

# 血清肝纤维化HA、IV-C、PCⅢ和LN联合检测在布加综合征导致的肝纤维化诊断中的价值

王磊, 魏宁, 徐浩, 祖茂衡, 肖晋昌, 张静, 张科, 傅宇飞

王磊, 蚌埠医学院 安徽省蚌埠市 233004  
魏宁, 徐浩, 祖茂衡, 肖晋昌, 徐州医学院附属医院介入放射科 江苏省徐州市 221000  
张静, 张科, 傅宇飞, 徐州医学院 江苏省徐州市 221000  
王磊, 主要从事医学影像与核医学和介入放射学方面的研究。  
国家“十一五”科技支撑计划协作基金资助项目, No. 2006 038073024  
作者贡献分布: 王磊与魏宁对此文所作贡献均等; 此课题由魏宁、王磊、徐浩及祖茂衡设计; 研究过程由肖晋昌、张科及傅宇飞操作完成; 数据分析由张静完成; 本论文写作由魏宁与王磊完成。  
通讯作者: 魏宁, 副主任医师, 221000, 徐州市淮海西路99号, 徐州医学院附属医院介入放射科。weiningjieru2006@163.com  
收稿日期: 2012-11-26 修回日期: 2012-12-11  
接受日期: 2012-12-17 在线出版日期: 2012-12-28

## Detection of serum levels of HA, IV-C, PCⅢ and LN in patients with Budd-Chiari syndrome

Lei Wang, Ning Wei, Hao Xu, Mao-Heng Zu, Jin-Chang Xiao, Jing Zhang, Ke Zhang, Yu-Fei Fu

Lei Wang, Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui Province, China  
Ning Wei, Hao Xu, Mao-Heng Zu, Jin-Chang Xiao, Department of Interventional Radiology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China  
Jing Zhang, Ke Zhang, Yu-Fei Fu, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China  
Supported by: the Collaboration Fund of the National Key Technology R&D Program during the “Eleventh Five-year Plan” Period, No. 2006038073024  
Corresponding to: Ning Wei, Associate Chief Physician, Department of Interventional Radiology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China. weiningjieru2006@163.com  
Received: 2012-11-26 Revised: 2012-12-11  
Accepted: 2012-12-17 Published online: 2012-12-28

## Abstract

**AIM:** To detect serum levels of hyaluronic acid (HA), type IV collagen (IV-C), type III procollagen (PCⅢ) and laminin (LN) in patients with Budd-Chiari syndrome (BCS).

**METHODS:** Serum levels of HA, IV-C, PCⅢ and LN in 61 BCS patients (study group) and 60 healthy persons (control group) were measured

by chemiluminescence and compared between the two groups. In addition, the patients were divided into the following subgroups for comparison of the above parameters: inferior vena cava type, hepatic vein type, and mixed type.

**RESULTS:** Serum levels of HA, IV-C, PCⅢ and LN were significantly higher in patients with BCS than in controls ( $t = 6.879, 7.071, 5.753, 6.330$ ; all  $P < 0.05$ ). However, there were no significant differences in serum levels of HA, IV-C, PCⅢ and LN between patients with different subtypes of BCS (all  $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Serum levels of HA, IV-C, PCⅢ and LN were significantly higher in patients with BCS, and combined detection of these parameters may be helpful for the diagnosis of liver fibrosis caused by BCS.

**Key Words:** Budd-Chiari syndrome; Hepatic fibrosis; Hyaluronic acid; Type IV collagen; Type III procollagen; Laminin; Chemiluminescence

Wang L, Wei N, Xu H, Zu MH, Xiao JC, Zhang J, Zhang K, Fu YF. Detection of serum levels of HA, IV-C, PCⅢ and LN in patients with Budd-Chiari syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(36): 3791-3794

## 摘要

**目的:** 探讨血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、IV型胶原(type IV collagen, IV-C)、Ⅲ型前胶原肽(type Ⅲ procollagen, PCⅢ)、层粘连蛋白(laminin, LN)检测在布加综合征(budd-chiari syndrome, BCS)导致肝纤维化诊断的价值。

