

· 综述 ·

止血药物在体外循环心脏外科手术中的血液保护作用

李冬梅 李文志

哈尔滨医科大学附属第二医院麻醉科, 黑龙江省麻醉与危重病重点实验室, 黑龙江省普通高等学校麻醉基础理论与应用研究重点实验室 150086

通信作者: 李文志, Email: wenzhili9@126.com

【摘要】 CPB 心脏外科手术可导致血液的大量丢失。止血药物既可预防失血又可治疗出血, 是常用的血液保护药物。文章通过综述近年文献, 介绍常用的几种止血药物在 CPB 心脏外科手术中的应用, 并分析其优缺点, 为围手术期血液保护提供参考。虽然近年来血液保护药物的应用不断更新, 但其用药剂量、给药时机及途径还需进一步的文献支持。

【关键词】 血液保护; 体外循环; 止血药物; 抑肽酶; 氨甲环酸; 氨甲苯酸; 氨基己酸

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.08.016

Blood conservation effect of hemostatic drugs in cardiac surgery under cardiopulmonary bypass

Li Dongmei, Li Wenzhi

Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang Key Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care Research & Key Laboratory for Basic Theory and Application of Anesthesiology of the Heilongjiang Higher Education Institution, Harbin 150086, China

Corresponding author: Li Wenzhi, Email: wenzhili9@126.com

【Abstract】 Cardiac surgery under cardiopulmonary bypass can lead to a large loss of blood. Hemostatic drugs can not only prevent blood loss but also treat bleeding. They are commonly used blood conservation drugs. This article overviews the published literatures, introduces the application of several hemostatic drugs in cardiac surgery and analyzes their advantages and defects and provides reference for perioperative blood conservation. Although the application of blood conservation drugs have been updated in recent years, their dosage, timing and route of administration need further literature support.

【Key words】 Blood conservation; Cardiopulmonary bypass; Hemostatic drugs; Aprotinin; Tranexamic acid; p-aminomethylbenzoic acid; Epsilon-aminocaproic acid

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.08.016

血液保护是指围手术期为避免血液的丢失, 减少异体输血及其带来的输血相关并发症而采取的一系列措施。心脏外科手术特别是在 CPB 下因凝血因子消耗和稀释、纤维蛋白溶解(纤溶)亢进、低温、肝素化等因素对凝血系统、血小板功能等造成损害, 可导致血液的大量丢失。对此类患者实行血液保护相当重要。

止血药物是常用的血液保护药物, 既可以在围手术期预防性地应用以减少手术野的失血, 也可以作为大出血时的治疗措施^[1]。本文就止血药物在 CPB 心脏外科手术中的血液保护作用综述如下。

1 抗纤溶药物

纤溶是指纤维蛋白或纤维蛋白原被纤溶酶水

解的过程。心脏外科手术出血增加的一个重要原因是纤溶活性的增强及纤溶抑制物的消耗, 抗纤溶药物通过抑制纤溶系统激活中的各个环节, 从而达到止血的作用。

1.1 抑肽酶 (aprotinin, AP)

AP 是 1936 年首次被发现并成功从牛肺中提取的丝氨酸蛋白酶抑制剂, 作为一种天然抗纤溶药物, 通过抑制纤溶酶活性而起到血液保护的作用。

AP 的给药方法有以下几种: ① 连续给药法; ② 一次性给药法; ③ 创面局部给药法。AP 的用量存在争议, 有学者认为, 不同剂量 AP 在减少出血量和输血量方面无差异。但大多数研究偏向于大剂量应用^[2]。

AP 价格昂贵, 有发生过敏反应的危险, 尤见于

二次使用者,严重者可出现心搏骤停。Mangano 等^[3]报道 AP 可能增加心血管不良事件(心肌梗死、心衰)、脑血管事件(脑卒中、昏迷)、肾功能不全甚至肾衰等的发生。

我国食品药品监督管理局于 2007 年 12 月起暂停 AP 的销售和使用。2008 年 5 月 AP 在全球下架。此后抗纤溶药物进入后 AP 时代。氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)、氨基己酸(epsilon-aminocaproic acid, EACA)等重新登上历史舞台,但效力不如 AP。有学者比较了 4 种常用药物的血液保护作用,AP 最为有效,其次是 TXA、EACA 和去氨加压素(1-desamine-8-D-arginine vasopressin, DDAVP)。近年来有大规模荟萃分析显示对于低、中危患者,AP 可增高患者的术后病死率,而对于高危患者,两者没有区别。Karkouti 等^[4]认为,在高风险患者使用 AP 比 TXA 有更好的风险-效益比。

1.2 EACA

EACA 是一种人工合成的赖氨酸类化合物,通过抑制纤维蛋白酶原激活物,使纤维蛋白酶原不能激活为纤溶酶,从而抑制纤维蛋白的溶解,高浓度(100 g/L)则直接抑制纤溶酶活力,间接保护血小板功能,从而发挥止血作用。

