论著

文章编号:1000-5404(2012)10-0980-03

两种抗凝方案下房间隔缺损封堵术后纤溶功能动态变化及意义

王 毅,覃 军,黄 岚,宋耀明,耿召华,谭开彬,林春梅 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院心血管内科,全军心血管病研究所)

[摘要] **目的** 探讨两种抗凝方案下,房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)封堵术后纤溶功能的变化规律及其意义。**方法** 85例成功进行封堵术治疗的ASD患者随机分为延长低分子肝素(prolong low molecular weight heparin, pLWMH)组及低分子肝素(LWMH)组,采用酶联免疫吸附法测定封堵术前、术后即刻、术后第1、2、3、7天及术后第1、3个月血浆组织型纤维溶酶原激活物(tissue plasminogen activator,tPA)、D-D二聚体(D-Dimer)水平。**结果** 封堵术前pLWMH组和LWMH组tPA、D-Dimer无明显差异;术后即刻两组tPA、D-Dimer均较术前明显增加并均达峰值($P<0.05$);术后第1、2天两组tPA、D-Dimer均逐渐下降,仍较术前增加;术后第3天两组tPA、D-Dimer均接近术前水平,pLWMH组高于LWMH组,差异无统计学意义。**结论** 无论低分子肝素组还是延长低分子肝素组,ASD封堵术后纤溶功能一过性激活,至术后3 d恢复术前水平。

[关键词] 低分子肝素;房间隔缺损;封堵术;纤溶
[中图法分类号] R446.11;R654.2;R973.2 [文献标志码] A

Effects of the fibrinolytic on two different anticoagulation protocols after transcatheter closure of atrial septal defects

Wang Yi, Qin Jun, Huang Lan, Song Yaoming, Geng Zhaohua, Tan Kaibing, Lin Chunmei (Center of Cardiovascular Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effects of the fibrinolytil on the two different anticoagulation protocols after transcatheter closure of atrial septal defect (ASD) and the significance. **Methods** Eighty-five ASD patients who successfully underwent transcatheter closure of ASD were randomly divided into a low-molecular-weight heparin group (LMWH group) and a prolonged low-molecular-weight heparin group (pLMWH group). ELISA was applied for detecting the levels of tissue plasminogen activator (tPA) and D-Dimer at different time points including before the operation, immediately after the operation, and 1, 2, 3, 7, 30 and 90 d after the operation. **Results** Before the operation, the levels of tPA and D-D dimer showed no significant difference between the pLMWH group and the LMWH group. The levels of tPA and D-D dimer of the two groups immediately after the operation increased significantly as compared with those before the operation, and reached their peak levels ($P<0.05$). The levels of tPA and D-D dimer declined slightly on 1 d and 2 d after operation ($P>0.05$), then decreased to be close to the baseline on 3 d, and returned to the baseline on 7, 30 and 90 d. **Conclusion** The fibrinolytic system is transiently activated after transcatheter closure of ASD and returns to baseline on day 3 after operation in both the LMWH group and the pLMWH group.

[**Key words**] low molecular weight heparin; atrial septal defect; occlusion; fibrinolytic

Supported by the Tackling Program for Sci & Tech Research of Chongqing (CSTC2009AB5033). Corresponding author: Qin Jun, Tel: 86-23-68774200, E-mail: qinjunqjqj@yahoo.com.cn; Huang Lan, Tel: 86-23-68755601, E-mail: huanglan260@yahoo.com.cn.

近年来,随着房间隔缺损封堵术的广泛开展,少见而严重的封堵器血栓形成[1-3]并发症已逐渐引起广泛的关注。目前,有关房间隔缺损封堵术后封堵器血栓形成的文献主要集中于凝血功能变化方面研究[4-5],而抗凝及纤溶功能变化的研究鲜有报道。我们通过对ASD封堵术后tPA及D-Dimer的动态变化的研究,探讨ASD封堵术后纤溶活性的动态变化规律及其临床意义。

[基金项目] 重庆市科技攻关计划项目(CSTC2009AB5033)
[通信作者] 覃 军,电话:(023)68774200,E-mail:qinjunqjqj@yahoo.com.cn
黄 岚,电话:(023)68755601,E-mail:huanglan260@yahoo.com.cn

