

肝硬化患者凝血指标和血小板参数变化与出血倾向相关性研究

聂萃¹, 刘莉莎², 周燕^{1△}

(1. 重庆市第四人民医院, 重庆 400014; 2. 重庆市人民医院江北院区, 重庆 400020)

摘要:目的 探讨肝硬化患者凝血指标和血小板参数变化与出血倾向的相关性。方法 将 88 例肝硬化患者及 30 例健康者纳入本研究, 测定凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血因子(FⅡ、FⅤ、FⅦ、FⅩ)凝血活性、血浆蛋白质 C(PC)、血浆抗凝血酶原(AT-Ⅲ)、血小板计数(PLT)及血小板平均容积(MPV)等指标, 采用单因素方差分析比较不同肝功能评级及不同出血倾向肝硬化患者资料差异; 采用 Pearson 相关性分析比较变量间相关性。结果 与对照组比较, 肝硬化患者伴有 PLT、FIB、PC、AT-Ⅲ、FⅡ、FⅤ、FⅦ、FⅩ等指标下降($P < 0.05$), 而且这些指标水平随肝功能评级上升而下降($P < 0.05$); 与对照组比较, 肝硬化患者 MPV、PT、APTT 等指标升高($P < 0.05$), 而且随肝功能评级上升而升高($P < 0.05$); 有出血倾向的肝硬化患者 PLT、FIB、FⅡ、FⅤ、FⅦ、FⅩ等指标显著低于无出血倾向肝硬化患者($P < 0.05$); MPV、PC、APTT、PC、AT-Ⅲ等指标显著高于无出血倾向肝硬化患者($P < 0.05$); PLT、FIB、FⅡ、FⅤ、FⅦ、FⅩ等指标与出血倾向呈负相关($P < 0.05$); MPV、PC、APTT、PC、AT-Ⅲ等指标与出血倾向呈正相关($P < 0.05$)。结论 肝硬化患者凝血因子及血小板参数的改变可能为评估患者肝损伤严重程度、监测出血倾向的有效指标。

关键词: 肝硬化; 凝血; 血小板; 出血倾向

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.15.014

中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2019)15-1850-04

文献标识码: A

Correlation between changes of coagulation parameters and platelet parameters and bleeding tendency in patients with liver cirrhosis

NIE Cui¹, LIU Lisha², ZHOU Yan^{1△}

(1. Chongqing Fourth People's Hospital, Chongqing 400014, China; 2. Branch in Jiangbei District, Chongqing People's Hospital Jiangbei Campus, Chongqing 400020, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between coagulation parameters and platelet parameters and hemorrhagic tendency in patients with liver cirrhosis. **Methods** Eighty-eight patients with liver cirrhosis and 30 healthy subjects were enrolled in the study. The prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), coagulation activity of coagulation factors (FⅡ, FⅤ, FⅦ, FⅩ), plasma protein C (PC), plasma anti-prothrombin (AT-Ⅲ), platelet count (PLT) and mean platelet volume (MPV) were determined. One-way analysis of variance was used to compare differences in data of liver cirrhosis patients with different grades of liver function and different bleeding tendencies. Pearson correlation analysis was used to perform the correlation between variables. **Results** The PLT, FIB, PC, AT-Ⅲ, FⅡ, FⅤ, FⅦ and FⅩ of patients with liver cirrhosis were lower than those of the control group ($P < 0.05$), and the indexes decreased with the increase of the grade of liver function ($P < 0.05$). The MPV, PT and APTT of patients with liver cirrhosis were higher than those of the control group ($P < 0.05$), and the indexes increased with the increase of the grade of liver function ($P < 0.05$). The PLT, FIB, FⅡ, FⅤ, FⅦ and FⅩ of patients with bleeding tendency were significantly lower than those in patients without ($P < 0.05$), while MPV, PC, APTT, PC and AT-Ⅲ were significantly higher than those in patients without ($P < 0.05$). PLT, FIB, FⅡ, FⅤ, FⅦ, FⅩ were negatively correlated with bleeding tendency ($P < 0.05$), while MPV, PC, APTT, PC and AT-Ⅲ were positively correlated with bleeding tendency ($P < 0.05$). **Conclusion** The changes of coagulation factors and platelet parameters in patients with liver cirrhosis may be effective indicators for assessing the severity of liver injury and monitoring bleeding tendency.

