

# 慢性肝病及肝硬化止血紊乱与静脉血栓形成

田辉[沈阳二四二医院(沈阳医学院第三临床学院) 感染科, 沈阳 110034]

通过合成凝血、抗凝、纤溶途径的多种因子, 肝脏在维持正常止血平衡中发挥关键作用。慢性肝病(chronic liver disease, CLD)或肝硬化患者出现“万花筒”般变化的止血紊乱并不足为奇。尽管CLD、肝硬化患者与健康个体相比凝血时间延长, 被认为是“自然抗凝者”, 但也可自发出现静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE), 其临床意义及治疗有待明确。

## 1 肝脏与止血

许多凝血因子(血浆纤维蛋白原、凝血酶原、因子II、V、VII~XIII、激肽释放酶原、高相对分子量激肽原)、抗凝血因子(抗凝血酶、肝素辅助因子II、蛋白C、蛋白S、组织因子途径抑制物)和纤溶化合物(纤维蛋白溶酶原、 $\alpha_2$ -抗纤维蛋白溶酶、凝血酶激活纤溶抑制物)都由肝脏生成。由于血小板减少(血小板生成素合成不足、脾功能亢进及免疫介导性破坏所致)、体液凝血受损(促凝蛋白降解增多、合成减低所致)、纤溶过度或触发性因素(如门脉高压、门脉高压性胃病、食管静脉曲张), 通常认为CLD、肝硬化止血并发症中最常见、最严重的是出血。出血性质难以预测且轻重不一, 轻者皮肤表面或口鼻、齿龈出血, 重者食管或胃底曲张静脉破裂出血、继发外科手术或侵袭性操作后出血, 危及生命<sup>[1]</sup>。

一系列证据表明促凝血状态与CLD、肝硬化息息相关。CLD、肝硬化血栓形成复杂病理生理学的关键点在于肝功能不全的程度, 其导致止血平衡或向出血或血栓形成甚至弥漫性血管内凝血(DIC)发展<sup>[2]</sup>。一般肝功能失调早期, 凝血因子与抗凝血因子合成轻微降低尚不足以影响凝血酶生成。随病情进展, 凝血系统的恢复能力明显受损, 致使患者暴露于发生止血紊乱并发症的危险之中。目前已证实常规的凝血检验如PT及活化部分凝血活酶时间(APTT)反映的仅是促凝因子生成凝血酶的功能, 而非抗凝血因子介导的凝血酶抑制。PT、APTT提供的只是体内或体外有关调节凝血酶生成复杂机制的不完全信息, 不能准确反映CLD和肝硬化患者凝血异常, 即与临床表型相关度并不高<sup>[3]</sup>。因此, 体外凝血检验惟有基于连续地记录凝血酶生成才能与体内的真实情况类似, 才能正确分析包括CLD、肝硬化在内的各种止血紊乱患者促凝蛋白与抗凝蛋白之间的复杂关系<sup>[4]</sup>。

## 2 CLD、肝硬化中的凝血改变

CLD、肝硬化患者常规凝血检验与凝血酶生成、临床表型之间存在明显差异的主要原因是凝血因子和抗凝血因子(尤其蛋白C)均获得性缺乏, 因此凝血平衡不一定改变。Tripodi等<sup>[5]</sup>在44例成人肝硬化患者及与其年龄、性别、种族相匹配的健康个体研究中发现, 肝硬化患者PT、APTT平均值明显高于对照组, 凝血酶、抗凝血酶(AT)、蛋白C水平明显低于对照组, 所有参数均与Child-Pugh评分、MELD评分显著相关。不添

加血栓调节素(蛋白C抗凝路径的重要生理激活剂)检测内源性凝血酶电位(ETP)来评估凝血酶生成情况,肝硬化患者与对照组相比降低,ETP值与Child-Pugh评分、MELD评分呈负相关。若添加血栓调节素后再评估凝血酶生成情况,肝硬化组与对照组平均ETP值基本相同,这说明常规凝血检验不能准确反映重要抗凝血因子——蛋白C的活化。

Tripodi等<sup>[6]</sup>进一步研究了肝硬化患者血小板对凝血酶生成的影响。发现肝硬化患者富血小板血浆(采用自体贫血小板血浆稀释自体富血小板血浆,调整血小板计数达 $100 \times 10^9/L$ )生成的凝血酶与健康对照基本相当,但采用最初的全血计数调整血小板数量时,凝血酶生成量比健康对照明显减少,证实凝血酶生成与血小板数量呈正相关,血小板数量能显著影响凝血酶的生成量。分析ETP与血小板数量之间的相互关系,估算血小板数量至少达 $56 \times 10^9/L$ ,方可确保接近正常的凝血酶生成<sup>[3]</sup>。