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2010年7月至2011年10月接受介入封堵治疗的85例继发孔型ASD患者为研究对象。所有患者术前均行胸片、心电图、血常规、肝、肾功能、电解质、凝血6项等检查。纳入标准:经胸和(或)经食道超声心动图检查明确诊断为房间隔缺损的患者,有明确的介入封堵适应证及相对适应证。排除标准:多孔型ASD、高血压、糖尿病、冠心病、凝血功能异常、肝肾功能不全、血栓形成及栓塞病史、近期服用过抗血小板、抗凝药物史、心房扑动/颤动。

1.2 封堵器材及介入封堵过程

所有患者均使用北京华医圣杰科技有限公司生产的国产封堵器,封堵术严格参照2004年《中国先天性心脏病经导管介入治疗指南》[6]及2009年《常见先天性心脏病介入治疗中国专家共识》[7]的操作进行。

1.3 分组、术后抗凝、抗血小板方案

所有患者均在封堵术后开始口服阿司匹林3~5 mg/(kg·d),共6个月。根据患者性别、年龄及封堵器直径,按照"不平衡最小指数法"原则将患者随机分为pLWMH组、LWMH组,两组临床基本资料,见表1。LWMH组于封堵术后1 h内腹壁皮下注射低分子肝素(克赛注射液,杭州赛诺菲-圣德拉堡-民生制药有限公司,规格:40 mg/支)1 mg/kg,每12小时重复1次,共2次;pLWMH组封堵术后1 h内腹壁皮下注射低分子肝素1 mg/kg,每12小时重复1次,共6次。因克赛注射液剂型所限,我们对不同体质量患者采用不同的单次使用剂量皮下注射,具体如下:>20~40 kg的注射20 mg;>40~60 kg的注射40 mg;>60~80 kg的注射60 mg;>80 kg的注射80 mg。

表1 LWMH组与pLWMH组临床基本资料

组别	年龄(岁)	女性(n,%)	体质量(kg)	封堵器直径(mm)
LMWH组(n=40)	25.6±16.2	34(66%)	45.9±13.7	19.7±7.4
pLMWH组(n=45)	26.5±14.8	35(67%)	47.2±10.8	22.6±6.4
P	NS	NS	NS	NS

1.4 血液标本采集、冻存及测验方法

所有患者均在术前、术后即刻以及术后第1、2、3、7天及第1、3个月空腹状态下采集肘静脉血。采集血液约5 ml于EDTA试管中,之后高速离心(2 000 r/min,20 min),收集血浆约1 ml于1.5 ml型号的EP管中,立即放入-70 ℃冰箱中保存。采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定血浆tPA、D-D浓度,试剂盒购自上海沪尚生物科技有限公司,酶标仪为瑞士TECAN公司Sunrise光吸收酶标仪,指标检测操作过程按照说明书进行。

1.5 统计学分析

连续性变量以$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 13.0统计学软件。组内tPA、D-Dimer比较采用重复数据单因素方差分析,组间tPA、D-Dimer比较采用重复数据双因素方差分析。

2 结果

封堵术前两组tPA、D-Dimer无明显差异($P>0.05$)。封堵术后即刻,两组tPA、D-Dimer均达最高值($P<0.05$);术后第1、2天两组tPA、D-Dimer逐渐下降,较术前仍然增加,差异不明显($P>0.05$);术后第3天,两组tPA、D-Dimer均接近术前水平,pLWMH组高于LWMH组,但差异无统计学意义($P>0.05$);术后第7天及1、3个月两组tPA、D-Dimer均恢复术前水平。见表2。

