

• 论 著 •

血清腺苷脱氨酶、补体 C3、补体 C4 水平在诊断非酒精性脂肪性肝病患者肝纤维化中的临床意义

段慧慧,程 蒙,付永娟

(平顶山市第二人民医院检验科,河南 平顶山 467000)

[摘 要] **目的** 探讨血清腺苷脱氨酶(ADA)、补体 C3、补体 C4 水平在诊断非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者肝纤维化中的临床意义。**方法** 选取该院 2021 年 9 月至 2023 年 3 月收治的 83 例 NAFLD 患者作为研究对象,根据入院时 NAFLD 肝纤维化评分(NAFLDFS)分为肝纤维化危险组(34 例,NAFLDFS $\geq$ -1.455)和无肝纤维化组(49 例,NAFLDFS $<$ -1.455)。比较两组患者入院时血清 ADA、补体 C3、补体 C4 水平及肝纤维化指标,分析入院时血清 ADA、补体 C3、补体 C4 与肝纤维化指标及 NAFLDFS 评分的相关性,受试者工作特征曲线(ROC)分析入院时血清 ADA、补体 C3、补体 C4 水平联合检测对 NAFLD 患者肝纤维化的诊断价值。**结果** 入院时肝纤维化危险组血清 ADA 水平高于无肝纤维化组,补体 C3、补体 C4 水平低于无肝纤维化组($P<0.05$);入院时肝纤维化危险组血清 PCⅢ、CⅣ、LN、HA 水平高于无肝纤维化组($P<0.05$);相关性分析显示,入院时血清 ADA 水平与 PCⅢ、CⅣ、LN、HA、NAFLDFS 评分均呈正相关,补体 C3、C4 水平与 PCⅢ、CⅣ、LN、HA、NAFLDFS 评分均呈负相关($P<0.05$);ROC 曲线分析结果显示,入院时血清 ADA、补体 C3、补体 C4 水平联合诊断 NAFLD 患者肝纤维化的曲线下面积(AUC)为 0.828,最佳诊断敏感度、特异度分别为 94.12%、71.43%,高于单独指标诊断,具有较高诊断效能($P<0.05$)。**结论** ADA、补体 C3、补体 C4 参与 NAFLD 患者肝纤维化发生发展,且在诊断 NAFLD 患者肝纤维化方面具有较高效能。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝; 肝纤维化; 腺苷脱氨酶; 补体 C3; 补体 C4

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.18.006

中图法分类号:R575

文章编号:1009-5519(2023)18-3089-04

文献标识码:A

Clinical significance of serum levels of adenosine deaminase, complement C3 and complement C4 in the diagnosis of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease

DUAN Huihui, CHENG Meng, FU Yongjuan

(Department of Clinical Laboratory, The Second People's Hospital of Pingdingshan City, Pingdingshan, Henan 467000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical significance of serum adenosine deaminase (ADA), complement C3, and complement C4 levels in the diagnosis of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 83 patients with NAFLD admitted to the hospital from September 2021 to March 2023 were selected as the study subjects. According to NAFLDFS score (NAFLDFS) at admission, they were divided into the liver fibrosis risk group (34 cases, NAFLDFS $\geq$ -1.455) and the non-fibrosis group (49 cases, NAFLDFS $<$ -1.455). Serum ADA, complement C3, complement C4 levels and liver fibrosis indexes were compared between the two groups at admission, and the correlation between serum ADA, complement C3, and complement C4 at admission and liver fibrosis indexes and NAFLDFS score was analyzed. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the diagnostic value of serum ADA, complement C3, and complement C4 in the diagnosis of liver fibrosis in patients with NAFLD. **Results** The serum ADA level in the liver fibrosis risk group was higher than that in the non-fibrosis group, and the complement C3 and C4 levels were lower than those in the non-fibrosis group ($P<0.05$). The levels of serum PCⅢ, CⅣ, LN, and HA in the liver fibrosis risk group were higher than those in the non-fibrosis group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that the serum ADA level was positively correlated with the scores of PCⅢ, CⅣ, LN, HA, and NAFLDFS at admission, while the complement C3 and C4 levels were negatively correlated with the scores of PCⅢ, CⅣ, LN, HA and NAFLDFS ($P<0.05$). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of the combined diagnosis of serum ADA, complement

C3 and complement C4 levels in NAFLD patients with liver fibrosis at admission was 0.828, and the best diagnostic sensitivity and specificity were 94.12% and 71.43%, respectively, which were higher than the diagnosis of single indicators and had high diagnostic efficacy ($P<0.05$). **Conclusion** ADA, complement C3, and complement C4 are involved in the occurrence and development of liver fibrosis in NAFLD patients and have high efficacy in the diagnosis of liver fibrosis in NAFLD patients.

