

血清细胞角蛋白18裂解片段M30、前白蛋白和血小板衍生生长因子在乙型肝炎病毒感染相关疾病进展和预后中的价值

刘吉祥, 谭礼让, 金军 (四川省巴中市中心医院 消化内科, 四川 巴中 636000)

摘要: 目的 探讨细胞角蛋白18 (cytokeratin18, CK-18) 裂解片段M30 (CK-18 M30)、前白蛋白 (prealbumin, PA) 和血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 在乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染相关疾病进展和预后中的价值。方法 选取2016年1月至2018年1月四川省巴中市中心医院收治的160例HBV感染者为研究对象, 其中HBV携带组30例、慢性乙型肝炎 (chronic viral hepatitis, CHB) 组50例、乙型肝炎肝硬化组80例, 选取同期50例健康体检者为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清CK-18 M30和PDGF水平, 采用免疫比浊法检测血清PA水平。记录乙型肝炎肝硬化患者并发症发生和临床转归。绘制受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线分析血清PA、CK-18 M30和PDGF在乙型肝炎肝硬化临床转归中的预测价值。采用Logistic回归模型分析血清PA、CK-18 M30和PDGF对乙型肝炎肝硬化临床转归的影响。结果 对照组、HBV携带组、CHB组和乙型肝炎肝硬化组患者血清PA [(58.31 ± 4.57) mg/L vs (48.05 ± 8.69) mg/L vs (42.75 ± 10.16) mg/L vs (36.94 ± 6.72) mg/L]、CK-18 M30 [(108.34 ± 5.28) μg/L vs (123.67 ± 7.89) μg/L vs (140.16 ± 9.06) μg/L vs (153.61 ± 14.12) μg/L]和PDGF [(60.34 ± 4.27) ng/L vs (67.42 ± 6.93) ng/L vs (73.45 ± 8.74) ng/L vs (84.38 ± 11.02) ng/L]水平差异均有统计学意义 (P 均 < 0.001)。CHB组和乙型肝炎肝硬化组患者血清PA水平显著低于HBV携带组, CK-18 M30和PDGF显著高于HBV携带组 (P 均 < 0.05)。乙型肝炎肝硬化组患者血清PA水平显著低于CHB组, CK-18 M30和PDGF显著高于CHB组 (P 均 < 0.05)。与有并发症乙型肝炎肝硬化患者相比, 无并发症患者血清PA [(47.57 ± 11.43) mg/L vs (32.83 ± 8.62) mg/L]显著升高, CK-18 M30 [(124.72 ± 8.05) μg/L vs (154.64 ± 15.48) μg/L]和PDGF [(70.15 ± 7.54) ng/L vs (82.93 ± 14.37) ng/L]显著降低 (P 均 < 0.001)。与临床转归差的乙型肝炎肝硬化患者相比, 临床转归良好患者血清PA [(48.09 ± 12.37) mg/L vs (30.16 ± 10.44) mg/L]显著升高, CK-18 M30 [(126.42 ± 10.56) μg/L vs (155.08 ± 16.31) μg/L]和PDGF [(72.48 ± 8.69) ng/L vs (83.19 ± 15.23) ng/L]显著降低 (P 均 < 0.001)。Pearson相关性分析表明, 乙型肝炎肝硬化患者血清CK-18 M30和PDGF与MELD评分呈正相关 ($r = 0.715, P = 0.007; r = 0.687, P = 0.011$), 血清PA与MELD评分呈负相关 ($r = -0.695, P = 0.009$)。PA + CK-18 M30 + PDGF预测乙型肝炎肝硬化临床转归的曲线下面积为0.893, 敏感性为88.4%, 特异度为85.3%。Logistic回归分析表明, 血清PA是乙型肝炎肝硬化临床转归的保护因素 ($OR = 0.572, 95CI\%: 0.375 \sim 0.889, P = 0.018$), 血清CK-18 M30和PDGF是危险因素 ($OR = 1.278, 95CI\%: 1.108 \sim 1.435, P = 0.007; OR = 1.321, 95CI\%: 1.074 \sim 1.552, P = 0.001$)。结论 血清CK-18 M30、PA和PDGF在HBV感染相关肝病进展中差异变化, 有望成为预测乙型肝炎肝硬化临床转归的有效指标, 以三者联合效能最佳。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 疾病进展; 预后; 细胞角蛋白18裂解片段M30; 血小板衍生生长因子

