

## 组织因子改变对胰腺炎患者凝血系统的影响\*

辛力<sup>1</sup>,温剑<sup>2</sup>,胡迎春<sup>2</sup>,欧志兵<sup>2</sup>,朱荣涛<sup>2</sup>,龚建平<sup>2△</sup>

(1.重庆市大渡口区人民医院外科 400084;2.重庆医科大学附属第二医院肝胆外科,重庆 400010)

**[摘要]** **目的** 探讨急性胰腺炎(AP)患者血清组织因子(TF)与凝血指标的相关性,评价 TF 在诊断 AP 早期微循环障碍中的作用。**方法** 选取轻症急性胰腺炎(MAP组)、重症急性胰腺炎(SAP组)、健康对照(CON组)各 40 例,分别于第 1、2、7 天清晨空腹抽取外周静脉血,检测凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(APTT)、D-二聚体(D-D)、TF 及 TF 相关膜微粒(TF-MPs)水平。**结果** MAP 组患者第 1、2 天的 PT、FIB、APTT、D-D 较 CON 组均有上升( $P < 0.05$ ),而在第 7 天,上述指标和 CON 组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。SAP 组患者第 1、2、7 天的 PT、FIB、APTT 以及 D-D 等指标较 CON 组与 MAP 组均上升( $P < 0.05$ )。TF 及 TF-MPs 水平较 MAP 组与 CON 组均有明显上升( $P < 0.05$ )。**结论** TF 及 TF-MPs 与 AP 严重程度显著相关,抑制 TF 和 TF-MPs 能改善 AP 的预后。

**[关键词]** 胰腺炎;组织因子;组织因子膜微粒;凝血指标**[中图分类号]** R657.5+1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)27-3514-03**Influence of tissue factor change on coagulation system in patients with pancreatitis\***XIN Li<sup>1</sup>, WEN Jian<sup>2</sup>, HU Yingchun<sup>2</sup>, OU Zhibing<sup>2</sup>, ZHU Rongtao<sup>2</sup>, GONG Jianping<sup>2△</sup>

(1. Department of Surgery, Dadukou District People's Hospital, Chongqing 400084, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between serum tissue factor(TF) and coagulation indexes in the patients with acute pancreatitis(AP) and to evaluate the role of TF for diagnosing early micro-circulation disturbance. **Methods** Forty patients with mild AP(MAP group), 40 patients with severe AP(SAP group) and 40 healthy controls(Con group) were selected. Fasting peripheral venous blood on 1, 2, 7 d after admission was collected for detecting prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time(APTT), fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D), TF and TF microparticles (TF-MPs). **Results** The levels of PT, APTT, FIB and D-D on 1, 2 d in the MAP group were significantly increased compared with the Con group ( $P < 0.05$ ), but the levels of above indexes on 7 d had no statistical difference between the MAP group and control group ( $P > 0.05$ ). The levels of PT, FIB, APTT and D-D on 1, 2, 7 d in the SAP group were increased compared with the CON group and MAP group ( $P < 0.05$ ). The levels of TF and TF-MPs had significant increase compared with the MAP group and CON group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** TF and TF-MPs have significant correlation with AP severity, and inhibiting TF and TF-MPs can improve the prognosis of AP.

**[Key words]** pancreatitis; tissue factor; tissue factor-bearing microparticles; blood coagulation indexes

急性胰腺炎(AP)是临床上常见的急腹症,各种原因引起胰酶在胰腺内被激活后,导致胰腺水肿、出血,甚至彻底坏死,危及生命。AP 根据严重程度,分为轻症急性胰腺炎(MAP)和重症急性胰腺炎(SAP)。目前关于 AP 的病理机制尚未得到统一的解释。有研究认为,微循环障碍在 AP 早期就可出现,并影响凝血系统和纤溶系统的正常功能。临床研究发现凝血系统和纤溶系统在 AP 早期就有明显变化,尤其在 SAP 患者中常见。组织因子(tissue factor, TF)属于

特殊的跨膜糖蛋白,与凝血因子Ⅶ(FⅦa)特异性结合后,进一步活化凝血因子 X,从而启动外源性凝血途径。但近期研究表明,TF 不仅影响外源性凝血功能,同时也可对内源性凝血途径发挥作用<sup>[1-2]</sup>。本研究通过对比 AP 患者早期的凝血及纤溶系统改变,研究 TF、TF-MPs 和 AP 病情严重程度的关系,探讨 TF、TF-MPs 在 AP 患者早期诊疗中的作用。

