

光定量 PCR 对实验室要求条件较高,一般基层医疗单位还很难开展。相关研究报道,PreS1Ag 与 HBV-DNA 有较好的一致性,但又存在一定的交叉阳性和交叉阴性^[16]。因此,PreS1Ag 不能等同或替代 HBV-DNA 的检测,在临床诊断中应充分依据两种指标的独立性和互补性来诊治患者。

综上所述,PreS1Ag 是比 HBeAg 更敏感的判断 HBV 感染和复制的重要指标,能够弥补由于 HBeAg 阴性情况下给临床诊断和治疗带来的“误导”,抗 HBe-IgM 与 HBV 的活动性复制呈正相关,可以作为乙型肝炎检查的常规项目,因此抗 HBe-IgM、PreS1Ag 及 HBV-DNA 联合乙型肝炎“两对半”对诊断乙型肝炎具有更好的意义。

参考文献

[1] 孙春霞,任原珍. 前 S1 抗原及乙型肝炎两对半与 HBV-DNA 的相关性分析[J]. 医学理论与实践,2013,26(19): 2621-2623.

[2] 张兆勤,胡礼仪,宁良,等. 乙型肝炎病毒 Pre-S1 蛋白与“两对半”、HBV-DNA 的相关性[J]. 中国现代药物应用, 2009,18(3):36-37.

[3] 曾显坤,扈瑞平. 乙型肝炎病毒入侵肝细胞的研究现状 [J]. 生物技术世界,2014,8(12):143-144.

[4] 刘鲁宏,彭玉玲,孔令斌,等. 乙型肝炎病毒前 S1 抗原与其病毒复制关系分析[J]. 中国医药科学,2013,3(2):119-120.

[5] 徐如梅,沈菁. 乙型肝炎病毒核心 IgM 抗体检测在乙型肝炎患者中的意义[J]. 检验医学与临床,2012,9(7):825-826.

[6] 湛昌文. 乙型肝炎病毒标志物定量检测的临床价值分析 [J]. 内蒙古中医药,2013,32(16):80-81.

[7] 靳礼松. 乙型肝炎病毒 DNA 与“乙型肝炎两对半”模式关

系的临床研究[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(21): 2837-2839.

[8] 龚杰,刘柏林,方艳秋,等. 乙型肝炎病毒外膜大蛋白、前 S1 抗原、HBV-DNA 与血清标志物之间相关性分析[J]. 中国实验诊断学,2013,17(9):1634-1637.

[9] 梁晓兰. 定量 PCR 检测慢性乙型肝炎患者 HBV-DNA 及其诊断意义[J]. 中国医药指南,2013,11(20):614-615.

[10] 孙传俊. 乙型肝炎病毒 Pre-S1 检测在乙型肝炎患者临床诊断中的应用[J]. 中国民康医学,2015,27(18):73.

[11] 黄青平,李娟,张文梅. 基层医院乙型肝炎病毒前 S1 抗原检测的必要性及临床意义[J]. 青海医药杂志,2015,45(2):69-70.

[12] 李彩东,吴斌,陈锡莲,等. 乙型肝炎病毒前 S1 抗原与 HBV DNA 和 HBV-M 及肝功能的相关性探讨[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(7):936-938.

[13] Davaaalkham D, Ojima T, Namadawa P, et al. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus infection in Mongolian children: Findings from a nationwide survey[J]. J Med Virol, 2006,78(4):466-472.

[14] 邹伟,李功军. 乙型肝炎前 S1 抗原与 HBV-DNA 检测相关性分析[J]. 数理医药学杂志,2015,28(2):222-223.

[15] Hu WG, Wei J, Yang XX, et al. Expression of overlapping PreS1 fragment recombinant proteins for the determination of immunogenic domains in HBsAg PreS1 region[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2004,36(6):397-404.

[16] 张逸,苏瑞文,陈景连. 乙型肝炎患者血清 HBV-DNA 含量与 HBV 前 S1 抗原、HBV-M 和肝功能的关系[J]. 广东医学院学报,2014,32(4):458-460.

