

· 指南与共识 ·

肝胆外科患者凝血功能的评价与凝血功能障碍的干预的专家共识

肝胆外科患者由于合并慢性肝病和梗阻性黄疸等,术前常存在凝血功能障碍,围手术期多种因素又可以进一步影响已有的凝血障碍^[1-2],因此需要对肝胆外科患者的凝血功能进行全面准确的评估,对围手术期可能出现的凝血功能障碍做出预警提示并实施有效干预^[2,4],从而确保手术患者的安全。本共识旨在为肝胆外科、肝脏移植、麻醉、ICU 等专科医生对肝胆外科患者围手术期凝血功能的评估与干预提供参考。

肝胆外科患者凝血功能变化的病理生理学特点

一、凝血因子的改变

肝脏在机体的凝血功能中扮演着重要的角色,维持着凝血与抗凝血、纤溶与抗纤溶的相互平衡^[5]。肝脏负责制造大部分的凝血因子(如因子 I、II、V、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、激肽释放酶原、高分子量激肽原),肝脏还负责合成一些凝血调节因子(如抗凝血酶 III、蛋白 C、蛋白 S、组织因子通路抑制剂)^[6]。同时肝脏还是人体血小板生长因子(TPO)的主要制造者,而血小板又可以活化部分凝血因子(如因子 V、XI 和 XIII)。

1. 依赖维生素 K 的凝血因子:凝血因子 II、VII、IX 和 X 这些依赖维生素 K 的蛋白质,以前体形式在肝脏合成^[7]。在其分泌前,维生素 K 羧化前体的谷氨酰胺残基,使其与磷脂联合后发挥凝血功能。在急性和慢性肝实质性疾病中,因为肝脏合成功能的障碍,导致依赖维生素 K 的凝血因子(II、VII、IX 和 X)的下降。在通常情况下,这四种凝血因子往往会同时表现出不足,但是由于凝血因子 VII 含量少,且半衰期短(5~6 h),它的缺乏出现最早最严重,被认为是肝病患者预后的独立危险因素^[8,9]。维生素 K 缺乏可导致凝血酶原时间(PT)延长,但大多数 PT 延长的肝细胞病患者,由于 VII 因子等的合成严重不足,补给维生素 K 后 PT 仍不易纠正^[10];而在阻塞性黄疸患者,只要不存在明显的肝细胞病变,在注射维生素 K 后 24-48 小时内 PT 即可缩短。

2. 凝血因子 V:凝血因子 V 由肝脏制造,是不依赖维生素 K 的凝血因子。在暴发性肝衰竭时呈低表达,若低于正常值的 20% 往往提示不良预后,被认为是判断暴发性肝功能衰竭患者预后的可靠预测指标。而在急性感染患者中, V 因子可能出现高表达。它对肝脏合成功能的诊断不具备特异性^[11]。

3. 凝血因子 VIII:凝血因子 VIII 不仅可以由肝细胞产生,而

且可以由窦内皮细胞与库普弗细胞产生,其它组织如肾脏也可产生。当肝细胞合成功能减退时,窦内皮细胞及库普弗细胞仍维持凝血因子 VIII 的合成;肝脏清除功能减退,内毒素及免疫因素刺激使它的合成与释放增加。血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)主要由肝外合成,肝硬化患者可能由于内毒素血症,血管内皮细胞功能异常,使其释放增加;同时 vWF 分解蛋白酶产生减少,也使血浆 vWF 水平升高。在大多数病毒性肝炎患者凝血因子 VIII 活性、vWF 均明显升高。但肝病合并 DIC 者,由于凝血因子大量消耗,使凝血因子 VIII 活性水平降低,故凝血因子 VIII 活性小于正常 50% 作为诊断肝病合并 DIC 的必备条件之一。

4. 表面激活系统的凝血因子:参与表面激活的凝血因子有 FXI、FXII、高分子量激肽原 HMWK 以及前激肽释放酶等。肝病患者,由于肝细胞蛋白质合成能力的减少,上述凝血因子水平显著降低,并可导致部分凝血活酶时间(APTT)时间延长。

5. 凝血因子 XIII:凝血因子 XIII 在肝脏中合成,以酶原形式存在于血浆中。血小板也可产生因子 XIII。它的主要作用是在凝血过程中联结纤维蛋白 γ 链,使之成为不可溶性纤维蛋白,对纤维母细胞的生长和胶原纤维的合成也有重要作用。FXIII 在各种急慢性肝细胞病中通常呈现出低水平表达,但在胆汁性肝硬化或阻塞性黄疸中的表现没有特异性。

