

P-选择素和 D-二聚体水平对选择性应用丹参防治脾脏切除术后门静脉血栓形成的作用

王大禹 魏云海 魏锋

(湖州市中心医院普外科, 浙江 湖州 313000)

【摘要】目的 探讨 P-选择素和 D-二聚体对门静脉高压症患者行脾脏切除或联合血管离断术后门静脉血栓形成(PVT)的早期预测价值及丹参的干预作用。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择浙江省湖州市中心医院 2012 年 1 月至 2015 年 3 月因门静脉高压住院行脾脏切除术或联合血管离断术的患者 61 例,按照随机数字表法分为观察组(31 例)和对照 1 组(30 例)。检测术后 1 d 的 P-选择素[以 CD62P 与阳性血小板(PLT)的比值(CD62P/PLT)表示]和 D-二聚体水平,按照本院制定的临床干预入选标准决定干预措施:CD62P/PLT > 12% 行单纯脾脏切除术, CD62P/PLT > 15% 行脾脏切除术 + 贲门周围血管离断术; D-二聚体 > 500 $\mu\text{g/L}$ 时静脉滴注(静滴)丹参注射液 30 mL。观察组中有 18 例采用手术干预的患者静滴丹参注射液 30 mL,对照 1 组患者术后全部应用丹参注射液 30 mL 进行临床干预。另取本院 2009 年 1 月至 2011 年 12 月行脾脏切除或联合血管离断术的 48 例门静脉高压症患者(术后未实施 PVT 防治措施)作为对照 2 组。比较 3 组患者 PVT 形成率。**结果** 观察组 PVT 形成率低于同期对照 1 组,但差异无统计学意义[16.1%(5/31)比 20.0%(6/30), $P > 0.05$];对照 2 组 PVT 形成率明显高于观察组、对照 1 组[54.2%(26/48)比 16.1%(5/31)、20.0%(6/30), 均 $P < 0.01$]。**结论** 脾脏切除或联合血管离断术后应用丹参可有效防止 PVT 的形成;采用 P-选择素、D-二聚体水平对 PVT 形成高风险患者进行选择性应用丹参治疗,可以达到同样的防治效果,使临床干预措施更具有针对性,更加符合精准外科的原则。

【关键词】 门静脉血栓; P-选择素; 脾脏切除术; D-二聚体; 丹参

Early predictive effect of gauging P-selectin and D-dimer on selective application of Danshen for prevention and treatment of portal vein thrombosis after splenectomy Wang Dayu, Wei Yunhai, Wei Feng. Department of General Surgery, Huzhou Center Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang, China

Corresponding author: Wang Dayu, Email: 12460856@qq.com

【Abstract】Objective To explore the early predictive value of gauging P-selectin and D-dimer on incidence of portal vein thrombosis (PVT) after splenectomy or splenectomy combined with cardiac peripheral vascular disconnection in patients with portal vein hypertension and to investigate the intervention effect of Danshen. **Methods** A prospective study was conducted, 61 patients with portal vein hypertension undergone splenectomy or splenectomy combined with cardiac peripheral vascular disconnection admitted to Huzhou Center Hospital in Zhejiang Province from January 2012 to March 2015 were enrolled, and they were divided into observation group (31 cases) and control group 1 (30 cases) by random number table. P-selectin [described by the ratio of CD62P/positive platelet (CD62P/PLT)] and D-dimer were determined on the first day after operation. According to the clinical intervention standard we enacted, simple splenectomy was performed when CD62P/PLT > 12%, CD62P/PLT > 15% for splenectomy combined with cardiac peripheral vascular disconnection, and D-dimer > 500 $\mu\text{g/L}$, Danshen (30 mL) was intravenously injected. In observation group 18 patients received intravenous injection of 30 mL Danshen. And Danshen was applied after operation in control group 1 as clinical intervention. In addition, 48 patients with portal hypertension having received splenectomy or splenectomy combined with cardiac peripheral vascular disconnection without taking any PVT preventive and therapeutic measures in our hospital from January 2009 to December 2011 served as control group 2. The incidence of PVT was compared among the three groups. **Results** The incidence of PVT in the observation group was lower than that in the control group 1 without significant difference [16.1% (5/31) vs. 20.0% (6/30), $P > 0.05$]. The incidence of PVT in control group 2 was significantly higher than that in the observation group and the control group 1 [54.2% (26/48) vs. 16.1% (5/31), 20.0% (6/30), both $P < 0.01$]. **Conclusions** PVT can be prevented effectively by application of Danshen in patients with portal hypertension receiving splenectomy or splenectomy combined with cardiac peripheral vascular disconnection. Danshen selectively used in high risk patients to develop PVT by using the standard of P-selectin and D-dimer levels we enacted may also reach the same preventive and therapeutic effect, thus the clinical intervention is more pertinent and more consistent with the principles of precision surgery.

