

· 论 著 ·

# 抗凝血酶Ⅲ活性检测对肝硬化分级患者血栓风险评估的价值

郭斌, 谢宁, 余萌, 陈霄, 咎雪琴, 费中海, 李君安<sup>△</sup>

(川北医学院附属医院检验科, 四川南充 637000)

**摘要:**目的 探讨血浆抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)活性在评价乙型肝炎肝硬化 Child-Pugh 分级患者血栓形成风险中的价值,为疾病诊断和治疗提供参考依据。**方法** 从 2014 年 6~12 月该院乙型肝炎住院患者中随机选取 60 例作为试验组,并按 Child-Pugh 分级分组;另从同期体检健康人群中随机选取 60 例作为健康对照组,分别检测血浆 AT-Ⅲ 的活性和 D-二聚体水平,并做统计学分析。**结果** 乙型肝炎肝硬化试验组患者血浆 AT-Ⅲ 活性水平明显低于健康对照组( $P < 0.05$ ),Child-Pugh 分级 A、B、C 级 3 组中 AT-Ⅲ 活性水平逐级降低,A、B、C 级各组间比较,异常率和活性水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),同时,D-二聚体异常率逐渐增高,A、B、C 级各组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 血浆 AT-Ⅲ 水平与乙型肝炎肝硬化患者病情严重程度直接相关,并可增加患者血栓发生率,临床可以根据血浆 AT-Ⅲ 水平判断乙型肝炎肝硬化患者病情发展及血栓形成的风险。

**关键词:**抗凝血酶Ⅲ; 乙型肝炎肝硬化; Child-Pugh 分级; D-二聚体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.18.029

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)18-2581-03

## To investigate the relationship of antithrombin-Ⅲ activity and thrombosis risk in liver cirrhosis with child-pugh classification

GUO Bin, XIE Ning, YU Meng, CHEN Xiao, ZHAN Xueqin, FEI Zhonghai, LI Junan<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship of antithrombin-Ⅲ activity and thrombosis risk in liver cirrhosis with Child-Pugh classification. **Methods** In our hospital from June to December 2014, 60 liver cirrhosis patients were selected randomly included into this experiment group, The 60 cases of control group were from medical examination of health in our hospital. The plasma AT-Ⅲ activity and D-D concentration in all these cases were detected and analyzed. **Results** The AT-Ⅲ in cirrhosis patients were significantly lower than which in healthy persons ( $P < 0.05$ ). The lower level of AT-Ⅲ is in these patients which were in serious condition ( $P < 0.05$ ), the abnormal rate of D-D concentration is also higher at the same time ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The detection of AT-Ⅲ level in patients with liver cirrhosis is directly related to the severity of clinical and thrombosis risk. The AT-Ⅲ detection level can be used to judge the patient's condition and develop appropriate treatment strategies.

**Key words:** antithrombin-Ⅲ; hepatitis B cirrhosis; child-pugh; D-dimer

乙型肝炎肝硬化目前认为是由慢性乙型病毒性肝炎发展而成,病理组织学上有广泛的肝细胞坏死、结缔组织增生、肝小叶结构破坏和假小叶形成,肝脏逐渐变形、变硬而发展为肝硬化。早期由于肝脏代偿功能难以诊断,后期则以肝功能损害和门脉高压为主要表现,并有发展成肝性脑病及肝癌等的可能<sup>[1-2]</sup>。因此,对乙型肝炎肝硬化病情发展严重程度的诊断及对疾病有效治疗具有重要作用。抗凝血酶-Ⅲ(AT-Ⅲ)是人体肝脏内合成的最重要抗凝血物质,是 1 种  $\alpha_2$  球蛋白,能与多种凝血酶结合成复合物使其灭活,并抑制因子 X 所引起的血小板聚集,从而产生抗凝作用。肝病时,AT-Ⅲ 水平随之受到影响,会导致易栓症形成<sup>[3]</sup>。本研究通过对乙型肝炎肝硬化患者体内的 AT-Ⅲ 和 D-二聚体水平检测,分析 AT-Ⅲ 与乙型肝炎肝硬化病程发展相关性及其血栓形成的风险。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 从本院 2014 年 6~12 月收治的乙型肝炎肝硬化患者中随机选取 60 例作为试验组,以 Child-Pugh 作为分级标准,将肝硬化患者分为 A、B 和 C 级;另从本院同期体检健康人群中随机选取 60 例作为健康对照组<sup>[4]</sup>。试验组与健康对

