

肝炎肝硬化患者相关理化指标特征及意义

王延伟 俞晓芳² 张如棉² 蔡虹²

(1 中国人民解放军 210 医院检验科,大连,116000; 2 福建省厦门市中医院肝病中心,国家中医药管理局“十一五”肝病重点专科,厦门,361001)

摘要 目的:回顾性分析肝炎后肝硬化患者的相关理化检测指标,探讨其在 Child-pugh 不同分级及代偿、失代偿期不同分期中的特征和临床意义。方法:收集厦门市中医院 6 个月内全部符合纳入标准的肝炎肝硬化患者共 87 例。分别分析肝功能不同分期及不同 Child 分级患者的血清肝功能(血清白蛋白、球蛋白、胆红素、胆碱酯酶、碱性磷酸酶、转氨酶、转肽酶、总胆汁酸)、凝血(凝血酶原时间、凝血酶原活动度)及血小板计数等,2 组比较采用 *t* 检验,多组比较采用方差分析,观察不同组间患者检测指标的特征及变化趋势。结果:乙肝硬化代偿期和失代偿期患者相比,失代偿期患者年龄及 Child 评分显著高于代偿期患者,其 TBIL、ALP、GGT、TBA、INR、及 PT 检测值亦明显高于代偿期患者($P < 0.01$),而 ALB、PLT 及 CHE 值明显低于代偿期组($P < 0.01$),而 GLB 及 ALT、AST、AFP 等指标间差异无统计学意义($P > 0.05$);在 ChildA、B、C 3 组患者中,ALB、PLT、CHE 三项检测值随着 Child 分级的增加而降低。而 TBIL、ALP、TBA、INR 及 PT 则随着 Child 分级的增加而升高。GLB、ALT、AST、AFP 等指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:肝炎后肝硬化患者血液中 ALB、TBIL、ALP、TBA、CHE、PT、INR 及 PLT 等检测指标与疾病严重程度相关,可以之评价肝脏合成功能并分析判断疾病预后;而 GLB、ALT、AST、GGT 等反应肝细胞炎症的指标以及 AFP 变化则与肝硬化严重程度不一定平行。

关键词 肝炎肝硬化;Child 分级,理化检测指标;临床意义

Related biochemical characteristics and their significance of patients with posthepatic cirrhosis

Wang Yanwei², Yu Xiaofang², Zhang Rumian², Cai Hong²

(1 The Chinese People's Liberation Army 210 Hospital Clinical Laboratory, Dalian 116000, China; 2 The State Administration of TCM "11th five - year plan" Key Liver Disease Specialty, Fujian Province Xiamen City TCM Hospital Liver Disease Center, Xiamen 361001, China)

Abstract Objective: By retrospective analysis of related biochemical measurements of patients with liver cirrhosis induced by hepatitis, their characteristics and clinical significance in different stage of Child - pugh, compensated or decompensated period were discussed. **Methods:** Total 87 patients with liver cirrhosis induced by hepatitis were collected with the according standard in a fixed period of time (from 1 to 6 month, 2014). Patients' liver function (ALB, GLB, BIL, CHE, ALP, ALT, GGT, TBA), cruor (PT, PTA), BPC and PLT etc. in different grade and different Child stage were analyzed by T - test or Analysis of Variance in order to observe their characteristics and trend respectively. **Results:** Compared to the patients with compensatory stage, the age, Child score, and values of TBIL, ALP, TBA, INR and PT of patients in decompensatory stage was significantly higher ($P < 0.01$), in the other hand, the values of ALB, PLT and CHE in decompensatory stage are lower than in compensatory stage ($P < 0.01$). However there are no statistical difference in the index of GLB, ALT, AST, AFP ($P > 0.05$). In the three group patients of Child A, B, C, the values of ALB, PLT and CHE gradually decreased with the increase of child classification, but TBIL, ALP, TBA, INR and PT increased with the increase of child classification, and there were no statistical difference in the index of GLB, ALT, AST, GGT, AFP ($P > 0.05$). **Conclusion:** In the serum of patients with liver cirrhosis induced by hepatitis, the detection index of ALB, TBIL, ALP, TBA, CHE, PT, INR, PLT were associated with the severity of disease, which can be used to evaluate liver function and analyze disease prognosis. But the index of liver inflammation such as GLB, ALT, AST and changes of AFP were not accordance with the severity of liver cirrhosis.

