

心脏瓣膜置换术患者血浆纤维蛋白原水平 动态变化监测的临床价值*

邵祺雯, 胡晓芳 (北部战区总医院检验科, 沈阳 110016)

摘要:目的 探讨心脏瓣膜置换术患者血浆纤维蛋白原水平动态监测的临床价值。方法 选取2017年12月~2018年3月就诊于北部战区总医院心血管外科的20例心脏瓣膜置换术患者(除外并发肝肾功能障碍者),根据手术进程分为术前24 h(对照组)、术后12, 24, 48 h和术后72 h五组,提取血液样本采用Clauss法检测患者血浆中纤维蛋白原含量,应用配对样本 t 检验进行统计学分析,判断纤维蛋白原水平动态变化的临床价值。结果 手术前24 h纤维蛋白原含量为 3.55 ± 1.042 g/L。术后12 h纤维蛋白原含量 4.87 ± 1.050 g/L。术后24 h纤维蛋白原含量的平均值为 6.14 ± 1.428 g/L。术后48 h纤维蛋白原含量的平均值为 6.43 ± 1.744 g/L。术后72 h纤维蛋白原含量的平均值为 5.89 ± 2.094 g/L。术后各时间点检测的纤维蛋白原含量均明显高于术前,差异均有统计学意义($t=4.445 \sim 7.063$, 均 $P<0.05$)。术后24 h~72 h纤维蛋白原含量明显高于术后12 h,差异有统计学意义($t=2.317 \sim 6.146$, 均 $P<0.05$)。术后48 h至72 h纤维蛋白原含量与术后24 h相比变化不大,差异无统计学意义($t=0.797 \sim 1.485$, 均 $P>0.05$)。术后72 h纤维蛋白原含量明显低于术后48 h,差异有统计学意义($t=2.416$, $P<0.05$)。结论 心脏瓣膜置换术后纤维蛋白原水平升高,应用低分子肝素及华法林抗凝治疗后纤维蛋白原水平降低。

关键词:纤维蛋白原;心脏瓣膜置换术;抗凝治疗

中图分类号:R654.2;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2019)01-133-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.01.035

Clinical Value of Monitoring the Dynamic Changes of Plasma Fibrinogen in Patients Undergoing Heart Valve Replacement

TAI Qi-wen, HU Xiao-fang (Department of Clinical Laboratory,
Northern Theater General Hospital, Shenyang 110016, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of monitoring the dynamic changes of plasma fibrinogen in patients undergoing heart valve replacement. **Methods** Selected 20 cases of heart valve replacement patients who received treatment in Cardiac Surgery Department, Northern Theater General Hospital between December 2017 to March 2018 (except for the patients combined with hepatic and renal dysfunction). According to the procedure of heart valve replacement, they were divided into five groups, 24h prior to surgery (control group), 12h after surgery, 24h after surgery, 48h after surgery and 72h after surgery, extracted the blood samples, tested the plasma fibrinogen content with the method called Clauss. Paired-samples t test was used for analysis. **Results** The mean value of fibrinogen content before the surgery was 3.55 ± 1.042 g/L. The mean value of fibrinogen content at 12 h after surgery was 4.87 ± 1.050 g/L. The mean value of fibrinogen content at 24 h after surgery was 6.14 ± 1.428 g/L. The mean value of fibrinogen content at 48h after surgery was 6.43 ± 1.790 g/L. The mean value of fibrinogen content at 72 h after surgery was 5.89 ± 2.094 g/L. The contents of fibrinogen detected at each time point after surgery were significantly higher than those before surgery, and the difference was statistically significant ($t=4.445 \sim 7.063$, all $P<0.05$). Fibrinogen content was significantly higher at 24 h to 72 h postoperatively than 12 h postoperatively, and the difference was statistically significant ($t=2.317 \sim 6.146$, all $P<0.05$). Fibrinogen content at 48 h ~ 72 h postoperatively did not change too much compared with that at 24 h postoperatively, and the difference was not statistically significant ($t=0.797 \sim 1.485$, all $P>0.05$). Fibrinogen content at 72 h postoperatively was significantly lower than that at 48 h postoperatively, and the difference was statistically significant ($t=2.416$, $P<0.05$). **Conclusion** Fibrinogen levels increased after valvular heart replacement and decreased after treatment with low molecular heparin and warfarin.

