

• 临床检验研究论著 •

肝病患者多项凝血功能检测指标结果分析

张文萍¹, 孙文权¹, 张秋萍^{2△}, 单万水¹

(1. 深圳市第三人民医院检验科, 广东深圳 518040; 2. 深圳市罗湖区妇幼保健院, 广东深圳 518020)

摘要:目的 探讨肝病患者凝血功能检测指标与病情的关系。方法 分别检测 338 例不同类型肝病患者和 54 例健康体检对照者的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)水平, 用 SPSS17.0 统计软件对各项指标进行组间 *t* 检验分析, 同时对肝硬化患者的凝血功能和肝功能 Child-Push 分级进行相关性分析。结果 急性肝炎组 PT 显著延长($P < 0.01$), 慢性轻度肝炎进展为慢性中、重度肝炎时 PT、APTT、TT 显著延长($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), FIB 合成显著减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 肝硬化患者凝血功能与肝功能 Child-Push 分级从 A、B 到 C 级的进展之间呈负相关。结论 从肝功能正常到肝炎-肝硬化的过程中, 随着患者肝细胞受损程度不断加重, PT、APTT、TT 逐渐延长, 而 FIB 水平则逐渐下降; PT、APTT、TT、FIB 的检测对评价肝脏受损程度、了解肝病患者不同病程时期的凝血功能状况及患者预后评估等均具有重要意义。

关键词: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; 肝病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.21.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)21-2587-03

Analysis of coagulation indexes of patients with liver diseases

Zhang Wenping¹, Sun Wenquan¹, Zhang Qiuping^{2△}, Shan Wanshui¹

(1. Department of Laboratory Medicine, the Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518040, China;

2. Shenzhen Luohu Maternal and Child Health Hospital, Shenzhen, Guangdong 518020, China)

Abstract: Objective To Explore the correlation between the patients' condition and a number of coagulation test results in patients with various liver diseases. **Methods** 338 patients with various liver diseases and 54 healthy control were detected for PT, APTT, TT and FIB levels. SPSS17.0 was employed for *t* test and the Correlation Analysis between the coagulation function and Child-Push grading in patients with cirrhosis for liver function. **Results** PT in acute hepatitis group was significantly prolonged ($P < 0.01$), and with the progression of mild and moderate chronic hepatitis to severe hepatitis, PT, APTT and TT levels were significantly prolonged ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), while FIB synthesis was significantly reduced ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); A negative correlation was noticed between the blood coagulation function and Liver function classification of the Child-Push development from A, B to C in patients with cirrhosis. **Conclusion** With the development of liver disease from hepatitis to cirrhosis, the liver function was becoming worse with increasing liver cell damage, and a positive correlation between the levels of patient PT, APTT, TT and liver damage was found, while FIB level was found to be negatively correlated with liver damage; PT, APTT, TT and FIB tests were valuable for evaluating the degree of liver damage in patients with liver disease, understanding the different coagulation status during the course of the disease, and also for the evaluation of prognosis.

Key words: prothrombin time; partial thromboplastin time; thrombin time; fibrinogen; liver disease

肝脏是人体重要的代谢和解毒器官, 是多种凝血因子合成的重要场所。当肝细胞受到肝炎病毒、酒精等致病因素作用时, 肝功能会受到不同程度的损伤, 从而使得凝血因子合成减少而伴有一系列凝血功能障碍。虽然近年来对肝病凝血功能异常的研究逐渐增多, 但是这些研究大多局限于肝炎或肝硬化单种疾病的对比研究, 缺乏系统性和全面性。本文旨在通过对肝病患者及健康体检者的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)指标进行回顾性对照检测分析, 系统探讨各类型肝病患者凝血功能变化及其临床意义, 为临床治疗和愈后判断提供重要依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 338 例 2010 年 11 月至 2011 年 11 月期间到深圳市第三人民医院肝病科住院的肝病患者。经临床、实验室及影像学(B 超、CT、胃镜)检查等确诊为肝硬化患者共 142 例, 男 115 例, 女 27 例, 年龄为 22~81 岁, 平均 50 岁, 其中乙型肝炎后肝硬化 117 例, 丙型肝炎后肝硬化 9 例, 酒精性肝硬化 5 例, 自身免疫性肝硬化 1 例, 胆汁性肝硬化 1 例, 血吸虫

