

· 论 著 ·

血清 SOD、CHE、D-D 在丙型肝炎中的变化及临床意义

罗 萍,毛继明,汪 浩,颜雪莹,王 婷
(湖北省武汉市汉口医院检验科 430012)

摘 要:目的 探讨血清超氧化物歧化酶(SOD)、胆碱酯酶(CHE)、D 二聚体(D-D)在慢性丙型肝炎(HCV)中的变化及临床意义。方法 选取 2015 年 6 月至 2016 年 6 月该院收治的 148 例 HCV 患者为研究对象,并根据患者病情分为急性肝炎组 34 例、慢性肝炎组 36 例、重症肝炎组 40 例及肝硬化组 38 例,另选取 35 例健康体检者为对照组,采用 ELISA 法测定各组血清 SOD、CHE、D-D 水平。结果 随着 HCV 组患者病情的加重,患者血清总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)及 HCV-DNA 载量水平显著升高($P<0.05$)。与对照组相比,急性肝炎组血清 SOD、CHE、D-D 水平差异无统计学意义($P>0.05$),而慢性肝炎组、重症肝炎组及肝硬化组血清 SOD、CHE、D-D 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。且 SOD、CHE 随着患者病情加重而下降,而 D-D 随着患者病情加重而升高($P<0.05$)。经 Person 相关分析,SOD、CHE 与 TBil、HCV-DNA 呈负相关($P<0.05$),D-D 与 TBil、HCV-DNA 呈正相关($P<0.05$)。结论 检测 HCV 患者血清 SOD、CHE、D-D 水平对分析 HCV 病理机制及疾病发生、发展机制有重要的临床价值。

关键词:超氧化物歧化酶; 胆碱酯酶; D 二聚体; 丙型肝炎

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.18.027 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)18-2725-03

The values of serum SOD,CHE,D-D in hepatitis C

LUO Ping, MAO Jiming, WANG Hao, YAN Xueying, WANG Ting

(Department of Clinical Laboratory, Hankou Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430012, China)

Abstract:Objective To investigate the changes and clinical significance of Serum superoxide dismutase (SOD), cholinesterase (CHE), D-dimer (D-D) in hepatitis C. **Methods** 148 cases of HCV patients were divided into acute hepatitis ($n=34$), chronic hepatitis ($n=36$), severe hepatitis ($n=40$) and cirrhosis ($n=38$) and 35 cases of normal subjects were selected as the control group from June 2015 to June 2016. The levels of SOD, CHE, DD of each groups were measured by ELISA. **Results** The levels of serum total bilirubin (TBil), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and HCV-DNA of HCV group with the changes of the disease in patients ($P<0.05$). The levels of SOD, CHE, D-D of control group and acute hepatitis were not statistically significant ($P>0.05$), and the levels of SOD, CHE, D-D of chronic hepatitis, severe hepatitis and cirrhosis sera were higher ($P<0.05$). The levels of SOD, CHE of sicker patients were decreased, D-D with sicker patients was increased ($P<0.05$). The levels of SOD, CHE were negatively correlated with TBil, HCV-DNA ($P<0.05$), D-D was positively correlated with TBil, HCV-DNA ($P<0.05$). **Conclusion** Serum SOD, CHE, D-D level in HCV patients analysis of HCV disease mechanism, pathology and development mechanism have important clinical value.

