

血清铁 铁蛋白及转铁蛋白联合检测在肝脏疾病中的应用

范公忍,周一鸣,韩聚强,胡学玲,曹建彪(北京军区总医院全军肝病治疗中心,北京 100700)

【摘要】 目的 探讨肝病者铁代谢相关血清学指标的临床诊断意义及铁在肝损伤过程中的作用。**方法** 采用全自动生化分析仪分别对 52 例慢性乙型肝炎患者,47 例肝硬化患者,34 例肝细胞癌患者和 30 例健康对照者进行血清 Fe 水平检测;采用电化学发光仪对慢性乙型肝炎患者、肝硬化和肝细胞癌患者及 30 例健康对照者进行血清铁蛋白及转铁蛋白检测。**结果** 慢性乙型肝炎患者、肝硬化患者血清铁、铁蛋白水平均高于健康对照组($P < 0.05$);肝细胞癌患者铁蛋白、转铁蛋白及血清铁水平明显高于慢性乙型肝炎患者及肝硬化患者;与健康对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。肝病者血清铁、铁蛋白和转铁蛋白与肝功能常用检测指标具有相关性。**结论** 血清铁、铁蛋白和转铁蛋白可作为肝脏疾病诊断的重要参考指标,对疾病的判断和预后有重要的意义。

【关键词】 肝脏疾病; 血清铁; 铁蛋白; 转铁蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.16.006 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)16-2076-02

Application of the combined detection of serum iron ferritin and transferrin in liver diseases FAN Gong-ren, ZHOU Yi-ming, HAN Ju-qiang, HU Xue-ling, CAO Jian-biao (Research and Therapy Center for Liver Diseases, General Hospital of Beijing Military Command, Beijing 100700, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical and diagnostic significance of the indicators related with iron metabolism (serum iron, transferrin) and the role of serum iron in hepatic injury. **Methods** The Fe levels of 52 hepatitis B patients (chronic hepatitis group), 47 patients with liver cirrhosis (liver cirrhosis group), 34 patients with hepatocellular carcinoma (HCC group) and 30 healthy subjects (control group) were determined by Hitachi 7170A automatic biochemical analyzer. The serum ferritin (Ferr) and transferrin (TRF) levels in 4 groups were detected by chemiluminescent analyzer (Roche). **Results** Levels of Fe Ferr and TRF in chronic hepatitis group and liver cirrhosis group were higher than those in control group ($P < 0.05$); Hepatocellular carcinoma group the Ferr level and transferrin were higher than chronic hepatitis group and liver cirrhosis group, with statistical significance ($P < 0.05$). there was significant correlation between serum iron, Serum ferritin, Serum transferrin and ALT, AST, ALB in patients with liver diseases. **Conclusion** Serum Fe, Ferr and TRF levels could be important indices for predicting the degree of liver diseases, and have significance for diseases diagnosis and treatment.

【Key words】 liver diseases; serum iron; serum ferritin; transferrin

近年来研究证实铁过载与许多疾病关系密切^[1],肝脏作为储铁最多的组织器官,在慢性炎症和肝细胞受损的情况下可加重疾病的进程,影响治疗与预后。本文通过对慢性乙型肝炎、肝硬化和肝细胞癌患者血清铁(SF)、铁蛋白(Ferr)及转铁蛋白(TRF)检测,分析其与丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、清蛋白(ALB)等肝功能指标的相关性,以探讨其与疾病的关系及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 133 例血清标本来自本院 2012 年 9 月至 2012 年 12 月肝病科门诊或住院患者,慢性肝炎患者 52 例,其中男 30 例,女 22 例,平均年龄(52 ± 17)岁;肝硬化患者 47 例,其中男 33 例,女 14 例,平均年龄(57 ± 20)岁,部分病例经病理学检查证实;肝硬化与慢性肝炎患者的诊断严格按照 2010 年中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会修订的《慢性乙型肝炎防治指南》标准纳入^[2]。肝细胞癌患者 34 例,其中男 22 例,女 14 例,平均年龄(53 ± 15)岁,入组患者均经病理学、影像学确诊,符合 2009 年版《原发性肝癌诊疗专家共识》诊断标准及分期标准^[3]。健康对照组 30 例来自本院健康体检者,经检查各项肝炎病毒标志物均为阴性,无心、肝、肺、肾功能

异常,其中男 17 例,女 13 例,平均年龄(47 ± 22)岁。所有人组者均经过详细告知,自愿入组观察。

1.2 仪器与试剂 日立 7170A 全自动生化仪,使用罗氏试剂检测 SF;美国 Beckman-Coulter 化学发光仪及配套试剂检测血清 Ferr 和 TRF 指标,按照仪器和试剂标准 SOP 文件对 4 组样本进行检测。

