

• 论 著 •

血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 在慢性乙型肝炎诊断中的价值*

陆燕夏¹, 唐秀娇¹, 郑成芳², 王月琴³

海南西部中心医院:1. 院感科;2. 感染性疾病科;3. 检验科, 海南儋州 571700

摘要:目的 探讨血清血管生成素样蛋白 2(ANGPTL2)、可溶性血管黏附蛋白-1(sVAP-1)、高迁移率族蛋白 1(HMGB1)在慢性乙型肝炎诊断中的价值。方法 选择 2019 年 3 月至 2020 年 3 月于该院进行治疗的 94 例慢性乙型肝炎患者作为病例组,并选择同期于该院体检的健康者 85 例作为对照组。分析两组血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 诊断慢性乙型肝炎的价值。结果 病例组血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。慢性乙型肝炎 S0 期患者血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 水平明显低于 S1~S2 期、S3~S4 期患者($P<0.05$),S1~S2 期患者血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 水平明显低于 S3~S4 期患者($P<0.05$)。与治疗前相比,病例组治疗后血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 水平均明显降低($P<0.05$)。ROC 曲线显示,血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 诊断慢性乙型肝炎的最佳截断值分别为 6.06、382.83、50.17 ng/mL。结论 血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 在慢性乙型肝炎患者中水平异常,可作为诊断慢性乙型肝炎的有效指标,值得进一步探讨。

关键词:血管生成素样蛋白 2; 可溶性血管黏附蛋白 1; 高迁移率族蛋白 1; 慢性乙型肝炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.11.010

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2022)11-1325-04

文献标志码:A

Value of serum ANGPTL2, sVAP-1 and HMGB1 in diagnosis of chronic hepatitis B*

LU Yanxia¹, TANG Xiujiao¹, ZHENG Chengfang², WANG Yueqin³

1. Department of Hospital Infection; 2. Department of Infectious Diseases; 3. Department of Clinical Laboratory, Hainan Western Central Hospital, Danzhou, Hainan 571700, China

Abstract: **Objective** To study the value of serum angiopoietin-like protein 2(ANGPTL2), soluble vascular adhesion protein-1(sVAP-1) and high mobility group protein 1(HMGB1) in the diagnosis of chronic hepatitis B. **Methods** Ninety-four patients with chronic hepatitis B treated in this hospital from March 2019 to March 2020 were selected as the case group, and 85 healthy subjects undergoing the physical examination in this hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum ANGPTL2, sVAP-1 and HMGB1 in the two groups were analyzed. The receiver operating characteristic(ROC) curve was adopted to analyze the values of ANGPTL2, sVAP-1 and HMGB1 for diagnosing chronic hepatitis B. **Results** The levels of serum ANGPTL2, sVAP-1 and HMGB1 in the case group were significantly higher than those in the control group, and the difference were statistically significant($P<0.05$). The levels of serum ANGPTL2, sVAP-1 and HMGB1 in the chronic hepatitis B patients with S0 stage were significantly lower than those in the patients with S1-S2 and S3-S4 stage($P<0.05$), and the levels of serum ANGPTL2, sVAP-1 and HMGB1 in the patients with S1-S2 stage were significantly lower than those in the patients with S3-S4 stage($P<0.05$). Compared with before treatment, the levels of serum ANGPTL2, sVAP-1 and HMGB1 after treatment in the case group were significantly decreased($P<0.05$). The ROC curve showed that the optimal cut-off values of serum ANGPTL2, sVAP-1 and HMGB1 in the diagnosis of chronic hepatitis B were 6.06, 382.83 and 50.17 ng/mL, respectively. **Conclusion** The serum ANGPTL2, sVAP-1 and HMGB1 are abnormally expressed in the patients with chronic hepatitis B, and could serve as the effective indicators for the diagnosis of chronic hepatitis B, which is worthy of further study.

