

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000636

血栓弹力图评价关节置换术围手术期凝血功能改变

简长春¹, 陈 诚¹, 戴滇滇², 胡 宁¹, 赵 辰¹, 赵 智¹, 廖军义¹, 黄 伟¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院骨科, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学公共卫生与管理学院, 重庆 400016)

【摘要】目的:利用血栓弹力图(thromboelastography, TEG)评价行髌膝关节置换术患者使用利伐沙班抗凝后的凝血功能改变, 并分析与血小板计数的关系。**方法:**对 2014 年在我科行髌膝关节置换术的 86 例患者进行前瞻性研究。所有患者术后 12 h 开始使用 10 mg 利伐沙班抗凝治疗, 并分别于术前、术后第 1、3、5、7 天行 TEG 及血小板计数检查。比较不同时间高凝患者比例及血小板计数的差异, 并对二者进行相关性分析。**结果:**髌膝关节置换术后 1~3 d 及 3~7 d 高凝状态患者比例存在统计学差异, 术后第 7 天高凝状态患者占 86%, 其中血小板高凝及混合性高凝患者占 90.5%(maximal amplitude, MA>70 mm)。术后第 3 天患者血小板计数平均值较术前降低($P=0.063$); 而第 3~7 天血小板计数平均值逐渐增加, 至第 7 天明显高于术前水平($P=0.000$)。血小板计数与 MA 值呈正相关($r=0.508, P=0.000$)。**结论:**TEG 检测结果提示髌膝关节置换术后短时间使用利伐沙班不能有效降低高凝状态患者比例, 且血小板数量的增加可能对高凝状态的形成发挥了重要作用。

【关键词】血栓弹力图; 血小板计数; 关节置换; 高凝状态; 利伐沙班

【中图分类号】R687

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-11-28

Thromboelastography in assessment of blood coagulation function changes in perioperative patients undergoing arthroplasty

Jian Changchun¹, Chen Cheng¹, Dai Zhenzhen², Hu Ning¹, Zhao Chen¹, Zhao Zhi¹, Liao Junyi¹, Huang Wei¹

(1. Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. School of Public Health and Management, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To assess the coagulation status of patients undergoing arthroplasty after administration of rivaroxaban with thromboelastograph (TEG) in perioperative period, and to analyze the relation between coagulation status and blood platelet count.

Methods: Eighty-six patients undergoing arthroplasty in our department in 2014 were included prospectively. All the patients were treated with 10 mg of rivaroxaban for 12 h after operation to prevent blood clots. TEG parameters and platelet count were analyzed simultaneously on the day before operation and on postoperative days 1, 3, 5 and 7. The proportion of hypercoagulability and mean platelet count were compared at different time points. And the correlation between hypercoagulable states and platelet count was performed with the use of correlation analysis. **Results:** There were significant changes in the distribution of different hypercoagulable states on days 1-3 and on days 3-7. Seven days after operation, 86% patients were found with hypercoagulable state. Of these patients with hypercoagulable state, 90.5% patients demonstrated platelet or mixed hypercoagulability (maximal amplitude (MA) values were greater than 70 mm). On day 3 after operation, the average amount of platelet count decreased slightly than that before operation ($P=0.063$), but it were significantly higher ($P=0.000$) than the preoperative level on day 7 after operation. We also found positive correlation between MA and platelet count during the progress. **Conclusion:** TEG result indicates that the proportion of patients with hypercoagulable state can not be reduced by a short time application of rivaroxaban. The increase of platelet count after operation may play an important role in the progress of blood hypercoagulability.

【Key words】thromboelastography; platelet count; arthroplasty; hypercoagulability; rivaroxaban

全髌关节置换(total hip arthroplasty, THA)和全

膝关节置换(total knee arthroplasty, TKA)是目前治疗终末期髌膝关节疾病的首选方案。而该类术后深静脉血栓, 包括肺栓塞及下肢深静脉血栓的形成会导致严重的医疗后果。美国胸科医师学会(american college of chest physicians, ACCP9)强烈推荐髌膝

作者介绍: 简长春, Email: 295969872@qq.com,

研究方向: 关节外科。

通信作者: 黄 伟, Email: huangwei68@263.net。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150519.1759.005.html>

(2015-05-19)

