血浆白蛋白水平不同的原发性肾病综合征患者凝血功能对比

岳 冲[1]，贾 强[2*]
（1. 北京市第二医院心脑血管内科，北京 100031；2. 首都医科大学宣武医院肾内科，北京 100053）

摘要：目的 观察原发性肾病综合征患者血清白蛋白（ALB）水平变化对凝血功能的影响。**方法** 选取成人原发性肾病综合征患者 61 例，将患者按照 ALB ＜ 20 g/L 及≥ 20 g/L 分为 A 和 B 组，分析比较两组患者的全血血小板计数（PLT）、平均血小板体积（MPV）、血小板体积分布宽度（PDW）、血浆凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、血浆纤维蛋白原（FIB）、D- 二聚体（DD）等指标差异及 ALB 相关因素。**结果** 两组患者中 MPV、PCT、PDW、APTT、PT 差异无统计学意义（$P > 0.05$），A 组患者 PLT、FIB 及 DD 高于 B 组患者（$P < 0.05$，$P < 0.01$）。FIB 与 ALB 呈负相关（$r = -0.515$，$P = 0.000\ 1$），PLT 与 ALB 呈负相关（$r = -0.292$，$P = 0.023$）。**结论** 原发性肾病综合征患者随 ALB 水平变化出现凝血功能差异。

关键词：原发性肾病综合征；凝血功能；静脉血栓
中图分类号：R692.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2018）11-0760-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.11.008

Comparison of coagulation function in the primary nephrotic syndrome patients with different serum albumin level

YUE Chong[1], JIA Qiang[2*]
(*1. Department of Cardiology and Neurology, The Second Hospital of Beijing, Beijing 100031;*
2. Department of Nephrology, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053,China)

Abstract: ***Objective*** To observe the effect of serum albumin（ALB）level on the coagulation function in primary nephrotic syndrome patients. ***Methods*** A total of 61 adult patients with primary nephrotic syndrome were selected and divided into group A and group B according to their ALB＜20 g/L and ALB≥20 g/L. The patients' whole blood platelet count（PLT）, mean platelet volume（MPV）, and platelet distribution width（PDW）, plasma prothrombin time（PT）, activated partial thrombin time（APTT）, plasma fibrinogen（FIB） and D-Dimer（DD）were analyzed. The related factors of serum ALB level in two groups were compared. ***Results*** The MPV, PCT, PDW, APTT and PT in two groups had no statistical difference（$P>0.05$）. The patients' PLT, FIB and DD in group A were higher than those in group B, the FIB was negatively correlated with ALB（$r=-0.778$, $P=0.000\ 1$）, the PLT is negatively correlated with ALB（$r=-0.292$，$P=0.023$）. ***Conclusion*** The patients with primary nephrotic syndrome have different coagulation function as the change in serum ALB level.

Key words: primary nephritic syndrome; coagulation function; vein thrombosis

原发性肾病综合征是一类常见的原发于肾小球的肾脏疾病，具有相似的临床表现，其发病机制较为复杂，具备多种临床病理类型。肾病综合征患者机体内存在蛋白、脂类等多种代谢障碍，易发生多种并发症；此外，肾病综合征患者可出现严重低蛋白血症，从而导致体内血浆胶体渗透压下降，进而引起血液浓缩，大量体液向组织间隙内转移；同时，肾小球通透性增加，导致蛋白分子如纤溶因子和抗

收稿日期：2018-05-08；**修回日期：**2018-09-10
作者简介：岳 冲，主要研究方向：肾脏疾病及血液净化治疗。
通信作者：贾 强，科主任，主任医师，擅长肾小球疾病、肾小管间质疾病、慢性肾功能衰竭及肾脏替代治疗。

凝因子丢失。在肾病综合征的相关治疗中，糖皮质激素、利尿剂等常用药物会使血液高凝状态加剧[1-3]，多种原因导致此类患者血液黏稠度升高，故易形成血栓及栓塞[4-5]。文献报道，肾病综合征患者静脉血栓栓塞症的发生率在 7.2% ～ 62%[6]。血栓栓塞症作为肾病综合征常见且严重的并发症，可直接影响治疗效果和预后。一般认为，当血浆白蛋白水平低于 20 g/L 时，提示存在高凝状态，需进行常规抗凝治疗[6]。本文通过测定已明确诊断为原发性肾病综合征患者治疗前血小板及凝血功能指标，评估不同血清白蛋白（ALB）对凝血功能的影响，为抗凝治疗提供参考。

