

乙型肝炎患者血清纤维化指标与血小板参数的临床意义

朱立新(新疆维吾尔自治区昌吉市第二人民医院检验科 831100)

【摘要】 目的 探讨乙型肝炎患者血清透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原蛋白(Ⅳ.C)等肝纤维化指标,与血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)联合检测的诊断价值。**方法** 乙型肝炎患者 206 例(汉族 110 例,维吾尔族 96 例),以诊断为急性肝炎 32 例、慢性肝炎 87 例、重型肝炎 41 例、肝炎肝硬化 46 例为试验组。以昌吉市第二人民医院健康体检者 50 例(汉族 25 例,维吾尔族 25 例)为对照组。用放射免疫试剂盒分析血清 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ.C 水平,用血细胞分析仪进行 PLT、MPV、PDW 的检测。**结果** 各试验组患者肝纤维化指标平均值均高于对照组。重型肝炎组、肝炎肝硬化组的 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ.C 平均值较急性肝炎组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);各试验组患者 PLT 与对照组相比均有所降低,重型肝炎组、肝炎肝硬化组的 PLT 明显低于其余各组,差异有统计学意义($P < 0.05$);除急性肝炎组外各试验组患者 MPV、PDW 平均值均较对照组有所升高。且肝炎肝硬化组的 MPV、PDW 平均值较其他组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 综合分析血清肝纤维化指标及血小板参数,对乙型肝炎患者肝病进展的临床诊断具有重要参考价值。

【关键词】 乙型肝炎; 肝纤维化; 血小板参数

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.01.005 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)01-0010-02

Clinical significance of hepatic fibrosis and platelet parameters in patients with hepatitis B ZHU Li-xin (Department of Clinical Laboratory, Changji Second People's Hospital, Changji, Xinjiang 831100, China)

【Abstract】 Objective To explore the diagnostic value of the combined detection of hepatic fibrosis indexes and platelet parameters including hyaluronic acid (HA), laminin (LN), procollagen type Ⅲ (PCⅢ), Ⅳ collagen (Ⅳ.C), platelet counts (PLT), mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) in hepatic diseases. **Methods** A total of 206 hepatitis B patients (110 cases were Han nationality, 96 cases were Uygur nationality) were divided into acute hepatitis group (32 cases), chronic hepatitis group (87 cases), severe hepatitis group (41 cases) and cirrhosis group (46 cases) according to diagnosis as the test groups, 50 healthy subjects (25 cases were Han nationality, 25 cases were Uygur nationality) were chosen as control group. HA, LN, PCⅢ and Ⅳ.C were detected by the radioimmunity analysis method, PLT, MPV and PDW were detected by blood cell analyzer. **Results** The hepatic fibrosis indexes (HA, LN, PCⅢ, Ⅳ.C) of the test groups were higher than those of the control, severe hepatitis group and cirrhosis group were significantly higher than those of acute hepatitis group ($P < 0.05$). The PLT level of the test groups was lower than that of the control, severe hepatitis group and cirrhosis group were significantly lower than that of the other groups ($P < 0.05$). MPV and PDW in the test groups were all higher than those of the control except acute hepatitis group, and cirrhosis group were significantly higher than the other groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of hepatic fibrosis indexes and platelet parameters is helpful for the clinical diagnosis of progressive hepatitis B.

【Key words】 hepatitis B; liver cirrhosis; platelet parameters

慢性乙型肝炎(简称乙肝)是肝硬化的最常见病因,HBV 的长期感染可损害骨髓的造血功能和机体的免疫功能,引起不同程度单核-巨噬细胞系统功能减弱,脾功能亢进,造成血小板损害^[1]。肝纤维化是乙肝发展成肝硬化的中间过程,早期发现并进行有效的治疗以阻断肝纤维化的发生和发展,对预防肝硬化具有重要意义。本文通过对汉族、维吾尔族慢性乙型肝炎患者肝纤维化指标血清透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原蛋白(Ⅳ.C),以及血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)的检测,以探讨上述指标联合应用对肝病进展的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 标本来源 收集 2009 年 8 月至 2010 年 12 月在本院住院的乙肝患者 206 例,其中汉族男 58 例、女 52 例,年龄 28~64