* 基金项目:海南省自然科学基金面上项目(20168295)。

作者简介:陆燕夏,女,公共卫生主治医师,主要从事医院感染管理、医院内传染病管理方面的研究。

Key words:angiopoietin like protein 2; soluble vascular adhesion protein 1; high mobility group protein 1; chronic hepatitis B

慢性乙型肝炎是消化科常见疾病,临床表现为乏力、恶心、肝区疼痛等症状,随着病情的进展还可出现面色灰暗、蜘蛛痣、脾大等,严重者还会累及其他脏器,严重影响患者的生活质量^[1-2]。因此,对慢性乙型肝炎进行早期筛查诊断对改善患者预后具有重要意义。肝组织活检是临床确诊慢性乙型肝炎的金标准,但活检属于创伤性检查,存在一定的肿瘤种植风险,有学者提出寻找与疾病相关的血清学指标对疾病进行诊断^[3]。血管生成素样蛋白 2(ANGPTL2)属于血管生成素蛋白家族,是一种与脂肪组织相关的蛋白,参与组织血管生成调节,在直肠癌等疾病中显著升高^[4]。血管黏附蛋白-1(VAP-1)是一种内皮细胞黏附分子,能调节免疫功能并介导炎性反应,可通过蛋白酶水解为可溶性 VAP-1(sVAP-1)参与血液循环,在肝脏疾病中具有多种功能。高迁移率族蛋白 1(HMGB1)是一种非组蛋白核蛋白,能调控基因转录,参与组织修复,可通过巨噬细胞等主动释放,与晚期糖基化终产物受体结合,从而促进炎性反应^[5-6]。有研究显示,HMGB1 作为一种炎性反应后期发展过程中的调节因子,与乙型肝炎的发生有密切关系,但血清 ANGPTL2、sVAP-1 与慢性乙型肝炎的关系尚不明确^[7]。因此,本研究检测了血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 在慢性乙型肝炎中的水平,并分析其诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 3 月至 2020 年 3 月于本院进行治疗的 94 例慢性乙型肝炎患者作为病例组,其中男 63 例、女 31 例,年龄 35~72 岁、平均(50.14±3.52)岁,肝穿刺将患者分为无纤维化(S0 期)15 例、低纤维化(S1~S2 期)46 例、高纤维化(S3~S4 期)33 例,合并高血压 36 例、糖尿病 25 例。纳入标准:(1)慢性乙型肝炎的诊断参照文献[8]中的标准确诊;(2)心、脑、肾等器官无明显障碍。排除标准:(1)其他原因引起的肝炎;(2)存在沟通障碍者;(3)患肝脏血管畸形、血管瘤;(4)日常生活能力丧失,完全依赖他人;(5)依从性较差者;(6)有凝血功能障碍及血液系统病变;(7)伴有间质性肺炎或心功能不全。选择同期于该院体检的 85 例体检健康者作为对照组,其中男 45 例、女 40 例,年龄为 33~70 岁、平均(50.07±3.32)岁。两组研究对象性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

1.2 方法 病例组患者于入组后第 2 天、对照组研

究对象于体检时采集清晨空腹静脉血,以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径 10 cm,提取上层血清后,置于-20℃的冷冻箱内存储以备检测。采用酶联免疫吸附试验测定血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 水平,使用的仪器为东芝 GA800 生化分析仪,试剂盒由深圳晶美生物技术有限公司生产,检测过程严格按试剂盒说明进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组比较采用方差分析。使用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 诊断慢性乙型肝炎的价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 水平比较 病例组血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)				
组别	<i>n</i>	ANGPTL2	sVAP-1	HMGB1
病例组	94	9.15±2.41	703.08±224.65	57.05±12.14
对照组	85	3.89±1.14	165.24±32.18	48.59±12.01
<i>t</i>		18.348	18.936	4.679
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 慢性乙型肝炎不同肝纤维分期患者血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 水平比较 S0 期患者血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 水平明显低于 S1~S2 期、S3~S4 期患者($P<0.05$),S1~S2 期患者血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 水平明显低于 S3~S4 期患者($P<0.05$)。见表 2。