EACA 在减少 CPB 术后出血和输血方面,效果与 AP 相近,可有效减少失血,而且价廉、安全^[5]。目前,EACA 在 CPB 心脏手术中的使用剂量变化范围较大(5~30 g 不等),其中术前静脉注射 150 mg/kg、术中以 15 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 持续输注这一方案是推荐的有效方案^[6]。

EACA 静脉快速给药可能因血管扩张导致低血压、心律失常。在动物实验以及 CPB 心脏手术中,有形成血栓的报道,尤其在深低温停循环的情况下^[7]。

1.3 TXA

TXA 与 EACA 都是人工合成的抗纤溶药物,作用机制相同,通过结合纤溶酶上的赖氨酸位点,抑制纤溶酶形成及其活性,从而达到抗纤溶和止血效果。TXA 的半衰期约为 80 min,以摩尔计,其抗纤溶效力是 EACA 的 7 倍,是氨甲苯酸(p-aminomethylbenzoic acid, PAMBA)的 2 倍^[8],目前已取代 EACA。TXA 用于心脏手术可减少术后出血和输血^[9],且与 AP 相比术后病死率明显降低,自 2008 年 AP 被限制使用后,TXA 成为广泛应用于心血管手术的抗纤溶药物。

在目前已知的抗纤溶药物中,TXA 不仅止血效果确切、不良反应少,而且价格经济。但其在 CPB 心脏外科手术中的给药时间、给药方式、给药剂量尚无定论。目前文献中采用的给药时间多为 CPB 开始前,给药方式或为单次剂量,或为负荷剂量后持续输注至术终^[10],不推荐术后应用。王静捷等^[10]的研究指出,与术中单次剂量比较,单次剂量后持续输注至术后 12 h 并不能进一步改善凝血功能、减少术后出血量。其原因可能与其半衰期及代谢特点有关,单次剂量后血清抗纤溶活力可维持 7~8 h,组织内可维持 17 h,对于患者来说可能已经足够,所以无需额外输注。文献报道中 TXA 的使用剂量差异很大,从负荷剂量 2.5 mg/kg+维持剂量 0.25 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 到单次剂量 150 mg/kg 甚至更大。在所有的剂量方案之中,最为常用的 BART (blood conservation using antifibrinolytics in a randomized trial)剂量,即负荷剂量为 30 mg/kg 继之以 16 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 维持至手术结束^[11-12],这一方案一经发表便被许多心脏研究中心采用。但 Horrow 等^[13]的研究发现在 2.5~40.0 mg/kg 负荷量和 0.25~4.00 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 维持量(持续 12 h)的 5 个剂量组中,10.0 mg/kg 负荷继之以 1.00 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 维持是最佳方案,大剂量不提供额外的止血益处。但有学者将两个方案进行了对比,发现大剂量组能更有效地减少输血、失血和二次手术^[14]。多年来 TXA 的最佳剂量仍存在争议,其止血效果并不与剂量呈正相关^[15],老年患者行 CPB 手术时使用高剂量 TXA(61~259 mg/kg),可增加癫痫的发生率^[16]。TXA 是癫痫的强有力的预测因子,特别是当剂量超过 80 mg/kg 时^[17]。其机制可能与其抑制 γ -氨基丁酸及甘氨酸受体,导致神经过度兴奋有关。据报道,体外抑制纤溶的血浆 TXA 浓度为 10 mg/L^[18],Sharma 等^[19]在心脏外科手术中进行了 BART 方案的药代动力学研究,发现血浆 TXA 浓度始终高于建议水平。目前尚无临床证据表明 TXA 的使用增加了血栓栓塞事件(心肌梗死、卒中、深静脉血栓等)的风险,但作者仍然警告不要滥用 TXA^[20]。因此,TXA 的临床最适剂量需进行更大的临床试验研究,应个体化、小剂量使用 TXA,并严密监测围手术期肾功能及中枢神经系统功能。

1.4 PAMBA

PAMBA 又名止血芳酸,能竞争性阻抑纤溶酶原吸附在纤维蛋白网上,防止其激活,从而防止纤溶

酶的形成,且高浓度时对已形成的纤溶酶有直接抑制作用^[8]。PAMBA 无过敏反应,价格低廉,其抗纤溶作用是 EACA 的 4~5 倍,可抑制 CPB 期间的纤溶亢进,也能对血小板功能起间接保护作用^[21]。分别在麻醉诱导后静脉滴注和预充液中一次性加入 PAMBA 各 15 mg/kg,可明显减少术后出血^[22]。PAMBA 剂量一般为 15~20 mg/kg,可减少失血 20%~30%。

