

• 论 著 •

炎症性肠病患者凝血指标变化及其临床意义研究

安 毅, 康 凯[△], 贺亚妮

(陕西省榆林市第一医院消化内科 719000)

摘要:目的 探讨炎症性肠病(IBD)患者凝血指标的变化,及其与疾病活动程度的关系。方法 回顾性分析 2012 年 3 月至 2015 年 3 月就诊的 67 例 IBD 患者及 50 例健康者血小板计数(PLT)、血小板平均体积(MPV)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)等指标检测结果,比较患者与健康者的差异,不同病情程度患者之间的差异,以及各指标与疾病活动指数的相关性。结果 与健康者相比,IBD 患者 PLT、PT 和 FIB 升高,MPV 下降;不同病情严重程度溃疡性结肠炎患者间 PLT、MPV、PT 和 FIB 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$),不同病情严重程度克罗恩病患者间 PLT、MPV 和 FIB 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$);PLT 和 FIB 与 IBD 疾病活动指数呈正相关,MPV 与疾病活动指数呈负相关。结论 IBD 患者体内凝血功能异常,表现为 PLT 升高、MPV 下降,PT 延长及 FIB 升高,PLT、MPV 和 FIB 或可作为判断 IBD 疾病活动性的指标。

关键词:炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 血小板; 凝血功能

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.16.027 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)16-2306-03

Clinical significance of coagulation function in inflammatory bowel disease

AN Yi, KANG Kai[△], HE Yani

(Department of Gastroenterology, the First Hospital of Yulin, Yulin, Shaanxi 719000, China)

Abstract: Objective To analyze the changes of coagulation function in inflammatory bowel disease (IBD) patients, and investigate the relationship between the related indexes of blood coagulation function and the activity of the disease. **Methods** From March 2012 to March 2015, platelet counts (PLT), mean platelet volume (MPV), thrombin time (TT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and fibrinogen (FIB) of 67 cases of IBD patients and 50 healthy subjects were detected and compared. The relationship between the coagulation parameters and disease activity index were also analyzed. **Results** PLT, PT, and FIB were higher in IBD group, while MPV was lower, compared with healthy subjects ($P < 0.05$). In IBD patients, PLT and FIB were positively, and MPV was negatively correlated with disease activity index ($P < 0.05$). **Conclusion** The function of blood coagulation might be abnormal in IBD patients, manifested as elevated PLT, decreased MPV, prolonged PT and increased FIB. PLT, MPV and FIB could be used to assess disease activity of IBD.

Key words: inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; crohn's disease; platelet; coagulation function

炎症性肠病 (IBD) 为累及回肠、直肠、结肠的一种慢性非特异肠道炎症性疾病,发病原因不明,以慢性炎症为特征,包括溃疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病 (CD)。经济发达地区 IBD 发病率高于其他地区。随着中国经济增长和居民饮食结构变化,IBD 发病率逐年升高,已成为常见消化病之一^[1]。IBD 临床表现包括反复性腹痛、腹泻、黏液血便,严重时出现各种全身并发症,如视物模糊、关节疼痛、皮疹等。IBD 具有发病慢、病程长、反复发作等特点,严重影响患者身心健康。有研究显示,IBD 患者外周血处于高凝状态,肠道微循环功能障碍可导致微血栓形成,引发肠黏膜缺血、坏死,进一步加重病情^[2]。IBD 患者外周血存在高凝状态病理变化,提示凝血指标变化或可提示疾病活动。本研究比较了 IBD 患者与健康者凝血指标的差异,旨在探讨凝血功能与疾病活动性的关系,为临床诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 3 月至 2015 年 3 月于本院就诊的 UC 或 CD 患者 67 例,均符合中华医学会消化病学分会制定的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年)》相关诊断标准,且处于疾病活动期^[3]。排除标准:(1)合并其他感染性疾病;(2)入院前服用过抗凝药物;(3)合并心功能、肝功能或肾功能不全;(4)合并恶性肿瘤。67 例患者平均年龄(46.6 ± 15.3)

