

肝病患者多项凝血指标检测结果分析

熊将军(湖南省直属中医医院检验科,湖南株洲 412000)

【摘要】 目的 探讨 146 例不同肝病患者的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)及血小板(PLT)水平的变化及其与病情的关系。**方法** 分别检测 146 例不同肝病患者和 40 例健康对照者的 PT、APTT、TT、Fib、D-D 及 PLT 水平。利用 SPSS14.0 统计软件对各项指标进行组间 *t* 检验分析。**结果** 肝病各组 PT、APTT、TT、D-D 水平均有不同程度的升高, Fib、PLT 水平则不同程度的下降;肝病各组与健康对照组比较 PT、APTT、TT、Fib、D-D 及 PLT 水平差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);轻度慢性肝炎组与急性肝炎组比较差异不显著;中、重度慢性肝炎组与急性肝炎组比较 PT、APTT、TT、Fib、D-D 及 PLT 水平差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与轻度慢性肝炎组比较,除 PT 水平差异不明显外,其他差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);肝硬化组分别与其他肝病组比较,除 TT 水平与中、重度慢性肝炎组差异不明显外,PT、APTT、TT、Fib、D-D 及 PLT 水平差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 肝病各组 PT、APTT、TT、D-D 与肝细胞的受损程度呈正相关, Fib、PLT 呈负相关。PT、APTT、TT、Fib、D-D 及 PLT 的检测对评价肝脏的受损程度和了解肝病患者不同病程时期的凝血功能状况,对临床诊治及其病情预后等有重要意义。

【关键词】 肝病; 凝血酶原时间; 活化部分凝血活酶时间; 凝血酶时间; 纤维蛋白原; D-二聚体; 血小板; 凝血功能

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.19.018 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)19-2337-02

The result analysis of detection on a number of coagulation indexes of patients with liver disease XIONG Jiang-jun
(Department of Clinical Laboratory, TCM Hospital of Hunan Province, Zhuzhou, Hunan 412000, China)

【Abstract】 Objective To study the different prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (Fib), D-dimer (D-D) and platelet (PLT) levels from 146 patients with liver disease and the relationship with the patient's condition. **Methods** 146 patients with liver disease and 40 health control group were detected PT, APTT, TT, Fib, DD and PLT levels. Then we used SPSS14.0 to do the *t* test of the indicators from the groups. **Results** The levels of PT, APTT, TT, DD in patient group increased in different degrees, but the levels of Fib, PLT decreased; the result showed significant differences in PT, APTT, TT, Fib, DD, PLT levels of liver disease groups and the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); the result showed significant difference between mild chronic hepatitis and acute hepatitis group; while between severe chronic hepatitis and acute hepatitis group, the PT, APTT, TT, Fib, DD and PLT levels were significantly different ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); compared with the mild chronic hepatitis group, the result showed significant differences except the PT level ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); liver cirrhosis compared with other liver diseases, respectively, there was no difference in TT levels, but significant difference in PT, APTT, TT, Fib, D-D and PLT levels ($P < 0.01$). **Conclusion** The PT, APTT, TT, D-D of each group have the positive correlation with the damage degree of liver cell, which has negative relationship with Fib, PLT. The detection of PT, APTT, TT, Fib, D-D and PLT evaluation and understanding of the extent of liver damage in patients with liver disease during the coagulation of different status are good for the clinical diagnosis and prognosis.

【Key words】 liver disease; prothrombin time; partial thromboplastin time; thrombin time; fibrinogen; D-dimer; platelet; blood coagulation

肝脏是机体代谢及解毒的重要器官,是多种凝血因子合成的重要场所,当肝脏受到肝炎病毒、酒精及药物中毒等致病因素作用时,其功能会受到不同程度的损伤,一旦患者未得到及时、有效的治疗和控制,就会从急性肝炎发展为慢性肝炎甚至肝硬化。为了探讨急性肝炎、慢性肝炎及肝硬化患者凝血功能变化,本文特对 146 例不同肝病患者与 40 例健康者的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)及血小板(PLT)指标进行对照检测分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 146 例不同肝病患者均来自本院肝病科住院患者,经临床、实验室及影像学检查等确诊为肝硬化 36 例,男 26 例,女 10 例,年龄 23~70 岁,平均 42.3 岁;中、重度慢性肝炎 40 例,男 25 例,女 15 例,年龄 18~68 岁,平均 40.2 岁;轻