Key words: liver cirrhosis; coagulation; platelets; bleeding tendency

作者简介: 聂萃, 女, 技师, 主要从事临床检验的相关研究。△ 通信作者, E-mail: ssmzq5x@163.com。

本文引用格式: 聂萃, 刘莉莎, 周燕. 肝硬化患者凝血指标和血小板参数变化与出血倾向相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(15): 1850-1852.

肝硬化临床症状表现多样,出血是其中最为突出的表现,同时也是肝硬化终末期表现之一^[1-2]。肝硬化出血的发生机制为,肝细胞的损伤及肝功能下降导致凝血系统出现生理性凝血和抗凝系统的失衡,引发血小板数量减少及功能障碍,并导致出血并发症,进一步加重肝硬化病情甚至威胁生命^[3]。对肝硬化患者出血倾向的研究有助于及早进行出血的预防干预,改善患者预后。本研究以凝血指标及血小板参数为突破口,分析了肝硬化患者相关指标的变化,旨在为肝硬化出血的预测提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2014 年 7 月至 2017 年 12 月重庆市第四人民医院收治的肝硬化患者纳入研究。纳入标准:符合慢性乙型肝炎防治指南中的诊断标准^[4],经临床、生化及影像学检查确诊;临床资料完整。排除标准:近期使用凝血相关药物者;合并影响凝血功能血液病者。符合上述标准患者共 88 例,男 59 例、女 29 例;年龄 39~78 岁,平均(50.2±10.2)岁。另择同期于重庆市第四人民医院体检的 30 例健康者作为对照组,男 18 例、女 12 例,年龄 37~77 岁,平均(49.6±9.3)岁,对照组受试者经检查无肝功能及血常规异常。本研究经医院伦理委员会知情同意,患者签署同意书。

1.2 方法 指标测定:采集受试者晨起空腹静脉血,采用发过 STAG 公司全自动血凝分析仪及配套试剂盒检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间

(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血因子(FⅡ、FⅤ、FⅦ、FⅩ)凝血活性、血浆蛋白质 C(PC)、血浆抗凝血酶原(AT-Ⅲ)水平。采用日本 Sysmex 公司全自动血细胞计数仪进行血小板计数(PLT)及血小板平均容积(MPV)检测。分组方法:根据肝功能分级 Child-Pugh 分级^[5]将患者分为 Child-Pugh A 级(32 例)、Child-Pugh B 级(30 例)、Child-Pugh C 级(例);按照是否出现出血倾向(牙龈出血、鼻出血、皮肤瘀点瘀斑、呕血等)将患者分为有出血倾向组(38 例)及无出血倾向组(50 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行数据处理与统计学分析,计数资料以频数及百分率表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较行单因素方差分析,两组间比较行独立样本 *t* 检验;变量间的相关性行 Pearson 相关性分析;检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不同肝功能分级患者凝血指标和血小板参数的变化 不同肝功能分级患者各凝血指标及血小板参数比较差异具统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,肝硬化患者 PLT、FIB、PC、AT-Ⅲ、FⅡ、FⅤ、FⅦ、FⅩ 等指标显著下降($P<0.05$),肝硬化患者上述指标水平随肝功能分级的升高而下降($P<0.05$);与对照组比较,肝硬化患者 MPV、PT、APTT 等指标显著升高($P<0.05$),肝硬化患者随肝功能评级增加而升高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同肝功能分级患者凝血指标和血小板参数变化($\bar{x} \pm s$)

