

# 脑胶质瘤患者围手术期凝血功能监测与出血及血栓风险的相关性研究

闫翔 董佳 曾敏 彭宇明

首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科 100070

通信作者:彭宇明, Email: florapym766@163.com

**【摘要】** 目的 观察脑胶质瘤患者围手术期凝血功能状态异常发生情况,为胶质瘤患者术后出血及血栓风险相关并发症的预防提供依据。方法 前瞻性收集首都医科大学附属北京天坛医院脑胶质瘤患者的术前信息和凝血检查结果、术中快速血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)检测凝血功能结果和术后颅内出血、静脉栓塞的发生率。按照是否发生凝血功能异常相关并发症分组和组间比较,应用 Logistic 回归分析其相关危险因素。结果 共纳入 141 例胶质瘤手术患者,发生凝血功能相关并发症 28 例,未发生者 113 例。术后发生凝血功能并发症组与未发生凝血功能并发症组比较,发生凝血功能并发症组的年龄较高[(47±17)岁:(35±19)岁,  $P=0.003$ ],术中胶体液使用更多(100%:93%,  $P=0.014$ )、高级别胶质瘤患者比例更高(71%:30%,  $P=0.003$ )、住院时间更长(19 d:15 d,  $P=0.008$ )、围手术期脱水治疗天数更长(12.0 d:10.5 d,  $P=0.017$ )。Logistic 回归中,年龄[比值比(odds ratio, OR)=1.033,  $P=0.026$ ]、高级别胶质瘤(OR=3.173,  $P=0.031$ )、术前凝血功能与术中 TEG 均异常(OR=4.332,  $P=0.028$ )、胶体液使用数量(OR=2.857,  $P=0.032$ )为发生术后凝血功能异常并发症的危险因素。结论 脑胶质瘤患者术中肿瘤切除阶段应用快速 TEG 监测凝血功能结合术前标准凝血功能(standard coagulation tests, SCTs)结果,有助于识别术后凝血相关并发症的高危人群。

**【关键词】** 脑肿瘤; 围手术期; 凝血功能障碍

**基金项目:** 北京市医院管理局重点医学专业发展计划(ZYLX201708);北京市医院管理局“登峰”人才培养计划(DFL20180502);首都卫生发展科研专项项目(2018-2-2044)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.11.007

## Association between perioperative coagulation monitoring in glioma tumor and hemorrhage and thrombosis risks

Yan Xiang, Dong Jia, Zeng Min, Peng Yuming

Department of Anesthesiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: Peng Yuming, Email: florapym766@163.com

**【Abstract】 Objective** To observe abnormal coagulation in glioma patients during perioperative period, and provide evidence for the prevention and control of postoperative hemorrhage and thrombosis risks related complications in glioma patients. **Methods** Prospective studies were performed using pre-operative information and coagulation results from glioma patients in Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University. Meanwhile, the coagulation function was detected by thromboelastogram (TEG). The incidences of intracranial hemorrhage and venous embolism after surgery were recorded. The patients with or without postoperative coagulation-related complications were compared. The risk factors were analyzed according to Logistic regression analysis. **Results** A total of 141 glioma patients treated by surgery were enrolled, including 28 patients with coagulation-related complications and 113 patients without the complications. Compared with patients without coagulation complications, those with post-operative complications had higher ages [(47±17) vs (35±19),  $P=0.003$ ], increased volumes of colloid fluid used during surgery (100% vs 93%,  $P=0.014$ ), increased proportion of advanced grade glioma (71% vs 30%,  $P=0.003$ ), longer hospitalization stay (19 d vs 15 d,  $P=0.008$ ) and longer duration of perioperative dehydration treatment (12.0 d vs 10.5 d,  $P=0.017$ ). According to logistic regression analysis, age [odds ratio (OR)=1.033,  $P=0.026$ ], high-grade glioma (OR=3.173,  $P=0.031$ ), abnormal preoperative coagulation functions and perioperative TEG (OR=4.332,  $P=0.028$ ), and the volume of colloid fluid used (OR=2.857,  $P=0.032$ ) were the risk factors of postoperative coagulation complications. **Conclusions** A combination of rapid TEG monitoring of coagulation function during tumor resection and preoperative standard coagulation function (SCTs) is useful to identify patients with high risks of coagulation-related complications after surgery.

