

有无血吸虫病的丙型肝炎的纤维化进程：与纤维化血清标志物的相关性

连续肝活检是评估纤维化的进展的金标准。本研究用连续肝活检和血清肝纤维化标志物 YKL-40 与 PIIINP 和细胞因子，转化生长因子 β (TGF- β) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 评估纤维化进展的不同的速率。我们对由肝炎病毒引起的丙型肝炎 (HCV) 或由血吸虫引起的丙型肝炎的患者进行了 10 年的研究。这些患者均因为急性 HCV 感染或者两次估肝活检指标的上升 (住院和随访结束) 而就诊，并且我们每年都会统计纤维化的进展速度。我们会检测血清 YKL-40, III 型胶原的 N-末端前肽 (PIIINP), TGF- β 和 TNF- α , 以及 TGF- β , TNF- α 和 YKL-40 mRNA 的肝组织中的表达。与 HCV 单一感染组 (0.1 ± 0.06 , $P < 0.001$) 相比, 肝纤维化的进展率显著增加发生在合并感染组 (0.61 ± 0.13)。纤维化每年的进展速率对 YKL-40 ($r = 0.892$, $P < 0.001$) 和 PIIINP ($r = 0.577$, $P < 0.01$) 有直接的线性相关性。YKL-40 表现出与 TGF- β 的线性相关 ($r = 0.897$, $P < 0.001$)。YKL-40 的肝脏 mRNA 水平和 TGF- β 相关的血清水平, 证实血清水平的升高来自于肝。总之, 一系列细胞因子和肝纤维化指标可以准确地判断纤维化进展的速度, 同时识别具有快速的纤维化的肝炎和病情稳定的肝炎。

丙型肝炎病毒 (HCV) 感染的特征是在大多数受感染的个体中悄然发病和高速率的病毒持续感染, 而对于慢性肝病, 有发展为肝脏疾病的可能, 从慢性肝炎到肝硬化, 再到肝癌 (1,2)。然而, 慢性丙型肝炎的纤维化进展是高度可变的, 并且该疾病通常会持续几十年 (3,4)。在对慢性 HCV 感染的流行病学研究中, 年龄, 感染持续时间, 饮酒量, 性别, 以及同时感染 HIV, 乙肝病毒或血吸虫病, 都与组织学严重程度有关 (5-10)。细胞损伤导致了关键细胞因子分泌, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和转化生长因子 β -1 (TGF- β 1), TNF- α 和 TGF- β 1 被认为与肝脏炎症和纤维化的发展有关 (11-13)。TNF- α 已证明可以调节肝星状细胞的活性以及合成胞外基质和参与基质降解的蛋白质 (14)。

连续肝活检是目前来评价纤维化进展的黄金标准 (15)。许多血清和尿的化合物如原胶原, 金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMP), IV 型胶原蛋白, 透明质酸, 层粘连蛋白和细胞外基质的产生, 比如 TGF- β , 被评价为肝纤维化的非侵入性标记物 (16-26)。大多数这些研究都集中在使用这些标记物来诊断肝纤维化的阶段。

我们提议, YKL-40, 也称为人软骨糖蛋白 39 或 CHONDREX, 在 HCV 的病人中, 是一个极好的用于肝脏纤维化的分期和区别肝硬化和 1 期, 2 期慢性肝炎标志物 (27-30)。

血吸虫病是一种慢性寄生虫病, 在世界范围内有超过 200 万的人感染这种

疾病 (31)。丙型肝炎病毒感染伴随血吸虫病在许多发展中国家很常见 (32,33)，由病毒导致的独特的临床，病毒学和组织学类型，以及持久性的高 HCV RNA 滴度，肝活检中较高的坏死性炎症和纤维化评分，以及干扰素治疗的效果不佳。

(33-35) C 型肝炎和曼氏血吸虫合并感染的患者的肝纤维化明显加快 (9,10)。

因此，在这项研究中，我们使用血清肝纤维化标志物和促肝纤维化因子和促炎细胞因子来预测一个急进纤维化速度与传统的 HCV 缓慢纤维化速度差异。我们的研究表明，在 8 - 10 年间丙型肝炎病毒结合感染血吸虫病的患者中，血清 YKL-40 和 TGF- β 能准确预测纤维化的进展，而且可以有效地识别无纤维化进展的患者。

