

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 19. 018

血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 在诊断慢性乙型肝炎肝纤维化中的价值

朱缘圆¹, 陈 敏², 樊 燕², 陈春华¹, 刘小琴^{1△}

江苏省常州市第三人民医院:1. 检验科;2. 肝病研究所, 江苏常州 213003

摘 要:目的 探讨血清壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)在诊断慢性乙型肝炎肝纤维化(CHB-LF)中的价值。方法 选取 30 例 CHB-LF 患者为 CHB-LF 组,30 例慢性乙型肝炎(CHB)患者为 CHB 组,以及 30 例健康体检者为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验检测各组血清 CHI3L1 水平。比较各组血清 CHI3L1 水平;比较不同分期 CHB-LF 患者血清 CHI3L1 水平;分析血清 CHI3L1 诊断 CHB-LF 的效能。结果 CHB-LF 组血清 CHI3L1 水平明显高于 CHB 组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。S4 期 CHB-LF 患者血清 CHI3L1 水平高于 S1、S2 和 S3 期患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。受试者工作特征曲线分析结果显示,血清 CHI3L1 从健康人群中鉴别诊断 CHB-LF 的曲线下面积(AUC)为 0.959(95%CI:0.913~1.000),灵敏度为 90.0%,特异度为 90.0%。血清 CHI3L1 从 CHB 患者中鉴别诊断 CHB-LF 的 AUC 为 0.895(95%CI:0.819~0.971),灵敏度为 83.3%,特异度为 80.0%。结论 CHB-LF 患者血清 CHI3L1 水平明显升高,其可能参与了 CHB-LF 的发病过程,并可作为 CHB-LF 良好的诊断标志物。

关键词:壳多糖酶 3 样蛋白 1; 肝纤维化; 慢性乙型肝炎

中图分类号:R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)19-2853-04

The value of serum chitinase 3-like protein 1 in the diagnosis of chronic hepatitis B liver fibrosis

ZHU Yuanyuan¹, CHEN Min², FAN Yan², CHEN Chunhua¹, LIU Xiaoqin^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Institute of Liver Disease, Changzhou Third People's Hospital, Changzhou, Jiangsu 213003, China

Abstract: **Objective** To explore the value of serum chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1) in the diagnosis of chronic hepatitis B liver fibrosis (CHB-LF). **Methods** Thirty patients with CHB-LF were selected as the CHB-LF group, 30 patients with chronic hepatitis B (CHB) were selected as the CHB group, and 30 healthy subjects were selected as the healthy control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum CHI3L1 levels in each group. Compared the levels of serum CHI3L1 in each group. Compared the levels of serum CHI3L1 in patients with different stages of CHB-LF. Analyzed the efficacy of serum CHI3L1 in diagnosis of CHB-LF. **Results** The level of serum CHI3L1 in CHB-LF group was significantly higher than that in CHB group and the healthy control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The level of serum CHI3L1 in patients with stage S4 CHB-LF was higher than that in patients with stage S1, S2 and S3, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The results of receiver operating characteristic curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum CHI3L1 in the differential diagnosis of CHB-LF from healthy people was 0.959 (95%CI:0.913-1.000), the sensitivity was 90.0%, and the specificity was 90.0%. The AUC of serum CHI3L1 in the differential diagnosis of CHB-LF from CHB patients was 0.895 (95%CI:0.819-0.971), the sensitivity was 83.3%, and the specificity was 80.0%. **Conclusion** The serum CHI3L1 level in CHB-LF patients significantly increases, which might be involved in the pathogenesis of CHB-LF and could be used as a good diagnostic marker for CHB-LF.

Key words: chitinase 3-like protein 1; liver fibrosis; chronic hepatitis B

肝纤维化是肝细胞慢性损伤的一种修复反应,慢性乙型肝炎(CHB)是中国人群中引起肝纤维化和肝硬化的主要因素,早期诊断及有效治疗可阻止甚至逆转肝纤维化进程^[1]。目前,肝穿刺活组织病理学检查

是诊断肝纤维化的“金标准”,但由于侵袭性、潜在并发症、采样误差等诸多因素,限制了其在临床的广泛应用。为此,许多研究者尝试采用非侵入性方法来诊断肝纤维化,但各种方案总体临床实用性仍不令人满

