

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20161208

消化性溃疡出血患者血浆凝血因子活性变化及其临床意义

王学伟[△], 徐小青[△], 范伏岗, 徐丽君, 张煜, 曹勤*

上海市普陀区中心医院消化内科, 上海 200062

[摘要] **目的:**通过测定消化性溃疡出血患者血浆8种凝血因子的活性水平,探讨血凝酶制剂在治疗消化性溃疡出血中的价值。**方法:**收集2013年4月至2015年4月消化性溃疡出血患者147例,分为无贫血、轻度贫血、中度贫血及重度贫血4组,同时收集消化性溃疡不伴出血患者44例及慢性胃炎患者81例,以慢性胃炎组作为对照组。测定各组患者血浆凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ及Ⅻ的活性及国际标准化比率(international normalized ratio, INR)。**结果:**与对照组相比,凝血因子Ⅱ、Ⅴ的活性水平在轻度贫血和中度贫血的溃疡出血患者中降低,凝血因子Ⅶ、Ⅹ的活性在轻度贫血、中度贫血及重度贫血的溃疡出血患者中亦降低,而凝血因子Ⅷ、Ⅸ的活性在4组不同程度贫血的溃疡出血患者中均升高。各组患者的INR值均在正常范围内,且差异无统计学意义。**结论:**凝血因子Ⅷ和Ⅸ活性的升高在消化性溃疡出血时对维持机体正常水平的凝血功能至关重要。

[关键词] 消化性溃疡;急性上消化道出血;凝血因子

[中图分类号] R 573.2 **[文献标志码]** A

Changes of plasma coagulation factor activity in patients with peptic ulcer bleeding and its clinical significance

WANG Xue-wei[△], XU Xiao-qing[△], FAN Fu-gang, XU Li-jun, ZHANG Yu, CAO Qin*

Department of Gastroenterology, Putuo District Central Hospital, Shanghai 200062, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the therapeutic value of blood coagulation enzyme in the treatment of peptic ulcer bleeding by determining the activity level of eight plasma coagulation factors in plasma of patients with peptic ulcer bleeding.

Methods: A total of 147 cases of peptic ulcer complicated with bleeding from April 2013 to April 2015 were recruited and divided into four groups: no anemia, mild anemia, moderate anemia, and severe anemia. 44 cases of peptic ulcer not complicated with bleeding and 81 cases of chronic gastritis were also recruited and the chronic gastritis cases were used as the control group. We determined the activity levels of the eight plasma coagulation factors: Ⅱ, Ⅴ, Ⅶ, Ⅷ, Ⅸ, Ⅹ, Ⅺ, Ⅻ, and the value of international normalized ratio (INR) in each group. **Results:** The INR value of each group was within the normal range, and there was no significant difference between the groups. Compared with the control group, the activity levels of coagulation factors Ⅱ and Ⅴ were significantly decreased in ulcer bleeding patients with mild and moderate anemia, and the levels of factors Ⅶ and Ⅹ were also significantly decreased in patients with mild, moderate and severe anemia. Meanwhile, the activity levels of factor Ⅷ were significantly increased in all four groups of ulcer bleeding patients with different degrees of anemia, and the activity levels of factor Ⅸ were also significantly increased in patients with no, mild and moderate anemia.

Conclusions: The increased activity levels of coagulation factors Ⅷ and Ⅸ play a crucial role in maintaining the normal level of body coagulation function in peptic ulcer bleeding. Blood coagulation preparations can facilitate blood coagulation and hemostasis, and thus help treat peptic ulcer bleeding.

[Key Words] peptic ulcer; acute upper gastrointestinal hemorrhage; coagulation factor

上消化道出血是消化性溃疡的常见并发症。30年来,消化性溃疡的临床诊治取得了长足进步,但是出血相关死亡率仍为5%~10%;高龄及伴有心、肺、脑、肾等重要脏器疾病的患者是死亡高危患

者^[1]。因此,尽快止血、减少出血量是降低消化性溃疡出血患者死亡率的关键。目前,质子泵抑制剂仍是治疗消化性溃疡出血唯一确认有效的药物;而抗凝血的药物,如各种血凝酶制剂,对消化性溃疡出

[收稿日期] 2016-12-28

[接受日期] 2017-04-25

[基金项目] 上海市普陀区中心医院课题基金(2013PT067)。Supported by Foundation of Putuo District Central Hospital in Shanghai (2013PT067)。

[作者简介] 王学伟,博士,副主任医师。E-mail: 18801809886@163.com;徐小青,硕士,主治医师。E-mail: xu_xiaoqing@163.com

[△]共同第一作者(Co-first authors)。

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-22233222-58155, E-mail: caoqin434@sina.com