Keywords: fibrinogen; cardiac valve replacement; anticoagulation

心脏瓣膜置换术是一种广泛应用的人工生物性疾病,但是行心脏瓣膜置换术的患者,由于其长期心衰、感染可导致术前凝血、抗凝及纤溶系统功

* 作者简介:邵祺雯(1990—),女,硕士研究生,主管检验技师,E-mail:hayley323@126.com。

通讯作者:胡晓芳(1963—),女,硕士研究生,主任技师,硕士生导师,从事分子诊断研究,Tel:024-28856059,E-mail:1252313392@qq.com。

能异常。术中由于体外循环,会引起凝血系统机制改变。术后由于心内膜破损等原因可激活凝血系统级联反应^[1]。利用人工材料制成的机械瓣膜表面通过非生理性血流,发生血栓栓塞的危险性很高,经人工瓣膜置换术的患者,其血栓的发生率为4.0%^[2]。

近五年研究表明,纤维蛋白原及其降解产物可沉积在血管内皮使其发生形态变化^[3]。张静茹等^[4]观察了56例多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)患者,对其神经功能缺损及残疾程度测量采用EDSS评分量表进行评定^[5],结果显示MS患者血浆纤维蛋白原水平与EDSS评分呈正相关,提示血浆纤维蛋白原可作为反映血栓严重程度的独立指标。

心脏瓣膜置换术最常见的围手术期并发症包括深静脉血栓的形成,高炎症负担和动脉粥样硬化等^[6]。对行心脏瓣膜置换术的患者,检测其血浆中纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平,可以在早期确定其是否存在凝血系统功能异常^[7]。但目前国内关于手术前后各时间点血浆纤维蛋白原含量动态变化的研究较少,因此我们的目的是探讨心脏瓣膜置换术前后血浆纤维蛋白原水平动态变化监测的临床价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2017年12月~2018年3月就诊于北部战区总医院心血管外科的连续病例,共20例心脏瓣膜病患者作为研究对象。此期间实际收集34例经冠状动脉造影术确诊为心脏瓣膜病的患者,其中14例因术前使用抗凝药,并发肝肾功能障碍,有乙型肝炎病史的原因被剔除本研究,20例符合入选标准者被纳入。其中男性9例,女性11例,年龄39~75岁,平均年龄 56.35 ± 9.24 岁。行二尖瓣成形术及三尖瓣成形术6例;二尖瓣置换术及三尖瓣成形术5例;二尖瓣置换术、主动脉瓣置换术及三尖瓣成形术3例;二尖瓣成形术2例;左房血栓清除、二尖瓣置换术及三尖瓣成形术1例;Bentall术1例;二尖瓣置换术、三尖瓣成形术及迷宫IV术1例;主动脉瓣置换术1例。选取同期健康体检中心的正常成人20例,其中男性10例,女性10例,年龄28~58岁,平均年龄 44.75 ± 7.77 岁,用作验证血浆纤维蛋白原参考范围。纳入本研究的病例,均于术后进行抗凝治疗且成活出院。

1.1.1 入选标准^[8]:①经冠脉造影术确诊为心脏瓣膜病;②年龄 ≥ 18 岁;③病程 < 30 日;④无抗凝治疗禁忌症。

1.1.2 排除标准^[9,10]:①治疗中断的患者;②恶性

肿瘤患者;③术前2周内服用阿司匹林、华法林等抗凝药的患者;④并发严重肝肾功能障碍的患者;⑤并发血液系统疾病的患者;⑥采用激素、免疫调节剂治疗的患者;⑦急性感染的患者;⑧3个月内有输血史的患者;⑨妊娠状态的患者;⑩有乙型肝炎、丙型肝炎、梅毒及艾滋病的患者。

1.2 试剂和仪器 仪器采用法国思塔高 STA-R Evolution全自动血凝分析仪,试剂为原厂纤维蛋白原检测试剂盒。检验仪器已进行校准及性能验证,室内质控在控,可以保证检验结果的准确度。

