

病毒性肝硬化患者血浆输注前后凝血功能指标的变化分析*

孙小敏¹, 高莉莉²

(1. 延安市中心血站, 陕西延安 716000; 2. 延安大学附属医院输血科; 陕西延安 716000)

摘要:目的 回顾性分析病毒性肝硬化患者血浆输注前后凝血功能指标的变化情况。方法 以2014年6月~2016年6月延安大学附属医院所有诊断为病毒性肝硬化且首次输注血浆的86例住院患者病例资料为研究对象, 采用凝固法检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原(FIB)四项, 胶乳免疫比浊法检测D-二聚体(D-Dimer, D-D)和纤维蛋白降解产物(fiber protein degradation product, FDP)。结果 病毒性肝硬化患者输注血浆后PT值显著降低, APTT延长, D-D和FDP显著增高, 差异均有统计学意义($t=8.00, 4.46, 7.07, 8.27$, 均 $P<0.05$), 以年龄段、性别分组均有显著性变化, 差异有统计学意义($P<0.05$); 病毒性肝硬化患者输注血浆前TT、FIB和输注血浆后相比无显著性变化($t=0.78, 1.16$, 均 $P>0.05$), 以年龄段、性别分组均无显著性变化, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 病毒性肝硬化患者输注血浆后凝血功能得到改善。

关键词:病毒性肝硬化; 血浆输注; 凝血功能

中图分类号: R575.2; R457.1 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2018)06-149-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.06.039

Analysis of Changes in Coagulation Function Indexes before and after Plasma Infusion in Patients with Viral Cirrhosis

SUN Xiao-min¹, GAO Li-li²

(1. Yan'an Center Blood Station, Shaanxi Yan'an 716000, China; 2. Department of

Blood Transfusion, Affiliated Hospital of Yan'an University, Shaanxi Yan'an 716000, China)

Abstract: Objective To retrospectively analyze the changes of coagulation function indexes before and after plasma infusion in patients with viral cirrhosis. **Methods** From June 2014 to June 2016, all the 86 inpatients who were diagnosed with viral cirrhosis and the first infusion of plasma were enrolled in the Affiliated Hospital of Yan'an University. The coagulation method was used to detect prothrombin time (PT). Activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), latex immunoturbidimetric assay for D-dimer (DD), fibrin degradation products (Fiber protein degradation product, FDP). **Results** After transfusion of plasma in patients with viral cirrhosis, the PT value was significantly decreased, APTT was prolonged, and DD and FDP were significantly increased ($t=8.00, 4.46, 7.07, 8.27$, all $P<0.05$), and were significantly grouped by age and sex. The difference of sexual change was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant change in plasma TT, FIB and plasma infusion in patients with viral cirrhosis ($t=0.78, 1.16$, $P>0.05$). There were no significant changes in age group and gender group ($P>0.05$). The difference was not statistically significant. **Conclusion** Patients with viral cirrhosis had improved blood coagulation after infusion of plasma.

Keywords: viral cirrhosis; plasma infusion; coagulation

肝硬化是临床上一类以肝组织弥漫性纤维化为进程的慢性常见性肝病, 出血是其最常见、最严重的并发症^[1], 它是由于肝脏的合成功能下降, 凝血因子的合成均明显减少, 导致患者凝血功能紊乱, 诱发凝血时间延长及发生出血倾向。在我国病毒性肝硬化占绝大多数, 肝脏为机体产生凝血因子的重要器官, 机体凝血功能的变化与肝脏损伤的关系在临床研究逐渐引起研究人员的关注。本研究回顾性分析延安大学附属医院住院的病毒性肝硬化患者输注血浆前后凝血功能的变化情况, 旨在研究病毒性肝硬化患者输注血浆后凝血功能的改善情况。

1. 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2014年6月~2016年6月延安大学附属医院所有首次输注血浆的住院病毒性肝硬化患者, 分别来自感染科、消化科及其他科室共计86例, 病毒性肝硬化患者按性别分组男性54例, 女性32例; 按年龄分组: <50 岁23例, $50\sim70$ 岁11例, >70 岁52例。病毒性肝硬化病例资料排除贫血干扰(男性、女性Hb均高于90 g/L)。所有患者均符合2001年中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病学分会联合制定的《病毒性肝炎防治方案》中肝硬化的相关诊断排除标准, 排除黄疸、过敏性紫癜、未确诊病例、基本资料

* 作者简介: 孙小敏(1972—), 女, 本科学历, 医学检验专业, 副主任技师, 研究方向: 输血检验技术, E-mail: 978868621@qq.com。

