

· 论著 ·

慢性乙肝患者血浆同型半胱氨酸测定及其与肝纤维化程度的相关性研究*

广东医科大学附属第三医院(佛山市顺德区龙江医院) (广东 佛山 528300)

侯有砚 陆中奎 邓勇莹

【摘要】目的 探究慢性乙肝患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)测定及其与肝纤维化程度的相关性。方法 选取2017年1月-2019年1月于我院接受治疗的60例慢性乙肝患者(观察组)及同期接受体检的30例自愿者(健康对照组)为研究对象。观察组患者根据肝纤维化程度分为S0期-S4期,分别比较观察组、健康对照组及观察组不同肝纤维化程度受试者血浆Hcy及肝纤维化指标[透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)]水平差异;经Spearman等级相关分析慢性乙肝患者肝纤维化程度与血浆Hcy水平、肝纤维化指标(HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C)的相关性。结果 观察组患者血浆Hcy、HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C水平均明显高于健康对照组($P < 0.05$)。观察组不同肝纤维化程度患者分级相邻组间比较有统计学意义($P < 0.05$)。慢性乙肝患者血浆Hcy水平及HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C水平与肝纤维化程度呈正相关性($r=0.701, 0.712, 0.705, 0.708, 0.698, P < 0.05$)。结论 慢性乙肝患者体内血浆Hcy水平明显高于健康对照组,且随着肝纤维化程度加重,其血浆Hcy水平与肝纤维化指标均显著上升,与肝纤维化程度呈现正相关。

【关键词】慢性乙肝;相关性;血浆同型半胱氨酸;肝纤维化

【中图分类号】R512.6+2

【文献标识码】A

【基金项目】2017年佛山市自筹经费类科技计划项目(307)

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2020.01.018

Determination of Plasma Homocysteine in Patients with Chronic Hepatitis B and Its Correlation with Liver Fibrosis Degree*

HOU You-ji, LU Zhong-kui, DENG Yong-ying. The Third Affiliated Hospital of Guangdong Medical University (Longjiang Hospital, Shunde District, Foshan), Foshan 528300, Guangdong Province, China

【Abstract】Objective To explore the determination of plasma homocysteine (Hcy) in patients with chronic hepatitis B and its correlation with the degree of liver fibrosis. Methods A total of 60 patients with chronic hepatitis B who received treatment (observation group) and 30 volunteers who received physical examination (healthy control group) from January 2017 to January 2019 were selected as the research subjects. Patients in observation group were divided into stages S0-S4 according to the degree of liver fibrosis. The plasma Hcy and liver fibrosis indicators [hyaluronic acid (HA), laminin (LN), type III procollagen (PCIII), type IV collagen (IV-C)] were compared between observation group and healthy control group and among subjects in observation group with different degrees of liver fibrosis. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between liver fibrosis degree and plasma Hcy level, liver fibrosis indicators (HA, LN, PCIII, IV-C) in patients with chronic hepatitis B. Results The levels of plasma Hcy, HA, LN, PCIII and IV-C in observation group were significantly higher than those in healthy control group (all $P < 0.05$). There were statistically significant differences in the adjacent grade groups among patients with different degrees of liver fibrosis in observation group ($P < 0.05$). The levels of plasma Hcy and HA, LN, PCIII and IV-C in patients with chronic hepatitis B were positively correlated with the degree of liver fibrosis ($r=0.701, 0.712, 0.705, 0.708, 0.698$, all $P < 0.05$). Conclusion The plasma Hcy level in patients with chronic hepatitis B is significantly higher than that in healthy control group. As the degree of liver fibrosis worsens, the plasma Hcy level and liver fibrosis indicators increase significantly, which is positively correlated with the degree of liver fibrosis.

【Key words】Chronic Hepatitis B; Correlation; Plasma Homocysteine; Liver Fibrosis

慢性乙肝是临床感染科较为常见的一类传染性疾病,可通过血液、母婴垂直传播及性接触等方式进行传染,患者普遍出现肝细胞炎症损伤及纤维化等情况,临床表现为乏力、恶心、畏食等症状,严重影响其生活质量^[1]。研究表明,慢性乙肝患者体内血浆同

型半胱氨酸(Hcy)水平较正常值显著升高,其水平与肝功能障碍有着密切联系,而肝纤维化指标均可反映患者肝细胞受损程度,若可通过评估以上生化指标进而判断患者肝纤维化程度,则可避免穿刺活检对患者机体的创伤^[2]。近年来,有关血浆Hcy水平在心脑血管