岁,男 35 例,女 32 例。其中,UC 患者 40 例,男 19 例,女 21 例,平均年龄(47.8 ± 15.8)岁;CD 患者 27 例,男 16 例,女 11 例,平均年龄(43.2 ± 14.5)岁。同期于本院体检健康者 50 例纳入对照组,受试者年龄分布、性别构成与 IBD 患者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 详细记录 IBD 患者临床资料。UC 患者根据改良的 Truelove 和 Witts 严重程度分类表分为轻度组、中度组、重度组,根据 Sutherland 疾病活动指数 (UC-DAI) 评估 UC 疾病活动性指数 (UC-CAI)。CD 患者根据疾病活动指数分为轻度组、中度组、重度组,评估 CD 疾病活动性指数 (CDAI)。患者于入院次日、健康者于体检时采集枸橼酸钠和乙二胺四乙酸二钠抗凝标本,采用全自动血细胞分析仪和凝血分析仪检测凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原 (FIB)、血小板计数 (PLT)、血小板平均体积 (MPV) 等参数。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析或秩和检验,相关性分析采用 Spearman 相关分析;计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象 各研究组受试对象一般资料见表 1。对照组、UC 组及 CD 组受试对象性别构成、年龄分布比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组相比,UC 组 PLT、PT、FIB 水平升高,MPV 水平降低($P<0.05$);CD 组 PLT、FIB 水平高于对照组,MPV 水平低于对照组($P<0.05$)。

2.2 不同严重程度 UC 患者凝血指标比较 根据改良的 Truelove 和 Witts 严重程度分类表将 UC 患者分为轻度组、中

度组、重度组,各组间 PLT、MPV、PT 和 FIB 比较差异有统计学意义($P<0.05$),TT、APTT 比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 不同严重程度 CD 患者凝血指标比较 根据根据 CDAI 将 CD 患者分为轻度组、中度组、重度组,各组间 PLT、MPV 和 FIB 比较差异有统计学意义($P<0.05$),其他指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 1 各研究组受试对象一般资料比较(n/n 或 $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	PLT(109/L)	MPV(fL)	TT(s)	APTT(s)	PT(s)	FIB(g/L)
UC 组	40	19/21	47.8±15.8	312.03±95.35*	9.53±1.15*	14.63±2.15	32.83±4.65	12.75±1.16*	3.53±1.05*
CD 组	27	16/11	43.2±14.5	315.72±100.63*	9.52±1.13*	14.35±2.04	32.42±4.82	12.46±1.12*	3.62±1.09*
对照组	50	25/25	45.8±7.3	206.84±52.60	10.21±1.10	15.25±2.23	33.23±4.27	11.87±0.73	2.73±0.83

注:与对照组相比,* $P<0.05$ 。

表 2 不同严重程度 UC 患者凝血指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PLT(10 ⁹ /L)*	MPV(fL)*	TT(s)	APTT(s)	PT(s)*	FIB(g/L)*
轻度组	13	242.69±85.06	10.26±1.11	15.02±2.01	32.88±4.23	11.93±1.03	2.81±1.00
中度组	18	319.28±97.34	9.35±1.15	14.21±2.23	32.42±4.60	12.74±1.16	3.62±1.04
重度组	9	389.43±106.37	9.02±1.17	14.22±2.20	32.16±4.73	13.98±1.22	4.03±1.10

注:各组间比较,* $P<0.05$ 。

表 3 不同严重程度 CD 患者凝血指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PLT(109/L)*	MPV(fL)*	TT(s)	APTT(s)	PT(s)	FIB(g/L)*
轻度组	11	251.92±87.16	10.36±1.18	14.93±2.00	32.58±4.53	12.54±1.10	2.66±1.00
中度组	9	302.42±95.34	9.57±1.15	14.26±2.35	32.63±4.59	12.44±1.12	3.58±1.06
重度组	7	394.92±112.73	8.75±1.01	14.12±2.32	31.67±4.65	13.12±1.08	4.23±1.12

注:各组间比较,* $P<0.05$ 。

2.4 UC 和 CD 患者凝血指标与病情活动程度相关性分析 UC 患者 PLT、FIB、PT 与 UC-CAI 呈正相关,MPV 与 UC-CAI 呈负相关($P<0.05$);CD 患者 PLT、FIB 与 CDAI 呈正相关,MPV 与 CDAI 呈负相关($P<0.05$),见表 4。

表 4 UC 和 CD 患者凝血指标与病情活动程度相关性

凝血指标	UC-CAI		CDAI	
	相关系数	<i>P</i>	相关系数	<i>P</i>
PLT	0.455	0.001	0.373	0.025
MPV	-0.279	0.028	-0.433	0.037
TT	-0.121	0.356	-0.216	0.525
APTT	-0.110	0.157	-0.253	0.381
PT	0.251	0.042	0.178	0.422
FIB	0.375	0.009	0.328	0.041

