

# 血清转化生长因子 $\beta_1$ 水平对肝纤维化诊断的临床意义

罗瑞虹, 崇雨田, 周元平, 杨绍基, 邓练贤, 高志良

(中山医科大学附属第三医院传染病学科, 广东 广州 510630)

**摘要:** 【目的】探讨病毒性肝炎患者血清转化生长因子  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) 水平对肝纤维化的诊断价值。【方法】用酶联免疫法测定 143 例病毒性肝炎患者血清 TGF- $\beta_1$  水平, 并与其中 87 例患者的肝组织病理作比较。【结果】慢性肝炎及肝炎肝硬化患者血清 TGF- $\beta_1$  水平均明显高于正常对照者 ( $P < 0.05$ )。肝组织炎症活动时, 血清 TGF- $\beta_1$  水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), 但两者之间无显著性相关 ( $P > 0.05$ )。血清 TGF- $\beta_1$  水平与肝组织纤维化程度呈正相关 ( $r = 0.612, P < 0.05$ ); 肝硬化组血清 TGF- $\beta_1$  水平明显高于非肝硬化组 ( $P < 0.05$ )。血清 TGF- $\beta_1$  水平判断慢性肝炎患者  $S_2$  期以上肝纤维化及诊断肝硬化的 ROC 曲线下面积分别为 0.836 和 0.828, 截断值分别为  $80 \mu\text{g/L}$  和  $120 \mu\text{g/L}$ 。【结论】动态监测血清 TGF- $\beta_1$  水平有助于了解肝纤维化的进展情况; 血清 TGF- $\beta_1$  有助于判断慢性肝炎患者是否存在  $S_2$  期以上的肝纤维化和诊断肝硬化, 但与肝组织活检相比, 其诊断价值尚有限。

关键词: 转化生长因子  $\beta$  / 血液; 肝炎, 病毒性, 人 / 诊断; 肝硬化 / 诊断

中图分类号: R512.6 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2000)05-0387-04

## Clinical Significance of Serum Transforming Growth Factor- $\beta_1$ on Diagnose of Liver Fibrosis

LUO Rui-hong, CHONG Yu-tian, ZHOU Yuan-ping, YANG Shao-ji, DENG Lian-xian, GAO Zhi-liang

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

**Abstract:** 【Objective】To research the diagnostic value of transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis. 【Methods】Serum levels of TGF- $\beta_1$  in 143 patients with viral hepatitis were investigated by double sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (EIA), comparing with hepatic histological findings of 87 patients. 【Results】The serum level of TGF- $\beta_1$  was significantly higher in patients with chronic hepatitis and hepatitis cirrhosis than that in normal controls ( $P < 0.05$ ). It was also significantly higher in patients with liver histopathological activity than that in normal controls ( $P < 0.05$ ). No significant correlation existed between the level of serum TGF- $\beta_1$  and the histological activity index ( $P > 0.05$ ). The correlation between the level of serum TGF- $\beta_1$  and the histologically assessed stage of fibrosis was moderate ( $r = 0.612, P < 0.05$ ). The level of serum TGF- $\beta_1$  in patients with hepatitis cirrhosis was significantly higher than that in patients without hepatitis cirrhosis ( $P < 0.05$ ). The areas under the receiver operating characteristic (ROC) curve of serum TGF- $\beta_1$  to differentiate patients with extensive liver fibrosis from those with no or mild liver fibrosis was 0.836, and that to differentiate patients with hepatitis cirrhosis from those without hepatitis cirrhosis was 0.828. Their cut off values were  $80 \mu\text{g/L}$  and  $120 \mu\text{g/L}$ . 【Conclusion】The development of liver fibrosis can be implied by periodic detection of serum TGF- $\beta_1$ . The level of serum TGF- $\beta_1$  is valuable in differentiating patients with extensive liver fibrosis from those with no or mild liver fibrosis and in the judgement of hepatitis cirrhosis, but its value is limited in comparison with liver biopsy.

