

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.19.013

血清 AFU、IL-17、CRP 在乙型病毒性肝炎患者中的检测价值

陈万义¹, 张庆民^{2△}

河南省平顶山市汝州市骨科医院:1. 检验科;2. 儿科, 河南平顶山 467599

摘要:目的 分析血清 a-L-岩藻糖苷酶(AFU)、白细胞介素 17(IL-17)、C 反应蛋白(CRP)水平在诊断乙型肝炎病毒(HBV)感染及判断病情中的意义。方法 选取 2015 年 1 月至 2018 年 6 月该院收治的 272 例 HBV 感染患者纳入研究组,根据病程进展进一步分为慢性乙型肝炎组 128 例、代偿期肝硬化组 78 例、失代偿期肝硬化组 66 例。并选择同期该院 66 例体检健康者纳入对照组。采用 ELISA 检测各组研究对象血清中 AFU、IL-17 水平,采用免疫比浊法检测 CRP 水平,并进行比较。结果 AFU、IL-17、CRP 水平在对照组、慢性乙型肝炎组、代偿期肝硬化组、失代偿期肝硬化组中依次升高,两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在 HBV 感染患者中,AFU 水平与 CRP 水平呈低度相关($r = 0.315, P < 0.001$),IL-17 水平与 CRP 水平呈中度相关($r = 0.563, P < 0.001$)。受试者工作特征曲线显示,AFU、IL-17 诊断 HBV 感染的灵敏度和特异度分别为 100.00%、67.65%、100.00%、70.22%。结论 乙型病毒性肝炎患者血清 AFU、IL-17、CRP 水平随病情加重而升高。

关键词:乙型肝炎病毒; 乙型病毒性肝炎; a-L-岩藻糖苷酶; 白细胞介素 17; C 反应蛋白

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)19-2797-04

Significance of serum AFU, IL-17 and CRP in the detection of hepatitis B virus

CHEN Wanyi¹, ZHANG Qingmin^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pediatric Ward, Orthopedics Hospital of Ruzhou City, Pingdingshan, Henan 467599, China

Abstract: Objective To analyze the significance of serum levels of a-L-fucosidase (AFU), interleukin-17 (IL-17) and C-reactive protein (CRP) in the diagnosis of hepatitis B virus (HBV) infection and judgement disease condition. **Methods** A total of 272 cases infected HBV in Orthopedics Hospital of Ruzhou City from January 2015 to June 2018 were selected in study group. According to disease condition, 272 subjects were divided as 128 cases in chronic hepatitis B group, 78 cases in compensatory cirrhosis group and 66 cases in decompensated cirrhosis group. Other 66 healthy person were recruited into control group. The serum levels of AFU, IL-17 were measured by ELISA, and CRP was detected by immunoturbidimetry assay, then compared these indicators in these groups. **Results** AFU, IL-17 and CRP levels increased successively in the control group, chronic hepatitis B group, compensatory cirrhosis group and decompensated cirrhosis group, and the differences of two groups were statistically significant ($P < 0.05$). In patients infected with HBV, AFU level correlated mildly with CRP level ($r = 0.315, P < 0.001$), and IL-17 level correlated moderately with CRP level ($r = 0.563, P < 0.001$). Subject operating characteristic curves showed that the sensitivity and specificity of AFU and IL-17 in diagnosing HBV infection were 100.00%, 67.65% and 100.00%, 70.22% respectively. **Conclusion** Serum AFU, IL-17 and CRP increased with the aggravation of disease condition of HBV infection.

Key words: hepatitis B virus; chronic hepatitis B; a-L-fucosidase; interleukin-17; C-reactive protein

2017 年 WHO 病毒性肝炎报告指出全球大约有 2.57 亿人感染乙型肝炎病毒(HBV)^[1]。每年约有 65 万人死于 HBV 感染所致的肝功能衰竭、肝硬化和肝癌^[2]。目前,乙型病毒性肝炎的主要治疗目标是最大限度抑制 HBV 复制,减轻肝细胞坏死及纤维化,延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、肝细胞癌及

