

血清铁蛋白在 NASH 中的诊断价值

李建中 季 芳 颜学兵

摘 要 **目的** 探讨血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 在非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 中的诊断价值。**方法** 回顾性分析 2010 年 4 月 ~ 2021 年 5 月在笔者医院经肝活检确诊的 108 例非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 患者的临床资料。依据病理结果分为 NASH 组 50 例和 NAFL 组 58 例, 分析两组资料间的差异性、NASH 发生的危险因素以及 SF 对 NASH 的诊断价值。**结果** NASH 组的 BMI、ALB、SF 水平大于 NAFL 组 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示 SF 是 NASH 发生的独立危险因素 ($P < 0.05$)。SF 的 ROC 曲线下面积、截断值、敏感度、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 0.640、438.05ng/ml、40.00%、86.21%、71.43% 和 62.50%。**结论** SF 可能对 NASH 具有一定的诊断价值, 可作为 NASH 的一个辅助诊断指标。

关键词 非酒精性脂肪性肝炎 血清铁蛋白 诊断价值

中图分类号 R575 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.03.026

Diagnostic Value of Serum Ferritin in the Non-alcoholic Steatohepatitis. LI Jianzhong, JI Fang, YAN Xuebing. The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221002, China

Abstract **Objective** To explore the diagnostic value of serum ferritin (SF) in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). **Methods** The clinical data of 108 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) diagnosed by liver biopsy in our hospital from April 2010 to May 2021 were retrospectively analyzed. According to pathological results, 50 patients were divided into NASH group and 58 patients were divided into NAFL group. The differences between the two groups of data, the risk factors of NASH and the diagnostic value of SF for NASH were analyzed. **Results** BMI, ALB and SF in NASH group were higher than those in NAFL group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that SF were independent risk factors for NASH ($P < 0.05$). The area under ROC curve, cut-off value, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of SF were 0.640, 438.05ng/ml, 40.00%, 86.21%, 71.43%, 62.50%. **Conclusion** SF may have certain diagnostic value for NASH and can be used as an auxiliary diagnostic index for NASH.

Key words Non-alcoholic steatohepatitis; Serum ferritin; Diagnostic value

随着代谢综合征患病人口的增多,非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 发生率不断上升,成为我国最常见的一种慢性肝病^[1]。NAFLD 是一种肝细胞内脂肪过度沉积的代谢性肝病,疾病谱系包括非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化以及肝细胞癌^[2]。与 NAFL 比较, NASH 患者肝细胞不仅发生脂肪变性,还有炎症和损伤,所以 NASH 更容易发展为终末期肝病。因此,正确识别 NASH 对于肝部疾病诊疗尤为重要。目前诊断 NASH 的精准手段仍是肝活检,但因有创等弊端而受限。国外文献显示 NASH 患者存在高水平的 SF,但关于 SF 诊断 NASH 的研究较

少^[3]。本研究通过分析 NAFLD 患者 SF 水平,进一步探讨 SF 对 NASH 的诊断价值。

对象与方法

1. 研究对象:收集 2010 年 4 月 ~ 2021 年 5 月在笔者医院经肝活检确诊的 108 例 NAFLD 患者临床信息,患者年龄为 18 ~ 72 岁。(1)纳入标准:NAFLD 的病理诊断标准参照 2018 年中华医学会制定的 NAFLD 防治指南^[2],具体如下:依据所得肝组织标本范围,发生脂肪变的肝细胞 > 5% 考虑诊断为 NAFL;在 5% 以上的肝细胞发生脂肪变的基础上,电镜下观察存在肝细胞炎症 (点状、灶状坏死)、肝细胞气球样变,可伴有纤维化 (肝腺泡、门脉周围),考虑诊断为 NASH。(2)排除标准:大量饮酒 (每日饮酒量男性 $\geq 30g$, 女性 $\geq 20g$)、肝损伤药物使用史 (何首乌、他汀类药物、激素等)、病毒性肝炎、自身免疫性肝炎以及血液系统恶性肿瘤^[4]。

