

• 临床探讨 •

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

李 忻, 金 梅, 刘 玲

(江苏省泰州市人民医院检验科 225300)

摘要:目的 探讨降钙素原(PCT)及 D-二聚体与慢性丙型肝炎(简称丙肝)炎症进程病理分级的相关性。方法 在 123 例慢性丙肝患者入院时进行肝组织病理学检查,按 Scheuer 推荐标准进行分级诊断;在患者入院时及治疗 1 个月后进行血浆 D-二聚体、PCT、C-反应蛋白(CRP)检测。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 D-二聚体、降钙素原对丙肝患者炎症活动程度的判断效能。对二者与病理分级的相关性进行 Pearson 相关分析,计算 Logistic 回归方程。分析治疗前后各指标水平的变化。结果 慢性丙型肝炎炎症分级越高,PCT 和 D-二聚体水平越高($P < 0.05$);ROC 曲线分析结果显示,PCT 浓度为 0.977 2 ng/mL 时,判断患者体内存在炎症活动的灵敏度为 0.800、特异度为 0.872,当 D-二聚体浓度为 693.4 $\mu\text{g/L}$ 时,判断患者体内存在炎症活动的灵敏度为 0.589、特异度为 0.992。Pearson 相关分析结果显示,PCT 与 D-二聚体水平与丙肝病理分级呈正相关(相关系数分别为 0.683、0.574, $P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,回归方程为 $P = 1 - [1 + e^{-(2.099 + 2.074\text{PCT} + 0.0025\text{D-二聚体})}]^{-1}$,诊断点 $P = 0.704 7$,灵敏度 0.988,特异度 0.932。治疗后 PCT 及 D-二聚体水平明显低于治疗前($P < 0.05$)。结论 PCT 及 D-二聚体可有效评估慢性丙肝患者炎症病理分级和临床疗效。

关键词:丙型肝炎; D-二聚体; 降钙素原; 病理分级

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.14.057 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)14-2045-03

丙型肝炎(简称丙肝)包括轻、中、重度慢性迁移性肝炎,是常见的严重肝病症候群,如不能有效治疗,易进展至肝硬化、肝癌、肝衰竭等。目前,较为公认的肝炎发病机制为“二次打击学说”^[1]。慢性丙肝指丙型肝炎病毒(HCV)检测呈阳性,病程超过半年,或发病日期不明确但具有慢性肝炎临床表现的症候群。淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)阳性细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)攻击表达肝炎病毒抗原的肝细胞,导致肝细胞损伤(第一次打击),肠源性内毒素激活肝内外巨噬细胞、单核细胞,使其释放白细胞介质 6(IL-6)、白三烯等细胞因子和炎症介质,并相互作用,导致肝细胞进一步损伤(第二次打击)。肝穿刺病理学诊断及分级判断是反映肝脏病理变化的金标准,但存在患者依从性差,结果判断影响因素多等问题。有研究显示,多种血液标志物可反映丙肝患者炎症进程,比如降钙素原(PCT)和 D-二聚体等^[2]。本研究分析了 PCT、D-二聚体与丙肝炎症进程的相关性。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 4 月至 2015 年 5 月本院收治的慢性丙肝患者 123 例,男 64 例、女 59 例,年龄 21~84 岁,平均(37.8±16.3)岁。均符合《丙型肝炎防治指南》相关诊断标准^[3]。根据病理学检查结果,按炎症进展程度分为 G 0~1 期 30 例,G 1~2 期 32 例,G 2~3 期 28 例,G 3~4 期 33 例。

1.2 方法 对患者入院后进行还原型谷胱甘肽、门冬氨酸鸟氨酸、胸腺五肽、重组人干扰素 2b 和利巴韦林联合治疗 1 个月后,采集空腹静脉血,常规方法分离血浆标本。采用磁微粒化学发光法定量测量血浆 PCT,仪器为深圳新产业公司 Maglum-in2000 型化学发光分析仪及配套磁微粒化学发光法试剂,采用德国罗氏公司 P800 型生化分析仪及配套试剂进行 C 反应蛋白(CRP)检测,采用日本希森美康公司 CA1500 型全自动血凝分析仪及美国德林公司试剂即兴 D-二聚体检测。所有检测严格按仪器及试剂盒说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 *t* 检验,治疗前后均数比较采用配对 *t* 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价各指标诊断效能;相关性分析采用 Pearson 相关分析,计算相关系数(*r*);回归分析采用 Logistic 二元回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 外周血指标与丙肝炎症进程病理分级的关系 PCT、D-二聚体水平随丙肝炎症进展程度的不断加深而升高,均在 G3-4 期达到最高水平,但不同进程期间 CRP 水平比较差异无统计学意义($F = 0.543, P > 0.05$),见表 1。

