

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.06.019

Mac-2BP 联合 FUC-HPT 对慢性肝炎患者病情严重程度的诊断价值

王 迪,龙世群

重庆市万州区妇幼保健院百安分院,重庆 404100

摘 要:**目的** 探讨联合应用血清 Mac-2 结合蛋白(Mac-2BP)与岩藻糖基化触珠蛋白(FUC-HPT)对慢性肝炎患者病情严重程度的诊断价值。**方法** 选择该院 2016 年 8 月至 2018 年 8 月收治的 143 例慢性肝炎患者为研究对象,患者接受肝组织病理活检判断肝纤维化程度,检测患者血清 Mac-2BP 和 FUC-HPT 水平。分析所有患者肝组织病理活检结果,比较不同肝纤维化程度患者血清 Mac-2BP 和 FUC-HPT 水平,分析两种蛋白与肝纤维化程度的相关性,计算两种蛋白诊断肝纤维化程度的截断值,比较两种蛋白单用以及联合应用对慢性肝炎病情严重程度的诊断价值。**结果** 患者血清 Mac-2BP 和 FUC-HPT 水平随着肝纤维化程度加重而上升,且上述两种蛋白在不同肝纤维化程度患者血清中的水平差异均有统计学意义($P<0.05$);Spearman 相关分析结果显示,Mac-2BP、FUC-HPT 与肝纤维化程度均为正相关关系($r=0.614,0.442,P<0.05$);对肝纤维化 $\geq S2$ 、 $\geq S3$ 与 $S4$ 级进行诊断时,两种蛋白联合应用的灵敏度和特异度优于单项检测结果。**结论** Mac-2BP 和 FUC-HPT 可用于慢性肝炎病情严重程度的预测,二者联合应用诊断效率更高,其诊断灵敏度与特异度均优于单项指标结果。

关键词:Mac-2 结合蛋白; 岩藻糖基化触珠蛋白; 慢性肝炎; 肝纤维化程度; 预测价值

中图法分类号:R512.6;R575.2 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2020)06-0784-04

Diagnostic value of Mac-2BP combined with FUC-HPT for severity in patients with chronic hepatitis

WANG Di ,LONG Shiqun

Bai'an Branch Hospital ,Wanzhou District Maternal and Child Health Care Hospital ,
Chongqing 404100 ,China

Abstract:**Objective** To investigate the diagnostic value of combined use of serum Mac-2 binding protein (Mac-2BP) and fucosylated haptoglobin (FUC-HPT) level for the severity in the patients with chronic hepatitis. **Methods** A total of 143 patients with chronic hepatitis treated in the hospital from August 2016 to August 2018 were selected as the study subjects. All cases received the liver tissue pathological biopsy for judging the degree of liver fibrosis. The levels of serum Mac-2BP and FUC-HPT were detected. The liver tissue pathological biopsy results of all cases were analyzed. The levels of serum Mac-2BP and FUC-HPT were compared among the patients with different degrees of liver fibrosis. The correlation between the two kinds of proteins and the degree of liver fibrosis was analyzed. The cut-off values of the two kinds of proteins for diagnosing the degree of liver fibrosis were calculated. The diagnostic values for the severity of chronic hepatitis were compared between the single use of these two proteins and their combined use. **Results** The levels of serum Mac-2BP and FUC-HPT were increased with the aggravation of the liver fibrosis severity, moreover the levels of these two kinds of proteins had statistical difference among the patients with different liver fibrosis degrees ($P<0.05$). The Spearman correlation analysis results showed that Mac-2BP and FUC-HPT were positively correlated with liver fibrosis ($r=0.614,0.442,P<0.05$). In diagnosing hepatic fibrosis level $\geq S2, \geq S3$ and $S4$, the sensitivity and specificity of the combined use of the two kinds of proteins were better than those of single use. **Conclusion** Mac-2BP and FUC-HPT can be used to predict the severity of chronic hepatitis, and the diagnostic efficiency of the both combination use is higher. Its sensitivity and specificity are better than those of single indicator.

