· 论著 ·

肝脏切除围手术期凝血和纤溶分子标志物变化规律的研究

岳锦熙　万晓红　万林骏　黄青青　毛海

昆明医科大学第二附属医院重症医学科，云南昆明 650101

通信作者：万晓红，Email：13888586162@163.com

【摘要】 **目的**　结合常规凝血检测指标与凝血和纤溶分子标志物凝血酶原激活片段 1+2（F1+2）、纤溶酶（PLA）、纤溶酶 -α 2 抗纤溶酶复合物（PAP）、纤溶酶原激活物抑制物 -1（PAI-1），观察肝切除术患者围手术期凝血和纤溶功能的变化规律及影响因素。**方法**　回顾性研究，选择 2019 年 9 月 1 日至 2020 年 11 月 30 日昆明医科大学第二附属医院行肝切除术的 75 例患者为研究对象。分析患者的各项临床资料、手术过程中常规凝血指标如凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、纤维蛋白原（FIB）、纤维蛋白降解产物（FDPs）、D- 二聚体（DD）、抗凝血酶Ⅲ（ATⅢ）及特异性凝血和纤溶分子标志物如 F1+2、PAP、PLA、PAI-1 水平变化情况，术中失血量、氨甲环酸使用情况及术后住院时间等。**结果**　肝切除术患者术前凝血异常以 ATⅢ降低最为常见，术后进一步显著降低；术毕和术后 1 d 时 PT、APTT、DD、FDPs 较术前明显升高。FIB 在术毕时较术前明显下降（g/L：2.0±0.6 比 3.7±1.5，$P<0.05$）；多因素 Logistic 回归分析显示，术毕时 FIB 低与术前 FIB 水平低、术前肝功能分级高、术中出血量多相关〔优势比（*OR*）值分别为 27.326、0.001、0.986，*P* 值分别为 0.002、0.023、0.008〕。患者术前 F1+2、PLA、PAP、PAI-1 均高于参考范围〔F1+2（nmol/L）：644.1±126.1，PLA（μg/L）：3 612.7±573.4，PAP（ng/L）：246.5±41.1，PAI-1（ng/L）：797.7±139.8〕，围手术期变化无统计学意义。共有 53 例（占 70.7%）患者术中使用氨甲环酸，术毕时未使用氨甲环酸的对照组 22 例患者 FDPs、DD 均较使用氨甲环酸组高〔FDPs（mg/L）：5.5（2.4，13.1）比 2.7（1.6，4.3），DD（mg/L）：1.8（0.7，4.1）比 1.0（0.6，2.1），均 $P<0.05$〕，两组间凝血和纤溶分子标志物差异无统计学意义。**结论**　肝脏切除术患者术后凝血和纤溶活性都增强，并未表现出低凝状态；FIB 在术后降低显著，与术前 FIB 低、术中出血量多、肝功能下降有关，因此肝脏切除术围手术期应加强 FIB 监测，术后出血需及时补充 FIB；术中使用氨甲环酸可显著降低 DD 和 FDPs，但不影响特异性凝血及纤溶分子标志物。

【关键词】 肝切除术；　凝血；　凝血酶片段 1+2；　纤溶酶 -α 2 抗纤溶酶复合物；　纤溶酶；　纤溶酶原激活剂抑制物 -1；　氨甲环酸

基金项目：云南省卫生科技计划项目（2018NS0319）

DOI：10.3969/j.issn.1008-9691.2022.01.008

Study on changes of molecular markers of coagulation and fibrinolysis in perioperative period of hepatectomy

