

慢性乙型肝炎肝纤维化患者血清 Copeptin 和 PCT 表达水平及其临床价值研究

郭 堃, 农村立, 韦秋芳 (广西医科大学第四附属医院 / 柳州市工人医院感染性疾病科, 广西柳州 545005)

摘要: **目的** 探讨慢性乙型肝炎肝纤维化患者血清和肽素 (Copeptin) 和降钙素原 (procalcitonin, PCT) 表达水平, 并分析其在肝纤维化诊断中的价值。**方法** 共纳入 2019 年 2 月~2021 年 12 月在广西医科大学第四附属医院就诊的 195 例慢性肝病单感染 HBV 患者作为 HBV 组, 并选择同一期间在该院进行健康体检的志愿者作为对照组。其中 HBV 组中慢性乙型肝炎 (CHB) 患者 117 例 (CHB 组), CHB 相关肝硬化 (LC) 患者 78 例 (LC 组), 对所有参与患者进行临床指标分析, 采用 ELISA 方法检测患者血清 Copeptin 和 PCT 表达水平。METAVIR 评分系统评估 CHB 组中接受肝活检的患者的肝纤维化程度; Child-Pugh 分级评估 LC 患者的肝功能障碍程度。比较 Copeptin, PCT 表达水平与肝纤维化和肝功能的关系。ROC 曲线评估肝纤维化诊断生物标志物。**结果** HBV 组血清 Copeptin (2.39 ± 0.73 ng/ml vs 1.19 ± 0.39 ng/ml) 和 PCT (2.11 ± 0.69 ng/ml vs 0.97 ± 0.31 ng/ml) 水平明显高于对照组 ($t=11.912, 12.108$, 均 $P < 0.05$), 并且与 CHB 组比较, LC 组血清 Copeptin (3.18 ± 0.96 ng/ml vs 1.87 ± 0.58 ng/ml) 和 PCT (2.87 ± 0.92 ng/ml vs 1.61 ± 0.53 ng/ml) 表达水平增加 ($t=11.871, 12.111$, 均 $P < 0.05$), 差异具有统计学意义。血清 Copeptin 和 PCT 表达水平随着肝纤维化程度和 Child-Pugh 分级的增加而升高, 差异有统计学意义 ($t=2.887 \sim 9.116$, 均 $P < 0.05$)。血清 Copeptin 和 PCT 表达水平及其他无创方法 [肝脏硬度 (LSM), AST 与血小板比率指数 (APRI) 和纤维化 -4 (FIB-4) 指数] 区分 CHB 患者发生 F0~F1 期与 F2~F3 期肝纤维化的 ROC 曲线下面积分别为 0.910, 0.889, 0.790, 0.765 和 0.672, 而以上五项指标联合的曲线下面积为 0.962。Copeptin 和 PCT 区分 CHB 患者肝纤维化程度的曲线下面积及总有效率高于肝纤维化指标 (IV 型胶原、III 型前胶原、透明质酸酶、层黏连蛋白)。**结论** 血清 Copeptin 和 PCT 在慢性乙型肝炎肝纤维化患者中高表达, 能够用于诊断肝纤维化程度。

关键词: 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 和肽素; 降钙素原

中图分类号: R575.2; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 02-112-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.02.021

Serum Copeptin and PCT Expression Levels and Their Diagnostic Value in Patients with Hepatitis B Liver Fibrosis

GUO Qian, NONG Cun-li, WEI Qiu-fang

(Department of Infectious Diseases, the Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University/Liuzhou Workers Hospital, Guangxi Liuzhou 545005, China)

Abstract: Objective To determine the expression characteristics of serum Copeptin and procalcitonin (PCT) in patients with hepatitis B virus (HBV), and analyze their diagnostic value in liver fibrosis. **Methods** A total of 195 patients with chronic liver disease single-infected with HBV who were treated in the Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from February 2019 to December 2021 were included as the HBV group, and volunteers who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. Among them, there were 117 patients with chronic hepatitis B (CHB) in the HBV group (CHB group), and 78 patients with CHB-related liver cirrhosis (LC) (LC group). The clinical indicators of all the participating patients were analyzed, and the serum Copeptin and PCT expression levels of the patients in each group were detected by ELISA. The METAVIR scoring system assessed the degree of liver fibrosis in patients in the CHB group who underwent liver biopsy. The Child-Pugh classification assessed the degree of liver dysfunction in patients with LC. The relationship between Copeptin and PCT expression levels and liver fibrosis and liver function were compared, and ROC curve evaluation of diagnostic biomarkers of liver fibrosis. **Results** The levels of serum Copeptin (2.39 ± 0.73 ng/ml vs 1.19 ± 0.39 ng/ml) and PCT (2.11 ± 0.69 ng/ml vs 0.97 ± 0.31 ng/ml) in the HBV group were significantly higher than those in the control group ($t=11.912, 12.108$, all $P < 0.05$), and compared with the CHB group, the expression levels of serum Copeptin and

