论著

文章编号:1000-5404(2010)09-0982-03

人工二尖瓣膜置换术后早期血小板聚集性研究

宋 毅,肖颖彬 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军心血管外科中心)

[摘要] 目的 探讨人工二尖瓣膜置换术后早期血小板聚集性变化规律。**方法** 本院心血管外科住院手术患者90例,其中男性39例,女性51,年龄(26.0±8.1)岁。分为3组,分别为成人先天性心脏病组、二尖瓣置换窦性心律组、二尖瓣置换房颤心律组,每组30例。人工瓣膜均为双叶瓣。分别取术前,术后2、4、6 d及术后1个月血液样本,利用Chronolog公司500CA型血小板聚集仪,分别测定5、10 μmol/L ADP,2 μg/ml collagen刺激时的血小板聚集性。**结果** 体外循环术后成人先心组血小板聚集性与术前比较无明显差异($P>0.05$)。二尖瓣置换组血小板聚集性成先下降后上升的趋势,于术后4 d达到最高水平。其中房颤心律组ADP(5 μmol/L)为(14.56±2.32)Ω,ADP(10 μmol/L)为(17.86±2.43)Ω,collagen(2 μg/ml)为(21.60±2.60)Ω,与同期成人先心组和窦性心律组比差异有统计学意义($P<0.05$)。房颤组术前、术后4 d血小板聚集性均较成人先心组、窦性心律组高($P<0.05$)。**结论** 二尖瓣置换患者术后早期血小板聚集性变化明显,以1周内尤为显著,发生血栓栓塞风险大,其中合并房颤的患者变化最明显。

[关键词] 心脏瓣膜置换;血小板;血栓

[中图法分类号] R364.15; R542.510.5; R654.2 **[文献标志码]** A

Early platelet aggregation after mitral valve replacement: report of 90 cases

Song Yi, Xiao Yingbin (Department of Cardiovascular Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[Abstract] Objective To observe the change of the platelet aggregation in early stage of patients after mitral valve replacement. Methods Ninety patients (male 39, female 51, with an average age of 26.0±8.1) who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) from September to December 2009 in our department were divided into 3 groups, congenital heart disease ($n=30$), mitral valve replacement with sinus rhythm ($n=30$), and mitral valve replacement with atrial fibrillation ($n=30$). All the prostheses were bileaflet mechanical valves. Blood was sampled at the following time points: on the day before surgery, on the 2nd, 4th, 6th postoperative day and on the day after 1 month. Platelet aggregation was measured with stimulation by adenosine diphosphate (ADP, 5 and 10 μmol/L) and collagen (2 μg/ml). Results Platelet aggregation in congenital heart disease group showed no statistically significant difference with that before operation ($P>0.05$). Platelet aggregation was decreased on the 2nd postoperative day and significantly increased on the 4th postoperative day ($P<0.05$), and the result of ADP (5 and 10 μmol/L) and collagen (2 μg/ml) was (14.56±2.32), (17.86±2.43) and (21.60±2.60) Ω in the patients with atrial fibrillation. Platelet aggregation in the patients with atrial fibrillation was higher than those in the congenital heart disease group and mitral valve replacement with sinus rhythm group on the day before surgery and on the 4th postoperative day ($P<0.05$). Conclusion Platelet aggregation shows significant change in mitral valve replacement during postoperative period, especially within 1 week. We need to pay more attention to these patients because of high risk of thromboembolism.

[Key words] heart valve prosthesis; platelet; thrombosis

Corresponding author: Xiao Yingbin, Tel: 86-23-68774667, E-mail: xiaoyb@vip.sina.com

心脏瓣膜置换术是临床常见的治疗终末期瓣膜病变最有效的手段,目前国内仍以人工机械瓣膜置换最为广泛。此技术术后需要终生抗凝,在正规使用华法令抗凝,术后监测凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比率(internationalnormalizedratio, INR)处于理想范围时,仍有部分患者出现血栓栓塞[1-5]。随着瓣膜置换患者的增多,此类患者术后发生血栓栓塞的问题已引起广泛关注。有报道指出血栓栓塞的患者血小板处于活化状态,但目前形成血栓的机制尚不明确[6,7]。人工瓣膜置换手术术后1个月内是血栓栓塞的一个高危时期。本研究通过观察60例二尖瓣置换及30例成人先心病患者术后早期血小板聚

[通信作者] 肖颖彬,电话:(023)68774667,E-mail:xiaoyb@vip.sina.com

集性变化,旨在探索机械瓣膜置换术后血小板聚集性变化规律,为临床上进一步明确血栓栓塞原因及是否加用抗血小板药物,避免围手术期血栓栓塞提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例资料