Value of serum cytokeratin 18 cleavage fragment M30, prealbumin and platelet-derived growth factor on the progression and prognosis of hepatitis B virus infection related diseases

Liu Jixiang, Tan Lirang, Jin Jun (Department of Gastroenterology, Central Hospital of Bazhong City, Sichuan

Province, Bazhong 636000, Sichuan Province, China)

Abstract: Objective To investigate the value of serum cytokeratin 18 (CK-18) cleavage fragment M30 (CK-18 M30), prealbumin (PA) and platelet-derived growth factor (PDGF) on the progression and prognosis of hepatitis B virus (HBV) infection related diseases. **Methods** A total of 160 cases with HBV infection in Central Hospital of Bazhong City, Sichuan Province were selected, including 30 cases in HBV carrying group, 50 cases in chronic hepatitis B (CHB) group and 80 cases in hepatitis B cirrhosis group. Another 50 healthy people in the same period were selected as control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the serum level of CK-18 M30 and PDGF. Immunoturbidimetry was used to detect the serum level of PA. Complications and clinical outcomes of patients with hepatitis B cirrhosis were recorded. Receiver operator characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of serum PA, CK-18 M30 and PDGF on the clinical outcomes of patients with hepatitis B cirrhosis. Logistic regression model was used to analyze the effects of serum PA, CK-18 M30 and PDGF on the clinical outcomes of patients with hepatitis B cirrhosis. **Results** The differences of serum PA [(58.31 ± 4.57) mg/L vs (48.05 ± 8.69) mg/L vs (42.75 ± 10.16) mg/L vs (36.94 ± 6.72) mg/L], CK-18 M30 [(108.34 ± 5.28) μg/L vs (123.67 ± 7.89) μg/L vs (140.16 ± 9.06) μg/L vs (153.61 ± 14.12) μg/L] and PDGF [(60.34 ± 4.27) ng/L vs (67.42 ± 6.93) ng/L vs (73.45 ± 8.74) ng/L vs (84.38 ± 11.02) ng/L] of patients in control group, HBV carrying group, CHB group and hepatitis B cirrhosis group were statistically significant (all $P < 0.001$). The serum PA level of patients in CHB group and hepatitis B cirrhosis group were significantly lower and CK-18M30 and PDGF were significantly higher than those in HBV carrying group (all $P < 0.05$). The serum PA level of patients in hepatitis B cirrhosis group was significantly lower and CK-18M30 and PDGF were significantly higher than those in CHB group (all $P < 0.05$). Compared with hepatitis B cirrhosis patients with complications, the serum PA [(47.57 ± 11.43) mg/L vs (32.83 ± 8.62) mg/L] of patients without complications increased significantly and the level of CK-18 M30 [(124.72 ± 8.05) μg/L vs (154.64 ± 15.48) μg/L] and PDGF [(70.15 ± 7.54) ng/L vs (82.93 ± 14.37) ng/L] decreased significantly (all $P < 0.001$). Compared with hepatitis B cirrhosis patients with poor clinical outcomes, the serum PA [(48.09 ± 12.37) mg/L vs (30.16 ± 10.44) mg/L] level of patients with good clinical outcomes increased significantly and the level of CK-18 M30 [(126.42 ± 10.56) μg/L vs (155.08 ± 16.31) μg/L] and PDGF [(72.48 ± 8.69) ng/L vs (83.19 ± 15.23) ng/L] decreased significantly (all $P < 0.001$). Pearson correlation analysis showed that serum CK-18 M30 and PDGF were positively correlated with MELD score ($r = 0.715$, $P = 0.007$; $r = 0.687$, $P = 0.011$), and serum PA was negatively correlated with MELD score ($r = -0.695$, $P = 0.009$). The area under curve of PA + CK-18 M30 + PDGF on predicting clinical outcome of hepatitis B cirrhosis was 0.893, the sensitivity was 88.4% and the specificity was 85.3%. Logistic regression analysis showed that serum PA was a protective factor ($OR = 0.572$, 95CI%: 0.375~0.889, $P = 0.018$), and serum CK-18 M30 and PDGF were risk factors ($OR = 1.278$, 95CI%: 1.108~1.435, $P = 0.007$; $OR = 1.321$, 95CI%: 1.074~1.552, $P = 0.001$) for clinical outcome of hepatitis B cirrhosis. **Conclusions** Serum CK-18 M30, PA and PDGF are significantly different in the progression of HBV infection related diseases, which are expected to become effective indicators to predict the clinical outcome of hepatitis B cirrhosis, and the combination of the three indicators is the best.