6. 纤维蛋白原:纤维蛋白原即凝血因子 I,是一种由肝脏合成的具有凝血功能的蛋白质,是纤维蛋白的前体,也是最终完成血液凝固的主要基础物质。肝功能严重障碍或先天性缺乏,均可使血浆纤维蛋白原浓度下降。低纤维蛋白血症的原因包括:纤维蛋白原的合成下降;DIC 过程中的过度消耗;血浆纤维蛋白溶解活性的异常。纤维蛋白原在正常生理妊娠后期,以及急慢性肝病、梗阻性黄疸、胆汁性肝硬化、肝脏肿瘤中可呈现正常或高表达^[12-14]。

二、血小板数量减少和功能缺陷

血小板在止血和凝血过程中是最早被激活并启动后续级联反应的关键物质^[15]。肝脏疾病时的血小板数量减少主要是由于肝硬化门脉高压脾脏肿大,大量血小板(血小板总数 50%)淤积在脾内以及脾巨噬细胞活动增强使脾窦内的小血小板破坏增多。另外,肝硬化时骨髓巨核细胞无效性生成,血小板寿命缩短,也是血小板数量减少的原因。值得关注的是,许多药物如奎尼丁、磺胺类制剂、组胺 II (H2) 受体阻断剂、口服降糖药、金盐、利福平和肝素等也能引起血小板数量减少,其它因素还包括反复输血、大量酒精摄入、自身免疫性疾病等^[16]。此外,慢性肝病还可使血小板形态发生改变、血小板粘附和聚集功能发生异常^[17],这种形态和功能的

改变与肝损害的程度呈正相关^[18]。

三、出血及其干预等造成的影响

1. 凝血物质的丢失、稀释和消耗:肝硬化门脉高压合并术前反复上消化道大出血、肝切除或肝移植手术失血,红细胞、血小板及各种凝血因子大量丢失,术前和术中容量治疗致使血液稀释,使凝血因子浓度进一步降低,缺血再灌注损伤所造成的内膜的伤害、输注红细胞等也能够造成显著的凝血因子消耗^[19]。

2. 医源性的凝血障碍:除了扩容导致血液稀释外,术前血液透析、血浆置换、术中使用肝素以及大量快速输入红细胞或血浆等均可影响凝血功能。动静脉有创监测时肝素封管/冲洗液的应用,肝移植供体保存液中的肝素剂量都可影响活化凝血时间(ACT),无肝期输入血浆或红细胞,血制品中的枸橼酸盐可能导致游离钙离子水平严重降低,对凝血产生显著的干扰。

3. 纤溶亢进:纤溶增强机制有多因素,一是晚期肝硬化产生的组织纤溶酶原激活物(tPA);二是病肝清除能力下降使tPA的作用显著增加;三是慢性肝病使得纤维蛋白溶解抑制物如2-抗纤溶酶和纤溶酶原激活物水平降低。纤溶酶原激活物的增加和抑制物的降低导致了纤溶亢进。纤维蛋白降解产物(FDP)产生增多,FDP使纤维蛋白单体的聚合发生障碍而出现凝血酶时间延长,同时可干扰血小板的聚集加重凝血缺陷。

肝胆外科患者凝血功能的评估

一、病史、抗凝治疗及其它相关因素的评估

1. 有无维生素K缺乏:由肝脏合成的维生素K依赖性凝血因子包括因子Ⅱ、因子Ⅶ、因子Ⅸ和因子Ⅹ,另外蛋白C、S、Z是抗凝的,也属于维生素K依赖因子。临床上,导致维生素K缺乏的因素有:(1)维生素K的摄入和吸收障碍:①食物摄入不足,见于长期禁食或肠道功能障碍;②胆盐缺乏吸收不良,见于阻塞性黄疸、胆道手术后引流及长期口服抗生素使肠道菌群受抑制等;③口服与维生素K有拮抗作用的抗凝剂,如香豆素类。(2)各类疾病所致的肝实质细胞受损,合并有维生素K的代谢和利用障碍,也使肝细胞不能合成正常的依赖维生素K的凝血因子。(3)已知一些广谱的抗生素可以造成维生素K依赖的凝血功能障碍,包括头孢类、喹诺酮类、强力霉素以及甲硝唑等。

2. 是否合并慢性肝病及肝功能损害程度:肝脏疾病除造成凝血因子的缺乏外,还通常伴有血小板数量的减少和功能的障碍。血小板数量的减少与肝脏、肾脏所产生的血小板生成因子的减少、门脉高压症所造成的脾大脾亢、循环中存在着抗血小板的抗体以及病毒型肝炎(尤其是丙型肝炎)的感染等因素有关。肝硬化患者所特有的纤溶过度也常会加重凝血功能的障碍。因此,肝功能不全的患者,其凝血与抗凝物质的合成代谢失衡,使得其常常被推向高凝或者出血两个不同的方向^[20]。