Key words:Mac-2 binding protein; fucosylated haptoglobin; chronic hepatitis; degree of liver fibrosis; predictive value

肝纤维化为慢性肝炎患者病情进展为肝癌的重要危险因素,对肝纤维化程度的准确评价有利于判断

患者病情以及制订治疗方案,同时对于缓解患者病情以及改善预后也具有积极意义^[1]。临床上一般使用肝组织病理活检进行病情严重程度判断以及肝纤维化程度评定,但此种检查方式为侵入式检查,会对患者身体造成损伤,影响患者的检查配合度且检查时一般需要住院。因此,需要寻找一种简单、有效、微创的方法进行肝纤维化程度评价^[2]。临床上用于肝纤维化无创检查的方法一般为血清指标检测以及影像学检查。有研究显示,Mac-2 结合蛋白(Mac-2BP)在预测慢性肝炎患者肝纤维化程度的临床应用价值较高,但其特异性尚需要进一步改善^[3]。岩藻糖基化触珠蛋白(FUC-HPT)为触珠蛋白上特定蛋白经岩藻糖基化修饰,用于肝脏疾病的诊断效能尚需改进^[4]。临床上联合应用 Mac-2BP 和 FUC-HPT 两种蛋白进行慢性肝炎患者肝纤维化程度预测的研究较少见报道。本研究选取本院收治的慢性肝炎患者,使用 Mac-2BP 结合 FUC-HPT 预测病情严重程度,以明确其应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2016 年 8 月至 2018 年 8 月收治的 143 例慢性肝炎患者为研究对象。纳入标准:(1)符合慢性肝炎诊断标准^[5-6];(2)主要为乙型肝炎和丙型肝炎;(3)患者意识清楚,可以自行配合相关检查;(4)患者对本研究知情同意;(5)本研究由本院医学伦理委员会批准。排除标准:(1)由脂肪肝、酒精性肝病、免疫缺陷性肝病、其他病毒性肝病等原因导致的肝功能异常;(2)并发糖尿病、免疫缺陷病或者甲状腺功能亢进等疾病;(3)重要器官功能障碍;(4)检查前已接受相关治疗;(5)意识不清,不能配合各种检查。所有患者中男 68 例,女 75 例;年龄 19~69 岁,平均(46.33±2.57)岁;体质量指数 19.3~26.5 kg/m²,平均(23.34±1.29)kg/m²;慢性乙型肝炎 83 例,慢性丙型肝炎 60 例。

1.2 方法

1.2.1 肝组织病理活检 患者在超声引导下进行穿刺获得肝组织,随后使用甲醛进行固定,使用石蜡对肝组织予以包埋,包埋完成后切片,由 3 名病理医生对苏木精染色后的切片进行互不干扰阅片。肝纤维化分期以及炎性反应分级依据《病毒性肝炎防治方案》(2001)中的标准进行判定^[7]。

1.2.2 血清 Mac-2BP 和 FUC-HPT 水平检测 抽取患者晨起空腹静脉血离心后保留上清液,血清中 Mac-2BP 和 FUC-HPT 水平检测使用酶联免疫吸附法,由专人依据 Mac-2BP(日本神户 Sysmex 公司;批号:79370)和 FUC-HPT(英国 Abcam 公司;批号:ab13429)试剂盒操作步骤进行检测。

1.3 观察指标 分析所有患者肝组织病理活检结

果,比较不同肝纤维化程度患者血清 Mac-2BP 和 FUC-HPT 水平,分析两种蛋白检测结果与肝纤维化程度的相关性,计算两种蛋白诊断肝纤维化程度的截断值,比较两种蛋白单用以及联合应用判断病情严重程度的价值。

1.4 统计学处理 本研究中数据处理使用 SPSS 20.0 软件包,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 *F* 检验,相关性分析应用 Spearman 相关,使用受试者工作特征(ROC)曲线分析 Mac-2BP 和 FUC-HPT 单用及联合应用对肝纤维化程度的诊断价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者肝组织病理活检结果分析 143 例患者均成功进行肝组织穿刺后病理活检,所有经穿刺获得的肝组织均达到病理活检标准。活检结果显示,纤维化 S0、S1、S2、S3 和 S4 级患者分别为 25、54、42、19、3 例。

