

## 乙肝患者 TGF- $\beta$ 及 bFGF 水平与肝纤维化程度相关性分析

杨 静<sup>1)</sup>, 黄崇亚<sup>2)</sup>

(1) 陕西省血液中心, 陕西 西安 710061; 2) 西安交通大学医学部, 陕西 西安 710061)

**[摘要]** **目的** 探讨乙肝患者 TGF- $\beta$  及 bFGF 水平与肝纤维化程度相关性. **方法** 选择乙型肝炎患者 216 例, 分为慢性乙型肝炎轻度组 (A 组)、中度组 (B 组)、重度组 (C 组) 及肝硬化组 (D 组), 分别有 69、61、49、37 例. 分别检测肝功能及 bFGF、TGF- $\beta$  1、HA、LN. **结果** B 组 bFGF、TGF- $\beta$  1、HA、LN 较 A 组差异有统计意义 ( $P < 0.05$ ), C 组 ALT 及 AST、bFGF、TGF- $\beta$  1、HA、LN 较 A、B 组均有升高, D 组 ALT 及 AST、bFGF、TGF- $\beta$  1、HA、LN 较 A、B、C 组差异有统计意义 ( $P < 0.05$ ). HA 与 ALT、AST 差异无统计意义 ( $P > 0.05$ ), 与 bFGF、TGF- $\beta$  1 呈相关性 ( $P < 0.05$ ). LN 与 ALT、AST 及 bFGF、TGF- $\beta$  1 呈相关性 ( $P < 0.05$ ). **结论** TGF- $\beta$  及 bFGF 水平在肝纤维化进展方面具有较好的相关性, 有助于监测肝脏病变进展.

**[关键词]** 乙肝; 纤维化; TGF- $\beta$ ; bFGF

**[中图分类号]** R575.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 07 - 0128 - 03

## Correlation of TGF- $\beta$ and bFGF Levels with Liver Fibrosis in Hepatitis B Patients

YANG Jing<sup>1)</sup>, HUANG Chong - ya<sup>2)</sup>

(1) Blood Center of Shaanxi Province, Xi'an Shanxi 710061; 2) Health Science Center of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shanxi 710061, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation of TGF- $\beta$  and bFGF levels with liver fibrosis in Hepatitis B patients. **Methods** Two hundred and sixteen patients with hepatitis B were divided into mild (group A), moderate (group B), severe (group C) and cirrhosis (group D) groups, with 69, 61, 49 and 37 cases, respectively. Liver function and bFGF, TGF- $\beta$  1, HA, LN were detected. **Results** bFGF, TGF- $\beta$  1, HA and LN in group B were significantly higher than those in group A ( $P < 0.05$ ). ALT, AST, bFGF, TGF- $\beta$  1, HA and LN in group C were significantly increased compared with groups A and B, and in group D were significantly increased compared with groups A, B and C ( $P < 0.05$ ). There were no significant correlations between HA and ALT, AST ( $P > 0.05$ ), while HA showed significant positive correlations with bFGF and TGF- $\beta$  1 ( $P < 0.05$ ). LN showed significant positive correlations with ALT, AST, bFGF and TGF- $\beta$  1 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** TGF- $\beta$  and bFGF levels are well correlated in the development of hepatic fibrosis, which can help monitor the progress of liver disease.

**[Key words]** Hepatitis B; Fibrosis; TGF- $\beta$ ; bFGF

肝脏纤维化是由各种致病因子所致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<sup>[1]</sup>, 由于乙型肝炎病毒 (HBV) 的持续存在导致肝脏不断的受损, 使肝细胞严重坏死, 肝脏内纤维增生而逐渐形成肝纤维化, 若控制不佳则容易向

肝硬化发展<sup>[2]</sup>. 对碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 及转化生长因子  $\beta$  1 (TGF- $\beta$  1) 的研究发现, 两者水平的升高参与细胞外基质 (ECM) 的产生<sup>[3]</sup>, 该过程的失调有可能加剧肝纤维化的发展, 但目前针对 bFGF 及 TGF- $\beta$  1 与乙肝纤维化之间