照组在性别、年龄等方面基本资料间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),资料均衡,具有可比性。见表 1。

表 1 各组研究对象基本情况比较

组别	构成比(男/女)	平均年龄(岁)
健康对照组	38/22	56.8±9.0
肝炎肝硬化		
Child-Pugh A 级	9/7	57.6±8.0
Child-Pugh B 级	15/9	53.1±11.1
Child-Pugh C 级	12/8	49.6±12.2

**1.2 乙型肝炎肝硬化分级标准** 见表 2。5~6 分者为 A 级,7~9 分者为 B 级,10 分及以上为 C 级。

**1.3 仪器与试剂** 法国 Stago Start-R 全自动凝血分析仪,日本积水公司 AT-Ⅲ 和 D-二聚体检测试剂盒。

**1.4 检测方法** 血浆样本采用发色底物法检测 AT-Ⅲ 活性,采用免疫比浊法检测 D-二聚体水平,试验组和健康对照组所有研究对象于清晨空腹状态下各抽取 2.7 mL 静脉血,置于

109 mmol/L 的枸橼酸钠抗凝剂真空管中,按 1 : 9 比例混匀,在离心力 2 191 g 条件下离心 10 min。取上层血浆检测 AT-III 活性水平和 D-二聚体水平<sup>[5]</sup>。

表 2 乙型肝炎肝硬化评分标准

指标	1 分	2 分	3 分
清蛋白(g/L)	>35	28~35	<28
总胆红素(μmol/L)	<34	34~51	>51
凝血酶原时间延长(a)	<4	4~6	>6
腹腔积液	无	轻度	中度、重度
肝性脑病(级)	无	1~2	3~4

**1.5 统计学处理** 所有数据采用 SPSS14.0 统计软件进行分析处理,所有计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用 % 表示,采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 AT-III 活性水平和异常率比较** 对试验组 Child-Pugh 分级 A、B、C 级 3 组中 AT-III 活性水平进行异常率分析(低于健康对照组下限 68% 为异常),并比较 3 组间异常率差异,结果显示 A、B、C 各组分间比较差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.2 AT-III 活性水平比较** 通过检测各组对象 AT-III 活性水平,本研究发发现肝炎肝硬化患者试验组血 AT-III 活性平均水平明显低于健康对照组,差异具有统计学意义( $t = 11, P < 0.05$ )。且试验组 Child-Pugh 分级 A、B、C 级 3 组中 AT-III 水平逐级降低,A、B、C 级各组分间比较差异具有统计学意义( $t_{A vs. B} = 2.179, t_{A vs. C} = 5.047, t_{B vs. C} = 3.605, P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 各组 AT-III 活性水平与异常率比较

组别	<i>n</i>	异常[n(%)]	AT-III 活性( $\bar{x} \pm s, \%$ )
健康对照组	60	0(0)	96.5 ± 28.5
肝炎肝硬化组	60	42(70.0)	54.06 ± 25.7 <sup>c</sup>
A 级	16	5(31.3)	78.1 ± 20.9
B 级	24	18(75.0) <sup>c</sup>	59.8 ± 21.6 <sup>a</sup>
C 级	20	19(95.0) <sup>d</sup>	36.8 ± 17.3 <sup>b</sup>

注:与 A 级比较, <sup>abcd</sup> $P < 0.05$ ;与 B 级比较, <sup>db</sup> $P < 0.05$ ;与健康对照组比较, <sup>e</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3 D-二聚体水平异常率比较** 对试验组 Child-Pugh 分级 A、B、C 级 3 组中 D-二聚体水平进行分析(D-二聚体水平大于 0.5 μg/mL 为异常),比较 3 组间异常率和水平差异,结果显示 A、B、C 级各组分间比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.4 D-二聚体水平比较** 通过检测各组对象 D-二聚体水平,本研究发发现肝炎肝硬化患者试验组血 D-二聚体水平明显高于健康对照组,差异具有统计学意义( $t = 13, P < 0.05$ )。且试验组 Child-Pugh 分级 A、B、C 级 3 组中 D-二聚体水平逐级升高,A、B、C 级各组分间比较差异具有统计学意义( $t_{A vs. B} = 3.297, t_{A vs. C} = 4.407, t_{B vs. C} = 5.306, P < 0.05$ )。见表 4。

