

· 临床研究 ·

乌司他丁对二尖瓣置换术后出血、输血及预后的影响

田华平, 沈雪梅

[摘要]:目的 观察乌司他丁对体外循环下心脏直视手术后出血、输血及临床预后的影响。方法 62 例在体外循环和心脏停搏下行二尖瓣置换患者纳入本前瞻、随机、双盲临床研究, 患者于术前随机分配到乌司他丁组和对照组, 每组 31 例, 乌司他丁组患者体外循环预充乌司他丁 5 000 U/kg, 对照组患者给予等量生理盐水, 检测围术期凝血功能参数: 血小板计数, 凝血酶原时间 (PT), 国际标准化比值 (INR), 活化部分凝血酶时间测定 (aPTT), 纤维蛋白原和 D-二聚体; 心肌血清标志物: 肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 和肌钙蛋白-I (cTnI); 同时检测肌酐、乳酸; 记录术后 24 h 内引流量、输血量、拔管时间、ICU 时间、正性肌力药物使用情况等临床数据。结果 与术前比较, 血小板计数、纤维蛋白原含量显著下降, PT、INR 和 aPTT 显著延长, 血清中 D-二聚体、CK-MB、cTnI、肌酐和乳酸含量显著上升, 但是乌司他丁组和对照组之间比较没有显著差异。围术期出血量和输血量比较也没有显著差异。但是乌司他丁组患者 ICU 时间显著低于对照组 (42.6 h vs 50.2 h, $P = 0.02$)。结论 体外循环二尖瓣置换手术中给予乌司他丁 5 000 U/kg 不能降低术后失血量和输血量, 但能够缩短患者术后 ICU 停留时间。

[关键词]: 乌司他丁 体外循环 术后出血 输血

[中图分类号]: R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:** 1672-1403(2012)02-0077-05

The effect of Ulinastatin on postoperative blood loss, transfusion and clinical recovery in patients undergoing mitral valve replacement

Tian Hua-ping, Shen Xue-mei

Department of Anesthesiology, The Third Hospital of Mianyang, Mianyang, Sichuan Mianyang 621000, China

Corresponding author: Shen Xue-mei, Email: shenxuemei1210@sina.com

[Abstract]: Objective To investigate the effect of ulinastatin on postoperative blood loss, transfusion requirements and clinical recovery of patients underwent mitral valve replacement under cardiopulmonary bypass (CPB) and aortic cross-clamping (ACC). **Methods** Sixty-two patients underwent mitral valve replacement with CPB and ACC included in this prospective, randomized, double-blind study. Eligible patients were randomized to ulinastatin group ($n = 31$), who received ulinastatin 5 000 U/kg in prime solution, or control group ($n = 31$), who received equal volume of saline. Peri-operative coagulation parameters such as platelet count, plasminogen time (PT), international normalized ratio (INR), activated part thrombin time (aPTT), Fibrinogen, D-dimer were assessed before surgery and on admittance to the ICU. The cardiac markers isoenzyme creatine kinase (CK-MB) and troponin-I (cTnI), as well as creatinine and lactate were assessed at the same time. Post-operative data such as drainage volume, transfusion volume, extubation time, ICU stay and inotropic drug using were also recorded. **Results** Compared with pre-operative values, the post-operative platelet count, and fibrinogen concentration were decreased significantly, PT, INR and aPTT were significantly increased, serum D-dimer, CK-MB, cTnI, creatinine and lactate were also significantly increased, but there were no significant differences between the two groups. There was no statistically significant differences between-group in postoperative blood loss and transfusion requirements. Ulinastatin caused a non-significant decrease in duration of intubation and inotropic drug using. But the ICU time was shorter in ulinastatin group comparing with control group (42.6 h vs 50.2 h, $P = 0.02$). **Conclusion** Ulinastatin, 5,000 U/kg in prime solution, could not decrease the peri-operative blood loss and transfusion requirement, but could decrease the ICU time in patients underwent mitral valve replacement operation with CPB and ACC.

