

肝移植围术期纤溶酶活性及 2-抗纤溶酶活性变化

甘小亮¹, 黎尚荣¹, 黑子清¹, 卢振和², 葛 緬¹, 罗刚健¹

(1.中山大学附属第三医院麻醉科, 广东 广州 510630; 2.广州医学院附属第二医院麻醉科, 广东 广州 510260)

摘要:【目的】观察肝移植围术期纤溶酶活性及 2-抗纤溶酶活性的变化。【方法】19 例患者分为重型肝炎组(H 组, 8 例)与肝肿瘤组(N 组, 11 例), 接受原位肝移植术, 均未采用体外静脉-静脉转流。两组患者分别于术前(T₀)、手术 1 h(T₁)、无肝 10 min(T₂)、新肝 5 min(T₃)、关腹前 30 min(T₄), 5 个时间点, 抽取动脉血测定纤溶酶活性及 2-抗纤溶酶活性, 并记录各时段促凝抗纤溶药物的用量。【结果】两组患者纤溶酶活性在 T₂、T₃ 和 T₄ 与 T₀ 比较明显增强(P< 0.05); 2-抗纤溶酶活性在 T₁、T₂ 和 T₄ 与 T₀ 比较明显增强(P< 0.05)。两组之间纤溶酶活性 H 组强于 N 组(P< 0.05); 2-抗纤溶酶活性组间比较差异无统计学意义(P>0.05)。H 组所用的血小板数量、抑肽酶及重组活化因子(rF_a)多于 N 组(P< 0.05)。Child-pugh 评分与术前 2-抗纤溶酶活性呈负相关(r=-0.643, P=0.003)。【结论】两组在无肝期及新肝早期出现纤溶活性增强, 但所需的促凝抗纤溶物质 H 组多于 N 组。Child-pugh 评分与术前 2-抗纤溶酶活性呈负相关。

关键词: 肝炎; 肝移植; 凝血; 纤维蛋白溶解

中图分类号: R614

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2006)03-0342-04

Changes of Activity of Fibrinolysin and Alpha 2-antiplasmin in Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation

GAN Xiao-liang¹, LI Shang-rong¹, HEI Zi-qing¹, LU Zhen-he², GE Mian¹, LUO Gang-jian¹

(1. Department of Anesthesia, The Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China;

2. Department of Anesthesia, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, China)

Abstract:【Objective】To observe the changes of activity of fibrinolysin and alpha 2-antiplasmin or 2-antiplasmin inhibitor(2-PI) in the patients undergoing orthotopic liver transplantation (OLT).【Methods】Nineteen patients with end-stage liver disease undergoing OLT were studied. They were composed of two groups: severe hepatitis group (n=8) (group H) and liver neoplasm group (n=11) (group N). All patients were not received venovenous bypass. Arterial blood samples were drawn an existing arterial line for determination the activity of fibrinolysin and 2-PI at 5 intervals: before induction (T₀), 60 min after operation was started (T₁), 10 min after liver was removed (T₂), 5 min after reperfusion (T₃), and 30 min before abdominoperitoneal was closed (T₄). All the coagulant and anti-fibrinolytic drugs in each phase were recorded.【Results】Compared with T₀, the activity of fibrinolysin increased significantly at T₂, T₃, T₄ in the two groups (P< 0.05), and the activity of 2-PI increased significantly at T₁, T₂, and T₄ compared with T₀ in the two groups (P< 0.05). The activity of fibrinolysin was higher in group H than in group N (P<0.05), while there was no significant difference in the activity of 2-PI between two groups(P>0.05). The usage of coagulant and anti-fibrinolytic drugs were significant different in two groups(P< 0.05). There was negative correlation between the activity of 2-PI and Child-Pugh score in the two groups (r=-0.643, P=0.003).【Conclusions】(1) There will occur hyperfibrinolysis at anhepatic and early reperfusion phase during OLT, but the usage of coagulant and anti-fibrinolytic drugs in group H were more than those in group N. (2) A negative correlation exists between activity of 2-PI and Child-Pugh score.

