

多元回归分析发现,抵抗素、脂代谢变化是绝经后女性脑梗死发病的独立危险因素。综上所述,血清抵抗素、LDL-C、TG、TC、apoA I、apoB 和绝经后女性脑梗死存在密切相关性,是绝经后女性脑梗死疾病的独立危险因素。

参考文献

[1] 曹建伟,回丽妹,贾中军,等.急性脑梗死患者血清抵抗素水平与胰岛素抵抗的关系[J].中国动脉硬化杂志,2012,20(12):1125-1128.

[2] 岳红,杨波,赵仁亮.脑梗死患者血清抵抗素水平与超敏 C 反应蛋白的相关性[J].中风与神经疾病杂志,2012,29(8):707-710.

[3] Borbinha C, Marto JP, Calado S, et al. A young Woman with ischemic stroke; should we pay more attention to varicella zoster infection[J]. Case Rep Neurol, 2016, 8(2):145-150.

[4] 吴逊.全国第四届脑血管病学术会议纪要[J].卒中与神经疾病,1997,4(2):51-55.

[5] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南[J].中国实用乡村医生杂志,2012,19(18):5-15.

[6] 任乃勇,赵康仁,张渭芳,等.急性脑梗死患者血抵抗素、脂联素水平的改变及其与颈动脉粥样硬化和脑卒中危险因素的关系[J].临床神经病学杂志,2013,26(6):404-407.

[7] 陈霓红,周俊山,蒋伏平,等.阿托伐他汀对脑梗死患者血脂、颈动脉内-中膜厚度及复发率的影响[J].临床神经病学杂志,2013,26(2):127-129.

[8] 谢坚,张虹桥,章成国,等.瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对急

性脑梗死患者血脂、血清超敏 C 反应蛋白及颈动脉粥样硬化斑块作用的比较[J].临床神经病学杂志,2015,28(1):37-41.

[9] 石玉芝,王春雪,王安心,等.大动脉粥样硬化性脑梗死患者血脂性别差异的多中心横断面研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2013,15(3):268-272.

[10] 董晓柳,朱丽霞,徐士军.普罗布考联合瑞舒伐他汀对脑梗死合并糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块、血脂及炎症因子的影响[J].中国动脉硬化杂志,2016,24(2):177-181.

[11] Romi F, Naess H. Spinal cord infarction in clinical neurology: a review of characteristics and Long-Term prognosis in comparison to cerebral infarction [J]. Eur Neurol, 2016, 76(3/4):95-98.

[12] Minic GA. Leucocyte count indicates carotid plaque instability in stroke patients [J]. Vojnosanitetski Pregled, 2016, 73(6):515-525.

[13] Kawada T, Akiyama T, Li M, et al. Acute arterial baroreflex-mediated changes in plasma catecholamine concentrations in a chronic rat model of myocardial infarction[J]. Physiol Rep, 2016, 4(15):e12880.

[14] 徐素琴,王丽.阿托伐他汀对动脉硬化性脑梗死患者血液流变学和血脂的影响[J].中国生化药物杂志,2012,33(3):289-292.

[15] 刘卫斌,谢艳.虫类中药联合他汀类治疗对急性脑梗死患者血脂及预后的影响[J].时珍国医国药,2013,24(5):1238-1239.

(收稿日期:2017-05-16 修回日期:2017-07-29)

• 临床研究 •

慢性肾脏病患者凝血指标与低分子肝素量相关性研究

曹盛吉,赵乙洁[△],王少华

(大连医科大学附属第一医院检验科,辽宁大连 116011)

摘要:目的 研究慢性肾脏病(CKD)患者在应用低分子肝素(LMWH)前后凝血象的变化以及凝血指标与外周血 LMWH 含量的相关性。方法 选取 2015 年 7 月至 2016 年 1 月间,在大连医科大学附属第一医院住院的 CKD 患者 LMWH 治疗前和首次经 LMWH 治疗(治疗量为 80 IU/kg)3 h 后血浆标本,检测其 LMWH 含量及活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D 二聚体(D-D)和抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)。结果 LMWH 治疗前后比较,APTT、PT、TT 延长,差异有统计学意义($P<0.01$),其升高的幅度与 LMWH 量呈正相关,相关系数 r 分别为 0.723、0.424 和 0.690;D-D、FIB、ATⅢ的变化与 LMWH 量不相关,但 D-D 都呈升高趋势。结论 LMWH 与 APTT、PT、TT 呈正相关,在不具备测量 LMWH 条件的地区可以用 APTT 来代替。

