

肝豆状核变性患者肝纤维化程度与临床分型及 B 超声像图分型的关系

丛时兵 洪铭范 韩咏竹

【摘要】 目的 对不同临床类型的肝豆状核变性(HLD)患者肝纤维化程度进行评价。方法 对 30 例健康人及首次入院未经正规驱铜治疗的 Wilson 型、假性硬化型、肝型各 50 例共 150 例患者分别用放射免疫法(RIA)检测 HA、LN、IV - C、PC - III，酶联免疫吸附法(ELISA)检测 TGF - β_1 并比较及相关性分析。同时进行肝脏 B 超声像图分型并将其与肝纤维化血清学指标进行相关性分析。结果 HLD 患者肝纤维化指标 HA、LN、IV - C 及 PC - III 含量比正常人显著增高($P < 0.001$)，TGF - β_1 含量比正常人增高($P = 0.023$)。HA、LN、IV - C 及 PC - III 血清含量与临床分型呈正相关， γ 分别为 0.5481、0.4372、0.5444 及 0.3146(P 均 < 0.001)，而 TGF - β_1 含量与临床分型无相关性， $\gamma = 0.0216$ ($P = 0.791$)。HA、LN、IV - C 血清含量与 B 超声像图分型呈正相关， γ 分别为 0.3504、0.2565、0.2946($P \leq 0.001$)，而 PC - III 及 TGF - β_1 含量与 B 超声像图分型无相关性， γ 分别为 0.0263、0.0127(P 分别为 0.747、0.876)。结论 HLD 患者肝纤维化血清学指标显著升高，其水平与临床分型及 B 超声像图分型呈正相关关系。

【关键词】 肝豆状核变性；临床分型；B 超声像图分型；肝纤维化

The relations between the degree hepatic fibrosis and clinical type, B - ultrasonic wave type in patients with hepatolenticular degeneration

Cong Shibing, Hong Mingfan, Han Yongzhu

Institute of Neurology, Anhui College of TCM, Hefei 230031

【Abstract】 **Objective** To evaluate the degree of hepatic fibrosis of hepatolenticular degeneration(HLD) patients of different clinical types. **Methods** The author selected 30 healthy control group and 150 HLD patients, including 50 Wilson type, 50 pseudosclerosis type, and 50 liver type. The levels of serum HA, LN, IV - C, PC - III and TGF - β_1 of these healthy ones and these HLD patients, who had not been treated with decoper yet, were measured respectively by radioimmunoassay(RIA) and TGF - β_1 by enzyme - linked immunosorbent assay(ELISA) and the result of each type was compared and analyzed in correlation with that of other types including those healthy ones. In addition, these 150 patients were observed through B - ultrasonic wave, and the result was analyzed in correlation with the five serum index of hepatic fibrosis. **Results** The levels of serum HA, LN, IV - C, PC - III and TGF - β_1 of HLD patients were notably larger than healthy persons ($P < 0.001$ or < 0.05). The levels of serum HA, LN, IV - C and PC - III were in positive correlation with clinical types with respective. $\gamma = 0.5481, 0.4372, 0.5444$ and 0.3146 ($P < 0.001$) and the level of TGF - β_1 was not in correlation with $\gamma = 0.0216$ ($P = 0.791$). The levels of serum HA, LN, IV - C were in positive correlation with types by B - ultrasonic wave, and $\gamma = 0.3504, 0.2565, 0.2946$ ($P \leq 0.001$), while the amount of PC - III and TGF - β_1 was not in correlation with types by B - ultrasonic wave. And $\gamma = 0.0263, 0.0217$ ($P = 0.747$ and 0.876). **Conclusions** The serum indeis of all HLD patients are notably higher, which are in positive correlation with clinical types and B - ultrasonic wave types.

