

## 慢性乙型肝炎患者 血清胱抑素 C 水平与其肝损伤程度的关系\*

唐四海 (铜陵市立医院检验科, 安徽铜陵 244000)

**摘要:**目的 探讨慢性乙型肝炎(CHB)患者血清胱抑素 C(CysC)水平与其肝损伤程度的关系。方法 选择2014年1月~12月间铜陵市立医院收治的 CHB 患者 65 例,依据 CHB 临床分度标准将其分为重度组 22 例、中度组 19 例、轻度组 24 例,另选择同期体检健康者 26 例作为健康对照组,采用免疫比浊法检测血清 CysC,同时检测尿素(Urea)、血肌酐(SCr)、总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT),并根据性别、年龄、SCr 按公式计算肾小球滤过率(eGFR),比较各组 CysC, Urea, SCr 和 eGFR,并分析 CHB 患者血清 CysC 与 TBil, ALT, AST 和  $\gamma$ -GT 的相关性。结果 CHB 重度组、CHB 中度组、CHB 轻度组及健康对照组血清 CysC 水平依次为  $1.35 \pm 0.23$ ,  $1.18 \pm 0.24$ ,  $1.02 \pm 0.20$  和  $0.75 \pm 0.18$  mg/L; CHB 各临床分度组血清 CysC 水平均高于健康对照组,差异均有统计学意义( $t=5.587 \sim 10.852$ , 均  $P < 0.01$ );血清 CysC 水平 CHB 重度组高于 CHB 中度组,CHB 中度组又高于 CHB 轻度组,差异均有统计学意义( $t$  分别为 2.331, 2.323, 均  $P < 0.05$ );组间 Urea, SCr, eGFR 差异均无统计学意义( $F=0.288 \sim 0.383$ , 均  $P > 0.05$ )。CHB 患者血清 CysC 与 TBil, ALT, AST,  $\gamma$ -GT 均呈正相关( $r=0.246 \sim 0.293$ , 均  $P < 0.05$ )。结论 血清 CysC 水平与 CHB 肝损伤程度有关,其可作为观察 CHB 患者肝损伤程度的指标。

**关键词:**慢性乙型肝炎;胱抑素 C;肝功能;损伤;程度;临床分度

中图分类号:R512.62;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)04-146-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.04.042

## Relationship between the Level of Serum Cystatin C and Degree of Liver Damage in Patients with Chronic Hepatitis B

TANG Si-hai (Department of Clinical Laboratory,  
Tongling Municipal Hospital, Anhui Tongling 244000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between the level of serum cystatin C(CysC) and degree of liver damage in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** 65 patients with CHB and 26 healthy individuals were selected as healthy controls in Tongling municipal hospital from January to December 2014. Patients with CHB were divided into severe CHB group ( $n=22$ ), moderate CHB group ( $n=19$ ) and mild CHB group ( $n=24$ ) according to clinical grading standard. Serum CysC was measured by immunonephelometry method. Urea, serum creatinine (SCr), Total bilirubin (TBil), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GT) were also measured. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was estimated according to gender, age, SCr. The data from different groups were analyzed statistically. **Results** The levels of serum CysC in severe CHB group, moderate CHB group, mild CHB group and healthy controls were  $1.35 \pm 0.23$ ,  $1.18 \pm 0.24$ ,  $1.02 \pm 0.20$  and  $0.75 \pm 0.18$  mg/L. The levels of serum CysC in severe CHB group, moderate CHB group and mild CHB group were all higher healthy controls ( $t=5.587 \sim 10.852$ , all  $P < 0.01$ ). The level of serum CysC in severe CHB group was higher moderate CHB group and moderate CHB group was higher mild CHB group ( $t=2.331, 2.323$ ,  $P < 0.05$ ). Urea, SCr and eGFR were all not statistically significant between any two in each group ( $F=0.288 \sim 0.383$ ,  $P > 0.05$ ). The level of serum CysC were positively correlated with TBil, ALT, AST and  $\gamma$ -GT in patients with CHB ( $r=0.246 \sim 0.293$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The level of serum CysC may be correlated with degree of liver damage in patients with CHB, which indicate that serum CysC may be used as an important index to evaluate degree of liver damage in patients with CHB.

