

· 专家论坛 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.05.01

不断提升体外循环专业的血液管理水平

黑飞龙

[关键词]: 体外循环;血液保护;血液管理;多学科协作

从 1958 年苏鸿熙教授完成中国第一例体外循环支持下的心脏手术起,有关血液的保护一直是体外循环专业关注的重点。从早期单纯的节约用血,到各种血液保护技术的实施,再到今天血液管理理念的提出,心血管手术“血液保护”的临床应用和理论研究体系日趋完善。近年来,随着精准医学和微创治疗理念的兴起,又对“血液保护”提出了更高的要求。体外循环技术所涉及的几乎所有临床环节都与血液有关,再加上体外循环独特的专业特点,使围术期体外循环专业血液管理尤显重要。因此,结合专业特点积极开展血液保护的相关研究,规范和推动血液管理理念被临床人员广泛接受有重要意义。

1 加强多科室协作,提升血液管理效率

血液管理越来越趋向于多科室协作,避免相关科室单打独斗,各自为政。强调以患者为中心、多模式并存、多科室协作的医疗模式,通过整合现有的技术和方法,减少患者围术期出血和血液破坏,减少或避免输入异体血制品,从而达到合理用血和节约用血、改善患者预后的目的。例如在心血管手术围术期,如果择期手术患者在术前没有纠正贫血状态,体外循环期间的诸多风险因素再叠加输血和血液稀释因素,患者手术的风险就会明显增加;再如在体外循环期间为避免输血,机械的管理血红蛋白水平,把本该术中输的血后移到术后也同样会增加患者的围术期风险。在临床中这些的情况并不少见,因此,血液管理只有在外科医师、ICU 医师、麻醉医师和体外循环医师的团队协作下整合多学科血液保护方法,大家理念相同,步调一致,才能提高效率,使患者最大获益。

2 围术期血液管理是一项系统工作

心血管外科围术期血液管理涉及到术前、术中和术后,是一项系统工程。术前评估和术前管理不充分会增加心脏外科患者出血风险;对于出血风险高危的患者,涉及到血液管理的多个学科可以通过提前讨论最佳的术中治疗方案来避免大量出血和输血风险;术后处理也是心血管外科血液管理过程中的重要环节之一,个性化的制定血液保护策略,规范应用特定的促凝血药物或输血,对患者术后出凝血功能的恢复具有重要意义。另外,对于血液保护技术、血液保护药物、补充输注血液和凝血因子以及抗凝策略的综合应用都是值得认真探索的课题。

3 体外循环专业血液管理的重点方向

体外循环应该是与血液管理关系最密切的临床专业,独特的专业特点决定其除了要关注其他专业涉及的共性问题外,还要重视体外循环所涉及的特殊血液管理问题。如体外循环中的血液稀释程度在组织氧供和红细胞破坏如何选择与取舍;选择何种预充液组合对患者的凝血系统干扰最小;体外循环中温度调控与血液保护的关系;术中超滤技术的应用与动态血红蛋白的调控;体外循环期间血液保护药物的选择、时机与疗效;如何利用体外循环的优势在体外循环前分离保护血液成分;体外循环停机后余血如何处理效果最佳;探索无法使用肝素进行抗凝患者的抗凝替代方案等等。

围术期血液管理已经成为体外循环专业的重要组成部分,不管是临床应用,还是理论研究都值得体外循环专业技术人员去认真的探索,进而不断提升行业的临床能力,夯实体外循环专业的理论体系。

(收稿日期:2018-09-10)

(修订日期:2018-09-10)

作者单位:100037 北京,中国医学科学院 北京协和医学院
国家心脏病中心 阜外医院 体外循环中心

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.05.02

基于倾向指数匹配法回顾比较无血体外循环手术后是否输注库存红细胞对患儿的短期影响

曹 凡, 邹明晖, 陈伟丹, 黄国栋, 周 娜, 汪传喜, 陈欣欣

[摘要]:目的 比较无血体外循环(CPB)术后是否输注库存红细胞对先天性心脏病患儿术后短期的影响。方法 纳入 2017 年 1 月至 2018 年 4 月在本院行 CPB 下未输注异体血心脏直视手术患儿的临床资料。依据 CPB 术后是否输注库存红细胞分为 A、B 两组。采用倾向性评分匹配法筛选术前资料基线值一般的患者,最终两组各纳入 45 人。比较两组术后不同时间点的血液学监测结果以及其他围术期资料。**结果** 患儿术后第一天、术后第三天血红蛋白、红细胞比容 A 组均高于 B 组,血小板 A 组均低于 B 组;A 组术后第三天红细胞浓度也显著高于 B 组;术后第 1 天血清氨基末端脑钠肽前体、丙氨酸氨基转氨酶 A 组均高于 B 组;A 组术后 CCU 停留时间及住院费用也显著高于 B 组,术后呼吸机辅助时间及住院时间均无差异。**结论** 无血预充 CPB 心脏术后不输注库存红细胞可以较好地维持血小板数量,对肝功能影响较小,且 CCU 停留时间短,住院花费低,可安全用于临床,值得推广。临床不合理用血现象仍存在,需更新观念,加强围术期各部门合作,减少不合理用血,以达到节约用血,保护患者的目的。

[关键词]: 体外循环;小儿;输血

Short-term effect of transfusion with packed red blood cells after cardiopulmonary bypass: a retrospective analysis based on propensity score matching

Cao Fan, Zou Minghui, Chen Weidan, Huang Guodong, Zhou Na, Wang Chuanxi, Chen Xinxin

*Department of Cardiac Surgery, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510623, China**Corresponding author: Chen Xinxin, Email: zingerchen@163.com*

[Abstract]: Objective To study the short-term effect of transfusion with packed red blood cells after cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** Clinical data of patients with transfusion of packed red blood cells after cardiopulmonary bypass at Department of Cardiac Surgery, Guangzhou Women and Children's Medical Center from January 2017 to April 2018 were retrospectively analyzed. Patients were divided into group A or group B according to whether blood transfusion was administered or not after CPB. Propensity score matching method was used to match the general clinical data. A total of 90 patients were analyzed with 45 cases in each group. **Results**

In the study, the concentration of hemoglobin and the hematocrit on day 1 and day 3 after CPB in Group A were higher than group B ($P < 0.05$), as well as the concentration of red blood cells on day 3 after CPB ($P < 0.05$). N-terminal pro-brain natriuretic (N-proBNP) in Group A was higher than Group B ($P < 0.05$) on day 1. Compared with group A, patients in group B possessed higher blood platelet concentration ($P < 0.05$), shorter duration of cardiac care unit (CCU) stay ($P < 0.05$) and less hospitalization cost ($P < 0.05$). **Conclusion** The blood less postoperative management after CPB have many advantages: higher platelets concentration, shorter duration of CCU stay, and less hospitalization cost. It is a safe strategy and worth promoting. In clinical practice, unreasonable blood use still exists. Therefore, it is necessary to renew the concept and strengthen the cooperation among all departments in the perioperative period to reduce the unreasonable blood use, so as to save blood and protect patients.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Pediatric; Transfusion

基金项目: 广州市医药卫生科技项目(2016A031110001)

作者单位: 510623 广州, 广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心 心脏中心(曹 凡、邹明晖、陈伟丹、黄国栋、周 娜、陈欣欣); 510095 广州, 广州市血液中心(汪传喜)

通讯作者: 陈欣欣, Email: zingerchen@163.com

婴幼儿体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 心脏直视手术因操作复杂、创伤大、出血量多以及 CPB 血液稀释等原因,不可避免地需要输注库存红细胞。输注红细胞血虽然可以提高患儿自身血液浓度,提高携氧能力,但同时也使患儿暴露在很多输血不良反应和并发症之下。随着 CPB 技术的发展,设备的改进,为婴幼儿无血 CPB 预充的实施提供了可能。由于围术期输血影响因素众多,在无血 CPB 手术后仍然有部分患儿输注红细胞。本研究旨在比较无血 CPB 术后是否输注库存红细胞对先天性心脏病患儿术后短期的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入 2017 年 1 月至 2018 年 4 月在本院行 CPB 下未输注异体血心脏直视手术的患儿的临床资料。纳入标准:CPB 期间未进行异体输血。排除标准:急诊手术,当次入院术前有异体输血史,术后因出血二次手术。根据 CPB 停机后是否输注库存血分为两组:输注库存血为 A 组 (n=45);未输注库存血为 B 组 (n=45)。通过倾向匹配法筛选一般资料无明显差异者入组。患儿术后诊断见表 1。

表 1 患者术后主要诊断 (n=45)

术后主要诊断	A 组	B 组
房间隔缺损 (ASD)	6	9
室间隔缺损 (VSD)	18	22
法洛四联症 (TOF)	4	2
右室双出口 (DORV)	1	0
主动脉弓缩窄 (CoA)	1	0
房室间隔缺损 (CAVC)	0	1
部分性肺静脉异位引流 (PAPVC)	1	5
完全性肺静脉异位引流 (TAPVC)	1	0
二尖瓣反流 (MI)	1	2
主动脉瓣或瓣下狭窄 (AS)	3	0
主动脉瓣反流 (AI), VSD	1	1
肺动脉狭窄 (PS)	3	1
功能性单心室 (SV)	1	0
埃勃斯坦畸形 (Ebstein)	0	1
永存动脉干 (PTA)	1	0
心内占位	1	1
肺动脉闭锁 (PA), VSD	2	0

1.2 麻醉与 CPB 方法 两组患儿术前禁食 4~8 h, 禁饮 3~6 h 术前 30 min 肌内注射阿托品 0.01~0.02

mg/kg, 均行气管插管复合全麻,予丙泊酚 2 mg/kg, 舒芬太尼 1 μg/kg, 顺苯阿曲库铵 0.2 mg/kg 静脉诱导给药,气管插管后予 2% 七氟烷维持麻醉。CPB 使用人工心肺机 (Stockert S5, 德国), 膜式氧合器 (Terumo FX05, 日本; MAQUET VKMO1100, VK-MO3100, 德国), 广州妇儿中心管道 A、B、C 型 (菲拉, 宁波, 中国), 超滤器 (MAQUET BC20, 德国; SORIN DHF02, 意大利)。心肌保护液采用康斯特保护液 (CUSTODIOL, 德国克勒化学制药) 或赫特金心肌保护停跳液 (福州海王福药制药有限公司)。使用醋酸钠林格注射液 (维力能, 湖北多瑞药业有限公司) 排气后将储血罐中晶体液排尽,以肝素 20~30 mg, 硫酸镁 60 mg/kg, 速尿 1 mg/kg, 5% 碳酸氢钠 5~10 ml, 20% 人血白蛋白 (杰特贝林, 美国杰特贝林生物制药有限公司) 50 ml 预充。停 CPB 后将机器残余血液打包回收并由麻醉医生自患儿中心静脉输回患儿体内。

1.3 输血标准 CPB 术中当红细胞比容 (hematocrit, HCT) < 0.23 时或达到以下任一标准既输注库存红细胞: ① SvO₂ < 60%; ② 乳酸浓度 > 3 mmol/L; ③ 碱剩余 (BE) < -3 mmol/L; ④ 标准碳酸氢根浓度 < 22 mmol/L。CPB 结束将回收自体血输注完毕,若 HCT 仍然低于 0.27 则输注红细胞。HCT ≥ 0.27 时, 出现血管活性药难以维持血压或胸腔引流量大, 难以维持 HCT 时也考虑输注库存红细胞。

1.4 观察指标 术前资料包括: 患儿的一般情况、血常规: 红细胞 (red blood cell, RBC)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、HCT、白细胞 (white blood cell, WBC)、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板计数 (platelet count, PLT); 血气分析: HCT、血糖、乳酸; 肝肾功能: 超敏 C 反应蛋白、降钙素原、丙氨酸氨基转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转氨酶、总胆红素、直接胆红素、白蛋白、肌酐; 凝血功能: 凝血酶原时间、部分凝血酶原时间、凝血酶时间、国际标准化比值、纤维蛋白原; 氨基末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic, N-proBNP) 等。术中资料包括: CPB 时间、主动脉阻断 (aortic cross clamp, ACC) 时间、CPB 辅助时间、转流中及停 CPB 时血气、停 CPB 后麻醉医生的库血输注量。术后观察指标包括: 术后胸腔引流量、术后当日、第一天、第三天的血气分析、血常规检查; 术后当日、第一天的凝血功能; 术后第一天、第三天的肝肾功能; 术后第一天的 N-proBNP; 心脏监护室 (cardiac care unit, CCU) 库血的输注量。

1.5 统计方法 所有数据采用 SPSS 24.0 软件进行

统计分析。符合正态分布的计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)来表示,组间采用独立样本 t 检验比较,组内比较采用配对样本 t 检验。不符合正态分布的计量数据用中位数和四分位数间距表示。计数资料以频数表示,采用卡方检验进行比较。以 $P < 0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果

2.1 患儿一般资料及倾向性评分匹配结果 实施 CPB 下未输注异体血心脏直视手术的患儿符合纳入标准者共 189 例。倾向性评分匹配前,A 组患儿先天性心脏病手术风险分级评分(RACHS-1)及 CPB 相关时间均明显高于 B 组。经倾向性评分匹配法对 RACHS-1 及 CPB 相关时间进行匹配,排除无法匹配病例,最终纳入 A 组及 B 组各 45 例,两组一般资料(表 2)及术前各项血液学检查结果比较差异均无统计学意义(表 3)。

2.2 停 CPB 后输注异体血 15 名患儿于手术室输注库存红细胞 0.2~2 U/人,共计 18.2 U。其中 5 人于 CCU 再次输注红细胞。35 名患儿于 CCU 接受库存红细胞输注 0.5~5 U/人,共计 46.3 U。

2.3 两组患儿围术期血液检测指标比较 患儿术后第 1 天、术后第 3 天 Hb、HCT A 组均高于 B 组;PLT 术后第一天、第三天均低于 B 组,与组内术前比较发现,每组术后第一天均低于术前,术后第三天与术前比较均无明显差异;A 组术后第三天 RBC 浓

度显著高于 B 组。其余指标组间比较均无差异。凝血功能及术后当日、第一天两组间比较均无差异。肝肾功能及 N-proBNP:术后第一天的 N-proBNP、ALT A 组高于 B 组。术后第一天、第三天其余指标组间比较均无差异。见表 3。

2.4 术后一般资料比较 两组患儿住院期间均未发生严重并发症,均无死亡病例。A 组术后 CCU 停留时间及住院费用显著高于 B 组,术后呼吸机辅助时间及住院时间无差异(表 2)。

3 讨论

通过收集限定时间内本单位实施无血 CPB 手术患者围术期资料,共纳入 189 例符合条件。鉴于 CPB 术后有无输注库存血在 RACHS-1、CPB 相关时间、年龄、体重等方面有明显差异,而 Redlin 等人及 Matthinas 团队研究均显示体重和主动脉阻断时间是输血的危险因素^[1]。因此,本研究选择了倾向性评分匹配法筛选出一般临床资料均无差异的患者,以减少偏倚。

N-proBNP 主要由心室壁受到牵拉,张力改变而分泌的一种多肽,具有扩血管利尿作用^[2]。多篇文献均证实 N-proBNP 可以判断先天性心脏病患儿心衰严重程度和对治疗的反应,同时也可以预测心功能不全患儿的预后,具有较好的临床价值^[3-5]。2013 美国心脏病基金会/美国心脏学会心力衰竭管理指南建议:N-proBNP 和 BNP 的检测有助于对慢

表 2 患儿一般情况,CPB 相关数据及术后一般资料(n=45)

项目	A 组	B 组	P 值
男/女(n)	31/14	28/17	0.508
手术年龄(月)	39.35 \pm 33.16	48.82 \pm 35.71	0.196
体重(kg)	13.26 \pm 5.79	15.02 \pm 7.14	0.203
RACHS-1 1/2/3 分(n)	5/28/12	9/24/12	0.548
CPB 时间(min)	79.82 \pm 45.75	69.78 \pm 32.76	0.073
ACC 时间(min)	38.56 \pm 17.72	37.36 \pm 21.86	0.286
辅助时间(min)	24.16 \pm 16.93	21.40 \pm 12.76	0.872
CPB 超滤量(ml)	454.44 \pm 261.30	525.78 \pm 295.68	0.674
CPB 期间尿量(ml)	100.89 \pm 137.91	123.44 \pm 132.95	0.432
术后胸腔引流量(ml)	186 \pm 149.82	138 \pm 97.36	0.005
术后 CCU 时间(d)	2.04 \pm 1.54	1.27 \pm 0.75	0.003
术后呼吸机通气时间(h)	9.86 \pm 13.63	6.72 \pm 11.91	0.083
住院天数(d)	13.51 \pm 7.25	11.91 \pm 6.44	0.272
住院费用(万元)	5.87 \pm 1.67	5.07 \pm 1.18	0.009

表 3 两组患儿部分血液检测结果比较 (n=45, $\bar{x}\pm s$)

项目	A 组	B 组	P 值
转前 HCT	0.33±0.06	0.34±0.04	0.432
转中 HCT	0.22±0.04	0.22±0.03	0.970
停机后 HCT	0.26±0.05	0.27±0.03	0.076
返回 CCU 当日 HCT	0.31±0.06	0.33±0.06	0.092
转前 PLT(10 ⁹ /L)	296.96±128.28	317.33±87.62	0.381
术后第一天			
HCT	0.35±0.04	0.31±0.03	0.000
Hb(g/L)	117.36±5.89	103.60±12.00	0.000
PLT(10 ⁹ /L)	222.53±87.58	269.09±86.56	0.013
RBC(10 ¹² /L)	5.36±5.89	3.93±0.53	0.031
N-proBNP(ng/L)	2 648.35±1 633.11	1 676.46±1 321.90	0.003
ALT(U/L)	23.67±10.53	19.59±7.41	0.040
术后第三天			
HCT	37.39±4.18	32.62±4.32	0.000
Hb(g/L)	121.20±14.42	103.81±22.71	0.000
PLT(10 ⁹ /L)	243.23±100.37	302.39±118.99	0.021
RBC(10 ¹² /L)	4.92±1.84	4.05±0.64	0.008
ALT(U/L)	22.69±19.11	20.85±22.44	0.75

性心力衰竭患者预后评估和确定疾病严重程度。周娜团队对 415 例先天性心脏手术患儿研究发现,术后 12 h 后 N-proBN 到达峰值患儿较 12 h 前达峰患儿存在更长的 CCU 停留时间,也预示 12 h 后达峰患儿心肌损伤更严重或心输出量更低^[6]。本研究发现术后第一天 A 组 N-proBNP 较 B 组显著增高,CCU 停留时间也明显延长,与周娜等人的研究结果一致,提示术后不输血组患儿术后心功能不全发生率较输血组低,预后较好。

CPB 手术的患儿因为 CPB 预充液的稀释,管道和膜肺的消耗,术后 PLT 往往会降低。尤其是婴幼儿,其体内血小板储存量少,PLT 降低更为显著^[7]。Belma Saygılı Karagöl 等人回顾了 162 例先天性心脏病术后患儿发现,不合并唐氏综合征的患儿 PLT 减少发生率为 34.1%^[8]。本研究术前两组患儿比较 PLT 无差异,组内比较显示,两组术后第一天均低于术前,术后第三天与术前比较均无明显差异。吴争胜回顾输注红细胞的患者时发现,术后 PLT 均较输注前降低,且降低程度与红细胞输注量相关^[9],角述兰^[10]和李笋^[11]也分别证实上述发现。本研究术后第一天、第三天 A 组 PLT 均低于 B 组,第三天开始上升。A 组术后胸腔引流量显著高于 B 组。患儿失血的同时会丢失相应的血小板,失血创面也会因自

身凝血消耗血小板和凝血因子。失血后因有效血量不足,需要补充库血或其他液体维持循环,进一步稀释血小板,所以失血量大的输血组术后较不输血组 PLT 降低更为显著。术后应当关注患儿 PLT,尤其是需要输血的患儿,当 PLT 过少时,要注意补充血小板,避免因血小板降低引起不必要的并发症。本研究患儿均未达到输注血小板指征,未发生与血小板相关的并发症。

CPB 术后因血液稀释,创面出血,凝血功能下降等原因均可导致患儿贫血,进而影响氧供。但是对先天性心脏病矫治术后小儿输血标准为何至今仍存在很大争议。柏林心脏中心对非姑息手术的新生儿严格执行以 <Hb 80 g/L 为输血标准^[12]。英国健康护理学会建议除了急性冠脉症状,大出血和常规输血的慢性贫血患者,都应该限制输血标准为 <70 g/L^[13]。Lacroix 等人在 ICU 重症患儿中采取 95 g/L 和 70 g/L 两个输血标准进行对照后发现,后者输血量明显降低同时并不产生或加重器官功能障碍的风险。但是对血流动力学不稳定,严重低氧血症和青紫的先天性心脏病患儿的输血策略,他还是持谨慎态度^[14]。Nina 认为基于先心病矫治手术的复杂性,不应严格限制输血,而应该严格评估患者实际情况,以反应全身氧耗监测指标包括血乳酸浓度,混合静

脉血氧饱和度和碱剩余为参考指标决定输血与否^[15]。术后第一天、第三天 B 组 RBC、Hb 浓度指标均显著低于 A 组,结合 B 组良好的临床转归,提示输血组不可避免的存在部分不必要的库血输注。术后输血策略如何改进,仍需要进一步研究探索。

ALT 是一种催化丙氨酸与 α -酮戊二酸之间的氨基转移酶,广泛存在于各种器官、肌肉和骨骼中,以肝细胞内最多,是我国卫生部颁《献血者健康检查标准》中唯一的生化检验项目。多项研究均证实 CPB 手术对婴幼儿肝功能包括 ALT 的多个指标均产生影响,损害肝脏合成、代谢、排泄等多个功能^[16-18]。本研究 A 组患儿术后第一天 ALT 高于 B 组,术后第三天无明显差异,反应输血可能对患儿产生短期的肝功能损害,不影响预后。向娟梅等也在输血后发现 ALT 较输血前升高,机制尚不明确^[19]。