指标	不同肝功能分级的患者			对照组(<i>n</i> =30)	<i>F</i>	<i>P</i>
	A 级(<i>n</i> =32)	B 级(<i>n</i> =30)	C 级(<i>n</i> =26)			
PLT($\times 10^9/L$)	133.15±43.51 ^a	94.61±38.64 ^{ab}	66.53±30.46 ^{abc}	213.20±50.24	66.815	<0.01
MPV(fL)	11.46±1.26 ^a	12.98±1.85 ^{ab}	13.85±1.55 ^{abc}	10.24±0.98	35.238	<0.01
PT(s)	15.02±1.94 ^a	20.16±2.84 ^{ab}	25.64±3.55 ^{abc}	12.11±1.02	162.025	<0.01
APTT(%)	40.31±8.77 ^a	50.27±10.89 ^{ab}	62.51±12.54 ^{abc}	33.61±4.16	49.072	<0.01
FIB(g/L)	2.98±0.81 ^a	1.96±0.61 ^{ab}	1.44±0.57 ^{abc}	3.22±0.84	38.151	<0.01
PC(%)	70.13±10.56 ^a	51.27±8.95 ^{ab}	40.19±10.96 ^{abc}	86.51±10.33	113.972	<0.01
AT-Ⅲ	80.12±16.53 ^a	50.27±15.23 ^{ab}	31.27±13.48 ^{abc}	94.85±11.37	113.150	<0.01
FⅡ(%)	88.46±10.98 ^a	50.24±11.04 ^{ab}	41.64±11.07 ^{abc}	90.17±15.23	121.748	<0.01
FⅤ(%)	80.42±9.61 ^a	65.86±10.75 ^{ab}	48.61±9.34 ^{abc}	91.07±12.46	83.574	<0.01
FⅦ(%)	70.16±8.64 ^a	45.28±8.88 ^{ab}	31.74±10.22 ^{abc}	88.61±12.47	176.862	<0.01
FⅩ(%)	60.27±12.04 ^a	51.22±11.74 ^{ab}	38.27±9.86 ^{abc}	88.91±9.88	109.653	<0.01

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 Child-Pugh 分级 A 级患者比较,^b $P<0.05$;与 Child-Pugh 分级 B 级患者比较,^c $P<0.05$

2.2 有/无出血倾向肝硬化患者凝血指标和血小板参数变化 有出血倾向肝硬化患者 PLT、FIB、FⅡ、FⅤ、FⅦ、FⅩ 等指标显著低于无出血倾向肝硬化患者($P<0.05$);MPV、PT、APTT、PC、AT-Ⅲ 等指标显著高于无出血倾向肝硬化患者,差异有统计学意义($P<$

0.05)。见表 2。

2.3 凝血指标和血小板参数与肝硬化患者出血倾向相关性分析 对肝硬化患者是否有出血倾向进行赋值(有出血倾向为 1,无出血倾向为 0),分析其与凝血指标和血小板参数的相关。PLT、FIB、FⅡ、FⅤ、F

Ⅶ、FⅩ等指标与出血倾向呈负相关(r 分别为 -0.415 、 -0.521 、 -0.341 、 -0.304 、 -0.333 、 -0.374 , $P < 0.05$); MPV、PT、APTT、PC、AT-Ⅲ等指标与出血倾向呈正相关(r 分别为 0.321 、 0.425 、 0.417 、 0.441 、 0.387 , $P < 0.05$)。

表 2 有/无出血倾向肝硬化患者凝血指标和血小板参数变化($\bar{x} \pm s$)