度慢性肝炎 38 例,男 20 例,女 18 例,年龄 12~60 岁,平均 33.3 岁;急性肝炎 32 例,男 18 例,女 14 例,年龄 16~37 岁,平均 26.2 岁。所有病例均符合病毒性肝炎诊断标准^[1]。健康对照组为本院体检中心体检健康者 40 例,无肝、肾等相关疾病,其中男 25 例,女 15 例,年龄 20~56 岁,平均 38.7 岁。

1.2 仪器与试剂 PT、APTT、TT、Fib、D-D 检测采用日本 Sysmex CA-1500 全自动凝血分析仪分析,试剂由 Dade Behring 公司配套试剂;PLT 检测采用迈瑞 BC-5180 五分类血细胞分析仪分析,试剂为迈瑞公司配套试剂。

1.3 方法 PT、APTT、TT、Fib、D-D 标本均于清晨采集空腹静脉血,用 0.109 mol/L 的枸橼酸钠 1:9 抗凝,3 000 r/min 离心 10 min 后上机检测。PLT 采用 EDTA-K₂ 抗凝静脉血上机检测。所有标本在 2 h 内检测完毕,仪器在检测前均做质量控制,合格后检测,操作严格按照检验操作规程进行。

1.3 统计学方法 计量数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS14.0 统计软件进行 t 检验分析。

2 结 果

2.1 各肝病组 PT、APTT、TT、D-D 水平均有不同程度的升高,Fib、PLT 水平则有不同程度的下降。结果见表 1。

2.2 各肝病组与健康对照组比较 PT、APTT、TT、Fib、D-D 及 PLT 水平差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。轻度慢性肝炎组与急性肝炎组比较差异不显著。

2.3 中、重度慢性肝炎组与急性肝炎组比较 PT、APTT、TT、Fib、D-D 及 PLT 水平差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与轻度慢性肝炎组比较除 PT 水平差异不明显外,其他差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.4 肝硬化组分别与急性肝炎组、轻度慢性肝炎组、中重度慢性肝炎组比较,除 TT 水平与中重度慢性肝炎组差异不显著外,PT、APTT、TT、Fib、D-D 及 PLT 水平均差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 健康对照组和肝病各组 PT、APTT、TT、Fib、D-D、PLT 检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	TT(s)
健康对照组	40	11.54±0.72	29.68±4.58	17.41±1.50
急性肝炎组	32	14.90±2.05 [△]	40.37±4.49 [△]	18.98±4.40 ^{△△}
轻度慢性肝炎组	38	15.57±2.13 [△]	40.13±6.46 [△]	19.20±4.22 ^{△△}
中、重度慢性肝炎组	40	15.99±2.20 ^{△**}	42.99±5.92 ^{△***}	22.29±3.31 ^{△**}
肝硬化组	36	20.91±5.38 ^{△**☆}	50.79±10.21 ^{△**☆}	23.12±3.62 ^{△**}

续表 1 健康对照组和肝病各组 PT、APTT、TT、Fib、D-D、PLT 检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Fib(g/L)	D-D(μg/L)	PLT(×10 ⁹ /L)
健康对照组	40	2.77±0.55	157.70±51.83	183.35±38.45
急性肝炎组	32	2.41±0.46 ^{△△}	194.28±84.94 ^{△△}	157.16±48.42 ^{△△}
轻度慢性肝炎组	38	2.43±0.45 ^{△△}	193.05±86.10 ^{△△}	151.79±56.10 ^{△△}
中重度慢性肝炎组	40	2.10±0.45 ^{△***}	373.85±211.22 ^{△**}	99.50±21.25 ^{△**}
肝硬化组	36	1.27±0.34 ^{△**☆}	599.75±315.97 ^{△**☆}	59.83±22.94 ^{△**☆}

