

• 经验交流 •

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

吴秀继^{1,2}, 唐爱国¹, 邓碧兰², 陈上杰²

(1. 中南大学湘雅二医院检验科, 湖南 长沙 410011; 2. 中南大学湘雅海口医院/海口市人民医院, 海南 海口 570208)

摘要:目的 探讨肝硬化患者凝血四项和 D-二聚体水平、抗凝血酶 III (AT-III) 的变化及临床意义。方法 选用 Sysmex CA-7000 全自动凝血仪检测 40 例肝硬化患者和 40 例正常人群(对照组)的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、AT-III 活性和 D-二聚体水平。结果 肝硬化组患者 PT、APTT、TT 较对照组明显延长($P < 0.01$); FIB 含量低于对照组($P < 0.05$); AT-III 活性明显低于对照组($P < 0.01$); D-二聚体水平明显高于对照组($P < 0.01$)。结论 凝血四项和 D-二聚体水平、抗凝血酶 III (AT-III) 可以客观地评价肝硬化患者的凝血状况, 具有重要的临床意义。

关键词: 凝血四项; 抗凝血酶 III; D-二聚体; 肝硬化

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.06.044

文献标识码: B

文章编号: 1673-4130(2014)06-0755-02

肝脏既是合成凝血酶原、凝血因子和抗凝血酶的器官, 也是合成和灭活纤维蛋白溶解物与抗纤溶物质的主要场所, 与凝血-抗凝血、纤溶-抗纤溶的关系极为密切, 肝脏发生病变必将对机体正常时所维持的凝血和纤溶两系统间的平衡造成不利的影响, 所以肝病者均有不同程度的凝血及纤溶异常^[1]。肝硬化主要由乙、丙、丁型病毒性肝炎发展而来, 为各种慢性肝病的晚期阶段。肝硬化患者在疾病发展过程中, 肝细胞的破坏, 肝炎病毒和/或免疫反应损伤血管内皮, 激活内外凝血系统, 而肝脏网状内皮系统功能受损, 清除内毒素、来自肠道的细菌以及活化凝血因子的功能下降或丧失, 肝细胞合成凝血因子和抗凝血蛋白的能力进一步下降, 导致凝血和抗凝机制紊乱, 并继发纤溶亢进。肝硬化的并发症有上消化道出血、感染、门静脉血栓形成等, 所以对于肝硬化必须预防出血及预防再出血。本文通过对 40 例肝硬化患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、抗凝血酶 III (AT-III)、D-二聚体进行检测及分析, 以探讨肝硬化患者的凝血 4 项和 D-二聚体、AT-III 指标变化的临床意义, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 肝硬化组: 按照 2000 年第 10 次全国病毒性肝炎及肝炎学术会议修订案并参照《内科学》的肝脏疾病诊断标准, 选取 2012 年 6 月至 2013 年 3 月在海口市人民医院初诊

为肝硬化患者 40 例, 其中男性 34 例, 女性 6 例, 年龄 18~84 岁。对照组: 选取 40 例来本院体检的健康人群, 无高血压病、冠心病、高脂血症、糖尿病、血栓栓塞疾病史、脑梗塞等影响凝血四项、D-二聚体和 AT-III 疾病的体检人群, 其中男性 22 例, 女性 18 例, 年龄 22~65 岁。

1.2 仪器与试剂 选用 Sysmex CA-7000 全自动凝血仪, 原装配套试剂及中低值 2 个水平质控品。

1.3 方法 采集实验对象的静脉血置于柠檬酸钠抗凝剂真空中并混匀, 抗凝剂与血液的比例为 1:9, 经离心后(离心力 1 500 g, 时间 10 min)获取上层血浆, 立即上机检测, 整个实验过程在 1 h 内完成。

1.4 实验原理 PT、APTT、TT 采用凝固法; FIB 采用 Cluss 法检测; AT-III 采用发色底物法的检测; D-二聚体采用免疫法检测。

1.5 统计学处理 数据分析采用 SPSS17.0 统计软件进行分析处理。两两比较采用成组 *t* 检验处理, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

与对照组比较, 肝硬化组的 PT、APTT、TT 均明显延长($P < 0.01$), FIB 明显下降($P < 0.05$), AT-III % 活性明显下降($P < 0.01$), D-二聚体含量明显上升($P < 0.01$)。结果见表 1。

表 1 肝硬化患者凝血指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	TT(s)	D-二聚体(mg/L)	AT-III (%)
对照组	40	10.58±0.46	27.70±3.34	2.65±0.61	17.10±1.30	0.15±0.16	96.00±10.82
肝硬化组	40	15.60±3.12*	42.00±11.09*	2.08±1.43#	22.20±2.98*	3.48±4.23*	44.00±15.00*