[Key words]: Ulinastatin; Cardiopulmonary bypass; Blood loss; Transfusion

体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 和主动脉阻断下进行心脏手术, 会引起严重的全身炎症

反应^[1], 导致多器官功能紊乱, 这种炎症反应是由白细胞, 特别是多形核中性粒细胞 (PMNs) 激活引起的^[2]。PMNs 能降低或者抑制纤维蛋白, 纤维蛋白原, 血小板和凝血因子的活性, 是围术期失血和输血

作者单位: 621000 四川绵阳, 绵阳市第三人民医院麻醉科

通讯作者: 沈雪梅, Email: shenxuemei1210@sina.com

的主要原因之一。

乌司他丁是从健康人的新鲜尿液里提取的一种尿胰蛋白酶抑制剂^[3]。可以抑制 PMNs 激活,抑制弹性蛋白酶活性^[4],稳定溶酶体膜和抑制溶酶体酶的释放^[5]。研究发现术中使用乌司他丁可以促进凝血功能恢复^[6],缩短凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(aPTT)以及体外循环后患者的全血激活凝固时间(ACT)^[7]。本研究目的是评估术中应用乌司他丁对体外循环和心脏停搏下心脏术后出血量的影响及术后输血量的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 自 2010 年 12 月至 2011 年 12 月期间在我院行二尖瓣置换手术的 65 例患者按顺序纳入本前瞻、随机、双盲的研究中。患者于术前被随机分配到乌司他丁组和对照组。乌司他丁组 32 例,对照组 33 例。3 例被排除:其中乌司他丁组 1 例,因为左房顶出血重新 CPB。对照组 2 例,均因为合并主动脉瓣关闭不全同时行主动脉瓣置换。最终样本量为每组 31 例。排除标准包括:急诊手术;再次手术;左室功能减退射血分数(EF)值 <40%;联合瓣膜病有主动脉瓣显著病变;心内分流;曾行其他重大手术;长期疼痛依赖止痛剂,皮质类固醇或者非甾体抗炎药物;术前两周内应用抗血栓药物;术前有输血历史;有严重肾功能异常;严重的肝功能异常;合并糖尿病等系统性疾病。

麻醉师、术者、ICU 医生和护士对于组别的分配不予告知。本项研究通过我院伦理委员会的批准并得到患者签字同意的书面知情同意。

1.2 麻醉方法 麻醉诱导前常规建立有创动脉血压和中心静脉压监测,无创脉搏氧、心电图监测。诱导和维持麻醉采用丙泊酚、瑞芬太尼和罗库溴铵。Swan-Gans 导管于麻醉诱导后插入,用于测定心输出量和混合静脉血氧饱和度监测。呼吸机设置为:总气体流量为 2 L/min(空气 1.5 L/min 氧气 0.5 L/min);潮气量为 8 ml/kg;调整呼吸频率呼出气维持二氧化碳分压在 35~40 mm Hg;吸:呼比为 1:2。呼吸机在上、下腔静脉阻断时停止,开放上、下腔静脉后恢复。

1.3 CPB 方法 CPB 前给予肝素 300 u/kg 静注,维持 ACT >480 s。使用膜肺,滚压泵,变温水箱。CPB 预充液包括醋酸平衡盐液 500 ml、聚明胶肽注射液 1 000 ml、20%的甘露醇 100 ml、5%碳酸氢钠 100 ml、肝素 100 u/kg、地塞米松 1 mg/kg、硫酸镁 2.5 g。灌注流量开始时为 60 ml/(kg·min),随后根据温度

和血液的稀释度随时调整。升主动脉阻断后顺灌冷血停搏液 20 ml/kg 诱导心脏停搏。CPB 开始后即开始降温,术中维持鼻咽温度在 32℃左右。升主动脉开放后复温至 36℃停机。静注 3~4 mg/kg 的鱼精蛋白拮抗肝素。

1.4 乌司他丁的应用 乌司他丁组患者 CPB 预充乌司他丁 5 000 U/kg,对照组患者应用等量的生理盐水。

1.5 实验室检验数据 于术前和术后转入 ICU 进行检测。凝血功能参数包括血小板计数、PT、国际标准化比值(INR)、aPPT、纤维蛋白原和 D-二聚体。心肌血清标志物包括肌酸激酶同工酶(CK-MB)和肌钙蛋白-I(cTnI)。肌酐、乳酸同时检测。

1.6 术后失血评估 转入 ICU 后持续观察心包、胸腔腔和纵膈引流管 24 h 引流量。第一个小时内引流 >500 ml,连续 3 h 内每小时引流 >5 ml/kg,或者是任何时候每小时引流 >10 ml/kg 者,需再次开胸探查。

