

心脏手术中凝血及血小板功能的变化

徐美英 张富军 朱文忠 周宁 杜建儿 马宇

【摘要】目的 应用 Sonoclot 凝血及血小板功能分析仪 (SCT) 检测风心病和冠心病患者心脏手术中凝血与血小板功能的变化。**方法** ASA II ~ III 级心脏手术患者 30 例, 其中瓣膜置换术 15 例 (瓣膜组), 冠脉搭桥术 15 例 (CABG 组)。采用静吸复合全身麻醉 分别于麻醉前 (T_1)、诱导后 (T_2)、肝素化后 (3mg/kg) (T_3)、CPB 结束鱼精蛋白拮抗后 5min (T_4) 抽血, 检测激活全血凝固时间 (sonACT)、凝血速率和血小板功能, 并在 T_1 和 T_4 行血小板计数。**结果** 与 T_1 相比, T_2 的凝血速率明显升高 ($P < 0.05$); T_3 的 sonACT 明显延长 ($P < 0.01$), 凝结率和血小板功能显著下降 ($P < 0.01$); T_4 的 sonACT 明显延长、血小板功能明显升高 ($P < 0.01$), 血小板计数显著降低 ($P < 0.01$)。另外, 瓣膜组 T_3 的 sonACT 明显长于 CABG 组 ($P < 0.05$); CABG 组 T_1 的凝血速率 (30.32 ± 3.07 凝血信号/min) 明显高于瓣膜组 (24.15 ± 4.13 凝血信号/min) ($P < 0.05$)。CABG 组 T_4 的血小板功能 (2.83 ± 0.90) 明显高于瓣膜组 (2.00 ± 0.81) ($P < 0.05$)。**结论** 心脏手术中监测凝血及血小板功能具有一定价值, 尤其在 CPB 结束后。瓣膜组患者的凝血及血小板功能虽在正常范围内但均低于冠心病患者。

【关键词】 冠状动脉分流术; 心肺转流术; 血小板功能试验; 血液凝固; 方法; 心脏瓣膜假体植入

The changes in coagulation and platelet function during cardiac surgery using SONOCLOT XU Meiyang, ZHANG Fujun, ZHU Wenzhong, et al. Department of Anesthesiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

【Abstract】Objective This study was designed to evaluate the change in coagulation and platelet function during cardiac surgery using SONOCLOT (SCT), a new coagulation and platelet function analyser which can analyse the whole process of coagulation including platelet function, fibrin formation and fibrinolysis with only 0.4ml of whole blood. **Methods** Thirty ASA II - III patients scheduled for cardiac surgery were studied. 15 patients underwent valve replacement (group V) and another 15 patients coronary artery bypass graft (CABG, group C) under combined intravenous and inhalation anesthesia. Anesthesia was induced with midazolam $0.05\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, fentanyl $5-10\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ or propofol $1-1.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ and vecuronium $0.1-0.2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ and maintained with isoflurane ($0.8-1.5\text{MAC}$) supplemented with intermittent boluses of propofol and fentanyl. ECG, SpO_2 , PEtCO_2 , BP, CVP, PAP, HCT and T were monitored during operation. And dopamine, adrenaline, nitroglycerin, milrinone and other vasoactive drugs were used to maintain hemodynamic stability. Blood samples were taken before anesthesia (T_1), after induction (T_2), after heparinization $3\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (T_3) and 5min after protamine administration (T_4) for determination of ACT, clot rate and platelet function using SONOCLOT analysis. Platelet counts were checked at T_1 and T_4 . **Results** CPB time was less than 2h in all 30 patients. Clot rate was significantly faster at T_2 than at T_1 ($P < 0.05$). At T_3 ACT was significantly reduced ($P < 0.01$). At T_4 ACT was significantly prolonged and platelet count significantly reduced ($P < 0.01$). At T_1 clot rate was significantly faster in group C than that in group V. At T_3 ACT was significantly longer in group V than that in group

作者单位: 200433 上海第二军医大学附属长海医院麻醉科 (徐美英、张富军、朱文忠、杜建儿、马宇), 南京军区 454 医院麻醉科 (周宁)

C. At T_1 platelet function was significantly better in group C than that in group V. **Conclusions** SONOCLOT is useful in monitoring coagulation and platelet function during cardiac surgery with CPB. Although coagulation and platelet function are normal in patients undergoing valve replacement, these values are lower than those in patients undergoing coronary artery bypass graft.