血的止血是否有效,目前仍有争议^[2]。本研究测定了消化性溃疡出血患者血浆8种凝血因子的活性变化,并探讨血凝酶制剂治疗消化性溃疡出血的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2013年4月1日至2015年4月1日在普陀区中心医院消化内科住院的消化性溃疡出血患者、消化性溃疡不伴出血患者和慢性胃炎患者,均既往体健。排除慢性肝病、严重营养不良状态、血小板减少、长期使用抗凝药物及伴有其他原因(如血液系统疾病)所致贫血的患者;排除测定凝血因子活性前输入血制品或使用止血药物者。共纳入消化性溃疡出血患者147例,其中男性109例,女性38例,年龄16~92岁。147例按贫血程度分为无贫血组44例、轻度贫血组53例、中度贫血组45例及重度贫血组5例。无贫血组男性血红蛋白(Hb)>120 g/L、女性Hb>110 g/L;轻度贫血组男性Hb 90~120 g/L、女性Hb 90~110 g/L;中度贫血组Hb 60~90 g/L;重度贫血组Hb<60 g/L。消化性溃疡不伴出血患者44例(无出血组),其中男性29例,女性15例;年龄25~81岁。慢性胃炎患者81例(对照组),其中男性22例,女性59例;年龄44~90岁。

1.2 测定指标 出血24 h内采集静脉血。采用法国STAGO公司的凝血因子测定试剂盒及检测仪,测定血浆8种凝血因子II、V、VII、VIII、IX、X、XI、XII的活性水平和国际标准化比值(international normalized ratio, INR)。

1.3 统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行分析。各组间的总体差异分析采用One-Way ANOVA,与对照组的两两比较采用Dunnett *t* 检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 各组凝血因子活性比较 凝血因子XI、XII的活性在各组间差异无统计学意义,但是随出血程度的加重,两者活性均有减弱趋势。与对照组相比,凝血因子II、V的活性在轻度贫血组和中度贫血组降低($P<0.05$);与对照组相比,凝血因子VII、X的活性在轻度贫血组、中度贫血组及重度贫血组降低($P<0.05$)。随着出血程度的加重,以上4种凝血因子活性的减弱越显著。与对照组相比,4组消化性溃疡出血患者凝血因子VIII、IX的活性升高($P<0.05$),而且随着出血程度的加重,其活性增强越显著(表1,图1)。

表1 各组患者血浆8种凝血因子的活性和INR

凝血因子	对照组 (<i>n</i> = 81)	无出血组 (<i>n</i> = 44)	无贫血组 (<i>n</i> = 44)	轻度贫血组 (<i>n</i> = 53)	中度贫血组 (<i>n</i> = 45)	重度贫血组 (<i>n</i> = 5)
II	131.90 ± 30.44	130.24 ± 28.86	132.09 ± 25.22	118.19 ± 22.29*	118.50 ± 24.99*	106.78 ± 32.08
V	158.57 ± 31.59	143.76 ± 37.88	147.61 ± 35.55	142.66 ± 27.40*	142.49 ± 33.54*	130.76 ± 30.10
VII	170.67 ± 43.84	150.39 ± 41.76	154.25 ± 40.36	146.70 ± 38.19*	146.05 ± 49.11*	111.08 ± 39.38*
VIII	130.94 ± 33.28	137.70 ± 28.17	148.56 ± 32.16*	160.88 ± 35.27*	165.75 ± 26.36*	172.70 ± 12.73*
IX	95.56 ± 23.91	96.99 ± 21.59	113.12 ± 31.77*	109.77 ± 25.39*	115.80 ± 21.71*	121.84 ± 24.81*
X	114.52 ± 27.69	107.48 ± 24.52	112.65 ± 27.55	101.01 ± 23.74*	92.15 ± 19.62*	83.78 ± 21.88*
XI	86.91 ± 22.63	81.41 ± 17.75	92.64 ± 25.47	83.51 ± 21.14	83.68 ± 28.56	70.94 ± 20.63
XII	70.70 ± 29.51	66.51 ± 18.95	69.69 ± 17.77	67.65 ± 22.64	63.82 ± 18.73	60.06 ± 11.13
INR	1.00 ± 0.08	1.08 ± 0.33	1.02 ± 0.08	1.04 ± 0.08	1.06 ± 0.11	1.07 ± 0.09

