

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-04-022

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

PLT、IGFBP-3、ALB 联合诊断对肝硬化上消化道出血的预测价值

王凯^a, 郭爱荣^a, 王艳^b

(南阳市第二人民医院 a.输血科, b.检验科, 南阳 473000)

摘要 目的 探究血清血小板计数(PLT)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)、白蛋白(ALB)水平对肝硬化上消化道出血(UGH)的预测价值。方法 选取136例肝硬化患者,根据治疗后有无UGH分为出血组(43例)、未出血组(93例),比较两组不同肝硬化分级患者血清PLT、IGFBP-3、ALB水平与肝纤维指标,并分析相关性及预测价值。结果 出血组PLT、ALB、IV型胶原水平低于未出血组,血清IGFBP-3水平及层粘连蛋白、透明质酸高于未出血组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。比较出血组不同Child-Pugh分级(A级、B级、C级)的血清PLT、ALB、IV型胶原水平:A级>B级>C级,血清IGFBP-3水平、层粘连蛋白、透明质酸:C级>B级>A级($P < 0.05$)。层粘连蛋白、透明质酸及Child-Pugh分级与血清PLT、ALB呈负相关,与血清IGFBP-3呈正相关;IV型胶原水平与血清PLT、ALB呈正相关,与血清IGFBP-3呈负相关($P < 0.05$)。血清PLT、IGFBP-3、ALB水平联合预测的AUC大于各指标单独预测。结论 血清PLT、IGFBP-3、ALB水平联合预测可为临床评估肝硬化患者并发UGH提供可靠依据。

关键词: 血小板计数;胰岛素样生长因子结合蛋白-3;白蛋白;出血性肝硬化;预测价值;相关性

中图分类号:R575.2

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2024)04-0145-06

Predictive value of combined diagnosis of PLT, IGFBP-3 and ALB for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis

WANG Kai^a, GUO Airong^a, WANG Yan^b

(a. Department of Blood Transfusion, b. Department of Laboratory, Nanyang Second People's Hospital, Nanyang 473000, China)

Abstract Objective To explore the predictive value of serum platelet count (PLT), insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) and albumin (ALB) levels for upper gastrointestinal bleeding (UGH) in patients with cirrhosis. **Methods** 136 patients with cirrhosis were selected and divided into the bleeding group (43 cases) and non-bleeding group (93 cases) based on the presence or absence of UGH after treatment. The levels of serum PLT, IGFBP-3 and ALB were compared between the two groups of patients with different grades of cirrhosis, and the

基金项目:河南省医学科技攻关联合共建项目(LHGJ20221020)。

第一作者:王凯,本科,主管检验师,研究方向为临床检验, isjhidh@163.com。

correlation and predictive value were analyzed. **Results** The levels of PLT, ALB and type IV collagen in the hemorrhagic group were lower than those in the non-hemorrhagic group, while the levels of serum IGFBP-3 and laminin and hyaluronic acid were higher than those in the non-hemorrhagic group, showing a statistically significant difference ($P<0.05$). Comparing the levels of serum PLT, ALB and type IV collagen in different Child-Pugh grades (A, B and C) in the hemorrhagic group showed that A grade>B grade>C grade, serum IGFBP-3 level, laminin while hyaluronic acid showed that C grade>B grade>A grade ($P<0.05$). Laminin, hyaluronic acid, and Child-Pugh grade were negatively correlated with serum PLT, ALB and and positively correlated with serum IGFBP-3. The level of type IV collagen is positively correlated with serum PLT and ALB, and negatively correlated with serum IGFBP-3 ($P<0.05$). The AUC of the combined prediction of serum PLT, IGFBP-3 and ALB levels was greater than that of each individual indicator. **Conclusion** The combined prediction of serum PLT, IGFBP-3 and ALB levels provides a reliable basis for clinical evaluation of UGH in patients with cirrhosis.