关节置换术后常规使用抗凝药物预防深静脉血栓形成^[1]。然而,尽管术后常规进行血栓预防,仍有部分患者发生下肢深静脉血栓甚至肺栓塞。相反,少数患者可能发生出血^[1-3]。因此,患者在围手术期经抗凝治疗后准确监测其凝血状态显得尤为重要。

传统的出凝血试验包括活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、凝血酶时间、单个凝血因子等,然而这些指标只能检测凝血过程的某一个阶段或某一种成分,而对凝血的全过程无法整体评估。血栓弹力图(thromboelastography, TEG)是一种反映凝血全过程的图像,德国 Hartert 博士于 1948 年最早对其行描述^[4]。TEG 可在短时间内用少量的全血模拟体内的凝血和纤溶过程,从而全面监控凝血因子、血小板、纤维蛋白原等参与的凝血过程全貌。利用 TEG 可将血液高凝状态分为 3 种不同类型:凝血因子高凝、血小板高凝及混合性高凝^[5-6]。而利伐沙班,作为 ACCP9 推荐的髌膝关节置换术后的抗凝药物之一,是通过选择性,直接抑制因子 Xa,中断内外源性凝血途径从而抑制凝血酶的产生和血栓形成,但并未证明其对血小板有影响。因此,本研究目的在于利用血栓弹力图评价髌膝关节置换术患者围手术期使用利伐沙班后的凝血状态,并分析术后高凝状态与血小板计数的关系。

1 资料和方法

1.1 资料

对 2014 年在我科行髌膝关节置换术的 86 例患者行前瞻性研究,其中男 46 例,女 40 例,平均年龄 67(30~90)岁。纳入标准:单侧行髌膝关节置换,术前双下肢深静脉彩超无异常。排除标准:先天性凝血功能障碍、肝功能不全、肾功能不全($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$)、急性心脑血管疾病、脾亢、肿瘤、既往有血栓病史、术前使用抗凝剂、抗血小板治疗的患者^[5-7]。

1.2 方法

所有手术均在全麻下由同一组医生完成。术后 12 h 开始使用利伐沙班 10 mg(每日 1 次)抗凝治疗。分别于术前,术后第 1、3、5、7 天行 TEG 及血小板计数检查。血栓弹力图仪为美国 Haemoscope 公司生产(TEG model 5000; Haemoscope Corporation, Niles, IL, USA)。记录 TEG 的重要参数:(1)凝血反应时间(R):从开始检测到纤维蛋白凝块形成的时间,反映参加内源性通路、外源性通路和共同通路启动过程的凝血因子综合作用。(2)K 值:从 R 时间终点至描记幅度达 20 mm 所需时间,反映纤维蛋白和血小板在血凝块开始形成时共同作用的结果,即血凝块形成的速率。(3) α 角度:从血凝块形

成点至描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角,反映凝血的动力状态。(4)最大振幅(MA):描记图上的最大振幅,即最大切变力系数。反映纤维蛋白原与血小板通过 GPIIb/IIIa 受体结合,相互连结的最强的动力学特性及血凝块形成的稳定性。(5)凝血指数(CI):由 R、K、 α 角度和 MA 结合推算得出,是对整个凝血过程进行综合评价的指标^[8]。

1.3 判断标准

(1)血液凝固性降低: $R > 10 \text{ min}$ 、 $MA < 50 \text{ mm}$ 、 α 角 $< 53^\circ$ 、 $CI < -3$ ^[9]。(2)血液凝固性增高分三类:A.凝血因子高凝: $CI > 3$ 、 $R \leq 5 \text{ min}$ 、 $MA \leq 70 \text{ mm}$;B. 血小板高凝: $CI > 3$ 、 $R > 5 \text{ min}$ 、 $MA > 70 \text{ mm}$;C.混合性高凝: $CI > 3$ 、 $R \leq 5 \text{ min}$ 、 $MA > 70 \text{ mm}$ ^[5]。

1.4 统计学方法

采用 SAS9.1 版软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不同时间比较采用线性混合效应模型。比较不同时间高凝患者比例采用广义估计方程,血小板与高凝状态的关系采用相关性分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