关键词:慢性肾脏病; 低分子肝素; 凝血指标

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.23.048 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)23-3345-03

慢性肾病(CKD)是指多种病因造成的肾单位结构和功能的进行性改变的慢性肾脏疾病。引起 CKD 的病因主要包括:糖尿病肾病、高血压肾小动脉硬化、原发性和继发性肾小球肾炎、肾小管间质疾病、肾血管疾病、遗传性肾病等。关于 CKD

的流行病学调查研究^[1-4]显示:老年、高血压、蛋白尿、糖尿病、高尿酸血症、高脂血症以及红细胞生成素减少等是肾脏损害或者 CKD 的危险因素。CKD 患者由于肾脏结构改变,肾功能减低,易引发低蛋白血症、高脂血症、水肿等一系列临床症状,且

[△] 通信作者, E-mail:20102089@qq.com。

患者大多有血栓、肾衰竭、心力衰竭、感染等严重并发症的风险,老年 CKD 患者还可并发认知功能障碍等,严重制约患者的一般活动,危害患者生命健康^[5-6]。CKD 患者由于体内血脂以及蛋白质代谢异常,机体处于高凝状态。故为避免患者发生血栓栓塞的风险,临床上会给予 CKD 高凝状态患者相应的抗凝治疗,韩国学者 Yun 等^[7]通过总结前人有关肾病综合征的报道提出,无论患者年轻与否,如果其已有严重低蛋白血症等危险因素,就应该进行预防性的抗凝治疗。临床抗凝药物大致分为传统抗凝药[包括肝素、低分子肝素(LMWH)、华法林],新型抗凝药(包括Ⅹa 因子抑制剂等)、Ⅱa 因子抑制剂(包括水蛭素类、阿加曲班、希美拉加群和美拉加群、达比加群)、TF/Ⅶa 复合物抑制剂以及其他^[8]。LMWH 因价格合理,应用后无需刻意监测凝血象指标以及副作用小等优点临床应用较为广泛。但是目前并没有 LMWH 与 CKD 患者凝血功能的相关研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 7 月至 2016 年 1 月期间在大连医科大学附属第一医院住院的 CKD 患者 88 例,其中男性 45 例,年龄为(59±15)岁,女性 43 例,年龄为(61±18)岁。CKD 诊断标准为:各种原因导致的肾脏损害和功能障碍≥3 个月,包括肾小球滤过率正常和异常的病理损伤、血液和尿液成分异常,及影像学检查异常。

1.2 方法 在 LMWH 治疗前后检测患者凝血指标,由于 LMWH 在体内的代谢时间为大约 3 h,所以在 LMWH 治疗后 3 h 再采样一次,枸橼酸钠抗凝静脉血 2 mL,4 000 r/min 离心 10 min,分离血浆进行实验,检测血样中 LMWH 含量以及凝

血指标。凝血指标的检测使用 CS-5100 全自动凝血分析仪(日本 SYSMEX 公司)及 PT、APTT、TT、FIB、DD 试剂盒、质控品、缓冲液(德国 SIEMENS 公司),LMWH 含量的检测使用全自动血凝分析仪 ACL TOP700(美国 IL 公司)及配套试剂和质控品。

1.3 观察指标 凝血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)、D 二聚体(DD)、抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ);检测观察组血样中的 LMWH 含量,以了解 LMWH 注射 3 h 后患者体内含量。

1.4 检测原理 APTT、PT、TT、FIB、D-D 的检测采用比浊法,采用发色底物法对 ATⅢ进行检测,LMWH 的检测采用发光底物法,因比浊法在检测过程中易受血浆外观的影响(如溶血、黄疸等),为减少影响因素,本次实验选取无溶血、脂血以及黄疸的新鲜血浆。

1.5 统计学处理 使用 SPSS19.0 软件对数据进行统计学分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,变量间关系采用 Spearman 和 Pearson 分析。以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 LMWH 治疗前后凝血指标的变化情况 比较两组检测结果,治疗后患者的 APTT、TT、PT 的水平较治疗前均有明显升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05),而 D-D、FIB、ATⅢ的水平治疗前后虽有升高的趋势,但是差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

表 1 治疗前后患者凝血指标的改变($\bar{x} \pm s$)