Yue Jinxi, Wan Xiaohong, Wan Linjun, Huang Qingqing, Mao Hai

Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan, China

Corresponding author: Wan Xiaohong, Email: 13888586162@163.com

【**Abstract**】 **Objective**　To observe the changing rules and influencing factors of coagulative and fibrinolytic functions in peri-operative period of patients having undergone hepatectomy by combining routine detection of coagulation indexes and special molecular markers of coagulation and fibrinolysis, including thrombin activated fragment 1+2 (F1+2), plasmin (PLA), plasmin- α 2-antiplasmin complex (PAP), plasminogen activator inhibitors-1 (PAI-1). **Methods** A retrospective study was conducted, including 75 patients who underwent hepatectomy in the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from September 1, 2019 to November 31, 2020 were selected as the study subjects. The clinical characteristics, the changes of routine coagulation tests including prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), fibrin degradation products (FDPs), D-dimer (DD), anti-thrombin Ⅲ (ATⅢ) and specific molecular markers of coagulation and fibrinolysis including F1+2, PAP, PLA, PAI-1 during operation, amount of intraoperative blood loss, usage situation of tranexamic acid, postoperative hospital stay, etc. were analyzed. **Results** In patients with hepatectomy, the reduction of ATⅢ was the most common preoperative coagulation abnormality and it was decreased further more after surgery; PT, APTT, DD, FDPs elevated significantly at the end of operation and on postoperative day 1; FIB at the end of operation decreased significantly as compared with preoperation (g/L: 2.0±0.6 vs. 3.7±1.5, $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that low FIB level at the end of operation was correlated with low preoperative FIB level, the preoperative liver function grade being high, and high intraoperative blood loss [odds ratio (*OR*) values were 27.326, 0.001, 0.986, *P* values were 0.002, 0.023, 0.008, respectively]. The patients had higher preoperative levels of F1+2, PLA, PAP and PAI-1 levels than their reference values [F1+2 (nmol/L): 644.1±126.1, PLA (μg/L): 3 612.7±573.4, PAP (ng/L): 246.5±41.1, PAI-1

(ng/L): 797.7±139.8], but there were no statistical significant differences in the levels of these indexes during peri-operatin period. Tranexamic acid was used in 53 patients (70.7%) during operation, in the control group, no tranexamic acid was used during operation, the FDPs and DD levels were significantly higher than those in tranexamic acid group [FDPs (mg/L): 5.5 (2.4, 13.1) vs. 2.7 (1.6, 4.3), DD (mg/L): 1.8 (0.7, 4.1) vs. 1.0 (0.6, 2.1), both $P < 0.05$], however, there were no statistical significant differences in F1+2, PLA, PAP, PAI-1 concentrations between the two groups. **Conclusions** The postoperative coagulative and fibrinolytic activities are enhanced in patients having undergone hepatectomy and there is no evidence of hypo-coagulative status. FIB level was decreased significantly after hepatectomy, which was correlated with low preoperative FIB level, high amount of blood loss during operation and preoperative high liver function grade, therefore, during peri-operative period of hepatectomy, FIB monitoring should be enhanced, when postoperative hemorrhage occurs, supplement of FIB should be given in time; intraoperative use of tranexamic acid can reduce DD and FDPs significantly, but it did not affect coagulation and fibrinolysis indexes.

【Key words】 Hepatectomy; Coagulation; Prothrombin activated fragment 1+2; Plasmin-α2-antiplasmin complex; Plasmin; Plasminogen activator inhibitors-1; Tranexamic acid

Fund program: Health Science and Technology Planning Project of Yunnan Province (2018NS0319)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.01.008

肝脏能合成大部分凝血因子及其抑制剂以及纤溶系统的某些成分，在机体止血作用中起核心作用。由于肝硬化时凝血酶原时间（prothrombin time，PT）延长，以往据此认为肝硬化患者处于低凝状态[1-3]；然而血栓弹力图等全血凝血检测的研究发现，PT 不能完全反映高凝或低凝状态[4]。肝脏切除术患者由于肝功能下降、手术创伤、失血等多种因素，凝血、抗凝及纤溶系统容易失衡。本研究拟通过评价凝血和纤溶特异性分子标志物，探讨肝切除术围手术期凝血和纤溶系统功能变化规律及影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象：回顾性研究，选取 2019 年 9 月 1 日至 2020 年 11 月 30 日在本院行肝脏切除术的 75 例患者为研究对象。① 纳入标准：年龄 18～75 周岁；术中出血量≤1 000 mL，术后入住重症监护病房（intensive care unit，ICU）。② 排除标准：既往有血液系统疾病史或正在使用抗凝药物；术中输注血浆、冷沉淀及纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）。

