· 论著 ·

同型半胱氨酸和脂联素联合叶酸检测在肝脏疾病诊疗中的临床应用

吴自权 史黎黎 周埼 屠亚飞 贡利娟

作者单位：213000 江苏常州，常州市新北区奔牛人民医院检验科
通信作者：吴自权，Email：bnyyjyk@qq.com
DOI：10.3969/j.issn.1674-7151.2023.01.018

【摘要】 目的 探讨同型半胱氨酸（Hcy）和脂联素（Apn）联合叶酸（FA）检测在肝脏疾病诊疗中的应用。**方法** 应用回顾性研究模型，选择 2020 年 1 月—2022 年 6 月于常州市新北区奔牛人民医院住院的 205 例肝病患者作为研究对象，根据疾病类型分组，50 例慢性乙型肝炎患者纳入肝炎组，50 例肝纤维化患者纳入肝纤维化组，55 例肝硬化患者纳入肝硬化组（其中 26 例为肝硬化代偿期患者，29 例为肝硬化失代偿期患者），50 例原发性肝癌患者纳入肝癌组；另外将同期在本院进行健康体检的 50 名人员纳入对照组。所有受检者均进行血清 Hcy、Apn 以及 FA 测定，比较患有不同肝脏疾病者以上指标的水平差异；采用受试者工作特征曲线（ROC 曲线）并对曲线下面积（AUC）进行计算，比较不同指标单独或联合应用的诊断效能。**结果** 肝癌组的血清 Hcy、Apn 水平均明显高于肝纤维化组、肝炎组和对照组，FA 水平均明显低于肝硬化组、肝纤维化组、肝炎组和对照组〔Hcy（μmol/L）：20.92（12.96，25.50）比 15.05（11.61，17.34）、12.24（11.49，13.96）、10.87（9.48，13.08），Apn（mg/L）：23.04（8.33，44.42）比 9.95（5.53，11.27）、6.68（3.90，8.24）、4.10（3.38，5.94），FA（nmol/L）：5.34（4.04，8.64）比 8.57（5.23，10.95）、10.93（8.64，13.53）、11.09（10.35，12.47）、13.49（9.60，18.04），均 $P<0.05$〕。肝硬化组 Hcy、Apn 水平均明显高于肝炎组和对照组，FA 水平明显低于肝纤维化组、肝炎组和对照组，差异均有统计学意义。肝纤维化组 Hcy、Apn 水平均明显高于肝炎组和对照组，FA 水平明显低于对照组，差异均有统计学意义。肝炎组 Hcy、Apn 水平均明显高于对照组，FA 水平明显低于对照组，差异均有统计学意义。肝硬化失代偿期组的 Hcy、Apn 水平均明显高于肝硬化代偿期组，FA 水平明显低于肝硬化代偿组〔Hcy（μmol/L）：18.76（12.74，24.43）比 14.76（12.18，16.58），Apn（mg/L）：26.60（7.11，37.35）比 9.72（5.78，26.53），FA（nmol/L）：7.17（5.17，9.75）比 10.19（5.47，11.51），均 $P<0.05$〕。Apn 诊断肝硬化的 AUC 最大，为 0.898〔95% 可信区间（95%*CI*）为 0.837～0.958〕，特异度最高，为 100.0%；FA 诊断肝硬化的敏感度最高，为 89.1%。Apn 诊断肝癌的 AUC 最大，为 0.901（95%*CI* 为 0.838～0.964）；FA 诊断肝癌的敏感度最高，为 80.0%；Hcy、Apn 诊断肝癌的的特异度均为 100.0%。Apn 诊断肝纤维化的 AUC 最大，为 0.865（95%*CI* 为 0.794～0.936），特异度最高，为 100.0%；FA 诊断肝纤维化的敏感度最高，为 74.0%。Apn 诊断肝炎的 AUC 最大，为 0.755（95%*CI* 为 0.658～0.852），特异度最高，为 74.0%；FA 诊断肝炎的敏感度最高，为 94.0%。Hcy、Apn 与 FA 联合检测鉴别肝硬化代偿期与非代偿期的 AUC 最大，为 0.963（95%*CI* 为 0.920～1.000），敏感度最高，为 100.0%，特异度最高，为 84.6%。**结论** Hcy、Apn 和 FA 在肝脏疾病的诊断中均有较高效能，各指标联合检测对肝脏疾病的鉴别诊断及评估肝脏受损程度具有重要意义。

【关键词】 同型半胱氨酸； 脂联素； 叶酸； 肝脏疾病； 诊断

基金项目：国家重点研发计划重点专项（2019YFF0216502）

Application value of homocysteine and adiponectin combined with folic acid in diagnosis and treatment of liver diseases