作者简介:朱缘圆,女,技师,主要从事临床检验研究。△ 通信作者, E-mail: czsylvxj@163.com。

本文引用格式:朱缘圆,陈敏,樊燕,等.血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 在诊断慢性乙型肝炎肝纤维化中的价值[J].检验医学与临床,2021,18(19):

意,进一步探索新的标志物仍十分必要。壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)属于糖基水解酶家族 18 成员,能够参与炎症反应、细胞增殖和分化,抑制细胞凋亡,促进血管生成及细胞外基质重构等病理过程。CHI3L1 与多种肝脏疾病的发生、发展密切相关^[2]。本研究通过检测慢性乙型肝炎肝纤维化(CHB-LF)、CHB 患者和健康人血清 CHI3L1 水平,初步探讨了 CHI3L1 对 CHB-LF 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2018 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 30 例未合并肝纤维化的 CHB 患者为 CHB 组,其中男 19 例,女 11 例,平均年龄(49.3±9.8)岁;收治的 CHB-LF 患者 30 例为 CHB-LF 组,其中男 20 例,女 10 例,平均年龄(50.8±12.3)岁。纳入标准:CHB-LF、CHB 诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南》中的相关标准。排除标准:合并人类免疫缺陷病毒感染、自身免疫系统疾病、白血病等血液系统疾病者;合并脂肪肝、酒精性肝病及肝癌者;合并急性、慢性感染者。所有患者均经肝穿刺活组织病理学检查确诊,CHB-LF 患者中 S1 期 4 例,S2 期 5 例,S3 期 9 例,S4 期 12 例。另选择 30 例同期健康体检者作为健康对照组,其中男 20 例,女 10 例,平均年龄(50.2±11.3)岁。

1.2 方法 所有研究对象均抽取清晨空腹静脉血,分离血清,-80℃冻存待检。CHI3L1 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自苏州跃亚生物技术有限公司。应用 ELISA 试剂盒检测血清 CHI3L1 水平,以标准品水平为横坐标,吸光度值为纵坐标,计算出标准曲线回归方程,将标本的吸光度值代入方程,计算标本水平,具体操作按试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析指标的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 CHI3L1 水平比较 CHB-LF 组血清 CHI3L1 水平为(136.44±69.18)ng/mL,明显高于 CHB 组的(60.04±29.42)ng/mL 和健康对照组的(45.62±22.81)ng/mL,差异有统计学意义($P < 0.05$);CHB 组 CHI3L1 水平与健康对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 1。

2.2 不同分期 CHB-LF 患者血清 CHI3L1 水平比较 S1、S2、S3 和 S4 期患者血清 CHI3L1 水平分别为(72.02±13.15)、(82.77±10.16)、(120.81±31.21)、(191.98±69.18)ng/mL,其中 S4 期患者血清 CHI3L1 水平高于 S1、S2 和 S3 期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);而 S1、S2、S3 期患者血清 CHI3L1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 2。

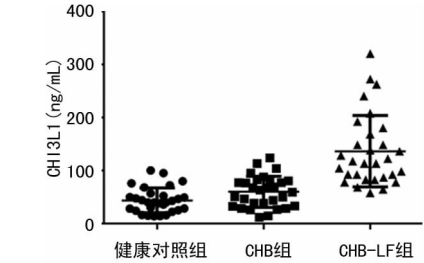
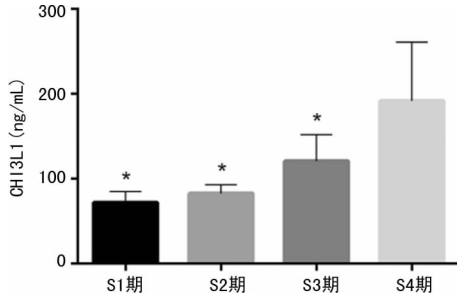