3. 是否合并脾功能亢进:脾亢是多种原因造成脾肿大引

起的一组综合征。肝胆疾病所致的充血性脾肿大,即门脉高压继发性脾亢,病因主要有肝内阻塞性(如门脉性肝硬化、坏死后肝硬化、胆汁性肝硬化、含铁血黄素沉着症、结节病等)及肝外阻塞性(有门静脉或脾静脉外来压迫或血栓形成)等。脾亢对凝血功能的影响主要因肿大的脾脏加速血细胞破坏,并抑制血细胞的成熟,造成血小板数量减少。

4. 有无使用抗凝等药物:术前或术后因为各种原因应用抗凝血药物是获得性凝血功能障碍的常见原因^[21]。肝胆外科患者的抗凝治疗包括两个方面,一是用于预防或治疗心脑血管疾病的抗凝血因子治疗和抗血小板治疗,例如香豆素类衍生物、阿司匹林和氯吡格雷等,另一是因为肝功能和(或)肾功能不全采取的人工肝治疗和(或)血液透析治疗。华法林通过阻断维生素K依赖因子的形成,延长PT,并且造成APTT水平轻度的升高^[22]。肝素及低分子量肝素通过与ATⅢ和凝血酶的结合来阻断X因子的激活。阿司匹林和其它非激素类的抗炎药物(NSAIDs)通过阻断血小板前列环素的代谢来起作用,造成环氧酶永久性的乙酰化,受影响血小板功能永久性的受损;相比于阿司匹林,其它非激素类抗炎药对血小板的影响是暂时性的,通常只持续3~4d。评估时需注意了解抗凝药物使用情况。

5. 低温与内环境紊乱:低温可能是外科患者、尤其是接受肝胆外科复杂手术患者凝血功能障碍最常见的一个因素,但通常没有引起足够的重视。许多肝胆疾病患者需要接受长时间的开腹手术,热量的丢失会造成体温的降低;术中发生大出血的患者接受大量的输血;肝移植的患者当供体器官再灌注时冷的保存液冲入受者体循环中,都会造成体温的降低。机体的凝血系统由一系列蛋白水解酶组成,这些蛋白酶的活性随着体温的降低而降低;低温伴随着纤溶活性的显著增加、血小板功能的障碍以及胶原引起的血小板聚集的障碍;同时血红蛋白对氧的亲合力会显著增加。低温还与肝功能障碍、输血引起的血枸橼酸水平的增高、低钙血症等因素密切相关^[23]。

酸中毒是另一个需要重视的危险因素。绝大多数的凝血物质是蛋白质,具有生物酶活性,而这种活性的正常发挥依赖于合适的血液pH值,即7.35~7.45。酸中毒将使得多种凝血(抗凝)底物的生物活性大大降低,即使补充大量的凝血底物也不能有效地发挥作用^[24]。

低温、酸中毒和低钙血症均可导致凝血酶和凝血因子不能有效发挥作用。因此,对危重肝胆外科患者评估时必须认真了解患者体温、电解质和酸碱平衡情况。

二、监测指标与检查方法

(一) 主要指标及结果的指导意义

1. 血小板的检测:血小板的检测参数主要是血小板计数(PLT),肝病患者PLT改变的原因可能有以下几个方面:(1)脾功能亢进,使PLT破坏增多,造成血循环中PLT减少;(2)免疫功能紊乱,当PLT破坏增多时表现为PLT减少而MPV增高;(3)肝炎病毒是吞噬性病毒,其对骨髓巨核细胞有抑制作用,使巨核细胞成熟不良,造成血小板减少;(4)大

量出血时的消耗^[25-27]。

为了区别血小板减少的原因究竟系生成减少抑或破坏增加,必要时应考虑行骨髓活检及血小板抗体的检测。

2. 凝血系统检测:PT、APTT、TT 和 FIB 四项凝血指标能比较全面地初筛患者的凝血因子功能状况^[28]。

凝血酶原时间(PT)主要反映外源凝血系统中凝血因子的含量和活性,用来证实凝血酶原、纤维蛋白原、凝血因子 V、Ⅶ、X 的缺乏或相应抑制物存在。肝功能失代偿状态下 PT 常常延长。

部分凝血活酶时间(APTT)主要反映内源凝血系统中凝血因子的含量与活性,用来证实凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ的缺乏或相应抑制物存在,也可用于了解凝血因子Ⅻ、激肽释放酶和高分子量激肽原是否缺乏。肝素是最常见的造成 APTT 延长的原因,通常结合 PT 和 APTT 可以大致了解凝血功能的缺陷发生在凝血因子活化通路的具体环节。