**【Key words】** Brain tumor; Perioperative period; Coagulation disorder

**Fund program:** Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical Medical Development of Special Funding Support (ZYLX201708); Beijing Municipal Administration of Hospitals of Ascent Plan (DFL20180502); Capital Development Research Fund Project (2018-2-2044)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.11.007

脑胶质瘤患者围手术期凝血功能异常十分常见,是颅内出血及静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)等严重并发症的病因之一,延长住院时间,增加医疗负担<sup>[1]</sup>。在围手术期加强脑胶质瘤患者凝血功能的监测,指导合理的促凝和抗栓治疗,对平衡围手术期出血及血栓的风险具有重要意义。既往文献报道了脑胶质瘤患者术前标准凝血功能(standard coagulation tests, SCTs)异常与术后颅内出血及 VTE 的发生存在相关性<sup>[2]</sup>,而术中凝血功能异常对临床结局影响的研究则相对较少。由于检测流程及耗时的原因,SCTs 无法满足术中凝血功能监测的需求,目前术中凝血功能检测多采用血栓弹力图(thromboelastogram, TEG),动态评估凝血因子激活、血小板聚集、纤维蛋白形成及纤维蛋白溶解的全过程<sup>[3]</sup>。在自发性脑出血及创伤性脑损伤患者中,已观察到 TEG 诊断的凝血功能异常与颅内出血增加、临床结局具有相关性<sup>[4-5]</sup>。快速 TEG 是在标准 TEG 的基础上,采用了不同的凝血激活剂进一步缩短了检测所需时间,更适合在手术室内进行快速床旁检测,评估术中凝血功能的变化。在 15 min 内完成凝血各成分功能的评估,其中活化凝血时间(activated coagulation time, ACT)及 R 参数反映了凝血因子激活的功能,K 值(K value)及  $\alpha$  角反映了纤维蛋白形成的过程,血凝块最大强度(maximal amplitude, MA)值及 G 参数主要反映血小板功能。本研究在脑胶质瘤患者术中肿瘤切除阶段应用快速 TEG 监测凝血功能状态,探索脑胶质瘤患者术后凝血功能相关并发症的危险因素,为预防术后颅内出血及 VTE 的发生提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究经中国注册临床实验伦理审查委员会批准(ChiECRCT-2016008),前瞻性纳入 2018 年 11 月至 2019 年 6 月在首都医科大学附属北京天坛医院拟行择期脑胶质瘤手术的患者。所有患者于术前获得患者或家属的知情同意书。纳入标准:①术前

诊断为脑胶质瘤拟行手术;②年龄 <80 岁;③手术时间预计 >120 min;④ ASA 分级 I~III 级。排除标准:①术前 14 d 内使用过抗血小板或者抗凝药物;②合并血液系统疾病;③合并感染;④合并心、肺、肝、肾功能不全;⑤术前下肢肌力 0 级;⑥颅内出血或者 VTE 病史;⑦入院前使用类固醇 >14 d;⑧无法获取知情同意书。

### 1.2 术前基线资料收集

术前记录患者的人口统计学特征,包括年龄、性别、并发症危险因素(高血压、糖尿病、吸烟、饮酒、化疗、放疗)、入院后的治疗方案(甘露醇脱水、类固醇激素治疗)。术前头颅 MRI 影像学报告(1 个月内),记录肿瘤的部位、最大直径、是否合并水肿以及中线移位情况。实验室指标:血常规、血生化、血型、乙肝抗原和抗体等。

本试验中的 SCTs 检测包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血浆纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg)、血小板计数(platelet count, PLT),其中任意一项指标异常被本研究定义为术前存在 SCTs 异常<sup>[6]</sup>。

### 1.3 术中指标

所有患者进入手术室后,记录患者的麻醉方式、术中补液的种类及用量(包括乳酸钠林格注射液、4%琥珀酰明胶、羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液)、类固醇激素及甘露醇用量、术中出血量、尿量、手术时长、肿瘤切除情况以及出室情况。手术由神经外科专科的主任医师操作,术中麻醉均由高年资麻醉医师管理,MAP 波动幅度控制在术前的  $\pm 25\%$  以内,术中采用容量控制通气,潮气量 6~8 ml/kg,呼气末正压 <5 cmH<sub>2</sub>O(1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa)。

在术中脑胶质瘤的切除阶段,从外周动脉取动脉全血 1 ml,立即(<3 min)在手术室内使用血栓弹力图仪(检测仪器型号:TEG<sup>®</sup> 5000,检测试剂:RapidTEG<sup>™</sup>,Haemonetics 公司,美国)做快速 TEG 描记,由指定的一名专业检验人员完成取血及检测过程,并同时进行术中血气分析(检测设备型号:

ABL-90, Radiometer 公司, 丹麦), 记录检测结果。TEG 设备供应商的操作指南(<https://teg.haemonetics.com/en/teg-5000-thrombelastograph>)中快速 TEG 正常值范围为: ACT 78~110 s、R 0~1 min、K 1~2 min;  $\alpha$  角  $66^{\circ}$ ~ $82^{\circ}$ 、MA 54~72 mm、G 5.3~12.4 K, 以上任意一项指标异常则定义为术中凝血功能异常。

