

• 论 著 •

二尖瓣置换术后凝血功能测定的临床价值

马建新, 徐忠玉, 谢志雄, 朱小东, 叶金宝

(解放军第 175 医院/厦门大学附属东南医院检验科, 福建漳州 363000)

摘要:目的 探讨二尖瓣置换术(MVR)后患者凝血功能的变化及临床价值。方法 将 2012 年 1 月至 2014 年 1 月期间收治入该院进行 MVR 后患者 163 例纳入观察组, 将同期来该院同期健康体检者 163 例纳入对照组, 检测两组患者的凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)浓度、凝血酶时间(TT)和凝血酶原时间国际标准化指数(INR), 并进行统计学分析。结果 观察组大多数 PT、APTT、INR 均明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 MVR 后患者定期测定凝血功能可以有效反映患者体内抗凝及凝血机制紊乱的现状, 可提高诊断及治疗的效率和临床预测价值。

关键词: 二尖瓣置换术; 凝血指标; 临床预测价值

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.06.024

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)06-0774-03

Clinical value of determination of blood coagulation function after mitral valve replacement

Ma Jianxin, Xu Zhongyu, Xie Zhixiong, Zhu Xiaodong, Ye Jinbao

(Department of Clinical Laboratory, 175 Hospital of PLA/Affiliated Southeast Hospital of Xiamen University, Zhangzhou, Fujian 363000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes and clinical significance of the coagulation function after mitral valve replacement (MVR). **Methods** 163 cases of MVR admitted in our hospital from January 2012 to January 2014 were included in the observation group and contemporaneous 163 individuals of healthy physical examination were selected as the control group. The prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen concentration (FIB), thrombin time (TT) and prothrombin time international normalized ratio (INR) in the two groups were detected and the detected results were performed the statistically comparative analysis. **Results** PT, APTT and INR in the majority of the observation group were significantly higher than those in the control group, the differences had statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** The regular determination of blood coagulation function after MVR can effectively reflect the disorder status of anticoagulant and coagulation mechanism, and can improve the efficiency of diagnosis and treatment and clinical predictive value.

Key words: mitral valve replacement; coagulation index; clinical predictive value

近年来, 心脏相关疾病发病率明显上升, 发病人群的年龄明显提前。二尖瓣置换术(MVR)后患者需要终身抗凝治疗(临床上通常使用华法林), 以防止血栓形成和循环栓塞的发生。临床上使用华法林有一个重要的原则, 就是要在实验室监测下服用。监测指标是凝血酶原时间(PT)测定, 以往采用 PT 的秒数来监测, 经验认为, 华法林的合适用量应当是患者的 PT 时间为健康者 PT 时间的 1.5~2.5 倍。但是各实验室使用 PT 试剂质量上的不同, 使得同一患者在不同医院测定的结果相差悬殊, 给治疗带来极大的混乱^[1]。为此, 近年来均采用国际标准化指数(INR), 报告和进行监测, 这就避免了由于试剂上的差异带来的检测结果的不一致。故患者需定期到医院监测凝血功能, 特别是 INR 的监测。国内相关研究报道 MVR 患者 INR 控制在 $1.5 < \text{INR} < 2.0$ 才是安全可行的^[2]。对 MVR 患者抗凝效果进行监测, 从而提高诊断及治疗的效率和临床预测价值。本组研究对象为 2013 年 1 月至 2014 年 1 月本院收治的 163 例 MVR 患者, 将 163 例健康体检者设为对照组, 检测两组凝血指标 PT、凝血酶时间(TT)、部分活化凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原浓度(FIB)、INR 的水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2014 年 1 月本院胸外科确诊需要 MVR 的患者 163 例纳入观察组, 所有纳入对象排除以下情形, 如糖尿病患者, 肝肾功能不全患者、甲状腺疾病患

