

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.08.012

文章编号: 1005-8982(2016)08-0056-04

论著

止血与凝血指标在乙肝与肝硬化及 肝脏衰竭患者中的改变规律研究

包英, 杨元素, 罗丹

(四川省凉山州中西医结合医院 内一科, 四川 凉山 615000)

摘要: **目的** 探讨不同止血指标在乙肝、肝硬化及肝衰竭患者中的变化规律。**方法** 选取 2014 年 1~12 月于该院治疗的 69 例乙肝患者和同期 30 例健康体检者为研究对象。乙肝患者根据病情分为慢性乙肝组(23 例)、肝硬化组(26 例)及肝衰竭组(20 例)。检测所有入组患者的凝血功能指标, 主要包括凝血酶原时间(PT)、凝血酶原活动度(PTA)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)及纤维蛋白原(Fg), 检测不同组患者的抗凝指标(PC 和 AT-III)、纤溶降解产物(FDP 和 D-D)及内皮细胞产生的组织因子途径抑制物(TFPI)、组织因子(TF)及血栓调节蛋白(TM), 比较不同凝血指标在各肝脏疾病中的变化。**结果** PT、APTT 及 TT 在肝硬化组及肝衰竭组显著延长, 而 PTA 及 Fg 显著下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。在肝硬化患者中, 随着肝功能下降, 患者 PT、APTT 及 TT 延长, PTA 和 Fg 下降($P < 0.05$)。与 HBV-DNA 阴性患者比较, HBV-DNA 阳性患者的 PT、APTT 及 TT 显著延长, 而 PTA 和 Fg 明显下降($P < 0.05$)。常见的抗凝指标 PC:A 及 AT-III:A 在不同肝病中差异有统计学意义($P < 0.05$), 纤溶降解产物 FDP 及 D-D 随着病情的进展逐渐增高($P < 0.05$)。内皮细胞合成的凝血功能相关指标 TFPI:Ag 及 TF:Ag 在慢性乙肝、肝硬化及肝衰竭患者中差异有统计学意义($P < 0.05$); 与健康对照组比较, 各肝病组患者 TM:Ag 水平显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 随着肝脏疾病的进展, 患者的凝血障碍逐渐加重, 抗凝及纤溶活性增强, 止血指标的检测对了解患者肝脏的损害程度、出血功能状况、出血倾向有着重要的意义。

关键词: 慢性乙肝; 肝硬化; 肝功能衰竭; 凝血因子

中图分类号: R575.1; R575.3

文献标识码: A

Changing characteristic of hemostasis and coagulation in patients with hepatitis B, cirrhosis or liver failure

Ying Bao, Yuan-su Yang, Dan Luo

(Internal Medicine Department 1, Liangshan Integrated Traditional Chinese and
Western Medicine Hospital, Liangzhou, Sichuan 615000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changing characteristic of hemostasis and coagulation in patients with hepatitis B, cirrhosis and liver failure. **Methods** A number of 69 patients with hepatitis B and 30 healthy volunteers, from January 2014 to 2014 December in our hospital were selected for the study. According to the patients' condition, they were divided into chronic hepatitis B group (23), cirrhosis group (26) and liver failure group (20). Coagulation parameters were detected, including prothrombin time (PT), prothrombin activity (PTA), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and fibrinogen (Fg). Anticoagulation (PC and AT-III), fibrinolysis degradation products (FDP and DD), tissue factor pathway inhibitor (TFPI), tissue factor (TF) and thrombomodulin protein (TM) were compared in different groups. **Results** Compared with the healthy control group and the chronic hepatitis group, PT, APTT and TT were significantly extended in cirrhosis group and liver failure group, and PTA and Fg were significantly decreased ($P < 0.05$); With liver function deteriorating, the cirrhosis patients' PT, APTT