#### 1.4 术后凝血功能相关并发症

记录患者手术后住院期间是否发生凝血相关并发症(包括发生颅内出血或 VTE 事件), 记录术后甘露醇脱水、类固醇激素治疗时间、术后病理回报的 WHO 分级、ICU 停留及住院时间。

所有患者入院前 1 个月内完成头颅 MRI 和 CT 检查, 并在术后当晚完成 CT 复查, 明确是否存在颅内出血及急性脑梗死情况。本研究中术后颅内出血的定义: CT 检查提示的脑室内出血、脑实质内出血、蛛网膜下出血、硬膜下出血均视为颅内出血事件发生。

术后下肢血管超声多普勒检查在术后第 1 天及出院前完成, 鼓励患者早期肢体活动, 如住院期间无 VTE 症状, 将不复查静脉血栓。术后 VTE 的定义: 手术后至出院期间, 静脉血栓(超声诊断)、肺动脉栓塞(CT 诊断)或者急性脑梗死(CT 诊断)为 VTE 事件发生。

#### 1.5 统计学分析

应用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 组间比较采用两独立样本  $t$  检验; 非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[ $M(Q_1, Q_3)$ ]表示, 采用 Mann-Whitney  $U$  检验; 计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。应用 Logistic 回归分析可能的择期胶质瘤患者术后出血及血栓症的风险因素。  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

共纳入了 141 例脑胶质瘤手术的患者, 年龄(35 $\pm$ 19)岁, 其中男性 66 例(47%)(表 1)。

### 2.2 脑胶质瘤术后凝血功能并发症的预测因素

共有 28 例(19.9%)发生了凝血功能异常相关并发症, 其中颅内出血 14 例(9.9%), VTE 16 例(11.3%), 同时发生颅内出血及 VTE 的患者 2 例(1.4%)。

根据手术后至出院期间, 是否发生凝血功能并发症将患者分为两组。术后发生凝血功能并发

症组(28 例)与未发生凝血功能并发症组(113 例)比较: 年龄更高, 分别为(47 $\pm$ 17)岁和(35 $\pm$ 19)岁( $P=0.003$ ); 胶体液应用多, 分别为 100%和 93%( $P=0.014$ ); 高级别脑胶质瘤比例高, 分别为 71%和 30%( $P=0.003$ ); 住院时间长, 分别为 19 d 和 15 d( $P=$

表 1 患者术前组间基线资料比较

指标	全部病例 (141 例)	未发生凝血 功能并发症 组(113 例)	发生凝血功 能并发症组 (28 例)
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	38 $\pm$ 19	35 $\pm$ 19	47 $\pm$ 17*
男性[例(%)]	66(47)	54(48)	12(43)
ASA 分级			
I 级[例(%)]	16(11)	15(13)	1(3)
II 级[例(%)]	105(75)	83(74)	22(79)
III 级[例(%)]	20(14)	15(13)	5(18)
胶质瘤部位			
大脑幕上[例(%)]	108(77)	89(79)	19(68)
大脑幕下[例(%)]	23(16)	15(13)	8(29)
脑干[例(%)]	10(7)	9(8)	1(3)
胶质瘤最大直径(mm, $\bar{x}\pm s$ )	48 $\pm$ 16	48 $\pm$ 16	48 $\pm$ 19
伴瘤周水肿[例(%)]	55(39)	46(40)	9(32)
伴中线移位[例(%)]	44(31)	37(33)	7(25)
吸烟[例(%)]	14(10)	11(10)	3(11)
酗酒[例(%)]	6(4)	6(5)	0(0)
高血压[例(%)]	19(14)	14(12)	5(18)
糖尿病[例(%)]	4(3)	4(4)	0(0)
病毒性肝炎感染者[例(%)]	6(4.3)	4(3.5)	2(7.1)
胶质瘤复发[例(%)]	24(17)	20(18)	4(14)
既往放疗史[例(%)]	11(8)	10(9)	1(4)
既往化疗史[例(%)]	13(9)	10(9)	3(11)
术前脱水治疗[例(%)]	29(21)	20(18)	9(32)
术前脱水天数[d, $M(Q_1, Q_3)$ ]	2(2, 4)	4(3, 6)	2(2, 3)
术前类固醇治疗[例(%)]	9(6)	6(5)	3(11)
术前类固醇治疗天数 [d, $M(Q_1, Q_3)$ ]	2(1, 4)	1.5(1, 4)	2(2, 3)
术前 SCTs 异常[例(%)]	30(21)	23(20)	7(23)
Hb(g/L, $\bar{x}\pm s$ )	145 $\pm$ 15	145 $\pm$ 16	143 $\pm$ 12
PLT( $10^9/L$ , $\bar{x}\pm s$ )	252 $\pm$ 69	256 $\pm$ 70	238 $\pm$ 63
Hct(% , $\bar{x}\pm s$ )	42 $\pm$ 4	42 $\pm$ 4	41 $\pm$ 3
INR( $\bar{x}\pm s$ )	1.03 $\pm$ 0.08	1.04 $\pm$ 0.08	1.02 $\pm$ 0.08
APTT(s, $\bar{x}\pm s$ )	31 $\pm$ 3	31 $\pm$ 3	31 $\pm$ 3
PT(s, $\bar{x}\pm s$ )	11.4 $\pm$ 0.9	11.4 $\pm$ 0.9	11.2 $\pm$ 0.9
Fbg(g/L, $\bar{x}\pm s$ )	2.9 $\pm$ 0.8	2.9 $\pm$ 0.8	3.0 $\pm$ 0.7
D-D(mg/L, $\bar{x}\pm s$ )	0.57 $\pm$ 0.37	0.57 $\pm$ 0.40	0.56 $\pm$ 0.23