成人先天性心脏病患者30例(其中房间隔缺损16例,室间隔缺损14例),二尖瓣置换窦性心律患者30例,二尖瓣置换房颤心律患者30例(2009年9-12月期间本院心血管外科住院手术患者)。其中男性39例,女性51例,年龄20~50(26.0±8.1)岁,体质量42~75 kg,均无其他影响血小板功能的疾病及近期使用抗血小板药物及活动出血史。术前已戒烟半年以上,术中及术后未输注异体血小板,女性不在月经期及妊娠期。分为成人先天性心脏病组、单瓣窦性组、单瓣房颤组,均在浅低温(鼻咽温28~30 ℃)行体外循环。3组在性别、年龄、体质量、转流时间、阻断时间比较差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

表1 3组患者一般资料的比较($n=30$)

组别	年龄(岁)	体质量(kg)	男性/女性(例)	转留时间(min)	阻断时间(min)
成人先心组	20.5±7.1	50.8±8.1	13/17	69±16	44±10
单瓣窦性组	25.5±7.9	55.9±10.4	12/18	85±20	46±12
单瓣房颤组	30.5±10.8	54.3±7.8	14/16	90±18	40±9

1.2 主要试剂与设备

ADP、collagen(Chrono-log公司),血小板聚集仪(500CA,Chrono-log公司)。

1.3 血小板聚集性检测方法

使用二磷腺苷(ADP)以及胶原并采用全血电阻法测定聚集性。①标本采集:于清晨7:00~9:00抽取空腹静脉血4 ml(留取中间段2 ml)存于柠檬酸钠9:1抗凝处理的试管内,立即颠倒充分混匀。②先将带有磁棒的反应杯插入育温孔育温10 min。加入0.5 ml抗凝血和0.5 ml生理盐水到育温好的反应杯中,再放到检测位育温5 min。调零及设置完毕后分别使用ADP(5、10 μmol/L)、胶原(2 μg/ml)进行聚集实验[8]。③曲线运行6~9 min至其平稳时计算并记录实验数值,且该实验在采血后2 h内完成。

1.4 统计学处理

计量数据以$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 13.0统计软件对正态分布数据行t检验。

2 结果

2.1 术后患者一般情况

术后90例患者均健康存活,复查超声未见残余漏、瓣周漏、血栓形成,其中60例换瓣患者术后3、5、7 d监测凝血酶原时间(PT)值为(12.59±2.31)、(20.23±4.78)、(20.55±5.13)s,国际标准化比率(INR)值为(1.00±0.13)、(1.67±0.39)、(1.72±0.55)。

2.2 各组患者血小板数目统计

术前单瓣窦性组、单瓣房颤组患者血小板数量明显少于成人先心组($P<0.05$),而术后4 d单瓣窦性组、单瓣房颤组血小板数目较术前增加明显($P<0.05$),术后6 d恢复至正常水平(表2)。

表2 各组患者术后不同时间血小板计数变化($\times10^9$/L,$n=30$,$\bar{x}\pm s$)

组别	术前	术后2 d	术后4 d	术后6 d
成人先心组	185.5±31.9	144.5±30.9	193.5±80.9	213.5±90.9
单瓣窦性组	123.8±42.6[b]	138.6±37.4	188.8±70.6[a]	172.3±78.5
单瓣房颤组	141.7±58.4[b]	126.6±30.4	175.6±65.4[a]	152.3±42.5

a:$P<0.05$,与术前比较;b:$P<0.05$,与成人先心组比较

2.3 ADP及胶原检测血小板聚集性的变化

成人先心组血小板聚集性在术前,术后2、4、6 d,术后1个月均无明显差异($P>0.05$)。单瓣窦性组、单瓣房颤组于术后2 d下降明显($P<0.05$),术后4 d增高至峰值,明显高于术前及成人先心组同期水平($P<0.05$)。术后6 d出现下降,其中单瓣窦性组可下降至术前水平,而单瓣房颤组术后1个月仍高于术前及成人先心组同期水平($P<0.05$)。单瓣房颤组术后4 d及术后6 d血小板聚集性均高于单瓣窦性组($P<0.05$)。以上结果中单瓣房颤组术后1个月采用ADP(10 μmol/L)刺激时无明显差异,其余ADP(5、10 μmol/L)及2 μg/ml胶原刺激均差异明显(表3~5)。

表3 5 μmol/L ADP检测各组患者血小板聚集性的变化(Ω,$n=30$,$\bar{x}\pm s$)

