

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.01.044

围术期影响凝血功能的因素*

郝伟¹ 于建设^{2△} 武丽芳² 解雅英² 查木哈格²

(1 内蒙古鄂尔多斯市中心医院 内蒙古 鄂尔多斯 017000; 2 内蒙古医科大学附属医院 内蒙古 呼和浩特 010059)

摘要: 下肢深静脉血栓形成和肺栓塞已成为临床上不容忽视的问题,如不积极采取预防措施,易使患者术后死亡率升高,因此,围术期进行有效的干预有着重要的临床意义,也受到人们的广泛关注,目前,有很多因素会导致患者术后血液处于高凝状态,现就导致围术期凝血功能发生变化的一些因素作一简单综述,从而引起广大医护人员对术后血液高凝状态的重视,提前做到预防,指导临床工作。

关键词: 凝血功能; 围术期; 高凝状态; 低温; 麻醉

中图分类号: R605, R619 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)01-172-03

Influential Factors of Coagulation on the Perioperative*

HAO Wei¹, YU Jian-she^{2△}, WU Li-fang², XIE Ya-ying², ZHAMUHAGE²

(1 Inner Mongolia Erdos city hospital, Erdos, Inner Mongolia, 017000, China;

2 The Affiliated Hospital of Inner Mongolia medical university, Hohhot, Inner Mongolia, 010059, China)

ABSTRACT: Deep venous thrombosis and pulmonary embolism after surgery has become a clinical problem that can not be ignored. If we do not take preventive measures it will increase postoperative mortality. It is very important to take effective interventions which is also been widespread concern. At present, there are many factors that can cause the blood of patients in a hypercoagulable state. This article makes a brief overview on the factors of the perioperative coagulation which aims to cause the majority of health care workers on the importance of postoperative hypercoagulability, as to take early prevention and guide clinical work.

Key words: Coagulation Function; Perioperative; Hypercoagulable state; Low temperature; Anaesthetization

Chinese Library Classification(CLC): R605, R619 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)01-172-03

随着社会经济及医疗技术的不断发展和进步,我们面临的疾病种类也越来越复杂,所涉及到的并发症及隐患已越来越被人们所重视,关于围术期发生血栓的危险性已不容忽视。人体在正常生理情况下,凝血和纤溶是处于动态平衡的,任何因素破坏了这种平衡,就有可能引起凝血功能的障碍,影响围术期凝血功能的因素很多,如手术创伤、麻醉、低温、血液稀释程度、术中药物的使用、血液制品的应用、疼痛等均可影响患者的凝血功能。正常状态下血管具有对抗和促进血栓形成的双重功能,手术会损害血管内皮细胞的抗血栓作用,而且暴露的胶原及进入血液循环的肿瘤成分等可激活内源性凝血途径,破坏的血管壁释放的组织凝血活酶,可激活外源性凝血途径。同时手术刺激可引起机体发生应激反应,使外周交感神经末梢释放儿茶酚胺,应激激素的增加会使血小板浓度升高,纤维蛋白原反应性增强,从而使血液处于高凝状态,易导致术后发生深静脉血栓和肺栓塞,成为重症患者死亡的重要原因^[1,2]。下面就导致围术期凝血功能发生变化的一些因素作一简单综述,从而引起广大的医护人员对术后血液高凝状态引起重视,提前做到预防,指导临床工作。

1 低温

早在上个世纪 90 年代就有人提出术中低温会引起围术期患者凝血功能障碍从而导致术中出血增加。宋杰等^[3]人关于围术期低温对凝血功能的影响做了一些报道,发现非保温组患者术中出血量较保温组要多 150 mL, 术中血小板数量较保温组及术前均减少,血小板分布频度却相应增加,血小板分布频度增加原因可能是由于低温下血小板代谢功能受到一定程度抑制所致。出血可能是低温条件下肝、脾等内脏对血小板的滞留作用加强,从而使循环系统中血小板数量下降;血小板聚集是血小板发挥功能的关键步骤;有报道^[4]在深低温条件下血小板可聚集并释放 ADP,血小板粘附聚集成分,使血小板减少,但一般这种情况是可逆的,偶尔可能会变严重,复温时血小板均可解聚并返回至血循环中;另有研究^[5]报道血小板的强效激动剂凝血酶在低温下数量减少而且质量也会下降;Paul J 等报道^[6]低温可引起一些具有肝素功效的循环中抗凝血因子的释放。Watts 等^[7]发现低温创伤患者同常温创伤患者比较,经温度校正后 PT 以及 APTT 时间均延长,而且凝血酶活性和血小板活性均有不同程度的抑制,而纤溶系统多无明显影响。

