文章编号:1000-5404(2005)21-2177-03

论著

慢性重型乙型肝炎肝移植围手术期凝血功能的调控

张 莹,别 平,杨占宇,卢 倩,王曙光,董家鸿 (第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所,重庆 400038)

提 要:目的 探讨慢性重型乙型肝炎肝移植围手术期凝血功能障碍的防治。**方法** 回顾性分析我院2003年11月至2004年11月收治的7例慢性重型乙型肝炎肝移植病例围手术期凝血功能的调控方法。**结果** 7例患者有1例患者因病情极重,并发多器官功能衰竭,在术前死亡,其余6例经围手术期积极调控出凝血功能,均接受背驮式同种异体肝移植。6例患者术后均未出现出血及血栓形成。**结论** 慢性重型乙型肝移植围手术凝血功能的调控对肝移植手术及术后患者恢复有重要意义,良好的凝血功能调控能减少术中出血,减轻全身病理生理紊乱,提高机体对手术的耐受,降低术后血栓形成的危险。

关键词: 慢性重型乙型肝炎;肝移植;凝血;围手术期
中图法分类号: R512.620.5; R619.1; R657.3 **文献标识码:** A

Control of bleeding and coagulation during perioperative period of orthotopic liver transplantation in patients with chronic serious hepatitis B

ZHANG Ying, BIE Ping, YANG Zhan-yu, LU Qian, WANG Shu-guang, DONG Jia-hong (Institue of Hepatobiliary Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the prevention and treatment of the dysfunction in bleeding and coagulation during perioperative period of orthotopic liver transplantation in patients with chronic serious hepatitis B. **Methods** The clinical data of 7 cases of chronic serious hepatitis B from Nov 2003 to Nov 2004 was analyzed retrospectively. The PLT, PT, Fib were detected on admission, after correcting the preoperative function of bleeding and coagulation, during operation and on day 5 after operation. In two months after operation, the blood flow of hepatic artery, portal vein and hepatic vein was observed by color Doppler. **Results** One patient was died of MOFS before operation, and 6 cases underwent piggyback liver transplantation. On admission, PT of all patients was prolonged [(35.40 ± 5.62) s], Fib and PLT were decreased [(0.74 ± 0.36) g, (27.71 ± 9.69) $\times 10^9$ respectively]. PT was shortened and Fib was increased after correction of the preoperative function of bleeding and coagulation [(24.31 ± 5.01) s, (1.21 ± 0.33) g] as compared with that on admission, as well as during operation [(18.62 ± 1.97) s, 1(.76 ± 0.11) g] as compared with that after correction before operation. On day 5 after operation, the function of coagulation recovered to normal. PLT of all patients showed no significant changes during hospitalization. The color Doppler after operation showed the blood flow was normal. No one occurred hemorrhage and thrombus. **Conclusion** It is important to control the dysfunction of bleeding and coagulation during perioperative period of orthotopic liver transplantation in patients of chronic serious hepatitis B. Fine function of bleeding and coagulation may decrease bleeding, mitigate physiologic disorders and degrade the risk of thrombosis.

Key words: chronic serious hepatitis B; liver transplantation; bleeding and coagulation; perioperative period

慢性重型乙型肝炎病情危重,全身病理生理改变复杂,多器官功能受损,内环境严重紊乱,其中凝血功能障碍是其突出表现。围手术期大出血和术后血栓形成严重威胁受体生命和术后移植肝功能,因此肝移植围手术期凝血功能管理极为重要。本研究探讨慢性重型乙型肝炎患者行肝移植围手术期凝血功能调控的意义及实施方法。

作者简介:张 莹(1974-),男,陕西省铜川市人,博士研究生,医师,主要从事肝移植和重症胰腺炎的基础与临床方面的研究。电话:13072318365
通讯作者:别 平,电话:(023)68754169
收稿日期:2005-06-15;修回日期:2005-08-22