Key Words Posthepatic cirrhosis; Child - Pugh classification; Physical and chemical testing items; Clinical significance

中图分类号: R256.4 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2015.03.014

肝脏是机体代谢最为活跃的器官,其生理功能十分复杂。肝脏与各种营养物质如糖、脂肪、蛋白质、维生素的代谢有着密切的关系^[1]。肝炎肝硬化是一种常见的慢性进行性肝病,其病因一般有很多种,在中国,则尤以感染乙型病毒性肝炎为多。致病因素不断反复地作用于肝脏,导致肝功能损伤^[2]。本研究拟通过比较分析肝炎肝硬化患者血液生化检测指标的变化,以期通过某些化验检测指标变化趋势来判断患者肝脏功能的状况,有助于及早对患者病情及预后做出正确判断,从而可有效、及时地指导临床治疗。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 研究对象 2014年1月至2014年6月在厦门市中医院肝病中心就诊的所有符合纳入标准、不符合排除标准的门诊或住院乙型肝炎肝硬化患者。

1.1.2 纳入标准 参照2005年中华医学会发布的《慢性乙型肝炎防治指南》^[3]慢性乙型肝炎及肝硬化诊断标准确定:1)有明确的乙型肝炎病毒感染史。2)肝组织病理学表现为弥漫性肝纤维化及结节形成,或是已出现门脉高压,脾大,腹水、肝性脑病或上消化道出血等肝硬化失代偿期表现。

1.1.3 排除标准 肝炎病毒感染病史不明确;自身免疫性肝炎;肝炎病毒感染明确但同时患有肝癌等严重的肝胆疾病;合并严重的心、脑、肾、肺功能障碍及重症糖尿病者。

1.1.4 一般资料 共选取符合纳入标准的门诊或住院患者87例。其中代偿期肝硬化患者37例,年龄最小25岁,最大56岁,平均(42.35±8.99)岁;失代偿期患者50例,年龄最小31岁,最大75岁,平均(53.0±10.96)岁。根据Child-Pugh评分^[4]标准,又分为A、B、C III级,其中,Child A级42例、B级29例、C级16例。具体患者资料见表1。

1.2 方法 回顾性分析代偿、失代偿期及不同Child分级的肝炎肝硬化患者的生化检测指标,探索

其不同分期及阶段的生化检测指标特征。

1.2.1 检测指标 调阅全部入组87例患者门诊就诊或入院时的临床肝功能等理化检测指标。检测标本全部由厦门市中医院肝病中心留取(3~6 mL空腹静脉血,室温下自然凝固10~20 min,离心、分离)送检并采用全自动生化分析仪检测。包括血清肝功能:血清白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、白球比(A/G)、总胆红素(TBIL)、胆碱酯酶(CHE)、碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰基转肽酶(GGT)、总胆汁酸(TBA)、血浆凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶原时间(APTT),国际标准化比值(INR),以及血小板(PLT)、甲胎蛋白(AFP)。

1.2.2 统计学方法 应用SPSS 17.0统计学软件进行分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 代偿及失代偿期2组患者间各检测指标比较(表2) 结果显示:2组患者中,失代偿期患者年龄及Child-Pugh评分、TBIL、ALP、GGT、TBA、APTT、INR及PT检测值均明显高于代偿期患者($P < 0.01$),而ALB、A/G、CHE、PLT值明显低于对照组($P < 0.01$)。但GLB、ALT、AST、AFP等则二组间差异没有统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 不同Child-Pugh分级间患者各指标检测值比较 Child A级、B级及C级3组患者间各检测指标值(方差分析,One-way)及两两比较结果(见表3)。结果显示:Child A、B、C 3组患者中,患者年龄及ALB、A/G、DBIL、IBIL、ALP、TBA、CHE、PT、APTT、INR及PLT检测值差异均有统计学意义($P < 0.01$)。其中,ALB、A/G、CHE、PLT四项随着Child分级的增加而降低,而ALP、DBIL、IBIL、APTT、INR、PT则随着child分级的增加而增加。GLB、ALT、AST、GGT、AFP等3组间差异则无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 87例肝炎后肝硬化患者的一般资料