*: $P < 0.01$, 与对照组比较; #: $P < 0.05$, 与对照组比较。

3 讨论

肝脏是凝血因子合成的重要场所, 是合成和灭活纤维蛋白溶解物与抗纤溶物质的场所, 在凝血与抗凝血系统的动态平衡中起调节作用。肝硬化时, 由于肝细胞已大量的损伤和坏死, 其合成凝血酶原、纤维蛋白原等凝血因子功能下降^[2]。

PT 测定是外源凝血系统常用的筛选试验主要见于因子 II、VII、IX、X 减少及纤维蛋白原的缺乏。APTT 是一个敏感且可靠的检查内源性凝血系统的筛选试验, 凡当血浆凝血因子低于正常水平的 15%~30% 即可视为异常, 常见于因子 XII、XI、

IX、VIII 等及 FIB 缺乏。本实验中肝硬化患者 PT 和 APTT 都较健康对照组出现不同程度的延长($P < 0.01$), 表明肝硬化患者的内外源凝血系统均出现明显的异常。

TT 是凝血酶使纤维蛋白原转变为纤维蛋白所需要的时间, 它反映了血浆中是否含有足够量的纤维蛋白原及纤维蛋白原的结构是否符合人体的正常凝血要求或纤溶活力增加导致纤维蛋白降解产物增多时 TT 延长。实验中肝硬化患者的 TT 较健康对照组出现明显的延长($P < 0.01$), 提示肝硬化患者有纤溶系统的改变。

FIB 即凝血因子 I, 是血浆中含量最高的凝血因子, 是凝血过程中的主要蛋白。FIB 是在肝脏合成和分泌的一种急性时相应性大分子量凝血糖蛋白, 与细胞黏附、伸转移动、增殖净化、吞噬及血液凝固有关^[3]。FIB 在炎症和肝脏受损时合成增加, 其增高是机体的一种非特异性反应, 在肝脏严重受损或失代偿时合成减少。本实验显示: 肝硬化患者的 FIB 较健康对照组有所下降 ($P < 0.05$), 表明肝硬化患者有凝血因子的合成减少及凝血功能障碍。

血浆 D-二聚体是纤维蛋白单体经活化因子交联后, 再经纤溶酶水解所产生的一种交联纤维蛋白特异性降解产物, 其水平增高反映继发性纤溶活性增强, 可作为体内高凝状态和纤溶亢进的分子标志物之一。D-二聚体的水平可以早期测到, 其水平升高多见于弥漫性血管内凝血 (DIC)、血栓性疾病、严重脓毒症、妊娠、肝脏疾病、外科手术、创伤及实体肿瘤等^[4-12]。

不仅如此, 已有研究表明肝癌患者血浆 D-二聚体水平有着不同程度升高 D-二聚体水平随肝癌病变进展呈递增趋势, 其机制为: (1) 肝脏受损时其合成纤溶酶抑制物及清除纤维蛋白 (原) 降解产物的功能降低; (2) 肝细胞受损, 释放出“类凝血活性酶样”物质, 激活凝血系统因肝癌时肠道吸收某些物质入血循环内, 导致纤溶亢进, 致 D-二聚体升高^[13-14]。血浆 D-二聚体含量可随病情及肝功能损害程度加重而增高, 动态观察原发性肝癌患者的血浆 D-二聚体含量, 可判断病情的预后及指导治疗^[15]。本实验显示, 肝硬化患者较健康对照组其 D-二聚体含量明显增高 ($P < 0.01$), 提示肝硬化患者交联纤维蛋白降解增强, 存在凝血活性亢进, 和继发性纤溶现象, 导致 D-二聚体水平显著升高。

AT-III 是由肝脏和内皮细胞合成的依赖肝素的丝氨酸蛋白酶抑制物, 是人体最重要的抗凝物质, 主要作用是抑制或灭活各种有活性的凝血因子、血小板聚集和释放反应等。AT 通过 Ar9393~ser394 的丝氨酸蛋白酶反应点及 Lys 残基 (第 125 位。第 107 位。第 136 位) 和 Arg 残基 (第 129 位, 第 145 位) 有关二个功能位点, 与肝素、凝血酶结合, 发挥其抗凝作用, 其抗凝作用大约占体内总抗凝作用的 70%^[16]。AT-III 存在于人血中, 其半衰期为 2.69 d, 患病时半衰期缩短, 其主要在肝脏合成, 故在各种肝脏疾病时 AT-III 有不同程度的获得性减低^[17]。本实验显示, 肝硬化患者的 AT-III 活性较健康对照组有明显的下降 ($P < 0.01$), 表明肝功能受损而导致其合成 AT-III 的减少, 凝血激活消耗过多, 引起 AT-III 下降。