3 讨论

Rodes-Cabau等[5]通过对14例ASD患者封堵术后血浆凝血酶原片段1+2(prothrombin fragment1+2, F1+2)动态观察发现,封堵术后第1天F1+2达最高值,术后第3个月恢复术前水平,提示ASD封堵术后凝血系统激活且持续至术后3个月。我们前期通过对56例ASD患者封堵术后4、7天及1、3个月F1+2以及β-血小板球蛋白(β-thromboglobulin, β-TG)、血小板第4因子(platelet factor 4, PF4)的动态观察发现,F1+2在术后第3天达峰值,至术后3个月恢复至术前水平,并且发现β-TG、PF4至术后第3天也达峰值,1周恢复术前水平[4],表明ASD封堵术后不仅凝血系统激活,而且血小板也活化。杨荣等[8]通过对82例ASD患者封堵术后血浆t-PA、D-Dimer的动态观察发现,在术前2 d开始口服阿司匹林5 mg/kg·d,术后皮下注射低分子肝素100 U/kg,2次/d,共1 d治疗方案下,封堵术后30 min tPA、D-Dimer均较术前增高,至术后第3天明显降低且接近术前水平,表明ASD封堵术后出现纤溶系统一过性激活。

tPA主要由血管内皮细胞合成,在血管损伤或血栓形成等刺激下可大量释放进入血循环[9],是反映体内纤溶活性的重要标志物。D-Dimer是纤维蛋白单体经过活化因子交联后,再经过纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物,其血浆水平增高可反映凝血系统激活以及继发性纤溶活性增强[10-11]。本研究结果发

表2 封堵术前后LWMH组与pLWMH组t-PA、D-D动态变化及比较

指标	组别	术前	术后即刻	术后第1天	术后第2天	术后第3天	术后第7天	术后第1个月	术后第3个月
tPA(g/L)	LWMH组(n=40)	8.87±3.11	11.7±4.05[a]	9.7±3.95	9.3±3.53	8.9±3.56	8.7±3.33	8.5±3.11	8.7±3.06
	pLWMH组(n=45)	8.98±2.43	11.5±3.19[a]	9.8±2.93	9.5±2.79	9.2±2.31	9.0±2.45	8.6±2.43	8.8±2.42
D-Dimer (μg/L)	LWMH组(n=40)	351±15.6	463±26.3[a]	391±23.7	376±24.8	360±18.2	355±17.3	349±12.5	350±12.6
	pLWMH组(n=45)	360±14.3	455±25.7[a]	389±22.6	385±23.1	376±22.1	362±18.2	351±16.3	345±11.3

a:$P<0.05$,与术前比较

现ASD封堵术后即刻tPA、D-Dimer较术前明显增高，之后逐渐下降，到术后第3天已恢复术前水平，表明ASD封堵术后不仅凝血系统激活，同时纤溶系统也一过性激活。

我们在前期研究中结合相关文献提出，封堵术后凝血系统激活及血小板活化可能与封堵器接触循环血液、内皮损伤以及局部炎症有关。对于本研究中封堵术后纤溶系统活性出现的动态变化，我们认为也可能与上述3个因素有关。首先，封堵术操作过程中，各种介入器械，如血管鞘管、导管、导丝、输送鞘管及置入的网状封堵器均与循环血液直接接触，当这些异物与血液直接接触后，可通过FXIIa激活激肽释放酶，促进缓激肽释放，后者可以增加内皮细胞tPA释放[12]；其次，介入封堵术中存在心内膜或静脉血管内皮损伤，Pees等[13]对40例ASD封堵术后肌钙蛋白I的观察发现，置入封堵器后33例患者肌钙蛋白I浓度在封堵术即刻有明显升高；由于心肌表面覆盖有心内膜，因而封堵术后出现心肌损伤的同时很可能发生心内膜损伤，心内膜受损也可直接导致tPA释放入血。最后，动物实验和人体观察发现，封堵术后即刻在封堵器表面可见大量炎症细胞，并且封堵器周边间隔组织出现局部炎症反应[14-15]，引起TNF-α等炎症因子释放入血，后者也促进内皮细胞释放tPA。封堵术后第1、2天tPA、D-Dimer逐渐下降，至术后第3天恢复术前水平，与此时去除了封堵术操作对血管内皮和心内膜损伤因素有关，从而减少了tPA的释放；封堵术后第3天持续激活的凝血系统和炎症反应也均可促进内皮细胞及血小板释放纤溶酶原激活物抑制物（plasminogen activator inhibitor-1，PAI-1）[16]，而PAI能特异性与tPA以1∶1比例结合、造成tPA被大量消耗，从而造成血浆tPA水平降低。

