

# 凝血功能在冠心病非心脏手术围术期的研究

马海平综述 郑 宏审校

**【摘要】** 冠心病患者实施非心脏手术凝血功能状态是决定手术成败及术后康复情况的关键因素之一。此类患者往往存在血栓前状态,其凝血功能受手术、麻醉的创伤、抗凝及抗血小板药物的使用、输血及出血等复杂因素的影响,因此采取有效而敏感的指标进行检测并准确判断凝血功能状态,对于术前评估及围术期的管理至关重要。掌握此类患者凝血功能变化,并且针对不同的影响因素采取有效的处理策略,可降低死亡率,减少围术期心脏不良事件等并发症的发生,可缩短住院时间、减少医疗费用,有重要的临床应用价值。

**【关键词】** 冠心病;凝血功能;血栓前状态;非心脏手术

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.03.009

凝血功能状态是决定手术成败及患者术后康复情况的关键因素之一。冠心病患者实施非心脏手术容易诱发心肌缺血、心律失常和心肌梗死等心脏不良事件,是导致围术期死亡的主要原因。研究表明围术期心肌缺血是心脏不良事件发生的病理生理基础,凝血机制改变与其有潜在联系。因此,正确处理此类患者围术期凝血功能的改变对于降低冠心病患者实施非心脏手术的并发症和死亡率具有重要意义。

## 1 围术期凝血功能的改变

### 1.1 术前凝血功能的改变

围术期理想的凝血状态应该是既不增加出血的风险又不易形成血栓。研究表明冠心病患者存在凝血和纤维蛋白溶解失衡,主要表现为凝血功能增强及纤维蛋白溶解降低,处于高凝状态(HCS)或称血栓前状态(PTS)。

PTS是多种因素引起的止血、凝血和抗凝系统失调的一种病理过程,具有易导致血栓形成的多种血液学变化<sup>[1]</sup>。凝血和纤溶系统的异常在动脉粥样硬化的产生、发展以及缺血性心脏病的形成中起着重要作用<sup>[2]</sup>。研究证实,处于PTS的机体更易形成血栓,一旦血栓形成就易诱发心脏不良事件。因此术前评估时对PTS应给予足够的重视。

大多数冠心病患者往往长期服用抗血小板及

抗凝药物预防血栓形成。这些药物对患者的凝血功能势必会产生影响,普遍认为会增加出血风险<sup>[3,4]</sup>,故通常会在术前停用上述药物,但停药后是否会增加围术期心脏不良事件的发生率,目前没有确凿的证据;Godet等<sup>[5]</sup>认为连续服用阿司匹林至手术前2d没有增加出血的风险;Shim等<sup>[6]</sup>认为术前是否停用阿司匹林等抗凝药物与术后出血没有显著差异;也有学者认为,抗凝剂引起围术期出血的风险远远不及血栓形成诱发的心脏不良事件的风险。

### 1.2 术后凝血机制的改变

该变化以PTS为主,其原因与手术创伤造成的血小板聚集和激活,内源性和外源性途径的凝血因子刺激造成的纤维蛋白形成,由纤溶酶原抑制剂和激活剂调节的纤溶过程失衡等因素有关。凝血瀑布的抑制或保护机制对PTS影响在术后逐渐消失,这主要是因为抗血栓素Ⅲ可中和血栓素。凝血状态一般在术后7d逐渐恢复正常水平。

## 2 围术期对凝血功能的检测

临床中通常采用凝血四项来判断凝血功能状态,主要关注有无凝血功能障碍引起出血的倾向,很少重视PTS的存在。当临床怀疑有PTS及血栓形成时,应选择敏感而特异性高的标志物进行检测。

### 2.1 血浆D-二聚体(D-dimer, D-D)

血浆D-D是反映纤溶激活的分子标志物,为交联纤维蛋白的降解产物,其浓度升高是血栓形成和继发性纤溶的标志,提示存在PTS和血栓形成。而且血浆D-D的降解产物又是血小板激活的特异性

基金项目:新疆维吾尔自治区科技支疆项目(200991126)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院麻醉科

通信作者:郑 宏,Email:xyzhenghong@yahoo.com

物质<sup>[7]</sup>。D-D 在临床上使用最普遍,但其特异性和敏感性不够高。

## 2.2 P-选择素

其是反映血小板活化与释放最特异的标志物,在炎症和血管栓塞中起着重要作用。P-选择素主要由血小板及血管内皮细胞合成,储存在血小板的 $\alpha$ 颗粒和血管内皮细胞棒管状小体内<sup>[8]</sup>,静止的血小板膜表面和血管内皮细胞上不表达或低水平表达,当血小板被激活后,血小板 $\alpha$ 颗粒和内皮细胞的棒管状小体在数秒或数分钟内与细胞膜融合,使P-选择素在细胞膜表面大量并持久表达,成为反映血小板活化程度的标志物,且在启动和扩大血栓形成中具有重要意义<sup>[9]</sup>。测定血浆P-选择素是评估体内血小板是否活化及程度的一个指标,是判断冠心病患者是否处于PTS的一个新监测指标。