Keywords: platelet count; insulin-like growth factor binding protein-3; albumin; upper gastrointestinal hemorrhagic; predictive value; correlation

肝硬化可由多种病因导致,是因长期损害肝脏引发以肝再生结节、假小叶、广泛纤维组织增生为主的疾病^[1-2]。上消化道出血(upper gastrointestinal hemorrhage, UGH)主要致病因素包括胃底静脉曲张破裂、门静脉高压,是肝硬化晚期常见并发症,具有出血量大、发病急、进展快、死亡率高等特点,通常表现为黑便、呕血等临床症状^[3-4]。相关研究^[5]发现,多数肝硬化患者上消化道出血由食管静脉曲张破裂导致,第1次出血后具有较高的再出血率,再出血率患者死亡率高达20%,严重威胁患者生命安全。血小板计数(platelet count, PLT)是人体必需的红细胞之一,是从骨髓成熟的巨核细胞胞浆裂解脱落下的小块胞质^[6]。胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)由肝脏非实质细胞合成,可参与多种疾病(如食管胃底静脉曲张破裂出血,脂肪性肝炎等)发生发展^[7]。白蛋白(albumin, ALB)属肝脏合成的蛋白质中的一种,可直接反映肝脏代偿能力^[8]。本文旨在探究血清 PLT、IGFBP-3、ALB 水平与出血性肝硬化的相关性及联合诊断肝硬化并发 UGH 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2023年6月南阳市第二人民医院收治的136例肝硬化患者作为研究对象,根

据治疗后6个月有无UGH出血现象分为出血组(43例)与未出血组(93例)。出血组男26例,女17例;年龄31~79岁,平均(55.2±11.1)岁;病程1.5~3.5年,平均(2.5±0.4)年。未出血组男56例,女37例;年龄30~81岁,平均(54.9±12.1)岁;病程1~4年,平均(2.4±0.4)年。两组一般资料无统计学差异($P>0.05$),均衡可比。本研究经南阳市第二人民医院医学伦理委员会审批(审批号:NYEYLLWYH2020-11-08)。

纳入标准:①符合中华医学会肝病分会制定的肝硬化相关诊断标准^[9];②均为初次就诊;③未感染新冠;④无消化系统溃疡;⑤无胃底静脉曲张治疗史;⑥存在呕血、血色素下降、黑便等消化道出血。

排除标准:①终末期肝癌、肝病;②合并恶性肿瘤;③存在其他病变;④血液系统恶性疾病。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 抽取患者空腹静脉血5 mL,以2 500 r/min的速度离心15 min,离心半径为6.5 cm,取上层清液,采用ELISA法检测血清IGFBP-3水平,ELISA试剂盒购自上海瓦兰生物科技有限公司,采用罗氏全自动生化分析仪检测ALB及血常规。

1.2.2 出血组Child-Pugh分级^[10] 依据肝性脑病、凝血酶原时间、血清胆红素、腹水、ALB等5个方面评估肝功能级别,分值越高,级别就越高,提示肝功能的储备越差,预后不佳。得分5~6分为A级,得

分7~9分为B级,10~15分为C级。

1.3 观察指标

①治疗后6个月的血清PLT、IGFBP-3、ALB水平;②肝纤维指标(层粘连蛋白、透明质酸、IV型胶原);③出血组不同Child-Pugh分级的血清PLT、IGFBP-3、ALB水平;④治疗后6个月,血清PLT、IGFBP-3、ALB水平与Child-Pugh分级及肝纤维指标的相关性;⑤治疗后6个月,血清PLT、IGFBP-3、ALB水平在出血性肝硬化中的预测价值。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用

单因素方差分析,两两比较采用LSD- t 检验。采用Spearman/Pearson分析相关性。采用受试者(ROC)曲线分析治疗后6个月血清PLT、IGFBP-3、ALB水平在出血性肝硬化中的预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清PLT、IGFBP-3、ALB水平

出血组治疗后6个月血清PLT、ALB水平低于未出血组,血清IGFBP-3水平高于未出血组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),结果如表1所示。

表1 两组血清PLT、IGFBP-3、ALB水平比较

组别	n/例	PLT/($\times 10^9/L$)	IGFBP-3/($\mu g/L$)	ALB/(g/L)
出血组	43	60.15 \pm 13.26	493.26 \pm 52.19	22.37 \pm 4.16
未出血组	93	76.34 \pm 14.31	342.26 \pm 43.37	31.59 \pm 6.28
t		6.276	17.679	10.142
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 肝纤维指标

出血组层粘连蛋白、透明质酸水平高于未出血

组,IV型胶原水平低于未出血组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),结果如表2所示。

表2 两组肝纤维指标比较

组别	n/例	层粘连蛋白/($\mu g/L$)	透明质酸/($\mu g/L$)	IV型胶原/(mg/L)
出血组	43	166.53 \pm 40.34	391.63 \pm 56.41	62.51 \pm 17.64
未出血组	93	119.63 \pm 32.17	201.29 \pm 29.87	78.36 \pm 12.57
t		22.800	20.818	5.302
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 出血组不同Child-Pugh分级的血清PLT、IGFBP-3、ALB水平