【Key words】 Portal vein thrombosis; P-selectin; Splenectomy; D-dimer; Danshen

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.022

基金项目:浙江省医学会临床科研基金资助项目(2011ZYC-A73);浙江省湖州市科技局一般科研计划项目(2010YS28)

通讯作者:王大禹, Email: 12460856@qq.com

门静脉血栓(PVT)是脾脏切除或联合血管断流术后最严重的并发症之一,其起病隐匿,临床危害性大,且目前临床采用的影像学检查对诊断 PVT 形成明显滞后,不利于早期防治 PVT。如何早期发现并干预从而减少甚或避免 PVT 形成具有重要临床意义。本研究旨在探讨联合监测 P- 选择素、D- 二聚体水平早期预测从而选择性应用丹参注射液预防脾脏切除或联合血管离断术后 PVT 形成的临床价值,报告如下。

1 资料和方法

1.1 入选和剔除标准

1.1.1 入选标准:临床确诊为肝硬化门静脉高压症并有脾脏切除手术指征的患者。

1.1.2 剔除标准:术前合并心血管、脑、肺、肾等重要器官严重器质性疾病者;造血系统疾病有严重凝血功能障碍者;先天性血栓性疾病者;术前已有 PVT 或有先天性门静脉畸形者。

1.2 一般资料:采用前瞻性研究方法,选择 2012 年 1 月至 2015 年 3 月湖州市中心医院普外科 61 例行脾脏切除或联合血管离断术的患者。所有患者以“二级脾蒂离断法”行脾脏切除术,血管离断术采用贲门周围血管离断术,诊治过程中无输血。按随机数字表法分为观察组(联合监测 P- 选择素、D- 二聚体并选择性应用丹参预防 PVT)31 例;对照 1 组(术后第 1 天开始全部应用丹参预防 PVT)30 例。另选择本院 2009 年 1 月至 2011 年 12 月行脾脏切除或联合血管离断术的 48 例患者作为对照 2 组(术后未采取措施预防 PVT)。PVT 的诊断均由彩色多普勒超声检查证实。3 组患者性别、年龄、手术方式、肝功能分级、一般临床资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$; 表 1),有可比性。

1.3 P- 选择素和 D- 二聚体检测方法:术后均不用止血药物,术后 1 d 由专人经肘前静脉非扎脉带绑扎下抽血 2 mL,立即送检。P- 选择素采用美国 Coulter 流式细胞仪进行检测(试剂盒购于美国 BECKMAN COULTER 公司),操作按试剂盒说明书要求进行,

用 Cell QuestPlot 软件进行数据分析,得出 CD62P 占阳性血小板计数(PLT)百分率(CD62P/PLT)即为 P- 选择素的含量。D- 二聚体测定采用免疫比浊法,试剂盒购于上海希森美康医用电子有限公司,操作按试剂盒说明书要求进行。

1.4 PVT 形成的诊断标准:术后 1 ~ 14 d 由专人用 GE LOGIQE 便携式彩色超声仪连续监测患者门静脉直径、血流及 PVT 形成情况。以门静脉彩色多普勒超声显示门静脉、脾静脉或肠系膜上静脉内径增宽,并探及到实质性回声,有血流变细、血流信号减少或消失,伴远侧静脉扩张诊断为 PVT 形成。

1.5 需要临床干预的选择标准及丹参防治 PVT 使用方法:观察组患者依据 P- 选择素的检测结果决定手术方式:当 CD62P/PLT $> 12\%$ 时行单纯脾脏切除术,当 CD62P/PLT $> 15\%$ 时行脾脏切除 + 贲门周围血管离断术;D- 二聚体 $> 500 \mu\text{g/L}$ [1-2] 时于术后 1 d 开始静脉滴注(静滴)丹参注射液 30 mL (有 18 例患者)。对照 1 组全部患者术后 1 d 即开始静滴丹参注射液 30 mL。两组均连续使用 12 d。

1.6 观察指标:观察各组给药后 PVT 发生率。

1.7 统计学处理:使用 SAS 9.1 统计软件处理数据,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 结果显示,观察组 PVT 形成率与同期对照 1 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);但明显低于 2009 年至 2011 年手术后未采取防治措施的对照 2 组($P < 0.01$)。

