

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2013.12.003

肝硬化患者血浆可溶性血栓调节蛋白和 D-二聚体的检测及意义

王 平, 陈魏燕, 兰 梅

(绍兴文理学院附属医院 消化内科, 浙江 绍兴 312000)

摘要: [目的]探讨肝硬化患者血浆可溶性血栓调节蛋白(sTM)和 D-二聚体的变化及其临床意义。 [方法]将 82 例肝硬化患者按肝功能 Child-Pugh 分级标准分为 A、B、C 3 组,再根据门静脉系统有无血栓形成分为血栓组、非血栓组;选择 40 例健康体检者作为对照(D)组;检测各组血浆的 sTM 和 D-二聚体水平。 [结果]肝硬化 A、B、C 组的 sTM 和 D-二聚体水平显著高于 D 组($P < 0.05$),肝硬化血栓组的 sTM 和 D-二聚体水平明显高于非血栓组($P < 0.05$),且随着肝功能 Child-Pugh 分级的恶化,sTM 和 D-二聚体水平明显升高。 [结论]肝硬化患者存在不同程度的血管内皮细胞损伤及凝血和纤溶系统的激活,血浆 sTM、D-二聚体水平可作为判断肝硬化病情严重程度、预测门静脉系统血栓形成的指标。

关键词:肝硬化; Child-Pugh 分级; 门静脉血栓形成; 可溶性血栓调节蛋白; D-二聚体
中图分类号:R 575.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-038X(2013)12-0625-03

Clinical significance of plasma soluble thrombomodulin and D-dimer detection in cirrhosis patients

WANG Ping, CHEN Wei-yan, LAN Mei

(Department of Gastroenterology of the Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing 312000, China)

Abstract: [Objective] To observe the change of plasma soluble thrombomodulin (sTM) and D-dimer in cirrhosis patients and evaluate their clinical significance. [Methods] Eighty-two cirrhosis patients were selected and divided into A, B and C groups according to Child-Pugh staging. They were also divided into portal vein thrombosis (PVT) group and non-PVT group. Forty cases of healthy individuals were enrolled as control group (D group). Then plasma sTM and D-dimer were detected in those cirrhosis groups and controls. [Results] The levels of sTM and D-dimer in Child-Pugh A, B or C group were significantly higher than that in the control D group ($P < 0.05$). Patients with PVT had higher sTM and D-dimer levels than non-PVT patients ($P < 0.05$). The change was correlated with the severity of Child-Pugh. [Conclusion] Vascular endothelial cells are damaged and the coagulation and anticoagulation system is abnormal in cirrhosis patients. The plasma sTM and D-dimer levels can be used as an important indicator of the severity and prognosis of PVT in cirrhosis patients.

收稿日期:2013-10-17

作者简介:王 平,女,医学硕士,副主任医师,从事消化病研究

- [3] 中华医学会消化病学分会. 全国慢性胃炎研讨会共识意见[C]. 中华消化杂志,2000,20(3):199-201.
- [4] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见[C]. 中华消化杂志,2007,27(1):45-49.
- [5] 中华医学会消化病学分会. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告[C]. 胃肠病学,2008,13(1):42-46.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北

- 京:中国医药科技出版社,2002:126-126.
- [7] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性胃炎的中西医结合诊治方案(草案)[C]. 中国中西医结合消化杂志,2004,12(5):314-317.
- [8] 柯 晓,黄泽辉,方文怡,等. 福州地区隆起糜烂性胃炎内镜病理分类和中医临床证候学的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2010,18(5):306-311.

Key words: liver cirrhosis; Child-Pugh classification; portal vein thrombosis; soluble thrombomodulin; D-dimer

肝脏是人体合成多种凝血、抗凝和纤溶因子的重要脏器,也是清除、灭活这些活化因子的主要场所,在调节凝血、抗凝及纤溶系统平衡中起着重要的作用。肝硬化时,往往有凝血、抗凝及纤溶系统多项指标的异常,导致出现血液高凝或出血的倾向^[1]。本文检测肝硬化患者血浆可溶性血栓调节蛋白(soluble thrombomodulin, sTM)及 D-二聚体的水平变化,分析该两项指标与肝功能 Child-Pugh 分级以及门静脉血栓形成的关系,从而探讨其在判断肝硬化病情严重程度、预测门静脉系统血栓形成等方面的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 1 月至 2012 年 12 月在我院诊治的肝硬化患者 82 例,男 51 例,女 31 例,年龄 36~85 岁,所有患者均经临床表现、各种生化检查及 B 超等影像学检查确诊,符合肝硬化诊断标准;肝硬化病因分别有乙型肝炎、酒精性肝硬化、乙型肝炎肝硬化合并酒精性肝硬化、丙型肝炎;排除合并恶性肿瘤、心脑血管疾病、内镜下静脉曲张治疗及脾脏切除手术者。按照肝功能 Child-Pugh 分级标准将肝硬化患者分为 3 组:①Child-Pugh A 级(A)组:26 例,男 15 例,女 11 例,平均年龄(58.6±10.1)岁。②Child-Pugh B 级(B)组:39 例,男 25 例,女 14 例,平均年龄(57.3±11.4)岁。③Child-Pugh C 级(C)组:17 例,男 11 例,女 6 例,平均年龄(61.7±9.50)岁。选取同期 40 例健康体检者为对照(D)组,男 27 例,女 13 例,年龄 32~83(59.3±10.7)岁。肝硬化 A、B、C 组及 D 组之间年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