【Key words】 Hepatolenticular degeneration; Clinical type; B - ultrasonic wave type; Hepatic fibrosis

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病。由于铜代谢异常导致大量铜在肝脏及脑等组织器官中沉积而发病, 所有患者均表现有不同程度的肝脏慢性损害, 肝纤维化是从慢性肝损害到肝硬化的必经阶段。而透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV 型胶原(IV - C)、III 型前胶原(PC - III) 及转化生长因子(TGF - β_1) 等是较为肯定的可反映肝纤维化程度的血清学指标^[1]。本所自 2002 年 9 月至 2003 年 5 月对 150 例

HLD 患者肝纤维化五项血清学指标进行了前瞻性研究, 现报告如下:

对象与方法

一、研究对象

1. 对照组: 30 例健康自愿者, 男 16 例, 女 14 例, 年龄 11~51 岁, 平均 20.87 ± 8.43 岁。所有人员采血前均做肝功能、乙肝七项、丙肝抗体及肝脾肾 B 超检查均正常。

基金项目: 安徽省卫生厅第五批科学研究基金 (项目号: 2002A020)
 作者单位: 230031 安徽中医学院神经病学研究所 [丛时兵(进修医生) 濉溪县人民医院神经内科]

2. 研究组:随机选取 2002 年 9 月至 2003 年 5 月于安徽中医学院神经病学研究所附属医院首次住院未经过正规驱铜治疗的 Wilson 型、假性硬化型、肝型各 50 例共 150 例 HLD 患者入组,其中男 91 例,女 59 例;年龄 4.5~55 岁,平均 18.02 ± 7.75 岁;所有病例均符合 HLD 诊断标准。对照组与研究组相比年龄无差异($P=0.072$),性别分布亦无差异($\chi^2=0.573, 0.5 > P > 0.25$),两组间有可比性。

2. 主要实验试剂及器材

HA、LN、IV-C 及 PC-III 放射免疫分析测定盒购于上海海研所生物技术中心。

TGF- β_1 酶联免疫吸附法检测试剂盒购于晶美生物公司。

酶标仪:Wellsan MK3 型, Labsystems Dragon 生产。

γ -放射免疫记数仪:GC-911 型,中国科技大学中佳公司生产。

二、实验方法

1. HLD 临床分型法:采用杨任民 HLD 分型标准^[2]随机选取 Wilson 型、假性硬化型、肝型。

2. 肝脏 B 超声像图分型法:采用王兴族等 HLD 患者肝脏 B 超声像图分型方法^[3,4],分为脂肪浸润型、光点闪烁型、岩层征型、树枝状光带型和结节型。

3. 血清标本留取方法:30 例健康自愿者、150 例 HLD 患者清晨抽取空腹血 6 ml 2℃~8℃ 静置 8 小时,4℃ 低温冷冻离心,取血清约 3 ml,等分于 5 个血清管中,置于 -20℃ 冰箱中保存,分批测定 HA、LN、IV-C、PC-III 及 TGF- β_1 。

4. 血清标本测定法:放射免疫法(RIA)测定 HA、LN、IV-C、PC-III,酶联免疫吸附法(ELISA)测定 TGF- β_1 ,各项操作均严格按照试剂盒说明书提供的步骤进行。

5. 统计学方法:统计结果以表格形式列出,统计描述采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,成组资料均数比较采用双侧 t 检验;多个样本均数之间的两两比较采用 q 检验,多个实验组与一个对照组均数间的两两比较采用最小显著差性,相关分析采用 partial correlation 分析。

结 果

1. HLD 患者肝纤维化五项血清学指标与正常对照组比较

HLD 患者 HA、LN、IV-C、PC-III 及 TGF- β_1 均较正常人增高,尤其是 HA、LN、IV-C、PC-III 极显著升高($P < 0.0001$);而 TGF- β_1 显著升高($P = 0.023$)。详见表 1。

表 1 HLD 组与正常对照组肝纤维化指标的比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

分组	例数	HA	LN	IV-C	PC-III	TGF- β_1
对照组	30	46.11 ± 23.78	54.10 ± 22.58	24.03 ± 8.61	49.60 ± 22.37	1.449 ± 0.72
HLD 组	150	185.37 ± 89.94	132.81 ± 23.51	92.26 ± 34.88	342.52 ± 170.97	5.90 ± 10.57
P		1.34E-14	1.06E-38	9.67E-21	3.77E-17	0.02272