1.3 方法

1.3.1 血液标本采集:各组患者均于清晨空腹时抽取静脉血2.7 ml,置于美国BD 3.2 g/dl枸橼酸钠真空采血管中,充分混匀,血液标本无凝固、溶血和脂血^[11]。采血后1 h内1 500 g离心15 min,4 h内上机检测完毕。

1.3.2 实验室检查:纤维蛋白原检测采用Clauss法,参考范围2.00~4.00 g/L,来源于试剂说明书,已使用20例正常成人血浆进行验证,验证通过。

1.3.3 实验分组:本实验共分5组,分别为心脏瓣膜置换术前24 h(对照组),术后12 h,术后24 h,术后48 h和术后72 h。

1.4 统计学分析 采用SPSS 23.0统计学软件、Graphpad Prism 7.0制图软件和Excel软件。年龄计算使用Excel软件。各分组间差异性分析,使用SPSS23.0统计学软件,本实验为配对设计,主要研究手术前后连续测量的纤维蛋白原水平,故采用配对样本 t 检验, $P < 0.05$ 为对比组之间的差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纤维蛋白原参考范围验证 本研究选取20例健康成人血浆样本,纤维蛋白原检测结果均在参考范围内,符合原厂试剂盒说明书,验证通过。

2.2 纤维蛋白原正态性分布判断 见表1。

表1 纤维蛋白原正态性分布判断

项 目	柯尔莫戈洛夫-斯米诺夫			夏皮洛-威尔克		
	统计	自由度	显著性	统计	自由度	显著性
纤维蛋白原	0.123	0.20	0.20*	0.965	0.20	0.66

注:由于样本数较少($n=20$),正态分布判断以柯尔莫戈洛夫-斯米诺夫结果为准,显著性为 $0.20 > 0.05$,服从正态分布。

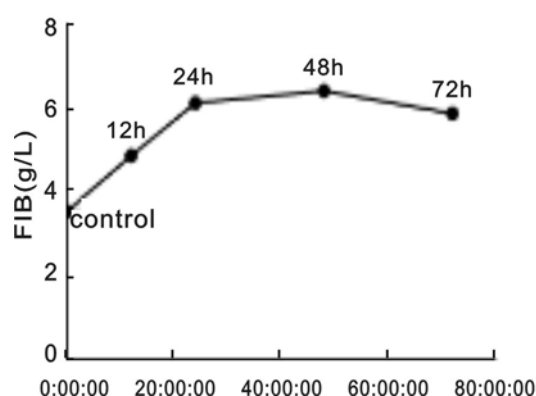
2.3 心脏瓣膜置换术前后各时间点纤维蛋白原检测结果 见表2。

2.4 心脏瓣膜置换术前后血浆纤维蛋白原水平动态变化的统计学分析 术后各时间点检测的血浆

纤维蛋白原含量均明显高于术前,差异均有统计学意义($t=4.445\sim7.063$,均 $P<0.05$)。术后 24~72 h 血浆纤维蛋白原含量明显高于术后 12 h,差异有统计学意义($t=2.317\sim6.146$,均 $P<0.05$)。术后 48~72 h 血浆纤维蛋白原含量与术后 24 h 相比变化不大,差异无统计学意义($t=0.797\sim1.485$,均 $P>0.05$)。术后 72 h 血浆纤维蛋白原含量明显低于术后 48 h,差异有统计学意义($t=2.416$, $P<0.05$)。

表 2 各组血浆纤维蛋白原检测结果($n=20, \bar{x} \pm s, g/L$)

组别	纤维蛋白原水平	标准误
术前 24 h	$3.55 \pm 1.042\ 01$	0.233 00
术后 12 h	$4.87 \pm 1.049\ 60$	0.234 70
术后 24 h	$6.14 \pm 1.427\ 96$	0.319 30
术后 48 h	$6.43 \pm 1.789\ 56$	0.400 16
术后 72 h	$5.89 \pm 2.094\ 42$	0.468 33