表 1 外周血指标与丙肝炎症进程病理分级的关系($\bar{x} \pm s$)

项目	G0~1 期	G1~2 期	G2~3 期	G3~4 期	F	P
PCT(ng/mL)	0.742±0.573	1.213±0.642	2.470±1.136*#	5.999±3.143*#△	57.488	<0.05
D-二聚体($\mu\text{g/L}$)	303.900±265.4	571.900±300.0	703.400±298.4*#	1246.300±843.6*#△	24.666	<0.05
CRP(mg/L)	2.990±3.42	2.870±2.89	3.010±2.77	3.110±2.69	0.543	>0.05

注:与 G0~1 期检测结果比较,* $P < 0.05$;与 G1~2 期检测结果比较,# $P < 0.05$;与 G2~3 期检测结果比较,△ $P < 0.05$ 。

2.2 ROC 曲线分析结果 采用 ROC 曲线分析 PCT、D-二聚体单独或联合检测对丙肝炎症活动的诊断效能,结果显示,

PCT 的临界值、灵敏度和特异度分别为 0.977 2 ng/mL、0.800、0.872,D-二聚体分别为 693.4 $\mu\text{g/L}$ 、0.589、0.992,联合

检测的曲线下面积最大,为 0.932,见表 2、图 1。

表 2 各指标单独及联合检测诊断丙肝炎症活动 ROC 曲线下面积

变量	曲线下面积	标准误	P	95%CI
PCT	0.818	0.029	<0.05	0.794~0.999
D-二聚体	0.744	0.036	<0.05	0.742~0.888
PCT+D-二聚体	0.932	0.024	<0.05	0.811~0.988

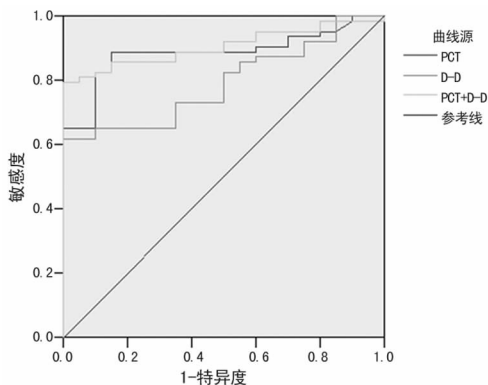


图 1 各指标单独及联合检测诊断丙肝炎症活动 ROC 曲线

2.3 Pearson 相关分析结果 PCT 与 D-二聚体水平与患者病理分级呈正相关(r 值分别为 0.683、0.574, $P < 0.05$)。

2.4 Logistic 回归分析结果 以 PCT、D-二聚体作为判断丙肝炎症活动程度的回归方程自变量,以炎症进展分级作为因变量(G0~1 期计为 0, G1~2、G2~3、G3~4 期均计为 1), Logistic 回归分析结果见表 3。PCT、D-二聚体联合检查,以假阳性率 10% (即 $R=0.100$) 设为诊断点, ROC 分析结果显示, $P=0.7047$, 特异度为 0.932, 灵敏度为 0.988, 回归方程为 $P=1/[1+e^{(-2.099+2.074PCT+0.0025D-二聚体)}]$, 预测概率大于或等于 0.7047 判断为阳性, 即丙肝炎症由静息期开始转向活动期, 反之为阴性。见表 3。

表 3 PCT 和 D-二聚体判断丙肝炎症活动程度 Logistic 回归分析结果

变量	回归系数	标准误	P
PCT	2.074	0.772	<0.05
D-二聚体	0.0025	0.005	<0.05
常数	-2.099	0.881	<0.05

2.5 外周血指标在丙肝患者治疗前后的变化 配对资料 t 检验结果显示, 治疗前 PCT、D-二聚体水平高于治疗后 ($P < 0.05$), CRP 水平在治疗前后比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 丙肝患者治疗前后 PCT、D-二聚体、CRP 水平比较

时间	PCT(ng/mL)	D-二聚体(μ g/L)	CRP(mg/L)
入院时	4.012±3.61	854.36±573.16	2.577±2.012
治疗 1 个月后	1.321±1.111	456.92±292.47	2.643±2.999
P	<0.05	<0.05	>0.05

3 讨 论

根据慢性丙肝炎症进展程度及 Scheuer 推荐的病理学分

级标准, 可将其分为 G0~4 共 4 期, 分别为慢性迁移性肝炎、轻度慢性肝炎、中度慢性肝炎和重度慢性肝炎, 分级越高, 表示炎症活动由静息向极度转化的程度越高。重度慢性肝炎是严重的肝炎临床类型, 患者病情危重, 起病急骤, 黄疸急剧加深, 肝脏迅速缩小, 肝细胞大块坏死, 易合并感染、出血、肝性脑病、肝肾综合征等并发症^[4-5], 病死率高。因此, 必须及早对肝炎患者进行诊断, 并及时进行治疗。

