

## 乙型肝炎患者凝血功能与胱抑素 C 联合检测的临床意义

陈素丽<sup>1</sup> 毕波<sup>2</sup> 陈程<sup>3</sup> 郭淑丽<sup>3</sup> 陈功<sup>3</sup>

(1 新疆昌吉市人民医院检验科 新疆 昌吉 831100 2 新疆医科大学第五附属医院 新疆 乌鲁木齐 830000 ;

3 新疆维吾尔自治区人民医院检验科 新疆 乌鲁木齐 830001)

**摘要** 目的 探讨乙型肝炎患者凝血功能与血清胱抑素 C 联合检测的临床诊断价值。方法 :收集 260 例乙型肝炎患者为实验组及健康者 70 例为对照组 ,采用全自动凝血分析仪进行活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)的测定 ,采用全自动生化分析仪进行血清胱抑素 C、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清  $\gamma$  谷氨酰转肽酶(GGT)的检测。结果 除急性肝炎组外,其他各组乙型肝炎患者的 APTT、PT 值均高于对照组 ( $P<0.05$ )。重型肝炎和肝炎肝硬化组 FIB 值均低于对照组 ( $P<0.05$ ) 对于血清胱抑素 C 水平 除急性肝炎组外,其他各组值均明显高于健康对照组 ( $P<0.05$ ) ,且肝炎肝硬化组依次高于重型肝炎组和慢性肝炎组。各实验组 ALT 和 AST 水平均明显高于对照组( $P<0.05$ ) ,而对于 GGT 水平 ,重型肝炎组和肝炎肝硬化组明显高于对照组( $P<0.05$ )。结论 联合检测 APTT、PT、FIB 凝血功能指标与血清胱抑素 C 水平 ,对临床判断乙型肝炎患者病变程度及预后具有重要意义。

**关键词** :乙型肝炎 ;凝血功能 ;胱抑素 C

中图分类号 :R512.62 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2012)05-930-03

## The Clinical Significance of the Combined Detection between Blood Coagulation Function and Cystatin C in Patients with Hepatitis B

CHEN Su-li<sup>1</sup>, BI Bo<sup>2</sup>, CHEN Cheng<sup>3</sup>, GUO Shu-li<sup>3</sup>, CHEN Gong<sup>3</sup>

(1 Clinical Laboratory, People's Hospital of Changji, Changji, Xin Jiang, 831100;

2 Clinical Laboratory, The Fifth Teaching Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xin Jiang, 830000;

3 Clinical Laboratory, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xin Jiang, 830001, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the diagnostic value of the combined detection of blood coagulation function and serum cystatin C in patients with hepatitis B. **Methods:** Two hundred and sixty cases of patients with hepatitis B (test group) and seventy healthy individuals (control group) were enrolled in the study. We measured activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT) and fibrinogen (FIB) by Automated coagulation analyzer, and detected the content of cystatin C, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and  $\gamma$ -glutamyl transferase (GGT) by Automatic biochemical analyzer in the test and control groups. **Results:** Except the acute hepatitis group, APTT and PT value of the test group were all higher than the control ( $P<0.05$ ). FIB of the severe hepatitis group and hepatitis cirrhosis group were both significantly lower than the control group ( $P<0.05$ ); Except the acute hepatitis group, cystatin C value of the hepatitis B patients were all higher than the control ( $P<0.05$ ), and the value of hepatitis cirrhosis group, severe hepatitis group and chronic hepatitis was sorted in descending order. For ALT and AST the value of each test group was higher than the control ( $P<0.05$ ), GGT value of the hepatitis cirrhosis group and severe hepatitis group were both higher than the control ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The combined detection of blood coagulation function indexes (APTT, PT, FIB) and serum cystatin C are useful to evaluate liver damage and predict the aggravation for hepatitis B.

**Key words:** Hepatitis B; Blood coagulation function; Cystatin C

**Chinese Library Classification (CLC):** R512.62 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2012)05-930-03

我国乙型肝炎发病率较高,且继发肝硬化的比例也很高。故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。肝脏是合成各种凝血因子的主要场所,慢性乙型肝炎发展至肝硬化时肝细胞广泛损伤,血液凝固系统与纤维蛋白溶解系统功能均发生变化<sup>[1-3]</sup>,从而使肝硬化患者出现凝血功能障碍,甚至引起广泛性出血。Takeuchi 等<sup>[4]</sup>发

现血清 CysC 浓度与肝组织纤维化密切相关。本文拟通过检测正常对照人群、慢性乙肝及肝硬化患者 APTT、PT、FIB 凝血功能指标与血清胱抑素 C 水平,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

按照《病毒性肝炎防治方案》诊断标准分型<sup>[5]</sup>,并排除合并有原发凝血系统疾病、血液病、妊娠及其他类型肝炎重叠感染的病例。收集 2009 年 12 月至 2010 年 12 月在我院住院的乙型

