

凝血及纤溶性指标在慢性阻塞性肺疾病患者中的临床应用价值

田进¹, 王修石^{2△}, 冷小艳² (1. 重庆市酉阳县人民医院检验科 409800; 2. 四川省达州市中心医院 635000)

【摘要】目的 分析慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者凝血与纤溶相关指标临床应用价值,进一步探讨纤溶活性增强与 COPD 病情的关系。**方法** 选择 2010 年 1 月至 2012 年 6 月来酉阳县人民医院呼吸内科收治的 320 例 COPD 患者,其中 COPD 急性加重期患者 170 例、COPD 稳定期患者 150 例;另外同期选取酉阳县人民医院体检中心 50 例健康正常体检者。分别检测血浆凝血酶原时间(PT)、血浆纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、血浆凝血酶时间(TT)和 D-二聚体(D-D)水平。**结果** (1)COPD 患者组与健康对照组比较,PT、APTT 和 TT 值明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);FIB 与 D-D 值明显增高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。(2)AE-COPD 组分别与 COPD 稳定组 and 对照组比较;PT、FIB、APTT、TT 和 D-D 水平差异均有统计学意义($P < 0.01$)。(3)COPD 稳定组与健康对照组比较;FIB 和 DD 水平差异均有统计学意义($P < 0.01$);PT 和 TT 有较显著变化($P < 0.05$);而 APTT 值略有降低,但无明显变化($P > 0.05$)。**结论** 监测 COPD 患者体内的 PT、FIB、APTT、TT 及 D-D 水平,为 COPD 患者体内存在高凝状态和原发性与继发性纤溶亢进提供了可靠依据,为早期预防血栓形成采取必要干预措施提供客观的理论依据。

【关键词】 凝血酶原时间; 血浆纤维蛋白原; 活化部分凝血酶原时间; 凝血酶原时间; D-二聚体; 慢性阻塞性肺疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.08.026 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)08-0967-02

Clinical application of coagulation and fibrinolysis indicators in patients with chronic obstructive pulmonary disease

TIAN Jin¹, WANG Xiu-shi², LENG Xiao-yan² (1. Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Youyang, Chongqing 409800, China; 2. the Central Hospital of Dazhou, Dazhou, Sichuan 635000, China)

【Abstract】Objective To analyze of the clinical application of coagulation and fibrinolysis indicators in chronic obstructive pulmonary disease(COPD) patients, and explore the relationship between fibrinolytic activity and the COPD disease. **Methods** 320 cases with COPD, including 170 cases in acute exacerbation stage and 150 cases in stable stage, were selected from January 2010 to June 2012 in respiratory department of our hospital. 50 healthy normal subjects were selected. The plasma prothrombin time (PT), fibrinogen (FIB), activated partial thromboplastin time (APTT), plasma thrombin time (TT) and D- dimer (D-D) level were detected. **Results** (1) PT, FIB, and APTT obviously decreased, and TT and D-D level significantly increased in COPD group, compared with those in healthy control group($P < 0.01$); (2) PT, FIB, APTT, TT and D-D levels in AECOPD group were significantly different with those in COPD group and control group ($P < 0.01$); (3) Compared with control group, FIB and DD level obviously changed ($P < 0.01$), PT and TT were significantly different ($P < 0.05$), and the value of APTT decreased slightly, with no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Monitoring of PT, APTT, TT, FIB and D - D level in the patients with COPD, provides the reliable basis for hypercoagulability and primary and secondary fibrinolytic hyperfunction in COPD patients, and provides an objective theoretical basis for necessary intervention measures on early prevention of thrombosis.

【Key words】 prothrombin time; plasma fibrinogen; activated partial thromboplastin time; thrombin time; D-dimer; chronic obstructive pulmonary disease

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种严重危害健康的慢性呼吸系统疾病,患病人数多,病死率高。据我国近期的流行病学调查显示,40岁以上的人群 COPD 发病率在 8.2%^[1]。目前 COPD 已超过脑血管疾病,成为美国第 3 大主要死亡原因^[2]。据调查估计,从 2003~2033 年中国死于 COPD 的人数将累计超过 6500 万^[3]。预防、早期发现和及时治疗 COPD 是可以改善其生活质量,从而延缓疾病的进展。作者通过测定凝血酶原