1　资料与方法

1.1　病例选择

选取首都医科大学宣武医院肾内科于 2012 年 9 月 10 日至 2017 年 9 月 18 日期间因初次诊断肾病综合征住院的患者 61 例。纳入标准：患者均符合第 7 版《内科学》肾病综合征诊断标准[7]；均为初次发病就诊；行肾穿刺活检术明确诊断为原发性肾病综合征；患者均未给予糖皮质激素、利尿剂及免疫抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）及血管紧张素Ⅱ受体阻断剂（ARB）等药物治疗。排除标准：具有原发性高脂血症、糖尿病、甲状腺功能减退、肝脏疾病及重大心血管疾病患者；应用 Cockcroft-Gault 公式计算肌酐清除率＜ 90 ml/(min·1.73 m^2)；入院前服用抗血小板、抗凝药物患者；合并感染、创伤、手术、血小板异常性疾病、明确诊断的凝血因子缺乏性疾病、活动性出血或出血性疾病患者。

1.2　方法

所有患者根据血清白蛋白（ALB）水平分为 A 组和 B 组，A 组：ALB ＜ 20 g/L（n ＝ 20），B 组：ALB ≥ 20 g/L（n ＝ 41）。所有患者均于入院后药物治疗干预前晨起空腹静脉血，应用 EDTA 抗凝采血管于 Sysmex XE-5000 全自动血液细胞分析仪上行血小板相关参数检测，采用电阻法测量血小板计数（PLT），并计算平均血小板体积（MPV）和血小板体积分布宽度（PDW），采用比色法测量血红蛋白含量。应用 3.2% 枸橼酸抗凝采血管于 STA-R Evolution 全自动立式血凝分析仪上行凝血功能指标检测，采用凝固法测量血浆凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）及血浆纤维蛋白原（FIB），采用免疫比浊法测量 D- 二聚体（DD），应用普通血清采血管于日立 7600 全自动生化分析仪上行 ALB、血肌酐、尿酸、总胆固醇检测。

1.3　统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件进行统计学处理，计数资料比较采用卡方检验，计量资料正态分布数据以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用两独立样本 t 检验，非正态分布数据以 M（P_{25}，P_{75}）表示，组间比较为两独立样本比较的秩和检验，相关性检验正态分布数据采用 Pearson 分析，偏态分布数据采用 Spearman 分析，以 P ＜ 0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般资料

A 组：平均年龄（41.7±13.1）岁，男性 12 例，女性 8 例，其中微小病变肾病（MCD）5 例，系膜增生性肾炎（MsPGN）1 例，膜性肾病（MN）14 例；B 组：平均年龄（47.5±10.0）岁，男性 24 例，女性 17 例，其中 MCD 4 例，MN 37 例。两组患者一般资料［包括性别、谷丙转氨酶（ALT）、年龄、血肌酐、尿酸、总胆固醇及血红蛋白测定］对比差异均无统计学意义（P ＞ 0.05，表 1），具有可比性。

表 1　两组患者一般资料比较
Table 1　Comparison of general data between two groups

项目	A组（n=20）	B组（n=41）
年龄/岁	41.7±13.1	47.5±10.0
性别（男/女）/例	12/8	24/17
血肌酐/μmol·L^{-1}	65.7±14.4	63.0±12.5
尿酸/μmol·L^{-1}	336.4±98.5	347.3±81.0
总胆固醇/mmol·L^{-1}	8.4±2.0	7.5±2.3
血红蛋白/g·L^{-1}	136.9±17.1	138.0±20.3
ALT/IU·L^{-1}	20.6±13.3	19.3±9.5