注: 与未发生凝血功能并发症组比较, \* $P<0.05$ ; SCTs: 标准凝血功能; PLT: 血小板计数; INR: 国际标准化比值; APTT: 活化部分凝血活酶时间; PT 凝血酶原时间; Fbg: 纤维蛋白原; D-D: D-二聚体;  $M(Q_1, Q_3)$ : 中位数(四分位数间距)

表 2 两组患者术中情况、术后并发症情况比较

指标	未发生凝血功能并发症组(113 例)	发生凝血功能并发症组(28 例)
麻醉方式[例(%)]		
静脉全身麻醉	32(28)	9(32)
吸入全身麻醉	10(9)	2(7)
静吸复合麻醉	71(63)	17(61)
手术时长(min, $\bar{x}\pm s$ )	288±102	316±118
术中总补液量(ml, $\bar{x}\pm s$ )	2 693±1 048	3 121±1 479
术中晶体液量(乳酸钠林格注射液, ml, $\bar{x}\pm s$ )	2 062±855	2 129±902
术中胶体液用量(500 ml/袋)		
0[例(%)]	8(7)	0(0) <sup>a</sup>
1[例(%)]	95(84)	20(71) <sup>a</sup>
2[例(%)]	10(9)	8(29) <sup>a</sup>
胶体类别		
4%琥珀酰明胶[例(%)]	33(29)	5(18)
羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液[例(%)]	72(64)	23(82)
甘露醇(ml, $\bar{x}\pm s$ )	141±127	125±140
术中类固醇应用[例(%)]	19(17)	3(11)
甲强龙[mg, $M(Q_1, Q_3)$ ]	40(20, 40)	40(20, 40)
术中出血量(ml, $\bar{x}\pm s$ )	260±246	346±212
术中尿量(ml, $\bar{x}\pm s$ )	1 498±857	1 563±1 012
快速 TEG 异常[例(%)]	60(53)	18(64)
凝血功能减低[例(%)]	56(50)	16(57)
凝血功能亢进[例(%)]	4(4)	2(7)
ACT(s, $\bar{x}\pm s$ )	109±19	109±8
R 值(min, $\bar{x}\pm s$ )	0.64±0.20	0.64±0.09
K 值(min, $\bar{x}\pm s$ )	1.5±0.6	1.6±0.6
$\alpha$ 角度( $^\circ$ , $\bar{x}\pm s$ )	72±6	72±5
MA 值(mm, $\bar{x}\pm s$ )	58±6	59±7
G 值(K, d/sc, $\bar{x}\pm s$ )	7.2±1.8	7.7±2.4
术中血气值		
pH( $\bar{x}\pm s$ )	7.4±0.5	7.4±0.4
PaCO <sub>2</sub> (mmHg, $\bar{x}\pm s$ )	36±5	36±4
PaO <sub>2</sub> (mmHg, $\bar{x}\pm s$ )	230±66	220±58
K <sup>+</sup> (mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	3.7±0.3	3.6±0.3
Ca <sup>2+</sup> (mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	1.16±0.05	1.15±0.06
Glu(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	5.3±1.1	5.6±0.9
Het(% , $\bar{x}\pm s$ )	36±5	35±5
Hb(g/dl, $\bar{x}\pm s$ )	117±16	109±28
Lac(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	1.4±0.8	1.2±0.4
术前 SCTs+术中 TEG 均异常[例(%)]	10(9)	7(25) <sup>a</sup>
术后保留气管导管[例(%)]	13(12)	7(25)
术后下肢瘫痪[例(%)]	3(3)	2(7)
术后脱水治疗[例(%)]	101(89)	27(96)
术后脱水天数[d, $M(Q_1, Q_3)$ ]	8(6, 11)	9(7, 13)

(续表 2)

