

血清生存素水平及结缔组织生长因子对慢性乙型肝炎纤维化进展的临床意义

刘 栋¹⁾, 宋宏庆¹⁾, 田应选²⁾

(1) 铜川市人民医院南院检验科, 陕西 铜川 727031; 2) 陕西省人民医院呼吸内二科, 陕西 西安 710068)

[摘要] **目的** 分析血清生存素水平及结缔组织生长因子对慢性乙型肝炎纤维化进展的临床意义. **方法** 选择乙型肝炎患者 213 例, 分为慢性乙型肝炎轻度组 (A 组) 64 例、中度组 (B 组) 62 例、重度组 (C 组) 46 例及肝硬化组 (D 组) 41 例, 分别检测指标生存素、结缔组织生长因子、肝纤维化指标. **结果** B 组较 A 组生存素、结缔组织生长因子有差异, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), C 组生存素、结缔组织生长因子较 A、B 组有升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), D 组生存素、结缔组织生长因子较 A、B、C 组有升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$). B 组较 A 组 PCIII、CIV、HA、LN 有差异, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), C 组 CIV、HA 较 A、B 组有升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), D 组 CIV、HA、LN 较 A、B、C 组有升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$). 生存素与 CIV、HA、LN 呈正相关 ($P < 0.05$), 结缔组织生长因子与 CIV、HA 呈正相关 ($P < 0.05$). **结论** 生存素水平及结缔组织生长因子在肝纤维化进展方面具有较好的相关性, 是反映肝纤维化病变进展的重要指标.

[关键词] 乙肝; 纤维化; 生存素水平; 结缔组织生长因子

[中图分类号] R512.6*2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 10-0096-04

Clinical Significance of Serum Levels of Survivin and Connective Tissue Growth Factor in Fibrosis Progression of Chronic Hepatitis B

LIU Dong¹⁾, SONG Hong-qing¹⁾, TIAN Ying-xuan²⁾

(1) Dept. of Laboratory Medicine, The People's Hospital of Tongchuan, Tongchuan Shaanxi 727031; 2) The 2nd Dept. of Respiratory Medicine, The People's Hospital of Shaanxi Province, Xi'an Shaanxi 710068, China)

[Abstract] **Objective** To study clinical significance of serum levels of survivin and connective tissue growth factor in fibrosis progression of chronic hepatitis B. **Methods** 213 patients with hepatitis B were divided into 4 groups: mild chronic hepatitis B group (group A), moderate group (group B), the severe group (group C) and liver cirrhosis group (group D), there were 64, 62, 46, 41 cases respectively. The serum levels of survivin, connective tissue growth factor, liver fibrosis index were detected. **Results** The serum levels of survivin, and CTGF in group B were significantly higher than those in group A ($P < 0.05$). The serum levels of survivin, and CTGF in group C were significantly higher than those in group A and group B ($P < 0.05$). The serum levels of survivin, and CTGF in group D were significantly higher than those in A, B, C groups ($P < 0.05$). The serum levels of PCIII, CIV, HA and LN in group B were significantly higher than those in group A ($P < 0.05$). The serum levels of CIV, HA in group C were significantly higher than those in group A and group B ($P < 0.05$). The

[基金项目] 陕西省中医管理局中医药科研基金资助项目 (13-JC027); 陕西省科技厅社会发展攻关项目 (2011K13-02-08)

[作者简介] 刘栋 (1981~), 男, 陕西蓝田县人, 医学学士, 主管检验师, 主要从事临床检验学研究工作.

[通讯作者] 田应选. E-mail: tian-tyx@163.com

serum levels of CIV, HA and LN in group D were significantly higher than those in A, B and C group ($P < 0.05$). The serum levels of survivin showed significant positive correlation with the serum levels of CIV, HA, LN ($P < 0.05$). The serum levels of CTGF showed significant positive correlation with CIV and HA ($P < 0.05$). **Conclusion** Survivin levels and connective tissue growth factor have good correlation in the progress of the liver fibrosis, which are important indexes of liver fibrosis disease progress.