注:与健康对照组比较,△△ $P < 0.05$,△ $P < 0.01$;与急性肝炎组比较,** $P < 0.05$,* $P < 0.01$;与轻度慢性肝炎组比较,** $P < 0.05$,# $P < 0.01$;与中、重度慢性肝炎组比较,☆ $P < 0.01$ 。

3 讨 论

肝脏是合成或产生许多凝血物质的场所,除组织因子和因子Ⅳ外其他凝血因子均在肝内合成,肝脏在体内的止凝血过程中起着重要作用。而肝病患者由于肝功能长期遭到破坏,凝血因子合成减少或大量消耗,以及脾功能亢进出现血小板数量减少和功能异常,常伴有轻重不同的凝血功能障碍和纤溶功能异常,严重肝病及肝功能衰竭时可发生弥散性血管内凝血(DIC)和原发性纤溶亢进。有研究报道肝病凝血机制发生异常,严重时临床上常伴有不同程度出血,约有 85% 肝病患者表现为一项或一项以上凝血异常,约有 88% 具有血小板功能的异常^[2]。本文结果显示,肝病患者存在不同程度的凝血功能障碍。肝细胞受损越严重,肝功能受破坏越严重,凝血功能也越差;肝病各组 PT、APTT、TT、D-D 水平均有不同程度的升高,Fib、PLT 水平则有不同程度的下降,与健康对照组比较 PT、APTT、TT、Fib、D-D 及 PLT 水平差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);肝硬化组分别与急性肝炎组、轻度慢性肝炎组、中重度慢性肝炎组比较,PT、APTT、TT、D-D 水平均升高且升高幅度最大,Fib、PLT 水平则均降低且降低幅度最大,除 TT 水平与中重度慢性肝炎组差异不明显外,其余差异均有统计学意义($P < 0.01$)。PT、APTT、TT、Fib 是反映内外凝血途径中凝血因子的活性及水平。其中 PT 主要由肝脏合成的因子Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ的水平决定。PT 不仅是外源性凝血系统的实验指标,也是肝脏病变严重程度的一个重要指标^[3]。有报道急性肝炎患者 PT 异常率为 10%~15%,慢性肝炎为 15%~51%,肝硬化为 71%,重型肝炎为 91%^[4]。APTT 是由内源性凝血途径因子Ⅻ、Ⅺ、Ⅸ、Ⅷ水平决定,同时也受Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅹ因子的影响^[5]。TT 主要是反映血浆纤维蛋白原的质和量及血浆内肝

素、类肝素抗凝物质的水平,是患者病情预后及溶栓治疗的重要指标^[6]。PT、APTT、TT 均与肝细胞受损程度呈正相关,并随肝细胞受损程度加重而升高。Fib 是肝脏合成的一种急性反应蛋白,是血中含量最高的凝血因子,在多数急性肝炎患者病程初期其血浆水平是升高的,慢性肝病患者是正常的。Fib 与肝脏细胞受损程度呈负相关,随肝细胞受损程度加重而降低,在肝硬化与急性肝功能衰竭患者由于血管内凝血因子消耗与清除增加,可导致低纤维蛋白原血症^[7]。D-D 作为胶联纤维蛋白的特异性产物,是证实体内存在继发性纤溶的特异指标之一,是体内高凝状态和纤溶亢进的分子标志物。肝病患者 D-D 水平均有不同程度的升高且与病情的严重程度呈正相关^[8]。本文中肝病患者 D-D 水平均不同程度的升高,肝硬化组与轻度、中重度慢性肝炎、急性肝炎组 D-D 差异有显著性,说明这些肝病患者存在不同程度的隐匿性 DIC 或继发性纤溶亢进,临床应注意其出血倾向。其机制可能是体内存在病毒或抗原抗体复合物对血管内皮细胞损伤,激活内、外源凝血系统;同时肝脏清除组织型纤溶酶原激活物能力下降,纤溶抑制物质合成减少,导致纤溶亢进,从而使纤维蛋白降解产物和 D-D 明显增多^[9]。本文中不同肝病患者的 PLT 计数均有不同程度的减低,除轻度慢性肝炎与急性肝炎组之间以外,其余各组均有显著性差异。PLT 数量与肝损伤程度有密切相关性,从急性肝炎、轻度慢性肝炎、中重度慢性肝炎到肝硬化患者的 PLT 呈逐降趋势,呈现负相关关系。肝病患者 PLT 减少的原因可能为:脾功能亢进,PLT 破坏增加,消耗增加,造成血循环中 PLT 减少;肝炎病毒有可能对骨髓巨核细胞有抑制作用,抑制骨髓造血功能和巨核细胞成熟不良,使 PLT 减少;免疫功能紊乱,可能与 PLT 相关抗体活性增加有关;一定浓(下转第 2340 页)