1.2 资料收集：记录患者基线资料、术前肝功能分级、住 ICU 和住院时间、诊断、手术方式和时间、术中出血量、术后 24 h 引流量、围手术期血制品输注情况、术中氨甲环酸使用情况等。在术前、术毕、术后第 1 d 检测常规凝血纤溶实验室指标 PT、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）、纤维蛋白降解产物（fibrin degradation products，FDPs）、FIB、D-二聚体（D-dimer，DD）、抗凝血酶Ⅲ（antithrombin Ⅲ，AT Ⅲ）及特异性分子标志物凝血酶原激活片段 1+2（F1+2）、纤溶酶（plasmin，PLA）、纤溶酶-α2 抗纤溶酶复合物（PAP）、纤溶酶原激活物抑制物-1（plasminogen activator inhibitor-1，PAI-1）。分子标志物检测采用酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）。

1.3 分组：① 按时间点分组；② 根据 T1 时的 FIB 分为低 FIB 组和正常 FIB 组；③ 根据术中是否使用氨甲环酸分为氨甲环酸组和对照组。

1.4 伦理学审查：本研究经昆明医科大学第二附属医院伦理委员会批准（审-PJ-2019-42），所有患者对手术、药物及检测均签署知情同意书。

1.5 统计学分析：采用 SPSS 26.0 统计分析软件。计量资料正态分布者以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用单因素重复测量方差分析；非正态分布者以中位数〔$M(P_{25},P_{75})$〕表示，采用非参数检验。计数资料以例（%）表示，进行 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归模型分析引起术后 FIB 水平下降的危险因素。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料（表 1）：患者年龄为（56.0±11.7）岁；病种以肝癌和胆管结石居多，术前肝功能 A 级有 71 例（占 94.7%），肝脏切除范围<4 段有 64 例（占 85.3%），手术平均失血量为（466±207）mL。

表 1 75 例肝脏切除患者一般资料与临床特征

项目	数值	项目	数值
性别〔例（%）〕		手术方式〔例（%）〕	
男性	38（50.7）	腔镜	28（37.3）
女性	37（49.3）	开腹	47（62.7）
年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	56.0±11.7	肝脏切除范围〔例（%）〕	
术前肝功能分级		<4 段	64（85.3）
A 级	71（94.7）	≥4 段	11（14.7）
B 级	4（5.3）	手术时间（min，$\bar{x}\pm s$）	272± 51
手术原因〔例（%）〕		术中出血量（mL，$\bar{x}\pm s$）	466±207
肝癌	16（21.3）	术后 24 h 引流量（mL，$\bar{x}\pm s$）	241±164
胆管细胞癌	11（14.7）	术中红细胞输注〔例（%）〕	3（4.0）
肝转移癌	2（2.7）	术中使用氨甲环酸〔例（%）〕	53（70.7）
胆管结石	33（44.0）	住 ICU 时间（d，$\bar{x}\pm s$）	1.6±2.2
肝血管瘤	12（16.0）	住院时间（d，$\bar{x}\pm s$）	19.6±8.9
肝脓肿	1（1.3）		

2.2　凝血、纤溶指标变化（表 2）：AT Ⅲ在术前降低比例高达 21.3%，术毕和术后第 1 d 较术前进一步大幅降低，差异有统计学意义（均 $P<0.05$）。PLT 呈进行性下降趋势，均值在正常范围，1 例脾亢患者低至 6×10^9/L。PT、APTT 进行性延长，术毕和术后第 1 d 较术前差异有统计学意义（均 $P<0.05$），术毕和术后第 1 d 时 PT 略超出参考范围。DD 在术前时即高于正常，FDPs 在术前仍在正常范围，术毕和术后第 1 d 时 DD、FDPs 较术前进行性升高，差异有统计学意义（均 $P<0.05$）。术前有 17 例（占 22.7%）患者 FIB<2.5 g/L；所有患者术毕和术后第 1 d FIB 较术前明显下降，术后第 1 d 较术毕时升高，但仍低于术前，差异有统计学意义（均 $P<0.05$），F1+2、PLA、PAP、PAI-1 围手术期各时间点变化无统计学意义（均 $P>0.05$）。