肝炎肝硬化	代偿期	失代偿期	合计	统计量(χ^2)	P
性别					
男性	25(67.6%)	31(62.0%)	56(64.4%)	0.287	0.592
女性	12(32.4%)	19(38.0%)	31(35.6%)		
Child-Pugh 评分	5.30±0.57	8.72±2.07	7.26±2.34	55.515	<0.001
Child A	35(94.6%)	7(14.0%)	42(48.3%)		
Child B	2(5.4%)	27(54.0%)	29(33.3%)		
Child C	0(0.0%)	16(32.0%)	16(18.4%)		

表 2 2 组患者血清肝功能、凝血及 AFP、PLT 等检测数值比较($\bar{x} \pm s$), t-Test

指标	N	代偿期	N	失代偿期	t	P
年龄	37	42.35 ± 8.99	50	53.00 ± 10.96	4.829	<0.001
Child-Pugh 评分	37	5.30 ± 0.57	50	8.72 ± 2.07	11.131	<0.001
ALB	34	40.20 ± 4.64	47	27.39 ± 6.89	9.409	<0.001
GLB	34	35.25 ± 5.77	47	34.57 ± 5.44	0.538	0.592
A/G	34	1.18 ± 0.30	47	0.82 ± 0.28	5.599	<0.001
TBiL	34	22.85 ± 11.76	48	69.57 ± 73.76	4.311	<0.001
ALP	34	94.71 ± 36.14	48	126.23 ± 51.76	3.059	0.003
ALT	34	109.83 ± 114.80	47	76.66 ± 125.32	1.217	0.227
AST	34	65.35 ± 64.87	47	79.29 ± 95.89	0.734	0.465
GGT	34	84.24 ± 84.51	47	49.29 ± 61.19	2.160	0.034
TBA	30	36.37 ± 42.84	47	82.88 ± 69.58	3.630	0.001
CHE	29	7.00 ± 1.83	44	3.15 ± 1.54	9.702	<0.001
APTT	37	37.72 ± 3.85	48	48.88 ± 12.22	5.952	<0.001
INR	37	1.03 ± 0.11	48	1.38 ± 0.34	6.725	<0.001
PT	37	13.49 ± 1.18	48	19.36 ± 5.05	7.783	<0.001
PLT	36	127.24 ± 53.22	48	69.16 ± 63.54	4.438	<0.001
AFP	27	20.02 ± 46.82	43	14.99 ± 31.62	0.537	0.593

表 3 Child-Pugh A、B、C 级 3 组间患者各指标检测值比较($\bar{x} \pm s$)

指标	Child-Pugh A		Child-Pugh B		Child-Pugh C		F	P
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD		
年龄	42	43.90 ± 10.22	29	54.76 ± 8.86 **	16	49.06 ± 13.40	9.284	<0.001
ALB	38	40.15 ± 4.35	27	28.20 ± 6.01 **	16	22.92 ± 4.50 $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$	84.045	<0.001
GLB	38	34.33 ± 6.04	27	34.93 ± 5.10	16	35.98 ± 5.25	0.492	0.613
A/G	38	1.21 ± 0.29	27	0.82 ± 0.21 **	16	0.65 ± 0.16 $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$	37.583	<0.001
DBiL	38	5.97 ± 9.67	28	10.04 ± 6.47	16	45.64 ± 48.98 $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$	18.305	<0.001
IBiL	38	16.02 ± 7.09	28	30.36 ± 13.65 *	16	77.73 ± 54.31 $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$	33.344	<0.001
TBiL	38	21.47 ± 10.23	28	42.53 ± 18.17	16	131.86 ± 100.41 $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$	33.641	<0.001
ALP	38	91.81 ± 25.79	28	110.90 ± 39.07	16	167.85 ± 61.99 $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$	20.896	<0.001
ALT	38	89.81 ± 82.25	27	101.73 ± 161.86	16	73.62 ± 126.38	0.266	0.767
AST	38	59.66 ± 60.95	27	80.15 ± 101.17	16	94.84 ± 98.78	1.118	0.332
GGT	38	69.02 ± 61.11	27	61.29 ± 96.43	16	56.44 ± 57.75	0.188	0.829
TBA	34	35.57 ± 41.48	27	67.85 ± 51.87	16	121.59 ± 84.82	12.756	<0.001
CHE	33	6.73 ± 1.91	26	3.50 ± 1.50 **	14	2.03 ± 0.84 $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$	52.693	<0.001
APTT	41	38.56 ± 4.58	28	44.01 ± 7.00 *	16	58.05 ± 15.54 $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$	30.971	<0.001
INR	41	1.03 ± 0.11	28	1.29 ± 0.19 **	16	1.61 ± 0.44 $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle$	37.183	<0.001
PT	41	13.73 ± 1.56	28	17.92 ± 3.09	16	22.75 ± 6.44	41.495	<0.001
PLT	40	125.18 ± 67.76	28	64.74 ± 50.82	16	67.55 ± 48.59	10.552	<0.001
AFP	31	18.17 ± 43.93	25	11.54 ± 22.53	14	23.81 ± 46.31	0.492	0.614