基金项目: 广西科技计划项目 (编号: 桂科 AB18050020): 肝细胞癌遗传靶标筛选与鉴定及风险评估模型的建立。

作者简介: 郭堃 (1970-), 女, 本科, 主任医师, 主要从事各类肝病、感染方面研究, E-mail: guoqian58200@163.com。

PCT in the LC group increased (3.18 ± 0.96 ng/ml vs 1.87 ± 0.58 ng/ml, 2.87 ± 0.92 ng/ml vs 1.61 ± 0.53 ng/ml, $t=11.871$, 12.111 , all $P<0.05$), and the difference were statistically significant. Serum Copeptin and PCT expression levels increased with the degree of liver fibrosis and Child-Pugh grade ($t=3.666$, 2.887 , 9.116 , 3.755 , all $P<0.05$). Serum Copeptin, PCT expression levels and other non-invasive methods [liver stiffness (LSM), AST to platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 (FIB-4) index] to differentiate CHB patients with F0~F1 and F2~F3 stages the areas under the ROC curve of liver fibrosis were 0.910 , 0.889 , 0.790 , 0.765 and 0.672 , respectively, and the combined area under the curve of the above five indicators was 0.962 . The area under the curve and total effective rate of Copeptin and PCT in differentiating the degree of liver fibrosis in CHB patients were higher than those of liver fibrosis indicators (type IV collagen, type III procollagen, hyaluronidase, laminin). **Conclusion** Serum Copeptin and PCT were highly expressed in patients with chronic hepatitis B liver fibrosis and can be used to diagnose the degree of liver fibrosis.

Keywords: chronic hepatitis B; liver fibrosis; copeptin; procalcitonin

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染在全球范围内估计患病率超过 2.4 亿, 是一项主要的公共医疗保健负担。慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是引发肝硬化 (liver cirrhosis, LC) 和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的重要原因之一^[1-2]。肝纤维化是肝细胞对病毒性损伤、病毒感染、自身免疫以及代谢和遗传疾病等引起的慢性损伤修复反应, 长期的肝纤维化进展可能导致 LC 和肝细胞癌^[3]。根据美国肝病研究学会和中华医学会肝病学分会 CHB 防治指南, 正确评估肝纤维化分期对于确定抗病毒治疗时机至关重要^[4]。因此, 正确检测肝纤维化程度意义重大。

肝活检是评估肝纤维化阶段的金标准, 但其由于侵入性、成本高或并发症严重等原因, 导致应用受阻。近年来, 出现了一些无创检测技术, 如瞬时弹性成像技术 (transient elastography, TE)、肝纤维化血清标志物检测 (FibroTest-ActiTest) 等, 但它们的准确度远不能令人满意^[5-6]。因此, 亟需探究新的生物标志物以提高肝纤维化检测准确性。研究显示, 血清和肽素 (Copeptin) 可作为预测住院 LC 患者生存率的指标^[7]。已有研究证实, 降钙素原 (procalcitonin, PCT) 水平在 LC 患者血清中会明显增加^[8]。这表明 Copeptin 和 PCT 可作为肝纤维化诊断有潜力的靶点。本研究旨在探讨慢性 HBV 感染患者不同阶段血清 Copeptin 和 PCT 的表达特征, 并结合肝活检病例资料分析 Copeptin 和 PCT 在肝纤维化中的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 募集 2019 年 2 月~2021 年 12 月在广西医科大学第四附属医院就诊的 195 例慢性肝病单感染 HBV 患者作为 HBV 组, 男性 133 例, 女性 62 例, 平均年龄 51.37 ± 9.48 岁; 其中 HBV 组中 CHB 患者 117 例 (CHB 组), CHB 相关 LC 患者 78 例 (LC 组)。纳入标准: ① 18 周岁以上; ② 符合《慢性乙型肝炎防治指南 (第二版)》的相关标准^[1]; ③ 乙肝表面抗原阳性 6 个月以上; ④ 未接受

过其他 HBV 治疗; ⑤ 有可用的后续数据。排除标准: ① 酒精性肝病、药物性肝损伤、自身免疫性肝炎或其他病毒感染 (甲型、丙型、戊型或 HIV 感染) 患者; ② 肝细胞癌并发症; ③ 其他恶性肿瘤的并发症; ④ 没有具体的检测结果。同时选择同期于本院进行健康体检的志愿者 57 例作为对照组, 男性 36 例, 女性 21 例, 平均年龄 53.29 ± 7.68 岁。HBV 组患者与对照组的年龄、性别等一般资料差异无统计学意义, 同质可比 ($P>0.05$)。CHB 组中男性 78 例, 女性 39 例; 平均年龄 52.15 ± 8.92 岁。LC 组中男性 55 例, 女性 23 例; 平均年龄 50.19 ± 9.86 岁, 两组患者的年龄、性别等一般资料差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究获取本院伦理委员会的批准, 参与者签署书面知情同意书。