3 讨 论

已有研究证实,IBD 患者外周血处于高凝状态,破坏了凝血、纤溶功能平衡,促进了微血栓的形成,引发血液循环障碍^[4]。血栓栓塞是 IBD 常见并发症之一,其中深静脉血栓形成和肺栓塞发病风险是健康者的 3 倍^[5]。在肠组织循环中形成的血栓栓塞可导致肠黏膜缺血、坏死,扩大炎症病变程度,引

发或加重 IBD 病情进展,因此微血管血栓栓塞被认为是 IBD 发病机制之一^[6]。目前,评价 IBD 活动程度主要依靠疾病活动指数,包括 UC-CAI 和 CDAI,但评价方法易受主观因素影响,仍需寻找客观有效的评价指标。IBD 患者外周血高凝存在高凝状态病理变化,提示凝血功能指标变化可能与疾病活动性存在一定的相关性。因此,本研究具体分析了 PLT、MPV、PT、TT、APTT、FIB 等凝血功能指标变化与 IBD 患者疾病活动程度的相关性。

PLT 是从骨髓中成熟巨核细胞胞质裂解脱落生成的具有生物活性的小块胞质,在止血、伤口愈合、炎性反应、血栓形成及器官移植排斥等生理和病理过程中有重要作用。在凝血过程中,PLT 具有重要作用,几乎参与了血液凝固的各个环节。常用的 PLT 检测指标有 PLT 和 MPV。已有研究显示 IBD 患者体内 PLT 数量和功能存在异常变化。戎兰等^[7]发现 IBD 患者体内 PLT 呈高活化状态,有可能与 IBD 患者外周血处于高凝状态有关。本研究也证实 IBD 患者体内 PLT 存在异常改变,表现为 PLT 升高和 MPV 减小。此外,不同病情严重程度 IBD 患者 PLT 与 MPV 水平存在差异,且 PLT 与疾病活动指数呈正相关,MPV 与疾病活动指数呈负相关,提示随着 IBD 严重程度的增加,PLT 逐渐升高,MPV 逐渐减小,提示 PLT 和 MPV 或可作为判断疾病活动性的指标。另有研究认为 PLT 升高及 MPV 降低可能是 IBD 患者肠道病变活动性的参

考标志^[8-9]。IBD 活动期内,炎症反应促进白细胞介素(IL-3)、白细胞介素(IL-6)及 PLT 生成素的释放,促进 PLT 的生成,导致了 IBD 患者 PLT 水平升高^[10]。IBD 患者 MPV 下降的原因目前尚未明确,可能与 PLT 增多和活化有关。

进一步研究结果显示,IBD 患 PT 和 FIB 水平较健康者明显上升。PT 是在缺乏 PLT 的血浆中加入过量的组织因子后,凝血酶原转化为凝血酶进而发生血浆凝固所需时间。PT 是评价外源性凝血功能较为敏感和最为常用的指标。本研究中,PT 随着 UC 患者病情严重程度的升高而延长,且与疾病活动指数呈正相关,提示 PT 或可作为 UC 疾病活动程度的评价指标。UC 患者外周血高凝状态引发微循环血栓栓塞,以及肠组织损伤、坏死及出血等,大量消耗凝血因子,进而导致 PT 延长^[11]。FIB 是纤维蛋白的前体,在凝血的最后阶段,可溶性纤维蛋白原转变成不溶性纤维蛋白,使血液凝固。IBD 患者体内 FIB 水平异常,提示纤溶功能异常。FIB 与血栓形成有关,FIB 水平升高可导致血液黏稠度增加,累及微循环,促进血栓栓塞的形成^[12]。这符合本研究发现的 FIB 随着疾病严重程度增加而升高的现象,同时也提示 FIB 可作为 IBD 疾病活动性的评价指标。

综上所述,IBD 患者体内凝血功能异常,表现为 PLT 升高、MPV 下降,PT 延长及 FIB 升高,提示机体处于高凝状态,且各指标水平随疾病严重程度变化而变化,PLT 和 FIB 与疾病活动指数呈正相关,MPV 与疾病活动指数呈负相关。PLT、MPV 和 FIB 或可作为判断 IBD 疾病活动性的指标。

参考文献

- [1] 玉芳,欧阳钦,胡仁伟,等.炎症性肠病流行病学研究进展[J].胃肠病学,2013,18(1):48-51.
- [2] Giannotta M, Tapete G, Emmi G, et al. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link[J]. Thromb J, 2015, 13(1):103-107.
- [3] 中华医学会消化病学分会.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年广州)[J].中华内科杂志,2012,21(7):763-781.

