DOI:10.16016/j.1000-5404.201510098

血栓弹力图评估肺癌患者围手术期凝血状态的临床研究

曾小飞,邓 波,王如文,周景海,郭 伟,牛会军,马 铮,康珀铭,陶绍霖,谭群友 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所全军胸外科研究所)

[**摘要**] **目的** 应用血栓弹力图(thrombelastogram,TEG)评估肺癌患者围手术期凝血状态。**方法** 选择2014年我科接受手术治疗肺部疾病患者170例,分为肺癌组(100例)与良性疾病组(70例)。观察术前TEG的R、K、Angel、MA、CI参数,比较肺癌组和良性疾病组TEG的差异。**结果** 与良性疾病组比较,肺癌组TEG的R值和K值明显缩短($P<0.01$),Angel、MA和CI值明显增宽($P<0.01$),而常规凝血功能除FIB有所升高外($P<0.01$),其他指标差异均无统计学意义($P>0.05$);肺癌组Ⅲ期与Ⅰ期、Ⅱ期比较,TEG各参数差异有统计学意义($P<0.01$);有淋巴结转移(N_{1-3})与无淋巴结转移者(N_0)比较,K、Angel、MA值差异有统计学意义($P<0.05$);肺癌组8例术后出现下肢静脉血栓,其中有症状者3例,下肢静脉血栓阳性组与阴性组术前TEG各参数差异有统计学意义($P<0.05$),肺部良性疾病组无病例出现静脉血栓。**结论** 肺癌患者血液处于高凝状态,其高凝状态与分期和淋巴结转移呈正相关;与常规凝血功能相比,TEG更能全面、准确地反映体内凝血状态。

[**关键词**] 血栓弹力图;肺肿瘤;围手术期;凝血状态

[**中图法分类号**] R331.11; R444; R734.2 [**文献标志码**] A

Clinical analysis on perioperative blood coagulation status in lung cancer patients by thrombelastography

Zeng Xiaofei, Deng Bo, Wang Ruwen, Zhou Jinghai, Guo Wei, Niu Huijun, Ma Zheng, Kang Boming, Tao Shaolin, Tan Qunyou (Institute of Thoracic Surgery, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To assess the blood coagulation status of lung cancer patients during perioperative period by thrombelastography (TEG). **Methods** A total of 170 patients with pulmonary diseases and undergoing surgery treatment in our hospital during January and December 2014 were enrolled in this study. They were divided into benign disease group ($n=70$) and lung cancer group (including adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, $n=100$). The parameters of TEG, including R, K, Angel, MA and CI, were recorded to compare the differences between the benign disease group and lung cancer group. **Results** Compared with the benign group, the R and K values of TEG were significantly smaller in lung cancer group ($P<0.01$), while, those of MA and CI had adverse trends ($P<0.01$). Nevertheless, in regular blood coagulation function evaluation, only fibrinogen (FIB) had significant difference between benign disease group and lung cancer group ($P<0.01$). Moreover, the TEG parameters were significantly different in between the lung cancer patients at stage Ⅲ and stages Ⅰ or Ⅱ ($P<0.01$). Additionally, K value, Angel and MA in the cases with lymphatic metastasis were remarkably different compared with those without ($P<0.05$). There were 8 patients had postoperative thrombus of lower extremity veins, and 3 of them represented

[**通信作者**] 谭群友,E-mail:tanqy001@163.com

[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151221.0807.015.html (2015-12-21)

symptomatic lesions. Significant differences were seen in the TEG parameters between the 8 patients and those without thrombus ($P < 0.05$). There was no vein thrombosis occurred in the benign disease group. **Conclusion** The blood of lung cancer patients is in a hypercoagulable state, which is positively correlated with staging and lymphatic metastasis. Compared with regular blood coagulation function inspection, TEG more accurately reflects the blood coagulation status.

