

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.06.010

凝血、纤溶和抗凝指标在慢性乙型肝炎病情进展中的变化规律

乐华文,王依屹[△]

上海中医药大学附属曙光医院检验科,上海 200021

摘要:**目的** 探讨凝血、纤溶和抗凝指标在慢性乙型肝炎病情进展中的变化规律。**方法** 收集 2017 年 9 月至 2018 年 12 月于该院确诊的乙型肝炎患者 164 例,根据病情分为慢性乙型肝炎组(66 例)、肝硬化组(51 例)、肝癌组(21 例)、肝衰竭组(26 例),同时选取 50 例健康体检者作为健康对照组。分别检测所有研究对象的凝血酶原时间(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)、纤维蛋白降解产物(FDP)和抗凝血酶-Ⅲ(AT-Ⅲ)水平。**结果** 与健康对照组比较,慢性乙型肝炎组 PT、APTT、TT、FIB 差异均无统计学意义($P>0.05$)。与健康对照组、慢性乙型肝炎组比较,肝硬化组、肝衰竭组 PT、APTT 及 TT 水平升高,而 FIB 水平显著下降($P<0.05$),肝癌组 PT、APTT、FIB 均显著升高($P<0.05$)。除肝癌组外,D-D 及 FDP 水平随着病情的进展逐渐升高($P<0.05$),AT-Ⅲ 水平随着病情的进展逐渐下降($P<0.05$)。**结论** 随着慢性乙型肝炎病情的进展,凝血、纤溶和抗凝指标发生变化,有效监测这些指标对了解肝脏疾病进展、治疗和预后判断有着重要的临床意义。

关键词:乙型肝炎; 肝硬化; 肝衰竭; 肝癌; 凝血指标; 纤溶指标

中图法分类号:R512.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)06-0755-03

Change rule of blood coagulation, fibrinolysis and anti-coagulation indexes during the progress of chronic hepatitis B

LE Huawen, WANG Yiyi[△]

Department of Clinical Laboratory, Affiliated Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China

Abstract: Objective To investigate the change rule of blood coagulation, fibrinolysis and anti-coagulation indexes during the progress of chronic hepatitis B. **Methods** One hundred and sixty-four patients with definitely diagnosed hepatitis B in the hospital from September 2017 to December 2018 were collected and divided into the chronic hepatitis B group ($n=66$), liver cirrhosis group ($n=51$), hepatocellular carcinoma group ($n=21$) and hepatic failure group ($n=26$), and at the same time 50 persons undergoing the healthy physical examination were selected as the healthy control group. The thrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), D dimer (D-D), fibrin degradation products (FDP) and antithrombin-Ⅲ (AT-Ⅲ) were measured in all study subjects. **Results** The levels of PT, APTT, TT and FIB had no statistically significant differences between the healthy control group and chronic hepatitis B group ($P>0.05$). Compared with the healthy control group and chronic hepatitis B group, the levels of PT, APTT and TT in the liver cirrhosis group and hepatic failure group were increased, while the FIB level was significantly decreased ($P<0.05$), the levels of PT, APTT and FIB in the hepatocellular carcinoma group were significantly increased ($P<0.05$). Except for the hepatocellular carcinoma group, the levels of D-D and FDP were increased gradually with the progress of the disease condition ($P<0.05$), and the AT-Ⅲ level was gradually decreased with the progress of the disease condition ($P<0.05$). **Conclusion** With the development of chronic hepatitis B, the indexes of blood coagulation, fibrinolysis and anti-coagulation indexes have the changes. Effectively monitoring these indexes has an important clinical significance in understanding the development, treatment and prognosis of liver diseases.

Key words: hepatitis B; liver cirrhosis; liver failure; hepatocellular carcinoma; blood coagulation indexes; fibrinolysis indexes

慢性乙型肝炎由于治疗不当或延误治疗可能导致肝硬化,其中少数患者还可能进展为肝癌甚至肝衰

竭^[1]。在慢性乙型肝炎病情进展过程中,止血和凝血相关蛋白的合成和降解受到影响,从而导致机体凝血系统失衡,各项凝血指标也随之改变^[2]。本文通过探讨凝血酶原时间(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)、纤维蛋白降解产物(FDP)和抗凝血酶-Ⅲ(AT-Ⅲ)7 项指标在慢性乙型肝炎病情进展不同阶段的变化规律,揭示凝血、纤溶和抗凝指标在疾病诊断、治疗及预后判断中的重要作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 9 月至 2018 年 12 月于本院住院的乙型肝炎患者(均符合《慢性乙型肝炎防治指南》(2010 版)中乙型肝炎的诊断标准)164 例。根据病情,将患者分为慢性乙型肝炎组、肝硬化组、肝癌组、肝衰竭组。慢性乙型肝炎组 66 例,其中男 36 例、女 30 例,年龄 24~75 岁、平均(42.0±6.7)岁;肝硬化组 51 例,其中男 27 例、女 24 例,年龄 38~78 岁、平均(52.0±7.3)岁;肝癌组 21 例,其中男 13 例、女 8 例,年龄 42~89 岁、平均(59.0±8.2)岁;肝衰竭组 26 例,其中男 16 例、女 10 例,年龄 39~82 岁、平均(53.0±7.4)岁。选取同期健康体检者 50 例作为健康对照组,其中男 28 例、女 22 例,年龄 25~76 岁、平均(45.0±7.7)岁。所有研究对象均知情同意。本研究通过本院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 住院患者于入院后第 2 天、健康

