

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.07.014

壳多糖酶 3 样蛋白 1 在肝纤维化分期中的诊断价值*

莫慧玲,卓传尚,吕旭江,郑丽萍,柳丽娟[△]

福建医科大学孟超肝胆医院检验科,福建福州 350025

摘要:目的 探讨壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)在肝纤维化分期中的诊断价值。方法 选择 2016 年 1 月至 2018 年 7 月在该院就诊的 400 例慢性肝病患者的 60 例健康对照者为研究对象。检测所有研究对象 CHI3L1、透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原 N 端肽(PⅢNP)和Ⅳ型胶原(CⅣ)水平,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 CHI3L1、HA、LN、PⅢNP、CⅣ对肝纤维化分期的诊断价值。结果 慢性肝病患者的血清 CHI3L1 水平随着肝纤维化分期的增加而升高($H=165.543, P<0.001$)。CHI3L1 诊断有肝纤维化和无肝纤维化的曲线下面积(AUC)为 0.830,阈值为 81.6 ng/mL,灵敏度为 59.30%,特异度为 95.45%。CHI3L1 诊断显著肝纤维化的 AUC 为 0.847,高于 HA(0.703)、LN(0.639)、PⅢNP(0.743)、CⅣ(0.774),差异有统计学意义($P<0.05$)。CHI3L1 单独检测诊断显著肝纤维化的阈值为 85.1 ng/mL,灵敏度和特异度分别为 72.96%和 84.07%。CHI3L1 单独检测诊断重度肝纤维化的阈值为 94.6 ng/mL,灵敏度和特异度分别为 75.86%和 79.62%,AUC 为 0.845(95%CI:0.806~0.878),高于 HA(0.677)、LN(0.662)、PⅢNP(0.767)和 CⅣ(0.789),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 血清 CHI3L1 是辅助诊断慢性肝病患者肝脏纤维化程度的良好指标,具有较好的临床应用价值。

关键词:肝纤维化; 壳多糖酶 3 样蛋白 1; 透明质酸; 层粘连蛋白; Ⅲ型前胶原 N 端肽; Ⅳ型胶原
中图分类号:R446.62 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2020)07-0914-05

Clinical values of chitinase 3 like protein 1 in the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic liver diseases*

MO Huiling, ZHUO Chuanshang, LYU Xujiang, ZHENG Liping, LIU Lijuan[△]
Department of Clinical Laboratory, Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian
Medical University, Fuzhou, Fujian 350025, China

Abstract: Objective To explore the clinical values of chitinase 3 like protein 1 (CHI3L1) in the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic liver diseases. **Methods** A total of 400 chronic patients with chronic liver diseases and 60 healthy controls were enrolled from January 2016 to July 2018 at Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University. The levels of CHI3L1, hyaluronic acid (HA), laminin (LN), N-terminal propeptide of collagen Ⅲ (PⅢNP) and collagen type Ⅳ (CⅣ) were detected. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of CHI3L1, HA, LN, PⅢNP and CⅣ in diagnosing liver fibrosis. **Results** The serum levels of CHI3L1 in patients with chronic liver diseases increased with the their degrees of liver fibrosis ($H=165.543, P<0.001$). Area under curve (AUC) of CHI3L1 in diagnosing patients with liver fibrosis or not was 0.830, and the cutoff value was 81.6 ng/mL, the sensitivity and specificity were 59.30% and 95.45% respectively. Cutoff point of single detection of CHI3L1 in diagnosing significant hepatic fibrosis was 85.1 ng/mL, sensitivity and specificity were 72.96% and 84.07% respectively with an AUC of 0.847, which was significantly higher than that of HA (0.703), LN(0.639), PⅢNP (0.743) and CⅣ (0.774), differences were statistically significant ($P<0.05$). Cutoff point of single detection of CHI3L1 in diagnosing severe hepatic fibrosis was 94.6 ng/mL, sensitivity and specificity were 75.86% and 79.62% respectively. And AUC was 0.845 (95% CI: 0.806—0.878), which was significantly higher than that of HA (0.677), LN (0.662), PⅢNP (0.767) and of CⅣ (0.789), differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Serum CHI3L1 could aid the diagnosis of liver fibrosis in chronic liver diseases and have good clinical utilities.