有文献指出,CPB 预充量不大于自身血容量的 1/3,即使是早产儿也可实施无血预充^[20]。所以对于无血手术,在 CPB 环节最为重视的是管路的微型化。通过使用集成微栓的膜式氧合器、内径最细达 3/16 英寸的管道、离心泵头等设备耗材,同时辅以负压辅助静脉引流技术,可以为 10 kg 以下儿童提供预充量低至 200 ml 的 CPB 系统,尽最大可能减少患儿血液稀释。Durandy 及其同事将预充量减少至 120 ml,最大可用至 10 kg 患儿^[21]。管路微小化仍然是努力的主要方向。

改良超滤可以在停机后进一步提高 HCT 和胶渗压,曾被认为是婴幼儿手术不可或缺的技术。随着 CPB 预充量的减小,撤除 CPB 后管路中残余的机血量可能与改良超滤管路所占预充量相当。所以改良超滤的优势越来越不明显。多家中心均已在婴幼儿无血 CPB 手术中放弃改良超滤,仅仅使用常规超滤,进一步减小了系统预充量^[22-23]。

本中心术中常规使用血液回收装置回收术野自体血,同时也可以回收 CPB 撤除后管路的剩余机血,尽最大可能减少术中红细胞丢失。但是是否应该使用血液回收仍存在争议。Wolfgang Boettcher 指出使用血液回收,洗涤后的血液除红细胞外,其他成分包括凝血因子,白蛋白,血小板等均丢失,不利于血液保护^[20]。而 Hanjay Wang 在为 1 例 3.6 kg 新生儿成功施行右肺动脉移植的无血手术时,坚持使用血液回收装置,他认为使用血液回收能将患儿的手术失血降到最低^[23]。

术前至术后回 CCU 各时间点,两组 HCT 水平均无差异。术后第一日及第三日 A 组均显著高于 B 组。考虑停机后输血原因有两点:①术后输血指征

把握不当,增加了临床不合理用量。众多文献包括本文均已证明无血手术的安全性。在无血手术停机后两组 HCT 无明显差异的情况下仍有部分患者术后接受库血输注,导致自术后第一日及第三日 A 组患儿 HCT 均显著高于 B 组,说明 A 组术后存在过度用血现象。②术后引流量增加导致患儿对血液需求增加。虽然术后回 CCU 时两组患儿 HCT 处于同一水平,但是在后续阶段 A 组胸腔引流量显著高于 B 组也可能是患儿需要输血的一个重要原因。鉴于上述原因,在日后临床工作中应格外严密的止血,减少术后失血,及时更新输血观念,减少不合理的用血,以达到节约用血,保护患者的目的。

本研究为回顾性研究,样本量相对较少,需要设计更为严谨的前瞻性研究以更科学的方法来验证笔者的结论。

4 结 论

无血预充 CPB 心脏术后输注库存红细胞对部分生化指标会有短暂影响,且会延长 CCU 停留时间。患儿术后不输库存红细胞虽然 Hb、HCT、RBC 维持较低水平,可以较好地维持血小板,肝功能影响小,可安全用于临床,值得推广。临床不合理用血现象仍存在,需更新观念,加强围术期各部门合作,减少不合理用血,以达到节约用血,保护患者的目的。

参考文献:

- [1] Redlin M, Habazettl H, Boettcher W, *et al*. Effects of a comprehensive blood-sparing approach using body weight-adjusted miniaturized cardiopulmonary bypass circuits on transfusion requirements in pediatric cardiac surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(2):493-499.
- [2] Goetze JP. B-type natriuretic peptide: from posttranslational processing to clinical measurement[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(1):83-91.
- [3] Sugimoto M, Manabe H, Nakau K, *et al*. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in children: correlation with the heart failure score and comparison with B-type natriuretic peptide[J]. *Circ J*, 2010, 74(5):998-1005.
- [4] Ekure EN, Okoromah CA, Ajuluchukwu JN, *et al*. Diagnostic usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide among children with heart failure in a tertiary hospital in lagos, nigeria[J]. *West Afr J Med*, 2011, 30(1):29-34.
- [5] Cantinotti M, Walters HL, Crocetti M, *et al*. BNP in children with congenital cardiac disease: is there now sufficient evidence for its routine use [J]? *Cardiol Young*, 2015, 25(3):424-437.

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.05.03

主动脉夹层患者体外循环术后红细胞超微形态学观察

邓 丽, 刘宏宇, 苏晶晶, 陈 月, 胡 光, 杨 慧

[摘要]:目的 应用显微影像技术观察主动脉夹层患者体外循环术后红细胞超微形态学变化,为红细胞损伤和亚损伤提供超微形态学证据。**方法** 收集本中心 2016 年 3 月到 2016 年 8 月 20 例主动脉夹层患者手术前后的血液标本。使用不同显微技术(扫描电镜、原子力显微镜和激光共聚焦显微镜)观察红细胞超微形态学改变(红细胞畸形率、红细胞长度、宽度、高度、洞深、表面粗糙度等)以及红细胞膜的完整性(丝状激动蛋白分布)。**结果** 与健康成人对照组相比,主动脉夹层患者的红细胞超微形态学参数除表面粗糙度外,其它超微形态学参数(高度、宽度、洞深、粗糙度)没有明显变化。在经历体外循环术后红细胞形态发生明显变化,部分红细胞出现肿胀、固缩、变形、破裂以及红细胞碎片,出现各种异常形态的红细胞(棘型、口型、靶型、椭圆形、薄型等)。红细胞膜表面光滑度改变,细胞表面出现高低起伏大小不等的凸起颗粒使细胞膜表面粗糙度增加,同时细胞表面丝状激动蛋白分布改变,细胞结构呈现解聚状态,不能形成完整的荧光环,红细胞膜结构的完整性受到破坏。**结论** 超微形态学改变为夹层疾病和体外循环引起红细胞损伤提供了新的形态学证据。红细胞表面粗糙度可以作为新的参数来评估红细胞损伤以及亚损伤。

[关键词]: 红细胞形态;体外循环;原子力显微镜;扫描电子显微镜;激光共聚焦显微镜

The ultrastructural morphological changes of red blood cells in aortic dissection patients undergoing extracorporeal circulation

Deng Li, Liu Hongyu, Su Jingjing, Chen Yue, Hu Guang, Yang Hui

Department of Cardiovascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Yang Hui, Email: Redrosetwo@126.com

[Abstract]: Objective This study aimed to observe the morphological changes of red blood cells (RBCs) in aortic dissection (AD) patients undergoing extracorporeal circulation (ECC) by different microscopic technologies. **Methods** 20 cases were included in this study. The ultrastructural morphology of RBCs (malformation percentage; length; width; height; concave depth; roughness; filamentous actin) was observed by scanning electron microscopy (SEM), laser scanning confocal microscope (LSCM) and atomic force microscopy (AFM). **Results** Most of morphological parameters showed no obvious changes except roughness in AD patients compared with healthy controls. Almost all morphological parameters showed changes after ECC. Abnormal cells such as acanthocytes and echinocytes appeared and different sizes of protrusions also appeared on the cell membrane surface. Surface roughness of RBCs increased and the cell membrane skeleton was damaged. No complete red fluorescent ring formed anymore. **Conclusion** Our research offers some valuable information regarding RBCs damage in AD disease and ECC. It also provides morphological basis for the study of RBCs functional change. Cell membrane surface roughness could be identified as a new parameter for evaluating the degree of RBCs damage in AD patients and the biocompatibility of ECC device.

[Key words]: Red blood cells; Extracorporeal circulation; Atomic force microscopy; Scanning electron microscopy; Laser scanning confocal microscope

基金项目: 黑龙江省卫生厅课题资助项目(2018-382);国家临床重点专科建设项目

作者单位: 150000 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第一医院心血管外科

通讯作者: 杨 慧, Email: Redrosetwo @ 123.com

体外循环(extracorporeal circulation, ECC)是一种非生理性的心肺支持系统,在机械和化学等因素的共同作用下导致血液损伤,其中表现之一为红细胞(red blood cell, RBC)发生溶血或者亚损伤。溶血导致 RBC 破碎、血红蛋白漏出、细胞数量减少,红细胞比容降低,携氧量下降,降低组织与细胞的供氧。

亚损伤虽然没有导致 RBC 直接破碎,但使其变形性降低,携氧功能下降,无法顺利通过微毛细血管运输氧气,最终导致低氧、贫血等不良事件,影响预后^[1-3]。主动脉夹层(aortic dissection, AD)手术由于创伤大、病理生理改变复杂、手术时间长、ECC 经历深低温,大量输入异体血等,因此涉及到的血液损伤较普通手术而言更为严重,因此 AD 患者手术的血液保护就显得尤为重要。就目前而言有关 RBC 损伤的多数研究都集中在溶血方面,而亚损伤则由于比较难观察,因此相关研究较少^[4-6]。本文的研究目的是利用先进的显微影像技术观察 AD 患者经历 ECC 后 RBC 的超微形态学改变,为 RBC 损伤和亚损伤提供超微形态学证据,也为 RBC 损伤提供新的评价参数。

1 材料与方法

1.1 血样标本收集 收集本中心 2106 年 3 月到 8 月 20 例 AD 患者术前肝素化、术后即刻静脉血 20 ml。病例入选标准:①AD 需要 ECC 的患者;②30~60 岁之间;③使用小于 15 天的异体血(文献证实长时间储存的异体血 RBC 形态发生改变^[7])。病例排除标准:①血液系统疾病;②外周血管疾病;③糖尿病;④一年内有脑血栓、心梗病史,一年内接受支架介入手术,近期接受过其它有创手术的患者;⑤孕妇;⑥肝肾功能不全、接受人工肝、血液透析的患者;⑦肺动脉高压、肺心病等缺氧性疾病;⑧特殊职业人群如运动员、潜水员、飞行员生活在高原地区的人群;⑨特殊其它疾病,如红斑狼疮、皮肤病等。对照组样本收集(对照组样本用于对比异常形态红细胞):采集 20 名健康志愿者静脉血液 20 ml,肝素抗凝(20 U 肝素/ml 血液)。手术团队应用同一标准流程来减少手术、麻醉以及 ECC 带来的选择性偏倚。本研究经哈医大一院伦理委员会批准(201751),并获得健康志愿者以及患者知情同意。两组患者的基线资料见表 1。

表 1 基本人口基线材料(n=20)

项目	对照组	AD 组
平均年龄(岁)	41.35±7.65	50.1±10.74
平均体重(kg)	70.9±10.76	66.1±9.5
平均 ECC(min)	-	229.15±33.35
高血压(n)	-	14
冠心病(n)	-	8

扫描电镜(scanning electron microscopy, SEM)

样本制作:取 1 滴离心清洗后压积 RBC 放入含有 500 μ l 2.5%戊二醛的 PBS 液体中(pH=7.4, 0.01 M)固定过夜,PBS 清洗二遍,1%四氧化锇酸固定 15 min,PBS 清洗二遍,然后使用 100%乙醇脱水两次,最后取 20 μ l 放在盖玻片上,室温干燥,13.3 Pa 喷金 3 次,然后待检测。每张图片随机取 5 个视野,计算 RBC 畸形率(%)。观察 RBC 在 2 000 倍、5 000 倍下形态变化。

原子力显微镜(atomic force microscopy, AFM)样本制作:取 1 滴离心清洗后压积 RBC 1:1 000 悬浮在 PBS 中,取 10 μ l 加到盖玻片上,10 μ l 2.5%戊二醛固定 15 min,双蒸水冲洗 3 次,室温干燥,待上机。

1.2 AFM 扫描方法 AFM 扫描使用轻敲模式。探针使用 0.01~0.025 Ohm-cm Antimony(n) (RTESP, Bruker, Germany),探针力矩为 40 N/m,共振频率为 300 kHz,齿间半径为 8 nm。空气下,探针随机扫描 6 个细胞,扫描区域为 20 μ m²×20 μ m², 10 μ m²×10 μ m², 1 μ m²×1 μ m²。细胞超微扫描后记录以下参数:长度,宽度,高度,洞深,平均粗糙度(average roughness, Ra)和均方根粗糙度(root mean square roughness, Rq)。RBC 膜表面粗糙度测量 RBC 边缘凸起处 1 μ m²×1 μ m²。

激光共聚焦(laser scanning confocal microscope, LSCM)样本制作:取 100 μ l 洗涤压积 RBC 置入 5 ml 含有 2.5%戊二醛的 PBS 液体中(pH=7.4, 0.01 M)室温静置 12 h。细胞混匀后取 1 ml, 3 000 rpm×5 min,收集大约 7×10⁶个细胞,PBS 液洗两次(3 000 rpm×5 min)去上清,悬浮于 200 μ l 含有 0.1%的 TritonX-100,室温孵育 5 min,PBS 液洗两次(3 000 rpm×5 min)去上清,再悬浮于 200 μ l 含有 1% BSA 的 PBS 液中,室温孵育 30 min,PBS 液洗两次(3 000 rpm×5 min)去上清,最后细胞悬浮于 200 μ l PBS 中,加入 10 μ l 罗丹明标记的鬼笔环肽(500 μ l/ml,溶于甲醇中),避光,37℃温箱孵育 60 min,PBS 液洗两次(3 000 rpm×5 min)去上清,细胞最终悬浮在 4 ml PBS 液里,4℃避光保存,取 100 μ l 加入激光共聚焦小皿中,上机检测(Zeiss LSM 800, Germany)。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 11.0 软件(SPSS Inc., Chicago, IL)。RBC 畸形率、膜表面参数符合正态分布使用均数±标准差表示,不符合正态分布使用中位数表示。 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 RBC SEM 结果(微米水平扫描) RBC 畸形判

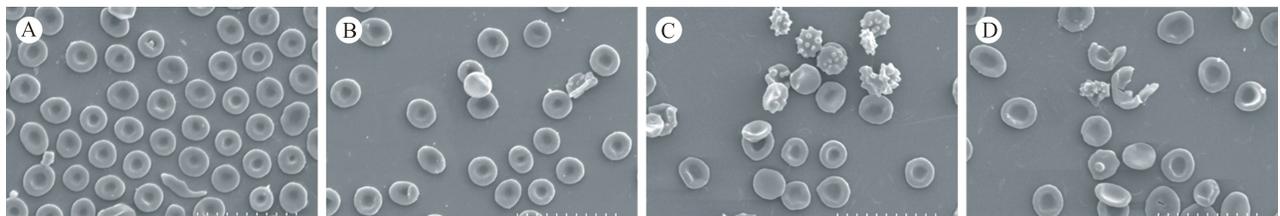
定标准根据 2015 年国际血液学会推荐指南^[8]。与正常对照组相比,AD 患者术前的 RBC 畸形率没有明显改变 ($P > 0.05$)。ECC 术后,RBC 畸形率明显升高,分别为 $(5.36 \pm 1.81)\%$ 和 $(21.97 \pm 6.71)\%$,差异明显具有统计学意义 ($P < 0.05$)。图 1 所示在正常成人(图 1 A) RBC 基本呈现均匀一致的双凹圆盘状,仅有少数的异常形 RBC 出现。AD 患者术前(图 1B) RBC 异常细胞比例相对增多,经历 ECC 后,RBC 形态发生明显变化,部分 RBC 发生肿胀、固缩、变形甚至破裂(图 1 C、D),异常 RBC 形态多种多样,主要包括棘型红细胞、口型红细胞、靶型红细胞等。

2.2 AFM 扫描结果(纳米水平) 纳米水平扫描结果显示,对照组(图 2 B1、C1)扫描到 RBC 呈典型双凹圆盘状,膜表面光滑、细腻柔韧,隆起高低起伏凹凸有序,排列间隙疏密有度。AD 术前患者(图 2 B2、C2)大多形态仍保持双凹圆盘状,可见形态不规则的畸形细胞,细胞膜表面略显粗糙,但起伏形态仍相对规整、有序,个别细胞膜表面可见数量不等、大小不均等凸起颗粒均匀或不规则镶嵌其中。经历 ECC 手术后 RBC 形态发生变化(图 2 B3、C3),除正常形态 RBC 外,出现较多形态各异的畸形 RBC、破损 RBC 以及细胞碎片,即使相对形态正常的细胞表面也可观察到程度不一的凸起、凹陷、皱褶、压痕迹,中心凹陷部位也出现程度不一的起伏、凸起,随着细

胞形态的逐渐改变,RBC 凹陷(洞深)逐渐变浅,直至消失。细胞膜表面粗糙,大小形态不一的颗粒起伏、排列或规则或紊乱、或呈“条索状”或呈“沙粒”,形态各异,深浅不一的膜表面孔洞或规则或紊乱的排布在颗粒中间。不同形状的畸形 RBC,其膜表面形态变化有差异。棘型 RBC 表面颗粒最大、起伏最明显,孔洞最大,细胞直径增大,高度增加、表面洞深凹陷降低、细胞表面颗粒增大。

术前细胞超微结构参数(长度、宽度、高度)与对照组相比,没有统计学差异,但膜表面粗糙度(Ra 和 Rq)和洞深较对照组相比有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。ECC 后 RBC 膜表面粗糙度(Ra 和 Rq)和洞深与术前组和对照组相比,均有明显的统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 LSCM 扫描结果 对照组内,LSCM 可见细胞膜下有一完整的红色荧光环,RBC 胞浆内颜色相对较暗,无大片红色荧光聚集,提示 RBC 膜相对完整。即使是畸形 RBC(非双凹圆盘 RBC)也存在完整的膜下红色荧光环(图 3A)。术前组 LSCM 表现与正常组相似(图 3B)。ECC 后 RBC 膜下红色荧光环不明显,F-actin 分布紊乱,减少,细胞膜呈解聚状态,较多红色荧光物质在细胞内聚集、分布不均匀,提示 RBC 膜完整性遭到破坏(图 3C)。



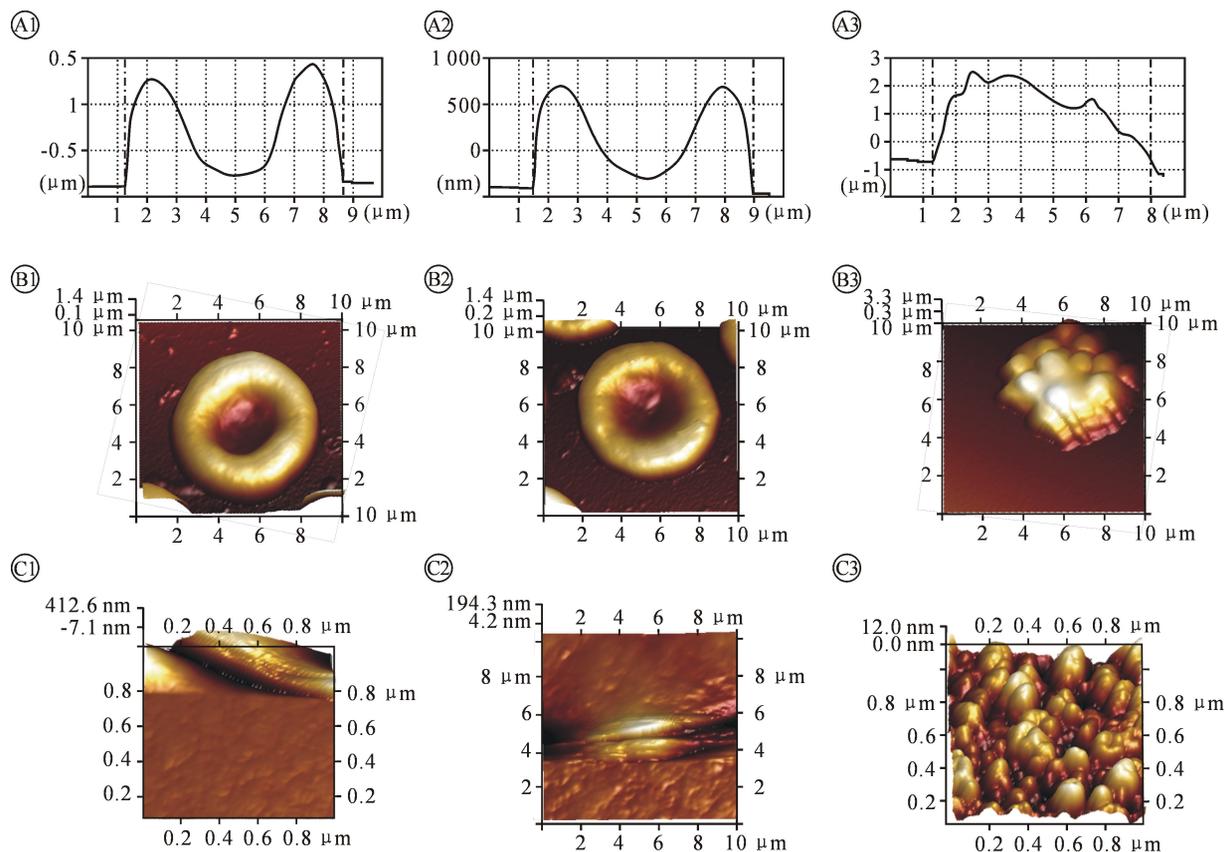
注:A:对照组正常人 RBC 基本为双凹圆盘状,偶见形态不规则的异常细胞; B: AD 患者术前 RBC 基本为双凹圆盘状,偶见形态不规则的异常细胞,异常细胞相对增多; C 和 D: AD 患者经历 ECC 后可见明显的异常 RBC 出现,畸形 RBC 高于术前。所有图片标尺为 $10 \mu\text{m}$ 。

图 1 正常人和 AD 患者 ECC 前后 RBC 电镜扫描($\times 2\ 000$)

表 2 RBC 膜表面参数 ($n = 20, \bar{x} \pm s$)

