

多项指标联合检测对乙型肝炎后肝硬化诊断治疗中的观察分析

朱 武¹, 刘玉泉¹, 谢万华¹, 张 群¹, 崔 翔² (陕西省安康市中医院: 1. 检验科; 2. 消化内科 725000)

【摘要】 目的 探讨肝纤维化四项与天门冬氨酸氨基转移酶(AST)/丙氨酸氨基转移酶(ALT)比值、乙型肝炎病毒(HBV)DNA 指标联合检测对乙型肝炎(简称乙肝)后肝硬化诊断治疗的临床应用价值。**方法** 选择 2009 年 5 月至 2011 年 5 月在该院消化内科收治的 130 例乙肝后肝硬化患者, 同时选择 80 例单纯慢性乙肝为对照组, 检测其血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原蛋白(PⅢNP)、Ⅳ型胶原蛋白(Ⅳ-Col)、层黏连蛋白(LN)、AST/ALT 比值及乙肝 DNA(HBV-DNA)指标水平。**结果** (1)乙肝后肝硬化血清中 HA、Ⅳ-Col、PⅢNP、LN 明显高于单纯慢性乙肝组 ($P < 0.01$)。 (2)肝纤维化四项指标在乙肝后肝硬化血清中 HBV DNA $> 10^6$ copy/mL 组中除 LN 外, 其他指标水平明显高于乙肝后肝硬化血清中 HBV DNA 在 $10^3 \sim 10^5$ copy/mL 组和 HBV DNA $< 10^3$ copy/mL 组的水平, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 在 HBV DNA $10^3 \sim 10^5$ copy/mL 和 HBV DNA $< 10^3$ copy/mL 两组间肝纤维化四项指标升高水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (3)肝纤维化四项指标水平在 AST/ALT > 2 、 $1 < \text{AST/ALT} < 2$ 、AST/ALT < 1 各组比较中, 以 HA 变化最为显著, HA 随 AST/ALT 比值的逐渐升高呈上升趋势, AST/ALT > 2 时为 $(785.2 \pm 216.4) \mu\text{g/L}$, 各组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); Ⅳ-Col 升高水平在 AST/ALT > 2 [$(598.2 \pm 158.6) \mu\text{g/L}$] 和 AST/ALT < 1 [$(438.7 \pm 146.1) \mu\text{g/L}$] 组间差异统计学意义 ($P < 0.05$); PⅢNP 和 LN 升高的水平在各组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 联合检测肝纤维化四项与 AST/ALT 比值、HBV DNA 有利于临床对乙肝后肝硬化患者病程的监测, 同时为临床对乙肝后肝硬化患者的抗病毒和抗纤维化治疗及疗效的判定提供实验室依据。

【关键词】 乙型肝炎后肝硬化; 肝纤维化四项; AST/ALT 比值; HBV DNA
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.07.025 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)07-0819-02

Clinical research of combined detection of four indices, AST/ALT ratio, and hepatitis B DNA in diagnosis and treatment of liver cirrhosis after hepatitis ZHU Wu¹, LIU Yu-quan¹, XIE Wan-hua¹, ZHANG Qun¹, CUI Xiang² (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Gastroenterology, Ankang City Chinese Medicine Hospital, Ankang, Shaanxi 725000, China)