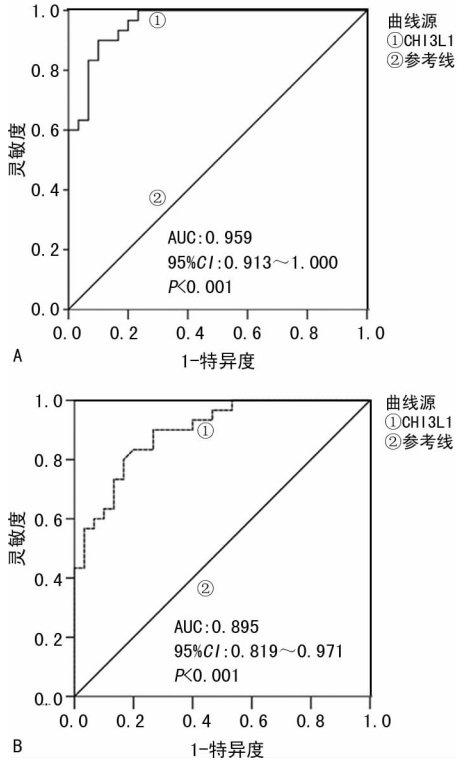
图 1 3 组血清 CHI3L1 水平比较



注:与 S4 期比较,* $P < 0.05$ 。

图 2 不同分期 CHB-LF 患者血清 CHI3L1 水平比较

2.3 血清 CHI3L1 诊断 CHB-LF 的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析结果显示,血清 CHI3L1 从健康人群中鉴别诊断 CHB-LF 的曲线下面积(AUC)为 0.959(95%CI:0.913~1.000),最佳临界值为 75.20 ng/mL,此时诊断灵敏度为 90.0%,特异度为 90.0%。CHI3L1 从 CHB 患者中鉴别诊断 CHB-LF 的 AUC 为 0.895(95%CI:0.819~0.971),最佳临界值为 91.34 ng/mL,此时诊断灵敏度为 83.3%,特异度为 80.0%。见图 3。



注:A 为血清 CHI3L1 从健康人群中鉴别诊断 CHB-LF 的 ROC 曲线;B 为血清 CHI3L1 从 CHB 患者中鉴别诊断 CHB-LF 的 ROC 曲线。

图 3 血清 CHI3L1 诊断 CHB-LF 的 ROC 曲线

3 讨 论

乙型肝炎病毒(HBV)可由于机体免疫耐受而导致慢性和持续性的感染,持续性的 HBV 感染会导致肝脏炎症反应、坏死、纤维化、肝硬化,甚至肝癌。肝脏显著的纤维化被认为是反映 CHB 进展的重要特征,需要进行抗病毒治疗^[1]。由于早期有效的治疗可以逆转 CHB-LF 进程,因此,CHB-LF 的早期诊断对患者的预后至关重要^[1]。

瞬时弹性成像技术是近年发展起来的肝纤维化无创诊断技术,可快速、可靠、重复、无创地评估肝纤维化并监测其进展。然而,其测定的肝脏硬度值会受多种因素影响,如肝脏炎症损伤、肝内外胆汁淤积、肝脏水肿或瘀血、肝淀粉样变性、脂肪变性、进食及占位性病变引起的肝包膜张力升高等均会对检测结果产生一定影响^[3]。传统的肝纤维化血清学标志物包括透明质酸、Ⅲ型前胶原、层粘连蛋白、Ⅳ型胶原和纤维连接蛋白,然而上述指标的检测结果往往会受到肝脏炎症的影响^[4]。临床常用的肝纤维化评价指数,如基于 4 因子的肝纤维化指数(FIB-4)和天门冬氨酸氨基转移酶/血小板比值(APRI),研究发现其诊断效能也不够理想^[5]。因此,迫切需要寻找一种新的无创工具或标志物来评估肝纤维化。

多项研究结果显示,CHI3L1 在肝纤维化患者外周血中的水平显著高于健康者^[6-10]。国外学者研究发现,CHI3L1 可预测慢性丙型肝炎和非酒精性脂肪性肝病导致的晚期肝纤维化^[8-9]。国内学者也对 CHI3L1 在肝纤维化早期诊断中的价值做了相关研究,李洪等^[6]研究发现,在 CHB、慢性丙型肝炎、自身免疫性肝炎、酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝病等多种慢性肝病中,CHI3L1 对肝纤维化具有较高的诊断价值,莫慧玲等^[7]的研究结果与其类似。