性肝硬化 2 例, 混合型(乙型肝炎合并酒精性或脂肪肝)肝硬化 7 例。按 Child-Pugh 标准分级法分为: A 级 47 例、B 级 47 例、C 级 48 例。不同类型肝炎患者共 196 例, 其中乙型肝炎 185 例, 丙型肝炎 4 例, 戊型肝炎 14 例, 混合型(乙型肝炎合并酒精或脂肪肝)肝炎 3 例。轻度慢性肝炎 49 例, 男 35 例, 女 14 例, 年龄 14~53 岁, 平均 34 岁; 中度慢性肝炎 49 例, 男 34 例, 女 15 例, 年龄 8~53 岁, 平均 32.8 岁; 重度慢性肝炎 49 例, 男 45 例, 女 4 例, 年龄 23~62 岁, 平均 35.6 岁; 急性肝炎 49 例, 男 38 例, 女 11 例, 年龄 23~58 岁, 平均 35.9 岁。所有病例均符合病毒性肝炎诊断标准^[1], 并排除血液系统疾病和消化系统肿瘤, 且前两周内均未使用激素、抗生素、避孕药、维生素 K 等影响凝血的药物和输血或血制品、血液透析或腹膜透析等影响凝血功能的治疗, 标本均为入院后第 1 次采集。健康对照组选取同时期在本院的健康体检者 54 例, 肝功能正常, 无血液系统等其他相关疾病, 其中男 25 例, 女 29 例, 年龄 19~65 岁, 平均 33.9 岁。所有病例组和对照组年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。

△ 通讯作者, E-mail: qiu pingzi123@163.com。

1.2 仪器与试剂 采用法国 STA-compact 全自动凝血仪测定,测定指标包括 APTT、PT、TT、FIB。试剂均为 STAGO 公司原装试剂。

1.3 方法 338 例肝病患者和 54 例对照组空腹抽取静脉血 1.8 mL,用浓度为 109 mmol/L 枸橼酸钠 0.2 mL 混匀抗凝,3 000 r/min 离心 10 min 后上机测定,试剂盒设有参比血浆及质控物,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及凝血仪及试剂盒说明书进行,所有标本在 2 h 内完成。测定方法为凝固法中的磁珠法,测定结果不受溶血、脂血黄疸等因素的影响。

1.4 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 SPSS 17.0 统计软件进行 t 检验分析。

2 结 果

2.1 肝炎组及肝硬化组与健康对照组比较 见表 1。

2.2 健康对照组与不同类型肝炎组比较 与健康对照组比较,急性肝炎组 PT、轻度慢性肝炎组 APTT 和 FIB、中度慢性肝炎组 TT 和 APTT、重度慢性肝炎组 PT 和 TT 水平差异均

有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与急性肝炎组比较,轻度慢性肝炎组 PT 和 TT 及 FIB、中度和重度慢性肝炎组 APTT 水平差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与轻度肝炎组比较,中度和重度慢性肝炎组 PT、APTT、TT、FIB 水平比较差异有统计学意义($P<0.01$);中度慢性肝炎组与重度慢性肝炎组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见表 2。

2.3 健康对照组相比与肝硬化不同肝功能分级组比较 除肝硬化 Child-Push A 级组 APTT 和 PT、肝硬化 Child-Push B 级组 APTT 水平差异无统计学意义外,PT、TT、FIB 水平差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),与健康对照组比较,肝硬化 Child-Push C 级组 PT、APTT、TT、FIB 水平比较有统计学意义($P<0.01$),肝硬化 Child-Push A 级组和肝硬化 Child-Push C 级组比较,APTT、TT 水平差异有统计学意义($P<0.01$),肝硬化 Child-Push A 级组和肝硬化 Child-Push B 级组比较差异无统计学意义,肝硬化 Child-Push B 级组和肝硬化 Child-Push C 级组比较差异无统计学意义,见表 3。

表 1 健康对照组与肝炎组及肝硬化组血浆 PT、APTT、TT、FIB 测定结果的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
健康对照组	46	12.39±0.65	36.79±3.78	16.71±0.87	2.89±0.45
肝炎组	196	14.50±2.71**	42.16±5.47	18.36±1.40**	2.73±0.66*
肝硬化组	142	17.51±5.70***▼▼	46.82±9.98***▼▼	19.87±3.55***▼▼	2.24±0.94***▼

