

doi:10.3969/j.issn.1005-0264.2019.01.015

HBV 相关肝病患者血清抵抗素水平及其与肝病进展的关系

付洪彦^{1,2} 刘平¹ 孟忠吉² 龚作炯^{1△}

1. 武汉大学人民医院感染科 (湖北 武汉, 430060) 2. 十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)感染科

摘要 目的:探讨 HBV 相关肝病患者血清抵抗素水平和肝脏疾病进展的关系。**方法:**收集十堰市太和医院感染科 2015 年至 2017 年住院治疗的慢性乙型肝炎患者 134 例,乙型肝炎肝硬化 59 例,乙型肝炎肝衰竭 63 例,收集其血清标本及临床资料。ELISA 检测其血清抵抗素水平。分析血清抵抗素水平与疾病临床阶段和部分生化指标的关系。**结果:**HBV 相关肝病患者抵抗素水平明显高于健康对照组($P < 0.01$)。肝硬化患者血清抵抗素水平和 AST、TBil 水平呈正相关, R 值分别为 0.4357,0.8742。**结论:**抵抗素参与肝纤维化过程,也促进肝脏炎症的进展。

关键词 肝炎,乙型;肝病;抵抗素

Study on the level of serum resistin and the relationship with progression of HBV-related liver disease

FU Hong-yan^{1,2}, LIU Ping¹, MENG Zhong-ji², GONG Zuo-jiong^{1△}. 1. Infection Department, People's Hospital of Wuhan University (Wuhan Hubei, 430060) China

Abstract Objective: To explore the serum resistin level and the relationship with progression of HBV-related liver disease. **Methods:** Total of 134 patients with hepatitis B, 59 patients with liver cirrhosis of hepatitis B and 63 patients with HBV-related liver failure, who hospitalized in Department of Infectious Diseases of Shiyan taihe hospital were chosen from 2015 to 2017. The serum samples and clinical data were collected. The resistin level of the serum samples were detected by ELISA. The relationship between resistin level and clinical stages and partial biochemical index were analyzed. **Results:** The level of resistin in patients with HBV-related liver disease was higher than healthy control group ($P < 0.01$). The level of resistin in patients with LC was positively correlated with AST and TBIL, the R value were 0.4357, 0.8742 respectively. **Conclusion:** Resistin participated in the process of liver fibrosis, also promote the progress of inflammation in liver disease. **Key Words** Hepatitis B; Liver disease; Resistin

抵抗素 (Resistin) 亦称为脂肪组织特异性分泌因子 (ADSF), 是由脂肪细胞分泌的肽类激素, 主要影响糖和脂的代谢, 由 Steppan 在 2001 首次发现^[1]。近十年来抵抗素在胰岛素抵抗、2 型糖尿病 (T2DM)、非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 和肥胖的研究中取得一定进展。研究发现肝脏组织抵抗素无论在基因和蛋白水平的表达均高于脂肪组织^[2]。陈思娇的研究发现在 T2DM 患者, 抵抗素水平可能受炎症的影响^[3]。也有研究表明在 NAFLD 患者血清抵抗素水平和肝纤维化相关。本研究将对慢性乙型肝炎 (CHB)、乙型肝炎肝硬化 (LC) 和乙型肝炎肝衰竭 (LF) 患者血清抵抗素水平进行分析, 并探讨抵抗素与肝脏炎症

及肝纤维化的相关性。

1 资料与方法

1.1 病例资料 选取十堰市太和医院感染科 2015 年至 2017 年住院治疗的患者, 其中 CHB 患者 134 例 (男 102 例, 女 32 例, 平均年龄 37.42 岁)、LC 患者 103 例 (男 59 例, 女 44 例, 平均年龄 47.32 岁)、LF 患者 156 例 (男 81 例, 女 75 例, 平均年龄 46.37 岁)。CHB、LC 诊断标准符合中华医学会慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版) 中制定的标准, LF 诊断标准参照 2012 年中华医学会肝衰竭诊疗指南中的标准。

1.2 试剂和仪器 抵抗素 ELISA 试剂盒购自上海卡努生物科

△通讯作者, Email: dingdp@163.com

技有限公司;多功能酶标仪(MultiSkan FC)为美国 Thermo Scientific 公司产品。

1.3 血清标本和资料收集 收集患者血清标本 3ml 于促凝管,分离血清, -80℃ 冻存备检。另外收集志愿献血者血清 10 份作为健康对照(HC)。

1.4 抵抗素测定 血清抵抗素测定采用 ELISA 法,具体操作步骤见试剂盒说明书。各样本在酶标仪 OD 值测定选择波长在 450nm,根据 OD 值绘制线性回归曲线计算各样本抵抗素浓度。

1.5 统计学方法 所有数据均经过 SPSS 19.0 处理,主要采用 *T* 检验和 *Pearson* 相关分析,设定 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组人员血清抵抗素测定情况 见表 1。

表 1 4 组人员血清抵抗素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 抵抗素水平 (ng/ml) |
|-------|-----|--------------------|
| CHB 组 | 134 | 4.78 ± 4.90 ** |
| LC 组 | 103 | 7.40 ± 4.94 * * △△ |
| LF 组 | 156 | 7.71 ± 4.77 * * △△ |
| HC 组 | 10 | 0.01 ± 0.03 |

