

# 儿童血清 4 项标志物水平的临床研究

项 明(四川省内江市第二人民医院检验科 641003)

**【摘要】 目的** 为了解儿童血清透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PcⅢ)、Ⅳ型胶原(CⅣ)水平以及在慢性肝炎中的临床价值。**方法** 采用酶联免疫吸附试验测定 400 例 1~15 岁健康儿童和 180 例患有慢性肝炎儿童的 4 项肝纤维化标志物。**结果** 4 项标志物检测结果( $\bar{x} \pm s$ )如下:HA(58±16)ng/mL, LN(115±17)ng/mL, PcⅢ(146±27)ng/mL, CⅣ(51±16)ng/mL。HA、CⅣ与年龄不相关( $r = -0.022, P > 0.05; r = 0.070, P > 0.05$ ), 而 LN 与年龄显著相关( $r = 0.128, P < 0.01$ ), PcⅢ与年龄呈负相关( $r = -0.669, P < 0.01$ )。慢性乙型肝炎表面抗原携带者与同龄对照组差异无统计学意义。轻度慢性肝炎患儿除 HA 显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )外, 其他 3 项差异均无统计学意义。中度、重度及肝硬化化儿童的 4 种血清标志物浓度均高于健康对照组( $P < 0.01$ )。在中度、重度及肝硬化化儿童中, 有两种或 3 种以上的标志物显著性增加。**结论** 4 项标志物在儿童期有其年龄特征。它们可反映慢性肝炎患儿肝纤维化的严重程度。

**【关键词】** 儿童品; 慢性肝病; 透明质酸; 胶原; 层黏边蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.12.006 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)12-1419-02

**The clinical research on the levels of four serum makers in children** XIANG Ming (Department of Clinical Laboratory, The Second People's Hospital of Neijiang, Sichuan 641003, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical value of serum hyaluronic acid(HA), laminin(LN), type Ⅲ procollagen(PcⅢ) and type Ⅳ collagen(CⅣ) levels in children with chronic hepatitis. **Methods** The 4 serum markers of liver fibrosis in 400 normal children and 180 children with chronic hepatitis aged 1~15 years old were determined by ELISA. **Results** The results of determination of the 4 markers were as follows( $\bar{x} \pm s$ ): HA(58±16)ng/mL, LN(115±17)ng/mL, PcⅢ(146±27)ng/mL, CⅣ(51±16)ng/mL. NO correlation was found between age and HA, CⅣ( $r = -0.022, P > 0.05$  and  $r = 0.070, P > 0.05$ ), but there was a positive correlation between LN and age( $r = 0.128, P < 0.01$ ), and there was a negative correlation between PCⅢ and age( $r = -0.669, P < 0.01$ ). The difference between the values of chronic HBsAg carriers and those of the normal controls at the same age was not significant. The values of the mild chronic hepatitis patients were not significantly different from those of the controls except for HA, which was higher than that of the controls( $P < 0.05$ ). The serum concentrations of all these markers in children with moderate, severe chronic hepatitis and cirrhosis were significantly increased compared with those of the controls( $P < 0.01$ ). 2 or more markers increased was seen in patients with moderated and severe chronic hepatitis and liver cirrhosis. **Conclusion** The 4 serum markers had certain characteristics with regard to the of children, Which may reflect the degree of liver fibrosis in children with chronic hepatitis.

**【Key words】** Child; chronic hepatitis; procollagen; hyaluronic acid; laminin

目前成人研究资料表明, 肝纤维化的形成与血清透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PcⅢ)、Ⅳ型胶原(CⅣ)等成分的代谢等为主导的参与有关<sup>[1]</sup>, 本研究应用酶联免疫吸附试验(ELISA)对 400 例健康儿童及 180 例慢性肝炎患儿检测血清 HA、LN、PcⅢ、CⅣ含量, 以确定正常参考值及临床意义。