1.3 方法 用标准真空管空腹采集患者及健康受检者静脉血 3 mL,2 500 r/min 离心 5 min 收集血清,分别检测 SF、Ferr、TRF。

1.4 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计软件进行数据分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,多变量相关性分析采用 Spearman 相关性分析,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义

2 结果

2.1 4 组血清 SF、Ferr 及 TRF 检测结果比较 慢性肝炎组、肝硬化组血清 SF、Ferr 明显高于健康对照组($P < 0.05$),慢性肝炎组与健康对照组 TRF 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);肝硬化组 TRF 明显低于健康对照组;肝细胞癌组 SF、Ferr、TRF 水平高于健康对照组,与慢性肝炎组、肝硬化组比

较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2 3 组患者血清肝功能检测结果比较 慢性肝炎组 ALT、AST 升高幅度大于肝硬化组和肝细胞癌组,差异有统计学意义($P < 0.05$),肝细胞癌组 ALT、AST 水平高于肝硬化组,3 组间 ALB 水平比较肝硬化组最低,与慢性肝炎组及肝细胞癌组比较,差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 1 各组血清中 SF、Ferr 及 TRF 检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SF($\mu\text{mol/L}$)	Ferr($\mu\text{g/L}$)	TRF($\mu\text{g/L}$)
慢性肝炎组	52	23.32 \pm 8.50 ^a	273.63 \pm 22.50 ^b	2.56 \pm 2.04
肝硬化组	47	21.50 \pm 5.76 ^b	359.42 \pm 81.03 ^a	1.61 \pm 0.71 ^a
肝细胞癌组	34	25.14 \pm 2.82 ^a	467.70 \pm 35.12 ^a	4.02 \pm 0.50 ^a
健康对照组	30	18.90 \pm 11.05	185.84 \pm 73.08	2.73 \pm 0.72

注:与健康对照组比较,^b $P < 0.05$,^a $P < 0.01$ 。

**表 2 各组血清肝功能检测结果比较
[中位数(最小值,最大值)]**

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)
慢性肝炎组	52	136.8 ^b	79.2 ^b	42.5 ^b
肝硬化组	47	53.5 ^a	53.0 ^a	32.7 ^a
肝细胞癌组	34	78.9	63.5	35.7

注:与肝细胞癌组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$ 。

2.3 肝病患者铁代谢与肝功能指标的相关性分析 各组铁代谢标志物与肝功能指标间 Spearman 相关性分析相关性结果,见表 3。

表 3 肝病患者铁代谢与肝功能指标的相关性分析

项目	ALT(U/L)		AST(U/L)		ALB(g/L)	
	r	P	r	P	r	P
慢性肝炎组(n=52)						
SF	0.593 2	0.001 4	0.528 0	0.072 0	0.237 1	0.192 3
Ferr	0.412 5	0.002 7	0.519 3	0.037 5	0.178 4	0.203 2
TRF	0.152 9	0.449 1	0.328 7	0.002 9	0.128 0	0.239 7
肝硬化组(n=47)						
SF	0.372 0	0.019 5	0.272 3	0.111 6	-0.333 5	0.654 8
Ferr	0.359 1	0.042 2	0.495 0	0.002 7	-0.199 8	0.256 4
TRF	0.160 3	0.427 0	0.291 5	0.013 2	-0.327 6	0.537 0
肝细胞癌组(n=34)						
SF	0.398 5	0.042 2	0.452 6	0.142 3	-0.081 2	0.512 7
Ferr	0.342 9	0.119 0	0.072 2	0.875 6	0.535 7	0.215 2
TRF	0.432 2	0.127 6	0.293 5	0.128 0	-0.344 3	0.630 4

3 讨 论

目前对于肝脏疾病的诊断主要依靠 CT、B 超等影像学技术。肝脏病理活检对疾病的诊断、分级及预后判断有重要的意义,但由于病理活检属有创性检查,不易被患者所接受,因此需要寻找能够对肝脏疾病明确诊断、衡量炎症和活动度、纤维化程度以及判断药物疗效的敏感指标。

