文章编号:1000-5404(2007)09-0779-03

论著

肺癌食管癌开胸手术患者术中凝血功能改变及其临床意义

刘 宿[1,2],蒋耀光[1],葛衡江[2],唐小嵚[2] (第三军医大学大坪医院野战外科研究所:[1]全军胸外科中心,[2]麻醉科,重庆 400042)

提 要:目的 应用血栓弹性描记仪观察肺癌、食管癌开胸手术患者围术期凝血功能的改变。**方法** 择期行手术治疗的肺癌患者10例,中段或上段食管癌患者10例,观察麻醉前5 min(T_0)、手术开始后1 h(T_1)、手术结束后30 min(T_2)血栓弹性描记仪参数中反应时间(reaction time, R)、凝血形成时间(clotting time, K)、α角(α angle)和最大振幅(maximum amplitude, MA)等指标的变化。10例健康志愿者为对照组。**结果** 与正常对照组相比,肺癌患者和食管癌患者术前R值缩短,相差显著($P<0.05$)。肺癌患者T_1时间点R值、K值延长,α角和MA减小,与T_0比较相差显著($P<0.05$),术后T_2时间点仍然有MA减小,与T_0比较相差显著($P<0.05$);肺癌患者与食管癌患者相比在T_1时间点R、K延长,α角和MA减小,相差显著($P<0.05$),T_2时间点α角和MA减小,两组比较相差显著($P<0.05$);纤溶指数LY_{30}值在T_1、T_2时间点与T_0比较以及同时间点与食管组比较相差显著($P<0.05$)。食管癌患者术中、术后TEG变化与T_0比较相差均无显著性($P>0.05$),T_2时间点CI(coagulation index)值与T_0比较相差显著($P<0.05$);T_1时间点与肺癌组比较,R、K有缩短。**结论** 两组恶性肿瘤患者术前可能存在高凝状态,肺癌组患者术中、术后凝血功能逐渐趋于低凝状态,而食管癌组患者术中、术后继续有高凝的趋势。

关键词:肿瘤;血高凝状态;血栓弹力图
中图法分类号:R552.06; R730.56; R734.2 **文献标识码**:A

Changes and clinical significance of coagulation function of patients with lung cancer or esophagus cancer in thoracotomy

LIU Su[1,2], JIANG Yao-guang[1], GE Heng-jiang[2], TANG Xiao-feng[2] ([1]Thoracic and Cardiovascular Surgery Research Center, [2]Department of Anesthesiology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To study the coagulation of patients with lung cancer or esophagus cancer in thoracotomy during perioperative period. **Methods** Variables [reaction time (R), clotting time (K), α angle, maximum amplitude (MA)] detected by thrombelastography were measured in 10 cases of lung cancer and 10 cases of upper or median esophagus cancer before anesthesia (T_0), at the end of 1 h after operation beginning (T_1) and 30 min after operation (T_2). The control group consisted of 10 healthy volunteers. **Results** In lung cancer group and esophagus cancer group, R was shorter than control group ($P<0.05$). R and K were longer, α angle and MA were smaller at T_1 than at T_0 ($P<0.05$), and MA was smaller at T_2 than at T_0 in lung cancer group. R and K were longer, α angle and MA were smaller at T_1, and α angle and MA were smaller at T_2 in lung cancer group than in esophagus group ($P<0.05$). LY_{30} (fibrinolysis index) at T_1 and T_2 was longer in lung cancer group than in esophagus cancer group ($P<0.05$). CI (coagulation index) was longer at T_2 in esophagus cancer group than in lung cancer group ($P<0.05$). **Conclusion** Patients with lung cancer or esophagus cancer have possibility of hypercoagulability before operation. Coagulability of lung cancer patients decreased during and after operation, and hypercoagulability of esophagus cancer patients continued during and after operation.

