

in the emergency department: a derivation and validation study[J]. Eur J Emerg Med, 2014, 21(1): 30-36.

[13] 汪彦, 朱伦刚, 蒋忠洋, 等. 血清降钙素原水平和 A-PACHE II 评分动态变化对血流感染患者预后评估价值的分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(9): 1243-1245.

[14] 皮白雉, 方强, 姚小英, 等. 重症细菌感染患者血清降钙素原联合 C-反应蛋白水平检测的应用研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(8): 1718-1720.

[15] 牛毅. 降钙素原在重症监护患者细菌感染的预后价值[J]. 中国老年学, 2015, 35(18): 5252-5253.

[16] 胡光友, 葛香丽, 孙贵贵. 血清降钙素原在危重患者感染诊断中的应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(18): 4593-4595.

[17] 冯慧远. 降钙素原在重症监护病房老年患者感染诊断和临床研究.

预后评估中的价值[J]. 中国老年学, 2012, 32(19): 4168-4169.

[18] 罗伟雄, 罗伟文. 动态测定血清甲状腺素水平在重症肺炎患者病情评价和预后预测中的价值[J]. 河北医学, 2012, 18(4): 435-437.

[19] Karlik JB, Duron V, Mermel LA, et al. Severe group a streptococcus surgical site infection after thyroid lobectomy[J]. Surg Infect (Larchmt), 2013, 14(2): 216-220.

[20] 诸葛福媛, 朱麒麟, 尤巧英, 等. 低 T3 综合征在 2 型糖尿病合并重症肺炎患者病情评估中的临床意义[J]. 中国现代医生, 2014, 52(34): 25-27.

(收稿日期: 2017-03-21 修回日期: 2017-05-26)

肝纤维化指标应用于非酒精性脂肪性肝病的诊断意义及临床研究*

王瑞峰¹, 王小兵^{2△}

(1. 哈尔滨医科大学附属第四医院消化内科, 黑龙江哈尔滨 150001; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院消化内科, 黑龙江哈尔滨 150081)

摘要:目的 研究肝纤维化指标应用于非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的诊断意义。方法 选取 2014 年 8 月至 2015 年 7 月收治的 89 例 NAFLD 患者, 根据患者 CT 资料分为轻度($n=39$)、中度($n=28$)、重度($n=22$)3 组, 另选取同期健康体检者 37 例作为对照组。结果 与对照组相比, 轻度、中度、重度 NAFLD 患者的明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV 型胶原(CIV)、III 型前胶原氨基端肽(PⅢNP)水平相对较高($P<0.05$), 和轻度 NAFLD 患者相比, 中度、重度 NAFLD 患者的 HA、LN、CIV、PⅢNP 水平较高($P<0.05$), 和中度 NAFLD 患者相比, 重度 NAFLD 患者的 HA、LN、CIV、PⅢNP 水平较高($P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析发现, 轻度、中度、重度 NAFLD 患者的 HA、LN、CIV、PⅢNP 水平和肝纤维化程度呈正相关(r 分别为 0.443、0.512、0.765、0.876, $P<0.01$)。结论 HA、LN、CIV、PⅢNP 肝纤维化指标在 NAFLD 患者中具有重要的诊断意义。