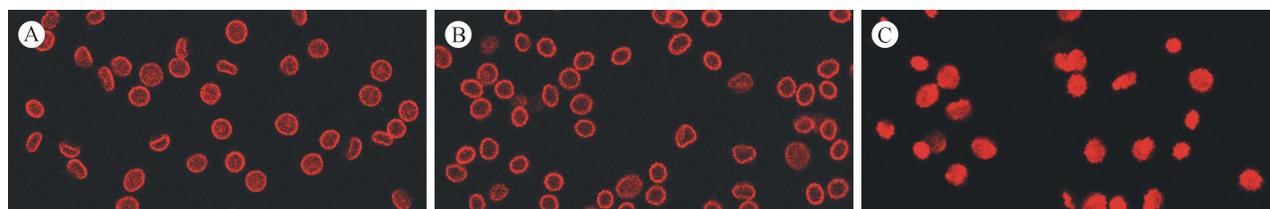
项目	对照组	AD 术前	AD 术后	P 值
长(μm)	7.63 ± 0.13	7.56 ± 0.21	8.69 ± 1.78	0.264
宽(μm)	7.56 ± 1.09	7.30 ± 1.19	7.54 ± 1.29	0.955
高(μm)	1.63 ± 0.06	1.65 ± 0.12	1.70 ± 0.77	0.695
洞深(μm)	1.33 ± 0.07	1.29 ± 0.06	$0.94 \pm 0.32^*$	< 0.01
Rq(nm)	9.30 ± 4.91	16.27 ± 18.11	$48.05 \pm 6.33^*$	< 0.01
Ra(nm)	5.46 ± 4.27	12.97 ± 14.85	$36.49 \pm 5.49^*$	< 0.01

注: P 值均为与对照组比较; * 为与 AD 术前比较 $P < 0.05$ 。



注: A1~A3:单个 RBC 高度图(10 μm×10 μm); B1~B3:RBC 的“3D”图(10 μm×10 μm); C1~C3:RBC 边缘凸起局部超微扫描图(1 μm×1 μm)。B1、C1 为对照组的正常形态 RBC; B2、C2 为 AD 患者术前的正常形态 RBC; B3、C3 为 AD 患者经历 ECC 后的畸形 RBC。

图 2 对照组的正常人以及 AD 患者 ECC 前后 RBC 的 AFM 超微扫描



注:A:对照组正常人细胞形成明显的红色荧光环,胞浆内没有红色荧光聚集,细胞膜结构完整;B:AD 患者术前 RBC 胞形成明显的红色荧光环,胞浆内没有红色荧光聚集,细胞膜结构完整;C:AD 患者 ECC 术后很多细胞膜骨架处于解聚状态,细胞膜不完整,没有形成完整红色荧光环,红色荧光在胞浆内聚集。

图 3 对照组正常人以及 AD 患者 ECC 前后 RBC 内荧光标记 F-actin LSCM 扫描

3 讨论

虽然疾病、ECC、以及其它非生理性因素可以导致 RBC 形态发生改变,但是还缺乏直观精准的形态学证据^[9-11]。本实验利用了先进的显微镜技术从微米到纳米水平进行了深层次的观察研究。SEM 和 AFM 与普通光学显微镜相比具有更高的扫描精度,可以观察到微米到纳米水平细胞形态^[12]。特别是 AFM 可以观察到纳米水平的微观变化,对于早期形

态改变更具有鉴别意义^[13]。本研究中 SEM 和 AFM 结果再次从形态学角度证实了 ECC 可以造成 RBC 破坏,引起 RBC 形态改变,出现肿胀、畸形以及破碎的 RBC。根据 SEM 图片结果显示,笔者推测 RBC 形态变化趋势可能为先是细胞发生肿胀,然后细胞表面出现异常凸起,凸起的大小、数目形态各异,使 RBC 形态发生进一步改变,宽度和高度改变,洞深变浅,RBC 表面积和体积比例改变,形成多种形态的异常细胞(口型、扁平型、椭圆形、棘型等),最终使细胞

从双凹圆盘状变成棘型细胞。细胞形态改变,会使 RBC 表面积和体积比例失调,致使细胞携氧能力下降,造成氧运输障碍,影响组织和细胞的氧利用,成为术后低氧血症的因素之一^[14]。另外,SEM 虽然可以观察到微米水平,但是对细胞膜表面的观察(膜表面粗糙度,洞深、凸起等)仍不如 AFM 精准,因此,为了更好地观察膜表面的超微结构,使用了纳米级别的 AFM^[15]。通过 AFM 扫描结果首次发现 AD 疾病可以造成 RBC 膜超微结构的损伤,除产生畸形细胞外,特别是在那些相对形态正常的细胞中(细胞仍呈现双凹圆盘状)发现了 AD 疾病可以造成 RBC 膜亚损伤,表现为膜表面粗糙度(Ra 和 Rq)的增加,对于 AD 患者为什么会发生 RBC 超微形态的改变,目前还欠缺相关方面的研究,笔者推测这可能与 AD 疾病所造成的氧化应激炎症反应、缺血再灌注损伤以及凝血功能紊乱等因素有关。在经历 ECC 后的 RBC,即使形态相对正常,膜表面粗糙度也明显增加,AFM 检测结果提供了 RBC 亚损伤新的形态学证据。膜表面粗糙度(Ra 和 Rq)由于其超高的敏感性,可以发现早期改变,因此可以作为细胞损伤新的评价参数^[16]。ECC 造成血液损伤的研究很多,关于损伤机制也比较明确^[17-19],但对于膜表面超微结构的改变研究文献报告不多,本研究通过观察膜表面粗糙度的观察,为 RBC 亚损伤提供了新的形态学证据。丝状肌动蛋白(F-actin)-细胞膜骨架的主要成份,均匀分布在细胞膜表面,通过与血影蛋白游离端的结合参与膜骨架结构的形成,是维持 RBC 膜完整性的重要蛋白之一^[20];本研究利用了鬼笔环肽荧光标记 F-actin 的方法观察了 AD 疾病以及 ECC 下 RBC 膜完整情况。结果表明 AD 疾病虽然可以出现细胞膜表面粗糙度的增加和 RBC 形态的改变,但基本不影响 F-actin 分布、RBC 膜骨架没有发生解聚、细胞膜结构完整。但是 ECC 可以导致 F-actin 分布紊乱、RBC 膜骨架解聚、RBC 膜形态完整性遭到破坏,相关损伤机制还有待于进一步研究。

4 结论

先进显微技术为 AD 和 ECC 下 RBC 损伤和亚损伤提供了新的超微形态学证据。RBC 表面粗糙度(Ra 和 Rq)由于其超高的敏感性可以作为新的参数来评估 RBC 损伤,为今后相关血液保护研究提供了新的评价参数。

参考文献:

[1] Olia SE, Maul TM, Antaki JF, *et al.* Mechanical blood trauma in

- assisted circulation: sublethal RBC damage preceding hemolysis [J]. *Int J Artif Organs*, 2016, 39(4): 150-159.
- [2] Nam KH, Yeom E, Lee SJ. Extracorporeal bypass model of blood circulation for the study of microvascular hemodynamics [J]. *Microvasc Res*, 2012, 83(3): 372-375.
- [3] Vieira FU Jr, Costa ET, Vieira RW, *et al.* The effect on hemolysis of the raceway profile of roller pumps used in cardiopulmonary bypass [J]. *ASAIO J*, 2012, 58(1): 40-45.
- [4] Fraser KH, Zhang T, Taskin ME, *et al.* A quantitative comparison of mechanical blood damage parameters in rotary ventricular assist devices: shear stress, exposure time and hemolysis index [J]. *J Biomech Eng*, 2012, 134(8): 081002.
- [5] Thamsen B, Granegger M, Kertzscher U. Blood damage in ventricular assist devices [J]. *Int J Artif Organs*, 2016, 39(4): 147-149.
- [6] Bernstein EF, Indeglia RA, Shea MA, *et al.* Sublethal damage to the red blood cell from pumping [J]. *Circulation*, 1967, 35(4 Suppl): I226-I233.
- [7] Moroz VV, Chernysh AM, Kozlova EK, *et al.* Disorders in the morphology and nanostructure of erythrocyte membranes after long-term storage of erythrocyte suspension: atomic force microscopy study [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2015, 159(3): 406-410.
- [8] Palmer L, Briggs C, McFadden S, *et al.* ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features [J]. *Int J Lab Hematol*, 2015, 37(3): 287-303.
- [9] Watanabe N, Sakota D, Ohuchi K, *et al.* Deformability of red blood cells and its relation to blood trauma in rotary blood pumps [J]. *Artif Organs*, 2007, 31(5): 352-358.
- [10] van Veen T, Hunt JA. Tissue engineering red blood cells: a therapeutic [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2015, 9(7): 760-770.
- [11] Li Y, Lu L, Li J. Topological structures and membrane nanostructures of erythrocytes after splenectomy in hereditary spherocytosis patients via atomic force microscopy [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2016, 74(3): 365-371.
- [12] Jin H, Pi J, Huang X, *et al.* BMP2 promotes migration and invasion of breast cancer cells via cytoskeletal reorganization and adhesion decrease: an AFM investigation [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2012, 93(4): 1715-1723.
- [13] Mukherjee R, Saha M, Routray A, *et al.* Nanoscale surface characterization of human erythrocytes by atomic force microscopy: a critical review [J]. *IEEE Trans Nanobioscience*, 2015, 14(6): 625-633.
- [14] Wang Y, Xue S, Zhu H. Risk factors for postoperative hypoxemia in patients undergoing stanford aortic dissection surgery [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2013, 8: 118.
- [15] Nowakowski R, Luckham P, Winlove P. Imaging erythrocytes under physiological conditions by atomic force microscopy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1514(2): 170-176.
- [16] Girasole M, Pompeo G, Cricenti A, *et al.* Roughness of the plasma membrane as an independent morphological parameter to study RBCs: a quantitative atomic force microscopy investigation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1768(5): 1268-1276.

(转第 277 页)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.05.04

两种抗凝剂保存富血小板血浆的效果研究

梁碧霞, 黑飞龙, 王 惠, 周 纯, 吉冰洋, 于 坤

[摘要]:目的 离体状态下评价以肝素抗凝和以枸橼酸抗凝的富血小板血浆 (PRP) 在常温保存条件下随着时间延长的质量变化。方法 2017 年 9 月至 2018 年 6 月, 选择本院 40 例拟行体外循环手术的成人患者, 麻醉诱导后, 抽取中心静脉血 30 ml 分别注入多支枸橼酸抗凝管及肝素抗凝管内, 分为枸橼酸 (SC-PRP) 组和肝素 (H-PRP) 组。经过二次离心, 制成 PRP, 在即刻 (0 h)、2 h、4 h、8 h、24 h 取 PRP 检测血小板四项参数、电解质及代谢指标、血小板聚集功能和低渗休克试验。结果 两组 PRP 在各个时刻的血小板体积分布宽度 (PDW)、平均血小板体积 (MPV) 均有显著性差异 ($P < 0.05$)。H-PRP 组的 PDW 和 MPV 随着时间延长呈逐渐增大趋势, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。两组各时点的 pH 值、钙离子浓度、渗透压均有显著性差异 ($P < 0.05$); 随着时间延长两组血糖均呈下降趋势; 乳酸逐渐升高。8 h 内, H-PRP 组各项电解质和代谢指标均在正常值范围内。H-PRP 对二磷酸腺苷和花生四烯酸两种诱导剂的最大聚集率要优于 SC-PRP ($P < 0.05$), 而对肾上腺素的聚集率在 0 h 和 2 h 则低于 SC-PRP ($P < 0.05$)。两组的最大聚集率随着时间延长呈下降趋势。两组的低渗休克反应值都在正常范围内, 组内比较随时间延长呈下降趋势。结论 保存期间 H-PRP 组与 SC-PRP 组相比各有优劣, 8 h 内两组的指标基本都在正常范围内。

[关键词]: 富血小板血浆; 肝素; 枸橼酸钠; 体外循环

Protective effect of two anticoagulants on platelet rich plasma

Liang Bixia, Hei Feilong, Wang Hui, Zhou Chun, Ji Bingyang, Yu Kun

Department of Extracorporeal Circulation, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: Yu Kun, Email: yukunfw@163.com

[Abstract]: **Objective** To evaluate the quality of platelet rich plasma (PRP) with heparin or citric acid as anticoagulant in vitro at room temperature. **Methods** From September 2017 to June 2018, 40 adult patients undergoing cardiopulmonary bypass were divided into two groups: citrate group (SC-PRP) and heparin group (H-PRP). The PRP was prepared by two-step centrifugation. The platelet count, biochemical parameters, maximum aggregation rate and hypotonic shock test were measured at the time points of 0 h, 2 h, 4 h, 8 h and 24 h. **Results** There were significant differences in platelet volume distribution width (PDW) and mean platelet volume (MPV) between the two groups at all time points ($P < 0.05$). PDW and MPV of H-PRP showed significant differences at different time points ($P < 0.05$). There were significant differences in biochemical indexes between the two groups ($P < 0.05$). PH values of the two groups increased first and then decreased. Blood glucose of the two groups decreased and lactic acid increased gradually. Within 8 hours, parameters of the heparin group were all within the normal range. The maximum aggregation rate of H-PRP induced by adenosine diphosphate and arachidonic acid was higher than that of SC-PRP ($P < 0.05$), but the aggregation rate of adrenaline was lower than that of SC-PRP at 0 h and 2 h ($P < 0.05$). The maximum aggregation rate of the two groups decreased, as well as the hypotonic shock response values between 24 h and 0 h ($P < 0.05$). **Conclusion** H-PRP and SC-PRP had their own advantages and disadvantages during preservation and the parameters of both groups were basically within the normal range in 8 hours.

[Key words]: Platelet rich plasma; Heparin; Sodium citrate; Cardiopulmonary bypass

体外循环中各种各样的影响因素会导致血液的质量在短期内发生变异从而引起的机体凝血功能发

生变化。其中, 血小板的数量减少和功能损伤被认为是体外循环后凝血功能障碍的重要原因^[1-2]。近年来一些研究表明, 转机前先行提取富血小板血浆 (platelet rich plasma, PRP) 可缓解这种不良后果^[3]。常规的术中急性血小板分离技术一般是在肝素化前

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院 北京协和医学院
国家心脏病中心 阜外医院 体外循环中心

通讯作者: 于 坤, Email: yukunfw@163.com

进行,把患者的一部分血液引出体外,这对于血流动力学不稳定的患者是具有一定风险的,而且分离的时间长,分离达到有效治疗量需 40~60 min,会影响手术进程^[4]。

枸橼酸钠(sodium citrate, SC)是目前临床上血小板分离保存期间最常用的抗凝剂,6 mg 的枸橼酸钠才能抗凝 1 ml 血液,故在分离 PRP 的过程中,枸橼酸盐的用量一般达到 300 ml 以上,容易引起低钙血症等中毒反应^[5]。肝素是体外循环手术中不可避免的最常用抗凝剂。除了心脏外科,多数的外科手术不会使用肝素抗凝,因此临床上鲜见报道以肝素抗凝的 PRP。然而,近年来一些研究表明在 24 h 内,肝素比起枸橼酸盐更适合作为血小板保存的抗凝剂^[6-7]。本研究拟在离体状态下比较肝素与枸橼酸钠抗凝的 PRP 随着时间延长的质量变化,探索肝素抗凝的 PRP 在体外循环患者中应用的可行性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2017 年 9 月至 2018 年 6 月,选择本院 40 例拟在体外循环下行心脏手术的成年患者作为研究对象。入选标准:①年龄 18~60 岁;②术前血流动力学稳定,美国麻醉医师协会分级为 I~III 级;③术前血常规及凝血四项检查结果在正常范围,肝肾功能及血脂、血沉指标均正常。排除标准:①急诊手术;②术前合并严重脏器功能不全患者;③两周内使用过抗凝剂、阿司匹林或其他非甾体类抗炎药;④以往有血制品和相关药物使用史。

1.2 研究方法 将 40 例患者在同一时间抽取的静脉血各分为枸橼酸抗凝(SC-PRP)组和肝素抗凝(H-PRP)组。患者入室麻醉后,经颈内静脉置管,用含 3.2% 枸橼酸钠的 1:9 抗凝真空管采血,每管各含 2.7 ml 血样,混匀;同时再用含肝素盐水(肝素 12 500 U 加入 500 ml 0.9% 氯化钠注射液制成,按 1:9 抗凝比例采血样)抗凝的注射器抽取全血,混匀后注入到塑料试管里。两组标本均以 200 g 离心力,先离心 10 min,静置后吸取全部上层血浆,移到另一个离心管,再以 500 g 的离心力,离心 20 min,静置后弃去上清层,吸取血浆下层,制成 PRP,分别用离心管存储。在取样的即时(0 h),取样后 2 h、4 h、8 h、24 h 这几个时间点进行相应指标的检测。比较两组 PRP 随着时间延长后各项指标的变化。

1.3 检测指标 ①用 XN 全自动血液分析仪(Sysmex 公司,日本),检测两组 PRP 在不同时间的血小板计数(platelet count, PLT)、血小板体积分布宽度

(platelet distribution width, PDW)、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)等参数。②用 pHOx Ultra 全自动血气分析仪检测 pH 值、血糖、乳酸、渗透压及电解质等指标。③用泰利康信公司的半自动血小板聚集仪 LBY-NJ4,以光密度比浊法检测两组 PRP 在二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)和肾上腺素(adrenaline, ADR)三种诱导剂诱导下血小板的最大聚集率。④低渗休克试验(hypotonic shock test, HSR):用上述血小板聚集仪以光密度比浊法来检测。血小板在低渗的溶液中会因为吸水而肿胀,使溶液的折光率降低,从而增加透光率。血小板体积恢复阶段,折光率增高,透光率降低。通过这种变化,计算出 HSR 值来评价血小板的体外功能。

1.4 统计分析 所有资料均采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间和组内比较采用配对样本的 *t* 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 PRP 中血小板参数变化 两组在各个时刻的 PLT 无统计学差异($P > 0.05$), PDW、MPV 均有显著性差异($P < 0.05$)。随着时间的延长,两组的 PLT 呈下降趋势,但无统计学差异($P > 0.05$)。H-PRP 组的 PDW 和 MPV 随着时间延长呈逐渐增大趋势,差异有显著性($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组 PRP 中代谢指标的变化 H-PRP 组在 0 h、2 h、4 h 的 pH 值高于 SC-PRP 组;H-PRP 组的钙离子和乳酸值及渗透压在各个时刻与 SC-PRP 组相比均有显著性差异($P < 0.05$);H-PRP 组的血糖在 0 h、2 h 与 SC-PRP 组相比有显著性差异($P < 0.05$)。

SC-PRP 组的 pH 值在各个时刻均有显著性差异($P < 0.05$);血糖在 4 h、8 h 和 24 h 呈下降趋势($P < 0.05$);乳酸随着时间延长呈逐渐升高($P < 0.05$)。H-PRP 组的钙离子与组内 0 h 相比在 2 h、4 h 与 8 h 有显著性差异($P < 0.05$);血糖随保存时间延长下降,有显著性差异($P < 0.05$);乳酸随保存时间延长呈逐渐升高($P < 0.05$)。但在 8 h 内,以上几项代谢指标均在正常范围内。见表 2。

2.3 两组 PRP 的血小板最大聚集率 与 H-PRP 相比,SC-PRP 组的 AA 诱导下的最大聚集率在 8 h、24 h 低于 H-PRP 组($P < 0.05$),ADP 血小板最大聚集率从 2 h 开始就低于 H-PRP 组($P < 0.05$),ADR 血小板聚集率在 0 h 和 2 h 高于 H-PRP 组

表 1 两组 PRP 中血小板参数随时间变化的情况 (n=40, $\bar{x}\pm s$)

指标	时间点	SC-PRP 组 (P 值)	H-PRP 组 (P 值)	P 值
PLT($\times 10^9/L$)	0 h	510.10 \pm 96.78	507.80 \pm 102.57	0.058
	2 h	507.22 \pm 100.26(0.290)	503.10 \pm 105.81(0.410)	0.362
	4 h	499.26 \pm 98.74(0.523)	498.62 \pm 103.65(0.059)	0.904
	8 h	500.55 \pm 99.48(0.229)	492.05 \pm 106.45(0.185)	0.451
	24 h	487.16 \pm 108.72(0.814)	485.83 \pm 111.37(0.139)	0.720
PDW (%)	0 h	9.52 \pm 1.13	10.08 \pm 1.29	0.005
	2 h	9.87 \pm 1.15(0.243)	10.74 \pm 1.22(0.009)	<0.001
	4 h	10.04 \pm 1.64(0.028)	10.80 \pm 1.53(0.424)	0.001
	8 h	9.70 \pm 1.34(0.910)	11.65 \pm 2.89(0.085)	0.001
	24 h	9.61 \pm 1.85(0.903)	12.31 \pm 2.28(0.015)	<0.001
MPV (fl)	0 h	9.73 \pm 0.65	9.94 \pm 0.59	0.007
	2 h	9.85 \pm 0.56(0.912)	10.31 \pm 0.61(0.016)	0.035
	4 h	9.96 \pm 1.02(0.035)	10.42 \pm 0.79(0.039)	0.003
	8 h	9.85 \pm 0.69(0.750)	10.70 \pm 1.14(0.030)	<0.001
	24 h	9.71 \pm 0.78(0.223)	11.03 \pm 1.01(0.010)	<0.001

注:()内 P 值为组内各时间点与 0 h 比较的 P 值。

表 2 两组 PRP 中的代谢指标变化 (n=40, $\bar{x}\pm s$)

