

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.012

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.012>

# 高海拔地区慢性阻塞性肺疾病合并继发性红细胞增多症患者的炎症与凝血水平相关性研究

刘佳雯, 苏娟, 杨冬华, 马晓丽, 张慧玲, 谢琴, 任明, 张永栋

(青海大学附属医院医院感染管理科, 西宁 810001)

**[摘要]** 目的: 探究高海拔地区慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)合并继发性红细胞增多患者的炎症和凝血水平, 为改善患者预后及提高患者生存质量提供依据。方法: 选取2016年1月至2019年9月青海大学附属医院的222例COPD患者, 其中合并继发性红细胞增多的111例患者作为病例组, 另外非合并继发性红细胞增多的111例患者作为对照组, 回顾性收集患者住院期间的凝血相关指标、红细胞沉降率、C反应蛋白和红细胞参数, 对两组患者的相应指标进行对比分析, 并对COPD合并继发性红细胞增多患者的炎症和凝血指标进行相关性分析。结果: COPD合并继发性红细胞增多患者的凝血酶原时间延长且高于对照组水平, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 对照组D-二聚体水平、红细胞沉降率、C反应蛋白和纤维蛋白原含量较病例组高, 纤维蛋白原含量与红细胞沉降率和C反应蛋白呈正相关, 红细胞压积与红细胞沉降率呈负相关, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 应警惕高海拔地区COPD合并继发性红细胞增多患者由于凝血机制发生改变而导致的出血风险, 关注患者的炎症相关指标变化, 及早合理地对这些患者的炎症及凝血水平进行干预, 以改善患者预后。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病; 继发性红细胞增多; 凝血; 炎症

## Correlation between inflammation and coagulation levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and secondary polycythemia at high-altitude areas

LIU Jiawen, SU Juan, YANG Donghua, MA Xiaoli, ZHANG Huiling, XIE Qin, REN Ming, ZHANG Yongdong

(Department of Hospital Infection Control, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810001, China)

**Abstract** **Objective:** To explore the inflammation and coagulation levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with secondary polycythemia at high-altitude areas. And thus to provide basis for improving the prognosis and the quality of life of patients. **Methods:** A total of 222 patients with COPD in Qinghai University Affiliated Hospital from January 2016 to September 2019 were selected, including 111 patients with complicated

收稿日期 (Date of reception): 2020-01-04

通信作者 (Corresponding author): 张永栋, Email: 610194826@qq.com

基金项目 (Foundation item): 青海省科技计划项目 (2017-ZJ-760)。This work was supported by the Science and Technology Project of Qinghai Province, China (2017-ZJ-760).

secondary polycythemia as the case group, and 111 patients without complicated secondary polycythemia as the control group. The coagulation related indexes, ESR, CRP and erythrocyte parameters were collected retrospectively during the patients' hospitalization. The corresponding indexes of the two groups were compared and analyzed. The correlation between inflammation and coagulation indexes in patients with COPD complicated with secondary polycythemia was also analyzed. **Results:** The prothrombin time of patients with COPD complicated with secondary polycythemia was prolonged and higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). In the control group, the levels of D-Dimer, ESR, CRP, and fibrinogen were higher than those in the case group; the fibrinogen content was positively correlated with ESR and CRP; the hematocrit was negatively correlated with ESR. The differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** We should be alert to the risk of hemorrhage caused by the changes of coagulation mechanisms in patients with COPD complicated with secondary polycythemia at high-altitude areas. And we should pay more attention to the changes in inflammation-related indexes of patients. The early and reasonable intervention of inflammation and coagulation level helps to improve the prognosis of these patients.

**Keywords** chronic obstructive pulmonary disease; secondary polycythemia; coagulation; inflammation

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)是一种以气流持续受限为特征的疾病, 是全世界慢性致死和致残的主要原因<sup>[1]</sup>。COPD常见并发症有自发性气胸、呼吸衰竭、慢性肺源性心脏病和右心衰竭以及继发性红细胞增多症等。COPD患者往往因炎症反应或缺氧导致凝血功能发生改变, 研究<sup>[2]</sup>表明: COPD存在凝血及纤溶功能异常, 呈现出血栓前状态特点。凝血异常能够加速COPD的进展<sup>[3]</sup>。COPD患者长期缺氧, 引发继发红细胞增多症使血液黏稠度增加, 增加肺循环阻力。青海地处高海拔地区, 高海拔地区大气压力低, 空气稀薄, 加重COPD患者的缺氧症状。尽早地采取干预措施, 能改善患者预后提高患者生存质量。