Key words: hepatitis; orthotopic liver transplantation; coagulation; fibrinolysin

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2006, 27(3):342-345]

收稿日期: 2005-11-26

作者简介: 甘小亮(1978-), 男, 江西余干人, 硕士, 主治医师; 黑子清, 副教授, 导师, 通讯作者.E-mail: heiziqing@sina.com.cn

肝脏在机体凝血功能中扮演着重要的角色,晚期肝病患者往往伴有严重的凝血功能障碍,同时肝移植手术创伤大,时间长,加之门脉高压、黄疸、多次手术等因素,有可能加重凝血功能障碍^[1]。纤溶酶活性及 2-抗纤溶酶[α 2-antiplasmin, 或称 α 2-plasmin inhibitor (α 2-PI)] 活性反映了机体纤溶状态,在肝移植围术期报道极少。本研究就纤溶酶活性及 2-抗纤溶酶活性在重型肝炎和肝肿瘤肝移植围术期的变化进行探讨。

1 材料和方法

1.1 一般资料

19 例行同种原位肝移植的患者,按原发病分为两组:重型肝炎组(8 例)(H 组),肝肿瘤组(11 例)(N 组),采用改良驮式肝移植术^[2],全部病例均未采用体外转流。重型肝炎组术前肝功能明显差于肝癌组($P < 0.05$, 表 1)。

表 1 两组病人一般情况比较

Table 1 General condition of patients in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

	Group H	Group N	P (t or u)
n	8	11	
Age (yr)	52.8 \pm 7.8	46.4 \pm 11.2	0.185(1.381) ¹⁾
Sex(male/female)	7/1	10/1	0.515 ²⁾
Child-pugh score	12.0(10.0~14.0)	7(6.0~7.0)	0.000(1.000) ³⁾
AST (U/L)	116.0(54.0~132.0)	41.0(28.0~60.0)	0.000(1.000) ³⁾
ALT (U/L)	113.5 \pm 37.8	45.4 \pm 24.8	0.000(4.757) ¹⁾
ALB (g/L)	34.0 \pm 6.3	37.4 \pm 6.9	0.206(1.316) ¹⁾
TBILI (μ mol/L)	226.3(47.6~681.7)	21.0(9.2~48.8)	0.000(1.000) ³⁾

AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; ALB: albumin; TBILI: total bilirubin; Group H: hepatitis group; Group N: liver neoplasm group.

1) t test; 2) Chi-Square test; 3) Mann-Whitney test

1.2 麻醉处理

病人术前 30 min 肌注苯巴比妥钠 0.1 g 和阿托品 0.5 mg。肝昏迷者仅肌注阿托品 0.5 mg。用咪唑安定 3~5 mg、异丙酚 1 mg·kg⁻¹、维库溴铵 0.1 mg·kg⁻¹ 和芬太尼 0.15~0.2 mg 行麻醉诱导,气管插管后接机械通气; p_{ETCO_2} 维持在 30~45 mmHg 之间;吸入体积分数 0.5%~3%异氟醚维持麻醉,维库溴铵 4 mg·h⁻¹ 维持肌肉松弛,术中酌情追加芬太尼 0.05~0.1 mg。

麻醉诱导后行右锁骨下静脉穿刺,置入口径

11.5Fr 血液透析管,右颈内静脉置六腔漂浮导管等。在手术各期进行凝血功能监测,使用 Sonoclot 分析仪(美国 Senco 公司)对凝血-纤溶状况进行分析,包括激活的凝血时间(activated clotting time, ACT)、凝血速率(clot rate)、达峰时间(time to peak)、血小板功能(platelet function, PF),根据监测情况,给予促凝抗纤溶药物及血管活性药支持,维持循环、水电解质、凝血功能相对稳定;使用液体加温器和充气式全身加温器以防止体温降低。

1.3 标本采集

分别在术前、手术 1 h,无肝期 10 min,新肝期 5 min 和关腹前 30 min 5 个时间点采集桡动脉血加入含柠檬酸钠的抗凝管(按 9:1 比例),3 000 r/min($r = 13$ cm),离心 10 min,取上清液血浆于 -20 °C 冰箱保存,并检测纤溶酶活性及 2-抗纤溶酶活性。

1.4 观察指标检测

纤溶酶活性和 2-抗纤溶酶活性的检测:采用发色底物法测定纤溶酶活性及 2-抗纤溶酶活性(上海太阳生物技术公司,批号分别为 A23003、A25003),按操作说明书操作,最终得到纤溶酶活性和 2-抗纤溶酶活性。

