

不同程度肝损伤患者红细胞分布宽度与凝血酶原时间的差异*

李月¹,代震宇²,黄佳佳¹,余爽¹

(1. 重庆医科大学附属第二医院检验科 400010; 2. 重庆市中医院骨科 400021)

[摘要] **目的** 探讨不同程度肝损伤患者红细胞分布宽度(RDW)与凝血酶原时间(PT)的变化趋势及其临床意义。**方法** 选取重庆医科大学附属第二医院 2014 年 1 月至 2015 年 6 月住院乙型肝炎患者 100 例(乙肝组),乙型肝炎肝硬化患者 100 例(肝硬化组),乙型肝炎病毒相关的原发性肝细胞癌患者 50 例(肝癌组),以及同期健康体检者 100 例(对照组)。采用 Sysmex XE-2100 全自动血细胞分析仪检测所有受试者外周血 RDW 与红细胞平均体积(MCV),采用 Stago Rack Evolutio 全自动凝血仪检测 PT,并进行比较分析。**结果** 除肝硬化组与肝癌组 RDW 比较,差异无统计学意义($P=0.099$),其余各组间比较差异均有统计学意义($P<0.01$),随着病情加重,RDW 逐渐变宽;各组间 MCV 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);除乙肝组与肝硬化组 PT 比较,差异无统计学意义($P=0.234$),其余各组间比较差异均有统计学意义($P<0.01$),随着病情加重,PT 逐渐延长。**结论** RDW、PT 的增加与肝损伤的严重程度相关,RDW 可能成为预测患者肝损伤程度的指标。

[关键词] 乙型;肝硬化;癌;肝细胞;红细胞分布宽度;凝血酶原时间;红细胞平均体积

[中图分类号] R446.11

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)36-5074-02

Differences of erythrocyte distribution width and prothrombin time in patients with different degrees of liver injury*

Li Yue¹, Dai Zhenyu², Huang Jiajia¹, Yu Shuang¹

(1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of Orthopedics, the Traditional Chinese Medicine Hospital of Chongqing City, Chongqing 400021, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the change trend of erythrocyte distribution width (RDW) and prothrombin time (PT) in patients with different degrees of hepatic injury and its clinical significance. **Methods** A total of 100 inpatients with hepatitis B (HB group), 100 patients with liver cirrhosis (cirrhosis group) and 50 patients with primary hepatocellular carcinoma (HCC) associated with HBV (liver cancer group) in the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from January 2014 to June 2015 were selected. The peripheral blood RDW and the average volume of erythrocytes (MCV) of all the subjects were detected by Sysmex XE-2100 automatic hematology analyzer. The PT was measured by Stago Rack Evolutio automatic coagulation analyzer and compared. **Results** There was no significant difference in RDW between the cirrhosis group and the HCC group ($P=0.099$), and the difference between the other groups was statistically significant ($P<0.01$). As the disease progressed, the RDW gradually increased. There was no significant difference in MCV comparison among all groups ($P>0.05$). There was no significant difference in PT between the HB group and the cirrhosis group ($P=0.234$), and the difference between the other groups was statistically significant ($P<0.01$). As the disease progressed, PT gradually increased. **Conclusion** The increase of RDW and PT are related to the severity of liver injury. RDW may be an index to predict the degree of liver injury in patients.

[Key words] hepatitis B; liver cirrhosis; carcinoma, hepatocellular; red blood cell distribution width; prothrombin time; mean corpuscular volume

红细胞分布宽度(RDW)通常与红细胞平均体积(MCV)一起用于鉴别诊断贫血性疾病,近年来有报道 RDW 与心血管疾病及感染代谢性疾病相关,也可作为预测病死率的一项指标^[1-3]。研究表明,乙型肝炎(以下简称乙肝)与肝硬化患者 RDW 升高^[4-6],但是否与肝损伤程度有关,以及 RDW 能否成为预测肝损伤程度的新指标尚未明确。凝血酶原时间(PT)是反映肝脏合成功能、储备功能、病变严重程度及预后的一个非常重要的指标,临床常见肝病发生凝血和纤溶功能的异常,表现为多种凝血指标的异常,已有研究表明 PT 值与肝损伤程度呈正相关^[7]。本研究分析不同程度肝损伤患者 RDW、PT 的变化趋势,以及 RDW 与肝损伤程度的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取重庆医科大学附属第二医院 2014 年 1 月至 2015 年 6 月住院乙肝患者 100 例,乙肝肝硬化患者(代偿