时间(PT)、血浆纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、凝血酶原时间(TT)和 D-二聚体(D-D)水平,并对其各组实验结果进行对比分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2012 年 6 月来酉阳县人民医院呼吸内科收治的 320 例 COPD 患者(COPD 组),男 184 例,女 136 例,年龄 42~84 岁,平均(65.7±18.1)岁,其中

COPD 急性加重期患者(AECOPD 组)170 例,COPD 稳定期患者(COPD 稳定组)150 例,均符合 2007 年中华医学会呼吸病学分会制定《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》的诊断标准^[1],均排除肝脏疾病、心脑血管、泌尿系统疾病、自身免疫性疾病及肿瘤。另外选取同期西阳县人民医院体检中心 50 例健康体检者,男 25 例,女 25 例,年龄 40~75 岁,平均(58.7±15.8)岁,所有体检者心电图、B 超、肺部 CT、肝肾功能等结果均正常。

1.2 标本采集 所有研究对象在测试前 2 周均未服用过阿司匹林、华法林等抗凝药物。COPD 组患者入院次日及治疗缓解后清晨空腹真空静脉采血,健康对照组为清晨空腹真空静脉采血。真空静脉采血管采用由 BD 公司提供的真空管(内含 0.3 mL 的 0.109 mol/L 枸橼酸钠),抽取静脉血 2.7 mL,离心半径为 8 cm,3 000~3 500 r/min 离心 10~20 min,取血浆待测,所有标本均在 2 h 内上机完成所测定项目。

1.3 检测仪器及试剂 采用美国 Beckman Coulter Advance 全自动凝血仪,所用试剂为仪器所配套专用试剂检测凝血酶原时间(PT)、血浆纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血酶原时间

(APTT)、凝血酶原时间(TT)和 D-二聚体(D-D)水平;测定均严格按照试剂说明书或标准作业程序(SOP)文件严格操作,均使用仪器配套校准品和质控品进行定期校准和每日质量控制,结果均在控。

1.4 统计学处理 测定结果采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两样本均数比较 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 COPD 组与健康对照组各指标测定结果 将 320 例 COPD 患者与健康对照组比较,PT、APTT 和 TT 值明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),FIB 与 D-D 值明显增高,差异也有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 不同类型 COPD 患者与健康对照组各指标比较 AECOPD 组分别与 COPD 稳定组和健康对照组比较,PT、FIB、APTT、TT 和 D-D 水平均有明显变化($P < 0.01$),COPD 稳定组与健康对照组比较,FIB 和 DD 水平也有明显变化($P < 0.01$);PT 和 TT 水平变化较明显($P < 0.05$);而 APTT 值略有降低,但无明显变化($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 COPD 患者和健康对照组各指标测定的结果($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)	FIB(g/L)	APTT(s)	TT(s)	D-D(mg/L)
COPD 组	320	12.58±0.95 ^a	4.36±0.98 ^a	35.45±6.27 ^a	14.23±1.36 ^a	1.58±0.87 ^a
AECOPD 组	170	11.73±1.68 ^{ab}	4.85±0.95 ^{ab}	33.18±5.13 ^{ab}	13.42±1.31 ^{ab}	2.18±0.95 ^{ab}
COPD 稳定组	150	13.08±1.57 ^c	3.87±0.67 ^b	37.65±6.07	15.67±1.91 ^c	1.07±0.43 ^b
健康对照组	50	13.58±1.46	3.27±0.54	38.32±6.81	16.33±1.53	0.23±0.20

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.01$,^c $P < 0.05$;与 COPD 稳定组比较:^b $P < 0.01$ 。

3 讨 论

由于肺部血管存在着大量的受体和活血管性物质,当其肺部血管内皮细胞受到刺激、损伤及激活后,可导致其功能紊乱,大量的炎症介质被释放,从而激活凝血及纤溶系统。PT、FIB、APTT 及 TT 均是反映体内凝血功能的重要指标,其中 FIB 是凝血系统中的重要血浆糖蛋白,也是血浆中含量最高的凝血因子和急性时相反应蛋白。近年来发现血浆 FIB 气道炎症、肺组织损伤密切相关,且其参与肺动脉血栓形成,是血栓形成的前体物质^[4-5]。