病人和方法

研究人群

参与研究的患者都是那些有严重 HCV 的患者，他们都是感染 6 个月后仍然没有清除病毒血的病人。急性 HCV 感染的诊断依据以下标准：血清丙氨酸转氨酶 (ALT) 的升高值超过正常值上限 10 倍，第二代评估酶联免疫吸附检测血清从阴性到抗-HCV 阳性抗体状态 (Abbott 实验室，雅培公园; IL)；丙型肝炎病毒 RNA 的聚合酶链反应 (PCR) 呈阳性 (Amplacor, Roche Diagnostics 公司，新泽西州 Branchburg) 具有或不具有突然发作的全身乏力，黄疸，发热的历史以及在先前健康个体中其他的与肝脏疾病相关的症状。总体而言，有 87 例患者，并将他们分为两组，HCV 单一感染(39 例)和 HCV 与曼氏血吸虫共同感染(N = 48)。血吸虫病的诊断根据病史，检测粪便中血吸虫卵或直肠活检，以及对血清中血吸虫抗体的检测呈阳性。没有病人有严重的血吸虫病)。初步实验研究群体有 42 个患者 (男: 女 26:16, 平均年龄 29.0 \pm 8.3 岁)，第二组 45 例被用作验证 YKL- 40 生物标志物。

我们随访这些患者 96 \pm 4.6 个月 (97-125 个月)。患者每半年检查一次，直到研究结束。所有参与研究的患者具有口头和书面的知情同意书。在少数民族的个例中，文字是一个问题，患者在一个家庭成员在场的情况下仔细阅读知情同意书，由我们负责向他们解释，在两人都同意的情况下盖章，病人和家属都被记录在案。该研究是经过沙姆斯大学 (P-002104) 人类保护研究委员会的批准，研究的所有方法和程序都符合赫尔辛基宣言的道德准则和美国健康人类服务机构的人类实验指导。

实验室测试肝脏疾病和病毒学的标志物

患者的血清 ALT，白蛋白和胆红素浓度，凝血酶原时间均在入院以及随后的

每半年检查一次，直到随访结束。我们使用商业试剂盒，通过 PCR 来检测血清 HCV-RNA，并使用了第二代反向杂交线探针测定法来检测基因型。整个检查还有超声和内窥镜检查，这些检查结果都将作为我们的实验结果。

组织学评估

所有患者均在出现症状后的 8 至 10 个月内进行肝活检。在随访结束时进行另一次肝活检。本研究开始于 1992 年，干扰素为基础的治疗在埃及面世于 1999 年，但是因为缺少国民保险和价格的原因，这种治疗方法是很受限制的。部分患者在开始干扰素治疗前进行第二次肝活检和在剩余的时间里来确定病情的发展。在美国许多中心，包括 BIDMC，的标准治疗是肝脏的第二次活检至少在初次活检的 4 到 5 年后，这样就可以评估疾病进展和临床诊断是否正确。每次活检时我们都会留 2 条，一个用于组织学，另一个用于肝内 RNA 的研究。肝活检样本用苏木精-伊红和结缔组织染色（变色苯胺蓝）。肝活检片子的结果是由 2 位病理学在不知情的情况下给出的，采用伊沙克等提出的的分级和评分系统。此外，活检被评定为血吸虫病的形态特征和分级如下：0：没有血吸虫病的证据，1：很少的证据 2：提示血吸虫病，3：血吸虫病的有力证据。

我们每年会根据纤维化得分的不同以及用随访后的活检结果除以两次活检之间的间隔来评估纤维化的速度。

血清 TGF- β 、TNF- α 、YKL-40、III 型胶原前肽氨基端的测定：空腹血清 TGF- β ，TNF- α ，YKL-40 和 III 型胶原前肽氨基端（PIIINP）水平在基线定量，直到这项研究的结束（96 \pm 4.6 个月）。血清 TGF- β ，血清 TNF- α ，和 YKL-40 用市售的 ELISA 测定法，根据所制造商的说明操作进行测定。PIIINP 根据制造商的说明用放射免疫法进行测定。