指标	有/无出血倾向的患者		t	P
	有($n=38$)	无($n=50$)		
PLT($\times 10^9/L$)	74.15 \pm 25.61	113.25 \pm 32.61	3.096	<0.01
MPV(fL)	12.63 \pm 1.89	11.54 \pm 1.07	3.423	<0.01
PT(s)	22.24 \pm 3.56	16.64 \pm 4.44	6.370	<0.01
APTT(%)	54.64 \pm 5.01	47.94 \pm 4.96	6.249	<0.01
FIB(g/L)	1.55 \pm 0.57	2.04 \pm 0.89	2.961	<0.01
PC(%)	60.22 \pm 12.74	40.16 \pm 12.63	7.352	<0.01
AT-Ⅲ	63.47 \pm 15.13	40.22 \pm 12.46	7.901	<0.01
FⅡ(%)	40.13 \pm 14.62	60.27 \pm 16.95	5.852	<0.01
FⅤ(%)	50.44 \pm 10.54	70.29 \pm 11.96	8.111	<0.01
FⅦ(%)	50.61 \pm 13.52	64.53 \pm 14.29	4.632	<0.01
FⅩ(%)	49.76 \pm 11.62	60.47 \pm 10.94	4.428	<0.01

3 讨 论

肝脏作为机体重要代谢器官,血浆大部分凝血因子、抗凝血因子及纤溶酶等物质均在肝脏中合成,在维持机体正常凝血及抗凝平衡中发挥重要作用^[6]。肝硬化发生后肝细胞损伤,导致机体凝血功能失常,出现出血倾向。评估肝硬化患者出血倾向对预防不良出血事件发生、改善患者预后具有重要意义。

凝血因子及抗凝血因子的平衡状态变化是引发机体异常出血的重要因素。本研究针对 FⅡ、FⅤ、FⅦ、FⅩ等凝血因子及 PT 及 APTT 等指标进行研究,其中 FⅡ、FⅤ、FⅦ、FⅩ等均由肝脏合成,PT 及 APTT 分别为反映凝血因子水平及活性的指标,这些指标均可反映机体凝血功能的改变^[7]。与低肝功能分级及无出血倾向患者比较,高肝功能分级及有出血倾向的患者 FⅡ、FⅤ、FⅦ、FⅩ水平更低及 PT 及 APTT 更长,提示肝功能降低可伴有凝血功能的下降,可能也与肝硬化患者出血倾向的发生有关。包英等^[8]报道,在乙肝、肝硬化及肝衰竭患者中随肝功能下降,PT、APTT 等凝血活性指标均显著下降,本研究与其研究结果类似。分析肝硬化引发凝血功能下降的原因,一方面,肝脏可合成除 FⅢ、FⅥ外所有凝血因子,随着肝硬化的发生及进展,可伴有多种凝血因子合成减少,且水平随肝功能损伤程度的改变而变化;另一方面,胆汁合成、排泄功能障碍减少也可引发脂溶性维生素 K 的代谢障碍,导致维生素 K 依赖型凝血因子失去功能活性,凝血因子含量及活性下降^[9]。除常规凝血因子含量及功能,本研究也分析了

PC、AT-Ⅲ等指标的水平变化,AT-Ⅲ及 PC 均为肝脏合成灭活凝血因子的物质,在生理性抗凝系统中发挥重要作用^[10]。本研究示随肝功能评级升高,AT-Ⅲ及 PC 活性均显著降低,提示抗凝血因子的活性同样与肝脏损伤程度相关。值得注意的是,有出血倾向患者 AT-Ⅲ及 PC 活性显著高于无出血倾向患者,提示有出血倾向患者仍保留较强的抗凝活性,可能为患者出血风险增加的原因;这也提示对于肝硬化患者来说,仅根据肝脏损伤程度进行出血风险的评定有一定局限性,评估时仍需结合患者自身凝血及抗凝血异常状态来加以判断。