之后,Tripodi等<sup>[7]</sup>又在134例肝硬化及131例健康个体研究中,评估了促凝血因子、抗凝血因子水平及血栓调节素对凝血酶生成的影响。无论有无血栓调节素,患者平均凝血酶生成比率均明显高出对照组,表明肝硬化患者耐受血栓调节素活化。同时发现Child-Pugh C级患者血浆高凝状态超出A、B级,甚至还略高于先天性蛋白C缺乏症患者。因子VIII水平与Child-Pugh分级呈正相关,而蛋白C浓度与之呈负相关,表明肝硬化患者高凝状态是因子VIII增多,蛋白C减少所致。

肝硬化患者存在明显的止血紊乱,包括凝血、抗凝血以及纤溶异常,且与肝硬化严重程度密切相关<sup>[8]</sup>。凝血功能的进行性恶化,纤溶活性逐步增加,与病情进展平行。从Child-Pugh A至C级纤维蛋白溶酶原、AT、蛋白C、血小板数量、因子II、因子V、因子VII、因子IX、因子X进行性降低,而因子VIII、血管性假血友病因子(vWF)、APTT、PT、出血时间、D-二聚体、纤维蛋白原降解产物(FDPs)、组织纤溶酶原激活物(t-PA)进行性升高。Hollestelle等<sup>[9]</sup>对行部分肝

脏切除术患者在mRNA及蛋白水平检测了因子VIII的表达,发现肝硬化患者因子VIII、vWF血浓度明显升高,而肝内因子VIII mRNA、低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP) mRNA水平明显降低,但vWF mRNA水平增加,免疫组织化学分析也提示细胞vWF蛋白分布增多。由此认为肝硬化血浆因子VIII增多与肝合成vWF增加、LRP表达减少相关,而不是因子VIII合成的增加。

肝硬化患者组织因子及血栓调节素增多与病因无关。血栓调节素在Child-Pugh A至C级进行性增多,而组织因子仅在C级患者中增多,两者与PT、APTT呈正相关,与因子VII活性、胆碱酯酶活性、白蛋白浓度呈负相关。血栓调节素出血倾向患者增多,与既往有无血栓形成无关。Child-Pugh C级伴门静脉血栓患者血浆组织因子途径抑制物(TFPI)明显降低。高半胱氨酸血症或许是CLD患者高凝血状态的基础,维生素(叶酸、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>)缺乏能造成高半胱氨酸血症。Biagini等<sup>[10]</sup>研究发现CLD患者较对照半胱氨酸明显增高,但患者纯合子TT677亚甲基四氢叶酸还原酶基因型过高(31%)。

许多研究已证实非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者炎性反应因子(C反应蛋白、IL-6、TNF-2、CC化学因子配体-2)和促凝血因子(纤溶酶原激活物抑制剂-1、血浆纤维蛋白原、因子VII、vWF)增多,且这些因子升高程度与NASH组织学严重度相关,说明NASH致动脉粥样硬化的危险也很高<sup>[11]</sup>。

### 3 CLD和肝硬化中I期止血(血小板黏附、激活、凝集)的变化

CLD、肝硬化高凝血状态的另一种机制很可能与vWF相关。在肝硬化患者研究中发现vWF抗原增多,相反胶原结合力、瑞斯托菌素辅助因子活性下降<sup>[12]</sup>。高分子量vWF多聚体虽然成分减少,但其活性及vWF裂解蛋白酶(ADAMTS13)可高可低。由此推断,尽管肝硬化vWF功能低下,但其表达上调可致血小板黏附增加,这或许足以代偿肝硬化患者血小板减少及其功能受损。

CLD、肝硬化可出现血小板减少症及一系列血小板功能失调。曾认为CLD或肝硬化只是单一的血小板活性低下,现逐步证实血小板功能失调也存在着血小板激活因素能造成凝集性增高<sup>[13]</sup>。已有报道表明肝移植患者术中输注血小板是生存期缩短的危险因素,术后可因急性肺损伤死亡。但确切机制未明<sup>[14]</sup>。