岁,平均 48.5 岁,维吾尔族男 55 例、女 41 例,年龄 24~62 岁,平均 50 岁。根据《病毒性肝炎防治方案》^[2]临床诊断将患者分为急性肝炎组、慢性肝炎组、重型肝炎组、肝炎肝硬化组。另外,按年龄、性别、民族相匹配的原则选择同期本院门诊体检的健康体检者 50 例,其中汉族男 14 例、女 11 例,维吾尔族男 15 例、女 10 例,年龄 22~65 岁,平均 50.5 岁,作为对照组。各组的年龄、性别、民族构成间差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 在受检者知情同意后,抽取清晨空腹静脉血 2.0 mL,分别加入普通生化管和 EDTA-K₂ 抗凝管中,前者离心(4 200 r/min, 5 min)后分离血清, -20℃ 保存,1 周内进行肝脏纤维化指标的测定;后者,混匀,4 h 内上机测定血小板

参数。

1.2.2 肝脏纤维化指标的测定 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ、C 均采用放射免疫分析法,测定仪器为 MPC-1 型微孔板单光子计数器,每周测定 1 次,试剂盒由北京源德生物医学工程有限公司提供,严格按试剂使用说明操作。

1.2.3 血小板相关参数的检测 PLT、MPV、PDW 均采用日本希森美康 Sysmex XT-1800i 五分类全自动血细胞分析仪及其配套试剂进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件对数据进行分析,数

据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数比较采用 t 检验,组间比较采用 SNK- q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肝脏纤维化指标的变化 各试验组乙肝患者的 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ、C 平均值均高于对照组,其中重型肝炎组、肝炎肝硬化组的 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ、C 平均值较急性肝炎组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且 PCⅢ水平在各试验组均有所不同,重型肝炎组依次高于肝炎肝硬化组、慢性肝炎组和急性肝炎组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各试验组乙肝患者肝纤维化指标的变化($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	HA	LN	PCⅢ	Ⅳ、C
急性肝炎组	32	109.61±17.20 ^c	122.53±10.55 ^{dc}	17.41±3.52 ^{dbc}	101.21±10.00 ^c
慢性肝炎组	87	153.14±19.85 ^{dc}	149.42±17.63 ^{dc}	32.09±7.15 ^{dac}	148.77±17.32 ^{dc}
重型肝炎组	41	411.05±50.25 ^{dab}	310.27±39.68 ^{dab}	99.67±20.14 ^{dab}	254.25±24.96 ^{dab}
肝炎肝硬化组	46	449.78±41.85 ^{dab}	266.30±25.34 ^{dab}	77.27±10.68 ^{dabc}	289.62±35.50 ^{dab}
对照组	50	63.94±10.08	79.41±10.90	7.54±1.20	79.68±4.97

注:与急性肝炎组相比,^a $P < 0.05$;与慢性肝炎组相比,^b $P < 0.05$;与重型肝炎组相比,^c $P < 0.05$;与对照组相比,^d $P < 0.05$ 。

2.2 血小板相关参数的改变 各试验组乙肝患者的 PLT 平均值均低于对照组,且重型肝炎组、肝炎肝硬化组的 PLT 值明显低于急性、慢性肝炎组,差异有统计学意义($P < 0.05$);除急性肝炎组外各试验组患者 MPV、PDW 平均值均较对照组有所升高,且肝炎肝硬化组的 MPV、PDW 平均值较其他组明显升高($P < 0.05$),见表 2。

表 2 各试验组乙肝患者血小板参数的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PLT($\times 10^9/L$)	MPV(fL)	PDW(%)
急性肝炎组	32	176.87±11.69	9.28±0.96 ^c	16.82±0.95 ^c
慢性肝炎组	87	165.69±15.02 ^d	12.09±0.90 ^{dc}	17.20±1.21 ^c
重型肝炎组	41	109.58±19.23 ^{dab}	13.69±1.05 ^{dbc}	23.32±1.19 ^{dbc}
肝炎肝硬化组	46	91.26±15.63 ^{dab}	21.96±1.43 ^{dabc}	46.54±1.02 ^{dabc}
对照组	50	208.35±35.86	8.42±0.59	16.90±0.72

注:与急性肝炎组相比,^a $P < 0.05$;与慢性肝炎组相比,^b $P < 0.05$;与重型肝炎组相比,^c $P < 0.05$;与对照组相比,^d $P < 0.05$ 。

3 讨 论

肝纤维化主要表现为肝组织中细胞外基质(ECM)的合成与降解的稳态机制失去平衡,最终导致 ECM 病理性沉积。研究表明,肝病患者肝脏纤维化进程是肝细胞反复受损、细胞外间质逐渐增加的过程。间质主要由肝间质和肝实质细胞合成,包括胶原蛋白(Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ和Ⅳ型)、非胶原蛋白(如 LN 等)和蛋白聚糖(如血清 HA 等)。间质各组分中血清 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ、C 是目前公认的肝纤维化标志物^[3-4]。

