



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.11.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.11.010

· 论著 ·

# 血清自分泌运动因子诊断非酒精性脂肪肝合并肝纤维化的价值研究

余卫中 张刚 甘洪颖

**【摘要】 目的** 探讨血清自分泌运动因子(ATX)诊断非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)合并肝纤维化的临床价值。**方法** 根据肝纤维化程度将47例NAFLD合并肝纤维化患者分为NAFLD轻度肝纤维化组(6例)和NAFLD重度肝纤维化组(21例),并纳入25例无肝纤维化NAFLD患者作为NAFLD组。采用酶联免疫吸附试验检测血清ATX水平,采用放射免疫法检测血清透明质酸(HA)水平,同时计算AST和血小板比率指数(APRI)和肝纤维化指数(FIB-4)。比较各组患者血清ATX、HA水平及APRI、FIB-4。采用Spearman法分析血清ATX与血清HA、APRI、FIB-4的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清ATX、HA及APRI、FIB-4单一及联合诊断NAFLD合并肝纤维化的临床价值。**结果** 3组患者的血清ATX、HA表达水平及APRI、FIB-4比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),NAFLD轻度肝纤维化组及NAFLD重度肝纤维化组血清ATX、HA表达水平及APRI、FIB-4均明显高于NAFLD组,且NAFLD重度肝纤维化组上述指标明显高于NAFLD轻度肝纤维化组( $P < 0.05$ )。NAFLD患者的血清ATX与血清HA、APRI、FIB-4均呈正相关( $P < 0.05$ );血清ATX联合血清HA、APRI、FIB-4诊断NAFLD合并肝纤维化的ROC曲线下面积(0.872)、敏感度(85.1%)及特异度(76.0%)优于单一指标检测。**结论** 血清ATX可作为诊断NAFLD合并肝纤维化的指标之一,联合其他指标可明显提高其诊断敏感度及特异度。

**【关键词】** 自分泌运动因子; 非酒精性脂肪性肝病; 肝纤维化

## Value of serum autotaxin in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver with liver fibrosis

Yu Weizhong\*, Zhang Gang, Gan Hongying. \* Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuhan 430015, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical value of serum autotaxin(ATX) in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver(NAFLD) with liver fibrosis. **Methods** Forty-seven NAFLD patients with liver fibrosis were divided into the NAFLD group with mild liver fibrosis(26 cases) and the NAFLD group with severe liver fibrosis(21 cases) according to the severity of liver fibrosis, and 25 NAFLD patients without liver fibrosis were included as the NAFLD group. The serum ATX levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the serum hyaluronic acid(HA) levels were detected by radioimmunoassay. Meanwhile, the AST-to-platelet ratio index(APRI) and fibrosis-4(FIB-4) were calculated. The levels of serum ATX and HA, APRI and FIB-4 in each group were compared. The correlation between serum ATX and serum HA, APRI and FIB-4 was analyzed by Spearman method. The clinical value of serum ATX, HA and APRI, FIB-4 isolated and combined diagnosis of NAFLD with liver fibrosis was analyzed by the receiver operator characteristic(ROC) curve. **Results** There were significant differences of the serum ATX, HA and APRI, FIB-4 among three groups( $P < 0.05$ ). The serum ATX, HA and APRI, FIB-4 in the NAFLD mild liver fibrosis group and the NAFLD severe liver fibrosis group were significantly higher than those in the NAFLD group, while above indexes in the NAFLD severe liver fibrosis group were significantly higher than those in the NAFLD mild liver fibrosis group( $P < 0.05$ ). There was a positive correlation between the serum ATX and HA, APRI, FIB-4 of NAFLD patients( $P < 0.05$ ). Area under ROC curve(0.872), sensitivity(85.1%) and specificity(76.0%) of the serum ATX combined with serum HA, APRI, FIB-4 in the diagnosis of NAFLD with hepatic fibrosis were better than those of single index. **Conclusion** Serum ATX can be used as a index for the diagnosis of NAFLD with liver fibrosis, and the combination of serum ATX and other indexes can significantly improve the sensitivity and specificity of diagnosis.