Biagini等<sup>[10]</sup>在51例原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)患者及102例健康个体中,采用凝血和血小板功能分析仪(Sonoclot,可检测凝血、纤维蛋白凝胶形成、凝血块回缩等全部止血过程)的研究结果提示,患者凝血速率明显加快,凝血速率值与组织因子水平相关。需要注意的是不同病因的CLD,I期止血异常变化很大。胆汁淤积性肝病(如PBC、PSC)常出现血小板高凝集状态,有别于其他肝病<sup>[13]</sup>。Tacke等<sup>[15]</sup>研究血小板体内活化标志P-选择素时发现,与对照组相比,CLD患者P-选择素明显升高,但与出血或血栓性并发症无关。P-选择素与血小板和全血细胞数相关,与内皮损伤标志(如血栓调节素、组织因子)、凝血因子、Child-Pugh分级、病因无关。P-选择素升高反映了血小板高活化,这也许是肝硬化病程中静脉血栓形成的可能机制之一。CLD患者中血小板减少的比血小板正常的P-选择素多,且这种差异与疾病分期正相关,与AT负相关。总之P-选择素可能与疾病的严重程度相关,尽管肝硬化血小板减少及P-选择素降低的患者也可出现静脉血栓形成<sup>[16]</sup>。

#### 4 CLD、肝硬化中纤溶的变化

肝硬化患者血浆纤溶活性增加<sup>[17]</sup>。近1/3肝硬化患者优球蛋白溶解时间(ELT)缩短(反映纤溶活性亢进),常见于肝功能失代偿和皮肤黏膜出血者,与高Child-Pugh评分、异常的PT、APTT、血浆纤维蛋白原、血小板数量及总胆红素明显相关。Aytac等<sup>[18]</sup>在44例CLD(慢性肝炎、肝硬化、肝癌)及17例健康对照中,评估了内源性和外源性途径血浆总体纤维蛋白溶解活力(GFC)。发现肝硬化患者GFC明显增高,但不同CLD患者组

间无显著差异。GFC与PT、APTT正相关,与血小板数量负相关。Ferguson等<sup>[19]</sup>认为酒精性肝硬化纤溶亢进源自相对性纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)不足及基线t-PA释放增多。酒精性肝硬化患者血浆t-PA抗原浓度升高,但PAI-1与对照组相似,造成t-PA活性度增加,PAI-1活性度下降,表明肝硬化相对缺乏PAI-1。Kahl等<sup>[20]</sup>报道1例49岁男性酒精性肝硬化患者,出现严重自发性危及生命的深部肌肉出血。实验室检查提示纤溶过度:纤维蛋白溶酶原、 $\alpha_2$ -抗纤维蛋白溶酶降低,PAI-1活性测不出,t-PA活性度升高。行肝移植后3个月,PAI-1、t-PA活性复常。从Child-Pugh A至C级,PAI-1活性度呈进行性降低,与PT显著相关。

与正常人群相比,肝硬化患者凝血酶激活的纤溶抑制物(TAFI)及血浆血凝块溶解时间明显降低<sup>[21]</sup>。TAFI缺乏与纤溶时间密切相关,而且TAFI还是预测患者病死率的独立因素。添加纯化的TAFI能延长肝硬化患者溶解时间,增强对已活化的TAFI应答,呈剂量依赖模式。这说明低水平TAFI及活化的TAFI合成不足可能维持了肝硬化纤溶亢进。

#### 5 CLD、肝硬化中静脉血栓栓塞症的临床证据

一些研究业已阐明CLD、肝硬化可出现静脉血栓形成,尤其是伴发遗传性(促凝血基因突变如因子V Leiden或凝血酶原G20210A)或获得性(抗磷脂综合征、抗病毒治疗或肝移植)促凝血危险因素者,但目前并不明确是否延长的INR能保护VTE<sup>[22]</sup>。丹麦一项基于群体的纳入99 444例VTE患者及496 872例对照的大样本病例对照研究显示,CLD、肝硬化VTE相对危险度(RR)增加,肝硬化患者RR 1.74,95%CI 1.54~1.95;非肝硬化CLD患者RR 1.87,95%CI 1.73~2.03<sup>[23]</sup>。深静脉血栓形成危险度要高过肺栓塞。进一步分析67 519例自发性VTE和308 614例对照,发现肝硬化及CLD患者RR略有升高,分别为2.06(95%CI 1.79~2.38)和2.10(95%CI 1.91~2.31)。英国一项纳入6550例VTE患者及10 000例健康人群对照研究也显示CLD患者VTE发生危险度增高(RR