不仅能促进凝血酶和 FXa 结合到磷脂表面参与止血过程,又能将 Xa 送给 PZ 依赖性蛋白酶抑制物(Protein Z-dependent protein inhibitor, ZPI)使 Xa 灭活,在存在其他促凝因素的条件下, PZ 的缺乏必会使 ZPI 对 FXa 与 FXIa 的灭活减少,加重血液高凝状态,促进血栓形成;而基因研究发现 PZ 有不依赖 ZPI 的生理功能,在凝血酶和 FXa 结合到磷脂表面过程中发挥重要调节作用,因此, PZ 水平的下降为临床不明原因出血倾向提供了理论基础^[3]。有文献报道 PZ 水平下降的幅度反映了心脑血管疾病出血危险性的严重程度^[4]。本资料 58 例原发性高血压患者血浆 PZ 水平 $(1\ 559.6 \pm 204.6)\mu\text{g/L}$ 与 33 例健康对照组 $(1\ 027.0 \pm 117.9)\mu\text{g/L}$ 比较明显增高,差异具有统计学意义($P < 0.01$),提示原发性高血压患者 PZ 水平的增高可能对机体具有一定的生理抗凝平衡作用,但是有多数学者认为血浆 PZ 的浓度增高是心脑血管缺血性疾病的独立危险因素。作者认为,由于机体凝血参与因素的复杂性, PZ 增高到什么水平才具有疾病的危险性是一个值得进一步研究的课题。临床资料发现多数原发性高血压均有可能随病情发展出现动脉粥样硬化,并在动脉粥样硬化的微血管内皮细胞表面或皮下增生部位呈 PZ 阳性,斑块也呈阳性,而健康人微血管内细胞 PZ 呈阴性反应,显然, PZ 的沉积在原发性高血压发展为动脉粥样硬化的病理过程中可能具有一定作用^[4]。本研究病例中有 3 例原发性高血压患者发生心肌梗死临床症状时, PZ 水平 $(950.0 \pm 30.1)\mu\text{g/L}$ 明显低于健康对照组总体水平,由于例数不足,尚需更多资料证实其统计学差异性,但提示患者 PZ 水平有高到低的变化为原发性高血压病情发展的诊治监控可能提供参考依据。

CRP 是一个急性时相蛋白,有文献报道通常机体炎症时显著升高,并与体质量、性别、年龄有关^[5]。本组资料高血压患者 CRP $(9.5 \pm 4.9)\text{mg/L}$ 平均水平高于健康对照组 $(5.0 \pm 3.9)\text{mg/L}$,提示高血压人群 CRP 值升高时对心血管事件发生有临床诊治参考作用,其机制由于在高血压动脉硬化发生和发展中 CRP 可促进血管内膜增生,使动脉管壁增厚硬化,血管内膜损伤诱导细胞因子表达,刺激肝细胞合成 CRP,从而引起 CRP 浓度增高。在上述 3 例有原发性高血压史的心肌梗死病例中,1 例 CRP 水平达 34 mg/L,而 PZ 浓度下降 810.5 mg/L,