收稿日期: 2015-09-16

and TT were prolonged, and PTA and Fg were decreased ($P < 0.05$). Compared with the HBV-DNA negative patients, PT, APTT and TT were significantly prolonged, and PTA and Fg were decreased significantly in HBV-DNA positive patients ($P < 0.05$). Common anticoagulation PC: A and AT-III: A had a significant difference ($P < 0.05$) in different liver disease. Fibrinolysis degradation products FDP and DD as the disease progresses were gradually increased ($P < 0.05$). TFPI: Ag and TF: Ag in chronic hepatitis group, cirrhosis group and liver failure group were significantly different ($P < 0.05$). Compared with the healthy control group, TM: Ag in patients with various liver diseases was significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusions** During the progression of liver diseases, blood clotting disorders are getting worse and anticoagulant and fibrinolytic activity is enhanced, which help doctors to assess the severity of liver cirrhosis and understand blood coagulation status, bleeding tendency and thrombophilia in patients with liver cirrhosis.

Keywords: chronic hepatitis B; cirrhosis; liver failure; clotting factor

肝脏是大部分凝血因子合成的重要场所,主要通过清除活化的凝血因子、纤溶激活物及灭活肝素等多种方式使体内凝血系统维持稳定。一旦肝脏发生疾病,止血及凝血相关蛋白的合成和降解必然受到一定影响,从而引起机体凝血系统失衡^[1]。我国是乙型肝炎的高发区,乙型病毒性肝炎是造成肝硬化最终导致患者肝脏功能衰竭的常见病因^[2-3]。目前较多的研究主要集中于肝硬化患者凝血功能的探讨^[4-5]。从慢性乙肝到肝硬化,再发展为肝衰竭是一个连续的过程,本研究分析各项止血及凝血指标在这一连续病变中的变化规律,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 1~12 月于凉山州中西医结合医院住院治疗的 69 例乙肝患者为研究对象。其中,男性 39 例,女性 30 例,年龄 30~70 岁,平均(47.3 ± 12.4)岁。纳入标准:①慢性乙型肝炎、肝硬化的诊断标准符合《慢性乙型肝炎防治指南》(2010 年更新版)^[6],肝衰竭诊断符合《肝衰竭诊治指南》(2012 年版)^[7];②患者及家属对本研究知情同意。排除标准:①排除酒精等其他原因造成肝硬化或肝衰竭的患者;②排除使用干扰凝血药或合并血液系统疾病的患者;③排除其他肝外恶性肿瘤的患者。

1.2 标本采集及检测指标

患者入院次日清晨抽取静脉血 3 ml,置于抗凝管中。采用 $3000 \times g$ 离心 15 min,储存于 -70°C 冰箱冷冻保存,待检测。检测所有乙肝患者 HBV-DNA 载量,将 HBV-DNA 载量 $\leq 10^3$ copy/ml 定义为阴性。医院检验科采用凝固法(仪器购自美国 Backman 公司,试剂与仪器配套)检测活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度

(prothrombin time activity, PTA)、凝血酶时间(thrombin time, TT)及纤维蛋白原(fibrinogen, Fg);采用发色底物法检测不同组患者的抗凝指标 PC: A 及 AT-III A(法国 Stago 公司);采用免疫比浊法检测纤溶降解产物(D-D)及 FDP(法国 Stago 公司);采用酶联免疫吸附实验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)(上海太阳生物公司)检测组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)、组织因子(tissue factor, TF)及血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)水平。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分类变量用率表示。符合正态分布的多组计量资料用单因素方差分析,两组间计量资料用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 凝血功能筛查指标在不同肝病中的变化

各凝血功能筛查指标在健康对照组与慢性乙肝组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),与健康对照组及慢性乙肝肝硬化组比较,PT、APTT 及 TT 在肝硬化组及肝衰竭组显著延长,而 PTA 及 Fg 显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同肝功能分级的肝硬化患者凝血功能筛查指标的比较