【Key words】 Coronary bypass graft; Cardiopulmonary bypass; Blood coagulation; Platelet function tests; Methods; Heart valve prosthesis implantation

心脏手术多需在体外循环(CPB)下完成,CPB非生理状态造成的血液有形成分破坏和出血功能异常通常是术后出血的主要原因之一。由于多年来缺乏床旁快速检测凝血功能的方法,给治疗带来了一定的盲目性,造成了经济上的浪费,sonoclot凝血和血小板功能分析仪(简称SCT)是一种极敏感的粘弹性检测系统,每次仅需用0.4ml全血标本,即可分析凝血全过程,包括血小板功能、纤维蛋白的形成和溶解过程。同时通过电脑图形软件形象地显示凝血过程的Sonoclot曲线,有助于诊断和处理出血和血栓形成的疾病,全面分析出凝血系统功能。为此,我们应用该仪器检测心脏手术中凝血与血小板功能的变化,并对风湿性心脏病和冠心病患者术中凝血与血小板功能的变化进行对比研究。

资料和方法

选择ASA II~III级心脏手术患者30例,其中风湿性心脏病瓣膜置换术15例(瓣膜组),冠心病冠脉搭桥术15例(CABG组)。采用静吸复合全身麻醉,以咪达唑仑0.05mg/kg、芬太尼5~10 μ g/kg或异丙酚1~1.5mg/kg、维库溴铵0.1~0.2mg/kg麻醉诱导,以0.8~1.5MAC异氟醚吸入并按需微量静脉注射异丙酚及芬太尼维持麻醉。术中依据血流动力学及心电图(ECG)ST段监测调整血管活性药物,包括多巴胺、肾上腺素、硝酸甘油、米力农等的应用,以维持血流动力学的稳定。术中常规监测ECG、脉搏血氧饱和度(SpO_2)、呼气末 CO_2 分压($P_{ET}CO_2$)、动脉血压(ABP)、肺动脉压(PAP)、中心静脉压(CVP)、红细胞压积(Hct)、体温、尿量、血常

规等。分别于麻醉前(T_1)、诱导后(T_2)、肝素化(3mg/kg)后(T_3)、CPB结束鱼精蛋白拮抗后5min(T_4)抽取中心静脉血(T_1 取外周静脉血),用SCT检测,仪器自动显示得到激活全血凝固时间(sonACT)、凝血速率(clot rate)和血小板功能三个参数,在 T_1 和 T_4 同时进行血小板计数。结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用SPSS软件包进行统计学处理, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

结 果

30例患者CPB时间均在2h以内。与 T_1 相比, T_2 点的凝血速率明显升高($P < 0.05$),sonACT及血小板功能均无明显变化; T_3 点的sonACT明显延长($P < 0.01$),凝血速率和血小板功能显著下降($P < 0.01$); T_4 点的sonACT明显延长、血小板功能明显升高($P < 0.01$),凝血速率无明显变化,血小板计数显著降低($P < 0.01$)(见表1)。

在30例患者中,其中有1例血小板计数 $106 \times 10^9/L$,但是SCT图形显示CPB后凝血功能明显下降并且出现纤溶亢进,经输注血小板等处理后图形改善。CPB后血小板计数发现有5例低于 $50 \times 10^9/L$ (28~46 $\times 10^9/L$),其中1例术前为 $27 \times 10^9/L$,但是这5例患者术前均无出血倾向,SCT检查术前血小板功能偏低,但是CPB结束时血小板功能并无明显恶化,且也无明显的渗血不止等现象。