[**Key words**] thrombelastography; lung neoplasms; perioperative period; blood coagulation status

Corresponding author: Tan Qunyou, E-mail:tanqy001@163.com

肿瘤细胞在侵袭、转移以及分泌异常物质的过程中常会对人体的正常凝血功能造成影响,致使血液处于高凝状态,形成静脉血栓[1]。传统凝血功能检查指标能够从微观方面表现凝血机制中的某些阶段或组成成分,但是难以评估血小板的作用以及纤溶过程[2]。作为非侵入性检测方式,血栓弹力图(thrombelastography,TEG)能够动态监测人体血液凝固以及纤维蛋白形成的动力学变化,完整地反映人体凝血功能的整体状况,并以图形的方式展示凝血功能出现异常的根本原因[3-4]。目前对肺癌患者凝血状态的研究较少,且大都用常规凝血的检查方法。本研究对肺癌和肺部良性疾病行 TEG 检测,了解肺癌术前凝血功能状态,为术后血栓的预防提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2014 年我科接受手术治疗的患者 170 例,男性 111 例,女性 59 例;年龄 39~74(56.77±7.49)岁。患者均依据术后病理学诊断结果分为肺癌组和肺部良性疾病组;其中肺部良性疾病 70 例,肺癌 100 例(鳞癌 48 例、腺癌 52 例);肺癌组中:Ⅰ期 51 例,Ⅱ期 32 例,Ⅲ期 17 例,中央型 40 例,周围型 60 例。病例纳入标准:年龄 30~75 岁;拟行肺叶切除手术;无肝肾功能疾病或出血性疾病病史;无栓塞病史、糖尿病史、高血脂等;签署知情同意书。病例排除标准:同时患其他肿瘤;术前接受化疗、放疗治疗;妊娠及哺乳期女性;1 个月内使用影响凝血功能的药物。本临床研究方案获大坪医院医学伦理委员会批准。

1.2 检测指标

1.2.1 血常规指标 血小板计数(PLT)。

1.2.2 常规凝血功能指标 纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)等。

1.2.3 TEG 参数 凝血反应时间(R)、凝血形成时间(K)、Angle 角、血栓最大振幅(MA)、凝血综合指数(CI)。

1.3 方法

纳入病例于清晨空腹,抽取静脉血 8 mL,其中 2 mL 送检血常规,3 mL 送检常规凝血功能,3 mL 送检 TEG。血常规用全自动血细胞分析仪分析;常规凝血功能经全自动血凝分析仪检测;TEG 采用美国 Haemonetics 公司 TEG5000 型检验仪检测。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 和中位数±四分位数间距($M \pm Q$)表示;2 组间比较应用独立样本 t 检验;多组比较采用单因素方差分析;样本方差不齐应用非参数秩和检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 一般资料

共入组病例 170 例,其中肺癌 100 例(鳞癌 48 例、腺癌 52 例),年龄 39~74(57.52±7.75)岁;男性 66 例、女性 34 例;体质指数(21.36±2.21)kg/m^2;手术时间(189.34±45.13)min;TNM 分期Ⅰ期 51 例、Ⅱ期 32 例、Ⅲ期 17 例;有淋巴结转移 33 例、无淋巴结转移 67 例。良性疾病组 70 例,年龄 41 岁~71(55.70±7.00)岁;男性 45 例、女性 25 例;体质指数(21.71±1.96) kg/m^2;手术时间(189.17±38.92)min。2 组病例的性别、年龄、体质指数以及手术时间等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.2 2 组患者 TEG 参数、常规凝血功能及血小板计数

与良性疾病组比较,肺癌组 TEG 的 R、K 值明显缩短($P<0.01$),Angel、MA、CI 值明显增大($P<0.01$),提示肺癌患者血液处于高凝状态(表 1)。常规凝血功能及血小板指标:肺癌组 FIB 升高,差异有统计学意义($P<0.05$),PLT、PT、APTT、TT 等指标差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。

表 1 2 组患者 TEG 参数比较

组别	n	R 值(min,$\bar{x}\pm s$)	K 值(min,$\bar{x}\pm s$)	Angel 角($\bar{x}\pm s$)	MA 值(mm,$\bar{x}\pm s$)	CI($M\pm Q$)
良性组	70	6.71±1.16	1.44±0.39	66.07±5.08	63.84±5.49	0.10±2.73
肺癌组	100	6.07±1.39	1.24±0.35	72.38±4.93	70.21±6.90	1.70±2.18
P 值		0.002	0.001	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 2 组患者常规凝血功能及血小板计数比较

