

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.10.014

论著·临床研究

婴儿肝炎综合征血清纤维化标志物临床价值研究

邓文林¹ 熊慧¹ 王玲玲¹ 邹小兵²

(1. 中山大学附属第六医院儿科, 广东 广州 510000; 2. 中山大学附属第三医院儿科, 广东 广州 510000)

摘要】 目的 通过对婴儿肝炎综合征(IHS)患儿血清4项肝纤维指标及其与肝功能的相关性分析,初步探讨肝纤4项在IHS的临床应用价值及对疾病严重程度的评估。**方法** 回顾研究60例婴儿肝炎综合征患儿,根据超声诊断分为肝纤维化组($n=31$)与非肝纤维化组($n=29$),比较两组肝纤4项指标水平,包括透明质酸(HA),Ⅲ型前胶原(Pc-Ⅲ),Ⅳ胶原(Ⅳ.C),层粘连蛋白(LN);并将4项肝纤维化指标与肝功能指标进行相关性分析。**结果** 肝纤维化组谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)和胆汁酸(TBA)水平明显高于非肝纤维化组($P<0.05$);肝纤维化组HA、Ⅳ.C指标明显高于非肝纤维化组($P<0.05$)。HA、Ⅳ.C及Pc-Ⅲ与ALT、GGT、TBIL、DBIL、IBIL、TBA成正相关($r=0.25\sim0.49$),其中HA、Ⅳ.C与转氨酶及黄疸水平相关性最强, LN未发现相关性指标。**结论** 血清4项肝纤维化标志物中HA、Ⅳ.C及Pc-Ⅲ联合肝功能及超声检查对IHS肝纤维化的早期诊断、评估病情有着重要临床价值。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(10): 1029-1032]

【关键词】 婴儿肝炎综合征; 肝纤维化指标; 肝功能检查; 儿童

Clinical significance of serum fibrosis markers in diagnosis of infantile hepatitis syndrome

DENG Wen-Lin, XIONG Hui, WANG Ling-Ling, ZOU Xiao-Bing. Department of Pediatrics, the sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, China (Email: dengwl@yeah.net)

Abstract: Objective To investigate the correlation between four serum fibrosis markers and liver function in patients with infantile hepatitis syndrome (IHS), and to explore the clinical significance of these markers in the diagnosis of IHS and the assessment of disease severity. **Methods** A retrospective study was performed on 60 patients with IHS who were divided into hepatic fibrosis and normal groups based on ultrasound diagnosis. Levels of four liver fibrosis markers, i.e., hyaluronic acid (HA), type III procollagen (PC-III), type IV collagen (IV.C), and laminin (LN), were compared between the two groups, and the correlation between these markers and liver function was analyzed. **Results** Levels of liver function markers (alanine aminotransferase (ALT), glutamyl transpeptidase (GGT), total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil), indirect bilirubin (IBil), and total bile acid (TBA)) in the hepatic fibrosis group were significantly higher than those in the normal group ($P<0.05$). Levels of HA and IV.C in the hepatic fibrosis group were significantly higher compared with those in the normal group ($P<0.05$). Furthermore, HA, IV.C, and PC-III levels were positively correlated with those of ALT, TBil, GGT, DBil, IBil, and TBA ($r=0.25\sim0.49$), and the strongest correlation existed between HA/IV.C and ALT/jaundice markers. **Conclusions** Assay measuring serum fibrosis markers (HA, IV.C, and PC-III) in combination with liver function tests and ultrasound examination has an important clinical value in the early diagnosis of IHS and evaluation of disease severity.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(10): 1029-1032]

Key words: Infantile hepatitis syndrome; Serum fibrosis marker; Liver function test; Child

婴儿肝炎综合征(IHS)是一组婴儿期起病,表现为肝细胞性黄疸、肝大、质地异常和肝功能损害的临床症候群^[1]。4项血清纤维化标志物

(简称肝纤4项)包括透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(Pc-Ⅲ)、Ⅳ胶原(Ⅳ.C)和层粘连蛋白(LN),在成人肝病中研究较多也较成熟。大量