Key words: superoxide dismutase; cholinesterase; D-dimer; Hepatitis C

慢性丙型肝炎(HCV)是一种严重慢性血液性传染疾病,它以肝损伤病变为主,患者具有较高的病死率^[1]。HCV 感染中有 10%~20% 的患者早期为无症状病毒携带者,大部分这种携带者都存在 HCV 病理学变化,并存在肝硬化^[2],因此尽早对 HCV 患者进行诊断对预测患者病情进展及恶化有重要的意义。肝活检是目前判断肝脏病变有效的金标准,但因其具有创伤性,容易加重患者肝功能损伤,从而限制其在临床上应用,寻找无创、快捷的检测方法对提高 HCV 早期检测具有重要的作用^[3]。研究表明^[4],超氧化物歧化酶(SOD)具有抗炎作用,能有效保护机体组织造成的免疫反应及损伤。胆碱酯酶(CHE)由肝细胞合成,其活性下降提示肝细胞有明显病理损伤,因为通过测定患者血清 CHE 水平,可有效预测患者肝功能损伤程度^[5]。D 二聚体(D-D)属于继发性纤溶代谢物,肝病凝血功能紊乱时可引起患者纤溶亢进^[6]。本研究将探讨血清 SOD、CHE、D-D 水平在丙型肝炎中的变化情况,旨在为 HCV 患者临床早期诊断提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2016 年 6 月本院收治的

148 例 HCV 患者为研究对象,纳入标准:(1)均符合 HCV 临床防治指南(2010 年)临床诊断标准^[7];(2)年龄大于 18 岁;(3)HBcAg 阳性;(4)HCV-DNA $>1.0 \times 10^5$ copies/mL。排除标准:(1)合并甲肝病毒、乙肝病毒、丁肝病毒、戊肝病毒、艾滋病病毒感染者;(2)在病史中服用过 HCV 抗病毒治疗药物者;(3)合并酒精肝肝病者;(4)合并非酒精脂肪肝病者;(5)合并自身免疫性疾病者;(6)心、肝、肾功能异常或合并肿瘤者。其中男 78 例,女 70 例;年龄 28~68 岁,平均(52.8 $\pm$ 3.4)岁;急性肝炎组 34 例、慢性肝炎组 36 例、重症肝炎组 40 例及肝硬化组 38 例。另选取 35 例健康体检者为对照组,男 20 例,女 12 例;年龄 25~70 岁,平均(51.3 $\pm$ 3.2)岁。两组患者性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 (1)HCV-DNA 载量:采用美国 Applied 公司提供的荧光定量 PCR 测定,操作过程严格按照试剂盒测定。(2)血清病毒学指标测定:采用 ELISA 法测定患者血 HBcAg 水平,试剂盒由深圳华康生物医学工程公司提供。(3)血清 TBil、ALT、AST 水平:抽取患者静脉血 3 mL,采用贝克曼全自动分析仪测定血清总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天

冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。(4)血清 SOD、CHE、D-D 水平:HCV 组患者于入院当天,对照组于体检当天抽取静脉血 3 mL,放置 30 min 后进行离心,采用北京同德创业科技有限公司提供的 TD4ZWS 型号离心机,离心速率为 3 000 r/min,离心半径为 5 cm,分离血清。利用 ELISA 法测定血清 SOD、CHE、D-D,检测结果放入全自动免疫分析仪中分析(罗氏 Cobas e601 美国贝克曼),试验遵守说明书上的操作严格进行,试剂选择罗氏原装进口配套试剂,并且采用试剂说明书的阳性临界值进行阴性和阳性的判断。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件包进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,进一步两两分析采用 LSD- t 法;计数资料以率表示,相关因素分析采用 Person 单因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HCV 患者 HCV-DNA 水平与肝功能水平对比 与对照组比较,HCV 中各组血清 TBil、ALT、AST 及 HCV-DNA 载

量水平显著升高($P < 0.05$),其中急性肝炎组血清 TBil、ALT、AST、HCV-DNA 载量水平显著低于慢性肝炎组、重症肝炎组及肝硬化组($P < 0.05$),慢性肝炎组血清 TBil、ALT、AST、HCV-DNA 载量水平显著低于重症肝炎组及肝硬化组($P < 0.05$),而重症肝炎组血清 TBil、ALT、AST、HCV-DNA 载量水平显著低于肝硬化组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 HCV 患者与对照组血清 SOD、CHE、D-D 水平对比 与对照组相比,急性肝炎组血清 SOD、CHE、D-D 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),而慢性肝炎组、重症肝炎组及肝硬化组血清血清 SOD、CHE、D-D 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。且 SOD、CHE 随着患者病情加重而下降,而 D-D 随着患者病情加重而升高($P < 0.05$),见表 2。