- [4] 古春昱,张玲娟,刘力宾,等.凝血功能异常与炎症性肠病相关性的研究进展[J].中国实验诊断学,2014,19(6):1042-1044.
- [5] Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The Incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6(1):41-45.
- [6] Scaldaferri F, Lancellotti S, Pizzoferrato M, et al. Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: New players in gut inflammation[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(5):594-608.
- [7] 戎兰,蒋晓芸,乔健,等.炎症性肠病患者血小板活化和血小板聚集力的变化[J].中华消化杂志,2009,29(2):264-266.
- [8] 汪亮,何莉.炎症性肠病的凝血功能研究[J].胃肠病学和肝病杂志,2015,24(8):946-949.
- [9] Voudoukis E, Karmiris K, Koutroubakis IE. Multipotent role of platelets in inflammatory bowel diseases: a clinical approach[J]. World J Gastroenterol, 2014, 12(20):3180-3185.
- [10] Kulnigg-Dabsch S, Evstatiev R, Dejaco C, et al. Effect of iron therapy on platelet counts in patients with inflammatory bowel disease-associated anemia[J]. PloS one, 2012, 7(4):e34520.
- [11] Shen J, Ran ZH, Zhang Y, et al. Biomarkers of altered coagulation and fibrinolysis as measures of disease activity in active inflammatory bowel disease: a gender-stratified, cohort analysis[J]. Thromb Res, 2009, 123(4):604-611.
- [12] Saibeni S, Saladino V, Chantarangkul V, et al. Increased thrombin generation in inflammatory bowel diseases[J]. Thromb Res, 2010, 125(3):278-282.

(收稿日期:2016-03-15 修回日期:2016-06-11)

(上接第 2305 页)

- [5] Wu WQ, Jin Q, Cai J, et al. The prevalence and spectrum of a and b thalassemia in Hunan Province[J]. Chinese J Birth Hered, 2007, 15(1):43-44.
- [6] Zeng YT, Huang SZ. Disorders of haemoglobin in China[J]. J Med Genet, 1987, 24(5):578-583.
- [7] Li TK, Leung KY, Lam YH, et al. Haemoglobin level, proportion of Haemoglobin Bart's and Haemoglobin Portland in fetuses affected by homozygous α_0 -thalassemia from 12 to 40 weeks' gestation[J]. Prenat Diagn, 2010, 30(12/13):1126-1130.
- [8] 何英,徐红玉,张银辉,等.毛细管电泳仪检测 HbA2 在珠蛋白生成障碍性贫血筛查诊断中的价值[J].现代检验医学杂志,2014,29(1):35-40.
- [9] 索明环,温冬梅,张秀明,等.全自动毛细管电泳检测 11 519 例血红蛋白的结果分析[J].检验医学与临床,2013,10(8):913-914.
- [10] Ou ZH, Li Q, Liu WQ, et al. Elevated hemoglobin A2 as a

marker for b-thalassemia trait in pregnant women[J]. Tohoku J Exper Med, 2011, 223(3):223-226.

- [11] Mamtani M, Jawahirani A, Das K, et al. Bias-corrected diagnosis performance of the naked-eye single-tube red-cell osmotic fragility test (NESTROET): an effective screening tool for beta-thalassemia[J]. Hematology, 2006, 11(4):277-286.
- [12] Higgins TN, Khajuria A, Mack M. Quantification of HbA2 in patients with and without beta- thalassemia and in the presence of HbS, HbC, HbE, and HbD Punjab hemoglobin variants: comparison of two system[J]. Am J Clin Pathol, 2009, 131(3):357-362.
- [13] Panyasai S, Sukunthamala K, Jaiping K, et al. Interference of hemoglobin Hope on beta-thalassemia diagnosis by the capillary electrophoresis method[J]. Am J Clin Pathol, 2011, 136(1):14-18.

(收稿日期:2016-02-20 修回日期:2016-04-29)