[收稿日期] 2014-03-05; [接受日期] 2014-06-04

[作者简介] 邓文林,男,硕士研究生,医师。

研究表明,肝纤4项含量可反映慢性肝炎肝脏病理损害程度,是反映肝纤维化的可靠指标,其中,HA、IV.C水平与肝纤维化相关性最好,是检测纤维化进程的良好指标^[2-3]。婴幼儿肝再生能力强,其病理生理与成人相比有较大差异,血清纤维化指标在儿童中研究较少^[4],在婴儿IHS的临床价值仍未确定。本研究拟通过比较IHS患儿不同肝纤维化程度下血清肝纤4项水平及分析其与肝功能指标的相关性,初步探讨其对IHS肝纤维化的临床价值、对疾病严重程度的评估意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2009~2012年在中山大学附属第六医院及中山大学附属第三医院住院的IHS患儿60例,均符合IHS诊断标准^[5],其中男42例,女18例,初诊年龄在1~11个月之间,平均为 3.2 ± 2.4 个月。所有患儿均行超声、肝胆核素显影检查,排除先天性胆道闭锁,并筛查甲乙丙戊肝炎病毒,行HIV、梅毒检测及优生系列检查(弓形虫、巨细胞病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒)。根据超声检查将患儿分为两组^[6-7]:(1)非肝纤维化组($n=29$):肝外形不大、肝实质回声正常或稍多,肝静脉走行清晰;(2)肝纤维化组($n=31$):肝实质回声增多增粗、分布欠均匀或表面欠光滑,肝静脉清晰或走行欠清、变细等变化。

1.2 研究方法

肝功能由日立7180全自动生化分析仪检测。肝纤4项检测质控血清为伯乐公司定值质控品。患儿于清晨空腹静脉采血3 mL,分离血清,20℃保存备检;检测方法为化学发光法,试剂为安图生物产品,操作过程严格按说明书要求进行。

1.3 统计学分析

使用SPSS 19.0软件对数据进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分数(%)表示,组间比较采用卡方检验;相关性分析采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿肝功能指标的比较

IHS患儿中,8例入院时存在上呼吸道感染,2例巨细胞病毒感染,1例Citrin基因缺陷症,1例糖原累积病。肝纤维化组血清谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)及胆汁酸(TBA)明显高于非肝纤维化组($P < 0.05$),而胆碱酯酶(CHE)显著低于非肝纤维化组($P < 0.01$),见表1。

2.2 两组患儿肝纤4项指标的比较

两组患儿4项肝纤维化指标HA、IV.C、Pc-III均高于正常范围;其中肝纤维化组HA、IV.C明显高于非肝纤维化组($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组肝功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)	CHE (U/L)	ALP (μ mol/L)	ALB (g/L)
非肝纤维化组	29	157 $\pm$ 140	313 $\pm$ 269	224 $\pm$ 130	5938 $\pm$ 1724	550 $\pm$ 347	62 $\pm$ 89
肝纤维化组	31	278 $\pm$ 228	424 $\pm$ 323	394 $\pm$ 548	4473 $\pm$ 1577	463 $\pm$ 204	46 $\pm$ 41
t 值		2.495	1.441	1.676	-3.404	-1.178	-0.900
P 值		0.016	0.155	0.103	0.001	0.245	0.373

续表1

组别	例数	GLB (g/L)	TBIL (μ mol/L)	DBIL (μ mol/L)	IBIL (μ mol/L)	TBA (U/L)	AFP (ng/mL)
非肝纤维化组	29	20 $\pm$ 6	159 $\pm$ 99	108 $\pm$ 65	50 $\pm$ 36	110 $\pm$ 47	1003 $\pm$ 345
肝纤维化组	31	21 $\pm$ 6	241 $\pm$ 122	163 $\pm$ 81	81 $\pm$ 53	143 $\pm$ 72	951 $\pm$ 411
t 值		0.761	2.883	2.856	2.623	2.086	-0.434
P 值		0.450	0.006	0.006	0.011	0.042	0.666

注:ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;GGT:谷氨酰转氨酶;CHE:胆碱酯酶;ALP:碱性磷酸酶;ALB:白蛋白;GLB:球蛋白;TBIL:总胆红素;DBIL:直接胆红素;IBIL:间接胆红素;TBA:胆汁酸;AFP:甲胎蛋白。

表2 两组患儿肝纤4项指标的比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	HA	Pc-Ⅲ	Ⅳ.C	LN
非肝纤维化组	29	235 ± 227	40 ± 27	265 ± 198	103 ± 108
肝纤维化组	31	393 ± 311	49 ± 30	405 ± 283	129 ± 195
<i>t</i> 值		2.25	1.22	2.23	0.64
<i>P</i> 值		0.03	0.23	0.03	0.52

注: HA: 透明质酸 (参考值 <120 ng/mL); Pc-Ⅲ: Ⅲ型前胶原 (<12 ng/mL); Ⅳ.C: Ⅳ胶原 (<140 ng/mL), LN: 层粘连蛋白 (<130 ng/mL)。

