

血清铁蛋白对非酒精性脂肪肝患者早期肝纤维化的诊断价值

黄越前(广州医科大学附属第三医院消化内科 510150)

【摘要】 目的 研究血清铁蛋白(SF)对非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者早期肝纤维化的诊断价值。**方法** 随机选取 104 例 NAFLD 患者和 60 例健康人进行血清学、肝脏 B 超和 SF 检查。NAFLD 患者行肝脏活组织检查。分析并评价 SF 对 NAFLD 患者早期肝纤维化的诊断价值。**结果** NAFLD 患者的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢNP)、Ⅳ型胶原(CⅣ)、SF 均高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。0 期肝纤维化患者的 HA、CⅣ和 SF 小于早期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在早期患者中,相关性分析显示 SF 水平与 HA、CⅣ呈正相关($r_{HA} = 0.44, r_{CIV} = 0.53, P < 0.05$)。ROC 曲线发现 SF 对早期肝纤维化患者的诊断曲线下面积为 0.688($P = 0.005$),当 SF 为 $93 \mu\text{g/L}$ 时,诊断的灵敏度为 73%,特异性为 67%。**结论** 血清 SF 的升高能够反映 NAFLD 患者早期肝纤维化的变化,有望成为 NAFLD 早期肝纤维化的血清学辅助诊断指标。

【关键词】 非酒精性脂肪肝; 血清铁蛋白; 肝纤维化

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.10.019 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)10-1383-03

Clinical value of serum ferritin in diagnosis for hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease

HUANG Yue-qian(Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510150, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical value of serum ferritin(SF) in diagnosis for hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD). **Methods** One hundred and four NAFLD patients and sixty healthy controls were enrolled in this study. Serum routine test, hepatic ultrasonography and serum ferritin for all participants were assessed and liver biopsy were performed for NAFLD patients. **Results** The levels of alanine aminotransferase (ALT), gamma glutamine transferase (GGT), total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), hyaluronic acid (HA), laminin(LN), Procollagen Ⅲ N-terminal peptide(PⅢNP), Collagen Type Ⅳ (CⅣ) and SF in NAFLD patients were significantly higher than those of healthy controls($P < 0.05$). The levels of HA, CⅣ and SF in fibrosis stage 0 patients were lower than the early stage patients ($P < 0.05$). SF was positive correlated with HA and CⅣ by Spearman analysis ($r_{HA} = 0.44, r_{CIV} = 0.53, P < 0.05$). The area under curve (AUC) of receiver operating characteristic (ROC) of SF was 0.688. When the SF level was $93 \mu\text{g/L}$, the sensitivity and specificity of SF were 73% and 67% respectively. **Conclusion** Serum levels of ferritin is positively correlated with the severity of liver fibrosis, which would be a promising biomarker for early fibrosis patients with NAFLD.

【Key words】 nonalcoholic fatty liver disease; serum ferritin; hepatic fibrosis

随着饮食习惯的改变,各种原因引起的脂肪肝患者日益增多。其中,非酒精性脂肪肝(NAFLD)的发病呈逐年增高的趋势^[1]。多数研究认为肝纤维化是慢性肝病患者向肝硬化甚至肝癌发展的病理学基础,而肝活检是诊断肝纤维化的金标准。但是肝活检为有创性检查,临床操作具有一定的局限性^[2]。因此,各种能够反映肝纤维化的血清学指标如透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢNP)、Ⅳ型胶原(CⅣ)等受到研究者的广泛关注,并已经用于临床诊断。研究发现约过半的 NAFLD 患者血清铁蛋白(SF)水平会升高^[3-4],而且进一步研究发现 SF 水平能辅助诊断 NAFLD 患者的肝纤维化。由于多数患者确诊为肝纤维化时已经处于中晚期,关于 SF 诊断早期肝纤维化的研究相对较少。因此,本研究旨在检测 NAFLD 患者 SF 水平,通过比较肝纤维化不同病理分期患者中 SF 水平,探讨 SF 水平对 NAFLD 患者早期肝纤维化的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年至 2014 年本院确诊为 NAFLD 的患者 104 例,其中男 51 例,女 53 例,平均年龄(46.5 ± 5.6)岁;体质指数(BMI)为(21.33 ± 2.22) kg/m^2 。所有患者在询问病史后,均经实验室检查、肝脏 B 超和肝脏活组织检查确诊。另随机选择同期来院体检的 60 例健康人作为健康对照组,其中男 32 例,女 28 例,平均年龄(43.6 ± 4.2)岁, BMI 为(20.68 ± 1.95) kg/m^2 。两组患者在年龄、性别和 BMI 上比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),组间具有可比性。所有患者自愿签署知情同意书。