所有患者术前 TEG 的各参数及血小板计数均正常。术后所有患者未发现深静脉血栓,无低凝状态产生。术后第 1 天 TEG 检测发现高凝状态患者占 65.1%,第 3 天降低至 50%,两者差异有统计学意义($\chi^2 = 3.99, P = 0.046$)。第 3 天至第 7 天高凝状态患者由 50%增长至 86%,差异有统计学意义($\chi^2 = 30.84, P = 0.000$),且在高凝患者中血小板高凝及混合性高凝患者占 90.5%($MA > 70 \text{ mm}$)。不同时间正常和高凝状态患者比例变化趋势见图 1,不同时间不同高凝类型比例变化见图 2。术后第 3 天血小板计数平均值较术前降低($P = 0.063$),而术后第 3~7 天血小板计数平均值逐渐增加,至第 7 天明显高于术前水平($P = 0.000$),见图 3。血小板计数与 MA 值呈正相关($r = 0.508, P = 0.000$),见图 4。

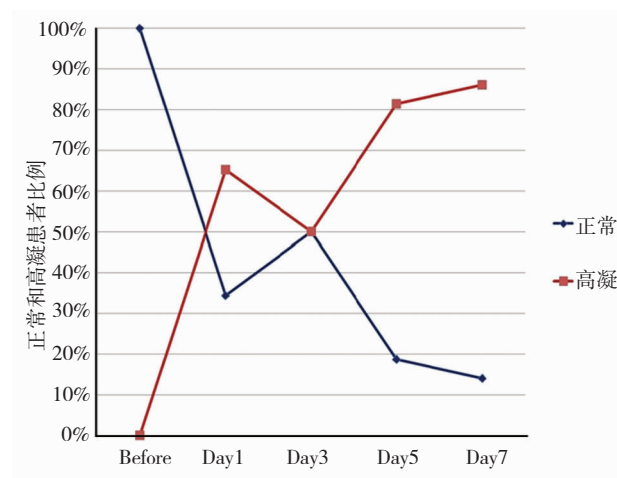


图 1 THA and TKA 围手术期凝血状态变化

Fig.1 Changes of coagulation status in patients underwent THA and TKA during perioperative period

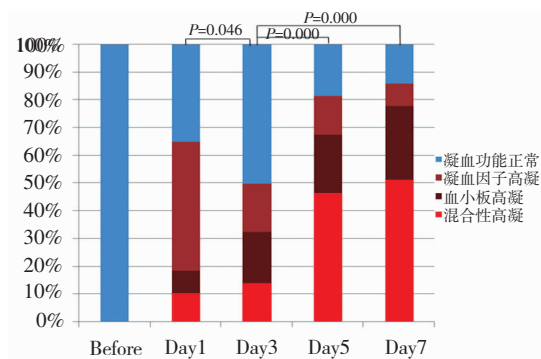


图2 不同时间高凝状态患者比例

Fig.2 Proportion of different status of hypercoagulability at different time points

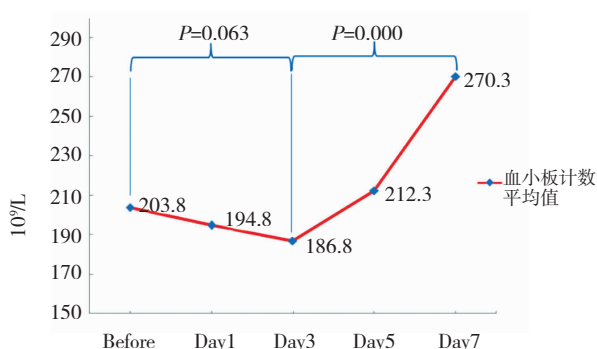
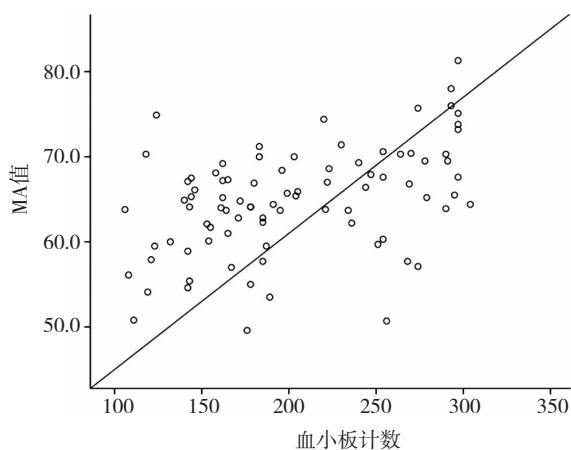


图3 THA and TKA 围手术期血小板计数平均值变化

Fig.3 Changes of the mean platelet count in patients underwent THA and TKA during perioperative period

