

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.02.007

乙型肝炎后肝硬化早期门脉高压实验室指标变化规律的研究

何永建

(南方医科大学南方医院检验科, 广州 510515)

摘要:目的 探讨乙型肝炎后肝硬化患者未成熟血小板分数(IPF)、高荧光强度未成熟血小板分数(H-IPF)、清蛋白(ALB)、纤维蛋白原(Fbg)、肝脏门静脉内径、腹水生成、脾脏大小等指标在门脉高压形成过程中的变化规律。方法 纳入该院 80 例乙型肝炎后肝硬化患者作为病例组, 48 例健康者作为对照组, 分别对 2 组研究对象的 IPF、H-IPF、ALB、Fbg、肝脏门静脉内径、腹水生成、脾脏大小等指标进行分析。结果 病例组 ALB、Fbg 均低于对照组($P<0.05$); 对照组 IPF、H-IPF 明显低于病例组($P<0.05$); 病例组的血小板减少亚组 IPF、H-IPF、门静脉内径均大于血小板正常亚组($P<0.05$); ALB 与门静脉内径相关性较弱。脾大患者的 ALB 明显低于脾正常患者($P<0.05$); 腹水患者的 ALB 明显低于非腹水患者($P<0.05$)。结论 IPF 和 H-IPF 可有效评估乙型肝炎后肝硬化门脉高压的形成。

关键词:乙型肝炎后肝硬化; 未成熟血小板分数; 门脉高压

中图分类号:R446.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2019)02-0168-03

Changes of the parameters for evaluating early portal hypertension in post-hepatitic B liver cirrhosis

HE Yongjian

(Department of Clinical Laboratory, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract:Objective To investigate the performance of immature platelet fraction (IPF), highly fluorescent immature platelet fraction (H-IPF), albumin (ALB), fibrinogen (Fbg), portal vein diameter, ascites and spleen size in patients with post-hepatitic B liver cirrhosis. **Methods** IPF, H-IPF, ALB, Fbg, portal vein diameter, ascites and spleen size were determined for 80 patients with post-hepatitic B liver cirrhosis (cases group), while 48 healthy populations who were recruited in Nanfang Hospital were selected as control group. **Results** ALB and Fbg in case group were significantly lower than that of control group ($P<0.05$). IPF and H-IPF of control group were significantly lower than that of case group ($P<0.05$). IPF, H-IPF and portal vein diameter of the thrombocytopenia group were significantly higher than those of the platelet count normal group ($P<0.05$). There were no correlation between ALB and portal vein diameter ($P>0.05$). ALB in patients with splenomegaly was significantly lower than that in patients with normal size spleen. ALB in patients with ascites was significantly lower than that in patients without ascites ($P<0.05$). **Conclusion** IPF and H-IPF could be recommended for evaluating the process of portal hypertension.

Key words: post-hepatitic B liver cirrhosis; immature platelet fraction; portal hypertension

人体感染乙型肝炎病毒后可导致慢性乙型肝炎, 增加肝硬化及肝癌风险。我国是全球乙型肝炎相关疾病的高发地区^[1]。肝硬化患者早期无明显症状, 但后期会出现门静脉高压、腹水、出血倾向等并发症。其中门静脉高压的形成对患者的生命危害最大, 所以监控门脉高压的形成至关重要^[2]。目前临床主要依靠 B 超, 以及相关阳性症状或体征检查进行门脉高压诊断, 但阳性患者已处在病程的晚期, 因此急需寻找早期门脉高压的实验室指标^[3-9]。现探讨部分常规实验室指标在乙型肝炎后肝硬化进展及早期门脉高压形成过程中的变化规律, 以期将已普及的常规实验室

指标, 应用于乙型肝炎后肝硬化早期门脉高压的辅助诊断。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集该院 2016 年 8 月至 2017 年 5 月 80 例乙型肝炎后肝硬化住院患者(病例组), 男 58 例, 女 22 例, 中位年龄 53.4 岁。纳入标准: 仅患有乙型肝炎后肝硬化且无其他疾病。对照组 48 例, 男 29 例, 女 19 例, 中位年龄 47.3 岁, 均为该院体检健康者, 经实验室相关检查及影像学检查等确证身体健康。