表 2　75 例肝脏切除患者凝血及纤溶分子标志物变化〔$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$〕

指标	正常参考值	术前	术毕	术后第 1 d
PLT	(100～300)×10^9/L	240±90	163±63 [a]	158±58 [a]
PT	11～15 s	12.8±1.1	15.8±2.1 [a]	16.2±1.6 [a]
APTT	28.0～43.5 s	34.8±5.0	40.5±7.3 [a]	41.5±6.0 [a]
FDPs	0～5 mg/L	1.9(1.3，2.7)	3.1(1.8，6.1) [a]	8.9(3.8，14.6) [a]
DD	0～0.5 mg/L	0.5(0.3，0.8)	1.1(0.7，2.2) [a]	3.1(1.4，5.3) [a]
FIB	2～4 g/L	3.7±1.5	2.0±0.6 [a]	2.6±0.7 [ab]
AT Ⅲ	80%～120%	90.7±14.2	51.5±11.5 [a]	57.2±13.1 [ab]
F1+2	(549.1±113.6)nmol/L	644.1±126.1	661.6±139.6	680.6±142.5
PLA	(2 317.4±725.9)μg/L	3 612.7±573.4	3 655.5±649.1	3 640.9±552.6
PAP	(224.8±37.5)ng/L	246.5±41.1	248.4±39.1	248.8±42.9
PAI-1	(562.7±103.6)ng/L	797.7±139.8	808.7±145.9	794.9±140.0

注：与术前时比较，[a]$P<0.05$；与术毕时比较，[b]$P<0.05$

2.3　术后 FIB 降低的危险因素（表 3～4）：通过单因素分析筛选并结合临床，将可能对术毕 FIB 有影响的因素纳入多因素 Logistic 回归分析。结果显示，术前 FIB 水平低、术前肝功能分级等级高、术中出血量多均与术毕出现低 FIB 相关（均 $P<0.05$）。

表 4　肝脏切除术后患者纤维蛋白原（FIB）降低危险因素的 Logistic 回归分析

影响因素	β 值	$s_{\bar{x}}$	χ^2 值	OR 值	P 值
性别	1.191	1.083	1.208	3.289	0.272
年龄大	−0.056	0.039	2.066	0.946	0.151
术前肝功能分级高	−7.226	3.175	5.178	0.001	0.023
肝硬化	−1.987	1.909	1.084	0.137	0.298
恶性肿瘤	0.907	0.945	0.922	2.477	0.337
切除范围广	−0.511	0.799	0.408	0.600	0.523
手术时间长	−0.023	0.012	3.509	0.977	0.061
出血量多	−0.015	0.006	7.011	0.986	0.008
术前 FIB 低	3.308	1.050	9.918	27.326	0.002

2.4　氨甲环酸的临床效应及对常规凝血指标、凝血纤溶分子标志物的影响（表 5～6）

2.4.1　肝切除术中使用氨甲环酸组患者术中出血量较未使用氨甲环酸组多，差异有统计学意义（$P<0.05$），但两组患者术后 24 h 引流量、住 ICU 时间、住院时间比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。

2.4.2　肝切除术中使用和未使用氨甲环酸两组患者术前时各常规凝血指标间差异无统计学意义。术毕时两组患者 PT、APTT、FDPs、DD 均较术前升高，FIB、AT Ⅲ均较术前降低，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。术毕时未使用氨甲环酸组 FDPs、DD 升高幅度明显大于使用氨甲环酸组（均 $P<0.05$），其余凝血指标使用与未使用氨甲环酸组间差异无统计学意义（均 $P>0.05$）。