[**Key words**] Hepatitis B; Fibrosis; Survivin levels; Connective tissue growth factor

肝纤维化的发生是由于各种致病因子导致的肝内结缔组织异常增生, 病毒性乙型肝炎作为重要的致病因素之一, 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 长期持续存可导致肝脏结构及功能不断受损, 出现肝细胞严重坏死及肝脏内纤维增生^[1], 进而导致肝纤维化的发生, 若控制不佳则容易向肝硬化发展. 在该过程中有诸多因子参与纤维化的发生过程^[2]. 生存素 (Survivin) 是抑制细胞分裂和凋亡的重要因子, 通过与有丝分裂过程中纺锤体的微管蛋白结合, 参与细胞有丝分裂的调节过程, 是参与肝纤维化的发展的重要因子^[3]. 结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 可促进成纤维细胞增殖、胶原分泌, 是激活星状细胞的重要因子^[4]. 但目前针对生存素、结缔组织生长因子及乙型肝炎纤维化之间的关系尚未明确, 笔者对慢性乙型肝炎患者检测了相关因子的变化, 旨在明确相关因子之间的关系, 现报告如下.

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择自 2012 年 1 月至 2014 年 1 月期间在铜川市人民医院南院就诊的慢性乙型肝炎患者 213 例, 男 134 例, 女 79 例, 年龄 42 ~ 68 岁, 平均 (55.2 ± 13.5) 岁. 根据《病毒性肝炎防治方案》关于慢性乙型肝炎的诊疗标准, 将所有患者分为慢性乙型肝炎轻度组 (A 组) 64 例、中度组 (B 组) 62 例、重度组 (C 组) 46 例及肝硬化组 (D 组) 41 例.

1.2 检测方法与观察指标

1.2.1 生存素、结缔组织生长因子测定 所有患者均于入选后次日晨抽取静脉血 5 mL, 室温静止 30 min 后离心, 取血清留存待检. 检验由我院检验科完成, 采用 ELISA 法测定生存素及结缔组织生长因子. 以上检验严格遵守操作规程, 并保证在试剂有效期内使用.

1.2.2 肝纤维化指标测定 采用化学发光免疫分析法检测清 III 型前胶原 (PCIII)、IV 型胶原 (CIV)、层连蛋白 (LN)、透明质酸 (HA). 检测检测由检验科完成, 操作严格按照说明进行, 并保

证在试剂有效期内使用且保证质控符合国家标准.

1.3 统计学方法

应用 SPSS 软件进行统计分析, 计量资料均采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用方差分析及 q 检验, 相关性分析采用 Person 相关性检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组生存素、结缔组织生长因子水平比较

比较各组生存素、结缔组织生长因子水平, B 组较 A 组生存素、结缔组织生长因子有差异, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), C 组生存素、结缔组织生长因子较 A、B 组有升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), D 组生存素、结缔组织生长因子较 A、B、C 组均有升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1.

表 1 各组生存素、结缔组织生长因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum levels of survivin and CTGF among four groups ($\bar{x} \pm s$)

组 别	<i>n</i>	生存素 (ng/L)	结缔组织生长因子 ($\mu\text{g/L}$)
A 组	64	48.15 ± 10.37	129.96 ± 23.17
B 组	62	67.34 ± 12.96*	178.02 ± 29.48*
C 组	46	89.14 ± 23.59**	206.87 ± 32.61**
D 组	41	147.36 ± 31.62*** [△]	297.60 ± 40.59*** [△]

与 A 组比较, * $P < 0.05$; 与 B 组比较, ** $P < 0.05$; 与 C 组比较, [△] $P < 0.05$.

2.2 各组肝纤维化指标比较

比较各组肝纤维化指标水平, B 组较 A 组 PCIII、CIV、HA、LN 有差异, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), C 组 CIV、HA 较 A、B 组有升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), PCIII、LN 较 A 组有升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), D 组 CIV、HA、LN 较 A、B、C 组均有升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), PCIII 较 A、B 组有升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2.