图4 血小板计数与 MA 值相关性分析($r=0.508, P=0.000$)Fig.4 The correlation analysis between platelet count and MA value($r=0.508, P=0.000$)

3 讨论

高凝状态、血液滞缓、血管壁损伤被认为是行成深静脉血栓的三大要素^[10]。而髌膝关节置换术后,

制动、血管壁损伤、血管内皮细胞及血小板激活等多种因素可导致患者血液处于高凝状态^[11]。尽管按照美国骨科医师学会和 ACCP9 推荐^[1-2],术后已常规行预防血栓治疗,但仍有部分患者发生深静脉血栓甚至肺栓塞,严重威胁患者生命。多中心研究发现,这种情况的发生,与预防血栓治疗效果不佳密切相关^[12]。而目前,临床上尚缺乏有效的检测手段监测预防血栓治疗的效果。传统的出凝血试验只能检测凝血过程的某一个阶段或某一种成分,而对凝血的全过程无法整体评估。TEG 能监测从血小板聚集、凝血、到纤溶等整个动态过程,较全面地反映患者体内的凝血功能状态。研究表明,相对于传统凝血实验,TEG 能更好的检测术后高凝状态^[13],并预测血栓栓塞性并发症^[6,14]。

根据 TEG 分类标准,高凝状态可分为凝血因子高凝、血小板高凝及混合性高凝^[5-6]。本研究发现术后第 1 天高凝状态患者比例占 65.1%大于第 3 天,且以凝血因子高凝为主。这可能与术后单核细胞分泌的组织因子促凝血活性在术后第 1~2 天明显升高^[15]、抗凝药物利伐沙班尚未达到有效血药浓度、血小板数量降低相关。然而,即使按照 ACCP9 推荐术后已使用 10 mg 利伐沙班抗凝治疗,本研究中术后第 3 天至第 7 天高凝状态患者比例仍由 50%增长至 86%,而在高凝患者中血小板高凝及混合性高凝占 90.5%。由于利伐沙班是通过选择性、直接抑制因子 Xa 中断凝血瀑布的内源性和外源性途径,从而抑制凝血酶的产生和血栓形成,而凝血酶是最强的血小板激活剂,活化的血小板可为凝血酶原酶复合物的形成提供磷脂表面,进而激活凝血酶原形成凝血酶,二者相互作用加速凝血过程。但利伐沙班的药理作用并不抑制凝血酶,也并未证明其对血小板有影响。因此,在利伐沙班作用下,术后 3~7 d 凝血因子高凝患者比例逐渐降低,而血小板高凝及混合性高凝患者比例逐渐增加,同时也提示血小板在术后高凝状态的行成中发挥了重要作用。

从本研究结果可以看出,患者围手术期血小板计数的变化趋势与血小板高凝及混合性高凝的比例变化趋势一致,这意味着血小板计数的增加可能与高凝状态产生相关。本研究发现,术后第 3 天患者血小板数量较术前降低,这可能与手术失血,血管壁损伤以及血小板正常表面改变导致其过早破坏有关^[16]。血小板再生时间直接影响外周血液中血小板的数量^[17],正常情况下为 7 d 左右,而大手术后血小板的再生时间明显缩短^[18],因此本研究中患者

术后第 3 天至第 7 天血小板计数逐渐增加,且第 7 天血小板计数明显高于术前水平。随着血小板计数的减少和增加,血小板高凝及混合性高凝(MA>70 mm)比例也随之降低和升高。进一步对二者进行相关性研究发现,血小板计数与 MA 值呈正相关,证明血小板数量增加与高凝状态产生有关,与 Jeffrey 等的研究结果一致^[19]。同时,Reilly 等人^[20]研究发现,手术后高凝状态的产生和血栓形成与血小板功能增强相关;荟萃分析显示抗血小板治疗能够显著降低深静脉血栓的发生率^[21];在骨科手术中,用低剂量阿司匹林可以使肺栓塞降低 43%,有症状的深静脉血栓形成降低 29%^[22]。因此,术后血小板数量的增加、功能增强可能对高凝状态的产生、深静脉血栓和肺栓塞的形成发挥了重要作用。由于利伐沙班为抗凝血因子药物,而本研究发现术后 3~7 d 随着血小板数量的增加血小板高凝及混合性高凝比例增多,这提示在使用利伐沙班抗凝后加用抗血小板药物,或许能更好的预防髌膝关节置换术后深静脉血栓的形成。