1.2 仪器与试剂 ADVIA2120i 血液分析仪及配套试剂, ADVIA XPT 全自动生化分析仪及配套试剂 (德国 Siemens); ACL7000 全自动凝血分析仪及配套试剂 (美国贝克曼), FibroScan 肝纤维化检测仪 (法国 Echosens)。肝纤维化四项指标检测仪器及试剂 (赛默飞世尔公司)。Copeptin ELISA 试剂盒 (YS02756B) 和 PCT ELISA 试剂盒 (YS01623B) (上海雅吉生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及临床指标检测: 采集 HBV 组患者入组后 24 h 和对照组体检当日静脉血 5 ml, 分装为 3 管。其中一管 $2\ 500$ r/min 离心 10 min, 分离出上层血清, 用于检测 Copeptin 和 PCT 表达水平。另一管注入 EDTA 抗凝试管, 不离心, 血液分析仪测量血小板计数; 第 3 管离心后, 取血清, 用于检测肝功能指标和肝纤维化指标。全自动生化分析仪测量肝功能指标丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT), 天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST), 清蛋白 (albumin, ALB) 和总胆红素 (total bilirubin, TBIL); 全自动凝血分析仪测量凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)。两名经验丰富的研究人员通过 FibroScan 评

估肝脏硬度 (liver stiffness measurement, LSM)。采用微孔板单光子计数仪检测肝纤维化四项指标: IV型胶原 (type IV collagen, IV-C), III型前胶原 (procollagen type III, PC-III), 透明质酸酶 (hyaluronidase, HA) 和层黏连蛋白 (laminin, LN), 仪器及配套试剂均由赛默飞世尔公司提供。

1.3.2 血清 Copeptin, PCT 表达水平测定: 采用 ELISA 方法检测血清 Copeptin 和 PCT 表达水平, 具体操作参照试剂盒说明书进行。

1.3.3 组织学评估: 30 例 CHB 患者接受了超声引导下的肝活检。使用 METAVIR 评分系统由两位经验丰富的病理学家以盲法评估纤维化阶段 (F0= 无纤维化, F1= 门静脉纤维化无间隔, F2= 门脉纤维化伴罕见间隔, F3= 大量间隔无肝硬化, F4= 肝硬化)^[9]。30 例 CHB 患者 F0 期 1 例, F1 期 16 例, F2 期 5 例, F3 期 8 例, 并依此分为 F0~F1 组和 F2~F3 组。

1.3.4 临床评分评估: LC 组通过 Child-Pugh 分级评估肝功能障碍的严重程度^[10]。Child-Pugh 分级 A 级 61 例, B 级 11 例, C 级 6 例。AST 与血小板比率指数 (aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI) 和纤维化 -4 (fibrosis-4, FIB-4) 指数无创评估肝纤维化。APRI=AST (U/L)/正常范围上限 (ULN)/血小板 ($10^9/L$) $\times 100$ ^[9]。FIB-4=[年龄 (岁) \times AST (U/L)]/[血小板 ($10^9/L$) \times AST (U/L)^{1/2}]。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 18.0 软件进行分析

表 1 不同肝纤维化程度 CHB 患者临床指标及 Copeptin, PCT 表达水平检测 [$(\bar{x} \pm s)$, n (%)]

项目	F0~F1 组 ($n=17$)	F2~F3 组 ($n=13$)	χ^2/t 值	P 值
性别 (男/女)	9/8	7/6	0.002	0.961
年龄 (岁)	39.24 \pm 8.67	42.08 \pm 8.96	0.876	0.388
TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	12.15 \pm 5.10	12.99 \pm 6.02	0.414	0.682
ALT (U/ml)	31.26 \pm 14.23	49.68 \pm 21.37	2.833	0.008
AST (U/ml)	30.18 \pm 15.21	31.25 \pm 17.26	0.180	0.858
清蛋白 (ng/ml)	206.15 \pm 42.69	157.69 \pm 40.14	3.160	0.004
血小板 ($10^9/L$)	43.28 \pm 3.98	42.19 \pm 4.12	0.743	0.470
LSM (Kpa)	5.32 \pm 2.28	9.87 \pm 4.32	3.729	0.001
Copeptin (ng/ml)	1.41 \pm 0.61	2.55 \pm 1.08	3.666	0.001
PCT (ng/ml)	1.27 \pm 0.49	2.04 \pm 0.95	2.887	0.007
APRI 指数	0.37 \pm 0.14	0.55 \pm 0.19	2.991	0.006
FIB-4 指数	1.08 \pm 0.41	1.57 \pm 0.52	2.712	0.011
PC-III (g/L)	151.32 \pm 25.60	201.04 \pm 20.86	5.698	0.000
IV-C (ng/ml)	66.94 \pm 14.23	90.62 \pm 19.41	3.860	0.000
LN (ng/ml)	113.17 \pm 24.09	145.95 \pm 17.03	4.167	0.000
HA (ng/ml)	147.82 \pm 21.85	217.39 \pm 36.61	6.487	0.000