采用 Child-pugh 分级对肝硬化患者的肝功能进行分级,不同肝功能分级组间各项凝血功能筛查指标的比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),随着肝功能变差,肝硬化患者 PT、APTT 及 TT 延长,而 PTA 及 Fg 下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 HBV-DNA 阴性与阳性患者凝血功能指标

与 HBV-DNA 阴性患者比较,HBV-DNA 阳性患者的 PT、APTT 及 TT 显著延长($P < 0.05$),而 PTA 及

Fg 明显下降($P < 0.05$),见表 3。

2.4 抗凝指标和纤溶降解产物在不同肝病中的变化

常见的抗凝指标 PC:A 及 AT-III:A 在不同肝病中有显著差异($P < 0.05$),纤溶降解产物 FDP 及 D-D 随着病情的进展逐渐增高($P < 0.05$),见表 4。

2.5 内皮细胞合成的凝血功能相关指标在不同肝病中的变化

内皮细胞合成的凝血功能相关指标 TFPI:Ag 及 TF:Ag 在慢性乙肝、肝硬化及肝衰竭患者中差异有统计学意义($P < 0.05$);而与健康对照组比较,各肝病组患者 TM:Ag 水平显著升高($P < 0.05$),见表 5。

表 1 凝血功能筛查指标在不同肝病中的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PT/s	APTT/s	TT/s	PTA/%	Fg/(g/L)
健康对照组	30	11.36 ± 1.25	24.95 ± 2.81	16.96 ± 2.05	88.41 ± 5.93	2.42 ± 0.73
慢性乙肝组	23	11.73 ± 1.27 ¹⁾²⁾	25.21 ± 2.94 ¹⁾²⁾	17.83 ± 1.87 ²⁾	89.10 ± 6.74 ¹⁾²⁾	2.11 ± 0.54 ²⁾
肝硬化组	26	15.18 ± 2.49 ²⁾³⁾	39.25 ± 12.48 ²⁾³⁾	19.35 ± 2.14 ³⁾	65.43 ± 9.28 ²⁾³⁾	1.69 ± 0.51 ²⁾³⁾
肝衰竭组	20	25.31 ± 5.23 ¹⁾³⁾	65.22 ± 19.36 ¹⁾³⁾	24.82 ± 3.27 ¹⁾³⁾	37.19 ± 11.05 ¹⁾³⁾	0.87 ± 0.33 ¹⁾³⁾
F 值		115.80	65.39	50.45	195.90	32.43
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:1)与肝硬化组比较, $P < 0.05$;2)与肝衰竭组比较, $P < 0.05$;3)与健康对照组相比较, $P < 0.05$

表 2 不同肝功能分级的肝硬化患者凝血功能筛查指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Child-pugh 分级	例数	PT/s	PTA/%	APTT/s	TT/s	Fg/(g/L)
A 级	10	12.69 ± 1.37	88.27 ± 7.38	26.58 ± 3.74	17.19 ± 1.82	2.36 ± 0.63
B 级	7	15.12 ± 1.53	63.48 ± 10.21	36.82 ± 7.31	21.74 ± 2.69	1.96 ± 0.57
C 级	9	24.37 ± 2.19	43.71 ± 12.07	64.51 ± 15.29	25.73 ± 4.27	0.72 ± 0.33
F 值		278.7	97.66	79.54	4.323	62.50
P 值		0.000	0.000	0.000	0.017	0.000

