

# 血清透明质酸测定对肝纤维化诊断的临床意义

谢仕斌 陈幼明 谢冬英 周元平 姚集鲁 彭文伟

(中山医科大学附属第三医院传染病科; 广州, 510630)

**摘要** 目的: 探讨血清透明质酸(HA)对肝纤维化诊断的临床意义。方法: 用放射免疫法测定 164 例各型病毒性肝炎患者治疗前后血清 HA 水平, 其中 66 例慢性肝病者做肝穿刺活检, 活检同时测定血清 HA。比较各组肝炎之间 HA 差异、各组治疗前后 HA 变化及 HA 与肝组织分级、分期相对照。结果: 血清 HA 水平随着肝纤维化发展而升高, 在肝硬化组最高, 与各组比较均有显著差异( $P < 0.05$ )。HA 与肝内炎症、坏死及肝纤维化程度呈正相关,  $r$  分别为 0.46 和 0.62( $P < 0.05$ )。以血清 HA 大于正常组  $\bar{x} + 2s$  ( $HA > 130 \text{ ng/L}$ ) 为判断肝纤维化标准, 与病理诊断相比较, 则 HA 对肝纤维化诊断的敏感性为 45.0%, 特异性为 84.6%。结论: HA 对肝纤维化诊断有临床应用价值。由于 HA 与肝内炎症、坏死亦有关, 故对于静止期肝炎来说, HA 明显升高对肝纤维化的存在有提示意义, 诊断价值也更高。

**主题词** 透明质酸/血液; 肝硬化/诊断; 肝炎/诊断

**中图分类号** R 512.6

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERUM HYALURONIC ACID IN THE DIAGNOSIS OF HEPATIC FIBROSIS

Xie Shibing Chen Youming Xie Dongying Zhou Yuanping Yao Jilu Peng Wenwei

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

**Abstract Objective:** To evaluate the predictive value of elevated serum hyaluronic acid (HA) in the diagnosis of hepatic fibrosis. **Methods:** The serum HA levels were measured in 164 patients with various viral hepatitis and 30 healthy blood donors by radioimmunoassay. Among them, percutaneous liver biopsy were performed in 66 patients with chronic hepatitis. **Results:** HA level was significantly higher in liver cirrhosis than healthy controls and patients with noncirrhotic liver disease ( $P < 0.05$ ). The serum levels of HA was correlated with the stages of fibrosis ( $r = 0.62$ ) and grades of inflammation and necrosis ( $r = 0.46$ ) of the liver, but more closely correlated with stages of fibrosis ( $P < 0.05$ ). The upper limit of normal values ( $\bar{x} + 2s$ ) for serum levels of HA was 130 ng/L. The patients whose serum HA level higher than 130 ng/L were considered as hepatic fibrosis, compared with the hepatic histologic findings, the HA sensitivity and specificity for diagnosing hepatic fibrosis were 0.45 and 0.846, respectively. **Conclusions:** These findings suggest that determination of serum hyaluronate concentration may be valuable on predicting hepatic fibrosis.

**Subject headings** hyaluronic acid/blood; liver fibrosis/diagnosis; hepatitis/diagnosis

透明质酸(hyaluronic acid, HA)是一种高分子量糖胺多糖,是细胞外基质的重要组成部分。自从开展血清 HA 检测以来<sup>[1]</sup>,有研究报道在不同程度肝病患者中血清 HA 的检测结果,HA 随着肝纤维化程度加重而升高<sup>[2,3]</sup>。本研究用放射免疫测定法检测各种肝病患者中血清 HA 水平,并结合肝组织病理分析,探讨 HA 在肝纤维化诊断中的临床意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象分组

本科住院的病毒性肝炎患者,共 164 例,其中男性 123 例,女性 41 例,年龄 6~65 岁,平均年龄 38 岁。按 1995 年 5 月北京第 5 次全国传染病会议制定的病毒性肝炎防治方案<sup>[4]</sup>,将研究对象分为如

下几组:急性肝炎组,23例,为单纯的急性黄疸型甲型或戊型病毒性肝炎,无合并慢性乙型、丙型和丁型病毒性肝炎;慢性肝炎组,111例,为单纯的慢性乙型或慢性丙型肝炎患者,排除重叠急性甲型或戊型肝炎(按诊断标准又分为慢性轻度25例,慢性中度49例,慢性重度37例;肝硬化30例,包括代偿及失代偿性肝硬化;正常对照组30例,为健康献血员。

## 1.2 研究方法

所有患者在进行常规护肝治疗前、后均检测如下项目:透明质酸、肝功能[包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血清总蛋白、血清白蛋白、总胆红素、凝血酶原时间(PT)、碱性磷酸酶(ALP)、胆汁酸]。甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒标记物、常规B超及X线吞钡检查。141例慢性肝炎患者中有66例做了肝穿刺活体组织检查,活检后即抽血测血清HA。

