

血清尾加压素 II 在 3 种肝脏疾病中的临床应用价值

梁冬雨, 娄晓丽, 侯彦强(上海交通大学附属第一人民医院松江分院中心实验室, 上海 201600)

【摘要】 目的 探讨血清尾加压素 II (U II) 在慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化病程发展中的变化及临床应用价值。方法 酶联免疫吸附实验(ELISA)测定 40 例慢性乙型肝炎、47 例肝纤维化、38 例肝硬化和 30 例健康对照者血清中的 U II 水平。自动分析仪检测血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)浓度。聚合酶链反应(PCR)诊断系统检测乙型肝炎病毒基因(HBV-DNA)。各患者组与健康对照组之间的对比采用方差分析。结果 与健康对照组相比,血清 U II 水平在各组患者中均表达升高($P < 0.05$),其中 U II 水平在肝纤维化组升高高于慢乙型肝炎组($P < 0.05$),肝硬化组高于肝纤维化组($P < 0.05$)。血清 U II 水平与透明质酸(HA)、IV 型胶原蛋白(C-IV)、层黏蛋白(LN)、AST、ALT 水平呈正相关性($r = 0.784, 0.473, 0.355, 0.776, 0.653, P = 0.017, 0.026, 0.035, 0.012, P < 0.01$)。血清 U II 水平与 HBV-DNA 复制水平呈正相关性($r = 0.571, P = 0.023$)。结论 血清 U II 水平在慢性 HBV 相关性肝病,尤其是乙型肝炎肝纤维化中表达明显升高,U II 检测对协助诊断及监测早期肝纤维化具有积极的临床意义。

【关键词】 尾加压素 II; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 肝硬化

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.18.003 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)18-2359-02

Application value of serum U II in chronic hepatitis B, liver fibrosis and liver cirrhosis LIANG Dong-yu, LOU Xiao-li, HOU Yan-qiang (Department of Central Laboratory, Songjiang Hospital Affiliated to First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201600, China)

【Abstract】 Objective To explore the expression and significance of serum urotensin II (U II) in patients with chronic hepatitis B (CHB), liver fibrosis and liver cirrhosis. Methods Serum levels of U II, hyaluronic acid (HA), laminin (LN), type IV collagen (C-IV), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and HBV-DNA were detected in 40 cases with CHB, 47 cases with liver fibrosis, 38 cases with liver cirrhosis and 30 healthy subjects, and all data were statistically compared. Results Compared with health control group, serum U II levels in the three patient groups were all increased ($P < 0.05$). There was an increasing tendency of serum U II level from CHB to liver cirrhosis ($P < 0.05$). Serum level of U II was positively correlated with HA, C-IV, LN, AST, ALT and HBV-DNA ($r = 0.784, 0.473, 0.355, 0.776, 0.653, 0.571, P < 0.05$). Conclusion Serum level of U II could be increased in CHB patients especially in patients with liver fibrosis, which might be with clinical significance in the diagnosis and monitoring of early liver fibrosis.

【Key words】 urotensin II; chronic hepatitis B; liver fibrosis; liver cirrhosis

慢性乙型肝炎是高发性传染病,其中一部分患者可进展至肝纤维化,而 25%~40% 的肝纤维化患者最终发展为肝硬化甚至肝癌。肝纤维化的发病机制非常复杂,肝星形细胞的激活是肝纤维化形成的中心环节,激活的星形细胞能够表达各种细胞外基质成分、炎症因子以及纤维化因子,在肝纤维化的发病机制中起重要作用。尾加压素 II (U II) 是新近发现的在肝脏中由星形细胞、巨噬细胞以及内皮细胞分泌的具有多种生物学活性的一种多肽,对多系统具有复杂的生理作用^[1]。U II 能够促进血管平滑肌增生,增加内皮细胞、成纤维细胞分泌 I 型胶原^[2]。目前研究发现其与机体多种疾病相关,与肺纤维化、心肌纤维化等纤维化疾病关系密切^[3-4]。本实验旨在对 U II 与慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染特别是肝纤维化的相关性进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 健康对照组均来自本院体检中心的健康者,病例均为 2010 年 9 月至 2012 年 7 月在本院住院的患者。健康对照组 40 例,其中男 22 例,女 18 例,平均年龄(40 ± 11.59)岁;病例总数 117 例,其中慢性乙型肝炎 40 例作为 A 组,男 23 例,女 17 例,平均年龄(34 ± 12.22)岁,肝纤维化 47 例作为 B