Wu Ziquan, Shi Lili, Zhou Qi, Tu Yafei, Gong Lijuan. Department of Clinical Laboratory, Changzhou Xinbei District Benniu People's Hospital, Changzhou 213000, Jiangsu, China
Corresponding author: Wu Ziquan, Email: bnyyjyk@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the application of homocysteine (Hcy), adiponectin (Apn) combined with folic acid (FA) in the diagnosis and treatment of liver diseases. **Methods** Using retrospective research model, 205 patients with liver diseases admitted to Changzhou Xinbei District Benniu People's Hospital from January 2020 to June 2022 were selected as research objects. Grouped by disease type, 50 patients with chronic hepatitis B were included in hepatitis group, 50 patients with hepatic fibrosis were included in hepatic fibrosis group, 55 patients with cirrhosis were included in cirrhosis group (26 patients with compensatory cirrhosis, 29 patients with

decompensated cirrhosis), and 50 patients with primary liver cancer were included in liver cancer group. Other 50 healthy physical examinees during the same period were selected as control group. All subjects were tested for serum Hcy, Apn and FA, and the differences of above indicators among patients with different liver diseases were compared. The receiver operator characteristic (ROC) curve was drawn, the area under ROC curve (AUC) was calculated, and the diagnostic efficacies of individual and combined detection of indicators in liver diseases were compared. **Results** The serum Hcy and Apn levels in liver cancer group were higher than those in liver fibrosis group, hepatitis group and control group, while the FA level was lower than those in cirrhosis group, liver fibrosis group, hepatitis group and control group [Hcy (μmol/L): 20.92 (12.96, 25.50) vs. 15.05 (11.61, 17.34), 12.24 (11.49, 13.96), 10.87 (9.48, 13.08), Apn (mg/L): 23.04 (8.33, 44.42) vs. 9.95 (5.53, 11.27), 6.68 (3.90, 8.24), 4.10 (3.38, 5.94), FA (nmol/L): 5.34 (4.04, 8.64) vs. 8.57 (5.23, 10.95), 10.93 (8.64, 13.53), 11.09 (10.35, 12.47), 13.49 (9.60, 18.04), all $P < 0.05$]. The Hcy and Apn levels in cirrhosis group were higher than those in hepatitis group and control group, while the FA level was lower than those in liver fibrosis group, hepatitis group and control group, with statistically significant differences. The Hcy and Apn levels in liver fibrosis group were higher than those in thepatitis group and control group, while the FA level was lower than that in control group, with statistically significant differences. The Hcy and Apn levels in hepatitis group were higher than those in control group, while the FA level was lower than that in control group, and the differences were statistically significant. The Hcy and Apn levels in decompensated cirrhosis group were higher than those in compensated cirrhosis group, while the FA level was lower than that in compensated cirrhosis group [Hcy (μmol/L): 18.76 (12.74, 24.43) vs. 14.76 (12.18, 16.58), Apn (mg/L): 26.60 (7.11, 37.35) vs. 9.72 (5.78, 26.53), FA (nmol/L): 7.17 (5.17, 9.75) vs. 10,19 (5.47, 11.51), all $P < 0.05$]. The AUC for Apn in diagnosing cirrhosis was the highest at 0.898 [95% confidence interval (95%*CI*) was 0.837–0.958], with a specificity of 100.0%, and FA had the highest sensitivity in diagnosing cirrhosis at 89.1%. The AUC of Apn for diagnosing liver cancer was the highest at 0.901 (95%*CI* was 0.838–0.964), while FA had the highest sensitivity at 80.0%. In diagnosing liver fibrosis, Apn had the highest AUC at 0.865 (95%*CI* was 0.794–0.936), with the specificity of 100.0%, while FA had the highest sensitivity at 74.0%. In diagnosing hepatitis, Apn had an AUC of 0.755 (95%*CI* was 0.658–0.852), with a specificity of 74.0%, while FA had the highest sensitivity at 94.0%. The AUC for combined detection of Hcy, Apn, and FA was higher than those for single indicators in distinguishing between compensated and decompensated cirrhosis, with an AUC of 0.963 (95%*CI* was 0.920–1.000), with the sensitivity of 100.0% and specificity of 84.6%. **Conclusion** Hcy, Apn and FA all have certain significance in the diagnosis of liver diseases, and combined detection of various indicators is important for differential diagnosis and evaluation of liver damage degree in patients with liver diseases.

