

慢性肝病及肝癌患者血清铁蛋白的检测意义

程丹 邵志林 吴亮 黄元成

【摘要】 目的 研究慢性肝病及原发性肝癌患者血清铁蛋白(SF)含量变化,探讨 SF 在原发性肝癌发生过程中的作用。**方法** 选取慢性乙型肝炎患者 42 例、乙型肝炎肝硬化患者 40 例及原发性肝癌患者 50 例,健康体检者 45 名,常规检测 SF 水平,对比各组 SF 水平的变化及与血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(Alb)等肝功能指标和甲胎蛋白(AFP)比较相关性。**结果** 肝癌组患者 SF 水平明显高于慢性乙型肝炎及乙型肝炎肝硬化组患者;3 组患者与健康体检组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);慢性乙型肝炎组患者 SF 与 ALT、AST、AFP 呈显著正相关,乙型肝炎肝硬化组患者 SF 与 AST、AFP 呈显著正相关,肝癌组患者 SF 与 ALT、AFP 呈正相关。在肿瘤的临床 TNM 分期中,肝癌组患者的 SF 与淋巴结转移及远处脏器转移呈正相关($P < 0.05$),但与患者年龄和性别无明显相关($P > 0.05$)。**结论** 慢性肝病及肝癌患者 SF 与 ALT 和(或)AST、AFP 具有相关性。SF 可作为肝病诊断的重要参考指标,对判断肝癌患者的病情、疗效及预后具有重要的临床价值,可作为肿瘤辅助诊断的指标。

【关键词】 血清铁蛋白;慢性乙型肝炎;肝癌;甲胎蛋白

血清铁蛋白(Serum Ferritin, SF)在人体肝脏中大量存在,对参与机体的铁代谢过程尤其重要,其含量变化与多种肝脏疾病有紧密的关系,如酒精性肝病、丙型肝炎、乙型肝炎乙型肝炎肝硬化、肝癌等都存在铁代谢异常^[1]。多项研究已提示,肝脏铁过载可加重肝细胞的损伤,诱发脂质过氧化反应,刺激肝细胞胶原合成,促进肝纤维化,最终发展为肝硬化、肝细胞癌^[2-3]。曾有文献报道,SF 对肝癌、肺癌、胃癌等的诊断敏感度极高^[4]。本文通过对慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化及肝癌患者 SF、甲胎蛋白(AFP)检测,并与丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(Alb)等肝功能指标比较相关性,分析在慢性肝病及肝癌检测 SF 水平变化可能的意义,探讨其对判断慢性肝病及肝癌诊断及预后的作用。现将结果报道如下。

资料和方法

一、病例选择

选择本院 2010 年 10 月至 2015 年 12 月肝病科及肝胆胰外科门诊或住院患者。慢性乙型肝炎患者 42 例,其中男 22 例,女 20 例,平均年龄(51 ± 16)岁;乙型肝炎肝硬化患者 40 例,其中男 28 例,女 12 例,平均年龄(56 ± 10)岁;原发性肝癌患者 50 例,其中男 36 例,

女 14 例,平均年龄(52 ± 16)岁。入组患者均经病理学、影像学确诊。纳入标准:乙型肝炎肝硬化与慢性乙型肝炎患者诊断按照 2010 年中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会修订的《慢性乙型肝炎防治指南》纳入^[5]。肝癌患者诊断标准及分期标准符合 2009 年版《原发性肝癌诊疗专家共识》^[6]。健康体检者 45 名,其中男 28 例,女 17 例,平均年龄(50 ± 17)岁,转氨酶水平及铁代谢指标均正常,乙型肝炎表面抗原均阴性。所有入组者均知情同意,自愿入组观察。受检者年龄、性别等一般资料比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。排除标准:排除其他病毒性感染;如重叠甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、巨细胞病毒、EB 病毒等感染;排除合并酒精性肝病、自身免疫性肝病等其他慢性肝病者;排除妊娠期患者;排除其他引起铁代谢紊乱的疾病。所有病例近半年内均无消化道出血。

二、研究方法

收集患者血标本,检测各实验室指标,包括 SF、AFP、ALT、AST、总蛋白等。SF、AFP 检测采用电化学方法(罗氏诊断 MODULAR ANALYTICS E170 电化学发光仪,瑞士罗氏公司),试剂为配套试剂;ALT、AST 检测采用国际临床化学联合会推荐方法(不加吡哆醛磷酸激活剂);总蛋白检测采用双缩脲

作者单位:435000 鄂东医疗集团黄石市中医医院感染科(程丹,邵志林);华中科技大学附属同济医院感染科(吴亮,黄元成)

通信作者:黄元成,Email:tjhyhch@sohu.com

法, Alb 检测采用溴甲酚绿终点比色法, 试剂均为仪器(罗氏诊断 MOD-ULAR-P800 全自动生物化学分析仪, 瑞士罗氏公司)配套试剂。操作均按说明书完成。

三、统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件, 计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较组间差异应用方差分析。用 Pearson's 或者 Spearman's 分析对数据进行相关性分析。P 值 < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、各组人群血生化指标及 SF 水平特点的比较