关键词: 肝纤维化; 非酒精性脂肪性肝病; 诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.031

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)20-2883-03

近年来, 伴随着人们生活习惯及饮食结构的不断变化, 随之增加了脂肪肝的发病率, 仅次于病毒性肝炎^[1]。脂肪肝会给人体健康带来严重威胁, 在医学界中已得到广泛关注^[2]。相关研究显示, 脂肪肝和肝纤维化与肝硬化常常先后发生或合并存在^[3]。针对肝硬化的临床研究表明, 在脂肪肝患者中大约有 1/4 的患者并存肝纤维化, 1.5%~8.0% 的患者易出现肝硬化^[4]。在脂肪肝人群中主要分为非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和酒精性脂肪性肝病(AFLD), 其中 NAFLD 的疾病谱会根据单纯的肝脏脂肪朝非酒精性脂肪性肝炎(NASH)变化, 甚至发展为肝硬化乃至肝癌。为给临床在 NAFLD 诊断方面提供可借鉴之处, 本文就肝纤维化指标应用于 NAFLD 的诊断意义予以分析, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 8 月至 2015 年 7 月收治的 89 例 NAFLD 患者。纳入标准: 患者的临床诊断和中华医学会所制定的 NAFLD 标准相符^[5]; 影像学表现和脂肪肝诊断标准相符; 无嗜酒史。排除标准: 遗传性疾病; 慢性病毒性肝炎; 糖尿病、冠心病、高血压等疾病者。本次研究已得到医院伦理委员会批准。根据患者 CT 资料分为轻度($n=39$)、中度($n=28$)、

重度($n=22$)3 组。轻度组中男 16 例, 女 23 例, 年龄 28~62 岁, 平均(44.13±4.12)岁。中度组中男 11 例, 女 17 例, 年龄为 29~63 岁, 平均(44.16±4.17)岁。重度组中男 8 例, 女 14 例, 年龄为 27~64 岁, 平均(44.11±4.11)岁。另选取同期在医院进行健康体检的 37 例健康者作为对照组, 其中男 17 例, 女 20 例, 年龄为 28~61 岁, 平均(44.09±4.08)岁。4 组研究对象性别、年龄比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 抽取 4 组研究对象 5 mL 空腹静脉血, 放置在干燥管中, 经离心处理后, 提取血清放置于 -20℃ 冰箱中待测。使用放射免疫法检测透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV 型胶原(CIV)、III 型前胶原氨基端肽(PⅢNP), 由北京北方生物技术研究所提供试剂, 均根据试剂盒说明书完成操作。由上海核所日环公司提供 SN-695 γ 测量仪。

1.3 统计学处理 本研究数据处理选择 SPSS11.5 软件包进行, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 单因素多个样本比较采用 F 检验, 并对相关指标进行 Pearson 相关性分析, 以 $P<0.05$ 表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象肝纤维化指标分析 和对照组相比, 轻度、

* 基金项目: 黑龙江省卫生和计划生育委员会科研课题(2016-032)。

△ 通信作者, E-mail: wdddwd@sina.com。

中度、重度 NAFLD 患者的 HA、LN、CIV、PⅢ NP 水平相对较高($P < 0.05$),和轻度 NAFLD 患者相比,中度、重度 NAFLD 患者的 HA、LN、CIV、PⅢ NP 水平较高($P < 0.05$),和中度

NAFLD 患者相比,重度 NAFLD 患者的 HA、LN、CIV、PⅢ NP 水平较高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组研究对象肝纤维化指标分析($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	HA	LN	CIV	PⅢ NP
对照组	37	51.24 ± 5.02	61.32 ± 6.21	32.15 ± 3.02	91.34 ± 9.45
NAFLD 组					
轻度组	39	65.03 ± 6.11 ^a	73.45 ± 7.12 ^a	48.56 ± 4.23 ^a	112.45 ± 12.09 ^a
中度组	28	83.24 ± 8.21 ^{ab}	86.15 ± 8.15 ^{ab}	59.87 ± 5.02 ^{ab}	138.58 ± 13.55 ^{ab}
重度组	22	118.43 ± 10.43 ^{abc}	114.58 ± 12.72 ^{abc}	82.44 ± 8.15 ^{abc}	197.65 ± 14.54 ^{abc}
F		430.74	200.56	490.02	378.04
P		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与轻度组相比,^b $P < 0.05$;与中度组相比,^c $P < 0.05$ 。

2.2 肝纤维化指标和 NAFLD 严重程度的相关性 经 Pearson 相关性分析发现,轻度、中度、重度 NAFLD 患者的 HA、LN、CIV、PⅢ NP 水平和肝纤维化程度呈正相关(r 分别为 0.443、0.512、0.765、0.876, $P < 0.01$)。

