

慢性乙型肝炎肝硬化患者血清瘦素、脂联素水平与 AST/ALT 比值相关性及其临床意义

童方明 王敏敏

摘要 目的 探讨慢性乙型肝炎肝硬化患者血清瘦素、脂联素水平与 AST/ALT 比值的意义,评价瘦素、脂联素和 AST/ALT 比值水平在判断慢性乙型肝炎肝硬化患者疗效观察及预后方面的价值。方法 采用放射免疫法测定瘦素,ELISA 法检测脂联素,速率法测定 AST 和 ALT。结果 与正常对照组相比,乙型肝炎肝硬化患者组血清瘦素、脂联素和 AST/ALT 比值水平明显增高($P < 0.05$);血清瘦素、脂联素水平随 Child-Pugh 分级的增加而逐步升高;血清 AST/ALT 比值水平与血清瘦素、脂联素水平呈正相关($r = 0.585, r = 0.526, P < 0.05, P < 0.05$),血清瘦素与脂联素水平也呈正相关($r = 0.483, P < 0.01$)。结论 慢性乙型肝炎肝硬化血清瘦素、脂联素和 AST/ALT 比值水平显著升高,对慢性乙型肝炎肝硬化的疗效观察及预后估计有重要的临床价值。

关键词 肝硬化 瘦素 脂联素 AST/ALT

The Clinical Significance of Correlation between the Serum Leptin, Adiponectin and AST/ALT Levels of Patients with Cirrhosis of Chronic Hepatitis B. Tong Fangming, Wang Minmin. Clinical Laboratory, Hangzhou People's Hospital of Zhaohui District, Zhejiang 310000, China

Abstract Objective To investigate the relationship between serum leptin, adiponectin and the ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase (AST/ALT ratio) and assess the therapeutic efficacy and prognostic validity in cirrhosis patients of chronic hepatitis B. **Methods** RIA was used to detect the level of serum leptin. Meanwhile, the adiponectin was checked by ELISA and the ratio of serum AST/ALT was measured by biochemical instrument. **Results** The serum levels of leptin, adiponectin and AST/ALT ratio significantly increased in cirrhosis patients as compared to normal control group ($P < 0.05$). Serum levels of leptin, adiponectin increased when the Child-Pugh classification gradually increased. The AST/ALT ratio had positive correlation with serum levels of leptin and adiponectin ($r = 0.585, 0.526, P < 0.05, P < 0.05$) and the serum level of leptin also had positive correlation with adiponectin ($r = 0.483, P < 0.01$). **Conclusion** The serum levels of leptin, adiponectin, and AST/ALT ratio were significantly increased in chronic patients of chronic hepatitis B, which has important clinical value to estimate the efficacy and prognosis of cirrhosis of chronic hepatitis B.

Key words Cirrhosis; Leptin; Adiponectin; AST/ALT

国内外研究表明,慢性乙型肝炎肝硬化的发展是宿主和病毒因素共同作用的结果,肝硬化是慢性乙型肝炎感染发展转归中常见的病理变化,HBV 感染后不同患者的病情进展有所不同,有些患者病情进展缓慢,而有些患者则可在几年之内进展到肝硬化,甚至肝癌。通常慢性乙型肝炎肝硬化后会出现肝功能异常,血清 AST 和 ALT 被认为是肝细胞损伤最敏感指标,但是 AST 和 ALT 的特异性比较差,影响两种酶类检测准确性的因素较多,为了提高血清转氨酶测定的诊断和鉴别诊断价值,临床上引入了 AST/ALT 比值^[1,2]。瘦素(leptin)与脂联素(adiponectin)均是脂肪组织产生的具有多种生物学效应的细胞因子,与人类的多种疾病相关,但与慢性乙型肝炎肝硬化肝损伤的关系研究甚