作者单位:221002 徐州医科大学附属医院

通信作者:颜学兵,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:yxbx-uzhou@126.com

2. 资料收集:根据笔者医院电子病历系统收集患者一般资料包括性别、年龄、身高、体重、合并症(高血压、糖尿病),并计算体重指数(BMI)。收集血液学指标包括血常规[白细胞(WBC),血红蛋白(Hb),血小板(PLT)],肝功能[谷草转氨酶(AST),谷丙转氨酶(ALT),白蛋白(ALB)],血脂[甘油三酯(TG),高密度脂蛋白(HDL)],空腹血糖(FPG)以及血清铁蛋白(SF)。

3. 研究方法:将 108 例 NAFLD 患者分为 NASH 组 50 例和 NAFL 组 58 例,采用统计学方法比较两组间基线资料和实验室资料区别,分析 SF 是否为 NASH 发生的独立危险因素以及对 NASH 的诊断价值。

4. 统计学方法:应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准

差($\bar{x} \pm s$)形式表示,比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[*M*(*Q*1,*Q*3)]形式表示,比较采用 *Mann – Whitney U* 检验。计数资料以例数(百分比)[*n*(%)]形式表示,比较采用 χ^2 检验。采用二元 *Logistic* 回归分析 NASH 发生的危险因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线下面积(area under curve,AUC)分析 SF 对 NASH 的诊断价值,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. NASH 组和 NAFL 组基线资料比较:NASH 组 BMI 水平大于 NAFL 组(*P* < 0.05),而两组性别、年龄、高血压患病率、糖尿病患病率方面比较,差异无统计学意义(表 1)。

表 1 NASH 组和 NAFL 组基线资料比较[*n*(%),*M*(*Q*1,*Q*3)]

项目	NAFL 组(<i>n</i> = 58)	NASH 组(<i>n</i> = 50)	统计量(χ^2 , <i>z</i>)	<i>P</i>
性别			1.886	<i>P</i> > 0.05
男性	37(63.80)	38(76.00)		
女性	21(36.20)	12(24.00)		
年龄(岁)	36.50(23.00,51.25)	34.50(21.00,48.00)	-0.798	<i>P</i> > 0.05
BMI(kg/m ²)	24.88(22.93,26.28)	25.99(24.05,28.26)	-2.203	<i>P</i> < 0.05
高血压	8(13.80)	9(18.00)	0.358	<i>P</i> > 0.05
糖尿病	3(5.20)	3(6.00)	0.000	<i>P</i> > 0.05

2. NASH 组和 NAFL 组实验室指标比较:NASH 组 ALB、SF 水平高于 NAFL 组,而 NASH 组 HDL 水平

低于 NAFL 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),而 AST、ALT 等指标比较,差异无统计学意义(表 2)。

表 2 NASH 组和 NAFL 组实验室指标比较[$\bar{x} \pm s$,*M*(*Q*1,*Q*3)]

项目	NAFL 组(<i>n</i> = 58)	NASH 组(<i>n</i> = 50)	统计量(<i>t</i> , <i>z</i>)	<i>P</i>
WBC(×10 ⁹ /L)	6.00(5.08,6.73)	6.00(5.38,6.73)	-0.465	<i>P</i> > 0.05
Hb(g/L)	145.28 ± 15.03	150.02 ± 16.34	-1.571	<i>P</i> > 0.05
PLT(×10 ⁹ /L)	232.36 ± 62.51	225.64 ± 66.78	0.540	<i>P</i> > 0.05
AST(U/L)	52.00(32.00,71.50)	50.50(32.75,72.75)	-0.071	<i>P</i> > 0.05
ALT(U/L)	81.00(51.50,155.50)	95.00(39.00,155.50)	-0.305	<i>P</i> > 0.05
ALB(U/L)	44.65(42.60,47.90)	47.05(44.00,50.20)	-2.117	<i>P</i> < 0.05
FPG(mmol/L)	4.86(4.54,5.52)	5.22(4.77,5.61)	-1.482	<i>P</i> > 0.05
TG(mmol/L)	1.69(1.06,2.45)	1.69(1.16,2.13)	-0.120	<i>P</i> > 0.05
HDL(mmol/L)	1.24(0.98,1.59)	1.05(0.88,1.21)	-2.545	<i>P</i> < 0.05
SF(ng/ml)	281.15(153.10,406.28)	361.05(219.55,618.18)	-2.495	<i>P</i> < 0.05