**Keywords:** chronic hepatitis B; cystatin C; liver function; damage; degree; clinical grading

胱抑素 C(cystatin C, CysC)目前被认为是反映肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的理想内源性标志物。然而近年来研究显示<sup>[1~2]</sup>, 血清 CysC 水平受肝损伤影响,其在肝病患者中升高。还有研究显示<sup>[3]</sup>,慢性乙型肝炎(chronic hep-

atitis B, CHB)患者血清 CysC 水平升高且与总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT)等肝功能指标均呈明显正相关,从而提示 CHB 患者血清 CysC 水平可能与其肝损伤程度有关。但未见

\* 作者简介:唐四海(1972—),男,本科,学士,副主任技师,主要从事临床检验诊断研究, Tel:13856218471, E-mail:tangsihai123456@163.com。

有血清 CysC 水平在不同肝损伤程度的 CHB 患者中的比较分析。因此, CHB 患者血清 CysC 水平与其肝损伤程度的关系仍需做进一步探讨。本文通过比较不同肝损伤程度的 CHB 患者血清 CysC 水平及分析 CHB 患者血清 CysC 水平与 TBil, ALT, AST 和  $\gamma$ -GT 的相关性, 来进一步探讨 CHB 患者血清 CysC 水平与其肝损伤程度的关系。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选择 2014 年 1 月~12 月间铜陵市立医院感染科收治入院的 CHB 患者 65 例, 其中男性 40 例, 女性 25 例, 年龄 28~72 岁, 平均年龄  $45.8 \pm 12.2$  岁。入选病例均符合《慢性乙型肝炎防治指南》(2010 年版) 中的临床诊断标准<sup>[4]</sup>, 尿素 (Urea)、血肌酐 (SCr) 和估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 3 项肾功能指标均正常, 均排除并发其他肝炎病毒感染、肿瘤、甲状腺疾病、心血管疾病及药物性、酒精性和自身免疫性肝病, 并且在采血进行研究项目检测之前 6 个月内均未进行过糖皮质激素<sup>[5]</sup>、干扰素、抗病毒和免疫调节治疗。依据《病毒性肝炎防治方案》(2000 年版) 中的 CHB 临床分度标准<sup>[6]</sup>, 将入选 CHB 患者分为重度组、中度组、轻度组 3 个临床分度组。其中 CHB 重度组 22 例, 男性 13 例, 女性 9 例, 年龄 29~72 岁, 平均年龄  $46.9 \pm 12.7$  岁; CHB 中度组 19 例, 男性 12 例, 女性 7 例, 年龄 30~69 岁, 平均年龄  $45.3 \pm 12.1$  岁; CHB 轻度组 24 例, 男性 15 例, 女性 9 例, 年龄 28~71 岁, 平均年龄  $45.5 \pm 12.5$  岁。选择同期体检健康者 26 例作为健康对照组, 其中男性 16 例, 女性 10 例, 年龄 28~71 岁, 平均年龄  $45.4 \pm 12.2$  岁。CHB 各临床分度组及健康对照组组间性别、年龄差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 具有一定的可比性。本研究均取得所有对象的知情同意。

**1.2 仪器与试剂** 仪器为日本 Olympus 公司生产 AU2700 型生化仪。CysC, Urea, SCr, TBil, ALT, AST 和  $\gamma$ -GT 检测试剂盒均购自北京九强

公司, 校准品及室内质控品均购自英国 Randox 公司。

## 1.3 方法

**1.3.1 指标检测:** 采集足量静脉血于普通真空采血管中, 及时分离血清用于检测 CysC, Urea, SCr, TBil, ALT, AST 和  $\gamma$ -GT。采用免疫比浊法检测 CysC, 酶法检测 Urea, SCr, 重氮法检测 TBil, 酶速率法检测 ALT, AST 和  $\gamma$ -GT。以上检测均按标准操作程序操作, 每日室内质控均在控。CysC, Urea 和 SCr 的参考范围分别为  $0 \sim 1.06 \text{ mg/L}$ ,  $1.7 \sim 8.0 \text{ mmol/L}$ ,  $33 \sim 115 \text{ } \mu\text{mol/L}$  (男性) 或  $22 \sim 84 \text{ } \mu\text{mol/L}$  (女性)。