2.3 SOD、CHE、D-D 水平与 HCV-DNA 及肝功能水平的关系 经 Person 相关因素分析,SOD、CHE 与 TBil、HCV-DNA 呈负相关($P < 0.05$),D-D 与 TBil、HCV-DNA 呈正相关($P < 0.05$),见表 3。

表 1 HCV 患者 HCV-DNA 水平与肝功能水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HCV-DNA($\times 10^5$ copies/mL)	TBil(μ mol/L)	ALT(μ mol/L)	AST(μ mol/L)
对照组	35	0.00 $\pm$ 0.00	14.42 $\pm$ 4.90	30.94 $\pm$ 3.82	35.72 $\pm$ 4.86
急性肝炎组	34	1.72 $\pm$ 0.82 ^a	69.32 $\pm$ 5.78 ^a	68.96 $\pm$ 9.89 ^a	72.98 $\pm$ 10.45 ^a
慢性肝炎组	36	3.98 $\pm$ 0.68 ^{ab}	145.85 $\pm$ 8.96 ^{ab}	125.86 $\pm$ 12.85 ^{ab}	189.63 $\pm$ 18.25 ^{ab}
重症肝炎组	40	5.96 $\pm$ 0.72 ^{abc}	185.69 $\pm$ 12.45 ^{abc}	228.36 $\pm$ 14.98 ^{abc}	312.25 $\pm$ 15.98 ^{abc}
肝硬化组	38	10.72 $\pm$ 0.89 ^{abcd}	254.35 $\pm$ 26.90 ^{abcd}	458.45 $\pm$ 98.42 ^{abcd}	516.84 $\pm$ 123.42 ^{abcd}
<i>F</i>		9.863	12.236	11.785	10.452
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

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

表 2 HCV 患者与对照组血清 SOD、CHE、D-D 水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SOD(μ mol/L)	CHE(μ mol/L)	D-D(mg/L)
对照组	35	120.22 $\pm$ 38.25	6.89 $\pm$ 0.78	0.52 $\pm$ 0.25
急性肝炎组	34	118.96 $\pm$ 32.72	6.18 $\pm$ 0.68	1.98 $\pm$ 0.56
慢性肝炎组	36	102.45 $\pm$ 28.96 ^{ab}	5.72 $\pm$ 1.18 ^{ab}	4.85 $\pm$ 0.62 ^{ab}
重症肝炎组	40	85.33 $\pm$ 18.56 ^{abc}	3.89 $\pm$ 0.43 ^{abc}	7.88 $\pm$ 0.89 ^{abc}
肝硬化组	38	62.58 $\pm$ 12.78 ^{abcd}	2.58 $\pm$ 0.37 ^{abcd}	9.92 $\pm$ 0.72 ^{abcd}
<i>F</i>		18.236	10.123	9.745
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

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

表 3 SOD、CHE、D-D 水平与 HCV-DNA 及肝功能水平的关系

项目	相关性	HCV-DNA	TBil	ALT	AST
SOD	<i>r</i>	-0.362	-0.345	0.112	0.105
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.789	0.823
CHE	<i>r</i>	-0.342	-0.369	0.156	0.174
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.812	0.688
D-D	<i>r</i>	0.382	0.332	0.523	0.478
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.763	0.645

3 讨 论

血清 TBil、ALT、AST 是目前判断肝功能损伤的常用的检查项目,在正常情况下,血清中 TBil、ALT、AST 水平很低,主要存储在肝细胞中,在正常情况下,肝细胞中 TBil、ALT、AST