Key words: liver fibrosis; chitinase 3 like protein 1; hyaluronic acid; laminin; N-terminal propep-

* 基金项目:福建省福州市卫生和计划生育委员会科技计划项目(2016-S-wt9);福建省临床重点专科建设项目(闽卫医政函[2018]145号)。

作者简介:莫慧玲,女,技师,主要从事肝脏疾病实验诊断方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: ljliu@126.com。

tide of collagen III; collagen type IV

肝纤维化是肝脏对病毒、酒精及其他各种原因引起的慢性炎症刺激所做出的损伤修复反应,是细胞外基质过度沉积、组织重塑与变形的病理过程,是慢性肝炎—肝硬化—肝癌演变的病理基础^[1]。由于早期肝纤维化具有可逆性,因此,肝纤维化的早期诊断和及时干预治疗对于预防肝硬化与肝癌具有重要的意义。

目前临床上主要通过肝组织活检、影像学 and 血清学标志物的检测对肝纤维化进行诊断。虽然肝组织活检仍是肝纤维化诊断的“金标准”^[2],但肝组织活检存在较高的抽样误差、费用昂贵和侵入性检查等缺点,不适用于肝纤维化进程的动态观测^[3]。影像学方法主要基于超声波弹性成像的技术测定肝脏硬度,如 FibroScan,其结果与操作者的经验有关,主观性较强,并且对于腹水或肥胖患者假阴性率高。血清学标志物的检测包括传统的肝纤维化 4 项[透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原 N 端肽(PⅢNP)、层粘连蛋白(LN)及Ⅳ型胶原(CⅣ)]和无创诊断模型,前者临床意义一直存在争议,后者主要针对特定人群。因此有必要探讨有利于肝纤维化诊断和监测的新的血清学标志物。

有研究显示,肝脏富集表达的壳多糖酶 3 样蛋白 1 (CHI3L1)是一种潜在检测肝纤维化的标志物^[4-5]。2018 年,该指标作为诊断肝硬化、肝纤维化血清学指标被纳入《肝硬化肝性脑病诊疗指南》^[6]。然而,目前有关 CHI3L1 在慢性肝病患者肝纤维化分期诊断中应用的报道较少。因此,本研究通过分析 400 例肝纤维化患者血清 CHI3L1 和肝纤维化 4 项指标的表达水平,旨在探讨 CHI3L1 在慢性肝病患者肝纤维化分期诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2016 年 1 月至 2018 年 7 月收治的 400 例慢性肝病患者为研究对象。纳入标准:行肝穿刺活组织检查,有明确的肝纤维化分期。肝纤维化分期标准依据改良 Scheuer 评分系统:S0 期为无肝纤维化,S1 期为仅门静脉周围纤维化,S2 期为在 S1 期基础上有隔膜形成,S3 期为广泛隔膜形成,S4 期为早期肝硬化。肝纤维化、显著肝纤维化和重度肝纤维化的定义标准分别为 Scheuer 分期 S1~S4 期、S2~S4 期和 S3~S4 期。排除药物性肝炎、淤胆型肝炎、肝癌等患者。400 例患者中,S0 期 28 例(S0 期组),S1 期 138 例(S1 期组),S2 期 89 例(S2 期组),S3 期 78 例(S3 期组),S4 期 67 例(S4 期组)。另选择 60 例无肝炎病史,血生化全套、血常规、甲胎蛋白(AFP)等检测及肝脏彩超影像学检查未发现异常的本院职工作为健康对照组。各组一般资料比较见表 1。

1.2 方法 抽取所有研究对象清晨空腹静脉血,放

入真空干燥采血管中,3 000 r/min 离心 5 min,分离血清后进行检测。

表 1 各组一般资料比较

| 组别 | n | 男/女(n/n) | 年龄[岁,M(P ₂₅ ,P ₇₅)] |
|------------|-----|----------|--|
| 健康对照组 | 60 | 19/41 | 35.0(28.0,43.0) |
| S0 期组 | 28 | 13/15 | 44.5(36.5,52.0) |
| S1 期组 | 138 | 77/61 | 38.5(29.8,47.0) |
| S2 期组 | 89 | 55/34 | 42.5(33.0,51.0) |
| S3 期组 | 78 | 46/32 | 42.5(34.0,55.8) |
| S4 期组 | 67 | 47/20 | 42.5(34.3,54.0) |
| χ^2/H | | 22.382 | 11.491 |
| P | | <0.001 | 0.042 |