指标	未发生凝血功能并发症组(113 例)	发生凝血功能并发症组(28 例)
术后类固醇治疗[例(%)]	91(81)	20(71)
术后类固醇治疗天数[d, $M(Q_1, Q_3)$ ]	4(3, 6)	7(5, 10) <sup>a</sup>
WHO 病理分级		
I、II 级[例(%)]	60(53)	6(21)
III、IV 级[例(%)]	53(47)	22(79)
总类固醇治疗天数[d, $M(Q_1, Q_3)$ ]	4.5(3, 8)	5(3, 6)
总脱水治疗天数[d, $M(Q_1, Q_3)$ ]	10.5(9, 12)	12(9, 14) <sup>a</sup>
住院时间[d, $M(Q_1, Q_3)$ ]	15(12, 20)	19(17, 23) <sup>a</sup>
ICU 停留时间[d, $M(Q_1, Q_3)$ ]	0(0, 1)	0(0, 6)

注:与未发生凝血功能并发症组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; SCTs:标准凝血功能; TEG:血栓弹力图; Lac:血乳酸; WHO:世界卫生组织;  $M(Q_1, Q_3)$ :中位数(四分位数间距); ACT:活化凝血时间; MA:血凝块最大强度

0.008);总脱水治疗天数长,分别为 12.0 d 和 10.5 d ( $P=0.017$ ,表 1、表 2)。

将组间比较中存在差异的变量,且  $P<0.1$  的变量,纳入单因素及多因素 Logistic 回归分析中,结果显示:年龄增加[比值比(odds ratio, OR)=1.033,  $P=0.026$ ]、术前 SCTs 与术中 TEG 均异常( $OR=4.332$ ,  $P=0.031$ )、高级别胶质瘤( $OR=3.173$ ,  $P=0.031$ )、术中胶体液的量( $OR=2.857$ ,  $P=0.046$ )是术后凝血功能相关并发症的独立危险因素(表 3)。

表 3 术后凝血功能并发症危险因素的 Logistic 回归

指标	发生凝血功能并发症的 OR 值(95%CI)	P 值
年龄	1.033 (1.004~1.063)	0.026
高级别胶质瘤(WHO 分级 III、IV 级)	3.173 (1.110~9.070)	0.031
术前 SCTs 与术中 TEG 均异常	4.332 (1.143~16.424)	0.028
术中胶体量(500 ml/袋)	2.857 (1.019~8.007)	0.032

注:OR:比值比;WHO:世界卫生组织;SCTs:标准凝血功能;TEG:血栓弹力图

### 3 讨论

围手术期凝血功能异常在脑胶质瘤手术患者中比较常见,是术后颅内出血和 VTE 发生的危险因素之一,严重影响术后患者恢复,并且增加患者术后病死率,危害程度不亚于肿瘤疾病本身。既往文献中报道,脑肿瘤患者术后颅内血肿形成和 VTE 总体发生率 3.0%和 4.5%<sup>[7-8]</sup>,而高级别脑胶质瘤患者术后 VTE 的发生率为 15.7%~24.0%<sup>[9-10]</sup>。本研究中脑胶质瘤患者术后凝血功能相关并发症为 19.9%,其中颅

内出血及 VTE 的发生率分别为 9.9% 和 11.3%, 无患者因凝血功能相关并发症导致的二次手术、致残或者死亡。本研究中 VTE 的发生率、致死率与既往研究结果类似<sup>[10]</sup>, 但血肿发生率低于文献报道, 分析其原因可能是研究病种为脑胶质瘤, 现代神经外科术中导航和超声技术的发展及对止血的严格要求, 更加积极的预防策略降低了术后血肿的发生。

脑胶质瘤患者围手术期凝血功能异常受多种机制的影响, 是肿瘤病理生理及临床治疗方案共同作用的结果。脑胶质瘤患者围手术期凝血功能异常的发病机制主要包括: ① 脑胶质瘤对凝血功能的影响, 包括侵袭生长对血脑屏障及周围脑组织的破坏, 肿瘤内部假性坏死及瘤内血栓对凝血功能的激活<sup>[11]</sup>; ② 围手术期脱水治疗导致的血液浓缩、类固醇激素治疗引起的血液中凝血因子及 Fbg 的升高; ③ 手术创伤、术中出血及补液对凝血成分的消耗及稀释作用<sup>[12]</sup>; ④ 术后制动导致的静脉回流减慢, 感染及脓毒血症对凝血的激活等。在本研究中, 我们排除了术前 14 d 内接受抗凝治疗及术前存在肢体瘫痪的人群, 观察到了年龄、WHO 分级、术中胶体液量、术前 SCTs 及术中 TEG 均异常, 与凝血功能并发症存在相关性。此前 Wang 等<sup>[13]</sup>报道了脑胶质瘤患者围手术期凝血功能并发症的危险因素可能包括年龄、WHO 分级。还有研究发现, 抗凝药、手术时长等也是凝血功能障碍并发症的危险因素<sup>[7]</sup>。高龄患者重要脏器功能减退、血流动力学易于波动、术后谵妄发生率高<sup>[14]</sup>, 均可能增加术后颅内出血及 VTE 的发生。脑胶质瘤细胞过度表达组织因子, 直接激活凝血级联反应触发高凝状态, Fbg 处于不断消耗和产生的状态, 导致 PT 及 APTT 时间缩短<sup>[15]</sup>。组织因子同时可上调血管上皮生长因子促进血管生成和肿瘤生长<sup>[16]</sup>, 进一步增加组织因子的表达, 导致肿瘤生长和凝血激活的恶性循环<sup>[11]</sup>。术中切除肿瘤时, 血供通常较为丰富, 增加术后颅内出血的风险。Navone 等<sup>[17]</sup>的研究观察到, 脑胶质瘤患者术前可表现为血浆的高凝状态, 与术后 VTE 的发生呈正相关, 提示术前凝血检查具有一定的预测价值。而我们的研究发现, 术中凝血功能多表现为低凝状态, 与手术失血及术中补液有关。对于术中液体的选择, Casutt 等<sup>[18]</sup>观察到应用晶体液比胶体液对凝血功能