二者之间是否具有关联尚需进一步探讨。另有研究证明血浆 PZ 含量下降与炎症有关。

AT 是机体的重要生理抗凝蛋白,文献^[6]报道随着年龄增长 AT 水平有下降趋势,但本研究结果高血压组 AT 水平 $[(128.7 \pm 15.30)\%]$ 较健康对照组 $[(112.1 \pm 9.80)\%]$ 明显增高($P < 0.001$),提示高血压患者组机体的抗凝能力增强,其一与患者口服降压药等抗凝药物可能有关,其二部分患者处于高凝状态可能是生理应急条件下的增加,研究发现高血压组血浆 AT 与 PZ 水平具有一定的相关性($r = 0.81, P < 0.01$),说明高凝状态下增高的抗凝蛋白水平对于预防和治疗心脑血管疾病具有积极意义。因此,临床应用 PZ、CRP、AT 3 项指标联合检测,为高血压人群发生心脑血管疾病的预防和诊治提供了重要的依据。

参考文献

- [1] KemKes-Matthes B, Matthes KJ. Protein Z Deficiency: a new cause of bleeding tendency[J]. Thrombo Res, 1995, 79(1): 49-55.
- [2] 郑延松. 血浆蛋白 Z 的凝血和抗凝血双向调节作用[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 2003, 24(5): 258-259.
- [3] 潘学谊, 丁彩屏. 蛋白质 Z 检测在心脑血管疾病中的临床意义[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(11): 671-674.
- [4] Greten F, Kreis I, Liliensiek B, et al. Localisation of Protein Z in vascular lesions of patients with atherosclerosis[J]. Vasa, 1998, 27(3): 144-148.
- [5] Kwon YS, Chi SY, Shin HJ, et al. Plasma C-reactive protein and endothelin-1 level in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension[J]. Korean Med Sci, 2010, 25(10): 1487-1491.
- [6] Kottke-Marchant K, Duncan A. Antithrombin deficiency: issues in laboratory diagnosis[J]. Archpathol lab med, 2002, 126(11): 1326-1333.

(收稿日期: 2011-05-17)

(上接第 2338 页)

度的胆红素会使 PLT 计数结果偏低^[10-12]。

综上所述,肝病各组 PT、APTT、TT、D-D 与肝细胞的受损程度呈正相关, Fib、PLT 与肝细胞的受损程度呈负相关, 随受损的严重程度而使凝血机制越来越差。因此, PT、APTT、TT、Fib、D-D 及 PLT 的检测可较全面地评价肝脏的受损程度, 可了解肝病患者不同病程时期的凝血功能变化, 对临床诊治急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化及预测其病情预后, 对监测患者出血倾向及指导临床用药有重要临床意义。

参考文献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 肝病学会病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(3): 324-329.
- [2] 沈耕荣, 余书文. 重症肝炎[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1988: 67.
- [3] 伍孟超. 肝胆外科学[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2000: 177.
- [4] 王鸿利. 病毒性肝炎患者血浆凝血因子变化的研究[J]. 中华传染病杂志, 1992, 10(1): 1-4.

- [5] 贾辅中. 病毒性肝炎凝血异常及治疗[J]. 实用内科杂志, 1991, 91(11): 456.
- [6] 王鸿利, 支利民, 邵慧珍, 等. 病毒性肝炎患者血浆凝血因子变化的研究[J]. 中华传染病杂志, 2002, 20(10): 1-4.
- [7] 李琴, 贾继东, 王宝恩. 凝血酶原时间及凝血因子在肝病中的应用[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(12): 767-768.
- [8] 申德林, 王全楚, 焦栓林, 等. 重型肝炎并发上消化道出血的诊治进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2004, 27(1): 12.
- [9] 时永辉, 谢颖, 李克. D-二聚体检测及临床应用进展[J]. 医学研究生学报, 2009, 22(12): 1341-1344.
- [10] 彭丽花. 162 例慢性乙型肝炎患者血小板计数及平均体积观察[J]. 卫生职业教育, 2006, 24(2): 147.
- [11] 何亚明, 马金霞, 戎国栋, 等. 胆红素导致肝病患者血小板计数结果偏低[J]. 临床检验杂志, 2002, 20(1): 38-39.
- [12] 李琴, 孙桂珍, 王宝恩, 等. 肝硬化患者血小板与血小板生成素及脾脏指数间的关系[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(4): 210-212.

(收稿日期: 2011-05-13)