1 资料与方法

1.1 一般资料

西南医院全军肝胆外科研究所2003年11月至2004年11月收治7例拟行肝脏移植的慢性重型乙型肝炎患者，所有病例参照2000年《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准[1]，均符合重型肝炎诊断。其中男6例，女1例。年龄37～54岁，平均47.8岁，均为乙型肝炎后肝硬化、门静脉高压症、脾亢、腹水，其中肝性脑病Ⅱ期1例，肝性脑病Ⅲ期2例，消化道出血3例。1例患者因病情极重，并发多器官功能衰竭，在术前死亡，其余6例临床诊断均行原位背驮式肝移植，术后病理检查证实为慢性重型乙型肝炎。

1.2 治疗方法

1.2.1 术前凝血功能的调控　3例患者术前肝性脑病、肝功能衰竭给予人工肝支持治疗，其中2例胆红素明显降低，凝血功能改善，1例因合并呼吸功能衰竭、肾功能衰竭，经人工肝、辅助呼吸、持续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)支持治疗无明显效果，于术前死于多器官功能衰竭。3例伴有消化道出血患者，补充新鲜血浆600～800 ml/d、血小板10 U/d、冷沉淀10 U/d，维持血容量和凝血功能，一般将PT纠正到20 s以内，PLT纠正到30×10^9以上，并用生长抑素(somatostatin)等药物减低门脉压力，去除加重肝功能损害的诱因，保持病情稳定。因外源性凝血因子的半寿期较短，多在4～24 h在体内很快被代谢，且费用较高，本组1例术前无明显出血患者，严密观察凝血指标变化，纠正水电解质酸碱平衡紊乱，保持内环境稳定，每日补充400～800 ml新鲜血浆，以补充胶体及凝血物质。2例患者PT进行性延长，补充新鲜血浆800 ml/d、冷沉淀10 U/d、纤维蛋白原2.5 g/d、凝血酶原复合物2 000 U/d，防止大出血。所有手术患者手术前1天和术日常规补充凝血因子，凝血因子补充的量根据检查结果进行，一般情况下补充新鲜血浆400 ml/d，血小板10 U。手术前4～6 h给予冷沉淀10 U、纤维蛋白原2.5 g、凝血酶原复合物2 000 U，改善凝血功能，减少术中出血。

1.2.2 术中凝血功能的调控　本组所有手术患者术中使用变温毯，体温维持在36～37 ℃，防止低体温对凝血机制的影响。术中根据术野渗血量及有无血凝块形成，补充血小板0～10 U，凝血酶原复合物5～20 U，纤维蛋白原2.5～10 g，冷沉淀10～40 U。无肝期结束时根据血气分析结果，补充5%碳酸氢钠溶液150～300 ml，及时纠正酸碱平衡失调和电解质紊乱，促进凝血功能恢复和保护肾功能。

1.2.3 术后凝血功能的调控　术后根据实验室检查及彩色多普勒检测凝血功能及肝血流，维持轻度低凝状态。6例手术患者术后给予勃乐司(前列腺素E_1 0.3 mg/d)或低分子右旋糖酐(500 ml/d)，改善微循环，降低血液黏稠度。术后PT迅速恢复正常，可口服给予肠溶阿司匹林片(0.3 g，1～3次/d)或潘生丁($4\ mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$)，将PT维持在14 s左右，直至术后2个月，防止血栓形成。

1.3 观察内容

监测入院时、术前纠正凝血功能后、术中和术后5 d出凝血指标血小板(platelet, PLT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)，术后2个月彩色多普勒检测肝动脉、门静脉和肝静脉血流。

1.4 统计学分析

所得数据以$\bar{x}\pm s$表示，采用SPSS 10.0统计软件行q检验。

2 结果

围手术期凝血指标的变化见表1。

表1 围手术期凝血指标的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Changes of bleeding and coagulation in perioperative period ($\bar{x}\pm s$)

	PT(s)	Fib(g)	PLT($\times10^9$)
On admission	35.40±5.62	0.74±0.36	27.71±9.69
Pre-operation	24.31±5.01**	1.21±0.33*	31.43±9.29
During operation	18.62±1.97#	1.76±0.11##	34.50±2.43
On day 5 after operation	15.35±1.36##	2.13±0.21##	28.00±10.10

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$, *vs* on admission; #: $P<0.05$, ##: $P<0.01$, *vs* pre-operation