指标	时间点	SC-PRP 组 (P 值)	H-PRP 组 (P 值)	P 值
pH	0 h	7.33 \pm 0.04	7.44 \pm 0.05	0.032
	2 h	7.44 \pm 0.05(0.001)	7.53 \pm 0.03(0.178)	0.045
	4 h	7.48 \pm 0.08(0.003)	7.59 \pm 0.12(0.064)	0.028
	8 h	7.52 \pm 0.12(0.001)	7.59 \pm 0.13(0.055)	0.056
	24 h	7.43 \pm 0.07(0.024)	7.42 \pm 0.08(0.077)	0.067
Ca ²⁺ (mmol/L)	0 h	0.15 \pm 0.02	1.19 \pm 0.10	<0.001
	2 h	0.14 \pm 0.02(0.059)	1.16 \pm 0.10(0.046)	<0.001
	4 h	0.14 \pm 0.02(0.137)	1.13 \pm 0.08(0.048)	<0.001
	8 h	0.14 \pm 0.02(0.056)	1.10 \pm 0.09(0.043)	<0.001
	24 h	0.15 \pm 0.02(0.214)	1.10 \pm 0.15(0.183)	<0.001
血糖 (mmol/L)	0 h	4.65 \pm 0.56	5.28 \pm 1.02	0.049
	2 h	4.52 \pm 0.63(0.199)	5.01 \pm 1.03(0.241)	0.036
	4 h	4.49 \pm 0.49(0.034)	4.80 \pm 0.96(0.155)	0.084
	8 h	4.43 \pm 0.49(0.040)	4.65 \pm 0.92(0.013)	0.437
	24 h	4.20 \pm 0.37(0.003)	4.24 \pm 0.77(0.001)	0.068
乳酸 (mmol/L)	0 h	1.21 \pm 0.41	1.51 \pm 0.43	0.001
	2 h	1.42 \pm 0.46(0.003)	1.82 \pm 0.47(0.046)	0.001
	4 h	1.44 \pm 0.45(0.012)	1.98 \pm 0.57(0.008)	0.001
	8 h	1.60 \pm 0.53(0.001)	2.5 \pm 0.57(0.005)	0.001
	24 h	2.57 \pm 0.82(<0.001)	3.81 \pm 0.8(<0.001)	0.001
渗透压 (mOsm/L)	0 h	285.62 \pm 4.71	274.90 \pm 4.26	0.001
	2 h	284.61 \pm 7.02(0.936)	273.89 \pm 4.73(0.674)	0.001
	4 h	285.14 \pm 5.14(0.247)	273.50 \pm 3.37(0.785)	0.001
	8 h	283.90 \pm 3.75(0.058)	272.71 \pm 5.64(0.151)	0.001
	24 h	282.86 \pm 8.13(0.367)	272.14 \pm 3.79(0.590)	0.001

注:()内 P 值为组内各时间点与 0 h 比较的 P 值。

($P < 0.05$), 其余无统计学差异。组内比较, 从 4 h 开始, 两组 PRP 的血小板最大聚集率随着时间延长而下降 ($P < 0.05$), 但在 8 h 以内的数值仍处于正常范围内。见表 3。

图 1、图 2 为 ADP 诱导的两组 PRP 的血小板聚集曲线图, 是根据血小板聚集试验时全部血样在每个时点的聚集率均值作出的曲线, 其最高点为最大聚集率。曲线显示, 随着时间延长, 两组的聚集率均逐渐下降。

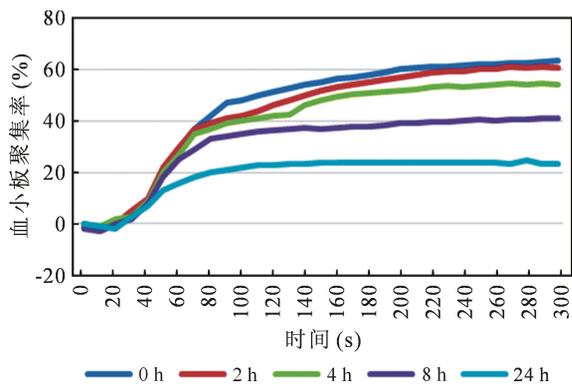


图 1 ADP 诱导 SC-PRP 组 PRP 血小板聚集曲线

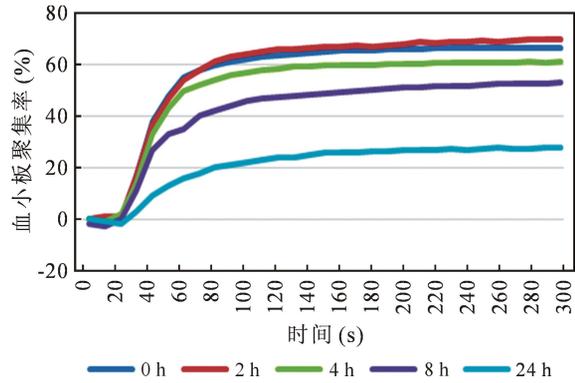


图 2 ADP 诱导 H-PRP 组 PRP 血小板聚集曲线

2.4 HSR 结果 两组的 HSR 结果在各个时刻无统计学差异 ($P > 0.05$); 组内随时间延长呈下降趋势, 但在 8 h 内组间无显著性差异 ($P > 0.05$), 24 h 时两组与 0 h 比较均有显著性差异 ($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

研究显示, H-PRP 组 PRP 在各个时刻的 PDW 和 MPV 大于 SC-PRP 组。PDW 和 MPV 都是反映血

表 3 两组 PRP 的血小板最大聚集率 ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

最大聚集率 (%)	时间点 (h)	SC-PRP 组 (P 值)	H-PRP 组 (P 值)	P 值
AA	0	63.86±18.54	66.44±14.91	0.074
	2	62.46±17.68(0.167)	63.10±19.50(0.054)	0.379
	4	53.26±18.99(<0.001)	56.26±15.14(0.001)	0.092
	8	45.18±12.33(<0.001)	52.37±14.20(<0.001)	0.003
	24	28.76±7.80(<0.001)	36.71±9.38(<0.001)	0.001
ADP	0	63.30±15.25	69.96±14.43	0.056
	2	61.45±14.74(0.085)	70.06±20.23(0.871)	0.008
	4	54.3±14.27(0.001)	62.55±16.88(0.002)	0.002
	8	41.22±16.96(<0.001)	52.80±16.17(<0.001)	0.001
	24	20.86±8.25(<0.001)	27.82±11.16(<0.001)	0.013
ADR	0	52.46±12.25	46.62±12.09	0.001
	2	51.81±13.72(0.753)	44.10±12.94(0.342)	0.002
	4	41.16±11.54(0.001)	36.72±10.66(0.002)	0.069
	8	32.10±10.92(<0.001)	30.58±11.79(<0.001)	0.255
	24	17.89±6.23(<0.001)	21.69±11.77(<0.001)	0.117

注: () 内 P 值为组内各时间点与 0 h 比较的 P 值。

表 4 两组 PRP 随时间变化的 HSR 值比较 ($\%, n = 40, \bar{x} \pm s$)

时间点 (h)	SC-PRP 组 (P 值)	H-PRP 组 (P 值)	P 值
0	67.8±12.8	71.2±11.4	0.367
2	66.3±9.2(0.672)	69.1±10.1(0.861)	0.471
4	64.7±13.9(0.831)	66.9±14.6(0.327)	0.762
8	63.4±14.3(0.756)	65.7±15.0(0.219)	0.627
24	59.6±13.6(0.012)	58.3±15.9(0.026)	0.189

注: () 内 P 值为组内各时间点与 0 h 比较的 P 值。

小板体积大小变化的指标^[8]。H-PRP 组与 SC-PRP 组的这种差异,可能跟两者的渗透压差别较大有关,SC-PRP 组约高出正常值 15~20(mOsm/L),可能会导致血小板的轻微皱缩,H-PRP 组的小血小板则相对于 SC-PRP 组体积增大。由于抗凝原理不同,血小板在肝素抗凝环境中比枸橼酸盐抗凝环境中聚集成团的多一些,并且随着保存时间延长,游离钙和葡萄糖会消耗,乳酸浓度会增加,pH 值有所下降,这些因素均会引起 H-PRP 组血小板的 MPV 和 PDW 显著变化,使血小板更容易聚集,其变化与 pH 值显著相关^[9]。两组 PRP 的 pH 值在前 8 h 呈增加趋势,除了上述因素外,离体实验时样品难以在全密闭的容器中进行,使二氧化碳易于释放,可能也是导致 pH 值变化的原因。两组的血糖呈下降趋势,乳酸随着时间延长呈逐渐增大趋势。在 8 h 内,H-PRP 组这两项生化指标虽然与 SC-PRP 组有差别,但是均在正常值内。

肝素不能使离体后的血小板完全分散,成为单独的颗粒或细胞,会造成 PLT 减低,所以在以往的研究中很少用于血小板功能试验,也极少用于血小板聚集研究^[10]。但是近年来有些文章对比了两者对血小板功能试验的影响,发现 H-PRP 对一些诱导剂的聚集性优于 SC-PRP。Truss 的研究发现^[6],肝素抗凝的血小板,抽血的即时和保存 24 h 后对于 ADP,AA 和 ADR 的聚集反应无差异。相反,枸橼酸保存的血小板对所有激动剂的聚集性在 24 h 后是显著降低的,AA、胶原和 ADP 变化最明显。这显示枸橼酸对 AA、ADP 和胶原的反应比肝素的迟钝。作者认为这可能是由于枸橼酸抗凝会导致细胞外周围 50 微米内钙浓度的集中,枸橼酸钙螯合物会减少血小板中备用的钙,会减少钙依赖的应答反应。而非螯合的抗凝剂,比如肝素,则会保持细胞外的钙水平在毫摩尔水平,维持长时间的应答水平。文章指出,肝素血对胶原的聚集反应是降低的,虽然不如枸橼酸血降低的程度大,但因为胶原是研究聚集反应广泛使用的血小板诱导剂,一些研究用胶原对血小板反应的维持程度,以偏概全混淆了储存后的血小板活性结果,认为血小板聚集反应要在 4 h 内进行。Kaiser^[7]的研究则比较了 6 种抗凝剂对全血聚集测定血小板功能的情况,不同的抗凝剂对 ADP 和 AA 诱导的聚集反应的应答在不同的时间内能维持稳定,对 ADP 的应答最佳的是肝素,能维持 12 h;枸橼酸盐只能维持 4 h。对 AA 的应答最佳的仍然是肝素,能维持 24 h;枸橼酸盐能维持 6 h。本研究与上述文献的结果相似,在 8 h 以内的数值接近正常水平,H-PRP 组对 AA、ADP 的聚集性要优于 SC-PRP 组。

HSR 是反映血小板体外活性和血小板膜是否完整的重要指标。HSR 恢复率与其体内存活率密切相关,数值越高表明血小板的功能维持得越好^[11]。随着保存时间的延长,两组的 HSR 均有缓慢降低的趋势,但 8 h 内无统计学意义,与文献相符^[12]。

4 结 论

本研究表明,随着时间延长,H-PRP 组各项指标 8 h 内基本都在正常范围内,与 SC-PRP 组相比各有优劣,肝素作为体外循环手术中不可避免要使用的抗凝剂,H-PRP 保存 6~8 h 内在形态、代谢和功能方面是安全的。

参考文献:

- [1] 龙村,李欣,于坤.现代体外循环学[M].北京:人民卫生出版社,2017.478-479.
- [2] Ru YX, Dong SX, Liang HY, *et al.* Platelet production of megakaryocyte: a review with original observations on human *in vivo* cells and bone marrow[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2016, 40(4): 163-170.
- [3] Crowther M, Ford I, Jeffrey RR, *et al.* Quality of harvested autologous platelets compared with stored donor platelets for use after cardiopulmonary bypass procedures[J]. *Br J Haematol*, 2000, 111(1):175-181.
- [4] do Amaral RJ, da Silva NP, Haddad NF, *et al.* Platelet-rich plasma obtained with different anticoagulants and their effect on platelet numbers and mesenchymal stromal cells behavior *in vitro* [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 7414036.
- [5] Harr JN, Moore EE, Wohlauer MV, *et al.* Activated platelets in heparinized shed blood: the "second hit" of acute lung injury in trauma/hemorrhagic shock models[J]. *Shock*, 2011, 36(6): 595-603.
- [6] Truss NJ, Armstrong PC, Liverani E, *et al.* Heparin but not citrate anticoagulation of blood preserves platelet function for prolonged periods[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(11): 1897-1905.
- [7] Kaiser AF, Neubauer H, Franken CC, *et al.* Which is the best anticoagulant for whole blood aggregometry platelet function testing? comparison of six anticoagulants and diverse storage conditions[J]. *Platelets*, 2012, 23(5):359-367.
- [8] Sansanayudh N, Numthavaj P, Muntham D, *et al.* Prognostic effect of mean platelet volume in patients with coronary artery disease. a systematic review and meta-analysis[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(6): 1299-1309.
- [9] Uysal HB, Dagli B, Akgullu *Cet al.* Blood count parameters can predict the severity of coronary artery disease[J]. *Korean J Intern Med*, 2016, 31(6): 1093-1100.
- [10] La WG, Yang HS. Heparin-conjugated poly(lactic-co-glycolic acid) nanospheres enhance large-wound healing by delivering growth factors in platelet-rich plasma[J]. *Artif Organs*, 2015, 39(4): 388-394.

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.05.05

改良自体血小板分离技术在心脏手术中应用

王 惠, 梁碧霞, 于 坤, 吉冰洋, 黑飞龙

[摘要]:目的 探讨改良自体血小板分离技术在心脏手术中应用的可行性、安全性和血小板保护效果。方法 选取 2017 年 3 月至 2017 年 12 月在本院择期行心脏瓣膜手术患者 40 例, 随机分为两组。试验组: 全身肝素化后体外循环建立之初经静脉引流管快速放血采集肝素抗凝全血, 使用血液回收机的血小板分离程序分离富血小板血浆, 鱼精蛋白中和后回输。对照组: 未行自体血小板分离。于麻醉诱导后 5 min(T1)、给予鱼精蛋白后 5 min(T2)、术后返回 ICU(T3)、术后 24 h(T4) 时点记录血小板计数。记录体外循环时间、阻断时间、转中总入量、超滤使用、手术时间、胸液量、自体血制品使用、机械通气时间、ICU 停留时间、术后住院时间和术后恢复情况。**结果** 试验组自体血小板分离过程安全可行, 无围术期并发症。T1 和 T2 时点, 两组患者血小板计数对比未见统计学差异。T3 和 T4 时点, 试验组血小板计数显著高于对照组 ($P < 0.05$)。两组间手术时间、胸液量、术后输注红细胞的病例数、气管插管时间, ICU 停留时间和术后住院时间相比未见统计学差异。**结论** 在心脏手术中应用改良自体血小板分离技术安全可行, 不延长手术时间, 对体外循环中血小板有保护作用。

[关键词]: 改良自体血小板分离技术; 富血小板血浆; 体外循环; 心脏手术

Application of modified autologous plateletpheresis in cardiac surgery

Wang Hui, Liang Bixia, Yu Kun, Ji Binyang, Hei Feilong

*Department of Cardiopulmonary Bypass, Fuwai hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China**Corresponding author: Hei Feilong, Email: heifeilong@126.com*

[Abstract]: Objective The purpose of this study was to evaluate the feasibility, safety and effectiveness of modified autologous plateletpheresis in patients undergoing cardiac surgery. **Methods** 40 consecutive patients in Fuwai hospital undergoing elective cardiac valve surgery were enrolled in this trial. Patients were prospectively randomized into two groups. After heparinization and institution of CPB, blood was diverted from the venous portion of the circuit. PRP was separated from heparinized blood by plateletpheresis program of Cell Saver and it was given after protamine infusion in the trial group. However, no autologous platelet rich plasma was sequestered in the control group. Platelet counts were measured at T1 (5 minutes following anesthesia induction), T2 (5 minutes following completion of protamine administration), T3 (return to the ICU) and T4 (24 hours after return to the ICU). Mediastinal tube drainage, homologous blood product transfusion, the duration of mechanical ventilation, the length of postoperative intensive care unit stay and hospital stay were analyzed. **Results** In the trial group, modified autologous plateletpheresis was practicable and safe. There was no perioperative complication in the trial group. At T1 and T2, there were no significant differences in PLT between the two groups. At T3 and T4, the PLT values in the trial group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in operative time, mediastinal tube drainage, homologous blood product transfusion, duration of mechanical ventilation, length of postoperative intensive care unit stay and hospital stay between the two groups. **Conclusion** Modified autologous plateletpheresis is practicable and safe in patients undergoing cardiac surgery, which does not increase operative time. Modified autologous plateletpheresis can effectively protect platelets during CPB.

[Key words]: Modified autologous plateletpheresis; Platelet rich plasma; Cardiac surgery; Cardiopulmonary bypass

血小板损伤是体外循环心脏手术后非外科性出血的主要原因之一^[1]。自体血小板分离 (autologous

plateletpheresis, APP) 技术是在体外循环前分离出部分血小板, 体外循环结束后回输, 已有研究证实 APP 可减少体外循环对血小板的破坏, 减少术后出血和自体血制品输注^[2-3], 但传统 APP 可能影响患者的血流动力学稳定和占用手术时间这两项客观因素制约 APP 技术在临床上开展^[4-5]。本研究探索

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院 北京协和医学院
国家心脏病中心 阜外医院 体外循环中心

通讯作者: 黑飞龙, Email: heifeilong@126.com

改良 APP 这项新技术在体外循环心脏手术应用的安全性、可行性和其保护血小板效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象和分组 本研究为前瞻性随机对照试验,已通过阜外医院伦理委员会批准(批号:2016-779)。纳入 2017 年 3 月至 2017 年 12 月在阜外医院择期行心脏瓣膜手术患者 40 例。入选标准:美国麻醉医师学会分级 II~III 级的患者,年龄 35~65 岁,体重 50 kg 以上,术前血小板计数大于 $150 \times 10^9/L$,红细胞比容大于 0.35。排除标准:术前合并严重脏器功能不全患者,术前血常规及凝血 4 项结果异常,活动性感染,2 周内使用过抗凝剂及抑制血小板的药物,以往有血制品输注和相关药物使用史。按照随机数字表将入组患者分为 2 组。试验组:肝素化后体外循环建立之初经静脉引流管侧路快速放血采集肝素抗凝全血,使用血液回收机的血小板分离程序分离得到自体富血小板血浆(plateletrichplasma, PRP),体外循环结束鱼精蛋白中和无明显外科出血后回输 PRP;对照组:未行 APP。

1.2 麻醉方法 患者入室建立外周静脉通路,经桡动脉和中心静脉穿刺置管,持续心电监护。静脉复合麻醉诱导采用咪达唑仑、罗库溴铵、舒芬太尼、丙泊酚。诱导后辅助呼吸 5 min 气管插管机械通气。

麻醉维持采用丙泊酚,间断静脉注射芬太尼和罗库溴铵,七氟烷吸入。氨甲环酸负荷量 10 mg/kg,于手术开始后持续泵入,总用量为 50 mg/kg。

1.3 改良 APP 方法 传统 APP 方法是通过中心静脉置管采集全血,枸橼酸盐抗凝采集得到的全血;改良 APP 方法是通过静脉引流管侧路快速采集全血,肝素抗凝。试验组患者全身肝素化(400 U/kg)活化凝血时间(activated clotting time, ACT) >480 s 后、经升主动脉和静脉插管完毕,将肝素化全血经静脉引流管侧路快速放血至无菌储血袋中。采集全血量约为患者血容量 30%,全血由一次性血袋适配器套件(血细胞分离耗材 CSE-SQ-1000, Haemonetics 公司,美国)引至血液回收机。血液回收机为 Cell Saver Elite 型血细胞回收机(Haemonetics 公司,美国),PRP 分离方法参照 Cell Saver Elite 操作手册,启动血小板分离程序,将肝素化全血分离为浓缩红细胞(red blood cells, RBC)、贫血小板血浆(platelet poor plasma, PPP)和 PRP。改良 APP 技术流程示意图见图 1。RBC 和 PPP 分离过程完毕即回输给患者,PRP 室温放置在水平摇床上振荡保存,待体外循环结束鱼精蛋白中和无明显外科出血后回输。全血采集、PRP 分离和自体血制品回输过程均严格无菌操作。

1.4 体外循环预充及管理 两组患者均采用常规体外循环方法,重力引流,滚压泵平流灌注,浅低温

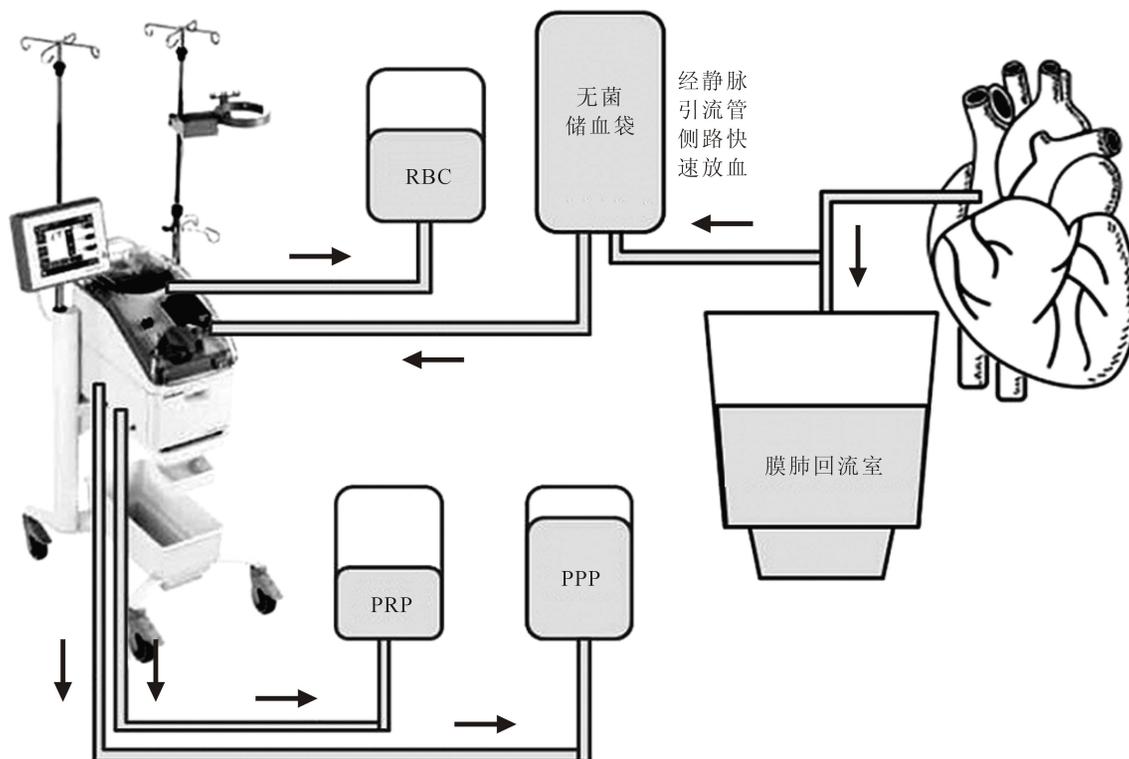


图 1 改良 APP 技术流程示意图

(30~32℃), 流量维持 2.2~2.8 L/(min·m²), 心肌保护使用 1:4 的含血 St.Thomas 停搏液。转中血红蛋白浓度如果小于 70 g/L 但预计经超滤浓缩血液后停机时血红蛋白浓度不小于 80 g/L, 则选择不输入浓缩红细胞。

