

肝硬化门静脉血栓患者血浆纤维蛋白原、D-二聚体水平及其对病情及预后的价值研究

解敬伟¹, 田玉晶², 谢丽娟³, 李天成¹, 宋诏民⁴, 李肖云⁵, 郭旺盛¹

(秦皇岛市第三医院 1. 外一科, 2. 公共卫生科, 3. 体检科, 4. 肿瘤科, 5. 理疗科, 河北 秦皇岛 066000)

【摘要】目的: 探讨肝硬化门静脉血栓(PVT)患者血浆纤维蛋白原(FIB)和D-二聚体水平(D-D)的变化及其对病情评估的应用价值。**方法:** 选取127例肝硬化患者作为研究对象,其中合并PVT患者(PVT组)42例,未合并PVT患者(无PVT组)85例,比较两组患者血浆的FIB和D-D的水平变化及其对肝硬化患者病情及PVT诊断的价值。**结果:** 两组患者血浆FIB水平随肝功能分级增加而降低,且PVT组FIB明显低于无PVT组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者血浆D-D随着肝功能分级的增加而升高,且PVT组D-D水平明显高于无PVT组,差异有统计学意义($P < 0.05$);Spearman相关分析结果显示,肝功能分级与FIB呈负相关($r = -0.703, P = 0.002$),与D-D呈正相关($r = 0.679, P = 0.005$);肝硬化患者PVT的形成与FIB呈负相关($r = -0.617, P = 0.011$),与D-D呈正相关($r = 0.658, P = 0.008$);进一步ROC曲线分析结果显示,以FIB = 1.99g/L和D-D = 1.07mg/L为临界点,联合预测的AUC、灵敏度和特异度均高于D-D与FIB单独预测,D-D与FIB联合预测AUC为0.785,其灵敏度为83.33%(35/42),特异度为78.82%(67/85)。**结论:** 肝硬化患者血浆FIB水平降低和D-D水平升高与肝功能恶化加重密切相关,检测血浆FIB和D-D水平对PVT的诊断、预后和病情监测均有一定应用价值。

【关键词】 肝硬化;门静脉血栓;肝功能分级;纤维蛋白原;D-二聚体

【中图分类号】 R543.6 **【文献标志码】** A

The levels of plasma fibrinogen and D-dimer in cirrhosis patients with portal vein thrombosis and their value for disease condition and prognosis

XIE Jing-wei¹, TIAN Yu-jing², XIE Li-juan³, LIN Tian-cheng¹, SONG Zhao-min⁴, LI Xiao-yun⁵, GUO Wang-sheng¹

(1. Department of Surgery; 2. Public Health Section; 3. Department of Physical Examination; 4. Department of Oncology; 5. Department of Physiotherapy, The Third Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the changes of plasma fibrinogen (FIB) and D-dimer (D-D) levels in cirrhotic patients with portal vein thrombosis (PVT) and their application value in disease assessment. **Methods:** 127 patients with liver cirrhosis were selected as the study subjects, 42 patients with PVT (PVT group) and 85 patients without PVT (Non-PVT group). The changes of plasma FIB and D-D levels in the two groups were compared, and their diagnostic value for liver cirrhosis and PVT was evaluated. **Results:** The level of plasma FIB decreased with the increase of liver function grade in two groups, and FIB in PVT group was significantly lower than that in Non-PVT group ($P < 0.05$). The level of plasma D-D increased with the increase of liver function grade in two groups, and the level of D-D in PVT group was significantly higher than that in Non-PVT group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that liver function classification was negatively correlated with FIB ($r = -0.703, P = 0.002$), positively correlated with D-D ($r = 0.679, P = 0.005$), the formation of PVT was negatively correlated with FIB ($r = -0.617, P = 0.011$) and positively correlated with D-D ($r = 0.658, P = 0.008$) in patients with liver cirrhosis. Further ROC curve analysis showed that the combined AUC of D-D and FIB was 0.785, and the sensitivity and specificity were 83.33% (35/42) and 78.82% (67/85) with FIB = 1.99g/L and D-D = 1.07mg/L as critical points. The AUC, sensitivity and specificity of combined prediction are higher than those of D-D and FIB alone. **Conclusion:** The decrease of plasma FIB level and the increase of D-D level in patients with liver cirrhosis are closely related to the deterioration of liver function, and detection of plasma FIB and D-D level has certain application value in the diagnosis, prognosis and disease monitoring of PVT.

