

# HBV 感染致肝损伤患者 CRP, hsCRP 和 SAA 临床价值的探讨\*

黄允, 李艳, 彭锐, 戴雯 (武汉大学人民医院检验科, 武汉 430060)

**摘要:**目的 探讨乙型肝炎病毒感染引起肝损伤的患者血清 C 反应蛋白(CRP)、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)和血清淀粉样蛋白 A(SAA)水平对肝脏受损程度的诊断价值。方法 纳入武汉大学人民医院感染科乙型肝炎病毒性肝损伤患者 127 例,并分组,其中临床诊断为慢性乙型肝炎患者(轻度组)47 例,乙肝后肝硬化患者(中度组)35 例,慢加急性肝衰竭患者(重度组)45 例。同时纳入健康体检者 50 例。检测上述人群血清 CRP, hsCRP 和 SAA 水平,进行统计学分析。结果 ①病例组与对照组血清 CRP 和 hsCRP 水平差异有统计学意义(Mann-Whitney U 检验,  $Z = -2.792, -8.458; P < 0.01$ )。②病例组间血清 hsCRP 水平差异有统计学意义(Kruskal-Wallis H 检验,  $\chi^2 = 11.625, P < 0.01$ )。③中度组和重度组血清 hsCRP 水平与轻度组比较,差异有统计学意义(Mann-Whitney U 检验,  $Z = -2.849, -2.902; P < 0.01$ )。④各组间血清 SAA 水平差异无统计学意义。⑤hsCRP 在乙型肝炎病毒性肝损伤患者总体中阳性率为 76.29%,高于 CRP(11.34%), SAA(26.80%)。结论 ①乙型肝炎病毒性肝损伤患者血清 CRP 水平的临床价值优于 SAA;②hsCRP 水平(免疫比浊法)的临床价值优于 CRP(免疫荧光法)。

**关键词:**乙型肝炎;病毒性肝损伤;C 反应蛋白;超敏 C 反应蛋白;血清淀粉样蛋白 A

**中图分类号:**R512.62;R446.112 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2017)02-049-04

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2017.02.013

## Clinical Significance of SAA, CRP and hsCRP in HBV Hepatopathy Patients

HUANG Yun, LI Yan, PENG Rui, DAI Wen

(Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

**Abstract:** Objective To explore the diagnostic value of serum high sensitive C-reaction protein (hsCRP) serum amyloid A (SAA) and C-reaction protein (CRP) in patients who had HBV hepatopathy. Method 127 subjects with hepatopathy caused by HBV infection and 50 control subjects were incorporated in this research, and 47 cases with HBV hepatitis, 35 cases with HBV cirrhosis and 45 cases with hepatic failure and SAA and CRP hsCRP of every sample was detected. Results ①Levels of CRP and hsCRP in cases were significantly higher than controls (Mann-Whitney U test,  $Z = -2.792, -8.458, P < 0.01$ ). ②The hsCRP levels in the three different groups of cases were different (Kruskal-Wallis test,  $\chi^2 = 11.625, P < 0.01$ ). ③The hsCRP level of group 2 and 3 was significantly higher than group 1 in the hepatic damage groups (Mann-Whitney U test,  $Z = -2.849, -2.902, P < 0.01$ ). ④But the level of SAA had no statistically significant in any group. ⑤The seropositivity of hsCRP in cases group was 76.29% and it was higher than CRP (11.34%) and SAA (26.80%). Conclusion The diagnostic value of CRP and hsCRP may be better than SAA in the patients who got HBV hepatic damage which maybe caused by detection method as hsCRP is better than CRP.

**Keywords:** HBV; hepatic damage; C-reaction protein; high sensitive C-reaction protein; serum amyloid A

C 反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)都属于急性时相反应蛋白,在机体发生炎症反应时单核巨噬细胞产生的炎症刺激因子 IL-1, IL-6, TNF 等刺激肝细胞分泌急性时相反应蛋白<sup>[1]</sup>。超敏 C 反应蛋白(hsCRP)是用免疫比浊法检测血清 CRP(免疫荧光法)水平,提高了检测灵敏度<sup>[2]</sup>。急性时相反应蛋白灵敏度高,其变化水平在急性炎症时可以较早的从血清中检测出来,并且其血清水平降低预示炎症的消退。血清 CRP, hsCRP, SAA 水

