

凝血 4 项检查在酒精性肝病临床诊断的研究*

张建东¹, 尹学敬², 牟娜¹ (河北省衡水市哈励逊国际和平医院: 1. 检验科; 2. 产科 053000)

【摘要】 目的 探讨凝血 4 项指标在酒精性肝病的诊断和分期中的临床价值。方法 用血凝仪分组检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)及纤维蛋白原(FIB)水平,并按病情轻重分组进行统计学对比分析。结果 酒精性脂肪肝组患者各项凝血指标与健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);酒精性肝纤维化和(或)肝硬化组比较,差异有统计学意义($P<0.01$);酒精性肝炎组 APTT 与健康对照组比较,差异有统计学意义。APTT 在酒精性脂肪肝组和酒精性肝炎组异常率较高,分别为 19.0%、23.0%;APTT、TT 在酒精性肝纤维化和(或)肝硬化组的异常率最高,均为 100.0%。结论 检测凝血 4 项功能,尤其是 APTT、TT 可以从多个角度反映酒精性肝病患者凝血功能状况,酒精性肝病对患者凝血途径的影响顺序依次为内源性、共同、外源性途径。

【关键词】 酒精肝; 凝血酶原时间; 活化部分凝血活酶时间; 凝血酶时间; 纤维蛋白原; 诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.08.030 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)08-1103-02

酒精肝是由于长期大量饮酒(嗜酒)所致的肝脏损伤性疾病。近年来,我国酒精性肝病的发生率呈逐年梯次上升趋势,乙醇对肝细胞具有直接损害作用^[1-2]。但迄今为止,对于酒精性肝病尚缺乏高度敏感和特异的诊断标志物,对酒精性肝病的分期主要依赖于病理学活检。肝脏是合成凝血因子、抗凝因子及与纤溶系统有关的蛋白酶类的重要部位。本文通过对酒精性肝病患者凝血 4 项,即凝血酶原时间(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)指标的检测,探讨各项指标在肝病中的临床意义和应用价值,从凝血功能角度为酒精性肝病的诊断和分期提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 全部病例来自哈励逊国际和平医院 2012 年 6 月至 2013 年 8 月住院患者,排除肝硬化、病毒性肝炎等疾病。所有患者均为男性,年龄 24~55 岁,以《酒精性肝病诊断标准》为参照分为四组,酒精性脂肪肝患者 19 例;酒精性肝炎患者 31 例;酒精性肝纤维化和(或)肝硬化患者 15 例;健康对照者 50 例^[3]。

1.2 仪器与试剂 采用美国 BECKMAN COULTER ACL-TOP 全自动凝血分析仪,原装进口配套试剂和质控品。

1.3 方法 空腹抽取静脉血 1.8 mL,用 0.2 mL 浓度为 3.8% 的枸橼酸钠抗凝,3 500 r/min 离心 10 min,分离血浆,进行凝血指标(PT、APTT、TT、FIB)测定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间凝血指标比较用 t 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各期酒精性肝病凝血指标测定结果 见表 1。酒精性脂肪肝组患者 PT、APTT、TT、FIB 值与健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);酒精性肝纤维化和(或)肝硬化组 PT、APTT、TT 水平均高于健康对照组, FIB 水平低于健康对照组,各项指标与健康对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$);酒精性肝炎组 APTT 与健康对照组比较,差异有统计学意义,其余指标差异不明显。

表 1 各期酒精性肝病凝血指标测定结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
酒精性脂肪肝	19	12.10±0.30	34.20±4.00	14.90±1.40	2.50±0.90
酒精性肝炎	31	14.60±1.40	39.10±6.00	16.10±0.90	2.20±1.00
酒精性肝纤维化和(或)肝硬化	15	19.80±4.30	45.60±5.80	23.10±2.60	1.76±1.03
健康对照组	50	13.60±1.20	28.40±3.00	16.40±1.80	2.50±0.60

表 2 各期酒精性肝病凝血指标异常百分率(%)

组别	PT	APTT	TT	FIB
酒精性脂肪肝	5.0	19.0	4.8	6.0
酒精性肝炎	13.0	23.0	9.9	11.0
酒精性肝纤维化和(或)肝硬化	96.0	100.0	100.0	89.0

2.2 各期酒精性肝病凝血指标异常百分率 见表 2。各项指

标中,APTT 在酒精性脂肪肝组和酒精性肝炎组异常率较高,分别为 19.0%、23.0%;APTT、TT 在酒精性肝纤维化和(或)肝硬化组的异常率最高,均为 100.0%。

3 讨论

近年来,随着人民生活水平的提高和社交圈的扩大,对酒的消费量猛增,长期、过量饮酒会引起严重肝脏损害^[4]。然而酒精肝病隐蔽,早期一般无特异性症状和体征,选择敏感和准确的指标来评估肝损害和疗效检测至关重要。

* 基金项目:河北省卫生厅医学科学研究课题资助项目(20130342)。

酒精性肝病临床表现多种多样,根据肝组织病理学改变可分为轻症酒精性肝病、酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化,这些病变常相继发生,既可单独存在,也可合并发生^[5]。

肝脏是合成凝血因子、抗凝因子及与纤溶系统有关的蛋白酶类的重要部位,人体内 14 种凝血因子有 12 种是肝脏参与合成的,机体通过清除已激活的凝血因子和纤溶激活物以及灭活肝素等方式调节体内凝血系统的平衡^[6]。酒精性肝病时肝细胞由于受到不同程度的损伤或破坏,肝细胞合成凝血因子和抗凝血蛋白的能力减弱,导致凝血和抗凝机制紊乱。因此,凝血、纤溶指标与肝功能密切相关,对酒精性肝病的诊断、治疗等方面具有重要的临床价值。