【Key words】 Homocysteine; Adiponectin; Folic acid; Liver disease; Diagnosis

Fund Program: National Key Research and Development Program Project (2019YFF0216502)

肝脏是机体最大的实质性器官，肝细胞含有丰富的细胞器和酶体系，在脂质代谢、蛋白质分泌及异种生物转化等多种代谢过程中有重要作用[1-2]。早期肝脏疾病通常无明显临床症状，发现时常已发展至疾病终末期，导致严重并发症而危及生命[3-4]。因此本研究通过血清同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）[5-6]、脂联素（adiponectin，Apn）[7]和叶酸（folic acid，FA）[8]等生物学标志物水平测定，以准确、客观、全面地评价肝损伤程度和肝脏合成代谢功能的损伤程度，为肝脏疾病患者的诊疗及预后评估提供参考依据，现将结果报告如下。

1　资料与方法

1.1　研究对象与分组　采用回顾性研究模型，选择 2020 年 1 月—2022 年 6 月常州市新北区奔牛人民医院收治的 205 例肝病患者作为研究对象，其中 50 例慢性乙型肝炎患者纳入肝炎组，50 例肝纤维化患者纳入肝纤维化组，55 例肝硬化患者（包括 26 例肝硬化代偿期患者和 29 例肝硬化失代偿期患者）纳入肝硬化组，50 例原发性肝癌患者纳入肝癌组；另外纳入同期本院 50 名健康体检者作为健康对照组。

1.1.1　纳入标准　① 肝炎组患者符合 2019 年版《慢性乙型肝炎防治指南》中的诊断标准[9]；② 肝纤维化患者符合 2019 年版《肝纤维化诊断和治疗共识》中的诊断标准[10]；③ 肝硬化组患者符合 2014 年版《乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理》中的诊断标准[11]，并以临床体征和实验室检查以及影像学检查结果作为肝硬化代偿期和失代偿期的鉴别和诊断依据；④ 肝癌组患者符合 2019 年版《原发性肝癌诊疗规范》中的诊断标准[12]；⑤ 所有入组者均知晓本研究内容并自

愿参与配合。

1.1.2 排除标准 ① 其他系统肿瘤、自身免疫系统疾病、血液系统疾病及器官功能衰竭患者；② 资料信息不完全及中途退出者。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准，并经本院伦理委员会审批（审批号：20191123091），入组人员均知晓相关研究内容，并签署知情同意书。

1.2 检测指标及方法 所有受检者均根据实验标本采集要求及相关规范于清晨采集空腹静脉血，并根据临床需要随时进行血清 Hcy、Apn、FA 检测，收集相关实验数据入库分析。采用酶循环法，使用 Architect c16000 System 全自动生化分析仪（美国雅培公司）测定 Hcy；采用化学发光法，使用 iFlash 3000-G 全自动化学发光免疫分析仪（深圳亚辉龙生物科技股份有限公司）测定 Apn；采用化学发光微粒子免疫检测法，使用 Alinity toy 全自动生化免疫分析仪（美国雅培公司）测定 FA。所有检测试剂均采用原装试剂盒，所有实验操作均根据所用仪器和试剂说明书进行，相关实验数据入库分析。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示符合正态分布的计量资料，多组间比较采用 ANOVA 单因素方差分析；以中位数（四分位数）〔$M(Q_L, Q_U)$〕表示不符合正态分布的计量资料，两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验，多组间比较运用 Kruscal-Wallis H 检验。计数资料以例（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。血清 Hcy、Apn、FA 单独与联合检测的诊断效能通过绘制受试者工作特征曲线（receiver operator characteristic curve，ROC 曲线）并计算 ROC 曲线下面积（area under ROC curve，AUC）进行评估，计算约登指数确定最佳截断值，考察敏感度和特异度。数据统计均为双侧检验，$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 各组患者的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$），资料均衡，有可比性。见表 1。

2.2 各组患者的血清 Hcy、Apn 和 FA 水平比较 肝癌组的血清 Hcy、Apn 水平均明显高于肝纤维化组、肝炎组和对照组，FA 水平均明显低于肝硬化组、肝纤维化组、肝炎组和对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。肝硬化组的 Hcy、Apn 水平均明显高于肝炎组和对照组，Apn 水平明显高于肝纤维化组，FA 水平明显低于肝纤维化组、肝炎组和对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。肝纤维化组的 Hcy、Apn 水平均明显高于肝炎组和对照组，FA 水平明显低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。肝炎组的 Hcy、Apn 水平均明显高于对照组，FA 水平明显低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。见表 2。