D-D 是纤维蛋白单体经活化因子(Ⅻ I)交联后,再经纤溶酶水解所产生的一种特征性降解产物,纤溶酶将纤维蛋白裂解成碎片,其中最小的碎片就是 D-D^[6]。若 D-D 含量增高就表明患者体内有血管内凝血形成及继发性纤溶发生^[7-8]。因此 D-D 是凝血因子活化和纤溶启动的敏感的首选分子标志物。本研究结果显示,AECOPD 组的 D-D 增高明显,这说明其患者体内的肺小动脉血栓成分中纤维蛋白含量较高,与肺微血栓有共同的发病基础,即患者体内血管内皮受损后,内皮下胶原和脂肪暴露,血小板被激活并黏附聚集,从而导致富含纤维蛋白的红血栓形成为主体的动态过程。

COPD 患者存在长期气流受限及高血粘度和高碳酸血症等因素,又加之肺部感染可激活肺血管平滑肌旁的内皮细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等,从而使这些细胞释放出组织因子和一系列血管活性物质,引起血小板黏附、聚集功能增强,使血液黏稠度增高、微血栓形成等,从而导致继发性纤溶亢进,造成 COPD 患者血浆 FIB 及 D-D 升高。曾有文献报道,AECOPD 患者在静脉滴注肝素后,其血浆 D-D、FIB 等凝血指标显著下降。由此认为,对 AECOPD 患者采用适当的抗凝治疗是可行

的,其可能延缓慢性支气管炎向肺心病的发展过程。本研究结果显示,COPD 患者组的 PT、APTT 及 TT 明显缩短,特别是 AECOPD 组缩短时间更为明显,FIB 和 D-D 的异常增高,进一步证明 COPD 患者处于高凝、高聚、高黏状态,COPD 患者可能存在明显的血管内皮细胞损伤,高凝状态和纤溶功能的改变,即血栓前状态。

综上所述,监测 COPD 患者体内的 PT、FIB、APTT、TT 及 D-D 水平,为 COPD 患者体内存在高凝状态和原发性与继发性纤溶亢进提供了可靠的依据,为早期预防血栓形成采取必要的干预措施提供了客观的理论依据。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺病疾病诊治指南(2007 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(4):8.
- [2] Minino AM, Xu J, Kochanek KD. Preliminary data for 2008. National Vital Statistics Reports[M]. Hyattsville MD:National Center for Health Statistics,2010.
- [3] 乔人立,Davidson BL, Marciniuk D. 有关慢性阻塞性肺疾病的几个值得关注的问题[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(1):73-74.
- [4] 王世寿,刘焕乐,王超,等. COPD 患者血浆 Fbg 变化及临床意义[J].山东医药,2006,46(4):32-33.
- [5] 黄河.慢性阻塞性肺病患者血浆纤维蛋白原、D-二聚体监测的临床意义[J].长江大学学报:自科版医学卷,2009,6(4):104-105.
- [6] Sawamura A, Hayakawa M, Gando S. (下转第 970 页)

续表 1 9 113 例健康体检者的血尿酸水平比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

年龄(岁)	男性		女性		P
	n	血清尿酸	n	血清尿酸	
61~70	574	346.56±67.18	423	277.91±70.04	<0.01
>70	1 216	344.33±90.11	327	319.86±75.25	>0.05
合计	6 332	348.20±81.12	2 781	256.85±61.71	<0.01

2.2 HUA 与尿酸正常者相关指标比较 HUA 组与正常尿酸组比较三酰甘油水平明显增高,差异具有统计学意义($P <$

0.01),而胆固醇变化不明显($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 不同年龄组 HUA 发生率 [$n(\%)$]

年龄(岁)	男性	女性
21~30	48(31.00)	3(4.92)
31~40	176(31.32)	11(5.67)
41~50	547(25.56)	45(4.23)
51~60	265(15.73)	47(6.60)
61~70	69(12.02)	59(13.95)
>70	283(23.27)	130(39.75)
合计	1 388(21.92)	295(10.61)

表 3 HUA 患者与尿酸正常者相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

类别	男性			女性		
	n	胆固醇(mmol/L)	三酰甘油(mmol/L)	n	胆固醇(mmol/L)	三酰甘油(mmol/L)
HUA 组	1 388	4.72±0.95	2.80±1.06	295	5.22±0.96	2.30±1.00
正常尿酸组	4 944	4.55±0.85	1.93±0.81	2 486	4.98±0.98	1.28±0.67
P 值	—	>0.05	<0.01	—	>0.05	<0.01