* $P<0.05$ 与对照组相比

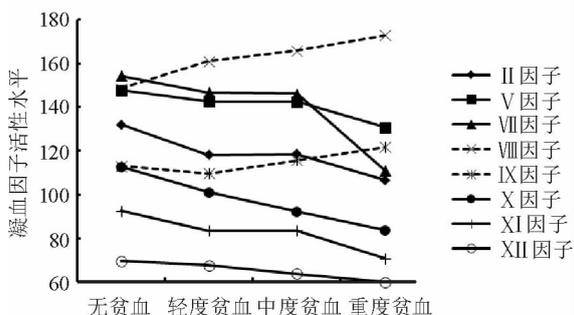


图1 消化性溃疡出血患者血浆8种凝血因子的活性变化

2.2 各组INR比较 各组患者的INR值均在正常范围内,且差异无统计学意义,但是伴随溃疡出血程度的加重,INR值有升高趋势(表1)。

3 讨论

临床上一般采用估算呕血及黑便的总量诊断上消化道出血的严重程度,但是无法确定是否为胃肠道内积存而尚未排除的部分。因此,本研究采用

患者住院期间测得的最低 Hb 浓度来反映此次消化性溃疡出血的严重程度。由于消化性溃疡严重出血的发病率不高,以及其中部分病例因病情严重而直接接受外科治疗,因此本研究重度贫血病例数较少,影响了各凝血因子的总体统计效果,尤其对凝血因子Ⅺ和Ⅻ可能有影响。此外,本研究中慢性胃炎、单纯消化性溃疡及消化性溃疡伴出血的患者的年龄和性别比等基线资料不一致,但是入选者发病前均体健,也排除了同时患有慢性肝病、严重营养不良、血小板减少、长期使用抗凝药物及伴有其他原因(如血液系统疾病)所致贫血的患者。因此,本研究结果仍可信。

本研究发现,伴随消化性溃疡出血程度的加重,血浆凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ的活性下降,而凝血因子Ⅷ和Ⅸ的活性升高。但是,无论溃疡出血与否及出血程度如何,各组 INR 差异无统计学意义,表明机体凝血功能正常。凝血过程可分为外源性和内源性凝血途径,两者最后均需通过激活凝血因子Ⅹ产生凝血级联反应。而凝血因子Ⅹ由活化的凝血因子Ⅷ和Ⅸ激活^[3]。因此,本研究认为,消化性溃疡出血时凝血因子Ⅷ和Ⅸ活性的增强对于维持机体正常水平的凝血功能起到了至关重要的作用,有利于迅速止血。

但是,目前尚不确定凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ活性水平的降低是消耗性下降,还是出血时血液循环中产生了抑制其活性的物质,需要进一步研究明确。同样,凝血因子Ⅷ和Ⅸ活性的增强。是由于出血时肝脏代偿性的合成增加,还是血循环中其抑制因子减少或激活因子增加,也需进一步研究明确^[4]。

临床上有多种血凝酶制剂,其共同的作用机制是:在钙离子的存在下,活化凝血因子Ⅴ和Ⅶ,促进凝血因子Ⅷ的活化,使凝血因子Ⅹ活性增强^[5]。血

凝酶制剂可能具有“低者促高、高者促强”的作用,具备促进凝血和止血的作用,因而可缩短出血时间、减少出血量。但是,过长时间的使用血凝酶制剂会导致凝血时间延长,而这可能与凝血因子的过量消耗有关^[6-7]。因此,在消化性溃疡急性出血期,应短期、合理剂量使用血凝酶制剂。

参考文献

- [1] GRALNEK I M, BARKUN A N, BARDOU M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(9):928-937.
- [2] 张明, 徐美东, 陈巍峰. 内镜治疗急性非静脉曲张性上消化道出血的临床价值[J]. *中国临床医学*, 2010, 17(5): 679-680.
- [3] ZIMMERMAN L H. Causes and consequences of critical bleeding and mechanisms of blood coagulation [J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(9Pt2):45s-56s.
- [4] JAIRATH V, KAHAN B C, STANWORTH S J, et al. Prevalence, management, and outcomes of patients with coagulopathy after acute nonvariceal uppergastrointestinal bleeding in the United Kingdom[J]. *Transfusion*, 2013, 53(5):1069-1076.
- [5] 李雷, 史佳. 注射用血凝酶联合兰索拉唑治疗老年消化道溃疡伴出血的临床分析[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(3): 410-412.
- [6] USTINNIKOVA O B, RUNOVA O B, NOVIKOVA E V, et al. Critical development needs for recombinant blood-coagulation factors [J]. *Pharm Chem J*, 2016, 50(9): 573-576.
- [7] TSAI T C, ROSING J H, NORTON J A. Role of factor Ⅶ in correcting dilutional coagulopathy and reducing re-operations for bleeding following non-traumatic major gastrointestinal and abdominal surgery [J]. *J Gastrointest Surg*, 2010, 14(8):1311-1318.

[本文编辑] 叶婷