

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.12.018  
文章编号: 1005-8982 (2020) 12-0100-04

## 肝硬化患者血清脂联素、脂多糖、基质金属蛋白酶-2水平及其诊断价值

郭瑞雪, 魏新亮, 史晓盟, 魏思忱

(沧州市中心医院 消化内二科, 河北 沧州 061000)

**摘要: 目的** 探讨肝硬化患者血清脂联素 (APN)、脂多糖 (LPS)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 水平及其诊断价值。**方法** 选取2017年6月—2019年6月沧州市中心医院消化内科诊断为肝硬化的患者90例作为观察组。选取同期该院健康体检者30例作为对照组。分别检测两组血清APN、LPS及MMP-2水平, 并利用受试者工作特征 (ROC) 曲线探讨三者对肝硬化的诊断价值。**结果** 观察组血清APN、LPS及MMP-2较对照组高 ( $P < 0.05$ )。Child-Pugh分级B、C级患者血清LPS、MMP-2较A级高, C级较B级高 ( $P < 0.05$ )。血清APN、LPS及MMP-2敏感性分别为75.0% (95% CI: 0.687, 0.816)、79.2% (95% CI: 0.728, 0.875) 和66.7% (95% CI: 0.594, 0.734); 特异性分别为47.8% (95% CI: 0.416, 0.533)、45.7% (95% CI: 0.409, 0.517) 和69.6% (95% CI: 0.651, 0.750); 3项指标联合诊断肝硬化的敏感性为66.7% (95% CI: 0.603, 0.742), 特异性为97.8% (95% CI: 0.951, 0.985)。**结论** 肝硬化患者血清APN、LPS及MMP-2水平显著升高, 且血清APN、LPS及MMP-2对肝硬化诊断、治疗及预后有一定价值, 三者联合诊断肝硬化具有更高的临床价值。

**关键词:** 肝硬化; 脂联素; 脂多糖类; 基质金属蛋白酶2

**中图分类号:** R657.31

**文献标识码:** A

## Levels of serum adiponectin, lipopolysaccharide and matrix metalloproteinase-2 in patients with liver cirrhosis and diagnostic value

Rui-xue Guo, Xin-liang Wei, Xiao-meng Shi, Si-chen Wei

(Department of Gastroenterology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the serum adiponectin (APN), lipopolysaccharide (LPS), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) levels in patients with liver cirrhosis and their diagnostic value. **Methods** From June 2017 to June 2019, 90 patients with liver cirrhosis diagnosed in the Department of Gastroenterology of Cangzhou central hospital were selected. According to the Child-Pugh classification, the patients were divided into three groups: group A ( $n = 31$ ), group B ( $n = 32$ ) and group C ( $n = 27$ ). At the same time, 30 healthy people were selected as the control group. The levels of serum APN, LPS and MMP-2 in the two groups were measured, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was used to explore the diagnostic value of the serum APN, LPS and MMP-2 for liver cirrhosis. **Results** The levels of serum APN, LPS and MMP-2 in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of serum LPS and MMP-2 in patients with Child-Pugh B and Child-Pugh C were higher than Child-Pugh A,

收稿日期: 2020-01-21

[通信作者] 魏思忱, E-mail: ssw1968@126.com; Tel: 18531707600

and the differences were all statistically significant ( $P < 0.05$ ). The sensitivity of serum APN, LPS and MMP-2 was 75.0% (95% CI: 0.687, 0.816), 79.2% (95% CI: 0.728, 0.875) and 66.7% (95% CI: 0.594, 0.734); the specificity was 47.8% (95% CI: 0.416, 0.533), 45.7% (95% CI: 0.409, 0.517) and 69.6% (95% CI: 0.651, 0.750), respectively. The sensitivity of combined diagnosis of liver cirrhosis was 66.7% (95% CI: 0.603, 0.742), and the specificity was 97.8% (95% CI: 0.951, 0.985). **Conclusions** The serum levels of APN, LPS and MMP-2 in patients with liver cirrhosis are significantly increased, and the serum APN, LPS, and MMP-2 are valuable in the diagnosis, treatment and prognosis of liver cirrhosis. The combined detection has higher clinical value in the diagnosis of liver cirrhosis.

