

慢性肝炎肝纤维化血清学指标与 肝组织病理的相关性分析

舒欣, 徐启桓, 李刚, 姚集鲁

(中山医科大学附属第三医院传染病科, 广东 广州 510630)

摘要: 【目的】探讨肝纤维化血清学指标与病理的相关性。【方法】对 191 例各种类型慢性肝病联合检测透明质酸(HA)、血清 III 型前胶原(PC III)、IV 型胶原(IV-C), 同时行肝组织学检查, 进行对照研究。【结果】血清 HA 水平随肝组织病理纤维化分期而升高, 在 S₄ 期最高, 与各期比较差异有显著性 ($P < 0.01$), 与肝组织病理纤维化分期有相关性 ($r = 0.377$, $P = 0.001$); 血清 PC III、IV-C 水平在肝组织病理纤维化分期各期中无差异 ($P > 0.05$); 血清 HA、IV-C 水平随组织病理炎症活动度分级而升高, 在 G₄ 时最高, 与各级比较差异有显著性 ($P < 0.05$); 而各级血清 PC III 水平无差异 ($P > 0.05$)。【结论】血清 HA 水平与肝组织病理学的分级和分期的相关性较好, 可作为一种无创伤的肝纤维化诊断指标, 而血清 PC III、IV-C 水平与肝组织病理学的分级和分期的相关性不明显, 对肝纤维化诊断的意义还需进一步研究。

关键词: 肝炎, 病毒性, 人; 透明质酸; 胶原 III 型; 胶原 IV 型; 肝硬化/诊断; 肝/病理学

中图分类号: R512.6 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2000)05-0391-04

The Relationship between Serum Markers of Liver Fibrosis and Liver Histopathologic Changes in Patients with Chronic Hepatitis

SHU Xin, XU Qi-huan, LI Gang, YAO Ji-lu

(Department of Infectious Diseases, the third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen
University of Medical Sciences, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the relationship between serum markers of liver fibrosis and liver histopathologic changes in patients with chronic hepatitis. 【Methods】The measurement of serum levels of hyaluronic acid (HA), serum type III procollagen (PC III) and collagen IV (IV-C) was carried out by radioimmunoassay in 191 patients with different chronic hepatic diseases. These levels were compared with the histopathological grading and staging of those patients. 【Results】The serum level of HA was significantly higher in G₄ and S₄ than that in other grading groups and staging groups. The histopathological grading and staging were closely correlated with the serum level of HA. The serum level of PC III wasn't significantly increased in accordance with the histopathological grading and staging. The serum level of IV-C was significantly higher in G₄ than that in other grading groups and was closely correlated with the histopathological grading but not with the staging. 【Conclusions】HA serum levels is found to be a useful marker of the liver fibrosis. PC III and IV-C are not related to the staging of the liver fibrosis. Thus PC III and IV-C can not be used as substitutes for liver biopsy in diagnosis of liver fibrosis.

Key words: hepatitis, viral, human; hyaluronate acid; collagen type III; collagen type IV; liver cirrhosis/ diagnosis; liver/pathology

近年有学者报道应用血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、血清 III 型前胶原 (serum type III pro-

collagen, PC III、IV型胶原(collagen IV, IV-C)等的水平可对肝纤维化进行早期诊断^[1~6],但因缺乏病理对照研究,目前还存有争议。为探讨肝纤维化的血清学指标与肝组织病理学的关系,我们检测了慢性肝炎患者血清 HA、PC III、IV-C 的变化,并分析其与肝组织病理学的炎症活动度及纤维化程度的相关性。报告如下:

1 材料与方 法

1.1 研究对象

各种慢性肝炎病例共 191 例,为我院 1996 年 10 月至 1999 年 2 月的住院病例。其中男性 166 例,女性 25 例。年龄 8.5~73 岁,平均 31.75 岁(中位数)。其中乙型肝炎 166 例,丙型肝炎 21 例,乙肝重叠丙肝 2 例,未定型 2 例。临床分型按 1995 年(北京)第 5 次全国传染病与寄生虫学术会议讨论修订病毒性肝炎防治方案诊断标准^[8],共有轻度慢性肝炎 51 例,中度慢性肝炎 104 例,重度慢性肝炎 19 例,肝硬化 17 例。