(收稿日期:2016-01-28 修回日期:2016-03-18)

总胆汁酸、尿酸和胆碱酯酶检测在乙型肝炎肝硬化中的意义

徐 贵¹, 张晓艳², 杨伟霞^{3△}

(1. 江苏省淮安市盱眙县中医院检验科 211700; 2. 江苏省淮安市盱眙县中医院传染科 211700; 3. 苏北人民医院医学检验科, 江苏扬州 225001)

摘要:目的 探讨血清总胆汁酸(TBA)、尿酸(UA)和胆碱酯酶(CHE)在乙型肝炎肝硬化中的变化及意义。方法 选取 126 例乙型肝炎肝硬化患者,按照 Child-Pugh 分级标准评分为代偿期组 80 例,失代偿期组 46 例,选择同期住院的慢性乙型肝炎患者 58 例纳入慢性乙型肝炎组,另选择住院的非慢性乙型肝炎患者 51 例纳入对照组。采用全自动生化分析仪测定各组血清 TBA、UA 和 CHE 的水平。结果 代偿期组血清中 TBA 较对照组明显升高($P < 0.01$),且失代偿期组明显高于代偿期组($P < 0.01$);而 UA 和 CHE 较对照组减低($P < 0.01$),且失代偿期组明显低于代偿期组($P < 0.01$);慢性乙型肝炎组与对照组差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 血清 TBA、UA 和 CHE 水平变化对乙型肝炎肝硬化患者病情诊断、疗效观察和预后判断有一定的临床价值。

关键词:乙型肝炎肝硬化; 总胆汁酸; 尿酸; 胆碱酯酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.12.056

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)12-1724-03

肝脏是机体消化系统的重要器官,是蛋白质和多种凝血因子的合成场所。在糖、脂和激素等代谢中起重要作用。乙型肝炎肝硬化是一种慢性进行性肝病,其特点是弥漫性肝损伤,并

发症多,常导致多系统受累,严重威胁患者生命。总胆汁酸(TBA)是胆固醇在肝脏中分解代谢的产物,可反映肝脏合成、分泌与损伤三种状态的血清学指标^[1];尿酸(UA)是嘌呤代谢

△ 通讯作者, E-mail: 2232721573@qq.com.

的终产物,主要在肝脏合成;胆碱酯酶(CHE)主要在肝细胞中合成和分泌。本文采取回顾性分析,以探讨血清 TBA、UA 和 CHE 在乙型肝炎肝硬化患者中的变化及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 1 月至 2015 年 8 月本院肝病科住院的乙型肝炎后肝硬化患者 126 例纳入肝硬化组,其中男 96 例,女 30 例,年龄 25~73 岁,中位年龄 48 岁,所有病例经临床诊断,生物化学指标、超声等检查证实,均符合 2000 年全国病毒性肝炎学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》诊断标准^[2]。根据 Child-Pugh 评分分为代偿期组(5~6 分)80 例和失代偿期组(7~15 分)46 例。选择同期住院的慢性乙型肝炎患者 58 例纳入慢性乙型肝炎组,其中男 44 例,女 14 例,年龄 25~71 岁,中位年龄 46 岁。选择同期住院的非慢性乙型肝炎患者 51 例纳入对照组,其中男 39 例,女 12 例,年龄 22~71 岁,中位年龄 51 岁,均无慢性乙型肝炎、丙型肝炎及其他肝病史。对照组中肛裂 23 例、白内障 14 例、翼状胬肉 5 例、青光眼 2 例、睑板腺阻塞 1 例、泪小管狭窄 1 例、共同性斜视 1 例、泪小管断裂 1 例、角膜异物 1 例、眼睑倒睫 1 例和上睑下垂 1 例,生物化学检验指标、超声等影像学检查均正常。所有研究对象均排除肾脏疾病、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、血液系统疾病、心脑血管疾病、痛风、高血压和高脂血症。4 组间年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),均有可比性。