[Key words] Non-alcoholic fatty liver; Liver fibrosis; Adenosine deaminase; Complement C3; Complement C4

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)属于代谢应激性肝损伤,主要特征为弥漫性肝细胞脂肪变性,若未及时得到有效治疗,可导致肝硬化甚至肝癌发生^[1]。流行病学研究表明,近年来 NAFLD 呈现发病率升高、发病人群年轻化等特点,成为世界范围内日益严重的健康问题^[2]。肝纤维化是 NAFLD 进展为肝硬化或肝癌的必要病理过程,肝纤维化初期具有可逆性,早期识别并给予有效干预对延缓 NAFLD 进展有重要意义^[3]。但临床上常用的肝纤维化及肝功能指标存在一定非特异性及滞后性,因此探究诊断效能较高的生物学标志物仍是临床研究重点^[4]。腺苷是调控机体免疫稳态的关键因子,腺苷脱氨酶(ADA)可促进腺苷降解,参与免疫系统发育,与肝纤维化存在一定关系^[5]。补体 C3、补体 C4 为酶活性球蛋白,参与机体免疫调节^[6]。本研究拟观察血清 ADA、补体 C3、补体 C4 水平变化,并探讨其在诊断 NAFLD 患者肝纤维化中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 经本院伦理委员会审批通过,选取 2021 年 9 月至 2023 年 3 月于本院就诊的 83 例 NAFLD 患者,根据入院时 NAFLD 肝纤维化评分(NAFLDFS)分为肝纤维化危险组(34 例,NAFLDFS ≥ -1.455)和无肝纤维化组(49 例,NAFLDFS < -1.455)。其中肝纤维化危险组男 23 例,女 11 例;年龄 27~63 岁,平均(46.71 $\pm$ 8.14)岁。无肝纤维化组男 31 例,女 18 例;年龄 28~65 岁,平均(48.14 $\pm$ 8.42)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

NAFLDFS 评分=体重指数(kg/m²) $\times$ 0.094+年龄(岁) $\times$ 0.037+天门冬氨酸氨基转移酶/谷丙转氨酶 $\times$ 0.99+糖尿病或空腹血糖调节异常(是=1,否=0) $\times$ 1.13-血小板($\times 10^9$ L⁻¹) $\times$ 0.013-白蛋白(g/dL) $\times$ 0.66-1.675。

1.1.2 纳入与排除标准

1.1.2.1 纳入标准 (1)符合 NAFLD 诊断标准^[7];(2)患者均已签署承诺书。

1.1.2.2 排除标准 (1)肝癌、乙型肝炎等其他肝脏疾患;(2)孕期或哺乳期女性;(3)酗酒史(饮酒量:男 >30 g/d,女 >20 g/d);(4)恶性肿瘤;(5)心脑血管

疾病;(6)肝移植术史;(7)全身系统疾病;(9)肾功能障碍;(10)无法正常沟通交流。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 于入院时采集患者空腹静脉血(5 mL),以医用离心机(长沙湘智离心机仪器有限公司,型号:TDZ4-WS)做离心处理,半径 8 cm,时间 10 min,转速 3 000 r/min,采集血清冷藏待检。采用生化仪(型号:HITACHI LABOSPECT 008AS,厂家:日立)检测:血清 ADA 水平(采用过氧化物酶法,试剂盒购自迈克生物股份有限公司),血清补体 C3、补体 C4 水平(采用免疫比浊法,试剂盒购自迈克生物股份有限公司),采用免疫发光仪器(贝克曼库尔特,型号:DX800)及配套试剂盒检测血清Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(CⅣ)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)水平。

1.2.2 观察指标 (1)比较两组入院时血清 ADA、补体 C3、补体 C4 水平及肝纤维化指标(PCⅢ、CⅣ、LN、HA);(2)分析入院时血清 ADA、补体 C3、补体 C4 与肝纤维化指标及 NAFLDFS 评分的相关性;(3)分析入院时血清 ADA、补体 C3、补体 C4 水平联合检测对 NAFLD 患者肝纤维化的诊断价值。