**[基金项目]** 陕西省科技攻关基金资助项目 (2007k15-05)

**[作者简介]** 杨静 (1978 ~), 女, 陕西西安市人, 医学学士, 主管检验师, 主要从事血液学检测工作.

的关系尚未明确,我们对 126 例乙肝患者检测了 bFGF 及 TGF- $\beta$  1 与乙肝纤维化水平的变化,旨在明确两者之间的关系,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择自 2013 年 1 月至 2014 年 1 月期间就诊的慢性乙型肝炎患者 216 例,其中男性 135 例,女性 81 例,年龄 48~67 岁,平均 (57.6 $\pm$ 9.5) 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)、中度组 (B 组)、重度组 (C 组) 及肝硬化组 (D 组),分别有 69、61、49、37 例。

### 1.2 检测方法与观察指标

**1.2.1 肝功能及 bFGF、TGF- $\beta$  1 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 TGF- $\beta$  1、bFGF,试剂盒由陕西晶科技生物有限公司提供,采用日立 7600-020 全自动生化分析仪检测谷草转氨酶 (AST) 及谷丙转氨酶 (ALT)。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 血清 HA 及 LN 测定** 采用化学发光免疫分析法检测透明质酸 (HA)、层粘连蛋白 (LN)。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 统计学处理

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 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肝功能及 bFGF、TGF- $\beta$ 1 测定

比较各组肝功能水平, B 组较 A 组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), C 组 ALT 及 AST 较 A、B 组均有升高, D 组 ALT 及 AST 较 A、B、C 组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

比较各组 bFGF、TGF- $\beta$  1 水平, B 组较 A 组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), C 组 bFGF、TGF- $\beta$  1 较 A、B 组均有升高, D 组 bFGF、TGF- $\beta$  1 较 A、B、C 组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 血清 HA 及 LN 测定

比较各组 HA 及 LN 水平, B 组较 A 组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), C 组 HA 及 LN 较 A、B 组均有升高, D 组 HA 及 LN 较 A、B、C 组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 肝功能及 bFGF、TGF- $\beta$ 1 测定和肝纤维化相关性分析

分析肝功能及 bFGF、TGF- $\beta$  1 测定和肝纤维化相关性, HA 与 ALT、AST 无相关性 ( $P > 0.05$ ), 与 bFGF、TGF- $\beta$  1 有相关性 ( $P < 0.05$ )。LN 与 ALT、AST 及 bFGF、TGF- $\beta$  1 有相关性 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 各组肝功能及 Chemerin 比较比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of liver function and chemerin among groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ALT (U/L)	AST (U/L)	bFGF ( $\mu\text{mol/L}$ )	TGF- $\beta$ 1 ( $\mu\text{mol/L}$ )
A 组	69	58.72 $\pm$ 6.57	54.96 $\pm$ 9.17	8.25 $\pm$ 2.71	7.64 $\pm$ 2.48
B 组	61	67.24 $\pm$ 11.73	61.02 $\pm$ 11.48	11.78 $\pm$ 3.58*	12.08 $\pm$ 3.65*
C 组	49	139.75 $\pm$ 25.24**	129.87 $\pm$ 29.61**	17.41 $\pm$ 4.97**	15.13 $\pm$ 3.98**
D 组	37	228.34 $\pm$ 31.52** $\Delta$	267.60 $\pm$ 34.54** $\Delta$	24.36 $\pm$ 6.25** $\Delta$	21.24 $\pm$ 4.27** $\Delta$

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 2 各组血清 HA 及 LN 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of HA and LN among groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	HA (ng/mL)	LN (ng/mL)
A 组	69	114.21 $\pm$ 21.67	131.48 $\pm$ 23.46
B 组	61	143.78 $\pm$ 27.12*	157.95 $\pm$ 25.18*
C 组	49	189.64 $\pm$ 28.75**	183.21 $\pm$ 31.49**
D 组	37	252.15 $\pm$ 31.06** $\Delta$	239.84 $\pm$ 36.63** $\Delta$