*: $P<0.05$; **: $P<0.01$,与健康对照组比较;▼: $P<0.05$;▼▼: $P<0.01$,与肝炎组比较。

表 2 健康对照组与不同类型肝炎组血浆 PT、APTT、TT、FIB 测定结果的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
健康对照组	46	12.39±0.65	36.79±3.78	16.71±0.87	2.89±0.45
急性肝炎组	49	13.71±1.34**	44.45±2.76	18.25±1.18	3.42±0.70
慢性轻度肝炎组	49	12.41±0.56☆☆	37.28±2.78**	17.33±0.58☆☆	2.31±0.20***☆
慢性中度肝炎组	49	14.18±1.98★★	43.60±4.81***☆☆★★	18.55±1.50***★★	2.63±0.57★★
慢性重度肝炎组	49	15.90±4.17***★★	43.33±7.24☆☆★★	19.29±1.40***★★	2.55±0.47★★

*: $P<0.05$; **: $P<0.01$,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。

表 3 健康对照组与肝硬化组不同肝功能分级血浆 PT、APTT、TT、FIB 测定结果的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
健康对照组	46	12.39±0.65	36.79±3.78	16.71±0.87	2.89±0.45
Child-Push A 级组	47	15.20±6.17	41.50±5.35	18.73±1.57◆◆	2.66±0.99◆
Child-Push B 级组	47	16.90±4.44◆◆	46.75±9.79	20.07±4.77◆	2.20±0.81◆◆
Child-Push C 级组	48	20.38±5.08◆◆	52.1±10.97◆◆△△	20.78±3.30◆◆△△	1.86±0.85◆◆

◆: $P<0.05$;◆◆: $P<0.01$,与健康对照组比较;△: $P<0.01$;△△: $P<0.001$,与 Child-Push A 级组比较。

3 讨 论

肝脏是凝血因子合成的重要场所,在目前已确定的 14 个凝血因子中,有 12 个是由肝脏参与合成的。同时,肝脏能合成和灭活纤维蛋白的溶解物与抗纤溶物质,在体内止凝血过程中起着非常重要的作用^[2]。近年研究表明,许多凝血因子的合成障碍与肝病的发展密切相关。随着病情的进展,肝功能逐渐衰竭,凝血因子合成减少而发生凝血功能障碍,导致出血^[3],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。

本研究显示,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,凝血功能就越差。随着肝功能正常到肝炎再到肝硬化的疾病进展,患者肝细胞受损程度不断加重,PT、APTT、TT 延长的程度与肝脏受损程度和肝脏合成各因子水平的降低程度呈正相关^[4]。

肝硬化组按 Child-Push A、B、C 3 组分级测得的 APTT、PT、TT、FIB 结果经统计分析,表明肝硬化患者肝功能受损程度与凝血功能改变密切相关,且肝功能分级愈差,凝血障碍愈明显,与文献报道一致^[5]。Ho 等^[6]报道,51 例肝硬化患者按

Child-Push 分级法分为 A、B、C 三组,测定 PT、APTT、FIB 和 TT 等值,结果显示,肝硬化与凝血功能改变密切相关,肝功能分级越差,凝血障碍越明显。肝硬化组随着肝功能 Child-Push 分级 A→B→C 级进展,PT、APTT、TT 进行性延长,FIB 进行性减少,提示患者凝血功能进行性下降,肝硬化患者凝血功能与肝功能 Child-Push 分级之间呈负相关。

PT、APTT、TT、FIB 反映内外凝血途径中凝血因子的活性及水平。其中 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^[7],主要由肝脏合成的因子 I、II、V、VII、X 的水平决定。另外,国外学者通过对 119 例肝硬化患者 PT 结果的动态观察显示,PT>40%,其死亡率为 42.9,PT<20%,其死亡率为 66%,故 PT 可作为估计预后指标^[9]。本文研究结果显示,与健康对照组比较,急性肝炎组 PT 显著延长($P<0.01$),慢性轻度肝炎进展为慢性中、重度肝炎时 PT 显著延长($P<0.01$),肝硬化组 PT 显著延长($P<0.01$),这与王鸿利等^[8]的报道基本一致。