抑制作用更小, 但胶体液的种类间(如羟乙基淀粉、琥珀酰明胶)未观察到差异有统计学意义, 我们的研究中也观察到了类似的结果。Golparvar 等<sup>[19]</sup>及 Nilsson 等<sup>[20]</sup>的研究观察到, 脑肿瘤患者术中应用羟乙基淀粉, 从术中到术后第 2 天患者的凝血功能降低, 通常提示为血液稀释性凝血功能减低, 表现为 PT 和 APTT 时间延长, TEG 的 K 值延长、MA 降低。通过增加促凝物质可以有效干预。还有研究发现, 类固醇激素可增加血浆中血小板和 Fbg 数量, 长期使用与脑胶质瘤患者术后 VTE 的发生存在时间梯度的关系<sup>[21]</sup>。在本研究中尽管观察到了组间差异, 但是类固醇应用时间可能与发生血栓和出血的时间有所重合, 因此两者虽然存在相互关联, 但是目前无法确定类固醇的应用是术后凝血功能并发症的危险因素, 期待进一步研究证实。

目前临床上术前常用的 SCTs 检查, 通过凝血成分含量的变化筛查凝血功能异常患者, 优点是技术成熟、成本较低、普及率广, 已经成为大手术的术前常规检查。缺点是样本需离心后检测耗时较长, 对不同凝血成分的功能变化不够敏感。李巍等<sup>[22]</sup>观察到, 高级别脑胶质瘤患者术前 SCTs 中表现为 APTT 缩短、Fbg 升高, 证实了血液的高凝状态与胶质瘤的恶性程度存在相关性。Gerlach 等<sup>[8]</sup>的研究发现, 神经外科术后血肿发生组与未发生组在术前和术后 SCTs 差异存在统计学意义, 但在术中阶段无法监测 SCTs 的变化。而 TEG 是近年来国内逐渐应用的术中凝血监测技术, 能够反映全血的凝血因子激活、纤维蛋白形成、血小板聚集、血凝块强度增加、血凝块溶解的全过程。Goh 等<sup>[23]</sup>对脑肿瘤患者进行 TEG 检测, 观察到脑肿瘤患者术中凝血功能异常的发生率为 22%。Jansohn 等<sup>[24]</sup>在术中抽取的血样中加入胶质瘤组织, 发现凝血启动时间显著缩短、血栓形成的时间延长、纤溶功能亢进, 提示胶质瘤可同时影响凝血激活、血凝块形成及纤维蛋白溶解的各个阶段, 可能是术中凝血功能异常的一个重要因素。在健康人群中发现血小板功能随着年龄的增加而亢进, 是 VTE 形成的危险因素<sup>[25]</sup>, 在脑出血患者中也观察到血小板功能降低与血肿扩大的危险因素之一<sup>[26]</sup>。在本研究中, 脑胶质瘤的切除阶段, 快速 TEG 诊断的凝血功能异常总体发生率为 55.3%, 其

中 92.3% 表现为凝血功能低下, 仅 7.7% 表现为高凝状态, 提示我们胶质瘤在切除过程中处于出血倾向, 凝血功能调控应以促凝为主。

在对术前 SCTs 或术中快速 TEG 中具体参数值与术后出血或血栓形成进行的回归分析中, 未发现差异有统计学意义; 将术前 SCTs 异常或术中 TEG 凝血异常作为二分类变量, 带入 Logistic 回归分析后其差异都不具有统计学意义(表 2)。Windeløv 等<sup>[5]</sup>在 TBI 患者中观察到 TEG 诊断的低凝状态与患者较差的预后存在相关性, 而 SCTs 诊断的低凝状态与预后未观察到相关性。但本研究中未观察到类似的结果, 可能是围手术期凝血功能影响因素更为复杂, 涉及凝血因子、纤维蛋白、血小板及纤维溶解等多个环节, 不同阶段可能会出现动态演变, 表现为低凝与高凝的转换, 导致出血或者 VTE 形成, 难以用单一时间点的凝血功能异常来解释, 还应考虑免疫和炎症反应等其他机制<sup>[27]</sup>。

