

· 论 著 ·

## 68 例乙型肝炎肝硬化患者凝血功能检测及其临床意义

徐向勇, 镇 慧<sup>△</sup>

(武汉钢铁集团公司第二职工医院检验科, 湖北武汉 430085)

**摘要:**目的 探讨乙型肝炎肝硬化患者凝血功能情况及临床意义。方法 收集该院 68 例乙型肝炎肝硬化患者及 85 例健康者血液标本, 用 Sysmex CA7000 III 全自动凝血分析仪检测肝硬化患者与健康者血清凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶时间(TT)及纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体和抗凝血酶 III(AT-III)水平, 分析不同人群间各项指标的统计学差异。结果 与健康者比较, 乙型肝炎肝硬化患者 PT、APTT、TT 延长, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), D-二聚体水平升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), FIB 和 AT-III 水平明显下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。随着 Child-Pugh 肝功能分级的增加, 乙型肝炎肝硬化患者 PT、APTT、TT 逐渐延长, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); D-二聚体水平逐渐升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); FIB 和 AT-III 水平逐渐下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 凝血功能 6 项指标可准确地评价肝硬化患者的凝血功能状况, 对判断肝硬化患者肝功能损害程度和预后, 以及指导其临床治疗具有一定参考意义。

**关键词:**乙型肝炎; 肝硬化; 肝功能; 凝血功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.17.025

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)17-2514-03

### Blood coagulation function tests of 68 hepatitis B patients with liver cirrhosis and clinical significance

Xu Xiangyong, Zhen Hui<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, the Second Worker Hospital of Wuhan Iron and Steel Company, Wuhan, Hubei 430085, China)

**Abstract: Objective** To investigate the blood coagulation function of hepatitis B patients with liver cirrhosis and the clinical significance. **Methods** 68 hepatitis B liver cirrhosis patients and 85 healthy people were enrolled in the study. Their blood samples were tested for prothrombin time(PT), activated partial thromboplastin time(APTT), thrombin time(TT), content of fibrinogen(FIB), D-Dimer and AT-III by using Sysmex CA7000 III automatic coagulation analyzer. The statistical differences among groups were analyzed. **Results** Compared with control group, the PT, APTT and TT of hepatitis B patients with liver cirrhosis was longer ( $P < 0.05$ ), and the content of D-Dimer increased ( $P < 0.05$ ) while FIB, AT-III decreased ( $P < 0.05$ ). As the liver function deteriorated, PT, APTT and TT extended significantly ( $P < 0.05$ ) and the content of D-Dimer increased ( $P < 0.05$ ) and FIB and AT-III decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Six indicators of blood coagulation function could objectively and accurately evaluate the blood coagulation function and prognosis of hepatitis B patients with liver cirrhosis, and are helpful to judge the degree of liver function damage in patients with liver cirrhosis and guide the clinical treatment.

**Key words:** hepatitis B; hepatic cirrhosis; liver function; blood coagulation function

随着医学检验的快速发展及检验技术的成熟,血液学检测已成为目前临床疾病辅助检查的重要手段。凝血 6 项包括凝血酶原时间(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-二聚体和抗凝血酶 III(AT-III)水平的定量检测。其在肝脏疾病、出血性疾病、维生素 K 缺乏、低纤维蛋白原血症、抗凝因子缺乏、弥散性血管内凝血及过敏性血少版减少性紫癜等疾病的诊断中有重要的辅助诊断价值,并对临床疾病治疗方案的选择有重要指导价值<sup>[1]</sup>。由于乙型肝炎肝硬化患者肝功能严重损伤,存在出血倾向,因此了解乙型肝炎肝硬化患者凝血功能情况有助于临床诊治。本文通过检测乙型肝炎肝硬化患者凝血功能四项指标的变化,旨在探究乙型肝炎肝硬化患者的凝血功能情况,以期指导其临床诊治。

#### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2011 年 10 月至 2014 年 11 月于本院住院的 68 例乙型肝炎肝硬化患者作为患者组,其中男 42 例、女 26 例,年龄 33~78 岁,平均 52 岁。所有患者均经临床及影像学检查确诊为乙型肝炎肝硬化,排除其他可能引起凝血异常的疾病。根据肝硬化患者血清胆红素、腹水、血清清蛋白水平、PT 及肝性脑病情况,对所有肝硬化患者进行 Child-Pugh 肝功

能分级,划分为 A、B、C 三个等级。其中肝功能 A 级患者 29 例,肝功能 B 级患者 22 例,肝功能 C 级患者 17 例。另外,选取同期于本院进行健康体检且合格者 85 例作为对照组,其中男 54 例、女 31 例,年龄 29~67 岁,平均 49.0±8.2 岁。所有纳入研究者一个月内均未应用抗凝及溶栓药物。

**1.2 仪器与试剂** 使用赛科希德 SF-8100 型全自动血液凝固分析仪及其配套分析试剂。

**1.3 方法** 抽取上述纳入研究者 2.7 mL 静脉血,用 109 mmol/L 枸橼酸钠抗凝剂 0.3 mL 抗凝,3 000 r/min 离心 10 min 分离血浆,均 2 h 内检测完毕。

**1.4 统计学处理** 使用 SPSS19.0 进行统计学处理;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料以百分率表示;采用两样本  $t$  检验分析肝硬化组和对照组的年龄差异,计数资料以  $\chi^2$  检验分析性别差异,两独立样本  $t$  检验分析肝硬化组和对照组凝血指标的差异,采用方差分析检验不同肝功能分级组间凝血 6 项检测的差异;显著性检验水准为  $\alpha = 0.05$ ,当  $P < 0.05$  时差异有统计学意义。

#### 2 结 果

**2.1 纳入研究的两组人群基本资料的比较** 患者组和对照组

人群的年龄和性别分布比较,差异均无统计学意义( $P < 0.05$ ),患者组和对照组间具有可比性。与对照组比较,患者组血清胆红素水平升高、血清清蛋白水平下降、PT 延长,差异均

有统计学意义( $P < 0.05$ );随着肝硬化患者肝功能的恶化,腹水和肝性脑病出现的概率增加( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 不同肝功能分级患者及对照组人群的基本资料

组别	n	年龄(岁)	性别(男/女)	血清胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )	腹水(%)	血清清蛋白(g/L)	PT(s)	肝性脑病(%)
患者组	68	—	—	—	—	—	—	—
Child A 级	29	51.2 $\pm$ 7.5	15/14	37.8 $\pm$ 9.9*	6.9*	34.2 $\pm$ 3.5*	12.05 $\pm$ 1.77*	0.0
Child B 级	22	52.8 $\pm$ 9.6	12/10	48.1 $\pm$ 10.2*	22.7*	30.3 $\pm$ 2.9*	16.82 $\pm$ 1.39*	9.1*
Child C 级	17	56.4 $\pm$ 9.3	9/8	65.8 $\pm$ 8.7*	70.6*	24.9 $\pm$ 5.3*	18.81 $\pm$ 2.58*	29.4*
对照组	85	49.0 $\pm$ 8.2	54/31	16.5 $\pm$ 7.7	0.0	38.5 $\pm$ 4.8	11.00 $\pm$ 1.92	0.0

\*:  $P < 0.05$ ,与对照组比较;—:无数据。

2.2 患者组与对照组人群凝血功能的评价 患者组与对照组比较,PT、APTT、TT 时间延长,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );

D-二聚体水平升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );FIB 和 AT-III 水平下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 2 患者组与对照组凝血 6 项指标的检测

组别	n	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	D-二聚体(mg/L)	AT-III(%)
患者组	68	15.61 $\pm$ 1.68*	56.82 $\pm$ 8.36*	27.66 $\pm$ 3.29*	1.52 $\pm$ 0.87*	1.78 $\pm$ 0.92*	46.9 $\pm$ 24.7*
对照组	85	11.00 $\pm$ 1.92	31.39 $\pm$ 5.62	18.28 $\pm$ 2.56	2.99 $\pm$ 0.69	0.28 $\pm$ 0.26	94.8 $\pm$ 12.6