本研究进一步发现，ASD封堵术后第3天延长低分子肝素组tPA、D-Dimer高于低分子肝素组，但差异无统计学意义，与文献报道的低分子肝素有较弱的促进纤溶系统激活的作用一致。Nakamura等[17]报道，皮下注射LMWH后，被内皮细胞吸收后，在内皮细胞内转化一种更具活性的肝素，后者可以促进内皮细胞产生tPA，此外LMWH也通过抑制PAI的释放，间接促进纤溶系统激活。

综上，我们认为ASD封堵术后在口服阿司匹林的基础上，无论延长LMWH使用至术后3 d，还是术后1 d，不仅凝血功能增强，而且纤溶系统活性也呈现一过性激活，这可能是封堵器血栓形成少见的重要原因之一。结合我们前期及本研究结果，全面认识ASD封堵术后凝血机能的变化规律，为科学合理的ASD封堵术后抗凝药物治疗方案提供更好的理论依据。

参考文献：

[1] Divchev D, Schaefer A, Fuchs M, *et al*. Thrombus formation on an atrial septal defect closure device: a case report and review of the literature [J]. Eur J Echocardiogr, 2007, 8(1): 53-56.

[2] Raghu A, Kawalsky D, Feldman M. Embolic stroke due to a left atrial thrombus two years after placement of an atrial septal defect closure device[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(9): 1294-1296.

[3] Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, *et al*. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patient foramen ovale closure devices in 1, 000 consecutive patients [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(2): 302-309.

[4] 张志宏，覃军，黄岚，等. 房间隔缺损封堵术后不同抗凝方案安全性及疗效分析[J]. 中国介入心脏病学杂志，2010，18(5)：247-251.

[5] Rodes-Cabau J, Palacios A, Palacio C, *et al*. Assessment of the markers of platelet and coagulation activation following transcatheter closure of atrial septal defects[J]. Int J Cardiol, 2005, 98(1): 107-112.

[6] 中华儿科杂志编辑委员会，中华医学杂志英文版编辑委员会. 先天性心脏病经导管介入治疗指南[J]. 中华儿科杂志，2004，42(3)：234-239.

[7] 中国医师协会心血管内科分会先心病工作委员会. 常见先天性心脏病介入治疗中国专家共识[J]. 介入放射学杂志，2011，20(1)：3-9.

[8] 杨荣，盛燕辉，曹克将，等. 房间隔缺损患者介入封堵术后血栓前高凝血状态的研究[J]. 中国现代医学杂志，2009，19(3)：398-401，408.

[9] Wenzel C, Kofler J, Locker G J, *et al*. Endothelial cell activation and blood coagulation in critically ill patients with lung injury[J]. Wien Klin Wochenschr, 2002, 114(19/20): 853-858.

[10] 董小黎，李良，刘国贞. D-二聚体及其抗体在心血管疾病中的应用[J]. 首都医科大学学报，2000，21(4)：356-358.

[11] 刘萍，李效兰，杨萍. 急性脑梗死患者血小板聚集率、抗凝血酶-Ⅲ和D-二聚体的变化[J]. 中国现代神经疾病杂志，2005，5(3)：195-196.

[12] Pretorius M, Rosenbaum D, Vaughan D E, *et al*. Angiotensin-converting enzyme inhibition increases human vascular tissue-type plasminogen activator release through endogenous bradykinin[J]. Circulation, 2003, 107(4): 579-585.

[13] Pees C, Haas N A, von-der-Beek J, *et al*. Cardiac troponin I is increased after interventional closure of atrial septal defects[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2003, 58(1): 124-129.

[14] Sigler M, Jux C. Biocompatibility of septal defect closure devices [J]. Heart, 2007, 93(4): 444-449.

[15] Foth R, Quentin T, Michel-Behnke I, *et al*. Immunohistochemical characterization of neotissues and tissue reactions to septal defect-occlusion devices[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2009, 2(2): 90-96.

[16] Lijnen H R. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1 [J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(1): 35-45.

[17] Nakamura R, Umemura K, Hashimmoto H, *et al*. Less pronounced enhancement of thrombin-dependent inactivation of plasminogen activator inhibitor type 1 by low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin[J]. Thromb Haemost, 2006, 95(4): 637-642.

（**收稿**：2012-02-21；**修回**：2012-02-28）

（编辑　冷怀明）