凝血功能的变化同血液粘度也存在密切地关系,而低温可导致血粘度的升高,大约体温每降低 1℃,全血的粘度约增高 5

* 基金项目:内蒙古自然科学基金项目(2010ms1142)

作者简介:郝伟,男,硕士研究生,电话:15849175062, E-mail:otfat1024830@163.com

△通讯作者:于建设,男,主任医师,硕士研究生,电话:15849175062,

E-mail:yjs8693@yahoo.com

(收稿日期:2013-04-23 接受日期:2013-05-18)

%^[89]。低温时,心排血量减少,血液粘度升高,导致微循环灌注减少,从而降低氧的运送量。低温又使氧解离曲线左移,不利于组织释氧,而组织缺氧可导致能量代谢障碍,从而可能会对凝血功能产生影响。

2 手术创伤应激

手术时由于手术本身造成血管和组织的破坏再加上患者精神上高度紧张,即使再完善的麻醉和术前疏导都不可能将应激反应消除。当机体发生应激反应时,反应机体应激反应的重要指标儿茶酚胺水平升高,小血管收缩,血液粘滞,血浆 FIB 浓度、血细胞聚集性、全血粘度明显升高^[90]使机体处于高凝状态。

手术或创伤的早期,因为组织和内皮细胞的损伤,组织因子从损伤细胞的内质网释放入血,启动外源性凝血系统;内皮细胞损伤基底膜暴露胶原纤维等激活因子 XII,启动内源性凝血系统,引发血液的高凝状态。另外,激活的因子 XII 能使激肽原转变为缓激肽,进一步损害血管内皮细胞,导致组织水肿、炎症和凝血;同时 XIIa 还可激活纤溶系统,再加之严重创伤及大手术凝血因子和血小板大量消耗,使血液处于低凝状态,甚至可导致 DIC^[91]。

3 麻醉对凝血功能的影响

3.1 麻醉药物对凝血功能的影响

许多文献报道麻醉药物对血小板和凝血功能的影响是不容忽视的,其中包括局麻药、静脉麻醉药及吸入麻醉药。

1999 年 Tobias 等^[92]证实了利多卡因和布比卡因均可影响血小板的功能和纤溶系统。2000 年 Leonard 等^[93]报道左旋布比卡因对血小板的功能具有剂量依赖性抑制作用。大量文献证实局部麻醉药是通过抑制血小板 α 颗粒的释放和血小板的聚集,抑制血栓烷 A₂ 的信号传导通路,达到抑制血小板的功能,从而抑制凝血功能^[94]。

近年来,认为异丙酚对 ADP 诱导的血小板聚集有显著的抑制作用,而对血小板数目和反映凝血因子功能的 PT、APTT 等无明显抑制^[95, 96]。Aoki 等^[97]证实异丙酚对血小板聚集的抑制作用可能是由于异丙酚本身抑制了血小板 Ca^{2+} 内流;Rossi 等^[98]对异丙酚进行离体研究发现使用大于 10 倍临床浓度时,可抑制血小板与中性粒细胞和单核细胞的结合。这说明异丙酚可直接抑制纤维蛋白原与血小板的结合。因此对于长时间的全麻手术或有凝血功能障碍的病人,应避免长期、大剂量地使用异丙酚。另外,咪唑安定也可以抑制血小板聚集功能^[99],研究证明临床镇静浓度的咪唑安定就可能抑制血小板的聚集功能。目前研究证明阿片类药物和肌松剂对凝血功能基本上没有影响^[20, 21]。

目前关于吸入麻醉剂是否会对凝血功能产生影响有很多不同的观点,但报道氟烷和七氟醚对血小板功能有抑制作用且呈剂量相关性是明确的^[20]。关于异氟醚、安氟醚、地氟醚和笑气对凝血功能的影响认为使用临床浓度时基本上可以忽略,但大量使用对凝血功能的影响还有待进一步的研究。

3.2 麻醉方法对凝血功能的影响

麻醉方法的不同对凝血功能的影响也是不同的。有学者报道全身麻醉时插管产生的应激反应导致的高凝状态引起

的凝血纤溶平衡的破坏,对患者围术期凝血功能影响很大;另有报道认为全身麻醉同硬膜外麻醉相比能促进凝血^[23],这同胡戈等的报道是一致的,认为全身麻醉对凝血的促进作用可能是由于气管插管时,存在显著的应激反应和儿茶酚胺释放增加,从而促进血小板的聚集,继而加速血液凝固。同时拔管、术后疼痛都会导致应激增加,促进凝血^[24]。