2.4.3　肝切除术中使用和未使用氨甲环酸两组患者同一时间点组间以及组内不同时间点凝血及纤溶特异性分子标志物差异无统计学意义（均 $P>0.05$）。

表 3　肝脏切除术后患者纤维蛋白原（FIB）降低危险因素的单因素分析

指标	低 FIB 组（n=47）	正常 FIB 组（n=28）	χ^2/t 值	P 值
男性〔例(%)〕	25(53.2)	13(46.4)	0.321	0.571
女性〔例(%)〕	22(46.8)	15(53.6)		
年龄(岁，$\bar{x}\pm s$)	55.49±11.91	56.96±11.50	−0.530	0.601
肝功能 A 级〔例(%)〕	46(97.9)	25(89.3)	2.562	0.109
肝功能 B 级〔例(%)〕	1(2.1)	3(10.7)		
肝硬化〔例(%)〕	6(12.8)	2(7.1)	0.582	0.445
无肝硬化〔例(%)〕	41(87.2)	26(92.9)		
手术方式〔例(%)〕			−5.400	0.482
开腹	27(57.4)	17(60.7)		
腔镜	19(40.4)	9(32.1)		
腔镜中转开腹	1(2.1)	2(7.1)		
切除肝段范围〔例(%)〕			0.290	0.865
≤2 段	25(53.2)	13(46.4)		
3 段	15(31.9)	10(35.7)		
≥4 段	7(14.9)	5(17.9)		
手术时间(min，$\bar{x}\pm s$)	280.21±48.69	257.50±52.80	1.890	0.062
术中出血量(mL，$\bar{x}\pm s$)	502.13±234.28	405.36±134.95	2.269	0.026
术后 24 h 引流量(mL，$\bar{x}\pm s$)	271.49±177.87	188.93±122.18	1.214	0.229
住 ICU 时间(d，$\bar{x}\pm s$)	1.51±1.04	1.82±1.44	−2.118	0.038
总住院时间(d，$\bar{x}\pm s$)	19.04±8.37	20.54±9.83	−1.353	0.180
术前 FIB(g/L，$\bar{x}\pm s$)	3.07±0.92	4.65±1.64		
血液制品输注比例〔例(%)〕				
术中术后红细胞	8(16.7)	4(14.0)	0.098	0.755
术后血浆	4(8.3)	3(10.7)	0.101	0.751
术后冷沉淀或 FIB	17(35.4)	0(0.0)	13.096	0.000
围术期血液制品输注量($\bar{x}\pm s$)				
红细胞(U)	3.0±0.1	2.4±1.2		
血浆(mL)	534±333	349±76		
冷沉淀(U)	10.0±0.0	0±0		

表 5 肝切除术患者术中使用氨甲环酸对常规凝血指标及凝血纤溶分子标志物的影响

组别	例数（例）	时间	PT（s，$\bar{x}\pm s$）	APTT（s，$\bar{x}\pm s$）	FIB（g/L，$\bar{x}\pm s$）	FDPs〔mg/L，$M(P_{25},P_{75})$〕	DD〔mg/L，$M(P_{25},P_{75})$〕
氨甲环酸组	53	术前	12.9±1.1	35.2±5.2	3.7±1.6	2.0（1.3，2.6）	0.6（0.3，0.9）
	53	术毕	16.0±2.3 [a]	39.9±7.5 [a]	2.0±0.6 [a]	2.7（1.6，4.3）[a]	1.0（0.6，2.1）[a]
对照组	22	术前	12.6±0.9	34.1±4.4	3.6±1.2	2.1（1.2，3.5）	0.5（0.4，0.8）
	22	术毕	15.2±1.2 [a]	37.2±5.8 [a]	2.0±0.6 [a]	5.5（2.4，13.1）[ab]	1.8（0.7，4.1）[ab]