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 肝功能及 bFGF、TGF- $\beta$  1 测定和肝纤维化相关性分析Tab. 3 Correlation of liver function, bFGF and TGF- $\beta$  1 with hepatic fibrosis

项 目	ALT	AST	bFGF	TGF- $\beta$ 1
HA				
<i>r</i>	0.103	0.124	0.473	0.516
<i>P</i>	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
LN				
<i>r</i>	0.315	0.398	0.376	0.445
<i>P</i>	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

### 3 讨论

近年来, 由于我国乙型肝炎发生率呈较高趋势, 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. 乙肝纤维化是由各种致病因子所致肝内结缔组织异常增生<sup>[4]</sup>, 导致肝内弥漫性细胞外基质过度沉淀的病理过程. 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<sup>[5]</sup>. 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具有重要意义.

bFGF 及 TGF- $\beta$  1 表达增加可激活肝星状细胞, 进而促进 ECM 合成增加, 导致肝脏纤维化程度增加<sup>[6]</sup>. LN 及 HA 等水平是反映肝损害严重程度的重要指标, 意义主要体现在判断有无活动性肝纤维化方面. 但目前肝纤维化及 bFGF 及 TGF- $\beta$  1 相关性尚未明确. 由本研究可以看出, 随着慢性乙型肝炎的进展, 各组 bFGF、TGF- $\beta$  1、HA、LN 均呈现出显著增高的趋势, 但慢性乙型肝炎轻度组及中度组肝功能相关指标差异并不大. 在正常肝组织中的 bFGF 仅表达于个别肝细胞内, 而 TGF- $\beta$  1 在正常肝组织不表达, 而出现肝纤维化时主要在肝细胞和纤维间隔等处表达. 纤维化发生是在肝损伤修复中产生疤痕组织的重要过程, 肌成纤维细胞 (MFC) 是成纤维性胶原疤痕组织的主要来源<sup>[7]</sup>. 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, 该过程主要有 bFGF、TGF- $\beta$  1 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. 分析肝功能及 bFGF、TGF- $\beta$  1 测定和肝纤维化相关性, HA 与 ALT、AST 未见显著相关性, 与 bFGF、TGF- $\beta$  1 显著正相关. LN 与 ALT、AST 及 bFGF、TGF- $\beta$  1 均显著正相关. HA 及 LN 水平是反映肝损害严重程度<sup>[8]</sup>, 判断有无活动性肝纤维化的指标

之一. 乙型肝炎患者合成 HA 明显增多, 同时肝细胞受损, 对血中的 HA 摄取及降解障碍, 血清 HA 随着肝病的发展而逐渐增高<sup>[9]</sup>. 由此可以看出, bFGF、TGF- $\beta$  1 所致细胞外基质过度增殖所导致的肝纤维化过程与肝纤维化标志物存在密切关系, 该过程可能以该类型细胞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<sup>[10]</sup>, 进而通过对巨噬细胞募集及炎性因子释放, 导致肝脏细胞损伤, 并加速肝硬化的进程<sup>[11]</sup>.

综上所述, TGF- $\beta$  及 bFGF 水平在肝纤维化进展方面具有较好的相关性, 有助于监测肝脏病变进展, 但仍需要对不同年龄、不同病程的患者进行深入研究, 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] LIU S Y, ZHANG Y Q, LIU Y L, et al. Intervention of chronic hepatitis B liver fibrosis patients in different stages by syndrome typing and different activating blood removing stasis methods: a clinical study [J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2013, 33(11):1 457 - 1 461.
- [2] LEVY G, VILLAMIL F G, NEVENS F, et al. REFINE: A randomized trial comparing cyclosporine a and tacrolimus on fibrosis after liver transplantation for hepatitis C [J]. Am J Transplant, 2014, 14(3):635-646.
- [3] KONERMAN M A, MEHTA S H, SUTCLIFFE C G, et al. Fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting adults: Prospective analysis of 435 liver biopsy pairs [J]. Hepatology, 2014, 59(3): 767 - 775.
- [4] AFFO S, MORALES - IBANEZ O, RODRIGO - TORRES D, et al. CCL20 mediates lipopolysaccharide induced liver injury and is a potential driver of inflammation and fibrosis in alcoholic hepatitis [J]. Gut, 2014, 43(1):32 - 39.
- [5] ZENG D W, LIU Y R, ZHANG J M, et al. Serum ceruloplasmin levels correlate negatively with liver fibrosis in males with chronic hepatitis B: a new noninvasive model for predicting liver fibrosis in HBV-related liver disease [J]. PLoS One, 2013, 8(10):e77 942.
- [6] AHARINEJAD S, KRENN K, PAULUS P, et al. Differential role of TGF- $\beta$ 1/bFGF and ET-1 in graft fibrosis in heart failure patients [J]. Am J Transplant, 2012, 5(9): 2 185 - 2 192.
- [7] SU W C, SHIESH S C, LIU H S, et al. Expression of oncogene products HER2/Neu and ras and fibrosis-related