1.65, 95%CI 0.97~2.82)<sup>[24]</sup>。美国Northup等<sup>[25]</sup>在病例对照研究中阐明,肝硬化住院患者VTE首次发生率为0.5%,白蛋白降低是VTE的预测因素,比值比(OR)为0.25(95%CI 0.10~0.56),而非PT和血小板数量,据此认为血清白蛋白能反应肝脏抗凝因子的合成。西班牙另一回顾性队列研究显示,0.8%的肝硬化住院患者存在VTE<sup>[26]</sup>。美国Gulley等<sup>[27]</sup>研究963例VTE患者及12 405例对照群体,发现肝硬化患者VTE发生率为1.8%,而对照组为0.9%( $P = 0.007$ )。APTT缩短(OR 0.88,  $P = 0.04$ )和白蛋白降低(OR 0.47,  $P = 0.03$ )是VTE预测因素。美国一个回顾性队列研究显示,190例CLD住院患者中,VTE发生率高达6.3%<sup>[28]</sup>。与先前报道相比,此研究CLD患者Child-Pugh C级者较多。而且近半数VTE病例发生在INR>1.6患者之中,似乎延长的INR并未保护住院获得性VTE。意大利一项小样本病例对照研究中,138例VTE患者中有81%患非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)(OR 1.8, 95%CI 1.2~2.7),对照组为30%( $P < 0.0001$ ),表明NAFLD与VTE密切相关<sup>[29]</sup>。不过新近美国一项基于患病率的回顾性研究,利用国家医院出院调查资料确定在过去28年中(1979~2006年),4 927 000例慢性酒精性肝病中,VTE患病率为0.6%,4 565 000例慢性非酒精性肝病患者中VTE患病率为0.9%,CLD的VTE患病率低于其他疾病,表明CLD可能具有保护性抗血栓形成机制<sup>[30]</sup>。此外,美国一项基于群体的纳入625例VTE患者及625例对照的小样本病例研究也认为,CLD患者VTE风险降低(RR 0.1,

95%CI 0.01~0.71)<sup>[31]</sup>。

总的看来,现有报道尚存矛盾,主要由于纳入标准、样本量的不同,或肝病类型、程度的一致。确切的CLD、肝硬化中VTE的发病率需要前瞻性研究明确,而且究竟哪些患者是发生VTE的高危人群,其又是否会受益于抗凝治疗或预防都还待进一步研究确定。

## 6 结语

精确的估计CLD、肝硬化患者止血紊乱具有重要的临床意义。长久以来一直认为CLD、肝硬化患者止血紊乱是伴发出血倾向,因此目前没有任何指南特殊提及哪些CLD、肝硬化患者需要抗凝预防。然而一些研究表明CLD、肝硬化中VTE并发症并非罕见,这类患者不该再被简单认为是“自然抗凝者”不会出现血栓形成,而忽略血栓形成所带来的痛楚。CLD、肝硬化患者止血紊乱繁杂且经常个体化,现今不能恰当、正确处理的问题主要就在于难以进行定性。患者常规凝血试验明显延长,却还能发生VTE是因为CLD、肝硬化凝血失衡典型特征是促凝血因素和抗凝血因素共同下降,而且纤溶活性增加,见图1。这些不同的止血紊乱混杂结合,能造成凝血酶生成正常甚至升高。因此标准的预防血栓形成措施,至少可以延伸至暴露在VTE危险增加时的CLD、肝硬化患者:如长期住院、外科手术、下肢创伤等等。新近,有研究表明,即使在静脉曲张破裂出血的终末期肝病患者中采用药物预防VTE,也很安全,再出血几率极低<sup>[32]</sup>。

## 参考文献

- [1] Roberts LN, Patel RK, Arya R. Haemostasis and thrombosis in liver disease[J]. Br J Haematol, 2010, 148: 507-521.