通讯作者: 高莉莉(1972—), 女, 医学检验专业, 本科学历, 主任技师, 研究方向: 输血检验技术, E-mail: 245047479@qq.com。

不全等患者对本研究的干扰。

本次输注所用新鲜冰冻血浆均由延安市中心血站提供,每袋血浆量 110~300 ml,每次输血量集中在 200~300 ml,为确保数据收集的可比性,规定每 200 ml 血浆计为输注一人次,本调查研究中临床指标检测集中在血浆输注 3 天内,输注血浆量为 200~600 ml。

1.2 仪器和试剂

1.2.1 仪器:Stago STA Compact 全自动凝血分析仪、贝索全温控检测智能血浆解冻仪。

1.2.2 试剂:所有试剂、质控品、定标液均由 Stago 试剂公司配套提供。

1.3 方法 凝血检测:采集静脉血 2 ml 于枸橼酸钠抗凝剂的试管中,充分混匀。3 000 r/min 离心 15 min,采用 STA Compact 全自动凝血分析仪于 2 h 内检测得到结果。指标包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白降解产物(FDP)、D-二聚体(D-D)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS20.0 软件对数据进行统计学处理,正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)来表示,各项指标组间比较采用配对 t 检验、独立样本 t 检验,多组间比较采用 F 检验,多个均数之间采用两两比较的 Q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 输注血浆前后凝血指标水平变化 见表 1。符合血浆输注前后凝血功能标准的患者 86 例,输注血浆后 PT,APTT,FDP,D-D 四项差异均有统计学意义($t = 8.00, 4.46, 7.07, 8.27$, 均 $P < 0.05$);TT,FIB 两项凝血指标差异无统计学意义

($t = 0.78, 1.16$, 均 $P > 0.05$)。

表 1 输注血浆前后凝血指标水平变化($\bar{x} \pm s$)

项 目	输血前	输血后	t	P
PT(s)	17.87±3.93	15.51±1.79	8.00	0.001
APTT(s)	40.77±9.60	37.84±5.32	4.46	0.010
TT(s)	19.14±2.27	18.96±1.45	0.78	0.964
FIB(mg/dl)	194.62±99.28	220.13±76.14	1.16	0.078
FDP(μ g/ml)	8.34±6.90	4.69±4.01	7.07	0.024
D-D(μ g/ml)	4.03±4.16	1.67±1.74	8.27	0.010

2.2 不同性别输注血浆前后凝血指标水平变化

见表 2。符合血浆输注前后凝血功能标准的患者 86 例,男性患者与女性患者的 PT,APTT,FDP,D-D,TT 和 FIB 六项凝血指标,差异均无统计学意义($t = 1.65, 1.45, 1.69, 1.34, 1.28, 0.99$, 均 $P > 0.05$)。

表 2 不同性别输注血浆前后凝血指标水平变化($\bar{d} \pm s$)

项 目	男性	女性	t	P
PT(s)	1.02±0.21	1.14±0.16	1.65	0.063
APTT(s)	1.73±1.12	1.55±1.02	1.45	0.085
TT(s)	0.17±0.46	0.15±0.32	1.28	0.489
FIB(mg/dl)	12.86±18.13	13.29±19.03	0.99	0.521
FDP(μ g/ml)	5.38±3.41	5.50±4.40	1.69	0.121
D-D(μ g/ml)	2.56±0.45	2.74±0.19	1.34	0.326

注: \bar{d} =输注前一输注后。

2.3 不同年龄输注血浆前后凝血指标水平变化

见表 3。符合血浆输注前后凝血功能标准的患者 86 例,不同年龄患者 PT,APTT,FDP 和 D-D 四项指标输注血浆前后比较,差异有统计学意义($F = 18.78, 20.82, 23.51, 19.62$, 均 $P < 0.05$);TT,FIB 差异无统计学意义($F = 3.78, 4.98$, 均 $P > 0.05$)。

表 3 不同年龄输注血浆前后凝血指标变化水平($\bar{d} \pm s$)

项 目	<50 岁	50~70 岁	>70 岁	F	P
PT(s)	1.84±1.49*	2.37±1.13*	2.92±0.71*	18.78	0.012
APTT(s)	3.52±1.63*	3.24±1.54*	2.88±1.92*	20.82	0.023
TT(s)	0.17±0.10	0.23±0.01	0.32±0.08	3.78	0.971
FIB(mg/dl)	11.1±17.52	14.5±19.46	15.54±17.33	4.98	0.643
FDP(μ g/ml)	5.26±5.00*	5.72±4.99*	6.38±4.48*	23.51	0.015
D-D(μ g/ml)	2.79±0.70*	2.02±0.39*	2.35±0.36*	19.62	0.022

