

• 论 著 •

肝硬化患者凝血功能、血小板参数、网织红细胞参数的变化与 Child-Pugh 分级的关系

吴红丽, 孙岳枫

(天津市第二人民医院 300192)

摘要:目的 了解肝硬化患者凝血功能、血小板参数、网织红细胞参数的变化与 Child-Pugh 肝功能分级的关系。方法 分别采用全自动血液分析仪和全自动凝血仪测定 163 例肝硬化患者和 50 例健康对照者的凝血功能指标(PT、APTT、Fig、TT), 血小板参数(PLT、MPV、PDW、PCT)和网织红细胞参数(RET#、RET%、IRF)。比较肝硬化组与对照组、肝硬化 Child-Pugh 分级后组间凝血功能、血小板参数和网织红细胞参数的变化。结果 与对照组比较, 肝硬化患者 Fig 降低, PT、APTT、TT 延长, PLT、PCT 下降, MPV、PDW 升高, RET 计数、RET%、IRF 升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Fig 随着 Child-Pugh 等级上升逐渐降低, PT、APTT、TT 随着 Child-Pugh 等级上升逐渐延长, PLT、PCT 随着 Child-Pugh 等级上升逐渐下降, MPV、PDW 随着 Child-Pugh 等级上升逐渐升高, RET 计数、RET%、IRF 随着 Child-Pugh 等级上升逐渐升高($P < 0.05$)。结论 肝硬化患者存在凝血功能、血小板参数及网织红细胞参数异常, 其凝血功能, 血小板参数及网织红细胞参数的变化与 Child-Pugh 肝功能分级有密切相关, 是判定肝脏损害程度、出血倾向及骨髓造血功能的重要指标。

关键词:肝硬化; 凝血功能; 血小板参数; 网织红细胞参数; Child-Pugh 分级

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.07.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)07-0907-03

Relationship between changes of coagulation function, platelet parameters and reticulocyte parameters with Child-Pugh grade in patients with liver cirrhosis

Wu Hongli, Sun Yuefeng

(Tianjin Municipal Second People's Hospital, Tianjin 300192, China)

Abstract: **Objective** To understand the relationship between the changes of coagulation function, platelet parameters and reticulocyte parameters with the Child-Pugh grade in the patients with liver cirrhosis. **Methods** The coagulation function index (PT, APTT, Fig, TT), platelet parameters (PLT, MPV, PDW, PCT) and reticulocyte parameters (RET#, RET%, IRF) were detected in 163 patients with liver cirrhosis and 50 healthy controls by using the automatic hematological analyzer and the automatic blood coagulation analyzer. Then the changes of coagulation function, platelet parameters and reticulocyte parameters were compared between the liver cirrhotic group and the control groups, and among different Child-Pugh grade groups. **Results** Compared with the control group, Fig in the liver cirrhosis group was declined, PT, APTT and TT were prolonged, PLT and PCT was decreased, while MPV and PDW were elevated, RET count, RET% and IRF were increased, the difference between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$); Fig was gradually declined with the Child-Pugh grade elevation, PT, APTT and TT were prolonged, PLT and PCT was decreased, while MPV and PDW were increased with the Child-Pugh grade elevation, and RET count, RET% and IRF were increased ($P < 0.05$). **Conclusion** The blood coagulation disturbance and abnormality of platelet parameters and reticulocyte parameters exist in the patients with liver cirrhosis. The changes of coagulation function, platelet parameters and reticulocyte parameters are closely related to the Child-Pugh classification, which are the important indicators for judging the liver damage, bleeding tendency and bone marrow hematopoietic function in the patients with liver cirrhosis.

Key words: liver cirrhosis; coagulation function; platelet parameter; reticulocyte parameters; Child-Pugh classification

肝硬化是临床上常见的慢性肝病, 这种肝脏损害由一种或多种原因长期或反复作用形成的弥漫性肝损害, 会导致不同程度的肝功能异常, 严重者常伴有门静脉高压、上消化道出血、肝性脑病等并发症。多种凝血因子在肝脏中合成, 稳定机体凝血系统和抗凝系统动态平衡肝脏起重要的调节作用。肝脏功能随着肝细胞损伤严重程度而下降, 机体常出现不同程度凝血功能障碍和血小板功能障碍。肝硬化患者常伴有脾大和脾功能亢进, 从而导致单核-巨噬细胞系统破坏红细胞增加, 同时肝硬化患者常常存在胃肠功能障碍, 营养不良, 进而导致贫血的发生。最近几年的研究表明, 肝硬化患者凝血功能、血小板参数和网织红细胞参数的变化有助于判断患者的出血倾向和骨髓

