

血管紧张素转换酶对于乙肝患者肝纤维化水平的临床评价

柴云飞(湖北省荆门市康复医院检验科 448000)

【摘要】 目的 研究血清血管紧张素转换酶对乙肝患者肝纤维化水平的诊断价值。**方法** 选取 2013~2014 年于荆门市康复医院就诊并被确诊为慢性乙型肝炎的患者 62 例和 40 例健康人,进行实验室和肝脏活组织检查。分析并评价相关指标对乙肝患者肝纤维化的诊断价值。**结果** 乙肝组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和血管紧张素转换酶(ACE)水平均高于健康人组,差异均有统计学意义($P_{ALT}=0.023$, $P_{AST}=0.042$, $P_{ACE}=0.004$)。乙肝患者纤维化早期($S_{1\sim2}$ 期)患者 ALT、AST 和血小板与中、晚期($S_{3\sim4}$ 期)患者差异无统计学意义($P>0.05$),血小板比值指数(APRI)和 ACE 水平均低于纤维化中、晚期($S_{3\sim4}$ 期)患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析显示,ACE 水平与 APRI 呈正相关($r=0.48$, $P<0.05$)。ACE 对肝纤维化患者的诊断曲线下面积(AUC)为 0.801(95% CI: 0.706~0.896, $P<0.05$),高于 APRI 对肝纤维化(AUC: 0.676, 95% CI: 0.563~0.789, $P<0.05$)。当 ACE 为 48 U/L 时,诊断灵敏度为 68%,特异性为 71%。**结论** 血清 ACE 升高能够反映乙肝患者纤维化的发生和发展,有望成为乙肝肝纤维化血清学辅助诊断指标。

【关键词】 乙型肝炎; 肝纤维化; 血管紧张素转化酶

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.09.046 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)09-1294-02

乙型肝炎为世界慢性感染性疾病,影响人口超过 3 亿。乙型肝炎感染后发展为急性或慢性肝炎,肝组织反复受损修复后逐渐发展为肝纤维化,进一步发展为肝硬化和肝癌。尽管多数研究认为,性别、病毒的基因型和病毒载量等因素成为乙型肝炎恶化的潜在风险因子,但是仍有其他因素影响疾病的进展。肝脏活组织检查是肝纤维化诊断的金标准,但其为有创性检查,临床应用受到局限^[1]。因此,研究者更着重于寻找其他能够反映肝纤维化的无创血清学诊断指标。尽管有研究试图通过多项血清指标联合建立无创诊断模型来评价肝纤维化的程度,以期早期发现肝纤维化,但是此类无创诊断模型的临床价值仍不十分肯定。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)调节人类的血压、体液和电解质平衡。近几年,RAS 系统在许多疾病的发病机制中被阐述,其中血管紧张素转换酶(ACE)作为 RAS 系统重要的参与分子,在肝脏疾病的发病机制中起重要作用。因此,本研究旨在检测乙肝患者血清 ACE 水平,通过比较不同程度肝纤维化的乙肝患者血清中 ACE 水平,并与常见无创诊断模型血小板比值指数(APRI)进行比较,探讨血清 ACE 对乙肝患者肝纤维化的诊断价值,现将有关情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013~2014 年于本院就诊并被确诊为慢性乙型肝炎的患者 62 例,其中男 36 例,女 26 例,平均年龄(32.6 ± 7.2)岁。患者均根据 2010 年中华医学会制定的慢性乙型肝炎防治指南的诊断标准进行确诊^[2]。排除合并其他病毒性或自身免疫性肝炎、脂肪肝、恶性消耗性疾病的患者,妊娠或哺乳期的妇女。同期纳入 40 例健康人作为健康对照组,健康对照组排除病毒性或自身免疫性肝炎、脂肪肝、肝硬化、急性肝损伤和肝癌等肝脏损伤性疾病,其中男 26 例,女 14 例,平均年龄(32.7 ± 5.8)岁。研究对象全部签署知情同意书,经本院伦理委员会批准通过。

1.2 方法 所有研究对象禁食 8 h 后抽取清晨空腹静脉血 5 mL 后,立即分离血清, -80 ℃ 保存待测。常规检查包括: (1) 体质指数(BMI); (2) 丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)和碱性磷酸酶

(ALP); (3) HBV-DNA; (4) 血小板(PLT)。血清 ACE 水平经 FAPGG 连续监测法检测,试剂盒购自罗氏公司,操作严格遵循说明书。对乙肝患者进行肝纤维化血清学评价,计算 APRI, $APRI = AST/PLT \times 100^{[3]}$ 。乙肝患者另行肝脏活组织检查,纤维化程度根据活组织检查结果确诊。