本研究结果显示,CHB-LF 组血清 CHI3L1 水平明显高于 CHB 组和健康对照组,提示 CHI3L1 可能参与了 CHB-LF 的发生、发展。S1、S2、S3 期 CHB-LF 患者血清 CHI3L1 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与相关研究报道不一致^[6-7,10],考虑出现该结果可能与纳入研究的样本量较少,统计结果存在偏倚有关。进一步分析血清 CHI3L1 对 CHB-LF 的诊断价值,结果显示,血清 CHI3L1 从健康人群中鉴别诊断 CHB-LF 的 AUC 为 0.959,从 CHB 患者中鉴别诊断 CHB-LF 的 AUC 为 0.895,诊断效能均较高。李洪等^[6]和莫慧玲等^[7]的相关研究显示,血清 CHI3L1 诊断慢性肝病并发肝纤维化的 AUC 分别为 0.68 和 0.83,与本研究结果相差较大,考虑可能有以下几点原因:(1)研究对象不同,本研究虽然也是分析血清 CHI3L1 对肝纤维化的诊断效能,但纳入的研究人群为 CHB 患者,而上述两项研究的研究人群为慢性肝病患者;(2)本研究样本量较少,结果可能存在一定偏倚;(3)本研究 S3 期和 S4 期 CHB-LF 患者样本量占比较高。

目前,关于血清 CHI3L1 水平升高在肝纤维化发生、发展中的分子机制仍不明确。有研究表明,CHI3L1 是成纤维细胞和内皮细胞的生长因子,在肝纤维化活跃区域呈高表达,特别是肝星状细胞表达高水平的 CHI3L1 mRNA,免疫组织化学分析显示,CHI3L1 在肝纤维化活跃区域呈阳性表达,阳性染色程度可反映纤维化分期^[11]。CHI3L1 可通过触发肝星状细胞增殖,促进纤维化的形成、进展。此外,CHI3L1 作为细胞外基质蛋白的成分,参与了肝纤维化和基质重构^[12]。目前认为,CHB 患者定期进行肝纤维化评估是必要的,特别是对有明显肝纤维化的患者。

综上所述,CHI3L1 水平在 CHB-LF 患者血清中明显升高,其可能参与了 CHB-LF 的发病过程,并可作为 CHB-LF 良好的诊断标志物。本研究存在如下不足:样本量过小;研究对象中 S1 期和 S2 期 CHB-LF 患者较少,关于血清 CHI3L1 在 CHB-LF 早期诊断中的价值还需进一步探讨;未对研究对象进行动态观察以评估血清 CHI3L1 在病情监测中的价值。今后将进一步扩大样本量,动态观察治疗前后血清 CHI3L1 的水平变化,探讨其在疾病疗效及预后评估中的价值。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 版)[J]. 中华肝脏病杂志,2019,27(7):494-504.
- [2] 马莹莹,王麟,邹田港,等. 壳多糖酶 3 样蛋白 1 在肝纤维化诊断中的研究进展[J]. 中华传染病杂志,2017,35(8):509-511.
- [3] European Association for Study of Liver. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis[J]. J Hepatol, 2015,63(1):237-264.
- [4] SORESI M,GIANNITRAPANI L,CERVELLO M,et al. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis[J]. World J Gastroenterol,2014,20(48):18131-18150.
- [5] KIM B K,KIM D Y,PARK J Y,et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients[J]. Liver Int,2010,31(4):546-553.
- [6] 李洪,严桐,朱珍,等. 血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 在慢性肝病显著纤维化和肝硬化中的诊断价值[J]. 中华肝脏病杂志,2018,26(5):337-341.
- [7] 莫慧玲,卓传尚,吕旭江,等. 壳多糖酶 3 样蛋白 1 在肝纤维化分期中的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2020,17(7):914-917.
- [8] FONTANA R J,DIENSTAG J L,BONKOVSKY H L,et al. Serum fibrosis markers are associated with liver disease progression in non-responder patients with chronic hepatitis C[J]. Gut,2010,59(10):1401-1409.
- [9] TRAN A,BENZAKEN S,SAINT-PAUL M C,et al. Chondrex (YKL-40),a potential new serum(下转第 2858 页)

严格控制剂量,同时,在注射过程中还需密切监测患者体温、HR、血压、脉搏等生命体征的变化,以保障患者的生命安全。

利多卡因属于局部麻醉药物,通过静脉推注的方式给药,可作用于钠通道与传导通路,进而抑制兴奋性氨基酸的合成,降低血栓烷 A2 水平,并释放内源性物质,抑制神经激肽;同时,利多卡因还可以阻止 G 蛋白偶联受体,兴奋甘氨酸受体,抑制 N-甲基-D-天冬氨酸受体,进而降低脊髓 C-纤维的活性,阻止疼痛信号传导^[10-11]。因此,在无痛胃肠镜检查中应用丙泊酚联合利多卡因麻醉,具有明显的镇痛、镇静效果,可确保患者的生命体征平稳。

