

• 论 著 •

脑肿瘤患者围术期凝血-纤溶相关指标及血小板水平变化^{*}

张丽敏^{1,2}, 郭雨童³, 曹 磊¹, 司学众^{1,2}, 吕 虹^{1,2}, 方 芳^{1,2}, 张国军^{1,2△}, 康熙雄^{1,2▲}

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科, 北京 100050; 2. 北京市免疫试剂临床工程技术研究中心 100050; 3. 首都医科大学医学检验系 2012 级本科生, 北京 100069)

摘要:目的 观察神经外科脑肿瘤患者围术期血小板(PLT)计数及凝血-纤溶系统相关指标的动态变化。方法 收集北京天坛医院神经外科住院脑肿瘤患者共 73 例, 分别于术前、术后第 1 天、术后第 3 天采集空腹静脉血标本, 检测 PLT 计数、血浆 D-二聚体及纤维蛋白原(FIB)水平, 并与健康对照组($n=30$)进行比较, 分析其变化情况。结果 脑肿瘤患者术前 PLT 水平低于健康对照组, 但差异无统计学意义($P>0.05$), 而术前 D-二聚体及 FIB 水平较健康对照组明显升高($P<0.05$)。开颅术后第 1 天, PLT 计数与 FIB 水平均较术前明显下降, 而 D-二聚体水平显著升高($P<0.05$)。术后第 3 天 PLT 计数仍较术前下降, FIB 呈回升趋势, 与术前相比差异无统计学意义($P>0.05$); 而 D-二聚体仍维持较高水平, 但与术后第 1 天相比呈下降趋势($P<0.05$)。结论 脑肿瘤患者围术期存在凝血及纤溶功能异常, 严密监测围术期凝血及纤溶相关指标对早期发现静脉血栓等术后并发症有重要价值。

关键词:脑肿瘤; 围术期; D-二聚体; 纤维蛋白原; 凝血-纤溶系统

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.02.003 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)02-0158-03

Changes of coagulation fibrinolysis indexes and platelet counts in patients with brain tumor during perioperative period^{*}

ZHANG Limin^{1,2}, GUO Yutong³, CAO Lei¹, SI Xuezhong^{1,2},
LV Hong^{1,2}, FANG Fang^{1,2}, ZHANG Guojun^{1,2△}, KANG Xixiong^{1,2▲}

(1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China;
2. Beijing Engineering Research Center of Immunological Reagents Clinical Research, Beijing 100050, China;
3. Grade 2012, Department of Medicine Laboratory, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract: **Objective** To observe dynamic changes of platelet(PLT) count and coagulation fibrinolysis system in patients with cerebroma during perioperative period in department of neurosurgery. **Methods** A total of 73 patients with brain tumor were collected from department of neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital. Fasting venous blood samples were collected before operation, first day and third day after operation. PLT counts, plasma D-dimer and FIB levels were detected, and compared with healthy control group, the changes were analyzed. **Results** The level of preoperative PLT in patients with brain tumor was lower than that in healthy control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$), the level of D-dimer and FIB were significantly higher than that of the healthy control group ($P<0.05$). On the first day after craniotomy, PLT counts and FIB levels were significantly decreased, while D-dimer level was significantly increased ($P<0.05$). At third day after craniotomy, the level of PLT was still lower than that of preoperation, FIB showed a trend of recovery, and there was no significant difference compared with that pre-operation ($P>0.05$). The D-dimer remained at a high level, but it was in a downward trend compared with first day after craniotomy ($P<0.05$). **Conclusion** There is an abnormal blood coagulation and fibrinolysis in patients with brain tumor during perioperative period, and it is important to monitor the blood coagulation and fibrinolysis indexes closely during perioperative period.

Key words: cerebroma; perioperative period; D-dimer; fibrinogen; coagulation fibrinolytic system

深静脉血栓(DVT)形成是肿瘤患者围术期常见的并发症。有研究表明, 肿瘤患者发生 DVT 的风险是正常人的 4~20 倍^[1]。而脑肿瘤患者作为 DVT 的特殊风险人群已引起人们广泛关注^[2]。一项以人群为基础的回溯性研究显示胶质瘤患者在诊断后半年内 DVT 的发生率约为 16.1%^[3]。这提示脑肿瘤患者可能存在凝血功能异常, 从而导致了 DVT 的发生^[4-5]。而同时作为脑肿瘤重要治疗手段的开颅手术本身则为一种外界的刺激因素, 进一步加重了凝血及纤溶功能异常。首都医科大学附属北京天坛医院为一所以神经科疾病为特色的医疗机构, 具有较多的脑肿瘤住院患者, 且大部分需要开颅手