2.3 肝纤4项与肝功能指标的相关性分析

HA与ALT、GGT和TBA呈正相关 (均 $r=0.35$, $P<0.05$); Pc-Ⅲ与GGT和TBA呈正相关 (分别 $r=0.48$ 、 0.35 , 均 $P<0.05$); Ⅳ.C与ALT、TBIL、DBIL和IBIL呈正相关 (分别 $r=0.38$ 、 0.44 、 0.39 、 0.49 , 均 $P<0.05$); LN未发现有相关性指标。其中HA、Ⅳ.C指标与肝功能指标相关性最强。见表3。

表3 肝纤4项与肝功能的相关系数

肝纤维化指标	ALT	AST	GGT	TBIL	DBIL	IBIL	TBA
HA	0.35 ^a	-	0.35 ^a	0.32	0.33	0.31	0.35 ^a
Pc-Ⅲ	0.26	0.15	0.48 ^a	0.25	0.25	0.25	0.35 ^a
Ⅳ.C	0.38 ^a	0.14	0.38	0.44 ^a	0.39 ^a	0.49 ^a	0.25
LN	-	-	-	0.25	0.21	0.31	-

注: HA: 透明质酸; Pc-Ⅲ: Ⅲ型前胶原; Ⅳ.C: Ⅳ胶原; LN: 层粘连蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转氨酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; IBIL: 间接胆红素; TBA: 胆汁酸; ^a示 $P<0.05$ 。

3 讨论

IHS主要表现为肝细胞性黄疸、肝脏病理征(肝大、质地异常)和肝功能损害,本质为慢性炎症,肝纤维化是其发展到肝硬化的必经阶段^[2]。由于致病因素的持续作用和机体免疫功能失调,肝细胞持续受损,纤维组织不断增生,进入到肝纤维化阶段,其主要病理变化是胶原蛋白、蛋白多糖及粘连蛋白等多种细胞外基质(ECM)在肝内过度沉积,在此过程中可以检测到多种肝纤维化指标。血清肝纤4项在成人慢性肝病中研究较多^[8-10],但在婴幼儿IHS中的研究较少。另研究报道,超声血流动力学改变与肝纤维化指标能较好反映IHS活动情况^[11]。

本研究发现肝纤维化组患儿的肝损害及黄

疸指标明显高于非纤维化组;另外ALT、GGT、TBIL与肝纤维化指标相关性最强,提示肝脏的不断损伤过程亦是肝纤维化的过程,肝损害越严重,肝纤维化程度也越重。临床上予以护肝、退黄治疗可能对改变肝纤维化进程起到一定作用。

有研究报道指出HA在肝纤维化临床诊断中最有价值,认为HA水平可反映肝损害的严重程度,并与肝硬化程度呈正相关;Ⅳ.C指标随着肝组织纤维化的病变进展,其含量递增,且与肝纤维化正相关^[3]。本研究同样发现,肝纤4项指标中HA、Ⅳ.C及Pc-Ⅲ明显高于儿童正常范围,与成人肝病的研究类似^[2-3]。肝纤维化组HA、Ⅳ.C明显高于非肝纤维化组,说明HA及Ⅳ.C肝纤维化指标能够较好地反映肝纤维化水平。

在肝纤维化与肝功能相关性比较中,HA、Ⅳ.C及Pc-Ⅲ与ALT、TBIL、DBIL、IBIL、TBA正相关,其中HA和Ⅳ.C与ALT、TBIL、GGT相关性最强,研究表明此3项指标与IHS严重程度及预后相关^[5],因此结合肝纤维化指标及肝功能指标可指导临床评估IHS病变严重程度。此外,IHS非纤维化组肝纤指标同样高于正常范围,提示肝纤维化病理过程是不断进展的,监测纤维化指标有助于判断IHS严重程度及指导临床早期干预。

超声诊断肝纤维化技术如今已较成熟,尤其以定性分析准确度较高,对诊断肝纤维化、早期肝硬化的准确度接近90%^[12-13]。有研究认为通过直接诊断指标、间接诊断指标的综合诊断法,可以进行定性诊断,准确率较高^[6-7]。而联合血清纤维化定量指标,能够弥补B超诊断肝纤维化的不足,可以在提高的灵敏度同时判断肝纤维化的严重程度^[14]。本研究中IHS患儿的分组仅根据超声图象而非组织学检查,准确性有一定偏差。但大量超声与病理学诊断肝纤维化的对比研究表明,超声检查肝实质形态学对肝纤维化定性诊断准确度较高^[4];而组织学检查为有创性检测,在IHS临床实践中较难获得相应标本。综上,肝纤4项标志物联合肝功能及超声诊断对IHS肝纤维化的早期诊断、评估病情有着重要临床意义。

[参考文献]

- [1] 朱启镛,王晓红,王建设. 婴儿肝炎综合征诊治修订方案[J]. 中华传染病杂志, 2004, 22(5): 357.