2.2 两组凝血功能及血小板相关参数比较及相关性分析

凝血功能及血小板相关参数测定结果提示，两组患者 MPV、PCT、PDW、PT、APTT 比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），A 组 PLT、FIB 及 DD 高于 B 组，差异有统计学意义（$P < 0.05$，$P < 0.01$）（见表 2）。分别分析两组患者 PLT、FIB 及 DD 与 ALB 的相关性，结果显示，FIB 与 ALB 呈负相关（$r = -0.515$，$P = 0.000\ 1$），PLT 与 ALB 呈负相关（$r = -0.292$，$P = 0.023$），DD 与 ALB 未见明显相关性（$r = -0.167$，$P = 0.198$）。

表 2 两组凝血功能及血小板测定结果对比

Table 2 Comparison of blood coagulation and platelet determination between two groups

项目	A组（n=20）	B组（n=41）
MPV/fl	10.3±0.9	10.6±1.0
PDW/fl	11.7±1.5	12.4±2.3
PT/s	12.3±0.6	12.3±0.6
FIB/g·L^{-1}	6.2±1.5	4.9±1.3**
PLT/×10^{9}/L	272（229, 324）	230（213, 270）*
PCT/%	0.28（0.24, 0.32）	0.25（0.22, 0.30）
APTT/s	35.6（33.5, 42.1）	34.00（32.90, 38.40）
DD/μg·ml^{-1}	0.97（0.59, 2.43）	0.41（0.23, 0.80）**

与 A 组比较，*$P < 0.05$, **$P < 0.01$

vs group A, *$P < 0.05$, **$P < 0.01$

3 讨论

本次研究结果显示，两组患者 PLT 水平差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。相关性分析提示，PLT 与 ALB 水平变化呈负相关性，提示，随 ALB 水平下降，血小板呈增生活跃状态。在肾病综合征疾病状态下，机体处于免疫炎症状态，同时，多种因素可促进血小板活化，如：免疫复合物沉积、血管内皮细胞损伤及暴露的毛细血管基底膜等，并且血小板消耗增多，骨髓产生血小板能力代偿性增强，也可引起 PLT 增加[8]。既往观点认为，血小板的活化多与动脉系统血栓形成的关系更为密切，而新近有研究发现，血小板内部及表面存在一些凝血因子的作用，同时，也有研究发现血小板含有启动外源性凝血途径的组织因子（TF）[9]。由此推测，血小板组织因子的存在可能说明血小板在静脉系统血栓性疾病中也起着更为重要的作用。

本次研究显示，ALB < 20 g/L 的患者 FIB 明显升高，与 ALB ≥ 20 g/L 的患者比较，差异具有统计学差异（$P < 0.01$）。FIB 是由肝实质细胞合成的一种急性时相反应蛋白，能够影响血小板聚集及内皮功能，促进细胞内皮迁移变形及平滑肌细胞增生肥大[10]。机体出血时，FIB 在凝血酶的作用下，生成纤维蛋白单体参与凝血过程。同时，凝血酶激活 XIII 因子，生成活化型 XIII 因子，在 Ca^{2+} 的作用下使纤维蛋白单体相互融合，形成交联纤维蛋白多聚体凝块，达到止血目的。有文献表明，FIB 量的增加，可提高血栓发生风险，尤其是与心肌梗死、缺血性心脏病及脑卒中等关系密切[11]。患者血清 FIB 升高提示其血栓形成风险增高。相关性分析结果提示，FIB 与 ALB 水平呈负相关性，也提示，随着 ALB 水平下降，FIB 增加。既往研究表明，患者凝血功能异常与 ALB 水平的高低具有明显相关性[12]，与本次研究结果相符。针对肾病综合征的患者，测定结果 FIB 含量升高可能与肾病综合征患者尿中蛋白丢失，同时伴有肝脏合成蛋白代偿性增加从而导致的各种凝血因子包括 FIB 合成增加有关[13]。本次研究显示，两组患者 PT 及 APTT 差异无统计学意义（$P > 0.05$），提示，两组患者在外源性凝血途径及内源性凝血途径并无明显差异性。