注:—表示无数据。

3 讨 论

本研究显示,峰峰矿区人群血尿酸浓度远远高于京、沪、穗、杭以往的尿酸浓度调查值(男性 261.8 $\mu\text{mol/L}$,女性 203.3 $\mu\text{mol/L}$)^[2],说明峰峰矿区人群血尿酸水平明显增高。尿酸在细胞外液的浓度,取决于尿酸生成速度和经肾排除之间的平衡关系。随着人们生活水平的提高,肉类、海鲜类与酒精的摄入量过多,是造成尿酸生成增多的主要原因。

男性 HUA 发生率为 21.92%,女性为 10.61%,低于青岛的检出率(男性 32.1%,女性 21.8%)^[3]。高尿酸血症为嘌呤代谢所致的一组异质性疾病,一般认为是环境因素和遗传因素共同作用的结果。因种族和地区不同而有差异,更受生活方式的影响,嘌呤饮食可使尿酸的生成增加而导致血尿酸升高。

HUA 再次受到关注,一方面尿酸被认为是一种氧化剂,另一方面 HUA 往往与其他心血管危险因素同时存在^[4]。本组资料显示,血尿酸水平与三酰甘油浓度相关。尿酸和三酰甘油分别属于不同物质的代谢通路,对于两者可能存在相互影响的机制,有几种不同的解释:(1)游离脂肪酸代谢途径:三酰甘油降解生成的部分游离脂肪酸再酯化进入其他组织的过程中将会加速三磷酸腺苷的利用,从而加速 ATP 的分解,引起尿酸生成增加^[5]。(2)磷酸戊糖代谢:过多的游离脂肪酸可促进尿酸的从头合成过程,在 5 磷酸核糖生成磷酸核糖焦磷酸的过程中,通过还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH/NADP)的共同代谢通路导致高尿酸血症。同时 NADPH 的氢也是脂肪合成所需氢原子的来源,磷酸戊糖代谢的增强可促进脂肪合成的增多,引起血三酰甘油增高^[9]。综上所述,血脂代谢紊乱与高尿酸血症的发生密切相关,并且相互影响,共同成为心血管病的高危因素,应引起临床高度重视。

参考文献

- [1] 贝政平. 内科疾病诊断标准[M]. 4 版. 北京:科学出版社, 2001.
- [2] 方忻,游凯,林其燧,等. 中国正常人血尿酸调查及与血脂的关系[J]. 中华内科杂志,1983,22(7):434-438.
- [3] Nan H, Qiao Q, Dong Y, et al. The prevalence of hyperuricemia in a population of the coastal city of Qingdao, China[J]. J Rheumatol, 2006, 33(7): 1346-1350.
- [4] 李鑫德,崔凌凌,任伟,等. 高尿酸血症与心血管疾病关系的研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志,2011,27(7):614-617.
- [5] 金莉子,刘天民,马英东,等. 冠心病患者血尿酸水平与不同方法评价的冠状动脉病变程度相关性分析[J]. 国际医药卫生导报,2010,16(20):2468-2471.
- [6] 朱文华,方力争,陈丽英,等. 高尿酸血症的程序干预对防治心血管病变的随访观察[J]. 中华医学杂志,2010,90(10):662-666.
- [7] 刘昭霞. 老年心血管疾病患者血尿酸水平分析[J]. 检验医学与临床,2008,5(7):434-435.
- [8] Gil-Campos M, Aguilera CM, Caete R, et al. Uric acid is associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepubertal stage[J]. Nutr Hosp, 2009, 24(5): 607-613.
- [9] Chen LY, Zhu WH, Chen ZW, et al. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2007, 8(8): 593-598.

(收稿日期:2013-01-21 修回日期:2013-02-10)

(上接第 968 页)

et al. Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality[J]. Thromb Res, 2009, 124(5):608-613.

- [7] Matta F, Singala R, Yaekoub AY, et al. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis[J]. Thromb Haemost, 2009, 101(1):134-138.

- [8] Bisoendial RJ, Levi M, Tak PP, et al. The prothrombotic state in rheumatoid arthritis: an additive risk factor for adverse cardiovascular events[J]. Semin Thromb Hemost, 2010, 36(4):452-457.

(收稿日期:2012-10-16 修回日期:2012-12-03)