Key words: Hepatitis B, chronic; Disease progress; Prognosis; Cytokeratin 18 cleavage fragment M30; Prealbumin and platelet-derived growth factor

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 属于嗜肝DNA病毒科, 可侵袭人体肝脏, 引发乙型肝炎, 是全球性公共卫生问题之一, 近年随着基因工程疫苗的生产和投入, 乙肝疫苗普及率逐年上升, HBV感染率随之下降^[1,2]。尽管如此, HBV对人体危害不容忽视, 若不及时治疗则可由乙型肝炎进展为肝硬化甚至肝癌^[3,4]。究其原因发现多数早期肝硬化患者临床症状不明显, 确诊时已处于肝硬化失代

偿期甚至肝癌^[5,6]。因此, 提高乙型肝炎肝硬化早期诊断率具有十分重要的临床价值。

角蛋白18 (cytokeratin18, CK-18) 是中间丝蛋白家族重要成员之一, 主要由肝细胞表达, 并构成骨架, 可保护肝细胞免受外来各种机械性和非机械性损伤^[7,8]。CK-18还可调节细胞周期和凋亡, 在一定程度上可直接反映肝细胞损伤^[9]。前白蛋白 (prealbumin, PA) 和血小板衍生生长因子

(platelet derived growth factor, PDGF) 是近年研究较多的肝脏相关疾病的血清学指标^[10-12]。但关于以上指标在HBV相关肝病发生发展中的具体价值均尚未明确。本研究探讨CK-18、PA和PDGF在慢性乙型肝炎疾病进展和预后中的价值, 并分析相关影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2018年1月四川省巴中市中心医院收治的160例HBV感染者为研究对象, 其中HBV携带组30例、慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis, CHB)组50例和乙型肝炎肝硬化组80例; 纳入标准: ①各组患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[13]的诊断标准; ②临床资料完整; ③知情并签署同意书者; 排除标准: ①已合并肝癌或其他恶性肿瘤; ②合并其他病毒性肝炎; ③合并非酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝炎和自身免疫性肝病等其他原因引起的肝脏疾病者; ④近半年未接受任何抗病毒治疗者。另选取50例同期体检健康者为对照组。本研究经巴中市中心医院伦理委员会批准(编号: 2015032)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 入组后抽取空腹静脉血3 ml, 离心后分为两部分, 一部分用于检测血清PA, 另一部分保存于-80℃冰箱, 待集齐后进行血清CK-18裂解片段M30(CK-18 M30)和PDGF检测。

1.2.2 血清PA检测 采用免疫比浊法检测血清PA, 试剂盒购自长春汇力生物技术有限公司, 检测仪器为雅培ARCHEITECT C800全自动生化检测仪, 线性范围在0~80 mg/L, 由实验室专职人员操作完成。

1.2.3 血清CK-18 M30和PDGF检测 采用酶联免疫吸附法检测血清CK-18 M30和PDGF水平, 试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司, 具体操作方法参照说明书完成, 后用酶标仪在450 nm波长处测各孔吸光度(A)值, CK-18 M30和PDGF浓度与A₄₅₀呈正比, 通过绘制标准曲线计算样品CK-18 M30和PDGF水平。