1.5 统计学处理

纤溶酶活性及 2-抗纤溶酶活性数据用 I g 转换,通过 SPSS11.0 软件处理,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组内、组间不同时间点之间比较采用重复测量资料的方差分析。非正态分布的计量资料以中位数[M(最小值~最大值)]表示,组间比较采用两独立样本非参数检验(Mann-Whitney 法)。计数资料比较采用卡方检验。检验水准, $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组纤溶酶活性变化

两组之间比较 $F = 4.87$, $P = 0.041$,差异有统计学意义;在不同时间点比较 $F = 15.75$, $P = 0.000$,差异有统计学意义;未发现组别与时间点交互作用, $F = 1.86$, $P = 0.128$ 。两组患者纤溶酶活性在 T_2 、 T_3 和 T_4 与 T_0 比明显增强($P < 0.05$) (表 2)。

2.2 两组 2-抗纤溶酶活性变化

两组之间比较 $F = 2.09$, $P = 0.167$,无统计学差异;在不同时间点比较 $F = 3.10$, $P = 0.021$,有统计学

差异; 组别与时间点交互作用存在 $F=7.57$, $P=0.000$ 。2- 抗纤溶酶活性在 T_1 、 T_2 和 T_4 与 T_0 比明显增强($P < 0.05$, 表 2)。

2.3 两组体温的变化

两组之间比较 $F=0.000$, $P=0.968$, 差异无统计学意义; 在不同时间点比较 $F=9.51$, $P=0.000$, 组别与时间点无交互作用存在, $F=0.43$, $P=0.788$ 。两组体温均在 T_4 时点与 T_0 相比有升高($P < 0.05$, 表 2)

表 2 围术期纤溶酶活性、抗纤溶酶活性及体温的变化

Table 2 The changes of activity of fibrinolysin, 2-plasmin inhibitor and blood temperature between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Time points	PL (%) ¹⁾		2- PI (%) ²⁾		Blood temperature() ³⁾	
	H(n=8)	N(n=11)	H(n=8)	N(n=11)	H(n=8)	N(n=11)
T_0	1.69 \pm 0.17	1.54 \pm 0.28	1.56 \pm 0.42	2.07 \pm 0.18	36.3 \pm 0.7	36.3 \pm 0.4
T_1	1.62 \pm 0.15	1.69 \pm 0.29	1.89 \pm 0.29	1.97 \pm 0.26	36.4 \pm 0.7	36.5 \pm 0.6
T_2	2.06 \pm 0.43	1.87 \pm 0.34	1.95 \pm 0.26	2.03 \pm 0.16	36.4 \pm 0.6	36.3 \pm 0.7
T_3	2.48 \pm 0.21	2.04 \pm 0.34	1.90 \pm 0.33	1.95 \pm 0.24	36.2 \pm 0.5	36.3 \pm 0.8
T_4	1.88 \pm 0.34	1.76 \pm 0.32	1.99 \pm 0.18	1.96 \pm 0.19	37.3 \pm 0.5	37.0 \pm 0.6

PL: activity of fibrinolysin; 2- PI: activity of 2-plasmin inhibitor. T_0 : before induction; T_1 : 60 min after operation was started; T_2 : 10 min after liver was removed; T_3 : 5 min after reperfusion; T_4 : 30 min before abdominoperitoneal was closed; H: hepatitis group; N: liver neoplasm group.

1) Comparison between two groups (repeated measures), $F=4.87$, $P=0.041$; Compared with T_0 within groups (repeated measures): T_1-T_0 , $F=0.49$, $P=0.491$; T_2-T_0 , $F=10.49$, $P=0.005$; T_3-T_0 , $F=46.83$, $P=0.000$; T_4-T_0 , $F=5.95$, $P=0.026$; 2) Comparison between two groups (repeated measures), $F=2.09$, $P=0.167$; Compared with T_0 within groups (repeated measures): T_1-T_0 , $F=5.26$, $P=0.035$; T_2-T_0 , $F=10.51$, $P=0.005$; T_3-T_0 , $F=1.71$, $P=0.208$; T_4-T_0 , $F=5.34$, $P=0.034$; 3) Comparison between two groups (repeated measures), $F=0.000$, $P=0.968$; Compared with T_0 within groups (repeated measures): T_1-T_0 , $F=0.77$, $P=0.393$; T_2-T_0 , $F=0.25$, $P=0.621$; T_3-T_0 , $F=0.04$, $P=0.850$; T_4-T_0 , $F=17.00$, $P=0.001$