Key words: cancer; hypercoagulability; thrombelastography

恶性肿瘤患者血液大多呈高凝状态,易于诱发血栓形成[1]。手术创伤也可激活机体的凝血功能[2],对围手术期肿瘤患者的术后恢复不利。目前关于肿瘤患者围术期凝血、纤溶状态的临床研究因病例纳入标准不一致,得出的结论也不同[3,4]。为此,我们在设定纳

作者简介:刘 宿(1963-),女,江西省宜春市人,博士研究生,副教授,主要从事围手术期患者凝血纤溶功能变化及处理方面的研究,发表论文20余篇。电话:(023)68757367,E-mail: liusu@tom.com
通讯作者:蒋耀光,电话:(023)68757261
收稿日期:2006-12-12;修回日期:2007-01-11

入标准后，通过血栓弹性描记仪（TEG）对开胸手术中不同部位的肿瘤患者血栓形成过程的主要指标进行测定，探讨其凝血状态的改变，为术后的相关治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

肺癌组和食管癌（中段或上段）组均为本院胸心外科拟行择期手术患者。纳入和排除标准：①已明确诊断Ⅱ期或$Ⅲ_a$期肺癌和食管癌；②需剖胸手术并能手术切除者；③术前心、肺、肝、肾功能基本正常，能耐受手术者；④未接受过放疗或化疗；⑤两周内未服用抗凝、止血药，消炎止痛类药，女性未服用避孕药；⑥无高脂血症、糖尿病、血栓栓塞史；⑦手术时间3～5 h；⑧术中未输注成分血。本研究连续选择符合上述纳入和排除标准的肺癌和食管癌各10例。肺癌组10例中男性7例，女性3例，年龄35～68岁；食管癌组10例中男性8例，女性2例，年龄42～70岁。术后病理学证实均为鳞癌。术后均未发生出血或凝血相关并发症。除手术病例外，尚抽取10例健康志愿者血液标本作为对照。

1.2 麻醉及手术期间管理

所有手术患者均接受相同的麻醉药物和麻醉方法。术中根据患者的生理需要量、术野蒸发量、尿量用乳酸钠林格液补充液体需要，出血量用等量的人工胶体补充，维持中心静脉压5～10 cmH_2O，Hct＞21%，血压在基础值的±15%，体温维持在36～37 ℃，术后均送至ICU。

1.3 标本采集和检测

分别于麻醉诱导前（T_0）、手术开始后1 h（T_1）和手术结束后30 min（T_2）抽取中心静脉血，于4 min内将1 ml未抗凝血加入含Kaolin激活剂的试管内，上下颠倒5次，取360 μl血液加入已预热的血栓弹性描记仪（Haemoscope 5000）的标本杯内。测试过程中血栓弹性分析仪的温度保持在37 ℃，避免振动。

1.4 统计学分析

数据以$\bar{x}\pm s$表示，采用SPSS 13.0统计软件进行组内比较配对t检验，组间比较单因素方差分析。

2 结果

与正常对照组相比，肺癌患者和食管癌患者术前R值缩短，相差显著（$P<0.05$）；TEG其他参数变化不明显，差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表1。

肺癌患者T_1时间点R值、K值延长，α角和MA减小，与T_0比较相差显著（$P<0.05$），T_2时间点仍然有MA减小，与T_0比较相差显著（$P<0.05$）。与食管癌患者在T_1时间点相比R、K延长，α角和MA减小，相差显著（$P<0.05$）；T_2时间点α角和MA减小，两组比较相差显著（$P<0.05$）。LY_{30}值在T_1、T_2时间点与T_0比较以及同时间点与食管癌组比较相差显著（$P<0.05$）。见表1。