造血功能的状况^[1-2]。本研究通过分析肝硬化患者的凝血功能、血小板参数、网织红细胞参数与 Child-Pugh 肝功能分级的关系, 拟对肝硬化患者的病程获得客观的评价, 为防治肝硬化患者出血、判断患者骨髓造血功能和降低病死率提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有病例均选自本院 2012 年 6 月至 2014 年 6 月住院的肝硬化患者 163 例, 男 102 例, 女 61 例, 年龄 43~65 岁, 平均年龄 53 岁。患者诊断均符合 2000 年中华医学会西安会议修订的《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准^[3]。根据 Child-Pugh 分级标准, A 级患者 55 例, B 级患者 56 例, C 级患

者 52 例。所有患者均无冠心病、肺心病、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、肾功能衰竭等疾病,2 周内未输血,未使用血制品和影响凝血机制的药物,未进行腹膜透析和血液透析。同时选择健康体检者 50 例为对照组(均无肝脏疾病和血液系统疾病),男 30 例,女 20 例,年龄 35~53 岁,肝炎病毒标志物均阴性,肝功能正常。

1.2 检测方法 清晨空腹状态下,用含 EDTA-K₂ 抗凝剂的试管抽取患者静脉血,使用 Sysmex 4000 全自动血细胞计数仪检测红细胞计数(RBC),血红蛋白含量(HBG)、血小板计数(PLT)、血小板平均体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、血小板压积(PCT)、网织红细胞绝对数(RET#)、网织红细胞百分数(RET%)、未成熟网织红细胞指数(IRF);同时采集静脉血置于含枸橼酸钠抗凝剂的试管中,用法国 STAGO Compact 全自动血凝仪检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fig)及凝血酶时间(TT)。在上述相同条件下,对照组抽取静脉血检测上述项目。

1.3 统计学处理 用 SPSS16.0 统计软件分析,数据以 $\bar{x} \pm s$

表示,行 *t* 检验和单因素方差分析,各检测指标与 Child-Pugh 分级的关系采用 *q* 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 凝血功能的变化与 Child-Pugh 分级的关系 肝硬化组与对照组比较,两组差异有统计学意义。肝硬化不同 Child-Pugh 分级组 PT、APTT、TT、Fig 存在明显差异,且随分级升高,PT、APTT、TT 逐渐升高,而 Fig 逐渐降低,见表 1。

2.2 血小板参数的变化与 Child-Pugh 分级的关系 肝硬化组与对照组比较,两组差异有统计学意义,肝硬化不同 Child-Pugh 分级组 PLT、PCT、MPV、PDW 存在明显差异,且随分级增加 PLT、PCT 逐渐降低,MPV、PDW 逐渐增高,见表 2。

2.3 网织红细胞参数的变化与 Child-Pugh 分级的关系 肝硬化组与对照组比较,两组差异有统计学意义;肝硬化不同 Child-Pugh 分级组 RBC、HBG、RET#、RET% 及 IRF 存在明显差异,且随分级增加 RBC 和 HBG 逐渐降低,RET#、RET% 和 IRF 逐渐增高,见表 3。

表 1 对照组与肝硬化组凝血功能结果($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	Fig(g/L)	TT(s)
对照组	50	12.83±1.38	35.43±3.46	3.36±0.65	17.53±1.43
肝硬化组	163	22.34±4.53 [*]	48.23±7.56 [*]	1.85±1.41 [*]	23.47±5.22 [*]
A 级	55	13.56±1.54	39.43±3.23	2.26±1.76	19.52±1.51
B 级	56	19.34±2.12 [#]	48.33±7.43 [#]	1.83±1.36 [#]	22.13±5.72 [#]
C 级	52	25.43±4.87 ^{#&}	53.32±8.34 ^{#&}	1.24±0.97 ^{#&}	26.36±6.13 ^{#&}

^{*}:*P* < 0.05,与对照组比较;[#]:*P* < 0.05,与 A 级比较;[&]:*P* < 0.05,与 B 级比较。

表 2 对照组与肝硬化组血小板参数检测结果($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	PLT(×10 ⁹ /L)	MPV(fL)	PDW(fL)	PCT(%)
对照组	50	208.21±45.25	10.20±0.78	14.92±2.01	0.203±0.052
肝硬化组	163	86.43±13.56 [*]	12.58±1.47 [*]	17.43±1.86 [*]	0.084±0.031 [*]
A 级	55	121.63±21.43	11.61±0.97	15.43±1.07	0.145±0.035
B 级	56	85.32±13.67 [#]	12.21±1.26 [#]	16.85±1.42 [#]	0.094±0.033 [#]
C 级	52	65.65±13.96 ^{#&}	13.54±1.65 ^{#&}	19.63±1.65 ^{#&}	0.065±0.028 ^{#&}