1.3 随访 随访并记录乙型肝炎肝硬化组患者终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、并发症和临床转归, 共随访20个月, 最后截止日期为2019年8月。并发症包括上消化道出血、自发性细菌性腹膜炎、腹水、肝性脑病和原发性肝癌等, 根据是否出现并发症将乙型肝炎肝硬化组患者分为有并发症组和无并发症组, 比较两组间血清PA、CK-18 M30和PDGF的差异。临床转归分为良好和差: 差指进展为肝功能衰竭甚至死亡, 反之为良好, 比较两组间血清PA、CK-18 M30和PDGF的差异。

1.4 统计学处理 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析。年龄、血清PA、CK-18 M30和PDGF为计量资料, 符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 多重比较采用LSD-*t*检验。性别等计数资料以例数和百分数表示, 采用 χ^2 检验。采用Pearson相关法分析乙型肝炎肝硬化组MELD评分与血清PA、CK-18 M30和PDGF相关性。绘制受试工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清PA、CK-18 M30和PDGF在乙型肝炎肝硬化临床转归中的预测价值。采用Logistic回归模型分析血清PA、CK-18 M30和PDGF对乙型肝炎肝硬化临床转归的影响。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 对照组、HBV携带组、CHB组和乙型肝炎肝硬化组患者的性别和年龄差异无统计学意义($\chi^2 = 0.785$, $P = 0.853$; $F = 0.286$, $P = 0.925$), 见表1。

2.2 血清PA、CK-18 M30和PDGF 对照组、HBV携带组、CHB组和乙型肝炎肝硬化组患者血清PA、CK-18 M30和PDGF水平差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。CHB组和乙型肝炎肝硬化组患者血清PA水平显著低于HBV携带组, CK-18 M30和PDGF水平显著高于HBV携带组(P 均 < 0.05)。乙型肝炎肝硬化组患者血清PA水平显著低于CHB组, CK-18 M30和

表1 对照组、HBV携带组、CHB组和乙型肝炎肝硬化组患者一般资料

组别	例数	男/女(例)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)
对照组	50	28/22	42.41 \pm 8.42
HBV携带组	30	18/12	42.51 \pm 8.34
CHB组	50	30/20	42.26 \pm 8.51
乙型肝炎肝硬化组	80	51/29	42.07 \pm 8.51
统计量值		$\chi^2 = 0.785$	$F = 0.286$
<i>P</i> 值		0.853	0.925

PDGF水平显著高于CHB组(P 均 < 0.05), 见表2。

2.3 有无并发症乙型肝炎肝硬化患者血清PA、CK-18 M30和PDGF水平 80例乙型肝炎肝硬化患者中, 有并发症组32例, 无并发症组48例。与有并发症组患者相比, 无并发症组患者血清PA水平显著升高, CK-18 M30和PDGF水平显著降低, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05), 见表3。

2.4 不同临床转归乙型肝炎肝硬化患者血清PA、CK-18 M30和PDGF水平 80例乙型肝炎肝硬化患者中, 临床转归良好50例, 差30例。与临床转归差组相比, 临床转归良好组患者血清PA水平显著升高, CK-18 M30和PDGF水平显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表4。

2.5 乙型肝炎肝硬化患者血清PA、CK-18 M30和PDGF水平与MELD评分的相关性 Pearson相关性分

析表明, 血清CK-18 M30和PDGF水平与MELD评分呈正相关($r = 0.715$, $P = 0.007$; $r = 0.687$, $P = 0.011$), 血清PA水平与MELD评分呈负相关($r = -0.695$, $P = 0.009$), 见图1。

2.6 血清PA、CK-18 M30和PDGF水平在乙型肝炎肝硬化临床转归中的预测价值 ROC曲线表明, 血清PA、CK-18 M30和PDGF水平在预测乙型肝炎肝硬化临床转归时均有一定价值, 但三者联合预测价值最高, 其曲线下面积为0.893, 敏感性为88.4%, 特异度为85.3%。见图2、表5。

2.7 血清PA、CK-18 M30和PDGF水平对乙型肝炎肝硬化临床转归的影响 多因素Logistic回归分析表明, 血清PA水平是乙型肝炎肝硬化临床转归的保护因素, 血清CK-18 M30和PDGF水平是乙型肝炎肝硬化临床转归的危险因素, 见表6。