**【Key words】** Autotaxin; Nonalcoholic fatty liver disease; Liver fibrosis

基金项目:湖北省卫生健康委员会指导性项目(WJ2019F021)

作者单位:430015 武汉,江汉大学附属医院消化内科(余卫中、张刚);武汉市中心医院消化内科(甘洪颖)

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是指除外酒精和其他明确损伤肝脏因素所致的以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征,也是与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的获得性代谢应激性肝损伤<sup>[1-2]</sup>。在肝脏疾病中,全球的 NAFLD 发病率仅低于病毒性肝炎<sup>[3]</sup>,病情持续发展可导致肝脏出现纤维化病理改变,而肝纤维化是患者最终发展成为肝硬化及肝细胞癌的基础性病变<sup>[4]</sup>。因此,早期准确诊断 NAFLD 合并肝纤维化有助于采取积极有效的防治措施,降低肝硬化及肝细胞癌发生率<sup>[5-6]</sup>。目前肝穿组织病理学检测、AST 和血小板比率指数 (APRI)、肝纤维化指数 (FIB-4) 及血清透明质酸 (HA) 检测均为诊断 NAFLD 合并肝纤维化的方法,但其应用存在局限性,难以广泛开展<sup>[7]</sup>。近年研究发现,血清自分泌运动因子 (ATX) 可作为评估乙型病毒性肝炎合并肝纤维化的新型实验室标记物<sup>[8-9]</sup>,但其与诊断 NAFLD 合并肝纤维化的报道较少。本研究探讨了血清 ATX 诊断 NAFLD 合并肝纤维化的临床价值,现报告如下。

### 对象与方法

1. 对象:选取 2016 年 1 月~2019 年 8 月江汉大学附属医院消化内科收治的 NAFLD 患者 72 例,所有患者均行肝组织病理学检查,其中 47 例患者结合实验室指标及肝脏影像学等检查确诊为 NAFLD 合并肝纤维化<sup>[10]</sup>。根据慢性肝炎分级标准将肝纤维化程度分为 S1~S4 期,按照上述分期将患者分为 NAFLD 轻度肝纤维化组 (S1~S2 期) 26 例,男 16 例,女 10 例,年龄 44~58 岁,平均年龄 (50.7±6.5) 岁; NAFLD 重度肝纤维化组 (S3~S4 期) 21 例,男 13 例,女 8 例,年龄 44~59 岁,平均年龄 (51.6±7.1) 岁。25 例无肝纤维化表现的 NAFLD 患者作为 NAFLD 组,男 16 例,女 9 例,年龄 43~59 岁,平均年龄 (51.2±7.5) 岁。3 组患者性别、年龄比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。排除标准: (1) 合并原发性胆汁性胆管炎、病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、酒精性肝炎; (2) 合并肝脏或其他脏器组织良、恶性肿瘤; (3) 妊娠期或哺乳期妇女。本研究经江汉大学附属医院伦理委员会审批,患者均知情同意。

2. 方法:采集所有患者清晨空腹状态时肘部静脉血 5 ml,以 3 000 r/min 离心 10 min,吸取上层血清置于 -80 ℃ 冰箱内待检。采用酶联免疫吸附试验检测各组患者血清 ATX 表达水平 (试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司),采用放射免疫法检测各组患者血清 HA 表达水平 (试剂盒购自焦作市解放免疫诊断试剂研究所),同时采用血生化仪检测 AST、ALT、PLT 等常规指标 (试剂盒购自北京中山生物技术公司)。APRI

$=[(AST/ULN) \times 100/PLT(\times 10^9/L)](ULN: 正常参考值上限)$ ,  $FIB-4 = 年龄 \times AST/PLT(\times 10^9/L) \times ALT \times 1/2$ 。所有指标由专人根据试剂盒说明书进行检测。

3. 统计学处理:应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析。相关性分析采用 *Spearman* 法。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清学指数单一及联合诊断的临床价值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1.3 组患者的血清 ATX、HA 表达水平及 APRI、FIB-4 比较:3 组患者的血清 ATX、HA 表达水平及 APRI、FIB-4 比较差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ), NAFLD 轻度肝纤维化组及 NAFLD 重度肝纤维化组血清 ATX、HA 表达水平及 APRI、FIB-4 均明显高于 NAFLD 组 ( $P<0.05$ ),而 NAFLD 重度肝纤维化组上述指标明显高于 NAFLD 轻度肝纤维化组 ( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 各组患者的血清 ATX、HA 表达水平及 APRI、FIB-4 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	ATX (mg/L)	HA (μg/L)	APRI	FIB-4
NAFLD 组	25	1.17±0.17	160.35±21.71	0.67±0.12	0.95±0.20
NAFLD 轻度肝纤维化组	26	1.49±0.23 <sup>a</sup>	207.64±32.09 <sup>a</sup>	0.92±0.16 <sup>a</sup>	1.37±0.27 <sup>a</sup>
NAFLD 重度肝纤维化组	21	2.15±0.42 <sup>ab</sup>	311.92±51.35 <sup>ab</sup>	1.87±0.26 <sup>ab</sup>	2.79±0.35 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		12.271	13.506	22.094	18.327
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 NAFLD 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 NAFLD 轻度肝纤维化组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