RNA 研究

我们用基线评估了肝内 TGF- β 和 TNF- α 转录本的表达同时也精确地评估了随访的活检标本。TaqMan 定量 PCR 鉴定 YKL-40 的 mRNA 水平表达情况（在 HEPATOLOGY 网站：<http://interscience.wiley.com/jpages/0270-9139/suppmat/index.html> 查看附录数据）。

YKL-40 表达群体验证

验证群体包括了 45 个病人，19 个仅患有 HCV，26 个患 HCV 并且共感染血吸虫。本验证群体只用于验证 YKL-40 血清标志物表达。该验证群体是来自于了一批应征参加 HCV 和血吸虫病免疫应答和纤维病变过程研究的患者。这个研究成果已经发表（10）。这批患者包括有患有急性 HCV，进而发展为慢性肝炎。表

4 列出了他们的具体临床信息。这批患者若有足够的储存血清样本用于 YKL-40, 也被征用。验证群体患者平均跟踪随访约 114±12 个月。从确诊急性 HCV6 个月进行基线肝活检, 一直到随访终期。使用基线活检时、随访 5 年后、随访十年后, 随访结束二次活检时, 四个不同时期存储的血清进行血清内 YKL-40 表达水平测定。这批验证群体不用于肝组织其他研究分析, 仅用来分析不同时期 YKL-40 的一系列变化。从基因分型 (95% 基因分型 4), 病毒载量, 基线 ALT/AST 方面, 这批验证群体和起始实验群体没有差别。我们仅针对 YKL-40, 作为肝纤维化标志物代表进行研究。对于其他标志物研究, 由于血清样本有限, 没有进行。

统计分析

所有结果数据用平均标准差表示。使用成对、非成对 t 检验、chi squared、非参数 Mann-Whitney U 检验, Wilcoxon rank sum 检验或者 Fisher's 精确检验, 以及精确鉴定不同参数关系的 Pearson 或者 Spearman's rank 检验。P 值小于 0.05 被认为是显著。所有的统计分析都是用 Windows 版本 10 的 SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL)软件进行的。

结果:

病人基线临床特征: 表 1 列出了实验病人样本所有临床的, 病毒学的, 组织学的信息。统计分析没有找到单方面感染和共感染病人在年龄、性别、进入高峰期 ALT 值, 感染源、HCV 基因分型 (4a) 等方面的显著差异。HCV 共感染血吸虫的患者 HCV RNA 滴度显著偏高 (P<0.01)。

Table 1. Demographic and Baseline Characteristics of Patients With Hepatitis C Virus (HCV) Mono-infection, and HCV/S. mansoni Coinfection in Experimental Group

Parameter	Group A HCV Mono-infection	Group B HCV & S. mansoni Co-infection
Number	20	22
M/F	12/8	13/9
Age(y):mean ± S.D	30.6 ± 5.1	29.2 ± 6.7
Risk factors		
i. Occupational exposure	10	15
ii. Blood transfusion	3	4
iii. Dental procedures	2	2
iv. Intravenous drug use	4	1
v. Surgery	1	0
Disease duration (mo)	7.4 ± 4.1	8.5 ± 3.9
ALT (U/mL) mean ± S.D	123.5 ± 31.1	108.2 ± 28.5
AST (U/mL) mean ± S.D	98.5 ± 27.3	113.5 ± 30.8
Albumin (g/dL) mean ± S.D	4.2 ± 0.3	4 ± 0.4
Platelets (per microliter)		
mean ± SD	198,000 ± 50,000	170,000 ± 38,000
RNA (cop ×105/mL) mean ± SD	16.5 ± 4.8*	38.8 ± 8.7*

NOTE. **Group A:** 20 patients with chronic hepatitis C, **Group B:** 22 patients co-infected with HCV and S. mansoni.

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

*P < .01 between groups A and B.