食管癌患者术中、术后TEG变化与T_0比较相差均无显著性（$P>0.05$），术后T_2 CI值与T_0比较相差显著（$P<0.05$）。见表1。

表1 围术期TEG参数的变化（$n=10$，$\bar{x}\pm s$）

参数	T_0	T_1	T_2
R（3.7～8.3 min）			
对照组	5.86±0.65		
肺癌组	4.12±1.44[a]	8.68±2.29[bc]	6.84±1.39
食管癌组	4.54±2.33[a]	6.35±2.03	5.20±1.94
K（0.5～3.7 min）			
对照组	1.61±0.66		
肺癌组	1.46±0.43	2.22±0.67[bc]	1.60±0.59
食管癌组	1.99±0.65	1.79±0.62	1.74±0.71
α角（46.8～73.6°）			
对照组	64.21±4.38		
肺癌组	61.64±2.67	47.68±4.51[bc]	55.89±3.96[c]
食管癌组	63.33±2.38	62.17±2.8	64.35±2.12
MA（54.5～72.5 mm）			
对照组	62.53±4.10		
肺癌组	65.79±2.29	55.15±2.37[b]	53.92±3.74[bc]
食管癌组	55.76±3.57	60.90±2.60	63.85±2.03[b]
CI（-3～+3）			
对照组	0.35±0.21		
肺癌组	0.44±0.60	-1.74±1.02	-0.83±0.72
食管癌组	0.77±0.76	1.02±1.11	1.27±0.68[b]
LY_{30}（0～7.5）			
对照组	0.20±0.15		
肺癌组	0.46±0.23	0.89±0.53[bc]	1.79±0.75[bc]
食管癌组	0.54±0.26	0.23±0.15	0.34±0.22

括号内数值为正常值参考范围；a：$P<0.05$，与正常对照组比较；b：$P<0.05$，与同组T_0点比较；c：$P<0.05$，与同一时间点食管癌组比较

3 讨论

恶性肿瘤患者的血液常处于高凝状态，加之手术、创伤等因素引起的应激反应可能会加重血液的高凝状态和激活血小板，术后患者卧床或活动减少等因素都增加了静脉血栓形成的几率，特别是在开胸手术创伤大，手术时间较长的情况下。因此有作者认为合并血栓高危因素的患者，术后应用药物进行抗凝治疗[4]。

文献[5]报道，不同临床分期的肺癌患者之间的纤溶水平有显著性差异，晚期则更明显，但与病理分型无关。而食管癌中肿瘤的不同分化程度、不同的TNM分期、不同的组织学类型之间的纤溶活性相差不显著[6]。实际上手术患者围术期凝血机能的变化是受多种因素的影响[7]，如低温、酸性物质的增加、血液稀释的程度、血液制品的应用、术中药物的使用、手术体位以及手术部位等。机体有些组织如肺、子宫、前列腺、卵巢、甲状腺等，含有较多的组织纤溶酶原激活物（t-PA），手术中挤压这些组织可使大量的t-PA释放入血，增加血液的纤溶活性，甚至有原发性纤溶亢进的可能。为了客观的观察不同肿瘤患者围术期凝血纤溶变化，我们尽量排除干扰因素，对符合纳入标准的病例进行分析。

TEG的检测原理与常规的凝血实验不同，它通过血凝块形成的速率、强度和稳定性以及纤维蛋白的溶

解之间的平衡，可动态地监测血栓的形成，正确反映体内血块形成、纤溶发生和发展的实际过程[8]，在10～20 min内提供凝血因子、纤维蛋白原、血小板功能和纤溶等有关信息，它的优越性正受到临床医师的重视。TEG主要参数有：反应时间(R)：表示纤维蛋白开始形成的速度，凝血因子和抗凝剂可影响其值；凝血时间(K)：反映纤维蛋白交联的情况，取决于内源性凝血因子、纤维蛋白原和血小板的活力；α角：反映整体凝血形成的速率，与纤维蛋白原浓度和血小板功能状态有关；最大振幅(MA)：反映凝血的最大强度，纤维蛋白和血小板的状态对其数值影响最大；凝血综合指数(CI)：直接反映凝血的高凝与低凝状态；纤溶指数(LY_{30})：反映纤维蛋白溶解情况，即形成血凝块的稳定性[9]。

本研究采用TEG观察开胸手术肺癌患者和食管癌患者围术期凝血纤溶的变化趋势，结果显示术前两组患者R值缩短，有高凝的倾向，但其值还在正常范围内，可以认为单一的因素并不一定使肿瘤患者呈典型的高凝状态，或许合并存在两种或两种以上血栓高危因素时才会出现。肺癌组患者术中R值缩短、α角和MA减小，提示凝血因子或血小板的减少，呈一种低凝状态，这可能是肺组织中t-PA的入血对抗了因手术创伤刺激而加重的高凝状态，而术中、术后LY_{30}的增加趋势也证明了纤溶有激活的现象。这种变化可持续到术后3 d[2]。食管癌组术中和术后TEG参数的变化均在正常值范围，但可看出α角和MA逐渐增大，提示此时血栓形成较快、血小板功能强，向高凝状态发展。

总之，就开胸手术来说，并非所有肿瘤患者围术期凝血、纤溶改变是一致的。本研究观察的两组病例TEG趋向性的变化，虽在统计学上有差异，但临床症状并不完全符合诊断，两组病例中无出血或血栓形成发生。如果术中还存在干扰凝血的其他因素，TEG会变得更为复杂。因此，在临床上使用促凝、抗凝或抗纤溶药物时应根据TEG的结果并紧密结合病情进行分析和处理。

参考文献：

[1] Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism[J]. Lancet Oncol, 2005, 6(6): 401-410.