3 讨 论

NAFLD 是一种存在于肝小叶中的病变,脂肪贮积和肝细胞脂肪变性为此病的主要病理特征,其主要为脂肪性肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、单纯性脂肪肝 3 种类型^[6]。患者常常伴有 2 型糖尿病、糖耐量异常或肥胖、体质量超重等症状。相关研究显示,NAFLD 预后良好,呈现不进展或缓慢进展趋势^[7]。但相关研究指出大约 20% 的 NAFLD 患者可进展为肝硬化,30%~40% 的患者会因肝相关疾病而致死,也有部分患者会发生肝细胞肝癌和亚急性肝衰竭^[8]。

NAFLD 患者几乎均伴有脂质代谢紊乱,当肝细胞过量吸入具有很强细胞毒性的游离脂肪酸时,不但会对肝细胞膜造成损伤,并且会提示肝细胞中的三酰甘油等脂质的合成和堆积,被脂肪过度浸润的肝细胞会出现坏死、变性,进而启动肝纤维化的进程^[9-10]。需采取肝穿刺的形式完成病理诊断肝纤维化,但肝穿刺作为有创性检查,在临床中的应用受到了限制。肝纤维化的活动程度和Ⅲ型胶原存在着密切关联性,并且Ⅲ型胶原和肝脏坏死或炎症存在密切关联性,能确切反映肝纤维化的发生、发展过程,通过检测 PⅢ NP 指标能有效反映肝纤维化和Ⅲ型胶原的代谢程度,在肝纤维化的诊断中发挥着重要的作用^[11-12]。LN 和 CIV 在基底膜骨架中作为主要胶原成分,CIV 在肝炎发展为肝硬化的纤维化过程中,以及肝内合成和代谢中过量合成,发生毛细血管化,CIV 在血液中的浓度异常上升,属于最早增加的胶原,有着较快的转移率。在肝组织中 LN 含量较少,而在肝纤维化及肝硬化过程中,会有大量的 LN 从肝星状细胞中分泌出,和 CIV 形成肝窦毛细血管化^[13-14]。伴随着肝纤维化进展,LN 合成增加,LN 能有效反映肝纤维化增生。HA 作为一种基质成分,主要是根据间质细胞合成,能灵敏、准确反映肝细胞受损情况及肝内已生成的纤维量,相对于肝脏组织活检,更能准确反映肝脏病状况,作为肝硬化和肝纤维化的敏感指标^[15]。

本次研究通过将 NAFLD 患者按病情分为轻度、中度、重度组,发现 NAFLD 患者的 HA、LN、CIV、PⅢ NP 肝纤维化水平显著高于健康人群,提示 NAFLD 时不但伴有肝细胞脂肪变化,也存在纤维化、炎症反应等病理组织学变化,提示在 NAFLD 中 HA、LN、CIV、PⅢ NP 指标具有临床诊断价值,同时发现患者的病情越严重,其 HA、LN、CIV、PⅢ NP 越高,说明

其肝纤维化水平越高。经 Pearson 相关性分析发现,轻度、中度、重度 NAFLD 患者的 HA、LN、CIV、PⅢ NP 水平与肝纤维化程度相关,尤其是中度 NAFLD 患者存在相应的肝纤维化,有向肝硬化发展的基础。