## 1 对象

### 1.1 对象

选取2016年1月至2019年9月111例在青海大

学附属医院治疗的COPD并发继发性红细胞增多的患者为病例组, 其中男84例, 女27例, 年龄( $67.32\pm 10.18$ )岁, 患病年限为( $8.61\pm 7.62$ )年; 选取同期111例在院治疗的COPD非合并继发性红细胞增多的患者为对照组, 其中男79例, 女32例, 年龄( $70.15\pm 10.76$ )岁, 患病年限为( $7.03\pm 6.45$ )年。两组患者年龄、性别、居住地海拔、发病史等一般资料的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ , 表1)。

### 1.2 诊断标准

#### 1.2.1 COPD诊断标准

任何有呼吸困难、慢性咳嗽或咳痰, 且有暴露于危险因素病史的患者, 临床上需要考虑COPD的诊断。诊断COPD需要进行肺功能检查, 吸入支气管舒张剂后1秒用力呼气量/用力肺活量(forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity, FEV1/FVC) $<70\%$ 即明确存在持续的气流受限, 排除其他疾病后可确诊为COPD<sup>[4-5]</sup>, 诊断标准参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2013年修订版)。

表1 两组患者性别及居住地海拔高度情况( $n=111$ )

Table 1 Gender and altitude of residence in the two groups ( $n=111$ )

组别	性别/例		居住地海拔/例			
	男	女	2 000~2 499 m	2 500~2 999 m	3 000~3 499 m	3 500~4 000 m
病例组	84	27	85	15	8	3
对照组	79	32	93	9	7	2
$\chi^2$	0.37		4.13			
$P$	$>0.05$		$>0.05$			

### 1.2.2 继发性红细胞增多症诊断标准

根据病史有原发病的表现, 体格检查、实验室资料及红细胞计数、血红蛋白、红细胞压积增加, 红细胞容量高于正常, 红细胞生成素增加或正常, 排除原发性红细胞增多症即可诊断。诊断标准参照《临床血液学》<sup>[6]</sup>。

### 1.3 纳入及排除标准

纳入标准: 符合上述COPD和继发性红细胞增多的诊断标准的患者。

排除标准: 1) 诊断为慢性高原病的患者; 2) 其他原因导致的红细胞增多的患者。

### 1.4 观察指标

回顾性收集2组患者住院期间的凝血相关指标, 包括凝血酶原时间、凝血酶原百分活动度、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原含量、纤维蛋白原凝结时间、凝血酶时间、D-二聚体、炎症指标C反应蛋白和红细胞沉降率, 血红蛋白计数、红细胞计数和红细胞压积, 并对数据进行整理。凝血酶原时间、凝血酶原百分活动度、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原含量、纤维蛋白原凝结时间、凝血酶时间应用凝固法检测, D-二聚体应用免疫比浊法检测。C反应蛋白和红细胞沉降率分别应用免疫散射比浊法和红外障碍探测法进行测定。红细胞计数和红细胞压积应用鞘流直流电阻抗法检测, 血红蛋白计数采用SLS-Hb法检测。

### 1.5 统计学处理

应用SPSS 23.0统计学软件对数据进行录入与统计分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用t检验, 计数资料采用卡方检验, 符合正态分布的双变量计量资料, 采用Pearson相关性分析。检验水准 $\alpha=0.05$ ,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者观察指标对比分析

病例组血红蛋白计数、红细胞计数以及红细胞压积均高于对照组, 其凝血酶原时间和纤维蛋白原凝结时间高于对照组, 而纤维蛋白原含量低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ , 表2)。

COPD非合并继发性红细胞增多患者的炎症水平较合并继发性红细胞增多患者高, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表3)。

### 2.2 COPD合并继发性红细胞增多患者红细胞参数、凝血指标与炎症水平的相关性分析

COPD合并继发性红细胞增多患者的红细胞计数和红细胞压积越高, 其红细胞沉降率越慢, 存在负相关, 其纤维蛋白原含量与红细胞沉降率和C反应蛋白呈正相关, 纤维蛋白原凝结时间与红细胞沉降率和C反应蛋白呈负相关, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ , 表4)。

