

·临床研究·

瘀血阻络型慢性乙型肝炎患者 胶原四项与病理分期的相关性研究*

唐 阁, 郭 卉

摘要:[目的] 分析瘀血阻络型慢性乙型肝炎患者血清透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)与肝组织病理分期的关系。[方法] 采用放射免疫分析技术测定 30 例经临床确诊为瘀血阻络型及 30 例肝郁脾虚型慢性乙型肝炎患者的 HA、LN、PCⅢ及Ⅳ-C 的水平,同时对两组慢性乙型肝炎患者进行肝脏病理检测,评估肝组织炎症及纤维化程度。[结果] 瘀血阻络型慢性乙型肝炎患者胶原四项水平明显升高,其肝脏病理主要在 G₃~G₄ 和 S₃~S₄ 范围;肝郁脾虚型患者的血清 HA 和 Ⅳ-C 明显升高,其肝脏病理主要在 G₀~G₂ 和 S₀~S₂ 范围。[结论] 瘀血阻络型慢性乙型肝炎患者 HA 和 Ⅳ-C 水平升高,肝脏炎症及纤维化程度较重,且两者呈正相关, LN 及 PCⅢ作为诊断肝纤维化初期的指标不甚敏感。

关键词:慢性乙型肝炎;瘀血阻络;胶原四项;病理分期

中图分类号:R512.6*2

文献标识码:A

文章编号:1673-9043(2013)01-0014-03

慢性乙型肝炎是临床常见传染病之一,严重危害影响人们的生活质量。虽然肝穿刺活组织检查对早期肝硬化诊断及治疗有重要意义,但因其创伤性及可重复性差等缺点,临床应用受到限制。为此,笔者对 30 例经临床确诊为瘀血阻络型慢性乙型肝炎及 30 例肝郁脾虚型慢性乙型肝炎患者的血清透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)及Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)水平进行检测,同时评估肝组织病理炎症及纤维化程度,以探讨瘀血阻络型慢性乙型肝炎患者血清 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C 与肝组织病理分期的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究中所选病例均为 2009 年 8 月—2010 年 8 月在天津中医药大学第一附属医院门诊及住院患者,无兼证或合并有其他疾病,临床诊断符合 2000 年第 10 次全国《病毒性肝炎防治方案》诊断标准。在临床检测前 1 d 由专人行中医辨

证。其中瘀血阻络组男 19 例,女 11 例,年龄 24~60 岁[平均(44±9.25)岁]。对照组 30 例肝郁脾虚型慢性乙型肝炎患者,其中男 17 例,女 13 例,年龄 23~60 岁[平均(42±8.75)岁]。正常对照组 30 例,其中男 16 例,女 14 例,年龄 25~65 岁[平均(44±7.25)岁],均为本院健康体检者。

1.2 指标检测 1) 肝纤维化指标:包括 HA、PCⅢ、LN、Ⅳ-C,于清晨空腹采血 3 mL,分离血清,由天津中医药大学第一附属医院免疫室检测。2) 肝脏病理:采用 1 秒快速肝脏穿刺法(由专人负责肝脏穿刺),采集 1.5~2 cm 长度肝组织。标本由本院病理室进行石蜡包埋、切片、染色,病理诊断按照 2000 年《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准^[1]。即按慢性肝炎活动度分为轻、中、重三度:①轻度慢性肝炎,其特点为肝细胞变性,点、灶状坏死或凋亡小体;汇管区有(无)炎症细胞浸润,扩大,有或无局限性碎屑坏死(界面肝炎);小叶结构完整。②中度慢性肝炎,特点为汇管区炎症明显,伴中度碎屑坏死;小叶内炎症严重,融合坏死或伴少数桥接坏死;纤维间隔形成,小叶结构大部分保存。③重度慢性肝炎,特点为汇管区炎症严重或伴重度碎屑坏死;桥接坏死累及多数小叶;大量纤维间隔,小叶结构紊乱,或形成早期肝硬化。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行统

* 基金项目: 国家科技重大专项“十二五”课题项目(2012ZX10005004)。

作者单位: 300193 天津中医药大学第一附属医院

作者简介: 唐 阁(1978—),女,硕士,主治医师,主要从事中西医结合治疗肝胆系统疾患的临床、教学及基础研究。

通讯作者: 郭 卉, E-mail: guohui0305@126.com。

计学处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料组间比较采用单因素方差分析;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组慢性乙型肝炎患者与正常对照组的胶原四项检测结果 见表1。