经Child-Pugh分级结果显示,43例出血患者中,13例A级,24例B级,6例C级;出血组不同Child-Pugh分级治疗后6个月血清PLT、ALB水平、IV型胶

原比较:A级>B级>C级;不同Child-Pugh分级治疗后6个月血清IGFBP-3水平、层粘连蛋白、透明质酸比较:C级>B级>A级;差异具有统计学意义($P < 0.05$),结果如表3所示。

表3 出血组不同 Child-Pugh 分级的血清 PLT、IGFBP-3、ALB 水平比较

Child-Pugh 分级	n/例	PLT/ ($\times 10^9/L$)	IGFBP-3/ ($\mu g/L$)	ALB/ (g/L)	层粘连蛋白/ ($\mu g/L$)	透明质酸/ ($\mu g/L$)	IV型胶原/ (mg/L)
A级	13	67.90 \pm 15.37	432.21 \pm 37.96	23.81 \pm 3.63	137.26 \pm 33.07	319.26 \pm 32.57	72.34 \pm 11.34
B级	24	58.43 \pm 9.46	503.26 \pm 43.59	22.34 \pm 2.43	178.64 \pm 36.83	410.09 \pm 43.28	63.96 \pm 15.43
C级	6	50.23 \pm 7.34	585.54 \pm 50.37	19.37 \pm 3.02	181.51 \pm 42.06	510.59 \pm 52.76	55.30 \pm 10.94
F		5.587	27.673	4.770	6.020	45.917	3.380
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.4 血清 PLT、IGFBP-3、ALB 水平与层粘连蛋白、透明质酸、IV型胶原及 Child-Pugh 分级相关性分析

经 Spearman 分析血清 PLT、IGFBP-3、ALB 水平与 Child-Pugh 分级的相关性, Pearson 分析血清 PLT、IGFBP-3、ALB 水平与层粘连蛋白、透明质酸、IV型胶原的相关性发现, 出血组治疗后 6 个月血清 PLT、

ALB 与层粘连蛋白、透明质酸及 Child-Pugh 分级均呈负相关, 与 IV 型胶原呈正相关; 出血组治疗后 6 个月血清 IGFBP-3 与层粘连蛋白、透明质酸及 Child-Pugh 分级均呈正相关, 与 IV 型胶原呈负相关, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 结果如表 4 所示。

表4 血清 PLT、IGFBP-3、ALB 水平与层粘连蛋白、透明质酸、IV型胶原及 Child-Pugh 分级相关性分析

项目	层粘连蛋白		透明质酸		IV型胶原		Child-Pugh 分级	
	r	P	r	P	r	P	r	P
PLT	-0.513	<0.05	-0.615	<0.05	0.637	<0.05	-0.618	<0.05
IGFBP-3	0.614	<0.05	0.584	<0.05	-0.544	<0.05	0.592	<0.05
ALB	-0.541	<0.05	-0.617	<0.05	0.631	<0.05	-0.657	<0.05

注: Child-Pugh 分级赋值为 A=0, B=2, C=3。

2.5 血清 PLT、IGFBP-3、ALB 水平联合预测肝硬化出血的预测价值分析

以出血性肝硬化为阳性样本, 未出血肝硬化为阴性样本绘制 ROC 曲线, 结果显示, 治疗后 6 个月

血清 PLT、IGFBP-3、ALB 水平联合预测的 AUC 为 0.875, 最佳预测敏感度为 95.35%, 特异度为 79.57%, 结果如表 5 所示。

表5 血清 PLT、IGFBP-3、ALB 水平联合预测肝硬化出血的预测价值分析

项目	AUC	95%CI	cut-off 值	敏感度/%	特异度/%	P
PLT	0.697	0.673~0.715	$<72.39 \times 10^9/L$	67.44	72.04	<0.05
IGFBP-3	0.705	0.683~0.727	$>417.54 \mu g/L$	72.09	68.82	<0.05
ALB	0.691	0.677~0.705	$<28.56 g/L$	65.12	73.12	<0.05
联合诊断	0.875	0.857~0.899	-	95.35	79.57	<0.05