期或失代偿期患者)100 例,乙型肝炎病毒相关的原发性肝细胞癌患者 50 例,分别纳入乙肝组、肝硬化组及肝癌组 3 个亚组。其中,男 185 例、女 65 例,年龄 45~70 岁;所有患者的诊断均按《乙型病毒性肝炎诊断标准(WS299-2008)》进行。为避免缺铁性贫血、慢性失血性贫血、巨幼红细胞性贫血等红细胞系统自身异常对 RDW 检测结果的影响,排除有贫血体征,血常规检测红细胞(RBC)计数、血红蛋白(HGB)、红细胞压积(HCT)明显异常者。所有患者 120 d 内无输血史。选取同期该院体检中心 100 例健康体检者作为对照组,男 66 例,女 34 例,年龄 40~68 岁。

1.2 方法 所有受试者清晨空腹采集静脉血 1 mL,15%乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝,采用 Sysmex XE-2100 全自动血细胞分析仪(日本 Sysmex 公司)在 CBC+DIFF 通道检测 RDW、MCV 值;采集静脉血 3 mL,3.8%枸橼酸钠抗凝,3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆,采用 Stago Rack Evolution 全自

动凝血仪(法国 Stago 公司)测定 PT 值。所有凝血测试由同一操作者在相同仪器相同复溶试剂下 2 h 内完成。试剂、室内质控品及校准品均为仪器配套产品。每年度仪器均按质量管理体系规定进行校准、性能验证,每日测试前均进行严格的室内质控测定,所有项目在控后再进行标本检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

各组 RDW、PT 值比较,差异均有统计学意义($F = 247.112, 40.917, P < 0.01$);各组 MCV 值比较,差异无统计学意义($F = 1.358, P = 2.256$);组间两两比较显示,除肝癌组与肝硬化组 RDW 值比较,差异无统计学意义($P = 0.099$),其余各组间 RDW 值比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$);除乙肝组与肝硬化组 PT 比较,差异无统计学意义($P = 0.234$),其余各组间 PT 比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 各组 RDW、MCV 及 PT 检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	RDW(%)	MCV(%)	PT(s)
乙肝组	100	14.38 ± 1.35 ^a	88.63 ± 7.39	18.01 ± 6.35 ^a
肝硬化组	100	17.84 ± 20.17 ^{ab}	90.42 ± 12.12	18.73 ± 4.52 ^a
肝癌组	50	18.30 ± 1.66 ^{ab}	91.09 ± 5.26	19.63 ± 2.52 ^{abc}
对照组	100	12.83 ± 0.58	90.58 ± 5.45	12.61 ± 0.68

^a: $P < 0.01$,与对照组比较;^b: $P < 0.01$,与乙肝组比较;^c: $P < 0.01$,与肝硬化组比较

3 讨 论

MCV 是分析红细胞形态特征的指标之一,常与平均红细胞血红蛋白(MCH)水平、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)联合,反映红细胞的病理变化。肝脏疾病常导致不同程度的性贫血,性贫血的机制主要是肝功能障碍所致造血因子缺乏、红细胞生存期缩短、骨髓造血功能降低及出血等^[8]。性贫血红细胞的一般特征是 MCV、RDW 升高^[5-6,8]。本研究在选择肝损伤患者时已排除明显贫血者。研究结果显示,各组 MCV 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),可排除性贫血导致 RDW 升高。

RDW 为全自动血细胞分析仪的常规检测项目之一,通常结合 MCV 用于贫血的病因诊断和疗效评价。RDW 可用于鉴别诊断缺铁性贫血和 β-珠蛋白生成障碍性贫血,大多数缺铁性贫血患者 RDW 会升高,经补铁治疗后 RDW 迅速下降。随着对 RDW 的深入研究,不断有文献报道 RDW 可作为心血管疾病,特别是原发性高血压、冠心病、心力衰竭的独立预测因子和预后指标^[9-11]。性贫血导致 RDW 升高亦屡有报道^[5-6,8],但 RDW 与肝组织损伤程度的相关性研究较少。本研究结果显示, RDW 值的变化趋势是肝癌组与肝硬化组 > 肝炎组 > 对照组,肝癌组与肝硬化组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),其余各组间比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。本研究仅纳入 50 例乙型肝炎病毒相关的原发性肝细胞癌患者,样本量偏小,可能导致肝癌组与肝硬化组间无明显差异,但总体随着病情加重, RDW 逐渐增宽。