注: B 与 A 比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; C 与 A 比, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; C 与 B 比, $\blacktriangle P < 0.05$, $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$ 。

3 讨论

肝炎肝硬化的发生多数是由于长期的肝脏损伤导致的,其起病较隐匿,常可持续数年至数十年,但发病率高,严重者往往导致患者死亡^[5-6]。肝脏在人体代谢中发挥着重要的作用,参与多种物质的合成和分解、运输和贮存,并具有分泌、排泄和生物转化的功能^[7]。临床上常见的肝功能检测有 20 余种。各种肝功能试验的基本设计主要基于以下 3 个方面: 1) 检测肝脏合成与分解代谢能力。2) 检测肝脏

的排泄和清除能力。3) 检测肝细胞的损伤程度^[1]。

血清中的 ALB 仅由肝细胞制造。正常人每日由肝细胞内质网制造的 ALB 为 120 ~ 200 mg/kg, 相当于 11 ~ 14.7 g/d。ALB 在体内的半衰期为 20 d, 每天降解 4% 左右。肝损害时, ALB 的合成、细胞内运输和释放发生障碍, 引起 ALB 下降。当出现肝硬化时, 患者体内的肝细胞数量会明显降低, 肝脏合成蛋白质功能的减弱, 导致其含量显著降低。本研究结果表明, 不同级别的患者体内的 ALB 含量也有很

大区别,即肝硬化程度越严重,体内的血清 ALB 含量越少^[8]。但因白蛋白半衰期较长,故不是反映急性肝病患者的白蛋白代谢的良好指标^[1]。

血清 CHE 是一种是肝细胞合成的酶类之一,能够反映肝细胞合成的功能。肝病时,特别是蛋白合成受损的肝病,肝细胞合成 CHE 相应减少,血清中 CHE 活性下降。由于血清 CHE 半衰期短,为 10 d 左右,所以它是肝脏损害时一种极为敏感的指标,可反映肝细胞的合成功能,常用于估计肝脏的储备功能和判断肝病的预后。肝脏也是体内合成凝血因子唯一的器官。在肝脏合成的凝血因子有纤维蛋白原,凝血酶原,因子 V、VII、IX 和 X 因子等。在肝实质损害时,这些凝血因子均有不同程度的减少,当它们单独或联合缺乏时 PT 即延长,INR 升高。因此测定血凝和纤溶系的各种因子及有关凝血试验,特别是 PT 和 INR 的测定是判断肝脏合成功能十分敏感的指标^[1],在预测疾病预后方面有很重要的临床价值。故本回顾性分析研究结果亦证实,随着 Child 分级的增加 CHE 含量逐渐降低,而 PT、INR、APTT 则随着 Child 分级的增加而增加。

肝在胆红素代谢中具有摄取,结合和排泄功能,其中任何一种或几种功能障碍,均可引起黄疸。检查总胆红素代谢情况对判断肝脏损害程度和预后上同样具有重要意义^[1]。研究结果表明,不同级别的患者血清 TBIL 也有很大区别,肝硬化越严重,体内的血清 TBIL 越高。