本组患者入院时PT均明显延长，Fib、PLT显著减少。术前补充凝血因子后PT与入院时比较明显缩短($P<0.01$)，Fib较入院时升高($P<0.05$)。术中补充凝血因子与术前处理后比较PT缩短($P<0.05$)，Fib与术前处理后比较明显升高($P<0.01$)。术后5 d凝血功能逐渐恢复正常，PT、Fib与手术前处理后比较明显改善($P<0.01$)。本组患者PLT无明显改变($P>0.05$)。术后PT维持在14 s左右，直至术后2个月。术后2个月彩色多普勒检测肝动脉、门静脉和肝静脉血流均未见异常，肝脏血流灌注良好。本组接受手术的6例患者随访6～18个月，生活质量同正常人，定期凝血功能检测及彩色多普勒复查肝血流未见异常。

3 讨论

慢性重症乙型肝炎病情危重，病死率高，内科治疗效果不佳，肝移植是挽救患者生命的有效治疗途径。凝血功能障碍是慢性重症乙型肝炎突出的临床表现，肝移植围手术期凝血功能的调控对肝移植手术及术后患者恢复有重要意义。

术前良好的凝血功能能减少术中出血，减轻全身病理生理紊乱，提高机体对手术的耐受。本组接受同种异体肝移植的6例患者，我们在术前积极纠正肝功能不全的并发症，严密监控患者临床表现、肝功能及凝血功能变化，短期内接受肝移植者，无明显出血倾向的患者，每日补充少量新鲜血浆，对于凝血功能障碍进行性加重者补充外源性凝血物质，纠正凝血机制，防止大出血。短时间内不能行肝移植者，行人工肝替代治疗，以清除血液中大量的胆红素、内毒素，减少凝血机制的紊乱程度，为肝移植争取时间，并增加手术的安全性[2-4]。根据患者凝血功能，我们在手术前1天和术前4～6 h左右补充冷沉淀、纤维蛋白原、凝血酶原复

合物等凝血物质,适当维持"矫枉过正"的高凝状态,对减少术中出血有显著作用。

在无肝期所有凝血因子和血小板都减少,同时无肝期后冰肝(4 ℃)植入,以及体内酸中毒均可加重出血。本组患者术中采用变温毯将患者体温维持在36 ~ 37 ℃,术中根据凝血功能补充新鲜冰冻血浆、血小板、凝血酶原复合物、纤维蛋白原等,改善凝血功能,术野出血明显减少。无肝期结束时输入5%碳酸氢钠纠正酸中毒,新肝期开放门静脉后快速肝脏复温、及时纠正电解质酸碱平衡紊乱、保护胃肠道黏膜屏障,本组接受手术的6例患者术后均无出血。

本组结果显示肝移植术后48 ~ 72 h内新肝肝功能迅速改善,术后5 d凝血功能趋于正常。术后重点预防血管吻合口血栓形成,其中最为重要的就是肝动脉内血栓形成。成人为3% ~ 5%[5],一旦出现血栓移植肝脏将迅速坏死,除了再移植外没有别的选择。即使能及时诊断并剖腹取栓,血管再通率也仅为20% ~ 38.5%。此外门静脉、肝静脉也分别有2.9% ~ 16.3%和0.8%的几率发生血栓,因此准确调控肝移植术后患者的凝血功能意义重大。手术后2周内是形成血栓的高危期,本组6例手术患者术后给予勃乐司(前列腺素E_1)或低分子右旋糖酐等改善微循环、降低血液粘稠度。术后1周内当出现PT时间缩短(<14 s)时,常规口服肠溶阿司匹林或潘生丁,将PT维持在正常值的高限,直至术后2个月。6例患者均未发生血栓,效果良好。6例患者术后5 d PLT无明显升高,这与术前患者持续存在的脾功能亢进有关,术后门脉压力降低,脾功能亢进的消退,PLT也逐渐升高,只要将PT控制在正常值的高限,一般无形成血栓之虞。

慢性重症乙型肝炎肝移植围手术期凝血功能障碍的防治中,要根据不同时期的变化规律以及不同患者的具体情况把握好出血和血栓形成的平衡。术前积极纠正各项内环境的紊乱和凝血异常;术中做好预见性治疗,减少出血;术后维持轻度低凝状态并根据监测结果合理使用凝血药物,从而提高肝移植患者的生存率。

参考文献:

[1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华传染病杂志,2001,19(1):56-62.