2.2 不同肝纤维化程度患者血清 Mac-2BP 和 FUC-HPT 水平比较 患者血清 Mac-2BP 和 FUC-HPT 水平随着肝纤维化程度加重而上升,且上述两种蛋白在不同肝纤维化程度患者血清中的水平比较,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

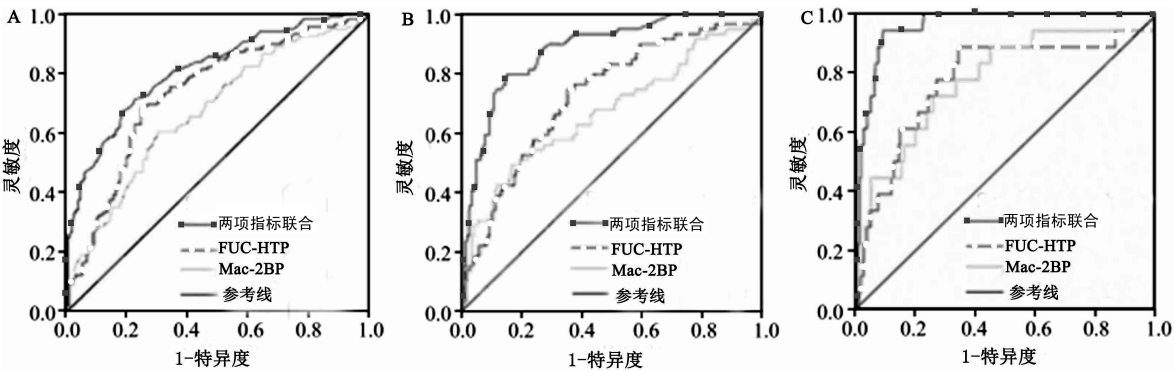
表 1 不同肝纤维化程度患者血清 Mac-2BP 和 FUC-HPT 水平比较($\bar{x} \pm s$)

肝纤维化程度(级)	<i>n</i>	Mac-2BP(ng/mL)	FUC-HPT(U/mL)
S0	25	965.65±125.34	325.11±69.47
S1	54	1 263.33±369.71 ^a	431.39±89.53 ^a
S2	42	2 251.80±542.34 ^{ab}	586.44±124.78 ^{ab}
S3	19	2 679.27±654.41 ^{abc}	1 017.83±262.35 ^{abc}
S4	3	4 025.46±735.86 ^{abcd}	1 769.92±333.50 ^{abcd}

注:与 S0 级比较,^a*P* < 0.05;与 S1 级比较,^b*P* < 0.05;与 S2 级比较,^c*P* < 0.05;与 S3 级比较,^d*P* < 0.05。

2.3 两种蛋白水平与肝纤维化程度的相关性分析 Spearman 相关结果显示,Mac-2BP、FUC-HPT 水平与肝纤维化程度均为正相关关系(*r* = 0.614、0.442, *P* < 0.05)。

2.4 两种蛋白诊断肝纤维化程度的截断值与诊断价值分析 Mac-2BP、FUC-HPT 诊断肝纤维化程度 ≥ S2 级的截断值分别为 1 295 ng/mL、359 U/mL,联合诊断的灵敏度和特异度为 78.57%和 75.81%;≥ S3 级的截断值分别为 2 157 ng/mL、396 U/mL,联合诊断的灵敏度和特异度为 79.37%和 77.69%;S4 级的截断值分别为 2 482 ng/mL、493 U/mL,联合诊断的灵敏度和特异度为 89.55%和 82.38%。诊断肝纤维化程度时,两种蛋白联合应用的灵敏度和特异度优于单一检测结果,见图 1 和表 2。



注:A 为肝纤维化程度≥S2 级;B 为肝纤维化程度≥S3 级;C 为肝纤维化程度 S4 级。

图 1 两种蛋白单用及联合应用诊断肝纤维化程度的 ROC 曲线

表 2 两种蛋白单用及联合应用对肝纤维化程度的诊断价值比较

肝纤维化程度(级)	n	诊断方式	曲线下面积	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
≥S2	64	Mac-2BP	0.763	74.26	63.21	66.35	72.43
		FUC-HPT	0.634	58.42	71.39	69.71	62.53
		两种蛋白联合应用	0.795	78.57	75.81	70.53	78.94
≥S3	22	Mac-2BP	0.721	62.77	69.84	67.69	65.45
		FUC-HPT	0.769	62.53	72.54	41.33	87.69
		两种蛋白联合应用	0.832	79.37	77.69	75.52	92.34
S4	3	Mac-2BP	0.785	68.43	74.42	14.49	95.36
		FUC-HPT	0.847	74.52	76.63	12.41	97.33
		两种蛋白联合应用	0.927	89.55	82.38	20.65	99.74