^{*}:*P* < 0.05,与对照组比较;[#]:*P* < 0.05,与 A 级比较;[&]:*P* < 0.05,与 B 级比较。

表 3 对照组与肝硬化组网织红细胞参数检测结果($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	RBC(×10 ¹² /L)	HBG(g/L)	RET(×10 ¹² /L)	RET(%)	IRF(%)
对照组	50	4.61±1.64	130.2±21.4	0.083±0.024	0.81±0.21	15.62±6.43
肝硬化组	163	3.56±1.41 [*]	88.2±13.5 [*]	0.141±0.047 [*]	1.77±0.47 [*]	20.43±7.14 [*]
A 级	55	4.45±1.43	128.6±20.5	0.092±0.032	0.97±0.34	16.07±5.76
B 级	56	3.74±1.35 [#]	95.4±15.3 [#]	0.114±0.043 [#]	1.65±0.43 [#]	19.24±7.33 [#]
C 级	52	3.05±1.06 ^{#&}	83.7±15.2 ^{#&}	0.152±0.051 ^{#&}	2.42±0.64 ^{#&}	23.21±6.54 ^{#&}

^{*}:*P* < 0.05,与对照组比较;[#]:*P* < 0.05,与 A 级比较;[&]:*P* < 0.05,与 B 级比较。

3 讨 论

肝脏是合成多种凝血因子的场所,在保持凝血系统和抗凝系统动态平衡中起调节作用。

PT 反映凝血因子 II、V、Ⅶ、X 含量和凝血因子 I 的活性,上述任何一种因子的缺乏均引起 PT 的延长,表明外源性凝血

异常。APTT 是反映凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ的活性,测定内源途径凝血因子是否异常。参与凝血的内源性和外源性途径的部分凝血因子是维生素 K 依赖因子,肝硬化时,由于肝细胞坏死导致维生素 K 的吸收,代谢紊乱。因此,依赖维生素 K 的凝血因子合成减少,影响内源性和外源途径凝血因子。纤维蛋白

原,是一种急性反应性蛋白,由肝脏合成,在肝脏严重受损或失代偿时合成减少。患者血浆内类肝素抗凝物质和肝素的水平由 TT 反映,TT 延长表明纤溶活动增强^[4-5]。本研究中,在 Child-Pugh 分级中,随着分级的增加,肝细胞损伤越严重,PT、APTT、TT 明显延长,Fig 明显降低,说明肝硬化患者的凝血功能变化与 Child-Pugh 分级密切相关。

血小板主要由骨髓巨核细胞裂解,胞质脱落而成,主要是通过黏附于内皮下组织和释放缩血管物质发挥其止血功能。肝功能受损时,可引起血小板生成素降低,血小板形态、结构和生理发生改变,导致血小板减少。PLT、MPV、PDW 和 PCT 是反映血小板功能的重要指标。MPV 是 PLT 减少及骨髓受抑程度的重要指标,骨髓增生低下导致 PLT 减少,骨髓受抑程度越大 MPV 值越小。PDW 是血小板容积变异程度的主要参数,其增加说明血小板离散程度增大^[6-8]。血小板在脾脏停留时间缩短,因而血小板的成熟受到抑制,可导致血小板体积增大,表现为 MPV 和 PDW 水平升高。本研究显示,肝硬化组与对照组比较,MPV、PDW 明显升高,而 PLT、PCT 明显降低,且随肝功能 Child-Pugh 分级加重肝硬化组 PLT、PCT 逐渐降低,而 MPV、PDW 逐渐升高。可能原因:(1)肝硬化患者脾脏功能亢进,其单核-巨噬细胞系统可大量吞噬和破坏 PLT(全身 PLT 的 30%~40% 储存于脾脏的髓索);(2)肝功能受损时,机体清除内毒素的能力减弱,增多的内毒素可以损伤血小板,使血小板减少;(3)肝硬化患者可伴有不同程度低蛋白血症,纤维蛋白原结合于血小板上,使血小板易于聚集而减少;(4)肝脏是血小板生成素(TPO)的主要合成场所,肝细胞严重受损时,抑制 TPO 的合成,TPO 的水平影响血小板数量和体积,故血小板的数量下降^[9-10];(5)肝硬化患者常伴有脾功能亢进,网状内皮系统破坏 PLT 的能力增加,代偿性骨髓巨核细胞增生,导致反应性新生血小板增多,形成“应激反应性大血小板”,导致 MPV 和 PDW 增加^[11]。本文研究显示,在 Child-Pugh 分级中,分级越差,肝细胞损伤越严重,PLT 降低越明显,血小板参数变化越明显,血小板不仅发生形态改变,随着病情加重,血小板的数量降低,当患者病情恶化达到 Child-Pugh 分级 C 级时,血小板功能受到严重影响,患者甚至出现出血的症状。