1.2 方法 所有患者均于清晨空腹采集静脉血约 3 mL,无脂血和溶血标本,1 h 分离血浆,3 h 内完成检测。仪器为东芝 2000FR 全自动生化分析仪。TBA 试剂由日本积水株式会社提供,循环酶法;UA 和 CHE 试剂由北京利德曼生化股份有限

公司生产,分别采用尿酸酶法和丁酰硫代胆碱底物法。各项目测定按试剂盒说明书进行,严格进行质量控制,所有检测项目均在控。

1.3 判断标准 TBA $>15 \mu\text{mol/L}$ 、UA $<202 \mu\text{mol/L}$ (男性)、UA $<142 \mu\text{mol/L}$ (女性)、CHE $<4\ 000 \text{ U/L}$ 则判断为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理与统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,阳性率比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 3 项指标检测结果比较 代偿组、失代偿组 TBA 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);代偿组、失代偿组 UA、CHE 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。失代偿组 TBA 明显高于慢性乙型肝炎组及代偿组,UA、CHE 水平明显低于慢性乙型肝炎组及代偿组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。代偿组 UA、CHE 明显低于慢性乙型肝炎组,差异有统计学意义($P<0.05$)。各组其他指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 各组 3 项指标的阳性率比较 TBA 阳性率以及 3 项指标任意一项阳性率比较,慢性乙型肝炎组、代偿组、失代偿组明显高于对照组,失代偿组、代偿组明显高于慢性乙型肝炎组,失代偿组明显高于代偿组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。UA 阳性率比较,失代偿组高于其他 3 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。CHE 阳性率比较,失代偿组高于其他 3 组,代偿组高于对照组,差异均有统计学意义。各组其他指标阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 各组 TBA、UA、CHE 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TBA($\mu\text{mol/L}$)	UA($\mu\text{mol/L}$)	CHE(U/L)
慢性乙型肝炎组	58	11.69 \pm 28.22	319.7 \pm 80.0	7 897.0 \pm 2 725.0
代偿组	80	17.92 \pm 20.24*	284.2 \pm 74.2*#	6 102.0 \pm 1 802.0*#
失代偿组	46	80.59 \pm 73.73*# Δ	224.4 \pm 80.0*# Δ	2 187.0 \pm 985.0*# Δ
对照组	51	4.19 \pm 3.10	322.5 \pm 75.8	8 026.0 \pm 1 529.0

注:与对照组比较,* $P<0.01$;与慢性乙型肝炎组比较,# $P<0.01$;与代偿期组比较, $\Delta P<0.01$ 。

表 2 各组 3 项指标的阳性率比较[n(%)]

组别	n	TBA	UA	CHE	合计
慢性乙型肝炎组	58	10(17.2)*	1(1.7)	3(5.2)	12(20.7)*
代偿组	80	30(37.5)*#	8(10.0)	11(13.8)*	33(41.3)*#
失代偿组	46	41(89.1)*# Δ	13(28.3)*# Δ	43(93.5)*# Δ	46(100.0)*# Δ
对照组	51	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	1(2.0)

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与慢性乙型肝炎组比较,# $P<0.01$;与代偿期组比较, $\Delta P<0.01$;合计指 TBA、UA 和 CHE 任意一项阳性均为阳性。

3 讨论

胆汁酸的代谢包括合成、摄取转运、加工、排泄和肠肝循环等过程,有多种酶和转运蛋白的参与,并被胆汁酸通过法尼酯衍生物 X 受体介导的多条通路进行转录调节。胆汁酸由肝脏合成后,随胆汁排入肠道,80%~90%被重吸收至门静脉入肝,与肝脏新生成的胆汁酸一起再次随胆道排入肠道,形成肠-肝循环。此过程有赖于肝及肠细胞上的各种转运体,如肝细胞上的 Na^+ 胆盐共转运体、小肠细胞的顶侧膜钠依赖性胆盐转运