表1 两组慢性乙型肝炎患者与正常对照组血清HA、LN、PCⅢ、IV-C的结果 ng/mL

组别	例数	HA	LN	PCⅢ	IV-C
正常对照组	30	62.95±17.24	93.26±22.07	72.72±18.77	72.65±16.42
瘀血阻络组	30	343.62±121.05* [△]	125.57±28.26* [△]	119.67±32.00* [△]	128.47±41.61* [△]
肝郁脾虚组	30	105.11±32.75*	105.58±39.15	90.06±23.72	118.46±37.83*

注:与正常对照组比较,* $P<0.01$;瘀血阻络组与肝郁脾虚组患者比较,[△] $P<0.01$,^{*} $P<0.05$ 。

从表1可见,与正常对照组比较,瘀血阻络型慢性乙型肝炎患者的血清胶原四项结果及肝郁脾虚型慢性乙型肝炎患者的血清HA和IV-C明显升高($P<0.01$),其升高程度与肝纤维化及肝病严重程度呈正相关;同时可见,肝郁脾虚型患者LN及PCⅢ含量较正常对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。与肝郁脾虚型慢性乙型肝炎患者比较,瘀血阻络型患者IV-C结果升高($P<0.05$),HA、LN和PCⅢ数值明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 两组慢性乙型肝炎患者肝脏病理检测结果 见表2。

表2 两组慢性乙型肝炎患者肝脏病理检测结果 例(%)

组别	例数	G ₀ ~G ₂	G ₃ ~G ₄	S ₀ ~S ₂	S ₃ ~S ₄
瘀血阻络组	30	7(23.33)	23(76.67)	5(16.67)	25(83.33)
肝郁脾虚组	30	26(86.67)	4(13.33)	27(90.00)	3(10.00)

从表2可见,慢性乙型肝炎肝郁脾虚型患者病理主要分布在G₀~G₂和S₀~S₂范围,炎症改变及纤维化程度以轻度居多,分别占该型患者的86.67%和90%,仅有10%的肝郁脾虚型患者纤维化程度较重;瘀血阻络型慢性乙型肝炎患者肝脏炎症和纤维化程度相对较重,分别占该型患者的76.67%和83.33%。

综合上述,从中医证型角度分析,肝郁脾虚型HA和IV-C的含量明显升高,瘀血阻络型患者HA、LN、IV-C及PCⅢ的含量升高更为明显,其中以HA、LN和PCⅢ最为显著。

3 讨论

肝组织病理检查是肝纤维化诊断的金指标,但

肝脏穿刺作为一种创伤性检查,患者依从性较差,临床应用受到限制。因此寻找灵敏度高的非创伤性指标成为肝纤维化临床诊断研究的热点。细胞外基质成分HA、LN、PCⅢ和IV-C是临床应用最广泛的诊断肝纤维化程度的四项血清学指标^[2]。很多学者对胶原四项与肝纤维化及肝硬化之间的关系进行了深入研究。

从中医学角度分析,慢性肝炎分为湿热中阻、肝郁脾虚、肝肾阴虚、脾肾阳虚和瘀血阻络5个基本证型。肝郁脾虚型属慢性乙型肝炎发展的初期阶段,瘀血阻络型是发展的慢性乙型肝炎后期阶段^[3]。刘宏元等^[4]认为乙肝病毒引起的免疫反应反复发作,肝窦腔内的内皮细胞窗孔变小、减少,阻碍肝组织内血液和营养供给及废物清除,最后肝组织微循环障碍形成血瘀证。HA是结缔组织基质中的主要成分,升高幅度与肝受损伤的程度相关,被认为是判断肝纤维化和肝硬化的敏感检测指标^[5]。李滢等^[6]研究结果显示,HA随着慢性肝炎病程的进展而逐渐升高,在慢性肝炎重度阶段和肝硬化时升高最为显著。本研究表明两组慢性乙型肝炎患者的HA水平明显升高,以瘀血阻络型患者更为明显,且与肝脏病理炎症及纤维化程度呈正相关。该结果与李滢等^[6]的研究结果一致。正常肝脏间质内含少量LN, LN的升高反映了间质细胞增生,研究表明, LN含量与肝纤维化和炎性细胞浸润程度呈正相关。