2.3 生存素、结缔组织生长因子与肝纤维化相关

性分析

分析生存素、结缔组织生长因子与肝纤维化相关性,生存素与 CIV、HA、LN 呈正相关 ($P <$

0.05), 结缔组织生长因子与 CIV、HA 呈正相关 ($P < 0.05$), 与 PCIII、LN 无相关性 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 2 各组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 2 Comparison of liver fibrosis indexes among four groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PCIII (ng/mL)	CIV (ng/mL)	HA (ng/mL)	LN (ng/mL)
A 组	64	14.74 ± 2.48	76.52 ± 12.31	103.25 ± 20.86	114.78 ± 26.31
B 组	62	19.17 ± 3.75*	162.94 ± 19.88*	151.77 ± 29.12*	162.97 ± 30.64*
C 组	46	23.42 ± 4.19*	207.83 ± 24.65**	184.61 ± 31.74**	198.86 ± 35.72*
D 组	41	27.06 ± 5.36**	283.65 ± 31.07** Δ	246.43 ± 42.08** Δ	251.87 ± 39.04** Δ

与 A 组比较, * $P < 0.05$; 与 B 组比较, ** $P < 0.05$; 与 C 组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表 3 生存素、结缔组织生长因子与肝纤维化相关性分析

Tab. 3 Analysis of the correlation between survivin, CTGF and liver fibrosis

项目	PCIII	CIV	HA	LN
生存素				
r	0.426	0.373	0.508	0.412
P	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
结缔组织生长因子				
r	0.084	0.369	0.417	0.061
P	> 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05

3 讨论

近年来, 由于中国乙型肝炎具有较高的发生率, 慢性乙型肝炎导致的肝硬化及肝癌等成为重要的公共卫生问题^[5]。乙型肝炎是由各种致病因子所致肝内结缔组织异常增生, 导致肝内弥漫性细胞外基质 (ECM) 的合成及降解失调导致的病理过程^[6]。它是由肝炎发展为肝硬化的必经阶段, 肝硬化是肝纤维化发展的结果, 肝脏组织内星状细胞 (HSC) 多分布于肝窦外周, 参与 ECM 合成与降解平衡的维持并有分泌细胞因子、调节肝窦功能的作用^[7], 但在慢性乙型肝炎的情况下, HSC 的活化并向肌成纤维细胞的转化是导致肝纤维化的重要环节^[8]。因此, 如何对慢性乙型肝炎发展的不同阶段肝纤维化的程度进行检测尤其是检测 HSC 状态具有重要意义。

肝脏内贮脂细胞的活化并向成纤维细胞及肌成纤维细胞样细胞 (MFC) 是导致肝纤维化发生和进展的重要因素^[9]。生存素、结缔组织生长因子分别起到抑制凋亡及促进增殖的作用。由本研究可以看出, 生存素、结缔组织生长因子均有显著升高。HSC 活化并向肌成纤维细胞转化作为肝纤维化的

关键环节, 在纤维化过程中, 机体 HSC 的转化及凋亡平衡被打破, HSC 转化显著增加^[9]。生存素水平升高, 可作用于有丝分裂后期的纺锤体微管, 促进 MFC 细胞的异常增殖, 减少凋亡的发生。另一方面, Caspase 家族是参与凋亡的重要途径, 生存素降低 MFC 凋亡的主要机制是通过抑制 Caspase 活性而起到减少细胞凋亡的作用^[10]。CTGF 是具有丝裂原性和趋化性的因子之一, 可诱导成纤维细胞增殖及刺激 ECM 的分泌, 其表达上调也是 HSC 激活的重要通路^[11]。分析各组肝纤维化指标, 随肝纤维化进展 PCIII、CIV、HA、LN 均有显著性升高。随着肝脏纤维化的进展, MFC 在非损伤组织中少见, 但乙型肝炎病毒感染时通过肝脏内驻留细胞、肝星状细胞 (HSC) 的分化转化^[12], 该过程由转化生长因子调控循环纤维细胞浸润和激活而产生, 进而调控产生细胞外基质分子、表达促纤维化发生的生长和细胞因子以及对凋亡耐受, 从而导致乙型肝炎患者合成 PCIII、CIV、HA、LN 等明显增多。分析生存素、结缔组织生长因子与肝纤维化相关性, 生存素与 CIV、HA、LN 显著正相关, 结缔组织生长因子与 CIV、HA 显著正相关。由此可以看出, 生存素、结缔组织生长因子所致细胞外基质平衡紊乱所导致的肝纤维化过程与肝纤维化标志物存在密切关系, 该过程可能以生存素、结缔组织生长因子水平失调为启动因子, 引起下游细胞外基质合成及分解失调, 进而通过对巨噬细胞募集及炎症因子释放, 导致肝脏细胞损伤, 并加速肝硬化的进程。