【Key words】 Liver cirrhosis; Portal vein thrombosis; Grading of liver function; Fibrinogen; D-dimer

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是一种深部血管阻塞性疾病,是在肝硬化门静脉高压基

基金项目: 河北省秦皇岛市科学技术局(201703A048)

作者简介: 解敬伟(1981-),男,硕士,主治医师。E-mail: Xiejingwei1981@163.com

通讯作者: 郭旺盛。E-mail: 782417195@qq.com

基础上形成的,由于门静脉高压导致门静脉血流缓慢而形成血栓,PVT是肝硬化患者最严重的并发症之一,发生率可高达25%^[1]。失代偿期肝硬化患者发生PVT,可能导致胃食管静脉曲张破裂出血、肠缺血性坏死、顽固性腹水等并发症,严重危害患者生命与健康,对于肝硬化患者预防PVT的发生,早期诊断与治疗才能有效改善患者预后^[2]。D-二聚体(D-Dimer,D-D)是纤维蛋白降解产物,常用于血栓性疾病监测中,纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)是由肝脏合成的凝血因子,肝功能减退会使得合成减少,消耗增加,既往研究指出两者均为门静脉血栓形成的高危因素^[3]。本研究旨在探讨FIB联合D-D对肝硬化患者PVT病情评估和诊断、预后的应用价值,现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取秦皇岛市第三医院2014年1月至2018年12月收治的127例肝硬化患者作为研究对象。42例合并PVT患者作为PVT组,其中,男性29例,女性13例;年龄为31~76岁,平均(45.21±2.59)岁;根据Child Pugh肝功能分级^[5],肝功能A级有9例,B级21例,C级12例。未合并PVT患者85例作为无PVT组,其中男性53例,女性32例;年龄为33~78岁,平均(46.17±2.73)岁;Child Pugh肝功能分级为A级的有20例,B级39例,C级26例。两组患者的性别、年龄和肝功能分级的比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准。

纳入标准:(1)所有患者均符合中华医学会感染病学分会慢性乙型肝炎防治指南(2015版)中肝硬化的诊断标准^[4];(2)经彩色多普勒超声检查PVT的有无,PVT表现为门静脉腔内可见实质性回声,完全阻塞或局部血流充盈缺损;(3)所有患者均对本研究知情并同意。排除标准:(1)近期进行了肝胆手术或脾脏切除手术者;(2)伴有恶性肿瘤者;(3)伴有Budd-Chiari综合征患者;(4)血液系统疾病或非肝脏疾病引发的血栓者;(5)妊娠期患者。

1.2 方法

1.2.1 PVT的诊断 仪器采用彩色多普勒超声诊断仪(飞利浦IE33),探头频率3.5MHz,患者取平卧位和侧卧位,常规检查肝脏部位血管走行,重点对门静脉主干、左支矢状位、左支横部、右前支、右后支、右支、肠系膜上静脉进行扫查,观察门静脉内径是否增宽,血流信号的强弱。

1.2.2 D-D和FIB的检测 早晨空腹抽取静脉血,

置于肝素抗凝管中保存,离心去除上清液,采用全自动血凝分析仪(STAGO Compact)检测FIB和D-D的水平。

1.2.3 Child Pugh肝功能分级 分为脑病阶段、腹水、胆红素、白蛋白、血浆凝血酶原时间(PT)延长和国际标准化比值(INR)6个单项评分,单项得分为1~3分,分别对应由轻至重,6项得分相加计为Child Pugh总分,总分5~6分为A级,7~9分为B级,10~15分为C级,级别越高代表肝硬化恶性程度越高。

1.3 统计学分析

采用SPSS 21.0进行数据统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组患者血浆FIB和D-D的比较采用 t 检验,肝功能分级、PVT的形成与FIB和D-D间的关系采用spearman相关分析。根据FIB和D-D构建ROC曲线,计算曲线下面积(AUC),并找到灵敏度、特异度较高的临界值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同肝功能分级间血浆FIB含量的比较

两组患者血浆FIB随着肝功能恶性级别的增加均呈下降趋势,而PVT组患者血浆FIB明显低于无PVT组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组不同肝功能分级间血浆FIB含量的比较
($\bar{x} \pm s, g/L$)