1.2 仪器与试剂 SYSMEX XN9000 全自动血球分

析仪流水线及其原厂配套试剂, SYSMEX CA1500 全自动凝血分析仪及其原厂配套试剂, Roche Cobas 501 全自动生化分析仪及其原厂配套试剂, 飞利浦 G4 iu22 四维彩色超声诊断仪。

1.3 标本采集 抽取所有研究对象的肘正中静脉血: (1) 采血应注意压脉带不能过紧和过久。 (2) 力求一针见血, 且抽血顺利无气泡产生。 (3) 抽血完成后需上下颠倒混匀, 约为 5~8 次, 生化管清蛋白 (ALB) 和凝血管纤维蛋白原 (Fbg) 在离心机以 3 500 r/min 离心 10 min, 分离血清或血浆; 采用血清检测 ALB; 使用乙二胺四乙酸二钾 (EDTA-K₂) 抗凝血检测未成熟血小板分数 (IPF)、高荧光强度未成熟血小板分数 (H-IPF)、血小板计数 (PLT); 枸橼酸钠抗凝血检测 Fbg。 (4) 检验技师上机检测前, 确保标本合格, 无溶血、无脂血, 抗凝血无凝集。 (5) 所有标本应在采集后 2 h 内检测完毕。 (6) 检测标本前, 各仪器室内质控均在控, 各项检测工作均按照 SOP 文件进行操作。

1.4 参考范围 本研究共纳入患者 80 例, 其中 2 例缺乏门静脉内径资料, 作相关统计时予以剔除。 病例组 Fbg 均值为 1.65 g/L, 低于正常参考区间下限 1.8 g/L ($P=0.039$); ALB 均值为 31.9 g/L, 低于生物参考区间下限 40 g/L ($P=0.000$)。

表 2 病例组患者 2 个亚组相关指标检测结果比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数(<i>n</i>)	IPF(%)	H-IPF(%)	Fbg(mmol/L)	ALB(g/L)	门静脉内径(mm)
血小板减少亚组	46	7.4(3.5, 12.1)	3.1(1.2, 5.4)	1.45(1.15, 1.82)	29.70(27.05, 32.40)	12.0(11.0, 13.0)
血小板正常亚组	32	2.8(1.4, 3.9)	1.1(0.6, 1.2)	1.99(1.35, 2.71)	31.00(30.45, 37.50)	11.0(10.5, 12.0)
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.103	0.528	0.031

注: 80 例患者中有 2 例缺乏门静脉内径资料, 作相关统计时予以剔除

表 3 病例组患者各相关指标的相关性

相关指标	相关系数	<i>P</i>
ALB vs. Fbg	-0.210	0.064
ALB vs. 门静脉内径	-0.348	0.002
Fbg vs. 门静脉内径	0.439	0.000

注: 80 例患者中有 2 例缺乏门静脉内径资料, 作相关统计时予以剔除

2.3 病例组患者 ALB、Fbg 与门静脉内径的相关性 病例组患者 ALB 与门静脉内径相关性较小; Fbg 与门静脉内径呈正相关, 但相关性不强。 Fbg 和 ALB 无相关性 ($P>0.05$)。见表 3。

表 4 病例组患者的 2 个亚组各相关指标检测结果比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数(<i>n</i>)	IPF(%)	H-IPF(%)	Fbg(mmol/L)	ALB(g/L)	门静脉内径(mm)	PLT($\times 10^9/L$)
脾大亚组	47	7.0(2.7, 10.1)	1.9(0.8, 3.9)	1.5(1.3, 1.9)	29.7(27.1, 32.1)	12(11, 13)	53.0(49.0, 94.0)
脾正常亚组	31	3.9(2.6, 9.5)	1.3(0.9, 4.3)	1.8(1.1, 2.2)	31.0(29.8, 38.2)	11(10, 12)	124.0(77.5, 182.5)
<i>P</i>		0.831	0.562	0.101	0.000	0.000	0.000