表 1 各组一般资料比较

组别	例数（例）	性别（例）		年龄（岁）	
		男性	女性	范围	均数（$\bar{x} \pm s$）
肝炎组	50	35	15	47 ~ 64	57.25 ± 9.25
肝纤维化组	50	39	11	41 ~ 60	56.75 ± 9.32
肝硬化组	55	36	19	48 ~ 65	57.31 ± 8.26
肝癌组	50	31	19	51 ~ 69	57.14 ± 9.15
健康对照组	50	37	13	50 ~ 69	56.18 ± 8.97

2.3 肝硬化失代偿期与代偿期患者血清 Hcy、Apn、FA 水平比较 肝硬化失代偿期患者的 Hcy、Apn 水平均明显高于肝硬化代偿期患者，FA 水平明显低于肝硬化代偿组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。见表 3。

2.4 血清 Hcy、Apn、FA 对肝硬化的诊断效能 Apn 诊断肝硬化的 AUC 最大，为 0.898〔95% 可信区间（95% confidence interval，95%*CI*）为 0.837 ~ 0.958，特异度最高，为 100.0%；FA 诊断肝硬化的敏感度最高，为 89.1%。见表 4，图 1。

表 2 各组患者血清 Hcy、Apn 和 FA 水平比较〔$M(Q_L, Q_U)$〕

组别	例数（例）	Hcy（μmol/L）	Apn（mg/L）	FA（nmol/L）
肝癌组	50	20.92（12.96，25.50）^{abc}	23.04（8.33，44.42）^{abc}	5.34（4.04，8.64）^{abcd}
肝硬化组	55	16.51（12.18，21.81）^{ab}	17.93（6.65，36.60）^{abc}	8.57（5.23，10.95）^{abc}
肝纤维化组	50	15.05（11.61，17.34）^{ab}	9.95（5.53，11.27）^{ab}	10.93（8.64，13.53）^{a}
肝炎组	50	12.24（11.49，13.96）^{a}	6.68（3.90，8.24）^{a}	11.09（10.35，12.47）^{a}
对照组	50	10.87（9.48，13.08）	4.10（3.38，5.94）	13.49（9.60，18.04）
H 值		61.964	97.150	75.286
P 值		0.000	0.000	0.000

注：Hcy 为同型半胱氨酸，Apn 为脂联素，FA 为叶酸；与对照组比较，$^{a}P<0.05$；与肝炎组比较，$^{b}P<0.05$；与肝纤维化组比较，$^{c}P<0.05$；与肝硬化组比较，$^{d}P<0.05$

表 3 肝硬化失代偿期与代偿期患者血清 Hcy、Apn 和 FA 水平比较〔$M(Q_L, Q_U)$〕

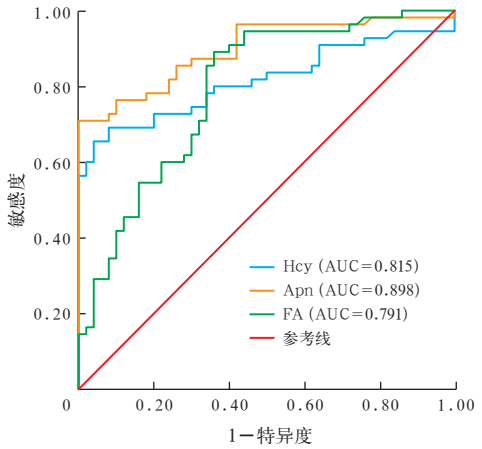
组别	例数（例）	Hcy（μmol/L）	Apn（mg/L）	FA（nmol/L）
肝硬化失代偿期	29	18.76（12.74，24.43）	26.60（7.11，37.35）	7.17（5.17，9.75）
肝硬化代偿期	26	14.76（12.18，16.58）	9.72（5.78，26.53）	10.19（5.47，11.51）
Z 值		2.201	2.158	2.268
P 值		0.028	0.031	0.023

注：Hcy 为同型半胱氨酸，Apn 为脂联素，FA 为叶酸

表 4　血清 Hcy、Apn 和 FA 对肝硬化的诊断效能

指标	AUC	95%*CI*	敏感度（%）	特异度（%）	约登指数	截断值	*P* 值
Hcy	0.815	0.730～0.901	65.5	96.0	0.615	14.38	0.000
Apn	0.898	0.837～0.958	70.9	100.0	0.709	7.35	0.000
FA	0.791	0.704～0.878	89.1	64.0	0.531	11.76	0.000

注：Hcy 为同型半胱氨酸，Apn 为脂联素，FA 为叶酸，AUC 为受试者工作特征曲线下面积，95%*CI* 为 95% 可信区间



注：Hcy 为同型半胱氨酸，Apn 为脂联素，FA 为叶酸，ROC 为受试者工作特征曲线，AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1　血清 Hcy、Apn 和 FA 诊断肝硬化的 ROC 曲线