组别	A级	B级	C级
PVT组($n=42$)	1.95±0.67	1.61±0.59*	1.06±0.35**
无PVT组($n=85$)	2.69±0.64	2.30±0.52*	1.98±0.43**
t 值	6.036	6.725	8.994
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P<0.05$,与同组A级相比;# $P<0.05$,与同组B级相比。

2.2 两组不同肝功能分级间血浆D-D含量的比较

两组患者血浆D-D随着肝功能恶性级别的增加均呈升高趋势,而PVT组患者血浆D-D明显高于无PVT组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组不同肝功能分级间血浆D-D含量的比较
($\bar{x} \pm s, mg/L$)

组别	A级	B级	C级
PVT组($n=42$)	0.95±0.28	1.98±0.84*	2.63±0.86**
无PVT组($n=85$)	0.34±0.11	0.87±0.51*	1.16±0.42**
t 值	13.609	7.877	10.477
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P<0.05$,与同组A级相比;# $P<0.05$,与同组B级相比。

2.3 肝功能分级及 PVT 与 FIB 和 D-D 的相关性

Spearman 相关分析结果显示,肝功能分级与 FIB 呈负相关($r = -0.703, P = 0.002$),与 D-D 呈正相关($r = 0.679, P = 0.005$);肝硬化患者 PVT 的形成与 FIB 呈负相关($r = -0.617, P = 0.011$),与 D-D 呈正相关($r = 0.658, P = 0.008$)。

2.4 肝硬化患者 PVT 诊断的 ROC 曲线

进一步 ROC 曲线分析结果显示,FIB = 1.99g/L、D-D = 1.07 mg/L 为临界点,FIB 预测 PVT 的 ROC 的 AUC 为 0.669,灵敏度为 73.81% (31/42),特异度为 78.82% (67/85);D-D 预测 ROC 曲线的 AUC 为 0.713,灵敏度为 83.33% (35/42),特异度为 75.29% (64/85);D-D 与 FIB 联合 AUC 为 0.785,其灵敏度为 83.33% (35/42),特异度为 78.82% (67/85),联合预测的 AUC、灵敏度和特异度均高于 D-D 与 FIB 单独预测。见图 1。

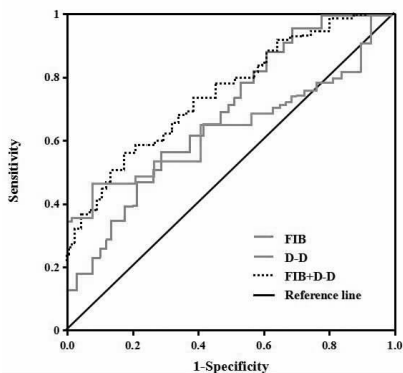


图 1 ROC 曲线

3 讨论

肝硬化是引起 PVT 的主要因素之一,目前研究认为其可能与门静脉血流减慢、肝脏结构的改变、门静脉周围淋巴管炎和纤维化有关,或是肝损伤成功能降低造成体内凝血因子及抗凝因子水平改变导致^[6]。合并 PVT 的肝硬化患者,常伴有进一步的肝脏疾病或凝血机制的改变,可以引起脾肿大、肠缺血和梗死等,严重危害患者生命健康^[7]。目前 PVT 的诊断主要采用影像学手段,术后彩超显示门静脉血管内大小不等呈条索状“异常回声”,门静脉显示造影剂充盈缺损即可明确诊断,但由于彩超费用高,检查较为不便,若能采用血液学指标作为一种简易辅助诊断方法,还可将其用于肝硬化患者 PVT 的预防、病情监测,及早发现尽早干预,将有利于改善患者的预后^[8]。

本研究通过对有无合并 PVT 的肝硬化患者进行血浆 D-D、FIB 水平检测,结果发现,肝硬化患者

肝功能恶化程度越高,血浆中 FIB 的含量越低。肝脏是机体合成纤溶、凝血和抗凝相关因子的主要脏器,在维持凝血和抗凝动态平衡中起着关键作用^[9]。FIB 是肝脏合成的具有凝血功能的蛋白质,是血浆中含量最高的凝血因子,是凝血和血栓形成过程的重要物质,D-D 来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块,主要反映的是纤维蛋白的溶解功能^[10-11]。这是由于肝细胞受损或坏死导致 FIB 的合成减少,纤维蛋白原与纤维结合蛋白大量结合,同时其消耗增加,纤溶产物灭活减少,D-D 是 FIB 降解产生的复合物之一,血浆中的 D-D 含量亦会随着恶化程度增加而升高^[12-13]。进一步相关性分析结果显示,肝硬化患者的肝功能恶化程度与 FIB 呈现负相关,而与 D-D 呈现正相关,因此血浆 D-D 与 FIB 水平均可作为肝硬化病情严重程度的重要指标。