2 血凝酶

血凝酶是从巴西矛头腹蛇毒中分离提取出来的凝血激酶类物质,主要活性成分为巴曲酶和磷脂依赖性凝血因子 X 激活物,具有凝血酶样和凝血活酶样作用^[23]。可迅速在出血部位形成纤维蛋白凝血块,同时促进血管破损处的凝血酶形成,从而发挥止血效应。静脉注射后 5~10 min 起效,作用持续 24 h^[24],术前应用 2 000~4 000 U 可显著改善患者的凝血功能,减少术中出血量。

国内许多学者研究了其在心脏外科手术中的应用,周学亮等^[23]将 1 000 U 血凝酶于麻醉诱导后至 CPB 前经中心静脉缓慢静注,另 1 000 U 加入预充液中,发现血凝酶对 CPB 下的凝血系统有着积极的保护作用,其机制尚待进一步的研究。

3 重组活化Ⅶ因子(recombinant factor Ⅶa, rFⅦa)

rFⅦa 是一种由 406 个氨基酸残基组成的维生素 K 依赖性糖蛋白,可与组织损伤部位或破损血管壁的组织因子结合,产生凝血酶并活化血小板,启动凝血系统。此外,rFⅦa 还可介导凝血酶活化纤溶抑制因子而发挥抗纤溶作用^[25]。

rFⅦa 正越来越多地被用于心脏外科手术大失血的抢救治疗,但其使用剂量还存在争议,rFⅦa 的止血作用是剂量依赖性的,血友病患者推荐的 rFⅦa 剂量为每 2 h 重复 90 μg/kg 静脉注射。Gill 等^[26]比较了 40 μg/kg 和 80 μg/kg rFⅦa 对心脏外科手术并出血的患者失血量、输血量及再次手术率等的影响,发现 rFⅦa 可以减少术后出血量和开胸止血的发生,但是增加血栓事件的发生率。

4 促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)

EPO 是由 165 个氨基酸和 4 个碳水化合物基团组成的糖蛋白分子,通过作用于红细胞前体细胞膜表面特异性 EPO 受体,促进红系祖细胞的产生、

分化和成熟,进而发挥调节红细胞生成的作用。

EPO 的临床推荐剂量为麻醉诱导前 40 U/kg 静脉注射,逐渐递增,最大剂量不超过 240 U/kg^[27]。心脏外科手术患者(Hb<130 g/L)术前 2 d 给予 EPO 可有效减少围手术期输血,且不增加不良事件的发生^[28]。

5 DDAVP

DDAVP 是人体精氨酸加压素的衍生物,能激发人体内贮存于血管内皮系统的凝血因子Ⅷ和增强血小板功能,从而起到止血的作用。DDAVP 可以改善心脏外科手术患者凝血功能,减少失血量及输血量^[29]。也有研究发现,使用双重抗血小板治疗的患者行冠状动脉旁路移植术时,应用 DDAVP 不能有效地控制出血反而可以延迟 TXA 的止血效果^[30]。

6 总 结

关于 CPB 心脏外科手术围手术期血液保护仍有许多亟待解决的问题,如止血药物的应用时间、种类、剂量及安全性等问题。血液保护要综合考虑各种血液保护方法及药物各自的优缺点,针对不同患者作出最适合的选择,以便更好地促进患者康复、节约血液资源。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 廖刃,左云霞,刘进.围手术期血液保护进展[J].中国继续医学教育,2010,2(4):90-98. DOI:10.3969/j.issn.1674-9308.2010.04.016.
- [2] Dietrich W, Schöpf K, Spannagl M, et al. Influence of high- and low-dose aprotinin on activation of hemostasis in open heart operations [J]. Ann Thorac Surg, 1998, 65 (1): 70-77; discussion 77-78. DOI:10.1016/S0003-4975(97)01123-5.
- [3] Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C, et al. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery[J]. N Engl J Med, 2006, 354(4): 353-365. DOI:10.1056/NEJMoa051379.
- [4] Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. The risk-benefit profile of aprotinin versus tranexamic acid in cardiac surgery[J]. Anesth Analg, 2010, 110(1): 21-29. DOI:10.1213/ANE.0b013e3181c0ea6d.
- [5] Eberle B, Mayer E, Hafner G, et al. High-dose epsilon-aminocaproic acid versus aprotinin: antifibrinolytic efficacy in first-time coronary operation [J]. Ann Thorac Surg, 1998, 65(3): 667-673. DOI:10.1016/S0003-4975(97)01424-0.
- [6] Mannucci PM. Hemostatic drugs[J]. N Engl J Med, 1998, 339(4):