1.2.1 CHI3L1 的检测 采用 CHI3L1 ELISA 试剂盒(杭州普望生物技术有限公司)进行检测,严格按试剂说明书作操检测血清 CHI3L1,采用安图 PHOMO 酶标仪测定光密度值。

1.2.2 肝纤维化 4 项检测 采用 Maglumi 2000 plus (深圳新产业)全自动化学发光分析仪及配套试剂检测血清 HA、LN、PⅢNP 和 CⅣ水平,严格按试剂和仪器操作说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行分析。非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距[M(P₂₅,P₇₅)]表示,多组间比较采用非参数秩和检验(Kruskall-Wallis H 检验),两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;应用 Medcalc 18.1.1 计算各标志物单独及联合检测的曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象血清 CHI3L1 和肝纤维化 4 项指标的表达水平比较 不同肝纤维化分期的患者血清 CHI3L1 水平随着肝纤维化程度的加重而升高(H=165.543,P<0.001),S3 期和 S4 期组患者比较,差异无统计学意义(P=0.243)。肝纤维化 4 项指标比较结果显示,S2 期组患者 HA、LN、PⅢNP、CⅣ水平高于 S1 期组,差异有统计学意义(P<0.05);S3 期组患者 PⅢNP、CⅣ水平高于 S2 期组,差异有统计学意义(P<0.05);S4 期组患者 PⅢNP、CⅣ水平高于 S3 期组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

2.2 CHI3L1 诊断肝纤维化的效能 CHI3L1 诊断有肝纤维化和无肝纤维化的 AUC 为 0.830,阈值为 81.6 ng/mL,灵敏度为 59.30%,特异度为 95.45%。

2.3 CHI3L1 和肝纤维化 4 项指标单独和联合检测诊断显著肝纤维化的效能分析 CHI3L1 诊断显著肝纤维化的 AUC 为 0.847,高于 HA(0.703)、LN(0.639)、PⅢNP(0.743)、CⅣ(0.774),差异有统计学

意义($P < 0.05$); CHI3L1 诊断显著肝纤维化的阈值为 85.1 ng/mL, 灵敏度和特异度分别为 72.96% 和 84.07%; CHI3L1 单独检测和与 HA、LN、PⅢNP、

CⅣ两两联合检测的 AUC 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合检测不能提高对显著肝纤维化的诊断效能, 见表 3。

表 2 各组研究对象血清 CHI3L1 和肝纤维化 4 项指标的表达水平比较[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]

| 组别 | n | CHI3L1 | HA | LN | PⅢNP | CⅣ |
|-------|-----|-------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 健康对照组 | 60 | 53.80(47.28, 67.57) | 58.56(51.46, 75.34) | 40.65(37.20, 43.67) | 16.03(13.47, 19.99) | 13.62(9.80, 16.59) |
| S0 期组 | 28 | 66.30(51.20, 77.73) | 64.42(55.93, 88.60) | 39.21(31.68, 43.59) | 22.56(13.62, 41.02) | 20.52(12.52, 38.46) |
| S1 期组 | 138 | 68.00(55.75, 85.60) | 60.90(48.45, 78.73) | 37.48(15.49, 43.64) | 20.10(15.58, 28.79) | 20.25(15.28, 26.15) |
| S2 期组 | 89 | 88.50(67.33, 139.85)* | 75.85(56.61, 111.28)* | 41.31(33.80, 45.82)* | 23.62(17.87, 40.96)* | 23.11(18.59, 40.17)* |
| S3 期组 | 78 | 122.50(96.00, 191.90)*# | 76.09(59.72, 139.68) | 42.96(35.79, 61.57) | 30.50(19.02, 63.90)# | 32.24(20.36, 61.61)# |
| S4 期组 | 67 | 139.70(89.30, 308.36)* | 117.68(61.88, 205.40) | 50.39(35.48, 78.49) | 47.37(29.80, 99.47)▲ | 42.60(27.56, 96.94)▲ |
| H | | 165.543 | 28.558 | 14.656 | 91.257 | 107.934 |
| P | | <0.001 | <0.001 | 0.012 | <0.001 | <0.001 |