3 讨论

UGH 是肝硬化严重并发症, 发病率仅次于消化

性溃疡出血, 出血量通常为 600~800 mL, 若出血量超出 1 000 mL 时会导致机体出现体循环休克, 若未

及时进行止血处理则会导致患者发生死亡^[11]。肝硬化患者出现 UGH 后会加重肝功能损伤,引发肝性脑病、感染、腹水等并发症,严重影响患者预后。当前,临床常采用内镜对 UGH 进行检查,但其为创伤性检查,在检查过程中存在一定危险性,且患者接受程度较低,因此,探究一种可准确预测肝硬化患者并发 UGH 的检查方法,对改善患者预后、降低病死率、再出血率十分重要。

血清 PLT 可参与机体止血过程,具有聚集、黏附、凝血等作用^[12]。本研究中,出血组治疗后 6 个月血清 PLT 水平低于未出血组。当血清 PLT 水平下降后,促使毛细血管脆性增高,当患者出现血压增高、微小创伤等现象时均可导致血管破裂,出现出血点。廖翔^[13]研究发现,肝硬化胃底出血患者血清 PLT 低于未出血者,与本研究结果相似。本研究结果显示,出血组不同 Child-Pugh 分级治疗后 6 个月血清 PLT 水平:A 级>B 级>C 级。血清 PLT 降低会减弱凝血、止血等功能,引发出血,当肝硬化进入失代偿期后,会影响凝血因子生成,紊乱凝血机制,血清 PLT 进入损伤肝脏后与肝窦内皮细胞相互作用,极易影响效应细胞修复、活化等。相关研究^[14]发现,血清 PLT 变化可能与肝脏出血倾向及损伤严重程度存在一定关系,与本研究结果相似。提示血清 PLT 可作为临床评估患者肝功能损伤程度的辅助指标。

IGFBP-3 具有调节细胞增殖分化、凋亡及能量代谢的作用。本研究结果显示,出血组血清 IGFBP-3 水平高于未出血组。当肝功能出现障碍时,肝细胞表面生长激素受体表达下降,促使血清中生长激素水平升高,当血清 IGFBP-3 水平下降则提示机体存在生长激素抵抗现象。杨荟岚等^[15]研究发现,肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者血清血清 IGFBP-3 水平高于未出血患者,与本研究结果相似。相关研究^[16]发现,血清 IGFBP-3 可参与门静脉高压、肝星状细胞迁移过程,其中门静脉高压是导致胃底静脉曲张破裂的危险因素之一。本研究结果显示,血清 IGFBP-3 水平随着肝功能等级升高而不断上升,提示血清 IGFBP-3 可作为评估出血性肝硬化患者病情程度的辅助指标。

血清 ALB 可直接参与血管内外静水压差、门静脉高压平衡,是机体内体液胶体渗透压形成的重要成分^[17]。本研究结果显示,出血组血清 PLT、ALB 水平低于未出血组。蛋白质主要在肝脏中合成,当肝硬化进入失代偿期后,肝脏储备功能减退,影响肝脏合成蛋白质能力。赵丽芳等^[18]研究发现,肝硬化出血患者血清 ALB 水平较未出血者低,与本研究结果相似。分析原因,可能与肝硬化 UGH 患者肝功能储备能力低于未出血者,而血清 ALB 水平下降会导致血小板、血细胞明显减少有关。本研究中,出血组血清 ALB 水平会随着 Child-Pugh 分级不断升高而降低,提示其与 Child-Pugh 分级存在一定相关性。

徐承棉^[19]研究结果表明,粘连蛋白、透明质酸、IV型胶原与肝硬化并发食管静脉曲张破裂出血存在密切关系。本研究发现出血组层粘连蛋白、透明质酸高于未出血组,IV型胶原水平低于未出血组,与上述研究结果相似。本研究还发现,随着肝功能损伤程度的不断加重,IV型胶原会随之上升,层粘连蛋白、透明质酸则会随之下降。粘连蛋白可对门静脉系统压力梯度进行清晰显示,且透明质酸、型胶原可较好反映食管静脉曲张程度。

本研究通过绘制 ROC 曲线发现,治疗后 6 个月血清 PLT、IGFBP-3、ALB 水平联合预测的 AUC 为 0.875,最佳预测敏感度为 95.35%,特异度为 79.57%。提示血清 PLT、IGFBP-3、ALB 水平联合预测可作为临床较早预测肝硬化患者出现上消化道出血的辅助指标。

4 结论

血清 PLT、IGFBP-3、ALB 水平联合预测在预测肝硬化患者 UGH 中具有较高的敏感度、特异度,可为临床评估肝硬化患者并发 UGH 提供可靠依据。

参考文献

- [1] FAROOQ U, TARAR Z I, FRANCO D, et al. Comparison of outcomes between variceal and non-variceal gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: insights from a nationwide inpatient sample [J]. *Ann Gastroenterol*, 2022, 35(6): 618-626.