**Keywords:** liver cirrhosis; adiponectin; lipopolysaccharide; matrix metalloproteinase-2

肝硬化是由一种或多种病因长期反复作用导致的肝病终末期<sup>[1]</sup>。其主要临床表现为腹胀、消瘦、下肢水肿、贫血等,随着病情进展,可出现腹水、肝性脑病、消化道出血等严重并发症导致多脏器功能衰竭,甚至死亡<sup>[2-3]</sup>。我国肝硬化发病原因主要是病毒性肝炎,其中以乙型肝炎和丙型肝炎最为常见。我国每年肝硬化发病率约 1.7‰,大多为 20 ~ 50 岁男性,50 ~ 60 岁男性患者的病死率约 1.12‰。全球每年因肝硬化死亡的人数高达 120 万,严重危害患者的生命健康<sup>[4]</sup>。因此,肝硬化患者进行早期诊断及治疗对延缓患者病情发展、提高患者生活质量具有重要意义。脂联素 (Adiponectin, APN) 是由脂肪细胞分泌的细胞因子,具有调节糖脂代谢、增加胰岛素敏感性、抗炎、抗氧化等作用<sup>[5]</sup>。脂多糖 (Lipopolysaccharides, LPS) 是革兰阴性菌胞壁内毒素的主要成分,可促进肝纤维化的发生并导致肝损伤<sup>[6]</sup>。基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 是降解胶原类的特异性蛋白因子,可对肝纤维化程度造成直接影响,是参与降解细胞外基质成分的重要因子<sup>[7]</sup>。然而,APN、LPS 及 MMP-2 能否用于诊断肝硬化的研究较少见。本研究旨在探讨肝硬化患者血清 APN、LPS 及 MMP-2 水平及三者联合检测对肝硬化的诊断价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月—2019 年 6 月沧州市中心医院消化内科诊断为肝硬化的患者 90 例作为观察组。其中,男性 53 例,女性 37 例;平均年龄 ( $51.79 \pm 6.46$ ) 岁;乙型肝炎肝硬化 39 例,丙型肝炎肝硬化 20 例,酒精性肝硬化 15 例,胆源性肝硬化 12 例,其他肝硬化 4 例;Child-Pugh 分级分为 A 级 31 例, B 级 32 例, C 级 27 例。患者均符合肝硬化诊断标准<sup>[8]</sup>。排除标准:①严重凝血功能障碍者;②恶性肿瘤者。选取同期本院健康体检者 30 例作为对照组。其中,男性 20 例,女性

10 例;平均年龄 ( $52.42 \pm 7.65$ ) 岁。两组年龄及性别比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究通过医院伦理委员会批准,研究对象或家属均签署知情同意书。

### 1.2 方法

清晨抽取研究对象空腹静脉血 5 ml, 3 500 r/min 离心 10 min,取上清液于  $-70^{\circ}\text{C}$  保存待测。经 DL-ET 32 微生物动态检测系统采用定量动态浊度法检测血清 LPS 水平。测定时,解冻样品 30 min,置于  $75^{\circ}\text{C}$  水浴 10 min,预热内毒素定量测定仪,于样品中加入鲎试剂后进行测定。采用酶联免疫吸附法检测血清 APN 和 MMP-2 水平。试剂盒购于美国 R&D 公司,测定时,在室温中解冻样品 20 min,ELISA 试剂盒在室温中放置 30 min。严格按照试剂说明书进行操作。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,比较用  $t$  检验或方差分析,进一步两两比较用 SNK- $q$  法,绘制 ROC 曲线, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者血清 APN、LPS 及 MMP-2 比较

两组患者血清 APN、LPS 及 MMP-2 比较,经  $t$  检验,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),观察组较对照组高。见表 1。