少且结果不一。本研究分析 105 例慢性乙型肝炎肝硬化患者瘦素、脂联素和 AST/ALT 水平的相关性,旨在进一步探讨瘦素、脂联素和肝组织损伤之间的关系。

对象与方法

1. 研究对象:2006 年 1 月~2010 年 2 月在笔者医院肝胆外科住院 105 例慢性乙型肝炎肝硬化患者,且排除甲、丙、戊型肝炎病毒肝炎,男性 69 例,女性 36 例,年龄 23~79 岁,平均年龄 48.5 ± 18.6 岁,所有病例均符合 2000 年修订的病毒性肝炎防治方案中肝硬化的诊断标准^[3]。正常对照组为 46 名健康体检者,HBsAg 阴性,肝功能正常,男性 31 例,女性 15 例,年龄 25~75 岁,平均年龄 46.8 ± 14.3 岁。所有慢性乙型肝炎肝硬化患者均无肾脏功能损害,对照组排除有重要器官疾病、肿瘤、感染和代谢性疾病者。各组年龄、性别之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 研究方法:AST、ALT 检测试剂盒由中生北控生物科技股份有限公司提供,速率法测定 AST、ALT,在日本日立公司的 7600 全自动生化分析仪上检测;瘦素测定采用放射免疫法,试

作者单位:310000 杭州市下城区朝晖街道社区卫生服务中心检验科(童方明);310000 杭州市第一人民医院检验科(王敏敏)

剂盒为美国 Linco 公司有限公司产品,测方法严格按照试剂说明书进行;清脂联素测定采用 ELISA 法,试剂盒购自美国 TIP 公司;测方法严格按照试剂说明书进行。

3. 统计学分析:采用的 SPSS 16.0 软件分析,正态分布资料结果采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,非正态分布资料以中位数表示平均水平, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。根据资料性质不同分别采用 t 检验,直线相关分析采用 *Spearman* 相

关分析。

结 果

1. 肝硬化患者血清瘦素、脂联素和 AST/ALT 水平的比较:与正常对照组相比,肝硬化组的血清 AST、ALT 和 AST/ALT 水平显著增高 ($P < 0.01$),而脂联素水平则显著降低 ($P < 0.01$),见表 1。

表 1 肝硬化患者血清瘦素、脂联素和 AST/ALT 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	瘦素 (ng/ml)	脂联素 (μg/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	AST/ALT
正常对照组	46	5.23 ± 4.56	7.28 ± 3.84	16.54 ± 6.82	23.98 ± 9.56	0.68 ± 0.22
肝硬化组	105	11.58 ± 9.21	23.42 ± 9.48	132.54 ± 61.43	83.88 ± 42.37	1.58 ± 0.42
<i>t</i>		4.41	11.14	12.74	9.47	13.60
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2. 肝硬化患者 Child - Pugh 分级血清瘦素、脂联素和 AST/ALT 水平的比较:血清瘦素、脂联素在肝硬化的各个分级均有高表达,随 Child - Pugh 分级的增加而逐步升高 ($P < 0.05$),且与肝硬化的分级呈正相关。但不同肝功能患者血清 AST/ALT 的比值水平均值比较差异无著性 ($P > 0.05$),见表 2。

表 2 肝硬化患者不同分级血清瘦素、脂联素和 AST/ALT 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	瘦素 (ng/ml)	脂联素 (μg/L)	AST/ALT
A 级	30	8.71 ± 7.03	18.54 ± 8.37	1.55 ± 0.40
B 级	48	11.66 ± 9.63 [▲]	23.39 ± 9.18 [▲]	1.56 ± 0.45
C 级	27	14.63 ± 11.12 ^{▲●}	28.90 ± 14.93 ^{▲●}	1.65 ± 0.62

与 A 级相比, [▲] $P < 0.05$;与 B 级相比, [●] $P < 0.05$

3. AST/ALT 比值与血清瘦素、脂联素水平的相关性分析:慢性乙型肝炎肝硬化病人 AST/ALT 比值水平与血清瘦素表达呈正相关 ($r = 0.585, P < 0.05$),与血清脂联素表达也呈正相关关系 ($r = 0.526, P < 0.05$);血清瘦素与脂联素表达也呈正相关关系 ($r = 0.483, P < 0.05$)。

讨 论

肝硬化是一种影响全身各系统的慢性病,在我国属多发病,严重地影响了患者的生存质量,甚至威胁着患者的生命。近年来,大量实验表明瘦素、脂联素与慢性乙型肝炎肝硬化患者肝功能有密切联系。正常时血清内 ALT 和 AST 含量较低,当肝细胞受损、肝细胞膜的通透性亢进时,其血清中两种酶的活性迅速增加,临床上常同时检测 AST 与 ALT,并记算 AST/ALT 比值,AST/ALT 比值在判断慢性肝病进展及预后方

