

肝纤维化血清五项标志物的诊断意义

罗瑞虹 杨绍基 谢俊强 赵志新 何有成 姚集鲁

【摘要】 目的 探讨慢性肝炎患者血清透明质酸 (HA)、Ⅲ型前胶原 (PC Ⅲ)、Ⅳ型胶原 (C Ⅳ)、层粘蛋白 (LN) 和转化生长因子 β_1 (TGF β_1) 对肝纤维化的诊断意义。 **方法** 检测 116 例病毒性肝炎患者血清 HA、PC Ⅲ、C Ⅳ、LN、TGF β_1 水平, 并与其中 87 例慢性肝炎患者的肝组织病理作对比。 **结果** 血清 HA 与肝组织炎症活动度呈较弱的正相关 ($r = 0.393, P < 0.05$), 血清 HA、PC Ⅲ、LN、TGF β_1 与肝纤维化程度呈中等程度的正相关 (r 分别为 0.584、0.454、0.441 和 0.612, $P < 0.05$), 血清 C Ⅳ与之则呈较弱的正相关 ($r = 0.319, P < 0.05$)。血清 HA 诊断肝硬化的 AUC 明显大于血清 PC Ⅲ、C Ⅳ、LN、TGF β_1 者 (AUC = 0.904 vs 0.784、0.815、0.805、0.828, $P < 0.05$); 血清 HA、LN、TGF β_1 判断 S₂ 期以上肝纤维化的 ROC 曲线下面积 (AUC) 明显大于血清 PC Ⅲ、C Ⅳ者 (AUC = 0.849、0.819、0.836 vs 0.702、0.721, $P < 0.05$)。联合五项指标估计肝纤维化程度, 判别分析只选入血清 HA 和 TGF β_1 , 若将肝纤维化程度 S₁、S₂、S₃ 不作区分, 判别效果中各期的差异有显著性 ($P < 0.05$), 正确预测率为 72.90%。 **结论** 五项指标均有助于诊断肝硬化和判断 S₂ 期以上肝纤维化, 前者应选择血清 HA, 后者则可选择血清 HA、LN 或 TGF β_1 ; 估计肝纤维化程度以血清 HA 和 TGF β_1 同时检测为佳, 但仅有助于估计慢性肝炎患者是“无肝纤维化”、“处于肝纤维化阶段”或“肝硬化”, 而不能对肝纤维化程度进行精确估计, 因而不能取代肝组织病理活检。

【关键词】 肝纤维化; 透明质酸; 胶原, Ⅳ型; 转化生长因子 β_1 ; 层粘蛋白

Diagnostic value of five serum markers for liver fibrosis LUO Ruihong, YANG Shaoji, XIE Junqiang, et al. Department of Infectious Diseases, Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510630, China

【Abstract】 Objective To research the diagnostic value of serum hyaluronic acid (HA), type III procollagen (PC III), type IV collagen (CIV), laminin (LN), and transforming growth factor β_1 (TGF β_1) for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis. **Methods** Serum levels of HA, PCIII, C IV, LN and TGF β_1 in 116 patients with chronic hepatitis and cirrhosis were investigated and compared with hepatic histological findings of 87 patients. **Results** The correlation between serum HA and histologically assessed grade of inflammatory activity was weak ($r=0.393, P<0.05$). The correlation between serum HA, PCIII, LN, TGF β_1 and histologically assessed stage of liver fibrosis were all moderate ($r=0.584, 0.454, 0.441$ and 0.612 , respectively, $P<0.05$), while that between serum CIV and histologically assessed stage of liver fibrosis was weak ($r=0.319, P<0.05$). As shown by the ROC curves in cases of chronic hepatitis, the ability to differentiate patients with cirrhosis from those without cirrhosis was greater for serum HA than that for serum PCIII, C IV, LN, and TGF β_1 (the areas under the curves=0.904 vs 0.784, 0.815, 0.805, 0.828, $P<0.05$). The ability of serum HA, LN and TGF β_1 to differentiate patients with extensive liver fibrosis from those with no or mild liver fibrosis exceeded that of serum PCIII and C IV (the areas under the curves=0.849, 0.819, 0.836 vs 0.702, 0.721, $P<0.05$). To discriminate the stage of liver fibrosis, serum HA and TGF β_1 were selected from the five markers by Bayes discriminate analysis. If S₁, S₂ and S₃ were not required to be discriminated, discrimination between the three stages showed significant difference ($P<0.05$). The predictive accurate percentage was 72.90%. **Conclusions** The five markers all have the ability not only to judge liver cirrhosis, in which the ability of serum HA is the best, but also to differentiate chronic hepatitis with extensive liver fibrosis from that with no or mild liver fibrosis, in which the ability of serum HA, LN, TGF β_1 is stronger than the other two. It is useful for detection of serum HA and TGF β_1 at the same time to discriminate the histologically assessed stage of fibrosis. Serum HA and TGF β_1 can be helpful in discriminating patients of chronic hepatitis with "no liver fibrosis", "liver fibrosis but no cirrhosis" and "liver cirrhosis", but cannot discriminate them accurately as the histologically assessed stage of fibrosis. They