收稿日期: 1999-06-21

基金项目: 中山医科大学科研基金资助课题(98-A290)

作者简介: 罗瑞虹(1973-), 女, 广东台山人, 硕士, 医师。

**Key words:** transforming growth factor- $\beta$ /blood; hepatitis viral, human/diagnosis; liver fibrosis/ diagnosis

转化生长因子  $\beta_1$  (transforming growth factor  $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ ) 是目前研究最为深入的与肝脏疾病密切相关的细胞因子之一。有研究报道, 肝炎患者肝内 TGF- $\beta_1$  mRNA 浓度与正常对照相比明显升高, 并能预示病情的发展<sup>[1]</sup>; 且血清 TGF- $\beta_1$  活性随着慢性肝炎向肝硬化发展而增高<sup>[2]</sup>。本研究用酶免疫(EIA)法检测各种病毒性肝炎患者血清 TGF- $\beta_1$  水平, 并结合肝组织病理分析, 探讨其临床意义。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象及分组

随机选取的 143 例病毒性肝炎患者系 1998 年 5 月~1998 年 12 月本科的住院病人, 男 103 例, 女 40 例, 平均年龄(38 $\pm$ 14)岁。其中 87 例慢性肝炎患者进行了肝组织活检。诊断参照第 5 次全国传染病寄生虫学术会议修订的病毒性肝炎诊断标准<sup>[3]</sup>, 其中慢性肝炎(轻度)(CHL)39 例, 慢性肝炎(中度)(CHM)47 例, 慢性肝炎(重度)(CHS)28 例, 肝炎肝硬化(LC)29 例。正常对照(NC)20 例, 男 14 例, 女 6 例, 平均年龄(31 $\pm$ 9)岁, 为 1998 年 12 月健康献血员。

所有患者及正常对照者均空腹采血 5 ml, 作肝组织活检患者在手术当天采血 5 ml, 离心分离血清后置 -20 $^{\circ}$ C 冰箱中保存, 标本在 1 月内作检测。病例的分组方法包括: 根据诊断标准<sup>[3]</sup>的临床分型分组; 已作肝组织病理活检患者根据慢性肝炎分级分期标准<sup>[3]</sup>分组; 根据诊断要求分组: S<sub>2</sub> 期以上肝纤维化组与 S<sub>2</sub> 期以下肝纤维化组(以肝组织纤维化程度 S<sub>2</sub>~S<sub>4</sub> 的病例及临床确诊为肝炎肝硬化的病例为 S<sub>2</sub> 期以上肝纤维化组, 以正常对照者、肝组织纤维化程度 S<sub>0</sub>、S<sub>1</sub> 的病例为 S<sub>2</sub> 期以下肝纤维化组); 肝硬化组与非肝硬化组(以肝组织纤维化程度 S<sub>4</sub> 的病例和临床确诊为肝炎肝硬化的病例为肝硬化组, 以正常对照、肝组织纤维化程度 S<sub>0</sub>~S<sub>3</sub> 的病例为非肝硬化组)

### 1.2 试剂与方法

血清 TGF- $\beta_1$  水平的检测采用酶联免疫(EIA)法, 试剂盒由法国 BioSoura Europ S.A 生产, 由专业人员严格按操作说明进行检测; 在实时 B 超引导

下作经皮肝组织穿刺自动活检术取出肝组织, 保证所取肝组织长度为 1.2~1.8 cm, 肝组织标本采用常规 HE 染色和网状纤维染色, 由我科的病理学专家根据慢性肝炎分级分期标准作组织学诊断。

### 1.3 统计学分析

计量资料用均数 $\pm$ 标准差描述; 多组计量资料之间的两两比较采用  $q$  检验; 两组计量资料之间的相关性采用等级相关分析; 血清 TGF- $\beta_1$  的诊断评价采用 ROC 曲线评价方法; ROC 曲线下面积 (areas under the curves, AUC) 为 1 代表该诊断试验是最准确的; 若 AUC $>$ 0.5, AUC 越接近 1, 代表该诊断试验的诊断效果越好; AUC $\leq$ 0.5, 说明该诊断试验无诊断价值<sup>[4]</sup>; 根据诊断的敏感性和特异性确定截断值。