作者简介:侯有砚,男,本科,副主任技师,科副主任,主要研究方向:临床医学检验

通讯作者:侯有砚

管疾病中的临床意义得到广泛研究^[3],但有关慢性乙肝患者该指标的意义研究报道鲜少。本研究旨在探究慢性乙肝患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)测定及其与肝纤维化程度的相关性,取得一定成果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象:随机选取2017年1月~2019年1月于我院接受治疗的60例慢性乙肝患者为观察组,符合《慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识》^[4]中慢性乙肝诊断标准:血清乙肝表面抗原(HBsAg)阳性时间>6个月,且乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)呈现阴性,乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)>1×10⁵,丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平为正常值的2~10倍,纳入标准:①经病理学穿刺活检或实验室检查确诊并分期者;②自愿签署知情同意书者;③临床各项检查资料完整者。排除标准:①合并心、脑等器官病变者;②近3个月内曾服用影响Hcy水平的药物者;③意识及沟通障碍者。随机选取同期接受体检的自愿者30例为健康对照组,本研究已获得医院伦理委员会批准。观察组男36例,女24例,年龄35~66岁,平均年龄(47.52±2.17)岁,病程4~15年,平均病程(9.41±2.72)年;健康对照组男19例,女11例,年龄34~65岁,平均年龄(48.21±3.14)岁。两组对象性别、年龄比较差异不显著(P均>0.05),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 肝纤维化分级方法:通过DU8-M6全数字彩

色多普勒超声诊断仪(徐州市瑞华电子科技有限公司)进行肝脏定位扫描,使用16G巴德活组织检查针进行穿刺活检,获得肝细胞1.0cm~1.5cm长的组织,使用10%的甲醛溶液进行固定,随后石蜡包埋切片,常规HE染色及网织纤维染色,由两位临床医师进行阅片判断,参考《病毒性肝炎防治方案》^[5]中的有关标准,并通过Metavir评分系统将其分为无纤维化组(S0期)、轻纤维化组(S1~S2期)、中度纤维化组(S3期)及重度纤维化组(S4期)。

1.2.2 指标检测方法:行常规静脉采血5mL置于抗凝管,以3000r/min离心血样10min,及时提取血浆,采用酶联免疫吸附法测定血浆Hcy水平;采用放射免疫法测定透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)水平。

1.3 观察指标 比较观察组、健康对照组及观察组不同肝纤维化程度受试者血浆Hcy及肝纤维化指标[HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C]水平差异;经Spearman等级相关分析慢性乙肝患者肝纤维化程度与血浆Hcy水平、肝纤维化指标(HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C)的相关性。

1.4 统计学方法 采用SPSS18.0统计学软件分析数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间采用单因素方差分析,统计学有意义的结果进一步采用SNK-q检验;相关性采用spearman分析法,以P<0.05时为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组患者肝纤维化程度分级情况 应用分级标准将观察组患者根据肝纤维化程度分为无纤维化

表1 两组血浆Hcy、血清肝纤维化指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	血浆Hcy(μmol/L)	HA(ng/mL)	LN(ng/mL)	PCⅢ(ng/mL)	Ⅳ-C(ng/mL)
观察组 (n=60)	20.04±3.26	345.26±41.52	215.34±42.31	175.21±41.06	249.15±53.64
健康对照组 (n=30)	9.58±2.59	65.23±16.34	110.26±19.24	96.35±21.04	61.04±18.36
t值	15.310	35.510	12.924	9.872	18.625
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表2 观察组不同肝纤维化程度患者血浆Hcy、血清肝纤维化指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血浆Hcy (μmol/L)	HA (ng/mL)	LN (ng/mL)	PCⅢ (ng/mL)	Ⅳ-C (ng/mL)
无纤维化组	12	12.14±2.06	256.38±26.34	152.34±26.31	121.36±32.49	176.39±46.25
轻度纤维化组	22	15.26±3.01 ^a	305.24±36.59 ^a	186.34±31.06 ^a	150.26±35.29 ^{ab}	221.02±43.01 ^{ab}
中度纤维化组	18	21.04±3.42 ^{ab}	342.15±40.16 ^{ab}	210.04±40.16 ^{ab}	186.24±42.16 ^{ab}	260.14±48.51 ^{ab}
重度纤维化组	8	24.01±2.19 ^{abc}	384.16±53.29 ^{abc}	245.26±53.28 ^{abc}	220.15±53.68 ^{abc}	306.24±52.23 ^{abc}
F值		40.553	21.266	11.860	12.721	14.982
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与无纤维化组比较,^aP<0.05;与轻度纤维化组比较,^bP<0.05;与中度纤维化组比较,^cP<0.05

表3 慢性乙肝患者肝纤维化程度与血浆Hcy、血清肝纤维化指标水平的相关性分析

	血浆Hcy	血清HA	血清LN	血清PCⅢ	血清Ⅳ-C
r	0.701	0.712	0.705	0.708	0.698
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组(n=12)、轻纤维化组(n=22)、中度纤维化组(n=18)及重度纤维化组(n=8)。