处理,符合正态分布 (Shapiro-Wilk 检验) 的计量数据使用平均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 数据比较采用独立样本 t 检验。计数资料使用例数和百分比表示, 卡方检验分析数据间差异。诊断能力通过受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线获得。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Copeptin, PCT 表达水平检测 HBV 组患者血清 Copeptin, PCT 表达水平 ($2.39 \pm 0.73\text{ng/ml}$, $2.11 \pm 0.69\text{ng/ml}$) 显著高于对照组 ($1.19 \pm 0.39\text{ng/ml}$, $0.97 \pm 0.31\text{ng/ml}$), 差异有统计学意义 ($t=11.912$, 12.108 , 均 $P<0.05$)。进一步对 CHB 组和 LC 组中二者表达进行分析显示, 与 CHB 组比较, LC 组患者血清 Copeptin ($3.18 \pm 0.96\text{ng/ml}$ vs $1.87 \pm 0.58\text{ng/ml}$), PCT ($2.87 \pm 0.92\text{ng/ml}$ vs $1.61 \pm 0.53\text{ng/ml}$) 表达水平均明显升高, 差异有统计学意义 ($t=11.871$, 12.111 , 均 $P<0.05$)。

2.2 不同肝纤维化程度 CHB 患者临床指标及血清 Copeptin, PCT 表达水平比较 见表 1。不同肝纤维化程度 CHB 患者性别、年龄, TBIL, AST, 血小板计数差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与 F0~F1 组比较, F2~F3 组 ALT, LSM, APRI 指数、FIB-4 指数、PC-III, IV-C, LN, HA 及 Copeptin 和 PCT 水平升高, 清蛋白水平降低, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

2.3 LC组不同 Child-Pugh 分级患者血清 Copeptin, PCT 表达水平 根据 Child-Pugh 分级将 LC 患者分为肝功能良好组 (Child-Pugh A) 和肝功能不全组 (Child-Pugh B+Child-Pugh C)。与肝功能良好组比较, 肝功能不全组血清 Copeptin (4.87 ± 1.15 ng/ml vs 2.71 ± 0.77 ng/ml), PCT (3.59 ± 1.09 ng/ml vs 2.68 ± 0.82 ng/ml) 表达水平增加, 差异具有统计学意义 ($t=9.116, 3.755$, 均 $P < 0.001$)。

2.4 Copeptin, PCT, LSM, APRI 指数和 FIB4 指

表 2 Copeptin, PCT, LSM, APRI 指数和 FIB-4 指数鉴别 CHB 患者肝纤维化程度的价值 (%)

项目	ROC 曲线下面积 (95%CI)	特异度	敏感度	临界值	阳性预测值	阴性预测值	总有效率
Copeptin	0.910 (0.810~1.000)	84.62	82.35	1.92	78.57	78.50	83.33
PCT	0.889 (0.773~1.000)	84.62	82.35	1.63	78.57	78.50	83.33
LSM	0.790 (0.602~0.977)	82.35	92.31	6.46	80.00	93.33	86.67
APRI 指数	0.765 (0.578~0.952)	69.23	82.35	0.45	75.00	77.78	76.67
FIB-4 指数	0.672 (0.477~0.867)	46.15	88.15	1.48	75.00	68.18	70.00
五项指标联合	0.962 (0.902~1.000)	88.24	92.31	-	85.71	93.75	90.00

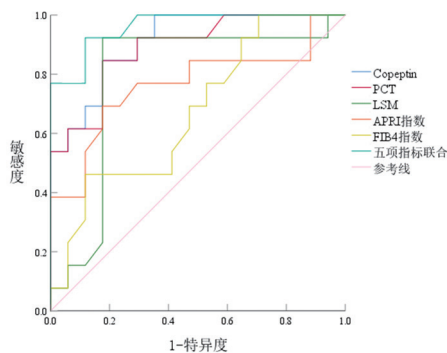


图 1 Copeptin, PCT, LSM, APRI 指数和 FIB-4 指数鉴别 CHB 患者肝纤维化程度的 ROC 曲线

2.5 Copeptin, PCT 及肝纤维化四项指标诊断肝纤维化程度的 ROC 曲线 见表 3, 图 2。在区分 CHB 患者发生 F0 ~ F1 期与 F2 ~ F3 期肝纤维化中,

表 3 Copeptin, PCT 及肝纤维化四项指标诊断肝纤维化程度的效能分析 (%)

项目	ROC 曲线下面积 (95%CI)	特异度	敏感度	临界值	阳性预测值	阴性预测值	总有效率
Copeptin	0.910 (0.810~1.000)	84.62	82.35	1.92	78.57	78.50	83.33
PCT	0.889 (0.773~1.000)	84.62	82.35	1.63	78.57	78.50	83.33
PC-III	0.828 (0.680~0.976)	70.58	92.31	162.55	70.59	92.31	80.00
IV-C	0.851 (0.715~0.987)	88.24	61.54	80.33	80.00	75.00	76.67
LN	0.855 (0.719~0.991)	64.71	92.31	116.59	66.67	91.67	76.67
NA	0.873 (0.742~1.000)	70.59	84.62	165.88	68.75	85.71	76.67