体、肝脏毛细胆管膜处的胆盐输出泵等。胆汁酸影响着肝脏胆汁分泌和小肠对脂肪和脂溶性维生素的吸收。也可通过激活特异性的受体和信号通路调节三酰甘油、胆固醇和葡萄糖的稳态平衡。还能将某些代谢产物从肝脏排出体外,对正常的代谢活动起到至关重要的作用。健康人血中 TBA 浓度极低。肝硬化患者的肝细胞实质性受损、肝脏摄取及清除胆汁酸的能力降低,使其直接进入血循环。另外,肝硬化时,肝内毛细胆管与小血管病理解剖学的紊乱及侧支循环的建立,出现门-体静脉分

流,门静脉中的胆汁酸直接进入体循环,因此血清 TBA 水平升高。TBA 还能反映肝脏排泄功能,肝细胞有病变或(和)肠-肝循环障碍,均可引起 TBA 的升高,只要联合其他指标区分肝外胆管疾病,TBA 的水平就能反映肝细胞受损程度,TBA 是唯一可以同时反映肝脏合成摄取、分泌和肝细胞损伤三个方面的血清学指标。肝功能指标如酶学、胆红素、清蛋白作为判断肝脏损伤和储备功能的常见指标,广泛应用于临床,但其敏感性存在一定的局限^[3]。清蛋白由肝脏合成,但清蛋白的半衰期较长(约 21 d),即使肝脏合成完全停止,8 d 后外周血中清蛋白浓度只降低 20%,只有当肝脏病变和病程达到一定程度才出现清蛋白的明显减低。而肝脏是胆汁酸的唯一合成场所,当患者发生肝脏疾病时,胆汁酸代谢调控失衡,血清中的 TBA 明显升高,TBA 的升高程度随患者肝损伤程度的增加而增加,是反映肝细胞损伤较灵敏的早期指标,尤其在肝功能酶学指标改变不明显时,其对肝硬化的诊断有一定的临床价值^[4]。特别是代偿期肝硬化患者,TBA 可能是唯一异常指标。

UA 是嘌呤代谢产物,内源性 UA 占 80%,肝脏是 UA 生成的重要场所,包括次黄嘌呤核苷酸、鸟嘌呤核苷酸的合成。肝脏疾病时肝细胞损伤,黄嘌呤合成减少或黄嘌呤氧化酶的活性受抑制,不能将黄嘌呤氧化成 UA,以致血中 UA 浓度降低。外源性 UA 占 20%,由摄入的食物分解代谢产生。体内 UA 少部分由肠黏膜细胞分泌入肠腔,经细菌分解破坏而生成氨,随粪便排出;大部分由肾小球滤过,近端肾小管重吸收,肾脏是清除 UA 的主要器官,当肾小球滤过率下降,肾小管分泌减少及重吸收功能增强时,会导致不同程度的 UA 升高。血液 UA 水平受 UA 产生、排泄等方面影响,因此,必须结合患者具体情况综合分析。慢性乙型肝炎组、代偿期组和对对照组尿酸阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),而失代偿期组与慢性乙型肝炎组、代偿期组和正常对照组阳性率差异均有统计学意义($P<0.05$),说明在失代偿期肝脏功能不能保持,UA 水平降低,可能是病变恶化的征兆。

CHE 是一类催化酰基胆碱水解的酶类,又称酰基胆碱水解酶。CHE 以多种同工酶的形式存在于体内,按照酶水解底物的专一性、水解速度的差异、对抑制剂敏感性及组织分布特点,将体内 CHE 分为两种:一种为乙酰胆碱酯酶,又称真 CHE,另一种为丁酰胆碱酯酶,也称假 CHE。血清中 CHE 以来源于肝脏的假 CHE 为主,而来源于神经细胞和新生红细胞的真 CHE 浓度甚微^[5]。肝脏疾病患者 CHE 合成减少,酶活力下降,且与病变程度呈正相关^[6]。CHE 合成后迅速进入血液,它既能反映肝细胞损伤的程度,又能反映肝脏合成和储备能力,是肝脏病变后唯一下降的酶^[7]。不同肝病不同时期胆碱酯酶活性也不同,可随病情好转而上升,随病情加重而下降,肝脏疾病稳定期稍升,活动期、肝纤维化、肝功能衰竭则显著下降。肝硬化期肝纤维化造成肝细胞损害,肝脏内皮细胞代谢障碍,间接影响内皮细胞功能,肝细胞变性坏死,肝功能受损,间质炎症细胞浸润,纤维组织增生,正常肝细胞数量减少。肝细胞合成 CHE 减少。肝硬化越严重,CHE 降低越显著。CHE 酶活力测定对肝脏疾病的诊断和预后判断是一项灵敏指标。同时,也是评价肝细胞蛋白质合成功能的灵敏指标^[8]。