\*:  $P < 0.05$ ,与对照组比较。

2.3 不同肝功能的肝硬化患者凝血功能评价 对不同肝功能分级的肝硬化患者,随着 Child-Pugh 肝功能分级的增加,乙型肝炎肝硬化患者 PT、APTT、TT 时间延长,D-二聚体水平升

高,FIB 和 AT-III 水平下降,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。可见,随着肝硬化患者肝功能逐渐下降,患者凝血功能呈下降趋势。见表 3。

表 3 不同肝功能分级的乙型肝炎肝硬化患者凝血功能的比较

肝功能分级	n	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	D-二聚体(mg/L)	AT-III(%)
Child A 级	29	12.05 $\pm$ 1.77	33.65 $\pm$ 6.36	21.56 $\pm$ 3.66	2.37 $\pm$ 0.96	0.71 $\pm$ 0.36	79.3 $\pm$ 18.4
Child B 级	22	16.82 $\pm$ 1.39	48.36 $\pm$ 8.61	28.32 $\pm$ 4.45	1.62 $\pm$ 1.01	1.65 $\pm$ 0.66	52.9 $\pm$ 20.9
Child C 级	17	18.81 $\pm$ 2.58	65.54 $\pm$ 9.95	32.65 $\pm$ 3.11	1.32 $\pm$ 1.26	2.01 $\pm$ 0.98	29.5 $\pm$ 23.7

### 3 讨论

乙型肝炎肝硬化是临床常见的一种慢性肝脏疾病,其发病率较高,临床治疗疗效较差,是威胁我国人民生命健康的一种重要疾病<sup>[2]</sup>。其发生原因是由于乙型肝炎病毒感染并寄生于肝细胞导致肝脏的长期损害,肝实质损害、肝细胞坏死、纤维组织增生,最终导致肝硬化的发生,患者逐渐出现血清胆红素浓度明显升高、血清清蛋白水平明显下降、PT 明显延长及腹水和肝性脑病等症状。随着肝功能逐渐衰竭,凝血因子的合成减少,从而发生凝血功能障碍,导致出血,多数凝血因子与肝硬化发生、发展有着密切关系<sup>[3]</sup>。现代凝血理论认为体内凝血过程均始于内皮损伤暴露的组织因子启动外源性凝血途径,随后生成少量凝血酶。早期生成的凝血酶局部浓度低,并不直接激活纤维蛋白原成为纤维蛋白,而是首先通过大量激活血小板,为进一步的血栓形成提供前提<sup>[4]</sup>。肝脏是合成凝血、抗凝和纤溶因子的重要场所,同时它含有清除或灭活被激活因子的作用。当肝硬化导致肝功能不全时,蛋白质合成减少,清除组织凝血酶和被激活的纤溶因子的能力下降,维生素 K 吸收障碍,使得维生素 K 依赖凝血因子的前体不能转变成有活性的凝血因子。肝素酶合成降低,肝素灭活能力下降,血浆中肝素和类肝

素抗凝物质增多等因素引起 PT、APTT、TT 延长,FIB 和 AT-III 降低,D-二聚体升高<sup>[5]</sup>。因此肝硬化患者常表现出易出血、凝血功能差,尤其是中晚期的肝炎肝硬化患者,出现食管胃底静脉曲张等侧枝循环负荷过重,血管破裂出血量大且难以止血,常危及患者生命。

本研究通过比较不同肝功能分级的乙型肝炎肝硬化患者及健康者间凝血功能的情况,发现患者组与对照组比较,PT、APTT、TT 时间延长( $P < 0.05$ ),D-二聚体水平升高( $P < 0.05$ ),FIB 和 AT-III 水平下降( $P < 0.05$ ),乙型肝炎肝硬化患者凝血功能明显下降;在不同肝功能分级的乙型肝炎肝硬化患者间,随着肝功能衰竭,患者凝血功能也逐渐下降。

