

. 论 著 .

脑胶质瘤手术前后凝血及纤溶指标的变化及其临床意义

李 林 吕扬成

【摘要】目的 探讨脑胶质瘤病人手术前后凝血及纤溶指标变化及其临床意义。**方法** 选取 2017 年 2 月至 2018 年 2 月收治的脑胶质瘤 120 例,其中高级别 60 例(高级别组),低级别 60 例(低级别组),另选 60 例健康体检者为对照组。术前、术后 1 d 检测凝血与纤溶指标、血小板计数。**结果** 术前,高级别组与低级别组活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、血小板计数小于对照组($P<0.05$),高级别组明显低于低级别组($P<0.05$);高级别组与低级别组 D-二聚体(D-D)、纤维蛋白降解产物(FDP)高于对照组($P<0.05$),高级别组明显高于低级别组($P<0.05$),高级别组纤维蛋白原(Fib)明显高于低级别组与对照组($P<0.05$)。术后 1 d,高级别组、低级别组 APTT、PT、血小板计数明显小于术前($P<0.05$)。APTT 与胶质瘤分级呈明显负相关($r=-0.586$; $P<0.05$),D-D、FDP、Fib 与胶质瘤分级呈明显正相关(r 分别为 0.692、0.813、0.524; $P<0.05$)。**结论** 脑胶质瘤存在凝血-纤溶系统障碍,手术可加重高凝血状态,APTT、D-D、FDP、Fib 与胶质瘤分级关系密切。

【关键词】 脑胶质瘤;手术;凝血指标;纤溶指标;变化

【文章编号】 1009-153X(2019)07-0396-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 651.1*1

Changes in perioperative coagulation and fibrinolysis indexes in patients with brain gliomas and their clinical meanings

Li Lin, Lü Yang-cheng. Department of Neurosurgery, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu 610000, China

【Abstract】 Objective To observe the changes in the perioperative coagulation and fibrinolysis indexes in the patients with brain gliomas and their meanings. **Methods** The coagulation and fibrinolysis indexes including thrombin time (TT), activated partial thromboplastin time (aPTT) fibrinogen (Fbg), prothrombin time (PT), D-dimer (D-D), fibrinogen degradation product (FDP) and blood platelet count (BPC) were detected 1 day before and after the operation respectively in 60 patients with WHO grades I ~ II brain gliomas, 60 patients with WHO grades III ~ IV and 60 healthful subjects. The relationships among the above-mentioned indexes were analyzed. **Results** The aPTT, PT and BPC were significantly lower in the patients with WHO grades III ~ IV than those in the patients with WHO grades I ~ II ($P<0.05$), which were significantly lower than those in the healthful subjects before the operation ($P<0.05$). The blood levels of D-D and FDP were significantly higher in the patients with WHO grades III ~ IV than those in the patients with WHO grades I ~ II, which were significantly higher than those in the healthful subjects before the operation ($P<0.05$). The blood level of Fbg was significantly higher in the patients with WHO III ~ IV than those in the patients with WHO grades with I ~ II and healthful subjects ($P<0.05$) and there was insignificant difference in the blood level of Fbg between the patients with WHO grades I ~ II and healthful subjects before the operation ($P>0.05$). The aPTT, PT and BPC were significantly lower after the operation than those before the operation in all the patients with gliomas ($P<0.05$) and the blood levels of D-D, FDP and Fbg were significant higher after the operation than those before the surgery in all the patients with gliomas($P<0.05$). The aPTT was negatively correlated with glioma WHO grade ($P<0.05$), while the blood levels of D-D, FDP and Fbg were positively correlated with glioma WHO grade ($P<0.05$). **Conclusions** There is abnormal coagulation-fibrinolysis system and its abnormality is worse after the operation than that before the operation in the patients with brain gliomas. The aPTT, D-D, FDP and Fbg are significantly correlated with glioma WHO grade.