与健康组相比, 在慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化及肝癌组患者的 SF 水平明显增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 肝癌组患者 SF 水平明显高于慢性乙

型肝炎及乙型肝炎肝硬化组患者 ($P < 0.05$), 且慢性乙型肝炎组患者的 Alb 水平高于乙型肝炎肝硬化及肝癌组 ($P < 0.05$)。见表 1。

二、SF、肝功能及 AFP 在乙型肝炎组、乙型肝炎肝硬化组及肝癌组患者的相关性分析

结果显示在肝炎组患者的 SF 水平与 ALT、AST、AFP 相关, 在肝硬化组患者的 SF 水平与 AST、AFP 有相关 ($P < 0.05$), 在肝癌组患者的 SF 水平与 ALT、AFP 相关 ($P < 0.05$)。见表 2。

三、SF 水平与肝癌患者不同临床特征的关系

肝癌组患者肿瘤的临床 TNM 分期、淋巴结转移及远处脏器转移与 SF 水平呈正相关 ($P < 0.05$), 但与年龄及性别无明显相关 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 各组患者 SF 水平与生化指标比较

组别	n	SF ($\mu\text{g/L}$)	ALT (U/L)	AST (U/L)	Alb (g/L)
乙型肝炎组	42	672.6 \pm 675.3	301.3 \pm 319.4	134.0 \pm 114.7	37.9 \pm 4.3
乙型肝炎肝硬化组	40	327.1 \pm 230.6	196.1 \pm 395.6	163.5 \pm 245.3	24.3 \pm 8.7
原发性肝癌组	50	503.3 \pm 581.5	74.4 \pm 55.3	92.3 \pm 50.5	32.3 \pm 4.8
健康体检组	45	193 \pm 160	(0~50)	(0~40)	(35~55)

表 2 各组 SF 水平与肝功能及 AFP 的相关性分析

组别	ALT		AST		AFP	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
乙型肝炎组	0.36	0.02	0.30	0.03	0.32	0.02
乙型肝炎肝硬化组	0.18	0.13	0.34	0.02	0.28	0.04
原发性肝癌组	0.14	0.04	0.17	0.12	0.24	0.01

表 3 各组 SF 水平与肝癌组患者临床特征的关系

临床特征		例数	SF($\mu\text{g/L}$)	<i>P</i>
年龄	>50 岁	20	651.02 \pm 1.03	>0.05
	<50 岁	30	661.84 \pm 0.46	
性别	男	36	645.03 \pm 1.30	>0.05
	女	14	618.81 \pm 0.45	
肝内外转移	有	27	784.61 \pm 0.88	<0.05
	无	23	745.98 \pm 0.62	
淋巴结转移	有	29	776.06 \pm 1.21	<0.05
	无	21	732.85 \pm 0.55	
TNM 分期	I + II	22	733.62 \pm 0.76	<0.05
	III + IV	28	789.61 \pm 0.88	

讨 论

SF 是一种含铁丰富的结合蛋白, 是体内铁主要的储存形式, 在人体各组织中均有表达, 特别是在肝脏、

脾脏及骨髓等较高表达。SF 水平变化与临床病情进展有关, 因此检测 SF 水平可为疾病诊断和治疗提供一些重要依据。大量研究提示, 病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、恶性肿瘤等疾病与 SF 水平均相关, 尤其肿瘤患者的 SF 表达水平较正常人明显增高, 提示肿瘤患者体内铁过载普遍存在^[7]。因此, SF 也可作为一种肿瘤标志物应用于临床。

本研究显示, 肝癌组患者的 SF 水平明显高于慢性乙型肝炎及肝硬化组患者; 与健康对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 慢性乙型肝炎组患者 SF 与 ALT、AST、AFP 有明显正相关, 肝硬化组患者 SF 与 AST、AFP 有明显正相关, 肝癌组患者 SF 水平与 ALT、AFP 有明显正相关。与 Sebastiani 等^[8]及冯红萍等^[9]的研究符合。在慢性乙型肝炎患者普遍存在肝脏铁沉积和血清铁水平增高, 血清铁水平与铁蛋白水平存在正相关, 随着病情加重血清铁蛋白也逐渐上升。SF 作为一种血清学指标可对肝脏炎症活动度、肝纤维化程度做出准确的判断, 虽然无法与肝脏病理检测相比, 但在一定范围内表明, 肝脏病变严重程度与 SF 有相关^[8-10]。有时 ALT 不一定能反映肝细胞损伤的严重程度, 而 SF 是肝细胞合成并储存于肝细胞中, 当肝脏作为储铁的主要器官受到损害, 肝功能出现异

常时对铁蛋白的处理能力受到抑制,从而导致 SF 水平升高^[11]。因此,SF 水平上升对肝脏病变的实际情况是更早的体现,SF 水平升高可以当作肝脏代谢一种功能性指标来反映肝细胞受损及炎症的严重程度。通过对各组患者动态检测 AFP 与 SF 变化情况显示,肿瘤标志物 AFP 与 SF 有相关,可以在评估慢性肝病及肝癌的进展中联合两者检测^[12-13]。