1.3 诊断标准 肝活组织检查后,收集的肝组织标本经 10% 的中性甲醛固定后石蜡包埋,连续切片后经 HE 和网状纤维染色,由本院 2 位工龄大于 10 年的病理医师分别读片并根据肝病病理学标准评价肝纤维化程度。肝纤维化分期($S_{0\sim4}$ 期): S_0 期为肝脏无纤维化; S_1 期为肝汇管区纤维化,或仅有窦周纤维化,或仅有小叶内纤维化; S_2 期为肝汇管区和窦周纤维化,纤维间隔已形成,小叶结构大致正常; S_3 期为间隔形成,小叶结构紊乱; S_4 期为确诊肝硬化。将 $S_{1\sim2}$ 期患者评定为肝纤维化早期患者, $S_{3\sim4}$ 期患者评定为肝纤维化中、晚期患者。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件对数据进行分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用 t 检验。变量间相关性分析采用 Spearman 相关性分析。通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算诊断的曲线下面积,确定最佳阈值,并计算敏感性和特异度,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乙肝组和健康对照组临床病理特征和实验室检查比较 见表 1。两组年龄、性别和体质量差异无统计学意义。在肝纤维化分期上,乙肝患者中 S_0 期患者 18 例, $S_{1\sim2}$ 期 27 例, $S_{3\sim4}$ 期 17 例。乙肝组患者 ALT、AST 和 ACE 水平均高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 肝纤维化不同分期患者相关指标比较 乙肝患者纤维化早期($S_{1\sim2}$ 期)患者 ALT、AST 和 PLT 与中、晚期($S_{3\sim4}$ 期)患者差异无统计学意义($P>0.05$), APRI 和 ACE 水平均低于纤维化中、晚期($S_{3\sim4}$ 期)患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。相关性分析显示,ACE 水平与 APRI 呈正相关($r=0.48$, $P<0.05$)。

2.3 APRI 评分和 ACE 水平对乙肝肝纤维化的诊断价值 绘制 ROC 曲线,ACE 对肝纤维化患者诊断的曲线下面积(AUC)为 0.801(95% CI: 0.706~0.896, $P<0.05$),高于

APRI 对肝纤维化的 (AUC:0.676,95%CI:0.563~0.789, $P<0.05$ 。当 ACE 为 48 U/L 时,诊断灵敏度为 68%,特异性为 71%,见图 1。

表 1 两组临床病理特征和实验室检查比较

组别	n	男	女	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	肝纤维化分期					HBV-DNA ($\bar{x}\pm s$,copy/mL)	ALT ($\bar{x}\pm s$,U/L)
						0	1	2	3	4		
乙肝患者	62	36	26	32.6±7.2	22.15±0.74	18	14	13	11	6	5 681×10 ³	72.80±12.94
健康对照组	40	26	14	32.7±5.8	21.62±1.63	—	—	—	—	—	—	20.53±3.21
P			0.120	0.104	0.107							0.023

续表 1 两组临床病理特征和实验室检查比较

组别	n	AST ($\bar{x}\pm s$,U/L)	GGT ($\bar{x}\pm s$,U/L)	ALP ($\bar{x}\pm s$,U/L)	PLT ($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	APRI ($\bar{x}\pm s$)	ACE ($\bar{x}\pm s$,U/L)
乙肝患者	62	43.85±25.40	25.12±9.74	64.82±12.30	173.5±21.3	1.65±1.59	62.83±24.61
健康对照组	40	20.62±10.57	22.94±6.50	66.73±13.09	224.7±6.3	—	23.51±10.40
P		0.042	0.127	0.204	0.098	—	0.004

注:—表示无数据。

表 2 肝纤维化不同分期患者相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

分期	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	PLT(×10 ⁹ /L)	APRI	ACE(U/L)
S _{1~2} 期	27	47.93±10.04	33.16±10.99	164.2±15.63	0.94±0.60	43.71±13.80
S _{3~4} 期	17	63.85±22.55	42.84±13.71	169.85±8.68	2.37±0.85	73.90±26.41
P		0.163	0.094	0.117	0.038	0.002

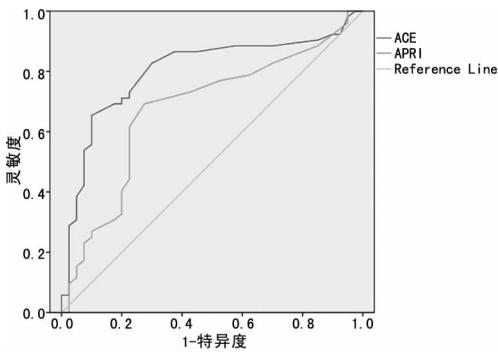


图 1 APRI 与 ACE 对肝纤维化患者的诊断价值

3 讨 论

每年约 100 万人死于乙肝病毒(HBV)感染导致的肝硬化和肝癌,由于肝脏中乙肝病毒的长期存在,高达 40% 的 HBV 感染患者被确诊为肝硬化^[4]。肝纤维化是肝硬化发展的前期病理基础,也是肝硬化继续恶化的主要原因之一。不仅如此,研究发现肝纤维化同时也是肝癌的主要危险因素之一。目前纤维化的诊断仍然依赖肝脏活组织检查,但是此项检查具有创伤性大、可能发生严重并发症、局限性高等缺点,导致一部分乙肝患者因无法施行此项检查而丧失早期发现纤维化的可能性。但大量研究表明,目前仍少有明确的血清学指标能够代替肝脏活组织检查,寻找可用的肝纤维化相关血清学指标仍受到研究者的高度关注^[5]。