表 3 HBV-DNA 阴性与阳性患者凝血功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PT/s	APTT/s	TT/s	PTA/%	Fg/(g/L)
HBV-DNA 阴性	19	14.38 ± 1.94	29.33 ± 4.59	20.84 ± 2.38	75.32 ± 9.47	1.96 ± 0.71
HBV-DNA 阳性	40	21.93 ± 3.19	45.92 ± 6.83	23.72 ± 4.19	53.71 ± 11.22	1.23 ± 0.49
t 值		11.262	11.029	3.368	-7.713	-4.039
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 抗凝指标和纤溶降解产物在不同肝病中的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PC:A/%	AT-III:A/%	FDP/(g/L)	D-D/(g/L)
健康对照组	30	86.72 ± 21.39	91.04 ± 21.43	1.49 ± 0.89	0.78 ± 0.27
慢性乙肝组	23	84.1 ± 19.21 ¹⁾²⁾	81.25 ± 18.74 ¹⁾²⁾³⁾	3.11 ± 1.39 ¹⁾²⁾³⁾	2.03 ± 0.54 ¹⁾²⁾³⁾
肝硬化组	26	45.39 ± 17.94 ²⁾³⁾	63.81 ± 26.33 ²⁾³⁾	11.25 ± 5.38 ²⁾³⁾	5.83 ± 2.35 ²⁾³⁾
肝衰竭组	20	13.91 ± 6.18 ¹⁾³⁾	27.52 ± 13.11 ¹⁾³⁾	17.42 ± 6.14 ¹⁾³⁾	11.20 ± 3.62 ¹⁾³⁾
F 值		29.034	17.871	3.972	25.901
P 值		0.000	0.000	0.029	0.000

注:1)与肝硬化组比较, $P < 0.05$;2)与肝衰竭组比较, $P < 0.05$;3)与健康对照组比较, $P < 0.05$

表 5 内皮细胞合成的凝血功能相关指标在不同肝病中的变化

组别	例数	TFPI:Ag/(μ g/L)	TF:Ag/(ng/L)	TM:Ag/(μ g/L)
健康对照组	30	97.31 ± 51.82	11.42 ± 6.72	789.46 ± 215.33
慢性乙肝组	23	194.82 ± 132.44 ¹⁾²⁾³⁾	89.03 ± 43.29 ¹⁾²⁾³⁾	983.27 ± 314.22 ¹⁾
肝硬化组	26	319.36 ± 193.57 ²⁾³⁾	251.38 ± 134.53 ²⁾³⁾	1201.52 ± 523.94 ²⁾
肝衰竭组	20	323.54 ± 215.42 ¹⁾³⁾	362.57 ± 216.92 ¹⁾³⁾	1294.59 ± 439.83 ²⁾
F 值		12.98	41.26	8.853
P 值		0.000	0.000	0.000

注:1)与肝硬化组比较, $P < 0.05$;2)与肝衰竭组比较, $P < 0.05$;3)与健康对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

肝脏作为人体重要的脏器,既是大部分凝血因子的合成场所,也是多种凝血相关蛋白的降解及灭活场所,在肝脏疾病时患者常会出现不同程度的各种类型凝血紊乱^[8-9]。随着检验技术的发展,越来越多的凝血检查指标被应用于临床,对肝病的诊断治疗和预后判断有一定的指导意义。本研究分析比较在乙肝患者病情进展的不同阶段,各种止血及凝血因子的变化规律,为今后临床的治疗提供一定的依据。

本研究选取的凝血功能筛查指标中,PT 和 APTT 分别是反映外源性凝血因子功能和内源性凝血因子功能的指标,TT 主要反映患者血浆内肝素和类肝素抗凝物质的水平,而 Fg 是在肝脏合成的一种急性反应蛋白,在凝血过程中具有重要的生理作用。研究报道慢性乙型肝炎患者 PTA 水平的变化可反映肝细胞的受损害程度^[10]。本研究结果发现,与健康对照组比较,慢性乙肝组患者的 PT、PTA、APTT 和 Fg 水平差异无统计学意义,而肝硬化组和肝衰竭组患者 PT、PTA、APTT、TT 及 Fg 水平变化明显,差异有统计学意义($P < 0.01$)。肝硬化患者随着肝功能分级变差,患者 PT、APTT、TT 越长,PTA 及 Fg 越低。根据对不同肝功能分级患者凝血指标的比较,可发现患 PT、APTT、TT 延长的程度与肝脏受损程度呈正相关。此外,与 HBV-DNA 阴性患者比较,HBV-DNA 阳性患者的 PT、APTT 及 TT 显著延长($P < 0.05$),而 PTA 及 Fg 明显下降($P < 0.05$)。近期研究报道,HBV-DNA 载量变化与 PT、APTT 及 TT 呈正相关,而 Fg 与 HBV-DNA 载量存在负相关^[11-12]。本研究因为研究样本较少未根据病毒载量对患者进一步分层。