2.5　血清 Hcy、Apn、FA 对肝癌的诊断效能　Apn 诊断肝癌的 AUC 最大，为 0.901（95%*CI* 为 0.838～0.964）；FA 诊断肝癌的敏感度最高，为 80.0%；Hcy、Apn 诊断肝癌的的特异度均为 100.0%。见表 5，图 2。

表 5　血清 Hcy、Apn 和 FA 对肝癌的诊断效能

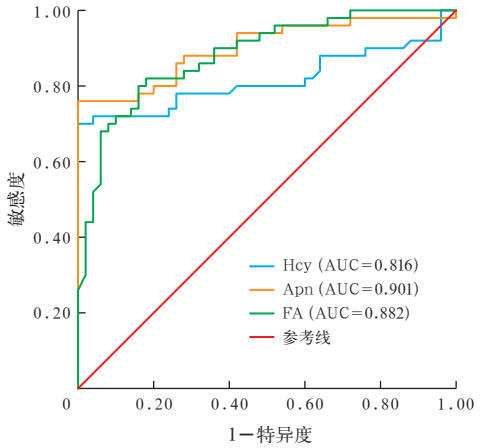
指标	AUC	95%*CI*	敏感度（%）	特异度（%）	约登指数	截断值	*P* 值
Hcy	0.816	0.723～0.909	70.0	100.0	0.70	15.67	0.000
Apn	0.901	0.838～0.964	76.0	100.0	0.76	25.23	0.000
FA	0.882	0.817～0.947	80.0	84.0	0.64	6.16	0.000

注：Hcy 为同型半胱氨酸，Apn 为脂联素，FA 为叶酸，AUC 为受试者工作特征曲线下面积，95%*CI* 为 95% 可信区间

2.6　血清 Hcy、Apn、FA 对肝纤维化的诊断效能　Apn 诊断肝纤维化的 AUC 最大，为 0.865（95%*CI* 为 0.794～0.936），特异度最高，为 100.0%；FA 诊断肝纤维化的敏感度最高，为 74.0%。见表 6，图 3。

2.7　血清 Hcy、Apn、FA 对肝炎的诊断效能　Apn 诊断肝炎的 AUC 最大，为 0.755（95%*CI* 为 0.658～0.852），特异度最高，为 74.0%。FA 诊断肝炎敏感度最高，为 94.0%。见表 7，图 4。

2.8　血清 Hcy、Apn、FA 鉴别肝硬化失代偿期与代偿期的效能　Hcy、Apn、FA 联合检测鉴别肝硬化代偿期与失代偿期的 AUC 高于其他单一指标，为 0.963（95%*CI* 为 0.920～1.000），敏感度为 100.0%，特异度为 84.6%。见表 8，图 5。



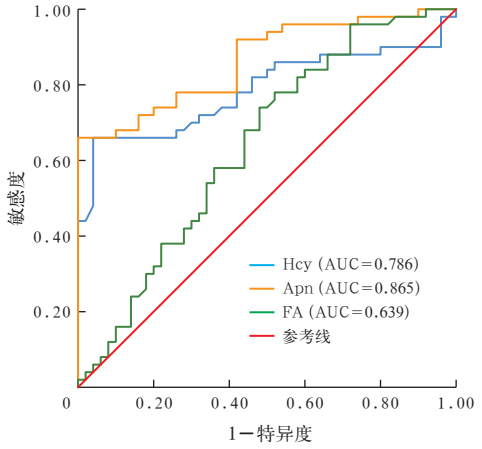
注：Hcy 为同型半胱氨酸，Apn 为脂联素，FA 为叶酸，ROC 为受试者工作特征曲线，AUC 为 ROC 曲线下面积

图 2　血清 Hcy、Apn 和 FA 诊断肝癌的 ROC 曲线

表 6　血清 Hcy、Apn 和 FA 对肝纤维化的诊断效能

指标	AUC	95%*CI*	敏感度（%）	特异度（%）	约登指数	截断值	*P* 值
Hcy	0.786	0.690～0.881	66.0	96.0	0.62	14.39	0.000
Apn	0.865	0.794～0.936	66.0	100.0	0.66	7.51	0.000
FA	0.639	0.530～0.748	74.0	52.0	0.26	13.34	0.017