体检者于体检当天清晨空腹抽取静脉血 1.8 mL,置于 0.2 mL 109 mmol/L 枸橼酸钠抗凝管中颠倒混匀后以 3 000 r/min 离心 10 min。取上清液,检测 PT、APTT、TT、FIB、D-D、FDP、AT-Ⅲ水平。所有检测标本均于采集后 1 h 内离心,3 h 内完成检测。

1.2.2 检测方法 凝血项目采用 STA-R-Evolution 全自动血凝分析仪检测。PT、APTT、TT 采用凝固法检测,FIB 采用 claus 法检测,AT-Ⅲ采用发色底物法检测,D-D、FDP 采用免疫比浊法检测。使用 Diagnostica Stago 公司提供的仪器、配套试剂盒及质控品。每日检测前做好室内质控。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析,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 PT、APTT、TT、FIB 水平比较 健康对照组与慢性乙型肝炎组比较,PT、APTT、TT、FIB 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05)。与健康对照组、慢性乙型肝炎组比较,肝硬化组、肝衰竭组的 PT、APTT、TT 显著增加(*P* < 0.05),FIB 水平则显著下降(*P* < 0.05)。与肝硬化组、肝癌组比较,肝衰竭组 PT、APTT、TT 水平显著升高(*P* < 0.05),FIB 水平下降(*P* < 0.05)。肝癌组 PT、APTT、FIB 均高于健康对照组和慢性乙型肝炎组,TT 差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 各组 PT、APTT、TT、FIB 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
健康对照组	50	11.59±1.21	25.02±2.61	17.15±2.11	2.36±0.57
慢性乙型肝炎组	66	12.97±1.14	26.86±2.75	18.24±1.46	2.22±0.43
肝硬化组	51	16.34±1.75 ^{ab}	40.53±7.74 ^{ab}	19.69±2.28 ^{ab}	1.53±0.39 ^{ab}
肝癌组	21	15.89±1.32 ^{ab}	42.62±4.31 ^{ab}	18.73±1.46	3.37±0.50 ^{ab}
肝衰竭组	26	27.49±3.50 ^{abcd}	61.78±9.47 ^{abcd}	28.98±3.93 ^{abcd}	0.80±0.26 ^{abcd}

注:与健康对照组比较,^a*P* < 0.05;与慢性乙型肝炎组比较,^b*P* < 0.05;与肝硬化组比较,^c*P* < 0.05;与肝癌组比较,^d*P* < 0.05。

表 2 各组 D-D、FDP、AT-Ⅲ水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	D-D(mg/μL)	FDP(mg/μL)	AT-Ⅲ(%)
健康对照组	50	0.80±0.28	1.50±0.57	89.76±19.26
慢性乙型肝炎组	66	2.11±0.59 ^a	3.44±2.05 ^a	74.03±14.54 ^a
肝硬化组	51	5.49±2.66 ^{ab}	12.94±3.88 ^{ab}	60.99±18.31 ^{ab}
肝癌组	21	5.36±2.14 ^{ab}	8.12±3.17 ^{abc}	63.27±5.38 ^{ab}
肝衰竭组	26	10.78±3.83 ^{abcd}	21.89±3.81 ^{abcd}	27.91±7.68 ^{abcd}

注:与健康对照组比较,^a*P* < 0.05;与慢性乙型肝炎组比较,^b*P* < 0.05;与肝硬化组比较,^c*P* < 0.05;与肝癌组比较,^d*P* < 0.05。

2.2 各组 D-D、FDP、AT-Ⅲ水平比较 除肝癌组外,D-D、FDP 水平随着病情的进展而呈升高趋势(*P* < 0.05),而 AT-Ⅲ水平则随病情的进展不断下降(*P* <

0.05)。见表 2。

3 讨论

肝脏是人体重要的脏器之一,是大多数凝血因子

合成的场所,也是凝血相关蛋白降解和灭活的场所,当肝脏受损时,各种凝血指标会出现一系列的变化,导致止血与凝血功能紊乱^[3-4]。重症肝炎、肝硬化、肝衰竭及肝癌患者由于肝脏严重受损,肝细胞大量坏死,凝血因子合成减少、功能异常,抗凝物质增多,导致凝血障碍^[5]。本研究结果显示,慢性乙型肝炎组 PT、APTT、TT 水平与健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但随着病情的进展,肝硬化组、肝衰竭组 PT、APTT、TT 水平逐渐升高。PT 反映外源性凝血功能,APTT 反映内源性凝血功能,TT 主要反映血浆内肝素和肝素类抗凝物质的水平。凝血因子合成障碍、凝血时间延长、肝素和肝素类物质增多,均提示肝细胞损伤,且与损伤的程度呈正相关^[6]。FIB 是在肝脏和巨噬细胞内合成的具有凝血功能的蛋白质,其水平随着肝脏受损程度的加重而逐渐下降,是反映凝血功能障碍较灵敏的指标^[7]。肝癌患者可能出现复杂的凝血、抗凝、纤溶系统改变,总体的高凝状态与抗凝功能降低,纤溶功能低下与继发纤溶亢进可交替出现,导致其 PT、APTT、FIB 均显著增加($P<0.05$)。肝癌患者血浆 FIB 异常升高提示患者血黏度升高、纤溶亢进、易发生出血,可作为原发性肝癌患者一个重要的预后判断指标^[8]。