1.2 实验方法

1.2.1 血清肝炎病毒标志物的检测 抗-HAV-IgM、抗-HAV-IgG、HBsAg、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc、抗-HCV-IgM、抗-HCV-IgG、HDAg、抗-HDV、抗-HEV-IgM 及抗-HEV-IgG 均采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,抗-HBs 采用放射免疫法(RIA)检测。所用试剂均为卫生部认可产品,操作按说明书进行。

1.2.2 血清肝纤维化指标的检测 HA 采用 RIA 法测定,试剂盒由上海海军医学研究所与上海第二军医大学长征医院联合生产提供,PC III 采用放射免疫分析双抗体 PEG 法测定,试剂盒来自重庆市肿瘤研究所,IV-C 采用 RIA 法测定,试剂盒由上海海研医学生物技术中心提供。

1.2.3 肝组织病理学检查 全部病例均进行肝组织活检,在美国产 Au4 型彩色 B 超实时引导下,采用配套活检枪用 16G 活检针行肝穿刺活检。标本经连续切片常规 HE 染色和网状纤维染色,病理分级和分期诊断按文献^[8]要求,由病理医师专人负责。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 软件包分析,计量资料用方差分析进行统计学处理,并进行 student-Newman-Keuls 检验,并进行相关性分析。

2 结 果

2.1 各种慢性肝炎肝组织病理

各种慢性肝炎肝组织病理分期(G)分级(S)结果情况,见表 1。

2.1.1 肝组织病理分级与 HA、PC III 及 IV-C 的血清结果 肝组织病理分级与 HA、PC III 及 IV-C 的血清结果,见表 2。

2.1.2 肝组织病理分期与 HA、PC III 及 IV-C 的血清结果 肝组织病理分期与 HA、PC III 及 IV-C 的血清结果比较,见表 3。

2.2 肝组织病理分级和分期与血清 HA、PC III、IV-C 水平的相关性分析

病理分级与 HA 水平呈正相关($r = 0.317, P = 0.001$),与 IV-C 水平呈相关($r = 0.195, P = 0.006$)与 PC III 水平无相关($r = 0.098, P = 0.174$)。病理分期与 HA 水平呈正相关($r = 0.377, P = 0.001$),与 IV-C 水平无相关($r = 0.135, P = 0.061$),与 PC III 水平无相关($r = 0.086, P = 0.234$)。

3 讨 论

肝纤维化是慢性肝病向肝硬化发展的重要阶

表 1 各种慢性肝炎组织病理分期和分级结果

Table 1 The liver histopathological grading and staging and the clinical groups

Clinic groups	n	Grading (G)				Staging (S)			
		G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄
Chronic hepatitis(mildly)	51	18	29	4	0	34	13	4	0
Chronic hepatitis(medially)	104	8	36	57	3	14	42	43	5
Chronic hepatitis(severely)	19	1	1	6	11	0	1	8	10
Liver cirrhosis	17	0	2	4	11	0	0	2	15
Total	191	27	68	71	25	48	56	57	30

表2 肝组织病理分级与 HA、PC III及 IV-C 的血清结果

Table 2 Serum levels of HA, PC III and IV-C in different groups of histopathological grading ($\mu\text{g/L}$)

Grading	<i>n</i>	HA	PC III	IV-C
G ₁	27	115.61±154.93	137.86±84.55	48.32±28.89
G ₂	68	154.03±196.78	145.48±102.30	83.78±94.42
G ₃	71	221.43±240.50 ¹⁾	166.38±135.74	85.80±69.90
G ₄	25	375.72±252.21 ²⁾	167.04±95.10	119.00±124.45 ²⁾
<i>F</i>		8.169	0.715	3.130
<i>P</i>		0.001	0.544	0.027

1) Compared with G₁, G₂, *P*<0.05; 2) Compared with G₁, G₂, G₃, *P*<0.05

表3 肝组织病理分期与 HA、PC III及 IV-C 的血清结果比较

Table 3 Serum levels of HA, PC III and IV-C in different groups of Histopathological staging ($\mu\text{g/L}$)

Staging	<i>n</i>	HA	PC III	IV-C
S ₁	48	114.02±156.9	133.49±74.0	73.46±85.38
S ₂	56	165.26±188.77	168.89±135.19	78.61±77.32
S ₃	57	204.50±232.09 ¹⁾	148.69±122.32	81.67±67.24
S ₄	30	411.10±265.52 ²⁾	175.37±96.33	115.67±112.40
<i>F</i>		13.305	1.273	1.725
<i>P</i>		0.001	0.285	0.163

