

## 论著·临床研究

## 凝血相关指标对慢性阻塞性肺疾病急性加重期继发肺动脉高压的意义

康俊辉

(襄阳市第一人民医院检验科,湖北襄阳 441000)

**摘要:**目的 探讨凝血相关指标对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)继发肺动脉高压(PH)患者的意义。方法 通过超声心动图测定 124 例 AECOPD 患者肺动脉收缩压(PASP),据此将患者分为正常组及轻度、中度、重度 PH 组,采取自动血凝仪测定凝血四项指标,经由免疫比浊法测定血清 D-二聚体。以体检健康的人群作为对照组。结果 AECOPD 患者活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体水平均长于或高于对照组( $P < 0.05$ );AECOPD 合并不同程度 PH 患者凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、APTT 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );中度、重度 PH 组患者 FIB、D-二聚体水平均高于正常组和轻度 PH 组( $P < 0.05$ ),病死率高于正常组( $P < 0.05$ )。结论 FIB、D-二聚体等凝血相关指标对 AECOPD 继发 PH 诊断有重要作用。

**关键词:**慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 凝血功能; D-二聚体; 肺动脉高血压

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.07.021 **中图法分类号:**R446.11

**文章编号:**1673-4130(2019)07-0847-04 **文献标识码:**A

### The significance of blood coagulation related indicators in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases complicated pulmonary hypertension secondary

KANG Junhui

(Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Xiangyang City, Xiangyang, Hubei 441000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the significance of coagulation related indicators in pulmonary hypertension(PH) secondary to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD). **Methods** The pulmonary artery systolic pressure (PASP) of 124 patients with AECOPD were measured by using echocardiography. According to the results, the patients were divided into the normal PH group, mild PH group, moderate PH group and severe PH group. The four indicators of blood coagulation were measured by the automatic coagulation analyzer, and serum D-dimer was determined by immune turbidimetry. Healthy individuals were enrolled in the study as the control group. **Results** The activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB) and D-dimer concentrations in patients with AECOPD were significantly longer or higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and APTT among patients with AECOPD complicated with different degrees of PH ( $P > 0.05$ ). FIB and D-dimer concentrations in patients with moderate or severe PH were significantly higher than those in the normal PH group and mild PH group ( $P < 0.05$ ), and the mortality rate was significantly higher than that in the normal group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Coagulation related indicators such as FIB and D-dimer play an important role in the diagnosis of PH secondary to AECOPD.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation; coagulation function; D-dimer; pulmonary hypertension

慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)发病机制尚不明确,多认为与气道炎性反应密切相关,其病死率较高<sup>[1]</sup>。临床上 AECOPD 多出现凝血功能障碍,增加肺血管微血栓栓塞发生风险,促使肺动脉高压(PH)出现,加重病情<sup>[2-3]</sup>。PH 为 AECOPD 的一种

严重并发症,被认为是该疾病发展至肺源性心脏病的重要步骤,与患者预后密切相关<sup>[4]</sup>。因此,早期诊治 PH 对 AECOPD 预后改善至关重要。AECOPD 合并 PH 患者的长期慢性缺氧状态会导致代偿性骨髓红细胞过度增生,致使血液黏度增大,伴血管内皮损伤,最

作者简介:康俊辉,女,副主任技师,主要从事临床基础及生化检验方面的研究。

本文引用格式:康俊辉.凝血相关指标对慢性阻塞性肺疾病急性加重期继发肺动脉高压的意义[J].国际检验医学杂志,2019,40(7):847-849.