肝炎组织学：表 2 列出了感染血吸虫病患者组的临床基线活检特征。共感染患者的总坏死性验证分数显著高于活检组织 1（基线活检组织）（ $P < 0.05$ ）。共感染病人有显著高度的界面性肝炎（ 1.5 ± 0.7 vs. 0.6 ± 0.5 ; $P = .027$ ）和门静脉周坏死（ 1.9 ± 0.9 vs. 1.1 ± 0.2 ; $P = .0016$ ）。在肝活检组织 2（随访的活检组织）中没有发现单方面感染病人和共感染病人组显著坏死性炎症分数差异。（Fig. 1A）。

Table 2. Histological Evidence of Schistosomiasis at Baseline in Patients With HCV/*S. mansoni* Coinfection

Parameter	HCV & <i>S. mansoni</i> Co-infection (n = 22)
<i>S. mansoni</i> ova	17/22 (77.2%)
Eosinophils	16/22 (78%)
Granuloma	12/22 (54.4%)
Pigment	15/22 (68.2%)
Fibrosis of pipestem type	1/22 (4.5%)
Grading for schistosomiasis:	
● Grade 0	0
● Grade 1	0
● Grade 2	5 (22.7%)
● Grade 3	17 (77.2%)

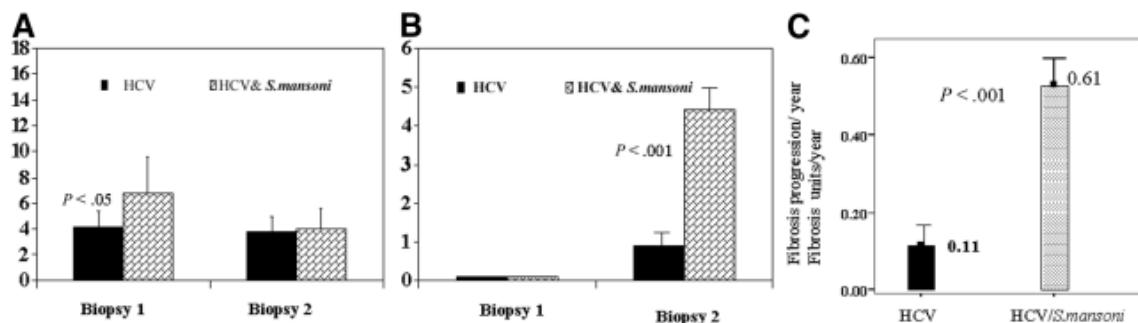


Fig. 1. (A) Comparison of the necroinflammatory scores at baseline biopsies (biopsy 1, performed 6-8 months after acute hepatitis) and follow-up biopsies (biopsy 2, performed at end of follow-up) in 20 monoinfected patients (black bars) and 22 coinfecting patients (white bars). Bars represent means. There was significant difference in necroinflammatory scores between monoinfected and coinfecting patients in baseline biopsies ($P < .05$) but not in follow-up biopsies. (B) Fibrosis scores at baseline biopsies and follow-up biopsies in 20 monoinfected patients (black bars) and 22 coinfecting patients (white bars). Bars represent means. At liver biopsy 1, both monoinfected and coinfecting patients had no fibrosis (stage: 0). Coinfecting patients had significantly greater increase in fibrosis scores detected in biopsy 2 compared with monoinfected individuals (4.3 ± 0.9 vs. 0.8 ± 0.5 , respectively; $P < .001$). (C) Fibrosis progression rates (fibrosis units per year) in monoinfected patients (black) versus coinfecting patients (shaded). The rate of liver fibrosis progression was significantly higher in coinfecting patients than in monoinfected patients (0.61 ± 0.13 in the coinfecting group vs. 0.11 ± 0.06 in the monoinfected group; $P = .001$).

在基线活检组织和随访的活检组织中，单方面感染和共感染的病人组都没有发现 ALT 水平，或者病毒载量和基线坏死性炎症分数有关。（Wilcoxon's signed rank test $P = .5$, $P = .7$ respectively; 数据没有显示）。

临床随访：表 3 列出了实验病人体的临床和病毒学数据。在基线，只有共感染患者 HCV RNA 水平显著偏高。然而在治疗末期，我们发现了单方面感染和共感染患者在血清白蛋白水平、血小板数目、和 HCV RNA 滴度上都有显著地统计学差异。和生物标志物不同的是，一旦肝硬化发生后，只有在后期随访血才