表 1 两组血清 APN、LPS 及 MMP-2 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	APN/ ( $\mu\text{g/L}$ )	LPS/ ( $\text{pg/ml}$ )	MMP-2/ ( $\text{ng/ml}$ )
对照组	30	$694.73 \pm 107.38$	$34.23 \pm 16.16$	$0.96 \pm 0.08$
观察组	90	$975.71 \pm 169.33$	$104.89 \pm 76.35$	$1.72 \pm 0.51$
<i>t</i> 值		4.525	3.897	4.234
<i>P</i> 值		0.036	0.047	0.043

## 2.2 不同 Child-Pugh 分级患者血清 APN、LPS 及 MMP-2 水平比较

不同 Child-Pugh 分级患者血清 APN 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。不同 Child-Pugh 分级患者血清 LPS、MMP-2 水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), B、C 级较 A 级高, C 级较 B 级高。见表 2。

## 2.3 血清 APN、LPS 及 MMP-2 对肝硬化的诊断价值

绘制血清 APN、LPS、MMP-2 单独或三者联合诊断肝硬化的 ROC 曲线, 结果显示: 血清 APN 诊断肝硬化的最佳截断值为 0.228 时, 敏感性和特异性分别为 75.0% (95%CI: 0.687, 0.816) 和 47.8% (95%CI: 0.416, 0.533); 血清 LPS 诊断肝硬化的最佳截断值为 0.249 时, 敏感性和特异性分别为 79.2% (95%CI: 0.728, 0.875) 和 45.7% (95%CI: 0.409, 0.517); 血清 MMP-2 诊断肝硬化的最佳截断值为 0.363 时, 敏感

表 2 不同 Child-Pugh 分级患者血清 APN、LPS 及 MMP-2 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Child-Pugh 分级	n	APN/ ( $\mu\text{g/L}$ )	LPS/ ( $\text{pg/ml}$ )	MMP-2/ ( $\text{ng/ml}$ )
A 级	31	913.97 $\pm$ 143.21	87.89 $\pm$ 57.32	1.49 $\pm$ 0.61
B 级	32	942.20 $\pm$ 153.59	105.89 $\pm$ 62.15 <sup>①</sup>	1.75 $\pm$ 0.10 <sup>①</sup>
C 级	27	895.18 $\pm$ 150.32	119.89 $\pm$ 75.22 <sup>①②</sup>	1.91 $\pm$ 0.13 <sup>①②</sup>
F 值		0.530	4.253	3.369
P 值		0.578	0.042	0.035

注: ①与 A 级比较,  $P < 0.05$ ; ②与 B 级比较,  $P < 0.05$ 。

性和特异性分别为 66.7% (95%CI: 0.594, 0.734) 和 69.6% (95%CI: 0.651, 0.750); 3 项指标联合诊断肝硬化的最佳截断值为 0.645 时, 敏感性和特异性分别为 66.7% (95%CI: 0.603, 0.742) 和 97.8% (95%CI: 0.951, 0.985)。见表 3 和图 1。

表 3 血清 APN、LPS 及 MMP-2 诊断肝硬化的 ROC 曲线参数

指标	AUC	95% CI		最佳截断值	敏感性	95% CI		特异性	95% CI	
		下限	上限			下限	上限		下限	上限
APN	0.617	0.476	0.758	0.228	0.750	0.687	0.816	0.478	0.416	0.533
LPS	0.609	0.470	0.748	0.249	0.792	0.728	0.875	0.457	0.409	0.517
MMP-2	0.708	0.580	0.836	0.363	0.667	0.594	0.734	0.696	0.651	0.750
三者联合	0.872	0.784	0.961	0.645	0.667	0.603	0.742	0.978	0.951	0.985