表2 对照组、HBV携带组、CHB组和乙型肝炎肝硬化组患者血清PA、CK-18 M30和PDGF水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PA (mg/L)	CK-18 M30 (μ g/L)	PDGF (ng/L)
对照组	50	58.31 \pm 4.57	108.34 \pm 5.28	60.34 \pm 4.27
HBV携带组	30	48.05 \pm 8.69	123.67 \pm 7.89	67.42 \pm 6.93
CHB组	50	42.75 \pm 10.16	140.16 \pm 9.06	73.45 \pm 8.74
乙型肝炎肝硬化组	80	36.94 \pm 6.72	153.61 \pm 14.12	84.38 \pm 11.02
F 值		15.934	24.425	19.107
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
t_1 值		6.922	10.410	5.663
P_1 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
t_2 值		9.876	11.418	9.530
P_2 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
t_3 值		19.794	21.715	14.732
P_3 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
t_4 值		2.381	8.261	3.218
P_4 值		0.020	< 0.001	0.002
t_5 值		7.108	10.969	7.854
P_5 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
t_6 值		3.926	6.003	5.940
P_6 值		0.001	< 0.001	< 0.001

注: t_1 、 P_1 为对照组与HBV携带组相比, t_2 、 P_2 为对照组和CHB组相比, t_3 、 P_3 为对照组和乙型肝炎肝硬化组相比, t_4 、 P_4 为HBV携带组与CHB组相比, t_5 、 P_5 为HBV携带组与乙型肝炎肝硬化组相比, t_6 、 P_6 为CHB组与乙型肝炎肝硬化组相比

表3 有并发症组和无并发症组乙型肝炎肝硬化患者血清PA、CK-18 M30和PDGF水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PA (mg/L)	CK-18 M30 (μ g/L)	PDGF (ng/L)
有并发症组	32	32.83 \pm 8.62	154.64 \pm 15.48	82.93 \pm 14.37
无并发症组	48	47.57 \pm 11.43	124.72 \pm 8.05	70.15 \pm 7.54
t 值		6.208	11.314	5.192
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 4 不同临床转归乙型肝炎肝硬化患者血清 PA、CK-18 M30 和 PDGF 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PA (mg/L)	CK-18 M30 ($\mu\text{g/L}$)	PDGF (ng/L)
临床转归差组	30	30.16 \pm 10.44	155.08 \pm 16.31	83.19 \pm 15.23
临床转归良好组	50	48.09 \pm 12.37	126.42 \pm 10.56	72.48 \pm 8.69
<i>t</i> 值		6.642	9.547	4.011
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