**方法:** 应用化学发光法分别检测我院介入科2004-03/2012-06收治的61例BCS患者(研究组)及60例健康者(对照组)血清HA、IV-C、PCⅢ、LN含量, 并进行统计学分析。

**结果:** BCS患者血清HA、IV-C、PCⅢ、LN含量均高于对照组, 差异具有统计学意义, 分别为 $t = 6.879, P < 0.05$ ;  $t = 7.071, P < 0.05$ ;  $t = 5.753$ ,

## ■背景资料

布加综合征(BCS)作为肝后性门脉高压症已为人们所熟悉, 由于肝静脉回流受阻, 导致肝脏淤血, 而长期处于淤血状态的肝细胞发生变性坏死。目前, 由布加综合征导致的肝硬化甚至是原发性肝癌已有较多报道。肝纤维化是各种慢性肝病发展为肝硬化、原发性肝癌的共同病理基础。

## ■同行评议者

高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

## ■研发前沿

BCS以开通血管为目的的介入治疗技术已很成熟,而关于由BCS导致的肝纤维化的早期诊断以及治疗却未引起重视。血清HA、IV-C、PCⅢ和LN是监测肝脏纤维化的灵敏指标。

$P < 0.05$ ;  $t = 6.330$ ,  $P < 0.05$ 。研究组进行组间比较,血清HA、IV-C、PCⅢ、LN含量差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**结论:** 血清HA、IV-C、PCⅢ、LN作为检测肝纤维化灵敏指标,联合检测对BCS导致肝纤维化的诊断和临床治疗具有重要意义。

**关键词:** 布加综合征; 肝纤维化; 透明质酸; IV型胶原; III型前胶原肽; 层黏连蛋白; 化学发光法

王磊, 魏宁, 徐浩, 祖茂衡, 肖晋昌, 张静, 张科, 傅宇飞. 血清肝纤维化HA、IV-C、PCⅢ和LN联合检测在布加综合征导致的肝纤维化诊断中的价值. 世界华人消化杂志 2012; 20(36): 3791-3794

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3791.asp>

## 0 引言

布-加综合征(budd-chiari syndrome, BCS)为肝静脉和/或其开口以上的下腔静脉阻塞所导致的门静脉和/或下腔静脉高压临床症候群<sup>[1]</sup>。BCS患者由于肝静脉血液回流障碍,肝脏长期处于淤血状态,导致肝纤维化、肝硬化甚至原发性肝癌<sup>[2,3]</sup>。肝纤维化是肝硬化、肝癌的早期阶段,因其尚处于可逆阶段,故对其进行早期诊断,对于了解BCS患者肝脏损伤情况有重要意义。目前国内外学者对于肝炎、肝硬化的无创性诊断肝纤维化进程进行了大量研究,血清生化学指标如透明质酸(hyaluronic acid, HA)、IV型胶原(type IV collagen, IV-C)、III型前胶原肽(type III procollagen, PCⅢ)、层黏连蛋白(laminin, LN)早期监测肝脏纤维化的灵敏指标<sup>[4]</sup>,但尚未有文献报道将其用于BCS导致的肝纤维化的诊断。

本研究通过对我院介入科2004-03/2012-06收治的61例BCS患者,进行血清HA、IV-C、PCⅢ、LN检测,以探求其对BCS导致肝纤维化诊断的临床价值。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 研究组为我院介入科自2004-03/2012-06门诊及住院收治的BCS患者61例。其中男31例,女30例,年龄14-68岁,平均44岁。全部病例术前均行彩色超声或MRI检查,介入术中均予以下腔静脉、肝静脉造影确诊。按照目前国内公认分型<sup>[1]</sup>方法进行临床分型,其中下腔静脉型40例,肝静脉型13例,混合型8例。正常对照组60例,男47例,女13例,年龄17-80岁,平均42岁,选自健康

体检者,均无肝、肾疾病、糖尿病史及疑似或确诊肿瘤史。

**1.2 方法** 患者清晨空腹采血,离心取血清-20℃保存待测HA、IV-C、PCⅢ、LN。仪器为北京源德JETLIA-962加液型化学发光免疫分析仪,化学发光免疫试剂盒为北京源德生物医学工程有限公司提供,操作严格按照仪器和试剂盒说明书进行检测。

**统计学处理** 采用SPSS16.0统计软件分析。各项指标的测定结果均以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,BCS组与正常对照组比较采用 $t$ 检验分析,多组之间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

研究组BCS患者血清HA、IV-C、PCⅢ、LN水平平均高于对照组,差异有统计学意义,分别为 $t = 6.879$ ,  $P < 0.05$ ;  $t = 7.071$ ,  $P < 0.05$ ;  $t = 5.753$ ,  $P < 0.05$ ;  $t = 6.330$ ,  $P < 0.05$ 。3种亚型之间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1)。