组别	n	PLT($\times10^9$/L,$M\pm Q$)	PT(s,$\bar{x}\pm s$)	APTT(s,$\bar{x}\pm s$)	FIB(g/L,$\bar{x}\pm s$)	TT(s,$\bar{x}\pm s$)
良性组	70	215.50±48.00	10.71±0.86	31.50±2.59	3.05±0.61	14.82±1.38
肺癌组	100	232.50±148.25	10.65±0.79	31.10±3.70	3.88±1.11	14.46±1.28
P 值		0.430	0.620	0.510	<0.01	0.082

2.3 肺癌不同病理类型、分期及淋巴结转移情况患者的 TEG 参数

腺癌和鳞癌患者 TEG 各参数差异无统计学意义($P>0.05$,表 3)。肺癌不同病理分期方面,Ⅰ期与Ⅲ期、Ⅱ期与Ⅲ期 TEG 各参数差异有统计学意义($P<0.05$),Ⅰ期与Ⅱ期 TEG 各参数差异无统计学意义($P>0.05$,表 4)。肺癌中无淋巴结转移(N_0)与有淋巴结转移(N_{1-3})TEG 比较,K、Angel、MA 值差异具有统计学意义($P<0.05$),其余各项参数差异无统计学意义($P>0.05$,表 5)。

2.4 肺癌组出现静脉血栓与无血栓患者 TEG 参数

肺癌组 8 例术后出现下肢静脉血栓,其中有症状的静脉血栓 3 例。肺部良性疾病组未出现静脉血栓。下肢静脉血栓阳性与阴性术前 TEG 各参数差异有统计学意义($P<0.05$,表 6)。

表 3 鳞癌与腺癌患者 TEG 参数比较($\bar{x}\pm s$)

病理类型	n	R 值(min)	K 值(min)	Angel 角	MA 值(mm)	CI
鳞癌	48	6.06 ±1.31	1.20±0.36	72.84±5.08	71.38±6.26	2.00±1.59
腺癌	52	6.08 ±1.48	1.28±0.34	71.95±4.80	69.14±7.34	1.66±1.62
P 值		0.964	0.275	0.370	0.106	0.295

表 4 肺癌不同病理分期患者 TEG 参数比较($\bar{x}\pm s$)

病理分期	n	R 值(min)	K 值(min)	Angel 角	MA 值(mm)	CI
Ⅰ期	51	6.30±1.49	1.35±0.37	70.71±5.06	68.34±6.99	1.61±1.75
Ⅱ期	32	6.19±1.23	1.21±0.31	72.68±3.95	70.43±6.50	1.65±1.51
Ⅲ期	17	5.16±1.03^{ac}	0.95±0.17^{ac}	76.79±3.21^{ac}	75.43±4.48^{ab}	2.81±0.87^{ab}

a:$P<0.01$,与Ⅰ期比较;b:$P<0.05$,c:$P<0.01$,与Ⅱ期比较

表 5 肺癌患者中无淋巴结转移(N_0)与有淋巴结转移(N_{1-3})者 TEG 参数比较($\bar{x}\pm s$)

淋巴结转移情况	n	R 值(min)	K 值(min)	Angel 角	MA 值(mm)	CI
N_0	67	6.18±1.45	1.29±0.36	71.51±4.90	69.17±6.92	1.74±1.68
N_{1-3}	33	5.84±1.25	1.13±0.32	74.13±4.58	72.33±6.45	1.99±1.46
P 值		0.248	0.036	0.012	0.031	0.466

表 6 是否出现血栓的肺癌患者 TEG 参数比较($\bar{x}\pm s$)

特征	n	R 值(min)	K 值(min)	Angel 角	MA 值(mm)	CI
有血栓	8	4.95±1.24	0.89±0.15	76.90±2.85	77.11±6.63	2.95±1.45
无血栓	92	6.17±1.37	1.27±0.35	71.98±4.88	69.61±6.62	1.73±1.59
P		0.017	0.003	0.006	0.003	0.039