- 245-253. DOI:10.1056/NEJM199807233390407.
- [7] 钟卫权, 邓宏军, 廖金文, 等. 氨基己酸替代抑肽酶减少体外循环术后出血的研究[J]. 中国医师进修杂志, 2011, 34(8): 61-63. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2011.08.028.
- [8] Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis[J]. *Drugs*, 1985, 29 (3): 236-261. DOI:10.2165/00003495-198529030-00003.
- [9] Muthialu N, Balakrishnan S, Sundar R, et al. Efficacy of tranexamic acid as compared to aprotinin in open heart surgery in children[J]. *Ann Card Anaesth*, 2015, 18(1): 23-26. DOI:10.4103/0971-9784.148316.
- [10] 王静捷, 陈广俊, 刘薇, 等. 氨甲环酸不同给药方式对心脏手术患者凝血功能及出血量的影响 [J]. 中国医学科学院学报, 2013, 35(2): 145-149. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2013.02.004.
- [11] Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(22): 2319-2331. DOI:10.1056/NEJMoa0802395.
- [12] 杜英杰, 王古岩, 杨丽静, 等. 不同剂量氨甲环酸对心脏瓣膜术患者血液的保护作用 [J]. 中国体外循环杂志, 2013, 11(1): 4-7, 10. DOI:10.3969/j.issn.1672-1403.2013.01.002.
- [13] Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, et al. The dose-response relationship of tranexamic acid [J]. *Anesthesiology*, 1995, 82(2): 383-392. DOI:10.1097/00000542-199502000-00009.
- [14] Sigaut S, Tremey B, Ouattara A, et al. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(3): 590-600. DOI:10.1097/ALN.0b013e3182a443e8.
- [15] Armellin G, Vinciguerra A, Bonato R, et al. Tranexamic acid in primary CABG surgery: high vs low dose[J]. *Minerva Anestesiol*, 2004, 70(3): 97-107.
- [16] Murkin JM, Falter F, Granton J, et al. High-dose tranexamic acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients[J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(2): 350-353. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181c92b23.
- [17] Sharma V, Katznelson R, Jerath A, et al. The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11529 patients [J]. *Anaesthesia*, 2014, 69(2): 124-130. DOI:10.1111/anae.12516.
- [18] Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, et al. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass [J]. *Anesth Analg*, 2001, 92 (5): 1131-1136. DOI:10.1097/00000539-200105000-00010.
- [19] Sharma V, Fan J, Jerath A, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery with use of cardiopulmonary bypass [J]. *Anaesthesia*, 2012, 67 (11): 1242-1250. DOI:10.1111/j.1365-2044.2012.07266.x.
- [20] Ng W, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review [J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47(4): 339-350. DOI:10.5603/AIT.a2015.0011.
- [21] 吴安石, 邓硕曾. 止血芳酸对体外循环心脏手术中血小板功能的保护作用 [J]. 临床麻醉学杂志, 2000, 16 (3): 117-119. DOI:10.3969/j.issn.1004-5805.2000.03.003.
- [22] 姚健春, 彭皓琰, 辛映卿. 血液保护综合措施在体外循环中的应用[J]. 国际医药卫生导报, 2002, (2): 55-57. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2002.02.029.
- [23] 周学亮, 万于华, 刘晓明, 等. 血凝酶对体外循环内直视术患者血液的保护作用 [J]. 实用临床医学, 2009, 10 (2): 40-43. DOI:10.3969/j.issn.1009-8194.2009.02.021.
- [24] 喻本桐, 冯建营, 曾梁, 等. 不同剂量血凝酶在先天性心脏病手术中的临床效果观察[J]. 中国药房, 2008, 19(8): 618-619.
- [25] Dutton RP, Conti BM. The role of recombinant-activated factor VII in bleeding trauma patients [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009, 22(2): 299-304. DOI:10.1097/ACO.0b013e32832678c6.
- [26] Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, et al. Safety and efficacy of recombinant activated factor VII : a randomized placebo - controlled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery[J]. *Circulation*, 2009, 120 (1): 21-27. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.834275.
- [27] 朱波, 张钰, 王嵘, 等. 重组人促红细胞生成素对体外循环心脏瓣膜置换术患者脑损伤的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2016, 36(1): 20-25. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2016.01.007.
- [28] Weltert L, Rondinelli B, Bello R, et al. A single dose of erythropoietin reduces perioperative transfusions in cardiac surgery: results of a prospective single-blind randomized controlled trial[J]. *Transfusion*, 2015, 55(7): 1644-1654. DOI:10.1111/trf.13027.
- [29] Cattaneo M. The use of desmopressin in open-heart surgery[J]. *Haemophilia*, 2008, 14(Suppl 1): 40-47. DOI:10.1111/j.1365-2516.2007.01608.x.
- [30] Altun G, Hemşinli D, Pulathan Z, et al. Emergency coronary bypass surgery in patients under the influence of dual antiplatelet therapy: effects of tranexamic acid and desmopressin acetate[J]. *Turk J Med Sci*, 2017, 47(6). DOI:10.3906/sag-1612-140.

(本文编辑: 华云)