然而,血栓弹力图无法检测血小板与血管内皮的相互作用情况,且术后高凝状态的产生不是深静脉血栓形成的充分条件,因此应结合临床实际情况解读检测结果。此外,ACCP9 推荐行髌膝关节置换术患者应使用抗凝药物至术后 35 d,本研究缺乏相应时间的血栓弹力图及血小板计数数据,我们将在进一步的研究中予以完善。

综上所述,血栓弹力图检测结果提示,髌膝关节置换术后短时间使用利伐沙班不能有效降低高凝状态患者比例,且血小板数量的增加可能对高凝状态的形成发挥了重要作用。

参 考 文 献

- [1] Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2): 278-325.
- [2] Mont MA, Jacobs JJ. AAOS clinical practice guideline: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2011, 19(12): 777-778.
- [3] Bloomfield MR, Patterson RW, Froimson ML. Complications of anticoagulation for thromboembolism in early postoperative total joint arthroplasty[J]. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2011, 40(8): 148-151.
- [4] Hartert H. Coagulation studies using thrombelastography, a new study method[J]. Klin Wochenschr, 1948, 26(37-38): 577-583.
- [5] Yang Y, Yao Z, Dai W, et al. Changes of thrombelastography in patients undergoing elective primary total knee and total hip replacement with low molecular heparin prophylaxis[J]. J Orthop Surg Res, 2014, 9(1): 52.
- [6] Gonzalez E, Kashuk JL, Moore EE, et al. Differentiation of enzymatic from platelet hypercoagulability using the novel thrombelastography parameter delta (delta)[J]. J Surg Res, 2010, 163(1): 96-101.
- [7] Kearon C. Epidemiology of venous thromboembolism[J]. Semin Vasc Med, 2001, 1(1): 7-26.
- [8] Reikvam H, Steien E, Hauge B, et al. Thrombelastography[J]. Transfus Apher Sci, 2009, 40(2): 119-123.
- [9] Agren A, Wikman AT, Holmstrom M, et al. Thromboelastography (TEG(R)) compared to conventional coagulation tests in surgical patients—a laboratory evaluation[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2013, 73(3): 214-220.
- [10] Cervantes J, Rojas G. Virchow's Legacy: deep vein thrombosis and pulmonary embolism[J]. World Journal of Surgery, 2005, 29(1): s30-34.
- [11] Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology[J]. Crit Care Med, 2010, 38(s2): 3-9.
- [12] Patel R, Cook DJ, Meade MO, et al. Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observational study[J]. J Crit Care, 2005, 20(4): 341-347.
- [13] Park MS, Martini WZ, Dubick MA, et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time[J]. J Trauma, 2009, 67(2): 266-275; discussion 275-266.
- [14] Kashuk JL, Moore EE, Sabel A, et al. Rapid thrombelastography (r-TEG) identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic events in surgical patients[J]. Surgery, 2009, 146(4): 764-772; discussion 772-764.
- [15] Johnson GJ, Leis LA, Bach RR. Tissue factor activity of blood mononuclear cells is increased after total knee arthroplasty[J]. Thromb Haemost, 2009, 102(4): 728-734.
- [16] Mustard JF. Platelet survival[J]. Thromb Haemost, 1978, 40(1): 154-162.
- [17] Chamberlain KG, Penington DG. Correlation between megakaryocyte-platelet regeneration time and mean platelet volume[J]. Thromb Res, 1988, 50(5): 739-744.
- [18] Latour JG, Trudel JR, Campeau L, et al. Platelet regeneration time and late occlusion of aortocoronary saphenous vein bypass grafts[J]. Can Med Assoc J, 1980, 122(12): 1390-1393.
- [19] Harr JN, Moore EE, Chin TL, et al. Platelets are dominant contributors to hypercoagulability after injury[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2013, 74(3): 756-762; discussion 762-755.
- [20] Reilly SJ, Li N, Liska J, et al. Coronary artery bypass graft surgery up-regulates genes involved in platelet aggregation[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(4): 557-563.
- [21] Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration[J]. BMJ, 1994, 308(6923): 235-246.
- [22] Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial[J]. Lancet, 2000, 355(9212): 1295-1302.

(责任编辑:冉明会)