观察组 31 例中有 18 例符合预先制定的临床干预标准并进行干预治疗,其中形成 PVT 5 例(27.8%);13 例未实施干预措施患者中无一例形成 PVT。

观察组中未进行临床干预的 13 例患者 PVT 形成率较无任何防治措施的对照 2 组 PVT 形成率明显降低[0(0/13)比 54.2%(26/48)],差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 3 组患者临床资料及 PVT 形成率比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	Child 分级(例)			手术方式(例)		PVT 发生情况[%(例)]			PVT 形成率 [%(例)]
		男性	女性		A	B	C	单纯脾切	脾切 + 贲门周围血管离断术	脾静脉血栓	门静脉血栓	门静脉分支血栓	
观察组	31	17	14	55 \pm 11	21	10	0	19	12	9.7(3)	6.5(2)	0(0)	16.1(5)
对照 1 组	30	19	11	53 \pm 9	22	8	0	17	13	6.7(2)	6.7(2)	6.7(2)	20.0(6)
对照 2 组	48	22	26	52 \pm 12	30	18	0	30	18	10.4(5)	10.4(5)	33.3(16)	54.2(26) ^{ab}

注:与观察组比较,^a $P < 0.01$;与对照 1 组比较,^b $P < 0.01$;脾切为脾脏切除

3 讨论

PVT 形成是门脉高压患者行脾脏切除或联合血管离断术后的严重并发症之一。文献报道,未实施手术门静脉高压患者 PVT 的自然发生率为 0.6%~2.1%,术后 PVT 发生率很高^[3],孙勇伟等^[4]报道断流手术后 PVT 发生率甚至高达 91.1%;本课题组既往研究发现其发生率为 54.2%^[1]。由于门静脉系统血栓临床表现缺乏特异性,易漏诊,发生 PVT 能显著增加门静脉阻力,减少门静脉供肝血流,在加重肝脏功能损害的同时又增加消化道出血的风险而引起严重的临床后果,治疗困难。王园园等^[5]研究发现,肝硬化合并 PVT 患者的死亡风险比肝硬化未合并 PVT 患者高 3.38 倍。故早期预防极为重要。

P-选择素是选择素家族的重要成员,是血小板和内皮细胞的重要黏附分子。近年来研究发现,P-选择素参与的血小板或内皮细胞黏附及血管壁炎症状态,是导致静脉血栓形成新的重要致病因素^[6]。P-选择素水平能反映内皮细胞激活内皮损伤炎症进展的情况^[7]。P-选择素在炎症和凝血等刺激下可迅速转运到血小板和内皮细胞表面,介导血小板活化或内皮细胞与炎症细胞黏附^[8]。Myers 等^[9]研究表明,P-选择素具有导致静脉壁炎症和促进静脉血栓形成的作用。因此,作为反映血小板活化程度及功能状态的 P-选择素可成为血栓前状态及血栓形成的标志物。本课题组前期的研究显示,术后 1 d 其预测术后 PVT 的特异性高达 90.9%,可作为早期预测指标^[1-2]。

D-二聚体是血栓形成早期在纤溶酶的作用下纤维蛋白原降解形成的多肽小片段,是体内存在继发性纤溶和血栓形成的特异性指标。近年来有研究显示,D-二聚体作为凝血和纤溶系统比较敏感的指标,其浓度高低对 PVT 形成有一定预测价值^[10],有研究表明其对于血栓形成的阴性预测率高达 98%^[11]。国内相关研究发现,门脉高压术后患者 D-二聚体明显增多,是肝硬化门静脉血栓形成的一个独立危险因素^[12-14]。本课题组前期的研究显示,D-二聚体的特异性为 77.3%,灵敏度为 84.6%,而且其监测稳定性好,是理想的监测指标^[15]。

丹参作为传统中药具有活血化瘀、温通血脉的功效。丹参中的主要药理成分为丹参素,是酚性芳香酸类化合物,其具有抑制血液凝固、促进纤溶、降低血黏度、抑制血小板和中性粒细胞黏附和聚集以及氧自由基的释放,抗凝及保护血管内皮细胞功能,改善微循环的作用^[16-19]。牛雯颖等^[20]研究结果显

