

凝血四项及 AT-Ⅲ、D-二聚体在肝硬化患者中的变化及临床意义

杨 倩(陕西中医药大学附属医院检验科,西安 712000)

【摘要】 目的 观察凝血四项、抗凝血酶原-Ⅲ(AT-Ⅲ)与 D-二聚体(D-D)在临床肝硬化患者血浆中的表达,并对其临床意义进行探讨。**方法** 抽选收治的 80 例肝硬化患者作为甲组观察对象,甲组患者按照肝功能 Child-Pugh 分级标准对患者进行分级处理,A 级 21 例,B 级 37 例,C 级 22 例;同期抽选 80 例健康体检者作为乙组观察对象与 80 例慢性乙肝患者作为丙组观察对象,分别测量各组患者凝血四项、AT-Ⅲ与 D-D 各项指标的水平,并进行对比分析。**结果** 甲、丙两组患者 APTT、PT、TT、D-D 水平明显高于乙组,且甲、丙两组的 FIB、AT-Ⅲ水平显著低于乙组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);不同肝功能分级组,其凝血四项、AT-Ⅲ与 D-D 水平也有所不同,且 APTT、PT、TT 与 D-D 指标水平,均呈现出逐渐上升的趋势,而 FIB 与 AT-Ⅲ指标水平则逐渐下降。**结论** 凝血四项、AT-Ⅲ与 D-D 指标检测,可较客观地反映肝硬化患者凝血状况,便于医生准确评估患者肝脏损害严重程度,为患者的后期治疗提供有利依据。

【关键词】 肝硬化; 凝血四项; AT-Ⅲ; D-二聚体

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.22.030 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)22-3371-02

Changes of 4 coagulation indicators and AT-Ⅲ, D-dimer in patients with liver cirrhosis and their clinical significance

YANG Qian (Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi 71200, China)

【Abstract】 Objective To observe the expressions of plasma 4 coagulation indicators, AT-Ⅲ and D-dimer (DD) in the patients with clinical liver cirrhosis and to investigate their clinical significance. **Methods** 80 patients with liver cirrhosis were selected as the observation subjects (group A), including 21 cases of stage A, 37 cases of stage B and 22 cases of stage C; contemporaneous 80 volunteers undergoing the healthy physical examination were taken as the observation subjects (group B) and 80 cases of chronic hepatitis B as the observation subjects (group C). The 4 coagulation indicators, AT-Ⅲ and DD levels were detected and the detection results were performed the contrastive analysis. **Results** The APTT, PT, TT and D-D levels in the group A and C were significantly higher than those in the group B, moreover the FIB and AT-Ⅲ levels were significantly lower than those in the group B, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the 4 coagulation indicators, AT-Ⅲ and D-D levels were different among different liver function grade groups, moreover the APTT, PT, TT and D-D levels showed a gradual upward trend, while the FIB and AT-Ⅲ levels were decreased gradually. **Conclusion** The detection of 4 coagulation indicators, AT-Ⅲ and D-D can more objectively reflect the coagulation status in the patients with liver cirrhosis, which is convenient for doctors accurately assessing the severity of liver damage and provides a favorable basis for the late treatment of the patients.

【Key words】 liver cirrhosis; 4 coagulation indicators; AT-Ⅲ; D-dimer

从某种意义上来说,肝脏是机体多种凝血、抗凝与纤溶因子合成的一个重要场所,承担着清除并灭活被激活因子的重任,当出现肝硬化情况的时候,因机体大量肝细胞出现变性与坏死,从而使得肝功能受损,进而影响到各种凝血、抗凝与纤溶因子合成、利用与灭活,致使机体凝血机制出现异常变化^[1]。为此,了解不同时期肝硬化患者凝血水平,有着较大的临床意义。故本研究抽选 80 例肝硬化患者作为观察对象,对其凝血四项、抗凝血酶原-Ⅲ(AT-Ⅲ)与 D-二聚体(D-D)指标进行有效测定,旨在总结肝硬化患者的凝血状况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 抽选本院于 2013 年 2 月至 2014 年 11 月收治的 80 例肝硬化患者作为甲组观察对象,其中男 50 例、女 30 例,年龄 25~80 岁、平均(50±3)岁。甲组所有患者均满足 2000 年制定的“病毒性肝炎”的相关诊断标准,并按照肝功能