**1 资料与方法****1.1 一般资料** 收集 2015 年 5 月至 2017 年 5 月在

表 1 AP 患者第 1、2、7 天 PT、APTT 水平变化( $\bar{x}\pm s, s$ )

时间	PT			APTT		
	CON	MAP	SAP	CON	MAP	SAP
第 1 天	11.2±1.2	14.8±1.2	17.2±1.4	34.4±2.1	42.0±2.0	52.1±2.5
第 2 天	11.3±1.2	14.8±1.3	18.±1.6	34.0±2.8	43.4±1.3	51.6±3.18
第 7 天	12.0±1.0	12.1±1.0	16.0±1.1	33.9±2.8	37.6±1.8	42.3±2.07

表 2 AP 患者第 1、2、7 天的 FIB 水平变化( $\bar{x}\pm s$ )

时间	FIB(g/L)			D-D(mg/L)		
	CON	MAP	SAP	CON	MAP	SAP
第 1 天	2.9±0.6	4.5±0.6	5.5±0.8	0.1±0.0	1.7±0.2	2.4±0.2
第 2 天	3.0±0.6	4.6±0.6	5.3±0.7	0.1±0.1	1.0±0.2	1.6±0.2
第 7 天	3.0±0.4	3.0±0.7	4.1±0.5	0.1±0.1	0.2±0.1	0.5±0.2

重庆医科大学附属第二医院和重庆市大渡口区人民医院就诊的 AP 患者,将就诊的 AP 患者根据 2012 年亚特兰大修正标准<sup>[3]</sup>分为 MAP 组和 SAP 组各 40 例,选取相同时段门诊健康体检者 40 例作为对照组(CON 组)。3 组患者的男女构成比、年龄差异无统计学意义( $P>0.05$ )。排除标准:近期进行抗凝治疗的患者;血液系统疾病患者;各型急慢性肝炎、肝硬化患者;甲状腺功能异常、糖尿病等内分泌疾病患者。

## 1.2 方法

**1.2.1 凝血及生化指标检测** 分别于第 1、2 和 7 天,采集患者外周静脉血,用全自动凝血仪检测血清中凝血酶原时间(PT)、活化凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)和 D-二聚体(D-D)等。

**1.2.2 酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测人血清 TF** 标本采集后 30 min,离心(1 000 g, 15 min, 4 ℃)吸取上清液,于-80 ℃冰箱保存,检测前缓慢复温至室温。具体方法参考说明书(美国 Usenk 公司)。

**1.2.3 流式细胞术检测人血浆中 TF-MPs** 收集清晨空腹静脉血约 2 mL,离心(1 900 g, 15 min, 室温)后将上清液封装至 2 个 EP 管中;再次离心(1 900 g, 15 min, 室温),吸取上清液分装,-80 ℃冰箱存储。采用流式细胞仪检测 TF 相关膜微粒(TF-MPs)水平。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 20.0 进行数据分析,计量资料  $\bar{x}\pm s$  表示,若数据符合方差齐性时,选择方差分析对组间进行单因素比较;若数据方差不齐,则选择秩和检验对组间进行比较( $\alpha=0.05$ ),以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 PT、APTT 检测** 第 1 天和第 2 天,MAP 组的 PT 和 APPT 水平逐渐升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而第 7 天,MAP 组和 CON 组 PT、APPT 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。第 1、2、7 天,SAP 组患者的 PT 和 APPT 水平均明显高于 CON 组( $P<$

0.05)。MAP 组与 SAP 组两两比较,第 1、2、7 天中 SAP 组 PT 水平均较 MAP 组增高( $P<0.05$ ),见表 1。

**2.2 FIB、D-D 检测** 第 1 天和第 2 天,MAP 组的 FIB 和 D-D 水平较 CON 组有上升的趋势,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而第 7 天,MAP 组的 FIB 水平与 CON 组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。第 1、2 天和第 7 天,SAP 组患者的 FIB 水平均高于 CON 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。SAP 组的 FIB 水平在第 1、2、7 天中均高于 MAP 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 TF、TF-MPs 检测** 在第 1 天和第 2 天,MAP 组的 TF 水平明显高于 CON 组( $P<0.05$ );而 SAP 组患者的 TF 水平在第 1、2、7 天均高于 CON 组( $P<0.01$ )。再将 MAP 组和 SAP 组进行两两比较,发现 SAP 组 TF 水平升高更为显著,并在第 1、2 天和第 7 天均高于 MAP 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。进一步通过流式细胞仪检测 3 组患者血清中 TF-MPs 水平,发现 MAP 组和 SAP 组均有所升高,其中以 SAP 组升高最为显著( $P<0.05$ ),与 TF 变化基本一致。