水平是血清中的 7 000 倍,当肝细胞损伤时,肝细胞膜通透性将增加,使 TBil、ALT、AST 进入血液中,导致血清中 TBil、ALT、AST 水平显著升高^[8]。但除了肝脏外,在肾脏、心肌、骨骼肌中也存在 TBil、ALT、AST,当这些脏器发生病变时,血清中 TBil、ALT、AST 水平也会升高,因此单纯测定血清 TBil、ALT、AST 水平并不能准确有效判断 HCV 肝病^[9]。人感染 HCV 后,存在较长时间的病毒血症阳性,血清抗体阴性,这段时间段成为检验“窗口期”,此时,HCV 在体内复制活跃,传染性极强,PCR 测定 HCV RNA 能尽早判断患者是否为 HCV 感染,由于 PCR 对 HCV RNA 的滴定度要 HCV-DNA $>1.0 \times 10^5$ copies/mL 才能测定^[10],因此对于样本病毒复制不活跃或免疫功能尚好的患者即使体内感染 HCV,但由于 HCV RNA 较低,因此导致 PCR 测定 HCV RNA 阳性率较低。

近年研究指出,HCV 病情进展除了与 HCV-DNA 复制水

平有关外,还与患者机体免疫水平有密切的关系^[11]。SOD 是一种源于生命体活性物质,可催化超氧化物,并可转化为过氧化氢或氧气,是机体中重要的抗氧化剂,能有效消除机体新陈代谢过程中产生的有害物质^[12]。SOD 作为氧离子清洁剂,当氧离子过度生成时会导致 SOD 水平下降,促使致病因子释放,导致机体致病^[13]。本研究结果显示,慢性肝炎组、重症肝炎组及肝硬化组血清血清 SOD 显著高于对照组及急性肝炎组,分析其可能原因:由于 SOD 具有抗炎作用,当机体致病时为了保护机体组织免受疾病损伤,会使得 SOD 水平逐渐下降,且随着患者病变程度加深,SOD 会进一步下降。

CHE 是由肝脏合成及分泌的物质,它可作为肝脏储备功能的预测指标。CHE 水平是用于衡量肝脏储备功能的敏感指标,其对肝功能的预测敏感性高于清蛋白。当肝脏功能损伤时,CHE 合成将受到影响,从而影响血清 CHE 水平^[14]。它的升幅与清蛋白水平相平衡,但与清蛋白相比能更准确反映肝脏储备功能,CHE 水平是目前肝脏合成储备功能敏感性指标,肝脏合成功能障碍会影响 CHE 合成。白金锡等^[15]研究指出,在重症肝炎及肝硬化患者中 CHE<1 800 U/L 时,患者病死率显著升高,当 CHE 水平下降时,对重症肝炎具有良好的诊断价值。本研究结果显示,随着 HCV 患者病情的加重,血清 CHE 水平显著升高,且 CHE 与 TBil、HCV-DNA 呈负相关,从而提示 HCV 患者由于肝脏出现纤维化或细胞性坏死,破坏了肝细胞,加重患者炎症反应。从病理学角度分析,HCV 患者会出现肝细胞纤维化或变性坏死,破坏肝细胞,导致炎症分级活动越高,从而导致肝组织纤维化。Mulcahy 等^[17]认为,肝纤维化及炎症活动度与 CHE 活性呈反比,因此通过测定 CHE 功能可反映肝脏合成功能。

异常出血是 HCV 患者常见的合并症,患者出血原因复杂,其中继发性纤维亢进在这过程中起到重要的作用。D-D 作为继发性纤溶代谢物,对预测肝脏病变有重要的价值。相关研究指出^[18],肝病患者中 D-D 水平均出现不同程度升高,且与患者病情严重程度呈正相关($P<0.05$)。本研究结果显示,与急性 HCV 组及对照组相比,其余 3 组患者血清 D-D 水平显著升高,且随着患者血清 D-D 水平升高,患者病情显著加重。经 Person 相关因素分析显示,HCV 组患者血清 D-D 与 TBil、HCV-DNA 呈正相关,从而进一步表明血清 D-D 水平升高与 HCV 患者继发性纤溶亢进有密切的关系。因此,丙肝患者血清 D-D 水平升高说明患者存在隐匿性弥散性血管内凝血或继发性纤溶亢进,临床应注意其出血倾向。

综上所述,检测 HCV 患者血清 SOD、CHE、D-D 水平对分析 HCV 病理机理及疾病发生、发展机制有一定的临床价值。为了能更好地提高 HCV 患者早期诊断准确性,临床可通过联合血清 SOD、CHE、D-D 及 HCV-DNA 检测扩大检测范围,以提高 HCV 患者诊断准确率,以便临床尽早采取有效的治疗方法,抑制 HCV 病情进展,降低 HCV 患者病死率。