3. NASH 危险因素分析:将单因素分析中有意义和根据临床经验与 NAFLD 诊疗有关的指标放入 *Logistic* 回归分析,结果显示 SF 和 BMI 是 NASH 发生的独立危险因素(*P* < 0.05),而 HDL 是 NASH 发生的保护因素(表 3)。

表 3 二元 <i>Logistic</i> 回归分析 NASH 发生的危险因素				
指标	β	OR	<i>P</i>	95% CI
BMI(kg/m ²)	0.073	1.076	<i>P</i> > 0.05	0.955 ~ 1.212
SF(ng/ml)	0.002	1.002	<i>P</i> < 0.05	1.000 ~ 1.004
HDL(mmol/L)	-1.682	0.186	<i>P</i> < 0.01	0.045 ~ 0.768
常量	-0.825	0.438	<i>P</i> > 0.05	-

4. ROC 曲线分析 SF 对 NASH 的诊断价值:根据

表3结果显示的独立危险因素和保护因素,同时将BMI纳入回归分析中建立NASH回归模型,回归方程 = $-0.825 + 0.073 \times \text{BMI} + 0.002 \times \text{SF} - 1.682 \times \text{HDL}$ 。由表4和图1可知,SF的ROC曲线下面积AUC为0.640,截断值为438.05ng/ml,敏感度为40.00%,特异性为86.21%,阳性预测值71.43%,阴性预测值62.50%。另外,与SF和BMI比较,回归模型的AUC最大为0.733。

表4 各指标诊断NASH的ROC曲线下面积

指标	AUC	P	95% CI
BMI(kg/m ²)	0.623	$P < 0.01$	0.638 ~ 0.828
SF(ng/ml)	0.640	$P < 0.05$	0.535 ~ 0.744
HDL(mmol/L)	0.358	$P < 0.05$	0.254 ~ 0.462
回归模型	0.733	$P < 0.01$	0.638 ~ 0.828

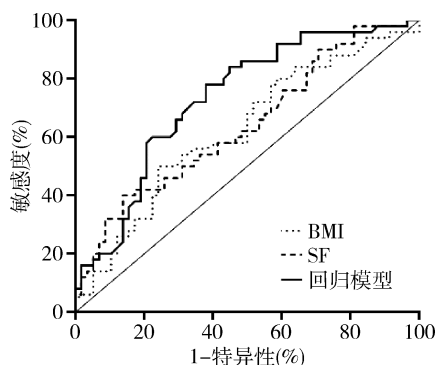


图1 各指标ROC曲线下面积

讨 论

本研究结果显示,SF可能对NASH具有一定的临床诊断价值。

NASH是NAFLD发展到炎症时期的一种病理形式,其发病机制与代谢综合征、遗传、基因等有着密切关系。目前“多重平行打击学说”认为脂肪变性、胰岛素抵抗、氧化应激以及脂肪因子等因素共同导致NASH的发生、发展^[5]。SF是急性期反应蛋白,在感染、炎症等情况下会升高。在NASH患者中,脂质沉积促使肝脏脂肪细胞产生的炎症因子可促进SF分泌^[6]。其次,NASH患者线粒体呼吸链不平衡导致氧化应激,从而促进SF的产生^[3,5]。另外,NASH患者通过HFE基因突变等遗传因素促使肝铁积聚,导致铁调素出现抵抗现象,引起SF升高^[7]。与此同时,过量的铁也会引起脂质过氧化、内质网应激以及胰岛素抵抗加重肝损伤,促使NAFL向NASH发展^[8]。因此,升高的SF与NASH之间构成一种恶性循环。