2.4 Child-pugh 评分与 2- 抗纤溶酶活性相关性

表 3 两组之间围术期失血量及血液成分和凝血物质使用情况比较

Table 3 The blood loss and the usage of blood components and coagulant and anti-fibrinolytic drugs between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

	Group H	Group N	P (t or u)
Blood loss (mL)	3412.5 \pm 338.9	1900.0 \pm 302.3	0.024 (2.471) ¹⁾
RBC (mL)	1925 (1000-4900)	440 (0-3800)	0.009 (13.000) ²⁾
FFP (mL)	2200 (800-4500)	1600 (1050-4000)	0.310 (31.000) ²⁾
PLT ($\times 10^9$ U)	1.2 \pm 0.5	0 (0-2)	0.020 (16.000) ²⁾
Cryoprecipitate (U)	16.5 \pm 5.3	13.4 \pm 5.9	0.257 (1.172) ¹⁾
LPCC (PE)	1200.0 \pm 358.6	981.8 \pm 521.2	0.323 (1.018) ¹⁾
FIB (g)	2.0 (0-4.0)	2.0 (0-3.0)	0.778 (40.500) ²⁾
Aprotinin ($\times 10^4$ U)	45 (0-90)	10 (0-40)	0.041 (19.500) ²⁾
Protamine (mg)	40 (20-50)	30 (0-70)	0.129 (25.500) ²⁾
rF a (mg)	3.6 (0-3.6)	0 (0-0)	0.020 (16.500) ²⁾

FFP: fresh frozen plasma; FIB: fibrinogen; LPCC: lycophilized human prothrombin complex concentrates; PE: Unit for plasma equivalent (1 PE is containing the amount of coagulation factors , , , per mL plasma); PLT: platelet; RBC: red blood cell; rF a: recombinant coagulation factor a; Group H: hepatitis group; Group N: liver neoplasm group.

1) t test; 2) Mann-Whitney test

Child-pugh 评分与术前 2- 抗纤溶酶活性相关系数为 -0.643, $P=0.003$ 。

2.5 两组之间围术期失血量及血液成分和凝血物质使用情况比较

重型肝炎组出血量大于肝肿瘤组 ($P < 0.05$)。重型肝炎组围术期所用血液成分及凝血物质的量多于肝肿瘤组 ($P < 0.05$, 表 3)。

3 讨论

纤溶酶 (PL) 是一种能使纤维蛋白成为降解产物 (从而使血凝块溶解) 的活性酶。2- 抗纤溶酶 (2- PI) 肝脏合成的一种单链糖蛋白, 相对分子质量 $M_r=70\ 000$, 能限时性抑制纤溶酶。在生理情况下机体通过纤溶酶活性, 清除机体内的形成的纤维蛋白, 而机体又可通过 2- PI 强力而快速灭活 PL 的功能, 与 PL 形成 1:1 复合物 (即 PAP) 使 PL 失去蛋白酶和酯酶活性, 维持纤溶与抗纤溶活性处于动态平衡。

本研究显示重型肝炎组术前 2- 抗纤溶酶活性低于肝肿瘤组, 相关分析显示 Child-pugh 评分与 2- 抗纤溶酶活性负相关。研究结果提示术前重

型肝炎患者由于肝脏功能损害严重,导致 2-PI 合成显著减少,从而使纤溶与抗纤溶失去平衡,纤溶酶活性数值上强于肝肿瘤病人。提示重型肝炎组从手术开始就需要加强抗纤溶的治疗。