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^[10]。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。本研究结果显示,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水平升高,慢性肝病患者的 FIB 与肝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^[11]。肝脏合成 FIB 的潜力非常大,只有当肝脏严重受损时,FIB 才会显著减少^[12]。FIB 是监测肝炎是否向重度及肝硬化发展的重要指标^[13]。本文研究结果显示,FIB 在急性肝炎组血浆水平出现明显升高,在慢性肝炎组血浆水平基本正常,在肝硬化组血浆水平进行性下降,分析其可能原因在急性肝炎处在急性发作期,肝细胞在机体特异性 CD8⁺T 细胞和非特异性杀伤细胞的作用下被破坏,出现急性炎症表现,所以,FIB 会反应性升高。提示肝病时,FIB 明显升高可以作为急性肝炎诊断的佐证之一^[14]。

综上所述,肝病各组 PT、APTT、TT 与肝细胞受损程度呈正相关,FIB 与肝细胞受损程度呈负相关(急性肝炎除外),FIB 明显升高可以作为急性肝炎诊断的佐证之一。因此,PT、APTT、TT、FIB 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均具有重要意义。通过及时进行凝血功能检查、补充凝血因子,对具有出血性危险的肝硬化患者的及早治疗与及时抢救都有重要的临床意义^[15]。

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] 储海燕,王鸿利. 病毒性肝炎患者凝血纤溶系统的研究[J]. 血栓与止血杂志,2001,7(2):62-65.
- [3] Rodriguez-Inigo E, Bartolome J, Quiroga JA, et al. Expression of factor VII in the liver of patients with liver disease: correlations with the disease severity and impairment in the hemostasis[J]. Blood Coagul Fibrinol, 2001,12(3):193-199.
- [4] 熊斌,姜红星. 120 例肝病患者凝血功能检测分析[J]. 检验医学与临床,2011,8(2):198-199.
- [5] 来丽群,楼德利. 肝硬化患者凝血及纤溶功能变化与肝功能分级的关系[J]. 杭州医学高等专科学校学报,2001,8(4):213-215.
- [6] Ho CH, Hou MC, Lin HC, et al. Hemostatic changes in patients with liver cirrhosis[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi: Taipei, 1999,62(6):376-382.
- [7] 伍孟超. 肝胆外科学[M]. 上海:上海科学技术文献出版社,2000:177.
- [8] 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,1992,10(1):1-4.
- [9] 江绍基. 临床肝胆系病学[M]. 上海:上海科技技术出版社,1992:276-305.
- [10] 贾辅中. 病毒性肝炎止凝血异常及治疗[J]. 实用内科杂志,1991,11(9):456-457.
- [11] 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.
- [12] 赵鸿,田庚善. 急性乙型肝炎和慢性乙型肝炎病毒感染急性发作鉴别诊断的临床研究[J]. 中国实验和临床病毒学杂志,2004,18(4):363-365.
- [13] 屈玲,府伟灵. 乙型肝炎后肝硬化患者凝血功能变化与肝功能分级关系的观察[J]. 重庆医学,2004,33(11):1717-1718.
- [14] 贾继东,王贵强.《慢性乙型肝炎防治指南》解读:治疗[J]. 临床消化病志,2006,18(4):200-201.
- [15] Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, et al. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study[J]. Am J Gastroenterol, 2003,98(6):1391-1394.

(收稿日期:2012-05-15)

(上接第 2586 页)

- 1993,12(4):225-227.
- [3] 吴丽娟. 感染性疾病血清铁、锌、铜、硒的变化[J]. 中日友好医院学报,1997,11(4):357-359.
- [4] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 2 版. 南京:东南大学出版社,1997:201-202.
- [5] Keevi BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, et al. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate[J]. Clin Chem, 1998,44(7):1535-1539.
- [6] 菅强,贾保民,殷书升,等. 肾病综合征血清铁与 3 种蛋白质及白球比值的关系分析[J]. 中国医学检验杂志,2009,10(2):68-69.

- [7] 菅强,薄晓允,贾保民,等. 血清铁与血脂在肾病综合征蛋白倒置患者中的关系[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(10):958-959.
- [8] 菅强,殷书升,姜梅,等. 肾病综合征患者中血清铁与载脂蛋白 AI 和载脂蛋白 B 的相关性分析[J]. 中国医药,2009,4(6):435-436.
- [9] 菅强,薄晓允,尹锴,等. 血清铁与蛋白在肾病综合征成年患者中的关系[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(8):798-800.
- [10] 菅强,贾保民,殷书升,等. 血清铁与 C-反应蛋白在肾病综合征中的关系[J]. 中国医学检验杂志,2009,30(1):8-10.

(收稿日期:2012-05-13)