2.2 观察组及健康对照组血浆Hcy、血清肝纤维化指标水平比较 观察组患者血浆Hcy、HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C水平均明显高于健康对照组($P<0.05$),见表1。

2.3 观察组不同肝纤维化程度患者血浆Hcy、血清肝纤维化指标水平比较 经检测,观察组不同肝纤维化程度患者血浆Hcy、HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C水平组间比较有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.4 相关性分析 经Spearman等级相关分析,慢性乙肝患者血浆Hcy水平及HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C水平与肝纤维化程度具有正相关性($P<0.05$),见表3。

3 讨论

现阶段主要采用病理学穿刺活检的方式进行肝纤维化程度判断,但考虑到该项技术是一项有创检查,不易被患者接受,因此,利用生化指标进行评估成为现临床研究热点^[6]。

动物研究表明,血浆Hcy的代谢与肝脏密不可分,且该指标水平显著上升同样会促进超氧化物含量的增加,导致酶基因突变等,加重肝脏细胞损伤^[7]。本研究结果显示,慢性乙肝患者体内血浆Hcy水平确显著高于健康对照组,与以往报道结果一致^[8],且随着肝纤维化程度的加重,其血浆Hcy水平明显升高。分析原因,可能是因为血浆Hcy是一类含硫氨基酸,不属于组成人体蛋白质的20中氨基酸,人体内无法直接合成,是蛋氨酸或半胱氨酸代谢过程中的产物之一,主要通过叶酸循环途径,在蛋氨酸合成酶的催化下,由甲基四氢叶酸及维生素B12作为辅助因子的条件下生成,或通过 β 2-巯基合成酶催化,在肝脏内代谢产生,又或者将甜菜碱作用甲基供体,在转移酶的作用下转化为蛋氨酸,且转化过程仅限于肝细胞内,其含量受肝细胞损伤影响^[9]。

结果显示随着肝纤维化程度的加重,其HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C水平同样显著上升,分析原因,可能是因

为正常生理情况下,肝脏中细胞外基质主要位于肝包膜、肝脏细胞表面等部位,其主要成分包括HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C等,总量属于平衡状态,而一旦肝脏细胞收到损害时,内皮细胞及星状细胞被激活,在细胞因子的作用下分泌胶原纤维,自身转化为成纤维细胞,且伴随着基质合成沉积,进而导致肝纤维化,若不及时治疗,则随着病情的恶化,即可发展为肝硬化^[10]。且慢性乙肝患者血浆Hcy水平与HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C水平具有显著正相关性,均随着肝纤维化程度的加重而升高,提示,慢性乙肝患者病情由轻度到重度发展,其肝损害程度越发加重,导致蛋氨酸代谢改变,肝细胞外基质合成降解失衡,引起血浆Hcy水平与肝纤维化指标变化,但有关两者相互作用机制,临床尚未给出明确解释。

综上所述,慢性乙肝患者体内血浆Hcy水平明显高于健康对照组,且随着肝纤维化程度的加重,其血浆Hcy水平与肝纤维化指标均显著上升,呈现显著正相关,联合检查可反映慢性乙肝患者肝细胞受损程度。

参考文献

- [1] 陈仁,廖金瑶,罗晓丹,等.慢性乙肝患者HBsAg水平与HBV-DNA相关性研究[J].中华疾病控制杂志,2016,20(8):856-859.
- [2] 肖健,熊怀民,钱建平,等.血清同型半胱氨酸在肝炎、肝硬化及肝癌中的诊断价值研究[J].中国卫生检验杂志,2015,25(14):2315-2318.
- [3] 魏灵祯.同型半胱氨酸/超敏C反应蛋白与心脑血管疾病的关系[J].西部中医药,2018,31(10):150-152.
- [4] 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会.慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识:2015年更新[J].中国肝脏病杂志(电子版),2015,31(1):115-122.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华内科杂志,2001,19(1):62-68.
- [6] 周保全.转氨酶正常或轻度增高的慢性乙型肝炎患者肝穿刺活检病理特征[J].肝脏,2019,24(3):253-256.
- [7] 陈慧燕,陈建,吕雪丽.血清同型半胱氨酸在肝病诊断中的应用价值[J].浙江临床医学,2017,19(7):1333-1334.
- [8] 翟德林,李慧.叶酸干预治疗对H型高血压患者血浆同型半胱氨酸血压水平及主要心脑血管事件的影响[J].山西医药杂志,2015,44(14):1672-1674.
- [9] 张宇,唐世孝.血清肝纤维化指标对肝纤维化的诊断价值[J].临床肝胆病杂志,2019,35(11):2466-2471.
- [10] 吴荣芳,李福康.不同同型半胱氨酸水平对乙肝肝硬化患者预后的影响观察[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(5):344-347,352.

【收稿日期】2019-05-11