1.5 数据收集和统计学方法 以下时间点经抽取颈内静脉血送检血常规。T1: 麻醉诱导后 5 min 后, 患者全身肝素化之前; T2: 鱼精蛋白中和 5 min 后, PRP 未回输之前; T3: 术后返回 ICU 时; T4: 术后 24 h。记录患者体外循环时间、主动脉阻断时间、转中总入量、超滤的使用情况、手术时间、术后引流量(1 h、24 h、48 h)和异体输血量、呼吸机使用时间、ICU 停留时间、术后并发症、术后恢复情况和术后住院时间。所有数据均采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用 *t* 检验或 *t'* 检验。非正态分布的计量资料以中位数(25%~75%)百分位表示, 组间比较采用秩和检验。计数资料以频数表示, 比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组患者基线数据年龄、性别、体重均无统计学差异(*P* > 0.05), 见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料(n=20)

观察指标	试验组	对照组	<i>P</i> 值
年龄(岁)	53(48.25~58.75)	54.5(43~61)	0.860
体重(kg)	71.75±13.01	68.90±12.09	0.477
性别男/女(n)	11/9	10/10	0.752

2.2 血常规 T3、T4 时间点血小板计数试验组明显高于对照组。见表 2。

表 2 两组患者各时间点血小板计数(10⁹/L, n=20, $\bar{x} \pm s$)

时间点	试验组	对照组	<i>P</i> 值
T1	183.95±38.08	190.55±29.29	0.543
T2	91.30±24.51	96.65±15.22	0.413
T3	125.35±26.94	109.40±15.44	0.029
T4	141.05±37.07	122.15±16.29	0.044

2.3 术中资料 两组患者的术中资料对比, 体外循环时间、阻断时间和手术时间无明显统计学差异, 转中总入量、超滤量和使用超滤的患者数也无显著差异, 两组患者术中均未使用异体血制品, 见表 3。

2.4 术后资料 两组患者术后胸腔液量、机械通气时间、术后 ICU 停留时间和术后住院时间无统计学差异。试验组术后未使用异体血制品。对照组 3 例患者, 术后均输注异体红细胞 2 单位。对照组 1 例患者出现术后肺部感染。两组患者均无术后延迟苏醒、急性肾衰、中风等术后并发症。两组患者无术后死亡病例。见表 4。

3 讨论

大部分心脏外科手术目前仍需要体外循环支持, 但体外循环是一种非生理过程, 会造成血小板数量下降和功能受损^[6-7]。APP 技术在体外循环开始前将部分全血引出体外, 分离保存 PRP, 体外循环结束后将 PRP 回输, 通过这种方法来避免体外循环对血小板的破坏。目前 APP 技术已应用于心血管手术, 有研究证实其可以减少术后出血和异体血制品输注, 减少机械通气时间及 ICU 停留时间^[8-9]。但传统 APP 技术采集全血的过程因血容量丢失可能影响患者血流动力学稳定, 并且采集全血速度受限和分离设备工作效率有限等原因增加了该项技术的风险^[10-11], 影响了其在临床上的应用。

表 3 两组患者的术中资料(n=20)

观察指标	试验组	对照组	<i>P</i> 值
手术时间(h)	4.01±0.44	4.07±0.85	0.808
CPB 时间(min)	94.20±26.93	90.40±22.99	0.634
阻断时间(min)	71.15±25.69	65.85±19.08	0.464
转中总入量(ml)	2 504.30±811.58	2 156.60±524.49	0.116
超滤量(ml)	1 250(0~2 450)	800(0~1 725)	0.446
使用超滤病例数(n)	12	11	0.749
术中异体血制品使用量(ml)	0	0	

表 4 两组患者术后临床资料(n=20)

观察指标	试验组	对照组	P 值
术后 1 h 胸液量(ml)	50(32.50~95)	30(20~100)	0.438
术后 24 h 胸液量(ml)	388.50±98.10	365.00±127.05	0.517
术后 2 d 胸液量(ml)	155(112.5~197.5)	155(122.5~200)	0.818
机械通气时间(h)	18.5(16.25~25.5)	17(15~24.5)	0.489
ICU 停留时间(d)	2(1~2)	2(1~3)	0.517
术后住院时间(d)	7(7~8)	7(6~9.75)	0.920
输注红细胞患者(n)	0	3	0.098
术后肺部感染(n)	0	1	

本研究探索在体外循环心脏手术中使用一种新的安全、有效、快速、更适合体外循环手术使用的 APP 技术。改良 APP 技术与传统的 APP 技术不同之处在于使用肝素作为采集全血的抗凝剂和采用静脉引流管侧路快速采集全血。改良 APP 技术有如下优点:①使用肝素作为采集全血的抗凝剂。肝素是体外循环常规抗凝剂,以往有研究认为肝素诱导血小板聚集,使离体后血小板不能离散为单个颗粒,导致血小板计数降低。然而近年来一些研究表明肝素较枸橼酸盐更适合作为血小板保存的抗凝剂^[12-14]。使用肝素作为采集全血的抗凝剂,不引入额外的抗凝剂,对患者的内环境和血液成分的干扰更少。②在肝素化之后体外循环建立之初通过静脉引流管侧路采集全血行自体血小板分离。本研究中使用静脉引流管快速放血侧路管径为 1/4 英寸(直径约 6.35 mm),较传统采集全血的中心静脉导管管径 8 F(直径约 2.64 mm)明显增大。且采集全血过程发生在肝素化后体外循环已经建立好的最初阶段,循环系统已经得到体外循环支持,血流动力学稳定,全血采集过程迅速,1~2 min 即可采集全血 1 500 ml 以上,而传统 APP 采集全血速度需要控制在 50~100 ml/min。因为改良 APP 技术不影响循环,可应用于病情危重心功能不全的患者,较传统 APP 扩大了适应证。③APP 分离过程与体外循环过程同步进行,不延长手术时间。本研究中试验组与对照组相比,手术时间无统计学差异($P=0.808$)。改良 APP 与手术后期的血液回收使用同一套管路和离心杯等主要耗材,额外的耗材仅为血细胞分离耗材(CSE-SQ-1000,美国 Haemonetics 公司)。本研究中改良 APP 采血和分离 PRP 过程简便易行,临床应用过程中并未遇到困难。全血采集、分离提取和回输血制品严格无菌操作,试验组未出现感染等围术期并发症。

本研究中,麻醉诱导后 5 min 和给予鱼精蛋白后 5 min 两个采样时点,两组患者血小板计数对比未见统计学差异。回输 PRP 后的 T3 时点(术后返回 ICU)血小板计数试验组显著高于对照组($P=0.029$),T4 时点(术后 24 h)血小板计数试验组显著高于对照组($P=0.044$),说明改良 APP 技术对体外循环中的血小板起到了保护作用。

由于本研究入组患者为术前基本情况较好的心脏瓣膜病患者,再加上术者技术娴熟,平均体外循环时间仅(92.3±24.17)min,患者本身术后出血风险较小。另外,本单位执行严格的心外科围术期输血指征(围手术期非高危患者血红蛋白低于 80 g/L 考虑输红细胞)、血液回收机使用率接近 100%、术中预防应用抗纤溶药等有效措施,多学科血液管理团队共同配合^[15],本研究中红细胞输注病例比率仅 7.5%,无 1 例患者输注血浆和血小板。虽然试验组未输注红细胞,但是对照组有 3 名患者共输注 6 U 红细胞,两组间的输注红细胞病例数未显示统计学差异($P=0.098$)。Ferraris VA 等学者也认为出血风险大(深低温停循环手术、术式复杂和预计体外循环时间长)的患者会在 APP 这项技术中获益更多^[1,16]。本研究显示改良 APP 技术在心脏瓣膜手术临床应用中安全可行,这项技术在手术过程复杂、体外循环时间长和需要深低温停循环等术后出血风险更大的高危心血管手术患者中应用可能获益更多,要验证这一假设,尚需扩大病例,进一步深入研究,使改良 APP 技术在出血风险大和循环不稳定的高危患者中发挥更好的血液保护作用。

参考文献:

- [1] Ichikawa J, Osada Y, Kodaka M, et al. Association between platelet count and postoperative blood loss in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and fresh frozen plas-

- ma administration guided by thromboelastometry [J]. *Circ J*, 2018, 82(3):677-683.
- [2] Zhou SF, Estrera AL, Loubser P, *et al*. Autologous platelet-rich plasma reduces transfusions during ascending aortic arch repair: a prospective, randomized, controlled trial [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(4):1282-1290.
- [3] Carless PA, Rubens FD, Anthony DM, *et al*. Platelet-rich-plasmapheresis for minimising peri-operative allogeneic blood transfusion [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 3:CD004172.
- [4] Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, *et al*. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines [J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(3):944-982.
- [5] Menkis AH, Martin J, Cheng DC, *et al*. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the international society for minimally invasive cardiothoracic surgery (ISMICS) 2011 [J]. *Innovations (Phila)*, 2012, 7(4):229-241.
- [6] Hüfer J, Fries D, Solomon C, *et al*. A Snapshot of coagulopathy after cardiopulmonary bypass [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 22(6):505-511.
- [7] Mazzeffi M, Lund L, Wallace K, *et al*. Effect of cardiopulmonary bypass on platelet mitochondrial respiration and correlation with aggregation and bleeding: a pilot study [J]. *Perfusion*, 2016, 31(6):508-515.
- [8] Al-Rashidi F, Bhat M, Pierre L, *et al*. Acute plateletpheresis and aprotinin reduces the need for blood transfusion following ross operation [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2007, 6(5):618-622.
- [9] Li S, Ji H, Lin J, *et al*. Combination of acute preoperative plateletpheresis, cell salvage, and aprotinin minimizes blood loss and requirement during cardiac surgery [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2005, 37(1):9-14.
- [10] Safwat AM, Bush R, Prevec W, *et al*. Intraoperative use of platelet-plasmapheresis in vascular surgery [J]. *J Clin Anesth*, 2002, 14(1):10-14.
- [11] Alberts M, Bandarenko N, Gaca J, *et al*. Reduced use of allogeneic platelets through high-yield perioperative autologous plateletpheresis and reinfusion [J]. *Transfusion*, 2014, 54(5):1348-1357.
- [12] Dugan G, O'Donnell L, Hanbury DB, *et al*. Assessment of multi-platelet aggregation using citrate, heparin or hirudin in rhesus macaques [J]. *Platelets*, 2015, 26(8):730-735.
- [13] Kaiser AF, Neubauer H, Franken CC, *et al*. Which is the best anticoagulant for whole blood aggregation platelet function testing? comparison of six anticoagulants and diverse storage conditions [J]. *Platelets*, 2012, 23(5):359-367.
- [14] Kalb ML, Potura L, Scharbert G, *et al*. The effect of ex vivo anticoagulants on whole blood platelet aggregation [J]. *Platelets*, 2009, 20(1):7-11.
- [15] 纪宏文,李志远,孙寒松,等. 多学科血液管理对心脏瓣膜手术患者输血和转归的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(7):488-490.
- [16] Everts PA, Knape JT, Weibrich G, *et al*. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2006, 38(2):174-187.

(收稿日期: 2018-08-17)

(修订日期: 2018-09-05)

(上接第 267 页)

- [17] Bennett M, Horton S, Thuys C, *et al*. Pump-induced haemolysis: a comparison of short-term ventricular assist devices [J]. *Perfusion*, 2004, 19(2):107-111.
- [18] McDonald CI, Fraser JF, Coombes JS, *et al*. Oxidative stress during extracorporeal circulation [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 46(6):937-943.
- [19] Melek FE, Baroncini LA, Repka JC, *et al*. Oxidative stress and inflammatory response increase during coronary artery bypass grafting with extracorporeal circulation [J]. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2012, 27(1):61-65.
- [20] Yang FY, Wo WH. Role of se in stabilization of human erythrocyte membrane skeleton [J]. *Biochem Int*, 1987, 15(2):475-482.

(收稿日期: 2018-06-12)

(修订日期: 2018-07-03)

(上接第 272 页)

- [11] Tynnard N. Preparation, storage and quality control of platelet concentrates [J]. *Transfus Apher Sci*, 2009, 41(2):97-104.
- [12] Holme S, Morof G, Murphy S. A multi-laboratory evaluation of in vitro platelet assays: the tests for extent of shape change and response to hypotonic shock. biomedical excellence for safer transfusion working party of the international society of blood transfusion [J]. *Transfusion*, 1998, 38(1):31.

(收稿日期: 2018-09-05)

(修订日期: 2018-09-07)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.05.06

长时间心肺转流患者应用 微聚体滤器处理剩余机血的临床研究

刘铭月, 李勇男, 刘刚, 闫姝洁, 张巧妮, 楼松, 吉冰洋

[摘要]:目的 在长时间心肺转流(CPB)患者中,对比研究应用微聚体滤器(SQ40s 滤器)与普通输血器处理剩余机血与 Cellsaver 回收血液的临床效果。**方法** 纳入 CPB 需低温停循环或低流量的成人患者 60 例,按随机数字表分为实验组(SQ40s 滤器, $n=30$)与对照组(普通输血器, $n=30$),组内随机分为剩余机血组($n=15$)和 Cellsaver 回收血组($n=15$)。主要临床终点指标:扫描电镜滤膜残留物观察。次要临床终点指标:CPB 前、CPB 停机时、滤过后、术后 24 h 红细胞、白细胞、血小板及肌酐。术毕及术后 1 h、3 h、12 h、24 h 的呼吸指数、术后 24 h 胸腔引流量、机械辅助通气时间、ICU 停留时间及住院时间。**结果** 扫描电镜半定量分析,实验组滤膜残留拦截物明显多于对照组[(0.633 ± 0.127) vs (0.245 ± 0.040), $P=0.001$]。呼吸指数呈现时间效应且实验组患者术后 12 h 呼吸指数低于对照组($P=0.027$),术后 24 h 肌酐水平明显低于对照组[$96.73(89.58\sim 119.04)$ $\mu\text{mol/L}$ vs $113.93(97.65\sim 153.38)$ $\mu\text{mol/L}$, $P=0.029$]。其他临床指标无统计学差异。**结论** 长时间心肺转流过程中,应用 SQ40s 微聚体滤器可以拦截回收血液中的微聚体,并对血液成份无影响,潜在改善患者预后。

[关键词]: 心肺转流;剩余机血;微聚体滤器;SQ40s

A clinical study of infusion with residual pump blood processed by microaggregate blood filter after long time cardiopulmonary bypass

Liu Mingyue, Li Yongnan, Liu Gang, Yan Shujie, Zhang Qiaoni, Lou Song, Ji Bingyang

*Department of Extracorporeal Circulation, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100037, China**Corresponding author: Ji Bingyang. Email: jibingyang@fuwai.com*

[Abstract]: Objective To compare the effect of residual pump blood processed by microaggregate blood filter or ordinary blood transfusion apparatus in patients' recovery. **Methods** 60 adult patients who received hypothermic circulatory arrest or low flow cardiopulmonary bypass were randomly divided into trial group (SQ40s, $n=30$) and control group (transfusion apparatus, $n=30$), patients in each group were randomly divided into two subgroups ($n=15$): the residual pump blood group and the cell saver recycling group. The primary endpoint was the filter membrane residues observed by scanning electron microscope. The secondary endpoints were erythrocytes, white blood cells, platelets and creatinine before CPB, at the end of CPB, after the residual blood infusion and 24 hours after the operations. The thoracic drainage, the mechanical ventilation time, the duration of ICU stay and the length of hospital stay were also observed. The respiratory index within 24 hours after operation was recorded dynamically. **Results** The SQ40s filter residues in the net were significantly more than those of ordinary blood transfusion apparatus (0.633 ± 0.127 vs 0.245 ± 0.040 , $P=0.001$). By using SQ40s to filter the residual pump blood, the creatinine level was significantly lower than that of the control group 24 hours after operation ($96.73(89.58\sim 119.04)$ vs $113.93(97.65\sim 153.38)$, $P=0.029$). The respiratory index showed a time effect and it was significantly lower than that in the control group 12 hours after operation ($P=0.027$). There was no statistical difference in other clinical indexes. **Conclusion** The SQ40s filter can reduce the microaggregates in the recycled blood without changing blood components during long time cardiopulmonary bypass and it may improve patients' recovery.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Residual pump blood; Microaggregate blood filter; SQ40s

作者单位:100037 北京,中国医学科学院 北京协和医学院 国家心脏病中心 阜外医院 体外循环中心

通讯作者:吉冰洋,Email:jibingyang@fuwai.com

在心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 过程中,泵的剪切应力、血液直接与非生理人工表面接触、手术操作野血液的不断吸引以及转流时间过长等因素引起血液破坏,可刺激微聚体的形成^[1]。因此,在 CPB 剩余机血和 Cellsaver 回收血中常含有大量微聚体。微聚体是由血液中破坏的红细胞、白细胞、血小板、内皮细胞等不同类型细胞释放的磷脂小囊泡堆积组成^[2],临床输血可见粘性絮状物堵塞输血器,或输血完毕后在血袋中遗留有少量的浓稠物,此即微聚体^[3]。微聚体的释放是多种刺激引起的受控制的过程,包括促凋亡的刺激,剪切应力和损害应激^[4]。微聚体输入体内易发生血栓栓塞并发症,堵塞直径较细的微小动脉,成为术后呼吸功能不全、肾功能障碍等的诱发因素^[5-6]。有研究表明红细胞来源的微聚体,可释放酵母多糖 A 和脂多糖因子,抑制吞噬细胞的活性,并抑制多种细胞因子如白介素 (interleukin, IL)-10、IL-8 的释放,故红细胞微聚体是引起输血后免疫抑制的重要因素之一^[3]。

在输血过程中,应用微聚体过滤器,可通过直接拦截、惯性撞击和扩散拦截等作用机制,有效滤除血液中的微聚体和颗粒物成分,降低血栓栓塞和输血后免疫抑制发生的风险。SQ40s 是孔径为 40 μm 的一次性使用微聚体过滤器,其高强度的纵横编织聚酯滤网,与血液相容性较好,而且过滤量高达 10 U 全血或 5 U 红细胞^[7],可有效减少库血中的微聚体输入体内。目前尚无该过滤器应用于心肺转流过程的文章报道。大血管手术和肺动脉内膜剥脱术需低温停循环,且转流时间长,血液破坏更为严重,微聚体生成可能更多,笔者推测对这类手术应用微聚体过滤器可减少血液中微聚体,可能改善患者预后。本研究将 SQ40s 应用于接受低温停循环或低流量 CPB 成人患者,对其应用于 CPB 剩余机血和 Cellsaver 回收血处理并回输的安全性和有效性,进行临床效果评价。

1 资料与方法

1.1 研究对象 在 2017 年 8 月至 2017 年 12 月期间,纳入中国医学科学院阜外医院需低温停循环或低流量 CPB 心脏手术成人患者 60 例,包括 Stanford A 型主动脉夹层患者 56 例与慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者 4 例,实验组和对照组各半。排除标准:①严重感染或有肿瘤等恶性疾病;②严重肝肾功能不良;③血液疾病患者。本研究方案经中国医学科学院阜外医院伦理委员会批准同意 (批准文号:2016-806),入组患者自愿参加本次试验,并已签署知情同意书。

1.2 实验分组与方法 按随机数字表将患者分入实验组 (SQ40s 滤器过滤, $n=30$) 和对照组 (普通输血器过滤, $n=30$), 实验组在 CPB 结束后,将剩余机血或 Cellsaver 回收血液经过 SQ40s 滤器 (国械注进 20163660680, Haemonetics S.A.) 过滤后储存于无菌储血袋中待回输。对照组将剩余机血或 Cellsaver 回收血液直接储存于无菌储血袋中待回输。实验组和对照组再各随机分为 2 个亚组: 剩余机血组 (SQ40s 组、输血器组) 和 Cellsaver 组 (SQ40s 组、输血器组), 每个亚组各 15 例。其中剩余机血定义为: 停机后 CPB 管路内 (包括静脉储血罐、膜肺、微栓滤器及管道内) 的所有血液; Cellsaver 回收血液定义为: 心脏手术全程 (开胸过程失血、自鱼精蛋白中和后及关胸止血过程的出血) 从术野吸引的血液。上述血液均通过静脉通路回输至患者体内, 一般在室温下 4 h 内输注完毕。

1.3 麻醉和 CPB 方法 所有患者均采用静脉诱导、静脉吸入复合麻醉, 手术期间的通气管理旨在维持动脉二氧化碳分压正常, 吸入氧浓度 40%、呼气末正压 6 cmH_2O 、潮气量 6~8 ml/kg。使用 Stockert S3 体外循环机、Medtronic 膜式氧合器、Stockert 变温水箱、天津塑料研究所定制 CPB 管道和动脉微栓滤器以及 Medtronic 静脉血氧饱和度监测仪。经升主动脉和上下腔静脉或右心房插管建立 CPB。CPB 方式为深低温停循环或深低温停循环选择性脑灌, CPB 术中维持中度血液稀释, 红细胞比容 (hematocrit, HCT) 0.20~0.25。

1.4 临床终点指标与术中标本采集

1.4.1 主要临床终点指标 扫描电镜滤膜残留物观察。血液过滤完成后将实验组和对照组的滤膜 ($n=6$) 取出, 戊二醛 (1~3 h) — 锇酸 (0.5~1 h) 双固定, 脱水干燥, 粘样, 离子溅射镀膜。扫描电镜 (日本电子 JSM5510) 放大 100 倍镜下观察。每个样本随机选取 3 个视野拍照, 根据灰度值差异通过 Image J 对残留物进行半定量分析^[8]。