综上所述,通过检测血清 PT、APTT、TT、FIB、D-二聚体和 AT-III 等 6 项指标可从多个角度更客观准确地评价肝硬化患者的凝血功能状况及其病情预后,对判断肝硬化患者肝功能损害程度及指导其临床治疗具有一定参考意义。

### 参考文献

[1] 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(下转第 2518 页)

### 3 讨 论

细胞免疫功能紊乱是造成 AA 发生和发展的关键环节;而 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞作为体内最为重要的 Th, 是机体免疫功能调控的中心。Th1 细胞和 Th2 细胞是最早被认识的两类 Th 细胞亚群, 正常条件下, 体内 Th1 和 Th2 细胞的数目和功能互相影响并处于动态平衡的状态, 维持机体正常的细胞免疫功能和体液免疫功能<sup>[4]</sup>; 当 Th1/Th2 细胞发生极化时, Th 细胞不同亚群的平衡被打破, 细胞免疫功能亢进, 进而抑制造血干细胞的功能<sup>[5]</sup>。Th17 细胞是近年来新发现的一类 Th 细胞, 主要分泌 IL-17、IL-21、IL-23 等细胞因子。在体内, Th17 细胞与 Treg 互相调节并维持平衡; Treg 的细胞表面表达 CD4、CD25 及 CD39, 经 T 细胞抗原受体(TCR)介导的信号激活后能够抑制效应 T 淋巴细胞、维持免疫耐受<sup>[6]</sup>。Th17 细胞功能增强、Treg 的免疫抑制功能减弱会导致造血功能损伤<sup>[7]</sup>。AA 组患者外周血 Th1、Th17 细胞百分率高于对照组, Th2、Treg 细胞百分率低于对照组, 且 AAA 组与 CAA 组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

如前所述, 不同的 T 淋巴细胞亚群可以分泌不同的炎性细胞因子, 进而通过细胞因子来发挥对细胞免疫功能的调控作用。Th1 细胞主要分泌 IL-2、IFN- $\gamma$  并增强细胞免疫反应<sup>[8]</sup>; Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-6 并主导体液免疫反应、抑制细胞免疫反应<sup>[9]</sup>。Treg 细胞主要分泌 IL-10、转化生长因子(TGF) $\beta$ , 两者均是免疫系统中十分重要的抑制因子, 不仅可以直接抑制效应 T 细胞的功能, 还能够抑制 Th17 细胞的分化和成熟<sup>[10]</sup>; IL-17 是 Th17 细胞分泌的最重要的炎性因子, 能够通过活化下游信号分子丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、NF- $\kappa$ B 来造成炎性细胞募集、抑制造血功能、破坏造血组织<sup>[11]</sup>。本研究分析了血清中 T 淋巴细胞分泌产生的炎性因子水平, AA 组患者血清 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-17 水平高于对照组, IL-4、IL-6、IL-10 水平低于对照组, 而且 AAA 患者与 CAA 患者间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。这提示 AA 患者体内存在 Th1 细胞和 Th17 细胞的功能亢进, Th2 和 Treg 细胞的功能减弱, 而且与病情严重程度有关。

AA 最主要临床表现是严重的贫血、感染和出血征象, 细胞免疫异常对骨髓造血功能的抑制直接表现为 Hb 水平和 PLT 减少。在临床实践中, Hb 水平和 PLT 是判断 AA 患者病情及预后的常用指标<sup>[12]</sup>。为了明确 T 淋巴细胞亚群及炎性因子水平对 AA 病情及预后的评估价值, 笔者分析了血常规指标与 T 淋巴细胞及炎性因子水平的相关性, 结果显示: Hb 水平、PLT 计数与 Th1、Th17 细胞百分率及 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-17 水平呈负相关, 与 Th2、Treg 细胞百分率及 IL-4、IL-6、IL-10 水平呈正相关, 与国内外文献报道基本一致<sup>[13-14]</sup>。