本研究结果表明,各试验组乙肝患者的 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ、C 平均值均高于对照组,其中重型肝炎组、肝炎肝硬化组的 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ、C 平均值较急性肝炎组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。该结果与田永芳等^[5]的报道结果相符,表明在非急性发作期的乙型肝炎患者血清中肝纤维化标志物升高,提示肝纤维化程度加重。PCⅢ血清水平升高反映 PCⅢ合成旺盛,肝脏炎症坏死时 PCⅢ降解,血清 PCⅢ水平升高,

是活性纤维生成和炎症的较好标志。PCⅢ血清水平在急性肝炎中升高,并与慢性肝病肝纤维化分期相关^[6]。本研究 PCⅢ水平在重型肝炎组依次高于肝炎肝硬化组、慢性肝炎组和急性肝炎组,该结果与上述观点相符。

慢性乙肝患者由于长期受乙型肝炎病毒的感染,可损害骨髓的造血功能。骨髓造血功能降低致使巨核细胞减少、血小板数量及功能改变。血小板三项参数与体外血小板功能有较好的相关性,可间接反映其功能状态。PLT 是检测患者血小板生成与衰亡的指标,MPV 是检测骨髓中巨核细胞增生代谢和血小板生成的参数,PDW 是反映血小板均一性的参数^[7]。

本研究中各试验组乙肝患者的 PLT 平均值均低于对照组,且重型肝炎组、肝炎肝硬化组的 PLT 值明显低于急性、慢性肝炎组,差异有统计学意义($P < 0.05$),该结果与陈永鹏等^[8]的报道相符,PLT 水平随纤维化的进展而降低;除急性肝炎组外各试验组患者 MPV、PDW 平均值均较对照组有所升高,且肝炎肝硬化组的 MPV、PDW 平均值较其他组明显升高($P < 0.05$),说明随着慢性肝炎肝纤维化的进展,血小板破坏增加时,MPV、PDW 相应增大,与骨髓代偿性地释放体积较大的年轻的血小板以增强血小板的功能有关^[9]。

总之,本研究显示,随着肝纤维化程度的进展,患者血清中 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ、C 的含量亦增加;而 PLT 与肝纤维化进展呈负相关,MPV、PDW 与肝纤维化分期呈正相关。提示临床可以通过检测患者血清肝纤维化指标和血小板相关参数动态观察肝纤维化的进程,并对乙肝患者肝脏纤维化状况进行辅助临床诊断和指导治疗,为临床肝纤维化监测提供非创伤性的诊断依据。

参考文献

[1] Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(6): 1160-1174.
[2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝(下转第 13 页)

3 讨 论

3.1 肝脏是凝血因子合成的重要场所。在目前已确定的 14 个凝血因子中,有 12 个是由肝脏参与合成的,并能合成和灭活纤维蛋白的溶解物与抗纤溶物质,因此肝脏在体内的止凝血过程中起着非常重要的作用。肝病由于维生素 K 严重缺乏或肝功能不全,导致肝细胞合成羧基化酶减少或羧基化酶与其辅酶维生素 K 之间的反应减弱,表明它有辅助诊断和判断预后的参考意义^[3]。肝病导致肝功能不全时,蛋白合成减少,清除组织凝血活酶和被激活的纤溶因子能力下降。维生素 K 吸收障碍,使得维生素 K 依赖凝血因子的前体不能变成有活性的凝血因子,肝素酶合成降低,肝素灭活能力下降,血浆中肝素和类肝素抗凝物质增多等因素,引起 PT、APTT、TT 延长,FIB 下降^[4]。