在 NAFLD 患者中伴有不同程度的肝纤维化趋势,通过了解患者肝纤维化指标,能有效了解 NAFLD 肝纤维化程度,可在临床诊疗中发挥极其重要的作用。

参考文献

- [1] 郭亚楠,李明珍,孙丽荣,等. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病血糖波动与非酒精性脂肪性肝病肝纤维化评分的相关性分析[J]. 中国糖尿病杂志,2015,12(5):412-414.
- [2] 朱锋,魏佳平,黄斌,等. 尿酸在老年 2 型糖尿病并发非酒精性脂肪性肝病肝纤维化进展中的预测价值[J]. 中国老年学杂志,2016,36(20):5032-5033.
- [3] 李毓雯,朱传龙,储安贞,等. 非酒精性脂肪性肝病儿童血清人尾肢同源蛋白水平检测的临床意义[J]. 医学研究生学报,2017,30(1):48-51.
- [4] Li DD, Liu Y, Xue L, et al. Up-regulation of microRNA-367 promotes liver steatosis through repressing TBL1 in obese mice[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2017,21(7):1598-1603.
- [5] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志,2006,14(3):161.
- [6] 刘洪满,李欣,王晶晶,等. 非酒精性脂肪性肝病研究现状[J]. 中国老年学杂志,2015,13(2):567-570.
- [7] 王卓然,张秀英. 非酒精性脂肪肝细胞损伤机制的研究进展[J]. 中国兽医杂志,2012,48(1):50-52.
- [8] Yen YH, Chen JB, Cheng BC, et al. Using controlled attenuation parameter combined with ultrasound to survey non-alcoholic fatty liver disease in hemodialysis patients: A prospective cohort study[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0176027.
- [9] Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Riangwiwat T, et al. Testosterone, sex Hormone-Binding globulin and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and Meta-Analysis[J]. Ann Hepatol,2017,16(3):382-394.
- [10] Lytle KA, Wong CP, Jump DB. Docosahexaenoic acid

blocks progression of western diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in obese Ldlr^{-/-} mice [J]. PLoS One, 2017, 12(4):e0173376.

- [11] 樊冬梅,曾燕静,吴咏梅,等. 肝脾相关理论干预非酒精性脂肪肝病纤维化的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(11):2846-2847.
- [12] 陈群,沈婵,宋光辉. 声学结构定量在脂肪肝和肝纤维化诊断中的价值[J]. 广东医学, 2016, 37(4):557-559.
- [13] 胡海燕. 老年非酒精性脂肪性肝病患者甲状腺激素水平及其与肝纤维化的关系[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(16):3453-3454.

[14] Mcpherson S, Wilkinson N, Tiniakos D, et al. A randomised controlled trial of losartan as an anti-fibrotic agent in non-alcoholic steatohepatitis[J]. PLoS One, 2017, 12(4):e0175717.

[15] Yahagi M, Tsuruta M, Hasegawa H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score predicts hematological toxicity of chemotherapy including irinotecan for colorectal cancer[J]. Mol Clin Oncol, 2017, 6(4):529-533.

(收稿日期:2017-04-12 修回日期:2017-06-16)

• 临床研究 •

血标本纤维蛋白析出对血型鉴定和交叉配血及抗体筛查的影响*

江涛,张勇萍[#],杨世明,陈扬,徐宁,张开,雷康,穆士杰[△]

(第四军医大学唐都医院输血科,陕西西安 710038)

摘要:目的 探讨血标本纤维蛋白析出对 ABO 血型鉴定、交叉配血试验及抗体筛查的影响及其处理方法。方法 对微柱凝胶法血型鉴定、交叉配血及抗体筛查中出现混合凝集(mf)或弱凝集(+w)的假阳性血标本,采用试管法进行血型复检,对复检结果无误仍出现弱阳性的血标本采用盐水置换、37℃孵育及 2 次离心去除纤维蛋白再进行血型鉴定、交叉配血及抗体筛查。结果 69 份血浆标本在 ABO 反定型中出现意外凝集,在交叉配血中出现主侧凝集及抗体筛查阳性。纤维蛋白原测定值为 4.3~9.9 g/L,凝集强度为(mf)31 例,(+w)38 例。采用盐水置换、37℃孵育及 2 次离心去除纤维蛋白,以试管法进行血型复检、抗人球蛋白法交叉配血及抗体筛查,排除了纤维蛋白对检测结果的影响。结论 若采用抗凝不充分、纤维蛋白析出的血标本进行血型鉴定、交叉配血及抗体筛查,可出现不同程度的假凝集。采用去除纤维蛋白后的标本进行检测,可防止或减少假凝集的发生率。