其他并发症的发生,从而改善患者生活质量,延长患者生存时间^[3]。因此,准确判读慢性乙型病毒性肝炎的病情进展阶段非常重要。本研究采用 ELISA 及免疫比浊法检测对照组、慢性乙型肝炎组、代偿期肝硬化组、失代偿期肝硬化组中的 a-L-岩藻糖苷酶 (AFU)、白细胞介素 17(IL-17)、C 反应蛋白(CRP)的

表达情况,探讨上述指标在诊断 HBV 感染及判断病情中的意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2018 年 6 月本院收治的 272 例 HBV 感染患者纳入研究组。其中男 128 例,女 144 例,年龄 14~81 岁。按照病情进展分为慢性乙型肝炎组 128 例、代偿期肝硬化组 78 例、失代偿期肝硬化组 66 例。选择同期本院体检中心体检证实肝功能正常,且无 HBV 感染的 66 例健康人作为对照组,其中男 38 例,女 28 例,年龄 15~75 岁。研究组与对照组的年龄、性别构成比比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 研究组患者在入院时即经肘静脉采血 5 mL。对照组在体检时经肘静脉采血 5 mL。室温静置 20 min 后自然凝血,在离心机中以离心半径 13.5 cm、速度 3 000 r/min,离心 10 min,小心吸取上层血清,并转移至新的 1.5 mL 的 EP 管中,放置在一 70 °C 低温冰箱保存待测。取血清标本,室温解冻后采用 ELISA 试剂盒测定 AFU、IL-17 的水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。采用免疫比浊法,用 Olympus2700 全自动生化分析仪检测血清标本

CRP 水平。

1.3 观察指标 比较慢性乙型肝炎组、代偿期肝硬化组、失代偿期肝硬化组和对照组中 AFU、IL-17、CRP 的水平。对研究组中血清 AFU、IL-17 水平与 CRP 水平进行相关分析。分析血清 AFU、IL-17 水平对 HBV 感染的诊断性能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK- q 检验,相关分析采用 Pearson 相关。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用受试者工作特征曲线分析血清 AFU、IL-17 水平诊断 HBV 感染的灵敏度、特异度。

2 结果

2.1 各组研究对象 AFU、IL-17、CRP 水平比较 慢性乙型肝炎组、代偿期肝硬化组、失代偿期肝硬化组中 AFU、IL-17、CRP 水平均明显高于对照组,代偿期肝硬化组、失代偿期肝硬化组中 AFU、IL-17、CRP 水平均明显高于慢性乙型肝炎组,失代偿期肝硬化组中 AFU、IL-17、CRP 水平均明显高于代偿期肝硬化组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组研究对象 AFU、IL-17、CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AFU(U/L)	IL-17(ng/L)	CRP(mg/L)
对照组	66	13.37±2.57	14.55±5.09	2.62±0.83
慢性乙型肝炎组	128	25.31±5.32*	36.73±11.25*	4.76±1.28*
代偿期肝硬化组	78	37.47±6.79*#	92.38±27.36*#	9.88±3.36*#
失代偿期肝硬化组	66	60.38±8.42*#△	144.62±31.71*#△	20.48±8.89*#△

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与慢性乙型肝炎组比较,# $P<0.05$;与代偿期肝硬化组比较,△ $P<0.05$

2.2 HBV 感染患者血清 AFU、IL-17 水平与 CRP 水平的相关性分析 在 HBV 感染患者中,AFU 水平与 CRP 水平呈低度相关($r=0.315, P<0.001$),IL-17 水平与 CRP 水平呈中度相关($r=0.563, P<0.001$)。见图 1、2。

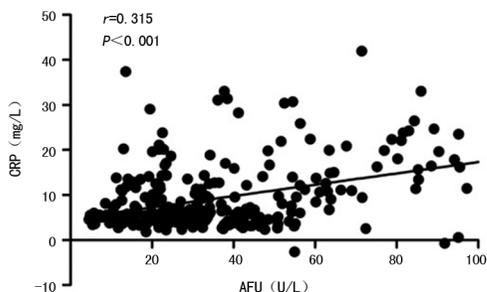


图 1 HBV 感染患者 AFU 与 CRP 的相关分析

2.3 血清 AFU、IL-17 水平诊断 HBV 感染的性能 AFU 曲线下面积(AUC)=0.913,95%置信区间(CI)=0.891~0.936,灵敏度=100.00%,特异度=67.65%;IL-17 的 AUC=0.953,95%CI=0.936~0.969,灵敏度=100.00%,特异度=70.22%。见图 3、4。