## 2.3 血栓前体蛋白(TpP)

这是一种可溶性纤维蛋白多聚体,是血栓中不溶性纤维蛋白的直接前体,它在血浆中的浓度反映循环中凝血酶活性。已作为PTS的临床指标得到广泛关注,是血栓形成前的一项敏感指标,作为血栓即将形成时的分子标志物。它在血栓发生的最初过程中即升高,这一过程是指在病变的缺血阶段之前或同时发生。Mega等<sup>[10]</sup>研究认为,TpP作为凝血活化的标志物,也可成为心血管疾病的危险因素,可用于早期诊断和判断不稳定型心绞痛是否会发展为心肌梗死<sup>[11]</sup>,对PTS具有很高的敏感性<sup>[12,13]</sup>。

## 3 围术期影响凝血功能改变的因素及处理

冠心病患者实施非心脏手术围术期影响凝血功能改变的因素很复杂,除了患者自身的血液系统疾病、肝脾功能障碍、严重感染、酸碱平衡失调等所引起的凝血功能异常外,还包括:手术麻醉创伤的应激反应、药物的应用、术中的出血和输血、补液、大手术过程中的低体温以及术后卧床等其他因素都会对凝血功能产生影响。

### 3.1 围术期抗凝药物的影响

冠心病患者大都长期服用抗血小板或抗凝药物,以防血栓的发生。常用有阿司匹林、氯吡格雷、华法林等。其中阿司匹林作为一种抗栓药在冠心病的防治和降低心肌梗死、心绞痛病死率方面的作用已得到了肯定。其抑制血小板聚集功能的机制是通过抑制环氧化酶(COX)活性,减少合成血栓素A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)。氯吡格雷通过选择性地抑制二磷酸

腺苷与血小板膜受体结合,不可逆地抑制血小板相互聚集。华法林为口服的维生素K拮抗剂(VKA),干扰VK依赖性凝血因子II、VI、IX、X的羧化,使这些凝血因子无法活化,仅停留在前体阶段(有抗原,无活性),而达到抗凝的目的。

2007年AHA/ACC非心脏手术患者围术期心血管风险评估及治疗指南认为,过早停用双重抗血小板治疗显著增加可能导致死亡的支架内血栓风险。如果患者行外科手术停用噻吩吡啶治疗,要尽可能继续应用阿司匹林,并在外科手术后尽早恢复双重抗血小板治疗,以防止晚期血栓形成。阿司匹林联合氯吡格雷双重抗血小板治疗与单用阿司匹林比较,增大出血绝对风险为0.4%~1.0%。有些手术出血风险低的不必停止双重抗血小板治疗。选择性非心脏手术,如单用阿司匹林或氯吡格雷者可不必要停用<sup>[14]</sup>。2009年欧洲ESA的指南认为<sup>[15]</sup>,基本原则是个体化的“利与弊”评估,即权衡血栓形成风险和出血风险之后做出个体化的方案。

已知术后凝血机制的改变以PTS为主,只要术中对出血点严格止血,术后没有必要使用“止血药”,而更应重视抗凝治疗。对于易形成血栓的患者需在围术期持续使用抗血小板药物从而预防血栓形成,减少心脏不良事件的发生<sup>[16]</sup>。

### 3.2 手术创伤对凝血功能的影响

冠心病患者往往血小板呈过度活化状态,此状态对预后不利,是导致其发生心肌梗死的重要因素之一。目前实施非心脏手术的冠心病患者日益增多,手术创伤的应激可进一步激活血小板,围术期发生心脏不良事件的概率增加<sup>[17]</sup>,因此围术期有必要采取措施抑制血小板的过度活化。临床应用血小板糖蛋白(GP)IIb/IIIa复合物拮抗剂,可取得较好的心肌保护效果<sup>[18]</sup>。

外科手术术后,血管壁被破坏损害了内皮细胞的完整性,导致功能异常。另外,由于内皮细胞的损伤破坏了其生理性的抗血栓形成机制。血管壁的损伤使内皮细胞下胶原暴露,激活内源凝血途径和血小板;手术损伤组织中的组织因子进入血中,激活外源凝血途径。因此术中应尽可能减少组织的损害。