示,丹参注射液能降低大鼠全血黏度,改善红细胞的变形性,其机制可能与减少自由基生成,改善红细胞膜上脂质代谢,维持细胞内外离子浓度差,以及稳定红细胞膜上的电荷等有关。另外丹参素还可以抑制血栓素 A₂(TXA₂)生成,改善微循环,清除氧自由基,具有抗脂质过氧化作用及改善因手术、应激等引起的细胞功能障碍和膜功能损伤作用。降低红细胞聚集现象,改善血液高凝状态^[21-22]。欧希等^[23]的研究显示,丹参注射液可显著改善肝硬化脾切除术患者血液流变学指标,其机制可能是通过扩张毛细血管,稀释血液,改善微循环,降低血浆黏度和红细胞比容及血小板、红细胞聚集性,改善血液高凝状态并最终抑制血栓形成。本研究显示观察组与对照 1 组 PVT 发生率均明显小于术后不做干预的对照 2 组,证明丹参在防治 PVT 方面有重要作用。观察组与对照 1 组术后 PVT 发生率无显著差异,说明术后常规应用丹参和筛选性应用丹参防治 PVT 效果无显著差异。观察组中按照入选条件剔除的未进行丹参干预的患者 PVT 发生率明显低于对照 2 组,证明我们制定的入选条件具有临床可行性,按照这个标准未进行临床干预的患者术后发生 PVT 的风险很低。

本研究表明,脾脏切除(或联合血管断流)术后应用丹参可有效防止 PVT 的形成,结合我们制定的监测 P-选择素、D-二聚体可对 PVT 形成高风险患者进行筛选,从而选择性应用丹参治疗与常规应用丹参治疗临床效果相当,但可避免对 PVT 形成风险甚小的患者的不必要的临床干预,降低住院时间及费用,避免相关药物副作用的可能。更加符合精准外科的原则。有一定的临床推广价值。

参考文献

- [1] 魏云海,慎华平,张国雷,等. 监测 P-选择素、血栓前体蛋白、D-二聚体对门脉高压脾切除术后门静脉血栓形成的早期预测价值[J]. 中华肝胆外科杂志, 2013, 19(7): 526-529.
- [2] 魏云海,慎华平,王大禹,等. P-选择素对脾切除术后门静脉血栓形成的早期预测价值[J]. 中华普通外科杂志, 2014, 29(5): 366-369.
- [3] 邢谦哲,王毅军,袁强,等. 肝炎肝硬化病人脾切除术后门静脉血栓形成的相关因素分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2010, 16(12): 918-921.
- [4] 孙勇伟,罗蒙,陈炜,等. 门静脉高压症外科手术后门静脉系统血栓形成[J]. 外科理论与实践, 2006, 11(3): 198-200.
- [5] 王园园,吴子刚,杜意平,等. 肝硬化合并门静脉血栓形成的临床特点[J]. 国际消化病杂志, 2011, 31(4): 239-242.
- [6] Kyrle PA, Hron G, Eichinger S, et al. Circulating P-selectin and the risk of recurrent venous thromboembolism [J]. Thromb Haemost, 2007, 97(6): 880-883.
- [7] Volcik KA, Ballantyne CM, Coresh J, et al. Specific P-selectin and P-selectin glycoprotein ligand-1 genotypes/haplotypes are associated with risk of incident CHD and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J].

- Atherosclerosis, 2007, 195(1): e76-82.
- [8] Gok F, Ugur Y, Ozen S, et al. Pathogenesis-related adhesion molecules in Henoch-Schönlein vasculitis [J]. Rheumatol Int, 2008, 28(4): 313-316.
- [9] Myers DD, Hawley AE, Farris DM, et al. P-selectin and leukocyte microparticles are associated with venous thrombogenesis [J]. J Vasc Surg, 2003, 38(5): 1075-1089.
- [10] Zhang D, Hao J, Yang N. Protein C and D-dimer are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(1): 116-121.
- [11] Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB, et al. Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins [J]. Arch Surg, 2006, 141(7): 663-669.
- [12] 吴婷婷, 吴志勇. 门静脉高压术后门静脉血栓形成机制的新认识 [J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2012, 6(2): 1-2.
- [13] 卢翔, 赵青川, 韩国宏, 等. 肝硬化门静脉高压术后门静脉血栓形成危险因素研究 [J]. 中国实用外科杂志, 2013, 33(3): 205-207.
- [14] 李伟, 马朋朋. P-选择素和 D-二聚体测定对关节置换术后深静脉血栓形成早期诊断的意义 [J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2013, 29(3): 112-116.
- [15] 慎华平, 张国雷, 陈雪东, 等. TpP、D-D 联合监测对门静脉血栓形成的早期预测价值 [J]. 浙江医学, 2014, 36(15): 1297-1299, 1303.
- [16] 秦青通, 王肖铭. 复方丹参注射液对急性心肌梗死溶栓治疗再灌注损伤防治作用的研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(4): 242-244.
- [17] 杜秋明, 李忠诚, 王贵荣, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠对大鼠心肌缺血 / 再灌注心律失常的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(3): 183-184.
- [18] 徐杰, 窦若兰, 蒋与刚, 等. 丹参肠内营养对危重患者肠屏障功能的保护研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(4): 242-244.
- [19] 贺志颺, 金丽艳, 柴湘平, 等. 丹参多酚酸盐对重度慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血小板和内皮细胞功能的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22(5): 279-281.
- [20] 牛雯颖, 袁良杰, 张禹, 等. 丹参注射液对老龄大鼠红细胞膜组分的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11): 183-186.
- [21] 祝慧鹏, 周艺琳, 辛群, 等. 深静脉血栓形成不同时期血管内皮细胞功能与结构变化的初步研究 [J]. 浙江实用医学, 2009, 14(1): 14-15.
- [22] 路红, 李友山, 杨博华. 下肢深静脉血栓形成后综合征的中西医结合治疗 [J]. 北京中医药, 2008, 27(1): 10-12.
- [23] 欧希, 刘吉奎, 熊沛, 等. 丹参注射液对肝硬化脾亢脾切除术血液流变性的影响 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(18): 3416-3418.