术, 如何正确评估神经外科脑肿瘤患者围术期凝血-纤溶系统功能状态以防止术后并发症的发生就显得尤为重要。本着为临床服务的原则, 本研究拟通过监测脑肿瘤患者开颅手术前后纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体及血小板(PLT)计数的变化情况, 评价该院脑肿瘤患者围术期凝血-纤溶系统功能, 探讨开颅手术对机体凝血-纤溶系统的影响, 以防范术后并发症的发生, 改善患者预后, 并为临床工作提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集胶质瘤或脑膜瘤患者共 73 例为脑肿瘤组。其中男 42 例, 女 31 例; 年龄 16~60 岁, 平均(47.23±

^{*} 基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2013-3-052)。

作者简介:张丽敏,女,检验医师,主要从事医学检验研究。△ 通信作者,E-mail:tiantanzgj@163.com。▲ 共同通信作者,E-mail:kangxx@vip.sina.com。

13.47)岁。所有病例均为首都医科大学附属北京天坛医院住院患者,纳入标准:(1)患者无对凝血功能有影响的疾病病史;(2)患者近期末服用止血或抗凝药物;(3)近期无手术及外伤病史;(4)影像学检查无动、静脉血栓形成。所有患者术后行病理学检查以诊断肿瘤类型。其中胶质瘤患者 37 例,脑膜瘤患者 36 例。选择首都医科大学附属北京天坛医院健康体检者为健康对照组,共 30 例,其中男 18 例,女 12 例;年龄 25~57 岁,平均(49.51±11.39)岁。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 健康对照组于体检当日,脑肿瘤组分别于术前、术后第 1 天、术后第 3 天采集清晨空腹静脉血,尽快完成检测。

1.2.2 检测方法 在 Sysmex CA7000 全自动血凝仪上检测,采用乳胶免疫比浊法检测血浆 D-二聚体,凝固法检测 FIB 水平。PLT 计数在 Sysmex XT-1000i 全自动血球仪上检测。

1.2.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑肿瘤组开颅术前各指标水平变化 将 73 例脑肿瘤患者术前各项指标与 30 例健康对照组进行比较,结果显示脑肿瘤组 FIB 及 D-二聚体水平升高($P < 0.05$),而 PLT 计数组间差异无统计学意义($P > 0.05$),但数据提示脑肿瘤组较健康对照组呈下降趋势。见表 1。

表 1 2 组 PLT 计数、血浆 D-二聚体与 FIB 水平($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	PLT($\times 10^9/L$)	FIB(g/L)	D-二聚体(g/L)
脑肿瘤组	73	235.63±51.76	2.76±0.46 ^a	1.09±0.30 ^a
健康对照组	30	265.17±68.13	2.37±0.43	0.78±0.60

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 脑肿瘤组开颅手术前后各指标比较 将 73 例脑肿瘤患者开颅手术前后各项指标进行比较,结果显示脑肿瘤患者开颅术后第 1 天,PLT 计数与 FIB 水平均较术前明显下降,而 D-二聚体水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。术后第 3 天 PLT 水平仍较术前下降,FIB 呈回升趋势,与术前相比差异无统计学意义($P > 0.05$);而 D-二聚体仍维持较高水平,但与术后第 1 天相比呈下降趋势($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 脑肿瘤患者开颅手术前后 PLT 计数、血浆 D-二聚体与 FIB 水平($\bar{x} \pm s, n = 73$)			
时间	PLT($\times 10^9/L$)	FIB(g/L)	D-二聚体(g/L)
术前	235.63±51.76	2.76±0.46	1.09±0.30
术后第 1 天	215.88±54.36 ^a	2.45±0.53 ^a	4.70±2.85 ^a
术后第 3 天	207.92±47.51 ^a	2.64±0.61	3.57±2.34 ^{ab}

注:与术前比较,^a $P < 0.05$;与术后第 1 天比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

正常人体内凝血和抗凝血机制时刻保持动态平衡,从而防止出血或血栓形成。病理状态下血液成分的改变如 PLT 的变化、凝血因子的增减或纤溶系统活性的高低均可以影响这种平衡。静脉血栓形成是胶质瘤患者常见的并发症之一。

一项来自加利福尼亚免费数据库的回顾性分析显示胶质瘤患者在初次诊断后半年内静脉血栓栓塞症(VTE)的发生率为 16.1%^[3]。国内有研究报道,FIB、D-二聚体水平在脑部肿

瘤患者均有所上升^[6-7]。Hoke 等^[8]认为,D-二聚体水平变化可提示脑肿瘤患者的预后转归。而有研究已经证实 D-二聚体可以作为 VTE 的一项独立危险因素^[9-10]。这些数据表明脑肿瘤患者在开颅手术治疗之前就已经出现了凝血-纤溶系统功能的改变,从而导致了 VTE 的发生。