关键词:纤维蛋白析出; 血型鉴定; 交叉配血; 抗体筛查

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.032

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)20-2885-03

ABO 血型鉴定、交叉配血试验及不规则抗体筛查,是保证患者输血安全和有效的必检项目和重要措施^[1],其目的是检测受血者血清中是否有破坏供血者红细胞的抗体,防止溶血性输血反应的发生。目前常用 ABO 血型鉴定、交叉配血及不规则抗体筛查的方法有盐水法、凝聚胺法、抗人球蛋白法及微柱凝胶法^[2-3]。如果患者血液中纤维蛋白原增高,血标本抗凝不充分或离心不彻底,导致纤维蛋白析出,可在检测试验中发生凝固现象而引起混合外观凝集(mf)或弱凝集(+w),该凝集为假阳性,给结果判断及输血带来困难。因此,在检测试验中去除纤维蛋白对血型鉴定、交叉配血及抗体筛查的影响至关重要。本研究回顾性分析了 69 份纤维蛋白析出血标本对 ABO 血型鉴定、交叉配血及抗体筛查的影响及其处理方法,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在血型鉴定、交叉配血及抗体筛查中出现混合凝集(mf)或弱阳性(±)的血标本 69 份。单克隆抗 A、抗 B、抗 AB、抗 H、抗 D、抗 E、抗 e、抗 C、抗 c、抗 M、抗 N 血型定型试剂,ABO 血型反定型细胞、抗体筛查细胞、抗体鉴定谱细胞、抗人蛋白试剂均由上海市血液生物医药有限责任公司提供;ABO、RhD 血型检测卡及微柱凝胶抗人球蛋白卡(抗 IgG+C3d)购自达亚美公司产品,凝聚胺试剂盒购自贝索公司产品,上述试剂及检测卡均在有效期内使用。KA-2200 型免疫血液学离心机为久保田公司产品,恒温水浴箱为金坛恒丰仪器厂产

品,生物显微镜为奥林巴斯株式会社产品。其他物品有生理盐水、25 mmol/L 的 CaCl₂ 溶液、抗凝及干燥采血试管等。

1.2 方法 抽取被检者 EDTA-K₂ 抗凝血 2~3 mL,离心分离血浆与红细胞,红细胞用生理盐水配成 1%~4% 的悬液备用。

1.2.1 ABO、RhD 血型鉴定及交叉配血试验 采用微柱凝胶法对患者血标本进行 ABO 血型正反定型和 RhD 抗原检测及交叉配血试验,对出现 ABO 血型正反定型不一致及交叉配血不合的血标本,红细胞用生理盐水洗涤 3 次,配成 4% 的悬液,并将血浆再次离心后采用试管法进行 ABO 血型复检,采用试管法先做交叉配血试验,观察有无凝集,再将配血试管置 37℃ 孵育 30 min,洗涤后进行间接抗人球蛋白试验交叉配血,按说明书操作。

1.2.2 不规则抗体筛查 对微柱凝胶法和试管法 ABO 血型鉴定正反定型不一致及交叉配血不合的血标本,采用 I、II、III 号抗体筛查细胞与被检血浆分别在 4、22、37℃ 进行冷凝集试验及不规则抗体筛查,结果阳性的血标本再采用 10 个谱细胞进行抗体特异性鉴定,对检出特异性抗体的血标本再采用含有相应抗原的纯合子红细胞进行效价检测。

1.2.3 去除纤维蛋白干扰的方法 将血标本中析出的纤维蛋白用细玻璃棒剥离去除后离心,取血清与被检或试剂红细胞进行试验,在显微镜下观察结果,若有弱凝集滴加生理盐水凝集

* 基金项目:陕西省自然科学基金资助项目(2009JM4006);陕西省社发攻关项目(2010K15-03-07)。

[#] 共同第一作者。 [△] 通信作者, E-mail: musj1963@fmmu.edu.cn。