在对抗凝指标和纤溶降解产物分析中发现,抗凝指标 PC:A 及 AT-III:A 在不同肝病中有显著差异($P < 0.05$),纤溶降解产物 FDP 及 D-D 随着病情的进展逐渐增高($P < 0.05$),该结果提示随着肝功能损伤程度的加重,患者抗凝及纤溶增强。TFPI、TF 及 TM 为主要血管内皮细胞合成的凝血功能相关蛋白。TFPI 是外源性凝血途径产生的天然抑制物,抑制外源性凝血途径达到抗凝的作用。

TF 是外源性凝血途径主要启动子,TM 通过与凝血酶和蛋白质 C 相互作用发挥抗凝作用。肝脏功

能损害时往往伴有血管内皮损伤,导致这 3 种蛋白血浆表达水平增高。本研究结果显示,TFPI 和 TF 在慢性乙肝、肝硬化及肝衰竭患者中差异有统计学意义($P < 0.05$);而 TM 在 3 种不同类型肝病中差异无统计学意义,只在与健康对照组比较时,各肝病组患者 TM 水平显著升高($P < 0.05$),说明在慢性乙型肝炎中 TM 升高,但并不随着疾病的加重而显著增高。

综上所述,止血和凝血指标在乙型肝炎患者病情的不同阶段有一定的变化规律。虽然本研究属于单中心小样本研究,但仍提示通过检测和分析凝血功能指标,可在一定程度帮助临床医生评价患者肝脏损害的程度,可用于综合评价肝病患者的肝功能受损的程度。

参 考 文 献:

- [1] Tripodi A. Liver disease and hemostatic (Dys) function[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41(5): 462-467.
- [2] Lin J, Wu JF, Zhang Q, et al. Virus-related liver cirrhosis: molecular basis and therapeutic options[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(21): 6457-6469.
- [3] 林江, 邓正华, 温先勇. 乙型肝炎病毒基因分型及其与肝脏疾病的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(1): 44-47.
- [4] Mucino-Bermejo J, Carrillo-Esper R, Uribe M, et al. Coagulation abnormalities in the cirrhotic patient[J]. *Ann Hepatol*, 2013, 12(5): 713-724.
- [5] Ditisheim S, Goossens N, Spahr L, et al. Coagulation and cirrhosis: new insight[J]. *Rev Med Suisse*, 2012, 8(352): 1654-1656.
- [6] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 2010 年更新版[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2011, 5(1): 79-100.
- [7] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012 年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2013, 16(3): 210-216.
- [8] Mackavey CI, Hanks R. Hemostasis, coagulation abnormalities, and liver disease[J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2013, 25(4): 435-446.
- [9] 郝良成, 胡阳黔, 侯晓华. 酒精性肝硬化和乙型肝炎肝硬化凝血相关参数比较[J]. *中华消化杂志*, 2015, 35(4): 268-270.
- [10] 杨永, 严广, 胥琳琳. 慢性乙型肝炎患者免疫球蛋白检验的临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(24): 3120-3122.
- [11] 陈立章, 薛静, 刘立亚, 等. 血清 HBV-DNA 定量检测与凝血指标对乙肝患者病情诊断的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(30): 31-36.
- [12] 杨娜, 刘禄, 蒲泽宴, 等. 141 例慢性重度乙型肝炎患者凝血功能与 HBV 标志物模式 HBV-DNA 载量相关性研究[J]. *临床医药实践*, 2013, 22(4): 245-248.

(张蕾 编辑)