作者单位: 510630 广州, 中山医科大学附属第三医院传染病科
罗瑞虹 女, 27 岁, 医师, 发表论文 3 篇。

cannot displace liver biopsy for the judgement of liver fibrosis.

【Key words】 Liver fibrosis; Hyaluronic acid; Type IV collagen; Transforming growth factor β_1 ; Laminin

我们检测了116例病毒性肝炎患者的血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、Ⅲ型前胶原(type III procollagen, PCⅢ)、Ⅳ型胶原(type IV collagen, CⅣ)、层粘蛋白(laminin, LN)和转化生长因子 β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF β_1)水平,并与其中87例患者的肝组织病理作对照,以评价这五项指标对肝纤维化的诊断价值。

资料与方法

1. 病例与对照选择: 116例病毒性肝炎是1998年5月~12月在我科的住院患者,男85例,女31例,平均年龄(38 ± 12)岁;参照第五届全国传染病寄生虫学术会议修订的病毒性肝炎诊断标准,均已确诊为慢性肝炎或肝炎肝硬化。正常对照(NC)20例,是1998年12月的健康献血员,男14例,女6例,平均年龄(31 ± 9)岁。

2. 试剂与方法: HA、CⅣ、LN、PCⅢ均采用放射免疫(RIA)法检测,其中前三者的试剂盒由上海海军医学研究所生产,后者的试剂盒由重庆市肿瘤

研究所生产; TGF β_1 采用EIA法检测,试剂盒由法国BioSoura Europ S.A.生产。肝组织活检通过实时B超引导下经皮肝组织穿刺活检术,保证标本长1.2~1.8 cm,参照上述诊断标准进行诊断和分析。

3. 数据分析中的分组方法: (1) S₂期以上肝纤维化组与S₂期以下肝纤维化组: 以肝纤维化程度S₂~S₄的病例及临床确诊为肝炎肝硬化的病例为S₂期以上肝纤维化组,共86例;以NC、肝纤维化程度S₀、S₁的病例为S₂期以下肝纤维化组,共50例。(2) 肝硬化组与非肝硬化组: 以肝纤维化程度S₄的病例和临床确诊为肝炎肝硬化的病例为肝硬化组,共48例;以NC、肝纤维化程度S₀~S₃的病例为非肝硬化组,共88例。(3) 肝纤维化程度的分组: 根据病理诊断分为S₀、S₁、S₂、S₃、S₄五期,同时将20例NC拟定为S₀。

4. 统计学处理: 两组计量资料之间的相关性采用等级相关分析。两组计量资料之间的比较采用秩和检验。血清学指标的诊断评价采用ROC曲线评价方法^[1]。血清学指标对肝纤维化程度的估计、筛选优化指标采用Bayes逐步判别分析及 χ^2 检验。