【Key words】 Brain gliomas; Coagulation index; Fibrinolysis index; Change; Neurosurgery

恶性胶质瘤治愈率低,复发率非常高,预后较差^[1-5]。胶质瘤确诊 6 个月内深静脉血栓发生率为 16.1%左右,表明胶质瘤病人可能发生凝血功能异常^[6]。手术为治疗脑胶质瘤重要方式,但其为外界刺激

因素,可影响机体凝血-纤溶功能状态。本文以 120 例脑胶质瘤与 60 名健康体检者为研究对象,探讨脑胶质瘤病人手术前后凝血及纤溶指标变化,并分析其临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 2 月至 2018 年 2 月收治

的120例脑胶质瘤。样本量计算的统计学依据:

$$n_1 = \frac{[Z_{\alpha/2} \sqrt{p(1-p)(1+c)/c} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + [p_1(1-p_2)]/c}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

n_1 为高级别组样本量;检验水准 $\alpha=0.05, \beta=0.01, Z_{\alpha/2}=1.96, Z_{\beta}=1.282$, 查阅相关文献, 设定研究样本 $P_1=0.8$, 低级别组 $P_2=0.5, P=(P_1+P_2)/2=0.65$, c 为两样本比值, 为1; 计算可知两组各50例, 为降低误差, 将其扩大10%, 各55例, 考虑出现样本遗失、资料不全、脱落以及剔除现象, 最终确定各60例。高级别组男34例, 女26例; 年龄 (36.78 ± 4.52) 岁; 星形细胞瘤41例, 少突胶质细胞瘤7例, 胶质母细胞瘤4例, 室管膜瘤8例。低级别组男38例, 女22例; 年龄 (37.02 ± 4.80) 岁; 星形细胞瘤39例, 少突胶质细胞瘤12例, 室管膜瘤10例。两组病人性别、年龄、肿瘤类型均无统计学差异($P>0.05$)。

纳入标准: ①经影像学检查与病理证实为脑胶质瘤; ②具有开颅手术指征, 同意行手术治疗; ③临床诊治资料完整; ④达到伦理委员会审核要求。排除标准: ①合并严重心肝肾功能障碍; ②伴随感染性疾病、风湿性关节炎、糖尿病以及慢性阻塞性肺病等; ③近3个月内接受过手术治疗、有创伤史; ④长期使用抗凝、激素以及止血药物; ⑤合并其他肿瘤。

取同期60例健康体检者作为对照组, 其中男34例, 女26例; 年龄 (35.91 ± 4.38) 岁。

1.2 观察指标及检测方法 术前、术后1 d凝血指标[凝血酶时间(thrombin time, TT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fig)及凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、纤溶指标[D-二聚体(D dimer, D-D)与纤维蛋白降解产物(fibrinogen degradation product, FDP)、血小板计数。术前、术后1 d采集清晨空腹静脉血3 ml, 健康对照组体检当天采集清晨空腹静脉血3 ml。采取全自动凝血仪进行凝血指标与纤溶指标检测, 并利用全自动血球仪进行血小板计数的检

测。

1.3 统计学分析 利用SPSS 19.0软件处理, 计数资料用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 t 检验和方差分析; 采用Pearson相关系数分析相关性; $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后凝血、纤溶指标及血小板计数的比较 术前: 3组TT无明显差异($P>0.05$); 高级别组与低级别组APTT、PT、血小板计数明显小于对照组($P<0.05$), 且高级别组明显小于低级别组($P<0.05$); 高级别组与低级别组D-D、FDP明显高于对照组($P<0.05$), 高级别组明显高于低级别组($P<0.05$); 高级别组Fig明显高于低级别组与对照组($P<0.05$), 低级别组与对照组无显著差异($P>0.05$)。术后1 d: 高级别组、低级别组APTT、PT、血小板计数明显小于术前($P<0.05$), D-D、FDP、Fig明显高于术前($P<0.05$); 而且, 高级别组APTT、PT、血小板计数明显小于低级别组($P<0.05$)。见表1。