PCT 是降钙素前肽物质, 无激素活性, 在体内外较稳定^[6]。生理状态下, PCT 由甲状腺 C 细胞产生, 但在细菌感染、内毒素作用、细胞因子诱导等病理状态下, 肝、肺、外周血单核细胞等多种组织和细胞均可产生 PCT, 导致 PCT 水平升高, 产生多种生物学效应, 如次级炎症因子作用、趋化因子作用、抗炎和保护作用等。外周血 PCT 检测对重度慢性肝炎演变过程的诊断及预测价值尚存争议。有研究认为, 血浆 PCT 水平是反映重度慢性肝炎患者肝脏细胞被中性粒细胞及单核细胞浸润的敏感、特异指标^[7-8]; 也有研究认为, 随着乙型肝炎患者肝组织损伤程度加重, 血浆 PCT 水平与乙型肝炎核心抗原(HB-cAg)表达程度及分布类型密切相关^[9]。也有研究表明, 急性乙型肝炎继发肝功能衰竭患者血浆 PCT 水平与终末期肝病模型评分(MELD 评分)呈正相关, 在评价肝炎炎症活动进展程度方面有较好的应用价值^[10-11]。本研究中, 随着丙肝患者炎症病理分级增高, PCT 水平逐渐升高, 提示 PCT 可用于监测丙肝炎症活动进展程度; ROC 曲线分析结果显示, 以 0.977 2 ng/mL 作为 PCT 判断丙肝患者体内存在炎症活动的临界值, 灵敏度为 0.800, 特异度为 0.872, 曲线下面积为 0.818, 提示 PCT 对丙肝炎症活动程度的诊断价值较高。

D-二聚体是纤维蛋白被纤溶酶降解的特异性标志物之一。D-二聚体水平升高常见于弥散性血管内凝血(DIC)、白血病、急性心肌梗死、脑血栓等疾病。与纤溶有关的纤溶酶原及 2-抗纤溶酶由肝细胞合成, 且肝脏是清除纤溶降解产物的主要器官。慢性肝炎患者纤溶活性亢进, 纤溶抑制物减少, 清除纤溶降解产物能力降低, 导致纤维蛋白降解产物(FDP)生成增多, D-二聚体水平随之明显增高, 并与肝病严重程度呈正相关。有研究发现, 肝炎后肝硬化患者存在明显的凝血、抗凝血及纤溶机制异常, 且病变程度与 Child-Pugh 分级密切相关^[12]。本研究则发现, 随着丙肝炎症活动病理分级越高, D-二聚体水平也明显升高; 药物治疗后, D-二聚体水平则明显降低; ROC 曲线分析结果显示, 以 693.4 μ g/L 作为 D-二聚体判断丙肝患者体内存在炎症活动的临界值, 灵敏度为 0.589, 特异度为 0.992, 曲线下面积为 0.744, 说明 D-二聚体对丙肝炎症活动程度的评估效能低于 PCT, 但也达中等水平。

CRP 是由肝细胞合成的急性时相反应蛋白之一, 能与肺炎链球菌 C 多糖结合, 肿瘤浸润、急性心肌梗死、外科手术、炎症等可导致 CRP 水平迅速增高。本研究中, 在不同丙肝炎症活动分级患者间, CRP 水平比较差异无统计学意义, 且治疗前后 CRP 水平比较差异也无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明 CRP 水平变化不足以判断丙肝炎症进程, 可能与 CRP 是非特异性指标, 易受应激、感染类型和机体状态等多种因素干扰有关。

既往研究显示, 还原型谷胱甘肽、门冬氨酸鸟氨酸治疗可显著改善慢性迁延性丙肝患者肝功能^[13-14]。本研究在上述治疗基础上加用胸腺五肽、重组人干扰素 2b 和利巴韦林进行抗病毒治疗获得较好疗效, 治疗 1 个月后, 患者临床表现及肝功

能均好转,血浆 PCT、D-二聚体水平降低。甄拴平等^[15]研究证明,PCT 是评价炎症进程及疗效的可靠指标。本研究提示 PCT 与 D-二聚体水平与慢性丙肝患者病情变化、临床疗效密切相关,监测 PCT、D-二聚体水平有助于判断抗病毒药物及免疫调节药物的用量或停用时间窗,实现合理用药。

综上所述,PCT 与 D-二聚体联合检测对早期判断慢性丙型肝炎活动程度及疗效具有重要的临床价值,且 PCT 较 D-二聚体更为敏感。CRP 水平能在一定程度上反映患者炎症活动程度的变化,但与病情变化、疗效无明显相关性,无法及时评估患者病情和疗效。

参考文献

[1] Han DW. Intestinal endotoxemia as a pathogenetic mechanism in liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8(6):961-965.