注：Hcy 为同型半胱氨酸，Apn 为脂联素，FA 为叶酸，AUC 为受试者工作特征曲线下面积，95%*CI* 为 95% 可信区间



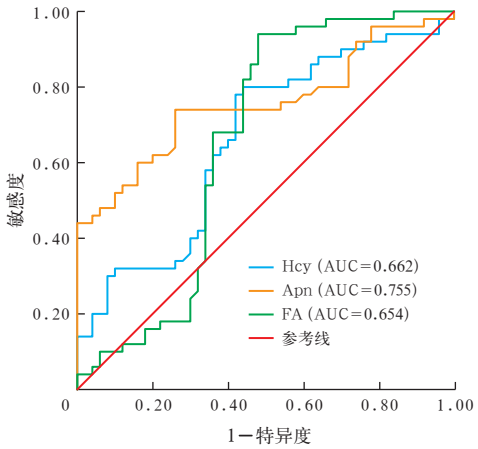
注：Hcy 为同型半胱氨酸，Apn 为脂联素，FA 为叶酸，ROC 为受试者工作特征曲线，AUC 为 ROC 曲线下面积

图 3　血清 Hcy、Apn 和 FA 诊断肝纤维化的 ROC 曲线

表 7　血清 Hcy、Apn 和 FA 对肝炎的诊断效能

指标	AUC	95%*CI*	敏感度（%）	特异度（%）	约登指数	截断值	*P* 值
Hcy	0.662	0.554～0.769	80.0	56.0	0.36	11.38	0.005
Apn	0.755	0.658～0.852	74.0	74.0	0.48	5.38	0.000
FA	0.654	0.540～0.769	94.0	52.0	0.46	13.44	0.008

注：Hcy 为同型半胱氨酸，Apn 为脂联素，FA 为叶酸，AUC 为受试者工作特征曲线下面积，95%*CI* 为 95% 可信区间



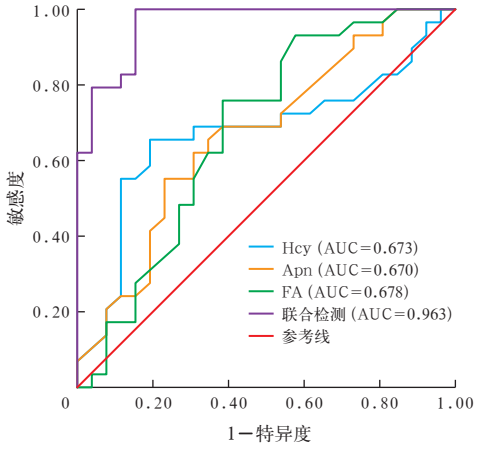
注：Hcy 为同型半胱氨酸，Apn 为脂联素，FA 为叶酸，ROC 为受试者工作特征曲线，AUC 为 ROC 曲线下面积

图 4　血清 Hcy、Apn 和 FA 诊断肝炎的 ROC 曲线

表 8　血清 Hcy、Apn 和 FA 单独与联合检测鉴别肝硬化失代偿期与代偿期的效能

指标	AUC	95%*CI*	敏感度（%）	特异度（%）	约登指数	截断值	*P* 值
Hcy	0.673	0.524～0.822	65.5	80.8	0.463	16.67	0.028
Apn	0.670	0.526～0.814	55.2	76.9	0.321	25.09	0.031
FA	0.678	0.532～0.825	75.9	61.5	0.374	9.29	0.023
联合检测	0.963	0.920～1.000	100.0	84.6	0.846	0.31	0.000

注：Hcy 为同型半胱氨酸，Apn 为脂联素，FA 为叶酸，AUC 为受试者工作特征曲线下面积，95%*CI* 为 95% 可信区间



注：Hcy 为同型半胱氨酸，Apn 为脂联素，FA 为叶酸，ROC 为受试者工作特征曲线，AUC 为 ROC 曲线下面积

图 5　血清 Hcy、Apn、FA 单独与联合检测鉴别肝硬化失代偿期与代偿期的 ROC 曲线

3　讨论

肝脏是机体的重要器官之一，具有维持稳态和物质代谢的重要作用，当肝脏受损时，可导致脂质代谢、蛋白质分泌及异种生物转化等多种过程发生不同程度的障碍，继而引起各种相关疾病[13-15]。肝病的早发现、早诊断、早防治在挽救患者生命、延缓疾病进程、预防并发症发生等方面具有重要意义。