综上所述, 生存素水平及结缔组织生长因子在肝纤维化进展方面具有较好的相关性, 是反映肝纤维化病变进展的重要指标, 但仍需要对不同年龄、不同病程的患者进行深入的研究, 明确控制相关因子对慢性乙型肝炎及相关病变转归的意

义,为相关疾病的基础和临床奠定基础.

[参考文献]

- [1] CABELLO-VERRUGIO C, MORALES M G, CABRERA D, et al. Angiotensin II receptor type 1 blockade decreases CTGF/CCN2-mediated damage and fibrosis in normal and dystrophic skeletal muscles [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16 (4):752 - 764.
- [2] ZHOU S, QU X, YU Z, et al. Survivin as a potential early marker in the carcinogenesis of oral submucous fibrosis [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2010, 109(4):575 - 581.
- [3] LEE P J, RUDEENKO D, KULISZEWSKI M A, et al. Survivin gene therapy attenuates left ventricular systolic dysfunction in doxorubicin cardiomyopathy by reducing apoptosis and fibrosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 101(3): 423 - 433.
- [4] ZHU B, MA A Q, YANG L, et al. Atorvastatin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via suppressing iNOS expression and the CTGF (CCN2)/ERK signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14 (12):24 476 - 24 491.
- [5] 王林川,于燕,徐莉.乙型肝炎病毒核酸抗原相关的检测及临床意义 [J]. *国外医学(医学地理分册)*, 2011, 32(4):261 - 263, 273.
- [6] ARAUZ J, MORENO M G, CORTES-REYNOSA P, et al. Coffee attenuates fibrosis by decreasing the expression of TGF-beta and CTGF in a murine model of liver damage [J]. *J Appl Toxicol*, 2013, 33(9):970 - 979.
- [7] LIPSON K E, WONG C, TENG Y, et al. CTGF is a central mediator of tissue remodeling and fibrosis and its inhibition can reverse the process of fibrosis [J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 12(7):872 - 889.
- [8] FALKE L L, DENDOOVEN A, LEEUWIS J W, et al. Hemizygous deletion of CTGF/CCN2 does not suffice to prevent fibrosis of the severely injured kidney [J]. *Matrix Biol*, 2012, 31(7-8):421 - 431.
- [9] MORALES M G, CABRERA D, CESPEDES C, et al. Inhibition of the angiotensin-converting enzyme decreases skeletal muscle fibrosis in dystrophic mice by a diminution in the expression and activity of connective tissue growth factor (CTGF/CCN-2) [J]. *Cell Tissue Res*, 2013, 353 (1):173 - 187.
- [10] TOUVRON M, ESCOUBET B, MERICKSKAY M, et al. Locally expressed IGF1 propeptide improves mouse heart function in induced dilated cardiomyopathy by blocking myocardial fibrosis and SRF-dependent CTGF induction [J]. *Dis Model Mech*, 2012, 5(4):481 - 491.
- [11] MA B, KANG Q, QIN L, et al. TGF-beta2 induces transdifferentiation and fibrosis in human lens epithelial cells via regulating gremlin and CTGF [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 447(4):689 - 695.
- [12] LEE S W, WON J Y, KIM W J, et al. Snail as a potential target molecule in cardiac fibrosis: paracrine action of endothelial cells on fibroblasts through snail and CTGF axis [J]. *Mol Ther*, 2013, 21(9):1 767 - 1 777.

(2014-06-20 收稿)

版权声明

本刊已许可中国学术期刊(光盘版)电子杂志社在中国知网及其系列数据库产品中以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文,作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意编辑部上述声明.