1) Compared with G₁, G₂, *P*<0.05; 2) Compared with G₁, G₂, G₃, *P*<0.05

段,其基本病理改变主要是细胞外基质(ECM)的过度增生和沉积。肝组织中的胶原以I型及II型胶原为主,肝纤维化时I型及II型胶原的沉积是胶原生成细胞增生和活化的结果,II型胶原合成增加时血清PC II水平升高,IV-C组成肝内皮细胞与肝细胞之间的功能性基底膜,肝纤维化时基底膜的形成与破坏均增加,导致血清IV-C水平升高,肝窦内皮细胞是摄取、降解HA的主要细胞,在肝纤维化时影响内皮细胞功能,导致血清HA水平升高。

我们分析结果表明,3项指标中HA水平随肝纤维化期别而依次升高,在S₃期水平高于S₁、S₂期,在S₄期时最高,统计学证实有显著性差异,相关性分析显示与肝纤维化分期有相关性,与国内外报道相似^[2,4];其水平随肝炎症活动度级别而依次升高,在G₃级水平高于G₁、G₂级,在G₄级别最高,统计学证实有显著性差异;并与肝炎症活动度分级存在相关性,说明血清HA水平可反映肝纤维化程度,如血清HA水平持续升高,提示肝纤维化程度较为严重。

血清PC III水平在纤维化S₂期时升高,在S₄期时最高,但统计学证实各期之间无显著性差异,与肝组织病理分期无相关;其水平随肝组织病理炎症活动度分级而逐渐升高,在G₄级为最高,但统计学证实各级别之间水平无显著性差异,与肝组织病

理分级无相关性。血清PC III水平在各种慢性肝炎患者中高于正常人群^[2,3],有学者报道PC III在肝纤维化早期升高,而肝硬化晚期其水平不高^[3],我们的结果显示其水平在慢性肝炎肝纤维化各期无显著性差异,可能是因为血清PC III水平主要反映胶原合成代谢及纤维化的活动性,但尚不能准确地反映肝组织病理纤维化程度。

血清IV-C水平随肝组织病理纤维化分期而依次升高,在纤维化S₄期时最高,但统计学证实各期之间无显著性差异,与肝组织病理分期无相关性,与其他报道不同^[6,7];其水平随肝组织病理炎症活动度分级而依次升高,而统计学证实有显著性差异,并与肝组织病理炎症分级呈相关性。可能血清IV-C水平与肝脏炎症活动度的关系更为密切,在慢性肝炎中其水平尚不能准确的反映纤维化程度。

目前肝纤维化的进展过程尚未明确,各种血清学指标的意义还有待进一步研究,我们认为血清HA水平能反映肝组织的炎症活动度和肝纤维化程度,敏感性高于PC III和IV-C,联合检测可能可以提高诊断的敏感性和特异性。但目前单凭血清学指标尚不能准确的对肝组织的炎症活动度及纤维化程度作出准确地判断,在现阶段肝组织活检仍是明确诊断的重要依据,同时还需要继续寻找灵敏

(下转第396页)

流管植入术对继发性青光眼是一种有效的办法。

然而, 仍有部分患者眼压未能很好地得到控制, 可能是由于在植入盘周围形成一个无渗透性的纤维包裹所致。另外, 青光眼的类型也是影响手术成功的因素之一, 尤其是新生血管性青光眼, 由于新生血管引起的在导管和植入盘周围的纤维血管增生, 导致包裹过度纤维化而失去滤过功能。Krupin 青光眼阀研究组^[3]的结果证实了这一点。

3.2 并发症

尽管在继发性青光眼中房水引流管植入术的眼压控制结果满意, 但仍有些不容忽视的并发症, 值得眼科医生注意。

3.2.1 前房出血 本组中有 22.5% 的患者发生前房出血, 但均在术后 1 周内自然吸收, 未引起严重后果。若出血量太多, 1 周后仍未能吸收, 可考虑行前房冲洗和引流管冲洗, 否则血凝块将阻塞引流管, 致手术失败。