1.7 输血管理 CPB 期间红细胞比容(Hct) <0.20 或停机后 Hct <0.30,给予红细胞输注。术后 INR 在 1.5~2.0 之间,给予 1 个单位的新鲜冷冻血浆(FFP),INR >2.0 给予 2 个单位 FFP。术后血小板计数 <50 × 10⁹/L 时给予 8 个单位的浓缩血小板,术后纤维蛋白原 <1.0 g/L 时给予 10 个单位的冷沉淀。记录术后 24 h 的总输血量。

1.8 拔管时间和 ICU 转出 当患者符合如下标准时^[8]给予拔管:体温 >36℃;血流动力学稳定;胸腔引流液 <100 ml/h;尿量 ≥0.5 ml/(kg·h);能够对指示和要求做出适当的反应;吸入氧浓度分数(FiO₂) ≤0.5 时,脉搏氧饱和度 ≥95%;pH ≥7.3,动脉血二氧化碳分压 ≤55 mm Hg;患者自主呼吸良好。

当患者符合以下标准时^[8],转出 ICU。FiO₂ ≤0.5 时 SpO₂ ≥90%;血流动力学稳定,无严重心律失常。胸腔引流液 <50 ml/h,尿量 >0.5 ml/(kg·h);无静脉用正性肌力药物和升压药物。

1.9 统计分析 应用 SPSS 13.00 统计软件进行统计分析。计数资料采用卡方检验,计量资料表示为中位数(四分位范围),采用 Mann-Whitney 秩和检验, *P* <0.05 为差异有显著性。

2 结果

两组患者术前一般指标无明显差别,见表 1。术后凝血功能(血小板计数的减少,PT 的延长,INR 的增加,aPTT 的延长,纤维蛋白减少和 D-二聚体的增加),心肌标志物(CK-MB 和 cTnI)、乳酸和肌

酐水平比较见表 2。凝血功能和其它实验室数据比较,以及术后失血量和输血量的比较,见表 3,两组之间无显著的统计学意义。两组患者中均未出现需要再次开胸止血的情况。

术后拔管时间比较,乌司他丁组比对照组缩短,但未达到统计学差异。ICU 停留时间比较,乌司他丁组明显短于对照组 ($P = 0.02$),见表 4。在正性肌力药物、升压药物的用量方面,两组患者无统计学差异,均无神经系统并发症。

表 1 两组患者围术期一般临床资料

项目	对照组 (n = 31)	实验组 (n = 31)
男性/女性	16/15	15/16
年龄 (岁)	51 (41 ~ 62)	52 (40 ~ 62)
身高 (cm)	161 (157 ~ 170)	163 (155 ~ 171)
体重 (kg)	58 (55 ~ 70)	59 (53 ~ 73)
EF (%)	53 (45 ~ 65)	52 (44 ~ 63)
CPB 时间 (min)	78 (66 ~ 102)	81 (65 ~ 112)
升主动脉阻断时间 (min)	37 (28 ~ 56)	39 (29 ~ 65)

表 3 两组患者围术期失血 (入 ICU 24 h 内) 和输血量比较

项目	对照组 (n = 31)	实验组 (n = 31)
术后失血量 (ml)	498 (433 ~ 585)	475 (381 ~ 577)
浓缩红细胞 (U)	6.3 (0.4 ~ 9.5)	5.7 (3.8 ~ 7.6)
新鲜冷冻血浆 (ml)	0 (0 ~ 120)	60 (0 ~ 120)

3 讨 论

本研究结果标明,术中应用乌司他丁并不能提高 CPB 下二尖瓣置换手术后早期凝血物质的形成,

也不能降低术后失血量和输血量。但是,术中应用乌司他丁可以缩短术后患者的 ICU 停留时间。

乌司他丁是一种类似于抑肽酶的胰蛋白酶抑制剂,之前的研究发现乌司他丁能够减少整形外科手术后的出血量和降低胃切除术后的出血倾向^[9-10]。我们也期望在本研究中看到乌司他丁能减少术后出血量和输血量。本研究结果不同于上述研究的原因可能在于不同外科手术所造成的全身性的炎症反应的程度不同。整形外科手术和腹部外科手术激发的全身炎症反应比较轻,其程度远远低于 CPB 心脏手术激发的全身炎症反应^[11]。CPB、肝素化和低温过程引发的全身炎症反应可能超过了乌司他丁的抗炎反应能力,也可能是 CPB 的稀释作用降低了乌司他丁的效果。