而本研究结果与之前的文献报道有相同的趋势:脑肿瘤组血浆 FIB、D-二聚体水平术前较健康对照组明显升高。这可能与肿瘤组织的内在生物学性状密切相关,有研究发现肿瘤组织本身即可影响机体的凝血及纤溶系统^[11]。某些脑肿瘤细胞可分泌促凝物质,使机体处于高凝状态^[12],还可促进 PLT 的聚集,从而利于血栓形成。血栓引起的纤溶系统激活则可导致 D-二聚体水平升高。Moshchev 等^[13]对住院治疗前的 4 052 例神经外科患者血浆 D-二聚体水平进行统计分析,认为 D-二聚体检测是评估术前血栓形成风险可靠的筛查方法。PLT 计数结果显示脑肿瘤患者术前水平较健康对照人群稍有减少,但未低于正常参考值下限,可能为凝血系统激活后消耗所致,尚需后续加大样本量来研究。

开颅手术本身即可作为一种预损伤对凝血及纤溶系统活性造成影响,研究显示脑肿瘤的不完全切除可增加 VTE 的发生率^[14-15]。因此,围术期并发凝血及纤溶功能异常的现象已越来越引起人们的重视。文献报道,开颅术后 DVT 的发病率为 19.0%~50.0%,肺栓塞(PE)的发病率为 0.5%~5.0%^[16]。DVT 形成后,一旦脱落导致 PE,后果将非常严重。因此,必须重视开颅手术患者围术期血液高凝状态,预防 DVT 的发生,或对 DVT 形成能够早期及时做出诊断并给予相应处理,对改善患者预后、提升生存质量极为重要。

开颅术后 DVT 发生率较高,这与手术时间长、术中脑组织释放高凝物质、术后偏瘫、长时间卧床、脱水治疗等密切相关^[17]。临床上 DVT 常隐性存在,大部分患者无任何不适,但血栓一旦脱落,将严重影响患者身体健康。本研究结果显示术后第 1 天脑肿瘤患者 PLT、FIB 水平下降,D-二聚体水平升高,与术前相比差异均有统计学意义($P < 0.05$),原因可能为手术使脑组织受损,大量组织因子释放入血,导致外源性凝血途径激活,继而激活内源性凝血途径,使得血浆 FIB 消耗性急剧降低,同时凝血-抗凝系统之间的平衡被打破,引起继发性纤溶,产生大量的 D-二聚体^[18]。有研究认为 D-二聚体可作为开颅术后患者发生静脉血栓风险预警的可靠指标^[10,19]。由 FIB 转化生成的纤维蛋白可与 PLT 表面 GP II b/III a 结合而介导 PLT 聚集,使得 PLT 消耗性减低^[18]。术后第 3 天脑肿瘤患者 D-二聚体水平较术后第 1 天降低,可能与凝血系统前期激活后活性物质大量消耗,纤溶系统也随之减弱,二者重新取得平衡有关。而 FIB 术后第 3 天明显回升,与术前水平相当,可能与机体的代偿性合成增加有关。

由于研究的局限性,本研究只观察了 73 例患者术后 3 d 各指标的变化规律,未进行更多病例、更长时间内的各指标的转归。并且由于条件所限,对研究对象未进行术后的 B 超检查以明确是否有 DVT 的发生。因此,上述指标变化最大程度上可以为开颅术后患者无 DVT 形成提供参考,如果患者出现 DVT,D-二聚体可能会持续性上升,而不同于本研究的术后第 3 天即出现下降。关注脑肿瘤患者围术期 PLT、FIB 和 D-二聚体水平变化,了解机体凝血与抗凝系统的状态,对防治 DVT 发生、判断患者预后有重要价值。本研究本着为临床服务的目的,从实验室角度出发,通过对首都医科大学附属北京天坛医院神经外科脑肿瘤患者围术期 PLT、FIB 和 D-二聚体动态观

察,初步评估了患者凝血-纤溶功能状态,以期对临床工作有参考价值。由于存在潜在风险的出血,对于开颅术后是否要常规进行抗凝治疗及是否能够改善生存质量,仍需进一步研究^[20]。

参考文献

[1] Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, pro-thrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis [J]. JAMA, 2005, 293: 715-722.

[2] Wun T, White RH. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk factors [J]. Cancer Investig, 2009, 27(Suppl 1): 63-74.

[3] Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9 489 patients with malignant glioma [J]. J Neurosurg, 2007, 106: 601-608.

[4] Yman GH, Kborana AA. Cancer, clots and consensus: new understanding of an old problem [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(29): 4821-4826.