1.4.2 次要临床终点指标 CPB 前、CPB 停机时、滤过后、术后 24 h 红细胞 (red blood cell, RBC)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、白细胞 (white blood cell, WBC)、血小板计数 (platelet count, PLT) 及肌酐 (creatinine, Cr)。术毕及术后 1 h、3 h、12 h、24 h 的呼吸指数 (respiratory index, RI)、术后 24 h 胸腔引流量、机械辅助通气时间、ICU 停留时间及住院时间。分别采集各组患者 CPB 前动脉血、停机后剩余机血或 Cellsaver 回收的血液、经 SQ40s 过滤后血液、患者术后 1 h、3 h、12 h、24 h 动脉血各 5 ml, 全

自动血细胞分析仪测定 RBC、WBC、PLT 数量, RA-DIOMETER ABL800 血气分析仪及其配套试剂进行血气分析, Sysmex CS5100 血凝仪及配套试剂测定凝血五项。

1.5 统计学处理 所有数据使用 SPSS 16.0 软件进行统计分析, 符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两组间比较采用 *t* 检验。采用重复测量的双向方差分析确定时间、组和交互在不同时间点上的影响。为了进行多重比较, 应用最小二乘差分法对结果进行校正。不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位间距表示, 两组间比较采用非参数检验。计数资料以频数(百分比)表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料 各亚组间患者性别、年龄、身高、体重等术前基线值及 CPB 转机时间、升主动脉阻断时间、术后剩余机血量均无统计学差异($P > 0.05$), 见表 1 和表 2。

2.2 血液成分变化 对 SQ40s 组滤过前后血液成分进行比较, 剩余机血亚组 RBC、Hb、HCT、WBC

和 PLT 等数量滤过前后无统计学差异($P > 0.05$), 见表 3。Cellsaver 亚组的回收血液无血小板, 其余血液成分滤过前后差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 4。SQ40s 滤器未改变正常血液成分。

表 3 剩余机血亚组过滤回收血前后血液成分变化($n=15, \bar{x}\pm s$)

项目	滤过前	滤过后	<i>P</i> 值
RBC($\times 10^{12}/L$)	2.90 \pm 0.51	2.88 \pm 0.43	0.491
Hb(g/L)	90.47 \pm 16.58	89.40 \pm 13.95	0.362
HCT	0.26 \pm 0.49	0.26 \pm 0.41	0.261
WBC($\times 10^{12}/L$)	6.13 \pm 3.02	5.75 \pm 2.46	0.057
PLT($\times 10^9/L$)	131.73 \pm 48.09	127.00 \pm 47.49	0.14

表 4 Cellsaver 亚组过滤回收血前后血液成分变化($n=15, \bar{x}\pm s$)

项目	滤过前	滤过后	<i>P</i> 值
RBC($\times 10^{12}/L$)	5.22 \pm 2.71	4.72 \pm 1.32	0.363
Hb(g/L)	157.96 \pm 81.63	143.07 \pm 42.02	0.360
HCT	0.45 \pm 0.22	0.41 \pm 0.11	0.323
WBC($\times 10^{12}/L$)	4.61 \pm 2.95	4.27 \pm 1.60	0.647

表 1 剩余机血组亚组患者基本情况比较($n=15$)

项目	SQ40s 组	输血器组
年龄(岁)	49.6 \pm 13.1	50.5 \pm 8.1
男性(n)	12	12
身高(cm)	170.8 \pm 8.8	169.3 \pm 8.5
体重(kg)	76.5(65.3~80)	70(67~80)
转机时间(min)	177.8 \pm 36.6	178.5 \pm 57.9
阻断时间(min)	103.4 \pm 25.7	97.9 \pm 32.2
全身停循环时间(min)	23.94 \pm 3.73	25.73 \pm 2.63
降低温度($^{\circ}C$)	24.90(19.80~27.23)	25.50(24.80~28.00)
剩余机血(ml)	800(800~1 000)	800(800~1 000)
术前 RBC($\times 10^{12}/L$)	4.43(4.15~4.84)	4.73(4.45~4.99)
术前 WBC($\times 10^{12}/L$)	7.80(5.81~10.90)	7.79(5.94~10.40)
术前 PLT($\times 10^9/L$)	185.63 \pm 59.02	241.56 \pm 125.80
术前 Cr($\mu mol/L$)	75.86(61.57~95.90)	79.38(64.18~87.38)
术前 D-Dimer($\mu g/ml$)	1.79(0.63~6.37)	2.38(1.04~6.11)
术前 FDP($\mu g/ml$)	11.22(2.81~21.81)	12.19(4.59~21.27)
术前 PT(s)	14.40(13.63~15.60)	14.30(13.00~14.60)
术前 PTA(%)	83.50(71.75~93.25)	83.00(79.00~101.00)
术前 INR	1.13(1.05~1.24)	1.12(0.99~1.15)
术前 APTT(s)	38.30(35.95~39.65)	37.85(35.85~42.38)

注: D-Dimer: D-二聚体; FDP: 纤维蛋白(原)降解产物; PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原时间活动度; INR: 国际标准比值; APTT: 活化部分凝血活酶时间。

表 2 Cellsaver 组的亚组患者基本情况比较 (n=15)

项目	SQ40s 组	输血器组
年龄(岁)	43.06±14.28	48.00±11.59
男性(n)	13	12
身高(cm)	172.27±7.75	167.00±7.78
体重(kg)	76.31±17.89	76.07±14.38
转机时间(min)	170.62±39.21	155.87±40.51
阻断时间(min)	92.69±17.65	95.80±23.94
Cellsaver 处理量(ml)	2 000(2 000~2 950)	2 000(2 000~2 000)
Cellsaver 回收量(ml)	230(230~300)	230(210~230)
术前红细胞数($\times 10^{12}/L$)	4.83±0.61	4.85±0.50
术前白细胞数($\times 10^{12}/L$)	10.59±3.87	11.00±5.23
术前血小板数($\times 10^9/L$)	202(183~287)	227(153~238)
术前 Cr($\mu\text{mol}/L$)	80.15(69.37~104.60)	90.58(69.43~107.92)
术前 D-Dimer($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0.6(0.33~3.31)	1.62(0.45~7.57)
术前 FDP($\mu\text{g}/\text{ml}$)	3.57(2.50~11.28)	7.14(2.50~22.74)
术前 PT(s)	14(13.20~15.50)	13.65(13.15~15.83)
术前 PTA(%)	0.86±0.22	0.89±0.18
术前 INR	1.09(1.01~1.25)	1.06(1.01~1.28)
术前 APTT(s)	38.74±5.45	39.16±6.70

2.3 扫描电镜 在扫描电镜 100 倍镜下可见, SQ40s 滤膜呈致密的纵横编织结构, 吸附较多的血液破坏成分, 为 RBC、PLT 以及液体凝固物产生的血液凝集块, 见图 1、图 2。通过 ImageJ 对滤网残留物进行半定量分析, 剩余机血亚组与 Cellsaver 亚组的 SQ40s 组滤网拦截物, 均显著多于输血器组 [(0.633±0.127) vs (0.245±0.040), $P = 0.001$], 见图 3 和图 4。

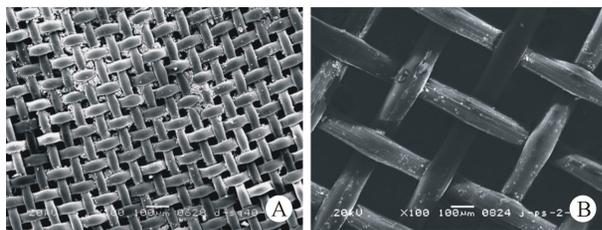


图 1 剩余机血亚组的两组滤网残留物($\times 100$)

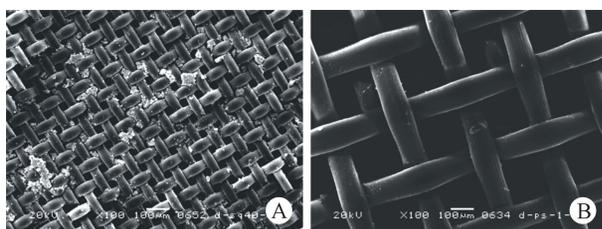
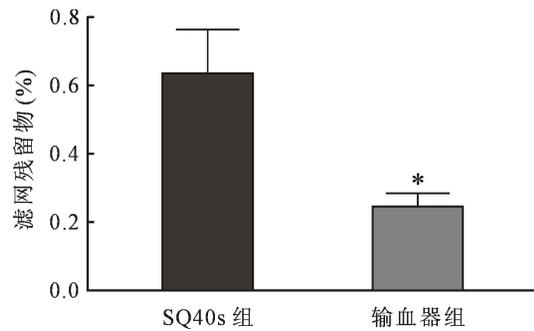
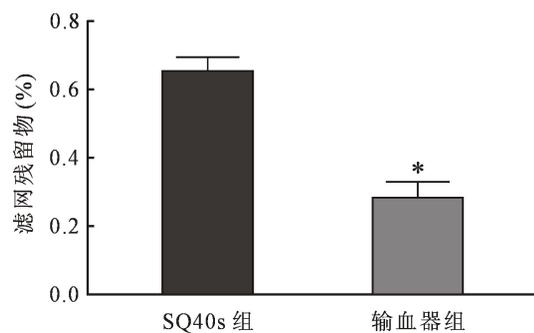


图 2 Cellsaver 亚组的两组滤网残留物($\times 100$)



注:与 SQ40s 组比较 * $P < 0.05$ 。

图 3 剩余机血亚组的两组滤网残留物半定量分析



注:与 SQ40s 组比较 * $P < 0.05$ 。

图 4 Cellsaver 亚组的两组滤网残留物半定量分析

2.4 临床效果

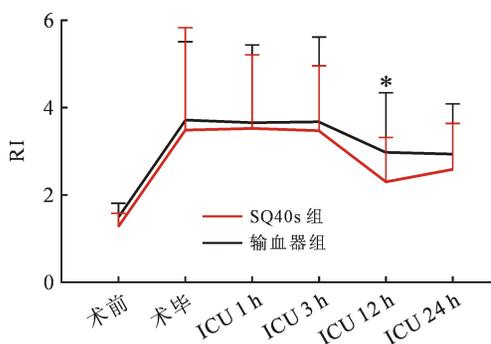
2.4.1 剩余机血亚组 SQ40s 组患者术后 24 h Cr

水平明显低于输血器组 ($P = 0.029$)。术后 24 h RBC、WBC、PLT、胸腔引流量、机械辅助通气时间、ICU 停留时间以及住院时间, SQ40s 组与输血器组无显著差异 ($P > 0.05$), 见表 5。

RI 呈现时间效应 ($P = 0.001$), 在术后 12 h 实验组显著低于对照组 ($P = 0.027$), 其余时间点组间无明显统计学差异 ($P > 0.05$), 见图 5。

2.4.2 Cellsaver 亚组 术后 24 h RBC、WBC、PLT、Cr、胸腔引流量、机械辅助通气时间、ICU 停留时间以及住院时间, SQ40s 亚组与输血器亚组 Cellsaver 处理后无显著差异 ($P > 0.05$), 见表 6。

RI 呈现时间效应 ($P = 0.003$), 但在各时间点两组间无明显统计学差异 ($P > 0.05$), 见图 6。



注: 与 SQ40s 组比较 * $P < 0.05$
图 5 剩余机血亚组的两组患者 RI 比较

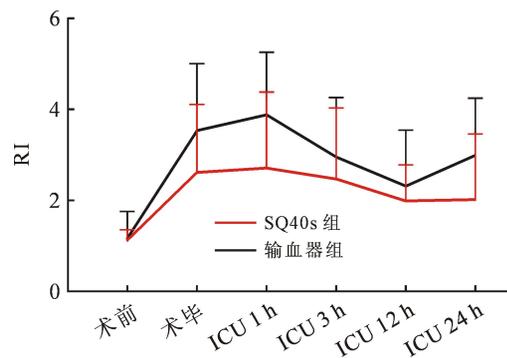


图 6 Cellsaver 亚组的两组患者 RI 比较

3 讨论

深低温停循环或低流量手术往往需要长时间体外转流, 在此过程中患者易丢失大量体液, 血液成分受到严重破坏^[9], 破坏的 RBC、WBC、PLT、内皮细胞等不同类型细胞释放磷脂小囊泡堆积形成微聚体^[2]。微聚体输入体内后, 由于这些细胞碎片大多被肺过滤, 可能堵塞直径较细的血管, 进而引起肺动脉高压和通气/血流比例失衡, 造成术后呼吸功能不全^[10]。此外, 在术中控制性低血压或需要大量输血的紧急情况下, 往往不利于器官灌注。此时微聚体堵塞肾脏微循环, 抑制游离血红蛋白经肾排出, 导致肾功能障碍甚至急性肾衰^[6]。输血过程中应用微聚

表 5 剩余机血亚组的 SQ40s 组和输血器组患者术后临床资料 (n = 15)

项目	SQ40s 亚组	输血器亚组	P 值
术后 24 h RBC ($\times 10^{12}/L$)	3.11 \pm 0.36	3.34 \pm 0.36	0.097
术后 24 h WBC ($\times 10^{12}/L$)	12.06 \pm 3.57	12.55 \pm 3.53	0.678
术后 24 h PLT ($\times 10^9/L$)	105.58 \pm 37.21	123.83 \pm 61.78	0.281
术后 24 h Cr ($\mu\text{mol/L}$)	96.73 (89.58~119.04)	113.93 (97.65~153.38)	0.029
术后 24 h D-Dimer ($\mu\text{g/ml}$)	6.00 (3.30~9.65)	6.03 (3.68~7.45)	0.465
术后 24 h FDP ($\mu\text{g/ml}$)	17.19 \pm 9.56	19.00 \pm 7.87	0.535
术后 24 h PT (s)	14.93 \pm 0.62	14.41 \pm 1.57	0.250
术后 24 h PTA (%)	77.73 \pm 6.10	85.53 \pm 16.18	0.092
术后 24 h INR	1.21 \pm 0.07	1.13 \pm 0.16	0.086
术后 24 h APTT (s)	40.10 (37.53~47.58)	42.90 (39.20~49.80)	0.242
术日胸腔引流量 (ml)	400 (360~495)	520 (250~810)	0.615
术后第一天胸腔引流量 (ml)	265 (225~422.5)	300 (200~400)	0.828
术后第二天胸腔引流量 (ml)	222.11 \pm 100.53	213.33 \pm 132.66	0.821
术后第三天胸腔引流量 (ml)	201.67 \pm 154.13	171.88 \pm 99.48	0.514
机械辅助通气时间 (h)	28.59 (25.25~46.52)	49.08 (22~82)	0.069
ICU 停留时间 (d)	4.00 \pm 2.00	4.50 \pm 2.64	0.519
住院时间 (d)	12 (10~18)	14 (9~15)	0.960

表 6 Cellsaver 亚组的 SQ40s 组和输血器组患者术后临床资料比较(n=15)

项目	SQ40s 亚组	输血器亚组	P 值
术后 24 h RBC($\times 10^{12}/L$)	3.39 \pm 0.52	3.15 \pm 0.43	0.171
术后 24 h WBC($\times 10^{12}/L$)	14.67 \pm 3.89	12.36 \pm 3.01	0.076
术后 24 h PLT($\times 10^9/L$)	160.38 \pm 82.85	126.27 \pm 61.85	0.207
术后 24 h Cr($\mu\text{mol}/L$)	123.13 \pm 46.40	120.69 \pm 39.12	0.876
术后 24 h D-Dimer($\mu\text{g}/\text{ml}$)	4.57(1.84~8.43)	3.29(2.48~10.09)	0.901
术后 24 h FDP($\mu\text{g}/\text{ml}$)	12.34(7.31~20.04)	13.63(8.22~24.17)	0.607
术后 24 h PT(s)	14.12 \pm 1.31	14.67 \pm 0.94	0.189
术后 24 h PTA(%)	88.19 \pm 17.22	80.13 \pm 9.24	0.119
术后 24 h INR	1.10 \pm 0.13	1.16 \pm 0.09	0.188
术后 24 h APTT(s)	44.50(37.78~48.00)	37.70(35.20~45.80)	0.220
手术当天胸腔引流量(ml)	405(257.5~580)	380(300~400)	0.707
术后第一天胸腔引流量(ml)	300(175~475)	280(180~470)	0.843
术后第二天胸腔引流量(ml)	277.50 \pm 203.88	279.33 \pm 160.20	0.978
术后第三天胸腔引流量(ml)	185(75~350)	190(80~300)	0.859
机械辅助通气时间(h)	30.5(21.5~48.83)	30.17(21.58~53.17)	0.575
ICU 停留时间(d)	4(2~5.75)	4(4~6)	0.367
住院时间(d)	16.5(14.25~20)	15(12~25)	0.566

体滤器,可通过直接拦截、惯性撞击和扩散拦截等作用机制,有效滤除血液中的微聚体和颗粒物成分,降低器官微血管栓塞。Ju Mizuno^[11]报道微聚体滤器可减少产科术后羊水栓塞的发生,梁辉等^[12]也证实微聚体滤器可净化回输 RBC 质量。

在本研究的离体实验部分,笔者观察到无论是对于剩余机血还是 Cellsaver 回收血, SQ40s 均不改变血液成分。通过扫描电镜观察时,确认微聚体为 RBC、血小板以及液体凝固物产生的血液凝集块,且大部分超出了网眼口径的大小,孔径 40 μm 的 SQ40s 滤膜拦截物显著多于 170 μm 的普通输血器。

本研究在体实验中,应用 SQ40s 组滤器处理机血输入患者后 RI 呈时间效应,且在术后 12 h 显著降低。RI 是肺泡动脉氧分压差与动脉氧分压之比,提示滤除微聚体可能与肺的通气、氧交换功能相关。但剩余机血的容量通常在 800~1 000 ml,故随着时间延长,两组间的 RI 无统计学差异。而在 Cellsaver 组,Cellsaver 回收后剩余 200~300 ml 浓缩血液,应用 SQ40s 滤器处理较少的 cellsaver 回收血,不能引起 RI 间的显著差异。

另外,剩余机血亚组的 SQ40s 组患者术后第一天 Cr 水平显著低于输血器组。血小板微聚体通过阻塞肾毛细血管,是 CPB 术后肾功能不全的原因之一^[13]。SQ40s 滤器通过滤除血小板微聚体,可能在

一定程度上减轻术后肾损伤。

本研究样本量较少,主要探讨了 SQ40s 微聚体滤器实际滤过效果、对 CPB 剩余机血成分及患者术后 24 h 临床转归的影响。因微聚体是由血液中破坏的不同类型细胞释放的磷脂小囊泡堆积组成,目前尚无准确的检测手段,无法进行精确定量分析。在本研究中为了比较其与普通输血器的滤过效果,应用扫描电镜观察滤网残留物间接证实微聚体的滤除。因此,探究微聚体的精确检测手段,并且将剩余机血经微聚体滤器滤过后再回输,对患者术后各器官功能及预后的影响,还有待扩大样本量进一步进行研究。

综上,长时间心肺转流过程中,应用 SQ40s 微聚体滤器可以拦截回收血液中的微聚体,并对血液成份无影响,潜在改善患者预后。

参考文献:

- [1] Burger D, Schock S, Thompson CS, *et al.* Microparticles: biomarkers and beyond[J]. Clin Sci (Lond), 2013, 124(7):423-441.
- [2] Piccin A, Murphy WG, Smith OP. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications[J]. Blood Rev, 2007, 21(3):157-171.