1.3 统计学处理 应用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。相关性采用 Spearman 或 Pearson 分析。受试者工作特征曲线(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评估诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组入院时血清 ADA、补体 C3、补体 C4 水平比较 与无肝纤维化组相比,入院时肝纤维化危险组血清 ADA 水平较高,补体 C3、补体 C4 水平较低($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组入院时血清 ADA、补体 C3、补体 C4 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ADA(U/L)	补体 C3(g/L)	补体 C4(g/L)
肝纤维化危险组	34	18.54 $\pm$ 2.16	0.59 $\pm$ 0.13	0.11 $\pm$ 0.03
无肝纤维化组	49	10.73 $\pm$ 2.55	0.97 $\pm$ 0.24	0.29 $\pm$ 0.04
<i>t</i>	—	14.587	8.406	22.240
<i>P</i>	—	<0.001	<0.001	<0.001

注:—表示无此项。

2.2 两组入院时肝纤维化指标比较 入院时肝纤维化危险组血清 PCⅢ、CⅣ、LN、HA 水平较无肝纤维化组高($P<0.05$)。见表 2。

2.3 相关性分析 入院时血清 ADA 水平与 PCⅢ、CⅣ、LN、HA、NAFLDFS 评分均呈正相关($P<0.05$)；入院时血清补体 C3、C4 补体 C4 水平与 PCⅢ、CⅣ、LN、HA、NAFLDFS 评分均呈负相关($P<0.05$)。见

表 3。

2.4 ROC 分析 以肝纤维化危险患者为阳性样本，以无肝纤维化患者为阴性样本绘制 ROC 曲线。结果显示，入院时血清 ADA、补体 C3、补体 C4 水平联合诊断 NAFLD 患者肝纤维化的 AUC 为 0.828，最佳诊断敏感度、特异度分别为 94.12%、71.43%。见表 4。

表 2 两组入院时肝纤维化指标比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	PCⅢ	CⅣ	LN	HA
肝纤维化危险组	34	146.38±15.71	98.53±11.04	133.57±11.69	108.52±9.71
无肝纤维化组	49	103.95±12.46	59.48±6.92	95.84±10.22	82.07±7.49
<i>t</i>	—	13.699	19.805	15.590	13.999
<i>P</i>	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：—表示无此项。

表 3 相关性分析

指标	PCⅢ		CⅣ		LN		HA		NAFLDFS 评分	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ADA	0.698	0.012	0.472	0.037	0.622	0.016	0.583	0.032	0.628	0.009
补体 C3	−0.743	0.007	−0.605	0.024	−0.713	0.008	−0.629	0.015	−0.751	0.005
补体 C4	−0.564	0.033	−0.591	0.031	−0.496	0.036	−0.734	0.006	−0.611	0.020

表 4 ROC 分析

指标	AUC	95%CI	cut-off	敏感度(%)	特异度(%)	<i>P</i>
ADA	0.736	0.692~0.782	>17.52 U/L	67.65	79.59	0.005
补体 C3	0.687	0.615~0.768	<0.63 g/L	61.76	75.51	0.017
补体 C4	0.648	0.581~0.722	<0.14 g/L	55.88	73.47	0.021
联合检测	0.828	0.751~0.912	—	94.12	71.43	<0.001

注：—表示无此项。

3 讨 论

NAFLD 不仅与肝脏相关疾病发病率及死亡率增加有关,还与心血管疾病、肝外癌症、慢性肾病、糖尿病等发生风险提高相关,给全球健康及经济负担造成较大影响^[8]。因此,早期诊断患者肝纤维化以改善预后至关重要。

ADA 广泛表达于肝、淋巴、肾等细胞中,与机体免疫功能关系密切,当肝细胞受损、膜通透性改变,其表达水平会随之升高,可良好反映肝纤维化及肝细胞损伤程度^[9]。谢静等^[10]研究表明,肝损伤后可激活 ADA 释放入血,清除过量腺苷,减轻炎症反应,调节免疫紊乱。本研究结果显示,肝纤维化危险组入院时血清 ADA 水平高于无肝纤维化组,且经相关性分析发现,血清 ADA 水平与 PCⅢ、CⅣ、LN、HA、NAFLDFS 评分均呈正相关。提示血清 ADA 水平与 NAFLD 患者肝纤维化发生密切相关。文琼花等^[11]研究发现,ADA 在判断自身免疫新疾病进展中具有

积极意义,可有效反映肝损伤程度,在一定程度上支持本研究结果。

补体系统是机体免疫防御致病性感染的桥梁,在防御病原微生物、维持机体内稳态中具有关键作用,当其激活不足或过度均会损伤机体,导致自身免疫性疾患发生^[12]。补体主要在肝脏中合成,具有酶活性,可介导免疫溶血、溶菌,协助补充特异性抗体,调控机体免疫^[13]。当机体感染乙型肝炎病毒后,补体 C3、补体 C4 水平会呈现大幅下降,周昂等^[14]一项研究中提及,补体 C3、补体 C4 水平随着肝纤维化程度升高而降低。本研究发现,肝纤维化危险组入院时补体 C3、补体 C4 水平低于无肝纤维化组,且进一步经相关性分析发现,补体 C3、补体 C4 水平与 PCⅢ、CⅣ、LN、HA、NAFLDFS 评分均呈负相关。表示补体 C3、补体 C4 参与 NAFLD 患者肝纤维化发生发展。王海东等^[15]一项关于 110 例慢性乙型肝炎患者的研究中发现,补体 C3、补体 C4 水平异常降低,提示肝纤维化病