3 讨 论

肝纤维化为患者肝脏内部因为细胞外基质含量过高所致慢性炎症发生的过程,其最终结果为肝脏出现硬化病变^[8]。慢性乙型肝炎和丙型肝炎患者肝脏进一步纤维化会致使患者病情进展为肝硬化甚至肝癌。正确评价慢性肝炎患者肝纤维化程度有利于患者肝脏疾病的控制与治疗。研究显示,常规肝纤维化血清指标如层粘连蛋白、丙氨酸氨基转移酶以及透明质酸不能对肝纤维化程度进行精确分期,特异性不佳,需要开发新型纤维化血清指标^[9]。

Mac-2BP 为分布于血浆、细胞质以及组织液中的糖蛋白物质,主要由多种含有 7 个 N 糖基的单体组成,N 糖基单体在血清中能够互相聚集形成大分子 N 聚糖多聚物^[10]。血清中纤连蛋白、整联蛋白等可与这些 N 聚糖结合成为细胞与基质、细胞之间连接的桥梁。已有研究显示,Mac-2BP 在各种传染性疾病、肿瘤以及炎症类疾病患者体内水平上升^[11]。本研究中,随着肝纤维化程度加重,患者血清中 Mac-2BP 水平上升,且不同肝纤维化程度其水平差异有统计学意义($P<0.05$),与上述研究结果一致。蛋白被岩藻糖基化修饰后可以对糖蛋白链与蛋白质之间的作用进行调节,正常生理状态下岩藻糖基化蛋白水平较低,但其在患者病情加重时会增加^[12]。岩藻糖基化甲胎蛋

白可用于诊断肝癌,可见岩藻糖基化蛋白水平发生变化对于疾病诊断意义重大。触珠蛋白又被称为结合珠蛋白,为主要在肝脏合成、分泌以及降解的急性反应蛋白,各种炎症、创伤以及肿瘤均会使其水平上调。ASAZAWA 等^[13]研究认为,大部分肝癌患者在疾病进展期间 FUC-HPT 水平上升,提示 FUC-HPT 可作为预测肝脏疾病进展和肝癌发生的一种新型、有潜在价值的生物标志物。本研究中患者血清 FUC-HPT 水平随着肝纤维化程度加重而上升,且不同肝纤维化程度患者比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究显示,FUC-HPT 可以调节正常极性肝细胞中糖蛋白的分泌,当细胞极性崩溃时,由于细胞内极化传递受到破坏,细胞无法维持正常的功能,导致血清中 FUC-HPT 水平升高,这种升高与肝细胞极性崩溃有关,即与纤维化程度呈正相关^[14]。本研究中相关性分析结果同样显示,FUC-HPT 与肝纤维化程度呈正相关关系。

本研究结果证实,Mac-2BP 与 FUC-HPT 水平与患者肝纤维化程度存在相关性,但是二者在肝纤维化程度方面的诊断价值仍需进一步探讨。有研究显示,Mac-2BP 可能与肝纤维化程度有关,在肝脏发生炎症时激活免疫反应,使肝细胞 Mac-2BP 分泌增多,促进纤维化以及细胞黏附。肝炎患者在后期容易出现肝

细胞极性崩溃,血清 FUC-HPT 水平升高可能反映了患者肝硬化程度^[15]。本研究中 ROC 曲线分析结果显示,诊断肝纤维化程度时单用 Mac-2BP 早期(S2 级)灵敏度较高,单用 FUC-HPT 晚期(S3 和 S4 级)特异度较高,而 Mac-2BP 与 FUC-HPT 联合应用于诊断肝纤维化程度时其灵敏度和特异度均优于单项检测结果,提示 Mac-2BP 与 FUC-HPT 联合诊断肝纤维化程度的效能较高,可以作为慢性肝炎病情严重程度诊断与预测指标。

综上所述,对慢性肝炎患者进行病情严重程度诊断时,联合应用 Mac-2BP 和 FUC-HPT 的价值优于单项指标检测,可作为判断慢性肝炎患者病情严重程度的新型预测指标。

参考文献

[1] FUJIWARA N, FRIEDMAN S L, GOOSSENS N, et al. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine[J]. J Hepatol, 2018, 68(3): 526-549.