1.2 方法 所有研究对象均进行常规检查、肝脏 B 超检查。常规检查包括:(1)BMI。(2)丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)和碱性磷酸酶(ALP)。(3)乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性者检测 HBV-DNA;抗丙型肝炎病毒(抗-HCV)阳性者检测 HCV-RNA 及抗核抗体。(4)血脂:总胆固

醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)。(5)空腹血糖(FPG),如果 FPG 大于或等于 5.6 mmol/L 且无糖尿病史者则做口服 75 g 葡萄糖耐量试验(OGTT)。所有研究对象禁食 12 h 后取早晨空腹血 4 mL,采用放射免疫法检测 SF,试剂盒购买自美国雅培公司,操作过程严格按照说明书执行。另用化学发光免疫法检测肝纤维化相关指标:HA、LN、PⅢNP、CⅣ。NAFLD 患者另行肝脏活组织检查。

1.3 诊断标准 参照 2010 年中华医学会重新修订的 NAFLD 诊疗指南中的诊断标准^[5]:(1)无饮酒史或饮酒折合乙醇量男性每周小于 140 g,女性每周小于 70 g;(2)排除病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定疾病;(3)肝活组织检查符合脂肪性肝病病理学标准:混合性肝细胞脂肪变性,以肝腺泡 3 区大泡性或以大泡为主;和(或)肝细胞气球样变,窦周纤维化,伴小叶内炎症细胞浸润^[6]。脂肪肝的 B 超诊断标准:(1)肝区近场回声弥漫性增强,强于肾脏,远场回声减弱;(2)肝内管道结构显示不清;(3)肝脏轻至中度肿大,边缘角变钝^[7]。肝纤维化的分期(0~4 期)^[8]。0 期无纤维化;1 期肝腺泡 3 区轻-中度纤维化,或仅有窦周纤维化,或仅有门脉纤维化;2 期窦周纤维化合并门脉周围纤维化;3 期桥接或间隔纤维化;4 期确诊肝硬化^[9]。根据病理学诊断,本研究中将 1 期和 2 期的患者划分为早期肝纤维化组,将 3 期和 4 期患者划分为肝纤维化中晚期患者。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件对数据进行分析,计数资料以百分率表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本比较采用 *t* 检验。用 Spearman 相关性分析进行变量间的相关性分析。绘制受试者工作特征曲线,选定合适阈值,分别计算敏感度、特异性,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床病理特征比较 NAFLD 组中肝纤维化分期为 0 期患者有 50 例,1~2 期 33 例,3~4 期 21 例。NAFLD 组患者的 ALT、GGT、TC、TG 均高于健康对照组,差异有统计学意义($P_{ALT} = 0.027$, $P_{GGT} = 0.043$, $P_{TC} = 0.046$, $P_{TG} = 0.023$);HA、LN、PCⅢ、CⅣ、SF 的水平均高于健康对照组,差异有统计学意义($P_{HA} < 0.01$, $P_{LN} = 0.012$, $P_{PⅢNP} = 0.015$, $P_{CⅣ} = 0.022$, $P_{SF} = 0.035$),见表 1。

表 1 NAFLD 组和健康对照组患者临床病理特征的比较

指标	NAFLD 组(<i>n</i> =104)	健康对照组(<i>n</i> =60)	<i>P</i>
肝纤维化分期			—
0 期	60	—	—
1~2 期	23	—	—
3~4 期	21	—	—
ALT(U/L)	42.17±7.69	23.9±2.31	0.027
GGT(U/L)	45.32±12.73	20.94±16.30	0.043
ALP(U/L)	66.51±15.72	65.44±10.0	0.058
FPG(mmol/L)	4.32±1.03	4.01±1.25	0.079
TC(mmol/L)	5.49±2.76	4.02±1.57	0.046
TG(mmol/L)	2.01±0.56	1.47±0.94	0.023

续表 1 NAFLD 组和健康对照组患者临床病理特征的比较

指标	NAFLD 组(<i>n</i> =104)	健康对照组(<i>n</i> =60)	<i>P</i>
HDL-C (mmol/L)	1.37±0.46	1.56±0.85	0.061
LDL-C(mmol/L)	2.87±0.62	3.05±0.43	0.060
HA(μg/L)	348.44±63.52	69.22±14.83	<0.010
LN(μg/L)	180.65±43.60	95.35±17.50	0.012
PⅢNP(μg/L)	154.97±53.61	79.76±26.69	0.015
CⅣ(μg/L)	135.19±35.40	52.18±12.30	0.022
SF(μg/L)	173.62±39.50	53.25±8.66	0.035