我们将术前 SCTs 异常与术中肿瘤切除阶段快速 TEG 结合考虑, 发现术后发生凝血功能并发症组与未发生凝血功能并发症组间差异存在统计学意义( $P=0.027$ )。Logistic 回归发现年龄、高 WHO 病理分级、术前 SCTs 及术中 TEG 异常、术中胶体液用量的增加是术后发生颅内出血或 VTE 的危险因素, 术前 SCTs 及术中快速 TEG 均异常的患者, 在术后发生凝血功能并发症的风险明显增加了约 4.3 倍( $OR=4.332, 95\%CI 1.143\sim 16.424$ )。脑胶质瘤属于限期手术, 术前 SCTs 的轻微异常可能是由于患者或疾病的本身原因引起, 不能作为手术的禁忌证, 在术中肿瘤切除阶段凝血功能变化大, 加强凝血功能的监测可能具有很好的指导意义, 进一步区分凝血功能异常的原因, 并进行干预, 以减少术后凝血功能异常带来的不良后果。Folkerson 等<sup>[28]</sup>的研究发现, 快速 TEG 联合 PLT 及 INR 诊断的凝血功能异常可用于预测急性脑创伤患者颅内血肿扩大的风险。但快速 TEG 的价格成本高于 SCTs, 将术前 SCTs 结果与术中快速 TEG 结果综合分析, 可以很好地相互弥补, 有效地用于并发症的监测和预防, 节约医疗成本。

本研究的局限性: ① 由于发生凝血功能相关并发症患者数量相对较少, 可能存在一些其他危险因素未能在研究中被发现; ② 本研究中纳入的脑

胶质瘤患者合并症较少, 未纳入合并器官功能衰竭及术前存在颅内出血或 VTE 的高危人群; ③ 术前未能进行两种凝血方法同时监测和对比分析, 术后未能持续进行凝血功能检查, 未进行深入分析; ④ 术中单次测量快速 TEG, 虽然脑胶质瘤手术整体来说出血不多, 预计术中凝血功能变化不大, 但是仍然未能动态呈现患者围手术期的凝血功能变化过程。

综上所述, 对于术前存在 SCTs 轻度异常的脑胶质瘤患者, 在术中阶段, 进行快速 TEG 监测可有效发现术中阶段的凝血功能变化趋势, 及时调整凝血功能, 结合两种监测的结果综合分析, 有助于区分术后凝血功能并发症的高危人群, 有望进一步减少围手术期颅内出血及静脉血栓事件的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Morgan ER, Mason WP, Maurice C. A critical balance: managing coagulation in patients with glioma [J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16(7): 803-814. DOI:10.1080/14737175.2016.1181542.
- [2] Thaler J, Ay C, Kaider A, et al. Biomarkers predictive of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade gliomas[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(12): 1645-1651. DOI:10.1093/neuonc/nou106.
- [3] Beynon C, Wessels L, Unterberg AW. Point-of-care testing in neurosurgery [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43 (4): 416-422. DOI:10.1055/s-0037-1599159.
- [4] Kawano-Castillo J, Ward E, Elliott A, et al. Thrombelastography detects possible coagulation disturbance in patients with intracerebral hemorrhage with hematoma enlargement [J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 683-688. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.003826.
- [5] Windeløv NA, Welling KL, Ostrowski SR, et al. The prognostic value of thrombelastography in identifying neurosurgical patients with worse prognosis [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2011, 22(5): 416-419. DOI:10.1097/MBC.0b013e3283464f53.
- [6] Ellenberger C, Garofano N, Barcelos G, et al. Assessment of Haemostasis in patients undergoing emergent neurosurgery by rotational Elastometry and standard coagulation tests: a prospective observational study [J/OL]. *BMC Anesthesiol*, 2017, 17 (1): 146. DOI:10.1186/s12871-017-0440-1.
- [7] Cote DJ, Dubois HM, Karhade AV, et al. Venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy for brain tumors: A U.S. nationwide analysis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42(8): 870-876. DOI:10.1055/s-0036-1592306.
- [8] Gerlach R, Tölle F, Raabe A, et al. Increased risk for postopera-