## 1 材料和方法

**1.1 研究对象** 400 例健康儿童系本院健康查体者, 年龄在 1~15 岁, 无肝脾肿大、黄疸, 并排除心、肾病疾患, 肝功能正常, 乙肝病毒表面抗原(HBsAg)阴性, 采集空腹血样。180 例肝病患儿系本院的乙型肝炎病例, 年龄为 5~6 岁。按 1995 年北京第五次全国传染病寄生虫病学会制订的《病毒性肝炎防治方案》进行诊断分型, 其中慢性 HBsAg 携带者 50 例, 慢性肝炎轻度 60 例, 慢性肝炎中度 45 例, 慢性肝炎重度 15 例, 肝炎肝硬化 10 例。

**1.2 检测方法** 儿童血清 HA、LN、PcⅢ、CⅣ定量检测采用 ELISA, 进口分装, 上海贝西科技提供, 操作严格按照试剂盒说明书进行, 固定人操作。选用 Wellscan MK2 酶标仪读取 OD 值, 制备标准曲线。

**1.3 统计学方法** 结果表示为  $\bar{x} \pm s$  方差分析检验多个均数间差异,  $t$  检验两均数间差异。

## 2 结 果

**2.1 4 项肝纤维化血清标志物检测结果** 检测结果为( $\bar{x} \pm s$ ) HA(58±16)ng/mL, LN(115±17)ng/mL, PCⅢ(146±27)ng/mL, CⅣ(51±16)ng/mL。这 4 种标志物的正常参考值以 95% 的上限  $\bar{x} + 1.645s$  计算, 分别为 HA85(58+16)ng/mL, LN142(115±16.6)ng/mL, PCⅢ190(146±27)ng/mL, CⅣ(51±16)ng/mL。400 例健康儿童各年龄段血清 HA、LN、PCⅢ和 CⅣ水平见表 1。

**2.2 180 例肝病患儿肝纤维化血清标志物结果** 见表 2。由表 2 可见, 180 例 5~6 岁肝病儿童 4 项肝纤维化血清标志物显示, 慢性 HBsAg 携带者与同龄健康对照组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 慢性肝炎轻度除 HA 较对照组和 HBsAg 携带者增高外( $P < 0.05$ ), 其他项指标差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。而慢性肝炎中度、重度和肝硬化 4 项指示均高于其他组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 并随着临床病变的严重程度变化而升高。

**表 1 各年龄段健康儿童血清 HA、LN、PcⅢ 和 CIV 水平 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)**

年龄(岁)	n	HA	LN	PcⅢ	CIV
1~	72	58±16	111±15	192±33	49±14
3~	85	58±16	113±17	158±34	50±15
5~	86	58±17	115±18	143±22	51±16
7~	90	58±17	116±17	127±26	52±16
9~15	126	57±15	118±16	126±21	51±16
F	—	2	1.88	41	1.97
P	—	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05

注:—表示无数据。

**表 2 各组肝病患儿与同龄健康儿童肝纤维化血清标志物水平 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)**

组别	n	HA	LN	PcⅢ	CIV
健康对照组	85	58±17	115±18	143±22	51±16
HBsAg 携带者	50	60±21	118±23	145±24	53±18
慢性肝炎					
轻度	60	68±29	121±37	151±65	54±21
中度	45	186±84	134±54	218±68	97±27
重度	15	251±108	168±49	281±75	178±86
肝炎肝硬化	10	486±125	189±56	365±81	226±94

**2.3 相关性分析** 相关分析表明,健康儿童血清 HA 和 CIV 值与年龄无显著相关性 ( $r = -0.022, P > 0.05$  和  $r = 0.070, P > 0.05$ ), 而 LN 与年龄呈正相关 ( $r = 0.128, P < 0.01$ ), PcⅢ 与年龄呈负相关 ( $r = -0.6696, P < 0.01$ ), 年龄越小, 血清 PcⅢ 浓度越高。

**表 3 各组慢性肝病患儿肝纤维化血清标志物联合结果**

血清标志物检测结果	阳性[n(%)]			
	肝炎轻度	肝炎中度	肝炎重度	肝硬化
HA(+)加另 1 项	16(26.7)	17(37.8)	1(6.7)	—
加另 2 项	—	17(37.8)	10(66.7)	7(70.0)
加另 3 项	—	—	3(20.0)	3(10.0)
HA(+)加另 2 项	—	11(24.0)	—	—
加另 3 项	—	—	1(6.7)	—
合计	16(26.7)	45(100.0)	15(100.0)	10(100.0)