情加重,是肝纤维化发生的独立影响因素,支持本研究结果。

基于上述研究结果,本研究推测检测血清 ADA、补体 C3、补体 C4 水平可能有利于辅助临床诊断 NAFLD 患者肝纤维化。进一步通过 ROC 分析发现,入院时血清 ADA、补体 C3、补体 C4 水平联合诊断 NAFLD 患者肝纤维化的 AUC 为 0.828,最佳诊断敏感度、特异度分别为 94.12%、71.43%,高于单独指标诊断,具有较高诊断效能。因此,临床应积极监测 NAFLD 患者血清 ADA、补体 C3、补体 C4 水平,以便早期诊断肝纤维化,从而给予及时有效干预治疗,改善预后。

综上所述,血清 ADA、补体 C3、补体 C4 水平与 NAFLD 患者肝纤维化发生发展密切相关,联合检测有助于辅助临床早期诊断肝纤维化,具有较好诊断效能。但本研究仍存在样本量较少等不足,后续仍需扩大样本量进一步深入探究。

参考文献

- [1] CUSI K, ISAACS S, BARB D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings; Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [J]. *Endocr Pract*, 2022, 28(5): 528-562.
- [2] LONARDO A, MANTOVANI A, TARGHER G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease: Epidemiology, pathogenesis, and clinical and research implications [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13320.
- [3] LI L, HUANG Q, YANG L, et al. The Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and advanced fibrosis with serological vitamin B₁₂ markers: Results from the NHANES 1999–2004 [J]. *Nutrients*, 2022, 14(6): 1224.
- [4] 王艳, 邓卫平, 李瑞明. 血清外泌体 LncRNA NEAT1 在非酒精性脂肪性肝病肝纤维化中的诊断价值 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2021, 31(10): 933-938.
- [5] 谢青, 李曾, 唐臻, 等. 肝脾硬度联合血清腺苷脱氨酶对乙型肝炎肝硬化重度食管静脉曲张的预测价值分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(6): 1314-1318.
- [6] 谢书乐, 张瑾, 张培, 等. 终末期肾脏病患者肝纤维化的发生及影响因素分析 [J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(11): 1831-1835.
- [7] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 更新版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(3): 195-203.
- [8] MANTOVANI A, SCORLETTI E, MOSCA A, et al. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Metabolism*, 2020, 111(Suppl 1): S154170.
- [9] 毛重山, 殷辉, 肖二辉, 等. 血清腺苷脱氨酶和 T 细胞亚群在慢性乙型肝炎中的表达水平及临床意义 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(5): 698-702.
- [10] 谢静, 魏华. 血清腺苷脱氨酶水平在自身免疫性肝炎诊断中的应用价值 [J]. *江苏医药*, 2022, 48(10): 1041-1045.
- [11] 文琼花, 唐敏云, 魏玉, 等. 血清腺苷脱氨酶和淀粉样蛋白 A 辅助诊断自身免疫性肝炎患者临床价值分析 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2020, 23(4): 508-511.
- [12] 范亚莉, 洪军, 殷青宁, 等. 青海玉树地区藏族与汉族健康儿童细胞因子和免疫球蛋白及补体 C3、C4 水平对比分析 [J]. *海南医学*, 2021, 32(2): 141-144.
- [13] 余秉贤, 冉绍云, 王仕海, 等. 血清补体 C3、C4 及甲胎蛋白水平与肝癌经导管动脉栓塞化疗患者疗效及预后的关系 [J]. *癌症进展*, 2022, 20(17): 1821-1824.
- [14] 周昂, 王绍闯, 朱传荣, 等. 血清 C3、C4 及 IgG 水平与慢性乙型肝炎肝硬化病情程度相关性分析 [J]. *肝脏*, 2021, 26(12): 1360-1363.
- [15] 王海东, 李宁侠, 李建华, 等. IL-17、IL-35 联合补体 C3、C4 在 CHB 患者外周血中的表达及与肝纤维化程度的关系研究 [J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(15): 2097-2100.

(收稿日期: 2023-04-15 修回日期: 2023-08-03)