2.2 凝血、纤溶指标及血小板计数与胶质瘤分级的相关性分析 APTT与胶质瘤分级呈明显负相关($r=-0.586; P<0.05$), D-D、FDP、Fig与胶质瘤分级呈明显正相关(r 分别为0.692、0.813、0.524; $P<0.05$)。

3 讨论

流行病学研究指出, 50%恶性肿瘤病人会产生血液高凝现象^[7,8]。有文献报道, 与其他手术相比, 脑肿瘤不完全切除术后深静脉血栓发生风险更高^[9]。开颅术后深静脉血栓风险高, 通常与手术时间比较长、术中脑组织分泌高凝物质、术后需要长时间卧床以及脱水治疗等具有紧密联系。APTT、PT、TT及Fig等均为当前临床最常用检测凝血系统功能的指标^[10]。APTT延长表明内源性凝血因子减少、凝血抑制剂发挥疗效; PT延长, 则表明外源性凝血途径因子

表1 三组凝血、纤溶指标及血小板计数的比较

组别	检测时间	TT(s)	APTT(s)	PT(s)	Fig(g/L)	D-D(g/L)	FDP(μ g/ml)	PLT($\times 10^9/L$)
高级别组	术前	17.84 \pm 1.92	23.09 \pm 2.95 [#]	10.06 \pm 1.13 [#]	3.17 \pm 0.38 [#]	1.10 \pm 0.20 [#]	1.98 \pm 0.27 [#]	227.84 \pm 30.26 [#]
	术后d	17.65 \pm 1.90	21.13 \pm 2.38 ^{△*}	9.54 \pm 1.05 ^{△*}	3.70 \pm 0.31 [△]	1.20 \pm 0.27 [△]	2.17 \pm 0.31 [△]	206.35 \pm 25.63 ^{△*}
低级别组	术前	17.56 \pm 1.91	24.63 \pm 3.12 [#]	10.52 \pm 1.24 [#]	2.64 \pm 0.34	1.02 \pm 0.16 [#]	1.75 \pm 0.23 [#]	239.57 \pm 36.17 [#]
	术后1 d	17.51 \pm 1.88	23.01 \pm 2.57 [△]	10.11 \pm 1.20 [△]	3.30 \pm 0.28 [△]	1.10 \pm 0.23 [△]	2.01 \pm 0.28 [△]	219.24 \pm 30.01 [△]
对照组	术前	18.02 \pm 1.95	26.17 \pm 3.58	11.45 \pm 1.36	2.53 \pm 0.30	0.73 \pm 0.09	1.20 \pm 0.16	247.19 \pm 28.52

注: 与对照组相应值比, # $P<0.05$; 与低级别组相应值比, * $P<0.05$; 与术前相应值比, Δ $P<0.05$; TT. 凝血酶时间; APTT. 活化部分凝血活酶时间; PT. 凝血酶原时间; Fig. 纤维蛋白原; D-D. D-二聚体; FDP. 纤维蛋白降解产物; PLT. 血小板计数