3 讨论

CHB 是一种预后差的高危病毒性传染病, 其病因与 HBV 感染有关, 也是肝细胞癌和 LC 的主要诱因^[1-2]。肝纤维化参与 CHB 的病理过程, 也是 CHB 向 LC 过渡的中间阶段, 甚至肝纤维化和 LC 会增

数作为肝纤维化诊断生物标志物的潜在价值 30 例接受超声引导下肝活检的 CHB 患者通过构建 ROC 曲线评估 Copeptin, PCT, LSM, APRI 指数和 FIB-4 指数在肝纤维化诊断中的价值, 见表 2, 图 1。结果显示在区分 CHB 患者发生 F0~F1 期与 F2~F3 期肝纤维化中, Copeptin 和 PCT 的诊断能力略优于 LSM, APRI 指数和 FIB-4 指数的诊断能力。Copeptin, PCT, LSM, APRI 指数和 FIB-4 指数联合诊断肝纤维化的效能优于单一指标。

Copeptin, PCT 的曲线下面积及总有效率高于 PC-III, IV-C, LN 及 NA。

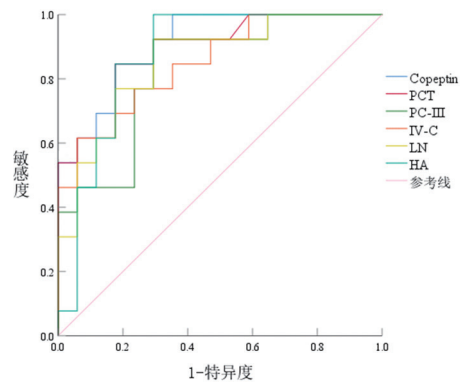


图 2 Copeptin, PCT 及肝纤维化四项指标诊断肝纤维化程度的 ROC 曲线

加原发性肝癌和死亡的风险^[11]。目前研究显示, 干扰素和核苷 (酸) 类似物等抗病毒药物已用于治疗 CHB, 虽然可强烈抑制 HBV 复制并减缓 LC 和肝细胞癌的进展。然而仍有 10%~20% 的患者肝纤维化无法缓解^[12]。据报道, 肝纤维化的病理过程是可

逆的,早期诊断、及时有效治疗,有利于改善患者预后、延缓或避免向LC的转变^[13]。肝活检是目前评估疾病活动严重程度和肝纤维化阶段的金标准,但因其具有侵入性、取样误差以及价格昂贵等特点,导致应用受限。另一方面,血清诊断标志物因其非侵入性、简单取样和低成本而越来越受欢迎^[14]。因此寻找有效的血清标志物对于诊断CHB患者的肝纤维化具有重要意义。

精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)是人体内一种有效的抗利尿激素,在维持体液平衡和血管张力方面具有临床相关性,但由于其体积小(9个氨基酸)、半衰期短和结合血小板的能力,成熟形式的AVP测量很困难^[15]。Copeptin是一种由39个氨基酸组成的糖肽,包含AVP前体的C末端部分,已被证明是AVP释放的稳定和敏感的替代标志物^[16]。且Copeptin是不同心血管损伤情况(包括心肌梗死、心力衰竭和中风等)的既定生物标志物^[17]。先前的报告表明,高血清Copeptin水平可预测住院LC患者的生存率,提示Copeptin可能是LC疾病进展和预后的有用生物标志物^[18]。PCT是一种没有激素活性的糖蛋白,是降钙素的前体,通常由巨噬细胞和神经内分泌细胞在肝脏中产生^[8]。血清PCT水平通常很低或无法检测到,其表达水平因细菌感染而升高,因病毒感染而相对较低,因此可用于区分细菌感染和病毒感染^[19]。早期研究显示,血清Copeptin和PCT水平是获得性肺炎患者死亡的独立危险因素^[20]。然而,关于Copeptin和PCT与肝病的相关性研究相对较少。现有报道显示,血清Copeptin水平可随着肝纤维化分期程度的增加而增加,在LC中具有一定的价值^[21]。SHIGEFUKU等^[22]研究表明,Copeptin可作为用于确定LC和腹腔积液患者对托伐普坦总体反应的新生物标志物。此外PCT在早期诊断肝衰竭患者并发感染中具有重要作用^[23]。本研究结果显示,血清Copeptin和PCT表达水平从CHB到LC水平升高。提示,Copeptin和PCT在评估慢性肝病的不同发展阶段可能具有一定临床价值,可作为疾病演变的检测指标。

本研究结果显示,CHB患者的肝纤维化程度与ALT,清蛋白、LSM,APRI指数、FIB-4指数、Copeptin和PCT水平有关,与以往研究具有一致性^[21],表明Copeptin和PCT可作为预测肝硬化程度的潜在指标。另外,Child-Pugh分级是经过验证和广泛使用的评分系统之一,适用于各种肝病,其中Child-Pugh A级的患者通常预后良好,可考虑进行择期手术。Child-Pugh B级患者的风险增加,通常必须在手术前进行医疗优化,而对于Child-Pugh C级的患者,择期手术是禁忌的^[24]。基于Child-