## 1.3 检测方法

①HA:抽血5 mL,分离血清后置 $-20^{\circ}\text{C}$ 备检,于5 d内检测。采用上海海军医学研究所生产的透明质酸放射免疫测定试剂盒,正常值范围为2~110 ng/L。由有经验的专业人员按操作说明进行。②肝功能检测:采用HITACHI 7170全自动生化分析仪进行。③病毒性肝炎标记物:抗HAV-IgM、IgG, HBsAg、HBeAg、抗HBe、抗HBe、抗HBs用酶联免疫吸附法(美国雅培试剂)检测。HBV-DNA、HCV-RNA用PCR、RT-PCR方法检测,抗HCV,抗HEV-IgG、IgM采用国产第2代试剂酶联免疫吸附法检测。④病理:在美国产Au4型彩色B型超声波引导下,由配套活检枪使用16 G活检针进行。保证所取肝组织长度为1.5~2 cm,肝组织标本采用常规HE染色和网状纤维染色,由专门的肝脏病理医师按慢性肝炎分级分期标准做出组织学诊断,保证病理诊断的准确性及一致性。

## 1.4 统计学分析

均数的两两比较采用 $q$ 检验,检验前进行方差齐性检验,方差不齐时对变量进行对数转换,方齐后再采用 $q$ 检验。治疗前后比较采用配对设计差值的符号秩和检验。相关分析采用直线相关分析,计算相关系数。

# 2 结果

## 2.1 各组病毒性肝炎血清HA测定

各组测定结果见表1。

表1 各组病毒性肝炎血清HA测定结果

Table 1 Serum levels of HA in various viral hepatitis ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

Group	<i>n</i>	HA	IgHA
①Control	30	62±35	1.72±0.25
②Acute hepatitis	23	140±140	1.95±0.49
③Chronic hepatitis, light	25	39±18	1.53±0.25
④Chronic hepatitis, moderate	49	109±137	1.87±0.35
⑤Chronic hepatitis, severe	37	397±282	2.44±0.43
⑥Liver cirrhosis	30	611±216	2.75±0.22

Note: group ① compared with group ②④⑤⑥,  $P < 0.05$ ; group ② compared with group ①③⑤⑥,  $P < 0.05$ ; group ⑥ compared with group ①~⑤,  $P < 0.05$

## 2.2 常规护肝治疗前后血清HA变化

从表1可以看出,血清HA水平在急性肝炎组、慢性重度及肝硬化组升高最为显著。我们选择此3组观察经常规护肝治疗,肝功能恢复前后HA变化,结果如表2。

表2 治疗前后血清HA变化

Table 2 Change in serum HA levels before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

Group	<i>n</i>	Before treatment	After treatment	<i>P</i> vs before
Acute hepatitis	23	140±140	75±52	0.0401
Chronic hepatitis sever	37	397±282	259±251	0.0309
Liver cirrhosis	30	611±216	614±233	0.7532

统计学显示:经过治疗,肝功能恢复后,在急性肝炎及慢性重度肝炎组其血清HA水平下降,治疗前后差异有显著性意义,而肝硬化组治疗前后差异没有显著性意义。

## 2.3 HA与病理分级、分期的关系

分析66例做过肝穿刺活检病例的血清HA水平,与肝组织病理相比较,结果如表3。

表3 血清HA与肝组织病理对照结果

Table 3 Correlation between serum HA and hepatic histological findings ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

Grade	<i>n</i>	Ig HA	stage	<i>n</i>	Ig HA
G <sub>1</sub>	4	1.61±0.06	S <sub>1</sub>	10	1.31±0.33
G <sub>2</sub>	14	1.74±0.36	S <sub>2</sub>	15	1.74±0.47 <sup>3)</sup>
G <sub>3</sub>	34	1.96±0.52 <sup>1)</sup>	S <sub>3</sub>	30	2.24±0.52 <sup>4)</sup>
G <sub>4</sub>	14	2.28±0.57 <sup>2)</sup>	S <sub>4</sub>	11	2.69±0.59 <sup>5)</sup>

Note: 1)  $P < 0.05$  vs G<sub>1</sub>, G<sub>3</sub>; 2)  $P < 0.05$  vs G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>; 3)  $P < 0.05$  S<sub>2</sub> vs S<sub>1</sub>; 4)  $P < 0.05$  S<sub>3</sub> vs S<sub>2</sub>; 5)  $P < 0.05$  S<sub>4</sub> vs S<sub>3</sub>

统计显示:HA在G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>与G<sub>3</sub>、G<sub>4</sub>之间差异有显著性,在G<sub>4</sub>组水平最高,与G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>、G<sub>3</sub>之间差异比较有显著性。从分期来看,随着肝纤维化加重,HA依次增高,各期之间差异均有显著性,呈现良好相关性。HA与肝组织病理分期、分级呈正相关, $r$ 值分别为0.62和0.46( $P < 0.05$ )。