注: \bar{d} =输注前一输注后;*与输注血浆前比较, $P < 0.05$ 。

2.4 不同年龄段之间输注血浆前后凝血指标水平变化 <50 岁和 50~70 岁年龄段比较 $Q = 5.89$ ($P < 0.05$);<50 岁和 >70 岁年龄段比较 $Q = 9.72$ ($P < 0.05$);50~70 岁和 >70 岁年龄段比较 $Q = 4.84$ ($P < 0.05$),差异有统计学意义。

3 讨论 病毒性肝硬化患者肝小叶纤维化形成假

小叶,除凝血因子Ⅲ,Ⅳ,V 和 vWF 外,其他凝血因子的合成均明显减少,维持血浆胶体渗透压的主要成分清蛋白的合成也明显减少^[2],而血浆制品中富含的这些蛋白通过血浆输注可以有效补充血液内不足的凝血因子和蛋白,减轻了肝脏合成蛋白的负担,可以有效帮助肝脏恢复其功能,因此输注血浆

成为病毒性肝硬化疾病治疗必不可少的手段^[3]。关于病毒性肝硬化疾病血浆输注的适应症,首先考虑的是患者是否存在凝血因子偏少所致的凝血功能障碍,PT,APTT等凝血指标变差时优先考虑输注血浆^[4]。

PT反映凝血因子I,II,V,VII,X的含量或循环抗凝物质存在,不仅是外源性凝血系统的试验指标,也是反映肝脏合成储备病变程度的重要指标;APTT是对内源性凝血系统筛查最敏感的指标;TT主要检测血浆纤维蛋白原的反应性;FIB的降低程度与维生素的摄取利用障碍密切相关,FIB即凝血因子I,是肝脏合成的一种急性反应性蛋白,在输注血浆后易受其他因素影响,而且FIB在肝损伤时明显下降^[5],在一定程度上会影响肝素酶的合成,造成肝素灭活减少,是导致机体凝血功能障碍的原因之一;FDP可作为纤溶活性亢进筛选试验的指标;D-D是继发性纤溶亢进的标志物,它是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下产生的一种降解产物,也是体内高凝状态和纤溶亢进的特异性分子标志物^[6]。

本次研究发现,在输注血浆前,患者发生病毒性肝硬化时,使得患者的凝血因子减少,尤其是维生素K依赖性凝血因子(包括II,VII,IX,X因子)减少显著,而PT反映的就是I,II,V,VII,X因子的变化情况,因而使得PT显著延长,而在输注血浆以后可以使得这些凝血因子得到进一步的补充,从而显著降低肝硬化患者的PT值。同样,在肝硬化时患者的VIII,IX,XI,XII因子显著减少,因而使APTT显著延长,而在输注血浆以后可以使得VIII,IX,XI,XII这些凝血因子得到进一步的补充达到改善凝血功能的目的;病毒性肝硬化患者输注血浆前后,TT,FIB两指标检测结果的差异并无统计学意义,其主要原因是:①血浆中肝素、类肝素物质蓄积^[7]、低(无)纤维蛋白原血症、异常纤维蛋白原血症(纤维蛋白原机能不良血症);②原发性纤溶症、重症肝炎等。这表明适当的血浆输注可以改善凝血功能,血浆还能有效补充患者的细胞因子,而且血浆输注在一定程度上会使得患者的生理指标得到改善^[8~10]。

本次研究表明,病毒性肝硬化患者的FDP和D-D会显著增高,其主要原因可能是:①当肝脏受损,肝细胞灭活组织型纤溶酶原激活物的能力下降,使得纤溶酶原激活抑制物含量减低,肝脏合成的 α_2 -纤溶酶抑制物也相应减少,纤溶酶的两大抑制物减少后致使纤溶酶活性增强^[11],呈现纤溶亢进的现象;②病毒性肝硬化患者的肝脏单核-巨噬细胞系统功能受损,使其不能及时清除激活凝血因

子和其他促凝血活性物质,使得凝血功能下降;③病毒性肝硬化患者肝细胞大量破坏使得组织因子释放进入血液循环,进而激活外源凝血系统;④病毒性肝硬化患者其肝血管内皮细胞受损,释放大量纤溶酶激活物,而其肝脏的清除能力下降,造成FDP和D-D的增高。

研究结果显示,不同性别输注血浆后,在检测过程中发现男性和女性输注血浆后凝血功能改善无明显的差异,本结论与黄鹤等^[12]人研究的结论相一致。不同年龄段输注血浆后在检测过程中发现<50岁输注血浆后凝血功能改善较50~70岁和>70岁有明显的差异,这可能与患者的自身造血功能、肝脏功能、自身血管情况等多种自身因素有关,本结论与王冬梅等^[13]人研究的结论相一致。