凝血酶时间(TT)是共同凝血途径较为敏感和常用的筛选试验,TT 延长表示纤溶活动增强,纤维蛋白降解产物和血液中的类肝素抗凝物质增多。

纤维蛋白原(FIB)是由肝脏合成的一种急性反应性蛋白,是血浆中含量最高的凝血因子。它的含量降低反映肝硬化严重,肝损害患者的蛋白和生物酶合成严重下降。

凝血酶原时间国际标准化比值(PT-INR):由于 PT 试验可受到多种因素影响,数据差异可以较大,因此 WHO 推荐使用 INR,即 PT 的实测值除以标准值的百分比值,其临床含义与 PT 类似。

3. 纤溶系统检测:纤溶系统是血液内与凝血系统相拮抗的多酶系统,在维持凝血与纤溶的动态平衡中起重要作用。纤溶系统包括纤溶酶原、纤溶酶、纤溶酶原激活物(PA)、纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)和 α_2 抗纤溶酶(α_2 AP)等。纤溶系统检测不作为临床常规检测,其常用指标是纤维蛋白原含量、纤维蛋白(原)降解产物(FDP)和 D-二聚体(D-Dimer)的检测。D-二聚体是交联纤维蛋白的特异性降解产物,其水平增高可反映继发性纤溶增高,需要注意的是其特异性并不高。

(二)其他辅助性指标

肝胆外科的患者常需要切除或消融部分肝叶或肝段,导致功能性肝体积的减少,对凝血功能的影响需要结合 Child-Pugh 肝功能分级、ICG 肝脏储备功能、MELD 评分、标准肝脏体积和剩余功能性肝体积计算等来全面评估手术风险和凝血功能障碍发生的可能性。肝脏体积大小可反映肝脏实质细胞容量的变化,间接反映肝脏血流灌注和代谢能力。

(三)凝血过程动态物理监测

目前临床上主要应用的是血栓弹力图和 Sonoclot 凝血和血小板功能分析仪。

血栓弹力描记图(thrombelastography, TEG)可以动态观察血液凝固过程的变化,包括凝血酶和纤维蛋白的形成速度、纤维蛋白溶解的状态,以及所形成的血凝块的坚固性和弹力度等,还可以用于检测血小板的数量和功能异常,能较

全面地反映患者体内的凝血功能状态^[29-34]。TEG 基本参数包括:反应时间(R)、血块生成时间(K)、血块生成率(角)、最大宽度(MA)、血块溶解指数(CLI)、全血块溶解时间(F)。低凝状态时,R、K 延长,角缩小,MA 减小。血小板减少或功能不良时,MA 减小。

Sonoclot 凝血和血小板功能分析仪也可以了解凝血全过程,包括抗凝因子、纤维蛋白、凝血因子和血小板的功能以及纤溶系统的变化等,可以预测围手术期出血情况并可鉴别出血的原因^[35](未检索到该文献!)。Sonoclot 标记曲线上表现为 SonACT 段、纤维蛋白凝集速率(PlotRate, CR)段、血小板功能(PLT Function, PF)段及纤溶段。SonACT 段与常规活化凝血时间(activated clotting time, ACT)监测一致,主要与凝血因子有关,高凝患者 SonACT 段明显缩短,如果凝血因子缺乏或受抗凝治疗影响, SonACT 段则延长;纤维蛋白凝集速率段主要与纤维蛋白原含量有关,它的斜率越大,表示收缩越强;血小板功能段曲线越陡,斜率越大,说明血小板功能越强。SonACT 正常值 85 ~ 145 s, CR 正常值 15 ~ 45 mm/min, PF 正常值 1.5 ~ 4.5。

Sonoclot 和 TEG 原理基本相同,可以定性判断凝血功能异常的环节,能够对凝血和纤溶全过程及血小板功能进行全面检测,并指导成份输血。与传统的凝血功能监测指标有显著相关性^[32],但全程检测耗时较长,其敏感性和准确性需要更多的临床研究证实^[36]。

肝胆外科患者围手术期凝血功能的可能变化及干预措施

正常人凝血功能的代偿能力强大,临床上,只要纤维蛋白原浓度 $>0.8 \text{ g/L}$,凝血因子活动度大于正常的 30%,血小板计数不小于 $30 \times 10^9/\text{L}$,凝血功能仍可维持正常。肝胆外科患者因肝病、阻塞性黄疸等,加之麻醉和手术的影响,凝血功能状况复杂多变,凝血功能取决于活化的凝血因子和抑制因子之间的平衡。

一、术前低凝状态的纠正

肝胆外科患者可能存在不同程度的凝血障碍,术前改善患者的凝血状态,纠正已经存在的凝血异常,可以有效地减少术中出血和血制品用量^[37]。术前低凝状态的纠正要重视病因治疗。