[5] Magnuson D, Astie RAKJ, et al. Oncogenes and the coagulation system-forces that modulate dormant and aggressive states in cancer [J]. Thromb Res, 2014, 133 (2Suppl), S1-S9.

[6] 王艳兰, 左灿, 卿之驹. 凝血-纤溶系统相关指标检测对胶质瘤患者的意义 [J]. 广东医学, 2015, 53(7): 1090-1092.

[7] 蓝美锐, 陈礼刚. 胶质瘤患者血浆 D-二聚体变化及临床意义 [J]. 实用医院临床杂志, 2014, 40(4): 149-151.

[8] Hoke M, Dieckmann K, Koppensteine R, et al. Prognostic value of plasma d-dimer levels in patients with glioblastoma multiforme Results from a pilot study [J]. Wien Klin Wochenschr, 2011, 123(7/8): 199-203.

[9] Thaler J, Ay C, Kaider A, et al. Biomarkers predictive of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade gliomas [J]. Neuro Oncol, 2014, 16: 1645-1651.

[10] Prell J, Rachinger J, Smaczny R, et al. D-dimer plasma level: a reliable marker for venous thromboembolism after elective craniotomy [J]. J Neurosurg, 2013, 119(5): 1340-1346.

[11] Ruediger G, Manuela K, Volker S, et al. Hemostatic and hemorrhagic problems in neurosurgical patients [J]. Acta Neurochir, 2009, 151: 873-900.

[12] 张红, 赵花, 张琰. 恶性肿瘤患者纤维蛋白原与 D-二聚体检测的临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(18): 2758-2759.

[13] Moshchev DA, Lubnin AI, Moshkin AV, et al. Prognostic value of D-dimer fibrin level in neurosurgical patients before elective hospitalization [J]. Anesteziol Reanimatol, 2013, 23(4): 59-63.

[14] Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma [J]. J Thromb Haemost, 2010, 17: 1959-1965.

[15] Simanek R, Vormittag R, Hassler M, et al. Venous thromboembolism and survival in patients with high-grade glioma [J]. Neuro Oncol, 2007, 9: 89-95.

[16] Geriach R, Scheuer T, Beck J, et al. Surgery after early Nadroparin administration: results of a prospective study [J]. Neurosurgery, 2003, 53: 1028-1041.

[17] 于书卿, 贾桂军, 崔勇, 等. 神经外科手术后静脉血栓栓塞症预防性治疗研究 [J]. 北京医学, 2005, 27(7): 385-387.

[18] 杨秋继. 开颅手术对机体纤溶系统的影响 [D]. 上海: 复旦大学, 2013.

[19] Kawaguchi T, Kumabe T, Kanamori M, et al. Early detection of venous thromboembolism in patients with neuroepithelial tumor: efficacy of screening with serum D-dimer measurements and Doppler ultrasonography [J]. J Neurooncol, 2011, 101(3): 495-504.

[20] Aishima K, Yoshimoto Y. Screening strategy using sequential serum D-dimer assay for the detection and prevention of venous thromboembolism after elective brain tumor surgery [J]. Br J Neurosurg, 2013, 27(3): 348-354.

(收稿日期: 2016-08-20 修回日期: 2016-10-26)

(上接第 157 页)

而导致的高同型半胱氨酸血症,并且可指导临床合理补充 FA 和维生素 B₁₂,从而降低血清 Hcy 水平,减少脑梗死的发生及发展,具有重要的社会价值。

参考文献

[1] 刘超, 祝群. 痛风与高尿酸血症的分子流行病学研究进展 [J]. 实用老年医学, 2015, 12(10): 382-383.

[2] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 (2010 版) [J]. 中国全科医学, 2011, 14(35): 4013-4017.

[3] Scigliano G, Musicco M, Soliveri P, et al. Reduced risk factors for vascular disorders in Parkinson disease patients: a case-control study [J]. Stroke. 2006, 37: 1184-1188.

[4] Mejia Mohamed EH, Tan KS, Ali JM, et al. TT genotype

of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is an important determinant for homocysteine levels in multiethnic Malaysian ischaemic stroke patients [J]. Ann Acad Med Singapore, 2011, 40(4): 186-191.

[5] Schaffer A, Verdoia M, Cassetti E, et al. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study [J]. Thromb Res, 2014, 134: 288-293.

[6] 刘小艳. 同型半胱氨酸及 MTHFR 基因多态性与冠心病的相关性研究进展 [J]. 西部医学, 2015, 3(27): 478-479.

[7] Ashjzadeh N, Fathi M, Shariat A. Evaluation of Homocysteine Level as a Risk Factor among Patients with Ischemic Stroke and Its Subtypes [J]. Iran J Med Sci, 2013, 38(3): 233-239.

(收稿日期: 2016-08-21 修回日期: 2016-10-27)