乌司他丁能够防止严重烧伤后血清 CK - MB 和乳酸的升高^[12]。本研究发现二尖瓣置换术后心肌标志物和乳酸较术前均有明显升高,但是乌司他丁对其没有影响,提示 5 000U/kg 乌司他丁不能提供完全的抗炎作用。有报导 15 000U/kg 的乌司他丁有抗炎作用^[13]。吕克勤等^[14] 在研究中采用乌司他丁的剂量为 100 000 U/kg,观察到乌司他丁对兔 CPB 模型的全身炎症反应有显著抑制作用,因此提高乌司他丁的用量才有可能达到所期望的抗炎效果。

乌司他丁和抑肽酶都是胰蛋白酶抑制剂,它们的来源不同,乌司他丁提取自人尿,抑肽酶则提取自牛的肺组织。抑肽酶能减少术后失血量和输血量,但能引起严重的脏器损伤,因此已经禁止临床应用^[15]。应用乌司他丁时也应该密切观察是否有类似的并发症发生。

本研究的初始目标是观察乌司他丁对术后出血

表 2 两组患者围术期实验室检测数据

项目	对照组 (n = 31)		乌司他丁组 (n = 31)	
	术前	术后	术前	术后
血小板 ($\times 10^9/L$)	119 (84 ~ 137)	64 (46 ~ 103)	115 (88 ~ 124)	68 (46 ~ 65)
PT (s)	13.3 (12.6 ~ 14.1)	17.5 (16.3 ~ 18.9)	13.2 (12.8 ~ 13.8)	18.1 (16.1 ~ 19.3) *
INR	1.01 (0.98 ~ 1.09)	1.46 (1.33 ~ 1.60) *	1.03 (1.00 ~ 1.08)	1.52 (1.33 ~ 1.62) *
aPTT (s)	37.9 (35.7 ~ 38.9)	44.1 (41.2 ~ 50.4) *	36.0 (34.0 ~ 38.7)	46.2 (43.2 ⁵ 3.3) *
纤维蛋白原 (g/L)	2.78 (2.47 ~ 3.29)	1.48 (1.24 ~ 1.99) *	2.54 (2.20 ~ 3.13)	1.46 (1.23 ~ 1.78) *
D - 二聚体 (mg/L)	0.27 (0.22 ~ 0.46)	2.80 (2.03 ~ 4.95) *	0.23 (0.22 ~ 0.30)	2.19 (1.29 ~ 2.97) *
CK - MB (mg/L)	1.2 (1.0 ~ 2.5)	20.4 (15.1 ~ 31.8) *	1.5 (1.0 ~ 2.4)	27.4 (16.0 ~ 35.5) *
cTnI (mg/L)	0.0 (0.0 ~ 0.0)	6.24 (4.38 ~ 14.09) *	0.0 (0.0 ~ 0.0)	5.59 (3.70 ~ 8.83) *
肌酐 (mg/L)	11 (9 ~ 12)	9.5 (9 ~ 11)	11 (10 ~ 12)	10 (9 ~ 11)
乳酸 (mmol/L)	0.7 (0.6 ~ 1.1)	2.0 (1.6 ~ 2.7) *	0.8 (0.7 ~ 1.2)	1.9 (1.4 ~ 2.4) *

注:组内比较 * $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者 ICU 治疗参数比较

项目	对照组 (n = 31)	实验组 (n = 31)
插管时间 (h)	10.5 (8.1 ~ 13.6)	9.8 (7.1 ~ 11.9)
ICU 滞留时间 (h)	50.2 (43.6 ~ 70.2)	42.6 (40.4 ~ 47.6) *
正性肌力药物应用总量 (mg)		
多巴胺	187.8 (0.0 ~ 295.3)	154.5 (108.1 ~ 229.2)
多巴酚丁胺	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.0 (0.0 ~ 0.0)
米力农	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.0 (0.0 ~ 0.0)
血管升压药物应用总量 (mg)		
去氧肾上腺素	56.0 (0.0 ~ 321.0)	0.0 (0.0 ~ 351.0)
去甲肾上腺素	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.0 (0.0 ~ 0.0)