本研究结果显示,SF 在肝癌组患者的水平明显高于健康组及慢性乙型肝炎、肝硬化组,说明铁过载可能是肝癌发生的一个主要诱因,在肝癌发生中铁过载可能对其抑癌基因的甲基化有关,导致抑癌基因失活,诱发肝癌发生;另外铁超载可能引起损伤肝细胞时一部分超铁或高铁活性基团产生损伤肝细胞溶酶体膜和线粒体,导致了肝脏炎症反应及形成纤维化,促进肝脏肿瘤发生^[14]。因此,肝细胞的变性坏死可致储存铁被大量释放入血,导致肝硬化、肝细胞癌患者易出现 SF 水平的增高^[15]。虽然 SF 为非特异性肿瘤标志物,但大量研究表明,如肝癌、肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤均有体内铁蛋白增高,SF 检测可以作为为一种肿瘤辅助诊断指标^[16]。进一步研究发现,SF 水平与患者的年龄及性别无关,而与肿瘤细胞发生浸润和转移等生物学行为有联系。在肝癌不同的临床 TNM 分期中,随着病情进展其水平有上升的趋势;SF 水平在发生淋巴结转移及远处脏器转移肝癌患者较无淋巴结转移及远处脏器转移者明显增高,在进展为Ⅲ期和Ⅳ期患者中血清铁蛋白水平进一步上升,提示预后不良。由此表明 SF 水平与肿瘤的临床分期有关,因此对判断肿瘤是否出现转移也有一定的意义,可以作为肝癌诊断和预后评估的重要参考。SF 水平检测可能有助于肝癌的诊断、治疗及疗效监测,但仍需要加大样本量及优化实验设计进一步验证。

综上所述,随着铁代谢在炎症、肿瘤等疾病过程作用机制的不断明确及对血清铁蛋白增高机制与疾病关系的深入研究,引发了对于 SF 在慢性肝病及肝癌发生发展中所担当角色的思考。进一步探讨铁蛋白在慢性肝病及肝癌发生进展中的作用,找到一种可以作为重要参考指标、具有肿瘤标志的特异性铁蛋白,对肝病损伤程度的判断及诊断有一定意义,在病情评估、疗效及预后上有重要的临床价值。

参 考 文 献

- [1] 沈永青,刘贝,石振华等. 铁过载与癌症的发生. 中国肿瘤临床, 2012,39: 1674-1677.
- [2] Detivaud L, Nemeth E, Boudjema K, et al. Hcpidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. Blood, 2005, 106: 746-748.
- [3] Asare GA, Paterson AC, Kew MC, et al. Iron-free neoplastic nodules and hepatocellular carcinoma without cirrhosis in Wistar rats fed a diet high in iron. J Pathol, 2006, 208: 82-90.
- [4] Alkhateeb AA, Connor JR. The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. Biochim Biophys Acta, 2013, 1836: 245-254.
- [5] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版). 临床肝胆病杂志, 2011, 27: 1-16.
- [6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. 中华肝病杂志, 2001, 9: 324.
- [7] 周晶, 王莉娜, 兀威, 等. 血清 SF、CEA 和 CRP 联合检测诊断非小细胞肺癌的价值. 海南医学, 2015, 26: 3015-3018.
- [8] Sebastiani G, Tempesta D, Alberti A. Hepatic iron overload is common in chronic hepatitis B and is more severe in patients coinfecting with hepatitis D virus. J Viral Hepat, 2012, 19: e170-e176.
- [9] 冯红萍. 甲胎蛋白与血清铁蛋白联合检测在慢性乙型肝炎重症肝炎中的临床意义. 现代诊断与治疗, 2007, 18: 232-233.
- [10] 武抗抗, 吴超. 血清铁蛋白水平在慢性病毒性肝炎中检测意义的研究进展. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7: 5568-5570.
- [11] 范公忍, 周一鸣, 韩聚强, 等. 血清铁蛋白及转铁蛋白联合检测在肝脏疾病中的应用. 检验医学与临床, 2013, 10: 2076-2077.
- [12] 李坤, 沈天白, 李莹. 慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化患者血清铁蛋白的变化. 实用肝病杂志, 2015, 18: 620-623.
- [13] 赵晶晶, 李嘉, 刘洁, 等. 肝病患者血清铁蛋白水平与肝脏炎症程度及肝病类型的关系. 山东医药, 2015, 55: 21-23.
- [14] Gopakumar G, Belanzoni P, Baerends EJ. Hydroxylation catalysis by mononuclear and dinuclear iron oxo catalysts: a methane monooxygenase model system versus the Fenton reagent Fe(IV) O(H₂O)₅(2+). Inorg Chem, 2012, 51: 63-75.
- [15] Cujic D, Golubovic S, Bojic-Trbojevic Z, et al. Differential diagnosis of liver diseases using serum biomarkers. J BUON, 2010, 15: 141-146.
- [16] 程玉萍. 血清铁蛋白检查在临床应用的研究进展. 山西医药杂志, 2013, 42: 639-640.

(收稿日期: 2016-06-30)

(本文编辑: 易玲)