瓣膜组与CABG组患者一般资料以及CPB时间、术前、术后的Hct、心功能均无显著差异。sonACT在 T_1 时点瓣膜组(613.67 ± 223.09)s明显

表1 心脏术中出凝血、血小板功能及血小板计数各时点的变化

指标	T_1	T_2	T_3	T_4
sonACT(s)	110.5 \pm 17.0	108.3 \pm 16.1	530.6 \pm 201.3 ^{**}	135.7 \pm 35.1 ^{**}
凝血速率 (凝血信号/min)	26.8 \pm 4.9	29.8 \pm 5.0 [*]	3.3 \pm 1.5 [*]	29.5 \pm 8.3
血小板功能	1.27 \pm 0.43	1.41 \pm 0.77	0.19 \pm 0.15 [*]	2.27 \pm 0.92 ^{**}
血小板计数 ($10^9/L$)	122.7 \pm 57.6			77.4 \pm 48.3 ^{**}

与 T_1 比较, ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

表 2 两组患者术中出凝血及血小板功能的变化

指标	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
SonACT (s)				
CABG 组	109.1 ± 12.8	112.4 ± 17.5	420.7 ± 62.0	133.4 ± 23.4
瓣膜置换组	112.2 ± 19.6	104.5 ± 14.2	613.7 ± 223.1*	136.5 ± 40.4
凝血速率(凝血信号/min)				
CABG 组	30.3 ± 3.1	31.1 ± 3.9	3.9 ± 1.2	34.6 ± 8.8
瓣膜置换组	24.2 ± 4.1**	29.0 ± 5.6	3.0 ± 1.6	26.4 ± 5.9
血小板功能				
CABG 组	1.30 ± 0.51	1.42 ± 1.06	0.22 ± 0.16	2.83 ± 0.90
瓣膜置换组	1.25 ± 0.35	1.43 ± 0.46	0.18 ± 0.14	2.00 ± 0.81*

两组之间比较, *P<0.05 **P<0.01

高于 CABG 组(420.67 ± 62.03)s(P<0.05), T₁、T₂、T₄ 两组均无显著差异;凝血速率 T₁ 点 CABG 组(30.32 ± 3.07)s 明显高于瓣膜组(24.15 ± 4.13)s (P<0.05), 其余时间点两组无显著差异。血小板功能 T₄ 点 CABG 组(2.83 ± 0.90)明显高于瓣膜组(2.00 ± 0.81)(P<0.05), 其余时间点两组间无显著差异(见表 2)。

讨 论

SCT 是一种具有超敏感度的检测粘弹性的系统,用于监测试管内的血液凝固过程。一次测试即可提供血块形成的时间即激活全血凝固时间(ACT),又可表示出纤维蛋白形成,血块收缩(血小板功能)和纤溶亢进的特征。其工作原理是检测血液标本中发生的机械变化。它的一次性塑料探头插在 200Hz 垂直振动的超声传感器上,另一端浸入 0.4ml 全血或血浆中,液体对探针产生一定的阻力使之不能振动,同时当血标本开始凝固时,纤维蛋白丝在探针的尖端形成并且使阻力进一步增加。随着血液标本的凝血,止血系统产生的一系列相关机械变化由模拟电子信号分析,经微型计算机处理并作出凝血信号报告(图 1)。凝血发展的过程以凝血信号值相对时间记录曲线图被保存或打印出来,这种图形称为 Sonoclot 曲线(图 2)。Sonoclot 曲线反映了实时凝血情况,从纤维蛋白形成开始,到纤维蛋白交联,血小板介导的血液凝固力的增强,血块收缩和最终的纤维蛋白溶解。与血栓弹性描记图(thromboelastography, TEG)相比, SCT 得到凝血、血小板功能及纤溶状态所需测定的时间短,为临床快速判断术中凝血与血小板功能提供了一快捷方法。目前主要用于术中凝血功能障碍出血的鉴别,可快速方便地检测高凝状态,准确和经济地指导肝