【Abstract】 Objective To discuss the clinical application value of combined detection of four indices, AST/ALT ratio, and hepatitis B DNA in the diagnosis and treatment of liver cirrhosis after hepatitis. **Methods** 130 cases with posthepatitic cirrhosis of digestive system department from 2009 May to 2011 May in our hospital were selected. 80 cases of chronic hepatitis B at the same time were chosen as control group. HA, PⅢNP, Ⅳ-Col, LN, ALT, AST, AST/ALT and HBV DNA level in the serum were detected. **Results** (1) HA, Ⅳ Col, PⅢNP, LN in serum of posthepatitic cirrhosis patients were significantly higher than that of simple chronic hepatitis B group ($P < 0.01$). (2) Four indices of liver fibrosis in serum of hepatitis B cirrhosis patients with HBV-DNA $> 10^6$ copy/mL, in addition to LN, the other indices levels were significantly higher than that in patients with HBV-DNA between $10^3 \sim 10^5$ copy/ml and patients with HBV-DNA $< 10^3$ copy/ml. The difference was significant ($P < 0.01$). There was no significant difference in patients with HBV-DNA between $10^3 \sim 10^5$ copy/mL and patients with HBV-DNA $< 10^3$ copy/mL ($P > 0.05$). (3) Among AST/ALT > 2 , $1 < \text{AST/ALT} < 2$ and AST/ALT < 1 groups, the change of HA was most significant. HA gradually rose following AST/ALT ratio increased, each group has significant difference ($P < 0.05$). Col levels elevated in AST/ALT > 2 and AST/ALT < 1 groups, and there was significant difference ($P < 0.05$). PⅢNP and LN levels elevated in each group, but there was no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Combined detection of four indices, AST/ALT ratio, and hepatitis B DNA was useful for the detection of pathogenesis of patients with liver cirrhosis after hepatitis. And it can provide basis of antiviral and antifibrotic treatment in clinic.

【Key words】 liver cirrhosis; four indices of liver fibrosis; AST/ALT ratio; HBV DNA

引起肝硬化的病因很多, 在我国以乙型肝炎病毒所致肝硬化为主, 抗病毒和抗纤维化治疗是乙肝后肝硬化患者治疗的两大基本原则, 而肝纤维化四项、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)/丙氨酸氨基转移酶(ALT)比值和乙型肝炎病毒(HBV)DNA 是临床上常用的检测指标^[1]。正确分析乙型肝炎(简称乙肝)后肝硬化患者血清三项指标检测的临床意义以及各指标间的关系, 对临床综合判断乙肝后肝硬化的病变程度、治疗措施的采取及疗效判断均具有重要的指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 5 月至 2011 年 5 月在本消化

内科收治的 130 例乙肝后肝硬化患者为观察对象, 其中男 81 例, 女 49 例, 年龄 32~75 岁。80 例对照组为本院消化内科门诊和住院的单纯慢性乙肝患者, 男 55 例, 女 25 例, 年龄 26~65 岁。诊断标准符合 2000 年 9 月西安全国传染病与寄生虫学术修订的诊断标准。所有患者近 6 个月内未服用抗病毒、抗纤维化药物及免疫调节剂, 排除原发性肝癌、合并酒精性肝炎、非酒精性脂肪肝、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病等其他病因, 无合并其他型病毒性肝炎、糖尿病、冠心病、肾脏疾病、风湿病、肺纤维化等疾病。

1.2 仪器 DA7600 型核酸扩增实时荧光检测系统、奥林巴

斯 AU2700 生化分析仪、MPC-1 型微孔板单光子计数仪、MB-530 型多功能酶标分析仪和 PW-9600 酶标仪洗板机。

1.3 试剂 HBV DNA 试剂由广州达安公司生产,AST 和 ALT 试剂由上海科华公司生产,肝纤维化试剂由北京源德生物医学工程有限公司生产,乙肝表面抗原(HBsAg)酶联免疫试剂由上海科华公司生产。

1.4 方法 抽取肝硬化患者清晨空腹静脉血,及时分离血清,用酶联免疫法进行 HBsAg 检测,HBsAg 结果为阳性的标本进行透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原蛋白(PⅢNP)、Ⅳ型胶原蛋白(Ⅳ-Col)、层黏连蛋白(LN)、HBV DNA 定量、AST、ALT 检测。

1.5 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用百分率表示,计量资料比较采用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 乙肝后肝硬化与单纯慢性乙肝组血清肝纤维化四项结果 乙肝后肝硬化血清中 HA、Ⅳ-Col、PⅢNP、LN 明显高于单纯慢性乙肝组($P < 0.01$)。在升高的肝纤维化四项指标中,以