肝病对血液系统有一定的影响,肝硬化患者存在较严重的贫血现象,其发生与肝硬化其他的临床表现密切相关:(1)由于叶酸和维生素 B₁₂ 缺乏,血红素合成减少,导致造血物质缺乏可诱发贫血;(2)门静脉高压食管静脉曲张、凝血因子合成减少引起的出血可导致贫血;(3)脾功能亢进可使外周红细胞破坏增多从而出现贫血;(4)因红细胞生成素合成减少导致红细胞生成障碍等。本试验结果显示,随着肝硬化病程迁延,RBC 计数和 Hgb 浓度逐渐下降,贫血日趋加剧^[12-13]。网织红细胞(Ret)可反映红细胞系统增生状况,是一种介于成熟红细胞和晚幼红细胞间尚未成熟红细胞。本研究应用 Sysmex XT-4000 血细胞分析仪,采用核酸荧光染色方法和流式细胞术,通过测定网织红细胞胞浆中的脱氧核糖核酸物质,将网织红细胞分为 3 个阶段:高荧光强度网织红细胞(HFR)、中荧光强度网织红细胞(MFR)和低荧光强度网织红细胞(LFR),其中 MFR 和 HFR 两者之和与总网织红细胞的比值则为 IRF。正常情况下,未成

熟网织红细胞在外周血中含量很少,当造血系统受到刺激后,大量幼稚网织红细胞被释放入外周血,导致 IRF 显著升高^[13]。本研究显示,肝硬化组较对照组 RBC、HBG 明显降低,RET #、RET%、IRF 明显增高;在 Child-Pugh 分级中,随分级加重、RBC、HBG 逐渐降低,RET #、RET%、IRF 逐渐增高。网织红细胞参数在 Child-Pugh 分级中的变化与红细胞参数呈负相关,可作为红细胞造血的早期指征。在网织红细胞参数中,IRF 是相对独立的参数,可观察骨髓红细胞造血功能状态,能对骨髓红系的造血情况有客观的评估,通过对网织红细胞参数的分析,对了解肝硬化患者贫血的严重程度、疾病状况有重要作用。

综上所述,分析肝硬化患者的凝血功能、血小板参数、网织红细胞参数的变化对肝硬化患者的病程有客观了解,为判断肝硬化患者出血倾向,判断患者骨髓造血功能,降低病死率提供理论依据。

参考文献

- [1] 占国清,谭华炳,李儒贵,等.血小板参数和凝血指标的变化与肝硬化 Child-Pugh 分级的关系[J]. 临床消化病杂志,2012,24(1): 11-19.
- [2] 叶剑彪,王瑜敏,李小龙.网织红细胞多参数在肝硬化中的变化及意义[J]. 江西医学检验,2005,8(3):305-319.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫学分会、肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.
- [4] 丛玉隆,魏玉香,张立文,等.肝硬化患者凝血、抗凝及纤溶指标的变化与 Child-Pugh 分级的关系[J]. 中华肝脏病杂志,2005,13(1):31-34.
- [5] 黄江兵,黄明珠.病毒性肝炎患者血小板和凝血功能指标联合检测的临床意义[J]. 检验医学与临床,2013,10(13):1706-1708.
- [6] Yilmaz Z, Eralp O, Licol YO. Evaluation of platelet count and its association with plateletcrit, mean platelet volume, and platelet size distribution width in a canine model of endotoxemia[J]. Vet Clin Pathol, 2008,7(2):159-163.
- [7] 占国清,谭华炳.慢性乙型肝炎患者凝血功能和血小板参数检测结果分析[J]. 实用肝脏病杂志,2011,14(6):412-414.
- [8] 潘爱萍.凝血功能指标和血小板参数在肝硬化患者中的变化及意义[J]. 四川医学,2009,30(9):1463-1464.
- [9] 鲍淼,李孝生.肝硬化患者血小板相关参数和凝血因子检测结果分析[J]. 山东医药,2009,49(1):46-47.
- [10] 李玉才.肝硬化患者血小板参数和凝血指标变化及与肝功能 Child-Pugh 分级关系[J]. 山东医药,2010,50(1):45-46.
- [11] Kim HR, Park BR, Lee MK, et al. Comparison of an immature platelet fraction and reticulated platelet in liver cirrhosis[J]. Korean J Lab Med, 2007,27(1):7-12.
- [12] 刘荣静,习浩.肝硬化患者血液网织红细胞多参数分析的临床意义[J]. 广州医药,2006,37(1):45-46.
- [13] 李红燕.红细胞及网织红细胞参数在肝硬化中的应用[J]. 吉林医学,2013,34(33):6925.

(收稿日期:2015-11-28)