Pugh分级,本研究将LC患者分为肝功能良好组和肝功能不全组。结果显示,肝功能不良组血清Copeptin和PCT表达水平高于肝功能良好组,表明Copeptin和PCT可作为定量指标,与肝功能障碍程度有关。近年来,一些无创肝脏纤维化诊断方法(如TE,APRI指数、FIB-4指数)也被充分利用。其中TE虽具有操作简单、重复性好、准确度高等优点,但TE的测量容易受到肋间隙大小、肥胖、操作者经验的限制,且LSM值容易受到胆汁淤积和脂肪变性、肝炎等因素的影响^[25]。APRI指数和FIB-4指数基于临床和生化参数,价格相对较低,重复性好且患者容易受益,然而,这两个指标在诊断CHB相关纤维化方面的敏感度和准确性并不十分理想^[26]。本研究结果显示血清Copeptin和PCT表达水平随着肝纤维化程度的升高而升高,ROC曲线结果显示,二者的诊断性能要略高于LSM,APRI指数和FIB-4指数。此外,进一步将血清Copeptin和PCT与肝纤维化四项指标(PC-III, IV-C, NA, LN)比较,结果显示Copeptin和PCT区别肝纤维化程度的曲线下面积及总有效率高于PC-III, IV-C, LN及NA,表明Copeptin和PCT可作为肝纤维化进程的潜在生物标志物。为了提高对肝纤维化的诊断准确率,降低漏诊、误诊现象,将LSM,APRI指数,FIB-4指数,Copeptin和PCT联合用于诊断肝纤维化程度,结果显示五项指标联合检测的结果优于单一指标。

综上所述,本研究发现血清Copeptin和PCT在慢性HBV感染的不同阶段肝病中具有阶段性表达特征,血清Copeptin和PCT诊断肝纤维化程度效能略优于肝纤维化指标(PC-III, IV-C, NA, LN),无创纤维化诊断方法(LSM,APRI指数和FIB-4指数),Copeptin,PCT联合LSM,APRI指数和FIB-4指数诊断肝纤维化程度效能较高,能够为慢性乙肝肝纤维化程度临床诊断提供有效参考。本研究局限性在于进行肝活检的CHB患者数量较少;其次,这是单中心研究,后续可补充多中心研究评估;再者,Copeptin和PCT在肝癌发生中的作用及确切机制仍有待确定;最后,本研究并未探讨Copeptin和PCT在肝病中的预后价值。后续将针对以上不足进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 吴婕,张英杰,周华君,等.慢性HBV感染者血清持续低水平HBsAg表达免疫耐受机制的研究进展[J].现代检验医学杂志,2022,37(2):199-204.
WU Jie, ZHANG Yingjie, ZHOU Huajun, et al. Research progress on immune tolerance mechanism of persistent low-level serum HBsAg expression in patients with chronic HBV infection [J]. Journal of

- Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(2):199-204.
- [2] XIE Guofeng, XU Yuxia, XU Fei, et al. Plasma SGIP1 methylation in diagnosis and prognosis prediction in hepatocellular carcinoma[J]. Neoplasma, 2021, 68(1):62-70.
- [3] 孙龙, 苏健, 邓杨柳, 等. 乙型肝炎病毒剪接特异性蛋白在乙肝病毒感染相关肝细胞癌中的表达及意义[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(4): 773-775.
SUN Long, SU Jian, DENG Yangliu, et al. Expression of hepatitis B virus splicing-specific protein in HBV infection-related liver disease and its correlation with cytokines[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2021, 41(4): 773-775.
- [4] YAN Linlin, DENG Yongqiong, ZHOU Jiyuan, et al. Serum YKL-40 as a biomarker for liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with normal and mildly elevated ALT [J]. Infection, 2018, 46(3):385-393.
- [5] 叶乃源, 蒋佩岑, 陈曦, 等. 弹性成像技术联合血清学模型评估乙型肝炎患者肝纤维化分期 [J]. 中国医学影像技术, 2021 37(5):707-711.
YE Naiyuan, JIANG Peicen, CHEN Xi, et al. Elasticity imaging techniques combined with serological models for evaluating the stage of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients [J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2021, 37(5):707-711.
- [6] 王文玲, 张馨元, 叶松, 等. 丙氨酸氨基转移酶水平对 FibroTouch 检测慢性乙型肝炎患者肝脏硬度值的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(30):3842-3847.
WANG Wenling, ZHANG Xinyuan, YE Song, et al. Impact of alanine aminotransferase level on liver stiffness measured by Fibrotouch in patients with chronic hepatitis B [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(30):3842-3847.
- [7] SOLÀ E, KERBERT A J, VERSPAGET H W, et al. Plasma copeptin as biomarker of disease progression and prognosis in cirrhosis [J]. J Hepatol, 2016, 65(5):914-920.
- [8] SATO S, SATO S, TSUZURA H, et al. Elevated serum procalcitonin levels and their association with the prognosis of patients with liver cirrhosis[J]. European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2020, 32(9):1222-1228.
- [9] ITAKURA J, KUROSAKI M, SETOYAMA H, et al. Applicability of APRI and FIB-4 as a transition indicator of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis[J]. Journal of Gastroenterology, 2021, 56(5):470-478..
- [10] 姚升娟, 曲静琦, 曹宇, 等. MRI 联合血清 miR-204 水平对原发性肝癌经皮穿刺射频消融术后疗效及复发的预测价值 [J]. 放射学实践, 2022, 37(1):62-67.
YAO Shengjuan, QU Jingqi, CAO Yu, et al. The predictive value of MRI combined with serum miR-204 level for the efficacy and recurrence of primary liver cancer after percutaneous radiofrequency ablation[J]. Radiologic Practice, 2022, 37(1):62-67.
- [11] HUR M, PARK M, MOON H W, et al. Comparison of non-invasive clinical algorithms for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B to reduce the need for liver biopsy: application of enhanced liver fibrosis and mac-2 binding protein glycosylation isomer[J]. Ann Lab Med, 2022, 42(2):249-257.
- [12] SUN Yameng, WU Xiaoning, ZHOU Jialing, et al. Persistent low level of hepatitis B virus promotes fibrosis progression during therapy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(11):2582-2591.
- [13] YANG Hui, WANG Juan, LIU Zhenguo. Multi-faceted role of pyroptosis mediated by inflammasome in liver fibrosis[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(10):2757-2765.
- [14] ZHOU Xia, LIANG Ziyu, QIN Shanyu, et al. Serum-derived miR-574-5p-containing exosomes contribute to liver fibrosis by activating hepatic stellate cells[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(3):1945-1954.
- [15] CHRIST-CRAIN M, REFARDT J, WINZELER B. Approach to the patient: "utility of the copeptin assay" [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(6):1727-1738.
- [16] SZMYGIN H, SZYDEŁKO J, MATYJASZEK-MATUSZEK B. Copeptin as a novel biomarker of cardiometabolic syndrome[J]. Endokrynol Pol, 2021, 72(5):566-571.
- [17] HEINRICH N S, THEILADE S, WINTHER S A, et al. Copeptin and renal function decline, cardiovascular events and mortality in type 1 diabetes[J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 37(1):100-107.
- [18] KERBERT A J, WEIL D, VERSPAGET H W, et al. Copeptin is an independent prognostic factor for transplant-free survival in cirrhosis[J]. Liver Int, 2016, 36(4):530-537.
- [19] OH J H, KWON J H, KIM H H, et al. One-step-immunoassay of procalcitonin enables rapid and accurate diagnosis of bacterial infection[J]. RSC Adv, 2021, 11(35):21375-21383.
- [20] 曾宗鼎, 邢崇浩. 血清降钙素原及和肽素水平对危重患者医院获得性肺炎的预后评估价值 [J]. 中国急救医学, 2017, 37(4):340-345.
ZENG Zongding, XING Chonghao. Value of serum procalcitonin and copeptin in predicting prognosis of hospital - acquired pneumonia in critically ill patients [J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2017, 37(4):340-345.
- [21] 窦红佳, 韩钧凌, 黄轶华, 等. 血清 Copeptin 在慢性肝病显著纤维化和肝硬化中的诊断价值 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2020, 29(1):78-82.
DOU Hongjia, HAN Junling, HUANG Yihua, et al. Diagnostic value of serum Copeptin in significant fibrosis and cirrhosis of chronic liver disease [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2020, 29(1):78-82.
- [22] SHIGEFUKU R, IWASA M, EGUCHI A, et al. Serum Copeptin and Zinc- α 2-glycoprotein levels are novel biomarkers of tolvaptan treatment in decompensated cirrhotic patients with ascites [J]. Intern Med, 2021, 60(21):3359-3368.
- [23] 王传敏, 孟忠吉, 陈悦, 等. 血清降钙素原检测对肝衰竭合并感染的早期诊断价值 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(6):1137-1140.

作用。T淋巴细胞亚群主要由CD4⁺T和CD8⁺T两群淋巴细胞组成。CD4⁺T淋巴细胞具有辅助和诱导功能,CD8⁺T淋巴细胞具有抑制和细胞毒性功能,正常情况下这两种淋巴细胞亚群之间相互协调、相互平衡,使机体处于免疫稳定状态。本研究通过比较疟疾患者和健康对照组T淋巴细胞亚群,发现疟疾患者的全部T淋巴细胞亚群的绝对计数值均出现降低趋势,可能是机体免疫系统对疟原虫感染产生了强烈免疫应答,且在此过程中导致了免疫细胞的消耗;疟原虫抗原诱导了淋巴细胞功能丧失,导致宿主免疫能力低下,这可能是疟原虫逃避免疫杀伤的机制之一。