HA 升高最为显著,阳性率 96.2%。见表 1。

2.2 乙肝后肝硬化不同病毒载量患者肝纤维化四项指标比较 肝纤维化四项指标在乙肝后肝硬化血清中 HBV DNA $> 10^6$ copy/mL 组中除 LN 外,其他指标水平明显高于乙肝后肝硬化血清中 DNA 在 $10^3 \sim 10^5$ copy/mL 组和乙肝 DNA $< 10^3$ copy/mL 组水平,差异有统计学意义($P < 0.01$);在 HBV DNA $10^3 \sim 10^5$ copy/mL 和 HBV DNA $< 10^3$ copy/mL 两组间肝纤维化四项指标升高水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 乙肝后肝硬化患者 AST/ALT 比值和肝纤维化四项指标变化比较 肝纤维化四项指标水平在 AST/ALT > 2 、 $2 < \text{AST/ALT} < 1$ 、AST/ALT < 1 各组比较中,以 HA 变化最为显著,HA 随 AST/ALT 比值的逐渐升高呈上升趋势,各组间差异有统计学意义($P < 0.05$);Ⅳ-Col 升高水平在 AST/ALT > 2 和小于 1 组间差异有统计学意义($P < 0.05$);PⅢNP 和 LN 的水平在各组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。从以上实验结果可见 AST、ALT 比值升高程度和肝纤维化指标存在一定的相关性。见表 3。

表 1 2 组血清肝纤维化四项比较

项目	n	HA		Ⅳ-Col		PⅢNP		LN	
		升高	升高均值	升高	升高均值	升高	升高均值	升高	升高均值
		[n(%)]	($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)	[n(%)]	($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)	[n(%)]	($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)	[n(%)]	($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)
乙肝后肝硬化	130	125(96.2)	618.5±72.5	98(75.4)	291.4±11.5	56(43.1)	334.5±45.8	52(40.0)	18.5±2.3
单纯慢性乙肝	80	20(25.0)	286.5±16.4	5(6.3)	168.7±13.8	15(18.8)	18.2±5.1	0	0

表 2 乙肝后肝硬化不同病毒载量患者肝纤维化四项指标比较

HBV DNA	n	HA		Ⅳ-Col		PⅢNP		LN	
		升高	升高均值	升高	升高均值	升高	升高均值	升高	升高均值
		[n(%)]	($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)	[n(%)]	($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)	[n(%)]	($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)	[n(%)]	($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)
$> 10^6$ copy/mL	38	34(89.5)	801.8±240.7	34(89.5)	424.7±172.9	34(89.5)	38.5±12.1	20(52.6)	369.9±119.7
$10^3 \sim 10^5$ copy/mL	32	28(87.5)	351.4±142.1	18(56.3)	312.0±80.1	18(56.3)	24.4±9.0	14(43.8)	524.3±267.9
$< 10^3$ copy/mL	60	56(93.3)	406.4±154.7	36(60.0)	359.7±98.4	20(33.3)	28.5±8.9	14(23.3)	478.9±116.9

表 3 乙肝后肝硬化患者 AST/ALT 比值和肝纤维化四项指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

AST/ALT 比值	n	HA($\mu\text{g/L}$)	Ⅳ-Col($\mu\text{g/L}$)	PⅢP($\mu\text{g/L}$)	LN($\mu\text{g/L}$)
AST/ALT > 2	48	785.2±216.4	598.2±158.6	29.4±11.4	612.4±212.1
$1 < \text{AST/ALT} < 2$	42	512.1±174.7	492.4±142.2	26.3±10.3	475.3±142.5
AST/ALT < 1	25	343.7±154.3	438.7±146.1	25.1±10.1	501.5±132.2

3 讨 论

由于血清学诊断方法取材方便,是目前应用最广泛的肝纤维化和肝硬化的诊断方法之一。本文就临床上常用反映肝纤维化水平的肝纤维化四项指标,结合反映肝脏炎症活动和病毒复制的指标即 AST、ALT、HBV DNA 综合分析,探讨三者在乙肝后肝硬化诊断治疗过程中的相关性和意义,为临床诊断和治疗提供实验室依据。