终凝血系统、纤溶系统失衡,表现出高凝、血栓前状态。关于 AECOPD 合并 PH 患者凝血或纤溶系统的指标变化已受到临床研究者的高度关注。本研究主要分析了 AECOPD 患者凝血相关指标的变化及其与 PH 的关系,旨在为疾病临床诊治、预后改善提供重要参考,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院 2015 年 1 月至 2017 年 1 月收治的 AECOPD 患者 124 例(AECOPD 组)为研究对象,男 75 例,女 49 例;年龄 52~86 岁,平均(70.00±2.61)岁。另外,选取选取同期体检健康者 50 例作为对照组,男 30 例,女 20 例;年龄 52~80,平均(70.03±3.75)岁。两组性别、年龄比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 纳入及排除标准** 纳入标准:(1)均符合 AECOPD 相关诊断标准<sup>[5]</sup>,且经临床症状、X 线胸片、肺功能等综合检查确诊;(2)近期(1 个月内)无抗凝药物干预史;(3)均配合完成相关检查;(4)相关资料完整。排除标准:(1)肝肾功能严重障碍;(2)恶性肿瘤、原发性 PH;(3)血栓栓塞性疾病等患者;(4)血液病等可能影响机体凝血功能相关疾病;(5)合并严重呼吸衰竭者;(6)相关资料不全者。

### 1.3 方法

**1.3.1 凝血相关指标测定** AECOPD 患者入院第 2 天,对照组人群体检当日均空腹抽取肘静脉血 5 mL,

置入含有 3.8%枸橼酸钠 0.2 mL 的抗凝试管中混合均匀,以 3 000 r/min 转速离心,离心 10 min,血浆分离后保存在冰箱中待测,120 min 内完成。通过自动凝血仪测定凝血 4 项指标——凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB);经由免疫比浊法测定血浆 D-二聚体水平。正常参考值:PT 11~14 s;TT 12~16 s;APTT 25~37 s;FIB 2~4 g/L;D-二聚体 < 200 μg/L。

**1.3.2 肺动脉收缩压(PASP)测定** AECOPD 患者入院第 2 天通过超声心动图检测,根据检查结果将患者分为正常组( $PASP \leq 30$  mm Hg)、轻度( $PASP$  为  $>30 \sim 50$  mm Hg)、中度( $PASP$  为  $>50 \sim 70$  mm Hg)及重度 PH( $PASP > 70$  mm Hg)组,对各组凝血相关指标分析,并观察统计各组预后(病死率)。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS20.0 统计软件处理数据,计数资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,多组数据行单因素方差分析。若  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 AECOPD 凝血相关指标情况** AECOPD 组 APTT 较对照组延长,FIB、D-二聚体水平较对照组高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );两组 PT、TT 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组凝血相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	D-二聚体(μg/L)
AECOPD 组	124	11.38±3.26	15.05±3.00	39.71±5.70	5.23±1.59	458.67±153.26
对照组	50	12.25±1.24	14.22±1.67	32.18±2.36	3.01±0.63	81.13±21.57
t		1.832	1.843	9.022	9.561	17.320
P		0.069	0.067	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

**2.2 根据 PASP 测定及分组** 124 例 AECOPD 患者中肺动脉压力正常 40 例(正常组),轻度 PH 有 30 例(轻度 PH 组),中度 PH 有 29 例(中度 PH 组),重度 PH 有 25 例(重度 PH 组)。4 组患者性别、年龄、病程相匹配,有可比性,见表 2。

**2.3 PH 不同程度患者凝血相关指标情况** AECOPD 合并不同程度 PH 患者 PT、TT、APTT 比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),而 FIB、D-二聚体水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );中度、重度 PH 组患者 FIB、D-二聚体水平均高于正常组和轻度 PH 组( $P < 0.05$ );重度 PH 组患者 D-二聚体水平高于中度 PH 组( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 PH 不同程度患者预后情况** AECOPD 合并不

同程度 PH 患者病死率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );中度、重度 PH 组病死率高于正常组( $P < 0.05$ );重度 PH 组病死率高于轻度 PH 组( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 2 4 组 AECOPD 患者基线资料比较