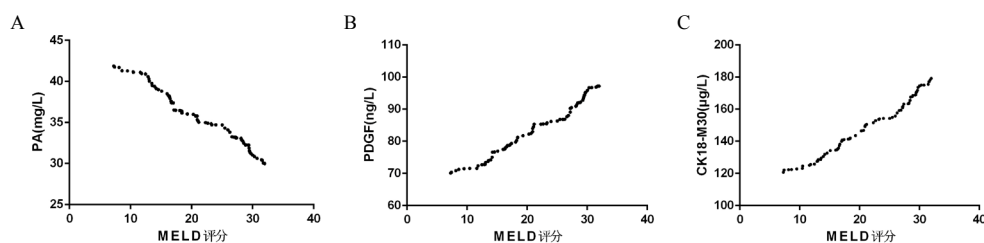


图 1 乙型肝炎肝硬化患者血清 PA、CK-18 M30 和 PDGF 水平与 MELD 评分的相关性分析散点图

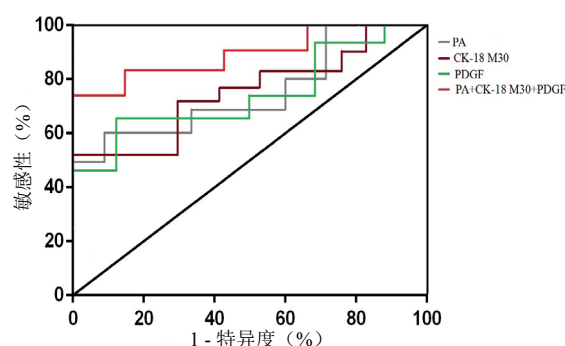


图 2 血清 PA、CK-18 M30 和 PDGF 水平预测乙型肝炎肝硬化临床转归的 ROC 曲线

表 5 血清 PA、CK-18 M30 和 PDGF 对乙型肝炎肝硬化临床转归中的预测价值

指标	AUC	95%CI	<i>P</i> 值	最佳截断值	敏感性 (%)	特异度 (%)
PA	0.589	0.524~0.636	0.046	40.92	62.7	60.2
CK-18 M30	0.627	0.541~0.688	0.041	137.18	63.4	60.9
PDGF	0.609	0.571~0.695	0.044	78.53	62.9	60.8
三者联合	0.893	0.748~0.947	0.003	89.46	88.4	85.3

表 6 血清 PA、CK-18 M30 和 PDGF 影响乙型肝炎肝硬化临床转归的 Logistic 回归分析

指标	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95%CI
PA	0.812	0.137	5.912	0.018	0.572	0.375~0.889
CK-18 M30	1.179	0.248	8.148	0.007	1.278	1.108~1.435
PDGF	1.248	0.203	9.607	0.001	1.321	1.074~1.552

3 讨论

肝炎肝硬化是较常见的疾病, 主要由各类肝炎病毒感染所致, 以乙型肝炎肝硬化最为常见, 病死率较高, 有数据统计每年死于慢性肝炎肝硬化的患者高达24.5/10万^[14,15]。目前, 慢性乙型肝炎肝硬化诊断的金标准仍是肝组织病理活检, 但其为有创操

作, 费用高, 有时可能需反复穿刺取材, 大多数患者难以接受, 使得诊断延迟, 最终影响预后^[16]。因此, 寻找安全有效的检测方法十分重要, 血清学检测是目前辅助慢性乙型肝炎肝硬化诊疗的主要非侵入性方法, 但因缺乏特异性指标使其价值受限^[17,18]。

血清PA是一种由肝脏合成的稳定四聚体, 是反

映肝脏合成功能的重要指标,与肝脏受损程度密切相关^[19,20]。本研究结果提示血清PA水平在乙型肝炎肝硬化进展中变化明显,与前述观点一致,再次证明了PA与肝细胞损伤的关系,说明PA在乙型肝炎肝硬化发生发展中具有重要地位。有研究表明,血清PA水平预测肝硬化患者病死风险的敏感度较高,是一个独立预测因子^[21]。本研究通过绘制ROC曲线和Logistic回归模型分析发现,血清PA水平不仅可预测乙型肝炎肝硬化患者的临床转归,更是其保护性因素,提示在诊疗过程中应重视患者血清PA水平的变化,对治疗方案作出实时调整,必要时可提醒家属加强营养支持。

凋亡是慢性肝脏疾病肝细胞死亡的主要形式之一;当肝细胞凋亡程序启动后,CK-18被caspase-3分解并暴露出能被M30抗体识别的新表位,释放入血,该片段生理浓度相对稳定,在肝细胞凋亡时有高度特异性^[22-24]。本研究表明,对照组、HBV携带组、CHB组和乙型肝炎肝硬化组患者血清CK-18 M30水平依次升高,提示血清CK-18 M30水平与乙型肝炎肝硬化进展密切相关,这是因为乙型肝炎肝硬化进展也是肝细胞凋亡的动态变化过程。此外,本研究还表明,有并发症者和临床转归差者血清CK-18 M30水平显著升高,提示血清CK-18 M30水平与乙型肝炎肝硬化并发症和临床转归有关。ROC曲线和Logistic回归分析表明,血清CK-18 M30水平预测乙型肝炎肝硬化临床转归中的相对危险度已达1.278,为乙型肝炎肝硬化患者的诊疗提供了一个新型有效的非侵入性血清学指标。

PDGF由A、B两条肽链组成,包括PDGF-AA、PDGF-BB和PDGF-AB 3种形式,可与细胞表面PDGF受体结合并介导下游信号转导通路,在肝纤维化发生及发展过程中具有重要作用^[25,26]。在本研究中,对照组、HBV携带组、CHB组和乙型肝炎肝硬化组患者血清PDGF水平依次升高,提示肝纤维化是乙型肝炎肝硬化进展的重要病理基础,与主流观点基本一致。