另外,对 82 例肝硬化患者行螺旋 CT 增强扫描,根据门静脉系统是否有血栓形成,分成血栓组,17 例,非血栓组 65 例。

1.2 方法

检测各组血浆 sTM、D-二聚体水平。在清晨空腹状态下,抽取各研究对象静脉血 10 ml,放入抗凝管中,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆储存于 -80℃ 待用。sTM 检测采用固相酶联免疫吸附测试法,试剂盒由法国 DIACLONE 公司提供。D-二聚体检测采用酶联免疫吸附双抗体夹心法,试剂盒由上海太阳生物技术有限公司提供。

1.3 统计学处理方法

用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,计量资

料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,相关分析采用 Spearman 相关分析。

2 结果

2.1 肝硬化各组肝功能 Child-Pugh 分级及对照组血浆 sTM、D-二聚体水平的比较

结果见表 1。

采用 Spearman 相关分析发现,血浆 sTM、D-二聚体水平与肝功能 Child-Pugh 分级呈正相关(r 分别为 0.683、0.649, $P<0.05$)。

表 1 肝硬化各组肝功能 Child-Pugh 分级及对照组血浆 sTM、D-二聚体水平的比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	sTM/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	D-二聚体/ ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	Child-Pugh 评分
A 组	26	4.58±2.36 ¹⁾	0.53±0.26 ¹⁾	5.71±0.46
B 组	39	6.84±3.25 ¹⁾²⁾	0.84±0.29 ¹⁾²⁾	8.10±0.82
C 组	17	10.30±3.86 ¹⁾²⁾	1.06±0.37 ¹⁾²⁾	12.30±1.49
D 组	40	3.59±1.54	0.38±0.25	

与 D 组比较,¹⁾ $P<0.05$;与 A 组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

2.2 肝硬化血栓组与非血栓组血浆 sTM、D-二聚体水平比较

肝硬化血栓组(17 例)血浆 sTM、D-二聚体的水平分别为(9.57±3.34) $\mu\text{g}/\text{L}$ 、(1.29±0.41) mg/L ,与非血栓组(65 例)[(7.49±3.82) $\mu\text{g}/\text{L}$ 、(0.76±0.35) mg/L]相比,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

3 讨论

sTM 是存在于血管内皮细胞表面的跨膜糖蛋白,它可以激活蛋白 C 系统发挥抗凝作用。当血管内皮细胞损伤时,sTM 从细胞表面水解脱落,大量释放入血,导致血浆 sTM 浓度增高。目前,sTM 被认为是反映血管内皮损伤最敏感的指标之一^[2]。关于 sTM 与肝硬化的研究,国内外的报道相对较少,且结论尚有争议。国外有研究认为 sTM 在肝硬化中的表达无显著增高,然而也有研究持相反的观点^[3],尤其是国内的研究基本都认为 sTM 与肝硬化严重程度相关^[4-5]。可能不同的人种、不同的实验背景及实验条件等诸多因素,会导致实验结果有所差异。本研究检测肝硬化患者血浆 sTM 水平,发现肝功能 Child-Pugh 分级各组的 sTM 水平明显高于

健康对照组;而且肝功能 Child-Pugh 分级各组之间的 sTM 水平也有显著差异,随着肝功能由 Child A 级向 C 级恶化,sTM 水平明显升高。研究结果与国外 Tacke 等^[3],国内张冬磊^[4]、陈兵^[5]等的研究结果相似。此外,出现肝硬化严重并发症门静脉系统血栓形成的患者,其血浆 sTM 的升高更加显著。推测机制,可能是肝硬化时,肝细胞广泛坏死及结节性再生、纤维结缔组织增生、小叶结构重建,造成肝脏内血液循环紊乱,血管床缩小、闭塞和扭曲,导致血管内皮细胞的损伤;另外,肝硬化时内毒素血症及肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子也加重了血管内皮的损伤,导致血浆 sTM 水平的明显升高^[5]。与此同时,由于血管内皮细胞上结合的 TM 减少,不能介导蛋白 C 活化,抗凝作用减弱,血液向促凝状态偏移,容易形成血栓^[6]。