改善凝血的方法包括:(1)积极治疗原有的慢性肝病,改善肝脏功能,促进肝脏凝血因子的合成。(2)阻塞性黄疸、肠功能障碍及服用华法林或长期应用影响维生素 K 吸收和代谢的抗菌药物等患者给予肌肉或静脉注射维生素 K1,一般在及时补充后 6 ~ 12 h 可使凝血机制恢复正常。连续补充 3 d 即可恢复体内维生素 K 的储备。应用肝素治疗的患者,通过 ACT 来监测凝血,必要时用鱼精蛋白中和(1 mg 硫酸鱼精蛋白可中和 150 U 肝素)。(3)慢性肝病患者也可予以补充维生素 K1,对于部分存在肝内胆管阻塞者 PT 可有一定程度缩短。(4)对于维生素 K1 治疗无效的肝病患

者,则不能继续应用维生素 K1,应根据凝血功能检测结果,酌情输新鲜冰冻血浆、冷沉淀、凝血酶原复合物、纤维蛋白原等。一般情况下,各项凝血指标异常超过正常值的 1.5 倍和(或)INR > 2,即应输入新鲜冰冻血浆,但目前尚无大样本数据证实。(5)由于阿司匹林对血小板聚集的抑制作用持续时间长,且阿司匹林在体内的清除呈剂量相关性,停用阿司匹林 5 天后可用血栓弹力图或 SONOCLOT 分析仪检测血小板功能正常后择期手术。(6)肝硬化继发性脾亢时,不推荐单独采用脾切除术以提高血小板计数,因其对凝血功能改善无明显帮助,且脾切除术后会增加严重并发症风险^[38]。(7)如血小板计数低于 $20 \times 10^9/L$ 的患者,需及时补充血小板。

二、术中术后凝血功能变化的监测

因麻醉时间长、手术创伤大及术中出血多、大量快速输液等多种因素,易发生术中及术后凝血功能异常,特别是较大肝切除、肝脏血流阻断带来的血流动力学变化等,会导致凝血功能异常更为明显^[39-40]。术中和术后处理应强调完善各种监测,并采取综合措施预防并纠正可能出现的凝血障碍^[41]。

术中及术后凝血功能的评估和处理包括:(1)精准肝切除技术减少术中出血量,准确统计术中术后出入量;(2)准确的剩余功能性肝体积分算和肝功能判断;(3)术中术后重复凝血功能检查,主要包括血小板计数,凝血四项,纤维蛋白降解产物(FDP)D-二聚体等,必要时检查凝血因子含量等,根据检测结果选择应用新鲜冰冻血浆、血小板、冷沉淀、凝血酶原复合物、纤维蛋白原等^[42];(4)术中创面广泛渗血的判断及可能出血的预测;(5)合理输血输液,减少稀释性凝血功能障碍的发生^[43],大量输注库存血时,注意钙的补充;(6)动态监测体温,推荐应用体温监测,可靠、灵敏,瞬间反映温度变化,受干扰和影响因素少。重视术中的保温措施,注意手术全程的保温,如应用加温毯、对液体进行加温、温热生理盐水冲洗腹腔等,预防低体温的发生;大量快速输血时,可考虑应用输血加温装置;(7)预防应激性溃疡及消化道出血、及时判断并处理术后活动性出血;(8)加强动脉血气监测,预防酸碱平衡紊乱及低钙血症出现。

三、血液制品、凝血因子、止血药物的应用选择及时机

1. 血小板输注:当重度及极重度血小板减少($PLT < 10 \times 10^9/L$)的患者,应及时补充机采血小板。术中尽可能维持血小板计数在 $30 \times 10^9/L$ 以上,SONOCLOT 测定的血小板功能(PF 值) > 1 或 TEG 检测 MA 值 > 50 mm。肝胆疾病术前因血小板破坏增加导致的血小板减少,不能预防性输注血小板。因输血小板后的峰值决定其效果,缓慢输入的效果较差,所以输血小板时应快速输注,并一次性足量应用。当血小板计数 $> 50 \times 10^9/L$ 时,如果仍有明显的出血则可能存在纤溶亢进而抑制了血小板的功能,首先考虑抗纤溶治疗。

2. 新鲜冰冻血浆(FFP)输注:FFP 的输注指征为血浆中凝血因子不足,包括:(1)华法令抗凝治疗的紧急拮抗(剂量通常为 $5 \sim 8 \text{ ml/kg}$);(2)在没有单一的凝血因子成分可供的情况下用于纠正已知的凝血因子缺乏;(3)纠正伴有

APTT 和 PT 延长时(> 1.5 倍的对照值)创面广泛渗血^[44];(4)急性大出血并输入大量库存全血或红细胞后(出血量或输血量 $\geq$ 患者自身血容量)。输注 FFP 的要求是必须给予足够的剂量,通常为 $10 \sim 15 \text{ ml/kg}$,以达到凝血因子至少为血浆浓度正常值的 30%。FFP 不应单纯用于补充血容量或提高白蛋白。