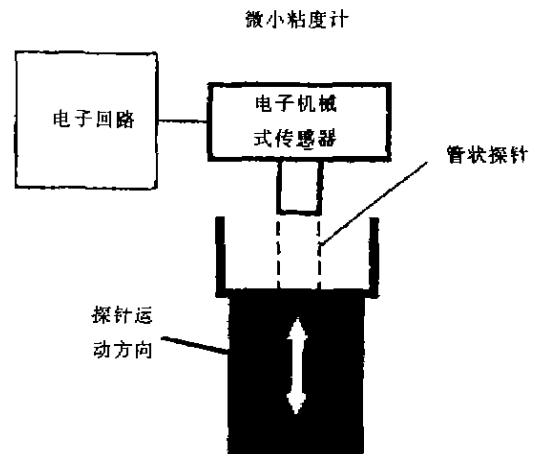


图 1 测定原理示意图

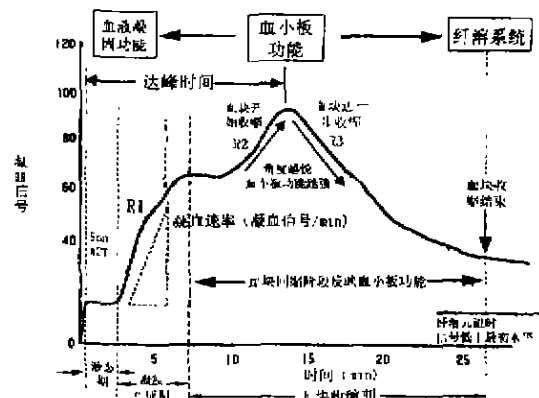


图 2 Sonoclot 曲线

素抗凝治疗。其应用范围已从心脏、大血管手术扩展到矫形外科、器官移植、产科、创伤外科及止血的研究等。

血液置入检测试管,与活化剂完全反应前呈液态相。探头插入血标本中,因液体较空气的阻抗大,使振动的阻抗起初增加。起始时间就是纤维蛋白开始形成并且信号上升达 1mm 幅度为起点,血液呈液态的时间为 ACT 时间,也即 SonACT。凝血信号进一步增高是由于纤维蛋白原转变为纤维蛋白的速率

增加所致,第一峰(R_1)的上升速率是用单位时间凝血信号的变化表示(凝血速率:正常值为 15~45 凝血信号/min)。在 R_1 之后 R_2 上升之前,有一肩部或下降,这是血小板与纤维蛋白作用产生收缩的结果。随着血块从试管壁上收缩,振动阻抗发生短暂下降。当纤维蛋白转变成纤维蛋白多聚体时,血块形成速度和血小板-纤维蛋白相互作用通过 R_2 斜率反映。较高浓度纤维蛋白原存在时,更大的血块表现为由于振动阻抗更大而产生更大的幅度。因此, R_2 峰幅与正常功能的纤维蛋白原浓度相关。随后的下降支(R_3),成为血小板介导的血块收缩的结果,导致了血浆的排出和血块体积的减小。到达峰顶的时间(正常值在 30min 以内)和 R_3 下降的幅度反映血小板的功能。也就是说到达峰值的时间越快、 R_2 与 R_3 间角度越锐提示血小板功能越强。正常情况下纤溶过程是非常缓慢的,而 SCT 检测不会延长到 45~60min 后,因此,在正常的 Sonoclot 曲线中不能记录到纤溶过程。但当纤溶亢进时可记录到在 60min 以内其凝血信号低于最初水平,检查血液标本呈完全液态,提示超纤维蛋白溶解。