间.

综上所述, 牙周-牙髓联合病临床上的治疗仍然是个难题, 患牙存在着疼痛, 松动等症状复发的可能. 我们通过对治疗后的病例进行追踪观察, 半年后一些病例也存在着反复, 且痊愈率并不是很高. 也存在牙周状况改善仍不明显的情况. 还有些患者对盐酸米诺环素不敏感, 此外还要考虑到不能滥用抗生素的问题, 派丽奥在治疗牙周炎时的耐药性问题值得注意. 同时也要关注其禁忌症和副作用.

### [参考文献]

- [1] 曹采方. 牙周病的药物治疗 [M]. 牙周病学. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 2004: 189.
- [2] 随丽娜, 张爽, 王软英. 派丽奥与牙康棒局部缓释药物对轻、重度慢性牙周炎治疗的疗效观察[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2011, 12(8): 472-474.
- [3] 吴双燕, 吴迎涛, 郑建金, 等. 306 颗牙周-牙髓联合病变的治疗观察[J]. 口腔医学, 2010, 30(9): 568-569.
- [4] 李蓬, 和璐, 陈智滨, 等. 盐酸米诺环素对牙周袋内硫化物水平的影响 [J]. 现代口腔医学杂志, 2009, 23(3): 169-171.
- [5] 邹碧, 邹萍, 张惠乐. 中药清热消炎固齿缓释剂治疗慢性牙周炎的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 12(8): 23-25.
- [6] 丁国强, 舒成新. 复方黄芩含漱液治疗牙周炎 50 例临床疗效观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 10(8): 45-46.
- [7] VANHEUSDEN T P, BARBER P, LIAKONI H, et al. In Vitro modulation of human gingival epithelial cell attachment and migration by minocycline [J]. J Clin Periodontol, 2006, 15(1): 17-26.
- [8] JOHN V, WARNER N A, BLANCHARD S B. Periodontal-endodontic interdisciplinary treatment—a case report [J]. Compend Contin Educ Dent, 2004, 25(8): 601-608. (2014-03-18 收稿)
- [9] growth factors bFGF, TGF-beta, and PDGF in bile from biliary malignancies and inflammatory disorders [J]. Dig Dis Sci, 2011, 46(7): 1387-1392.
- [8] ASSELAH T, MARCELLIN P, BEDOSSA P. Improving performance of liver biopsy in fibrosis assessment [J]. J Hepatol, 2014, 15(2): 76-79.
- [9] HAMMERICH L, TACKE F. Eat more carrots dampening cell death in ethanol-induced liver fibrosis by beta-carotene [J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2013, 2(5): 248-251.
- [10] AWAD M, SHIHA G E, SALLAM F A, et al. Evaluation of liver stiffness measurement by fibroscan as compared to liver biopsy for assessment of hepatic fibrosis in children with chronic hepatitis C [J]. J Egypt Soc Parasitol, 2013, 43(3): 805-819.
- [11] HONG Y, SHI Y, LIAO W, et al. Relative ADC measurement for liver fibrosis diagnosis in chronic hepatitis B using spleen/renal cortex as the reference organs at 3 T [J]. Clin Radiol, 2014, 23(1): 37-41. (2014-05-10 收稿)

(上接第 130 页)