MELD评分系统是目前评价各种中晚期肝脏疾病严重程度的有效指标,具有简单、客观、易计算等优点,但计算过程中需使用血清肌酐和胆红素等指标,易受非肝病因素影响,直接影响了其判断肝病病情的真实性^[27]。此外,还有研究表明,低MELD评分在预测肝硬化患者病死率的准确性上显著降低^[28]。因此,寻找更多客观指标对乙型肝炎肝硬化患者预后预测十分重要。本研究表明,MELD评分与血清CK-18 M30和PDGF水平呈正相关,与

血清PA水平呈负相关,提示血清PA、CK-18 M30和PDGF水平有望成为判断乙型肝炎肝硬化患者预后的客观指标。本研究还表明血清PDGF是影响乙型肝炎肝硬化临床转归的危险因素,在一定程度上可预测临床转归,但灵敏度和特异度均较低;而血清CK-18 M30、PA和PDGF三者联合价值最高,为乙型肝炎肝硬化的诊疗提供了新方向,具有一定参考价值。

综上,血清CK-18、PA和PDGF水平在HBV感染相关疾病进展中差异变化,与并发症发生和临床转归相关,有望成为预测乙型肝炎肝硬化临床转归的有效指标,以三者联合效能最佳。但本研究样本量少、观察时间短,后续可通过扩大样本量及观察时间等进行更深层次的探讨。

参考文献

- [1] OTT J J, HORN J, KRAUSE G, et al. Time trends of chronic HBV infection over prior decades - a global analysis[J]. J Hepatol, 2017,66(1):48-54.
- [2] 张爽,王峰,孟庆玲,等.原发性肝癌患者流行病学与乙型肝炎病毒感染调查[J].中国疫苗和免疫,2018,24(2):133-136.
- [3] 常秀娟,李因茵,杨斌,等. HBV生物学特性与肝纤维化进展的关系[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(8):1834-1837.
- [4] 高红艳,刘娜,卢荣增,等.慢性HBV感染免疫耐受的研究进展[J]. 肝脏,2017,22(9):848-850.
- [5] 黄象艳,石庆芬,黄涛. 隐匿性乙型肝炎病毒感染研究进展[J]. 中华流行病学杂志,2017,38(5):688-692.
- [6] 翟永贞,岳阳阳,丁德平,等.血清前白蛋白联合终末期肝病模型评分评估失代偿期肝硬化患者预后的临床价值[J]. 中华肝脏病杂志,2017,25(7):533-535.
- [7] 陈世钻,俞富祥,陈俊予,等.肝细胞、肝窦内皮细胞分离培养及肝细胞支架的制备[J].温州医科大学学报,2019,49(9):630-633.
- [8] ISMAIL S A, EL SAADANY Sh, ZIADA D H, et al. Cytokeratin-18 in diagnosis of HCC in patients with liver cirrhosis[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2017,18(4):1105-1111.
- [9] BRATOEVA K, NIKOLOVA S, MERDZHANOVA A, et al. Association between serum CK-18 M30 levels and the degree of liver damage in fructose-induced metabolic syndrome[J]. Metab Syndr Relat Disord,2018,16(7):350-357.
- [10] 宋佳,王春霞,张育才.肝损伤新型生物标记物的研究进展[J].中国小儿急救医学,2019,26(7):523-526.
- [11] 杨丽,智深深. NAFLD患者血清CK-18 M30、内脂素水平变化与纤维化指标的关系[J]. 河北医药,2019,41(11):1726-1728.
- [12] CANBAY A, FELDSTEIN A, KRONENBERGER B, et al. Cytokeratin 18 as marker for non-invasive diagnosis and prognosis of acute and chronic liver diseases[J]. Z Gastroenterol,2014,52(3):290-295.
- [13] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(3):1-18.
- [14] 谢晓.乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的进展[J].实用肝脏病杂志,2018,21(1):140-144.
- [15] 诸聪妍,卢观婷,祁婷婷,等.乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者的长期预后及生存质量[J].南方医科大学学报,2018,38(6):736-741.
- [16] 吴娟,贾琳,李元元,等.乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者器