平可为多种炎症相关的疾病以及肿瘤的早期发现和治疗监测提供依据<sup>[1]</sup>。病毒性肝炎时,并不是病毒直接杀伤肝细胞导致肝功能的损伤,而是体内的免疫反应使肝细胞受损。HBV 入侵肝细胞后,会引起急性或慢性的炎症,当 HBV 给肝脏带来的损伤得不到有效控制,长期的损伤会导致肝纤维化、肝硬化甚至肝癌<sup>[3~5]</sup>。乙型肝炎病毒性肝损伤患者血清 SAA 和 CRP 水平,对患者的诊断和临床治疗有一定的临床意义。

\* 基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)子课题任务书(2014AA022304);国家自然科学基金(81572069);国家临床重点专科建设项目(财社[2010]305 号)。

作者简介:黄允(1992-),女,硕士,研究方向为临床检验诊断学分子诊断, E-mail: 924541899@qq.com。

通讯作者:李艳,教授,博士生导师,硕士生导师, E-mail: yanlitf1120@163.com。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 纳入2016年1月~8月于武汉大学人民医院感染科就诊的HBV致肝损伤患者127例,年龄22~79岁,女性51例,男性76例。临床诊断为急慢性乙型病毒性肝炎患者47例,乙肝后肝硬化35例,慢加急性肝衰竭45例。纳入健康体检者(排除心脑血管疾病、糖尿病、遗传病家族史、近期无用药)50例作为对照组,年龄35~75岁。检测上述人群血清SAA,CRP和hsCRP水平。

1.2 试剂和仪器 上述人群血液标本为EDTA抗凝血,所有检测在采血后2h内完成。血清SAA水平检测采用固相双抗体夹心法,由QPAD-11金标定量分析仪完成检测,检测下限为6.00 mg/L;血清CRP水平检测采用免疫荧光干式定量法,由iCHROMA-1免疫荧光测定仪完成检测,检测下限为5.00 mg/L;血清hsCRP水平检测采用免疫比浊法,由ADVIA2400全自动生化分析仪完成检测,检测下限为0.00 mg/L。

1.3 方法 病例组127例样本,根据临床诊断划分为轻度肝损伤组(急慢性乙型病毒性肝炎)47例,中度肝损伤组(乙肝后肝硬化)35例,重度肝损伤组(乙肝致肝功能衰竭)45例。

1.4 统计学分析 所有数据均使用SPSS20.0进行分析。由于方法学的限制以及检测下限的存在,本次研究中血清SAA,CRP,hsCRP水平均使用非参数检验的方法进行统计学分析,使用四分位数M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>)进行统计学描述,进行多组间比较时使用非参数检验中的Kruskal-Wallis H检验,组间两两比较使用Mann-Whitney U检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 病例组与正常对照组血清SAA,CRP,hsCRP分布情况 见表1。病例组与对照组血清CRP,hsCRP水平之间的差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),血清SAA水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 病例组与正常对照组血清SAA,CRP,hsCRP水平[M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>)]

项目	病例组(n=127)	对照组(n=50)	Z值	P值
SAA(mg/L)	6.000(6.000~11.580)	6.000(6.000~6.135)	-1.287	0.198
CRP(mg/L)	5.000(5.000~7.520)	5.000(5.000~5.000)	-2.792	0.005
hsCRP(mg/L)	5.420(3.160~11.210)	0.235(0.110~0.498)	-8.458	0.000

2.2 不同程度肝损伤患者血清SAA,CRP,hsCRP水平 见表2。病例组间血清hsCRP水平差异有统计学意义(Kruskal-Wallis H检验, $\chi^2 = 11.625, P = 0.003$ )。中度组与重度组血清hsCRP

水平与轻度组比较,差异有统计学意义(Mann-Whitney U检验, $Z = -2.849, -2.902, P < 0.01$ )。

表2 不同程度肝损伤患者血清SAA,CRP,hsCRP水平[M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>)]