那么,硬膜外阻滞对凝血功能会产生怎样的影响,多数学者认为硬膜外麻醉可以降低术后血栓形成和肺栓塞的发生率。齐琰琴^[25]报道硬膜外麻醉及硬膜外复合全麻可明显减轻下腹部手术的应激反应,连续硬膜外麻醉可有效降低下腹部手术后期的高凝状态。但其机制不是很清楚,可能是区域阻滞麻醉时交感神经抑制,血管扩张,下肢血流量增加,静脉排空率增加,血小板聚集能力下降,机体的纤溶活性增强,血液粘滞度下降,还可能是区域阻滞麻醉使儿茶酚胺释放减少,同时局麻药物的残余作用减轻了术后的疼痛刺激,从而减轻了应激反应对凝血功能的影响,抑制血栓形成。

4 手术方式对凝血功能的影响

近年来,不少文章报道手术方式的不同对凝血功能产生的影响是不同的^[26]。其中以开腹手术和腹腔镜的对比居多。但引起差距的具体原因还不是十分明确,目前认为腹腔镜和开腹手术,术后均出现血液凝固系统功能增强,抗凝系统作用下降,术后血液均处于明显的高凝状态,但腹腔镜手术后血液凝固性处于相对较低的状态^[27]。可能和开腹手术应激性强及腹腔镜手术对组织的损伤相对较轻对外源性凝血途径启动凝血的作用可能较弱有关系。另外有研究报道在脑科手术中采用不同的手术方式对凝血功能的影响也是不同的,其中采用微创的方法对凝血机制无明显影响,血肿复发率低,预后佳,其他方法对凝血影响大,DIC 发生率高,血肿再发率高,但两者之间无明显统计学差异。

5 液体治疗对凝血功能的影响

严重创伤后及大手术中出血都需要进行液体治疗,输注大量的晶体液、胶体,大量输注库存血及继发的低温和酸中毒会加重创伤及手术本身引起的凝血功能紊乱。严重失血后大量的输血输液可导致低凝状态,是很多麻醉医生熟知的,这种低凝状态又称为稀释性凝血病。

大量的体内和体外试验表明,在凝血功能正常的情况下,轻度和中度血液稀释引起血液的高凝状态,出现高凝状态的原因有学者认为与手术应激和组织损伤有关,也有认为是抗凝血酶 III 急性稀释的结果;只有在血液极度稀释的情况下,血液才会出现低凝^[28]。有实验表明当血液稀释到 75 % 时,血液呈现明显的低凝,当稀释相同程度时,胶体液引起的凝血功能改变比生理盐水显著。在重度血液稀释的情况下,不仅凝血功能受到损害,还会降低血液的携氧能力。

目前对于血液稀释会引起凝血功能发生何种变化—高凝或低凝,还存在很大的争议。对于血液稀释过程中何时血液由高凝转变为低凝,转变过程中是否存在凝血功能正常的阶段,目前还不清楚。

另外有报道术中轻度和中度失血可能会引起血液的高凝

状态,但目前关于失血量与凝血功能的改变是否有关及存在怎样的关系仍需进一步的研究证实。

参考文献(References)