(转第 301 页)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.05.07

体外循环心脏手术剩余机血超滤处理的 前瞻性队列研究

闫姝洁, 楼松

[摘要]:目的 研究体外循环下心脏手术剩余机血经超滤处理,是否可提高机血回输后对患者血红蛋白和血浆游离血红蛋白(PFHb)的增长量、减少机血回输量和术后肾功能的影响。**方法** 入选 60 名择期行体外循环心脏手术的成人患者,对照组($n=30$)将剩余机血直接经主动脉插管回输或收集至输血袋中经外周静脉回输;超滤组($n=30$)则对机血进行超滤浓缩处理后回输。比较两组机血回输后患者血红蛋白及游离血红蛋白增长量(ΔHb , ΔPFHb)、机血回输量、术后 24 h 引流量、术后机械通气时间、术后肌酐增长率及急性肾功能损伤(AKI)发生率。**结果** 超滤组机血输注完毕后 ΔHb 高于对照组 [ΔHb (18 ± 11) g/L vs (12 ± 6) g/L, $P=0.03$], 机血回输量少于对照组 [$550(325, 615)$ ml vs $1\,000(900, 1\,180)$ ml, $P<0.001$], 回输后患者 ΔPFHb 高于对照组 [$100(0, 200)$ mg/L vs $0(-100, 0)$ mg/L, $P=0.03$], 术后 24 h 引流量、机械通气时间、术后肌酐增长率及 AKI 发生率无统计学差异。**结论** 与机血直接回输相比,体外循环下心脏手术剩余机血经超滤处理后回输可有效提高患者 Hb 水平、减轻液体负荷,虽然机血超滤可引起 PFHb 升高,但未发现与术后肾损伤相关。

[关键词]: 体外循环;剩余机血;超滤;液体负荷

Hemoconcentration and retransfusion of residual cardiopulmonary bypass pump blood: a prospective cohort study

Yan Shujie, Lou Song

Department of Extracorporeal Circulation, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: Lou Song, Email: lousongfw@163.com

[Abstract]: Objective The aim of the study was to investigate whether residual pump blood hemoconcentration could increase the increment of hemoglobin after residual pump blood retransfusion and reduce retransfusion volume and to evaluate its influence on plasma free hemoglobin (PFHb) level and postoperative kidney function. **Methods** Sixty adult patients undergoing elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass were assigned to two groups based on pump blood processing strategy: hemoconcentrated ($n=30$) or unprocessed (control; $n=30$). Retransfusion volume, increment in hemoglobin and PFHb after retransfusion (ΔHb , ΔPFHb), postoperative chest drainage volume (first 24h), duration of mechanical ventilation, changes of serum creatinine and prevalence of AKI were compared between the two groups. **Results** The retransfusion volume was lower in hemoconcentration group ($550(325, 615)$ ml vs $1000(900, 1180)$ ml, $P<0.001$). Higher levels of both ΔHb and ΔPFHb were observed after retransfusion in hemoconcentration group (ΔHb 1.8 ± 1.1 g/dl vs 1.2 ± 0.6 g/dl, $P=0.03$, ΔPFHb $100(0, 200)$ mg/L vs $0(-100, 0)$ mg/L, $P=0.03$). No difference was found in postoperative chest drainage volume (first 24h), duration of mechanical ventilation, change of serum creatinine and prevalence of AKI. **Conclusion** Compared with unprocessed group, hemoconcentration and retransfusion of residual CPB pump blood improved hemoglobin level and reduced fluid loading. Despite an increase in PFHb, the processing procedure was not related to postoperative kidney injury.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Residual pump blood; Hemoconcentration; Fluid loading

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)心脏手

术剩余机血(简称“机血”)指心肺转流停止、静脉回流管路夹闭后 CPB 管路内(包括储血罐、氧合器、微栓滤器和各种管道内)的剩余血液。对于成人手术常规管路,机血量为 1 000~1 500 ml。美国胸心外

作者单位: 100037 北京,中国医学科学院 北京协和医学院
国家心脏病中心 阜外医院 体外循环中心

通讯作者: 楼松, Email: lousongfw@163.com

科协会及心血管麻醉学会指南^[1]将 CPB 剩余机血回输列为 IIa 级推荐。关于机血的处理方式,各个心脏中心存在差异,2015 年英国一项剩余机血^[2]的调查研究显示,3 个中心直接回输机血,19 个中心将机血经血液回收装置洗涤处理后回输洗涤红细胞,而 2 个中心使用机血超滤血液浓缩处理后回输,部分中心采用上述处理方式相组合。三种机血处理方式各有利弊,鉴于血液回收处理会同时将血浆、血小板洗涤清除,可能对患者凝血功能产生影响,阜外医院目前采用直接回输和超滤浓缩处理相结合的方式。超滤浓缩处理可在减轻液体负荷同时最大程度保留血小板和凝血因子,其缺点在于超滤可能会增加血液破坏,增高术后血浆游离血红蛋白(plasma free hemoglobin, PFHb),影响术后肾功能。本研究为前瞻性队列研究,考察机血经超滤处理是否可有效提高患者回输后血红蛋白(hemoglobin, Hb)、减少回输量及其回输后对患者 PFHb 和术后肾功能的影响。

1 资料与方法

1.1 研究设计和研究对象 本研究为前瞻性队列研究。选取 2017 年 1 月至 2017 年 5 月于阜外医院择期低温 CPB 心脏直视手术患者 60 例,入选标准:①年龄 ≥ 18 岁;②择期 CPB 心脏手术。排除标准:①二次手术、急诊手术;②低温停循环手术;③机血未输注完成。两名灌注医师分别采取不同的机血处理方式,机血直接回输组(即对照组)30 例,机血超滤(即超滤组)30 例。CPB 停止后患者管理及治疗处理由麻醉医师和术后恢复室医师决定,不受研究人员影响。

1.2 样本量计算 根据预实验结果,对照组机血回输后 Hb 增长值(Δ Hb)为 (11 ± 5) g/L,取双侧 α 0.05,把握度 $(1-\beta)$ 0.9,两组差值为一个标准差,估计样本量为两组各 21 例。因此,本研究采取样本量两组各 30 例。

1.3 CPB 方法和机血处理 CPB 由 Stockert S5、Stockert S3、Stockert C5 型(Sorin Group Deutsch Land GmbH, 德国)或 Jostra HL20 型(Maquet Cardiopulmonary AG, 瑞典)人工心肺机完成。CPB 管路包括阜外成人型循环管路(天津塑料研究所, 中国)、含血停搏液管路(天津塑料研究所, 中国)、膜式氧合器(MAQUET VKMO 7800, 德国; Medtronic Affinity, 美国; SorinInspire, 意大利)、动脉微栓滤器(宁波菲拉尔医疗用品有限公司, 中国)。CPB 预充液总量为 1 600 ml,包括复方电解质注射液 600 ml(石家庄

四药有限公司, 中国)以及羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液(费森尤斯, 中国)或 4%琥珀酰明胶(贝朗医疗, 中国)1 000 ml。经升主动脉、上下腔静脉或腔房管插管建立 CPB。CPB 结束后,2 名灌注医师分别采取不同的机血处理方式。

对照组(n=30 例):心肺转流停止、静脉回流管路夹闭后,根据患者心功能及容量情况、依据麻醉医师建议将机血经主动脉插管回输给患者;鱼精蛋白中和完毕、动脉插管拔管后,将其剩余机血收集至输血袋中经患者外周静脉回输至患者。

超滤组(n=30 例):心肺转流停止、静脉回流管路夹闭后,根据患者心功能及容量情况、依据麻醉医师建议将机血经主动脉插管回输给患者。回输间歇应用超滤器(SORIN, 意大利)浓缩机血直至储血罐液面为 0 ml;鱼精蛋白中和完毕、动脉插管拔管后,将其余机血先经超滤浓缩后收集于输血袋中经患者外周静脉回输至患者。为减少血液破坏,超滤时流量设定于 <500 ml/min。

1.4 临床终点和数据收集

1.4.1 主要临床终点 机血回输前后患者 Hb 和 Δ Hb。次要临床终点:①机血回输量,包括经动脉插管回输及收集于输血袋中的液体量总和。②机血回输前后患者 PFHb 和 PFHb 增长值(Δ PFHb);③术后 3 日内血清肌酐(creatinine, Cr)增长率;④术后急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)[按照 KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)诊断标准,48 h Cr 增加 ≥ 26.4 μ mol/L 或 Cr 增加 $\geq 50\%$ 或尿量 <0.5 ml/(kg \cdot h), >6 h]发生率;⑤术后 24 h 引流量;⑥术后机械通气时间。

1.4.2 收集患者基本信息 患者性别、年龄、身高、体重、手术种类、术前射血分数(ejection fraction, EF)值、CPB 前血液学检查:Hb、红细胞比容(hematocrit value, HCT)、PFHb、Cr;CPB 信息:转机时间、阻断时间、转中最低鼻咽温、转中最低膀胱温、膜肺型号、转中最低 Hb、转中红细胞输注量、转中超滤量、转中尿量、停机时储血罐中血液容量;CPB 停机时血液学检查:Hb、HCT、PFHb、机血回输量、机血 Hb、机血 PFHb、机血超滤量;机血输注完毕后血液学检查:Hb、HCT、PFHb;术后:机械通气时间、术后 24 h 引流量、术后 48 h Cr 峰值以及术后 3 h、12 h、24 h Hb 及 HCT 值。并随访患者至出院,记录患者死亡及其它主要并发症发生情况,包括二次开胸手术、术后低心排出量综合征并应用主动脉内球囊反搏或体外膜肺氧合、延迟气管拔管(即机械通气时间 >48 h)、术后应用持续肾脏替代治疗和术后神经

系统并发症(脑卒中或昏迷)。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 23.0 进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位间距表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以频数表示,两组间比较采用 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 两组患者基本信息、手术类型和转中情况见表 1。两组转前、转中各项临床参数均无统计学差异。

2.2 剩余机血处理 超滤组在停机后超滤浓缩剩

余机血,机血回输量少于对照组($P < 0.001$)。比较两组回输血成分,超滤组回输血 Hb 高于对照组($P < 0.001$),PFHb 也高于对照组($P < 0.001$),两组间回输血电解质含量无差异,见表 2。

2.3 临床终点 主要终点方面,机血输注完毕后超滤组 Δ Hb 高于对照组($P = 0.03$)。

次要终点方面,通过超滤处理可明显减少剩余机血回输量($P < 0.001$),输注完毕后超滤组患者 Δ PFHb 高于对照组($P = 0.03$)。与对照组相比,超滤处理对患者术后 3 h、12 h、24 h Hb 变化无影响。两组术后 24 h 引流量、术后机械通气时间以及术后 Cr 峰值及 AKI 发生率无统计学差异。见表 3。

全部患者出院前无死亡,两组患者中各有 1 例于术后进行二次开胸止血,余无其他并发症发生。

表 1 两组患者术前及体外循环期间临床资料(n=30)

项目	对照组	超滤组	P 值
年龄(岁)	54±13	55±12	0.70
男性[n(%)]	20(67)	12(40)	0.22
手术种类			
CABG[n(%)]	7(23)	8(27)	
瓣膜手术[n(%)]	13(43)	10(30)	
Morrow[n(%)]	3(10)	2(7)	
成人先天性心脏病[n(%)]	3(10)	5(17)	
复合手术[n(%)]	4(13)	5(17)	
BSA(m ²)	2.02±0.16	2.05±0.19	0.53
ALB(g/L)	44.6(41.3,47.4)	42.9(40.7,46.1)	0.36
ALT(U/L)	16(13,41)	13(7,36)	0.49
Cr(umol/L)	78.0±15.4	75.5±15.5	0.56
Glu(mmol/L)	5.43±1.73	5.19±1.21	0.58
转前 Hb(g/L)	124±14	123±11	0.93
转前 HCT	0.368±0.05	0.374±0.03	0.58
转前 PFHb(mg/L)	100(0,200)	200(50,250)	0.37
心肺转流时间(min)	110±38	104±31	0.54
阻断时间(min)	81±32	75±27	0.50
转中最低鼻温(°C)	32.4±0.7	32.4±0.5	0.98
转中最低膀胱温(°C)	32.9±0.8	33.1±0.9	0.37
转中最低 Hb(g/L)	83±13	82±11	0.69
转中 RBC 输注[n(%)]	10(33)	12(40)	0.83
转中尿量(ml)	300(150,600)	300(128,575)	0.94
停机储血罐内容量(ml)	300(130,390)	250(150,300)	0.33
停机 Hb(g/L)	97±10	94±11	0.36
停机 HCT	0.291±0.03	0.283±0.04	0.43
停机 PFHb(mg/L)	450(200,725)	600(350,800)	0.34

注:BSA:体表面积;ALB:白蛋白;ALT:谷丙转氨酶;Glu:血糖;RBC:红细胞。

表 2 两组患者剩余机血处理比较(n=30)

项目	对照组	超滤组	P 值
机血回输量(ml)	1 000(900,1180)	550(325,615)	<0.001
机血超滤量(ml)	0	495 ±39	<0.001
回输血 Hb(g/L)	96(90,105)	164(139,175)	<0.001
回输血 HCT	0.29(0.27,0.31)	0.49(0.42,0.52)	<0.001
回输血 PFHb(mg/L)	450(200,725)	2 200(1 450,2 900)	<0.001
回输血 K ⁺ (mmol/L)	5.75(5.15,6.18)	5.42(5.13,5.68)	0.37
回输血 Na ⁺ (mmol/L)	137.6(136.4,139.6)	139.2(138.1,142.8)	0.33

表 3 两组患者临床终点比较(n=30)

项目	对照组	超滤组	P 值
主要临床终点			
ΔHb(g/L)	12±6	18±11	0.03
次要临床终点			
机血回输量(ml)	1 000(900,1 180)	550(325,615)	<0.001
ΔPFHb(mg/L)	0(-100,0)	100(0,200)	0.03
回输后 PFHb(mg/L)	500(200,800)	700(300,900)	0.08
ΔHb 3 h(g/L)	16±11	21±14	0.20
ΔHb 12 h(g/L)	15(8,22)	13(9,23)	0.90
ΔHb 24 h(g/L)	11(5,20)	14(7,23)	0.26
术后 24 h 引流量(ml)	435(298,580)	330(230,460)	0.40
术后机械通气时间(h)	19(13, 23)	14(11,21)	0.43
术后 Cr 峰值(μmol/L)	90.4(79.3, 113.3)	93.5(78.9,116.9)	0.56
术后 Cr 增长率(%)	19(3,42)	28(12,51)	0.25
术后 AKI[n(%)]	10(33)	10(33)	1.0

3 讨论

研究发现超滤浓缩处理后机血回输对患者 Hb 的提升效果优于对照组[(18±11) g/L vs (12±6) g/L, $P=0.03$], 尽管术后 3 h 时, 机血超滤对患者 Hb 提升效果不显著, 但是较高水平 Hb 可增加术后即时 Hb 携氧能力, 可能有利于患者预后。另外, 研究也证实机血超滤处理可减少患者术后液体负荷。CPB 常规管路内容量约 1 000~1 500 ml, 超滤处理可有效减少(495±39) ml 的液体负荷。相当于通过机血超滤可降低 1/2~1/3 的管路预充量。已有研究证实, 心脏手术液体负荷过多与患者术后肾损伤和死亡相关^[3-4]。首先, 液体负荷过多加重组织水肿, CPB 相关炎症反应、平流灌注本身可导致血管内皮屏障破坏^[5]。此外, 液体负荷过多增加心房利钠肽分泌, 促进内皮细胞糖萼脱落, 影响血管内皮屏障,

导致组织水肿^[6], 尤其是心肌水肿和肺水肿。另外, 液体负荷过多增加心脏前负荷, 也不利于心脏恢复。而减少剩余机血回输量可为 CPB 后的容量管理留有余地, 尤其是对于术后心功能差、尿少和需要严格限制入量而又需要提高 Hb 的患者, 如心脏移植术后和肺动脉内膜剥脱术后行机血超滤可有更少的容量, 更有效地提高 Hb, 为术后 ICU 容量管理提供帮助。尽管术后 3 h 时, 机血超滤对患者 Hb 提升效果不显著, 但是较高水平 Hb 可增加术后即时 Hb 携氧能力, 可能有利于患者预后。

国内部分中心在 CPB 后担心机血中残余肝素对止血关胸的不良影响, 常规丢弃机血。在血源日益紧张的情况下, 笔者不提倡这种做法。通过机血超滤, 可以保留红细胞、凝血因子和血小板, 并滤出部分机血中的残余肝素, 理论上也有益于改善 CPB 后的凝血功能。机血中剩余的少量肝素, 可通过持

续泵入鱼精蛋白予以中和。也有些中心在 CPB 后, 动脉插管拔除之前, 通过扩血管处理, 可以将全部剩余机血回输。这不但增加了患者的容量负荷, 而且未经浓缩的机血, Hb 一般在 80~90 g/L, 也难以有效提高患者 Hb。笔者认为这种处理方法也值得商榷。

超滤处理会增加血液破坏, 轻微增加患者 PF-Hb 水平 [100(0, 200) mg/L vs 0(-100, 0) mg/L, $P=0.03$]。在本研究中, 笔者在进行机血超滤时, 设置最大流量为 500 ml/min, 为权衡机血超滤速度和减少血液破坏之考虑。有关 PFHb 升高, 其在超出结合珠蛋白的清除能力后, 在酸性环境中可沉积于肾小管, 造成直接肾损伤, 作者担心其可能会引起术后 AKI^[7-8], 但本研究结果显示轻微 PFHb 增加并不增加术后 AKI 发生风险, 两组 Cr 增长率也无统计学差异。此外, 在剩余机血超滤过程中, 如时间富余, 可尽量降低超滤速度可减少血液破坏, 以减少 PFHb 生成。但是本研究并未纳入术前肾功能不全的患者, 尚不能确定该处理对于这类患者的影响。

部分中心将剩余机血经血液回收处理后回输, 尽管也可减轻液体负荷和降低炎性因子^[9], 但是在洗涤过程中大量血小板、凝血因子、血浆蛋白被消耗。G Scrascia 等^[10]的研究显示, 与直接回输相比, 经血液回收处理尽管可以提高术后 Hb 水平, 却影响凝血功能。Shen S 等^[11]的研究也指出, 对于出血高危患者, 血液回收处理会影响患者凝血功能, 增加术后出血风险。而理论上, 超滤处理也可滤除部分炎性因子, 而对血小板、凝血因子无影响, 本研究也同时比较了超滤组和对照组术后 24 h 引流量, 两组之间无差异。

作为一项探索性前瞻性研究, 本研究显示了剩余机血超滤处理的有效性和安全性, 可作为下一步随机对照研究的预实验, 本研究得出的数据可作为基线值, 为进一步研究样本量计算提供依据, 下一步研究可纳入对容量管理要求更高且手术风险更大的手术(如心脏移植术和肺动脉内膜剥脱术)以进一步探索剩余机血超滤处理的效果。另外, 也可开展临床随机对照研究, 进一步比较三种剩余机血处理方式的优劣, 尤其是术后出血风险高的大血管手术。

4 结 论

CPB 下心脏手术剩余机血经超滤处理后可有效提高 Hb 和 HCT 水平, 减少机血回输量。超滤后的

剩余机血 PFHb 升高, 但回输后 PFHb 仅轻微增加, 与机血直接回输相比, 对肾功能和凝血系统的影响并无区别。

参考文献:

- [1] Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, *et al*. 2011 update to the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologist blood conservation clinical practice guidelines[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(3):944-982.
- [2] Issitt R, Sheppard S. Dealing with pericardial suction blood and residual pump volume: a review of current practices in the UK[J]. *Perfusion*, 2011, 26(1):51-55.
- [3] Stein A, de Souza LV, Beletini CR, *et al*. Fluid overload and changes in serum creatinine after cardiac surgery: predictors of mortality and longer intensive care stay. A prospective cohort study [J]. *Crit Care*, 2012, 16(3):R99.
- [4] Xu J, Shen B, Fang Y, *et al*. Postoperative fluid overload is a useful predictor of the short-term outcome of renal replacement therapy for acute kidney injury after cardiac surgery[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(33):e1360.
- [5] Romagnoli S, Rizza A, Ricci Z. Fluid status assessment and management during the perioperative phase in adult cardiac surgery patients[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(4):1076-1084.
- [6] Chappell D, Bruegger D, Potzel J, *et al*. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx[J]. *Crit Care*, 2014, 13;18(5):538.
- [7] Qian Q, Nath KA, Wu Y, *et al*. Hemolysis and acute kidney failure[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(4):780-784.
- [8] Khalighi MA, Henriksen KJ, Chang A, *et al*. Intratubular hemoglobin casts in hemolysis-associated acute kidney injury[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(2):337-341.
- [9] Damgaard S, Nielsen CH, Andersen LW, *et al*. Cell saver for on-pump coronary operations reduces systemic inflammatory markers: A randomized Trial[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(5):1511-1517.
- [10] Scrascia G, Rotunno C, Nanna D, *et al*. Pump blood processing, salvage and re-transfusion improves hemoglobin levels after coronary artery bypass grafting, but affects coagulative and fibrinolytic systems[J]. *Perfusion*, 2012, 27(4):270-277.
- [11] Shen S, Zhang J, Wang W, *et al*. Impact of intra-operative cell salvage on blood coagulation in high-bleeding-risk patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective randomized and controlled trial[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1):228.

(收稿日期: 2018-02-26)

(修订日期: 2018-03-26)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.05.08

氨甲环酸对紫绀小儿心脏手术早期预后和费用的影响

张 昱, 石 佳, 黑飞龙, 刘晋萍, 然 鋈, 晏馥霞

[摘要]:目的 探讨氨甲环酸(TXA)对紫绀小儿心脏手术早期预后和费用的影响。方法 回顾性分析 2013 年 12 月至 2015 年 9 月于本院接受法洛四联症(TOF)根治术的患者 328 例,年龄 2 个月~12 岁,ASA 分级(Ⅱ~Ⅲ)级。符合入选标准的患儿被分为两组:对照组为 138 名患儿围术期未接受任何抗纤溶治疗;TXA 组为 190 名患儿术中接受 50~80 mg/kg TXA。记录并分析患儿的临床资料,回归模型评估术中应用 TXA 与围术期出血和输血的相关性。结果 一般线性回归分析显示术中出血量在两组患者间无统计学差异($P > 0.05$)。对照组和 TXA 组术后出血量分别为(156.66±7.04)ml 和 (130.91±5.99)ml, TXA 组术后出血量相较于对照组减少,差异具有显著性(MD:25.75 ml, $P = 0.006$)。围术期红细胞、血浆和血小板的输注量在两组患者间无统计学差异($P > 0.05$)。多元 logistic 回归显示围术期红细胞、血浆和血小板的输注率在两组患者间无统计学差异($P > 0.05$)。另外,术后机械通气时间、术后 ICU 停留时间、术后住院时间、术后肾功能衰竭的发生率、住院死亡率和住院费用在两组患者间无统计学差异($P > 0.05$)。结论 TXA 可有效降低紫绀小儿心脏手术的术后出血,对围术期血制品的输注、术后肾功能衰竭的发生率、住院死亡率和住院费用没有影响。

[关键词]: 氨甲环酸;紫绀;法洛四联症

The effect of tranexamic acid on early surgical outcomes and cost in cyanotic pediatric patients undergoing cardiac surgery

Zhang Yu, Shi Jia, Hei Feilong, Liu Jinping, Ran Jun, Yan Fuxia

Department of Anesthesiology, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: Yan Fuxia, Email: yanfuxia@sina.com

[Abstract]: **Objective** To evaluate the effect of tranexamic acid (TXA) on early surgical outcomes and cost in cyanotic pediatric patients undergoing cardiac surgery. **Methods** An observational study was performed on 328 consecutive patients aged from 2 months to 12 years old who received radical surgery for tetralogy of fallot (TOF) in Fuwai hospital during December 2013 to September 2015. They were divided into two groups: the control group ($n = 138$) and the TXA group ($n = 190$). The control group included pediatric patients who were treated with no antifibrinolytic agent during the operation. The TXA group included pediatric patients who received 50–80 mg/kg of TXA during the operation. The pediatric patients' major perioperative blood loss, any allogeneic transfusion, renal failure, mortality and cost were recorded and analyzed. **Results** General linear regression analysis revealed that there was no significant difference in the intraoperative blood loss between the two groups ($P > 0.05$). The volume of postoperative blood loss in the control group and the TXA group was (156.66±7.04) ml and (130.91±5.99) ml, respectively. Compared with control group, patients in the TXA group were associated with significantly decreased postoperative blood loss (MD:25.75 ml, $P = 0.006$). There was no significant difference in the amount of allogeneic blood transfusion ($P > 0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed that there was no significant difference in the exposure of allogeneic blood transfusion ($P > 0.05$). There were no significant differences in the postoperative ICU, postoperative mechanical ventilation time, postoperative hospital length of stay, renal failure mortality and cost between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** TXA significantly decreased postoperative blood loss, but might not affect the allogeneic blood transfusion, in-hospital renal failure, mortality and cost in cyanotic pediatric patients undergoing cardiac surgery.