2. 血清 ATX 与血清 HA、APRI、FIB-4 的相关性分析:*Spearman* 相关分析结果显示,NAFLD 患者的血清 ATX 与血清 HA、APRI、FIB-4 均呈正相关 ( $r$  分别为 0.632、0.702、0.741,  $P$  均  $<0.05$ )。

3. 血清 ATX、HA 及 APRI、FIB-4 单一和联合诊断 NAFLD 合并肝纤维化的 ROC 曲线分析:血清 ATX 的诊断截断值为 1.31 mg/L,血清 ATX 联合血清 HA、APRI、FIB-4 诊断 NAFLD 合并肝纤维化的 ROC 曲线下面积 (AUC)、敏感度及特异度优于单一指标检测。见表 2。

表 2 血清 ATX、HA 及 APRI、FIB-4 单一及联合诊断 NAFLD 合并肝纤维化的 ROC 曲线分析

指标	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	AUC
血清 HA	178.31 μg/L	66.0	60.0	0.26	0.597
APRI	0.78	74.5	68.0	0.43	0.672
FIB-4	1.12	76.6	72.0	0.49	0.705
血清 ATX	1.31 mg/L	85.1	76.0	0.61	0.793
联合检测	-	91.5	84.0	0.76	0.872

## 讨 论

肝脏组织病理学是目前临床诊断肝纤维化的金标准<sup>[11]</sup>,但该方法属于有创检查,存在术后并发症及抽样误差的风险性,多数患者难以接受,且操作较为复杂,无法成为常用的筛查手段<sup>[12]</sup>。APRI 及 FIB-4 是常用于诊断肝纤维化的无创性检测指标<sup>[13-14]</sup>,两者均通过计算常规血常规及肝功能相关指标而获得,在肝纤维化明显的情况下具有较好的诊断价值,但因为涉及到的指标易受到某些因素的影响,使得 APRI 及 FIB-4 的诊断敏感度及特异度较低。血清 HA 则是诊断肝纤维化的重要指标之一,其表达水平与肝脏细胞外基质含量有密切关系,也是反映肝脏纤维化严重程度的有效指标<sup>[15]</sup>,由于其易受到肝脏炎症感染及细胞坏死等情况的影响,因此在临床应用中缺乏足够的诊断特异性。

ATX 是一种分泌型溶血磷脂酶 D,其在肿瘤的发生发展及血管组织发育过程中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。近年来较多研究证实,ATX 在肝功能损伤、肝硬化、肝癌等肝脏疾病中也发挥重要的生物学功能作用<sup>[17-18]</sup>。肝硬化患者血清 ATX 的活性明显升高,其通过增加磷脂酶 D 的活性作用促进血清溶血磷脂酸表达水平明显升高,而后者可有效激活肝星形细胞的增生,最终促进肝纤维化的发生与发展<sup>[19]</sup>。国外研究认为,血清 ATX 表达水平与肝纤维化的严重程度之间存在密切联系,在肝纤维化临床诊断及病理分期方面均有重要的临床价值<sup>[20-21]</sup>。还有研究认为,随着肝纤维化病理改变的持续进展,患者血清溶血磷脂酸及其生成酶 ATX 表达水平也逐渐升高,同时血清 ATX 及溶血磷脂酸受体可作为肝癌的治疗新靶点<sup>[22]</sup>。本研究结果显示,NAFLD 合并肝纤维化患者的血清 ATX 表达水平明显高于不伴有肝纤维化的 NAFLD 患者,且随着肝纤维化程度加重,ATX 水平逐渐升高,与上述文献报道相符。相关性分析结果显示,血清 ATX 与血清 HA、APRI、FIB-4 均呈正相关,提示血清 ATX 可作为诊断 NAFLD 合并肝纤维化的实验室指标。本研究采用 ROC 曲线继续分析血清 ATX、HA 及 APRI、FIB-4 单一及联合诊断 NAFLD 合并肝纤维化的临床价值,结果显示,血清 ATX 联合血清 HA、APRI、FIB-4 诊断 NAFLD 合并肝纤维化的 AUC、敏感度及特异度优于单一指标检测,提示血清 ATX 联合其他指标时可明显提高 NAFLD 合并肝纤维化的诊断敏感度及特异度。