作者简介 陈素丽(1981-),女,检验医师,主要从事临床检验及实验研究 E-mail: chencheng\_xywy@163.com, TEL: 13899659646

(收稿日期 2011-07-13 接受日期 2011-08-08)

肝炎患者 260 例,其中汉族男 86 例、女 57 例,年龄 20-64 岁,平均 41.5 岁;维族男 68 例、女 49 例,年龄 18-68 岁,平均 46 岁。根据诊断将患者分为急性肝炎组 44 例、慢性肝炎组 77 例、重型肝炎组 57 例、肝炎肝硬化组 82 例。同时,按年龄、性别、民族相匹配的原则选择同期本院门诊健康体检者 70 例作为对照组,其中汉族男 26 名、女 19 名,维族男 20 名、女 15 名,年龄 20-65 岁,平均 43.5 岁。各组的年龄、性别、民族构成间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 1.2 方法

1.2.1 标本采集 在受试者知情同意后,分别对实验组和对照组受试者采空腹静脉血 1.8mL 注入含 3.2%枸橼酸钠 0.2mL 的抗凝管中,轻轻颠倒混匀后离心(3000r/min,10min),分离血浆立即检测凝血功能;采 2 mL 空腹静脉注入含促凝剂的真空管中,经 3 000r/min 离心 5 min 后检测,当日无法测定的标本及时分离血清, -20℃ 保存,1 周内进行生化指标胱抑素 C、ALT、AST、GGT 的检测。

1.2.2 凝血功能指标的测定 活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)均采用希森美康(日本)SYS-MEX CA-7000 全自动凝血分析仪及其原装试剂测定,并严格

按试剂使用说明进行。测定前用仪器配套质控品做室内质控,各项指标均在控。

1.2.3 生化指标的检测 胱抑素 C 采用乳胶增强免疫透射比浊法检测,试剂盒由四川迈克生物科技公司提供。ALT、AST、GGT 采用速率法,并用罗氏原装试剂测定。所有检测在罗氏 Modular-DPP 全自动生化分析仪进行,所有操作严格按照试剂及仪器说明书要求进行,且测定前用仪器配套质控品做室内质控,各项指标均在控。

1.2.4 统计学分析 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, $P<0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 凝血功能指标的变化 除急性肝炎组外,其他各组乙型肝炎患者的 APTT、PT 值均高于对照组( $P<0.05$ ),且 APTT 值在各组变化较大,而 PT 值则在肝炎肝硬化组升高显著;对于 FIB 的值,急性肝炎组、慢性肝炎组与对照组相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而重型肝炎和肝炎肝硬化组 FIB 值均明显低于对照组( $P<0.05$ ),具体见表 1。

表 1 乙肝患者凝血功能指标的变化

Table1 The changes of blood coagulation function indicators in patients with Hepatitis B

| 组别(Groups)                       | 例数 (Cases) | APTT(s)                    | PT(s)                      | FIB(g/l)                  |
|----------------------------------|------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 急性肝炎组 Acute hepatitis group      | 44         | 29.14± 3.08 <sup>cd</sup>  | 12.97± 0.98 <sup>cd</sup>  | 2.47± 1.32 <sup>cd</sup>  |
| 慢性肝炎组 Chronic hepatitis group    | 77         | 35.69± 2.97 <sup>abc</sup> | 18.02± 1.36 <sup>ab</sup>  | 2.83± 1.20 <sup>cd</sup>  |
| 重型肝炎组 Severe hepatitis group     | 57         | 44.02± 3.25 <sup>abc</sup> | 19.99± 1.69 <sup>abc</sup> | 1.51± 1.08 <sup>abc</sup> |
| 肝炎肝硬化组 Hepatitis cirrhosis group | 82         | 55.84± 5.21 <sup>abc</sup> | 38.20± 2.35 <sup>abc</sup> | 1.22± 0.98 <sup>abc</sup> |
| 对照组 Control group                | 70         | 26.79± 2.06                | 11.04± 0.60                | 2.59± 0.63                |

注: <sup>a</sup>与急性肝炎组相比  $P<0.05$ ; <sup>b</sup>与慢性肝炎组相比  $P<0.05$ ; <sup>c</sup>与重型肝炎组相比  $P<0.05$ ; <sup>d</sup>与肝炎肝硬化组相比  $P<0.05$ ; <sup>e</sup>与对照组相比  $P<0.05$

Note: <sup>a</sup> vs. acute hepatitis group,  $P<0.05$ ; <sup>b</sup> vs. chronic hepatitis group,  $P<0.05$ ; <sup>c</sup> vs. severe hepatitis group,  $P<0.05$ ; <sup>d</sup> vs. hepatitis cirrhosis group,  $P<0.05$ ; <sup>e</sup> vs. control group,  $P<0.05$