表 2 慢性乙型肝炎不同肝纤维分期患者血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)				
项目	<i>n</i>	ANGPTL2	sVAP-1	HMGB1
S0 期	15	7.14±1.97	597.59±220.19	49.48±13.10
S1~S2 期	46	9.08±2.04*	695.18±201.41*	56.01±12.21*
S3~S4 期	33	10.16±2.16*#	762.04±204.59*#	61.94±13.34*#
<i>F</i>		10.998	3.368	5.219
<i>P</i>		<0.001	0.039	0.007

注:与 S0 期相比,* $P<0.05$;与 S1~S2 期相比,# $P<0.05$ 。

2.3 病例组治疗前后血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 水平比较 治疗后病例组血清 ANGPTL2、

sVAP-1、HMGB1 水平均明显低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 病例组治疗前后血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)				
项目	<i>n</i>	ANGPTL2	sVAP-1	HMGB1
治疗前	94	9.15±2.41	703.08±224.65	57.05±12.14
治疗后	94	8.25±2.15	585.66±138.59	51.26±12.10
<i>t</i>		2.702	4.313	3.275
<i>P</i>		0.008	<0.001	0.001

2.4 血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 诊断慢性乙型肝炎的效能分析 ROC 曲线分析显示,血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 诊断慢性乙型肝炎的最佳截断值分别为 6.06、382.83、50.17 ng/mL。见图 1、

表 4。

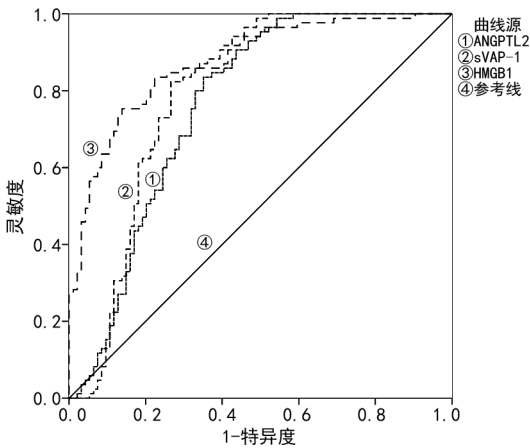


图 1 血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 诊断慢性乙型肝炎的 ROC 曲线

表 4 血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 诊断慢性乙型肝炎的效能

变量	AUC	AUC 的 95%CI	标准误	<i>P</i>	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	最佳截断值(ng/mL)
ANGPTL2	0.764	0.692~0.835	0.036	<0.001	86.12	88.63	83.25	6.06
sVAP-1	0.796	0.727~0.865	0.035	<0.001	88.18	89.58	84.19	382.83
HMGB1	0.873	0.822~0.924	0.026	<0.001	78.46	80.10	83.15	50.17

3 讨 论

慢性乙型肝炎是由于乙型肝炎病毒感染所致,是导致肝硬化、肝细胞癌的重要原因之一,现目前已成为威胁人类健康的传染性疾病^[9]。目前,临床治疗慢性乙型肝炎以抗病毒为主,但药物治疗效果欠佳,只能抑制 HBV 复制,不能彻底杀灭病毒,因此寻找与疾病相关的血清标志物,观察其水平变化对疾病早期诊断具有重要意义。

有研究显示,血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 在乙型肝炎中表达较高,参与了疾病的发展^[10]。血清 ANGPTL2 属于血管调节蛋白超家族,是近年来发现的恶性肿瘤相关血清标志物,有高度的促血管生成活性,且在脂肪组织中高表达。有研究显示,ANGPTL2 正常表达有利于血管再生,表达异常则可造成慢性炎症反应^[11]。国外研究也显示,ANGPTL2 在 2 型糖尿病中表达异常,可能参与了疾病的发展^[12]。本研究结果显示,慢性乙型肝炎患者血清 ANGPTL2 水平高于健康者,且其水平随着肝纤维分期的升高而升高。有研究显示,慢性乙型肝炎与炎症关系密切,慢性乙型肝炎可导致肝脏慢性炎症坏死,使体内多种炎症介质表达上调^[13]。