注:—表示无相关数据。

2.2 不同肝纤维化分期患者血清学指标分析 在 NAFLD 的患者中,纤维化 0 期患者的 HA、CⅣ和 SF 明显小于纤维化早期的患者($P_{HA} = 0.04$, $P_{CⅣ} = 0.039$, $P_{SF} = 0.027$),而纤维化早期患者的 HA、PⅢNP、CⅣ和 SF 也均明显小于中晚期的患者($P_{HA} < 0.01$, $P_{PⅢNP} = 0.052$, $P_{CⅣ} = 0.040$, $P_{SF} = 0.014$),见表 2。在早期患者中,相关性分析显示 SF 水平与 HA、CⅣ呈正相关($r_{HA} = 0.44$, $r_{CⅣ} = 0.53$, $P < 0.05$)。

表 2 不同肝纤维化分期患者血清学指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	0 期患者 (<i>n</i> =53)	早期肝纤 维化组(<i>n</i> =30)	中晚期肝纤维 化组(<i>n</i> =21)	<i>P</i> ₁	<i>P</i> ₂
HA(μg/L)	67.32±32.41	163.91±38.24	337.55±56.78	0.040	<0.010
LN(μg/L)	92.37±33.62	135.19±25.80	182.51±29.36	0.058	0.051
PⅢNP(μg/L)	83.26±24.22	104.56±34.93	147.82±46.86	0.064	0.052
CⅣ(μg/L)	48.17±20.05	94.15±29.06	152.93±19.76	0.039	0.040
SF(μg/L)	50.94±28.91	135.33±45.29	194.28±38.55	0.027	0.014

注:*P*₁为 0 期和早期患者比较;*P*₂为早期和中晚期患者比较。

2.3 SF 对 1 期和 2 期患者肝纤维化的诊断价值 SF 对早期肝纤维化患者诊断的曲线下面积为 0.688($CI:0.563 \sim 0.813$, $P = 0.005$),当 SF 为 93 μg/L 时,诊断灵敏度为 73%,特异性为 67%,见图 1。

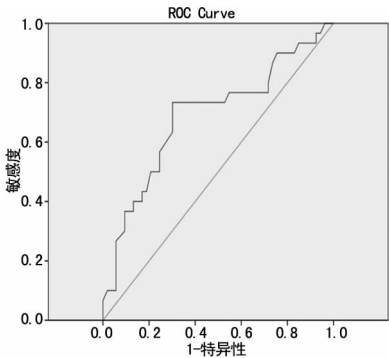


图 1 SF 早期诊断肝纤维化的 ROC 曲线

3 讨 论

Sanyl^[10]发现超过 15%的 NAFLD 患者会出现肝纤维化,约 16%患者最后会发展成为肝硬化。研究发现,由于肝纤维化是一个慢性和长期的过程,如果能在早期准确诊断出肝纤维化并对患者进行干预,可延缓甚至逆转肝纤维化的发展。尽管肝活检是发现纤维化的最佳手段,但是有创性、局限的穿刺部位等因素限制了肝活检对纤维化的诊断作用。B 超等影像学

检查虽然能发现肝实质的改变,对于早期轻微的肝纤维化诊断尚缺乏灵敏度。因此,寻找能反映早期肝纤维化的血清学指标仍是目前亟待解决的问题。

目前对肝纤维化病理机制的研究已经相对成熟。肝组织持续受到外界因素的损伤后,反复发生纤维修复反应,最终导致肝实质广泛的纤维化。尤其是肝组织中的星形胶质细胞,在外界的刺激下激活并代偿性转化成肌成纤维样细胞,合成大量的胶原纤维来修复肝组织。在修复的同时由于胶原纤维过量增生,肝实质逐渐被胶原纤维堵塞和取代。刘君和陈娜^[11]认为 HA、LN、PⅢ NP、CIV 对肝纤维化具有较好的诊断价值。纤维化时胶原纤维以Ⅲ型胶原为主,前胶原在形成Ⅲ型胶原的过程中,可以被 N 端肽酶水解成 PⅢ NP 并释放到微环境中,因此 PⅢ NP 可以作为评价胶原纤维合成量的血清学指标。但是 Giustina 等^[12]发现尽管 PⅢ NP 能够成为评价肝纤维化活动的指标,其水平并不能反映纤维化的程度。CIV 为基底膜降解至外周游离环境中的Ⅳ型胶原,代表基底膜更新的速度,间接反映纤维化扩大的程度^[13]。肝纤维化时实质细胞受损,对外周循环中的 HA 摄入减少,导致外周 HA 堆积而升高。LN 为肝窦毛细血管化的主要成分,在纤维化时反映肝脏重塑的程度。上述 4 种常见指标中,目前 HA 被公认为是肝纤维化最灵敏的诊断指标,但易受到其他内分泌因子的干扰^[14]。