APRI 是近年来西方国家用于诊断丙肝患者肝纤维化的无创诊断模型,研究发现其在乙肝肝纤维化患者中同样具有诊断价值,但是确切的诊断应用仍具有争议^[6]。APRI 计算方法简单,仅包括 2 项临床常见血清学指标的数值,可行性高,临床

使用范围广。但是,蒋忠胜等^[7]发现,尽管 APRI 能够用于肝纤维化的诊断,其对不同分期纤维化的诊断效果并不佳。

肝纤维化病理改变的基础主要是肝内纤维组织过度增生,降解减少,肝实质结构大量破坏,最终引起广泛纤维化^[8]。新近研究认为,肝纤维化属于可逆的病理改变,而肝硬化却无法逆转,如果对肝纤维化使用药物干预,是有可能逆转患者的纤维化程度,从而降低肝硬化的发生率。那么早期发现肝纤维化并评估患者肝纤维化程度显得尤为重要。RAS 系统是体内内分泌的重要调节轴,主要参与水和电解质代谢、血压调节等正常生理过程。研究发现多数器官和组织也能合成 RAS 系统的组成分子,称为局部 RAS。局部 RAS 与内分泌系统中的 RAS 功能不同,主要参与组织结构的纤维化和重塑。研究发现,局部 RAS 在肝纤维化的发展中起调控作用,尤其是血管紧张素Ⅱ作为 RAS 系统中的关键分子,其通过旁分泌或自分泌的方式作用于成纤维细胞,促进成纤维细胞增生^[9]。ACE 可以促进血管紧张素Ⅰ转化为血管紧张素Ⅱ,研究发现损伤的肝脏中 RAS 系统的成分包括血管紧张素Ⅰ和Ⅱ、ACE、醛固酮等均表达上调,可见局部 RAS 确实参与了肝纤维化的发展。此外,肝纤维化发展过程中肝星状细胞被过度激活,表现出成纤维细胞的活性,产生大量的胶原纤维,这一过程受到血管紧张素Ⅱ的调控。研究发现阻断肝内的血管紧张素Ⅱ产生似乎可以缓解肝纤维化的程度^[10]。事实上,Corey 等^[11]发现,ACE 抑制剂对于轻微纤维化的丙肝患者具有保护作用。因此,ACE 不仅参与肝纤维化的发生和发展,同时也是治疗的一个潜在靶点。本研究检测了乙肝患者血清中 ALT、AST、GGT、ALP、PLT 和 ACE 水平,发现乙肝组患者 ALT、AST 和 ACE 水平均高于健康对照组,由此说明 ACE 确实在乙肝患者血(下转第 1297 页)

强,即 PCT 阴性($<0.50\text{ ng/mL}$)时对于排除血流感染具有较好的参考价值。本研究中 PCT 与血培养结果比较,其敏感性和特异性分别为 87.8%、23.9%,可见特异性很低。根据 PCT 特性结合文献分析其原因可能为:(1)PCT 水平与系统性炎症反应综合征、创伤、神经内分泌肿瘤等多种因素相关^[8]。(2)血流感染也可出现部分血培养未检测到病原菌而导致血培养阴性^[8]。(3)Sandek 等^[9]发现心力衰竭患者样本中 PCT 水平会明显升高,但无法确定心力衰竭患者 PCT 检测结果的参考范围。有研究者报道,PCT 的检测仪器性能应符合临床要求,虽然检测仪器具有较强的抗干扰能力,但在评价合并有慢性心力衰竭的感染性疾病时应客观分析 PCT 的诊断价值^[10]。

本研究结合文献发现,PCT 对于血流感染的判定还是具有一定的局限性,无法完全依赖 PCT 作为诊断标准。故临床工作者应排除一些干扰因素,还应结合其他相关检查和临床症状进行综合判断,以便更好地治疗血流感染。

参考文献

- [1] 王凯飞,沈定霞,刘朝军,等.血清降钙素原定量检测与血培养结果的比较[J].中华检验医学杂志,2012,35(3):243-246.
- [2] 郎媛媛,沈永明,杨毅,等.降钙素原和 C 反应蛋白对儿童血流感染中血培养阳性标本的预测价值[J].国际检验医学杂志,2013,34(22):2967-2968.
- [3] 解春宝,肖代雯,杨永长,等.利用 Au 蛋白芯片技术快速

鉴定铜绿假单胞菌的研究[J].中华微生物学和免疫学杂志,2011,31(5):462-466.