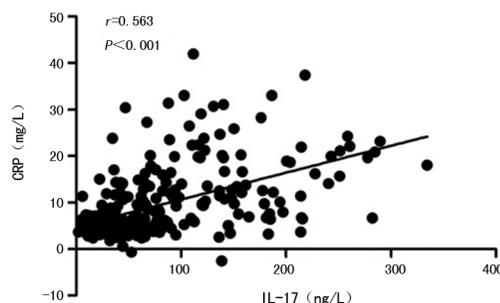


图 2 HBV 感染患者 IL-17 与 CRP 的相关分析

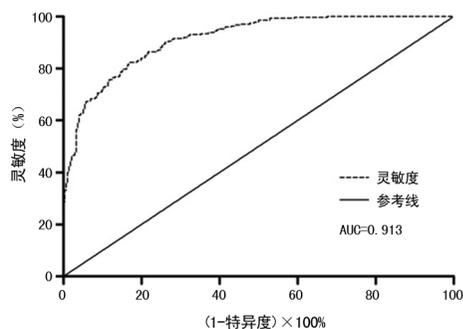


图 3 AFU 诊断 HBV 感染的 ROC 曲线

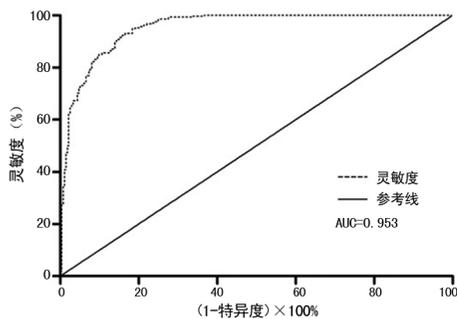


图 4 IL-17 诊断 HBV 感染的 ROC 曲线

3 讨论

HBV 感染呈世界性流行,据估算我国的 HBV 感染者约为 9 300 万例,其中慢性乙型病毒性肝炎患者约 2 000 万例^[4]。HBV 感染机体后可有多种临床状态,目前临床上常用的是按照病情进展简单区分为慢性乙型肝炎期、肝硬化代偿期、肝硬化失代偿期、肝癌期,还有根据患者病理、免疫、病毒学的分类方法。不同病情进展程度的 HBV 感染者的治疗方法完全不同。于是,本研究试图寻找能够区分不同病程 HBV 感染患者的血清学指标。

AFU 是除丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)等常用肝功能指标外,新近被人所熟知的一种溶酶体酸性水解酶。肝炎患者 AFU 活性升高可能与正常肝细胞的变性坏死,使清除糖苷酶的功能下降相关。已有研究表明,肝炎、肝硬化、肝癌患者的血清 AFU 活性可升高,且肝炎患者经抗肝炎治疗后,血清 AFU 活性下降^[5]。本研究结果显示,慢性乙型肝炎组、代偿期肝硬化组、失代偿期肝硬化组 AFU 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且随肝炎病情加重,AFU 逐渐升高,与之前文献报道相符^[5-6]。在一些肝癌研究中,也证实随着肝癌病情的进展程度加重,AFU 也升高,AFU 甚至可能发现一些 AFP 不能发现的肝癌,是一项良好的肿瘤标志物^[7]。

IL-17 是由 Th17 细胞产生的一种促炎症细胞因子,其可调控粒细胞的生成,阻断细胞外病原体的入侵,诱导 IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)及趋化因子和基质金属蛋白酶的表达,引起组织细胞浸润和破坏,且与自身免疫性疾病关系密切^[8]。在 HBV 感染过程中,IL-17 能促进肝脏炎症反应,其过强的免疫进程可能导致肝功能衰竭。也有研究表明,乙型肝炎肝硬化患者肝内 Th17 细胞增加^[9]。YE 等^[10]研究发现,IL-17 表达随着肝纤维化分级上升而增多。另有研究表明,IL-17 在慢性乙型病毒性肝炎患者接受抗肝炎治疗后明显下降^[11]。本研究发现,慢性乙型肝炎组、代偿期肝硬化组、失代偿期肝硬化组 IL-17 均比对照组高,且随肝炎病情加重而升高,与此前研究相符^[12]。提示 IL-17 可能参与了乙型肝炎肝硬化的慢性炎症和肝纤维化进程,是反映病情进