注: 与 S1 期组比较, * $P < 0.05$; 与 S2 期组比较, # $P < 0.05$; 与 S3 期组比较, ▲ $P < 0.05$ 。

2.4 CHI3L1 和肝纤维化 4 项指标单独及联合检测诊断重度肝纤维化的效能分析 CHI3L1 单独检测诊断重度纤维化的阈值为 94.6 ng/mL, 灵敏度和特异度分别为 75.86% 和 79.62%; AUC 为 0.845(95% CI: 0.806~0.878), 高于 HA(0.677)、LN(0.662)、

PⅢNP(0.767) 和 CⅣ(0.789), 差异有统计学意义($P < 0.05$); CHI3L1 单独检测和与 HA、LN、PⅢNP、CⅣ两两联合检测的 AUC 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合检测未能显著提高对重度肝纤维化的诊断效能, 见表 4。

表 3 CHI3L1 和肝纤维化 4 项指标单独和联合检测诊断显著肝纤维化的效能分析

| 指标 | AUC | S. E. | 95%CI | P | 灵敏度(%) | 特异度(%) |
|-------------|-------|---------|-------------|--------|--------|--------|
| CHI3L1 | 0.847 | 0.018 8 | 0.809~0.880 | <0.001 | 72.96 | 84.07 |
| HA | 0.703 | 0.025 2 | 0.656~0.746 | <0.001 | 47.69 | 83.57 |
| LN | 0.639 | 0.027 0 | 0.591~0.685 | <0.001 | 29.17 | 97.1 |
| PⅢNP | 0.743 | 0.024 0 | 0.698~0.784 | <0.001 | 62.96 | 75.85 |
| CⅣ | 0.774 | 0.022 6 | 0.731~0.813 | 0.004 | 69.91 | 72.33 |
| CHI3L1+HA | 0.853 | 0.018 3 | 0.816~0.886 | 0.262 | 78.14 | 79.71 |
| CHI3L1+LN | 0.847 | 0.018 8 | 0.809~0.880 | 0.934 | 74.88 | 81.16 |
| CHI3L1+PⅢNP | 0.862 | 0.017 9 | 0.825~0.893 | 0.074 | 80.93 | 81.16 |
| CHI3L1+CⅣ | 0.850 | 0.018 6 | 0.812~0.883 | 0.373 | 72.09 | 84.95 |

表 4 CHI3L1 和肝纤维化 4 项指标单独及联合检测诊断重度肝纤维化的效能分析

| 指标 | AUC | S. E. | 95%CI | P | 灵敏度(%) | 特异度(%) |
|-------------|-------|---------|-------------|--------|--------|--------|
| CHI3L1 | 0.845 | 0.020 0 | 0.806~0.878 | <0.001 | 75.86 | 79.62 |
| HA | 0.677 | 0.029 3 | 0.630~0.722 | <0.001 | 41.09 | 89.12 |
| LN | 0.662 | 0.031 2 | 0.614~0.707 | <0.001 | 38.46 | 94.54 |
| PⅢNP | 0.767 | 0.026 3 | 0.723~0.807 | 0.006 | 76.74 | 67.01 |
| CⅣ | 0.789 | 0.024 0 | 0.746~0.827 | 0.030 | 70.77 | 75.68 |
| CHI3L1+HA | 0.839 | 0.020 3 | 0.800~0.873 | 0.209 | 82.17 | 73.72 |
| CHI3L1+LN | 0.846 | 0.019 8 | 0.808~0.879 | 0.734 | 80.77 | 78.08 |
| CHI3L1+PⅢNP | 0.851 | 0.019 2 | 0.814~0.884 | 0.518 | 87.6 | 68.60 |
| CHI3L1+CⅣ | 0.846 | 0.019 9 | 0.808~0.879 | 0.421 | 76.15 | 80.41 |