本研究结果显示，肝癌组血清 Hcy 和 Apn 水平均明显高于肝纤维化组、肝炎组和对照组，肝硬化组血清 Hcy 和 Apn 水平均明显高于肝炎组和对照组，肝纤维化组血清 Hcy 和 Apn 水平均明显高于肝炎组和对照组，肝炎组血清 Hcy 和 Apn 水平均明显高于对照组，肝硬化失代偿期患者血清 Hcy 和 Apn 水平均明显高于肝硬化代偿期患者，差异均有统计学意义，这可能与 Hcy 和 Apn 的生物学特性有关。Hcy 作为人体内甲硫氨酸代谢的中间产物，主要在肝脏中合成和分解，并参与转硫作用，因此当肝细胞受损时，血清 Hcy 会因代谢障碍而在体内蓄积，导致血清水平异常增高，加之高水平的血清 Hcy 又可进一步导致机体超氧化物合成增加，触发诱导肝细胞和内皮细胞等的内质网应激反应，促进脂质过氧化进程，加重对肝脏的损伤，加速疾病的进展，这与朱海燕等[6]和卓雪芽与吕微风[16]的研究结果一致。

Apn 是脂肪细胞分泌的一种脂肪细胞因子，可直接作用于肝细胞，参与抗炎过氧化物酶体增殖激活受体 a 和脂肪酸氧化的调节过程，因此，当肝细胞受损时，可诱导 Apn 的高水平表达，同时肝病患者胆汁淤积可导致 Apn 血清水平因排泄障碍而进一步增高，这也与华馨等[17]研究结果相呼应。

本研究结果显示，肝癌组 FA 水平均低于肝硬化组、肝纤维化组、肝炎组和对照组，肝硬化组 FA 水平均低于肝纤维化组、肝炎组和对照组，肝硬化失代偿期组 FA 水平低于肝硬化代偿组，肝纤维化组和肝炎组 FA 水平均低于对照组，差异均有统计学意义，提示血清 FA 水平随肝脏受损程度加重而降低，这主要与肝细胞受损导致叶酸还原酶的质与量均存在缺陷有关，FA 不能转变为具有活性的四氢叶酸，这也为肝病治疗中合理适当地补充 FA 提供实验室依据。同时有研究报道指出，肝细胞受损时，体内血清维生素 B_{12}（vitamin B_{12}，VB_{12}）水平随细胞损伤程度加重而逐渐升高，进一步加强 FA 的分解利用，导致 FA 水平随之降低，这也与邱振华等[18]研究结果一致。由于 FA 作为体内一碳单位和转甲基作用的重要载体，参与 Hcy 的转化过程，FA 的缺乏直接影响核酸甲基化进程，使 Hcy 水平进行性增高，加重肝脏的损伤程度，这也印证了 Pufulete 等[19]早期的研究，提示体内 FA 水平降低与肝脏损伤进展性疾病密切相关。

ROC 曲线分析结果表明，Apn 在相关肝脏疾病

的诊断中 AUC 最大〔其中诊断肝硬化 AUC 为 0.898（95%*CI* 为 0.837 ~ 0.958），特异度最高，为 100.0%；诊断肝癌的 AUC 为 0.901（95%*CI* 为 0.838 ~ 0.964），特异度最高，为 100.0%；诊断肝纤维化的 AUC 为 0.865（95%*CI* 为 0.794 ~ 0.936），特异度最高，为 100.0%；诊断肝炎的 AUC 为 0.755（95%*CI* 为 0.658 ~ 0.852），特异度最高，为 74.0%〕。FA 在相关肝脏疾病诊断中的敏感度最高（其中诊断肝硬化的敏感度为 89.1%，诊断肝癌的敏感度为 80.0%，诊断肝纤维化的敏感度为 74.0%，诊断肝炎的敏感度为 94.0%），三者联合检测对鉴别肝硬化代偿期与失代偿期的 AUC 为 0.963（95%*CI* 为 0.920 ~ 1.000），明显高于各单一指标，敏感度最高，为 100.0%，特异度最高，为 84.6%。这与 Hcy、Apn、FA 特殊的生物学活性表达等有关，表明合理选择敏感度及特异度均较高的肝脏生物学指标联合检测评估肝脏损伤严重程度及肝脏的合成代谢功能，对肝脏相关疾病的早期诊疗具有重要意义。因此，本研究结果显示，Hcy、Apn 和 FA 等生物学标志物水平检测可在一定程度上提高早期肝脏相关疾病的诊断效能，并且对肝脏疾病的鉴别诊断及评估肝脏受损程度具有重要的临床意义。

综上所述，Hcy、Apn 和 FA 水平检测在肝脏相关疾病的诊断中均具有一定意义，可为临床全面、客观、科学地诊断肝脏相关疾病以及评估肝脏受损程度提供实验室依据，具有重要的临床意义。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

1　施婷婷，刘振球，樊虹，等. 2005–2016 年中国肝癌发病趋势分析 [J]. 中华流行病学杂志，2022, 43 (3): 330–335. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338–20210924–00749.