DD 组间比较，ALB < 20 g/L 的患者高于 ALB ≥ 20 g/L 的患者，差异具有统计学意义（$P < 0.01$）。DD 主要为病理状态下，机体发生凝血时，纤维蛋白转变为交联纤维蛋白，同时纤溶系统激活，降解纤维蛋白形成各种碎片，碎片连接起来所形成的复合

物。DD 水平升高反映了体内存在着凝血及纤溶活性增强[13]。研究发现，FIB、DD 含量增加，易发生深静脉血栓[14-16]。由此可见，ALB ＜ 20 g/L 者体内可能存在高凝状态，应引起重视。

4 结论

ALB 水平的变化对肾病综合征患者凝血功能具有影响，早期患者监测凝血功能及血小板指标，具有一定的临床指导意义。

参考文献：

[1] 孙宏伟, 刘云霞, 刘胜阳. 低分子肝素治疗对肾病综合征患者凝血指标、生化指标及临床疗效的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(3): 32-34.
[2] 陈朝晖. 补肾固精法联合低分子肝素治疗小儿肾病综合征的临床研究[J]. 中国社区医师, 2016, 32(27): 95-96.
[3] 郝世军, 谢卓敏. 补肾固精法联合低分子肝素治疗小儿肾病综合征疗效分析[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 21(4): 747-749.
[4] 吴家明. 肾病患者凝血，抗凝血和纤溶指标检测及其临床意义[J]. 临床检验杂志, 2004, 22(6): 346-346.
[5] 朱忠勇. 凝血酶原时间和活化部分凝血酶原时间测定标准化[J]. 检验中华医学杂志, 1998, 22(21): 308-308.
[6] 李世军. 肾病综合征抗凝治疗的时机和药物选择[J]. 肾脏病与透析移植杂志, 2012, 22(5): 453-454.
[7] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 513-513.
[8] 谢晓民, 陈晶. 血小板活化与相关疾病的研究进展[J]. 河北医药, 2012, 34(3): 437-439.
[9] 黄细莲. 血小板相关组织因子的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2005, 30(2): 233-235.
[10] Chuang SY, Bai CH, Chen WH, *et al.* Fibrinogen independently predicts the development of ischemic stroke in a Taiwanese population[J]. Stroke, 2009, 40(5): 1578-1584.
[11] Siegerink B, Rosendaal FR, Algra A. Genetic variation in fibrinogen: its relationship to fibrinogen levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke[J]. J Thromb Haemost, 2009, 7(3): 385-390.
[12] Zhang C, Yao M, Wang X, *et al.* Effect of hypoalbuminemia on the increased serum cholesteryl ester transfer protein concentration in children with idiopathic nephritic syndrome[J]. Clin Biochem, 2007, 40(12): 869-875.
[13] 李守玮. 肾病综合征患者凝血功能检测的结果分析[J]. 临床血液学杂志(输血与检验版), 2011, 24(6): 717-719.
[14] 周振煌, 吴楠. 低分子肝素联合黄芪注射液对原发性肾病综合征患儿的临床疗效[J]. 黑龙江医学, 2014, 38(10): 1186-1187.
[15] 万红, 唐国红, 邹洪. 低分子肝素治疗小儿肾病综合征的临床疗效分析[J]. 临床医学工程, 2014, 21(4): 471-472.
[16] 但刚, 刘媛, 江忠勇. 低分子肝素治疗肾病综合征患者高凝状态的实验室观察[J]. 重庆医学, 2015, 44(14): 1916-1917.

（责任编辑：雷　玲）

（上接第 748 页）

[11] Kowalchuk C, Teo C, Wilson V, *et al*. In male rats, the ability of central insulin to suppress glucose production is impaired by olanzapine, whereas glucose uptake is left intact[J]. J Psychiatry Neurosci, 2017, 42(6): 170092-170092.
[12] 李然然, 黎犁, 吴仁容. 抗精神病药引起的代谢综合征与 *TCF7L2* 和 *SLC30A8* 基因[J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(2): 129-132.
[13] 伍海姗, 赵丽萍, 赵靖平, 等. 抗精神病药引起体重增加的药物基因组学研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(7): 507-512.

（责任编辑：王　佳）