国内外研究显示,SF对NAFLD有着一定的诊断价值,但很少明确指出SF对NASH诊断价值,而且也

较少得出SF对NASH诊断的临界值^[3,9,10]。本研究显示NASH患者SF比NAFL高,而且SF是NASH发生的独立危险因素,这与既往研究结果一致,这在一定程度上说明SF参与了NASH的发病机制^[11,12]。研究通过ROC曲线分析SF的诊断效能、特异性和阳性预测值均较高,提示SF作为一种常规检查对NASH具有一定的临床价值。本研究SF的临界值为438.05ng/ml,比Yoneda等^[13]研究得出的值要高,笔者认为原因是中国人群BMI较西方发达国家人群普遍较低,所以本土人群的SF临界值较高,这也是本研究的创新之处。Modares Mousavi等^[14]对非肥胖年轻患者研究却发现SF与NAFLD病情严重性无关。笔者认为这可能和研究人群不同有关,本研究患者年龄范围较大,部分患者是老年或者是青年人群,而且也存在正常体重和偏瘦患者。Yoneda等^[15]研究发现SF虽与脂肪变性分级、NAFLD病情严重程度有关,但对NASH诊断价值较低。本研究通过构建回归模型发现SF联合其他指标对于预测NASH具有更好的诊断效能,而且Goh等^[16]通过SF等指标构建诊断模型时也得出类似结论。除此之外,笔者研究发现BMI的ROC曲线下面积大于SF,一方面,这可能进一步说明与SF比较,肥胖是NASH发病的最常见危险因素之一,也暗示了肝脏脂肪变性是NASH发病机制的基本前提;另一方面也表明减重疗法对NAFLD患者的重要性,也从侧面说明了NASH是代谢综合征在肝脏的一种特殊表现^[17]。

本实验存在以下局限性:(1)由于作为一种侵入性诊断,而且老年人基础病众多使得肝穿刺很难推广,造成病例数不足。(2)由于患者本人因素以及病理条件限制,笔者未能成功获取铁染色、血清铁、转铁蛋白等资料,并未分析排除铁对NASH的影响。(3)未排除高血压、糖尿病等代谢综合征对铁蛋白的影响。(4)本研究属于回顾性研究,虽然根据指南严格筛选患者,但不能完全排除选择偏倚性。

综上所述,SF有望成为临床诊断NASH的辅助指标,这也可能为NASH无创诊断模型的建立提供新的参数,但仍需开展大量的前瞻性研究予以进一步验证。

参考文献

- 1 范建高,颜士岩. 代谢综合征与脂肪肝[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(3): 407-410
- 2 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 947-957

(下转第126页)