## 3 讨论

**3.1 布-加综合征导致肝纤维化的诊断现状** BCS患者病变主要累及肝静脉和/或肝段下腔静脉,是导致患者发生肝硬化甚至原发性肝癌的主要因素。由于肝静脉回流受阻导致肝脏淤血,长期淤血状态下的肝脏可出现一系列病理变化,BCS患者肝脏可出现不同程度的肝纤维化,其原因可能是早期肝小叶中央静脉及其周围肝血窦扩张淤血,周围肝细胞因肝扩张的肝血窦的压迫和缺氧,发生变性坏死<sup>[5]</sup>。肝细胞损伤后,细胞因子的合成与分泌发生变化,细胞因子促进肝星形细胞(hepatic stellate cells, HSC)合成胶原纤维及刺激HSC增殖转化为成纤维细胞,同时大量合成胶原等细胞外基质(extracellular matrix, ECM),ECM过度沉积,其合成和降解失衡,最终导致肝脏发生纤维化<sup>[6]</sup>。韩新巍等<sup>[7]</sup>对28例BCS患者进行了经皮肝穿刺切割活检,发现肝血窦轻度扩张者12例,重度者16例;纤维组织轻度增生8例,中度11例,重度9例。

据Shrestha<sup>[8]</sup>统计,BCS患者中肝硬化发生率71%-100%,原发性肝癌发生率4.6%-47.0%。因为肝纤维化是慢性肝病发展至肝硬化甚至原发性肝癌的必然,是肝硬化的病理特征,所以肝纤维化可以作为BCS患者发展成肝硬化的前期表现。由于肝纤维化在肝硬化前尚可逆转,因此对

## ■相关报道

慢性肝病的肝纤维化进程越来越受到临床的重视,怎样为临床提供更有效的肝纤维化指标是人们关注的焦点。血清HA、IV-C、PCⅢ和LN是肝纤维化早期诊断和判断严重程度的敏感指标,为临床早发现、早诊断、早治疗肝纤维化有极为重要的意义。

表1 BCS病例及各类型与对照组血清HA、IV-C、PCⅢ、LN检测结果比较(mean SD,  $\mu\text{g/L}$ )

分组	n	HA	IV-C	LN	PCⅢ
正常对照组	60	70.95 ± 31.17	57.35 ± 31.28	54.95 ± 29.65	2.40 ± 1.97
全部BCS组	61	325.74 ± 287.56 <sup>a</sup>	262.30 ± 224.17 <sup>a</sup>	166.72 ± 134.63 <sup>a</sup>	20.32 ± 24.24 <sup>a</sup>
下腔静脉型组	40	347.43 ± 277.69 <sup>a</sup>	234.33 ± 199.79 <sup>a</sup>	170.90 ± 132.97 <sup>a</sup>	19.97 ± 26.44 <sup>a</sup>
肝静脉型组	13	308.62 ± 315.01 <sup>a</sup>	314.15 ± 251.64 <sup>a</sup>	161.38 ± 144.29 <sup>a</sup>	20.38 ± 23.33 <sup>a</sup>
混合型组	8	276.38 ± 297.79 <sup>a</sup>	317.88 ± 294.60 <sup>a</sup>	154.50 ± 144.37 <sup>a</sup>	21.93 ± 14.36 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 正常对照组; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 正常对照组.

BCS患者进行有关肝纤维化方面的早期诊断并对其进行治疗,对于阻止其转变成肝硬化至关重要.

目前,对于BCS患者诊断的措施主要集中于对下腔静脉和肝静脉血管形态的影像学检查如彩超、MRI和DSA等,而针对其并存的肝纤维化的诊断则鲜有关注.肝脏穿刺活检被推荐作为必要的检查方法<sup>[1]</sup>,但由于其为创伤性检查,因此在临床应用上具有一定的局限性.同时,肝纤维化是临床影像诊断的难题之一,当影像学检查上能看到异常图像时患者往往已至纤维化晚期,尽管在应用MR扩散加权成像诊断肝纤维化和肝硬化方面做了很多探索<sup>[9]</sup>,但仍有其局限性,难以对肝纤维化做出明确诊断,更难以准确判断肝纤维化的严重程度.目前,针对BCS患者肝纤维化的诊断不论从认识上还是技术上都尚存不足,故此寻找非创伤、便捷、准确的诊断方法对明确BCS患者肝纤维化有重要意义.