3.2 PT 是检测外源性凝血系统最常用的试验,它反映因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ的含量或有循环抗凝物质存在;APTT 是反映内源性凝血系统最常用和较敏感的筛选试验,测定因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ的凝血活性,也受因子Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅹ的影响;TT 是反映共同凝血途径的试验。向晓星等^[5]研究表明慢性肝炎严重肝损害患者存在多种凝血因子合成障碍,且消耗过多及血浆中抗凝物质增多。因此 TT 能直接反映患者血浆内肝素和类肝素抗凝物质的水平,TT 的测定值和异常率与肝功能损害程度呈正相关,是预测患者病情预后的敏感指标。当肝脏疾病引起肝细胞损害时,肝脏合成凝血功能减退,引起维生素 K 依赖因子(凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)等合成减少,从而使 PT、APTT、TT 延长。FIB 是由肝脏合成的一种糖蛋白,在凝血过程中具有重要的生理作用,FIB 具有增强细胞间的桥联力和减少细胞表面负电荷作用,其含量降低是反映严重肝损害患者的蛋白和生物酶合成下降,凝血功能障碍的较敏感指标,当严重肝损害时其含量明显降低。血液凝固过程中,纤维蛋白原被凝血酶转化为纤维蛋白,并在活化因子的作用下形成交联纤维蛋白,D-D 是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下形成的最小降解产物,半衰期长,检出率高,它的升高特异地反映体内纤溶活性增强。据报道,D-D 的升高,在多种肿瘤中存在,如肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌等^[6]。由表 1 可以看出,D-D 水平在肝癌组明显高于对照组,且随肝功能损伤逐渐加重。D-D 水平逐渐升高,说明 D-D

水平与肝功能损伤程度相关,动态监测 D-D 水平是肿瘤患者的一个重要预后指标。

3.3 本文资料表明,与对照组比较,肝癌组和肝硬化组 PT、APTT、TT 均明显延长,FIB 减少,D-D 增加,差异有统计学意义($P<0.01$)。普通肝炎组 PT、APTT 延长,差异有统计学意义($P<0.05$);TT、FIB、D-D 差异无统计学意义($P>0.05$)。因此,说明肝病患者的血液处于低凝状态,具有出血倾向。通过 PT、APTT、TT、FIB 凝血指标和 D-D 的联合检测,可从多个角度更客观、准确地评价肝病患者的凝血功能状况及其病情预后,可作为评估各型肝病的严重性和预后的重要指标。同时也可作为肝功能储备量的敏感指标并能判断肝病患者肝功能的损害程度,对肝病患者的临床监测及估计预后有一定的参考价值^[7-8]。

参考文献

- [1] 王淑娟. 关于选择血栓前状态实验诊断指标的建议[J]. 中华医学检验杂志,1998,21(5):305-307.
- [2] 叶跃红,张莉萍,李兴禄,等. 肝炎后肝硬化患者凝血、抗凝及纤溶指标检测的临床意义[J]. 重庆医学,2003,32(3):344-345.
- [3] 储海燕,王鸿利. 病毒性肝炎患者凝血纤溶系统的研究[J]. 血栓与止血杂志,2001,7(2):62.
- [4] 陈源珠. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:2238.
- [5] 向晓星,蒋玉兰. 病毒性肝炎四项凝血指标联合检测的临床意义[J]. 江苏医药,2002,28(6):435-436.
- [6] 黄媛,陈建魁,朱晓华,等. 肝癌患者凝血指标检测及其临床意义[J]. 现代检验医学杂志,2008,23(1):97-98.
- [7] 程玲,马芳芳,王厚照. 85 例肝硬化患者凝血指标和 D-二聚体检测分析[J]. 检验医学与临床,2010,7(18):1928,1931.
- [8] 熊斌,姜红星. 120 例肝病患者凝血功能检测分析[J]. 检验医学与临床,2011,8(2):198-199.

(收稿日期:2011-07-15)

(上接第 11 页)

- 病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.
- [3] 欧晓娟,王小明,王宝恩,等. 再评价血清学指标诊断慢性乙肝肝纤维化程度的价值-附 83 例肝穿病例[J]. 临床肝胆病杂志,2007,23(6):413-415.
 - [4] 黄月华,曾文铤,杨华礼. 肝纤维化与原发性肝癌关系的临床探讨[J]. 实用医学杂志,2005,21(1):53-54.
 - [5] 田永芳,庞秀慧,郭淑丽,等. 血清纤维化指标与血清蛋白电泳对肝病的诊断意义[J]. 中国临床实用医学杂志,2010,4(7):3-5.
 - [6] Montalto G, Soresi M, Aragona F, et al. Procollagen Ⅲ and

laminin in chronic viral hepatopathies[J]. Press Med, 1996,25(2):59-62.

- [7] 赵兵,杨晴. 乙肝患者血小板参数与肝纤维化的关系[J]. 实用医学杂志,2007,23(8):1175-1176.
- [8] 陈永鹏,冯筱榕,吴爱华,等. 血清透明质酸联合血小板准确预测代偿性乙肝肝硬化[J]. 广东医学,2009,30(2):223-226.
- [9] Ekiz F, Yüksel O, Kosak E, et al. Mean platelet volume as a fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B[J]. J Clin Lab Anal,2011,25(3):162-165.

(收稿日期:2011-09-22)