组别	n	男/女(n/n)	年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	病程( $\bar{x} \pm s$ ,年)
正常组	40	25/15	69.35±4.13	11.44±9.67
轻度 PH 组	30	18/12	71.26±5.02	11.87±10.35
中度 PH 组	29	18/11	69.27±4.86	11.71±8.67
重度 PH 组	25	14/11	70.13±5.06	13.34±10.25
$\chi^2/F$		0.312	1.305	0.420
P		0.958	0.273	0.738

表 3 AECOPD 合并不同程度 PH 患者凝血相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	D-二聚体( $\mu\text{g/L}$ )
正常组	40	11.96 $\pm$ 3.79	15.76 $\pm$ 3.68	40.00 $\pm$ 4.89	4.27 $\pm$ 1.19	332.68 $\pm$ 213.57
轻度 PH 组	30	11.45 $\pm$ 2.53	15.03 $\pm$ 3.16	39.75 $\pm$ 3.65	4.75 $\pm$ 0.98	340.12 $\pm$ 220.36
中度 PH 组	29	11.28 $\pm$ 3.00	14.95 $\pm$ 2.86	39.69 $\pm$ 4.25	5.46 $\pm$ 1.32*#	487.93 $\pm$ 217.02*#
重度 PH 组	25	10.97 $\pm$ 1.05	14.36 $\pm$ 1.45	39.43 $\pm$ 4.03	5.90 $\pm$ 1.40*#	642.58 $\pm$ 258.36*# $\Delta$
F		1.348	0.700	1.305	6.584	19.250
P		0.259	0.553	0.272	0.001	<0.001

注:与正常组比较,\* $P<0.05$ ;与轻度 PH 组比较,# $P<0.05$ ;与中度 PH 组比较, $\Delta P<0.05$

表 4 AECOPD 合并不同程度 PH 患者预后比较[n(%)]

组别	n	死亡	存活
正常组	40	0(0.00)	40(100.00)
轻度 PH 组	30	2(6.67)	28(93.33)
中度 PH 组	29	5(17.24)*	24(82.76)*
重度 PH 组	25	7(28.00)*#	18(72.00)*#
$\chi^2$		13.726	
P		0.003	

注:与正常组比较,\* $P<0.05$ ;与轻度 PH 组比较,# $P<0.05$

### 3 讨论

AECOPD 发病急且进展快,患者多需长时间卧床,致使静脉回流异常,增加静脉血栓栓塞发生风险。同时 AECOPD 气道炎性反应、肺功能降低等导致机体长时间缺氧,致使红细胞计数上升,血液黏度增加,加上感染的影响<sup>[6-7]</sup>,易损伤血管内皮细胞,造成凝血、纤溶系统异常,进而导致机体高凝,进一步促进肺血栓栓塞发生,导致患者死亡<sup>[8-9]</sup>。为此,加强 AECOPD 患者凝血功能监测至关重要。

临床常通过凝血四项指标评价机体凝血功能,其中 PT 主要用于反映外源性凝血功能,FIB 缺乏时 PT 延长,而血液高凝、血栓形成时 PT 缩短;TT 指的是 FIB 转变成纤维蛋白所需时间,能反映血浆 FIB 水平及肝素样物质水平,血浆 FIB 水平上升、肝素样物质减少时 TT 缩短,反之则延长,通常大于 3 s 为 TT 延长;APTT 能反映内源性凝血功能,血液高凝、血栓形成时 APTT 缩短;FIB 主要由肝脏分泌而成,血浆中其水平相比其他凝血蛋白高,在凝血过程中发挥重要作用。另外,D-二聚体反映凝血、纤溶系统功能的敏感度高,主要由交联纤维蛋白(纤溶酶作用)产生,被认为是评价血液高凝、血栓形成的重要标志性指标之一。

本研究显示,相较于健康人群,AECOPD 患者 APTT 延长,FIB、D-二聚体水平升高,与陈昌枝等<sup>[10]</sup>的研究结果相符,而 PT、TT 比较无明显差异,与谭江峡<sup>[11]</sup>的研究结果不相符,这可能与 AECOPD 患者严重程度不同、检测水平不同等有关。但在 FIB、D-二