除凝血因素外,血液中血小板成分改变也是出血倾向发生的重要原因。PLT 是反映血小板新生、凋亡情况的指标;MPV 为反映血小板功能活性的指标^[11]。本研究显示,随着肝功能损伤程度的加重,患者 PLT 降低而 MPV 升高,提示肝硬化患者均存在血小板减少及血小板体积的增大,且随病情严重程度增加而更甚,这一结论与林秀清^[12]等报道的肝硬化患者血小板参数的变化相符。分析肝硬化与血小板成分改变的关系,肝硬化患者血小板减少可能与肝硬化门脉高压、肝脏合成促血小板生成素降低等因素相关。另外,乙肝病毒也会通过抑制骨髓巨核细胞减少血小板的生成。肝硬化患者 MPV 增高则可能是因为血小板水平的降低导致巨核细胞生成血小板作用代偿性升高,导致新生血小板未成熟即进入血液中,同时,肝脏功能损伤引发血清蛋白水平降低,导致骨髓巨核细胞生成大体积血小板增多^[13-14]。对出血倾向肝硬化患者进行分析,结果显示有出血倾向患者 PLT 较低,MPV 较高,且两者分别与出血倾向呈负相关及正相关,提示血小板数量减少或血小板功能活性的变化可能为导致患者具有出血倾向的原因。

肝硬化患者凝血因子及血小板参数的改变可能为评估患者肝损伤严重程度、监测出血倾向的有效指标。但是,本研究局限性在于样本量较少,且存在一定地域限制性;另外本研究仅纳入常见凝血指标,指标上难以准确评估凝血功能,针对这些不足,本课题组仍需进一步扩大样本,进行进一步多中心研究,另外增加更能代表凝血酶水平的指标,以期全面评估患者凝血功能与出血倾向及肝功能之间的关系。

4 结 论

通过对血小板参数及凝血、抗凝血相关因子的变化情况的评估可综合评价肝硬化患者消化道出血风险及肝功能下降程度,对于指导肝病病情评估、临床治疗以改善患者预后具有一定的临床意义。

参考文献

[1] 刘斌,方正亚,孟冬梅.肝硬化并发症治疗及预防研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(12):1152-1155. (下转第 1856 页)

SS 的相关性,结果显示 nRNP/Sm、Sm、PM-Scl、ds-DNA、核小体、组蛋白及核糖体 P 蛋白等指标与 SS 的分类相关,分析原因可能是这些指标在其他免疫性疾病中呈阳性表达,而在 PSS 和 SSS 患者中的表达水平呈现明显差异,从而可有效鉴别 PSS 和 SSS。

4 结 论

综上所述,ANAs 检测 15 项指标中 SSA、SSB 及 Ro-52 与 SS 的相关性极高,nRNP/Sm、Sm、PM-Scl、ds-DNA、核小体、组蛋白及核糖体 P 蛋白诊断 SS 时特异性较差,但在特定情况下与 SS 的类型相关,可为疾病的筛查、分类等方面提供依据。

参考文献

[1] 陈淑珍,马宏星,王程弘,等.改良唾液腺动态显像对干燥综合症的诊断价值[J].中华核医学与分子影像杂志,2016,36(5):441-444.

[2] 许满秀,钱先.干燥综合征相关性细胞因子[J].细胞与分子免疫学杂志,2014,30(2):206-208.

[3] 周易,王艳萍.抗 SSA、抗 SSB、抗 Ro52 抗体在自身免疫性疾病中的临床价值探讨[J].免疫学杂志,2017,33(4):327-331.

[4] 李和军,李频,林顺平,等.抗核抗体谱中阳性的自身抗体数目对狼疮诊断的意义[J].重庆医学,2018,47(2):200-202.

[5] 中华医学会风湿病学分会.干燥综合征诊治指南(草案)

[J].中华风湿病学杂志,2003,7(7):446-448.

[6] BRITO-ZERÓN P, BALDINI C, BOOTSMA H, et al. Sjögren syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers,2016,2(15):16047-16067.