发现有血小板数目和白蛋白水平的降低。在随访后期，几乎所有共感染血吸虫病的患者都表现出脾肿大和食管静脉曲张（见表 3）。

Table 3. End of Follow-up Characteristics of Patients With Hepatitis C Virus (HCV) Mono-infection, and HCV/*S. mansoni* Co-infection in Experimental Group

Parameter	Group A HCV Mono-infection	Group B HCV & <i>S. mansoni</i> Co-infection
ALT (U/mL) mean \pm SD	84.5 \pm 24.5	93.1 \pm 31.7
AST (U/mL) mean \pm SD	77.9 \pm 31.5	91.9 \pm 40.2
Albumin (g/dL) mean \pm SD	3.9 \pm 0.7	2.8 \pm 1.3*
Platelets (per microliter) mean \pm SD	187,000 \pm 54,000	121,000 \pm 27,000
RNA (cop \times 10 ⁵ /mL) mean \pm SD	10.6 \pm 2.3†	19.2 \pm 2.1†
Splenomegaly: n (%)	1 (5)‡	20 (91)‡
Esophageal varices n (%)	1 (5)‡	21 (95)‡

* $P < .01$.

† $P < .05$.

‡ $P < .001$.

纤维化组织学发展过程：起初在基线活检标本中，单方面感染和共感染或者都没有肝纤维化（0 期）。共感染组里只有一个患者有轻微烟斗管状纤维化。在共感染组，22 个患者中有 2 个（9.1%）发展到纤维化 1 期，另有 2 个（9.1%）发展到了纤维化 2 期，4 个（18.2%）发展到了 3 期，8 个（36.4%）发展到了 4 期，6 个（27.3%）发展到 5 期。在仅患 HCV 病人组里，20 个患者中有 2 个（10%）发展到纤维化 1 期，1 个（5%）发展到 2 期，17 个（85%）仍然保持在 0 期。总而言之，和单方面感染病人组相比，活检组织 2 中共感染病人的纤维化分数呈现出显著惊人的增长(4.4 \pm 0.9 vs. 0.8 \pm 0.5, respectively; $P < .001$) (Fig. 1B)。和单方面感染患者相比，共感染患者的肝纤维化发展率（每年纤维化单位）显著加速(共感染组 0.61 \pm 0.13 /单方面感染组 0.1 \pm 0.06; $P < .001$) (Fig. 1C)。Chi-square 分析也证实共感染组的纤维化增加具有统计显著性。

纤维化标志物：Fig.2 列出了两组的基线活检样本和随访样本的平均 YKL-40 值以及 PIII-NP。在基线，单方面感染和共感染病人的血清 YKL-40、PIII-NP 以及 TGF- β 都没有显著差异。两组患者前两年的增长率是有比较性的。共感染病人组在随访第 3 和第 4 年表现出了血清 YKL-40 水平和 TGF β 水平的急剧增加(Fig. 2B)。最高的 YKL-40 水平是在共感染组患者中发现的。这些患者有显著恶化的纤维化 (n=17, 纤维化率>0.3 U/每年)（数据未显示）。在所有时期，YKL-40 和 TGF- β 表达水平平行，它们之间有着显著地统计关联性 ($r = +0.897$, $P < .001$)。

共感染病患组 PIII-NP 表达峰值增加是在随后发现的（第 7-8 年）。PIII-NP 和

TGF- β 只具有弱关联性 ($r = +0.403$, $P < .05$)。早期, 和单方面感染患者组相比, 共感染患者组的血清 TNF- α 水平较高。然而, 这个水平一直在波动, 所以没有发现其与 YKL-40 或者 PIII-NP 的关联性 (数据未显示)。

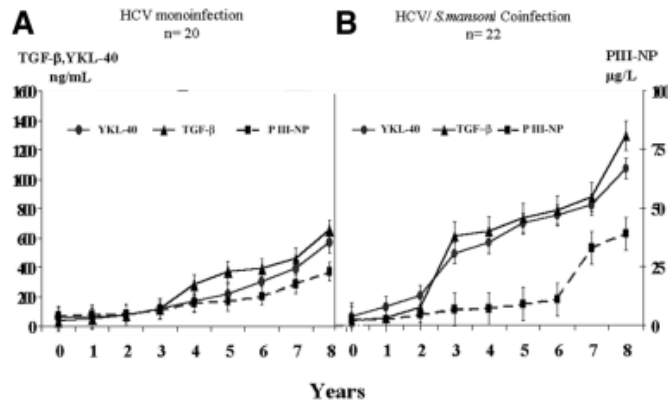


Fig. 2. Scattergrams showing the mean serum levels of each of the fibrosis markers (YKL-40, PIII-NP, and TGF- β) at different points in the monoinfected group and the coinfecting group.