**2.5 AT-III 活性水平与 D-二聚体水平的相关性研究** 对观察

组 Child-Pugh 分级 A、B、C 级 3 组中 AT-III 水平与 D-二聚体水平进行相关性统计分析,其  $r^2$  值分别为 0.135、0.258 和 0.156,说明两者并无一定的含量相关性。

表 4 各组 D-二聚体活性水平与异常率比较

组别	<i>n</i>	异常[n(%)]	D-二聚体( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/mL}$ )
健康对照组	60	2(3.3)	0.29 ± 0.25
肝炎肝硬化组	60	28(46.7)	7.42 ± 14.7 <sup>e</sup>
A 级	16	4(25.0)	1.29 ± 1.79
B 级	24	10(41.7) <sup>c</sup>	9.08 ± 13.6 <sup>a</sup>
C 级	20	14(70.0) <sup>d</sup>	11.91 ± 8.30 <sup>b</sup>

注:与 A 级比较, <sup>abcd</sup> $P < 0.05$ ;与 B 级比较, <sup>db</sup> $P < 0.05$ ;与健康对照组比较, <sup>e</sup> $P < 0.05$ 。

**3 讨 论**

AT-III 主要由肝脏合成,是 1 种丝酶抑制蛋白,能够有效抑制凝血酶及 XIIα、XIα、IXα、Xα 等凝血因子的表达,参与维持机体凝血与抗凝平衡<sup>[6-7]</sup>。机体缺乏 AT-III,抗凝功能减退,易于血栓形成。人体内 AT-III 有 70% 由肝脏细胞合成,肝功能损伤对 AT-III 的影响试验表明,当患者发生乙型肝炎时,随着肝实质损伤程度加重,AT-III 合成能力下降,破坏了机体凝血与抗凝平衡,其后果是过表达的凝血酶和其他凝血因子抑制其他组织细胞合成 AT-III,从而加重了患者体内 AT-III 的缺乏<sup>[8-9]</sup>。

本研究结果表明,试验组患者血浆 AT-III 平均水平明显低于健康对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。对病程研究结果显示血浆 AT-III 异常水平与乙型肝炎肝硬化病情严重程度有相关性,其平均水平随病情加重而降低,与郑明江等<sup>[10]</sup>研究结果一致。AT-III 是人体内重要的抗凝血物质,与肝素结合后能使抗凝血作用大大增强,对抑制血栓形成有重要作用<sup>[11]</sup>。本研究显示,肝炎肝硬化患者按 Child-Pugh 分级,体内 D-二聚体水平异常率随之增加,说明当乙型肝炎肝硬化肝功能受损导致 AT-III 水平明显降低后,患者并发血栓风险逐步增高,可能会带来一系列相应并发症,特别是门静脉血栓形成,血液黏度增高及流动缓慢可进一步增加门静脉血流阻力,减少肝血流,导致肝脏进一步损伤,肝脏合成、释放 AT-III 进一步减少,血栓形成风险也越大<sup>[12-14]</sup>。本研究也观察到在 Child-Pugh 分级中并不是所有肝硬化患者 AT-III 表达水平都降低或 D-二聚体水平都增高,两者间并无明显的相关性,可能与患者体内肝细胞实质损伤程度和其他组织细胞代偿合成 AT-III 能力增加有关。

**参考文献**

[1] 肖强,杨善峰.乙型肝炎肝硬化患者血清 D-二聚体、纤维蛋白原及抗凝血酶-III 的测定意义[J].实用肝病杂志,2011,14(3):214-215.  
 [2] 马伟.肝硬化患者凝血 3 项和抗凝血酶 III 检测分析[J].检验医学与临床,2012,9(6):708-709.  
 [3] 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].国际检验医学杂志,2014,35(6):755-756.  
 [4] Choi TW, Kim HC, Lee JH, et al. The (下转第 2586 页)