组,男 29 例,女 18 例,平均年龄(52 ± 14.06)岁,肝硬化 30 例作为 C 组,男 18 例,女 12 例,平均年龄(55 ± 15.12)岁。肝硬化、肝纤维化患者均为 HBV 表面抗原阳性,诊断符合中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》诊断标准^[5]。所纳入病例在 3 个月内均未接受免疫调节剂及抗病毒治疗,近两个月内未接受保肝治疗,并排除合并其他肝病、免疫性疾病及其他系统严重疾病的患者。所有标本均经过患者或健康体检人员的知情同意。

1.2 方法 所有受检者均于清晨空腹抽取静脉血,按照《全国临床检验操作规程(第 3 版)》分离血清标本。血清 U II、透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、III 型前胶原蛋白(PC-III)、IV 胶原蛋白(C-IV)检测均采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA),U II ELISA 试剂盒购自美国 Phoneix 公司。人 C-IV、LN、HA、PC-III 型胶原 ELISA 试剂盒购自中科院上海细胞生物研究所。丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)检测均采用速率法,总胆红素(TBIL)采用氧化法,用罗氏 7600 全自动生化分析仪进行检测。HBV-DNA 定量检测采用罗氏聚合酶链反应(PCR)诊断系统。操作均严格按照仪器及试剂说明书进行。

1.3 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计分析软件进行分析。样本资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用均值 *t* 检验,各组间均数差异比较采用方差分析。采用 Spearman 方法进行相关性统计分析,均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 慢性肝炎组、肝纤维化组、肝硬化组与对照组血清 U II、

HA、PC-III、C-IV、LN 浓度的差异见表 1。

2.2 慢性肝炎组、肝纤维化组、肝硬化组与健康对照组血清 AST、ALT、TBIL 浓度的差异见表 2。

2.3 U II 浓度与 HA、C-IV、LN、AST、ALT 水平呈正相关性,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),与 PC-III、TBIL 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。其相关程度见表 3。

表 1 对照组与各肝病组间 U II 与 HA、PC-III、C-IV、LN 检测结果分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	U II (ng/mL)	HA(ng/mL)	PC-III (ng/mL)	C-IV (ng/mL)	LN(ng/mL)
健康对照组	40	6.02±2.56	59.37±20.14	22.95±12.54	85.35±20.97	26.97±5.76
A 组	40	16.13±5.69*	153.28±44.28*	91.91±32.72*	98.73±27.23	58.27±20.47*
B 组	47	62.38±20.58* ^{&}	162.01±37.01*	89.67±34.85*	121.26±20.26* ^{&}	65.93±30.53*
C 组	30	412.71±269.35* ^{&#}	219.71±59.86* ^{&#}	105.50±68.83*	184.48±50.51* ^{&#}	124.46±80.82* ^{&#}

注:与健康对照组相比较,* $P < 0.05$;与 A 组相比较,[&] $P < 0.05$;与 B 组相比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 2 对照组与各肝病组间 U II 与 AST、ALT、TBIL 检测结果分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	U II (ng/ml)	AST(ng/mL)	ALT(ng/mL)	TBIL(ng/mL)
健康对照组	40	6.02±2.56	29.85±6.45	36.96±7.84	15.68±5.47
A 组	40	16.13±5.69*	150.76±60.89*	169.86±68.52*	89.54±21.58*
B 组	47	62.38±20.58* ^{&}	125.53±71.58*	173.93±67.49*	88.95±19.86*
C 组	30	412.71±269.35* ^{&#}	269.78±128.54* ^{&#}	356.85±154.98* ^{&#}	107.84±50.95*

注:与健康对照组相比较,* $P < 0.05$;与 A 组相比较,[&] $P < 0.05$;与 B 组相比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 3 U II 浓度与其他实验室指标的相关分析

组别	r	P
HA	0.784	0.017
PC-III	0.126	0.412
C-IV	0.473	0.026
LN	0.355	0.035
AST	0.776	0.012
ALT	0.653	<0.01
TBIL	0.145	0.566

2.4 血清 U II 浓度与 HBV 载量相关性分析 患者血清 U II 水平与 HBV-DNA 载量进行相关性比较呈正相关性,差异具有统计学意义($r=0.571, P=0.023$)。