3 讨论

恶性肿瘤和机体凝血功能的变化关系非常密切[5],50%以上的恶性肿瘤患者的凝血功能存在异常,转移的恶性肿瘤中凝血功能异常率高达90%[5-7]。恶性肿瘤细胞可通过多种途径激活凝血系统,通过表达脂质和促凝蛋白,释放TNF-α、IL-1β等细胞因子或血管生成因子如VEGF和微粒[7-8]。特别是组织因子表达的增加,不仅对血栓形成有很大影响,而且对局部组织浸润和远处转移也有重要作用,因为它会导致原癌基因表达和肿瘤抑制基因的抑制,促进肿瘤血管的生成,提高恶性肿瘤的攻击性和侵袭性[9]。组织因子在肿瘤细胞的表达,引起凝血酶生成增加,纤维蛋白的形成和血小板活化,从而导致血液高凝[10]。与传统的凝血功能和血小板聚集率方法相比,TEG能对凝血因子、纤维蛋白原功能、血小板的功能以及纤溶过程等进行全面的评估[11],而且可以连续动态监测患者体内凝血的动态变化,TEG在多个学科都有应用价值,目前已经得到广泛的应用并取得了非常好的效果,逐渐被临床医师认可,成为监测围手术期凝血状态非常重要的指标[12-13]。

TEG主要参数有R值、K值、Angle角、MA值及CI值等,其中R值主要反映纤维蛋白凝块形成过程中凝血因子的作用,K值和Angle角能够准确反映纤维蛋白原的功能,MA能够准确反映血小板的聚集功能[14],CI是评价整个凝血功能的指标。在本研究中,肺癌组与良性疾病组R、K、Angel、MA、CI等参数差异明显。肺癌组的R值缩短提示凝血因子活性增强,K值缩短和Angle角增大提示纤维蛋白原增强,MA增宽说明患者体内血小板具有较强的聚集功能,提示肺癌患者血液处于高凝状态。常规凝血功能检查中,除肺癌组的FIB高于良性疾病组外,其余各指标无明显差异,说明常规凝血功能只检测出了纤维蛋白原的数量变化。血常规中血小板计数仅仅反映血小板的数量,不能反映它的功能,本研究中肺癌组和良性疾病组血小板计数也未见明显差异。而TEG中则反映出了肺癌组的凝血因子、内源性凝血和外源性凝血及血小板功能的参数呈现出高凝状态,充分说明TEG比传统凝血功能和血常规检测有优势,具有更高的灵敏性,与文献[15]报道一致。从肺癌病理分期来看,Ⅲ期患者R值和K值较Ⅰ期、Ⅱ缩短,Angel角、MA、CI值较Ⅰ期、Ⅱ增宽,提示分期越晚的肺癌病例,其凝血因子、纤维蛋白原及血小板功能增强越明显,高凝状态越显著。本研究还发现肺癌组有淋巴结转移者较无淋巴结转移者K值缩短,Angel、MA值增宽,提示纤维蛋白原和血小板功能增强,有淋巴结转移者较无淋巴结转移者高凝状态更为显著。但国内文献[16]报道,肺癌手术患者术前凝血功能在是否有区域淋巴结转移及分期间比较未见统计学差异,可能由于该研究样本量较少,且使用的是常规凝血检查的方法;Levy等[17]报道应用TEG评估凝血状态要优于常规凝血功能,可能造成结果的差异。韩啸东等[18]用常规凝血的检查方法研究非小细胞肺癌患者血液高凝状态发现,腺癌FIB高于鳞癌。而本研究中可能由于大多数为早期病例,腺癌和鳞癌TEG各参数无差异,但具体原因尚需进一步研究。

本组8例肺癌患者术后出现下肢静脉血栓,其中有症状的下肢静脉血栓3例。出现下肢静脉血栓的病例R、K值均低于没有出现下肢静脉血栓的病例,MA、CI值及Angle角均显著高于没有出现下肢静脉血栓的病例,且发生血栓患者全部为术前TEG检测血液高凝患者,提示术前高凝显著者术后发生血栓的可能性较大,应给予抗凝治疗预防血栓并发症。董晓峰等[19]将TEG应用于肝癌患者的凝血功能评价,其结果表明,血栓形成组与无血栓组TEG的R、K、Angel、MA、CI等参数差异明显,与本研究结论一致。Cotton等[20]研究发现,TEG检查能够准确掌握患者凝血状态,进一步明确血栓形成的风险,早期给予适当的预防,可以有效降低血栓并发症以及肿瘤相关的死亡率。

综上所述,肺癌患者血液处于高凝状态,分期越晚和有淋巴结转移者其高凝状态越显著,TEG较传统的凝血功能和血常规检测更能准确全面地反映体内凝血功能状态,能更准确地评估高凝状态,并根据监测结果给予适当的抗凝治疗,以预防血栓并发症的发生。

参考文献:

[1] 向琪, 刘敏娟. 肺癌和卵巢癌患者血栓相关标志物的实验研究[J]. 血栓与止血学, 2010, 16(1): 27-29.