展的良好指标。

CRP 是一种急性炎症反应蛋白,被广泛应用于机体炎性和感染性疾病的监测中。健康机体 CRP 水平极低,而机体存在感染、炎症,或发生自身免疫疾病时 CRP 升高,且随病情加重而逐渐升高,是反映炎症程度的较好指标。在既往的研究中发现,HBV 感染可导致 CRP 的升高^[12-13]。MA 等^[14]认为 CRP 的升高与肝炎病毒复制、肝坏死程度、纤维化进程有关。本研究中,同样证实 HBV 感染患者 CRP 较健康对照者高,且随着肝炎疾病的进展,CRP 逐步升高,也证明 CRP 是较好的炎症指标。在相关分析中发现,AFU 水平与 CRP 水平呈低度相关,IL-17 水平与 CRP 水平呈中度相关。因此,可以认为 AFU、IL-17 在一定程度上反映了 HBV 感染患者的炎症反应进展,但其具体关系如何则需进一步研究探讨。

综上所述,乙型病毒性肝炎患者血清 AFU、IL-17、CRP 随病情加重而升高。

参考文献

- [1] 刘晓梦,赵彩彦. 2017 年感染性疾病临床进展[J]. 临床荟萃, 2018, 33(1): 60-65.
- [2] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 中华肝病杂志, 2015, 23(12): 888-905.
- [4] LU F M, ZHUANG H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(1): 3-4.
- [5] 蔡木发, 高凤, 符小芳, 等. 肝脏疾病血清 AFU 与 ALT、AST、GGT 相关性分析[J]. 吉林医学, 2015, 36(15): 3244-3245.
- [6] 谢伟. 11 种生化指标在肝脏疾病诊断中的应用[J]. 吉林医学, 2012, 33(18): 3960-3961.
- [7] ZHANG S Y, LIN B D, LI B R. Evaluation of the diagnostic value of alpha-L-fucosidase, alpha-fetoprotein and thymidine kinase 1 with ROC and logistic regression for hepatocellular carcinoma[J]. FEBS Open Bio, 2015, 26(5): 240-244.
- [8] 宋胜斌, 魏峰, 周俊英. Th17 细胞与肝脏疾病[J]. 河北医药, 2010, 32(15): 2096-2099.
- [9] SUN H Q, ZHANG J Y, ZHANG H, et al. Increased Th17 cells contribute to disease progression in patients with HBV-associated liver cirrhosis[J]. J Viral Hepat, 2012, 19(6): 396-403.
- [10] YE Y, XIE X, YU J, et al. Involvement of Th17 and Th1 effector responses in patients with Hepatitis B[J]. J Clin Immunol, 2010, 30(4): 546-555.
- [11] YU X H, ZHANG J C, LI X Y, et al. Changes to the migratory inhibitory factor, IL-17, and IL-10(下转第 2802 页)

的血流动力学波动,减少并发症的发生^[11]。本研究也发现喉罩全身麻醉下行 EVLT 的患者苏醒期无明显的呛咳及由其引发的剧烈血流动力学波动。苏醒期血压与基础血压相比,未见明显升高,反而有所降低,说明喉罩全身麻醉患者苏醒期血流动力学平稳,这也与以往研究结论相似^[12]。苏醒平稳的原因可能是喉罩不对声门及气管产生不良刺激,也可能是手术时间比较短,平均每台手术用时 51 min,同时芬太尼的用量较大,平均为 0.25 mg,苏醒期镇痛仍充分,导致苏醒期血压平稳,甚至低于术前基础值。

喉罩全身麻醉对 EVLT 的患者血流动力学的影响表现为心率减慢。本研究发现苏醒期心率较基础心率明显下降,未见相似的研究结果,因此,其潜在原因及机制有待进一步的探索。本研究结果显示,术前有心血管病史患者的心率较无心血管病史患者略慢,但差异无统计学意义($P > 0.05$),说明苏醒期窦性心动过缓的发生可能与术前有无心血管病史无关,但仍需进一步的研究证实。导致上述这一现象的可能原因包括以下几方面:(1)老年患者本身迷走神经张力上升而交感神经张力下降,导致心率减慢,但本研究也发现按年龄分组,65 岁及以上组患者心率与 65 岁以下组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),年龄对苏醒期心率的影响尚需进一步深入研究。(2)麻醉因素,一方面喉罩全身麻醉的刺激小,另一方面由于手术时间短,镇痛药等未完全被代谢清除,从而导致心率减慢。(3)手术因素是否对心率有一定的影响尚不清楚,相同的麻醉方式和不同的手术时间情况下患者苏醒期心率变化对比可能提供相关证据,这有待进一步的临床研究。