2　韩卫，国世星，张晓彤，等. 生物学标志物联合检测在早期原发性肝癌诊断中的应用价值 [J]. 肿瘤研究与临床，2020, 32 (10): 705–710. DOI: 10.3760/cma.j.cn115355–20200403–00171.

3　中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会感染相关肿瘤防控学组，中华预防医学会慢病预防与控制分会，中华预防医学会健康传播分会. 中国肝癌一级预防专家共识（2018）[J]. 中华预防医学杂志，2019, 53 (1): 36–44. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253–3766.2018.07.013.

4　韩卫，李海泉，李建军，等. CG、TBA 联合 AFP 和 PIVKA–Ⅱ检测在 HBV 感染相关肝脏疾病诊断中的应用价值 [J]. 标记免疫分析与临床，2021, 28 (9): 1584–1589. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006–1703.2021.09.028.

5　王亚刚，胡国信. 同型半胱氨酸在肝纤维化和肝硬化发展中的作用 [J]. 临床肝胆病杂志，2020, 36 (5): 1146–1149. DOI: 10.3969/j.issn.1001–5256.2020.05.044.

6　朱海燕，刘欣，王欣. 血浆 D– 二聚体及血清同型半胱氨酸检测在肝脏疾病诊断中的应用价值 [J]. 中国社区医师，2019, 35 (36): 131–132. DOI: CNKI:SUN:XCYS.0.2019–36–085.

7　李红山，冯琴，胡义扬，等. 脂联素及其受体在脂肪肝病理机制中的意义及中药干预作用 [J]. 中华肝脏病杂志，2009, 17 (11): 826–830. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2009.11.008.

8　郭婷婷，高琳，徐佳佳，等. 血清维生素 B_{12}、叶酸变化用于评估慢性乙型肝炎肝硬化患者肝损伤程度价值分析 [J]. 全科医学临床与教育，2022, 20 (2): 146–148. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672–3686.2022.002.014.

9　中华医学会感染病学分会，中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南（2019 年版）[J]. 中华肝脏病杂志，2019, 27 (12): 938–961. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2019.12.007.

10　中华医学会肝病学分会，中华医学会消化病学分会，中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断和治疗共识（精简版，2019 年）[J]. 中华消化杂志，2019, 39 (12): 800–805. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254–1432.2019.12.002.

11　科技部十二五重大专项联合课题组专家. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理 [J]. 临床肝胆病杂志，2014, 30 (2): 99–108. DOI: 10.3969/j.issn.1001–5256.2014.02.002.

12　中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范（2019 年版）[J]. 中华肝脏病杂志，2020, 28 (2): 112–128. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2020.02.004.

13　苗莉，韩卫. 肝脏疾病生物学标志物在肝癌早期诊断中的应用 [J]. 实用检验医师杂志，2021, 13 (3): 155–158. DOI: 10.3969/j.issn.1674–7151.2021.03.008.

14　郭丽颖，王静，李秋伟，等. 中医辨证施治乙型肝炎病毒 – 慢加急性肝衰竭的思考 [J]. 中国中西医结合急救杂志，2020, 27 (1): 101–105. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2020.01.028.

15　姚志祥，周悦，刘览. CG 和 TBA 联合 DeRitis 比值水平在肝脏系统相关疾病早期诊断中临床研究 [J]. 标记免疫分析与临床，2021, 28 (11): 1909–1915. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006–1703.2021.11.021.

16　卓雪芽，吕微风. 血清同型半胱氨酸、α –L– 岩藻糖苷酶、血清铁蛋白检测在原发性肝癌诊断中的应用 [J]. 中国医药科学，2020, 10 (5): 154–156. DOI: 10.3969/j.issn.2095–0616.2020.05.044.

17　华馨，胡耀仁，高国生，等. 血浆脂联素检测在 HBV 相关慢性肝衰竭中的临床价值 [J]. 现代实用医学，2020, 32 (11): 1317–1319, 封 2. DOI: 10.3969/j.issn.1671–0800.2020.11.006.

18　邱振华，高艳，曾在祥. 肝病患者血清叶酸与维生素 B12 含量的临床意义 [J]. 国际流行病学传染病学杂志，2008, 35 (6): 378–380. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673–4149.2008.06.006.

19　PUFULETE M, EMERY P W, SANDERS T A B. Folate, DNA methylation and colo–rectal cancer [J]. Proc Nutr Soc, 2003, 62 (2): 437–445. DOI: 10.1079/PNS2003265.

（收稿日期：2023–02–24）

（本文编辑：郤文）