表2 2组患者的红细胞参数及凝血指标的对比( $n=111$ )

Table 2 Comparison of red blood cell parameters and coagulation indexes between the 2 groups ( $n=111$ )

观察指标	病例组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
红细胞参数				
血红蛋白计数/( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	221.37 ± 146.23	130.04 ± 21.39	6.51	<0.01
红细胞计数/( $\times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$ )	6.61 ± 0.80	4.30 ± 0.80	21.61	<0.01
红细胞压积/%	62.45 ± 8.46	39.20 ± 7.38	21.82	<0.01
凝血项目				
凝血酶原时间/s	15.30 ± 5.93	13.47 ± 2.71	2.96	<0.01
凝血酶原百分活动度/%	70.40 ± 27.60	76.71 ± 20.75	-1.92	0.06
活化部分凝血活酶时间/s	37.83 ± 10.38	36.25 ± 8.49	1.24	0.22
纤维蛋白原含量/( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	3.06 ± 1.32	3.75 ± 1.12	-4.21	<0.01
纤维蛋白原凝结时间/s	7.19 ± 2.13	5.95 ± 2.01	4.45	<0.01
凝血酶时间/s	19.80 ± 2.00	19.65 ± 3.05	0.42	0.68

表3 2组患者的炎症水平的对比 [ $n=111$ ;  $M(P_{25}, P_{75})$ ]Table 3 Comparison of inflammation levels between the 2 groups [ $n=111$ ;  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	红细胞沉降率/(mm·h <sup>-1</sup> )	C反应蛋白/(mg·L <sup>-1</sup> )
病例组	8.71 (0.00, 21.40)	2.00 (1.00, 2.00)
对照组	30.10 (8.40, 84.70)	27.00 (17.00, 51.00)
U	3 797.0	321.5
P	<0.01	<0.01

表4 COPD合并继发性红细胞增多患者的红细胞参数和凝血与炎症水平的相关性( $n=111$ )Table 4 Correlation of red blood cell parameters, coagulation level and inflammation level in patients with COPD complicated with secondary polycythemia ( $n=111$ )

观察指标	红细胞沉降率		C反应蛋白	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
红细胞参数				
血红蛋白计数	-0.06	0.53	-0.05	0.58
红细胞计数	-0.35	<0.01	-0.1	0.29
红细胞压积	-0.27	<0.01	-0.07	0.48
凝血项目				
凝血酶原时间	-0.09	0.37	0.11	0.24
凝血酶原百分活动度	0.04	0.66	-0.15	0.11
活化部分凝血活酶时间	-0.11	0.27	0.16	0.09
纤维蛋白原含量	0.33	<0.01	0.36	<0.01
纤维蛋白原凝结时间	-0.29	<0.01	-0.26	<0.01
凝血酶时间	-0.09	0.36	-0.13	0.19
D-二聚体	0.02	0.87	0.19	0.05

### 3 讨论

本研究结果显示：COPD合并继发性红细胞增多患者的凝血酶原时间延长且高于对照组水平，COPD非合并继发性红细胞增多患者D-二聚体水平、红细胞沉降率、C反应蛋白和纤维蛋白原含量较病例组高，红细胞沉降率和C反应蛋白与纤维蛋白原含量呈正相关，红细胞压积与红细胞沉降率呈负相关。

COPD合并继发性红细胞增多患者的凝血酶原时间延长且高于对照组水平，其原因可能与长期缺氧导致的血小板减少有关。COPD患者由于疾病本身和高原低氧所引起的机体缺氧，会导致血小板损伤，缩短其生存时间，长期消耗血小板<sup>[7]</sup>，使

得血小板数目减少<sup>[8]</sup>，凝血机制发生改变，内源性和外源性凝血机制障碍使凝血因子消耗和减少<sup>[7]</sup>，从而导致凝血酶原时间、凝血酶时间均延长。

纤维蛋白原含量与红细胞沉降率呈正相关，研究<sup>[9]</sup>发现：由于纤维蛋白原含量增加，可使红细胞带电荷减少，静电斥力减少，亲和力增加，使其聚集性增强，呈缙线样，加速红细胞聚集，使红细胞沉降率增快。