**3.2 血清HA、IV-C、PCⅢ、LN与肝纤维化** HA是一种简单的糖胺二糖肽分子聚合体,由体内间质细胞合成,分布在各种结缔组织中,经淋巴循环入血.肝脏内皮细胞是降解血液中HA的主要场所,肝脏受损时,肝间质细胞增生或肝血流受阻,合成HA增加,而内皮细胞受损害使血液中HA的摄取和降解减少,因而导致HA平增高,增高程度与肝损害程度平行<sup>[10]</sup>.在肝纤维化活动期,血清中含量最多的是HA.HA可加速胶原蛋白聚合成前胶原纤维的横纹周期,并可能影响到前胶原的粗细,促进胶原蛋白分子的聚合过程.HA对HSC有激活作用,表现为HSC骨架蛋白增加和胶原合成增加.血清中HA升高可以估计肝纤维化时肝窦毛细血管化的形成和肝窦功能的改变.因此,HA可以反映肝脏的损伤程度和纤维化的发展变化.HA是反映肝纤维化形成和肝损害的定量标志,持续升高,则预后不良.

IV-C是基底膜中所特有的胶原蛋白,由分子交联形成的一种网状结构,是构成基底膜的主要胶原成分.在肝纤维化过程中,IV-C大量合成并在窦周Disse间隙内连续性沉积,形成基底膜,导致肝纤维化特征性的肝窦毛细血管瘤化,造成肝细胞血供及营养供给障碍,进一步加重肝细胞损害.由于肝窦毛细血管瘤化出现在肝纤维化早期,IV-C与肝窦毛细血管瘤化的发生存在密切联系.因此,在肝纤维化早期,肝内IV-C即明显增加,血清中IV-C浓度在肝纤维化早期即升高.因此,检测血清IV-C含量可以判断早期肝纤维化的发生及其严重程度<sup>[11]</sup>.

PCⅢ是完整的Ⅲ型前胶原分子,是ECM的主要胶原成分,能直接反映Ⅲ型胶原的代谢状况.肝纤维化早期PCⅢ合成比较旺盛,但纤维化晚期PCⅢ合成速度放缓,PCⅢ水平下降.因此,PCⅢ是活动性肝纤维化的敏感指标<sup>[12]</sup>.

LN是一种非胶原性黏蛋白,分布在各基底膜的透明层中,与IV-C一起构成内皮细胞之间的基底膜.正常肝脏内LN含量很少,肝窦壁正常时不存在LN,肝脏发生慢性损坏时,LN含量增加.LN与IV-C是反应基底膜更效率的指标,两者可反映肝纤维化的进展及严重程度<sup>[13]</sup>.

**3.3 血清HA、IV-C、PCⅢ、LN检测在BCS诊治中的临床价值** 研究认为,生化学评估肝纤维化时,2项及以上指标有异常即具有诊断提示意义<sup>[5]</sup>,故本研究通过对61例BCS患者和60例健康人血清HA、IV-C、PCⅢ、LN进行联合检查.我们发现,所有BCS患者血清HA、IV-C、PCⅢ、LN较正常对照组明显升高( $P < 0.05$ ),说明BCS患者由于肝脏长期淤血已出现肝纤维化.当按亚型分组后,下腔静脉型、肝静脉型、混合型组别分别与正常对照组比较,3个亚型患者血清HA、IV-C、PCⅢ、LN均明显高于正常对照组( $P < 0.05$ ),说明3个亚型均导致肝纤维化即肝

## ■创新盘点

本文首次提出要重视对由BCS导致的肝纤维化早期的诊断,将血管开通和肝纤维化治疗视为整体,提出对BCS的整体治疗.

## ■应用要点

血清HA、IV-C、PCⅢ和LN是检测肝纤维化的简单易行的方法.目前,BCS患者肝纤维化血清学检测尚未普及.开展对BCS患者血清肝纤维化指标的检测对治疗临床治疗有重要意义.