**1.3.2 eGFR 的计算公式:**  $\text{eGFR} = 186 \times (\text{SCr})^{-1.154} \times [\text{年龄 (岁)}]^{-0.203} \times (0.742 \text{ 女性}) \times (1.233 \text{ 中国人})$ <sup>[7]</sup>。公式中 SCr 单位为  $\text{mg/dl}$ , 而本实验室为  $\mu\text{mol/L}$ , 按  $1 \text{ mg/dl} = 88.41 \text{ } \mu\text{mol/L}$  进行换算。以  $> 80 \text{ ml/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$  判定为正常。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 20.0 对数据进行统计分析。计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较用 LSD- $t$  检验, 组成比和率的比较采用  $\chi^2$  检验, 相关性分析采用 Pearson 相关分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CHB 各临床分度组及健康对照组血清 CysC 等指标比较** 见表 1。CHB 患者各临床分度组血清 CysC 水平均高于健康对照组, 差异均有统计学意义 ( $t$  值分别为 10.852, 7.367, 5.587, 均  $P = 0.000$ ); 血清 CysC 水平 CHB 重度组高于 CHB 中度组, CHB 中度组又高于 CHB 轻度组, 差异均具有统计学意义 ( $t$  值分别为 2.331, 2.323, 均  $P = 0.025$ )。CHB 各临床分度组及健康对照组组间性别、年龄及肾功能指标 Urea, SCr, eGFR 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

表 1

CHB 各临床分度组及健康对照组血清 CysC 等指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	CHB 重度组	CHB 中度组	CHB 轻度组	健康对照组	$F(\chi^2)$	P
例数(男/女)	22(13/9)	19(12/7)	24(15/9)	26(16/10)	0.086	0.993
年龄(岁)	$46.9 \pm 12.7$	$45.3 \pm 12.1$	$45.5 \pm 12.5$	$45.4 \pm 12.2$	0.076	0.973
CysC(mg/L)	$1.35 \pm 0.23$	$1.18 \pm 0.24$	$1.02 \pm 0.20$	$0.72 \pm 0.17$	38.491	0.000
Urea(mmol/L)	$4.9 \pm 1.2$	$4.8 \pm 1.2$	$5.0 \pm 1.1$	$5.1 \pm 0.9$	0.288	0.834
SCr( $\mu\text{mol/L}$ )	$78 \pm 19$	$80 \pm 21$	$77 \pm 18$	$75 \pm 14$	0.383	0.766
eGFR( $\text{ml/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ )	$122 \pm 19$	$120 \pm 21$	$123 \pm 18$	$125 \pm 18$	0.328	0.805

**2.2 CHB 患者血清 CysC 与肝功能指标的相关**

**性分析** CHB 患者血清 CysC 与 TBil, ALT, AST

和  $\gamma$ -GT 均呈明显正相关 ( $r = 0.293, 0.260, 0.262, 0.246$ , 均  $P < 0.05$ )。

3 讨论 CysC 为半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族两大类中的一种低分子蛋白质, 稳定表达于所有有核细胞, 广泛存在于各种体液。参与细胞内外蛋白水解的调控, 保护细胞免受不适当的内源性或外源性蛋白酶的水解是其重要生理功能。以往认为其不受性别、炎症、肿瘤、免疫和内分泌疾病的影响, 能从肾小球自由滤过, 在近端肾小管上皮细胞完全重吸收并于细胞内降解, 不再回到血液循环, 且不被肾小管上皮细胞所分泌。因此, 肾脏是清除循环中 CysC 的唯一器官, 血清 CysC 的浓度主要由 GFR 决定。正是因为其影响因素少, 生成速度和血浓度稳定, 所以被认为是反映 GFR 的理想内源性标志物, 是评价肾小球滤过功能的敏感可靠指标。

本文显示, CHB 患者各临床分度组血清 CysC 水平均明显高于健康对照者, 此与文献[1~3]一致, 提示 CHB 患者有促发 CysC 的因素存在。目前公认, 肝脏慢性炎症及继发性纤维化是 CHB 的特征。而肝纤维化是由于肝脏细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 合成与降解失衡, 致使 ECM 异常过度沉积的过程<sup>[8]</sup>。而在肝内参与 ECM 降解的主要是基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)。CysC 对半胱氨酸蛋白酶有强烈的抑制作用。但半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族对靶蛋白酶的选择性较差<sup>[9]</sup>, 其对 MMPs 等其他组织蛋白酶也有抑制作用。推测 CHB 患者血清 CysC 水平升高可能是因为 MMPs 的高表达, 机体出于代偿, 导致其抑制剂 CysC 等水平上调。