组别	术前	术后2 d	术后4 d	术后6 d	术后1个月
成人先心组	12.16±1.82	11.36±1.97	11.40±2.23	11.26±1.72[a]	11.23±1.63
单瓣窦性组	11.96±2.18	10.70±2.27[a]	13.56±2.86[ab]	11.90±2.00	11.10±2.35
单瓣房颤组	13.03±2.05	11.43±2.22[a]	14.56±2.32[abc]	11.83±1.98[a]	14.50±2.04[abc]

a:$P<0.05$,与术前比较;b:$P<0.05$,与成人先心组比较;c:$P<0.05$,与单瓣窦性组比较

表4 10 μmol/L ADP检测各组患者血小板聚集性的变化(Ω,$n=30$,$\bar{x}\pm s$)

组别	术前	术后2 d	术后4 d	术后6 d	术后1个月
成人先心组	14.93±1.68	14.00±2.27	14.43±1.99	14.33±2.26	13.76±1.67
单瓣窦性组	15.06±2.27	13.63±2.31[a]	16.73±2.06[ab]	14.53±1.96	14.10±1.98
单瓣房颤组	15.66±1.72[b]	13.60±2.35[a]	17.86±2.43[abc]	16.26±2.44[bc]	16.20±1.98

a:$P<0.05$,与术前比较;b:$P<0.05$,与成人先心组比较;c:$P<0.05$,与单瓣窦性组比较

表5 2 μg/ml胶原检测各组患者血小板聚集性的变化(Ω,$n=30$,$\bar{x}\pm s$)

组别	术前	术后2 d	术后4 d	术后6 d	术后1个月
成人先心组	18.10±2.12	17.46±2.20	18.80±3.30	18.93±2.14	17.86±2.52
单瓣窦性组	18.66±2.26	16.90±2.21[a]	19.66±2.50	18.73±2.70	18.43±2.31[a]
单瓣房颤组	20.36±2.32[bc]	17.40±2.58[a]	21.60±2.60[abc]	20.93±2.97[bc]	21.23±2.25[bc]

a:$P<0.05$,与术前比较;b:$P<0.05$,与成人先心组比较;c:$P<0.05$,与单瓣窦性组比较

3 讨论

心脏瓣膜置换术是治疗终末期瓣膜病变最有效的手段,已有40余年的历史,挽救了成千上万患者的生命。目前国内机械瓣膜使用最为广泛,但术后需要终生抗凝。血小板的黏附和聚集是血栓形成的基础,所以血小板聚集性增高,发生血栓栓塞的风险增高。本研究中,各组患者血小板聚集性于术后2 d内成下降趋势,其中窦性心律组、房颤心律组差异有统计学意义($P<0.05$)。该变化主要与体外循环术相关,考虑以下因素:①体外循环造成的血液稀释;②血小板黏附于人工制品表面;③受血流切应力和血气直接接触的影

响;④低温、肝素及鱼精蛋白的作用。其中成人先心组转流时间较短,所以差异并不明显。以上说明体外循环术后2 d内血小板聚集性降低,其血栓栓塞可能性小,不宜使用抗血小板药物[9,10]。

实验数据表明人工二尖瓣置换组术后4 d血小板聚集性较术前增高明显,且高于同期成人先心组水平,并于术后6 d出现下降。考虑以下原因:①人工材料对血液的作用。血小板可被机械瓣、瓣后湍流、瓣周受损异物组织、体外循环泵的异物表面以及血小板膜磷脂等因素所激活,活化血小板沉积在人工瓣缝环和瓣座支柱血流快的区域,诱导血小板血栓形成。激活的血小板、机械瓣异物表面和受损的瓣膜周围组织可同时激活内源性凝血系统,从而加快血栓形成。②人造瓣膜自身缺陷。人造瓣膜不同于自体瓣膜,造成了不同的血流动力学特性,瓣膜下形成的湍流,不但可激活凝血系统,而且可引起血液成分的破坏,在低剪应力流场区域,如血流滞留区(缝环周围、侧倾碟瓣瓣口后方),有利于纤维蛋白的形成及血小板激活。③瓣膜置换术后时间。人造瓣膜缝环的内皮化过程需要几周,在此之前血小板易于沉积在带缝线的瓣环[11,12]。④应激反应。机体在遭受各种致病因素的伤害时,通过神经-内分泌的调节,产生一系列的防御保护应激反应。此反应可促使血小板聚集性增高。⑤抗凝剂的使用。随着抗凝强度增高,人体生理抗凝系统受到明显的抑制,使用华法令初期机体有短暂的高凝现象。⑥血小板数目明显增高。此现象提示我们机械瓣膜置换术后4 d存在一个血小板高度活化期,此时血栓栓塞风险最高,应密切观察血小板活性情况,有加用抗血小板药物治疗的必要性。