本试验结果表明,随着肝脏病情的加重,各凝血指标异常程度逐渐增大,到酒精性肝纤维化和(或)肝硬化期,凝血指标与健康对照组出现显著差异。因此,PT、APTT、TT、FIB 这些指标的异常可以作为酒精性肝纤维化和(或)肝硬化阶段的鉴别指标,即当酒精性肝病患者 PT>19 s、APTT>45 s、TT>23 s、FIB<1.7 g/L 时,提示患者进入酒精性肝纤维化和(或)肝硬化阶段。酒精性肝炎组 APTT 与健康对照组比较,差异有统计学意义,表明 APTT 对酒精性肝炎期具有一定的鉴别价值。

通过凝血指标在肝病的异常率发现,APTT 在酒精性脂肪肝组和酒精性肝炎组异常率较高,分别为 19.0%、23.0%,表明 APTT 较 PT、TT、FIB 可更早地反映肝病凝血的异常及肝功能的损伤;而 APTT、TT 在酒精性肝纤维化和(或)肝硬化组的异常率最高,均为 100.0%,表明 APTT、TT 对酒精性肝纤维化和(或)肝硬化的诊断具有很好的临床价值。

PT 是反映外源性凝血系统的试验指标,也是反映肝脏病变严重程度及预后的一个重要指标^[7]。APTT 是反映内源性凝血系统最常用和较敏感的筛选试验,肝脏损害时,95.4% 的患者 APTT 延长^[8]。TT 主要检测血浆 FIB 的反应性,反映凝血共同途径的指标,也是病情预后的敏感性指标^[9]。

通过研究发现,酒精性肝病患者首先影响的是内源性凝血途径,然后是共同途径,最后是外源性凝血途径。由于肝病患者肝细胞受损,将会导致维生素 K 吸收障碍,维生素 K 严重缺

乏则导致肝细胞合成羟甲基化酶减少或羟甲基化酶与其辅酶维生素 K 之间的反应减弱,引起机体内多种凝血因子合成障碍,导致多种凝血因子的缺乏,进而引起机体凝血功能障碍^[10]。凝血因子 II、VII、IX、X 属于维生素 K 依赖蛋白酶原,参与内源性凝血途径的凝血因子含有较多的维生素 K 依赖蛋白酶原,因此,推测酒精性肝病时最先累及的为内源性凝血途径。

凝血指标对酒精性肝病临床诊断和分期有着重要的临床价值,但由于酒精性肝病时凝血异常的复杂性,因此应用这些指标建立临床和实验室的标准需要积累更多的资料。

参考文献

- [1] 杨如意,任世存.加味护肝胶囊治疗酒精性肝病的临床研究[J].青海医学院学报,2010,31(2):100.
- [2] 郑波.药物联合治疗酒精肝胆胆汁淤积症的效果观察[J].当代医学,2014,20(7):342.
- [3] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.酒精性肝病诊疗指南[J].中华肝脏病杂志,2006,14(3):164.
- [4] 曹荣,旭东,程海林,等.丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗黄疸型慢性乙肝病病毒性肝炎的疗效观察[J].中国医院药学杂志,2013,33(6):481-483.
- [5] 傅克模,谢圣影.酒精性肝病的中医药诊治思路[J].江西中医药,2008,39(5):11.
- [6] 金述满.肝硬化患者凝血指标与血小板参数检测的临床价值[J].中国慢性病预防与控制,2010,18(1):89-90.
- [7] 李琴王,宝恩,丛玉隆,等.凝血指标在判断肝硬化患者病变严重程度中的价值[J].中华内科杂志,2005,44(3):188-190.
- [8] 李琴,贾继东,王宝恩.凝血酶原时间及凝血因子在肝病中的应用[J].中华肝脏病杂志,2004,12(12):767-768.
- [9] 杨会霞,王长友.肝硬化患者 PT APTT FIB ALT 检测分析[J].中原医刊,2003,30(9):48.
- [10] 何文军,易四维,黄丽英,等.肝病患者凝血三项检测及其临床意义[J].中国医疗前沿,2010,5(10):58-59.

(收稿日期:2014-11-25 修回日期:2014-12-05)

(上接第 1102 页)

- [8] Susan EG, John PA. Determination of dimethyl sulfoxide in serum and other body fluids by gas chromatography [J]. J Anal Toxicol, 1982, 6(2): 76-81.
- [9] Susan EG, John PA. Comparison of dimethyl sulfoxide levels in whole blood and serum using an autosampler-equipped gas chromatograph [J]. Ann N Y Acad Sci, 1983, 441(6): 328-331.
- [10] Ivey JP, Haddad PR. Determination of dimethylsulphoxide using ion-exclusion chromatography with ultraviolet absorption detection [J]. J Chro A, 1987, 391: 309-314.
- [11] Fuller BJ, Busza AL, Proctor E. Studies on cryoprotectant equilibration in the intact rat liver using nuclear magnetic resonance spectroscopy: a noninvasive method to assess distribution of dimethyl sulfoxide in tissues [J]. Cryobiol-

ogy, 1989, 26(2): 112-118.

- [12] John FC, Patti ED. Quantitation of dimethyl sulfoxide in solutions and tissues by high-performance liquid chromatography [J]. Cryobiology, 1991, 28(3): 210-215.
- [13] Chandra S, Chaurasia, Markus M, et al. AAPS-FDA workshop white paper: microdialysis principles, application and regulatory perspectives [J]. Phar Research, 2007, 24(5): 589-603.
- [14] Gordon HG, Andrew DO, Regina K, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence-imprecision [J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(12): 1283-1293.
- [15] Peter A. Physical Chemistry 8ed [M]. New York: W. H. Freeman and Company, 2006: 136-173.

(收稿日期:2014-11-10 修回日期:2014-11-21)