注:术后 12~24h 血浆纤维蛋白原水平明显升高,术后 24~48h 血浆纤维蛋白原水平升高但不显著,术后 48~72h 血浆纤维蛋白原水平下降。

图 1 心脏瓣膜置换术前后血浆纤维蛋白原水平动态变化

3 讨论 目前国内外对机械瓣膜置换术后的抗凝要求正趋于低强度抗凝,但抗凝不足会导致血栓形成,抗凝过量又会导致出血等严重的并发症。Altes 等^[12]利用 FRENA 注册数据库对曾因外周动脉疾病就诊的 1 363 例门诊患者进行了回顾性研究,其中 558 例血浆纤维蛋白原水平高于 4.50 g/L。在血浆纤维蛋白原水平升高的患者中急性心肌梗死 43 例,缺血性脑卒中 37 例,截肢 51 例,恶性出血 19 例,多原因死亡 90 例。结果显示血浆纤维蛋白原水平升高,发生缺血性脑卒中的比例为正常人的 2 倍,截肢、死亡及恶性出血的比例为正常人的 3 倍。因此血浆纤维蛋白原水平升高,血栓及出血的发生率也随之升高,建议进行动态监测。Bouzat 等^[13]利用回顾性研究,对 2009~2015 年就诊于法国七所创伤中心共 366 例恶性出血患者血

浆纤维蛋白原水平及死亡率的相关性进行了分析。结果当患者血浆纤维蛋白原水平低于 1.50g/L 时会导致恶性出血事件,死亡率会显著提高。建议对创伤、消化道出血及口服抗凝药等患者进行血浆纤维蛋白原水平动态监测。我们的研究结果同 Altes 等^[12,13]人的发现一致,均提示血浆纤维蛋白原水平会随血栓形成升高,随抗凝治疗降低。此外,我们通过完善 Altes 等^[12,13]人提出的对血浆纤维蛋白原水平动态监测设想,发现了术后各时间点血浆纤维蛋白原水平变化的确具有统计学意义,血浆纤维蛋白原可以用作监测血栓及出血风险的独立检验指标,为疾病转归和演变规律等提供参考依据。

行心脏瓣膜置换术的患者,均于术后即刻开启抗凝治疗方案,但是本研究结果显示,患者血浆纤维蛋白原水平在抗凝治疗 48h 以后才开始逐渐降低。我们关于此现象的推论为:①低分子肝素等抗凝药物治疗起效慢;②长期的心脏瓣膜功能缺损导致血液黏度升高不能被及时纠正;③外科术后继发的高炎症负担及机械瓣膜植入导致凝血系统机制改变。以上原因可导致血浆中凝血因子活化、血小板聚集、红细胞黏性增加,从而使血液呈现高凝状态。我们推测 48 h 后血浆纤维蛋白原水平逐渐降低的原因是药物或机体的代偿功能使纤溶酶原被激活,形成的纤溶酶使纤维蛋白原降解。Liang 等^[14]对 73 例急性冠状动脉综合征的患者进行了研究,在开启抗凝治疗后 7 天、14 天分别检测血浆纤维蛋白原和 D-二聚体含量。结果显示血浆纤维蛋白原水平随抗凝治疗而下降,D-二聚体随抗凝治疗而升高,且 D-二聚体的变化比纤维蛋白原更加灵敏。D-二聚体是纤溶系统被激活的标志物,因此 Liang 等^[14]人的研究可以支持我们提出的推论。本次研究的不足是未监测纤维蛋白原降解产物(fibrinogen degradation product, FDP),D-二聚体(D-Dimer),纤维蛋白单体(fibrin monomer, FM)及凝血酶激活的纤溶抑制物(thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI)等纤溶系统指标,因此血浆纤维蛋白原水平在抗凝治疗 48h 后开始降低是否与纤溶系统被激活有关,还需要进一步的研究验证。

综上所述,血浆纤维蛋白原水平可以用作监测心脏瓣膜置换术前后血栓及出血风险的独立检验指标,具有临床价值。

参考文献:

- [1] 冯宗莲,秦志强,许承琼,等.肺栓塞患者治疗后凝血纤溶系统指标变化与血栓近期溶解的关系[J].中国中西医结合急救杂志,2017,24(1):49-53.
- FENG Zonglian, QIN Zhiqiang, XU Chengqiong, et