注:—表示无数据。

**2.4 4 项肝纤维化血清标志物水平与血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和血清总胆红素 (TBIL)** 对 45 例慢性肝炎中度患儿的 4 项肝纤维化血清标志物水平与 ALT 和 TBIL 结果进行相关性比较, 4 项肝纤维化血清标志物分别与 ALT 和 TBIL 呈正相关。HA ( $r = 0.453, P < 0.01$  和  $r = 0.425, P < 0.01$ ), LN ( $r = 0.303, P > 0.05$  和  $r = 0.298, P < 0.05$ ), PcⅢ ( $r = 0.413, P < 0.01$  和  $r = 0.401, P < 0.01$ ), CIV ( $r = 0.401, P < 0.01$  和  $r = 0.301, P < 0.05$ ), 提示乙型肝炎病毒性慢性肝炎患者肝纤维化程度与病体长期肝功能障碍有一定关系。

**2.5 肝病患儿肝纤维化血清标志物联合检测结果** 见表 3。由表 3 可见, 16 例轻度肝炎患儿全部 HA(+) 另加 LN、PcⅢ、

CIV 中 1 项阳性, 阳性率为 27%, 中度、重度及肝硬化总阳性率均为 100% (至少有 2 项以上阳性)。其中中度肝炎 2 项阳性占 38%, 重度仅占 7%, 肝硬化则全都在 3 项以上阳性, 其中 30% 为 4 项均阳性。在 HA(-) 而 11 例出现在慢性肝炎中度, 1 例为重度肝炎, 提示当 HA 阴性时, 肝脏仍然可能有纤维化。

**3 讨 论**

**3.1 健康儿童 4 项肝纤维化血清标志物的年龄特征** 4 项肝纤维化血清标志物是一种活泼的动态物质, 由胶质、非胶原糖蛋白及蛋白聚糖组成。以肝细胞外间质成分异常过度沉积为特征的肝纤维化是临床多种急、慢性肝病的常见病理转归<sup>[2]</sup>。有报道当肝纤维化时, 趋化因子 CCL25 和 CX3CL1 以及 Fractalkine 可促进肝硬化患者肝组织中 HA、LN、PcⅢ、CIV 等肝纤维化指标的表达<sup>[3-4]</sup>, 其生成过度, 降解减少, 沉积或纤溶加强并在血浆中反映出来, 因此肝纤维指标可作为肝纤维化的敏感血清指标。但涉及儿童肝纤维化血清指标的综合研究甚少, 本研究综合分析了健康儿童血清 HA、LN、PcⅢ、CIV 水平, 发现儿童血清 HA、LN、PcⅢ、CIV 水平与儿童年龄有一定关系, 尤其 LN 年龄与浓度呈正相关 ( $r = 0.1282, P < 0.01$ ), 年龄越小, PcⅢ 值越高, 7 岁以上儿童逐渐接近成人水平。儿童期与成人 HA 和 LN 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), PcⅢ 含量明显高于成人, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), CIV 含量低于成人 ( $P < 0.01$ )。结果显示 HA、LN 和 CIV 值随年龄增长呈上升趋势, 而 PcⅢ 则与上述 3 项标志物结果相反。由于儿童血清 HA、LN、PcⅢ、CIV 浓度升高有诊断意义, 则以各年龄段均数加 1.645 倍标准差作为参考值, 用于儿童肝纤维化特异性和准确性, 避免误诊或漏诊。

**3.2 儿童血清 HA、LN、PcⅢ、CIV 水平在儿童慢性肝病的临床价值** 本研究检测了 180 例 5~6 岁慢性乙肝患者血清 HA、LN、PcⅢ、CIV 水平。表 2 显示, 肝硬化与慢性肝炎重度, 除 HA 二者差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 其他 3 项标志物没有差别, 但明显高于慢性肝炎轻度和中度 ( $P < 0.01$ ), 慢性肝炎轻度和中度虽有不同程度的升高。而血清 HA、LN、PcⅢ、CIV 水平差异则有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。血清 HA、LN、PcⅢ、CIV 以同龄组健康参考值作为医学诊断限, 其他阳性检出率为 HA > CIV > PcⅢ > LN, 并与肝病严重程度呈正相关, 顺序为肝硬化大于慢性肝炎重度大于慢性肝炎轻度, 其变化与成人变化基本相似<sup>[5]</sup>。不过除 PcⅢ 外, 其原因可能与儿童生长发育期有关。还发现慢性肝炎血清 HA、LN、PcⅢ、CIV 含量与血清 ALT 和 TBIL 呈平行升高。

