

主动脉夹层中凝血功能障碍研究进展

李泽昆, 李吉林*, 王伟, 连单纯, 林润

汕头大学医学院第二附属医院心内科, 广东 汕头

收稿日期: 2022年10月14日; 录用日期: 2022年11月8日; 发布日期: 2022年11月16日

摘要

主动脉夹层是指主动脉腔内血流从主动脉撕裂膜进入至主动脉中膜层后形成的夹层血肿病变, 导致中膜分离。患者发病后易并发心律失常、心脏栓塞等并发症, 严重危害到了患者的身心健康, 具有较高的致死风险。主动脉夹层的发病机制在当前的临床上尚未明确, 明确其发病机制是采取有效预防和治疗措施的关键, 而凝血功能异常在主动脉夹层的发生及发展过程中始终伴随, 主动脉夹层的手术治疗也会对患者凝血功能造成影响, 推测凝血功能异常可能参与至主动脉夹层发病及病情进展过程中, 还可能影响其预后。本文先针对主动脉夹层发病后不同时期的凝血功能改变进行分析, 再对主动脉夹层手术治疗对凝血功能的影响进行分析, 再阐述主动脉夹层凝血功能管理, 以总结主动脉夹层发生发展及治疗与凝血功能的研究进展。

关键词

主动脉夹层, 凝血功能, 手术治疗, 发病机制

Research Progress of Coagulopathy in Aortic Dissection

Zekun Li, Jilin Li*, Wei Wang, Danchun Lian, Run Lin

Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Medical College, Shantou University, Shantou Guangdong

Received: Oct. 14th, 2022; accepted: Nov. 8th, 2022; published: Nov. 16th, 2022

Abstract

Aortic dissection refers to the dissection hematoma formed after the blood flow in the aortic cavi-

*通讯作者。

ty enters the aortic tunica media from the torn aortic membrane, which leads to the separation of the tunica media. Patients are prone to complications such as arrhythmia and cardiac embolism after the onset of the disease, which seriously endangers the physical and mental health of patients and has a high risk of death. At present, the pathogenesis of aortic dissection is not clear clinically, and it is the key to take effective prevention and treatment measures. However, the abnormal coagulation function is always accompanied in the occurrence and development of aortic dissection, and the surgical treatment of aortic dissection will also affect the coagulation function of patients. It is speculated that the abnormal coagulation function may be involved in the onset and progress of aortic dissection, and may also affect its prognosis. This article first analyzes the changes of coagulation function in different periods after the onset of aortic dissection, then analyzes the influence of surgical treatment of aortic dissection on coagulation function, and then expounds the management of coagulation function of aortic dissection, so as to summarize the research progress of occurrence and development of aortic dissection, treatment and coagulation function.

Keywords

Aortic Dissection, Coagulation Function, Surgery, Nosogenesis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

主动脉夹层是指主动脉腔内血液经主动脉内膜撕裂处进入主动脉中膜, 分离主动脉血管, 形成了主动脉壁真假双腔分离状态[1] [2] [3]。主动脉夹层患者发病后会出现胸痛、肩背疼痛、血压增高等表现, 如患者未能及时治疗, 患者病情继续加重, 其发生心律失常、肺栓塞的风险增高[4] [5] [6], 且主动脉内血肿块会逐渐增大, 导致主动脉夹层内形成大的肿块, 具有破裂风险[7] [8], 因此, 临床上主张在主动脉夹层进行尽早诊断, 尽早对其进行治疗, 以免主动脉夹层内病灶扩大。在主动脉夹层诊疗中, 明确其发病机制具有重要意义, 但临床上对其发病机制尚未明确, 多认为主动脉夹层的发生主要与高血压、先天性心脏病、动脉粥样硬化密切相关。近年来, 临床上关于主动脉夹层与凝血功能的研究报道增多, 有研究指出, 主动脉夹层的发生可能与凝血功能异常有关, 并且, 在主动脉夹层病情进展过程中, 也伴随有凝血功能异常, 推测凝血功能异常参与至主动脉夹层的发生发展过程中[9] [10] [11]。还有研究指出, 主动脉夹层患者在假腔血栓形成后, 凝血因子 XII 于术后大量激活并被消耗, 推测主动脉夹层的手术治疗也会影响凝血功能[12]。为总结凝血功能与主动脉夹层发生、发展及治疗的关系, 本文参考诸多文献, 对主动脉夹层发病过程中凝血功能变化、手术治疗后凝血功能变化进行阐述, 并总结了主动脉夹层凝血功能管理的相关文献, 现综述如下。