项目	APTT(s)	PT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	D-D(μg/L)	ATⅢ(%)
用药前	25.78±3.11	11.87±0.84	17.43±1.42	3.99±1.43	2 378.50±2270.79	81.88±16.06
用药后	51.72±36.20	12.65±3.08	35.53±30.62	4.01±1.46	2 853.85±3 435.28	83.82±18.05
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 LMWH 含量与凝血指标的相关性 LMWH 治疗后 3 h 血浆中 LMWH 量为(0.58±0.44)IU/mL,与凝血各指标进行相关性分析,发现 TT、APTT、PT 与 LMWH 含量呈正相关,相关系数分别为 0.723、0.424 和 0.690,而 ATⅢ、FIB、D-D 与之不相关。见表 2。

表 2 凝血指标与 LMWH 含量相关性

项目	APTT	PT	TT	FIB	D-D	ATⅢ
<i>r</i>	0.723	0.424	0.690	不相关	不相关	不相关
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

CKD 是我国较常见的疾病之一,近年来发病率有所增高。我国学者研究调查发现,CKD 在我国的患病率已超过 10%^[9-10]。刘旭利等^[11]对当地军队高龄男性 CKD 调查中发现,在完全符合调查要求的 387 例北京丰台区军队高龄男性中 CKD 患病率达 37.8%,但是知晓率却不足 24%。较高的发病率以及较低的知晓率,易致此病恶化,影响患者生活质量乃至

生命健康^[12-13]。

CKD 患者因为肾脏的慢性进行性损伤导致体内蛋白的丢失造成低蛋白血症,而肝脏代偿无选择性的合成蛋白增加(如纤维蛋白原、部分凝血因子以及纤溶抑制物等),因为这些蛋白丢失少于合成,因此,CKD 患者在一定程度时会伴有高凝状态。对于 CKD 伴高凝状态的患者如果不采取一定的处理措施,患者易并发血栓,其中成年人肾病综合征患者的血栓发生率为 10%~40%。人体血栓的形成与凝血和抗凝血机制有关^[14]。血栓的出现会加剧肾脏损害,影响到肾病患者的预后以及生命健康。

LMWH 是通过降解生成的小片段肝素^[15],相对分子质量介于(4~5)×10³,其原理并非通过灭活凝血因子以达到抗凝的目的,而是 LMWH 在机体内可以同 ATⅢ结合形成一种复合物,通过加强 ATⅢ对凝血因子Ⅱa、Ⅹa 的抑制灭活作用,降低机体凝血因子的凝血作用,抑制体内血小板的黏附、聚集^[16-17]。此外 LMWH 还可以通过增加组织纤维溶酶原激活物活性,促进纤溶功能以及溶栓作用^[18]。同时,CKD 患者由于肾脏的进行性损害,导致肾小球滤过屏障的功能障碍。而

LMWH 具有大量负电荷,可以促进肾小球电荷屏障的恢复,达到减少蛋白尿的目的^[19]。

为了验证 CKD 高凝状态患者在应用 LMWH 治疗前后体内凝血指标的变化情况,测定 LMWH 治疗前与治疗后的凝血指标,并对测定结果分析比较后发现治疗后 APTT、PT、TT 均比治疗前有所延长,且与 LMWH 含量正相关(相关系数分别为 0.723、0.424 和 0.690),进一步验证了 APTT、PT 和 TT 与 LMWH 含量的关系,为不具备检测 LMWH 条件的地区提供了可以用 APTT 监测 LMWH 抗凝的依据。而 D-D、ATⅢ、FIB 治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$),说明 D-D、ATⅢ和 FIB 与 LMWH 含量不相关,或者还有别的因素在影响。但 D-D 在用 LMWH 后存在普遍升高的趋势,提示 LMWH 可能与继发性纤溶有关。APTT、PT、TT 延长的原因有:ATⅢ的生物学活性被 LMWH 增强,导致 ATⅢ抑制 FⅡa 和 FⅡa 的作用加强,使得 APTT、PT、TT 延长。而肝素只是加强了 ATⅢ的抗凝功能,并非促进机体产生 ATⅢ。因此 ATⅢ的浓度水平在抗凝治疗前后无明显变化,只是其活性的改变;高凝状态患者在进行 LMWH 抗凝治疗后,D 二聚体水平会有明显的升高。对于本次实验 D-D 水平治疗前后升高趋势不明显的现象,个人分析原因如下:(1)人体内 D-D 是由于血栓内交联蛋白降解所形成,因此,当患者体内无血栓形成时,在经抗凝治疗后,D 二聚体升高趋势并不明显;(2)部分患者个体对 LMWH 的敏感性不同而导致的用药前后 D-D 差异不明显。