注:与对照组比较 * $P < 0.05$ 。

量和输血量的作用,但是意外发现乌司他丁的术中
使用可以缩短 ICU 滞留时间,其原因可能在于其肺
保护作用。有研究显示,术后肺功能参数,如动脉血
氧分压/吸入氧浓度比值,呼吸指数,肺内分流量与
术后血清中炎性介质白介素 8 (IL - 8) 含量有显著
相关性^[16]。CPB 过程中 IL - 8 生成较少,则肺保护
较好,IL - 8 生成较多,则术后氧合能力降低。他人
的研究中发现乌司他丁能抑制 CPB 术后 IL - 8 水平
的升高,进而改善肺功能参数^[16]。乌司他丁也能阻
止 CPB 后肺泡动脉血氧分压差的增加和保护肺功
能,其机制可能与乌司他丁抑制 PMNs 释放弹性蛋
白酶、肿瘤坏死因子 - α 、IL - 6、IL - 8 有关^[17-18]。
动物研究发现乌司他丁还能改善微循环,防止肺功
能不全^[19],抑制肺动脉压上升^[20]。本研究没有观察
肺功能参数,但是我们发现两组患者术后的血流动
力学稳定性(反映为应用正性肌力药物和血管升压
药总量)、引流量(术后失血和输血量),尿量(血清
肌酐)等没有显著差异。因此肺功能的改善可能是
其缩短 ICU 滞留时间的关键因素。ICU 时间的缩短
就意味着住院时间缩短和临床预后改善。有报导显
示^[21],ICU 时间超过 48 h,预示着术后早期和晚期死
亡率的升高,因心脏原因再次入院治疗的几率也随
之升高。本研究结果提示乌司他丁能够减少术后
ICU 停留时间并改善患者预后。

本研究发现应用乌司他丁 5 000U/kg 不能改善
术后凝血功能状态,但能减少 ICU 滞留时间。这可
能与乌司他丁的使用剂量有关,在此剂量水平下可
以发挥其呼吸系统保护功能,但是对凝血系统的保
护功能不足。Nakanishi 等^[16]的研究提示 5 000U/kg
的乌司他丁能保护肺功能,但不能抑制 CPB 术后心
肌标志物的释放。吉冰洋等人^[17]也发现大剂量应
用乌司他丁(1 000 000 U),在 CPB 前给予,不能减

少术后失血量,但能够保护肺功能。因此有必要进
一步研究乌司他丁的用量和应用时机。

本研究也没有对 PMNs 功能相关参数如弹性蛋
白酶进行检测。大量研究提示,乌司他丁能抑制
PMNs 的活性,但是其对于弹性蛋白酶的作用意见
不一。Hiyama 等^[22]发现 CPB 术后给予乌司他丁
600 000 U 能抑制中性粒细胞弹性蛋白酶活性,但是
Nakanishi 等^[16]指出 CPB 术后给予乌司他丁 5 000 U/
kg 并不能抑制中性粒细胞释放弹性蛋白酶。我们预
测术后中性粒细胞弹性蛋白酶的活性水平在本研究
中可能与 Nakanishi 的结果相似。

总之,本研究发现 CPB 二尖瓣置换手术中给予
乌司他丁 5 000U/kg 不能降低术后失血量和输血
量,但能够缩短患者术后 ICU 停留时间。

参考文献:

[1]

Murphy GJ, Angelini GD. Side effects of cardiopulmonary by-pass; what is the reality [J]? J Card Surg, 2004, 19 (6) : 481 - 488.

[2]

Grocott HP, Stafford - Smith M: Organ protection during car-diopulmonary bypass [M]. In: Kaplan's Cardiac Anesthesia, 5th edn (Kaplan JA, Reich DL, Lake CL, et al, eds). Phila-delphia: Elsevier Health Sciences; 2006. 985 - 1022.

[3]

Muramatu M, Mori S, Matsuzawa Y, et al : Purification and characterization of urinary trypsin inhibitor, UTI68, from normal human urine, and its cleavage by human uropepsin [J]. J Bio-chem, 1980, 88 (5) : 1317 - 1329.

[4]

Ogawa M, Nishibe S, Mori T, et al . Effect of human urinary trypsin inhibitor on granulocyte elastase activity [J]. Res Com-mun Chem Pathol Pharmacol, 1987, 55 (2) : 271 - 274.

[5]

Ohnishi H, Suzuki K, Niho T, et al . Protective effects of urina-ry trypsin inhibitor in experimental shock [J]. Jpn J Pharmacol, 1985, 39 (2) : 137 - 144.

(转第 102 页)