## 2.2 生化指标的改变

对于血清胱抑素 C 水平,除急性肝炎组外,其他各组值均明显高于健康对照组( $P<0.05$ ),且肝炎肝硬化组依次高于重型肝炎组和慢性肝炎组,各实验组 ALT 与 AST 水平均明显高于

对照组,且 ALT 在急性肝炎组升高明显,AST 则在慢性肝炎组升高显著,而对于 GGT 水平,重型肝炎组和肝炎肝硬化组明显高于对照组( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 乙肝患者生化指标变化

Table2 The changes of biochemical indicators in patients with Hepatitis B

| 组别(Groups)                       | 例数 (Cases) | CysC(mg/l)                | ALT(U/L)                     | AST(U/L)                     | GGT(U/L)                     |
|----------------------------------|------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 急性肝炎组 Acute hepatitis group      | 44         | 1.25± 0.30 <sup>cd</sup>  | 503.67± 30.15 <sup>abc</sup> | 230.01± 14.37 <sup>abc</sup> | 22.80± 4.31 <sup>cd</sup>    |
| 慢性肝炎组 Chronic hepatitis group    | 77         | 1.57± 0.51 <sup>abc</sup> | 285.17± 14.34 <sup>ab</sup>  | 598.36± 19.19 <sup>abc</sup> | 26.39± 5.62 <sup>cd</sup>    |
| 重型肝炎组 Severe hepatitis group     | 57         | 2.06± 0.64 <sup>abc</sup> | 304.30± 20.96 <sup>ab</sup>  | 427.50± 28.63 <sup>abc</sup> | 119.69± 7.05 <sup>abc</sup>  |
| 肝炎肝硬化组 Hepatitis cirrhosis group | 82         | 2.78± 0.87 <sup>abc</sup> | 296.52± 25.10 <sup>ab</sup>  | 266.82± 23.47 <sup>abc</sup> | 116.90± 13.24 <sup>abc</sup> |
| 对照组 Control group                | 70         | 1.07± 0.17                | 34.56± 2.38                  | 25.16± 2.11                  | 21.04± 3.38                  |

注: <sup>a</sup>与急性肝炎组相比  $P<0.05$ ; <sup>b</sup>与慢性肝炎组相比  $P<0.05$ ; <sup>c</sup>与重型肝炎组相比  $P<0.05$ ; <sup>d</sup>与肝炎肝硬化组相比  $P<0.05$ ; <sup>e</sup>与对照组相比  $P<0.05$

Note: <sup>a</sup> vs. acute hepatitis group,  $P<0.05$ ; <sup>b</sup> vs. chronic hepatitis group,  $P<0.05$ ; <sup>c</sup> vs. severe hepatitis group,  $P<0.05$ ; <sup>d</sup> vs. hepatitis cirrhosis group,  $P<0.05$ ; <sup>e</sup> vs. control group,  $P<0.05$

### 3 讨论

肝脏是合成凝血因子的主要器官,肝细胞可以合成大部分凝血因子(III、IV外)。病毒性乙型肝炎特别是急性期可出现大块肝细胞坏死,导致肝功能衰竭、蛋白质合成功能障碍和凝血因子缺乏,出现凝血功能障碍<sup>[6-7]</sup>。APTT是一种内源性凝血因子筛选试验,APTT延长提示血浆中凝血因子、 、 、 单独或联合缺乏。PT是一种外源性凝血因子的筛选试验,PT延长提示血浆中凝血因子、 、 、 单独或联合缺乏。FIB是一种主要由肝脏合成的急性时相反应蛋白,FIB的减低主要提示肝脏合成功能减退,并发DIC或原发性纤溶亢进等<sup>[8-9]</sup>。本研究在排除相关性疾病的情况下,探讨乙型肝炎患者凝血功能指标APTT、PT、FIB的变化,结果显示除急性肝炎组外,其他各组乙型肝炎患者的APTT、PT值均升高,而重型肝炎和肝炎肝硬化组FIB值明显降低,表明病毒性肝炎患者随着肝功能损害逐渐加重,肝脏合成功能下降,凝血因子合成减少,导致APTT、PT的延长和FIB减低,该结果与刘敏娟<sup>[10]</sup>等的报道结果一致。此外,不同实验组中APTT延长时间也出现显著性差异,提示APTT可能更灵敏的反映出疾病的进展情况。