(收稿日期: 2015-08-18)

(本文编辑: 邸美仙 李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊在各种数据库中文献的查询方法

《中国中西医结合急救杂志》2009 年开始加入万方数据。杂志历年文章的电子版内容可到万方医学网或万方数据上进行查询或下载, 万方医学网网址: www.med.wangfangdata.com.cn; 万方数据网址: www.wangfangdata.com.cn。也可到本刊网站查阅电子版杂志。

万方医学网查询方法: ① 进入万方医学网首页 www.med.wangfangdata.com.cn, 在网页最上端选择“期刊导航”字段; ② 在新网页中输入刊名或 ISSN、CN 号后选择“中国期刊”字段并点击期刊搜索; ③ 在新页面中点击期刊链接后则可进入期刊主页; ④ 在期刊主页中可按年、期检索杂志内容。

万方数据查询方法: ① 进入万方数据网首页 www.wangfangdata.com.cn, 在网页最上端选择“学术期刊”字段; ② 在新网页中输入刊名并点击刊名检索; ③ 在新页面中点击期刊链接后则可进入期刊主页; ④ 在期刊主页右端可按年、期检索杂志内容。

本刊电子版杂志网址: <http://www.cccm-em120.com>

本刊对计量单位及数字的要求

《中国中西医结合急救杂志》执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用 / 有关量、单位和符号的一般原则 / (所有部分) 量和单位》的有关规定, 具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(人民军医出版社 2001 年出版)。量的名称应根据 GB 3102.8-1993《物理化学和分子物理学的量和单位》规定使用, 如分子量应为相对分子质量。计量单位使用正体。注意单位名称与单位符号不可混用, 如: $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时应采用负数幂的形式表示, 如: $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式; 组合单位中斜线和负数幂亦不可混用, 如前例不宜采用 $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。在叙述中应先列出法定计量单位数值, 括号内写旧制单位数值; 如果同一计量单位反复出现, 可在首次出现时注出法定与旧制单位换算系数, 然后只列法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位, 当参量与其公差的单位相同时, 单位可只写 1 次, 即加圆括号将数值组合, 置共同单位符号于全部数值之后。例如: “75.4 ng/L \pm 18.2 ng/L” 可以表示为 “(75.4 \pm 18.2) ng/L”。量的符号一律用斜体字, 如吸光度(旧称光密度)的符号“A”。根据国家质量技术监督局和卫生部联合发出的质技监局量函 [1998] 126 号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》, 凡是涉及人体及动物体内的压力测定, 可以使用 mmHg 或 cmH_2O 为计量单位, 但首次出现时应注明 mmHg 或 cmH_2O 与 kPa 的换算系数 (1 mmHg = 0.133 kPa, 1 cmH_2O = 0.098 kPa)。

对于数字的表示, 本刊执行 GB/T 15835-2001《出版物上数字用法》的规定。公历世纪、年代、年、月、日、时刻和计数、计量均用阿拉伯数字。百分数的范围和偏差, 前一个数字的百分符号不能省略, 例如: 5% ~ 95% 不能写成 5 ~ 95%, (50.2 \pm 0.6)% 不能写成 50.2 \pm 0.6%。附带尺寸单位的数值相乘, 按下列方式书写: 4 cm \times 3 cm \times 5 cm, 不能写成 4 \times 3 \times 5 cm^3 。