疟原虫抗原的种、株、期特异性导致抗原分子呈多态性,疟原虫与宿主免疫系统的相互作用机制复杂,不同虫种感染,免疫状态也不同,KASSA等^[11-12]研究显示恶性疟患者相对间日疟患者T淋巴细胞显著减少。但本研究恶性疟与卵形疟患者T淋巴细胞亚群未见差异,值得日后进一步探讨。

普通型与重症型疟疾患者淋巴细胞亚群结果提示,重症型疟疾患者组CD3⁺,CD4⁺T淋巴细胞绝对计数值低于普通型疟疾患者组,而各种淋巴细胞比值无差异,提示重症疟疾患者存在比普通疟疾患者更明显的免疫抑制现象,说明T淋巴细胞绝对计数可能对疟原虫感染患者严重程度具有一定的指示作用。

治疗后淋巴细胞和CD3⁺淋巴细胞绝对计数值较治疗前显著升高,说明患者治疗后免疫功能有所恢复,提示T淋巴细胞绝对计数可以辅助判断疟原虫感染患者治疗的有效性。

综上所述,本研究部分T淋巴细胞亚群绝对计数值在疟疾患者组和健康对照组、普通型和重症型、疟疾患者治疗前后都具有不同的变化趋势,提示T淋巴细胞亚群绝对计数在疟原虫感染筛查、患者严重程度及治疗预后判断方面具有一定临床意义,有进一步深入研究的价值。

参考文献:

- [1] MENKIN-SMITH L, WINDERS W T. Plasmodium Vivax Malaria [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. PMID: 30855917.
- [2] World Health Organization. World malaria report 2021[OL].<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021>.
- [3] KURUP S P, OBENG-ADJEI N, ANTHONY S M, et al. Regulatory T cells impede acute and long-term immunity to blood-stage malaria through CTLA-4[J]. *Nature Medicine*, 2017, 23(10): 1220-1225.
- [4] PEREZ-MAZLIAH D, LANGHORNE J. CD4 T-cell subsets in malaria: TH1/TH2 revisited[J]. *Frontiers in Immunology*, 2014, 5: 671.
- [5] 王文洋, 李毅, 刘平, 等. 2014 ~ 2017年山东省泰安地区输入性疟疾患者临床及实验室相关指标分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(5): 56-60. WANG Wenyang, LI Yi, LIU Ping, et al. Analysis of clinical and laboratory related indicators of imported malaria patients in Tai'an Area of Shandong from 2014 to 2017[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2018, 33(5): 56-60.
- [6] World Health Organization. Guidelines for the Treatment of Malaria [M]. 3th Ed. Geneva: WHO, 2015.
- [7] VARO R, CHACCOUR C, BASSAT Q. Update on malaria[J]. *Medicina Clínica*, 2020, 155(9): 395-402.
- [8] FEENEY M E. The immune response to malaria in utero[J]. *Immunological Reviews*, 2020, 293(1): 216-229.
- [9] KUMAR R, LOUGHLAND J R, NG S S, et al. The regulation of CD4⁺ T cells during malaria[J]. *Immunological Reviews*, 2020, 293(1): 70-87.
- [10] KURUP S P, BUTLER N S, HARTY J T. T cell-mediated immunity to malaria[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2019, 19(7): 457-471.
- [11] KASSA D, PETROS B, MESELE T, et al. Characterization of peripheral blood lymphocyte subsets in patients with acute Plasmodium falciparum and P. vivax malaria infections at Wonji Sugar Estate, Ethiopia[J]. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2006, 13(3): 376-379.
- [12] SRISURAPANON S, WIWATTANAKUL S, APIBAL S, et al. Lymphocyte subpopulations in malaria infected individuals living in an endemic area[J]. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 2003, 34(2): 310-315.

收稿日期: 2021-03-31

修回日期: 2023-01-12

(上接第117页)

WANG Chuanmin, MENG Zhongjie, CHEN Yue, et al. Value of serum PCT in early diagnosis of bacterial infection in patients with liver failure [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2017, 33(6):1137-1140.

- [24] XU Minghao, XU Bin, ZHOU Chenhao, et al. An mALBI-Child-Pugh-based nomogram for predicting post-hepatectomy liver failure grade B-C in patients with huge hepatocellular carcinoma: a multi-institutional study[J]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1):206.
- [25] 陶苗苗, 张炎, 侯庆兵. 瞬时弹性成像技术肝硬度值测定在胆汁淤积性肝纤维化病变进展中诊断价值研

究[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(6):565-566.

- TAO Miaomiao, ZHANG Yan, HOU Qingbing. Study on the diagnostic value of transient elastography in the determination of liver stiffness in the progression of cholestatic liver fibrosis[J]. *Clinical Journal of Medical Officers*, 2019, 47(6):565-566.
- [26] PAPADOPOULOS N, VASILEIADI S, PAPAVIDI M, et al. Liver fibrosis staging with combination of APRI and FIB-4 scoring systems in chronic hepatitis C as an alternative to transient elastography[J]. *Annals of Gastroenterology*, 2019, 32(5):498-503.

收稿日期: 2022-06-13

修回日期: 2022-10-27