- tive hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity: implications of a prospective study [J]. *Stroke*, 2002, 33(6): 1618-1623. DOI:10.1161/01.str.0000017219.83330.ff.
- [9] Smith TR, Lall RR, Graham RB, et al. Venous thromboembolism in high grade glioma among surgical patients: results from a single center over a 10 year period [J]. *J Neurooncol*, 2014, 120(2): 347-352. DOI:10.1007/s11060-014-1557-4.
- [10] Streiff MB, Ye X, Kickler TS, et al. A prospective multicenter study of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade glioma: hazard rate and risk factors [J]. *J Neurooncol*, 2015, 124(2): 299-305. DOI:10.1007/s11060-015-1840-z.
- [11] Franchini M, Montagnana M, Targher G, et al. Pathogenesis, clinical and laboratory aspects of thrombosis in cancer [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2007, 24(1): 29-38. DOI:10.1007/s11239-007-0028-6.
- [12] Kantar RS, Haddad AG, Tamim H, et al. Venous thromboembolism and preoperative steroid use: analysis of the NSQIP database to evaluate risk in surgical patients [J]. *Eur J Intern Med*, 2015, 26(7): 528-533. DOI:10.1016/j.ejim.2015.06.005.
- [13] Wang PF, Meng Z, Song HW, et al. Preoperative changes in hematological markers and predictors of glioma grade and survival [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 886. DOI:10.3389/fphar.2018.00886.
- [14] 许益萍, 陈瀚葵, 邱良诚, 等. 老年患者术前脑功能评估与围手术期决策[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2019, 40(6): 573-579. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.06.014.
- [15] Li W, Wang YR, Song W, et al. The changes of plasma coagulation function in patients with glioma and its correlation with malignant grade of glioma [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2018, 98(5): 336-339. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.05.004.
- [16] Guan M, Jin J, Su B, et al. Tissue factor expression and angiogenesis in human glioma [J]. *Clin Biochem*, 2002, 35(4): 321-325. DOI:10.1016/S0009-9120(02)00312-0.
- [17] Navone SE, Guarnaccia L, Locatelli M, et al. Significance and prognostic value of the coagulation profile in patients with glioblastoma: implications for personalized therapy [J]. *World Neurosurg*, 2019, 121: e621-e629. DOI:10.1016/j.wneu.2018.09.177.
- [18] Casutt M, Kristoff A, Schuepfer G, et al. Effects on coagulation of balanced (130/0.42) and non-balanced (130/0.4) hydroxyethyl starch or gelatin compared with balanced Ringer's solution: an in vitro study using two different viscoelastic coagulation tests ROTEMTM and SONOCLOTTM[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 105(3): 273-281. DOI:10.1093/bja/aeq173.
- [19] Golparvar M, Saghaei M, Hamidi H, et al. Comparative evaluation of the effects of hydroxyethyl starch on coagulation state of patients during brain tumor surgeries in comparison to crystalloids by thromboelastography[J]. *J Res Med Sci*, 2014, 19(1): 8-12.
- [20] Nilsson CU, Strandberg K, Engstrom M, et al. Coagulation during elective neurosurgery with hydroxyethyl starch fluid therapy: an observational study with thromboelastometry, fibrinogen and factor XIII [J/OL]. *Perioper Med (Lond)*, 2016, 5: 20. DOI:10.1186/s13741-016-0046-z.
- [21] Johannesdottir SA, Horvúth-Puhó E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study[J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(9): 743-752. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.122.
- [22] 李巍, 王雅茹, 宋雯, 等. 胶质瘤患者凝血指标的变化及其与胶质瘤恶性程度相关性分析 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(5): 336-339. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.05.004.
- [23] Goh KY, Tsoi WC, Feng CS, et al. Haemostatic changes during surgery for primary brain tumours [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 63(3): 334-338. DOI:10.1136/jnnp.63.3.334.
- [24] Jansohn E, Bengzon J, Kander T, et al. A pilot study on the applicability of thromboelastometry in detecting brain tumour-induced hypercoagulation [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2017, 77(4): 289-294. DOI:10.1080/00365513.2017.1306877.
- [25] Liras IN, Rahbar E, Harting MT, et al. When children become adults and adults become most hypercoagulable after trauma: An assessment of admission hypercoagulability by rapid thrombelastography and venous thromboembolic risk [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 80(5): 778-782. DOI:10.1097/TA.0000000000000985.
- [26] Ramchand P, Nyirjesy S, Frangos S, et al. Thromboelastography parameter predicts outcome after subarachnoid hemorrhage: an exploratory analysis [J]. *World Neurosurg*, 2016, 96: 215-221. DOI:10.1016/j.wneu.2016.04.002.
- [27] De Luca C, Colangelo AM, Alberghina L, et al. Neuro-immune hemostasis: homeostasis and diseases in the central nervous system[J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 459. DOI:10.3389/fncel.2018.00459.
- [28] Folkerson LE, Sloan D, Cotton BA, et al. Predicting progressive hemorrhagic injury from isolated traumatic brain injury and coagulation[J]. *Surgery*, 2015, 158(3): 655-661. DOI:10.1016/j.surg.2015.02.029.

(本文编辑:孙婷)