[2] Huang C, Li RB, Yang JH, et al. Procalcitonin as a biomarker for bacterial infections in patients with liver cirrhosis in the emergency department[J]. Acad Emerg Med, 2011, 18(2):121-126.

[3] 中华医学会肝病学会,中华医学会传染病与寄生虫病学会. 丙型肝炎防治指南[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(7):551-555.

[4] 朱国勇,张银辉,张有忠. 重症肝炎中肝细胞损伤机制研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(5):574-575.

[5] 胡晓,程超,冯立民. 乙型肝炎后肝硬化患者凝血功能和血浆 D-二聚体水平与 Child-Pugh 肝功能分级的关系分析[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(2):60-62.

[6] Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis[J]. Diagn Microbiol

Infect Dis, 2012, 73(3):221-227.

[7] 高晓娟,余祖江. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者外周血降钙素原的动态变化研究[J]. 现代预防医学, 2013, 40(11):2177-2179.

[8] 苑文雯,王晗,何叶莉,等. 降钙素原与 C 反应蛋白及白细胞介素-6 联合检测在慢性乙型肝炎中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(2):184-185.

[9] 张葳,张世兰,王海滨. 乙型肝炎后肝硬化患者血浆降钙素原与肝组织 HBcAg 表达的关系[J]. 临床内科杂志, 2004, 21(2):96-98.

[10] 文龙跃,何松,张浩,等. 五种评分系统对经颈静脉肝内门体静脉分流术患者预后的评价比较[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(7):514-518.

[11] 陈铿,肖光明,张健珍,等. 慢加急性乙型肝炎肝功能衰竭患者血浆降钙素原测定的临床意义[J]. 中国医药指南, 2013, 11(17):427-428.

[12] 孙玉洁,吴兵,金雪琴,等. 肝炎后肝硬化患者 D-二聚体、血小板相关免疫球蛋白 G 变化及临床意义[J]. 中国血液流变学杂志, 2014, 24(1):66-69.

[13] 何晓丽. 还原型谷胱甘肽治疗病毒性肝炎疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(6A):17-18.

[14] 陈小松. 慢性病毒性肝炎合并脂肪肝的临床诊治分析[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(11):2574-2575.

[15] 甄拴平,李莉萍,王华,等. 降钙素原、白细胞介素-6 及内毒素对儿童全身炎症反应综合征早期诊断价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(6):70-75.

(收稿日期:2016-03-08 修回日期:2016-05-25)

• 临床探讨 •

抚触联合妈咪爱对新生儿黄疸指数及行为神经发育的影响

刘 静,张 鸾,王二艳

(陕西省渭南市中心医院新生儿科 714000)

摘要:目的 探讨抚触联合枯草杆菌二联活菌颗粒(商品名:妈咪爱)对新生儿黄疸指数及行为神经发育的影响。方法 随机选择 2013 年 5 月至 2015 年 5 月本院收治的新生儿黄疸患儿 80 例,采用随机数字表法分为研究组(40 例)和对照组(40 例)。给予对照组患儿常规治疗,研究组患儿在常规治疗基础上给予抚触联合妈咪爱治疗,比较两组患儿治疗前后黄疸指数及行为神经发育情况。**结果** 治疗第 1 天,两组患儿黄疸指数比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗第 2~4 天,研究组黄疸指数低于对照组($P<0.05$)。治疗前两组患儿新生儿行为神经评定量表(NBNA)评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后研究组 NBNA 评分高于对照组($P<0.05$)。**结论** 抚触联合妈咪爱可有效降低黄疸患儿的黄疸指数,促进行为神经发育,值得推广应用。

关键词:抚触;妈咪爱;新生儿黄疸指数;行为神经发育

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.14.058 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)14-2047-03

新生儿黄疸多发生于新生儿出生 4 周内,临床表现为外周胆红素水平升高引起的黄疸,诱发因素为胆红素代谢异常^[1]。高胆红素血症也可导致核黄疸,进而损伤神经系统,严重时可导致一定程度的后遗症^[2]。导致新生儿高胆红素血症的因素较多,包括因新生儿尚未建立肠道正常菌群,无法将结合胆红素还原为尿胆原或粪胆原,并经肾脏或随粪便排出,同

时新生儿肠蠕动减少,导致胎粪积聚,进而增加了胆红素重吸收^[3-4]。因此,促进新生儿及时建立肠道正常菌群建立十分重要^[5]。枯草杆菌二联活菌颗粒(商品名:妈咪爱)含有枯草芽孢杆菌、屎肠球菌等肠道正常菌群成分,能够对肠道环境进行有效调节,确保肠道正常菌群的生长繁殖^[6]。本研究采用回顾性分析的方法探讨了抚触联合妈咪爱新生儿对新生儿黄疸指数