CHB 的临床分度, 反映的是 CHB 肝损伤程度<sup>[10]</sup>。本文显示, 血清 CysC 水平重度 CHB 患者高于中度 CHB 患者, 中度 CHB 患者又高于轻度 CHB 患者, 提示 CHB 患者血清 CysC 水平与其肝损伤程度有关, CysC 参与了 CHB 的疾病进展。TBil, ALT, AST 和  $\gamma$ -GT 均为评价肝损伤程度的常用指标。相关性分析显示, CHB 患者血清 CysC 与 TBil, ALT, AST 和  $\gamma$ -GT 均呈明显正相关, 这与文献[3]一致。再次提示 CHB 患者血清 CysC 水平与其肝损伤程度有关。至于血清 CysC 水平随肝损伤程度的加重而逐渐升高的机制目前尚未完全清楚, 可能与 MMPs, MMPs 抑制剂的表达水平及两者比例失衡有关。但具体机制的阐明还需要更加深入研究。

需要指出的是, CHB 患者血清 CysC 水平升高且受其肝损伤程度的影响, 基于正常人群的血清 CysC 参考范围已不能准确评价 CHB 患者的肾小

球滤过功能。因此, 有必要分别建立不同肝损伤程度的 CHB 患者的血清 CysC 参考范围。此外, 本文研究样本较小, 可能对研究结果有影响, 有待以后通过增加研究样本数来继续加以验证。

综上所述, CHB 患者血清 CysC 水平与其肝损伤程度有关, 其可作为观察 CHB 患者肝损伤程度的指标。

#### 参考文献:

- [1] 王 朔, 宋鉴清. 肝病患者中血清胱抑素 C 测定的临床观察及意义[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(21): 5123.  
Wang S, Song JQ. Clinical observation and clinical significance of determination of serum cystatin C in patients with liver diseases[J]. Chin J Misdiagnos-tics, 2011, 11(21): 5123.
- [2] 魏 星. 肝病患者血清胱抑素 C 测定的临床意义[J]. 河北中医, 2013, 35(7): 1114-1115.  
Wei X. Clinical significance of determination of serum cystatin C in patients with liver diseases[J]. Hebei J TCM, 2013, 35(7): 1114-1115.
- [3] 赵永杰, 鲁 岚. 慢性乙肝患者血清 Cys C 浓度与肝功五项指标关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(23): 3256, 插 II.  
Zhao YJ, Lu L. To study the relationship between serum cystatin C concentration and five indicators of liver function in patients with chronic hepatitis B[J]. Int J Lab Med, 2013, 34(23): 3256, put II.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.  
Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guidelines for prevention and treatment of chronic hepatitis B(2010 Edition)[J]. J Clin Hepatol, 2011, 19(1): 13-24.
- [5] 姚新洁, 甄 萍, 杜红利, 等. 糖皮质激素对血清胱抑素 C 表达的影响[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(5): 105-106, 109.  
Yao XJ, Zhen P, Du HL, et al. Influence of glucocorticoids on serum cystatin C expression[J]. J Mod Lab Med, 2011, 26(5): 105-106, 109.
- [6] 中华医学会肝病学会和感染病学会. 病毒性肝炎防治方案(2000 年版)[J]. 中国预防医学杂志, 2000, 1(1): 44-52.  
Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Disease. Viral hepatitis prevention plan (2000 Edition)[J]. Chin Prev Med, 2000, 1(1): 44-52.
- [7] 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(10): 589-595.  
(下转 150 页)

两样本均数比较采用  $t$  检验,多个样本均数比较采用方差分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同心功能级别的血液透析患者 TT, APTT, PT 和 Fg 指标比较 见表 1。正常对照组分别与心功能 I ~ II 级组和 III ~ IV 级组的 TT, PT, APTT 和 Fg 水平比较,差异无统计学意义( $t = 0.33 \sim 0.58$ , 均  $P > 0.05$ )。心功能 I ~ II 级组和 III ~ IV 级组间上述指标比较,差异均无统计学意义( $t = 0.25 \sim 0.48$ ,  $P > 0.05$ )。

2.2 血液透析患者不同心功能级别 D-二聚体和 FM 水平比较 见表 1。心功能 I ~ II 级组和 III ~ IV 级组分别与正常对照组 D-dimer 水平比较差异有统计学意义( $t = 6.15 \sim 7.45$ ,  $P < 0.05$ )。心功能 III ~ IV 级组 D-dimer 水平明显比 I ~ II 级组高,但两组差异无统计学意义( $t = 0.38$ ,  $P > 0.05$ )。心功能 I ~ II 级组和 III ~ IV 级组分别与正常对照组 FM 水平比较差异有统计学意义( $t = 8.41 \sim 11.65$ ,  $P < 0.05$ )。心功能 I ~ II 组 FM 水平明显比 III ~ IV 级组低,两组比较差异有统计学意义( $t = 12.35$ ,  $P < 0.05$ )。