Child-Pugh 分级标准对患者进行分级处理,A 级 21 例,B 级 37 例,C 级 22 例。同时,选取同期 80 例健康体检者作为乙组观察对象,其中男 45 例、女 35 例,年龄 20~65 岁、平均(47±5)岁;选取同期 80 例慢性乙肝患者作为丙组观察对象,其中男 47 例、女 33 例,年龄 22~80 岁、平均(47±4)岁。排除患有血液病与心脑血管疾病的患者,各组患者在性别、年龄等一般资料的比较上差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 选取 Sysmex CA-7000 全自动凝血仪,原装配套的试剂与中低值 2 个水平质控品。

1.2.2 血浆采集方法 采集两组人员的静脉血,放于柠檬酸钠抗凝剂真空管中进行混匀处理,其中,抗凝剂与血液的比例 1:9,经过离心处理后(离心速度 1 500×g,离心 10 min),取上层血浆,并立即上机测试,同时保证整个实验在 1 h 内完成,以

确保检验结果的准确性^[2]。

1.2.3 测定方法 (1)凝血四项:包括了活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)与凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)四项,采用凝固法测定;(2)AT-Ⅲ:应用发色底物法测定;(3)D-D:应用免疫法检测。

1.3 统计学处理 采取统计学软件 SPSS18.0 对本次数据加以分析与处理。其中,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组凝血四项、AT-Ⅲ与 D-D 指标水平对比分析 甲、丙两组患者 APTT、PT、TT、D-D 指标水平明显高于乙组,且甲、

丙两组的 FIB、AT-Ⅲ水平明显低于乙组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同 Child-Pugh 肝功能分级组患者各项指标水平对比分析 经统计学分析发现,不同肝功能分级组,其凝血四项、AT-Ⅲ与 D-D 水平也有所不同。其中,APTT、PT、TT 与 D-D 指标水平均呈现出逐渐上升的趋势,并以 Child-C 级组患者水平最高,明显高于 Child-A 级与 Child-B 级两组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);而 FIB 与 AT-Ⅲ水平则逐渐下降,以 Child-C 级组水平最低,明显低于 Child-A 级组与 Child-B 级组,两两比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 1 相关检测指标在三组人员血液中的表达($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	APTT(s)	PT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	AT-Ⅲ(%)	D-D(mg/L)
甲组	80	42.01±11.08*	15.61±3.11*	22.23±2.99*	2.07±1.42*	44.01±15.02*	3.49±4.33*
乙组	80	27.71±3.33	10.57±0.45	17.11±1.4	2.63±0.60	96.01±10.88	0.14±0.17
丙组	80	36.30±4.30*	14.82±1.10*	20.17±1.30*	2.21±1.20*	60.48±11.34*	2.42±2.49*

注:与乙组比较,* $P < 0.05$ 。

表 2 不同 Child-Pugh 肝功能分级组患者各项指标水平对比分析($\bar{x} \pm s$)

肝功能分级	<i>n</i>	APTT(s)	PT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	AT-Ⅲ(%)	D-D(mg/L)
Child-A 级	21	31.67±3.41	12.31±0.81	19.11±1.22	2.53±0.92	72.11±10.22	0.50±0.42
Child-B 级	37	39.89±9.61*	14.72±2.23*	21.34±4.52*	2.01±1.12*	55.03±15.01*	1.77±0.44*
Child-C 级	22	64.31±18.31	23.81±7.63	25.72±7.34	1.31±0.62	30.67±16.55	2.83±0.33

注:与 Child-A 级、Child-C 级相比,* $P < 0.05$ 。

3 讨 论

3.1 凝血四项测定意义 一般来说,肝硬化患者的肝功能在受到不同程度损伤之后,可能出现以下情况:血小板数量逐渐减少且结构与功能出现异常^[3-4];出现蛋白合成障碍,致使凝血因子减少;肝素酶合成逐渐减少,且肝素灭活能力也逐渐下降,而血浆中肝素水平却明显升高;血循环出现类肝素抗凝物质;而这些都可能导致患者出现凝血功能障碍,使得 PT、APTT 与 TT 时间相对延长,而 FIB 水平相对下降,并致使出血倾向成为了临床肝硬化患者一个比较多见的临床表现^[5-6]。如本次研究结果显示,同健康体检者相比,肝硬化患者与慢性乙肝患者 APTT、PT 与 TT 指标水平显著增长,而 FIB 指标水平则明显下降,且与患者肝功能损害程度呈正比关系,表示肝硬化患者凝血功能的逐步下降,同上述抗凝物质的增加和多种凝血因子的下降,有着密切的关系。