2. 三种临床分型组与正常对照组肝纤维化血清学指标的比较及相关性分析

HLD 三种临床分型的肝纤维化血清学指标水平均极明显的高于正常人($P < 0.001$)。肝型又明显高于 Wilson 型及假性硬化型($P < 0.001$),Wilson 型和假性硬化型之间相比仅 PC-III 有差异,其余四项均无

差异,而 TGF- β_1 在三型 HLD 患者之间相比均无差异($P > 0.05$)。HA、LN、IV-C、PC-III 水平与临床分型之间均存在正相关关系,相关系数分别为:0.5481、0.4372、0.5444、0.3146(P 值均小于 0.001);而 TGF- β_1 水平与临床分型的相关性不大,相关系数为 0.0216, ($P = 0.791$)。详见表 2。

表 2 三种临床分型组与正常对照组肝纤维化指标的比较及相关性 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

分组	例数	HA	LN	IV-C	PC-III	TGF- β_1
对照组	30	46.11 ± 23.78	54.10 ± 22.58	24.03 ± 8.61	49.60 ± 22.37	1.45 ± 0.72
Wilson 组	50	142.81 ± 58.46*	122.52 ± 15.85*	77.53 ± 18.79*	326.0 ± 152.38*	4.87 ± 9.37*
假性硬化型	50	153.42 ± 71.70*	128.81 ± 23.32*	76.62 ± 22.21*	249.84 ± 108.56*	7.39 ± 3.79*
		▲				
肝型	50	261.08 ± 84.8* △	147.35 ± 23.09* △	123.42 ± 37.27* △	458.36 ± 178.61* △	5.51 ± 3.45*
γ		0.5481	0.4372	0.5444	0.3146	0.0216
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.791

注 * HLD 三型与对照组相比 $P < 0.001$, △ 肝型与 Wilson 型及假性硬化型相比 $P < 0.001$, ▲ 假性硬化型与 Wilson 型相比 $P < 0.05$

3. HLD患者肝纤维化血清学指标水平与B超分型的相关性

肝纤维化指标中HA、LN、IV-C含量随B超分型的加重而升高,结节型与脂肪浸润型、光点闪烁型及岩层征型之间相比有显著差异($P \leq 0.001$),而其余组间无差异($P > 0.05$);而PC-III、TGF- β_1 含量各型间相比

差异无意义($P > 0.05$)。肝纤维化指标HA、LN、IV-C含量与B超分型之间呈正相关关系,相关系数分别为0.3504、0.2565、0.2946($P \leq 0.001$);PC-III、TGF- β_1 含量与B超分型之间无相关关系,相关系数分别为0.0263($P = 0.747$)、0.0127($P = 0.876$)。详见表3。

表3 HLD患者肝纤维化血清学指标与B超分型的相关性(ng/ml , $\bar{x} \pm s$)

B超分型	例数	HA	LN	IV-C	PC-III	TGF- β_1
脂肪浸润型	15	138.5 ± 66.1	123.7 ± 20.9	76.1 ± 21.4	336.4 ± 162.1	3.91 ± 4.15
光点闪烁型	67	179.4 ± 95.3	132.6 ± 22.9	91.0 ± 37.8	349.4 ± 182.9	7.15 ± 1.97
岩层征型	48	169.2 ± 66.6	128.4 ± 21.6	86.7 ± 22.2	318.4 ± 163.4	4.56 ± 1.89
树枝光带型	6	199.8 ± 99.3	131.8 ± 14.9	94.7 ± 40.3	441.3 ± 213.0	3.27 ± 1.23
结节型	14	298.5 ± 74.5*	157.1 ± 25.6*	129.9 ± 43.5*	356.8 ± 107.6	8.06 ± 1.21
γ 值		0.3504	0.2565	0.2946	0.0263	0.0127
P值		<0.001	=0.001	<0.001	=0.747	=0.876