3.2.2 浅前房 是各种青光眼引流植入物常见的并发症之一, Fellenbaum 等^[6]报道的浅前房发生率是 20%。原因主要是引流过强、或可能是由于前房插入口处引流管周围的渗漏和/或睫状体功能抑制, 本组中发生率为 25%, 但 10 d 内全部好转。

3.2.3 脉络膜脱离 占 15%。常因术后低眼压所致, 严重者可致视网膜脱离, 必要时行巩膜穿刺放液。本组 6 例中 4 例脉络膜脱离但程度低, 保守治疗 2 周后自行吸收, 2 例行巩膜穿刺放液恢复。

3.2.4 引流管内口阻塞 本组发生率为 5%。引流管内口凝血块阻塞, 经冲洗导管后恢复。另外, 引流管内口还可被纤维渗出或虹膜阻塞, Melamed

等^[7]认为术中将引流管顶端修剪成斜面向上的斜角, 插入时保持引流管与虹膜平行, 并使引流管斜面朝向角膜, 可避免虹膜阻塞引流管内口, 同时, 也使一旦发生引流管内口阻塞时, 激光很容易到达阻塞部位。我们在术中重视了这一 步骤, 所以未发生虹膜阻塞引流管内口的情况。

3.2.5 引流管外露 占 5.0%。由于结膜裂开而致引流管部分外露, 重新给予结膜修补术后恢复。

参考文献:

- [1] Heuer D K, Parish R K, Gressel M G. 5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery III. Intermediate follow-up of a pilot study [J] . *Ophthalmology*, 1986, 93(12): 1537.
- [2] Molteno A C. New implant for drainage in glaucoma: clinical trial [J] . *Br J Ophthalmol*, 1969, 53(9): 606.
- [3] The Krupin Eye Valve Filtering Surgery Study Group. Krupin eye valve with disk for filtering surgery [J] . *Ophthalmology*, 1994, 101(4): 651.
- [4] Lloyd M E, Baerveldt G, Heuer D K, *et al*. Initial clinical experience with the Baerveldt implant in complicated glaucoma [J] . *Ophthalmology*, 1994, 101(4): 640.
- [5] Melamed S, Fiore P M. Molteno surgery in glaucoma [J] . *Surv Ophthalmol*, 1990, 34(6): 441.
- [6] Fellenbaum P S, Almeida A R, Minckler D S. Krupin disk implantation for complicated glaucoma [J] . *Ophthalmology*, 1994, 101(7): 1178.
- [7] Melamed S, Cahane M, Gutman I, *et al*. Postoperative complications after molteno implant Surgery [J] . *Am J Ophthalmol*, 1991, 111(3): 319.

(编辑 刘清海)

(上接第 393 页)

而特异的血清学指标。

参考文献:

- [1] Rohde H, Vorgs L, Hahl E, *et al*. Radiomunossary for type III procollagen peptide and its application to human liver disease [J] . *Eur J Clin Invest*, 1979, 9(6): 90.
- [2] 李兵顺, 王 继, 刘金星, 等. 联合检测血清 PC III, HA、LN 对肝纤维化的诊断价值 [J] . *中华传染病杂志*, 1998, 15(2): 85.
- [3] 叶红军, 高永生, 王丽英, 等. 血清 III 型前胶原对肝纤维化的诊断价值 [J] . *临床肝胆病杂志*, 1993, 9(2): 90.
- [4] Ninomiya T, Yoon S, Hayashi Y, *et al*. Clinical significance of serum hyaluronic acid as a fibrosis marker in chronic

hepatitis c patients treated with interfeon-alpha; histological evaluation by a modified histological activity index scoring system [J] . *J Gastroentol Hepato*, 1998, 13(1): 68.

- [5] 王治伦. 肝纤维化血清学诊断 [J] . *实用医学杂志*, 1998, 14(8): 605.
- [6] 谢建萍, 欧阳颖, 冯德云, 等. 血清 IV 型胶原和层粘蛋白与肝纤维化病理的相关性分析 [J] . *湖南医学*, 1998, 15(4): 193.
- [7] 张顺财, 贺伯明, 方国汀, 等. 胶原 IV 型血清检测对肝纤维化的诊断价值 [J] . *上海医科大学学报*, 1998, 25(4): 306.
- [8] 病毒性肝炎防治方案(试行) [J] . *中华传染病杂志*, 1995, 13(4): 241.

(编辑 关淡庄)