在肝移植术发现进入无肝期及新肝早期,出现明显的纤溶现象,特别是从无肝期肝血管吻合后开始表现出凝血和纤溶激活^[3-5]。一般认为是由于缺乏了肝脏对组织纤溶酶活性(t-PA)的清除作用及移植肝脏缺血受损后 t-PA 释放增加所致^[6]。Palareti、Legnani 等^[7,8]报道 t-PA 的升高可能不是原位肝移植(orthotopic liver transplantation, OLT)时纤溶亢进的唯一原因,其用抗 t-PA 抗体与 OLT 纤溶亢进的血浆一起孵育后,发现仍有 50%~75%的纤溶活性残留,证明 OLT 时血浆中的游离的纤溶酶在纤溶过程中发挥着重要作用。本研究同样发现重型肝炎患者在无肝期及新肝 5 min 时出现纤溶酶活性的明显增强,同时伴有 2-PI 活性在新肝 5 min 时有下降趋势,我们认为在无肝期缺乏肝脏合成 2-PI 清除游离的纤溶酶,导致纤溶亢进。同时我们注意了无肝期及新肝期体温的保护,减少了因低温导致的低凝高纤溶状态。肝肿瘤组术前肝功能接近正常,其术前的纤溶酶活性及 2-PI 活性也在正常范围内,其主要变化同样发生在无肝期及新肝 5 min 时。

本研究重型肝炎组因肝功能损害严重导致术前 2-PI 活性显著差于肝肿瘤组,在 T_{1,2,4} 时点 2-PI 活性明显增强推测可能与重型肝炎患者输注的促凝抗纤溶物质如抑肽酶等有关。有报道称抑肽酶能增加 2-PI 的测量值 30%~40%^[9]。

肝移植围术期出血的原因是多方面的,如门脉高压、腹水及外科技术等^[10]。本研究发现重型肝炎组出血量显著高于肝肿瘤组,导致需要输注的促凝抗纤溶物质增多,可能与重型肝炎患者术前存在的高胆红素和胆汁酸对包括血液系统在内的全身各系统有强烈的毒性作用^[11],导致机体出现纤溶系统功能严重的紊乱有关。

综上所述,重型肝炎患者术前 2-PI 活性低于肝癌患者,无肝期、新肝期有出现纤溶亢进现象,需加强治疗。

参考文献:

- [1] HINMELREICH G, HUNDT K, NEUHAUS P, et al. Decreased platelet aggregation after reperfusion in orthotopic liver transplantation [J]. *Transplantation*, 1992, 53(3): 582-586.
- [2] 陈规划, 陆敏强, 何晓顺, 等. 改良驮式肝移植 69 例报告[J]. *中国实用外科杂志*, 2002, 22(7): 405-407.
- [3] 陈秉学, 黄文起, 刘克玄, 等. 19 例原位肝移植术中凝血弹性图变化及与 ACT 相关性临床研究[J]. *中华麻醉学杂志*, 2001, 21(5): 283-286.
- [4] WEBER T, SENDT W, GRUBE T, et al. Coagulation profiles and intraoperative during elective piggyback liver transplantation with prophylactic antifibrinolytic therapy [J]. *Transpl Int*, 2002, 15(6): 310-316.
- [5] OZIER Y, STEIB A, LCKX B, et al. Haemostatic disorders during liver transplantation [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2001, 18(4): 208-218.
- [6] XIA V W, STEADMAN R H. Antifibrinolytics in orthotopic liver transplantation: current status and controversies [J]. *Liver Transpl*, 2005, 11(1): 10-18.
- [7] PALARETI G, LEGNANI C, MAZZIOTTI A, et al. The "lytic state" during orthotopic liver transplantation: plasminogen activators and other protease activities [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1993, 19(3): 290-291.
- [8] LEGANANI C, PALARETI G, RODORIGO G, et al. Protease activities, as well as plasminogen activators, contribute to the "lytic state" during orthotopic liver transplantation [J]. *Transplantation*, 1993, 56(3): 568-572.
- [9] SEGAL H C, HUNT B J, COTTAM S, et al. Changes in the contact system during orthotopic liver transplantation with and without aprotinin [J]. *Transplantation*, 1995, 59(3): 366-370.
- [10] GARCIA-HUETE L, DOMENECH P, SABATE A, et al. The prophylactic effect of aprotinin on intraoperative bleeding in liver transplantation: a randomized clinical study [J]. *Hepatology*, 1997, 26(5): 1143-1148.
- [11] KINNINGS A N, VAN DEVENTER S J, OBERTOP H, et al. Endotoxin, cytokines, and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative biliary drainage [J]. *Gut*, 2000, 46(5): 725-731.

(编辑 张敏瑞)