本研究也发现喉罩麻醉患者苏醒期有喉罩移位的风险,喉罩移位可导致咽喉部密闭不良、漏气,导致低氧,也可能导致口腔及咽分泌物误吸入肺,引发吸入性肺炎。虽然本研究中未出现缺氧及误吸,但仍需引起重视,及时发现后调整位置或早期拔管辅助通气避免低氧血症的发生。

综上所述,喉罩全身麻醉大隐静脉 EVLT 患者苏醒期血流动力学稳定,但有发生窦性心动过缓和喉罩

移位引起缺氧及误吸的风险,窦性心动过缓的原因尚需进一步研究。

参考文献

- [1] 杨虎,闫慈,王波,等. SLIPA 喉罩麻醉在老年患者前列腺电切术的临床应用[J]. 新疆医学,2017,47(8):845-848.
- [2] 王朝. 高位硬膜外阻滞导致偏瘫 1 例原因探讨及经验教训[J]. 中华麻醉学杂志,2015,23(16):186-187.
- [3] MAUERMANN W J, SHILLING A M, ZUO Z Y. A comparison of neuraxial block versus general anesthesia for elective total hip replacement: a meta-analysis[J]. Anesth Analg, 2006,103(4):1018-1025.
- [4] 王少林. 喉罩通气对全身麻醉下纤维支气管镜检查老年患者血流动力学的影响[J]. 现代医院,2015,15(9):22-24.
- [5] 李磊,陈世彪,夏海梅,等. 喉罩插管全身麻醉用于宫腔镜手术加速患者康复的临床研究[J]. 南昌大学学报(医学版),2017,57(4):50-53.
- [6] KEHLET H, SLIM K. The future of fast-track surgery [J]. Br J Surg,2012,99(8):1025-1026.
- [7] CANESSON M, KAIN Z. Enhanced recovery after surgery versus perioperative surgical home: is it all in the name? [J]. Anesth Analg,2014,118(5):901-902.
- [8] FELDMAN L, LEE L, FIORE J, et al. What outcomes are important in the assessment of enhanced recovery after surgery (ERAS) pathways? [J]. Can J Anaesth,2015,62(2):120-130.
- [9] 庄心良,曾因明,陈伯銮. 现代麻醉学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2003:882-893.
- [10] 于君. 35 例全身麻醉乳腺癌根治术患者的喉罩和气管插管麻醉患者血液动力学及应激状况分析[J]. 当代医学,2017,23(17):51-53.
- [11] 王占天,王忱. 喉罩通气过渡在胸科手术麻醉苏醒拔管期的应用[J]. 海南医学,2016,27(20):3395-3398.
- [12] 车志新,廖荣宗,何丽兴,等. 喉罩全身麻醉对老年髋关节置换术患者围术期血流动力学及认知功能的影响[J]. 现代医院,2017,17(4):594-596.

(收稿日期:2019-02-15 修回日期:2019-05-28)

(上接第 2799 页)

levels in serum from chronic hepatitis B patients and clinical significance following Baraclude® treatment[J]. Genet Mol Res,2015,14(2):3362-3369.

- [12] 邓茂林,柯贵宝,胡小丽,等. 乙型肝炎肝硬化患者血清 IL-17 IL-23 CRP 三者关系的探讨[J]. 安徽医学,2015,36(1):34-36.
- [13] 雷开良. 慢性肝炎患者血清中降钙素原、C-反应蛋白和

IL-10 的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(8):914-916.

- [14] MA L N, LIU X Y, LUO X, et al. Serum high-sensitivity C-reactive protein are associated with HBV replication, liver damage and fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepato-Gastroenterol,2015,62(138):368-372.

(收稿日期:2019-02-16 修回日期:2019-05-02)