- lung cancer treated with etoposide and platinum – based chemotherapy [J]. Lung, 2020, 198(2): 405 – 414
- 12 Wu L, Saxena S, Singh RK. Neutrophils in the tumor microenvironment [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1224: 1 – 20
 - 13 Li T, Guo T, Liu H, *et al.* Platelet – derived growth factor – BB mediates pancreatic cancer malignancy via regulation of the Hippo/Yes – associated protein signaling pathway [J]. Oncol Rep, 2021, 45(1): 83 – 94
 - 14 Zhao KL, Yang XJ, Jin HZ, *et al.* Double – edge role of B Cells in tumor immunity: potential molecular mechanism [J]. 当代医学科学: 医文, 2019, 39(5): 685 – 689
 - 15 Zhang XN, Fang HM, Zeng ZG, *et al.* Preoperative prognostic nutrition index as a prognostic indicator of survival in elderly patients undergoing gastric cancer surgery [J]. Cancer Manage Res, 2021, 13: 5263 – 5273
 - 16 Yang Z, Zheng Y, Wu Z, *et al.* Association between pre – diagnostic serum albumin and cancer risk: results from a prospective population – based study [J]. Cancer Med, 2021, 10(12): 4054 – 4065
 - 17 Wang J, Liu YQ, Mi XG, *et al.* The prognostic value of prognostic nutritional index (PNI) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) for advanced non – small cell lung cancer treated with platinum – based chemotherapeutics [J]. Ann Pallia Med, 2020, 9(3): 967 – 978
 - 18 He H, Guo W, Song P, *et al.* Preoperative systemic immune – inflammation index and prognostic nutritional index predict prognosis of patients with pulmonary neuroendocrine tumors after surgical resection [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(10): 630
(收稿日期: 2021 – 09 – 17)
(修回日期: 2021 – 09 – 22)
-
- (上接第 120 页)
- 3 Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, *et al.* Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2012, 55(1): 77 – 85
 - 4 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 药物性肝损伤基层诊疗指南(2019 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(10): 868 – 875
 - 5 Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non – alcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(10): 20704 – 20728
 - 6 罗冬梅, 陶艳艳, 刘成海. 非酒精性脂肪性肝炎发病机制和治疗研究进展 [J]. 肝脏, 2020, 25(9): 1013 – 1017
 - 7 Rametta R, Dongiovanni P, Pelusi S, *et al.* Hepcidin resistance in dysmetabolic iron overload [J]. Liver Int, 2016, 36(10): 1540 – 1548
 - 8 Mehta KJ, Farnaud SJ, Sharp PA. Iron and liver fibrosis: mechanistic and clinical aspects [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(5): 521 – 538
 - 9 You G, Ding J, Shen J, *et al.* Association between serum ferritin and non – alcoholic fatty liver disease among middle – aged and elderly Chinese with normal weight [J]. Asia Pacific J Clin Nut, 2019, 28(4): 747 – 753
 - 10 Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, *et al.* A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Gastroenterol, 2011, 46(2): 257 – 268
 - 11 Canbakan B, Senturk H, Tahan V, *et al.* Clinical, biochemical and histological correlations in a group of non – drinker subjects with non – alcoholic fatty liver disease [J]. Acta Gastro – enterol Belg, 2007, 70(3): 277 – 284
 - 12 Manousou P, Kalambokis G, Grillo F, *et al.* Serum ferritin is a discriminant marker for both fibrosis and inflammation in histologically proven non – alcoholic fatty liver disease patients [J]. Liver Int, 31(5): 730 – 739
 - 13 Yoneda M, Nozaki Y, Endo H, *et al.* Serum ferritin is a clinical biomarker in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) independent of HFE gene mutation [J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(3): 808 – 814
 - 14 Modares Mousavi SR, Geramizadeh B, Anushiravani A, *et al.* Correlation between serum ferritin level and histopathological disease severity in non – alcoholic fatty liver disease [J]. Middle East J Digest Dis, 2018, 10(2): 90 – 95
 - 15 Yoneda M, Thomas E, Sumida Y, *et al.* Clinical usage of serum ferritin to assess liver fibrosis in patients with non – alcoholic fatty liver disease: proceed with caution [J]. Hepatol Res, 2014, 44(14): E499 – 502
 - 16 Goh GB, Issa D, Lopez R, *et al.* The development of a non – invasive model to predict the presence of non – alcoholic steatohepatitis in patients with non – alcoholic fatty liver disease [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(5): 995 – 1000
 - 17 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. Hepatology, 2018, 67(1): 328 – 357
(收稿日期: 2021 – 10 – 17)
(修回日期: 2021 – 10 – 27)