[2] Differding J A, Underwood S J, Van P Y, *et al*. Trauma induces a hypercoagulable state that is resistant to hypothermia as measured by thrombelastogram[J]. Am J Surg, 2011, 201(5): 587-591. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.01.012

[3] Song J G, Jeong S M, Jun I G, *et al*. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia in patients undergoing liver transplantation[J]. Br J Anaesth, 2014, 112(2): 290-297.

DOI:10.1093/bja/aet325

[4] Wang C H, Cheng K W, Chen C L, *et al*. Should abnormal coagulation data found in thromboelastography be corrected during liver transplantation? Experience of two cases[J]. Acta Anaesthesiol Taiwan, 2014, 52(1): 43-45. DOI:10.1016/j.aat.2014.02.003

[5] Marinho F C, Takagaki T Y. Hypercoagulability and lung cancer[J]. J Bras Pneumol, 2008, 34(5): 312-322.

[6] Voulgaris E, Pentheroudakis G, Vassou A, *et al*. Disseminated intravascular coagulation (DIC) and non-small cell lung cancer (NSCLC): report of a case and review of the literature[J]. Lung Cancer, 2009, 64(2): 247-249. DOI:10.1016/j.lungcan.2008.10.027

[7] Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(2): 223-233. DOI:10.1111/jth.12075

[8] Zahra S, Anderson J A, Stirling D, *et al*. Microparticles, malignancy and thrombosis[J]. Br J Haematol, 2011, 152(6): 688-700. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08452.x

[9] Watson H G, Keeling D M, Laffan M, *et al*. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis[J]. Br J Haematol, 2015, 170(5): 640-648. DOI:10.1111/bjh.13556

[10] Piazza G. Venous thromboembolism and cancer[J]. Circulation, 2013, 128(24): 2614-2618. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002702

[11] Ganter M T, Hofer C K. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices[J]. Anesth Analg, 2008, 106(5): 1366-1375. DOI:10.1213/ane.0b013e318168b367

[12] 普翠芬, 刘建, 娄世锋, 等. 血栓弹力图在诊断妊娠合并血小板减少症中的应用[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(13): 1471-1472.

[13] 刘宿, 蒋耀光, 葛衡江, 等. 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[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(9): 779-781.

[14] Schochl H, Schlimp C J, Voelckel W. Perioperative coagulation management in multiple trauma patients based on viscoelastic test results[J]. Unfallchirurg, 2014, 117(2): 111-117. DOI:10.1007/s00113-013-2490-2

[15] Martini W Z, Cortez D S, Dubick M A, *et al*. Thrombelastography is better than PT, aPTT, and activated clotting time in detecting clinically relevant clotting abnormalities after hypothermia, hemorrhagic shock and resuscitation in pigs[J]. J Trauma, 2008, 65(3): 535-543. DOI: 10.1097/TA.0b013e31818379a6

[16] 徐澄澄, 付向宁. 肺癌患者手术前后凝血状态的变化[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(2): 136-139. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2010.02.11

[17] Levy J H, Dutton R P, Hemphill JC 3rd, *et al*. Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis[J]. Anesth Analg, 2010, 110(2): 354-364. DOI:10.1213/ANE.0b013e3181c84ba5

[18] 韩啸东, 张侠, 刘畅, 等. 非小细胞肺癌患者血液高凝状态的临床调查[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(5): 882-887. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2015.05.021

[19] 董晓锋, 周健, 兰帅奇, 等. 血栓弹力图在评估肝癌患者高凝状态中的作用[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(9): 931-933. DOI:10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2014.09.013

[20] Cotton B A, Minei K M, Radwan Z A, *et al*. Admission rapid thrombelastography predicts development of pulmonary embolism in trauma patients[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(6): 1470-1475. DOI:10.1097/TA.0b013e31824d56ad

(**收稿**: 2015-10-19;**修回**: 2015-11-21)

(编辑 王 红)