## 2 结果

### 2.1 病毒性肝炎患者血清 TGF- $\beta_1$ 水平及肝功能指标的变化

正常对照及各组病毒性肝炎患者血清 TGF- $\beta_1$  的检测结果( $\bar{x} \pm s$ ): NC 为(41 $\pm$ 19) $\mu$ g/L, CHL 为(63 $\pm$ 28) $\mu$ g/L, CHM 为(73 $\pm$ 27) $\mu$ g/L, CHS 为(85 $\pm$ 32) $\mu$ g/L, LC 为(120 $\pm$ 38) $\mu$ g/L。

血清 TGF- $\beta_1$  水平在各组之间的差异: CHL、CHM、CHS、LC 与 NC 比较, CHS 与 CHL、CHM 比较, LC 与 CHL、CHM、CHS 比较, 血清 TGF- $\beta_1$  水平均有显著性差异( $P < 0.05$ )。

### 2.2 血清 TGF- $\beta_1$ 与肝组织病理的关系

血清 TGF- $\beta_1$  在肝组织纤维化程度分期和肝组织炎症活动度分级中的检测结果及其相关性, 见表 1。

### 2.3 血清 TGF- $\beta_1$ 水平判断慢性肝炎患者 S<sub>2</sub> 期以上肝纤维化及诊断肝硬化的价值

血清 TGF- $\beta_1$  水平判断慢性肝炎患者 S<sub>2</sub> 期以上肝纤维化的 ROC 曲线(AUC=0.836,  $S_{\bar{x}} = 0.0283$ ), 见图 1。

血清 TGF- $\beta_1$  水平诊断肝硬化的 ROC 曲线(AUC=0.828,  $S_{\bar{x}} = 0.0351$ ), 见图 2。

血清 TGF- $\beta_1$  判断慢性肝炎患者 S<sub>2</sub> 期以上肝纤维化、诊断肝硬化的截断值及其敏感性和特异性, 见表 2。

表 1 血清 TGF- $\beta_1$  ( $\mu\text{g/L}$ ) 在肝组织病理分期、分级的检测结果及其相关性

Table 1 The level of serum TGF- $\beta_1$  in stages and grades of hepatic histological findings and their correlation ( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{g/L}$ )

Hepatic histological stage			Hepatic histological grade		
Stage	<i>n</i>	TGF- $\beta_1$	Grade	<i>n</i>	TGF- $\beta_1$
NC	20	41 $\pm$ 19 <sup>1)</sup>	NC	20	41 $\pm$ 19 <sup>4)</sup>
S <sub>0</sub>	3	42 $\pm$ 15	G <sub>0</sub>	4	54 $\pm$ 17
S <sub>1</sub>	27	65 $\pm$ 21	G <sub>1</sub>	13	88 $\pm$ 33
S <sub>2</sub>	23	77 $\pm$ 25	G <sub>2</sub>	33	76 $\pm$ 31
S <sub>3</sub>	15	82 $\pm$ 21 <sup>2)</sup>	G <sub>3</sub>	27	77 $\pm$ 28
S <sub>4</sub>	19	117 $\pm$ 35 <sup>3)</sup>	G <sub>4</sub>	10	97 $\pm$ 49
Correlation	$r = 0.612, P < 0.05$		Correlation	$r = 0.147, P = 0.185$	

1) The compare of serum TGF- $\beta_1$  between S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub>, S<sub>4</sub> and NC are significant ( $P < 0.05$ ); 2) The compare of serum TGF- $\beta_1$  between S<sub>3</sub> and S<sub>1</sub> is significant ( $P < 0.05$ ); 3) The compare of serum TGF- $\beta_1$  between S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> and S<sub>4</sub> are significant ( $P < 0.05$ ). 4) The compare of serum TGF- $\beta_1$  between G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> and NC are significant ( $P < 0.05$ )

