的发病机制,在肝脏出现肝组织显著炎症和显著纤维化(病理学分级 \geq G2,病理学分期 \geq S2)之前有一定程度地升高.

Baumann等^[7]对比分析了不同程度的丙型肝炎相关失代偿性肝硬化患者的血清补体C3和C4水平,结果指出,血清补体C3和C4水平随Child分级的升高而逐步降低,并且在Child A级与Child B级、Child C级与Child B级之间均有显著性差异.Ali等^[8]的研究认为,慢性丙型肝炎在出现肝硬化之前,血清补体C3和C4水平有一定程度地升高,在出现肝硬化之后显著下降,但在肝硬化的基础上发生肝细胞癌后再度升高.本文资料也提示,在肝脏功能出现严重炎症(病理学分级=G4)和肝硬化(肝组织病理学分期=S4)之前,血清补体C3和C4水平虽有下降,但降幅不够显著.肝脏强大的合成补体C3和C4的储备功能以及肝炎活动诱导补体C3和C4的合成增加可

能是血清补体C3和C4在肝组织不同炎症活动度和纤维化程度之间的变化幅度不够显著的主要原因.

4 参考文献

- 1 Gangadharan B, Antrobus R, Dwek RA, Zitzmann N. Novel serum biomarker candidates for liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin Chem* 2007; 53: 1792-1799
- 2 White IR, Patel K, Symonds WT, Dev A, Griffin P, Tsokanas N, Skehel M, Liu C, Zekry A, Cutler P, Gattu M, Rockey DC, Berrey MM, McHutchison JG. Serum proteomic analysis focused on fibrosis in patients with hepatitis C virus infection. *J Transl Med* 2007; 5: 33
- 3 Qin X, Gao B. The complement system in liver diseases. *Cell Mol Immunol* 2006; 3: 333-340
- 4 杨晋辉, 李祥金. 乙型病毒性肝炎患者血清补体C3、补体C4的临床意义. *临床肝胆病杂志* 2007; 23: 355-356
- 5 Talaat RM, Daif AA, Salama MM. Seru levels of complement C1Q, C3 and C4 in patients at different stages of chronic hepatitis C viral inmfection. *World J Med Sci* 2007; 2: 88-95
- 6 高永旺. 补体C3的测定对乙型肝炎诊断价值分析. *实用医技杂志* 2006; 13: 2034-2035
- 7 Baumann M, Witzke O, Canbay A, Patschan S, Treichel U, Gerken G, Philipp T, Kribben A. Serum C3 complement concentrations correlate with liver function in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1451-1453
- 8 Ali OS, Abo-Shadi MA, Hammad LN. The biological significance of serum complements C3 and C4 in HCV-related chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *Egypt J Immunol* 2005; 12: 91-99

■同行评价

本文创新性较好,对临床医师有一定的参考价值.

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE 权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发,采用定量评价和定性分析相结合的方法,对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究,得出了65个学术期刊排行榜,其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位。(编辑部主任:李军亮 2010-01-08)