表 3 AP 患者第 1、2、7 天的 TF 水平变化( $\bar{x}\pm s$ )

时间	TF(pg/mL)		
	CON	MAP	SAP
第 1 天	95.6±21.2	190.0±54.2	502.0±62.5
第 2 天	96.4±19.6	256.0±58.5	524.0±46.7
第 7 天	94.5±20.6	169.0±35.6	383.0±34.6

## 3 讨论

随着生活水平的提高,AP 的发病率也在逐渐上升,虽然 AP 属于良性疾病,但其复杂的发病机制和多变的病程越来越引起人们的广泛关注。在对 AP 的机制研究中发现,微循环障碍是导致和加重 AP 的重要

因素之一。微循环障碍能够诱导并最终导致细胞缺氧或各种代谢障碍,加重器官功能损害。如果不能及时有效纠正,可能影响其他器官系统功能,发展为多器官功能障碍(MODS)。微循环障碍贯穿于整个 AP 的起始、演变阶段,并在 MAP 转变为 SAP 的过程中起着关键作用,成为诱发 MODS 和导致死亡的主要致病机制之一。受微循环障碍影响,凝血系统、纤溶系统在整个 AP 的发生、发展过程均有不同程度的变化,尤其 SAP 患者在早期便会出现机体凝血系统异常。及早纠正和改善微循环障碍,可缓解器官功能障碍,阻断病情发展,改善患者预后<sup>[4-5]</sup>。

TF 在内、外源性凝血途径中均发挥着重要作用,说明 TF 是血栓形成和发展的重要调控因子<sup>[6-7]</sup>。在胰腺炎相关性肺损伤的研究中发现,TF 与肺损伤的程度呈正相关,可作为早期预测肺衰竭的进展和监测肺功能不全的严重程度的指标之一,并且在监测 SAP 严重程度方面优于 C 反应蛋白(CRP)<sup>[8-9]</sup>。TF 涉及内源性和外源性凝血途径,且主要以在微粒上表达的形式存在于微循环中,这种微粒就是 TF-MPs<sup>[10-11]</sup>。TF-MPs 具有较高的促凝活性,在脓毒血症诱发的弥散性血管内凝血(DIC)等相关凝血性疾病中显著升高<sup>[12]</sup>。同时,TF-MPs 还被作为心血管系统疾病等循环系统疾病的潜在治疗靶标<sup>[13-15]</sup>。

本研究发现,MAP 组和 SAP 组的 TF 水平均高于 CON 组,而以 SAP 组升高最为显著,并且 TF 的水平与 AP 病情严重程度呈正相关。同时,MAP 组和 SAP 组的 TF-MPs 水平较 CON 组均明显升高,而 SAP 组的 TF-MPs 水平则比 MAP 组升高更为明显。本研究中 TF 和 TF-MPs 上升的趋势是基本一致的,推测 TF-MPs 是 TF 在循环中的主要存在形式。

PT 和 APTT 分别是外源性凝血系统和内源性凝血系统的检测指标之一。本研究发现 MAP 组的 PT 和 APTT 开始均有所升高,但最终趋于正常水平,推测 PT、APTT 虽然受纤溶亢进的影响升高,但尚未有出血或者是低凝状态,凝血系统平衡尚未完全打破。但在 SAP 组中,PT 和 APTT 在各个时段均显著升高,与之对应的 DIC 等相关症状也常出现,提示凝血系统平衡被打破。FIB 可作为血栓或血栓前状态的重要衡量指标,其升高提示患者机体处于高凝状态。FIB 水平在 MAP 组早期有所上升,但最终趋于平稳,而 SAP 组则呈时间依赖性的异常升高,说明 SAP 患者处于明显高凝状态。D-D 作为衡量继发性纤溶的重要指标,在高凝和血栓性疾病等有继发性纤溶出现的情况下,其水平有所升高;而在原发性纤溶状态下,其水平则可恢复正常。与纤维蛋白降解产物(FDP)相比,D-D 并无较好的敏感性,但却具有相对较高的特异性。SAP 组 D-D 水平明显高于其他两