3. 冷沉淀输注:血浆冷沉淀保存有较多的纤维蛋白原。出血患者输注冷沉淀之前应该检查纤维蛋白原浓度,如纤维蛋白原浓度高于 1.5 g/L 不必输注冷沉淀。输注冷沉淀指征:(1)有大量渗血,纤维蛋白原浓度低于 $0.8 \sim 1.0 \text{ g/L}$ 者;(2)用于纠正大量输血发生广泛渗血的患者,又不能及时检测纤维蛋白原浓度者;(3)先天性纤维蛋白原缺乏的患者。纤维蛋白原浓度在 $1.0 \sim 1.5 \text{ g/L}$ 的患者是否应用,应根据预测可能或进行性出血风险大小决定。

4. 凝血酶原复合物:凝血酶原复合物含包括 II、VII、IX、X 在内的多种凝血因子,主要用于 PT 延长、急慢性肝病、维生素 K 缺乏等,可于术前按 $10 \sim 20 \text{ U/kg}$ 给予,术中和术后可根据情况补充应用^[45]。

5. 人纤维蛋白原:可迅速提高血浆纤维蛋白原浓度,血浆纤维蛋白原 $< 0.8 \text{ g/L}$ 时应用,一般首次给药 $1 \sim 2 \text{ g}$,每 2 g 纤维蛋白原可使血浆中纤维蛋白原提高约 0.5 g/L 。

对严重凝血功能障碍的患者,大量应用新鲜冰冻血浆存在高容量负荷的风险,所以需与输注凝血因子同步进行。

6. 重组活化 VII 因子(rFVIIa):rFVIIa 是止血的天然始动因子,主要通过组织因子结合经外源性凝血途径发挥止血作用,它能在活化的血小板表面促进凝血酶产生,用于难治性难治性出血^[46-47]。rFVIIa 能在肝胆疾病凝血酶产生不足的情况下发挥止血作用。

rFVIIa 有效发挥止血作用的条件是:(1)有足够的纤维蛋白原;(2)有一定数量的血小板且血小板功能正常;(3)体温正常;(4)无酸中毒存在。推荐初始用量为 $90 \mu\text{g/kg}$, $2 \sim 3 \text{ h}$ 后可重复给予。应用 rFVIIa 需要注意静脉血栓形成的风险。

7. 止血药物与抗纤溶药物的应用:凝血酶为巴西蝮蛇毒素中的类凝血酶物质,可促进血小板的激活和聚集,其中含有磷脂依赖性 FX 激活物,能促进 FX 激活将凝血酶原活化为凝血酶。

六氨基己酸为纤溶抑制药,能与纤溶酶和纤溶酶原上纤维蛋白亲和部位的赖氨酸结合部位强烈吸附,抑制了纤溶酶、纤溶酶原与纤维蛋白结合,从而抑制由纤溶酶所致的纤维蛋白溶解。抑制纤溶药物的使用主张足量、预防性应用,术中根据实验室监测结果酌情追加使用。

四、肝移植患者围手术期凝血功能变化的特殊性

肝移植患者常为终末期肝病者,术前凝血功能异常几乎包括了凝血过程的各个环节^[48]。肝移植手术不仅涉及病肝的切除,还存在一个经受过冷、热缺血-再灌注损伤的新肝植入并逐步发挥作用的过程,其围手术期的凝血功能变化有特殊性^[49]。一般规律是,随着手术的进行,凝血、抗凝血系

统的功能逐渐降低并在无肝期后期及再灌注初期达到最低,而纤溶系统的变化与之相反。再灌注初期凝血状况迅速恶化,并且时常伴有纤溶亢进,术野常广泛渗血,是术中凝血管理的关键时期。随着移植肝功能的恢复,凝血异常逐步得到纠正,新肝制造的 TPO 也使得血小板计数缓慢回升。新肝功能恢复后,自身凝血功能改善及内环境自身调整后血液稀释等影响逐渐消失,又易出现高凝状态,需要注意预防术后高凝和血栓形成^[50-53]。因此,肝移植患者需要严密的围术期凝血功能监测,针对发现的凝血异常的具体环节进行个体化调控,减少纠正凝血功能的盲目性,以达到减少出血,维持循环稳定的目的^[54]。

(执笔:刘哲、朱志军、霍枫、陶然、夏强、安友仲、董家鸿)