2. 主动脉夹层发病后不同阶段凝血功能改变

在主动脉夹层发病后, 患者机体内凝血功能发生改变, 当凝血功能增强, 凝血功能强于纤溶功能时, 会增加局部血栓形成风险, 易导致主动脉夹层患者发生并发症; 当凝血功能减弱, 凝血功能弱于纤溶功能时, 会增加主动脉夹层破裂风险, 使其致死风险增高。为探讨主动脉夹层的发生发展是否与凝血功能异常有关, 本文通过分析主动脉夹层发病后不同时期的凝血功能改变来证实这一关系, 具体如下:

2.1. 主动脉夹层急性期改变

主动脉夹层发病 2 周内为急性期, 患者机体内凝血功能发生改变, 具体表现为凝血酶敏感蛋白表达上调、D-二聚体表达上调, 同时, 存在出血倾向, 具体表现为凝血酶原时间延长[13] [14]。有研究[15]对急性 A 型主动脉夹层患者在院内阶段的凝血功能改变进行了回顾性研究, 发现急性 A 型主动脉夹层患者在院内阶段出现 D-二聚体表达上调、凝血酶原时间延长、血小板计数下降等凝血功能异常改变。顾荣荣[16]在《D-二聚体联合中性粒细胞/淋巴细胞比值诊断急性主动脉夹层的临床意义》中指出, 急性主动脉夹层与急性心肌梗死患者的 D-二聚体表达存在明显差异, Logistics 回归分析发现 D-二聚体是导致急性主动脉夹层发生的独立危险因素。吴朝坚[17]在发表的《胱抑素 C 与 D-二聚体在诊断急性主动脉夹层中的意义》中指出, 主动脉夹层患者与无主动脉夹层的胸痛患者在 D-二聚体阳性率方面对比, 主动脉夹层患者高于无主动脉夹层患者, 该研究认为, D-二聚体浓度增高是急性主动脉夹层发生的重要预测因子。王进等人[18]对于血清 D-二聚体在不同类型主动脉夹层诊断中的价值进行了探讨, 研究结果显示, Stanford A 型主动脉夹层患者在入院后 1 h、2 h、24 h、72 h 及 14 天时的血清 D-二聚体水平平均比 Stanford B 型主动脉夹层患者更高, 经受试者工作曲线分析发现, 血清 D-二聚体对于 Stanford A 型主动脉夹层的诊断截断值为 1258.4 $\mu\text{g/L}$, ROC 曲线下面积为 0.92, 灵敏度、特异度分别为 73.46%、89.68%, 而血清 D-二聚体对于 Stanford B 型主动脉夹层的诊断截断值为 989.7 $\mu\text{g/L}$, ROC 曲线下面积为 0.89, 灵敏度、特异度分别为 70.27%、88.47%, 得出结论: Stanford A 型主动脉夹层和 Stanford B 型主动脉夹层在发病后急性期阶段均伴有 D-二聚体水平增高情况, 血清 D-二聚体检测对于 Stanford A 型主动脉夹层和 Stanford B 型主动脉夹层均具有良好的辅助诊断价值。陈伟等人在《血浆 D-二聚体、肌腱蛋白-C 和凝血功能及主动脉夹层检测风险评分在老年急性主动脉夹层中的诊断价值》[19]中对于 D-二聚体及凝血功能指标对老年急性主动脉夹层的诊断价值进行了探讨, 在该研究中, 高度风险组的血浆 D-二聚体、纤维蛋白原、纤维蛋白原降解产物、凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间均高于低中度风险组, 而中度风险组的血浆 D-二聚体、纤维蛋白原、纤维蛋白原降解产物、凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间均高于低度风险组, 且各项指标联合检测的诊断灵敏度、特异度高于单项指标诊断, 认为 D-二聚体、凝血功能指标对于老年急性主动脉夹层具有良好的诊断价值。