表1 肝组织炎症活动度各级血清HA、PCⅢ、CⅣ、LN、TGF β_1 的检测结果及两者的相关性($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	HA(ng/ml)	PCⅢ(μ g/L)	CⅣ(μ g/L)	LN(ng/ml)	TGF β_1 (ng/ml)
对照组	20	57 \pm 28	90 \pm 36	55 \pm 23	81 \pm 29	41 \pm 19
G ₀	4	73 \pm 15	100 \pm 42	58 \pm 33	96 \pm 6	54 \pm 17
G ₁	13	214 \pm 268*	151 \pm 128	95 \pm 66#	101 \pm 27	88 \pm 33 Δ
G ₂	33	150 \pm 160*	141 \pm 114	84 \pm 97#	95 \pm 38	76 \pm 31 Δ
G ₃	27	247 \pm 189*	149 \pm 109	101 \pm 88#	102 \pm 45	77 \pm 28 Δ
G ₄	10	346 \pm 179*	219 \pm 157**	220 \pm 176#	137 \pm 50 \star	97 \pm 49 Δ
相关性		$r = 0.393, P = 0.000$	$r = 0.144, P = 0.183$	$r = 0.190, P = 0.078$	$r = 0.117, P = 0.370$	$r = 0.147, P = 0.185$

与NC比较: * q 值为2.54~7.17, $P < 0.05$; ** q = 3.54, $P < 0.01$; # q 值为2.27~4.20, $P < 0.05$; \star q = 3.76, $P < 0.01$; Δ q 值为3.47~5.26, $P < 0.01$

表2 肝纤维化程度各期血清HA、PCⅢ、CⅣ、LN、TGF β_1 的检测结果及两者的相关性($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	HA(ng/ml)	PCⅢ(μ g/L)	CⅣ(μ g/L)	LN(ng/ml)	TGF β_1 (ng/ml)
对照组	20	57 \pm 28	90 \pm 36	55 \pm 23	81 \pm 29	41 \pm 19
S ₀	3	65 \pm 15	90 \pm 61	60 \pm 20	78 \pm 18	42 \pm 15
S ₁	27	97 \pm 52*	91 \pm 46	69 \pm 56	81 \pm 24	65 \pm 21 Δ
S ₂	23	188 \pm 185*	160 \pm 122**	95 \pm 106	112 \pm 41 \star	77 \pm 25 Δ
S ₃	15	217 \pm 147*	208 \pm 138**	110 \pm 103#	120 \pm 42 \star	82 \pm 21 Δ
S ₄	19	403 \pm 242*	216 \pm 134**	161 \pm 132#	125 \pm 49 \star	117 \pm 35 Δ
相关性		$r = 0.584, P = 0.000$	$r = 0.454, P = 0.000$	$r = 0.319, P = 0.003$	$r = 0.414, P = 0.000$	$r = 0.612, P = 0.000$

与NC比较: * q 值为3.13~6.37, $P < 0.01$; ** q 值为2.47~4.05, $P < 0.05$; # q 值为2.33~3.52, $P < 0.05$; \star q 值为2.35~3.36, $P < 0.05$; Δ q 值为4.12~8.38, $P < 0.001$

结 果

1. 血清 HA、PC Ⅲ、C IV、LN、TGF β_1 与肝组织炎症活动度、肝纤维化程度的关系见表 1、表 2。

2. 血清 HA、PC Ⅲ、C IV、LN、TGF β_1 诊断肝硬化及判断 S₂ 期以上肝纤维化 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.904、0.784、0.815、0.805、0.828, 血清 HA 的 AUC 与血清 PC Ⅲ、C IV、LN、TGF β_1 者比较: u 值为 1.67 ~ 2.30, $P < 0.05$ 。S₂ 期以上肝纤维化的 AUC 分别为 0.849、0.702、0.721、0.819、0.836。血清 HA、LN、TGF β_1 的 AUC 与血清 PC Ⅲ、C IV 者比较: u 值为 1.66 ~ 2.69, $P < 0.05$ 。