3 讨 论

U II 是一种最早在鱼尾下垂体中发现的调节肽。U II 与其特异性受体结合,缩血管效应比内皮素 1(ET)强约 10 倍,是目前所知最强的缩血管活性肽。随着对 U II 进一步深入的研究,发现其具有多种生物学活性,与全身许多脏器疾病密切相关。近年越来越受到学术界的普遍关注。肝纤维化是肝组织内胶原、非胶原糖蛋白及蛋白多糖等细胞外基质成分在肝内异常增生和过量沉积的结果,是肝硬化发生的必经病理过程。早期诊断肝纤维化可阻止进展到肝硬化阶段,从而有逆转至正常的可能。因此寻找一项操作简单、准确、敏感地能早期诊断肝纤维化的指标是目前迫切解决的问题之一。

血管活性物质如肾素血管紧张素系统、内皮素和去甲肾上腺素等通过调节系统作用于肝星状细胞,引起胶原合成增加,增加的胶原沉积在 Disse 腔内从而加大了肝细胞和窦状隙的

距离,引起门脉血流阻力的增加,纤维化形成和结节增生^[6-7]。U II 是一种血管活性肽,在肝组织中主要表达于肝枯否细胞、星状细胞以及肝窦内皮细胞^[8]。Heller 等^[9]研究发现在肝硬化患者血浆 U II 水平表达升高,且与门脉高压呈正相关性。Tzanidis 等^[10]研究发现 U II 通过促进心肌成纤维细胞的增生引起心肌纤维化。Janicki 等^[11]研究发现,U II 能通过抑制巨噬细胞 DNA、RNA、蛋白质的合成,抑制基质金属蛋白酶的合成,减少胶原蛋白的降解,导致局部胶原沉积,促进肺纤维化的发生。所以本实验打算研究 U II 与肝纤维化这一独立因素的关系。

HA、PC-III、C-IV、LN 是目前诊断肝纤维化程度及活动度的常用指标。本实验在检测血清 U II 浓度的同时也检测了 HA、PC-III、C-IV、LN 的水平。实验结果显示,与对照组相比,肝病患者组的血清 U II、HA、PC-III、C-IV、LN 水平均明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),且随着疾病程度的进展血清 U II 水平逐渐升高(见表 1);相关性分析发现,U II 浓度与 HA、C-IV、LN、AST、ALT 水平呈正相关性,差异具有统计学意义,能较好地反映肝纤维化程度。

血清 AST、ALT、TBIL 等是反映肝细胞损伤的有效指标。本实验将这些指标作为诊断肝纤维化的辅助数据,表 2 结果显示各肝病组患者血清 AST、ALT、TBIL 水平与对照组相比均明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),且 U II 浓度与 AST、ALT 水平呈正相关性($r=0.776, 0.653, P=0.012, P < 0.01$),说明 U II 同样能反映在肝病的发展过程中,肝细胞损伤程度的变化,为临床治疗提供实验室依据。

慢性乙肝肝纤维化的进展程度与 HBV 的复制呈正相关。本研究通过相关性分析发现血清 U II 水平与 HBV-DNA 水平呈正相关,提示在 HBV 感染患者体内 U II 可能参与慢性乙型肝炎向肝硬化发展的过程。 (下转第 2362 页)

特异性 IgM 抗体阳性 3 例,阳性率为 0.52%。

3 讨 论

中国弓形虫感染人数达 6 100 多万,育龄妇女感染 1 300~1 500 万人。怀孕前 3 个月感染弓形虫,可导致 40% 的新生儿发生先天缺陷,如永久性神经损害、早产和视觉功能障碍等^[3-4]。孕妇弓形虫感染的预防非常重要,怀孕期间首次感染弓形虫形成的原虫血症可通过垂直传播破坏胚胎发育,但怀孕前感染弓形虫建立的免疫力通常可有效阻止孕期再次感染弓形虫造成的垂直传播^[5-7],说明机体产生抗弓形虫免疫是有保护性的。

本研究中温州地区育龄期妇女及孕妇大多数呈现既往感染,说明人群中弓形虫隐性感染较为普遍,因而对弓形虫的垂直传播具有免疫力。229 份孕妇血清标本中 16 份呈现弓形虫特异性 IgM 抗体阳性,感染率约 6.99%,表明为新近感染,16 份 IgM 阳性标本中 11 份为 IgG 阳性,其可能的不良妊娠风险率为 31.25%。但育龄期妇女弓形虫特异性 IgM 抗体阳性率仅为 0.52%,新近感染率明显低于孕妇。