2.2. 主动脉夹层非急性期

在主动脉夹层发病超过 2 周为非急性期阶段, 患者伴随的凝血功能改变往往与并发症发生、死亡等存在关联。颜亚岚[20]对于 A 型急性主动脉夹层与术后重度低氧血症发生的相关性进行了探讨, 研究发现, 术前 D-二聚体水平增高、术前血红蛋白水平下降是导致 A 型急性主动脉夹层患者在术后发生重度低氧血症的危险因素, 认为凝血功能异常会增加患者术后重度低氧血症风险。高伟波等人[21]在《急性主动脉夹层凝血功能及预后因素分析》中指出, 主动脉夹层患者弥散性血管内凝血组与无弥散性血管内凝血组的血小板计数、D-二聚体、纤维蛋白原、纤维蛋白原降解产物、凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间对比, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且死亡组与存活组的上述各项指标对比也均有明显差异($P < 0.05$)。郎群等人[22]的《急性 A 型主动脉夹层患者术前凝血因子活性 R 降低或增加术后神经系统并发症发生风险》中发现, 急性 A 型主动脉夹层患者术前凝血因子活性 R 的降低、术前 D-二聚体的增高会增加患者术后神经系统并发症风险, 建议对于术前存在凝血活性因子 R 降低、D-二聚体增高的患者采取积极的脑保护措施, 以减少术后神经系统并发症发生。郭宇浩[23]在《急性 Stanford B 型主动脉夹层围术期急性肺损伤与 D-二聚体的相关性探讨》中指出, 急性 Stanford B 型主动脉夹层患者并发急性肺损伤与 D-二聚体存在线性相关, D-二聚体越高, 肺损伤发生概率越大。洪燕等人[24]认为, D-二聚体浓度增高是导致 A 型

急性主动脉夹层患者死亡的独立危险因素。

3. 主动脉夹层手术治疗对凝血功能的影响

由于主动脉夹层的病理改变以主动脉中层结构异常改变、主动脉壁增厚、主动脉壁内血肿形成为主，因此，临床上对于主动脉夹层的治疗目的以减轻主动脉内血管压力为主。手术是临床上治疗主动脉夹层的主要手段，包括开放手术、腔内修复术，以腔内修复术较为常用，该术式主要是通过将带膜支架置入，对主动脉腔内起到隔绝作用[25] [26] [27]。Guan 等人[28]对 A 型主动脉夹层患者在主动脉弓置换术前和术后的凝血功能指标进行了对比，研究发现，术后患者凝血因子、血小板计数、纤维蛋白原浓度均降低，认为主动脉弓置换术会导致主动脉夹层患者术后凝血功能异常。Gorla 等人[29]对于 B 型主动脉夹层患者在腔内修复术后的凝血功能改变进行了探讨，研究结果显示，术后 24 h 时患者 D-二聚体浓度达到峰值，术后 72 h 时纤维蛋白原水平达到峰值，认为腔内修复术会影响 B 型主动脉夹层患者的凝血功能，与其手术中植入支架导致内皮细胞分泌的白细胞介素-6 增多有关。

4. 主动脉夹层凝血功能管理

由于主动脉夹层发病后及病情发展过程中伴有凝血功能异常，且手术治疗会影响其凝血功能，因此，为改善患者预后，在主动脉夹层发病后及围术期需对其凝血功能进行管理。李冬梅等人[30]对于自体血分离量与急性主动脉夹层大血管手术患者凝血功能的关系进行了研究，研究发现，自体血分离量在 15~20 ml/kg 时可对急性主动脉夹层大血管手术患者提供血液保护作用，改善其术后凝血功能。刘鹏等人[31]采用重组人凝血因子 VIIa 对急性 Stanford A 型主动脉夹层患者进行治疗，分别对两组急性 Stanford A 型主动脉夹层患者实施常规止血治疗、重组人凝血因子 VIIa 止血治疗，对比后发现，治疗组的纤维蛋白原、活化部分凝血活酶时间均优于对照组，术后输血量、引流量及机械通气时间均少于对照组，说明重组人凝血因子 VIIa 对于性 Stanford A 型主动脉夹层患者可起到改善凝血功能、控制出血、缩短机械通气时间等作用。蔡治祥等人[32]认为，伴有凝血功能异常的急性主动脉夹层患者术后并发症风险高，需对其采取相应的药物治疗，如输注重组人凝血因子 VII、纤维蛋白原等，并选择相应的手术方案。

5. 小结与展望

急性主动脉夹层患者在发病后急性期阶段伴有凝血功能异常，以 D-二聚体、纤维蛋白原表达增高为主，还伴有出血倾向，表现为血小板计数降低、凝血酶原时间延长。在急性主动脉夹层患者发病后非急性期阶段伴随的凝血功能异常往往与患者并发症的发生存在密切关联，还会增加患者死亡风险。而手术的实施也会影响到急性主动脉夹层患者的凝血功能，不利于其预后[33]。因此，在急性主动脉夹层患者围术期需进行凝血功能管理，通过有效的干预措施对其凝血功能异常进行纠正，提供血液保护作用，以降低其死亡风险。随着今后对急性主动脉夹层凝血功能开展进一步深入研究，关于凝血功能在急性主动脉夹层发生及发展过程中的作用也会逐渐明确，关于急性主动脉夹层治疗过程中的凝血功能管理方案也会逐渐改善。