[2] 张旭,王煜,马娟,等. 5 种无创诊断技术单独及联合应用对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(10): 1888-1893.

[3] 杨以良,崔园园,胡月,等. Mac-2 结合蛋白糖基化异构体在慢性肝病诊断中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(12): 2395-2398.

[4] UEDA M, KAMADA Y, TAKAMATSU S, et al. Specific increase in serum core-fucosylated haptoglobin in patients with chronic pancreatitis[J]. Pancreatology, 2016, 16(2): 238-243.

[5] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960.

(上接第 783 页)

参考文献

[1] NAHMIAS A J, JOSEY W E, NAIB Z M, et al. Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection[J]. J Obstet Gynecol, 1971, 110(6): 825-837.

[2] 彭文伟. 传染病学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 82-84.

[3] WILLIAMS L, ZAPATA L B, D'ANGELO D V, et al. Associations between preconception counseling and maternal behaviors before and during pregnancy[J]. Matern Child Health J, 2012, 16(9): 1854-1861.

[4] 全军计划生育优生优育专业委员会. 妊娠期 TORCH 筛查指南[J/CD]. 发育医学电子杂志, 2013, 26(4): 236-256.

[5] 吴敏芳,董明治. 曲靖地区 TORCH 感染情况分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(5): 601-603.

[6] 中华医学会肝病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 29(5): 590-607.

[7] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华内科杂志, 2001, 19(1): 56-62.

[8] 施凤,王农荣. 促纤维化因子在肝纤维化发生中的作用研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(4): 505-508.

[9] MAK K M, MEI R. Basement membrane type IV collagen and laminin: an overview of their biology and value as fibrosis biomarkers of liver disease[J]. Anat Rec (Hoboken), 2017, 300(8): 1371-1390.

[10] 赵康,刘黎明,张建军. 血清 WFA⁺-M2BP 对肝纤维化和肝硬化诊断价值的 meta 分析[J/CD]. 东南大学学报(医学版), 2017, 36(1): 34-39.

[11] 傅春燕,蒋虹,薛婧,等. 90K/Mac-2BP 基因沉默增强 HIV-1 感染的单核巨噬细胞凋亡[J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(5): 10-14.

[12] 王晓龙,王秀然,卢天成. 蛋白质糖基化修饰的研究进展[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(10): 4380-4384.

[13] ASAZAWA H, KAMADA Y, TAKEDA Y, et al. Serum fucosylated haptoglobin in chronic liver diseases as a potential biomarker of hepatocellular carcinoma development[J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(1): 95-102.

[14] NAKAGAWA T, UOZUMI N, NAKANO M, et al. Fucosylation of N-glycans regulates the secretion of hepatic glycoproteins into bile ducts[J]. J Biol Chem, 2006, 281(40): 29797-29806.

[15] TAWARA S, TATSUMI T, IIO S, et al. Evaluation of fucosylated haptoglobin and Mac-2 binding protein as serum biomarkers to estimate liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e615186.

(收稿日期: 2019-06-05 修回日期: 2019-10-12)

[6] 陈文彬,王友赤. 诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 454-455.

[7] 杜进林,张文静. 三级综合性医院后勤管理人员工作满意度调查表研制及考评[J]. 中国卫生统计, 2014, 31(3): 425-427.

[8] 莫云钧,张丽军. 深圳市罗湖区育龄男女优生十项(TORCH)筛查结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(4): 472-474.

[9] PRINCE H E, LAPÈ-NIXON M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy[J]. Clin Vaccine Immunol, 2014, 21(10): 1377-1384.

[10] 章锦曼,阮强. TORCH 感染筛查、诊断与干预原则和 workflow 专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(6): 535-540.

(收稿日期: 2019-04-10 修回日期: 2019-08-02)