聚体方面的结果一致,提示 FIB、D-二聚体比 PT、TT 在反映机体凝血状态方面的敏感度更高。因此,笔者推断 AECOPD 患者可能存在血液高凝,这可能与 AECOPD 患者长时间卧床、长期缺氧、感染等致使血液黏度增加、清除血浆凝血因子能力减弱、纤溶酶增加等有关。

有研究发现,AECOPD 并发 PH 主要由疾病血栓前状态致使肺微小动脉血栓形成引起<sup>[12]</sup>,表现为 D-二聚体水平明显上升,血气指标异常。本研究显示,AECOPD 合并不同程度 PH 患者 PT、TT、APTT 比较无明显差异,而在 FIB、D-二聚体水平方面差异明显,与金丛等<sup>[13]</sup>研究结果相符。提示 PT、TT、APTT 难以反映 AECOPD 患者的血栓前状态,而中、重度 PH 患者 FIB、D-二聚体水平明显高于健康人群和轻度 PH 患者,可见 FIB、D-二聚体可用于反映机体血栓前状态,AECOPD 合并 PH 患者可能处于血液高凝状态。分析其原因:AECOPD 合并 HP 后机体凝血酶水平进一步增高,从而激活机体凝血系统,进而导致机体高凝,促肺小动脉血栓形成<sup>[14]</sup>,FIB、D-二聚体水平异常升高。另外,本研究还发现,合并 PH 是导致 AECOPD 患者死亡的高危因素。相较于肺动脉压正常患者,合并中、重度 PH 患者病死率明显更高,而且重度 PH 患者病死率比轻度 PH 高,与万自芬等<sup>[15]</sup>的研究结果基本相符。

### 4 结论

AECOPD 患者多出现血栓前状态,而 PH 是导致患者死亡的主要原因之一。因此,加强 FIB、D-二聚体等相关凝血指标检测对 AECOPD 及其合并 PH 的诊断、治疗及预后评估有重要意义。

### 参考文献

[1] 张晓明. 血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清炎性因子水平的影响[J]. 医学临床研究,2012,29(3):416-417.  
 [2] 徐祎,张术华,米永华,等. 慢性阻塞性肺疾病急性期患者的凝血功能的变化[J]. 血栓与止血学,2017,23(2):199-201.  
 [3] POLATLI M, BEN KHEDER A, WALI(下转第 852 页)

面的观点进行了研究, SANKARY 等<sup>[4]</sup>对 375 份单纯 ALT 增高样本进行了 HBV DNA 和 HCV RNA 的 PCR 检测, 没有发现 HBV 或 HCV 感染; 熊华平的研究表明, 单纯的病毒载量并不能反映肝组织损伤的程度, 血液循环的高病毒载量并不意味着病毒在肝脏内的复制旺盛, 也不代表肝脏受到损伤<sup>[5]</sup>, 也就是表示 ALT 水平正常。HBV 和 HCV 感染者中之所以 ALT 水平正常, 可能与病毒感染的自然史特点有关, 也就是说, 当病毒处于免疫耐受, 不活动或低复制期间时, 肝脏不会受到严重损害, 因而血液中 ALT 活性不升高<sup>[6]</sup>。

#### 4 结 论

根据各地血液筛查结果的报道, ALT 异常是血液报废的主要原因, 导致大量血液资源报废<sup>[7-8]</sup>。研究证实, 非病理因素与 ALT 升高密切相关<sup>[9]</sup>。笔者结合本调查结果认为, 随着检测 HBV、HCV 技术的不断提高, 特别是核酸技术的广泛应用, 单从 ALT 水平预测 HBV、HCV 感染的可能性, 意义不大。鉴于 ALT 检测异常率高, 加强了街道采血前的 ALT 初筛, 有效减少了采血后的报废。因此, 为防止输血后感染 HBV、HCV 而进行 ALT 检测, 是否有必要继续开展或改变策略, 有待进一步研究探讨。

#### 参考文献

[1] 程玉根, 梁启忠, 掌友湖. 献血者血液筛查中 ALT 与 HBV、HCV 的相关性研究[J]. 临床输血与检验, 2014, 16

(1):64-65.