3. 血清 HA、PC Ⅲ、C IV、LN、TGF β_1 联合应用对肝纤维化程度的估计: 根据五项指标在肝纤维化程度分组的检测结果见表 2, 作 Bayes 逐步判别分析: 血清 HA、TGF β_1 被选入; 经 χ^2 检验, 判别效果中除 S₁ 与 S₃、S₂ 与 S₃ 的差异无显著意义 ($P > 0.05$) 外, 其余各期的差异有显著意义 ($P < 0.05$); 正确预测率为 43.93%。若将 S₁、S₂、S₃ 不作判别, 血清 HA、TGF β_1 被选入; 判别效果中判别各期的差异有显著性 ($P < 0.001$); 正确预测率为 72.90%。

讨 论

肝组织纤维化程度、炎症活动度与五项指标的相关性提示血清 HA、PC Ⅲ、LN、TGF β_1 能在一定程度上反映肝纤维化的进展, 血清 C IV 则相对较差; 五项指标均较难反映肝组织炎症程度。

对于诊断肝硬化, 五项指标的 AUC 均大于 0.5, 均有助于肝硬化的诊断; 其中血清 HA 的 AUC 明显大于其余四者, 对肝硬化的诊断价值最大。对于判断慢性肝炎患者是否存在 S₂ 期以上肝纤维化, 五项指标的 AUC 均大于 0.5, 有助于其判断; 其中血清 HA、LN、TGF β_1 的 AUC 均明显大于血清 PC Ⅲ、C IV

者 ($P < 0.05$), 前三者的判断效果优于后二者。

虽然五项指标诊断肝硬化以及判断 S₂ 期以上的肝纤维化的 AUC 均大于 0.5, 但与 AUC 最大值 1 仍有一定差距, 故单项血清学指标用于判断 S₂ 期以上的肝纤维化或诊断肝硬化的价值有限, 且难以确定其估计肝纤维化程度的值域范围。本研究对五项血清学指标估计肝纤维化程度作 Bayes 逐步判别分析, 结果表明, 血清 HA、TGF β_1 被选入, 提示这两项指标对估计肝纤维化程度贡献较大, 故在临床中只需同时检测血清 HA 与 TGF β_1 即可对肝纤维化程度进行估计。若根据诊断标准将肝纤维化程度分为五期, 则判别效果中判别 S₁ 与 S₃ 期、S₂ 与 S₃ 期的差异无显著性 ($P > 0.05$), 提示不能对它们进行区分, 且判别的正确预测率仅为 43.93%, 效果欠满意。为提高这两项指标的利用价值, 将肝纤维化程度 S₁、S₂、S₃ 期不作区分, 仅估计是否存在肝纤维化或肝硬化, 判别效果中各期的差异有显著性 ($P < 0.05$), 正确预测率达 72.90%。因此, 联合检测血清 HA、TGF β_1 对于估计慢性肝炎患者是“无肝纤维化”、“处于肝纤维化阶段”或“肝硬化”的效果较为理想。

在临床中, 若以单项血清学指标协助诊断肝硬化或判断 S₂ 期以上肝纤维化, 前者应选择血清 HA, 后者则可选择血清 HA、LN 或 TGF β_1 ; 在估计肝纤维化程度时, 以血清 HA、TGF β_1 同时检测为佳, 但仅有助于估计慢性肝炎患者是“无肝纤维化”, 还是“处于肝纤维化阶段”或已经是“肝硬化”, 不能对肝纤维化程度进行精确估计, 因而不能取代肝组织病理活检。

参 考 文 献

- 1 Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clin Chem, 1993, 39: 561-577.

(收稿日期: 2000-05-29)

(本文编辑: 袁平戈 校对: 何亚玲)

读者 · 作者 · 编者

关于修回文稿附软盘的说明

为缩短杂志刊出周期, 减少编排错误, 敬请作者根据返修单提出的意见对文稿进行修改后, 将修改稿以纯文本格式存

入软盘 (3 寸盘), 并与修改稿一并寄至本刊编辑部, 同时应注明软盘中的文件名、作者姓名、联系电话。请作者自留底稿,

文稿和软盘不退还。谢谢合作。

本刊编辑部