### 3.3 术中出血与输血

当肝脏功能正常时,中度出血对患者各项凝血指标的影响不大,而重度出血可造成消耗性凝血障碍的异常出血。研究表明,当大量输液、输注红细

胞悬液和代血浆可能导致血液稀释,输注红细胞悬液 $>10\text{U}$ 可使血液中的凝血因子水平降至正常值的 40% 以下,血小板数降至 $(50\sim100)\times10^9/\text{L}$ 。因此,大量输血输液的患者应及时按比例补充凝血因子(冷沉淀、血小板)、钙和血浆,大量输注代血浆本身也可导致凝血功能障碍,应予以避免<sup>[19]</sup>。输血过程中需注意:(1)新鲜冰冻血浆虽含有凝血因子,但提高凝血因子的能力有限,单纯为了提高凝血因子而大量输注会造成循环超负荷<sup>[20,21]</sup>;(2)重度出血早期血小板功能已有障碍。所以在计数 $<50\times10^9/\text{L}$ 时,输入血小板具有预防出血的价值;(3)凝血酶原复合物应在 30~60 min 内快速输注,它与体内的纤维蛋白原结合,可造成纤维蛋白原的纤溶减少,有引起弥漫性血管内凝血和血栓形成的风险,所以建议在输入纤维蛋白原后或纤维蛋白原不低的情况下使用才能达到补充凝血因子减少出血的效果;(4)纤维蛋白原转变为纤维蛋白是血液凝固机制的终点。只有当纤维蛋白原 $>2000\text{ mg/L}$ 时,血液才具有较好的凝固作用。有文献报道纤维蛋白原 $>8000\text{ mg/L}$ 时,即使凝血因子只有正常的 20%~30%,凝血功能仍可保持正常。

### 3.4 围术期补液治疗对凝血功能的影响

围术期都要不同程度的补液治疗,然而研究发现,血液稀释特别是高容量液体稀释会使患者的止、凝血功能发生不同程度的变化。血液稀释对凝血功能的影响主要是各种凝血因子受到不同程度稀释的结果。但也有研究表明,轻、中度的血液稀释对患者凝血功能的临床影响甚微<sup>[22]</sup>。其中液体的不同种类和剂量对凝血的影响也不同。在使用过程中,应该注意适应证,合理选择补液种类、控制液体总量,并注意监测凝血功能,尽可能减少并发症的发生,确保临床应用的安全性。

### 3.5 低体温对凝血功能的影响

手术、补液及输血时应重视体温监测和保温,体温低于 $34^\circ\text{C}$ 时,参与凝血过程的酶活性会明显减弱,造成凝血酶产生减少,血小板活性减弱,血块容易崩解。低温对凝血功能的影响可能与血小板、凝血因子功能和纤溶活性等方面有关<sup>[23]</sup>。为避免低体温导致的凝血障碍,所有液体必须加热到常温时输注,采用加热毯和保温毯等有效措施避免室温过低等,防止发生低体温对维护凝血功能十分重要。

冠心病实施非心脏手术的患者越来越多,手术的指征也不断在拓宽,充分认识凝血功能的改变,

了解影响凝血功能的因素并掌握相应的治疗策略,对降低死亡率、减少心脏不良事件等并发症、平稳度过围术期、缩短住院时间和有效减少医疗费用具有十分重要的意义。

### 参 考 文 献

- [1] Abudoureyimu S, Zhang HL, Aizezi R, et al. Changes of pre-thrombotic state indexes in patients with malignant cancer[J]. Zhong Nan Da Xue Xiao Bao Yi Xue Ban, 2007, 32(6):973-977.
- [2] Henriques de Gouveia R, van der Wal AC, van der Loos CM, et al. Sudden unexpected death in young adults: Discrepancies between initiation of acute plaque complications and the onset of acute coronary death[J]. Eur Heart J, 2002, 23(18): 1433-1440.
- [3] Kamran M, Ahmed A, Dar MI, et al. Effect of aspirin on postoperative bleeding in coronary artery bypass grafting[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 14(4):224-229.
- [4] Alghamdi AA, Moussa F, Fremes SE. Does the use of preoperative aspirin increase the risk of bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery? [J]. Systematic review and meta-analysis[J]. J Card Surg, 2007, 22(3): 247-256.
- [5] Godet G, Le Manach Y, Lesache F, et al. Drug-eluting stent thrombosis in patients undergoing non-cardiac surgery: is it always a problem? [J]. Br J Anaesth, 2008, 100(4): 472-477.
- [6] Shim JK, Choi YS, Oh YJ, et al. Effects of preoperative aspirin and clopidogrel therapy on perioperative blood loss and blood transfusion requirements in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 134(1):59-64.
- [7] Zhou D, He QS, Wang C, et al. RNA interference and potential applications[J]. Curr Top Med Chem, 2006, 6(9): 901-911.
- [8] Zizzi HC, Zibari GB, Granger DN, et al. Quantification of P-selectin expression after renal ischemia and reperfusion [J]. J Pediatr Surg, 1997, 32(7): 1010-1013.
- [9] Watson T, Arya A, Sulke N, et al. Relationship of indices of inflammation and thrombogenesis to arrhythmia burden in paroxysmal atrial fibrillation [J]. Epub, 2010, 137(4): 869-876.
- [10] Mega JL, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Thrombus precursor protein and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(25): 2422-2429.
- [11] Bokarev IN, Nemchinov EN, Eromlaeva OA. Thrombus precursor protein(soluble monomeric protein) in patients with acute coronary syndrome[J]. Klin Med (Mosk), 2006, 84(9): 27-30.
- [12] Kozlova TV. The prognostic value of Thrpmbus precursor in