本研究表明, AA 患者外周血中 T 淋巴细胞亚群百分率及血清炎性因子水平存在异常, 与反映病情严重程度及预后的指标具有良好的相关性。本研究的局限性在于选择样本量较少, 缺少对相关性的深入研究, 有待于今后扩大样本加以完善。

### 参考文献

- [1] 齐薇薇, 付蓉, 王化泉, 等. 重型再生障碍性贫血患者外周血调节性 T 细胞的数量异常及其临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(4): 1043-1046.
- [2] Mavroudi I, Papadaki HA. Genetic associations in acquired immune-mediated bone marrow failure syndromes; insights in aplastic anemia and chronic idiopathic neutropenia[J]. Clin Dev Immunol, 2012, 2012: 123789.
- [3] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007; 19-23.
- [4] 张磊, 薛军, 苏爱玲, 等. 再生障碍性贫血血清 IL-2、TNF- $\alpha$ 、sFas、IFN- $\gamma$  及外周血 T 淋巴细胞亚群变化研究[J]. 现代预防医学, 2011, 38(24): 5135-5136.
- [5] Ge M, Zheng Y, Li X, et al. Differential expression profile of Th1/Th17/Th2-related chemokines and their receptors in patients with acquired bone marrow failure syndromes [J]. Hum Immunol, 2013, 74(2): 176-180.
- [6] 孙豫兰, 路丛, 何广胜, 等. mTOR 信号途径分子在再生障碍性贫血患儿 T 淋巴细胞中表达的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(15): 1166-1169.
- [7] 童来根, 吴文忠, 周志刚, 等. 再生障碍性贫血外周血 Th17 和 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 细胞表达情况研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(4): 974-978.
- [8] Qian L, Shen J, Cai J. Hydrogen therapy May be an effective and specific novel treatment for aplastic anemia[J]. Med Sci Monit, 2012, 18(6): 19-22.
- [9] 童勇, 马莉, 曾小菁. 再生障碍性贫血患者 Th 及 NKT 细胞 IFN- $\gamma$  和 IL-4 的表达及意义[J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27(9): 840-843.
- [10] Solomou EE, Keyvanfar K, Young NS. T-bet, a Th1 transcription factor, is up-regulated in T cells from patients with aplastic anemia[J]. Blood, 2006, 107(10): 3983-3991.
- [11] 李军, 黄可欣, 陆培信, 等. 再生障碍性贫血患者外周血和骨髓中 IL-17、IL-23 及 TGF- $\beta$  表达水平及其临床意义[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2014, 40(1): 146-149.
- [12] 董琪娥, 付蓉, 刘春燕, 等. 他克莫司对重型再生障碍性贫血患者效应 T 细胞抑制作用的研究[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(20): 1541-1545.
- [13] Babushok DV, Li Y, Roth JJ, et al. Common polymorphic deletion of glutathione S-transferase theta predisposes to acquired aplastic anemia: Independent cohort and meta-analysis of 609 patients[J]. Am J Hematol, 2013, 88(10): 862-867.
- [14] 陆雯萍, 林贻华, 刘红, 等. 重型再生障碍性贫血模型小鼠脾脏 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞凋亡影响及机制研究[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(11): 931-935.

(收稿日期: 2015-01-08)

(上接第 2515 页)

- 杂志, 2014, 35(6): 755-756.
- [2] 崔文娟, 朱凤群. 慢性乙型肝炎肝硬化血小板减少影响因素的研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(1): 78-80.
- [3] 黄英男, 吴昊, 沈锡中. 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗研究进展[J]. 世界临床药物, 2012, 33(9): 519-522.

- [4] 史旭波, 胡大一. 血栓形成与凝血机制及调节[J]. 临床荟萃, 2007, 22(14): 989-991.
- [5] 吴春晓, 周晓蕾, 李林芳, 等. 乙型肝炎肝硬化患者凝血及纤溶功能变化的临床意义[J]. 中国现代医生, 2014, 52(15): 35-37.

(收稿日期: 2015-01-08)