### ■名词解释

布-加综合征: 肝静脉和/或其开口以上的下腔静脉阻塞所导致的门静脉和/或下腔静脉高压临床症候群。

纤维化与BCS分型无关。3个亚型患者血清HA、IV-C、PCIII、LN组间比较发现, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 说明BCS各亚型之间并不因病变发生的部位不同而有明显差异。因此, 这也进一步证明了肝静脉或下腔静脉阻塞均可导致肝脏淤血发生纤维化。

血清HA、IV-C、PCIII、LN作为肝纤维化早期诊断和判断严重程度的敏感指标, 以往临床上主要用于对慢性肝炎<sup>[14,15]</sup>和自身免疫性<sup>[16]</sup>肝病导致的肝纤维化的诊断, 尚未有文献报道用于BCS导致的肝纤维化的诊断。目前, 临床治疗BCS主要以介入开通血管为主, 而鲜有针对肝纤维化的治疗, 这也许是肝纤维化诊断被忽视的原因。笔者认为对BCS导致的肝纤维化的治疗是介入治疗整体的组成部分, 加强对肝纤维化的治疗可以进一步延缓甚至逆转患者肝脏的损伤, 减少肝硬化甚至原发性肝癌的发生。

综上, 对BCS患者进行血清HA、IV-C、PCIII和LN的联合检测, 可以对其导致的肝纤维化进行早期诊断, 可以延缓甚至逆转患者肝脏损伤。将血管开通及肝纤维化治疗的作为整体, 对减少BCS导致原发性肝癌的发生具有重要意义。

### 4 参考文献

- 1 中华医学会放射学分会介入学组. 布加综合征介入诊疗规范的专家共识. 中华放射学杂志 2010; 44: 345-349
- 2 张庆桥, 祖茂衡, 徐浩, 顾玉明, 魏宁, 许伟, 刘洪涛, 崔艳峰, 王文亮. 布加综合征合并肝细胞癌的介入治疗. 中华放射学杂志 2010; 44: 852-855

### ■同行评价

本研究紧密联系临床, 研究提示对布加综合征患者导致肝纤维化及肝硬化有血清HA、IV-C、PCIII和LN升高。对布加综合征患者进行血清肝纤维化指标检测对临床有重要意义。

- 3 Gwon D, Ko GY, Yoon HK, Sung KB, Kim JH, Lee SS, Lee JM, Ohm JY, Shin JH, Song HY. Hepatocellular carcinoma associated with membranous obstruction of the inferior vena cava: incidence, characteristics, and risk factors and clinical efficacy of TACE. *Radiology* 2010; 254: 617-626
- 4 中华肝脏病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识. 中华肝脏病杂志 2002; 10: 327-328
- 5 党晓卫, 李鹏, 乔师师, 杨志强, 徐大千, 王兆阳, 许培钦. 布加综合征和肝内型门静脉高压症肝脏病理学改变的对比研究. 中华普通外科杂志 2012; 27: 384-387
- 6 沈文, 尹建忠, 张龙江, 王鹏辉, 祁吉. 肝纤维化和肝硬化的MR扩散成像及与病理对照、CT灌注参数的相关性研究. 临床放射学杂志 2007; 26: 1000-1004
- 7 韩新巍, 马波, 吴刚, 高雪梅, 马南, 王艳丽, 丁鹏绪. Budd-Chiari综合征: 肝脏病理学改变. 介入放射学杂志 2006; 15: 527-529
- 8 Shrestha SM. Liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in hepatic vena cava disease, a liver disease caused by obstruction of inferior vena cava. *Hepatol Int* 2009; 3: 392-402
- 9 程悦, 沈文, 祁吉. MR扩散加权成像和CT灌注成像对纤维化诊断价值的比较. 中国医学影像技术 2010; 26: 297-300
- 10 马德林, 徐燕红, 杨吉生. 甲亢患者血清HA、C-IV、CG的临床意义. 标记免疫分析与临床 2001; 8: 78-79
- 11 黄培新, 程晓芸. 血清IV型胶原在肝纤维化诊断中的价值. 同济大学学报(医学版) 2001; 22: 47-48
- 12 王爱莉. 血清肝纤维化标志物联合检测的临床评价. 国际检验医学杂志 2011; 32: 430
- 13 许春海, 孟冬梅, 吕淑兰, 康鹏. 肝纤维化指标的检测及临床意义. 中华实验和临床病毒学杂志 2010; 24: 50-52
- 14 魏雪菲, 徐佩, 李茵, 陈载融, 郭万华. 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. 国际检验医学杂志 2012; 33: 2278-2280
- 15 王茸, 张淼. 乙型肝炎肝硬化及肝癌血清中炎症因子检测的临床意义. 中国实用内科杂志 2011; 31: 452
- 16 李巍, 曹文艳, 孟存仁, 包建玲, 朱有森. 自身免疫性肝病患者肝纤维化血清标志物检测的意义. 国际检验医学杂志 2012; 33: 2062-2064

编辑 田滢 电编 鲁亚静