本次试验结果同王小菊^[20]在回顾性分析所在医院有关 LMWH 对于小儿肾病综合征疗效所得结果基本一致。LMWH 能显著改善患儿的凝血指标,使患者的 APTT、PT、FIB、D-D 的均较 LMWH 治疗前有明显增高,且 LMWH 具有高效,低不良反应发生等优点。

综上所述,LMWH 使用后 APTT、TT、PT 的值均延长,其延长程度与 LMWH 量呈正相关,所以在不具备直接检测 LMWH 量的地方,仍然可用 APTT 来监测抗凝效果。CKD 患者应用 LMWH 治疗,可以取得理想的临床效果,并且能缓解 CKD 患者的高凝状态。临床上通过检测 LMWH 含量来监测抗凝效果,当条件不允许时,可用 APTT 来监测。另外,LMWH 治疗后 3 h 增加了 D-D 的含量,促进了纤维蛋白溶解,其机制有待于进一步探讨。

参考文献

- [1] 许进福,曹梅.低分子肝素对原发性肾病综合征患者肾功能及血液流变学的影响[J].中国药房,2006,17(23):1805-1806.
- [2] 黄艳芳,孙鸿燕.慢性肾病患者社会支持和生活质量的相关性研究[J].重庆医学,2015,44(27):3762-3764.
- [3] 解加泳.血清低密度脂蛋白胆固醇对慢性肾病患者病情进展的影响[J].检验医学与临床,2015,12(16):2418-2420.

- [4] Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States[J]. JAMA, 2007, 298(17):2038-2047.
- [5] Kalani L, Raphael, Guo W, et al. Cognitive function and the risk of death in chronic kidney disease[J]. Am J Nephrol, 2012, 35(1):49-57.
- [6] 张幸.职业病疲劳与过劳死[J].科技通报,2000,16(1):136-139.
- [7] Yun YW, You SJ, Lee DK, et al. Cerebral infarction as a complication of nephritic syndrome: A case report with a review of the literature[J]. J Korean Med Sci, 2004(19):315-319.
- [8] 辛世杰,李璇.抗凝药物的分类与合理应用[J].中国实用外科杂志,2011,31(12):1138-1140.
- [9] 郭全付,毛焕东.不同蛋白饮食对慢性肾病患者肾功能的影响[J].西部医学,2015,27(2):190-192,195.
- [10] 陆玲玲.中西医结合治疗慢性肾病疗效观察[J].中外医学研究,2015,13(13):15-16.
- [11] 刘旭利,程庆砾.北京市丰台区军队高龄男性慢性肾病的调查[J].中华保健医学杂志,2014,16(6):468-470.
- [12] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease evaluation classification and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1):1-266.
- [13] 陈威,王辉,董秀清,等.广州市城区普通人群中慢性肾脏病的流行病学研究[J].中华肾病杂志,2007,23(3):147-151.
- [14] 李博,毛颖民,俞文强,等.肝素与低分子肝素应用于颈动脉 CASA 术后抗凝及安全分析[J].中国现代医生,2015,53(10):79-81.
- [15] 梁德坚.低分子肝素只聊原发性肾病综合征疗效观察[J].中国现代临床医学杂志,2006,5(1):62-63.
- [16] Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety[J]. Chest, 2001, 119(1):64-94.
- [17] 李文元.剖宫产后肺栓塞形成的危险因素及低分子肝素的预防价值[J].中国妇幼保健,2015(30):2928-2931.
- [18] 任东升,王建刚.普通肝素及低分子肝素在肾病综合征中应用疗效的比较[J].中华临床医药,2001,2(12):50-51.
- [19] 张渊,陈秀玲.低分子肝素治疗肾病综合征疗效分析[J].实用医院临床杂志,2006,3(1):41-42.
- [20] 王小菊.低分子肝素在小儿肾病综合征中的疗效探讨[J].China Foreign Med Treat, 2015, 11:84-85.

(收稿日期:2017-05-12 修回日期:2017-07-25)