分组	年龄(岁)	SAA(mg/L)	CRP(mg/L)	hsCRP(mg/L)
轻度(n=47)	44(34~53)	6.000(6.000~11.380)	5.000(5.000~7.720)	3.160(1.180~7.150)
中度(n=35)	52(47~64)	6.000(6.000~16.255)	5.000(5.000~7.530)	8.260(5.070~11.380)
重度(n=45)	59(46~60)	6.000(6.000~10.200)	5.000(5.000~7.060)	7.970(4.860~11.170)

2.3 病例组血清SAA,CRP,hsCRP阳性率 见表3。SAA,CRP,hsCRP,在乙肝病毒致肝损伤患者总体中阳性率为26.80%,11.34%,76.29%。

表3 病例组SAA,CRP,hsCRP阳性率(%)

指标	肝损伤患者(n=127)		
	轻度组(n=47)	中度组(n=35)	重度组(n=25)
SAA	29.72	32.00	25.71
CRP	16.21	20.00	11.43
hsCRP	62.15	88.00	88.57

3 讨论 机体在发生炎症反应时,单核巨噬细胞产生炎症相关因子IL-1,IL-6,TNF- $\alpha$ 等,通过瀑布级联方式或网络方式与相关受体直接或间接结合调节体内的急性时相反应,刺激机体肝细胞产生及分泌多种蛋白质,包括CRP,SAA,HP,CER,C4,C3, $\alpha$ 1-AT, $\alpha$ 1-AG等,称之为急性时相反应蛋白<sup>[1]</sup>。正常情况下人体内也存在此类蛋白,但在炎症、感染、肿瘤、自身免疫病、大面积烧伤时,由于细胞因子的刺激,SAA,CRP等在血清中的浓度会在短时间内成倍的上升,可作为临床的诊断及治疗时

有效的监测指标。SAA 与 CRP 同属于急性时相反应蛋白,在临床上有着广泛的使用价值。

乙型病毒性肝炎引起的肝损伤是一个漫长而复杂的过程,治疗不及时或不恰当可导致严重的肝损伤,发展成为肝炎后肝硬化或肝功能衰竭,甚至是癌症<sup>[3]</sup>。本研究表明,在乙型肝炎病毒引起的肝损伤患者中,血清 SAA 水平的临床价值不如 CRP。同时本研究也发现,全自动生化分析仪所采用的免疫比浊法检测血清 CRP 水平(hsCRP)的诊断价值在乙型肝炎病毒引起的肝损伤患者中的诊断价值要优于免疫荧光定量法(CRP),其阳性率也是最高的。乙型肝炎患者早期治疗不当,慢性炎症迁延不愈,肝细胞长期受免疫反应的刺激会造成进一步的损伤,炎症相关指标 hsCRP 在不同程度的肝损伤时都与正常对照存在差异,可作为乙型病毒性肝炎疾病进程连续检测及治疗的可靠指标<sup>[4]</sup>。HBV 病毒死亡后两周内其 DNA 在体内依然可以通过 PCR 法拷贝其基因片段,从而使检测结果升高,HBV-DNA 病毒载量有必要结合其它指标来对患者进行诊断和治疗,HBV-DNA 病毒载量的检测与其质控的质量高度相关,目前已有研究表明 HBV-DNA 自制质控具有良好的稳定性<sup>[6]</sup>。本研究中还发现 HBV-DNA 病毒载量与急性时相反应蛋白无正相关关系,表明乙型肝炎病毒的复制情况不是直接致肝损伤的因素。

相关研究表明<sup>[7~9]</sup>,SAA 与 HDL 密切相关,炎症反应时 SAA 在肝脏由肝细胞分泌后,需借助 HDL 将其转运到血清中。HDL 是一种复杂的蛋白质,由多种成分组成,包括 HDL-C, ApoA-1, ApoE, SAA 等。肝病患者 HDL 功能障碍可为致死因素<sup>[7]</sup>,炎症反应时 SAA 在 HDL 复合体中所占的比例上升,而 ApoA-1 的比例下降,减弱 HDL 逆向转运胆固醇的能力以及抗 LDL 氧化的能力,可能增大动脉粥样硬化的风险<sup>[8]</sup>。监测肝脏疾病患者血清 SAA 水平是必要的<sup>[10~13]</sup>。血清 hsCRP(免疫比浊法)水平作为炎症指标在乙肝病毒性肝损伤时,作为炎症指标灵敏度优于 CRP 和 SAA,但并不能只依靠 hsCRP 来对疾病的治疗和预后进行监测。SAA 在肝损伤中的应用有待进一步探讨。本次研究结果可能受到 SAA 检测方法的限制,SAA 的检测是否可以参考 CRP,设计 hsSAA 试剂盒,值得进一步的探讨研发。