[7] 金卫东,俞晓洁,朱键,等.干燥综合征患者血清死亡诱导受体 3 高表达及临床特征相关性研究[J].中华微生物学和免疫学杂志,2010,30(8):765-767.

[8] KIVITY S, ARANGO M T, EHRENFELD M, et al. Infection and autoimmunity in Sjogren's syndrome:a clinical study and comprehensive review[J]. J Autoimmun,2014,51(3):17-22.

[9] 王立,曾小峰.重视原发性干燥综合征及其并发症的治疗[J].中国实用内科杂志,2017,37(6):477-479.

[10] 刘海英,仲人前.关于建议更新抗核抗体概念的意见[J].中华检验医学杂志,2013,36(8):766-766.

[11] 马华瑜,张兴旺,王平,等.抗核抗体筛查试验与抗核抗体谱检测的相关性分析[J].免疫学杂志,2016,32(8):733-736.

[12] 陆欢平.以口腔症状为主的原发性干燥综合征抗核抗体谱分析[J].实用医学杂志,2018,34(07):1218-1219.

[13] 图尔霍·麦图松,张昌明.贲门癌切除术后围术期死亡原因分析及术后并发症 logistic 回归分析及风险预测模型的建立[J].广东医学,2017,38(15):2331-2335.

(收稿日期:2018-12-26 修回日期:2019-03-28)

(上接第 1852 页)

[2] 杨美荣,刘斌,张国顺,等.唐山地区肝硬化并发上消化道出血的病因及临床特点分析[J].临床肝胆病杂志,2017,33(3):476-478.

[3] QI X, HE C, GUO W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with variceal bleeding in liver cirrhosis:outcomes and predictors in a prospective cohort study[J]. Liver Int,2016,36(5):667-676.

[4] 段雪飞.中国《慢性乙型肝炎防治指南(2015 版)》要点解读[J].中华全科医师杂志,2016,15(6):409-412.

[5] 杨发,冯燕霞,马成虎.肝硬化患者血小板参数、凝血功能及 D-二聚体变化与 Child-Pugh 肝功能分级的关系[J].临床消化病杂志,2016,28(6):376-378.

[6] YOUNGWON N, KIM J E, LIM H S, et al. Coagulation proteins influencing global coagulation assays in cirrhosis; hypercoagulability in cirrhosis assessed by thrombomodulin-induced thrombin generation assay[J]. Biomed Res Int,2013,2013:856754.

[7] 付政文.止凝血功能指标在乙肝、肝硬化及肝衰竭患者中的变化规律[J].血栓与止血学,2017,23(4):609-611.

[8] 包英,杨元素,罗丹.止血与凝血指标在乙肝与肝硬化及

肝脏衰竭患者中的改变规律研究[J].中国现代医学杂志,2016,26(8):56-59.

[9] 农远志.肝硬化患者血小板参数、凝血功能及 D-二聚体变化与 Child-Pugh 肝功能分级的关系[J].中国实验诊断学,2017,21(10):1782-1784.

[10] 张宁,孟欣,王聪,等.乙型肝炎肝硬化患者凝血功能检测及其临床分析[J].世界中医药,2017,5(A02):6.

[11] 程宜,严志涵.肝硬化患者血小板相关参数和凝血指标的检测价值研究[J].临床输血与检验,2017,19(6):574-577.

[12] 林秀清,黄智铭,金瑞放,等.不同 Child-Pugh 分级肝硬化患者血小板参数与凝血指标的变化研究[J].中国卫生检验杂志,2018,5(6):686-688.

[13] 朱旭青,严志涵.血小板相关参数和凝血指标对肝硬化患者的诊断价值[J].中西医结合肝病杂志,2018,7(1):43-45.

[14] WANG L, HE F, YUE Z, et al. Techniques and long-term effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on liver cirrhosis-related thrombotic total occlusion of main portal vein[J]. Sci Rep,2017,7(1):10868.

(收稿日期:2019-01-17 修回日期:2019-04-13)