参 考 文 献

- [1] Townsend CM, Sabiston DC. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 18th ed. Hematologica Principles in Surgery, ed. Courtney TJ, Daniel MR, Beauchamp B. Mark Everts. 2007; Elsevier Saunders.
- [2] Roberts LN, Patel RK, Arya R. Haemostasis and thrombosis in liver disease. Br J Haematol, 2010, 148:507-521.
- [3] Pluta A, Gutkowski K, Hartleb M. Coagulopathy in liver diseases. Adv Med Sci, 2010, 55:16-21.
- [4] Wada H, Usui M, Sakuragawa N. Hemostatic abnormalities and liver diseases. Semin Thromb Hemost, 2008, 34:772-778.
- [5] Lisman T, Leebeek FWG. Hemostatic Alterations in Liver Disease: A Review on Pathophysiology, Clinical Consequences, and Treatment. Digestive Surg, 2007, 24:250-258.
- [6] James F. Coagulation abnormalities in patients who have liver disease. Clin Liver Dis, 2006, 10:665-678.
- [7] Mariasanta N, Guglielmo M, Mario L. Hereditary combined deficiency of the vitamin K-dependent clotting factors. Orpha J Rare Dis, 2010, 5:21-28.
- [8] Rodríguez-Iñigo E, Bartolomé J, Quiroga JA, et al. Expression of factor VII in the liver of patients with liver disease: correlations with the disease severity and impairment in the hemostasis. Blood Coagul Fibrinolysis, 2001, 12:193-199.
- [9] Elinav E, Ben-Dov I, Hai-Am E, et al. The predictive value of admission and follow up factor V and VII levels in patients with acute hepatitis and coagulopathy. J Hepatol, 2005, 42:82-86.
- [10] Manzano ML, Arocena C, Tomás JF, et al. Measurement of the procoagulant activity of factor VII in patients with liver cirrhosis and normal prothrombin activity: evaluation of the bleeding risk. Blood Coagul Fibrinolysis, 2000, 11(Suppl 1):95-99.
- [11] Zou ZS, Liu ZG, Chen JM, et al. Detection of coagulation factor V in patients with severe hepatitis and its clinical significance. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi, 2003, 17:274-276.
- [12] Papadopoulos V, Filippou D, Manolis E, et al. Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice. J Gastrointest Liver Dis, 2007, 16:177-186.
- [13] Calvaruso V, Maimone S, Gatt A, et al. Coagulation and fibrosis in chronic liver disease. Gut, 2008, 57:1722-1727.
- [14] Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? Diabetologia, 2008, 51(11): p. 1947-1953. (未查到该文献!)
- [15] Giannini EG, Savarino V. Thrombocytopenia in liver disease. Curr Opin Hematol, 2008, 15:473-480.
- [16] Doi T, Homma H, Mezawa S, et al. Mechanisms for increment of platelet associated IgG and platelet surface IgG and their implications in immune thrombocytopenia associated with chronic viral liver disease. Hepatol Res, 2002, 24:23.
- [17] Desai K, Mistry P, Bagget C, et al. Inhibition of platelet aggregation by abnormal high density lipoprotein particles in plasma from patients with hepatic cirrhosis. Lancet, 1989, 1(8640):693-695.
- [18] Panasiuk A, Prokopowicz D, Zak J, et al. Activation of blood platelets in chronic hepatitis and liver cirrhosis P-selectin expression on blood platelets and secretory activity of beta-thromboglobulin and platelet factor-4. Hepatogastroenterology, 2001, 48:818-822.
- [19] Boyer, T. D. and D. Zakim, Hepatology: A Textbook of Liver Disease. 2 ed. Alternations of hemostasis in patients with liver disease ed. L. J. Fiore L, Deykin D. 1990:WB Saunders.
- [20] Millward-Sadler, W. a. A., Wright's Liver and Biliary Disease. 3 ed. Haematological disorders in liver disease, ed. C. M, 1992. 203-230.
- [21] Scharf RE. Management of bleeding in patients using antithrombotic agents: prediction, prevention, protection and problem-oriented intervention. Hamostaseologie, 2009, 29:388-398.
- [22] Levy JH, Tanaka KA, Dietrich W. Perioperative hemostatic management of patients treated with vitamin K antagonists. Anesthesiology, 2008, 109:918-926.
- [23] Mallet ML. Pathophysiology of accidental hypothermia. QJM, 2002, 95:775-785.
- [24] Gialamas A, St John A, Laurence CO, et al. Point-of-care testing for patients with diabetes, hyperlipidaemia or coagulation disorders in the general practice setting: a systematic review. Fam Pract, 2010, 27:17-24.
- [25] Pradella P, Bonetto S, Turchetto S, et al. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. J Hepatol, 2011, 54:894-900.
- [26] Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet, 2008, 371:838-851.
- [27] Witters P, Freson K, Verslype C, et al. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27:1017-1029.
- [28] Thachil J. Relevance of clotting tests in liver disease. Postgrad Med J, 2008, 84:177-181.
- [29] Leemann H, Lustenberger T, Talving P, et al. The role of rotation thromboelastometry in early prediction of massive transfusion. J Trauma, 2010, 69:1403-1408.
- [30] Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. Anesth Analg, 2008, 106:1366-1375.
- [31] Kalina U, Stöhr HA, Bickhard H, et al. Rotational thromboelastography for monitoring of fibrinogen concentrate therapy in fibrinogen deficiency. Blood Coagul Fibrinolysis, 2008, 19:777-783.
- [32] Martini WZ, Cortez DS, Dubick MA, 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 Trauma, 2008, 65:535-543.
- [33] Kashuk JL, Moore EE, Wohlauser M, et al. Initial experiences with point-of-care rapid thrombelastography for management of life-threatening postinjury coagulopathy. Transfusion, 2012, 52:23-33.
- [34] Johansson PI, Stensballe J, Vindel? v N, et al. Hypocoagulability, as evaluated by thrombelastography, at admission to the ICU is associated with increased 30-day mortality. Blood Coagul Fibrinolysis, 2010, 21:168-174.
- [35] Biancofiore G. Sonoclot analysis for the point of care diagnosis of hyperfibrinolysis during orthotopic liver transplantation. Point of