参考文献

- [1] 徐建春.慢性丙型肝炎患者血清 LPO、SOD 和 IGF-Ⅰ水平的变化及分析研究[J].标记免疫分析与临床,2014,21(4):378-379,382.
- [2] 刘春燕.慢性丙型肝炎患者血清内毒素、SOD、LPO 和 GSH-PX 水平的变化及意义[J].放射免疫学杂志,2012,25(2):145-146.
- [3] 沈桂堂,张丽丽,肖丽,等. HBVDNA 水平预测有肝活检

- 指征的 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者显著肝纤维化的研究[J]. 肝脏,2015,4(9):696-698.
- [4] 王切,吴琼,王素玲,等.大鼠肝缺血再灌注损伤模型心内过氧化物酶Ⅲ、过氧化氢酶及超氧化物歧化酶的表达变化[J].解剖学报,2015,46(6):832-836.
- [5] 陈庄.慢性丙型肝炎后肝硬化患者血清胆碱酯酶、总胆汁酸及 AST/ALT 比值联合检测的临床意义[J].临床合理用药杂志,2016,9(1):27-28.
- [6] 李忻,金梅,刘玲.慢性丙型肝炎病理分级与降钙素原和 D-二聚体的相关性分析[J].检验医学与临床,2016,13(14):2045-2047.
- [7] 慢性乙型肝炎防治指南 2010 年更新版[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2011,1(2):79-100.
- [8] 张洪美,袁美莲.丙型肝炎患者血清自身抗体和 AST/ALT 在诊断丙肝后肝硬化中的临床意义[J].中国实验诊断学,2016,20(3):443-445.
- [9] 韩碧华.河北省某献血村监测人群 HCV 流行情况及丙型肝炎临床特征分析[D].石家庄:河北医科大学,2016.
- [10] 陈继梅,丁雪芳,许叶虹.慢性丙型肝炎患者 HCV 核心抗原和 HCV RNA 检测的对比研究[J].实用检验医师杂志,2014,6(4):199-201.
- [11] Junko A,Shuichi K,Akane I,et al. A new type of protein chip to detect hepatocellular carcinoma-related autoimmune antibodies in the sera of hepatitis C virus-positive patients[J]. Proteome Sci,2013,11(1):33.
- [12] Yang MB,Li N,Li F,et al. Xanthohumol, a main prenylated chalcone from hops, reduces liver damage and modulates oxidative reaction and apoptosis in hepatitis C virus infected Tupaia belangeri [J]. Int Immunopharmacol, 2013,16(4):466-474.
- [13] Villegas T,Olmedo C,Muffak-Granero K,et al. Study of superoxide dismutase isozyme activities in hepatitis C virus-positive cirrhotic liver transplant recipients [J]. Transplant Proc,2012,44(7):2087-2088.
- [14] Tsutomu T,Hirofumi U,Yoichiro T,et al. Serum Manganese superoxide dismutase and thioredoxin are potential prognostic markers for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(44):4890-4898.
- [15] 白金锡,白贞子,郑艳. 36 例慢性丙型肝炎抗病毒副作用及对策[J].中国实验诊断学,2013,17(2):346-347.
- [16] Jacqueline C,Paul L,Susan S. Cholinesterase research outreach project(CROP):measuring cholinesterase activity and pesticide use in an agricultural community[J]. BMC Public Health,2015,15(5):748.
- [17] Mulcahy J,Blattman B,Barrantes J,et al. Resistance to inhibitors of cholinesterase 3(Ric-3) expression promotes selective protein associations with the human $\alpha 7$ -Nicotinic acetylcholine receptor interactome [J]. PLoS One, 2015, 10(8):e0134409.
- [18] 刘兴辉.丙型肝炎患者 PTA、CHE、D-D 检测的临床意义[J].国际检验医学杂志,2012,33(15):1910.