3.2 AT-Ⅲ水平测定意义 AT-Ⅲ属于一种多功能丝氨酸蛋白酶抑制剂,为血浆中的一种重要抗凝物质,大约占了血浆总抗凝血活性的 75%~80%,且其还能共价结合并灭活部分凝血因子,如Ⅱa、Ⅴa 与Ⅹa、Ⅺa、Ⅻa 等,同时有效抑制内外源性与共同凝血途径,为此,倘若 AT-Ⅲ活性降低,则代表着机体体内可能处于高凝状态^[7-9]。本次研究结果显示,三组相比,甲、丙两组 AT-Ⅲ明显更低,且随着患者病情程度与肝硬化严重程度而不断下降,而出现这种情况,与机体肝硬化时 AT-Ⅲ合成明显减少而消耗逐渐增加有一定关系。对于肝硬化患者来说,血管内皮极易受损,而纤溶酶原激活物相对增多,但抑制物却逐渐减少,致使纤溶亢进,加之肝硬化时,肝细胞合成凝血因子

与抗凝物质也比较少,从而致使凝血和抗凝机制失衡,纤溶亢进,最终诱发肝硬化出血,加重病情^[10-11]。

3.3 血浆 D-D 水平测定意义 血浆 D-D 属于纤维蛋白特异性的降解产物,为机体高凝状态与继发性的纤溶亢进的一个主要分子标志物。在凝血时,凝血酶水解了纤维蛋白原后,就会将纤维蛋白肽 A 与纤维蛋白肽 B 陆续放出,而剩余部分就是可溶性纤维蛋白单体(SFM)^[12-14]。而在上述叙述中,就已经知道肝细胞为抗凝血因子、合成凝血因子与纤溶酶原的一个重要场所,其受损越严重,机体肝储备情况也就越差,且出血严重程度也就更加明显。同时,纤溶酶激活过程中,存在着两个重要抑制物能够与之相抗衡,即 α_2 -纤溶酶抑制物与纤溶酶原激动抑制物,但肝硬化时,肝细胞灭活组织的纤溶酶原激活物能力就会逐渐下降,从而导致纤溶酶原激活抑制物相对减少,加之机体肝功能受到损害,肝脏合成的 α_2 -纤溶酶抑制物也会有所减少,从而就相对增强了纤溶酶的活性,使得纤维蛋白原不断降低,而血浆 D-D 水平不断增加,最终加大临床肝硬化患者出血的可能性^[15-16]。正如本次研究结果显示,肝硬化患者 D-D 水平要显著高于健康体检者,且伴随患者肝硬化损害程度的不断增加,其 D-D 水平而呈现出一个逐渐上升的趋势,故认为血浆 D-D 可作为判断肝硬化出血的一个特异且敏感的纤溶指标,并通过对其水平的有效测定,为临床肝硬化患者出血症状的抢救与病情评估提供重要参考价值。

综上所述,对肝硬化患者血浆中的 D-D、AT-Ⅲ活性与凝血四项进行有效检测,不仅可为临床上患者病情与预后情况的科学评估提供依据,而且还能动态反映出患(下转第 3375 页)

新的靶点。

精神分裂症不仅与基因遗传因素有关,还与环境因素有关。表观遗传可能是环境因素在分子水平上的反映。表观调控机制尤其是 DNA 甲基化用于精神分裂症病因及发病机制的研究,将成为该病病因学研究的新途径。

参考文献

- [1] Romano E, Michetti C, Caruso A, et al. Characterization of neonatal vocal and motor repertoire of reelin mutant mice [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64407.
- [2] Maloku E, Covelo IR, Hanbauer I, et al. Lower number of cerebellar Purkinje neurons in psychosis is associated with reduced reelin expression [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(9): 4407-4411.
- [3] 冯磊光, 曹红雁, 祁萍萍, 等. 精神分裂症患者外周血液中 Reelin 的表达 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(10): 1291-1292.
- [4] Bönsch D1, Wunschel M, Lenz B, et al. Methylation matters? Decreased methylation status of genomic DNA in the blood of schizophrenic twins [J]. Psychiatry Res, 2012, 198(3): 533-537.
- [5] Roth TL, Lubin FD, Sodhi M, et al. Epigenetic mechanisms in schizophrenia [J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1790(9): 869-877.
- [6] Abdolmaleky HM, Cheng KH, Russo A, et al. Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of

schizophrenic patients: a preliminary report [J]. Am J Med Genet, 2005, 134B: 60-66.