- [2] PETRISOR A, STANESCU A M A, PAPACOCEA I R, et al. Non-invasive laboratory, imaging and elastography markers in predicting varices with high risk of bleeding in cirrhotic patients[J]. Rom J Intern Med, 2021, 59(2):194-200.
- [3] 吴琼, 赵连晖, 王广川, 等. 经颈静脉肝内门体分流术中联合侧支血管栓塞治疗肝硬化食管胃静脉曲张出血的应用进展与争议[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(10):2460-2463.
- [4] ASGHAR S, MUSTAFA J, REHMAN H U, et al. Predictors of re-bleeding after oesophageal variceal banding in cirrhotic patients at 4 weeks[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2023, 35(1):99-103.
- [5] 周显华, 金晓慧, 尚天菊, 等. 复方三黄饮治疗肝硬化合并上消化道静脉曲张破裂出血的临床疗效研究[J]. 重庆医学, 2020, 49(3):401-404.
- [6] 王娜, 闫如斌. 奥曲肽联合凝血酶治疗肝硬化合并上消化道出血的效果及对血小板的影响[J]. 血栓与止血学, 2022, 28(3):625-626.
- [7] 胡海远. 肝血流超声参数、血清 IGFBP-3、miR-9a-5p 水平联合检测在肝硬化胃底静脉曲张破裂出血患者再出血诊断中的效能[J]. 中国民康医学, 2024, 36(9):139-141.
- [8] 董菁, 段雅洁. 老年肝硬化患者血清胆碱酯酶血清白蛋白和凝血酶原时间变化及其与 Child-Pugh 分级的关系[J]. 河北医学, 2021, 27(12):1962-1965.
- [9] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(11):846-865.
- [10] 张婷焱, 周宝勤, 顾春燕. 血清 VEGF、CTGF 和 TGF- β 1 水平检测对 CHB 肝硬化患者肝功能 Child-Pugh 分级和疾病预后的评估价值[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(5):440-442, 446.
- [11] 陈北昌. 肝硬化失代偿期并发消化道出血的原因和诊治效果[J]. 当代临床医刊, 2022, 35(5):25-26.
- [12] 苏小红, 李静博. 肝硬化患者血小板参数、凝血指标与上消化道出血的相关性[J]. 肝脏, 2023, 28(10):1171-1174.
- [13] 廖翔. 肝硬化患者 SAAG 与食管胃底静脉曲张破裂出血的关系研究[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(11):1646-1648, 1692.
- [14] 白一彤, 林连捷, 裴冬梅. 红细胞分布宽度与血小板计数比值评估代谢相关脂肪性肝病及肝硬化的价值分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4):805-809.
- [15] 杨荟岚, 王璐. 肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者血清中胰岛素样生长因子结合蛋白-3 的水平变化及临床意义[J]. 国际消化病杂志, 2021, 41(5):360-364, 369.
- [16] LIU Q W, YING Y M, ZHOU J X, et al. Human amniotic mesenchymal stem cells-derived IGFBP-3, DKK-3, and DKK-1 attenuate liver fibrosis through inhibiting hepatic stellate cell activation by blocking Wnt/ β -catenin signaling pathway in mice[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1):224.
- [17] 刘玉玲, 甄增国, 王慧娟, 等. 血清-腹水白蛋白梯度对失代偿期乙型肝炎肝硬化患者发生 EVB 风险的预测价值[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(5):637-640.
- [18] 赵丽芳, 吴开春, 闵榴芳, 等. 血清白蛋白、凝血酶原时间对肝硬化合并上消化道出血的预测价值[J]. 医学临床研究, 2016, 33(6):1120-1122.
- [19] 徐承棉. 血清总胆汁酸与肝硬化食管静脉曲张破裂出血的相关性研究[J]. 中国实用医药, 2015, 10(31):35-37.

[收稿日期:2023-12-11]

[责任编辑:桂根浩 英文编辑:李佳睿]