随着肝损伤程度的加重, RDW 逐渐增宽的机制可能为: (1)肝损伤过程中,组织损伤伴随炎症过程, RDW 随着炎症反应而增高^[12-14]; (2)肝细胞损伤导致脾功能亢进,细胞破坏增多,反向刺激红细胞的增生,从而导致 RDW 增高; (3)免疫因素、病毒因素和严重肝脏病变时所致内毒素血症等,使肝损伤患者红细胞异型率增高; (4)肝病患者容易出现脂肪代谢紊乱,血浆中类脂质升高,后者引起红细胞膜结构改变从而导致红细

胞形态异常,随着病情的加重,患者红细胞形态学改变也越复杂^[5]; (5)肝脏可分泌部分红细胞生成素,肝脏受损使红细胞生成素分泌异常,从而引起红细胞异质程度发生变化。

PT 的长短反映由肝脏合成的凝血因子 I、II、V、VII、X 的水平。PT 不仅是外源性凝血系统的指标,也是肝脏病变严重程度的一项重要指标,有文献报道, PT、纤维蛋白原均与肝细胞受损程度呈正相关,随肝细胞受损程度加重而升高^[15]。本研究结果显示,随着肝损伤程度的加重 PT 时间延长,肝癌组 > 乙肝组、肝硬化组 > 对照组。

综上所述,与 PT 相似,随着肝脏组织损伤程度的加重 RDW 值发生改变,且损伤程度愈重改变愈明显, RDW 有可能成为预测肝病肝损伤程度的指标。

参考文献

- [1] Kojima T, Yasuhara J, Kumamoto T, et al. Usefulness of the red blood cell distribution width to predict heart failure in patients with a fontan circulation[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(6):965-968.
- [2] Guray Y, Ipek EG, Guray U, et al. Red cell distribution width predicts mortality in infective endocarditis[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2014, 107(5):299-307.
- [3] Sotiropoulos K, Yerly P, Monney P, et al. Red cell distribution width and mortality in acute heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction [J]. ESC Heart Fail, 2016, 3(3):198-204.
- [4] Wang H, Xu H, Qu L, et al. Red blood cell distribution width and globulin, noninvasive indicators of fibrosis and inflammation in chronic hepatitis patients[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28(9):997-1002.
- [5] Lee HW, Kang W, Kim BK, et al. Red cell volume distribution width-to-platelet ratio in assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Liver Int, 2016, 36(1):24-30.
- [6] 李志国,魏殿军,孙红岗,等.肝硬化患者红细胞分布宽度变化及意义[J].山东医药,2014,54(6):61-62.
- [7] 景桂军,刘艳欣,杨梅,等.慢性病毒性肝炎患者凝血酶原时间改变的临床意义[J].中国现代医生,2011,49(9):97,100.
- [8] 马永能,张素芬,张鹏,等.慢性系统疾病性贫血红细胞分布宽度分析[J].实用医技杂志,2006,13(11):1821-1823.
- [9] Gul M, Uyarel H, Ergelen M, et al. The relationship between red blood cell distribution width and the clinical outcomes in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris: a 3-year follow-up [J]. Coron Artery Dis, 2012, 23(5):330-336.
- [10] Sahin O, Akpek M, Sarli B, et al. Association of red blood cell distribution width levels with severity of coronary artery disease in patients with non-ST elevation myocardial infarction[J]. Med Princ Pract, 2015, 24(2):178-183.
- [11] Bilal A, Farooq JH, Kiani I, et al. Importance of mean red cell distribution width in hypertensive patients[J]. Cureus, 2016, 8(11):e902.
- [12] Zalawadiya SK, Veeranna V, Niraj AA, et al. Red cell distribution width and risk of coronary heart disease events[J]. Am J Cardiol, 2010, 106(7):988-993. (下转第 5080 页)

PRRX1 基因的表达提高 CRC 细胞系对放疗的敏感性^[15]。另一项研究表明,在 CRC 组织和细胞系中 pri-miRNA-124 的表达明显下调,并且确定 pri-miRNA-124 是通过调控(iASPP) P53 抑癌体系,进而对 SW480 和 HT29 细胞的增殖产生抑制作用^[16]。这些结果阐明 pri-miRNA-124/iASPP 系统能调节 CRC 细胞的增殖,并认为 miR-124 可作为潜在的治疗 CRC 的靶点。目前研究已表明,pri-miR-124 rs531564 位点的基因多态性与 CRC 的发病风险增加相关^[17-18]。