注: 80 例患者中有 2 例缺乏门静脉内径资料, 作相关统计时予以剔除

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析, 正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 不符合正态分布计量资料采用中位数和四分位数间距表示 [$M(P_{25}, P_{75})$], 组间比较采用秩和检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组研究对象 IPF 和 H-IPF 检测结果比较 与对照组比较, 病例组 IPF、H-IPF 均明显增高 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组研究对象 IPF 和 H-IPF 检测结果比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数(<i>n</i>)	IPF(%)	H-IPF(%)
病例组	80	4.1(2.7, 10.13)	1.35(0.8, 3.87)
对照组	48	2.4(1.45, 3.85)	0.6(0.4, 1.1)

2.2 病例组患者血小板减少亚组和血小板正常亚组的相关指标结果比较 病例组患者根据血小板数量分为血小板减少亚组和血小板正常亚组。 血小板减少亚组 IPF、H-IPF 及门静脉内径均大于血小板正常亚组 ($P<0.05$), 但 2 个亚组 Fbg 和 ALB 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.4 病例组患者脾正常亚组和脾大亚组各指标检测结果比较 病例组患者中, 脾大亚组 PLT、ALB 明显低于脾正常亚组 ($P<0.05$), 脾大亚组门静脉内径大于脾正常亚组 ($P<0.05$); 但 2 组 IPF、H-IPF 及 Fbg 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

2.5 病例组患者腹水亚组和非腹水亚组相关指标检测结果比较 病例组患者中, 腹水亚组 ALB 明显低于非腹水组 ($P<0.05$), 但 2 组 IPF、H-IPF、Fbg 及门静脉内径比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 5。

表 5 病例组患者 2 个亚组相关指标检测结果比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数(<i>n</i>)	IPF(%)	H-IPF(%)	Fbg(mmol/L)	ALB(g/L)	门静脉内径(mm)
腹水亚组	57	5.1(2.7,9.9)	1.7(0.8,3.9)	1.5(1.2,1.9)	29.7(27.5,32.3)	12.0(10.5,13.0)
非腹水亚组	21	3.9(2.1,10.1)	1.3(0.9,4.3)	1.9(1.2,2.3)	31.0(30.4,35.4)	11.0(10.5,11.5)
<i>P</i>		0.394	0.169	0.722	0.001	0.545

注:80 例患者中有 2 例缺乏门静脉内径资料,作相关统计时予以剔除

3 讨 论

PLT 是由骨髓成熟巨核细胞裂解、脱落后具有一定功能结构和生物活性的小块胞质,通过黏附、聚集、释放促凝因子,以及抗纤溶因子等发挥止凝血功能。PLT 进入外周血液后,寿命仅约为 7~14 d,且只在最初 2 d 具有生理功能^[10]。PLT 的生成受促 PLT 生成素(TPO)的调节,TPO 绝大部分是在肝脏内合成,肝硬化时体内 TPO 合成减少,但 TPO 有可能在肝硬化过程中长期处于生理活性阈值之上,这也可解释部分乙型肝炎后肝硬化患者 PLT 计数正常^[11]。IPF、H-IPF 能反映 PLT 生成状态,病例组患者 IPF、H-IPF 均明显增高($P<0.05$),提示生成速度较健康者快,能弥补 PLT 的过度消耗,所以肝硬化早期 PLT 计数正常。但随着疾病的进展,一旦 PLT 代偿速度进入平台期,脾亢进导致 PLT 破坏速度超过代偿速度,势必引起 PLT 数量下降,这也可以解释病例组患者 PLT 计数低下患者和 PLT 正常患者 IPF、H-IPF 差异无统计学意义($P>0.05$)。说明 PLT 代偿很早就进入了平台期,尽管 PLT 计数开始下降,但 PLT 代偿再生已至极限。PLT 计数低于 $30\times 10^9/L$ 的部分患者,皮肤或黏膜并未表现出紫癜等毛细血管的出血症状,提示剩余的 PLT 绝大部分都是功能强大的新生 PLT。