3 讨论 血液透析患者凝血功能的检测已得到学术界的普遍关注,因为该病群如果长期处于高凝状态,微血栓将产生并存留在透析器影响治疗效果,同时引发患者贫血的发生而加重病情<sup>[2]</sup>。

表 1 不同心功能级别的血液透析患者凝血功能和纤维蛋白单体水平比较

项 目	心功能 I ~ II 级 ( $n=22$ )	心功能 III ~ IV 级 ( $n=38$ )	正常对照组 ( $n=40$ )
TT	18.01±1.01	17.98±1.04	18.21±1.01
PT	13.88±0.98	13.98±0.95	13.55±0.95
APTT	38.12±5.02	40.01±5.12	37.87±5.01
Fg	3.59±1.02	3.66±1.02	3.44±1.00
D-二聚体	0.55±0.15	0.75±0.17	0.15±0.15
FM( $\mu\text{g/ml}$ )	8.0±0.51	15.5±0.62	3.0±0.51

(上接 148 页)

Chinese eGFR Investigation Collaboration. Modification and evaluation of MDRD estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. Chin J Nephrol, 2006, 22(10): 589-595.

- [8] Iyer S, Wei S, Brew K, et al. Crystal structure of the catalytic domain of matrix metalloproteinase-1 in complex with the inhibitory domain of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 [J]. J Biol Chem, 2007, 282(1): 364-371.
- [9] 曾广智, 谭宁华, 贾锐锐, 等. 组织蛋白酶及其抑制剂研究进展[J]. 云南植物研究, 2005, 27(4): 337-354.

血液透析患者大多并发心脑血管疾病,尽早的预防血栓发生可延缓心脑血管病程进展,更重要的是可避免肾脏受累程度加重。以往临床医生只是重视常规患者发生心肌梗死和缺血性卒中的二级预防。实际上透析患者终末期自稳态出现异常,出血状况和体内高凝反应加剧,所以凝血因子的检测和尽早纠正凝血功能异常是二级预防重要的环节<sup>[3]</sup>。

本研究发现常规实验室凝血功能检测项目在血液透析患者心功能 III ~ IV 级组和 I ~ II 级组间无差异,纤维蛋白相关降解产物中比较有临床价值的 D-dimer 水平差异也无统计学意义,而 FM 水平比较差异有统计学意义,即随着心功能不全级别增加 FM 水平有升高的趋势。可见 FM 水平可作为心功能不全分级的新指标。

总之,纤维蛋白单体是一个比较新的反应患者凝血机制的指标,该项目的检测对预防患者高凝状态意义重大,应引起临床医生和检验人员高度重视。

## 参考文献:

- [1] Hung KC, Wu CC, Chen HS, et al. Serum IL-6, albumin and co-morbidities are closely correlated with symptoms of depression in patients on maintenance haemodialysis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(2): 658-664.
- [2] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [J]. Eur Heart J, 2008, 29(11): 2276-2315.
- [3] 李 胜, 阎敏娜, 李 伟, 等. 血液透析患者凝血状态变化的研究[J]. 医学综述, 2014, 20(5): 952-953.
- Lin S, Yan MN, Li W, et al. Research of prothrombotic changes in patients with Hemodialysis[J]. Medical Recapitulate, 2014, 20(5): 952-953.

收稿日期: 2016-04-30

修回日期: 2016-07-13

Zeng GZ, Tan NH, Jia RR, et al. Cathepsins structures functions and inhibitors[J]. Acta Botanica Yunnanica, 2005, 27(4): 337-354.

- [10] 李 晖, 杨永锐, 杨晓冬, 等. 慢性乙型肝炎患者血浆脂氧素 A4 水平与疾病临床分度的关系研究[J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(2): 80-82.
- Li H, Yang YR, Yang XD, et al. Correlation of serum lipoxin A4 with clinical grading of chronic hepatitis B patients[J]. Journal of Kunming Medical University, 2014, 35(2): 80-82.

收稿日期: 2015-09-15

修回日期: 2016-02-19