者、出血性疾病患者、心肌病患者、恶性肿瘤患者以及冠心病患者。另选择同期来本院健康体检者 163 例作为对照组。

1.2 仪器与试剂 采用法国 STAGO 公司生产的 STAGO R Evolution 全自动血凝分析仪, 试剂和质控均由法国 STAGO 公司生产。

1.3 方法 所有受检者均清晨 8:00 后空腹肘静脉采血 1.8 mL, 经 109 nmol/L 的枸橼酸钠 1:9 抗凝, 标本以 3 000 r/min 离心 10 min, 立即上机检测。采用凝固法、光学法、发色底物法等进行检测的全自动血凝仪。本文是采用 STAGO 专利技术——摆动磁珠法来测量 PT、APTT、FIB、TT、INR 等项目。INR 是从 PT 和测定试剂的国际敏感指数(ISI)推算出来的, 从而使得不同实验室或使用不同厂家试剂同时测定的 PT 水平具有可比性, 以便于统一用药标准。要求各实验室使用标有 ISI 的凝血活酶试剂, 根据 PT 比值和 ISI 值计算出每份质评血浆 INR。

1.4 计算公式 (1) INR 计算方法如下: $\text{INR} = (\text{PT 观察组} / \text{PT 对照组})^{\text{ISI}}$; (2) 公式中 ISI 是用多份不同凝血因子水平的血浆与国际参考制品(IRP)作严格的校准, 通过回归分析求得回归斜率而得到的, 代表凝血活酶试剂对凝血因子缺乏的敏感性, ISI 值越低则敏感性越高, 进口凝血活酶试剂均标有 ISI 值, 可用此值计算出 INR 值。如果所用试剂未标明 ISI 值, 建议向厂家询问, 或者改用更规范的试剂。用血凝分析仪测定

时,输入 ISI 值后会自动换算出 INR。

1.5 统计学处理 应用 SPSS15.0 版本软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,样本间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

两组的凝血功能比较见表 1。观察组 PT、APTT、INR 均明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。TT、FIB

基本在正常范围内,同时可以看出 INR 值与所测质评血浆 PT 的秒数呈正相关,也就是在一定的范围内,INR 的值越高 PT 越高,血液凝固所需的时间越长。这样可以防止血栓形成,例如血栓导致的中风。但是如果 INR 值非常高时,就会出现无法控制的出血的风险。INR 作为 MVR 患者最有效具有可比性的抗凝强度的监测指标,MVR 患者应控制 $1.5 < \text{INR} < 2.0$ 才最安全可行的,减少出血危险性^[2]。

表 1 两组的凝血功能比较

组别	<i>n</i>	PT(s)	TT(s)	APTT (s)	FIB(g/L)	INR
观察组	163	19.077±5.19	15.618±1.43	44.502±7.45	3.337±0.87	1.689±0.60
对照组	163	12.023±1.23	17.512±3.89	35.788±7.43	3.134±1.45	0.980±0.19
<i>P</i>		<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

3 讨 论

由于心脏机械瓣膜材料的特性、血流动力学特点,使其在人体内易于形成血栓,因此抗凝治疗成为影响患者术后生活质量的重要因素,故 MVR 患者需终生抗凝治疗,临床用药剂量不易掌握。抗凝过度引起的出血及抗凝不足引起的栓塞是最常见且严重的并发症,占有远期并发症的 75%,在发生抗凝并发症的患者中有 50% 抗凝监测结果在健康范围内^[3-4]。术后定期监测患者的凝血功能并选择合适的抗凝剂量可减少或避免抗凝并发症的发生。因此,监测患者的凝血功能对如何合理抗凝,具有重要的临床价值。