综上所述,血清 ATX 可作为诊断 NAFLD 合并肝纤维化的实验室指标,联合其他指标可明显提高诊断敏感度及特异度。但本研究尚存在一些不足,如样本量

相对较少,需继续扩大病例数;此外,本研究未涉及 NAFLD 合并肝纤维化严重程度的评估,尚需进一步研究深入探讨。

## 参 考 文 献

- [1] Liu A, Galoosian A, Kaswala D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, liver transplantation trends and outcomes, and risk of recurrent disease in the graft [J]. J Clin Transl Hepatol, 2018, 6 (4): 420-424.
- [2] 周小莉, 王艳, 雷红. 中老年男性非酒精性脂肪肝患者不同部位骨密度的变化及相关性研究 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36 (7): 468-471.
- [3] Wang XJ, Malhi H. Nonalcoholic fatty liver disease [J]. Ann Intern Med, 2018, 169 (9): ITC65-ITC80.
- [4] Sporea I, Popescu A, Dumitrascu D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Status Quo [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2018, 27 (4): 439-448.
- [5] 柯文炳, 李亚, 刘文涛. 复方丹参滴丸辅助治疗非酒精性脂肪肝合并肝纤维化的临床研究 [J]. 临床内科杂志, 2017, 34 (8): 566-567.
- [6] Koch LK, Yeh MM. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Diagnosis, pitfalls, and staging [J]. Ann Diagn Pathol, 2018, 37: 83-90.
- [7] 董萍萍, 赵广西, 刘龙资, 等. 非酒精性脂肪性肝病无创性诊断的研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2015, 35 (6): 390-393, 433.
- [8] Joshita S, Ichikawa Y, Umemura T, et al. Serum autotaxin is a useful liver fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. Hepatol Res, 2018, 48 (4): 275-285.
- [9] 杨章元, 周正菊, 包佳佳. 血清自分泌运动因子在乙型肝炎肝硬化诊断和预测严重程度中的价值 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2019, 16 (5): 80-83.
- [10] 范建高. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 (2010 年修订版) [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2012, 4 (7): 4-10.
- [11] Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Guirguis J, et al. Accuracy of noninvasive fibrosis scores in predicting the presence of fibrosis in patients after liver transplantation [J]. Exp Clin Transplant, 2018, 16 (5): 562-567.
- [12] 万艳, 常剑波, 白艳霞, 等. 血清学指标在非酒精性脂肪性肝病诊断中的意义 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33 (5): 963-968.
- [13] Xu HW, Hsu YC, Chang CH, et al. High FIB-4 index as an independent risk factor of prevalent chronic kidney disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatol Int, 2016, 10 (2): 340-346.
- [14] 葛政明, 邓泽润, 姚磊, 等. APRI 评分和 FIB4 指数在慢性肝衰竭患者预后评估中的应用 [J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10 (5): 341-346.
- [15] Tanwar S, Trembling PM, Hogan BJ, et al. Biomarkers of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C: A comparison of 10 biomarkers using 2 different assays for hyaluronic acid [J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51 (3): 268-277.
- [16] 邵营波, 刘慧. ATX-LP 生物学功能及其在乳腺癌中的研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22 (3): 235-238, 242.
- [17] Yamazaki T, Joshita S, Umemura T, et al. Changes in serum levels of autotaxin with direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C [J]. PLoS One, 2018, 13 (4): e0195632.
- [18] Fujimori N, Umemura T, Kimura T, et al. Serum autotaxin levels are correlated with hepatic fibrosis and ballooning in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24 (11): 1239-1249.
- [19] Baader M, Bretschneider T, Broermann A, et al. Characterization of the properties of a selective, orally bioavailable autotaxin inhibitor in preclinical models of advanced stages of liver fibrosis [J]. Br J Pharmacol, 2018, 175 (4): 693-707.
- [20] Joshita S, Umemura T, Usami Y, et al. Serum autotaxin is a useful disease progression marker in patients with primary biliary cholangitis [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 8159.
- [21] Yatomi Y. The laboratory medicine of lipid mediators [J]. Rinsho Byori, 2015, 63 (10): 1183-1186.
- [22] Enooku K, Uranbileg B, Ikeda H, et al. Higher LPA2 and LPA6 mRNA levels in hepatocellular carcinoma are associated with poorer differentiation, microvascular invasion and earlier recurrence with higher serum autotaxin levels [J]. PLoS One, 2016, 11 (9): e0161825.

(收稿日期: 2020-04-09)

(本文编辑: 张一冰)