本文结果显示,慢性肝炎及肝硬化组 SF 与 Ferr 水平均较健康对照组升高明显,尤以肝细胞癌组升高更为显著,说明 SF

与 Ferr 的水平越高,肝脏受损的程度越严重。血清 Ferr 主要在肝脏内合成并储存,在乙型肝炎病毒(HBV)感染过程中,由于肝细胞炎性反应,使 Ferr 合成明显增加;同时由于部分肝细胞坏死,细胞膜溶解破裂,促其血清 Fe、Ferr 释放入血,增加了 Ferr 的来源,且升高程度与肝细胞损坏程度呈正相关^[4]。有研究报道肝脏内铁含量对 HBV 长期携带状态的形成起着十分关键的作用,含有大量铁的肝细胞更容易被 HBV 感染,并且有利于病毒的复制,铁元素在肝细胞内的沉积与肝细胞损害及宿主免疫反应有关,当肝细胞炎症或坏死时,SF 与 Ferr 水平增加^[5]。本研究结果显示 SF 与 ALT 和 AST 水平呈正相关,由于 ALT、AST 是反映肝功能的重要指标,该结果提示铁负荷增加与肝脏炎症存在因果关系;肝硬化组 SF 与 ALB 呈负相关,提示肝脏炎症越重,铁蛋白释放越多,肝脏合成功能越差,ALB 检测值越低。已有研究认为超载量的铁对于肝纤维化的形成起促进作用^[6]。

有研究报道 TRF 可作为判断肝病预后的一项指标^[7]。国内外研究认为 TRF 水平影响铁的状态,铁在肝细胞的沉积与肝细胞损害、病毒复制与宿主免疫反应密切相关^[8],当肝细胞坏死时,SF 和 Ferr 水平增加。本研究结果显示当肝细胞进一步损害时,肝细胞的储备功能也随之下降,并可能影响到 TRF 的合成与分泌,血清 TRF 水平的下降与肝细胞受损程度具有相关性,在肝细胞癌组 TRF 水平高于健康对照组,与慢性肝炎组和肝硬化组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),这可能与肝肿瘤患者癌细胞增生活跃、代谢加强有关。原癌基因 C-MYC 的表达 Fe³⁺ 元素是细胞 G1 期进入 C 期所必需的,铁在肝组织内的沉积或血液中的过载均可使 TGF β 1 信号通路发生阻滞,机体对 TGF β 1 的反应性降低,引起 C-MYC 基因过度表达,Rb 蛋白的去磷酸化被解除,引起细胞过度生长,发生恶性转化。铁元素的贮留和沉积,还能促进肿瘤血管的生成,为肿瘤细胞生长、转化提供良好的局部环境,因而血清 TRF 水平的检测,对于肿瘤诊断、治疗监测可能会有帮助,但仍需要大样本的深入研究。

综上所述,SF、Ferr 及 TRF 均是肝脏受损的重要指标,虽然不能像肝脏病理检测那样对肝纤维化程度和炎症活动作出准确的判断,但可以作为肝损伤的辅助检测指标,铁蛋白则与肝脏炎症密切相关,同时也与肝脏储备功能有关,其临床意义需要结合患者其他肝功能指标具体分析。据研究证实某些恶性肿瘤可以合成或分泌 Ferr^[9],因此 Ferr 也可以作为一种肿瘤标志物。多项指标联合检测可作为判断肝脏疾病严重程度,提示病情严重的肝病患者更应该关注铁代谢的异常并及时干预。临床医生应对肝病患者的铁代谢水平进行常规监测,对于常规治疗不明显而存在铁负荷过重的肝病患者,应考虑加用铁螯合剂;在治疗过程中减少不必要的输血,避免使用铁剂,以防止和加重肝细胞损伤程度和纤维化形成。

参考文献

[1] 肖创清,何云南.血清铁蛋白放射免疫分析的临床应用价值[J].放射免疫杂志,2005,18(1):61-64.
 [2] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].临床肝胆病杂志,2011,27(1):1-11.
 [3] 中国抗癌协会肝炎专业委员会,中国抗(下转第 2079 页)

表 1 两组呼吸道症状、肺部体征控制所需时间($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	肺部体征消失	控制发热	控制咳嗽
观察组	56	5.2±1.0	2.40±0.7	4.8±1.4
对照组	56	8.5±2.5	4.20±2.5	6.7±2.3
t		2.33	2.48	1.99
P		<0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组治疗后各检验指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)	ESR	WBC×10 ⁹	NEU(%)
观察组	56	6.3±2.4	6.8±3.4	6.4±2.1	55±11
对照组	56	10.6±3.47	11.1±3.6	7.2±2.4	71±13
t		2.35	2.41	1.96	2.01
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