红细胞压积是影响全血表观黏度的一个重要因素。田鹏鹏等<sup>[10]</sup>研究发现：红细胞数量减少时，其总面积减少，所承受的血浆阻力也会减少，因此红细胞沉降率会加快；反之，红细胞增多时，红细胞沉降率减慢。本研究证实了红细胞压积与红细胞沉降率呈负相关。

本研究结果显示: 对照组D-二聚体水平、红细胞沉降率、C反应蛋白和纤维蛋白原含量较病例组高, 这可能与对照组中大多数患者处于急性加重期有关<sup>[11]</sup>。COPD急性加重期是指COPD患者病情加重及恶化, 出现咳嗽、咳痰、发热等炎症加重症状<sup>[12]</sup>。D-二聚体反映内源性纤溶活性, 与炎症过程有关<sup>[13-14]</sup>。纤维蛋白原是由肝细胞合成和分泌的一种糖蛋白, 是参与凝血和止血过程中的重要蛋白纤维蛋白。两者是反映机体凝血功能的敏感指标。COPD急性加重期患者由于炎性递质大量释放, 进而可激活机体凝血系统, 从而促使纤维蛋白原含量与D-二聚体水平升高<sup>[3]</sup>。

红细胞沉降率是以红细胞在第1个小时末下沉的距离来表示红细胞的沉降速度, 可被看作是一项间接炎症指数, 当机体处于慢性炎症状态时, 纤维蛋白原增高<sup>[15]</sup>。研究<sup>[15]</sup>显示: CRP是一种急性炎症出现的典型的急性实相蛋白, 是临床常用的炎症检测指标。当机体出现细菌感染时, CRP表达水平升高最为明显<sup>[16]</sup>。研究<sup>[11]</sup>发现急性加重期患者血清C反应蛋白水平与机体炎症反应程度呈正相关, 因此COPD急性加重期患者的C反应蛋白等炎症指标较病例组高。COPD存在凝血-纤溶功能异常, 可能与全身炎症反应、低氧血症和氧化应激增强、内皮功能障碍等机制有关<sup>[17]</sup>。

综上, 在高海拔地区长期生活的COPD合并继发性红细胞增多患者, 凝血机制发生改变可能与其全身炎症反应和缺氧导致的凝血因子消耗有关。因此早期关注COPD合并继发性红细胞增多患者的凝血及炎症水平, 发现异常及早采取干预措施, 有利于患者的预后。

## 参考文献

1. 王俊力, 鄢翎, 伍燕, 等. 高原地区慢性阻塞性肺病患者肺动脉高压发生率及危险因素分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(12): 1803-1805, 1868.  
WANG Junli, YAN Ling, WU Yan, et al. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease in plateau area[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2018, 15(12): 1803-1805, 1868.
2. 张文华, 张磊磊, 姜媛媛. 不同程度COPD稳定期患者血栓前状态的临床研究[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(6): 977-978.  
ZHANG Wenhua, ZHANG Leilei, JIANG Yuanyuan. Clinical study of prethrombotic state in patients with different degrees of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2019, 25(6): 977-978.
3. 陈建强. COPD急性加重期纤维蛋白原和D-二聚体水平与预后的关系研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(24): 2794-2796.  
CHEN Jianqiang. Correlation between levels of fibrinogen and D-dimer and prognosis of patients with acute exacerbation of COPD[J]. Chinese General Practice, 2014, 17(24): 2794-2796.
4. 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.  
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of Chinese thoracic society. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (2013 revision)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2013, 36(4): 255-264.
5. 徐英, 蒋萍. 低分子肝素对慢性阻塞性肺疾病急性加重合并继发性红细胞增多症患者的疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(5): 625-626, 650.  
XU Ying, JIANG Ping. Clinical effect on patients with AECOPD complicated with secondary polycythemia by low molecular weight heparin[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2019, 32(5): 625-626, 650.
6. 邓家栋, 杨崇礼, 杨天楹, 等. 邓家栋临床血液学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 734-739.  
DENG Jiadong, YANG Chongli, YANG Tianying, et al. Deng Jiadong clinical hematology[M]. Shanghai: Shanghai Scientific & Technical Publishers, 2001; 734-739.
7. 陈伟红, 杜辉, 段晓霞, 等. 高原红细胞增多症175例凝血检验结果分析[J]. 中国中医药咨讯, 2010, 2(28): 72.  
CHEN Weihong, DU Hui, DUAN Xiaoxia, et al. Analysis of coagulation test results in 175 cases of high altitude polycythemia[J]. Journal of China Traditional Chinese Medicine Information, 2010, 2(28): 72.
8. 孙兰. 高原地区慢性阻塞性肺病患者MPV、PDW及动脉血气的研究[D]. 西宁: 青海大学, 2019.  
SUN Lan. Study of MPV, PDW and arterial blood gas in patients with chronic obstructive pulmonary disease in plateau[D]. Xining: Qinghai University, 2019.
9. 王加瑞. 血浆纤维蛋白原浓度增高患者97例血液流变学分析[J]. 实用医学杂志, 2002, 18(6): 644.  
WANG Jiarui. Hemorheological analysis of 97 patients with elevated plasma fibrinogen concentration[J]. The Journal of Practical Medicine, 2002, 18(6): 644.
10. 田鹏鹏, 朱丽莎, 马青, 等. 红细胞压积与年龄以及红细胞沉降率的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(2): 209-210, 213.  
TIAN Pengpeng, ZHU Lisha, MA Qing, et al. The relationship of HCT between age and ESR[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2017, 38(2): 209-210, 213.