综上所述检测肝硬化患者血浆中 AT-III 活性和 D-二聚水平和凝血四项不仅有助于临床判断患者病情和预后, 还可以监测患者体内凝血和纤溶系统变化, 能有效减少肝硬化患者出血和血栓的形成, 可以客观地评价肝硬化患者的凝血状况, 具有重要的临床意义^[18-21]。

参考文献

[1] 钟洪明, 黄宇清, 曾荔山. D-二聚体、抗凝血酶 III、凝血因子 VIII、凝血因子 IX 检测对肝脏疾病诊断的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(7): 707-709.

[2] 陈月燕, 王潭枫. 慢性乙型病毒性肝炎患者 PT、APTT、FIB 临床价值再评价[J]. 新医学, 2007, 38(8): 519-520.

[3] 博文, 郭云泉, 马丽骊. 液基薄层细胞学技术对宫颈上皮细胞异常筛查作用的研究[J]. 中华病理学杂志, 2004, 33(1): 287-290.

[4] 俞绮虹, 李月川. 慢性阻塞性肺疾病患者 D-二聚体和抗凝血酶 III 水平及与预后的关系[J]. 天津医药, 2010, 38(5): 389-391.

[5] Nastasijevic Borovac D, Radjenovic Petkovic T, Pejic T, et al. Role of D-dimer in predicting mortality in patients with community-acquired pneumonia[J]. Med Glas (Zenica), 2014, 11(1): 37-43.

[6] Tellioglu G, Agcaoglu O, Siperstein A, et al. Serum D-dimer as a prognostic marker in patients undergoing radiofrequency ablation of colorectal liver metastasis[J]. J Invest Surg, 2012, 25(5): 295-300.

[7] 杨焰, 魏文宁. D-二聚体和鱼精蛋白副凝固试验检测在白血病、亚性肿瘤与 DIC 诊断中的表达[J]. 血栓与止血学, 2001, 7(2): 85.

[8] 徐静. 106 例产后母体 D-二聚体升高的临床观察[J]. 中国实用医药, 2012, 7(20): 88-89.

[9] 李宏波, 徐爱芳. D-D 二聚体检测在肝病诊治中的意义[J]. 浙江预防医学, 2007, 19(6): 85-86.

[10] Cioni G, Cristani A, Vignoli A, et al. High D-dimer levels: a possible index of risk of overt disseminated intravascular coagulation and/or digestive bleeding in advanced liver cirrhosis? [J]. Recenti Prog Med, 1994, 85(4): 230-234.

[11] Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders[J]. Semin Thromb Hemost, 2012, 38(7): 673-682.

[12] Khalafallah A, Jarvis C, Morse M, et al. Evaluation of the innovative d-dimer assay for the diagnosis of disseminated intravascular coagulopathy in different clinical settings [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2014, 20(1): 91-97.

[13] Tseng CS, Lo HW, Chen PH, et al. Clinical significance of plasma D-dimer levels and gerunl VEGF levels in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 2004, 51(59): 1454-1458.

[14] Tian KL, Xu G, Shi J, et al. Clinical significance of plasmas-dimer levels in patients with esophageal caIcer[J]. Chin J Canc Res, 2001, 13(1): 50-52.

[15] 柏鉴东, 韩国新. 肝癌患者血浆 D-二聚体升高的影响因素分析[J]. 山东医药, 2011, 51(49): 78-79.

[16] 王贞, 刘艳, 袁宏. 抗凝血酶的临床应用进展[J]. 实用医学杂志, 2005, 25(17): 2967-2968.

[17] 许文荣, 王建中. 临床血液学与检验[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 393.

[18] Zhang DL, Hao JY, Yang N. Value of D-dimer and protein S for diagnosis of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis [J]. J Int Med Res, 2013, 41(3): 664-672.

[19] Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, et al. Impact of antithrombin III concentrates on portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism [J]. Ann Surg, 2010, 251(1): 76-83.

[20] Violi F, Ferro D, Saliola M, et al. Evaluation of D-dimer in patients with liver cirrhosis [J]. Thromb Haemost, 1989, 62(4): 1149-1150.

[21] 彭玉林, 徐美蓉, 黄新辉. 肝硬化患者凝血、抗凝和纤溶指标的变化观察[J]. 中国卫生产业, 2013, 10(1): 85, 87.

(收稿日期: 2013-11-28)