铁作为必须的微量元素,50%的铁以 SF 方式储藏在人体各个部位,尤其是肝脏。正常情况下铁含量在体内维持平衡状态,铁过量对人体细胞具有损害性。一方面,由于多数铁元素以 SF 形式在肝脏中储存,当铁过量时,肝脏是首先受到损害的器官。在 NAFLD 的发病机制中,胰岛素抵抗是引起肝细胞脂肪变性的主要病理基础,而应激和过氧化可以对肝细胞再次损伤。肝脏中过量的铁能够启动和催化氧自由基,破坏肝细胞。另一方面,肝纤维化后各种物质出现代谢障碍,肝细胞的大量坏死、细胞膜的自溶导致更多的肝细胞无法储存铁,引起外周环境中铁浓度升高,继而破坏肝组织,形成恶性循环。邓笑伟等^[15]发现 SF 是 NAFLD 患者的相关危险因素之一,韩丹丹等^[16]发现 SF 浓度升高与肝细胞坏死程度呈正相关。另外,铁过量可以引起胰岛素抵抗,间接促进肝细胞脂肪样变性。通过研究发现,NAFLD 患者中 SF 浓度确实高于正常人群。

在纤维化发生的早期,肝脏细胞处于修复代偿阶段,多数血清学指标尚维持在正常范围,无法发现早期的肝纤维化。本研究结果显示,尚未发生纤维化的 NAFLD 患者 SF 浓度明显小于纤维化早期的患者,而纤维化早期患者的 SF 又小于中晚期患者,表明 SF 随着纤维化程度的不同也发生着动态变化。同样作为纤维化的血清学指标,未发生纤维化的患者中仅有 HA 和 CIV 低于早期患者。与 LN 和 PⅢ NP 相比,HA、CIV 和 SF 水平的变化更符合纤维化的严重程度,具有一定的提示意义。为进一步确定 SF 对早期纤维化患者的诊断价值,本研究绘制了 ROC 曲线。结果显示,相比 0 期患者,SF 对早期纤维化患者的曲线下面积为 0.688,当其浓度为 93 μg/L 时,诊断灵敏度为 73%,特异性为 67%。表明作为纤维化早期诊断的血清学指标,SF 具有较好的灵敏度和特异性。

综上所述,与常见的纤维化血清学指标相比,SF 在评价 NAFLD 患者早期肝纤维化中优于 LN 和 PⅢ NP,具有良好的提示作用。但是由于本研究样本例数的限制,未来仍需要大样

本量的研究。

参考文献

- [1] Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. J Hepatol, 2009, 50(1): 204-210.
- [2] 李杰, 邹俊, 陈茂伟. 肝纤维化及肝硬化诊断方法的研究进展[J]. 山东医药, 2011, 51(45): 113-114.
- [3] Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwandertetri BA, et al. Nonalcoholic steatoholic-an expanded clinical entity[J]. Hepatol, 1993, 18(4): A174.
- [4] Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatol, 1999, 30(4): 406.
- [5] 范建高. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 现代医药卫生, 2011, 27(5): 641-644.
- [6] American Gastroenterological Association. American gastroenterological association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterol, 2002, 123(1): 1702-1704.
- [8] Farrell GC, Chitturi S, Lat GK, et al. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(1): 775-777.
- [9] Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. American society of clinical oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to Anti-Epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(12): 2091-2096.
- [10] Sanyl A. AGA Technical review on alcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterol, 2002, 123(5): 1705-1725.
- [11] 刘君, 陈娜. 肝纤维化血清学指标的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(3): 320.
- [12] Giustina G, Fattovich G, Depaoli M, et al. Serum procollagen type Ⅲ peptide in chronic hepatitis B-Relationship to disease activity and response to interferon-alpha therapy[J]. Int J Clin Lab Res, 1996, 26(1): 33-36.
- [13] Savolainen E, Testa R. Noninvasive diagnosis of fibrosis the truth is rarely pure and never simple[J]. Hepatol, 2003, 38(1): 1312-1331.
- [14] 周铭, 张艳萍, 柳文菊, 等. 136 例乙型肝炎肝纤维化患者血清学指标的意义[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(9): 1127-1128.
- [15] 邓笑伟, 刘冰, 马春梅, 等. 血清铁蛋白水平与非酒精性脂肪肝及相关危险因素关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(3): 243-244.
- [16] 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.