VAP-1 是氨基脲敏感单胺脱氧酶,具有直接黏附和产生炎症黏附级联反应的功能,被内皮细胞的蛋白酶水解后形成 sVAP-1^[14]。sVAP-1 是一种重要的促炎介质,可维持炎症反应所造成的免疫损伤,可通过

激活过氧化酶的活性使机体产生毒害物质,加重机体的炎症损伤。目前已有研究证实,sVAP-1 与糖代谢相关疾病、慢性阻塞性肺疾病等有关^[15]。本研究结果显示,慢性乙型肝炎患者血清 sVAP-1 水平高于健康者,且其水平随着肝纤维化分期的升高而升高,分析其机制可能是因为慢性乙型肝炎的发生导致肝功能发生损伤,而 sVAP-1 能反映肝脏炎性损伤及肝纤维化,因此推测其可能参与了慢性乙型肝炎的发生。

HMGB1 属于高迁移率族蛋白,同时也属于炎症细胞因子家族,具有致炎作用,当细胞受损时, HMGB1 可释放到细胞外,引发单核巨噬细胞分泌促炎因子,在机体活动中, HMGB1 可引导机体发生有益的免疫反应,缓解组织损伤^[16]。有研究显示, HMGB1 与肝纤维化程度关系密切,可能参与了肝炎、肝癌等疾病的发生^[17]。本研究结果显示,慢性乙型肝炎患者血清 HMGB1 水平高于健康者,且其水平随着肝纤维分期的升高而升高,与刘洁等^[18]研究结果相似。分析其机制可能是因为慢性乙型肝炎的发生可导致局部坏死,出现肝细胞大块或片状坏死,进而造成肝脏损伤,而 HMGB1 水平升高可造成免疫反应过激,发生较原发损伤更为严重的炎性反应,从而引发组织严重损伤甚至器官衰竭,故而参与慢性乙型肝炎的发生。

本研究监测发现,治疗后病例组患者血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 水平明显降低。本研究结

果还显示:血清 ANGPTL2 诊断慢性乙型肝炎的 AUC 为 0.764,最佳截断值为 6.06 ng/mL;血清 sVAP-1 诊断慢性乙型肝炎的 AUC 为 0.796,最佳截断值为 382.83 ng/mL;血清 HMGB1 诊断慢性乙型肝炎的 AUC 为 0.873,最佳截断值为 50.17 ng/mL。这些结果再一次证实了血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 在慢性乙型肝炎诊断中具有较高价值。

综上所述,血清 ANGPTL2、sVAP-1、HMGB1 在慢性乙型肝炎患者中水平异常,可作为诊断慢性乙型肝炎的有效指标,值得进一步探讨。

参考文献

[1] 焦文好,高爱华.血清可溶性髓系细胞触发受体-1与临床肺部感染评分在慢性阻塞性肺疾病呼吸机相关性肺炎早期诊断及预后判断中的效能研究[J].陕西医学杂志,2020,546(12):96-99.

[2] 李文庭,赵宗豪,李宜.慢性乙型肝炎患者血清 miR-21 水平对肝纤维化程度的评估价值[J].肝脏,2019,24(1):48-51.

[3] TANG L,COVERT E,WILSON E,et al. Chronic hepatitis B infection:a review[J]. JAMA,2018,319(17):1802-1806.

[4] 王鑫,王忠臣,孙微微.血管生成素样蛋白 1 在结直肠癌中表达的意义及对其生物学行为的影响[J].中华普通外科杂志,2018,33(4):326-329.

[5] 程华,鞠辉,宋德顺,等.慢性乙型肝炎患者血清血管生成素样蛋白 2 和高尔基体蛋白 73 水平变化及其诊断显著肝纤维化的效能分析[J].实用肝脏病杂志,2019,22(4):45-48.