与 HC 组比较, * * $P < 0.01$, 与 CHB 组比较, △△ $P < 0.01$

2.2 Child-Pugh 分级不同肝硬化患者血清抵抗素测定情况 见表 2。

表 2 Child-Pugh 分级不同肝硬化患者血清抵抗素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 分级 | n | 抵抗素水平 (ng/ml) |
|-----|----|------------------|
| A 级 | 48 | 6.26 ± 5.34 |
| B 级 | 37 | 37.00 ± 4.71 * * |
| C 级 | 18 | 18.00 ± 4.21 * * |

与 A 组比较, * * $P < 0.01$

2.3 肝硬化患者部分生化指标和抵抗素水平的相关性 比较发现肝硬化患者 AST 和 TBil 水平与血清抵抗素水平呈正相关, *R* 值分别为 0.4357 和 0.3824, *P* 值分别为 0.0049 和 0.0149, 见图 1。对 LF 患者和 CHB 患者抵抗素水平与生化指标比较, 差异无显著相关性。

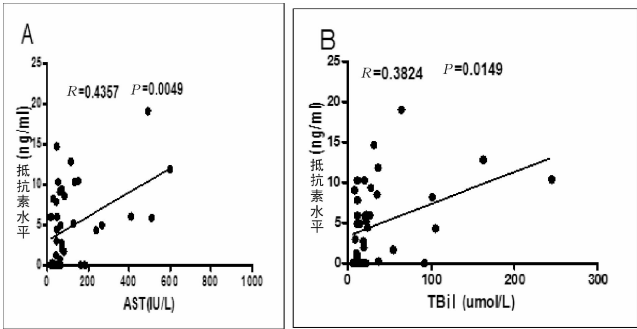


图 1 肝硬化患者 AST 和 TBil 与抵抗素水平关系图

3 讨论

抵抗素是由脂肪细胞分泌的激素蛋白。近年的研究发现抵抗素在肝纤维化形成及肝脏炎症反应特别在非酒精性脂肪肝中发挥重要作用。本研究中 CHB、LC 及 LF 患者血清抵抗素水平明显高于健康对照人员,表明抵抗素参与 HBV 介导的慢性肝病的发生和发展。乙型肝炎肝硬化和肝衰竭患者血清抵抗素水平都明显高于 CHB 患者,提示抵抗素在乙型肝炎肝硬化的发展中起到一定的调控作用。在肝硬化患者血清抵抗素水平与 AST 及 TBil 呈正相关,提示抵抗素参与乙型肝炎肝硬化及肝衰竭的炎症过程。类似的研究表明在 CHB 和慢性丙型肝炎(CHC)患者抵抗素水平高于健康对照人员,而且 CHB 患者的抵抗素水平高于 CHC 患者^[4]。吴氏研究表明 NAFLD 患者血清抵抗素水平和 IV 型胶原呈明显的正相关,进一步证实抵抗素参与肝纤维化的发展^[5]。Bertolani 研究发现抵抗素通过直接作用于肝星状细胞从而参与肝纤维化和肝脏炎症的过程^[6]。抵抗素可以直接或者间接通过一系列细胞因子如白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 等介导从而发挥促进炎症作用^[7]。研究发现血清抵抗素水平与 IL-6、IL-8 呈明显的正相关^[8]。目前血清抵抗素水平在 HBV 相关的慢性肝病中研究较少,抵抗素与肝硬度值及抵抗素与介导肝脏炎症的其他细胞因子是否存在相关性值得进一步研究。

参考文献

[1] Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, *et al.* The hormone resistin links obesity to diabetes [J]. *Nature*, 2001, 409 (6818) :307 - 312.

[2] Szalowska E, Elferink MG, Hoek A, *et al.* Resistin is more abundant in liver than adipose tissue and is not up-regulated by lipopolysaccharide [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (8) :3051 - 3057.

[3] 陈思娇, 都镇先, 张海燕, 等. 2 型糖尿病患者血清抵抗素水平与血糖和炎症因子的关系 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22 (2) :151 - 153.

[4] Kakizaki S, Soharu N, Yamazaki Y, *et al.* Elevated plasma resistin concentrations in patients with liver cirrhosis [J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2006, 78 (19) :74 - 81.

[5] 吴佩娴, 蓝薇, 张帆, 等. 非酒精性脂肪性肝病中抵抗素和肝纤维化的关系 [J]. *中国医师杂志*, 2014, 19 (4) :482 - 484.

[6] Bertolani C, Sancho-Bru P, Failli P, *et al.* Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells [J]. *Am J Pathol*, 2006, 169 (6) :2042 - 2053.

[7] Durazzo M, Belci P, Niro G, *et al.* Variations of serum levels of adiponectin and resistin in chronic viral hepatitis [J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36 (8) :600 - 605.

[8] Bostrom EA, Ekstedt M, Kechagias S, *et al.* Resistin is Associated with Breach of Tolerance and Anti-nuclear Antibodies in Patients with Hepatobiliary Inflammation [J]. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2011, 74 (5) :463 - 470.

(修回日期:2018 - 11 - 10 编辑:韦 怡)