减少且存在抗凝物质。Fig作为凝血功能蛋白质分子,在血液内含量最高,通过凝血酶催化转化变成纤维蛋白,影响血管内凝血状态;TT检测结果反映凝血情况。相关研究指出,APTT、PT缩短说明血液处于高凝状态,能够用于评估人体血栓栓塞并发症以及心血管事件发生风险^[11]。D-D属于交联纤维蛋白的一种特异降解产物,亦为继发性纤溶评估的特异性指标,是血栓形成以及高凝状态主要标志物^[12]。纤维蛋白(原)受到纤溶酶作用后所形成的降解产物为FDP,可以反映人体纤溶系统激活状态^[13]。有研究指出,脑胶质瘤病人存在血浆D-D水平升高现象,属于判断预后情况独立指标,而血小板激活能够促进血栓形成^[14]。本组研究显示,高级别组与低级别组术前APTT、PT、血小板计数明显小于对照组(高级别组明显小于低级别组),高级别组与低级别组D-D、FDP明显高于对照组(高级别组明显高于低级别组),且高级别组Fig明显高于低级别组,表明脑胶质瘤病人血液黏度升高,处于血液高凝状态,可能产生血栓,胶质瘤恶性程度越高者,这种血液功能异常越严重。这与张丽敏等^[15]研究结论一致。说明手术操作可加重脑胶质瘤病人血液高凝状态;术后凝血、纤溶指标变得更差,增加血栓风险。可能由于手术操作损伤脑组织,导致大量组织因子分泌入血,激活机体外源性凝血途径,最终激活机体内源性凝血途径,使得凝血-抗凝系统紊乱。此外,相关性分析显示,APTT与胶质瘤分级呈负相关,D-D、FDP、Fig与胶质瘤分级呈正相关,术后应加强其检测,采取针对性血栓预防措施,从而改善病人预后。

综上所述,脑胶质瘤存在凝血-纤溶系统障碍,手术可加重高凝血状态,APTT与胶质瘤分级呈负相关,而D-D、FDP、Fig与胶质瘤分级呈正相关,对其加强监测对预防血栓、改善病人预后具有积极意义。

【参考文献】

[1] 穆寅东,赵天书,谢清. 脑胶质瘤SOX7基因的甲基化状态及临床意义[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(2):90-92.
 [2] 周建华,胡涛,陈宇,等. lncRNA NEAT1在人脑胶质瘤的表达变化及其与病人预后的关系[J]. 中国临床神经

外科杂志, 2019, 24(3):148-150.
 [3] 刘骏辉,许鹏飞,杨吉安,等. 儿童脑桥弥漫内生型胶质瘤的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(3):178-180,184.
 [4] 董成亚,曹敬丽,李昊文,等. LIM结构域结合蛋白1在脑胶质瘤患者中的表达研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(6):597-599.
 [5] 李斌,黄涛,王飞,等. 血清miR-29c和miR-720表达在脑胶质瘤患者检测中的意义[J]. 中国热带医学, 2016, 16(8):818-821.
 [6] Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma [J]. J Neurosurg, 2007, 106(4): 601-608.
 [7] 李鑫,张鹏飞,韩利江,等. 成人丘脑恶性胶质瘤手术治疗[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2017, 16(2): 146-150.
 [8] 张丽,蔡文芳,肖静,等. 综合护理干预对脑胶质瘤手术患者围术期应激反应指标及术后疲劳状态的影响[J]. 中国医药导报, 2017, 14(29):155-158.
 [9] 潘韦行,夏云,严芳. 集束化护理对脑胶质瘤患者手术应激反应和临床疗效的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(4):492-496.
 [10] 谢玉环,王天舒,丁丽丽. 脑胶质瘤患者术后不同时间段的生存质量分析[J]. 安徽医药, 2017, 21(9):1656-1659.
 [11] 周晗,汪逵,邓民强. 恶性脑胶质瘤患者术后生存质量的影响因素[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(9):1470-1471.
 [12] 徐春华,刘越,肖利民,等. 不同级别脑胶质瘤患者手术前后外周血T淋巴细胞免疫细胞水平变化及意义[J]. 重庆医学, 2016, 45(2):180-182.
 [13] 张玉辉,李伟,李香香,等. 基质金属蛋白酶-26在人脑胶质瘤血管新生中的作用[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(6):623-628.
 [14] 朱莉,张静琼. 恶性肿瘤患者凝血和纤溶指标的临床分析以及相关护理对策[J]. 血栓与止血学, 2016, 22(5):588-589.
 [15] 张丽敏,郭雨童,曹磊,等. 脑肿瘤患者围术期凝血-纤溶相关指标及血小板水平变化[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(2):158-160.

(2018-11-26收稿,2019-04-01修回)