[2] Cofrancesco E, Cortellaro M, Corradi A, *et al*. Coagulation activation markers in the prediction of venous thrombosis after elective hip surgery [J]. Thromb Haemost, 1997, 77(2): 267-269.

[3] 胡　弋，葛衡江，周　蓉. 用血栓弹力图评价开胸手术围术期凝血纤溶功能的变化[J]. 第三军医大学学报，2005，27(7)：658-659.

[4] 袁训芝，吴新民，陈　铭，等. 开胸患者术后深静脉血栓形成与血液凝血活性的变化[J]. 北京大学学报：医学版，2004，36(5)：529-532.

[5] 孙荣华，索翠萍. 肺癌患者血浆D-二聚体水平与病理分型临床分期的相关性研究[J]. 医学检验与临床，2006，17(2)：53-54.

[6] 汤文浩，李国强，王凤臣，等. 食管癌组织中纤溶成份的表达及其意义[J]. 中华消化杂志，2000，20(2)：85-88.

[7] Lapointe L A, Von-Rueden K T. Coagulopathies in trauma patients [J]. AACN Clin Issues, 2002, 13(2): 192-203.

[8] Spiel A O, Mayr F B, Firbas C, *et al*. Validation of rotation thrombelastography in a model of systemic activation of fibrinolysis and coagulation in humans[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(2): 411-416.

[9] Salooja N, Perry D J. Thrombelastography[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2001, 12(5): 327-337.

（编辑　邓强庭）

（上接775页）

3　讨论

眼球摘除术后若不及时理置充填物，久之则可出现畸形综合征，如上睑板沟凹陷、结膜囊后退、义眼内陷、下睑外翻或松弛下垂等[1]，给患者造成巨大身心创伤。国外自1989年开始，将HA作为眶内植入物面广泛应用，并收到令人满意的效果[2]。国产HA义眼座经临床应用证明，同样具有无毒无抗原性、安全可靠等特点，且来源丰富，价格便宜，可取代进口义眼座面广泛用于临床。

自体巩膜包裹义眼座，使植入物前面得以双层屏障加固，且眼外肌附着在近生理位置上，巩膜结膜的血供良好，减少了植入物脱出的机会，并增加了义眼的活动度，改善了患者术后的容貌。

文献[3]报道异体巩膜包裹易发生排斥反应和巩膜溶解，对无条件行自体巩膜包裹者，我们直接植入带线义眼座，不仅缩短了手术时间，且义眼台完全裸露于眶内，可能更有利于眼眶内血管长入义眼台，促进与眼眶的一体化，较好地解决了异体巩膜脱逸的问题。手术的关键是要充分分离结膜下组织，扩大Tenon囊后眶隙，准确寻找4条眼外直肌。

HA义眼台植入术的主要并发症为义眼台前部的筋膜和球结膜愈合不良，导致义眼台裸露。分析其原因，可能与下述因素有关：①选用的义眼台偏大。②结膜下和筋膜囊分离不够充分，缝合时组织张力大。③局部的血运不佳。④局部感染造成愈合不良。⑤结膜对合不良。术中选择大小合适的义眼座，行细操作可减少并发症的发生。

关键词：羟基磷灰石；义眼座
中图法分类号：R779.64　　文献标识码：B

参考文献：

[1] 赵光喜. 眼部成形学[M]. 北京：人民卫生出版社，1995：256-274.

[2] Perry A C. Advances in enucleation[J]. Opthalmol Clin North Am, 1991, 4(1): 173-182.

[3] 吴中耀，杨华旺，艾思明，等. 羟基磷灰石义眼台两种植入法临床分析[J]. 中国实用眼科杂志，2000，18(9)：561-562.

（编辑　张大春）