- al. Relationships between changes of coagulation fibrinolytic system parameters and recent dissolution of thrombus after treatment in patients with pulmonary embolism[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine in Intensive and Critical Care, 2017, 24(1): 49-53.
- [2] ADAMS R A, SCHACHTRUP C, DAVALOS D, et al. Fibrinogen signal transduction as a mediator and therapeutic target in inflammation: lessons from multiple sclerosis[J]. Curr Med Chem, 2007, 14(27): 2925-2936.
- [3] 洪骏, 王锋, 印中鹏, 等. 冠心病患者血浆纤维蛋白原与脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(5): 6-7.
HONG Jun, WANG Feng, YIN Zhongpeng, et al. Levels of plasma lipoprotein associated phospholipase A2 and fibrinogen in patients with coronary artery disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(5): 6-7.
- [4] 张静茹, 董慧芳, 张美妮. 视神经脊髓炎患者血浆纤维蛋白原水平及临床相关性分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2017, 24(4): 262-265, 275.
ZHANG Jingru, DONG Huifang, ZHANG Meini. Plasma fibrinogen level in neuromyelitis optica patients and its association with clinical features[J]. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology, 2017, 24(4): 262-265, 275.
- [5] KURTZKE J F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)[J]. Neurology, 1983, 33(11): 1444-1452.
- [6] 李晓娟, 李铁威, 张洋. 纤维蛋白原在心血管疾病中的临床应用价值[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(12): 1240-1242.
LI Xiaojuan, LI Tiewei, ZHANG Yang. Clinical application value of fibrinogen in cardiovascular diseases[J]. Chinese Circulation Journal, 2017, 32(12): 1240-1242.
- [7] 何发彬, 蒋栋能, 姚磊. 心脏瓣膜置换术凝血功能变化及对华法林出血不良反应的监测[J]. 西部医学, 2016, 28(1): 113-115.
HE Fabin, JIANG Dongneng, YAO Lei. Blood coagulation changes of heart valve prostheses patients and monitoring of bleeding side effects of warfarin[J]. Medical Journal of West China, 2016, 28(1): 113-115.
- [8] 任琳, 王国俊. 普罗布考对脑梗塞进展期患者 APTT, 纤维蛋白原及血液流变学的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(6): 119-122.
REN Lin, WANG Guojun. Effect of probucol on APTT, fibrinogen and hemorheology in patients with progressive cerebral infarction[J]. China Journal of Modern Medicine, 2017, 27(6): 119-122.
- [9] 姚洁梅, 丁雪芹, 叶吉云. 纳洛酮联合依达拉奉对急性酒精中毒的临床疗效分析[J]. 昆明医科大学学报, 2013, 34(11): 68-71.
YAO Jiemei, DING Xueqin, YE Jiyun. Clinical efficacy analysis of naloxone combined with edaravone on acute alcoholism[J]. Journal of Kunming Medical University, 2013, 34(11): 68-71.
- [10] 陈冰. 纳洛酮联合依达拉奉对急性脑出血患者的疗效及对血浆 FIB, D-D 水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(3): 102-106.
CHEN Bing. Effect of naloxone combined with edaravone on acute cerebral hemorrhage and plasma FIB and D-D levels of patients[J]. China Journal of Modern Medicine, 2018, 28(3): 102-106.
- [11] 褚星霞. 慢性阻塞性肺疾病患者血气分析与血清 D-二聚体和纤维蛋白原的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1): 136-138.
CHU Xingxia. Correlation between serum D-D and fibrinogen in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017, 37(1): 136-138.
- [12] ALTES P, PEREZ P, ESTEBAN C, et al. Raised fibrinogen levels and outcome in outpatients with peripheral artery disease[J]. Angiology, 2018, 69(6): 507-512.
- [13] BOUZAT P, AGERON F X, CHARBIT J, et al. Modelling the association between fibrinogen concentration on admission and mortality in patients with massive transfusion after severe trauma: an analysis of a large regional database[J]. Scandinavian Journal of Trauma Resuscitation and Emergency Medicine, 2018, 26(1): 55.
- [14] LIANG H, CHEN S, SHEN S, et al. Clinical observation on influence of Chinese medicines for promoting blood circulation to remove blood stasis on FIB and DD in plasma of patients with cerebral thrombosis[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2002, 22(4): 256-259.