支扩通常伴有慢性细菌感染^[1]。Cole^[2]的假说认为,感染或定植的细菌触发气道炎症反应,释放多种炎症介质和酶,持续的炎症反应引起支气管壁和肺部组织的损伤,破坏纤毛上皮的清洁功能,进一步加重感染和细菌定植,造成恶性循环。目前抗感染是主要的治疗措施,但反复应用多种抗生素,导致耐药菌株增加,感染不易控制,故选择有效的治疗方案,对快速控制感染,改善症状有积极意义。目前的研究表明引起支扩急性发作常见的致病菌为:铜绿假单胞菌、副流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、卡他莫拉菌、肺炎链球菌等。王新霞等^[3]调查发现占支气管扩张患者感染菌首位的是铜绿假单胞菌,而当黏液性铜绿假单胞菌产生并成为慢性感染时,抗生素只能是抑菌而非根除^[4]。我国中医认为支扩的辨证分型多分为痰热壅肺、肝火犯肺、肺脾气虚、气阴两虚等,而痰热类证候为支扩临床的最常见证候。故清肺化痰是治疗支气管扩张的主要原则之一,应贯穿于治疗的整个过程^[5]。临床和动物实验均证明,大环内酯类抗生素阿奇霉素除抗菌作用外,还具有抗炎和免疫调节作用。

此外,大环内酯类抗生素可以促进一些介质的生成以提高宿主的防御机能^[6],从而控制支扩气道感染和减轻炎症、增强自身免疫能力,阻断恶性循环改善肺通气功能。痰热清的主要成分为黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘等,具有清热解毒、化

痰止咳的作用。药效学试验表明痰热清亦有抗菌、抗病毒作用。除抗肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、金黄色葡萄球菌外^[7],对铜绿假单胞菌、腐生葡萄球菌、肺炎支原体等引起的肺部感染也有效^[8]。研究表明,阿奇霉素联合痰热清治疗肺部感染性疾病取得了良好的临床疗效^[9]。本研究发现对于反复抗感染治疗的急性期支气管扩张患者,应用阿奇霉素联合痰热清在呼吸道症状控制、肺部体征改善所需的时间明显少于常规抗生素及化痰药物,总有效率高于常规抗感染方案。

综上所述,对于存在慢性感染病灶的支扩患者,阿奇霉素与痰热清联合应用有协同的效果,不良反应少,值得推广。

参考文献

- [1] 蔡柏蔷,李龙芸.协和呼吸病学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2011:898-907.
- [2] Cole PJ. A new look at the pathogenesis, management of persistent bronchial sepsis: a 'vicious circle' hypothesis and its logical therapeutic connotations[M]. Oxford: Medicine Publishing Foundation, 1984: 1-20.
- [3] 王新霞,刘双,杨京华,等.支气管扩张患者痰培养检出菌及药敏结果分析[J]. 心肺血管病杂志,2012,31(4):448-451.
- [4] Bilton D, Henig N, Morrissey B, et al. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of Pseudomonas aeruginosa infection in adult bronchiectasis [J]. Chest, 2006, 130(5):1503-1510.
- [5] 夏永良.王会仍老师治疗支气管扩张经验介绍[J]. 新中医, 2003, 35(10):7-8.
- [6] 尚云晓.大环内酯类抗生素的抗炎作用及其在呼吸道疾病中的应用[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(3):1-4.
- [7] 陈淑玲,郝红.痰热清注射液治疗肺炎支原体肺炎 30 例临床观察[J]. 当代医药卫生, 2005, 2(8):56-57.
- [8] 周时兴.痰热清联合阿奇霉素治疗非重症社区获得性肺炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(34):4372-4373.
- [9] 孔伟英.阿奇霉素不同给药方法治疗支原体肺炎临床疗效分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(4):286-287.

(收稿日期:2013-01-06 修回日期:2013-04-26)

(上接第 2077 页)

癌协会临床肿瘤学协作专业委员会,中华医学会肝病学会分会肝癌学组.原发性肝癌诊疗专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(3):259-269.

- [4] 韩丹丹.血清铁蛋白的检测在肝脏疾病的应用[J]. 中华中西医结合杂志, 2007, 5(11):52-53.
- [5] Lustbader ED, Hann HW, Blumberg BS. Serum ferritin as a predictor of host response to hepatitis B virus infection [J]. Science, 1983, 220(4595):423-425.
- [6] 孔德华.血清铁和铁蛋白检测在肝脏疾病中的应用[J]. 淮海医药, 2009, 27(2):137.
- [7] 陈忠诚,李清,潘晓婷.慢性乙型肝炎患者检测血清转铁

蛋白、铜蓝蛋白水平的临床意义[J]. 广西医学, 2012, 34(7):873-874.

- [8] 秦静林,郭宏岩.慢性 HBV 感染者血清转铁蛋白(TF)、转化生长因子 β(TGF-β1)与基质金属蛋白酶(MMP-1)水平及临床意义的探讨[J]. 医学信息:下旬刊, 2010, 23(12):4524-4525.
- [9] 谭文彬,周广起,王霄,等.转铁蛋白与 Bel-7402 肝癌细胞耐药性关系的研究[J]. 中国热带医学, 2012, 12(3):288-289.

(收稿日期:2012-12-31 修回日期:2013-04-26)