血清 TGF- β 水平的增加与肝损伤的严重性和肝纤维化的形成呈正相关联, 这些在同时感染的病人中有明显的加速。血清 TGF- β 水平和纤维化进展的比率关系显示在图 3A 中。有肝纤维化打分大于 3 的病人在最后追踪时, 第 3 年开始血清 TGF 水平均值和中值最高 ($R = +0.903$, $P < .001$)。

我们发现纤维化或纤维化和肿瘤坏死因子- α 的发展程度之间没有显著关系 (图 3B)。然而, 血清 TNF- α 与死性炎症评分 ($R = 0.4$, $P < 0.05$; 数据显示) 在所有点上相关。

要确定是否血清纤维化指标改变平行于纤维化进展的变化, 我们把 YKL-40 和血清 PIIINP 变化率 (基准线和后续值之间的差值) 与纤维化进展率 (纤维化单位/年) 关联分析 (图 3C-D)。与 PIIINP ($r = 0.577$, $P < 0.05$) 相比, 我们观察到了 YKL-40 水平 ($r = 0.892$, $P < 0.001$) 和纤维化进展率之间较强的直接线性关系, 表明 YKL-40 可能比 PIII-NP 在早期发现纤维化的肝 mRNA 表达更有效监测纤维化进展。

肝脏因子的 mRNA 表达

我们随后分析了 TGF- β , TNF- α 和 YKL-40 信使核糖核酸 (mRNA) 的表达基线肝组织中的后续从两组患者活检标本。数据已用 α -肌动蛋白的作校正达。在后续活检两者的 TGF- β 和 YKL-40 的 mRNA 表达水平比在同时感染的患者高 6 倍左右的水平 (图 4A 和 B)。那些晚期阶段的病人含有最高的水平。这可能是由于 YKL-40 和 TGF- β 和组织学炎症指标之间没有显著相关性。这些增加的肝

信息和两个 YKL-40 和 TGF- β 的血清表达的变化关联。在单独感染的患者，没有表现出纤维化恶化，对于 YKL-40 或 TGF- β 的 mRNA 第二次活检（图 4A -B）肝表达无重大变化。TNF- α mRNA 的表达无与上述任何一种或合并感染丙型肝炎病毒的患者肝活检之间不同。然而，同时感染的患者 TNF- α mRNA 表达水平显著高于单独 HCV 的感染的患者（图 4C），似乎最好的关联与炎症的程度和坏死性炎症评分（ $R = 0.40$ ， $P < 0.05$ ，图 5），但与纤维化评分或纤维化的进展无关。

Table 4. Clinical Characteristics, Fibrosis Progression and YKL-40 Levels in the Validation Cohort

Parameter	HCV Monoinfection	HCV & <i>S. mansoni</i> Co-infection
Number	19	26
M/F	11/8	17/9
Age (yrs):mean \pm S.D	36.6 \pm 8.1	34.2 \pm 7.6
ALT/AST (U/mL)	74/88	68/75
Fibrosis score		
Baseline	0	0
Year 10	1.52 \pm 1.3	5.0 \pm 0.6
Fibrosis progression rate (U/yr)	0.16	0.56
YKL (ng/mL)		
Baseline	53 \pm 35	80 \pm 45
Year 5	110 \pm 64	278 \pm 92*
Year 10	172 \pm 76	503 \pm 106*
Change in YKL from baseline (ng/mL)		
Year 5	59 + 39	190 + 83*
Year 10	117 + 56	423 + 101*

* $P < .0001$ between groups, two-tailed t test.