本研究中,单瓣房颤组血小板聚集性在术前、术后1个月均高于成人先心组,其中术后6 d及术后1个月均高于同期瓣膜置换窦性心律组。考虑此现象的原因有:①血流动力学紊乱。心房失去有效收缩导致血液淤滞,流速降低,引起血小板聚集和频繁的血小板撞击,导致血小板功能激活[13]。②炎症反应。房颤时存在炎症反应,可能引起心房内膜组织受损,NO合成减少,引发凝血纤溶机制失衡及血小板激活而处于高凝状态[14,15]。③机械瓣膜本身与房颤造成的血流动力学紊乱成互相加强作用。此现象提示我们机械瓣膜置换合并房颤的患者不但术前发生血栓栓塞的风险高,而且术后4 d起至术后1个月都为血栓栓塞的高危期,应尤为重视其血小板功能情况,可加用抗血小板药物治疗。

综上所述,临床在机械瓣膜置换术后口服华法令抗凝,监测INR、PT的同时应监测血小板聚集性的变化,尤其应关注机械瓣膜置换合并房颤心律的患者,这对于预防围手术期血栓栓塞有着重要作用。本实验提示:①瓣膜置换术后2 d内不宜使用抗血小板药物。②对于瓣膜置换(窦性心律)的患者术后4 d有短期使用抗血小板药物的必要性。③对瓣膜置换(房颤心律)的患者从术前及术后4 d至术后1个月都有使用抗血小板药物的必要。本实验仍需进一步检测其他血小板活性指标,另外血小板聚集性加强说明血栓栓塞风险增高,有加用抗血小板治疗的必要性,但不能立即加用,必须明确加用抗血小板治疗后出血性并发症增高的风险,权衡两者利弊再行使用。目前国际上关于这点存在很大争议,仍需进一步实验予以说明。

参考文献:

[1] Leguyader A, Watanabe R, Berbe J, *et al*. Platelet activation after aortic prosthetic valve surgery[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2006, 5(1): 60-64.

[2] Bryniarski L, Pelc-Nowicka A, Zabojszcz M, *et al*. Dual antiplatelet therapy and antithrombotic treatment: Recommendations and controversies[J]. Cardiol J, 2009, 16(2): 179-189.

[3] Lippi G, Favaloro E J, Salvagno G L, *et al*. Laboratory assessment and perioperative management of patients on antiplatelet therapy: from the bench to the bedside[J]. Clin Chim Acta, 2009, 405(1/2): 8-16.

[4] Anfossi G, Russo I, Trovati M. Platelet dysfunction in central obesity [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009, 19(6): 440-449.

[5] Mahla E, Antonino M J, Tantry U S, *et al*. Point-of-care platelet function analysis ready for prime time? [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(10): 857-859.

[6] Bouganim T, Shapira Y, Sagie A, *et al*. Platelet reactivity in patients with a history of obstructive prosthetic valve thrombosis[J]. Am J Cardiol, 2009, 103(12): 1760-1763.

[7] Kotake Y, Ogawa N E, Katori N, *et al*. Platelet dysfunction during cardiopulmonary bypass assessed by a novel whole-blood aggregometer [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2006, 20(4): 536-540.

[8] 孟庆玉, 戴岳, 林海, 等. 夏天无总碱对家兔血液流变性及血小板聚集的影响[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(3): 32-34.

[9] 赵艳, 张俊, 彭星, 等. 抑肽酶和乌司他丁在体外循环中抗炎作用的比较[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(24): 2490-2492.

[10] Sharma S, McMurty K, Chalapathy N, *et al*. Mechanical aortic valve without anticoagulation for twenty-three years[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2009, 8(2): 263-264.

[11] Le-Tourneau T, Lim V, Inamo J, *et al*. Achieved anticoagulation vs prosthesis selection for mitral mechanical valve replacement: a population-based outcome study[J]. Chest, 2009, 136(6): 1503-1513.

[12] Tay K H, Lane D A, Lip G Y. Balancing thromboembolism and bleeding risks: insights from anticoagulation for prosthetic heart valves [J]. Chest, 2009, 136(6): 1451-1452.

[13] Yip H K, Chang L T, Sun C K, *et al*. Platelet activation in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation[J]. Int Heart J, 2006, 47(3): 371-379.

[14] Yip H K, Lai S L, Lan M Y, *et al*. Time course of platelet activation and von Willebrand factor in patients with non-valvular atrial fibrillation after ischemic stroke[J]. Circ J, 2007, 71(3): 321-326.

[15] 金彦彦, 马长生, 何华, 等. 非瓣膜性心房颤动血栓形成的相关因素分析[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2008, 16(3): 133-136.

(**收稿**:2010-01-12;**修回**:2010-02-09)

(编辑 栾 嘉)