综上所述:合理输注血浆可以明显改善PT,APTT,D-D和FDP四项凝血指标,这些指标可以作为病毒性肝硬化较为敏感和特异的指标。同样对凝血指标的检测可以为临床大夫在输注血浆治疗患者提供更重要的价值,这必将有助于病毒性肝硬化患者的早期治疗与康复。

参考文献:

- [1] 刘相富,方志刚,邝丽华,等.肝硬化患者临床输血合理性分析[J].中山大学学报(医学科学版),2017,38(4):590-595.
Liu XF, Fang ZG, Kuang LH, et al. Clinical blood transfusion analysis of liver cirrhosis[J]. Journal of Sun Yatsen University (Medical Sciences), 2017, 38(4):590-595.
- [2] 朱大年,王庭槐.生理学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:55-79.
Zhu DN, Wang TH. Physiology[M]. 8th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013:55-79.
- [3] 李亚峰,王树亚,李平.血浆置换治疗失代偿期原发性胆汁性肝硬化1例[J].江苏医药,2018,44(4):477-478.
Li YF, Wang SY, Li P. One case of decompensated primary biliary cirrhosis treated with plasma exchange[J]. Jiangsu Medical Journal, 2018, 44(4):477-478.
- [4] 王震,陈秉宇,杜垚强,等.肝硬化患者血浆输注临床分析[J].全科医学临床与教育,2015,13(3):248-251.
Wang Z, Chen BY, Du YQ, et al. Usage of plasma in patients with hepatic cirrhosis[J]. Clinical Education of General Practice, 2015, 13(3):248-251.
- [5] 郑玉峰,田笑笑,王瑞芳.不同Child-Pugh分级的肝硬化患者凝血四项以及胆碱酯酶检测的临床意义[J].中国医学工程,2016,24(10):4-6.
Zheng YF, Tian XX, Wang RF. Clinical significance of four coagulation indexes and cholinesterase test for

- patients with liver cirrhosis at different Child-Pugh grades[J]. China Medical Engineering, 2016, 24(10): 4-6.
- [6] 杨汉才, 李关华. 肝硬化患者凝血四项、D-二聚体水平及 AT-III 的表达及临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(8): 1366-1368.
- Yang HC, Li GH. Expression changes of coagulation four indices, D-dimer and Antithrombin-III in patients with cirrhosis and its clinical significance[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2015, 19(8): 1366-1368.
- [7] 马妍艳. 凝血四项在肝硬化诊断中的应用及价值探析[J]. 中国医药科学, 2015, 5(13): 211-212, 217.
- Ma YY. Four items of blood coagulation in the diagnosis of liver cirrhosis and the value of application[J]. China Medicine and Pharmacy, 2015, 5(13): 211-212, 217.
- [8] Horie Y. Granulocytopheres and plasma exchange for severe alcoholic hepatitis[J]. Journal of Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(suppl2): 99-103.
- [9] Gaur P, Singh AK, Shukla NK, et al. Inter-relation of Th1, Th2, Th17 and Treg cytokines in oral cancer patients and their clinical significance[J]. Hum Immunol, 2014, 75(4): 330-337.
- [10] 李芙蓉, 余祖江. 重症肝炎患者细胞因子动态变化的研究进展[J]. 河南医学研究, 2014, 23(1): 136-138.
- Li FL, Yu ZJ. Research progress of the cytokines changes in severe hepatitis patients[J]. Henan Medical Research, 2014, 23(1): 136-138.
- [11] 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.
- Wu XJ, Tang AG, Deng BL, et al. Changes 4 coagulation indicators and AT-III, D-dimer in patients with liver cirrhosis and their clinical significance[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2014, 35(06): 755-756.
- [12] 黄 鹤, 聂庆东, 张秀梅. 肝硬化患者凝血功能检测分析[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3(4): 32-34.
- Huang H, Nie QD, Zhang XM. Analysis on effect of coagulation function detection in patients with liver cirrhosis[J]. Chinese Journal of Liver Diseases(Electronic Version), 2011, 3(4): 32-34.
- [13] 王冬梅, 张振宇. 肝硬化患者凝血功能结果分析[J]. 微量元素与健康研究, 2013, 30(1): 16-17.
- Wang DM, Zhang ZY. Analysis of coagulation function in patients with cirrhosis[J]. Studies of Trace Elements and Health, 2013, 30(1): 16-17.