当今临床常用口服华法林进行抗凝治疗,华法林属于双香豆素类抗凝剂,其化学结构与维生素 K 相似,可在肝脏中竞争性抑制维生素 K 依赖性凝血因子 II, VII, IX, X 的合成,抑制体内凝血系统,主要是外源性凝血系统(PT)的功能,因此可以起到抗凝血的治疗目的。它的生物半衰期为 44 h,抗凝作用最强时间是 24~48 h。由于不同的凝血因子半衰期不同,所以持续作用时间可维持 3~5 d。开始治疗时从小剂量起步,逐渐增加剂量一般第 1 天剂量为 20~50 mg 不等,患者的个体差异很大^[5-6]。故发生出血并发症的机会较多,相关研究指出出血是中国人抗凝治疗最常见及最重要的并发症,发生率在 0.7%~10.4% 患者年,欧美国家报道出血率约 1.4%~2.4% 患者年,总体来讲低于国内。出血发生率与栓塞发生率之间无负相关关系。出血分一般性出血与严重性出血,一般性出血包括皮下出血、肉眼血尿、月经量过多,眼结膜下出血等;严重性出血导致患者住院、输血或死亡的严重后果,严重性出血中颅内出血值得重视,它是抗凝治疗中最危险的并发症,其发生率为 0.3%~1% 患者年,病死率高达 60%。欧美国家研究报道 MVR 后栓塞发生率约 2.0%~3.8% 患者年,而国内报道较低,仅 0.30%~1.48% 患者年,栓塞患者较少有致命的危险^[6]。

INR 作为华法林抗凝强度最有效的监测指标,相关研究报道 MVR 后患者使用低抗凝强度($1.5 < \text{INR} < 2.0$)是最安全可行的^[2,6]。INR 可有效监测使用抗凝(“血液稀释”)药物的效果,其中 INR 常用于监测口服抗凝剂。延长见于先天性凝血因子 II、V、VII、X 缺乏及纤维蛋白原缺乏,后天凝血因子缺乏主要见于维生素 K 缺乏、严重的肝脏疾病、纤溶亢进、弥漫性血管内凝血(DIC)、口服抗凝剂等;缩短见于血液高凝状态和血栓性疾病等^[7]。例如华法林通常使用抗凝治疗预防有心房纤维性颤动的患者的中风;也用来预防静脉血栓的复发。但是,一旦使用华法林,就应规律性地监测 INR^[7]。健康成年人,INR 值大约 1.0。MVR 患者应控制在 $1.5 < \text{INR} < 2.0$ 范围内

才最安全可行;静脉血栓的患者的 INR 值一般应保持在 2.0~2.5;有心房纤维性颤动的患者的 INR 值一般应保持在 2.0~3.0。然而,理想的 INR 值一定要为每一个患者制定个性化指标。当 INR 值高于 4.0 时,提示血液凝固需要很长时间,这可能引起无法控制的出血,甚至死亡。而 INR 低于 2.0 不能提供有效的抗凝^[8]。

APTT 是反映内源性凝血功能的常用指标,增高见于凝血因子 VIII、IX、XI 水平减低,如血友病 A、血友病 B 及因子 XI 缺乏症;降低见于高凝状态;如促凝物质进入血液及凝血因子的活性增高等情况;PT 反映外源性凝血功能的常用指标,可显示 II、V、VII、X 凝血因子的水平及循环中的抗凝物质;FIB 主要反映纤维蛋白原的水平,增高见于急性心肌梗死,减低见于 DIC 消耗性低凝溶解期、原发性纤溶症、重症肝炎、肝硬化等^[8];TT 主要反映共同途径,增高见于 DIC 纤溶亢进期,低(无)纤维蛋白原血症,异常血红蛋白血症,血中纤维蛋白(原)降解产物(FDPs)增高,降低无临床意义^[9-10]。

医护人员对于 MVR 后患者的健康教育也是很重要的,应向 MVR 患者普及抗凝治疗知识,并定期随访,指导患者长期正确服用抗凝药物,服用合适的剂量并定期监测凝血功能,以降低抗凝治疗相关并发症的发生率,提高 MVR 的远期疗效,尤其是在低强的抗凝时,提醒患者长期服用华法林并且定期复查凝血功能,根据凝血情况改变华法林的用量,能减少患者出血或者凝血的危险性,延长患者的生存时间。同时医院也应该建立相应的数据库,对 MVR 后需长期抗凝的患者进行定期随访,也能一定程度上减少患者的出血或者凝血危险^[11]。

因此 MVR 患者术后凝血功能的测定具有重要的临床价值,临床医生可根据 MVR 患者凝血情况改变华法林的用量,从而减少患者出血或凝血的危险性,减少致命的风险,提高诊断及治疗的效率和临床预测价值。

参考文献

[1] Launbjerg J, Egeblad H, Heaf J, et al. Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients[J]. J Intern Med, 2011, 329(1): 451-458.