- 官功能衰竭的特点与预后[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(10): 737-743.
- [17] 孙元培, 郭晓霞, 铃培国, 等. 血清酶学指标在评估不同病因肝硬化患者的临床应用评价[J]. 肝脏, 2018, 23(5): 416-421.
- [18] LIM T H, GANE E, MOYES C, et al. Serological and clinical outcomes of horizontally transmitted chronic hepatitis B infection in New Zealand Māori: results from a 28-year follow-up study[J]. Gut, 2015, 64(6): 966-972.
- [19] 王爽, 柯盈月, 李权伦, 等. 血清前白蛋白、胆碱酯酶、凝血酶原活动度水平联合Child-Pugh分级对肝硬化患者预后的判断[J]. 临床消化病杂志, 2017, 29(6): 346-349.
- [20] 邹芸苏, 郭艳, 程锐, 等. 前白蛋白及视黄醇结合蛋白对不同窒息程度新生儿肝功能损害的诊断意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(3): 337-341.
- [21] 郑敏, 高春明, 赵久法, 等. 血清前清蛋白联合甲胎蛋白预测乙肝相关慢加急性肝衰竭预后的价值[J]. 安徽医学, 2019, 40(5): 514-516.
- [22] 王国强, 张晟春, 赵春平, 等. 乙型肝炎患者体液免疫功能、肝纤维化指标及 $\alpha 1$ -MG、TGF- $\beta 1$ 水平分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(4): 772-775.
- [23] LI J, VERHAAR A P, PAN Q, et al. Serum levels of caspase-cleaved cytokeratin 18 (CK18-Asp396) predict severity of liver disease in chronic hepatitis B[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2017, 11(10): 203-209.
- [24] ŚWIDERSKA M, JAROSZEWICZ J, PARFIENIUK-KOWERDA A, et al. Serum cytokeratin 18 M30 levels in chronic hepatitis B reflect both phase and histological activities of disease[J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 3480234.
- [25] 姚小健, 黄红霞, 陈勇. 乙型肝炎肝硬化患者血清血小板衍生生长因子和叶酸水平变化[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(1): 76-79.
- [26] 黄玉英, 柯莹, 魏晓珠. PDGF、BNP、AFP-L3在乙型肝炎肝硬化患者预后评估中的价值[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(4): 477-480.
- [27] 陈卉, 谭诗云. MELD评分联合NLR预测肝硬化患者短期预后的价值[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(5): 143-147.
- [28] WEDD J, BAMBHA K M, STOTTS M, et al. Stage of cirrhosis predicts the risk of liver-related death in patients with low model for end-stage liver disease scores and cirrhosis awaiting liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2014, 20(10): 1193-1201.

收稿日期: 2019-12-07

刘吉祥, 谭礼让, 金军. 血清细胞角蛋白18裂解片段M30、前白蛋白和血小板衍生生长因子在乙型肝炎病毒感染相关疾病进展和预后中的价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020, 12(4): 65-71.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊来稿有关著作权事项

《中国肝脏病杂志(电子版)》为国家卫生健康委员会主管、人民卫生出版社有限公司主办的国家级医学科技期刊。为了保护作者和杂志的合法权益, 避免引起著作权纠纷, 根据《中华人民共和国著作权法》和相关法规及人民卫生出版社有限公司相关规定, 在本刊刊登文章的作者(著作权人)必须在文章刊登前签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 否则不能采用。特此声明。

本刊《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 请见 <http://zggbzz.j-ditan.com/Articles/Show.aspx?Mid=1012101108558051257&ID=2248> 下载专区栏目。

作者对来稿的真实性及科学性负责。依照《中华人民共和国著作权法》有关规定, 本刊可对来稿做文字修改、删节。凡有涉及原意的修改, 则提请作者考虑。修改稿逾期2个月不寄回者, 视作自动撤稿。

来稿一经接受刊登, 由作者亲笔签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 专有使用权即归人民卫生出版社有限公司所有; 人民卫生出版社有限公司有权以电子期刊等方式出版刊登该论文, 未经人民卫生出版社有限公司同意, 该论文的任何部分不得转载他处。

本刊编辑部