#### 2.4 血清HA诊断肝纤维化的评价

以病理分期S<sub>3</sub>、S<sub>4</sub>为判定肝纤维化标准,血清HA则以正常组( $\bar{x} + 2s$ ,即血清HA > 130 ng/L)为判定肝纤维化标准,则HA对肝纤维化诊断的敏感性为45.0%,特异性84.6%。

### 3 讨论

透明质酸(HA)主要由间质细胞产生,经淋巴道入血。研究表明<sup>[5]</sup>,肝脏是摄取、降解HA的最主要场所,而肝窦内皮细胞(sinusoidal endothelial cell, SEC)则是摄取、降解血中HA的主要细胞,血清HA水平可作为判断SEC功能的敏感和特异性指标。肝纤维化常首先发生于肝窦,致肝窦毛细血管化,影响SEC功能,故血清HA水平升高与肝脏损害程度、肝纤维化程度有关<sup>[6-8]</sup>。

本研究结果显示,在慢性病毒性肝炎血清HA水平随着病程进展、肝损害程度加重而逐渐升高,在肝硬化阶段HA水平最高,与其它各组差异均有显著性。结合病理分析,随着肝纤维化发展,从S<sub>1</sub>期至S<sub>4</sub>期HA逐渐升高,以S<sub>4</sub>期水平最高,各期之间HA水平有显著性差异。HA与肝内纤维化程度呈正相关, $r$ 为0.62。从临床及病理方面均表明血清HA水平与肝纤维化程度相一致。

本研究中,急性肝炎组血清HA明显升高,较正常组及慢性轻度组升高,差异有显著性。经治疗后,在恢复期HA明显下降。急性肝炎肝内炎症、坏死均很明显,不存在肝纤维化,故血清HA水平升高反映HA与肝内炎症、坏死有关,并随肝内炎症、坏死改善及SEC功能恢复而下降。从病理分级来看,炎症程度分级G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>之间HA没有差异,而G<sub>3</sub>、G<sub>4</sub>组HA较G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>组有显著性差异,以G<sub>4</sub>组HA水平最高。HA与肝内炎症活动度亦呈正相关, $r$ 为0.46。故血清HA水平与肝内纤维化程度及炎症程度均相关,但与肝内纤维化程度更加密切

( $P < 0.05$ )。

我们尝试以正常组HA水平的 $\bar{x} + 2s$ 即HA = 130 ng/L作为HA诊断肝纤维化标准,与病理组织对照,计算出HA诊断肝纤维化的敏感性为45%,特异性84.6%。这与检验结果中观察到各组病例HA有一定重叠相一致。HA诊断肝纤维化的敏感性较低,这可能与血清HA水平与肝内炎症坏死相关有一定关系。

本研究结果表明:血清HA水平随肝纤维化发展而逐渐升高,与肝纤维化程度呈正相关。对肝纤维化诊断有临床应用价值。但各类型肝炎之间HA有一定重叠,对肝纤维化诊断的敏感性尚不满意。HA水平与肝内炎症程度有关,故对于静止期肝炎,HA水平明显增高或动态升高有助于提示肝纤维化存在。

#### 参 考 文 献

- 1 Frøburg T, Delpach B, Bercoff E, *et al.* Serum hyaluronate in liver disease: study by enzymeimmunoassay. *Hepatology*, 1986, 6(3): 392
- 2 Engstrom-Laurent A, Loof L, Nyberg A, *et al.* Increased serum levels of hyaluronate in liver disease. *Hepatology*, 1985, 5(4): 638
- 3 Ueno T, Inuzuka S, Toriumura T, *et al.* Serum hyaluronate reflects hepatic sinusoidal capillarization. *Gastroenterology*, 1993, 105(3): 475
- 4 病毒性肝炎防治方案(试行). *中华内科杂志*, 1995, 34(11): 788
- 5 Deaciuc I V, Bagby G J, Lang C H, *et al.* Hyaluronic acid uptake by the isolated perfused rat liver: an index of hepatic sinusoidal endothelial cell function. *Hepatology*, 1993, 17(2): 266
- 6 Kazuyuki S, Ryujin E, Yasuhiro T, *et al.* Serum hyaluronate in patients with acute and fulminant hepatitis. *J Gastroenterol*, 1996, 31(2): 237
- 7 潘雪飞, 张长法, 邱蔚蔚, 等. 慢性肝病血清层粘连蛋白及透明质酸的变化. *新消化病学杂志*, 1996, 4(7): 373
- 8 白石山, 李秀霞, 杨守昌, 等. 血清透明质酸、III型前胶原、板层素及脯氨酸胺酶水平与肝纤维化的关系. *中华肝病杂志*, 1997, 5(2): 72

(1997-10-22 收稿 1998-05-07 修回)