- the assessment of the probability for venous thrombosis recurrence after the completion of anticoagulatory therapy with warfarin[J]. *Klin Med(Mosk)*, 2006, 84(12):51-53.
- [13] Hinterhuber G, Böhler K, Kittler H, et al. Extended monitoring of hemostatic activation after varicose vein surgery under general anesthesia[J]. *Dermatol Surg*, 2006, 32(5):632-639.
- [14] Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(17):1707-1732.
- [15] Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(22):2769-2812.
- [16] Newsome LT, Weller RS, Gerancher JC, et al. Coronary artery stents: II. Perioperative considerations and management[J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(2):570-590.
- [17] Kertai MD, Klein J, Bax JJ, et al. Predicting perioperative cardiac risk[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2005, 47(4):240-257.
- [18] Yazici M, Demircan S, Aygul E, et al. Effect of sedation on soluble p-selectin levels, coagulation and myocardial damage following a coronary intervention[J]. *Int J Clin Pract*, 2006, 60(5):526-532.
- [19] Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma[J]. *Br J Anaesth*, 2005, 95(2):130-139.
- [20] 陈会友, 田兆嵩. 出血性疾病患者的成分输血[J]. *中国输血杂志*, 1999, 12(4):269-272.
- [21] Kasper SM, Giesecke T, Limpers P, et al. Failure of autologous fresh frozen plasma to reduce blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery[J]. *Anesthesiology*, 2001, 95(1):81-86.
- [22] 朱倩, 张晔, 张滨, 等. 中度急性等容性血液稀释对凝血功能的影响[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2006, 27(2):92-95.
- [23] 仓静, 张俊峰. 术中温对食管癌根治术凝血功能的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2006, 26(1):35-38.
- (收稿:2011-01-07 修回:2011-03-28)  
(本文编辑:金谷英)

~~~~~  
(上接第 151 页)

- [20] Meirhaeghe A, Crowley V, Lenaghan C, et al. Characterization of the human, mouse and rat PGC1 beta (peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma co-activator 1 beta) gene in vitro and in vivo[J]. *Biochem J*, 2003, 373(Pt 1):155-165.
- [21] Dufour CR, Wilson BJ, Huss JM, et al. Genome-wide orchestration of cardiac functions by the orphan nuclear receptors ERRalpha and gamma[J]. *Cell Metab*, 2007, 5(5):345-356.
- [22] Huss JM, Imahashi K, Dufour CR, et al. The nuclear receptor ERRalpha is required for the bioenergetic and functional adaptation to cardiac pressure overload[J]. *Cell Metab*, 2007, 6(1):25-37.
- [23] Alaynick WA, Kondo RP, Xie W, et al. ERRgamma directs and maintains the transition to oxidative metabolism in the postnatal heart[J]. *Cell Metab*, 2007, 6(1):13-24.
- [24] Gilde AJ, van der Lee KA, Willemsen PH, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and PPARbeta/delta, but not PPARgamma, modulate the expression of genes involved in cardiac lipid metabolism[J]. *Circ Res*, 2003, 92(5):518-524.
- [25] Vega RB, Huss JM, Kelly DP. The coactivator PGC-1 cooperates with peroxisome proliferator-activated receptor alpha in transcriptional control of nuclear genes encoding mitochondrial fatty acid oxidation enzymes[J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(5):1868-1876.
- (收稿:2010-12-21 修回:2011-01-20)  
(本文编辑:金谷英)
- ~~~~~

## 关于关键词的选取

关键词是为了便于编制文献索引、检索和阅读而选取的能反映文章主题概念的词或词组。一般每篇论文选取 3~5 个关键词。中、英文关键词应一致。关键词尽量从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) 中选取,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。首标关键词应反映全文最主要的内容,切勿将副主题词当作关键词列出。未被词表收录的词(自由词),必要时可作为关键词使用,但排序应在最后。