3 讨 论

本研究分析了 400 例慢性肝病患者和 60 例健康对照组研究对象的血清 CHI3L1 水平,并比较了不同肝纤维化分期患者的 CHI3L1 水平,结果显示,慢性肝病患者血清 CHI3L1 水平随着纤维化程度进展而升高;CHI3L1 诊断显著肝纤维化的 AUC 为 0.847,阈值为 85.1 ng/mL,灵敏度和特异度分别为 72.96% 和 84.07%。相关指南中指出,开始抗病毒治疗的适应证是确定肝纤维化进展程度在 S2 期及以上^[7]。因此,血清 CHI3L1 可有效辅助诊断肝纤维化程度,对于不适合肝穿刺和不愿进行肝穿刺的患者,更加实用,而且可以降低肝穿刺的风险。

HUANG 等^[8]分析了慢性乙型肝炎患者 CHI3L1 水平与肝纤维化程度的相关性,结果显示,血清 CHI3L1 水平可以区分 S2 与 S3/S4 期肝纤维化或肝硬化。国内文献也报道了血清 CHI3L1 在肝硬化中具有较好的诊断效能^[9-10]。肝穿刺是判断肝纤维化程度的“金标准”,但由于肝活检所取的标本量只占整个肝脏的 1/50 000,且肝纤维化的分布不均匀,导致肝穿刺的误差也较高。REGEV 等^[11]对 124 例丙型肝炎患者进行分析,对腹腔镜下肝活检的肝左叶及右叶标本进行比较,结果发现,24% 的患者左右叶炎症诊断不一致,33% 的患者肝纤维化诊断不一致,14.5% 的患者一叶有肝硬化,另一叶没有肝硬化。因此,采用肝穿刺技术对肝纤维化分期进行诊断受到一定局限。

本研究比较了 CHI3L1 和肝纤维化 4 项指标单独和联合检测的诊断效能,结果显示,CHI3L1 在诊断显著肝纤维化和重度肝纤维化 AUC 均高于 HA、LN、PⅢ NP 和 CⅣ,差异有统计学意义($P < 0.05$)。RATH 等^[12]发现,CHI3L1 与 HA、LN、前胶原 1C 端相比有更高的检测准确率,且可以增加肝脏硬度测定值(LSM)的监测精确度^[11],本研究结果与其相似。

CHI3L1 属于哺乳动物几丁酶家族成员之一,具有多种生物学活性,参与炎症反应,调节细胞增殖、细胞黏附、细胞迁移和细胞激活等过程^[4]。有研究显示,慢性肝炎患者血清 CHI3L1 水平升高,而在抗病毒药物治疗后随着炎症的控制,血清 CHI3L1 水平随之降低^[13]。近年研究显示,肝内 CHI3L1 主要来源于肝巨噬细胞及肝星状细胞等,是成纤维细胞和肝星状细胞的生长因子,可激活肝星状细胞并促进造血干细胞分化为肌纤维母细胞,表达平滑肌肌动蛋白(α -sMA)及细胞珠蛋白,分泌大量细胞外基质蛋白,包括胶原纤维 I 型和 III 型,导致肝纤维化形成。因此,CHI3L1 可能是导致肝纤维化形成的潜在标志物。丹麦学者发现,慢性肝病患者几丁质酶-3 样蛋白 YKL-40 升高,免疫组化显示壳酶蛋白在肝纤维化区域染色阳性,尤其是在肝纤维化活跃的区域,提示 YKL-40 可能与肝纤维化的程度有关^[14]。CHI3L1 通过参与

炎症反应、细胞增殖分化和促进细胞外基质重塑参与肝纤维化过程,与肝纤维化严重程度有关^[15-16]。

本研究以肝穿刺活检分期结果为依据,由于肝穿刺活检为有创检查,愿意接受穿刺活检的轻度慢性肝病患者较少,因此,需要进一步扩大 S0 期样本量,验证阈值,同时进一步验证其临床应用价值。