[2] 董力, 石应康, 邓承祺, 等. 应用国际标准比值监测心脏机械瓣膜替换术后抗凝治疗[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2009, 15(3): 167-169.

[3] Daniel JT, Rick AN, Dnnis AG, et al. Modern management of prosthetic valve anticoagulation[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 73(2): 665.

[4] Shiach CR, Campbell B, Poller L, et al. Reliability of point-of-care prothrombin time testing in a community clinic: a (下转第 777 页)

续表 1 134 例金黄色葡萄球菌对常用抗菌药物耐药率(%)

抗菌药物	MRSA(<i>n</i> =104)			MSSA(<i>n</i> =30)			χ^2	<i>P</i>
	敏感	中介	耐药	敏感	中介	耐药		
利奈唑胺	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	—	—
奎诺普丁	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	—	—
氯霉素	57.3	2.2	40.5	50.7	3.0	46.3	0.378	0.539
左氧氟沙星	7.9	3.8	88.3	25.4	4.5	70.1	6.000	0.014
阿米卡星	42.0	5.8	53.2	89.0	2.3	8.7	17.440	<0.05

—:无数据。

3 讨 论

骨科患者多长期卧床,自身免疫力降低,住院时间长,而急诊手术时手术室准备不充分、消毒不彻底,为病原菌入侵创造了条件,同时手术创面大,并且骨折同时可引起其他部位损伤,手术切口暴露于空气中时间较长,增加与病原菌接触机会,导致手术切口感染率增高^[1-2],金黄色葡萄球菌是院内感染常见的主要病原菌,可引起全身各部位的感染,其感染更易发生于免疫力低下、长期住院及伴各种侵入性操作的患者,骨科手术患者发生医院感染中金黄色葡萄球菌占第二位^[3-4]。1961 年英国首次报道第 1 株 MRSA,到我国 20 世纪 70 年代上海地区报道 MRSA 达金黄色葡萄球菌的 5%^[5]。随着抗菌药物的广泛使用,MRSA 现已经达到院内感染致病菌的 79.5%^[6]。本资料显示,21 852 例患者,568 例发生手术后切口感染,感染率为 2.6%,其中金黄色葡萄球菌 134 株(23.6%),MRSA 104 株,占 77.6%,明显高于 2011 年卫生部全国细菌耐药监测网统计的平均检出率(50.5%),可能与多数院内感染患者长期使用广谱抗菌药物有关,该结果与国内类似研究结果相近^[7]。

在本研究中 MRSA 和 MSSA 金黄色葡萄球菌对万古霉素、利奈唑胺和奎奴普汀/达福普汀尚未产生耐药。MRSA 对青霉素、苯唑西林、头孢西丁的耐药率均为 100.0%,对氨苄西林耐药率达 97.3%,对庆大霉素、左氧氟沙星、红霉素、四环素、复方磺胺甲噁唑的耐药率在 70.0%~95.0%,对阿米卡星、克林霉素的耐药率在 50.0%~65.0%,明显高于 MSSA,差异有统计学意义(*P*<0.05);提示临床医生在选择治疗方案时,区别对待 MRSA 与 MSSA 有利于抗菌药物的正确使用。基于万古霉素、利奈唑胺、奎奴普汀/达福普汀的耐药率较低,且在临床应用中,万古霉素被认为是治疗 MRSA 感染的首选药,其作用是通过阻断敏感菌细胞壁的高分子肽聚糖合成,导致细胞壁缺损而杀灭细菌^[8];利奈唑胺则主要与细菌 50S 亚基上核糖体 RNA 的 23S 位点结合,通过抑制 50S 和 30S 核糖体亚基,阻止 70S 始动复合物形成,达到抑制细菌蛋白质合成目的^[9]。