**3.3 血清 HA、LN、PcⅢ、CIV 的影响因素**, 如药物因素的影响<sup>[6]</sup>, 可使肝纤维标志物不能有血清中健康表达; 另一方面单项阳性率不高且常出现假阳性, 对各型慢性肝病可出现交叉阳性, 所以在临床上单靠一项肝纤维指标来判断有无肝纤维化及疾病严重程度是困难的。表 3 显示, 联合检测出现两项以上肝纤维血清标志物阳性, 并依据不同指标的升高幅度, 将有助于儿童肝纤维化的早、晚期的诊断。

**参考文献**

[1] 张怀宏, 翟玉峰, 段钟平, 等. 血清 HA、LN、PcⅢ、CIV 的水平在肝纤维化早期中的意义[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 1999, 8(3): 194-196.  
 [2] 高春芳. 肝纤维化实验室诊断现状及展望[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(3): 211-212.  
 [3] 钟豪, 廖采仙, 廖欣鑫, 等. 肝纤维化和(下转第 1422 页)

感染率约为 3%，估计约 1.7~2 亿人感染了丙型肝炎病毒。丙型肝炎病毒的最主要传播途径是经血液或血液制品传播，其他传播途径还包括：经皮暴露感染、性传播、母婴传播等。资料显示抗 HCV 阳性者大部分有输血史，HCV 阳性率与输血的次数、输血量、血液透析时间和次数有关<sup>[5]</sup>，在肾透析中 HCV 阳性率占 20.1%，表明 HCV 感染与医院感染有关。据研究在我国抗-HCV 在健康人群中阳性率可达 0.7%~3.1%<sup>[6]</sup>，本次检测中 HCV 感染率为 0.76%，属我国健康人群中的分布，与文献报道一致<sup>[7]</sup>，处于全国较低水平，这可能与以下因素有关：(1)近年来汉中市血制品及献血员的严格管理与筛选，输血后丙肝感染率明显下降；(2)医院对医源性感染加大管理实施的力度，有效地阻止了 HCV 的传播；(3)患者已重视丙肝的筛查和预防工作。

梅毒疫情从近年来一些城市分析报告可以看出，发病率呈快速增长态势。根据有关资料数据显示针对低危人群(普通门诊和住院患者)测定的梅毒抗体阳性率为 1.12%~1.61%，71~80 岁者阳性率 3.02%~3.15%<sup>[8]</sup>，并且梅毒在中国的感染比艾滋病高得多，已经成为一个十分严重的公共卫生问题。从本文的测试结果来看，梅毒抗体总阳性率高于全国水平，占到 2.08%，与本院 2006~2007 年的统计结果 0.81%相比明显升高<sup>[2]</sup>。一方面从方法学上是因为本院的梅毒初筛实验由 ELISA 方法取代了 TRUST 法，TRUST 和 ELISA 法均能进行梅毒血清学试验快速检测，但 ELISA 法结果更准确，漏检率低，灵敏度和特异性均高于 TRUST 法，与 TPPA 法有较高的一致性，可用于临床大批量样本初筛和梅毒感染的确诊<sup>[9]</sup>。另一方面梅毒发病率上升主要是社会原因。汉中为连接西北与中原的交通枢纽，流动人口增多，劳务输出增加，使人们的生活观念多样化，具有梅毒流行的潜在威胁。除此之外，早期梅毒、隐性梅毒不能及时发现，患病后不能得到及时有效的治疗使得疾病不断地传播，造成梅毒感染率的增加。