11. 魏静. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并贫血患病率及相关因素分析[D]. 长春: 吉林大学, 2016.  
WEI Jing. Prevalence and related factors of anemia in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[D]. Changchun: Jilin University, 2016.
12. 蔡蓉, 宋琳, 郭雪君. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症因子的变化及意义[J]. 广西医学, 2015, 37(2): 258-259.  
CAI Rong, SONG Lin, GUO Xuejun. Changes and significance of inflammatory factors in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Guangxi Medical Journal, 2015, 37(2): 258-259.
13. 石明霞, 张薇, 刘磊, 等. D-二聚体测定在慢性阻塞性肺疾病的疗效评价及预后意义的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(29): 5797-5800.  
SHI Mingxia, ZHANG Wei, LIU Lei, et al. Evaluation of efficacy and prognostic significance of D-dimer in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17(29): 5797-5800.
14. Prisco D, Grifoni E. The role of D-dimer testing in patients with suspected venous thromboembolism[J]. Semin Thromb Hemost, 2009, 35(1): 50-59.
15. 李彩金, 顾晓琼, 王淑慧. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患儿血浆纤维蛋白原水平及红细胞相关指数变化分析[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(15): 2553-2554.  
LI Caijin, GU Xiaoqiong, WANG Shuhui. Changes of plasma fibrinogen level and erythrocyte related index in children with obstructive sleep apnea syndrome[J]. The Journal of Practical Medicine, 2012, 28(15): 2553-2554.
16. 肖春燕. COPD急性加重期血清C反应蛋白与前白蛋白检测的临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(2): 252-253.  
XIAO Chunyan. Clinical significance of C-reactive protein and prealbumin detection during the acute exacerbation of COPD[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2012, 17(2): 252-253.
17. 朋云峰, 任慧娟, 杨倩, 等. AECOPD患者血栓弹力图与凝血功能、炎症及血气指标的相关性分析[J]. 中华卫生应急电子杂志, 2019, 5(5): 267-272.  
PENG Yunfeng, REN Huijuan, YANG Qian, et al. Correlation of thromboelastography with coagulation function, inflammatory and blood gas indexes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Journal of Hygiene Rescue. Electronic Edition, 2019, 5(5): 267-272.

**本文引用:** 刘佳雯, 苏娟, 杨冬华, 马晓丽, 张慧玲, 谢琴, 任明, 张永栋. 高海拔地区慢性阻塞性肺疾病合并继发性红细胞增多症患者的炎症与凝血水平相关性研究[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(9): 2046-2051. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.012

**Cite this article as:** LIU Jiawen, SU Juan, YANG Donghua, MA Xiaoli, ZHANG Huiling, XIE Qin, REN Ming, ZHANG Yongdong. Correlation between inflammation and coagulation levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and secondary polycythemia at high-altitude areas[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(9): 2046-2051. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.012