面被认为是一个非创伤性的能够判断肝病进展和反映肝病预后的较好指标^[4]。瘦素是瘦素基因的产物,通过中枢性及周围性受体发挥生理效应,增加能量消耗,抑制脂肪合成。1998 年 Potter 等^[5]发现肝星状细胞 (HSC) 中有瘦素 mRNA 和蛋白表达,同时动物实验表明,瘦素可在活化的 HSC 中表达,并观察到慢性病毒性肝病时血清瘦素的水平不一,在一定程度上反映了肝脏功能的异常改变,从而引起了人们对瘦素与肝脏疾病间关系的关注。陈梅梅等^[6]检测乙型肝炎肝硬化患者血清和腹腔积液瘦素,发现乙型肝炎肝硬化患者血清瘦素水平较对照组明显升高,血清瘦素水平对乙型肝炎肝硬化晚期肝功能储备状况的评估具有一定的参考价值。脂联素又称胶原连接蛋白 28,由脂肪细胞特异性分泌的,是具有类似胶原结构的一种胶原样血浆激素蛋白。脂联素有两个受体 AdipoR1 和 AdipoR 2,AdipoR 1 主要在骨骼肌表达,而 AdipoR 2 主要在肝脏表达。脂联素作为一种胰岛素敏感因子,与 TNF - α 的结构十分相似,它能与 TNF - α 受体结合,抑制反馈能诱导胰岛素抵抗并导致肝损伤的 TNF - α 的生成与释放,通过调节胰岛素敏感性和炎性反应维持肝功能的完整性^[7]。刘金贤等^[8]对慢性乙型肝炎病毒感染患者进行抗病毒治疗前后的纤维化程度进行比较研究,结果显示血清脂联素在肝纤维化的各个阶段均有表达且与肝纤维化的分级呈正相关,在抗病毒治疗后,肝纤维化程度改善以及获得持续病毒学应答的患者血清脂联素水平降低。也有研究表明脂联素对于肝脏炎症和肝细胞损伤具有一定的保护作用,但对于脂联素水平是否与慢性乙型肝炎肝硬化程度相关尚存争论^[9]。因此,这方面的研究可能对于慢性乙型肝炎肝硬化临床的预

防和治疗有一定的指导作用。

本研究结果表明,慢性乙肝肝硬化患者血清瘦素、脂联素水平明显高于正常对照组,而且与肝功能指标 AST/ALT 水平均显著正相关,提示慢性乙肝肝硬化患者血清瘦素、脂联素水平与肝功能状况紧密联系;慢性乙肝肝硬化患者血清瘦素、脂联素水平随 Child - Pugh 分级的增加而逐步升高,同时发现肝硬化患者血清瘦素水平与 Child - Pugh 分级呈正相关,说明在乙型肝炎肝硬化患者中,血清瘦素、脂联素水平随着肝功能储备能力的下降而不断升高。易平^[10]研究表明,乙型肝炎后肝硬化的瘦素水平较健康对照组显著升高,瘦素水平与肝硬化程度直接正相关,血清瘦素水平随肝功能分级改变而有规律性升高改变,瘦素是乙型肝炎后肝硬化严重程度估计的指标,与笔者研究结果相符。目前瘦素引起肝脏脂肪变性硬化的机制尚不明确,可能主要是当瘦素水平升高时,IR 和脂肪变性开始渐进性加重。而 Onodera K 等^[11]研究显示乙型肝炎肝硬化患者血清瘦素水平与健康对照组无明显差异,其可能的原因为肝硬化往往存在能量代谢异常,能量的摄取及利用减少,消耗增加,患者多处于负能量平衡状态,故脂肪组织通过减少瘦素的分泌来维持机体能量平衡。