综上所述,CHI3L1 在无创诊断肝纤维化,特别是诊断 S2 期及以上的肝纤维化的价值较高。无创诊断肝纤维化技术将有利于慢乙型肝炎患者肝纤维化的筛查,提高治疗率,极大程度地避免因患者拒绝肝穿刺而导致的漏诊和漏治,对于降低严重肝病的发生率具有重要的意义。

参考文献

- [1] YANG M,JIANG L,WANG Y,et al. Step layered combination of noninvasive fibrosis models improves diagnostic accuracy of advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2019, 28(3): 289-296.
- [2] LIU Y M,CAO Y,CAI W C,et al. Combined detection of AFP-L3, GP73 and TIP30 enhances diagnostic accuracy for HBV-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. J Pak Med Assoc, 2019, 69(9): 1279-1286.
- [3] SORESI M,GIANNITRAPANI L,CERVELLO M A,et al. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(48): 18131-18150.
- [4] DI ROSA M,MALAGUARNERA L. Chitinase 3 Like-1: An Emerging Molecule Involved in Diabetes and Diabetic Complications[J]. Pathobiology, 2016, 83(5): 228-242.
- [5] 李洪,严桐,朱珍,等. 血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 在慢性肝病显著纤维化和肝硬化中的诊断价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(5): 337-341.
- [6] 中华医学肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(10): 721-736.
- [7] 王宇明,赵学兰. 2018 年 AASLD 慢性乙型肝炎指南更新亮点的对照解读[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(3): 167-173.
- [8] HUANG H,WU T,MAO J,et al. CHI3L1 Is a Liver-Enriched, Noninvasive Biomarker That Can Be Used to Stage and Diagnose Substantial Hepatic Fibrosis [J]. OMICS, 2015, 19(6): 339-345.
- [9] 饶春美,高致远,徐玉兵,等. 双抗体夹心法测定血清 YKL-40 在肝硬化中的诊断价值研究[J]. 现代免疫学, 2017, 37(4): 313-315.
- [10] 石玉如,岳莉,赵长城,等. 血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 检测在不同肝脏疾病中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(6): 39-42.
- [11] REGEV A,GUAQUETA C,MOLINA E G,et al. Does the Heterozygous State of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Have a Role in Chronic Liver Diseases? Interim Results of a Large Case-Control Study[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006, 43(Suppl 1): S30-S35. (下转第 920 页)

咳的重要依据,但特异度低。

近年来,有学者在百日咳患儿外周血中发现细胞质缺乏、染色质凝集、有裂隙的成熟小淋巴细胞——裂隙淋巴细胞。有研究报道,外周血涂片中找到裂隙淋巴细胞可能是简单、快速诊断百日咳的方法^[13-14]。笔者在 22 例患儿的血涂片中见到数量不等(3%~20%)的特殊细胞,该种细胞体积较小,细胞质较少,呈蓝色或浅蓝色透亮状,细胞核染色质聚集呈深紫色,核上有明显的裂隙,裂隙贯穿整个细胞,呈现双核样或不对称的双核样,这与上述研究描述的细胞形态一致,证实该细胞为裂隙淋巴细胞。北京儿科研究所的课题提示,裂隙淋巴细胞由 PT 诱导产生,提示裂隙细胞可能成为百日咳特异性诊断指标,但还需进一步研究明确^[15]。本研究中,裂隙淋巴细胞阳性的 22 例患儿中有 21 例确诊百日咳感染,特异度为 97.5%,这再次证明裂隙淋巴细胞的出现与百日咳感染有关,说明外周血涂片中出现裂隙淋巴细胞提示百日咳感染的可能,裂隙淋巴细胞可作为诊断百日咳的特异性指标。百日咳感染和裂隙淋巴细胞的数量是否存在相关性也需进一步扩大研究。

临床上疑似百日咳患儿,可建议进行 WBC 形态学检查。血涂片中出现裂隙淋巴细胞提示百日咳感染,临床医生可通过完善百日咳的相关检查以明确诊断,有助于缩短诊疗周期,节约医疗成本,为基层医院百日咳的早期诊治提供依据。

参考文献

[1] Centers for Disease control and Prevention. 2012 final pertussis surveillance report [EB/OL]. (2015-08-15) [2019-06-13]. <https://www.cdc.gov/>.