注: * 结节型与脂肪浸润性、光点闪烁型、岩层征型相比有差异

讨 论

HLD所致的肝纤维化属于代谢性肝纤维化的一种,是由于铜排泄障碍而在肝内沉积,导致长期持续的损害,组织修复时细胞外基质合成与降解不平衡而在肝组织内沉积的病理过程。血清HA、LN、IV-C、PC-III及TGF- β_1 的检测对判断HLD患者的肝功能状态及肝纤维化的活动性具有一定的临床价值^[5]。本文通过150例HLD患者及30例健康人HA、LN、IV-C、PC-III及TGF- β_1 的研究表明HLD患者HA、LN、IV-C、PC-III比正常人极显著升高($P < 0.0001$),TGF- β_1 比正常人增高($P = 0.023$);HLD三种临床分型的肝纤维化血清学指标水平也均极显著的高于正常人($P < 0.001$)。依据肝纤维化血清学指标水平与三种临床分型相关性分析结果并根据肝纤维化指标与肝纤维化程度(分期)及肝组织病理学(分型)的相关性^[6-11],可以看出在三型HLD患者中以肝型的肝纤维化程度最重,Wilson型和假性硬化型比肝型的肝纤维化程度轻,且Wilson型和假性硬化型之间差异不大,从HLD患者肝纤维化血清学指标与B超分型的相关性分析结果中可以看出:随着HLD患者肝脏B超分型的加重肝纤维化程度在逐渐加重,也说明随着HLD患者肝脏B超分型的加重肝脏损害程度在逐渐加重,此与文献报道的HLD患者肝脏B超分型轻重关系一致。

综上所述,本文通过对HLD患者的血清肝纤维化指标和肝脏声像图进行研究,对不同临床类型的患者肝纤维化程度进行评价,为进一步研究促进肝细胞功

能恢复的治疗方案和改善预后奠定基础,同时对HLD病情严重程度、疗效及预后判断提供新的指标,对了解HLD病情轻重程度及指导临床用药具有重要意义。

参 考 文 献

- 1 罗瑞虹,杨绍基,谢俊强,等.五项血清学指标在诊断肝纤维化中的应用和筛选.中华内科杂志,2000;39(6):415
- 2 杨任民主编.肝豆状核变性.合肥:安徽科技出版社,1995:1
- 3 王兴族,李传富,王宁新,等.38例肝豆状核变性肝肾声像图研究.中华超声影像学杂志,1993;2(2):58
- 4 王兴族,王金萍,王宁新,等.肝豆状核变性肝肾声像图特征的再探讨.安徽中医学院学报,1998;17(2):51
- 5 李乃忠,姚景莉,徐培康.肝豆状核变性患者血清透明质酸测定的临床价值.中国神经精神疾病杂志,1994;20(1):43~45
- 6 张顺财,贺伯明,方国汀,等.胶原IV型血清检测对肝纤维化的诊断价值.上海医科大学学报,1998;25(4):306
- 7 黄莉萍,陈永鹏,丁红兵,等.肝纤维化血清学指标与慢性肝炎肝组织炎症及纤维化的相关性.第一军医大学学报,2001;21(2):116~117,120
- 8 谢仕斌,姚集鲁,郑树森,等.血清纤维化指标水平与肝组织纤维图像分析的关系.中华肝病杂志,2000;8(4):203~205
- 9 陈金国,柴明胜,张新麟,等.肝纤维化血清标志物联合分析与病理诊断的关系.海军医学杂志,2000;21(1):26~28
- 10 刘明友,陈悦,易建华,等.血清III型原胶原含量与肝纤维化的关系.中华核医学杂志,1995;15(3):132~134
- 11 舒欣,徐启恒,李刚,等.慢性肝炎肝纤维化血清学指标与肝组织病理的相关性分析.中山医科大学学报,2000;21(5):391~393,396

(2003-07-02 收稿 2003-10-22 修回)