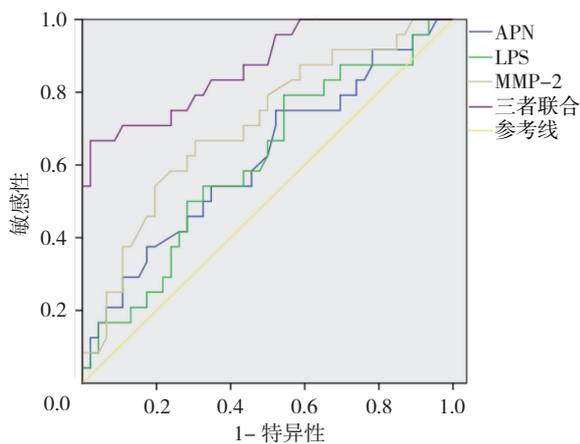


图 1 血清 APN、LPS 及 MMP-2 单独或联合诊断肝硬化的 ROC 曲线

## 3 讨论

肝硬化是各种肝病的终末期临床表现, 大多由慢性肝炎引起<sup>[9]</sup>。由于感染、消化道出血、肝功能异常

等原因, 疾病反复发作, 病情逐渐恶化或加重, 从而出现肝衰竭、门静脉高压等严重并发症, 可进展为原发性肝癌, 对患者生命造成威胁<sup>[10-13]</sup>。因此, 积极寻找准确有效的临床标志物, 早期对肝硬化进行诊断、治疗及评估预后具有重要的意义。

APN 是由成熟脂肪细胞分泌的一种特有的细胞因子, 可改善胰岛素抵抗, 并发挥抗炎、抗动脉粥样硬化等作用, 在调节糖脂代谢中扮演关键角色<sup>[14-16]</sup>。本研究中, 肝硬化患者血清 APN 水平高于健康人群, 但未随着 Child-Pugh 分级加重而升高。其原因可能为肝硬化患者肝脏对 APN 的代谢清除减少, 且受损肝细胞 APN 基因及蛋白表达升高, 从而升高血清 APN 水平<sup>[17]</sup>。因此, 血清 APN 表达升高与肝硬化的发生密切关系。此外, 由革兰阴性菌产生的 LPS 是具有生物活性的热稳定物质<sup>[18]</sup>。健康人群血清中的 LPS 主要来自于肠道, 经肝脏代谢, 而肝硬化患者的肠道菌群紊乱, 肠道细菌过度生长, 可导致肠道陷入淤血状

态, 从而造成 LPS 增加<sup>[19]</sup>。肠道菌群的变化及其产生的 LPS 在肝硬化的发生、发展中具有重要作用。同时, MMP-2 是 MMPs 酶系家族中参与降解细胞外基质成分的重要成员, 活化后能降解变性胶原和纤维连接蛋白, 而肝硬化是细胞外基质成分过多而肝纤维化持续增生引起的。因此, 血清 MMP-2 水平随着患者病情严重程度增加而升高<sup>[20-21]</sup>。本研究结果显示, 肝硬化患者血清 LPS、MMP-2 水平明显增高, 且随 Child-Pugh 分级加重而升高。结果表明, 血清 LPS、MMP-2 水平与肝细胞损害程度关系密切, 可作为肝硬化患者病情严重程度的诊断指标。临床上应尽早对肝硬化患者进行诊断治疗, 防止病情进一步加重, 有效控制并发症的发生。

ROC 曲线结果显示, 血清 APN、LPS、MMP-2 诊断肝硬化的 AUC 分别为 0.617、0.609 和 0.708, 三者联合诊断肝硬化的 AUC 为 0.872。结果表明, 血清 APN、LPS 及 MMP-2 对肝硬化诊断、治疗及预后有一定价值, 三者联合诊断较单一指标检测效果更好, 具有更高的临床价值。

综上所述, 肝硬化患者血清 APN、LPS 及 MMP-2 水平显著升高, 且 APN、LPS 及 MMP-2 对肝硬化诊断、治疗和预后有一定价值, 三者联合诊断肝硬化具有更高的临床价值。

#### 参 考 文 献:

[1] 吴东波, 唐红. 肝硬化与肝癌癌前病变的研究进展 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(7): 483-486.

[2] TAMER R F, EMAN A, WAEL A, et al. Upper gastrointestinal bleeding in Egyptian patients with cirrhosis: Post-therapeutic outcome and prognostic indicators[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(9): 1604-1610.

[3] PERRICONE G, JALAN R. Acute-on-chronic liver failure: a distinct clinical syndrome that has reclassified cirrhosis[J]. Clin Liver Dis, 2019, 14(5): 171-175.