基金项目

广东省科技专项资金(“大专项 + 任务清单)(汕府科[2019] 113-55)。

参考文献

- [1] Zindovic, I., Gudbjartsson, T., Ahlsson, A., et al. (2019) Malperfusion in Acute Type A Aortic Dissection: An Update from the Nordic Consortium for Acute Type A Aortic Dissection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **157**, 1324-1333. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.10.134>

- [2] Khan, H., Hussain, A., Chaubey, S., *et al.* (2021) Acute Aortic Dissection Type A: Impact of Aortic Specialists on Short and Long Term Outcomes. *Journal of Cardiac Surgery*, **36**, 952-958. <https://doi.org/10.1111/jocs.15292>
- [3] Feier, H., Cozma, D., Sintean, M., *et al.* (2019) How Much Malperfusion Is Too Much in Acute Type A Aortic Dissections? *Journal of Clinical Medicine*, **8**, 304-318. <https://doi.org/10.3390/jcm8030304>
- [4] Li, A., Mohetaer, D., Zhao, Q., *et al.* (2019) The Relationship between Renal Artery Involvement in Stanford B-Type Aortic Dissection and the Short-Term Prognosis: A Single-Centre Retrospective Cohort Study. *Heart, Lung and Circulation*, **28**, 1261-1266. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.07.002>
- [5] Zhang, W., Li, X., Cai, W., Li, M., *et al.* (2019) Midterm Outcomes of Endovascular Repair for Stanford Type B Aortic Dissection with Aberrant Right Subclavian Artery. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **30**, 1378-1385. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.02.001>
- [6] Sailer, A.M., van Kuijk, S.M., Nelemans, P.J., *et al.* (2017) Computed Tomography Imaging Features in Acute Uncomplicated Stanford Type-B Aortic Dissection Predict Late Adverse Events. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, **10**, e005709. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005709>
- [7] Ante, M., Mylonas, S., Skrypnik, D., *et al.* (2018) Prevalence of the Computed Tomographic Morphological Dissect Predictors in Uncomplicated Stanford Type B Aortic Dissection. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **56**, 525-533. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.06.033>
- [8] Birjiniuk, J., Veeraswamy, R.K., Oshinski, J.N., *et al.* (2019) Intermediate Fenestrations Reduce Flow Reversal in a Silicone Model of Stanford Type B Aortic Dissection. *Journal of Biomechanics*, **93**, 101-110. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2019.06.019>
- [9] Zindovic, I., Sjögren, J., Bjursten, H., *et al.* (2019) The Coagulopathy of Acute Type A Aortic Dissection: A Prospective, Observational Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **33**, 2746-2754. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.02.013>
- [10] Nazerian, P., Mueller, C., Soeiro, A.M., *et al.* (2018) Diagnostic Accuracy of the Aortic Dissection Detection Risk Score plus D-Dimer for Acute Aortic Syndromes The Advised Prospective Multicenter Study. *Circulation*, **137**, 250-258. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029457>
- [11] Nitta, K., Imamura, H., Kashima, Y., *et al.* (2018) Impact of a Negative D-Dimer Result on the Initial Assessment of Acute Aortic Dissection. *International Journal of Cardiology*, **258**, 232-236. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.104>
- [12] 贡鸣, 李嘉晨, 关欣亮, 等. 凝血因子 XII 及 XIII 在主动脉夹层围术期凝血功能中的作用研究[J]. 中国医药, 2019, 14(6): 842-846.
- [13] Baez, A.A. and Cochon, L. (2017) Improved Rule-Out Diagnostic Gain with a Combined Aortic Dissection Detection Risk Score and D-Dimer Bayesian Decision Support Scheme. *Journal of Critical Care*, **37**, 56-59. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.08.007>
- [14] Gorla, R., Erbel, R., Kahlert, P., *et al.* (2017) Accuracy of a Diagnostic Strategy Combining Aortic Dissection Detection Risk Score and D-Dimer Levels in Patients with Suspected Acute Aortic Syndrome. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, **6**, 371-378. <https://doi.org/10.1177/2048872615594497>
- [15] Li, Z.D., Liu, Y., Zhu, J., Wang, J., *et al.* (2017) Risk Factors of Pre-Operational Aortic, Rupture in Acute and Sub-acute Stanford Type A Aortic Dissection Patients. *Journal of Thoracic Disease*, **9**, 4979-4987. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.11.59>
- [16] 顾荣荣. D-二聚体联合中性粒细胞/淋巴细胞比值诊断急性主动脉夹层的临床意义[D]: [硕士学位论文]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2021.
- [17] 吴朝坚. 胱抑素 C 与 D-二聚体在诊断急性主动脉夹层中的意义[D]: [硕士学位论文]. 汕头: 汕头大学, 2019.
- [18] 王进, 孙承谋, 李俊, 等. 血清 D-二聚体在不同类型主动脉夹层诊断中的应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(4): 634-638.
- [19] 陈伟, 吴建祥, 陆磊, 等. 血浆 D-二聚体、肌腱蛋白-C 和凝血功能及主动脉夹层检测风险评分在老年急性主动脉夹层中的诊断价值[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(11): 2255-2257.
- [20] 颜亚岚. A 型急性主动脉夹层术后重度低氧血症与凝血纤溶系统及炎症系统相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2020.
- [21] 高伟波, 窦丽稳, 石茂静, 等. 急性主动脉夹层凝血功能及预后因素分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(11): 1407-1412.
- [22] 郎群, 李轶江, 彭昊, 等. 急性 A 型主动脉夹层患者术前凝血因子活性 R 降低或增加术后神经系统并发症发生风险[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021, 28(7): 792-795.