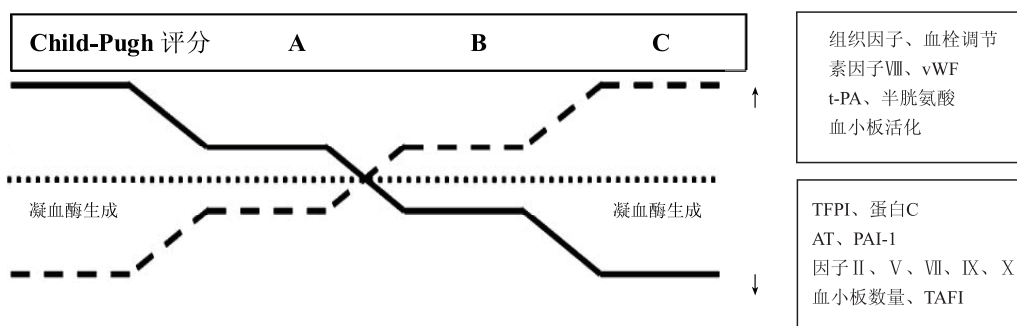


图 1 CLD及肝硬化止血异常情况



- [2] Wada H, Usui M, Sakuragawa N. Hemostatic abnormalities and liver diseases[J]. *Semin Thromb Hemost*,2008,34:772-778.
- [3] Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research[J]. *J Hepatol*,2007,46:727-733.
- [4] Berntorp E, Salvagno GL. Standardization and clinical utility of thrombin-generation assays[J]. *Semin Thromb Hemost*,2008,34:670-682.
- [5] Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests[J]. *Hepatology*,2005,41:553-558.
- [6] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets[J]. *Hepatology*,2006,44:440-445.
- [7] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis[J]. *Gastroenterology*,2009,137:2105-2111.
- [8] 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*,2005,13:31-34.
- [9] Hollestelle MJ, Geertzen HGM, Straatsburg IH, et al. Factor VIII expression in liver disease[J]. *Thromb Haemost*,2004,91:267-275.
- [10] Biagini MR, Tozzi A, Marcucci R, et al. Hyperhomocysteinemia and hypercoagulability in primary biliary cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*,2006,12:1607-1612.
- [11] Targher G, Chonchol M, Miele L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome[J]. *Semin Thromb Hemost*,2009,35:277-287.
- [12] Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity[J]. *Hepatology*,2006,44:53-61.
- [13] 田辉.慢性肝病和肝硬化血小板的数量与功能[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2010,2:59-62.
- [14] Pereboom IT, Lisman T, Porte RJ. Platelets in liver transplantation: friend or foe[J]? *Liver Transpl*,2008,14:923-931.
- [15] Tacke F, Schöffski P, Trautwein C, et al. Plasma P-selectin levels are elevated in patients with chronic liver disease[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*,2003,14:319-325.
- [16] Vardareli E, Saricam T, Demirustu C, et al. Soluble P selectin levels in chronic liver disease: relationship to disease severity[J]. *Hepatogastroenterology*,2007,54:466-469.
- [17] Ferro D, Celestini A, Violi F. Hyperfibrinolysis in liver disease[J]. *Clin Liver Dis*,2009,13:21-31.
- [18] Aytac S, Turkay C, Bavbek N, et al. Hemostasis and global fibrinolytic capacity in chronic liver disease[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*,2007,18:623-626.
- [19] Ferguson JW, Helmy A, Ludlam C, et al. Hyperfibrinolysis in alcoholic cirrhosis: relative plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency[J]. *Thromb Res*,2008,121:675-680.
- [20] Kahl BS, Schwartz BS, Mosher DF. Profound imbalance of pro-fibrinolytic and anti-fibrinolytic factors (tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1) and severe bleeding diathesis in a patient with cirrhosis: correction by liver transplantation[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*,2003,14:741-744.
- [21] Greslele P, Binetti BM, Branca G, et al. TAFI deficiency in liver cirrhosis: relation with plasma fibrinolysis and survival[J]. *Thromb Res*,2008,121:763-768.
- [22] Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged[J]. *Intern Emerg Med*,2010,5:7-12.
- [23] Sogaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study[J]. *Am J Gastroenterol*,2009,104:96-101.
- [24] Huerta C, Johansson S, Wallander MA, et al. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom[J]. *Arch Intern Med*,2007,167:935-943.
- [25] Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism[J]. *Am J Gastroenterol*,2006,101:1524-1528.
- [26] García-Fuster MJ, Abdilla N, Fabiá MJ, et al. Venous thromboembolism and liver cirrhosis [J]. *Rev Esp Enferm Dig*,2008,100:259-262.
- [27] Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients [J]. *Dig Dis Sci*,2008,53:3012-3017.
- [28] Dabbagh O, Oza A, Prakash S, et al. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease[J]. *Chest*,2010,137:1145-1149.
- [29] Di Minno MN, Tufano A, Rusolillo A, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver in patients with idiopathic venous thromboembolism[J]. *World J Gastroenterol*,2010,16:6119-6122.
- [30] Saleh T, Matta F, Alali F, et al. Venous thromboembolism with chronic liver disease[J]. *Am J Med*,2011,124:64-68.
- [31] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study[J]. *Arch Intern Med*,2000,160:809-815.
- [32] Schleyer AM, Smith MW, Jarman KM, et al. A descriptive case series of patients with end-stage liver disease hospitalized with variceal bleeding who received pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis [J]. *J Hosp Med*,2011,6:151-155.

收稿日期: 2011-03-02