在本研究中,瘀血阻络型患者的慢性乙型肝炎LN明显升高,部分肝郁脾虚型患者LN慢性乙型肝炎有所升高,但与正常对照组比较无统计学意义。随着慢性肝炎向肝硬化发展,纤维化程度增加,PCⅢ的水平会逐渐升高。试验中我们发现瘀血阻络型患者PCⅢ慢性乙型肝炎的含量较其他两组有明显差异,但肝郁脾虚型慢性乙型肝炎患者PCⅢ水平较正常对照组比较无明显变化,甚至个别病例PCⅢ水平会有所下降,这与陈瑞烈等^[7]人的结果相一致。因而PCⅢ作为肝纤维化初期程度的指标尚不够敏感。正常肝脏内IV-C含量较少,肝纤维化时IV-C大量合成,成为反映肝纤维化的灵敏指标,测定其含量对临床诊断肝纤维化具有重要参考价值。吴军等^[8]发现轻度慢性肝炎患者的血清IV型胶原含量往往都在正常参考值上限的临界范围。本试验中,IV-C水平随肝脏炎症和纤维化程度逐步升高,与正常对照组比较有统计学意义,该结果与吴军等^[8]的研究结果相一致。

大量研究表明,慢性乙型肝炎患者肝脏存在不同程度的炎症和纤维化改变,随着肝纤维化程度的加重,其胶原四项也会有相应变化^[9]。瘀血阻络型慢性乙型肝炎患者肝组织病变较严重,并且与胶原四项的关系密切。本研究由于样本数量有限,关于中医证型与胶原四项及肝组织病理之间的关系有待今后做更深入探讨。

参考文献:

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、中华医学会肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].传染病信息,2000,13(4):141-150.
- [2] 冯新利,徐贵平,欧阳艳.肝纤维化血清学诊断方法的研究进展[J].放射免疫学杂志,2003,16(2):111.
- [3] 王爱武,邹碧泉,黄强.中医辨证治疗对慢性乙型肝炎患者生存质量的影响[J].天津中医药,2011,28(6):461-462.
- [4] 刘宏元,刘作恩.慢性乙肝早期纤维化的治疗研究[J].天津中医药,1997,14(3):101-102.
- [5] 陈伟雄.血清肝纤四项检测在肝纤维化治疗中的临床价值[J].河北医学,2007,13(3):375-277.
- [6] 李滢,吴国.慢性肝炎患者血清HA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN水平与肝纤维化的关系[J].放射免疫学杂志,2008,21(6):554-555.
- [7] 陈瑞烈,张惠娟,方婵英,等.联合检测血清肝纤维化指标及总胆汁酸在慢性肝病诊断中的价值[J].中西医结合肝病杂志,2001,11(2):95.
- [8] 吴军,包林平,贺伯明,等.血清Ⅳ型胶原测定在临床肝纤维化中的应用[J].上海医学检验杂志,2008,13(2):142-143.
- [9] 王洪霞.扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床观察[J].天津中医药大学学报,2010,29(3):132-133.

(收稿日期:2012-12-25)

Correlation between four indicators of collagen and pathological stage in patients of chronic hepatitis B with blood stasis-obstructing collaterals

TANG Ge, GUO Hui

(The First Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

Abstract: [Objective] To analyze the correlation between four indicators of liver fibrosis and the pathological stage in chronic hepatitis B patients with syndrome of blood stasis obstructing the collaterals. [Methods] We collected 60 patients diagnosed as chronic hepatitis B, and 30 patients had syndrome of blood stasis obstructing the collaterals and 30 patients had syndrome of hepatic stagnation and spleen deficiency. We checked their HA, LN, PCⅢ and Ⅳ-C by radioimmunoassay and observed the pathological changes simultaneously to evaluate their liver inflammation and fibrosis level. [Results] The levels of PCⅢ, HA, LN and Ⅳ-C in patients with syndrome of blood stasis obstructing the collaterals were significantly elevated and the liver pathological stage ranges mainly from G₃~G₄ to S₃~S₄. The levels of HA and Ⅳ-C in patients with syndrome of hepatic stagnation and spleen deficiency were elevated significantly and their liver pathological ranges mainly from G₀~G₂ to S₀~S₂. [Conclusion] The levels of HA and Ⅳ-C in patients with syndrome of blood stasis obstructing the collaterals were elevated. The degree of liver inflammation and fibrosis was severe with positive correlation. LN and PCⅢ, as the primary diagnostic indicators of liver fibrosis, are still not sensitive enough.

Key words: chronic hepatitis B; syndrome of blood stasis obstructing the collaterals; four indicators of liver fibrosis; pathological staging