乙型肝炎主要经血液传播,患者如果不经过正规治疗,病毒将反复大量复制,导致肝细胞不断破坏,病毒的持续复制和机体免疫功能的失调,使肝细胞持续受损,发展为慢性肝炎,继

而发展为肝纤维化、肝硬化。肝硬化时,血液中内毒素和一氧化氮浓度升高,易引起肝肾综合征;脾功能亢进,引起血液白细胞、红细胞和血小板减少,抗感染能力下降;凝血因子合成减少,消化道易出血。因此,及时掌握乙型肝炎感染者病情,采取有效措施阻止病程进展显得尤为重要^[9]。肝脏内肝星状细胞的激活是肝脏纤维化发生的中心环节,并最终导致肝脏内细胞外基质的过度沉积。当肝细胞受到损伤及修复过程中纤维增生时,其合成与降解之间失衡是肝纤维化、肝硬化发生的重要因素^[10]。肝硬化 Child-Pugh 分级是国际上通用的评估肝病严重程度的重要指标^[11]。本研究结果显示,TBA 在慢性乙型肝炎组出现升高,CHE 在代偿期组开始明显降低、UA 在失代偿期才出现明显降低。血清 TBA、UA 和 CHE 与乙型肝炎肝硬化严重程度密切相关,可以反映肝脏合成、分泌和储备功能,辅助诊断乙型肝炎肝硬化,联合检测这些指标对评估乙型肝炎肝硬化患者病情、疗效观察和预后判断有重要临床意义。

参考文献

- [1] 郑三菊,王崇慧.肝硬化患者凝血指标、血清前清蛋白和总胆汁酸检测的临床价值[J].临床消化病杂志,2012,24(6):340-342.
- [2] 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.
- [3] 周志东,林霞.血清总胆汁酸和前清蛋白测定在不同肝病中的临床意义[J].检验医学与临床,2010,7(23):2634-2635.
- [4] 段正军,段生寿,徐杰,等.血清总胆汁酸与肝功能酶学指标联合检测在肝脏疾病诊断中的应用价值[J].国际检验医学杂志,2011,32(5):612-613.
- [5] 余书武.三种血清标志物在肝硬化早期诊断中的应用价值[J].检验医学与临床,2013,10(4):433-434.
- [6] 袁秀梅,王爱霞,齐发梅.乙肝、丙肝和肝硬化患者血清单胺氧化酶、腺苷脱氨酶及胆碱酯酶水平的比较[J].国际检验医学杂志,2014,35(9):1194-1195.
- [7] 马丽,涂斌.肝硬化患者血清前清蛋白、总胆汁酸、腺苷脱氨酶、胆碱酯酶测定的临床意义[J].国际检验医学杂志,2011,32(10):1125-1127.
- [8] 田玉,李朋.血清总胆汁酸、胆碱酯酶及前白蛋白检测诊断各种肝病的价值[J].现代中西医结合杂志,2011,20(25):3212-3213.
- [9] Han YT, Sun C, Liu CX, et al. Clinical features and outcome of acute hepatitis B in pregnancy[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14(1):368.
- [10] 李诺飞,杜开春.血浆同型半胱氨酸和肝纤维化标志物在肝硬化患者中的检测结果[J].国际检验医学杂志,2012,33(2):231-232.
- [11] Caselitz M, Masche N, Flemming P, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma according to new staging classifications[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2004, 129(33):1725-1730.