肝纤维化四项指标对肝硬化诊断的侧重点是不同的。有临床研究表明,血清 HA 水平与肝脏病理分级和分期有良好相关性,随着病理分级和分期的增加而逐步升高^[2]。还有研究报道,HA 与肝纤维化程度符合最高,明显优于Ⅳ-Col、PⅢNP、LN^[3]。肝纤维化时Ⅳ-Col 沉淀增加,是反映肝基底膜胶原变化的可靠指标^[4]。血清 PⅢNP 水平主要反映肝纤维合成状态和炎症活动性,早期显著升高,而陈旧性肝硬化和部分晚期肝硬化,其值并不一定升高。LN 主要由内皮细胞和贮脂细胞合成,正常肝脏间质含少量 LN,在肝纤维化和肝硬化时,肌成纤维细胞增多大量合成和分泌 LN。本研究结果显示,乙肝后肝

硬化患者血清中肝纤维化四项水平明显高于单纯慢性乙肝组,差异有统计学意义($P < 0.01$),其中以 HA 升高最为显著,表明肝纤维化四项指标是反映肝硬化水平的可靠指标。

HBV DNA 阳性检出通常被认为是 HBV 感染及复制的金标准,对于判断病毒复制程度,传染性大小,抗病毒药物疗效等有重要意义。病毒引起的肝细胞损伤是启动肝纤维化的第一个病理生理环节^[5]。相关研究表明,慢性乙肝患者 HBV DNA 载量与肝纤维化程度无明显相关性,但对乙肝后肝硬化血清病毒载量和肝纤维化水平相关性却鲜见报道。本文通过分析不同载量 HBV DNA 水平和肝纤维化四项指标的关系发现,乙肝后肝硬化 HBV DNA $> 10^6$ copy/mL 复制组除 LN 外,其他肝纤维化指标含量明显高于 HBV DNA 在 $10^3 \sim 10^5$ copy/mL 和 HBV DNA $< 10^3$ copy/mL 的复制组,差异有统计学意义($P < 0.01$),提示 HBV DNA 高水平复制与乙肝后肝硬化的病情进一步发展有关,这与郭雅玲等^[6]研究结果近似,同时也与临床高病毒载量乙肝后肝硬化代偿期患者可以在较短时间发展为失代偿期的临床事实相符合。(下转第 823 页)

$P<0.05$),这与 Alter 等^[12]研究结果是一致的。经过 ROC 曲线分析,BNP 与 LVEF 诊断扩张型心肌病曲线下面积分别是 0.898、0.935,两者对扩张型心肌病均具有较高的诊断价值。

总之,BNP 是反映早期心功能受损的敏感指标。检测 BNP 不仅对 DCM 的早期诊断及心功能分级具有重要的临床价值,对疾病的预后评估也具有重要的应用价值。血浆 BNP 快速检测与心脏超声 LVEF 结合起来对 DCM 具有较高的诊断价值,尤其是合并有心力衰竭患者,但患者并发心力衰竭时 BNP 临界值还有待于进一步的研究。

参考文献

[1] Leong DP,Chakrabarty A,Shipp N,et al. Effects of myocardial fibrosis and ventricular dyssynchrony on response to therapy in new-presentation idiopathic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance and echocardiography[J]. Eur Heart J, 2012, 33(5):640-648.

[2] Maron BJ,Towbin JA,Thiene G,et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies[J]. Circulation,2006,113(14):1807-1816.

[3] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain[J]. Nature,1988,332(1):78-81.

[4] Kerr AJ, Raffel OC, Whalley GA, et al. Elevated B-type natriuretic peptide despite normal left ventricular function on rest and exercise stress echocardiography in mitral regurgitation[J]. Eur Heart J,2008,29(3):363-370.

[5] Merlo M,Pyxaras SA,Pinamonti B,et al. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(13): 1468-1476.