- [7] Twamley EW, Hua JP, Burton CZ, et al. Effects of COMT genotype on cognitive ability and functional capacity in individuals with schizophrenia [J]. Schizophr Res, 2014, 159(1): 114-117.
- [8] Verbrugghe P, Bouwer S, Wiltshire S, et al. Impact of the Reelin signaling cascade (ligands-receptors-adaptor complex) on cognition in? schizophrenia [J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2012, 159(4): 392-404.
- [9] Ayalew M, Le-Niculescu H, Levey DF, et al. Convergent functional genomics of schizophrenia: from comprehensive understanding to genetic risk prediction [J]. Mol Psychiatry, 2012, 17(9): 887-905.
- [10] Grayson DR, Jia X, Chen Y, et al. Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102: 9341-9346.
- [11] Tamura Y, Kunugi H, Ohashi J, et al. Epigenetic aberration of the human Reelin gene in psychiatric disorders [J]. Mol Psychiatry, 2007, 12(6): 519, 593-600.
- [12] Tochigi M, Iwamoto K, Bundo M, et al. Methylation status of the reelin promoter region in the brain of schizophrenic patients [J]. Biol Psychiatry, 2008, 63(5): 530-533.

(收稿日期: 2015-03-28 修回日期: 2015-09-23)

(上接第 3372 页)

者体内纤溶系统与凝血的变化,便于医生结合检测结果采取相应的措施,以相对减少肝硬化患者血栓与出血情况的出现,对综合评价肝硬化患者凝血情况,有着不可忽视的临床意义。

参考文献

- [1] 魏园园, 谢凯. 肝硬化患者凝血四项及 D-二聚体检测的临床意义 [J]. 徐州医学院学报, 2010, 20(11): 733-734.
- [2] 农宝安, 许进福. 血浆 D-二聚体与凝血四项联合检测对肝硬化患者的临床意义 [J]. 右江民族医学院学报, 2012, 34(2): 192-194.
- [3] 杨莉, 张岩. 60 例肝硬化患者的凝血四项及血浆 D-二聚体检测的结果分析 [J]. 医学信息, 2010, 23(5): 1485.
- [4] 殷琳琳. 肝硬化患者血清 CA125、CA19-9、AFP 及 CEA 水平变化的临床意义探讨 [D]. 大连: 大连医科大学, 2013.
- [5] 黎雪英, 邓丽花, 曹龙翎. 肝硬化患者血小板参数和凝血四项的变化及临床意义 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(17): 31-33.
- [6] 魏园园, 谢凯. 肝硬化患者凝血四项及 D-二聚体检测的临床意义 [J]. 徐州医学院学报, 2010, 30(11): 733-734.
- [7] 周卫萍, 顾桂兰. 产前孕妇凝血四项联合抗凝血酶、D 二聚体检测的意义 [J]. 血栓与止血学, 2012, 18(5): 229-230.
- [8] 邓芝云, 张艳, 肖娜娜, 等. 凝血四项与 D-二聚体检测在肝硬化患者中的临床观察分析 [J]. 西北国防医学杂志,

2013, 34(6): 519-520.

- [9] 陈艳, 陈燕, 陈德东. 肝癌患者测定 D 二聚体定量及抗凝血酶活性的临床应用研究 [J]. 血栓与止血学, 2013, 19(1): 27-29, 31.
- [10] 吴秀继, 唐爱国, 邓碧兰, 等. 凝血四项及 AT-Ⅲ、D-二聚体在肝硬化患者中的变化及临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(6): 755-756.
- [11] 陈峻, 徐升强, 胡先泳, 等. 原发性肝癌患者血浆 D-二聚体、纤维蛋白原及抗凝血酶检测的临床价值 [J]. 血栓与止血学, 2015, 21(1): 33-34.
- [12] 肖强, 杨善峰. 乙型肝炎肝硬化患者血清 D-二聚体、纤维蛋白原及抗凝血酶-Ⅲ的测定意义 [J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(3): 214-215.
- [13] 王冬梅, 张振宇. 肝硬化患者凝血功能结果分析 [J]. 微量元素与健康研究, 2013, 30(1): 16-17.
- [14] 楼江明, 李林静, 龚陈, 等. 肝硬化患者中血小板参数联合 D-二聚体检测的临床意义 [J]. 医学与哲学(B), 2014, 35(9): 33-34.
- [15] 朱旦华, 卢放根. 血浆 D-二聚体在肝硬化并自发性细菌性腹膜炎患者中的临床意义 [J]. 胃肠病学, 2015, 20(1): 42-44.
- [16] 司毅, 许翠萍. 肝硬化患者血浆 D-二聚体的变化及其临床意义 [J]. 山西医科大学学报, 2009, 40(1): 70-71.

(收稿日期: 2015-04-25 修回日期: 2015-09-16)