- Care, 2008, 7;23. 未查到该文献
- [36] Venema LF, Post WJ, Hendriks HG, et al. An assessment of clinical interchangeability of TEG and RoTEM thromboelastographic variables in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*, 2010, 111;339-344.
- [37] Govindaswamy S, Chandler J, Latimer R, et al. Management of the patient with coagulation disorders. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2002, 15;19-25.
- [38] Lee CM, Leung TK, Wang HJ, et al. Evaluation of the effect of partial splenic embolization on platelet values for liver cirrhosis patients with thrombocytopenia. *World J Gastroenterol*, 2007, 28: 619-622.
- [39] Fischer, J. E. and K. I. Bland, *Mastery of surgery*. 5 ed. Hemorrhagic Risk and Blood Components, ed. K. I. B. Josef E. Fischer. Vol. 1. 2007; Lippincott Williams & Wilkins.
- [40] Mulholland, M. W., *Greenfield's surgery: scientific principles and practice*. 5th ed. Hemostasis ed. K. D. L. Michael WM, Gerard MD. 2006; Lippincott Williams & Wilkins. Chapter 5.
- [41] Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg*, 2008, 106;1366-1375.
- [42] Souba, W. W., A. C. o. Surgeons, and I. Ovid Technologies, *ACS surgery: principles & practice. Bleeding and Transfusion*, ed. M. P. F. Wiley W. Souba, Gregory J. Jurkovich. 2007; WebMD Professional Pub.
- [43] Porte RJ, Leebeek FW. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs*, 2002, 62;2193-2211.
- [44] Martin RC 2nd, Jarnagin WR, Fong Y, et al. The use of fresh frozen plasma after major hepatic resection for colorectal metastasis: is there a standard for transfusion? *J Am Coll Surg*, 2003, 196;402-409.
- [45] Bowman LJ, Anderson CD, Chapman WC. Topical recombinant human thrombin in surgical hemostasis. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36;477-484.
- [46] Squizzato A, Ageno W. Recombinant activated factor VII as a general haemostatic agent: evidence-based efficacy and safety. *Curr Drug Saf*, 2007, 2;155-161.
- [47] Scarpelini S, Rizoli S. Recombinant factor VIIa and the surgical patient. *Curr Opin Crit Care*, 2006, 12;351-356.
- [48] Senzolo M, Burra P, Cholongitas E, et al. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol*, 2006, 28;7725-7736.
- [49] Ozier Y, Steib A, Ickx B, et al. Haemostatic disorders during liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol*, 2001, 18;208-218.
- [50] Chen JW, Chen DZ, Lu GZ. Asymptomatic process of hepatic artery thrombosis in a patient after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2004, 3;149-151.
- [51] Kamada Y, Yoshida Y, Saji Y, et al. Transplantation of basic fibroblast growth factor-pretreated adipose tissue-derived stromal cells enhances regression of liver fibrosis in mice. *Am J Physiol-Gastro Liver Physiol*, 2009, 296: 157-167.
- [52] Wang YL, Liu YW, Han RF, et al. Hemostatic variation during perioperative period of orthotopic liver transplantation without venovenous bypass. *Thrombosis Res*, 2008, 122;161-166.
- [53] Sato Y, Nakatsuka H, Yamamoto S, et al. Coagulation and fibrinolytic systems during liver regeneration in the early period after adult living related partial liver transplantation. *Transplantation Proc*, 2008, 40;2501-2502.
- [54] Dalmau A, Sabate A, Aparicio I. Hemostasis and coagulation monitoring and management during liver transplantation. *Curr Opin Organ Transpl*, 2009, 14;286-290.

(收稿日期:2012-05-03)

(本文编辑:杨子明)