本研究发现,除肝癌组外,D-D、FDP 水平随肝炎病情的进展而显著升高,AT-III 水平则随着肝炎病情的进展显著下降。D-D 是纤维蛋白降解的特异产物,反映纤维蛋白的溶解功能,是急性血栓形成的敏感指标。FDP 是纤溶酶降解纤维蛋白或纤维蛋白原得到的降解产物,反映纤维蛋白的溶解功能,是纤溶亢进的敏感指标。本研究中,随着病情的加重,患者抗凝和纤溶指标水平升高,提示短期内大量肝细胞迅速坏

死,病情发展迅速,可引发弥散性血管内凝血(DIC),病情十分凶险。AT-III 是体内重要的天然抗凝蛋白,70%由肝脏合成,肝实质受损时,AT-III 合成减少,且随着病情加重逐渐减少,可引起血栓及 DIC。

综上所述,对肝炎患者进行凝血、纤溶和抗凝指标的检测尤为重要,其变化规律直接反映肝脏受损伤的程度,可为监测患者病情进展、临床治疗、预后评估提供重要依据。

参考文献

[1] 王秀丽,梁启武,李萍. 60 例乙型肝炎患者的凝血常规检查研究[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志,2014,2(8):24-26.

[2] TRIPODI A. Liver disease and hemostatic (Dys) function [J]. Smin Thromb Hemost,2015,41(5):462-466.

[3] 徐萌. 乙肝及合并肝硬化患者止血与凝血指标的改变规律研究[J]. 血栓与止血,2017,23(3):479-483.

[4] MACKAVEY C L, HANK R. Hemostasis, coagulation abnormalities, and liver disease[J]. Crit Care Nurs Clin North Am,2013,25(4):435-446.

[5] 付政. 止血功能指标在乙肝、肝硬化及肝衰竭患者中的变化规律[J]. 血栓与止血,2017,23(4):609-611.

[6] 包英,杨元素,罗丹. 止血与凝血指标在肝硬化及肝衰竭患者中的改变规律[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(8):56-59.

[7] 赵妮娜,杨玉婷,周芬,等. 慢性乙型肝炎患者病程转归与凝血功能相关指标分析[J]检验医学与临床,2017,14(3):314-316.

[8] 陈玉娟. 原发性肝癌患者术前评估凝血状况的临床意义[J]. 实验与检验医学,2019,37(4):573-576.

(收稿日期:2019-05-10 修回日期:2019-09-02)

(上接第 754 页)

[8] LAN T, CHANG L, WU L, et al. IL-6 plays a crucial role in HBV infection[J]. J Clin Transla Hepatol,2015,3(4):271-276.

[9] 王鹏,郑吉鹏,梁利民. CXCL-13 与 IL-1 β 、IL-6 在慢性乙型病毒性肝炎患者中表达的临床意义[J]. 河北医药,2018,40(13):2018-2020.

[10] 李彩东,林静,陈锡莲,等. 细胞因子 IL-15、IL-16、IFN- γ 及 TGF- β 在慢性乙型肝炎病毒感染者外周血中的表达及临床意义的研究[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(1):3-5.

[11] 陈芳,喻雪琴,戢敏,等. 循环血 TLR-4、TGF- β 1 表达水平与 HBV 相关性肝硬化患者病情程度的相关性分析[J/OL]. 中国现代医学杂志,2019[2019-02-14]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1225.R.20190619.1026.002.html>.

[12] SUMER S, DEMIR N A, KOLGELIER S, et al. The clinical significance of serum apoptotic cytokeratin 18 neo-

epitope M30 (CK-18 M30) and matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) levels in chronic hepatitis B patients with cirrhosis[J]. Hepat Mon,2013,13(6):e10106.

[13] 高学松,高丽丽,芦红萍,等. 复方甘草酸苷改善慢性乙型肝炎患者肝脏炎症的机制研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(4):490-493.

[14] LI J Y, CAO H Y, LIU P, et al. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature review[J]. Biomed Res Int,2014,2014:872139.

[15] 彭福江,张天晓,袁美蓉. 复方甘草酸苷对慢性乙型肝炎患者肝功能、肝纤维化指标及炎症因子的影响[J]. 海南医学院学报,2017,23(4):485-488.

[16] 吴云忠,周桂琴,张亦瑾,等. 复方甘草酸苷对 1 型自身免疫性肝炎患者外周血 Treg 和 Th17 细胞的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(4):86-89.

(收稿日期:2019-05-10 修回日期:2019-10-27)