艾滋病是一种严重威胁人类健康，死亡率很高的传染病。它的广泛流行已成为全球瞩目的公共卫生问题和社会问题。陕西省艾滋病感染率一直控制在较低水平。然而，随着近年来全国艾滋病的迅速传播，本省艾滋病感染率也呈上升趋势，而且艾滋病正逐渐由高危人群向普通人群扩散，所以开展 HIV 抗体初筛检测尤为重要。本次检测在 21 992 例患者的血清标本中初筛检出 14 例抗-HIV1/2 阳性，阳性率 0.064%，此 14 例均送陕西省汉中市疾病预防控制中心，其中 11 例确认为抗-HIV1/2 阳性，3 例疑似阳性，阳性率 0.05%。而本院 2006 年 6 月至 2007 年 5 月的抗-HIV1/2 阳性率为 0.01%，不到两年的时间增长了 5 倍。黎志东等<sup>[10]</sup>研究表明陕西省 HIV 的流

行株主要为 B、E、C 亚型，推断陕西省的传播途径为吸毒、性传播和血液传播，传播来源可能为国外或周边省份传人。而邢爱华等<sup>[11]</sup>研究表明陕西省外出务工人员 HIV 的感染率达 0.07%。因而临床工作者应该在传播来源、传播途径上来下功夫控制 HIV 的进一步流行。

艾滋病、梅毒、乙型肝炎和丙型肝炎既是医学问题，又是社会问题；既具有普遍性，又具有地方性。汉中市相关疾病标志物的检测应该能为疾病的流行、传播及防控提供一定的科学依据。

参考文献

[1] 陶传敏,严可宁,陈宏斌,等. 受血者输血前血液传播性疾病检测意义的探讨[J]. 中国输血杂志, 2005, 18(2): 134-135.

[2] 徐利文,高小文. 9 706 例患者输血前与术前及产前血液传播性疾病的检测与分析. 实用医技杂志[J]. 2008, 15(6): 740-741.

[3] 刘西珍,夏雪琴,卢永,等. 陕西省新生儿乙型肝炎疫苗接种率及影响因素调查分析[J]. 中国计划免疫, 2005, 11(2): 106-109.

[4] 肖翔,董娥,李琳,等. 枣阳市区幼儿园及中小学生乙型肝炎病毒感染调查[J]. 现代预防医学, 2007, 34(12): 2345-2349.

[5] 郑小玲,黄小丹. 血液透析患者抗-HCV 的结果分析[J]. 中国输血杂志, 2002, 15(3): 216-218.

[6] 彭文伟. 传染病学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 18.

[7] 胡佳林,张世勇. 3 953 例丙型肝炎病毒抗体检测结果及分析[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(15): 944-945.

[8] 武建国. 老年人抗梅毒螺旋体抗体测定的假阳性率偏高[J]. 临床检验杂志, 2006, 24(4): 241-243.

[9] 王素娟,徐建萍. 三种梅毒检测方法的比较[J]. 现代预防医学, 2008, 35(3): 555.

[10] 黎志东,徐志凯,张亮,等. 陕西省 HIV-1 分子流行病学研究[J]. 中国皮肤性病杂志, 2003, 17(1): 12-15.

[11] 邢爱华,王丽艳,王敬军,等. 陕西省外出务工人员返乡人员 HIV 和梅毒感染状况及相关行为调查[J]. 中国艾滋病性病, 2007, 13(3): 260-261.

(收稿日期:2011-03-17)

(上接第 1420 页)

肝硬化患者肝内趋化因子 CCL25 和 CX3CL1 的表达变化[J]. 赣南医学院学报, 2010, 30(4): 540-542.

[4] 廖采仙,廖欣鑫,黄勇平,等. Fractalkine 在健康人和肝纤维化与肝硬化患者肝脏组织内的表达[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 33(5): 3456-3459.

[5] 余德胜. 60 例慢性肝炎患者肝纤维化血清学指标测定及

分析[J]. 山东医药, 2008, 48(35): 69.

[6] 何玲,高辉,李春艳,等. 野鸭椿对肝纤维化大鼠血清 HA、LN 及 PⅢP 的影响[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2010, 32(6): 411-413.

(收稿日期:2011-01-12)