我们应用 SCT 检查发现,麻醉后 sonACT 及血小板功能无明显变化而凝血速率明显升高。凝血速率所代表的是纤维蛋白形成的速率,正常值为 15~45 凝血信号/min,它受凝血酶和纤维蛋白量的影响^[2],由于麻醉诱导后的应激反应、动静脉穿刺损伤及血液中导管留置等因素可能使正常血液中低浓度的凝血酶略有增加,从而造成纤维蛋白原转变成纤维蛋白的速率增加从而使凝血速率升高,但其数值仍然在正常范围内。肝素增强抗凝血酶 III 的抗凝作用,增强肝素辅因子灭活凝血酶的作用,加之血液稀释等因素导致纤维蛋白形成率下降、凝血酶灭活、纤维蛋白和纤维蛋白原浓度降低^[3],因此造成肝素化后(T_3)sonACT 明显延长、凝血速率明显降低以及血小板功能明显下降,由此可见,肝素化后常规 ACT 监测即可满足手术的要求。低温 CPB 对凝血功能的影响是多方面的,如肝素抗凝的效果、酸碱平衡、电解质紊乱、温度、血管的完整性、全身炎症反应强度、血液稀释程度、体外人工心肺及其管道等均随体外循环时间的延长而对凝血系统产生巨大的影响,故 CPB 结束后检查 SCT 具有较大的诊断与治疗价值。本研究发现,CPB 结束后(T_4)虽然血小板计数显著减少但是血小板功能明显高于麻醉前

(T_1),可能与低温 CPB 造成了血小板功能的进一步激活有关,其分子机制较复杂,可能与血栓烷 A_2 、二磷酸腺苷、凝血酶、内皮素等诱导的血小板聚集有关^[4,5]。血小板减少主要由血液稀释所致和血小板破坏所致。血液稀释对凝血功能的影响取决于血液稀释的程度与血液稀释剂剂的种类。林格氏液使凝血增强(主要使 ACT 缩短),明胶及中分子量、低取代级的羟乙基淀粉(HES)130 000/0.4 对凝血影响较小,较低或高分子量、高取代级的 HES 对凝血的影响较大^[6,7]。

术中各时点的凝血速率(即凝血早期)、血小板功能,瓣膜置换组均低于 CABG 组,尤其 T_1 时点的凝血速率瓣膜置换组明显低于 CABG 组, T_3 时点的 sonACT 瓣膜置换组明显较 CABG 组延长,可能与瓣膜置换组患者术前存在不同程度的慢性肝淤血致使凝血因子合成以及纤维蛋白原的合成减少有关^[8]。有报道 CABG 患者术前为防止急性心肌梗死常给予抗凝药物和血小板功能抑制药,可增加术中出血并发症的发生率^[4],但本研究发现 CABG 组 CPB 后早期血小板功能仍强于瓣膜置换术患者,其机制有待进一步探讨。

参 考 文 献

- 1 Hett DA, Walker D, Pilkington SN, et al. Sonoclot analysis. Br J Anaesth, 1995, 75: 771-776.
- 2 Miyashita T, Kuro M. Evaluation of platelet function by sonoclot analysis compared with other hemostatic variables in cardiac surgery. Anesth Analg, 1998, 87: 1228-1233.
- 3 阮长耿. 出血性疾病. 血液学现代理论与临床实践. In: 阮长耿, 林宝爵, 主编. 第 1 版. 北京: 北京出版社, 1998. 201-214.
- 4 安广宇. 血小板糖蛋白 IIb-IIIa 受体拮抗剂及其临床应用. 国外医学内科学分册, 2000, 27: 327-329.
- 5 黄震华. 血小板糖蛋白 IIb-IIIa 受体拮抗剂治疗急性冠脉综合征. 国外医学内科学分册, 2000, 27: 330-333.
- 6 Konrad CJ, Markl TJ, Schuepfer GK, et al. In vitro effects of different medium molecular hydroxyethyl starch solutions and lactated Ringer's solution on coagulation using SONOCLOT. Anesth Analg, 2000, 90: 274-279.
- 7 Konrad C, Markl T, Schuepfer G, et al. The effects of in vitro hemodilution with gelatin, hydroxyethyl starch, and lactated Ringer's solution of markers of coagulation: an analysis using sonoclot. Anesth Analg, 1999, 88: 483-488.
- 8 Grant IS, Nimmo GR. Intercurrent disease and anaesthesia. In: Aitkenhead AR, Smith G, eds. Textbook of anaesthesia. 3rd edn. New York: Churchill Livingstone, 1999. 651-686.

(收稿日期: 2001-05-29)