组别	例数（例）	时间	F1+2（nmol/L，$\bar{x}\pm s$）	PLA（μg/L，$\bar{x}\pm s$）	PAP（ng/L，$\bar{x}\pm s$）	PAI-1（ng/L，$\bar{x}\pm s$）	AT Ⅲ（%，$\bar{x}\pm s$）
氨甲环酸组	53	术前	620.0±129.3	3 538.1±572.3	249.5±40.4	792.6.5±154.4	89±14
	53	术毕	662.5±140.7	3 677.0±691.8	250.7±40.7	788.3±140.8	50±11 [a]
对照组	22	术前	652.8±118.8	3 590.6±554.4	242.7±41.4	835.6±133.6	93±16
	22	术毕	659.9±144.9	3 617.1±576.3	243.0±33.5	860.3±148.3	55±12 [a]

注：与本组术前比较，[a]$P<0.05$；与对照组同时间点比较，[b]$P<0.05$

表 6 肝切除术患者术中使用氨甲环酸的临床结局（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数（例）	术中出血量（mL）	术后 24 h 引流量（mL）	住 ICU 时间（d）	住院时间（d）
氨甲环酸组	53	496±212	237±180	1.5±1.0	19.3±8.2
对照组	22	393±180	235±135	2.0±1.6	20.3±10.5
t 值		1.999	0.04	1.752	0.447
P 值		0.049	0.968	0.084	0.656

3 讨 论

临床上对手术患者采用常规凝血指标，以评价是否存在术后出血的风险。有研究发现，随着肝功能的下降，凝血因子合成减少，患者的 PT、APTT 逐渐延长，FIB 降低，血小板减少，同时 AT Ⅲ等抗凝物质也减少，传统的理念担心由此导致低凝和出血并发症[3,5]。本研究中绝大部分肝脏切除术患者肝功能为 Child Pugh A 级，仅个别患者出现凝血指标单项轻微异常，如 PT、APTT 延长或 PLT、AT Ⅲ降低，术毕和术后第 1 d PT、APTT 也呈现进行性延长，但均无出血并发症发生。

DD、FDPs 是纤维蛋白溶解产物，在非出血、创伤时常被用来反映血液的高凝状态，监测血栓性事件[6]。本研究中患者术前 DD 高于正常参考值，提示肝病患者术前不仅没有出现低凝状态，更有可能存在高凝倾向。术毕 DD 和 FDPs 进一步升高，DD 最高达 16.3 mg/L，FDPs 最高达 84.3 mg/L，这与手术创伤进一步激活了凝血和纤溶功能有关。

F1+2 是凝血酶原激活过程中产生的片段，是反映凝血激活强度的敏感指标。目前对肝病患者 F1+2 的研究较少，Khafagy 等[7]报道，行下腹部手术的肝病患者（肝功能 Child Pugh A 或 B 级）术前 F1+2 水平较无肝病患者高，术后进一步升高，直到术后 3 d 才开始下降。本研究中患者术前 F1+2 高于健康人群的参考范围[8]，而且术后 1 d 仍保持在同等的高水平，这与 DD 和 FDPs 变化趋势一致；同时，重要的抗凝物质 AT Ⅲ在术前就明显降低，术后进一步显著下降，提示肝切除患者术前不仅未表现出低凝状态，而且总体凝血平衡向高凝趋势发展。

随着 Child Pugh 分级增加，肝硬化患者 FIB 呈现出降低趋势[5]。本研究中患者术前 FIB 正常，但术毕降低非常显著。低 FIB 是创伤出血的危险因素，“欧洲围手术期出血处理指南”及“大失血与凝血病处理指南”等均建议 FIB 应维持在 1.5～2.0 g/L 以上[9-10]。本研究中肝脏切除患者术毕低 FIB 组患者术后有 17 例患者（占 36.2%）输注冷成淀或 FIB，虽然低 FIB 组患者术中出血量更多，但术后 24 h 腹腔引流量和正常 FIB 组并无差别，这可能与积极纠正低 FIB 有一定相关性。Logistic 回归分析显示，术前低 FIB 和高肝功能分级及术中出血量多，是导致 FIB 下降的危险因素，故肝切除患者围手术期应加强 FIB 监测，术后出血时需及时补充 FIB。