[2] 胡云鸽,刘泉波. 儿童百日咳 247 例临床特点及重症百日咳危险因素分析[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(9): 684-689.

[3] 中华医学会儿科学分会感染学组,《中华儿科杂志》编辑

[12] RATH T, RODERFELD M, GUELER C, et al. YKL-40 and transient elastography, a powerful team to assess hepatic fibrosis[J]. Scand J Gastroenterol, 2011, 46(11): 1369-1380.

[13] LIN W, LIU T H, ZHOU J L, et al. Changes in serum chitinase 3-like 1 levels correlate with changes in liver fibrosis measured by two established quantitative methods in chronic hepatitis B patients following antiviral therapy[J]. Hepatol Res, 2018, 48(3): E283-E290.

[14] JOHANSEN J S, CHRISTOFFERSEN P, MØLLER S,

委员会. 中国儿童百日咳诊断及治疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(8): 568-572.

[4] DOMENECH DE CELLES M, MAGPANTAY F M, KING A A, et al. The pertussis enigma: reconciling epidemiology, immunology and evolution[J]. Proc Biol Sci, 2016, 283(1822): 20152309.

[5] MEHTA P N. Protection against pertussis[J]. Indian Pediatr, 2016, 53(8): 679-683.

[6] 许红梅, 郑佳佳. 百日咳临床特点及流行病学研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(22): 1681-1682.

[7] 张晓芳, 刘小乖, 李瑞娜, 等. 慢性咳嗽患儿百日咳感染与非感染临床特征分析[J]. 中国医药, 2018, 13(1): 51-54.

[8] World Health Organization. Pertussis surveillance; a global meeting, Geneva, 16-18 October 2000 [EB/OL]. (2001-05-01) [2019-06-13]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66828>.

[9] 刘海燕, 邵峰. 百日咳患儿临床特点及危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(12): 1034-1039.

[10] 杨爱青. 儿童百日咳 112 例临床特征分析[J]. 中国社区医师, 2018, 34(23): 49-50.

[11] HEWLETT E L, BUMS D L, COTTER P A, et al. Pertussis pathogenesis-what we know and what we don't know[J]. J Infect Dis, 2014, 209(7): 982-985.

[12] BERGER J T, CARCILLO J A, SHANLEY T P, et al. Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study[J]. Pediatr Crit Care Med, 2013, 14(4): 356-365.

[13] FUNAKI T, MIYAIRI I. Lymphocytosis in a baby with pertussis[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(1): 130.

[14] PANDEY S, CETIN N. Peripheral smear clues for Bordetella pertussis[J]. Blood, 2013, 122(25): 4012.

[15] MENG Q H, SHI W, LI L J, et al. "Cleaved Lymphocytes" Could Be Induced by Pertussis Toxin Injection in Mice, and Are Actually Not Lymphocytes[J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(4): 639-640.

(收稿日期: 2019-09-28 修回日期: 2020-01-08)

(上接第 917 页)

[12] RATH T, RODERFELD M, GUELER C, et al. YKL-40 and transient elastography, a powerful team to assess hepatic fibrosis[J]. Scand J Gastroenterol, 2011, 46(11): 1369-1380.

[13] LIN W, LIU T H, ZHOU J L, et al. Changes in serum chitinase 3-like 1 levels correlate with changes in liver fibrosis measured by two established quantitative methods in chronic hepatitis B patients following antiviral therapy[J]. Hepatol Res, 2018, 48(3): E283-E290.

[14] JOHANSEN J S, CHRISTOFFERSEN P, MØLLER S,

et al. Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis[J]. J Hepatol, 2000, 32(6): 911-920.

[15] HIGASHIYAMA M, TOMITA K, SUGIHARA N, et al. Chitinase 3-like 1 deficiency ameliorates liver fibrosis by promoting hepatic macrophage apoptosis[J]. Hepatol Res, 2019, 49(11): 1316-1328.

[16] KUMAGAI E, MANO Y, YOSHIO S, et al. Serum YKL-40 as a marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Sci Rep, 2016, 6: 35282.

(收稿日期: 2019-08-09 修回日期: 2019-12-15)