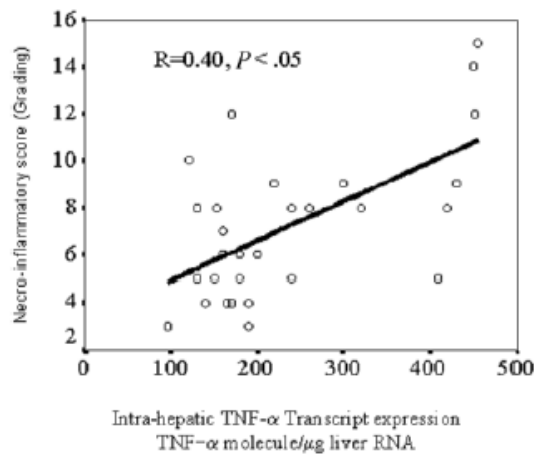


Fig. 5. Correlation between necroinflammatory score and intrahepatic TNF- α expression. The two parameters show a mildly significant positive correlation ($R = +0.40, P < .05$). TNF- α , tumor necrosis factor alpha.

验证队列

由于 YKL-40 对于丙肝病毒相关的病人是一种相对较新的标志物，我们在更多的 45 个经过匹配的肝活组织鉴定的病人中，检测血清 YKL-40 的水平。用于验证队列的病入的基本的临床和个人数据都显示在表 4 中。在验证队列的疾病发展比率与实验组是一样的。在丙肝病毒的共感染的病人发现，YKL-40 的水平和疾病的进展有非常重要的关联，但与单独感染的病人没有关联。如图 6 中显示，所有丙肝和血吸虫病感染的病人比只有丙肝感染的病人 YKL-40 水平有显著的升高。用在第 5 年的基线 YKL-40 浓度增加 100 ng/mL，在第 10 年浓度增加到 200 ng/mL，显示了病人疾病的进展是高度特异和敏感的。在整个结合的队列中，如上面列出的仅有两例轻微发展的病人中，YKL-40 的水平在第 5 年和第 10 年增加（96% 敏感度）。相似的，仅有两例疾病发展的病人 YKL-40 的水平没有升高，有 96% 的特异度。

讨论

这种独特的组群研究清晰的证实了前面的研究报告显示的肝病发展的较快速率和 YKL-40，TGF-B 的 mRNA 水平升高几乎是并行的，暗示血清水平是肝中细胞外基质建模的一种反应。

可能这项研究中最重要发现是疾病发展时纤维化和细胞因子之的标记物之间的密切联系。运用 YKL-40、PIINP 和 TGF-B，我们能够很清楚的鉴定试验研究中两组病人纤维化发展速率的不同。在检验的组列中，YKL-40 是肝纤维化的一种血清标志物，能够区分纤维化较快和较慢的病入的发展速率。在我们前面一

组美国的病人组群中, YKL-40 的水平 > 350ng/mL 显示 3 阶段的和前面的纤维化。这些在较快的发展到 4 阶段和 5 阶段的病人也有发现。丙型肝炎病毒单独组纤维化的标记物缺乏也显示了组列标记可以判断缺乏疾病的发展。有趣的是, 患者的病情恶化时标准的临床标记物也发生变化, 如血小板, 白蛋白, 但 ALT 或 AST 没有变化。但是, 由于研究大约开始 12 年前, 我们无法纵向评估其他临床指标, 如血小板计数或血小板比值, 这些可以作为检测的的纤维化的标志物。