- [4] 黎卓华,吴丽川,何绮雯,等.细菌感染患者血清降钙素原的诊断意义[J].国际检验医学杂志,2013,34(9):1166-1167.
- [5] 保勇,史梦,张欣,等.降钙素原与血培养联合检测以改善脓毒症诊断的敏感性协助鉴别污染菌[J].四川医学,2013,34(12):1903-1905.
- [6] 侯伟伟,肖倩茹,江涟,等.血清降钙素原作为菌血症预示因子临床价值的研究[J].检验医学,2014,29(8):802-805.
- [7] 吴修宇,邓梦,黎杨杨,等.降钙素原在感染性疾病中的临床意义[J].检验医学与临床,2014,11(1):75-77.
- [8] 杨朵,胡梅,李莉,等.C 反应蛋白及降钙素原在血流细菌感染诊断中的应用价值[J].中华医院感染学杂志,2013,23(22):5632-5634.
- [9] Sandek A, Spingier J, Habedank D, et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in heart failure[J]. Lancet, 2004,363(9420):1555-1556.
- [10] 王伟佳,张秀明,阚丽娟,等.降钙素原检测在感染性疾病诊断中的干扰研究[J].中华医院感染学杂志,2013,23(13):3048-3050.

(收稿日期:2014-11-05 修回日期:2015-01-29)

(上接第 1295 页)

清中升高。在纤维化不同分期上,早期患者 ALT、AST 和 PLT 与中、晚期患者差异无统计学意义,表明此类常见的血清学指标无法诊断患者纤维化是否发生及纤维化的程度。但是早期患者 APRI 和 ACE 水平却均低于纤维化中、晚期患者。而且相关性分析显示,ACE 水平与 APRI 呈正相关,ACE 与作为纤维化诊断模型的 APRI 均可以提示乙肝患者纤维化的发生和纤维化的进展程度。通过绘制 ROC 曲线,本研究发现,ACE 诊断的 AUC 为 0.801,显著高于 APRI 的 0.676,说明相比 APRI,ACE 对乙肝患者肝纤维化的诊断性较佳,值得进一步研究。由于本研究纳入样本例数相对较小,未来仍需要大型的病理对照研究综合性分析 ACE 对乙肝肝纤维化的发病风险和诊断价值评估。

综上所述,本研究通过检测血清 ACE 水平,认为血清 ACE 对乙肝肝纤维化的发生具有早期诊断价值,与常见纤维化血清学指标相比,其诊断的灵敏度和特异性均较佳,并优于 APRI 的诊断性能,具有良好的提示作用。不仅如此,由于 ACE 有可能成为逆转肝纤维化治疗的药物靶点,检测其水平更能未来的治疗提供依据。

参考文献

- [1] 李杰,邹俊,陈茂伟.肝纤维化及肝硬化诊断方法的研究进展[J].山东医药,2011,51(45):113-114.
- [2] 中华医学会肝病学分会和感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J].胃肠病学,2011,14(6):351-366.
- [3] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple nonin-

vative index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2003,38(2):518-526.

- [4] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China [J]. Chin Med J(Engl), 2009,122(1):3-4.
- [5] Wahl K, Rosenberg W, Vaske B, et al. Biopsy-Controlled liver fibrosis staging using the Enhanced liver fibrosis (ELF) score compared to transient elastography[J]. PLoS One, 2012,7(12):519-523.
- [6] Beom KK, Sung AK, Young NP, et al. Noninvasive model to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Liver Int, 2007,27(7):969-976.
- [7] 蒋忠胜,温小凤,柯柳,等. APRI 和 Forns 指数对慢乙肝肝纤维化的诊断价值[J].临床肝胆病杂志,2008,24(6):423-425.
- [8] 施光峰.肝纤维化的常见病因与发病机制[J].实用临床医药杂志,2005,9(7):1-3.
- [9] 杨柳,刘海林.血浆肾素、血管紧张素 II 和醛固酮与肝纤维化关系的实验研究[J].肝脏,2007,12(3):188-190.
- [10] Koh SL, Ager EI, Christophi C. Liver regeneration and tumour stimulation: implications of the renin-angiotensin system[J]. Liver Int, 2010,30(1):1414-1426.
- [11] Corey KE, Shah N, Misdraji J, et al. The effect of angiotensin-blocking agents on liver fibrosis in patients with hepatitis C[J]. Liver Int, 2009,29(5):748-753.

(收稿日期:2014-11-26 修回日期:2015-01-21)