Roblin X 等^[12]研究表明,脂联素的水平与肝硬化的严重程度有关,脂联素被发现与不同病因引起的肝硬化如酒精性肝硬化及 NASH 有关,且在 NASH 导致的肝硬化时最高,这与我们的研究结果相符。相对于肝硬化进展的患者,肝硬化分级降低患者血清脂联素水平下降幅度较大,这表明在肝硬化改善患者中脂联素可能正被清除。其可能的原因有如下几点:①受损肝细胞或可诱导脂联素的表达,肝细胞损伤越大,血清脂联素水平越高^[13];②与炎症因子的对抗性上升。Kaser S 等^[14]应用肿瘤坏死因子拮抗剂治疗肝病后循环中的脂联素水平显著下降,慢性乙肝肝硬化患者病情进展中将产生大量肿瘤坏死因子等炎症因子,作为对炎症的控制和对机体的保护,循环中的脂联素水平对抗性上升。

本研究显示慢性乙肝肝硬化患者血清 AST/ALT 比值水平与血清瘦素、脂联素水平呈正相关,血清瘦素水平与脂联素水平呈正相关,故我们推测慢性乙型肝炎肝硬化患者血清瘦素和脂联素对慢性乙肝肝硬化患者的肝损伤起协同作用,可能瘦素、脂联素代谢

紊乱与肝功能损伤间的相互作用使得血清瘦素、脂联素水平的变化更复杂化,其具体机制目前尚不明确,有待更进一步的基础和临床试验来研究证实。

综上所述,高水平瘦素、脂联素高与慢性乙肝肝硬化呈正相关关系,共同促进肝损伤的发生。因此联合检测血清瘦素、脂联素和肝损伤生化指标能更准确推断慢性乙肝肝硬化的硬化程度,对于病情判定、抗病毒治疗时机选择、疗效和预后分析具有重要意义。

参考文献

- 1 陈灏珠. 内科学. 4 版, 北京: 人民卫生出版社 [M], 1999: 401 - 531
- 2 AST/ALT 比值测定在病毒性肝炎诊治中的临床意义 [J]. 职业与健康, 2005, 21 (9): 1404
- 3 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案, 中华肝病杂志 [J], 2000, 8: 324 - 329
- 4 Angulo P, Keach JC, Batts KP, *et al.* Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 1999, 30 (6): 1356 - 1362
- 5 Potter JJ, Womack L, Mezey E, *et al.* Transdifferentiation of rat hepatic stellate cells results in leptin expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 244 (1): 178 - 182
- 6 陈梅梅, 陈源文, 瞿春莹等. 乙型肝炎肝硬化患者血清和腹水瘦素测定 [J]. 中华消化杂志, 2007, 27 (4): 265 - 266
- 7 魏文青. 脂联素的研究现状与展望 [J]. 标记免疫分析与临床, 2007, 14 (2): 122 - 125
- 8 刘金贤, 付金栋, 殷玉峰等. 脂联素与慢性乙型肝炎病毒感染肝纤维化的关系研究 [J]. 中华临床医师杂志, 2009, 3 (7): 41 - 44
- 9 Aygun C, Senturk O, Hulagu S, *et al.* Serum levels of hepatoprotective peptide adiponectin in non - alcoholic fatty liver disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18 (2): 175 - 180
- 10 易平. 乙型肝炎后肝硬化的瘦素水平变化与其临床意义探讨 [J]. 右江民族医学院学报, 2008, 30 (2): 212 - 213
- 11 Onodera K, Kato A, Suzuki K. Serum leptin concentrations in liver cirrhosis: relationship to the severity of liver dysfunction and their characteristic diurnal profiles [J]. *Hepatol Res*, 2001, 21 (3): 205 - 212
- 12 Roblin X, Genevois M, Ducros V, *et al.* Biermer's anemia: a new cause of cholestasis and hepatic steatosis [J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52 (12): 3366 - 3368
- 13 Yoda - Murakami M, Taniguchi M, Takahashi K, *et al.* Change in expression of GBP28/ adiponectin in carbon tetrachloride - administrated mouse liver [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 285 (2): 372 - 377
- 14 Kaser S, Moschen A, Kaser A, *et al.* Circulating adiponectin reflects severity of liver disease but not insulin sensitivity in liver cirrhosis [J]. *J Intern Med*, 2005, 258 (3): 274 - 280

(收稿: 2010 - 07 - 30)

(修回: 2011 - 03 - 24)