Hiippala 等[11]研究表明，FIB 降低至基础值 50% 时失血量大约为血容量的 70%。本研究中 1 例术毕 FIB 最低的患者从 2.09 g/L 降低至 0.76 g/L（约下降 63.6%），而患者失血量未超过 1 000 mL，降低幅度远远超出了失血下降幅度，纤溶增强是否在其中也起到了一定作用需要更多研究来证明。早期的研究认为，肝病患者存在高纤溶，并且和出血有一定相关性，如今这个结论受到了挑战，而且纤溶功能的评估方法较多，尚无统一标准[12-14]。Hu 等[15]研究发现，Child Pugh A+B 级肝硬化患者纤溶亢进的比例为 24.3%（9/37），C 级者的比例为 47.4%（18/38）。DD、FDPs 是目前临床容易获得的纤溶指标，但它们是纤溶的产物，不是纤溶激活的敏感指标，较为滞后。PLA 是纤溶系统的效应物质，可降解 FIB、纤维蛋白及部分凝血因子；PAP 是 PLA 与 α2- 抗纤溶酶以 1∶1 比例不可逆结合生成的复合物，PAI-1 是组织型纤溶酶原激活物（tissue-type plasminogen

activator, t-PA）的特异性抑制剂。由于 PLA 半衰期很短，以往常用 PAP 来反映近期纤溶酶的生成；目前通常将创伤患者 PAP＞1 500 μg/L 诊断为纤溶亢进，纤溶亢进的创伤患者 28 d 病死率较无纤溶亢进者增加 12 倍[16]。本研究中患者术前和术后的 PAP、PAI-1、PLA 均高于健康人群，提示肝脏切除患者整体纤溶活性增强，但没有任何一例达到上述纤溶亢进的诊断标准，这也和患者术后没有出血导致的再次手术、死亡等不良结局吻合。PLA 半衰期短，以往没有相应的检测方法，因此 PLA 检测的临床应用研究还是空白。从本研究结果来看，PAP、PLA 均轻微升高，但术后变化无统计学意义，推测 PLA 产生量未超过 α2-抗纤溶酶的中和能力时，PLA 变化小，此时 PAP 或许比 PLA 反映纤溶激活更敏感；而纤溶亢进（如 PAP＞1 500 μg/L）的病例可能 PLA 会显著升高，导致难以控制的出血，同时纤溶产物 DD 和 FDPs 升高可达几十倍[17]。不同的临床情况下如何选择不同的纤溶指标的研究还比较少，对临床有何提示也需要进一步研究。

减少肝切除术中出血一直是研究热点。王叙德等[18]在肝癌肝切除术前 30 min 给患者氨甲环酸 10 mg/kg 可减少术中出血量和输血量。本研究中共有 53 例患者术中使用氨甲环酸（占 70.7%），但氨甲环酸组术中出血更多，考虑与给药时机有关；因为本研究中氨甲环酸并非预防性使用，而是术中出血量大时治疗性使用，与王叙德等[18]所选择的患者有选择性偏差；术中是否使用氨甲环酸两组术后引流量差异无统计学意义，氨甲环酸组术后 FDPs 和 DD 明显低于对照组，但 PT、APTT、PLA、PAP、PAI-1 两组间无明显差别，是否为氨甲环酸与纤溶酶结合而抑制了其纤溶效应还有待证实。但本研究结果证实了氨甲环酸能减少纤溶产物但不影响机体纤溶激活与纤溶抑制物的浓度，这与 Karanicolas 等[19]的研究发现肝脏切除患者使用氨甲环酸对凝血、纤溶分子标志物并没有影响是一致的。

综上所述，肝切除术患者围手术期 PT 和 APTT 进行性延长，但 AT Ⅲ下降更显著，F1+2、PLA、PAP、PAI-1 均升高，凝血和纤溶活性都增强，并未出现低凝状态。FIB 在肝切除术后显著降低，因此围手术期应加强 FIB 监测，术后出血时需注意补充 FIB。氨甲环酸可显著降低 DD 和 FDPs，但不影响凝血和纤溶指标。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 黄远兴. 血小板相关参数和凝血指标对肝硬化的检测价值 [J]. 实用检验医师杂志, 2019, 11 (3): 141-142. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.03.005.