弓形虫宿主范围非常广泛^[8-9],本实验结果也显示人群隐性感染率普遍较高,随着饲养宠物的家庭数量激增,其危险隐患将会更为严重。另外,本实验也显示了值得关注的现象:育龄期妇女弓形虫新近感染率明显低于孕妇,此现象是否带有共性特点、何原因造成孕妇与育龄期妇女急性感染明显不同等问题有待解释。为提高人口素质,减少出生缺陷,开展孕前和孕期弓形虫感染的监测非常必要。

参考文献

[1] 于恩庶. 中国弓形虫病[M]. 香港: 亚洲医药出版社,

(上接第 2360 页)

综上所述,血清 U II 水平随着肝病的发展而逐渐升高,可作为综合评价肝纤维化的潜在指标之一,同时可作为慢性乙型肝炎病情发展的评估依据之一,对慢性乙型肝炎肝纤维化及肝硬化的研究具有重要意义。

参考文献

[1] Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, et al. Human urotensin- II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14[J]. *Nature*, 1999, 401(6750): 282-286.

[2] 陈素贤, 罗萍, 李才. 尾加压素 II 的非血流动力学作用及其在某些疾病中的意义[J]. *中国病理生理杂志*, 2007, 23(8): 1654-1657.

[3] Dai HY, Kang WQ, Wang X, et al. The involvement of transforming growth factor-beta1 secretion in urotensin II-induced collagen synthesis in neonatal cardiac fibroblasts[J]. *Regul Pept*, 2007, 140(1-2): 88-93.

[4] 王平凡, 杨国嵘, 薛永杰, 等. 尾加压素 II 在肺纤维化中的表达及意义[J]. *卫生职业教育*, 2008, 26(14): 133-134.

[5] 中华医学会肝病学会, 传染病与寄生虫病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8(4): 324-329.

[6] Bosch J. Vascular deterioration in cirrhosis: the big pic-

ture

[2] Tenter AM, Heckerth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans[J]. *Int J Parasitol*, 2000, 30(12/13): 1217-1258.

[3] 王崇功, 王坚武, 周永华. 弓形虫感染与妊娠异常结局的探讨[J]. *中华流行病学杂志*, 1995, 16(1-B): 140-141.

[4] 徐溯, 武逸人, 劳祥达, 等. 刚地弓形虫与出生缺陷及其入侵机制研究进展[J]. *中国产前诊断杂志: 电子版*, 2010, 2(3): 31-37.

[5] Menzies FM, Henriquez FL, Roberts CW. Immunological control of congenital toxoplasmosis in the murine model[J]. *Immunol Lett*, 2008, 115(2): 83-89.

[6] Sakikawa M, Noda S, Hanaoka M, et al. Study of toxoplasmosis in 4466 pregnant women in Japan: anti-Toxoplasma antibody prevalence, primary infection rate, and risk factors[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2012, 19(3): 365-367.

[7] 晋柏, 陈文玮, 王海琦, 等. 重组小鼠 γ -干扰素对弓形虫感染孕鼠及鼠胚的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2007, 6(12): 19-20.

[8] 王容, 凡伟, 刘振寰. 宫内 TORCH 感染对新生儿行为神经发育影响的研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2013, 21(2): 190-192.

[9] 闫俊平, 吕芳丽. 刚地弓形虫感染与肝脏疾病[J]. *热带医学杂志*, 2012, 12(1): 1529-1531.

(收稿日期: 2012-12-26 修回日期: 2013-04-26)

ture[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2007, 41(Suppl 3): 247-253.

[7] Gatta A, Bolognesi M, Merkel C. Vasoactive factors and hemodynamic mechanisms in the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis[J]. *Mol Aspects Med*, 2008, 29(1-2): 119-129.

[8] Leifeld L, Clemens C, Heller J, et al. Expression of urotensin II and its receptor in human liver cirrhosis and fulminant hepatic failure[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(5): 1458-1464.

[9] Heller J, Schepke M, Neef M, et al. Increased urotensin II plasma levels in patients with cirrhosis and portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2002, 37(6): 767-772.

[10] Tzanidis A, Hannan RD, Thomas WG, et al. Direct actions of urotensin II on the heart: implications for cardiac fibrosis and hypertrophy[J]. *Circ Res*, 2003, 93(3): 246-253.

[11] Janicki JS, Brower GL, Gardner JD, et al. The dynamic interaction between matrix metalloproteinase activity and adverse myocardial remodeling[J]. *Heart Fail Rev*, 2004, 9(1): 33-42.

(收稿日期: 2012-12-21 修回日期: 2013-03-12)