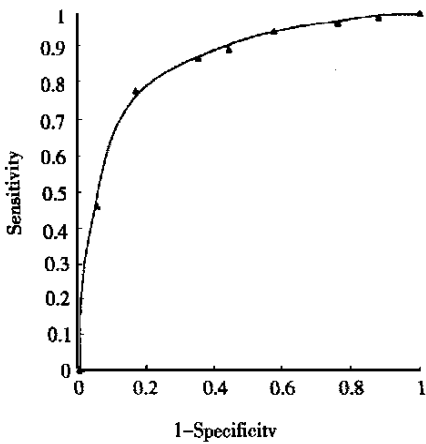


图 1 血清 TGF- $\beta_1$  判断 S<sub>2</sub> 期以上肝纤维化的 ROC 曲线  
Fig. 1 ROC curve of serum TGF- $\beta_1$  to differentiate patients with extensive liver fibrosis from those with no or mild liver fibrosis

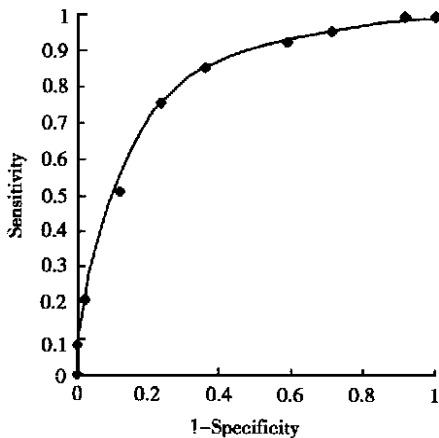


图 2 血清 TGF- $\beta_1$  诊断肝硬化的 ROC 曲线

表 2 血清 TGF- $\beta_1$  判断慢性肝炎患者 S<sub>2</sub> 期以上肝纤维化、诊断肝硬化的截断值及其敏感性和特异性

Table 2 Cut off values of serum TGF- $\beta_1$  ( $\mu\text{g/L}$ ), as well as their sensitivity and specificity for differentiating patients with extensive liver fibrosis from those with no or mild liver fibrosis and judging hepatitis cirrhosis(%)

	Cut off value	Sensitivity	Specificity
Extensive liver fibrosis	80	78.2	82.0
Hepatitis cirrhosis	120	75.4	76.4

### 3 讨论

TGF- $\beta_1$  是维持肝脏内环境的相对稳定的细胞因子之一。当肝脏受到损伤时, 肝内间质细胞就能产生非活性 TGF- $\beta_1$ , 后者再被炎症环境中的各种酶和细胞因子激活<sup>[3]</sup>。体外实验证明, TGF- $\beta_1$  与肝脏疾病密切相关<sup>[6]</sup>。它能活化储脂细胞并使之产生胶原<sup>[7~8]</sup>; 促进各种细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 成分的表达<sup>[3]</sup>; 并能抑制 ECM 分解<sup>[9]</sup>, 增强细胞与 ECM 的粘附<sup>[10]</sup>, 从而导致肝纤维化的形成。

本研究结果显示, 慢性肝炎及肝炎肝硬化患者血清 TGF- $\beta_1$  水平明显升高; 结合病理分析, 肝组织炎症活动时, 血清 TGF- $\beta_1$  水平明显升高, 但在炎症活动各级之间无显著性差异, 且两者之间无显著性相关, 提示肝组织的炎症可刺激 TGF- $\beta_1$  产生增加, 但其血清水平上升的幅度与前者的严重程度无关; 随着肝纤维化的发展, 血清 TGF- $\beta_1$  水平逐渐升高, 两者之间呈中等程度正相关; 进入肝硬化

之后,血清 TGF- $\beta_1$  水平明显高于非肝硬化者,提示 TGF- $\beta_1$  可能参与肝纤维化的形成,其血清水平能反映肝纤维化的进展及肝硬化的形成。现国内外均有类似报道<sup>[2, 3]</sup>。

以血清 TGF- $\beta_1$  水平判断慢性肝炎患者是否存在 S<sub>2</sub> 期以上肝纤维化及诊断肝硬化,它们的 AUC 均大于 1,提示血清 TGF- $\beta_1$  水平有助于判断 S<sub>2</sub> 期以上肝纤维化和诊断肝硬化,但与 AUC 最大值 1 仍有一定差距,提示与肝组织病理活检相比,血清 TGF- $\beta_1$  水平用于判断 S<sub>2</sub> 期以上肝纤维化或诊断肝硬化的价值尚有限。