已有研究表明,门脉高压是肝硬化发展到一定程度后必然出现的结果,起初可能无任何症状。在乙型肝炎慢性期或进入肝纤维化早期的过程中,部分患者 ALB、Fbg 已开始降低,此时与门脉高压无关联,腹水的生成是门脉高压和低 ALB 的综合结果^[12-13]。PLT 减少亚组患者 IPF、H-IPF 及门静脉内径均大于 PLT 正常亚组,而门静脉大小与门脉压呈正相关,门脉高压是导致 PLT 消耗过多的根本原因,在影像学能够鉴别脾大之前,门脉高压和脾亢进也许早已存在,尽管 PLT 计数正常,但 PLT 过度消耗开始加速,早期指标 IPF、H-IPF 已开始上升。在乙型肝炎肝硬化—门脉高压—脾大—PLT 计数降低—交通支开放等序贯性变化过程中,有众多指标可以评估病情的演变,但门脉高压是最为关键的一环^[14]。管理门脉高压,延缓门脉高压发展,对于降低致死性并发症具有重大的临床意义,所以监控早期门脉高压显得极为必要^[14-15]。

综上所述,在监测门脉高压各指标中,IPF、H-IPF 无疑是较为理想的指标。但在乙型肝炎后门脉高压形成过程中,众多实验室指标变化的时间序贯性,尚需进一步的研究。

参考文献

[1] 王贵强,王福生,成军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2016 年版)[J].实用肝病杂志,2016,19(3):389-400.

[2] LOK A S,MCAHON B J. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. Hepatology,2009,50(3):661-662.

[3] BERZIGOTTI A,SEIJO S,ARENA U,et al. Elastography,spleen size,and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis[J]. Gastroenterology,2013,144(21):102-111.

[4] 王修石,冷小艳.肝硬化患者网织血小板和血小板参数的临床应用价值[J/CD].中国肝病杂志(电子版),2016,8(2):82-85.

[5] 吴红丽,孙岳枫.肝硬化患者凝血功能、血小板参数、网织红细胞参数的变化与 Child-Pugh 分级的关系[J].国际检验医学杂志,2016,37(7):907-909.

[6] PASTERGIU V,TSOCHATZIS E,BURROUGHS A K. Non-invasive assessment of liver fbrosis[J]. Ann Gastroenterol,2012,25(3):218-31.

[7] DOU J,LOU Y,WU J,et al. Thrombocytopenia in patients with hepatitis B virus-related chronic hepatitis: evaluation of the immature platelet fraction[J]. Platelets, 2014,25(6):399-404.

[8] ZHU C,QI X,Li H,et al. Correlation of serum liver fbrosis markers with severity of liver dysfunction in liver cirrhosis;a retrospective crosssectional study[J]. Int J Clin Exp Med,2015,8(4):5989-5998.

[9] JARCUSKA P,JANICKO M,VESELINY E,et al. Circulating markers of liver fbrosis progression[J]. Clin Chim Acta,2010,411(15/16):1009-1017.

[10] 朱大年.生理学[M].8 版.北京:人民卫生出版社,2013:58-61.

[11] 崔文娟,朱凤群.慢性乙型肝炎肝硬化血小板减少影响因素的研究进展[J].实用肝病杂志,2010,13(1):78-80.

[12] BATALLER R,BRENNER D A. Liver fbrosis[J]. J Clin Invest,2005,87(15):209-218.

[13] GRESSNER O A,GAO C F. Monitoring fibrogenic progression in the liver[J]. Clin Chim Acta,2014,433(30):111-122.

[14] SCHUPPAN D,AFDHAL N H. Liver cirrhosis[J]. Lancet,2008,371(56):838-851.

[15] BERZIGOTTI A,SEIJO S,REVERTER E,et al. Assessing portal hypertension in liver diseases[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2013,7(2):141-155.