- [1] Gando S, Kameue T, Matsuda N, et al. Serial changes in neutrophil activation markers during the course of sepsis associated with disseminated intravascular coagulation[J]. *Thromb Res*, 2005, 116: 91-100
- [2] 郭辉光, 周逢强, 高峰, 等. 腹部手术后下肢深静脉血栓与肺栓塞临床分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2006, 15(5): 392-393
Guo Hui-guang, Zhou Feng-qiang, Gao Feng, et al. After abdominal surgery lower extremity deep venous thrombosis and pulmonary embolism clinical analysis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2006, 15(5): 392-393
- [3] Moldal ER, Kirpensteijn J. Evaluation of inflammatory and hemostatic surgical stress responses in male cats after castration under general anesthesia with or without local anesthesia [J]. *Am J Vet Res*, 2012, 73(11): 1824-1831
- [4] Wiwanitkit V. Melamine and its effect on coagulation system [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2010, 26(2): 73
- [5] Rohrer M, Natale A. Effect of hypothermia on the coagulation cascade [J]. *Critical Care Medicine*, 2001, 20: 1402-1405
- [6] Suzuki K, Suwabe A. Molecular diagnostics and pathogenesis of hereditary blood coagulation factor deficiency [J]. *Rinsho Byori*, 2010, 58(12): 1232
- [7] Juan P, Stefano G. Platelets in pregnancy[J]. *J Prenat Med*, 2011, 5(4): 90-92
- [8] Park SM, Park JW, Kim SM, et al. A case of hypereosinophilic syndrome presenting with multiorgan infarctions associated with disseminated intravascular coagulation[J]. *Anesthesiology*, 2012, 4(3): 161-164
- [9] Staikou C, Paraskevas A, Donta I, et al. The effects of mild hypothermia on coagulation tests and haemodynamic variables in anesthetized rabbits[J]. *European Journal of Anesthesiology*, 2009, 10(8): 158-161
- [10] Wiwanitkit V. Melamine and its effect on coagulation system [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2010, 26(2): 73
- [11] 曾因明. 危重病医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 9-10
Zeng Yin-ming. *Critical care medicine* [M]. Beijing: People's medical publishing house, 2001: 9-10
- [12] Aoyama T. Medical treatment of acute myocardial infarction: anti-platelet and anti-coagulation therapy [J]. *Nihon Rinsho*, 2011, 69(9): 199-202
- [13] Leonard SA, Walsh M, Lydon A, et al. Evaluation of the effects of levobupivacaine on clotting and fibrinolysis using thromboelastography[J]. *European Journal of Anesthesiology*, 2000, 6: 373-378
- [14] Shayesteh AA, Zamiri N. A novel management method for disseminated intravascular coagulation like syndrome after a sting of *Hemiscorpius lepturus*: a case series [J]. *J Assoc Physicians India*, 2011, 28(3): 518-523
- [15] 胡兴云, 郑利民, 张红艳. 异丙酚对血小板聚集及凝血功能的影响[J]. *麻醉学杂志*, 2002, 2: 81-82
Hu Xing-yun, Zheng Li-min, Zhang Gong-yan. Propofol on platelet aggregation and the influence of the function of blood coagulation [J]. *Analg*, 2002, 2: 81-82
- [16] Mendez D, Dela Cruz JP, Arrebola MM. The effect of propofol on the interaction of platelets with leukocytes and erythrocytes in surgical patients[J]. *Anesthesia And Analgesia*, 2003, 3: 713-719
- [17] Josefy S, Briones R, Bryant BJ. Preoperative coagulation studies to predict blood component usage in coronary artery bypass graft surgery[J]. *Immunohematology*, 2011, 27(4): 151-153
- [18] De Rossi L, Wessiepe M, Buhre W, et al. Effect of propofol on adhesion of activated platelets to leukocytes in human whole blood[J]. *Intensive Care Medicine*, 2003, 1: 1157-1163
- [19] Sheu JR, Hsiao G, Luk HN, et al. Mechanisms involved in the antiplatelet activity of midazolam in human platelets [J]. *Anesthesiology*, 2010, 3: 651-658
- [20] Grottko O, Rossaint R. Prothrombin complex concentrate (PCC) for the treatment of coagulopathy associated with massive bleeding[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2010, 12(5): 223-224
- [21] Cugno M, Tedeschi A. Activation of blood coagulation in autoimmune skin disorders[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2009, 5(5): 605-613
- [22] Nagler M, Willemin W. Laboratory diagnostic with regard to new anticoagulants-monitoring and influence on coagulation tests[J]. *Thromb Haemostas*, 2012, 69(11): 650-656
- [23] Hulander M, Hong J, Andersson M. Blood interactions with noble metals: coagulation and immune complement activation [J]. *Innate Immun*, 2009, 1(5): 1053-1062
- [24] 胡戈. 麻醉对凝血的影响 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2007, 28(5): 406-408
Hu Ge. Anesthesia of coagulant influence [J]. *International journal of anesthesiology and recovery*, 2007, 28(5): 406-408
- [25] 齐琰琴, 王天龙, 杨拔贤. 硬膜外麻醉可有效降低术后血液的高凝状态[J]. *中国现代医学杂志*, 2005, 15(1): 81-83
Qi Yan-qin, Wang Tian-Long, Yang Ba-xian. Epidural anesthesia can effectively reduce postoperative blood high coagulable state [J]. *China journal of modern medicine*, 2005, 15(1): 81-83
- [26] Khaira A, Kalra OP. Dual genetic abnormality in the coagulation pathway as a cause of familial thrombophilia [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2009, 57: 529-530
- [27] Pinto F, Brescia A. Disseminated intravascular coagulation secondary to metastatic prostate cancer: case report and review of the literature [J]. *Arch Ital Urol Androl*, 2009, 81(4): 212-214
- [28] Papastavrou C, Mantzavinos D, Diamadopoulos E. A comparative treatment of stabilized landfill leachate: coagulation and activated carbon adsorption vs. electrochemical oxidation [J]. *Environ Technol*, 2009, 30(14): 1547-1553