- [2] 季阳, 王迅, 郑忠伟, 等. 重新评估献血者 ALT 检测的意义[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(7):521-522.
- [3] 彭泽军. 丙型肝炎患者血清中 HCV 抗体、HCV-RNA、ALT 联合检测及临床意义[J]. 实验与检验医学, 2011, 29(6):635-636.
- [4] SANKARY T M, YANG G, ROMEO J M, et al. Rare detection of hepatitis B and hepatitis C virus genomes by polymerase chain reaction in seronegative donors with elevated alanine aminotransferase[J]. Transfusion, 1994, 34(8): 656-660.
- [5] 熊华平, 戎霞, 黄珂, 等. 广州地区 HCV 阳性无偿献血者 ALT 检测结果分析[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(6):538-540.
- [6] 梁秀清, 乌邓. 蒙古国 717 例 HBV、HCV 和 ALT 检测结果的分析及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(12): 1462-1464.
- [7] 吴爱霞, 于俐丽, 张剑云. 2009—2011 年某市无偿献血血液报废的原因分析与对策[J]. 中国医药指南, 2014, 12(1):251-252.
- [8] 田庆华, 崔学军. 2006—2011 年张家口地区无偿献血者血液检测结果分析[J]. 临床输血与检验, 2013, 15(2):166-167.
- [9] 宁振全, 黄广, 李进才. 无偿献血者 ALT 阳性追踪调查分析[J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3(11):23.

(收稿日期:2018-10-26 修回日期:2018-12-29)

(上接第 849 页)

- S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and associated healthcare resource consumption in the Middle East and North Africa: The BREATHE study [J]. Respir Med, 2012, 106(2):S75-S85
- [4] 张和平, 王鹏, 赵君智, 等. C 反应蛋白在慢性阻塞性肺疾病稳定期继发性肺动脉高压患者中的表达[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(12):1543-1544.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 36(2):67-79.
- [6] 张文娟, 路东明, 宗晓福, 等. 血清脂联素、IL-8 及 IL-17 在 COPD 急性加重期诊断中的临床价值研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 13(6):76-78.
- [7] 王垚, 周薇. 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血浆中纤维蛋白原监测的临床意义[J]. 中国医药, 2015, 10(2):169-171.
- [8] 孙伟, 黄永刚. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期凝血纤溶状况分析[J]. 南昌大学学报(医学版), 2014, 54(7):65-67.
- [9] LEUPPI JD, SCHUETZ P, BINGISSER R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial[J]. JAMA, 2013, 309

(21):2223-2231.

- [10] 陈昌枝, 朱贵朝, 覃家盟, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期凝血特征的研究[J]. 广西医学, 2011, 33(12):1560-1563.
- [11] 谭江峡. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期凝血及纤溶系统功能的变化[J]. 血栓与止血学, 2015, 21(3):182-183.
- [12] 杨小花, 苏洁, 徐建国. D-二聚体、血细胞比容在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺动脉高压诊断中的临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(10):2746-2748.
- [13] 金丛, 黄相增. 凝血纤溶指标及动脉血气在 AECOPD 合并肺动脉高压中的相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(2):276-279.
- [14] MARTINEZ-GARCIA M A, DE LA ROSA CARRILLO D A, DONAT-SANZ Y, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with Moderate-to-Severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(8):823-831.
- [15] 万自芬, 张程, 马丽, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺动脉高压 100 例临床分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(6):697-698.

(收稿日期:2018-10-10 修回日期:2019-01-12)