- [2] 胡兴荣, 崔显念, 胡启托, 等. 血清肝纤维化指标与慢性肝炎肝纤维化程度的相关性 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(14): 1501-1503.
- [3] 韦卉, 李金万. 肝纤维化指标联合检测与临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2008, 5(19): 1182-1183.
- [4] 江冬梅, 周均启, 张新麟, 等. 慢性肝炎患儿四项血清肝纤维化标志物的检测及其临床意义 [J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(8): 465-468.
- [5] 段恕诚, 董永绥. 小儿肝胆系统疾病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [6] 孟繁坤. 肝纤维化的超声诊断 [J]. 中华肝脏病杂志, 2008, 16(3): 175-176.
- [7] 魏雪菲, 徐佩, 李茜. 血清肝纤维化指标和肝功能指标联合检测在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(18): 2278-2280.
- [8] Pereira TN, Walsh MJ, Lewindon PJ, et al. Paediatric cholestatic liver disease: diagnosis, assessment of disease progression and mechanisms of fibrogenesis [J]. World J Gastrointest Pathophysiol, 2010, 1(2): 69-84.
- [9] 储波, 蒋丽蓉, 周莎, 等. 肝功能检查在婴儿肝炎综合征和先天性胆道闭锁的鉴别诊断中的价值 [J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(12): 953-956.
- [10] 项明. 儿童血清 4 项标志物水平的临床研究 [J]. 检验医学与临床, 2011, 8(12): 1419-1420.
- [11] 李智贤, 何云, 吴棘, 等. 婴儿肝炎综合征的超声和血清肝纤维化标志物检测研究 [J]. 中国超声医学杂志, 2005, 21(6): 436-440.
- [12] 郑荣琴, 吕明德, 苏中振, 等. 超声评价肝脏炎症及纤维化程度的指标筛选 [J]. 中国超声医学杂志, 2002, 18(1): 20-22.
- [13] 张文胜, 王宝恩, 贾继东, 等. 超声综合评估系统诊断慢性乙型肝炎肝纤维化 [J]. 中华肝脏病杂志, 2007, 15(4): 249-253.
- [14] 倪正平, 黄红兵. 血清肝纤维化指标与 B 超部分肝实质图象的比较 [J]. 中国临床医学, 2004, 11(5): 893-894.
- (本文编辑: 王庆红)

· 消息 ·

2014 年湘雅小儿神经高峰论坛会议通知

“2014 年湘雅小儿神经高峰论坛”将于 2014 年 11 月 7~9 日在美丽的星城湖南省长沙市举办。本次论坛将邀请国际知名大学专家及国内小儿神经专业知名教授 10 余名, 围绕目前小儿神经系统疾病研究进展及热点问题专题讨论, 内容包括“免疫抑制剂在儿童自身免疫性疾病中的应用、儿童癫痫的遗传学诊断进展、儿童癫痫持续状态的诊治进展、儿童自身免疫性脑炎的诊治进展、儿童多发性硬化的诊治进展、儿童智力障碍筛查、儿童抽动症的诊治进展、精神疾病的遗传研究现状与未来”等; 同时数家国内知名医院小儿神经专科会带来疑难病例进行交流和分享。热忱欢迎全国同仁积极投稿并参加会议。参会者将授予省级继续教育学分。现将有关事宜通知如下。

1. 会议费用: 会务费 800 元/人; 食宿由大会统一安排, 住宿标准 140 元/天/人, 费用自理, 回单位报销。

2. 征文内容: 小儿神经专业临床与基础方面的最新研究成果、研究动向; 新技术、新发展以及临床治疗方面的进展与改进。适宜刊登的稿件将优先在中国当代儿科杂志上发表。

征文要求: 为未公开发表过的 800 字以内的学术论文摘要(包括目的、方法、结果、结论), 以 word 格式保存。

投稿方式: 邮寄到湖南省长沙市湘雅路 87 号湘雅医院儿科教研室李清香收, 邮编 410008。或将稿件以 Email 形式发送到 liqingxiangxy@163.com, 并注明“2014 湘雅小儿神经高峰论坛征文”, 截稿日期: 2014 年 10 月 20 日。

为便于安排食宿, 务请各位代表于 2014 年 10 月 15 日前将回执寄到: 湖南省长沙市湘雅路 87 号中南大学湘雅医院儿科教研室李清香收, 邮编 410008, 或手机短信(13975883165)、Email 报名, Email 地址 liqingxiangxy@163.com。联系人: 李清香(0731-84327208 或 13975883165); 彭镜(13548966986)。

中南大学湘雅医院 / 中国当代儿科杂志社

2014 年 7 月 10 日