PVT 组肝硬化患者与无 PVT 组肝硬化患者相比血浆 FIB 更低,而 D-D 水平更高,相关性分析亦证实,PVT 的形成与 FIB 呈现负相关,而与 D-D 呈现正相关。血浆 D-D 在正常状态下血液中含有量很低,凝血过程中 FIB 被凝血酶降解释放出纤维蛋白肽 A 和纤维蛋白肽 B,剩余部分可溶性纤维蛋白单体在转酰胺酶作用下转为纤维蛋白,促使血液凝固,一系列交联过程中形成了交联纤维蛋白性质稳定,难以溶解,并被纤溶酶降解为若干种多聚体,D-D 就是其中较为常见的一种降解多聚体,其水平的升高反映了合并 PVT 的肝硬化患者体内存在高凝状态和继发性纤维蛋白溶解亢进^[14-16]。因此,FIB 和 D-D 水平除了对肝功能的恶化程度具有指示作用外,还能对 PVT 的发生具有一定监测意义。采用两指标联合诊断肝硬化患者的 PVT 的发生,AUC 为 0.785,FIB 和 D-D 临界值分别为 1.99 g/L 和 1.07 mg/L 时,其灵敏度为 83.33%,特异度为 78.82%,表明其对肝硬化患者 PVT 发生具有良好的诊断价值,且联合预测的效果均优于单独预测效果。刘强等^[17]分析了急性下肢深静脉血栓形成过程中血浆 D-D 与 FIB 变化,亦发现血浆 D-D 异常升高,而 FIB 呈现下降,指出监测和分析 D-D、FIB 变化规律能够预测急性下肢深静脉血栓的发生。急性下肢深静脉血栓与 PVT 均为血栓的一种,形成原理均与机体的凝血与纤溶过程有关,本研究是首次采用 D-D 联合 FIB 对肝硬化患者 PVT 的发生进行预测,但仅为单中心研究,还需要日后联合多中心进一步地采集临床数据加以验证。

综上所述,肝硬化患者血浆 FIB 水平随着肝功能恶化加重而降低,D-D 水平随着肝功能恶化加重而升高,血液样本容易获取,血液学指标容易检测且

检测成本较低,对肝硬化患者监测 FIB 与 D-D 水平,对其病情评估和 PVT 的预防、诊断及预后均有一定参考价值。

参考文献

[1] 敖飞,陈伟庆.肝硬化门静脉高压脾切除术后门静脉血栓形成的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2018,34(3):631-634.

[2] 丁艳菲,杨卓鑫,郑文文,等.肝硬化门静脉血栓形成的相关危险因素[J].山东大学学报(医学版),2018,56(12):13-18.

[3] 张庆,李玲,丁红,等.超声造影联合血清学指标评估失代偿期肝硬化患者门静脉高压的临床价值[J].复旦学报(医学版),2017,44(4):467-471.

[4] 中华医学会肝病学分会.中华医学会感染病学分会慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J].中华肝脏病杂志,2015,23(12):888-905.

[5] 肝功能 Child-Pugh 分级标准[J].临床普外科电子杂志,2015(3):64-64.

[6] Loudin M, Ahn J. Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis[J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(7):579-585.

[7] Fei Y, Zong GQ, Chen J. Evaluation the value of markers for prediction of portal vein thrombosis after devascularization[J]. Ann Hepatol, 2015, 14(6):856-861.

[8] 肖鹏,张亚南,巴桃桃,等.血清学标志物在肝硬化门静脉高压无创评估中的应用[J].临床肝胆病杂志,2019,35(9):2075-2078.

[9] 王超秀,陈烁,刘发彬,等.血清凝血酶原活动度及相关因素对重度慢性肝炎肝纤维化患者预后的影响分析[J].川北医学院

学报,2019,34(3):441-444.

[10] 杨美荣,邓莉莉,刘斌,等.生长抑素联合丹参治疗肝硬化并发上消化道出血与门静脉血栓形成的临床研究[J].中国现代医学杂志,2017,27(13):63-66.