- [23] 郭宇浩. 急性 Stanford B 型主动脉夹层围术期急性肺损伤与 D-二聚体的相关性探讨[D]: [硕士学位论文]. 宜昌: 三峡大学, 2021.
- [24] 洪燕, 郭海萍, 陈金连, 等. 血浆微小核糖核酸-23a 联合 D-二聚体浓度对 A 型急性主动脉夹层患者诊断及预后判断的价值[J]. 岭南心血管病杂志, 2022, 28(4): 312-317.
- [25] Tarkas, T.N., Stoicescu, C., Munir, W., *et al.* (2021) Short- and Long-Term Outcomes of Aortic Root-Sparing Repair and Replacement in Acute Type A Aortic Dissection Repair. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals*, **29**, 627-634. <https://doi.org/10.1177/02184923211015087>
- [26] Ge, Y.Y., Rong, D., Ge, X.H., *et al.* (2020) The 301 Classification: A Proposed Modification to the Stanford Type B Aortic Dissection Classification for Thoracic Endovascular Aortic Repair Prognostication. *Mayo Clinic Proceedings*, **95**, 1329-1341. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.031>
- [27] Iwakoshi, S., Dake, M.D., Irie, Y., Katada, Y., *et al.* (2020) Management of Renal Arteries in Conjunction with Thoracic Endovascular Aortic Repair for Complicated Stanford Type B Aortic Dissection: The Japanese Multicenter Study (J-Predictive Study). *Radiology*, **294**, 455-463. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190598>
- [28] Guan, X., Li, J., Gong, M., Lan, F., *et al.* (2016) The Hemostatic Disturbance in Patients with Acute Aortic Dissection: A Prospective Observational Study. *Medicine*, **95**, e4710. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004710>
- [29] Gorla, R., Erbel, R., Kahlert, P., Tsagakis, K., Jakob, H., Mahabadi, A.A., *et al.* (2016) Clinical Features and Prognostic Value of Stent-Graft-Induced Post-Implantation Syndrome after Thoracic Endovascular Aortic Repair in Patients with Type B Acute Aortic Syndromes. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **49**, 1239-1247. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv355>
- [30] 李冬梅, 黄志勇, 王薇, 等. 自体血分离量与急性主动脉夹层大血管手术病人凝血功能的关系[J]. 全科护理, 2021, 19(11): 1494-1497.
- [31] 刘鹏, 刘红阳, 黄日红, 等. 重组人凝血因子 VIIa 治疗急性 Stanford A 型主动脉夹层术后严重出血并发症的临床研究[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(2): 145-148.
- [32] 蔡治祥, 张卫达, 车强, 等. 伴凝血功能异常的 A 型主动脉夹层手术及治疗策略[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(5): 463-467.
- [33] Li, J.C., Guang, X.L., Liu, O., *et al.* (2018) Changes in Coagulation Factor XII and Its Function during Aortic Arch Surgery for Acute Aortic Dissection—A Prospective Observational Study. *Journal of Thoracic Disease*, **10**, 4006-4016. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.06.127>