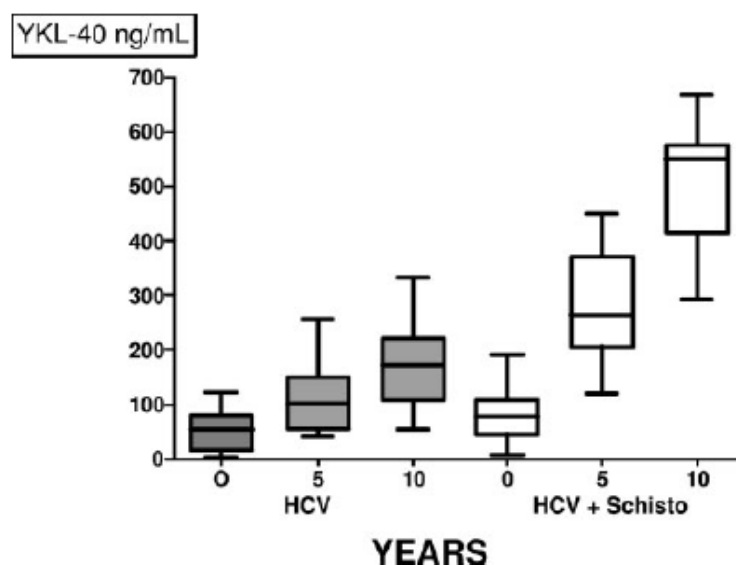


Fig. 6. Boxplot of YKL levels in both groups in the validation cohort at baseline, year 5 and year 10.

此外, 血吸虫病患者制会发展出高血压, 脾肿大和食管静脉曲张。然而, 独立的肝纤维化和血吸虫病与预肝门静脉高血压的关联。有关的功能亢进也是血小板减少症的发展的一个因素。然而, 这些临床变化往往后来病情恶化发生, 而当有一个估测到伊沙克第 3 阶段与纤维化桥接时, 纤维化的标志物开始升高。

肝纤维化标志物的大多研究已经横截和专注于标志物来诊断肝硬化的能力。一些研究还表明, 丙型肝炎病毒成功治疗可以与肝纤维化血清标志物, 如 PIIINP 的减少有关联。但没有长期的研究对标记物的预测纤维化的分辨力或稳定性。这项研究是一个真正独特的病人队列追踪近 10 年, 因此像这样的研究是很好的肝纤维化一个的模型。

当检查肝细胞外基质的流动, 患者更快速进展的疾病, 如酒精性肝炎有的最高水平细胞外基质的标志物。已被证明的标记物, 如 IV 型胶原蛋白和透明质酸, 其中酒精度肝炎和静脉周围纤维化有很好的关联。而不是反映总胶原的水平, 他

们准确地与新的胶原蛋白的生产和周转的程度关联，若戒酒就会下降。以类似的方式，YKL-40的水平明显高于在共感染组部分的患者（110 ng/mL），且这些水平反映了肝脏疾病发展时细胞外基质特别活跃。在以前的研究中，YKL-40已被证明是酒精肝疾病的活跃的标记物，由于我们用这些标记物做监测疾病，监测疾病的绝对水平不是一样随时间增加的速度一样重要。当然在个人的YKL-40与TGF- β 对于疾病的发展有优异的灵敏度。事实上，在验证队列，YKL-40的预测疾病进展的敏感性和特异性均大于95%，并代表着第一个真正使用血清肝纤维化的纵向标记的队列研究。

在疾病发展过程中纤维化标志物的多样性可能会对丙型肝炎病毒感染的患者的潜在的临床作用。很多丙肝患者有缓慢发展的疾病，在最初的诊断有中只有轻微的组织学改变的纤维化和炎症，并不是候选或拒绝干扰素为基础的治疗。注意标准一直遵循这些患者在4到5年重复肝活检。然而，丙肝单独组证明疾病进展率_每年0.1-0.06纤维化单位，可用于纵向纤维化这些标记以确定患者的疾病进展速度是否缓慢，或者不需要活检或治疗。更大的临床病人组列需要在物治疗的丙肝病人来验证这些结果，这些生物标志物可以是真正的集做到临床实践。

虽然这项研究证实了肝纤维化标志物的重要应用和随着以后发发展，预测肝病进发展的重要分析的能力，另一种重要的研究领域是预测疾病消退。几个正在进行的大型对 α 和 γ 干扰素研究寻找纤维化的作为治疗终点，纤维化标志物的连续的测量可以预测纤维化消退。这些研究将有可能确定临床上有用的标志物的面板是否可用于替代或指导使用肝活检。

总之，本研究表明，与只感染丙肝病毒的患者相比，同时患有丙肝和血吸虫病的病人右边更快的纤维化发展速度。纤维化的发展可能通过升高的TNF- α 和随后的肝TGF- β 因子的激活的初始增加的炎症反应介导。肝纤维化血清标志物的利用率显示在疾病监测上有很大的潜力，及需要更大规模的研究去确认这个初始队列研究的结果。