(上接第 820 页)

ALT、AST 是现阶段临床应用最广的肝功能评价指标,ALT 主要存在于肝细胞胞浆中,AST 则主要存在肝细胞线粒体内^[7]。目前认为在排除肝外脏器病变的情况下,这两种酶的升高可直接反映肝细胞的损伤情况。由于乙肝后肝硬化导致肝细胞损伤严重,致使肝细胞线立体内 AST 的释放,血清中 AST/ALT 比值可达 2.0^[8];而且 AST、ALT 的比值随着肝纤维化分期的增加而有增加的趋势。本研究结果显示,血清肝纤维指标 HA 含量升高的水平随 AST、ALT 比值升高呈上升趋势,即二者呈正相关,IV-Col 含量升高水平与 AST/ALT 的比值在大于 2 和小于 1 时差异有统计学意义($P<0.05$)。以上实验结果说明,AST/ALT 比值上升的程度在一定水平能够间接反映肝纤维化的程度,可作为肝纤维化间接生化标记物。

总之,通过本文结果观察表明,在乙肝后肝硬化患者中,血清中肝纤维化四项、HBV DNA 载量、肝功能的 AST/ALT 水平变化之间有一定的相关性,联合检测血清以上三类指标对综合判断乙肝后肝硬化的病变程度,以及对抗病毒、抗纤维化治疗,均具有重要指导作用。

参考文献

[1] 周新,涂植光. 临床生物化学和生物化学检验[M]. 3 版.

[6] Kawahara C,Tsutamoto T,Nishiyama K,et al. Prognostic role of high-sensitivity cardiac troponin T in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy[J]. Circ J, 2011, 75(3):656-661.

[7] Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, et al. Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohumoral plasma concentrations[J]. Eur J Heart Fail,2001,3(6):699-708.

[8] Babür Güler G,Karahmet T,Tigen K. Myocardial fibrosis detected by cardiac magnetic resonance imaging in heart failure:impact on remodeling,diastolic function and BNP levels[J]. Anadolu Kardiyol Derg,2011,11(1):71-76.

[9] Strunk A,Bhalla V,Clopton P,et al. Impact of the history of congestive heart failure on the utility of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure: Result form the breathing not properly multinational study[J]. Am J Med,2006,119(69):e1-11.

[10] Tsutamoto T,Kawahara C,Nishiyama K,et al. Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with systolic heart failure[J]. Am Heart J,2010,159(1):63-67.

[11] Nishiyama K, Tsutamoto T, Yamaji M, et al. Biological variation of brain natriuretic peptide and cardiac events in stable outpatients with nonischemic chronic heart failure [J]. Circ J,2011,75(2):341-347.

[12] Alter P,Rupp H,Rominger MB,et al. B-type natriuretic peptide and wall stress in dilated human heart[J]. Mol Cell Biochem,2008,314(1-2):179-191.

(收稿日期:2012-09-27 修回日期:2012-12-23)

北京:人民卫生出版社,2003:240.

[2] 张金梅,吴杰. 肝硬化患者血清中 AST、ALT 比值与 HA 相关性的临床研究[J]. 医学信息:上旬刊,2010,23(6):1828-1830.

[3] 杨顺,肖燕,林军,等. 肝纤维化血清学指标检测在病毒性肝炎肝纤维化诊断中的价值[J]. 苏州大学学报:医学版,2008,28(3):430-432.

[4] 潘爱萍,林英辉,潘元平,等. 肝纤维化血清学标志物与肝脏病理相关性研究[J]. 南方医科大学学报,2007,27(12):1935-1936.

[5] 李文全,范修平,曹春晓. 易善复联合苦参素治疗乙肝肝纤维化的临床观察[J]. 中国现代医生,2009,47(23):69-70.

[6] 郭雅玲,王欣. 肝硬化患者 HBV DNA 水平与肝纤维化指标的关系[J]. 第四军医大学学报,2007,28(4):282.

[7] 陈文彬,诊断学. 标题为空[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2010:368.

[8] 全国卫生专业技术资格考试专家委员会. 临床医学检验技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:337.

(收稿日期:2012-09-02 修回日期:2012-12-23)