#### 参考文献:

- [1] 王金泉,刘志红. 急性时相反应及急性期蛋白[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,1999,8(6):552-555.  
Wang JQ, Liu ZH. Acute-phase response and ARP [J]. Chinese Journal of Nephrology Dialysis & Transplantation, 1999, 8(6): 552-555.
- [2] 张美雪. 两种方法检测超敏 C-反应蛋白的结果分析[J]. 医学检验与临床, 2015, 26(6): 90-91.  
Zhang MX. A study of two different detection methods of high sensitivity C-reactive protein[J]. Medical Laboratory Science and Clinics, 2015, 26(6): 90-91.
- [3] 韩秀国,马宽生,夏 锋,等. 肝硬化肝癌和无肝硬化肝癌患者围手术期肝衰竭和死亡的相关因素分析[J]. 中华消化外科杂志, 2016, 15(6): 605-614.  
Han XG, Ma KS, Xia F, et al. Prognostic factors resulting in the perioperative liver failure and death for the hepatocellular carcinoma patients with or without cirrhosis[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2016, 15(6): 605-614.
- [4] 马丽娜,刘晓彦,胡彦超,等. 血清超敏 C 反应蛋白在慢性乙型肝炎进展中的意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(7): 498-501.  
Ma LN, Liu XY, Hu YC, et al. Clinical significance of high-sensitivity C-reactive protein in development of chronic hepatitis B[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2015, 23(7): 498-501.
- [5] 袁振兴,董 博,顾小红. 慢性乙型肝炎患者 HBV 病毒载量与髓过氧化物酶检测分析[J]. 肝胆外科杂志, 2015, 23(4): 292-293, 310.  
Yuan ZX, Dong B, Gu XH. Analysis between HBV-DNA vrial load, Myeloperoxidase in serum of chronic hepatitis B patients[J]. Journal of Hepatobiliary Surgery, 2015, 23(4): 292-293, 310.
- [6] 邓演超,李全双,沈红艳,等. 自制 HBV-DNA 质控物的稳定性评价[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(5): 158-160.  
Deng YC, Li QS, Shen HY, et al. Evaluation of the stability of self-made quality control substances of HBV-DNA[J]. J Mod Lab Med, 2012, 27(5): 158-160.
- [7] Sato M, Ohkawa R, Yosimoto A, et al. Effects of serum amyloid A on the structure and antioxidant ability of high-density lipoprotein[J]. Bioscience Reports, 2016, 36(4): 369-387.
- [8] Feingold KR, Grunfeld C. Effect of inflammation on HDL structure and function[J]. Curr Opin Lipidol, 2016, 27(5): 520-530.
- [9] Piotti KC, Yantiss RK, Chen Z, et al. Serum amyloid A immunohistochemical staining patterns in hepatitis [J]. Histopathology, 2016, 69(6): 937-942.
- [10] 钟 岚,张 一. 超敏 C 反应蛋白在乙型肝炎中的临床应用价值[J]. 实验与检验医学, 2012, 30(4): 342-344.  
Zhong L, Zhang Y. The applied value of high sensitivity C reactionprotein in chronic hepatitis B patients[J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2012, 30(4): 342-344.

- [11] 张延青. 肝癌患者血清淀粉样蛋白 A 和  $\alpha 1$  酸性糖蛋白检测的意义[J]. 基础医学论坛, 2015, 19(5): 667-668.  
Zhang YQ. The detection of meaning of SAA and  $\alpha 1$ -AG in liver cancer patients[J]. The Medical Forum, 2015, 19(5): 667-668.
- [12] 赵绍林, 吴惠毅, 杨晋, 等. 肝癌患者血清淀粉样蛋白 A 的表达及临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(5): 853.  
Zhao SL, Wu HY, Yang J, et al. The expression and clinical significance of serum amyloid A in liver cancer patients[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2012, 29(5): 853.
- [13] 宋琳, 谭德明, 方志雄. 淀粉样蛋白 A 在治疗慢性丙型肝炎患者中的临床意义[J]. 中华临床感染病杂志, 2008, 1(2): 96-98.  
Song L, Tan DM, Fang ZX. Clinical significance of serum amyloid A protein in patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases, 2008, 1(2): 96-98.