肝脏的功能可概括为五个方面:代谢功能,解毒功能,胆汁分泌与排泄功能,免疫功能和储存功能。TBA 是在肝内由胆固醇转变生成,是胆固醇在肝细胞内经过复杂的化学反应转变而来,胆汁酸代谢状况可反映肝功能的一部分^[9]。其代谢和生成与代谢既是肝脏胆汁分泌与排泄功能又包含有肝脏的代谢与解毒功能。本研究发现,不同级别的患者血清 TBA 也有很大区别,肝硬化越严重,体内的血清血清 TBA 越高^[1]。肝脏疾病时,血小板的膜糖蛋白的 GPI6 减少,血小板对瑞斯托毒素的聚集功能下降,血小板功能异常,而肝硬化严重出现血脾功能亢进时,血小板在脾脏破坏增加,血小板也明显减少^[1]。本研究结果也支持了这一结论。

正常人血清内的 ALP 主要来自肝脏和骨骼,还有小部分来自小肠,妊娠期胎盘也分泌 ALP,人群中孕妇,儿童血清中 ALP 活力均明显升高。文献记

载:实质性肝病如病毒性肝炎,慢性肝炎,肝硬化时 ALP 大多正常或微增^[1];少数严重而弥漫的肝实质细胞坏死患者,随胆红素不断上升,血清 ALP 却不断下降,提示肝细胞制造 ALP 能力低下,为预后不良的表现^[8]。本研究结果发现,随着 Child 分级的增加肝损伤的加重,ALP 呈上升趋势,与上述报道不完全相符,还需今后扩大样本量进一步分析验证。

ALT、AST、GGT 等水平变化可反映肝细胞损害程度^[10],但其水平与 HBV 感染引起的肝组织炎症分度和病情的严重程度不一定平行,本研究结果也显示,GLB、ALT、AST、GGT 等反应肝细胞炎症以及与肿瘤关系密切的 AFP 等指标的检测值则在不同 Child 分级中无显著性统计学意义。

综上,乙肝硬化代偿期和失代偿期患者相比,失代偿期患者年龄及 Child 评分显著高于代偿期患者,在不同 Child 分级中,ALB、PLT、CHE 三项检测值随着 Child 分级的增加,肝受损程度加重而降低;TBIL、ALP、TBA、INR 及 PT 则随着 Child 分级的增加、肝损伤程度加重而增加;而 GLB、ALT、AST、GGT 等反应肝细胞炎症以及与肿瘤关系密切的 AFP 等指标的检测值则与肝硬化严重程度不平行。

参考文献

- [1] 周永兴. 现代肝硬化诊断治疗学[M]. 北京:人民军医出版社, 2000;7,199,200,339,337,341,345.
- [2] 张文利,刘莉平,邓宏,等. 血清前白蛋白、胆碱酯酶、总胆汁酸在肝硬化中的检测价值[J]. 华西医学,2009,24(10):2683-2684.
- [3] 中华医学会肝病学会、感染病学分会联合修订. 2005 年. 慢性乙型肝炎防治指南[S]. 中华肝脏病杂志,2005,13(12):881-889.
- [4] Pugh RN, Murray-Lyon LM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices [J]. Br J Surg, 1973, 60(8):646-649.
- [5] 张瑞霞,杨义明. 血清丁酰胆碱酯酶、前白蛋白评价肝硬化患者肝脏储备功能的临床价[J]. 山东医药,2006,46(31):31-32.
- [6] 朱顺强. 拉米夫定联合苦参素治疗乙型肝炎肝硬化的临床观察[J]. 当代医学,2011,17(11):143-144.
- [7] 崔文娟,朱凤琴. 慢性乙型肝炎肝硬化血小板减少影响因素的研究进展[J]. 实用肝脏病杂志,2010,13(1):78.
- [8] 梁扩寰. 肝脏病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:202,234.
- [9] 罗云. 联合检测血清总胆汁酸和前清蛋白在肝脏疾病诊断中的应用[J]. 重庆医学,2007,36(12):1167-1168.
- [10] 刘涛. 慢性乙型肝炎的血生化指标观察[J]. 中国保健营养, 2013,23(1)(上):464.