[2] 刘　青,段钟平.探讨人工肝支持治疗对判断重型肝炎患者预后的临床意义[J].中国血液净化,2003,2(2):86-88.

[3] 邢同海,彭志海,裘国强,等.人工肝在肝移植围手术期的应用[J].肝脏,2003,8(4):9-12.

[4] Kimmings A N, van Deventer S J, Obertop H, *et al*. Endotoxin, cytokines, and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative biliary drainage[J]. Gut, 2000, 46(5): 725-731.

[5] Langnas A N, Marujo W, Stratta R J, *et al*. Vascular complications after orthotopic liver transplantation[J]. Am J Surg, 1991, 161(1): 76-83.

(编辑　陈聪连)

(上接2176页)

表1　血清MMP-9和VEGF与原发性肝癌临床病理分型的关系($\bar{x}\pm s$)

病理		例数	MMP-9(ng/mL)	VEGF(pg/mL)
病理分型	HCC	58	115.9±30.9	534.7±126.9
	MHC	12	122.5±37.0	555.2±94.6
临床分级	Ⅰ	20	105.4±24.7	517.8±107.8
	Ⅱ	10	109.2±24.1	518.1±103.2
	Ⅲ	14	121.6±30.4	528.2±104.2
	Ⅳ	26	126.5±37.6	567.0±138.0
肝硬化	有	60	119.5±32.3	539.1±134.9
	无	10	109.7±30.3	532.9±113.9
转移	+	40	128.5±29.7*	567.3±124.1*
	-	30	101.7±28.4	488.8±114.3
AFP	+	52	117.0±31.1	540.5±121.2
	-	18	116.8±38.1	531.5±120.1
HBsAg	+	37	118.7±38.1	544.2±133.4
	-	33	115.2±26.2	531.5±130.7

*:$P<0.01$,与转移(-)组比较

3　讨论

基质金属蛋白酶(MMPs)是一组锌离子依赖性内肽酶,能降解细胞外基质(ECM)成分。根据作用底物不同,分间质型胶原酶、明胶酶、基质溶解素和膜型基质金属蛋白酶4类。MMP-9属于明胶酶,能降解变性的间质胶原和Ⅳ/Ⅴ型胶原,与肿瘤的侵袭转移密切相关。VEGF是一种多功能的血管生成因子,具有促进内皮细胞增殖和提高血管通透性等生物学作用,在肿瘤血管新生中发挥重要作用[3]。本研究结果显示原发性肝癌患者血清MMP-9和VEGF水平均明显高于正常对照组,提示它们可能与肝癌的发生、发展密切相关[4]。MMPs水平升高,肝内ECM降解增加,有利于肿瘤的生长;同时肝癌细胞可通过分泌大量VEGF以促进血管新生和血管通透性增加,加速肿瘤生长转移。发生癌性转移的患者体内MMPs和VEGF生成增多,提示它们可能与肿瘤的侵袭转移有关。MMP-9和VEGF水平不仅可以反映血管新生和ECM降解的活跃程度,而且也是判断肿瘤增生、转移的重要指标。测定MMP-9和VEGF在原发性肝癌患者血中的浓度变化,不仅有助于肝癌的早期诊断和预后判断,对临床治疗亦有重要指导作用。

关键词:肝癌;原发性;基质金属蛋白酶;血管内皮生长因子
中图法分类号:R446.11;R735.7　　文献标识码:B

参考文献:

[1] 杨明亮,崔晓楠,胡晓宇.肝癌转移的研究进展[J].现代医学,2004,32(1):58-62.

[2] Poon R T, Ho J W, Tong C S, *et al*. Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Br J Surg, 2004, 91(10): 1354-1360.

[3] Yao D F, Wu X H, Zhu Y, *et al*. Quantitative analysis of vascular endothelial growth factor, microvascular density and their clinicopathologic features in human hepatocellular carcinoma[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2005, 4(2): 220-226.

(编辑　周　芳)