以 ROC 曲线确定血清 TGF- $\beta_1$  判断慢性肝炎患者是否存在 S<sub>2</sub> 期以上肝纤维化和诊断肝硬化的最佳截断值,前者为 80  $\mu\text{g/L}$ ; 后者为 120  $\mu\text{g/L}$ 。

本研究表明,血清 TGF- $\beta_1$  水平与肝纤维化的存在和发展有着密切关系,动态监测慢性肝炎患者血清 TGF- $\beta_1$  水平有助于了解肝纤维化的进展情况;血清 TGF- $\beta_1$  水平有助于判断慢性肝炎患者是否存在 S<sub>2</sub> 期以上肝纤维化及诊断肝硬化,前者的最佳截断值为 80  $\mu\text{g/L}$ , 后者为 120  $\mu\text{g/L}$ ; 但与肝组织病理活检相比,其诊断价值尚有限。

#### 参考文献:

- [1] Paradis V, Mathurin P, Laurent A, *et al.* Histological features predictive of fibrosis in chronic hepatic C infection [J]. *J Clin Pathol*, 1996, 49(2): 998.
- [2] 张立煌, 方海林, 裘云庆, 等. 病毒性肝炎患者血清转化生长因子- $\beta_1$  活性及其与肝纤维化的关系[J]. *中华传染病杂志*, 1997, 15(2): 82.
- [3] 病毒性肝炎防治方案(试行)[J]. *中华传染病杂志*,

1995, 13(5): 241.

- [4] Zweig M H, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine [Review] [J]. *Clin Chem*, 1993, 39(4): 561.
- [5] Eghbali-Fatourech G, Sieck G C, Prakash Y S, *et al.* Type I procollagen production and cell proliferation is mediated by transforming growth factor- $\beta$  in a model of hepatic fibrosis [J]. *Endocrinology*, 1996, 137(5): 1879.
- [6] Napoli J, Prentice D, Niinami C, *et al.* Sequential increases in the intrahepatic expression of epidermal growth factor, basic fibroblast growth factor, and transforming growth factor  $\beta$  in a bile duct ligated rat model of cirrhosis [J]. *Hepatology*, 1997, 26(3): 624.
- [7] Leonardazzi G, Scavazza A, Biasi F, *et al.* The lipid peroxidation and product 4-hydroxy-2,3-nonenal up-regulates transforming growth factor  $\beta_1$  expression in the macrophage lineage: a link between oxidative injury and fibrosclerosis [J]. *FASEB J*, 1997, 11(11): 851.
- [8] Anscher M S, Peters W P, Reisenbichler H, *et al.* Transforming growth factor  $\beta$  as a predictor of liver and lung fibrosis after autologous bone marrow transplantation for advanced breast cancer [J]. *N Eng J Med*, 1993, 328(22): 1592.
- [9] Rieder H, Armbust T, Buschenfelde KHMZ, *et al.* Contribution of sinusoidal endothelial liver cells to liver fibrosis: Expression of transforming growth factor  $\beta_1$  [J]. *Hepatology*, 1993, 18(4): 937.
- [10] Wayne A B, Nancy A, Noble N. Transforming growth factor  $\beta$  in tissue fibrosis [J]. *N Eng J Med*, 1994, 331(19): 1296.

(编辑 关淡庄)

(上接第 371 页)

- [4] Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemia heart disease. *Circulation*, 1979, 59(3): 607.
- [5] Zareba W, Badilini F, Moss A J. Automatic detection of spatial and dynamic heterogeneity of repolarization [J]. *J Electrocardiol*, 1994, 27( suppl): 66.

- [6] Sarma J S M, Singh N, Schoenbaum M P, *et al.* Circadian and power spectral changes of RR and QT intervals during treatment of patients with angina pectoris with nadolol providing evidence for differential autonomic modulation of heart rate and ventricular repolarization [J]. *Am J Cardiol*, 1994, 74(2): 131.

(编辑 黄小延)