组,结合其凝血功能,提示机体已处于高凝状态,且合并继发纤溶的表现。此时若通过有效的抗凝治疗阻断凝血级联瀑布反应,减少消耗性低凝,则可改善患者预后。因此,早期发现和阻断高凝状态是诊治 AP 的重要环节。

综上所述,TF 和 TF-MPs 存在于 AP 的整个发生和发展过程,并与病情严重程度呈正相关,若能有效调控 TF 和 TF-MPs 的表达,则可能改善患者的凝血系统和纤溶系统功能。通过调节 TF 和 TF-MPs 对凝血系统的影响,维持体内的微循环稳态,有助于改善 AP 的预后。

## 参考文献

- [1] KORHONEN T K. Fibrinolytic and procoagulant activities of *Yersinia pestis* and *Salmonella enterica* [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13 Suppl 1: S115-120.
- [2] PUY C, TUCKER E I, IVANOV I S, et al. Platelet-derived short-chain polyphosphates enhance the inactivation of tissue factor pathway inhibitor by activated coagulation factor XI [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0165172.
- [3] JIN T, HUANG W, YANG X N, et al. Validation of the moderate severity category of acute pancreatitis defined by determinant-based classification [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2014, 13(3): 323-327.
- [4] DENG L, WANG L, YONG F, et al. Prediction of the severity of acute pancreatitis on admission by carboxypeptidase-B activation peptide: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(10/11): 740-746.
- [5] TOMKTTER L, ERBES J, TREPTE C, et al. The effects of pancreatic microcirculatory disturbances on histopathologic tissue damage and the outcome in severe acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2016, 45(2): 248-253.
- [6] CAMERA M, TOSCHI V, BRAMBILLA M, et al. The role of tissue factor in atherothrombosis and coronary artery disease: insights into platelet tissue factor [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41(7): 737-746.
- [7] ANDERSSON E, AXELSSON J, ECKERWALL G, et al. Tissue factor in predicted severe acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(48): 6128-6134.
- [8] SIEMIATKOWSKI A, WERESZCZYNSKA-SIEMIATKOWSKA U, MROCZKO B, et al. Circulating endothelial mediators in human pancreatitis-associated lung injury [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(6): 728-734.
- [9] MEHER S, MISHRA T S, SASMAL P K, et al. Role of biomarkers in diagnosis and prognostic evaluation of acute pancreatitis [J]. *J Biomark*, 2015, 2015: 519534.
- [10] CHIVA-BLANCH G, LAAKE K, MYHRE P, et al. Platelet-, monocyte-derived and tissue factor-carrying circulating microparticles are related to acute myocardial infarction severity [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172558.
- [11] WITKOWSKI M, LANDMESSER U, (下转第 3520 页)

术后妊娠率下降,因此必须重视纠正 EMT 不孕患者自身免疫功能,提升其妊娠率。此外,本研究还发现,输卵管功能越好的患者术后妊娠率越高,与 REGIANI 等<sup>[15]</sup>研究结论相符。同时合并子宫腺肌病的患者妊娠结局差于单纯 EMT 不孕患者,主要与子宫腺肌病患者子宫内膜腺体炎症细胞浸润程度高,干扰胚胎种植有关。而病理类型则为其保护因素,其中腹膜型 EMT 不孕患者术后妊娠率较高,深部浸润型患者妊娠率较低,与早期研究<sup>[16]</sup>结论一致,可能与深部浸润型 EMT 不孕患者盆腔病变程度高有关。

综上所述,年龄、不孕时间、不孕类型、合并子宫腺肌病、临床分期、病理类型等均与 EMT 不孕患者宫-腹腔镜术后妊娠结局存在紧密联系。年龄越大、不孕时间越长、临床分期越高、合并子宫腺肌病的 EMT 不孕患者术后妊娠率越低,而腹膜型 EMT 不孕患者术后不孕风险较低。为提高 EMT 不孕患者术后妊娠率,必须积极控制上述危险因素,重视对合并上述危险因素 EMT 不孕患者的对症干预及临床护理。