[6] 马峰,朱文丽.稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血清血管黏附蛋白-1、分泌型卷曲相关蛋白 1 水平与气流受限和生活质量的相关性[J].中国临床保健杂志,2019,22(1):32-36.

[7] 杨新英,康富标,叶立红,等.慢性乙型肝炎及肝硬化患者血清高迁移率族蛋白 B1 水平变化及临床意义[J].临床肝胆病杂志,2018,34(9):1901-1904.

[8] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分

会,等.慢性乙型肝炎基层诊疗指南:2020 年[J].中华全科医师杂志,2021,20(2):137-149.

[9] JANSSEN H,BRUNETTO M R,KIM Y J,et al. Safety, efficacy and pharmacodynamics of vesatolimod(GS-9620) in virally suppressed patients with chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2018,68(3):431-440.

[10] 段元丽,管世鹤,杨凯,等.干扰素 $\lambda 3$ 在慢性乙型肝炎患者血清中的表达及临床意义[J].临床肝胆病杂志,2019,35(2):84-87.

[11] 董笑然,许虹,成兴波.2 型糖尿病患者血清血管生成素样蛋白 2 的影响因素及其与颈动脉粥样硬化相关性的观察[J].中国糖尿病杂志,2018,26(4):304-308.

[12] VAN BÖMMEL F,VAN BÖMMEL A,et al. Serum HBV RNA as a predictor of peginterferon Alfa-2a(40KD) response in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. J Infect Dis,2018,218(7):1066-1074.

[13] 赵秀娟,金大鹏,张小云,等.慢性乙型肝炎和肝硬化患者血清 TLR4,TGF- $\beta 1$ 和 IL-17 水平及其临床意义[J].实用肝脏病杂志,2018,21(4):97-100.

[14] 张玉枝,韩正宇,耿建洪.sVAP-1 在慢性乙型肝炎患者血清中的表达水平及临床意义[J].国际消化病杂志,2020,40(2):130-133.

[15] HE T,BAI Y,CAI H,et al. Safety and efficacy of lamivudine or telbivudine started in early pregnancy for mothers with active chronic hepatitis B[J]. Hepatol Int,2018,12(2):118-125.

[16] 袁宏香,苏建荣,张秋云,等.血清 HMGB1,TLR4 在乙肝相关慢加急性肝衰竭中的表达研究[J].中国医药导刊,2019,21(11):644-647.

[17] 魏义胜,高鹏,常冰.乙型重型肝炎患者血清 HMGB1 表达水平及其与肝生化指标相关性的研究[J].肝脏,2018,23(3):227-229.

[18] 刘洁,漆俊,胥富波. HMGB1 在重型乙型肝炎患者血清中的表达水平及其与肝功能指标的相关性分析[J].临床误诊误治,2019,32(6):57-61.

(收稿日期:2021-06-02 修回日期:2022-03-04)

(上接第 1324 页)

atherosclerosis and possibly therapeutic targets[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2015,35(12):2496-2507.

[15] WANG X,XU T,MUNGUN D,et al. The relationship between plasma soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease[J]. Dis Markers,2019,2019:4528382.

[16] LIANG H,CUI Y,BU H,et al. Value of S100A12 in predicting in-stent restenosis in patients with coronary drug-eluting stent implantation[J]. Exp Ther Med,2020,20(1):211-218.

[17] BAO M H,LUO H Q,XIANG J,et al. Meta-analysis for

the association between polymorphisms in interleukin-17A and risk of coronary artery disease[J]. Int J Environ Res Public Health,2016,13(7):660.

[18] JIANG H,ZHANG H,YANG Y,et al. Associations of myeloperoxidase, interleukin-17A and heparin-binding EGF-like growth factor levels with in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention: a single-centre case-control study in China[J]. BMJ Open,2020,10(11):e039405.

(收稿日期:2021-09-30 修回日期:2022-03-08)