[2] 蒋红梅, 杨博, 张波, 等. 重症肝炎患者在肝移植围术期的凝血功能管理（附 39 例总结）[J]. 实用器官移植电子杂志, 2021, 9 (5): 354-358. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2021.05.004.

[3] Roberts LN. Rebalanced hemostasis in liver disease: a misunderstood coagulopathy [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2021, 2021 (1): 485-491. DOI: 10.1182/hematology.2021000283.

[4] 钟声健, 张春宝, 胡军涛, 等. 血栓弹力图评价脓毒症患者的凝血功能障碍 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (2): 153-158. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.013.

[5] Peng JL, He GL, Chen H, et al. Study on correlation between coagulation indexes and disease progression in patients with cirrhosis [J]. Am J Transl Res, 2021, 13 (5): 4614-4623.

[6] 张琪, 樊凌华. D-二聚体与临床疾病相关性的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (6): 666-668. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.06.026.

[7] Khafagy HF, Hussein NA, Radwan KG, et al. Effect of general and epidural anesthesia on hemostasis and fibrinolysis in hepatic patients [J]. Hematology, 2010, 15 (5): 360-367. DOI: 10.1179/102453310X12647083620886.

[8] 杜肖彦, 乌日莎娜, 董莉. 胸外科围手术期病人 F1+2 和 NT-pro-BNP 检测的意义 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2016, 38 (4): 351-353. DOI: 10.16343/j.cnki.issn.2095-512x.2016.04.017.

[9] Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology [J]. Eur J Anaesthesiol, 2013, 30 (6): 270-382. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b.

[10] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition [J]. Crit Care, 2019, 23 (1): 98. DOI: 10.1186/s13054-019-2347-3.

[11] Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates [J]. Anesth Analg, 1995, 81 (2): 360-365. DOI: 10.1097/00000539-199508000-00026.

[12] von Meijenfeldt FA, Lisman T. Fibrinolysis in patients with liver disease [J]. Semin Thromb Hemost, 2021, 47 (5): 601-609. DOI: 10.1055/s-0040-1718924.

[13] 黄远兴. 血小板相关参数和凝血指标对肝硬化的检测价值 [J]. 实用检验医师杂志, 2019, 11 (3): 141-142. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.03.005.

[14] 章文洁, 吴俊. 血液纤维蛋白溶解功能检测的特点分析 [J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43 (6): 603-608. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20200320-00277.

[15] Hu KQ, Yu AS, Tiyyagura L, et al. Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit [J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96 (5): 1581-1586. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03781.x.

[16] Gall LS, Brohi K, Davenport RA. Diagnosis and treatment of hyperfibrinolysis in hrauma (a European perspective) [J]. Semin Thromb Hemost, 2017, 43 (2): 224-234. DOI: 10.1055/s-0036-1598001.

[17] Hagiwara S, Oshima K, Aoki M, et al. Usefulness of fibrin degradation products and d-dimer levels as biomarkers that reflect the severity of trauma [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2013, 74 (5): 1275-1278. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828cc967.

[18] 王叙德, 刘华高, 方有智, 等. 氨甲环酸对肝癌患者肝切除手术出血量及术后凝血功能的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33 (23): 2351-2353. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.23.007.

[19] Karanicolas PJ, Lin Y, Tarshis J, et al. Major liver resection, systemic fibrinolytic activity, and the impact of tranexamic acid [J]. HPB (Oxford), 2016, 18 (12): 991-999. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.09.005.

（收稿日期：2021-12-17）