[4] 刘凯, 王立峰, 王福生, 等. 肝硬化与肝癌临床细胞治疗进展与展望 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(11): 822-826.

[5] 郑能. 肝硬化患者血清中脂联素、内毒素水平与肝硬化患者肝功能及生化指标的关系 [J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(13): 1599-1601.

[6] 陈祥飞, 徐维田, 程翌, 等. SAA、LPS 及 PCT 对肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的诊断特异性和敏感性分析 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2019, 11(1): 91-94.

[7] 闫瑞斌, 马淑梅, 卓玛, 等. 慢性乙型肝炎患者血清 MMP-2 和 TIMP-2 水平及超声检查指标评估肝纤维化分期意义探讨 [J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(4): 506-509.

[8] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南 [J]. 中国肝脏病杂志 (电子版), 2017, 9(4): 6-21.

[9] AKIKO E, HIROSHI H, MOTOH I, et al. Serum liver-type fatty acid-binding protein is a possible prognostic factor in human chronic liver diseases from chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Commun, 2019, 3(6): 825-837.

[10] 龚江波, 吴利达, 金学林, 等. 再改良 Sugiura 术对肝硬化门静脉高压症患者门静脉血流动力学及肝功能的影响 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2017, 23(2): 90-94.

[11] 周一萌, 王岩, 路丽芳, 等. 肝硬化患者并发肾损害危险因素的回溯性分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(20): 74-78.

[12] WEGE H, KLAUS F, IBANEZ I G, et al. Fast and facile analysis of glycosylation and phosphorylation of fibrinogen from human plasmacorrelation with liver cancer and liver cirrhosis[J]. Anal Bioanal Chem, 2018, 410(30): 7965-7977.

[13] 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 肝硬化患者肝切除术后肝功能不全的预防与治疗专家共识 (2019 版) [J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(4): 297-302.

[14] 宋健, 李红亮, 戚旭飞, 等. 酒精性肝硬化患者糖脂代谢与肝功能 Child-Pugh 分级关系的研究 [J]. 国际消化病杂志, 2019, 39(2): 128-131.

[15] 王爱利, 马唯. 血清脂联素在妊娠期高血压疾病中的变化及其与胰岛素抵抗的关系 [J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(4): 576-579.

[16] 朱凯驿, 闫超, 于晓雪, 等. 脂联素及其受体在心血管疾病中的作用和机制的研究进展 [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(5): 487-489.

[17] 魏新亮, 魏思忱, 田树英, 等. 乙型病毒性肝炎肝硬化患者血清网膜素和脂联素水平测定的临床意义 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16(2): 156-159.

[18] POLISSI A, SPERANDEO P, MARTORANA A M. Lipopolysaccharide biogenesis and transport at the outer membrane of Gram-negative bacteria[J]. BBA-Mol Cell Biol L, 2017, 1862(11): 1451-1460.

[19] 刘开才, 吕维富, 周春泽, 等. 肝细胞肝癌肝动脉化学栓塞术后血清脂多糖、Toll 样受体 4 和肠道微生态改变 [J]. 中华消化杂志, 2018, 38(11): 780-782.

[20] PRYSTUPA A, BOGUSZEWSKA-CZUBARA A, BOJARSKA-JUNAK A, et al. Activity of MMP-2, MMP-8 and MMP-9 in serum as a marker of progression of alcoholic liver disease in people from Lublin Region, eastern Poland[J]. Ann Agr Env Med, 2015, 22(2): 325-328.

[21] 牛春红, 田新强, 朱壮彦. 芪叶保肝饮对慢性乙型肝炎早期肝硬化患者血清基质金属蛋白酶 -2 和金属蛋白酶组织抑制剂 -2 的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(10): 2420-2422.

(李科 编辑)

本文引用格式: 郭瑞雪, 魏新亮, 史晓盟, 等. 肝硬化患者血清脂联素、脂多糖、基质金属蛋白酶 -2 水平及其诊断价值 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(12): 100-103.