[11] 牟思玉,杨哲,吴力群,等.肝硬化门静脉高压脾切除术后门静脉血栓形成的预测因素分析[J].临床肝胆病杂志,2018,34(1):106-111.

[12] 徐征国,赵冰冰,刘恩,等.经颈静脉肝内门体分流术对肝硬化合并严重门静脉血栓患者生存的影响[J].第三军医大学学报,2018,40(23):2204-2211.

[13] 李玲,陆申新,崔春晓,等.591 例肝硬化患者门静脉血栓形成的危险因素分析[J].复旦学报(医学版),2017,44(3):288-293.

[14] Chalasani N, Abdelmalek MF, Loomba R, et al. Relationship Between Three Commonly Used Non-Invasive Fibrosis Biomarkers and Improvement in Fibrosis Stage in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis[J]. Liver Int, 2019, 39(5):924-932.

[15] Dai J, Qi X, Li H, et al. Role of D-dimer in the Development of Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: A Meta-analysis[J]. Saudi J Gastroenterol, 2015, 21(3):165-174.

[16] 贺莎莎,范晓棠,石绣江,等.肝硬化门静脉高压症脾切除术后发生门静脉血栓的风险因素及其预测模型的建立[J].中国普通外科杂志,2016,25(12):1766-1772.

[17] 刘强,程英升,王永利. D-二聚体及纤维蛋白原监测在导管接触溶栓治疗急性下肢深静脉血栓形成中的应用[J].介入放射学杂志,2018,27(11):1031-1035.

(收稿日期:2019-12-19

学术编辑:冷政伟)

(上接第 419 页)

[5] 刘玉杰.主动脉内球囊反搏联合 PCI 改善急性心肌梗死合并心源性休克患者预后的研究[J].海南医学院学报,2016,22(1):37-40.

[6] 宁小方,姬富才.急性心肌梗死合并心源性休克病人行主动脉内球囊反搏术联合经皮冠状动脉介入术的临床疗效分析[J].安徽医药,2017,21(8):1442-1444.

[7] 杨震,贾绍斌,王学忠,等.急性心肌梗死合并心源性休克的诊断及治疗进展[J].心血管病学进展,2012,33(6):763-767.

[8] 盛兆雪,刘臣,周鹏,等.急性心肌梗死合并心源性休克患者临床特征和预后变化的单中心结果[J].中华医学杂志,2018,98(39):3208-3211.

[9] 张科林,蔡天志,李凯,等.序贯疗法升血压配合急诊冠状动脉介入术治疗急性心肌梗死合并心源性休克的研究[J].山西医药杂志,2015,44(17):2015-2017.

[10] 韩建伦,刘东梅,张剑,等.主动脉内球囊反搏泵治疗急性心肌梗死合并心源性休克患者疗效分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(11):1310-1311.

[11] 王霁翔,高静,任珉,等.早期保护性肺通气和主动脉内球囊反搏联合急诊经皮冠状动脉介入治疗急性心肌梗死合并心源性

休克的疗效[J].中华老年医学杂志,2017,36(7):724-729.

[12] 陈鸿武,马礼坤,余华,等.经皮冠状动脉介入治疗术中联合使用主动脉内气囊反搏治疗危重冠心病患者 74 例[J].中国临床保健杂志,2015,18(1):57-59.

[13] 黄业清,谭奕东,谢桥,等.脉搏指示连续心排量监测在急性心肌梗死合并心源性休克治疗中的作用[J].安徽医药,2018,22(6):1103-1105.

[14] 王子宽,杨尧肖,白宝宝,等.急性心肌梗死患者血清 hs-CRP 及 CK-MB 水平与患者 Gensini 评分相关性研究[J].陕西医学杂志,2017,46(1):121-122.

[15] 胡琼文.早期康复训练对急性心肌梗死 BNP 水平、日常生活能力影响及临床疗效分析[J].中南医学科学杂志,2018,46(4):401-404.

[16] 陈妍,高明东,李晓卫,等.老年人急性心肌梗死合并心源性休克临床特点分析[J].中华老年医学杂志,2016,35(9):939-943.

[17] 朱文霞,薛素梅,姬晓艳.主动脉球囊反搏术治疗急性心肌梗死合并心源性休克循证护理应用[J].中国循证心血管医学杂志,2016,8(9):1075-1076.

(收稿日期:2020-01-02

学术编辑:刘扬)