- ence[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2014, 64 (4):510-533.
- [2] Ioannou GN, Boyko EJ. Effects of menopause and hormone replacement therapy on the associations of hyperuricemia with mortality [J]. Atherosclerosis, 2013, 226 (1):220-227.
- [3] Jia ZT, Zhang XQ, Kang S, et al. Serum uric acid levels and incidence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of cohort studies[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2013, 101(1):88-96.
- [4] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11):913-920.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 88(3):26-89.
- [6] 马萍, 陈莉, 杨培颖. 北京市西城区居民高尿酸血症患病率及其与代谢综合征关系的研究[J]. 天津医药, 2014, 42 (7):722-724.
- [7] 董春芳, 李丽. 高尿酸血症对 2 型糖尿病早期患者肾脏的危害性[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(22):3333-3335.
- [8] 梁凯, 曲勇, 邓楠, 等. 无症状性高尿酸血症与代谢综合征及其组分相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21 (5):388-391.
- [9] 刘丽, 邵宇涵. 糖尿病家族史与高尿酸血症对 2 型糖尿病发病的协同作用研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(1):38-40.
- [10] 李晓红, 马小莉, 邴兆伟. 2 型糖尿病合并高尿酸血症与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国医药指南, 2015, 13(21):107.
- [11] 郁森, 秦兵, 张莉. 高尿酸血症与 2 型糖尿病血管并发症的相关性[J]. 山西医科大学学报, 2014, 45(6):478-480.
- [12] 杨光燃, 袁申元, 傅汉菁, 等. 北京社区 2 型糖尿病患者血脂异常情况分析——北京社区糖尿病研究 (BCDS-8) [J]. 中华全科医学杂志, 2012, 11(10):748-752.
- [13] 刘宁, 杨文浩, 吴寿岭, 等. 2 型糖尿病合并高尿酸血症与心血管疾病危险因素的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(7):627-630.
- [14] 李京, 赵童心, 胥欣, 等. 高尿酸血症与代谢综合征相关关系的研究[J]. 现代预防医学, 2014, 14:2671-2673.
- [15] 张宁波, 张帆, 黄星涛. 不同年龄和性别高尿酸血症与代谢综合征的相关性研究[J]. 海南医学, 2013, 24(15):2209-2210.

(收稿日期:2016-04-03 修回日期:2016-06-11)

(上接第 2582 页)

- safety and clinical outcomes of chemoembolization in Child-Pugh class C patients with hepatocellular carcinomas[J]. Korean Journal of Radiology, 2015, 16(6):1283-1293.
- [5] 张冬磊, 郝建宇, 杨宁. 肝硬化患者抗凝血酶-III 与终末期肝病评分模型相关性分析[J]. 中国医药导报, 2012, 9 (33):52-53.
- [6] 曹天高, 厉景南, 施云珍, 等. 乙型肝炎肝硬化抗病毒抗肝纤维化治疗的临床疗效[J]. 医药导报, 2010, 29(4):474-476.
- [7] 钟洪明, 黄宇清, 曾荔山. D-二聚体、抗凝血酶 III、凝血因子 IV、凝血因子 IV 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.
- [8] Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2010, 52(2):176-182.
- [9] 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.
- [10] 郑明江, 曾金生, 邓菊珍. 乙型肝炎肝硬化患者体内的抗凝血酶-III 浓度与病情严重程度相关性的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(14):1155-1156.
- [11] 张雪松, 张晓燕. 肝硬化患者凝血酶原时间和血小板参数检测分析[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(20):2518-2519.
- [12] 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.
- [13] Chandler WL, Dawson KL, Ruegger MC, et al. Patients with cirrhosis show a relative increase in thrombin Generation that is correlated with lower antithrombin levels [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014, 25(8):364-372.
- [14] Kawanaka H, Akahoshi T, Itoh S, et al. Optimizing risk stratification in portal vein thrombosis after splenectomy and its primary prophylaxis with antithrombin III concentrates and danaparoid Sodium in liver cirrhosis with portal hypertension[J]. J Am Coll Surg, 2014, 219(5):865-874.

(收稿日期:2016-04-15 修回日期:2016-06-21)

## 误 差

误差指测量值与真值之差, 也指样本指标与总体指标之差。包括系统误差、随机测量误差和抽样误差。系统误差指数据收集和测量过程中由于仪器不准确、标准不规范等原因, 造成观察(检测)结果呈倾向性的偏大或偏小, 是可避免或可通过研究设计解决的。随机测量误差指由于一些非人为的偶然因素使观察(检测)结果或大或小, 是不可避免的。抽样误差指由于抽样原因造成样本指标与总体指标的差异, 是不可避免但可减少的。