收稿日期: 2016-08-30

修回日期: 2017-02-06

(上接 48 页) MiR-181b, MiR-212, MiR-30e, MiR-432, MiR-7 和 MiR-34a 在精神分裂症患者中表达水平不同, 血浆及外周血单核细胞 MiR-181b, MiR-30e 在诊断精神分裂症患者中具有较好的价值。因此, 探索精神分裂症患者 microRNA 的表达, 对阐明精神分裂症发生的分子机制具有重要的意义。

#### 参考文献:

- [1] Guan F, Zhang B, Yan T, et al. MIR137 gene and target gene CACNA1C of miR-137 contribute to schizophrenia susceptibility in Han Chinese[J]. Schizophr Res, 2014, 152(1): 97-104.
- [2] Warnica W, Merico D, Costain G, et al. Copy number variable microRNA in schizophrenia and their neurodevelopmental gene targets[J]. Biol Psychiatry, 2015, 77(2): 158-166.
- [3] Zhang F, Xu Y, Shugart YY, et al. Converging evidence implicates the abnormal microRNA system in schizophrenia[J]. Schizophr Bull, 2015, 41(3): 728-735.
- [4] Sun XY, Zhang J, Niu W, et al. A preliminary analysis of microRNA as potential clinical biomarker for schizophrenia[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2015, 168B(3): 170-178.
- [5] 苏显都, 范长玲, 于莉, 等. 琼西地区精神分裂症患者血浆 MiR-137, MiR-181b 及 MiR-132 表达及其相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4): 30-34.  
Su XD, Fang CL, Yu L, et al. Expression of plasma MiR-137, MiR-181b and MiR-132 of schizophrenia patients of patients in Qiongx Area and its correlation study[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(4): 30-34.
- [6] Beveridge NJ, Tooney PA, Carroll AP, et al. Dysregulation of miRNA 181b in the temporal cortex in schizophrenia[J]. Hum Mol Genet, 2008, 17(8): 1156-1168.
- [7] Ouyang YB, Lu Y, Yue S, et al. miR-181 targets multiple Bcl-2 family members and influences apoptosis and mitochondrial function in astrocyte[J]. Mitochondrion, 2012, 12(2): 213-219.
- [8] Ye Z, Zhao L, Li J, et al. miR-30d blocked transforming growth factor  $\beta 1$ -induced epithelial-mesenchymal transition by targeting snail in ovarian cancer cells[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(9): 1574-1581.
- [9] Perkins DO, Jeffries CD, Jarskog LF, et al. microRNA-A expression in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder[J]. Genome Biol, 2007, 8(2): R27.
- [10] Xu Y, Liu Z, Song X, et al. Cerebralcare granule<sup>®</sup> attenuates cognitive impairment in rats continuously overexpressing microRNA-30e[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(6): 8032-8040.
- [11] Xu Y, Liu H, Li F, et al. A polymorphism in the microRNA-30e precursor associated with major depressive disorder risk and P300 waveform[J]. J Affect Disord, 2010, 127(1/3): 332-336.
- [12] Song HT, Sun XY, Zhang L, et al. A preliminary analysis of association between the down-regulation of microRNA-181b expression and symptomatology improvement in schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment[J]. J Psychiatr Res, 2014, 54(2): 134-140.
- [13] Beveridge NJ, Gardiner E, Carroll AP, et al. Schizophrenia is associated with an increase in cortical microRNA biogenesis[J]. Mol Psychiatry, 2010, 15(12): 1176-1189.
- [14] Xu Y, Li F, Zhang B, et al. MicroRNAs and target site screening reveals a pre-microRNA-30e variant associated with schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2010, 119(1/3): 219-227.
- [15] Sun XY, Song HT, Zhang L, et al. A comparative study of abnormal expression of plasma MicroRNA in patients with schizophrenia[J]. Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science, 2013, 22(12): 1095-1098.

收稿日期: 2016-10-05

修回日期: 2017-01-17