MRSA 携带多种耐药基因,且具有多重耐药性,增加了抗

菌药物选择的压力,也增加了临床抗感染治疗的难度。医务人员应做好骨科手术患者的健康教育,指导患者饮食,进行肺部基础护理,增强抵抗力,术前积极治疗基础疾病,手术中尽量缩短手术时间,减少术中出血量,合理使用抗菌药物,并加强手卫生,避免医院感染。感染科应加强骨科手术切口的监测,并指导科室做好医院感染患者的隔离和控制。中草药不易诱导细菌产生耐药性^[10-11],且对 MRSA 具有较好的效果^[12],医院和医药科研机构应研制骨科术后中药外用制剂,骨科医生应在中药外用制剂的基础上结合药敏结果合理使用抗菌药物,达到有效的抗感染治疗。

参考文献

[1] 盛放. 骨科手术切口感染的临床特征研究与预防措施[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(20):4513-4514.

[2] 张磊. 骨科手术切口感染的临床特征分析[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(13):2687-2688.

[3] 乔登娉,梁勤,程烜,等. 626 例骨科患者伤口分泌物病原菌的分布及耐药性[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(12):1383-1384.

[4] 程方雄,黄宏耀,杨宏伟. 骨科创伤医院感染革兰阳性球菌的分布及药敏结果[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(20):4642-4644.

[5] 韦莉萍,靳士英,李春梅,等. 金黄色葡萄球菌医院感染危险因素的调查[J]. 中国抗感染化疗杂志,2001,11(2):91-93.

[6] 杜娜,王辉,牛俊奇,等. 我国五家教学医院耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 SCC mec 分型及毒素基因的检测[J]. 中华检验医学杂志,2007,30(5):499-504.

[7] 任南,文细毛,吴安华. 全国医院感染监控网对医院内金黄色葡萄球菌感染及耐药性监测报告[J]. 中国医学工程,2007,15(5):425-427.

[8] Micek ST. Alternatives to Vancomycin for the treatment of methicillin resistant Staphylococcus aureus infections[J]. Clin Infect Dis,2007,45(Suppl3):184-190.

[9] Richard G, Michael S, Marin H, et al. Linezolid in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study[J]. Clin Infect Dis,2012,54(5):621-629.

[10] 蒲荣,郭永灿,区敬华,等. 苏木对甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌抗菌活性研究及其活性成分分离[J]. 检验医学与临床,2013,10(11):1358-1359.

[11] 田应彪,陈泽慧,杨名慧,等. 16 种中药水煎液对 MRSA 和 MSSA 体外抑菌试验观察[J]. 中国医院药学杂志,2009,29(11):897-899.

[12] 傅若秋,卢来春,李卓恒,等. 31 种中药单体对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抗菌作用研究[J]. 中国药业,2014,23(4):20-21.

(收稿日期:2014-11-22)

(上接第 775 页)

randomized crossover comparison with hospital laboratory testing[J]. Br J Haematol,2012,119(2):370.

[5] 殷君太,朱家麟,王志农,等. 心瓣膜置换术后血浆华法林浓度的动态变化及临床意义[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2009,6(4):239.

[6] International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data[J]. N Engl J Med,2009,360(8):753-764.

[7] Negrev NN, Radev RZ, Velikova MS, et al. Effects of the hormones on the thyroid axis on the vitamin K-dependent plasma factors of blood coagulation (II, V, VII, and X)[J]. Int J Immunopathol Pharmacol,2008,21(1):221-226.

[8] Bijak M, Salik J, Pomczek MB, et al. Antithrombin effect of polyphenol-rich extracts from blank chokeberry and grape seeds[J]. Phytother Res,2013,27(1):71-76.

[9] 戴利亚,李君,张德亭. 急性冠脉综合征患者血浆抗凝血酶与凝血指标的监测及其临床意义[J]. 中国卫生检验杂志,2011,21(7):1753-1756.

[10] 董平栓,张薇. 纤维蛋白原与冠心病相关分析[J]. 中国心血管病研究,2008,6(3):199-201.

[11] 颜红兵. 美国心瓣膜疾病治疗指南[M]. 北京:中国环境科学出版社,2006:234-235.

(收稿日期:2014-10-16)