综上所述,本研究通过对 miR-124 rs531564、miR-26A rs7372209 和 miR-126 rs4636297 多态位点与 CRC 患者术后的生存进行分析,发现 miR-124 rs531564 基因多态性是 CRC 患者术后的独立因素,而 miR-124 rs531564、miR-26A rs7372209 两个位点多态性均未发现与 CRC 的预后相关。本研究仍存在局限性与不足,由于 CRC 的发生是多基因及多环境因素联合作用的复杂过程,因此,试验结果仍需在更大地区人群和更大样本中进行验证,并对其预后发生机制进行深入研究。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. The incidences and mortalities of major cancers in China, 2009[J]. Chin J Cancer, 2013, 32(3):106-112.
- [2] Stewart B, Wild C. World cancer report 2014[R]. Geneva: International Agency for Research on Canc, WHO Press, 2015.
- [3] Yang R, Chen B, Pfütze K, et al. Genome-wide analysis associates familial colorectal cancer with increases in copy number variations and a rare structural variation at 12p12.3[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(2):315-323.
- [4] Jia WH, Zhang B, Matsuo K, et al. Genome-wide association analyses in East Asians identify new susceptibility loci for colorectal cancer[J]. Nat Genet, 2013, 45(2):191-196.
- [5] Hinoue T, Weisenberger DJ, Lange CP, et al. Genome-scale analysis of aberrant DNA methylation in colorectal cancer[J]. Genome Res, 2012, 22(2):271-282.
- [6] Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes[J]. Science, 2013, 339(6127):1546-1558.
- [7] Zhang Y, Zheng L, Huang J, et al. MiR-124 radiosensitizes human colorectal cancer cells by targeting PRRX1[J]. PLoS One, 2014, 9(4):e93917.
- [8] Khella HWZ, Scorilas A, Mozes R, et al. Low expression of miR-126 is a prognostic marker for metastatic clear cell renal cell carcinoma[J]. Am J Pathol, 2015, 185(3):693-

703.

- [9] Boni V, Zarate R, Villa JC, et al. Role of primary miRNA polymorphisms in metastatic colon cancer patients treated with 5-fluorouracil and irinotecan[J]. Pharmacogenomics J, 2011, 11(6):429-436.
- [10] Ghanbari R, Mosakhani N, Asadi J, et al. Downregulation of plasma MiR-142-3p and MiR-26a-5p in patients with colorectal carcinoma[J]. Iran J Cancer Prev, 2015, 8(3):e2329.
- [11] Salzman DW, Weidhaas JB. SNPing cancer in the bud: microRNA and microRNA-target site polymorphisms as diagnostic and prognostic biomarkers in cancer[J]. Pharmacol Ther, 2013, 137(1):55-63.
- [12] Luan Y, Zuo L, Zhang S, et al. MicroRNA-126 acts as a tumor suppressor in glioma cells by targeting insulin receptor substrate 1 (IRS-1)[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9):10345-10354.
- [13] Görücü YŞ, Erdal ME, Avcı ÖA, et al. SNP variation in MicroRNA biogenesis pathway genes as a new innovation strategy for alzheimer disease diagnostics: a study of 10 candidate genes in an understudied population from the Eastern Mediterranean[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2016, 30(3):203-209.
- [14] Sun Y, Zhao X, Luo M, et al. The pro-apoptotic role of the regulatory feedback loop between miR-124 and PKM1/HNF4 α in colorectal cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(3):4318-4332.
- [15] Li N, Tang A, Huang S, et al. MiR-126 suppresses colon cancer cell proliferation and invasion via inhibiting RhoA/ROCK signaling pathway[J]. PLoS One, 2013, 8(11):e81203.
- [16] Gao X, Zhang S, Zhu Z. Lysyl oxidase rs1800449 polymorphism and cancer risk among Asians: evidence from a meta-analysis and a case-control study of colorectal cancer[J]. Mol Genet Genomics, 2015, 290(1):23-28.
- [17] Wang P, Chen L, Zhang J, et al. Methylation-mediated silencing of the miR-124 genes facilitates pancreatic cancer progression and metastasis by targeting Rac1[J]. Oncogene, 2014, 33(4):514-524.
- [18] Liu K, Zhao H, Yao H, et al. MicroRNA-124 regulates the proliferation of colorectal cancer cells by targeting iASPP[J]. BioMed Res Int, 2013(2013):867537.

(收稿日期:2017-08-18 修回日期:2017-09-26)

(上接第 5075 页)

- [13] Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease[J]. Circulation, 2008, 117(2):163-168.
- [14] Hu Z, Sun Y, Wang Q, et al. Red blood cell distribution width is a potential prognostic index for liver disease[J].

Clin Chem Lab Med, 2013, 51(7):1403-1408.

- [15] Hessien M, Ayad M, Ibrahim WM, et al. Monitoring coagulation proteins during progression of liver disease[J]. Indian J Clin Biochem, 2015, 30(2):210-216.

(收稿日期:2017-08-18 修回日期:2017-09-26)