胱抑素C(CysC),即半胱氨酸蛋白酶抑制剂C,它是由120个氨基酸组成的一种非糖基化多肽链,对半胱氨酸蛋白酶具有强烈的抑制作用,与细胞外基质成分(extracellular matrix, ECM)代谢及组织纤维化的发生发展密切相关<sup>[11-12]</sup>。肝炎发展为肝硬化的中间过程是肝纤维化,肝纤维化是肝实质内肝细胞ECM过度沉积所致<sup>[13-14]</sup>。本研究发现,除急性肝炎组外,其他各组CysC水平均明显高于对照组,表明CysC与ECM代谢有关,可反映肝硬化的程度,该结果与陈琪等的研究相符<sup>[15]</sup>。本研究中各实验组ALT与AST水平均明显升高,提示患者肝脏受到一定程度的损害。然而,CysC在不同组别中有不同程度的升高,该结果提示CysC可以更好的反映肝脏硬化程度。

综上所述,由于肝炎患者肝细胞的损伤、破坏程度不同,其合成凝血因子和抗凝蛋白减少的量也不一致,因而导致凝血指标的变化各异。凝血功能间接反映了肝脏的损害程度,对病毒性肝炎有一定诊断价值,是区分急性肝炎与重症肝炎比较敏感的指标之一,而联合监测重症肝炎患者的凝血功能指标APTT、PT、FIB及血清CysC,对于判断病情及预后具有重要意义。

#### 参考文献(References)

- [1] 刘敏娟,周立红,刘泽霖等.肝硬化患者纤溶系统的研究[J].临床消化病杂志,2003,15(6):261-262  
Liu Min-juan,Zhou Li-hong,Liu Ze-lin,et al. The Study on Fibrinolytic System in Patients with Hepatocirrhosis[J]. Chinese Journal of Clinical Gastroenterology, 2003, 15(6): 261-262
- [2] George K. K. Lau. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research[J]. Hepatol Int, 2008, 2(2): 152-162
- [3] Yang-Mei Li, Hong-Zhi Yang, Wei-Bing Guan, et al. Therapeutic effect of traditional Chinese medicine on coagulation disorder and accompanying intractable jaundice in hepatitis B virus-related liver cirrhosis patients[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(39): 6060-6064
- [4] Takeuchi M, Fukuda Y, Nakano I, et al. Elevation of serum cystatin C concentrations in patients with chronic liver disease[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001, 13(8): 951-955
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329  
The Chinese Medical Association infectious and parasitic diseases hepatitis branch. Viral hepatitis prevention and treatment programs[J]. Zhonghua Hepatology, 2000, 8(6): 324-329
- [6] X Ren, Z Xu, Y Liu, et al. Hepatitis B virus genotype and basal core promoter/precore mutations are associated with hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure without pre-existing liver cirrhosis [J]. J Viral Hepat, 2010 December, 17(12): 887-895
- [7] Mari a Luisa Manzano-Alonso, Gregorio Castellano-Tortajada. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(12): 1531-1537
- [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  
Xiong Bin, Jiang Hong-xing. The detection and analysis of coagulation on 120 cases of liver disease [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2011, 8(2): 198-199
- [9] 朱明辉.C-反应蛋白和凝血四项与乙型肝炎后肝硬化的关系[J].白求恩医学院学报,2010,8(6):410-411  
Zhu Ming-hui. Relationship between C-reactive protein, the four parameters of blood coagulation and type B hepatitis cirrhosis [J]. Journal of Bethune Military Medical College, 2010, 8(6): 410-411
- [10] 刘敏娟,周立红,董临江等.亚急性重症乙型肝炎的凝血因子缺乏与其临床意义[J].临床血液学杂志,2002,15(1):35-36  
Liu Min-juan, Zhou Li-hong, Dong Lin-jiang, et al. Its clinical significance of coagulation factor deficiency on patients with Subacute serious hepatitis B. [J]. Journal of Clinical Hematology, 2002, 15(1): 35-36
- [11] Anh L. Bui, MD, Ronit Katz, et al. Cystatin C and Carotid Intima-Media Thickness in Asymptomatic Adults: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. Am J Kidney Dis, 2009, 53(3): 389-398
- [12] Rajat Deo, MD, Nona Sotoodehnia, et al. Cystatin C and Sudden Cardiac Death Risk in the Elderly [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2010, 3(2): 159-164
- [13] Thomas R. Cox, Janine T. Erler. Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: implications for fibrotic diseases and cancer [J]. Dis Model Mech, 2011, 4(2): 165-178
- [14] Zhaoyang Ye, Houssam S. Hajj Houssein, Ram I. Mahato. Bioconjugation of Oligonucleotides For Treating Liver Fibrosis [J]. Oligonucleotides, 2007, 17(4): 349-404
- [15] 陈琪,樊锦秀,李婉红等.肝病患者胱抑素C检测的临床意义探讨[J].实用医技杂志,2007(16):2222-2223  
Chen Qi, Fan Jin-xiu, Li Wan-hong, et al. Clinical Significance of Determination of Serum Cystatin C Levels in Patients with Liver disease. [J]. Journal of Practical Medical Techniques, 2007(16): 2222-2223