丙泊酚具有抑制咽喉反射的作用,可有效避免喉痉挛的发生;而利多卡因具有抗心律失常的作用,联合应用可有效降低患者的不适感,减少不良反应发生风险,最大限度地发挥镇痛、镇静作用,使患者能够舒适平稳地完成胃肠镜检查。本研究结果显示,研究组不良反应发生率低于对照组,提示在无痛胃肠镜检查中应用丙泊酚联合利多卡因麻醉可以明显降低不良反应的发生率,安全性高。胃肠镜检查会引起应激反应,从而出现神经激素水平、生命体征、代谢指标水平的变化。因此,在麻醉中需尽可能降低应激反应水平,而 SBP、DBP、HR 是反映患者麻醉状态下应激反应的指标。本研究中,研究组无痛胃肠镜置入时及无痛胃肠镜检查第 5 分钟的 SBP、DBP、HR 水平低于对照组,提示在无痛胃肠镜检查中应用丙泊酚联合利多卡因麻醉可以避免患者的血压、HR 波动较大,降低应激反应水平。

综上所述,在无痛胃肠镜检查中应用丙泊酚联合利多卡因麻醉可明显降低不良反应发生率及应激反应水平,安全性高,具有临床推广价值。

参考文献

[1] 蔡日生,王汉兵,杨子文,等. 酒石酸布托啡诺或右美托咪

定分别联合丙泊酚在无痛胃镜下食管静脉曲张套扎术中的临床疗效比较[J]. 实用医学杂志,2019,35(1):143-147.

[2] 祁闻,李仁奇,袁亮,等. 吸烟对无痛胃镜检查男性患者丙泊酚用量的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2018,34(11):1092-1094.

[3] CAFFIER P P,NAWKA T,IBRAHIM-NASR A,et al. Development of three-dimensional laryngostroboscopy for office-based laryngeal diagnostics and phonosurgical therapy[J]. Laryngoscope,2018,128(12):2823-2831.

[4] 陈玉芬,王新绘. 瑞芬太尼联合丙泊酚麻醉对腔镜胃癌根治术的影响研究[J]. 中国全科医学,2018,21(2):105-106.

[5] 丁文霞,马苏,陈佳,等. 集束化护理策略在无痛胃肠镜联合检查患者安全管理中的应用[J]. 中华消化内镜杂志,2019,36(11):850-852.

[6] LI J,ZHAO D,LEI L,et al. Liver abscess caused by ingestion of fishbone: a case report[J]. Medicine,2019,98(34):e16835.

[7] 冯爱敏,何双双,王建伟,等. 无痛胃镜检查时丙泊酚对羟考酮有效剂量的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2019,12(8):759-761.

[8] 颜伟,邱萍,费国方,等. 布托啡诺复合丙泊酚用于胃肠镜检查术老年患者的效果[J]. 中华麻醉学杂志,2019,39(9):1149-1150.

[9] PATIL G,IYER A,DALAL A,et al. Antireflux mucosectomy for managing reflux symptoms in an obese patient post laparoscopic sleeve gastrectomy[J]. Scand J Gastroenterol,2019,54(12):1494-1497.

[10] 郭静,杨改生,薛晓东. Narcotrend-丙泊酚全自动闭环靶控输注在胃肠道肿瘤手术中的应用[J]. 中国新药杂志,2018,27(5):540-548.

[11] 莫晓飞,梁慧明,肖艳红,等. 丙泊酚镇静辅助硬膜外麻醉对患者心理应激的影响[J]. 南方医科大学学报,2018,38(12):104-108.

(收稿日期:2021-01-16 修回日期:2021-04-26)

(上接第 2855 页)

fibrosis marker in patients with alcoholic liver disease [J]. Eur J Gastroenterol,2000,12(9):989-993.

[10] JIN X,FU B,WU Z J,et al. Serum chitinase-3-like protein 1 is a biomarker of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B in China[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2020,19(4):384-389.

[11] JOHANSEN J S,CHRISTOFFERSEN P,MOLLER S,

et al. Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis[J]. J Hepatol,2000,32(6):911-920.

[12] BERRES M L,PAPEN S,PAUELS K,et al. A functional variation in CHI3L1 is associated with severity of liver fibrosis and YKL-40 serum levels in hronic hepatitis C infection[J]. J Hepatol,2009,50(2):370-376.

(收稿日期:2021-01-21 修回日期:2021-04-22)