## 参考文献

- [1] 刘丹,张治宁,哈春芳,等. 子宫内膜异位症相关性不孕患者腹腔镜术后生殖预后的影响因素分析[J]. 实用妇产科杂志,2013,29(1):52-55.
- [2] MAGGIORE U L, FERRERO S, MANGILI G, et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes [J]. Hum Reprod Update, 2016, 22(1):70-103.
- [3] 王珺,应小燕. 影响子宫内膜异位症不孕患者腹腔镜手术后妊娠率的多因素分析[J]. 中国微创外科杂志,2012,12(2):108-111.
- [4] THIRUCHELVAM U, WINGFIELD M, O'FARRELLY C. Increased uNK progenitor cells in women with endometriosis and infertility are associated with low levels of endometrial stem cell factor[J]. Am J Reprod Immunol, 2016, 75(4):493-502.
- [5] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,

1999:493.

- [6] 侯振,冒韵东,刘嘉茵. 内异症合并不孕患者体外受精刺激周期超促排卵治疗后妊娠率的影响因素分析[J]. 中华妇产科杂志,2013,48(1):6-10.
- [7] MARCELLIN L, SANTULLI P, GOGUSEV J, et al. Endometriosis also affects the decidua in contact with the fetal membranes during pregnancy[J]. Human Reproduction, 2015, 30(2):392-405.
- [8] 徐丹,李东方. 子宫内膜异位症相关性不孕腹腔镜术后妊娠率影响因素分析[J]. 现代仪器与医疗,2016,22(2):71-72.
- [9] 荣长仙,周晓. 子宫内膜异位症相关性不孕患者腹腔镜术后生殖预后的影响因素分析[J]. 重庆医学,2015, 44(17):2386-2388.
- [10] 严静静,谢金. 子宫内膜异位症型不孕患者经腹腔镜治疗后生殖功能的影响因素分析[J]. 中国综合临床,2016,32(12):1118-1121.
- [11] LI X, ZENG C, ZHOU Y F, et al. Endometriosis fertility index for predicting pregnancy after endometriosis surgery[J]. Chin Med J, 2017, 130(16):1932-1937.
- [12] 连秀囡,董伟君. 子宫内膜异位症手术后妊娠情况及影响因素分析[J]. 生殖医学杂志,2015,24(9):703-706.
- [13] 司远彬,李北氢,孙秀静. 子宫内膜异位症合并不孕患者腹腔镜术后行宫腔内人工授精妊娠率的影响因素分析[J]. 医学综述,2016,22(3):580-582,583.
- [14] BENAGLIA L, CANDOTTI G, PAPALEO E A, et al. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF [J]. Hum Reprod, 2016, 31(12):2730-2736.
- [15] REGIANI T, CORDEIRO F B, DAC L V, et al. Follicular fluid alterations in endometriosis: label-free proteomics by MS(E) as a functional tool for endometriosis [J]. Syst Biol Reprod Med, 2015, 61(5):1939-6376.
- [16] 卢红,卢蓉,陆月梅,等. 腹腔镜下子宫内膜异位症生育指数的生育能力评估的作用[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2015,12(1):45-48.

(收稿日期:2018-02-11 修回日期:2018-04-27)

(上接第 3516 页)

- RAUCH U. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation[J]. Trend Card Med, 2016, 26(4):297-303.
- [12] MATSUMOTO H, YAMAKAWA K, OGURA H, et al. Enhanced expression of cell-specific surface antigens on endothelial microparticles in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation [J]. Shock, 2015, 43(5):443-449.
- [13] D'AMARIO D, LEONE A M, BOROVAC J A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of cardiovascular diseases: an update with a critical ap-

praisal[J]. Pharmacol Res, 2017, 127(1):67-76.

- [14] WANG B, XIONG S, HUA Q, et al. Tissue factor is strongly expressed in pericarcinomatous tissue in patients with laryngeal carcinoma [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10):13719-13724.
- [15] MORGAN C E, DOMBROWSKI A W, RUBERT P C, et al. Tissue-factor targeted peptide amphiphile nanofibers as an injectable therapy to control hemorrhage [J]. ACS Nano, 2016, 10(1):899-909.

(收稿日期:2018-02-08 修回日期:2018-04-21)