血浆 D-二聚体是交联纤维蛋白经纤溶酶水解后所产生的一种特异性降解产物。血浆 D-二聚体水平的增高,提示着体内存在继发性纤溶激活,通常用于弥散性血管内凝血的诊断和深静脉血栓形成、肺栓塞等疾病的排除性诊断。近年来,一些研究表明,肝硬化患者由于原发性凝血活化、纤溶蛋白抑制剂合成减少和组织纤溶酶原激活物清除降低,存在继发性纤溶亢进,其血浆 D-二聚体水平往往升高,且与病情的严重程度一致^[7]。此外,血浆 D-二聚体也是肝硬化门静脉血栓形成的独立危险因素之一^[8]。本研究中,肝硬化肝功能 Child-Pugh 分级各组的血浆 D-二聚体水平明显高于健康对照组;且 D-二聚体水平的升高与肝功能 Child-Pugh 分级呈正相关;而血栓组 D-二聚体水平较非血栓组显著增

高,再次应证了上述观点。

综上所述,肝硬化患者存在不同程度的血管内皮细胞损伤及凝血和纤溶系统的激活,血浆 sTM、D-二聚体水平可作为判断肝硬化病情严重程度、预测门静脉系统血栓形成的重要指标。

参考文献

- [1] 田辉.慢性肝病及肝硬化止血紊乱与静脉血栓形成[J].中国肝病杂志(电子版),2011,3(2):56-60.
- [2] 张冬磊,郝建宇,杨宁.肝硬化患者血栓调节蛋白与终末期肝病评分模型相关性分析[J].中国医师进修杂志,2011,34(7):1-3.
- [3] TACKE F,SCHOFSKI P,TRAUTWEIN C,et al. Tissue factor and thrombomodulin levels are correlated with stage of cirrhosis in patients with liver disease[J].Blood Coagul Fibrinolysis,2001,12:539-545.
- [4] 张冬磊,郝建宇,杨宁.肝硬化患者血栓调节蛋白、抗凝及纤溶系统的变化与 Child-Pugh 分级的关系[J].中国医师进修杂志,2007,30(10):27-29.
- [5] 陈兵,杨颀,张贵君.急性肝炎、肝硬化和肝癌病人 TM 检测及其意义[J].青岛大学医学院学报,2007,43(5):410-412.
- [6] 郑春霞,刘志红.血管内皮细胞损伤及其检测[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2007,16(1):64-69.
- [7] 姜佳丽,展玉涛,李莉.肝硬化门静脉血栓患者血浆 D-二聚体水平及其临床意义[J].实用肝病杂志,2012,15(1):26-28.
- [8] AMITRANO L,GUARDASCIONE M A,BRANCACCIO V,et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis[J].J Hepatol,2004,40:736-741.

《中国中西医结合消化杂志》2014 年征订启事

《中国中西医结合消化杂志》是由中华人民共和国教育部主管,华中科技大学同济医学院、中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会、中华中医药学会脾胃病分会主办的国家级学术期刊。本刊为中国科技论文统计源期刊,已被俄罗斯《文摘杂志》(AJ of VINITI)、美国《化学文摘》(CA)、波兰《哥白尼索引》(IC)等收录。

本刊宗旨是发掘祖国医学有关脾胃学说的精华,报道中西医结合消化系统疾病的理论研究与临床经验,重点着眼于国内外有关消化系统疾病研究的新成果、新技术、新进展、新经验。设有专家笔谈、论著、研究报告、名医经验、学术探讨、经验交流、短篇报道、基层园地和综述等栏目,突出中西医相结合、理论与临床相结合、提高与普及相结合三大特点,为促进国内外学术交流和中西医结合事业的繁荣和发展提供宽阔的途径。欢迎订阅,欢迎投稿(可通过杂志网站、电子邮箱投稿)。

本刊从 2012 年起,改为月刊,国内统一刊号:CN 42-1612/R;国际标准刊号:ISSN 1671-038X。邮发代号:38-212(国内),NTE1065(国际)。每期 56 页,定价 10 元/册,全年 120 元。广告经营许可证:武工商广字 02-16 号。

地址:武汉市解放大道 1277 号,华中科技大学同济医学院附属协和医院内 邮政编码:430022 电话:027-85726835