[Key words]: Tranexamic acid; Cyanosis; Tetralogy of fallot

基金项目:首都临床特色应用研究(Z131107002213172)

作者单位:100037 北京,中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 麻醉中心(张 昱、石 佳、晏馥霞), 体外循环中心(黑飞龙、刘晋萍),成人外科中心(然 鋈)

通讯作者:晏馥霞,Email: yanfuxia@sina.com

氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)作为一种抗纤溶药物,减少成人心脏外科手术出血和输血的作用目前已基本达成共识,并广泛应用于临床^[1]。先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)患儿围术期出血的风险增加,大量出血继而输血可增加术后不良事件的发生率和死亡率^[2]。这主要是由于CHD患儿本身存在凝血异常,包括:血小板障碍和纤溶亢进^[3]。同时,体外循环手术预充液引起的血液稀释对小儿的影响较成人更为明显,进一步加剧凝血紊乱和纤溶亢进^[4]。近年来,越来越多的研究显示TXA可以有效的降低小儿心脏手术的出血和输血^[5-7]。其中,紫绀型CHD患儿由于侧枝血管的形成和红细胞增多带来的血小板功能障碍,是小儿心脏手术围术期出血的独立危险因素^[8]。然而, TXA对紫绀小儿心脏手术围术期出血、输血和早期预后的影响尚不清楚^[7]。另外,目前对于在小儿心脏手术中应用TXA对住院费用影响情况的研究还很少。为研究TXA对紫绀小儿心脏手术血液保护、早期预后和费用的影响情况,本文回顾性分析了阜外医院328例于2013年12月至2015年9月接受法洛四联症(tetralogy of fallot, TOF)根治术患儿的临床资料。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2013年12月至2015年9月于本院接受TOF根治术的单纯TOF患者328例,年龄2个月~12岁,美国麻醉协会分级II~III级。根据患者术中是否应用TXA,分为对照组($n=138$)和TXA组($n=190$)。其中,对照组为患者围术期未接受任何其他抗纤溶治疗;TXA组为患者术中接受持续泵注50~80 mg/kg TXA至体外循环结束。

1.2 麻醉和CPB方法 所有患儿均无麻醉前用药,入室后面罩吸入8%七氟烷或肌内注射氯胺酮7 mg/kg和阿托品0.01 mg/kg,待患儿睫毛反射消失后开放外周静脉,行静脉诱导和气管插管。麻醉诱导用药为咪达唑仑0.05~0.1 mg/kg、罗库溴铵0.6~0.9 mg/kg和芬太尼10~20 μ g/kg或舒芬太尼1~2 μ g/kg,采用静吸复合的平衡方法维持麻醉。所有患儿接受TOF根治术,包括室间隔缺损修补和右室流出道疏通及补片加宽。体外循环期间依据术中回血情况进行降温,复温期间均行平衡超滤,直肠温恢复到36 $^{\circ}$ C可停机后行改良超滤。鱼精蛋白中和肝素比例为1:1.0~1.5,以使术后活化凝血时间维持在120~130 s。

1.3 观察指标 术前患儿性别、年龄、身高和体重。

术中体外循环时间、升主动脉阻断时间、手术时间和术中出血量。术后出血量定义为术后胸腔和纵隔引流量的总和,术后引流量小于0.5 ml/kg即可拔除胸腔和纵隔引流管;输注红细胞的指征为血红蛋白浓度低于100 g/L以及根据TOF患儿术前血红蛋白浓度水平综合评估;输注新鲜冰冻血浆的指征为连续两小时测定血栓弹力图提示凝血因子缺乏;输注血小板的时机则遵从于主治医师的医嘱;肾功能衰竭定义为术后需要腹膜透析治疗的长时间少尿或无尿。其他术后指标包括:术后机械通气时间、术后ICU停留时间、术后住院时间、住院死亡率和住院总花费被记录并分析。

1.4 统计学分析 采用SPSS 22.0统计学软件进行统计分析。计数资料用频数和百分比 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用卡方检验或Fisher's确切概率检验。计量资料呈正态分布的用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计量资料符呈偏态分布的用中位数(四分位数)表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验。出血量和输血量的比较采用一般线性回归分析,输血率的比较采用多元logistic回归分析。其中回归分析的协变量为年龄和体重。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料 接受TOF根治术的患儿共328例并被分为两组:对照组($n=138$)和TXA组($n=190$)。性别、年龄、身高、体重、体外循环时间、升主动脉阻断时间和手术时间在两组患者间无统计学差异($P > 0.05$)。见表1。

表1 患者的一般临床资料

项目	对照组 ($n=138$)	TXA组 ($n=190$)	P 值
男性 $[n(\%)]$	93(67.39)	128(67.37)	0.997
年龄(岁)	1.61 \pm 1.37	1.43 \pm 1.17	0.166
身高(cm)	77.03 \pm 12.31	76.30 \pm 11.34	0.548
体重(kg)	9.86 \pm 3.10	9.67 \pm 2.58	0.513
体外循环时间(min)	111.47 \pm 37.56	116.32 \pm 40.30	0.230
升主动脉阻断时间(min)	75.44 \pm 28.02	79.25 \pm 28.51	0.193
手术时间(min)	200.93 \pm 52.68	203.99 \pm 55.46	0.584

2.2 出血和输血的回归分析 一般线性回归分析显示术中出血量在两组患者间无统计学差异($P >$

表 2 患者的出血和输血资料

项目	对照组 (n=138)	TXA 组 (n=190)	P 值	MD(95%CI)	OR(95%CI)
出血量					
术中出血量(ml)	58.56±2.04	59.84±1.77	0.637	-1.28(-6.60,4.04)	--
术后出血量(ml)	156.66±7.04	130.91±5.99	0.006	25.75(7.49,44.00)	--
输血量					
红细胞(U)	1.40±0.07	1.45±0.06	0.655	-0.05(-0.23,0.15)	--
血浆(ml)	104.42±7.21	101.23±6.24	0.740	3.18(-15.65,22.01)	--
血小板(U)	0.03±0.01	0.04±0.01	0.122	-0.01(-0.03,0.004)	--
输血率					
红细胞[n(%)]	111(80.43)	159(83.68)	0.606	--	1.248(0.792,1.868)
血浆[n(%)]	102(73.91)	143(75.26)	0.580	--	1.155(0.693,1.924)
血小板[n(%)]	4(2.90)	6(3.16)	0.532	--	--

0.05)。TXA 组术后出血量较对照组显著减少且有统计学意义。围术期红细胞、血浆和血小板的输注量在两组患者间无统计学差异 ($P>0.05$)。多元 logistic 回归分析显示围术期红细胞、血浆和血小板的输注率在两组患者间无统计学差异 ($P>0.05$)，见表 2。

2.3 术后临床资料 术后机械通气时间、术后 ICU 停留时间、术后住院时间在两组患者间无统计学差异 ($P>0.05$)。术后肾功能衰竭的发生率、住院死亡率和平均住院总花费在两组患者间无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 患者的术后临床资料

项目	对照组 (n=138)	TXA 组 (n=190)	P 值
术后机械通气时间(h)	12(7~22)	15(8~22.75)	0.494
术后 ICU 停留时间(d)	2(1~4)	2(1~4)	0.753
术后住院时间(d)	8(7~11)	8(7~11)	0.605
肾功能衰竭[n(%)]	1(0.72)	1(0.53)	0.820
住院死亡[n(%)]	0	0	>0.99
住院总花费(万元)	4.27±2.26	4.30±1.58	0.853

3 讨论

小儿心脏手术围术期出血和输血的风险增高，大量的出血和输血会造成术后肺部等并发症的发生率和死亡率增加。紫绀型 CHD 由于侧枝血管的形成和红细胞增多带来的血小板功能障碍，更是小儿心脏手术围术期出血的独立危险因素，其中，最常见的紫绀型 CHD 是 TOF 作为其代表。目前，抗纤溶治

疗成为小儿心脏外科血液保护策略中重要的一部分，包括 TXA，氨基己酸和抑肽酶^[2]。然而一系列证据证实，抑肽酶增加肾功能不全的发生率和总体死亡率，并于 2008 年撤出市场。继而，TXA 成为抗纤溶治疗的主要措施。TXA 是一种人工合成的赖氨酸类似物，可竞争性结合纤溶酶原上的赖氨酸结合位点，防止纤溶酶原的激活，限制其结合水解纤维蛋白；另外，TXA 亦可以通过阻断纤溶酶引起的血小板激活，发挥其血液保护的作用^[9]。目前，TXA 作为成人心脏手术围术期最主要的抗纤溶药物已得到广泛认可。

本研究是一项回顾性病例对照研究，共连续纳入接受 TOF 根治术的患儿 328 例，样本量大且观察重点明确。本中心患儿诱导后持续泵注总量 50~80 mg/kg TXA 至 CPB 结束。目前，国际上 TXA 的给药剂量和方案尚无定论，但笔者与美国儿童医院 TXA 在心脏手术中的给药方式类似^[10]。近年来，Meta 分析已经证实，TXA 在小儿心脏手术围术期具有血液保护作用。然而亚组分析时，TXA 对于紫绀型 CHD 患儿围术期出血和输血的影响尚不明确^[7]。本研究发现 TXA 可以有效的降低 TOF 患儿术后的出血量 (MD:25.75 ml, $P=0.006$)，对围术期红细胞，血浆和血小板的输注量和输注率没有影响。Giordano 等的一项回顾性研究^[11]，亚组分析 123 名紫绀型 CHD 患儿，发现 TXA 可显著降低紫绀型 CHD 患儿术中红细胞输注量和术后红细胞的输注率，对于围术期血浆和血小板的输注没有影响。本研究 TXA 对 TOF 患儿围术期输血没有影响，这可能是因为紫绀型 CHD 患儿术前血红蛋白水平不同，麻醉医生有可能根据个人经验对输血标准进行调整。

另外,本研究还发现 TOF 术中应用 TXA 对患儿术后机械通气时间、术后 ICU 停留时间、术后住院时间、术后肾功能衰竭发生率和住院死亡率没有影响,这与 Shimizu 等^[8]的前瞻性研究和 Giordano 等^[11]的回顾性研究结果类似,CHD 患儿术中应用 TXA 对患儿早期预后没有影响。欧洲麻醉医师协会于 2016 年更新发布的围术期大出血管理指南中指出 TXA 能够降低围术期出血和输血,从而节省接受大的外科手术和创伤患者的花费,证据为 B 级推荐^[12]。然而,在小儿心脏手术中应用 TXA 对手术费用影响的报道还很少。本研究发现, TXA 对于 TOF 患儿接受 TOF 根治术的住院费用没有影响。

本研究尚仍存在一定的局限性。首先,有研究证实 CHD 患儿的年龄和体重影响 TXA 的分布和消除^[13],因此本研究将患儿的年龄和体重作为协变量应用回归的统计学方法进行分析。并且,选取 TOF 作为紫绀型 CHD 的代表,降低研究的异质性。然而,本研究为回顾性分析,仍不可避免的存在其他混杂偏倚的干扰;其次,由于 TOF 为紫绀型 CHD,患儿术前血红蛋白水平较高,主治医生术中术后会根据患儿术前血红蛋白水平对输血标准进行调整。并且,患儿围术期血小板的输注并不规范。因此, TXA 对于 TOF 等紫绀型 CHD 患儿围术期血液保护、早期预后和费用的影响,今后仍需进一步前瞻性随机对照研究进行探讨。

综上所述,本研究为回顾性病例对照研究,采用回归分析充分证实了 TXA 可有效降低紫绀 CHD 心脏手术的术后出血,对围术期血制品的输注、术后肾功能衰竭的发生率、住院死亡率和住院费用没有影响。

参考文献:

- [1] Myles PS, Smith JA, Forbes A, *et al*. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(2):136-148.
- [2] Cholette JM, Faraoni D, Goobie SM, *et al*. Patient blood management in pediatric cardiac surgery: a review[J]. *Anesth Analg*, 2017. [Epub ahead of print].
- [3] Lin CY, Shuhaiber JH, Loyola H, *et al*. The safety and efficacy of antifibrinolytic therapy in neonatal cardiac surgery[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0126514.
- [4] Grassin-Delye S, Couturier R, Abe E, *et al*. A practical tranexamic acid dosing scheme based on population pharmacokinetics in children undergoing cardiac surgery[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(4):853-862.
- [5] 黄国栋,彭亮明. 氨甲环酸对婴儿体外循环手术后出血的影响[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21(5):64-66.
- [6] Basta MN, Stricker PA, Taylor JA. A systematic review of the use of antifibrinolytic agents in pediatric surgery and implications for craniofacial use[J]. *Pediatr Surg Int*, 2012, 28(11):1059-1069.
- [7] Faraoni D, Willems A, Melot C, *et al*. Efficacy of tranexamic acid in paediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42(5):781-786.
- [8] Shimizu K, Toda Y, Iwasaki T, *et al*. Effect of tranexamic acid on blood loss in pediatric cardiac surgery: a randomized trial[J]. *J Anesth*, 2011, 25(6):823-830.
- [9] Ng W, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47(4):339-350.
- [10] Nishijima DK, Monuteaux MC, Faraoni D, *et al*. Tranexamic acid use in united states children's hospitals[J]. *J Emerg Med*, 2016, 50(6):868-874.
- [11] Giordano R, Palma G, Poli V, *et al*. Tranexamic acid therapy in pediatric cardiac surgery: a single-center study[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(4):1302-1306.
- [12] Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, *et al*. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the european society of anaesthesiology: first update 2016[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(6):332-395.
- [13] Wesley MC, Pereira LM, Scharp LA, *et al*. Pharmacokinetics of tranexamic acid in neonates, infants, and children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(4):746-758.

(收稿日期:2018-07-31)

(修订日期:2018-08-08)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.05.09

心脏手术患者肝素诱导血小板减少症

张明哲, 姚允泰, 李立环

[摘要]:目的 本研究旨在总结心脏手术患者发生肝素诱导血小板减少症(HIT)的临床特点。**方法** 检索报道心脏手术患者围术期发生 HIT 的中、英文文献,以英文检索词“heparin”、“thrombocytopenia”、“cardiac surgery”、“cardiopulmonary bypass”检索 PUBMED,以中文检索词“肝素”、“血小板减少”、“体外循环”及“心脏手术”检索万方、中国知网和维普数据库。统计分析文献信息、患者基本情况、肝素使用情况、临床表现、实验室检查、处理及预后。**结果** 最终纳入 26 篇文献(33 例患者),其中中文文献 13 篇(15 例患者),英文文献 13 篇(18 例患者)。其中,15 例患者既往无肝素暴露史,其余 18 例患者有肝素暴露史。有 25 篇文献(31 例患者)记录了 HIT 相关临床;20 例血栓形成(6 例发生在静脉血管,14 例发生在动脉血管),4 例有出血症状(2 例表现为皮肤瘀斑),1 例肠梗阻,有 5 例出现梗塞症状(2 例脑梗塞,3 例肺梗塞)。31 例患者中有 16 例患者进行了 F₄-H 抗体检测,均显示升高,有 2 例患者进行了 D-二聚体含量测定,均显示升高。一经怀疑 HIT 诊断后,单纯停用肝素(6 例),停用肝素同时阿加曲班代替(7 例)、磺达肝癸钠代替(3 例)、阿加曲班与磺达肝癸钠联合用药(2 例)、利伐沙班代替(1 例)、重组水蛭素代替(2 例)、华法林替代(4 例)、血液透析治疗(4 例)。有 4 例患者同时应用了糖皮质激素,1 例患者使用了免疫球蛋白,1 例患者使用了重组白介素-11 等免疫调节剂。**结论** HIT 是在肝素应用后排除其它原因的血小板急剧减少。使用肝素抗凝时,应监测血小板计数情况,必要时测定 PF₄-H 抗体含量。

[关键词]: 肝素;血小板减少症;心脏手术;体外循环

Heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing cardiac surgery

Zhang Mingzhe, Yao Yuntai, Li Lihuan

Anesthesia Center, Fuwai Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China; Department of Anesthesiology, Dingzhou People's Hospital, Dingzhou 073000, China
Corresponding author: Yao Yuntai, Email: yuntaiyao@126.com

[Abstract]: Objective This study aims to summarize the clinical features of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in patients undergoing cardiac surgery. **Methods** The Chinese and English literatures reporting perioperative occurrence of HIT in patients undergoing cardiac surgery were searched. The English and Chinese keywords of "heparin", "thrombocytopenia", "cardiac surgery", "cardiopulmonary bypass" were used to search in PUBMED, WANFANG, CNKI and VIP databases. Patient characteristics, heparin use, clinical manifestations, laboratory tests, management and prognosis were collected, recorded and analyzed. **Results** 26 articles (33 patients) were included in our study, with 13 articles (15 cases) in Chinese and 13 articles (18 cases) in English. Among them, 15 cases had no history of heparin exposure while the other 18 cases did. Clinical manifestations of HIT were reported in 25 articles (31 patients). Among them, 20 cases had thrombosis (six cases occurred in veins, 14 in arteries), Four case had bleeding symptoms (two cases had skin ecchymosis), one case had intestinal obstruction, and five cases had infarct symptom (two cases of cerebral infarction and three cases of pulmonary infarction). F₄-H antibody was detected in 16 out of the 31 patients, and all of them showed elevated F₄-H antibody. D-dimer content was measured in two patients and both of them showed elevated levels. Once the diagnosis of HIT was suspected, heparin discontinuation as sole treatment was reported in 6 patients. Heparin was replaced by argatroban in seven patients, fondaparinux in three patients, argatroban combined with fondaparinux in two patients, rivaroxaban in one patient, recombinant hirudin in two patients, and warfarin in four patients, respectively. Four patients were treated with hemodialysis. Four patients were treated with glucocorticoid and one patient was treated with immunoglobulins. One patient was treated with recombinant Interleukin-11. **Conclusion** HIT, characterized by acute thrombocytopenia after heparin administration, is a differential diagnosis after excluding other causes. Once suspected, platelet count should be monitored continuously, and sometimes PF₄-H antibody should be measured.

[Key words]: Heparin; Thrombocytopenia; Cardiac surgery; Cardiopulmonary bypass

作者单位: 100037 北京,中国医学科学院 北京协和医学院 阜外医院 麻醉中心(张明哲、姚允泰、李立环);073000 定州,河北省定州市人民医院 麻醉科(张明哲)

通讯作者: 姚允泰,Email: yuntaiyao@126.com

肝素诱导血小板减少症 (heparin - induced thrombocytopenia, HIT) 是肝素诱发的, 以血小板减少、血栓形成为主要表现, 与免疫相关的严重并发症。本研究回顾文献总结心脏手术患者发生 HIT 的临床表现, 诊断及治疗。HIT 是由针对肝素和血小板因子 4 (platelet 4, PF₄) 形成的复合物的抗体引起的^[1]。通过 FcIIa 受体激活血小板^[1-2], 导致血小板活化、脱颗粒和聚集, 合成和释放更多的血栓素 A₂ 进入循环, 更多的血小板活化以及纤维蛋白生成和凝块形成的恶性循环, 最终导致血小板活化和血小板血栓形成导致血管闭塞^[3]。

1 资料与方法

检索 PUBMED、万方、中国知网和维普数据库报道的心脏手术患者围术期发生 HIT 的中、英文文献, 以英文检索词“heparin”、“thrombocytopenia”、“cardiac surgery”、“cardiopulmonary bypass”和中文检索词“肝素”、“血小板减少”、“体外循环”及“心脏手术”检索, 不限文献类型及语言。统计分析文献信息、患者性别、年龄、手术方式、肝素使用情况、临床表现、实验室检查、处理及预后。

2 结果

初检共检索出 273 篇相关文献, 26 篇^[3-29] (33 例患者, 其中男性 21 例, 女性 12 例, 年龄 8~76 岁。手术方式主要为冠状动脉旁路移植术 13 例, 瓣膜手术 6 例, 先天性心脏病矫治术 5 例, 瓣膜+冠状动脉旁路移植术 3 例, 心脏移植、大血管手术各 2 例, 左室辅助装置和介入手术各 1 例) 符合纳入标准, 且均为病例报道。其中中文文献 13 篇^[3, 5-16] (15 例患者), 英文文献 13 篇^[17-29] (18 例患者)。阅读全文, 共 25 篇文献^[3, 5-28] (31 例患者) 记录了 HIT 相关临床。1 篇文献^[29] (2 例患者) 既往发生过 HIT, 术中直接采用了重组水蛭素代替普通肝素抗凝, 术中及术后平稳。

记录 HIT 相关临床的 31 例患者中, 既往无肝素接触史 15 例, 其中有 7 例发生在用药后 5~14 d, 1 例发生在用药后 2 d 内。有肝素接触史 18 例, 其中有 5 例发生在肝素治疗第 5~14 d, 9 例发生在肝素治疗第 2~3 d, 2 例发生在肝素治疗后的 24 h 内。

31 例患者中有皮肤瘀斑 2 例、明显出血 2 例、PF₄-H 抗体升高 16 例、D-二聚体含量增高 2 例; 20 例血栓形成 (6 例发生在静脉血管, 14 例发生在动脉血管), 其中 2 例表现为末梢发绀; 有 5 例出现梗塞症状, 其中 2 例脑梗塞, 3 例肺栓塞。

怀疑 HIT 诊断后, 处理及转归 (见表 1): 单纯停用肝素 6 例, 停用肝素同时阿加曲班代替 7 例、磺达肝癸钠代替 3 例、阿加曲班与磺达肝癸钠联合用药 2 例、利伐沙班代替 1 例、重组水蛭素代替 2 例、华法林替代 4 例、血液透析治疗 4 例。有 4 例患者同时应用了糖皮质激素, 1 例患者使用了免疫球蛋白, 1 例患者使用了重组白介素-11 等免疫调节剂。31 例患者中有 18 例痊愈, 5 例死亡, 5 例截肢, 2 例遗留了肢体运动障碍, 1 例放置了下腔静脉滤器。

3 讨论

任何患者接触肝素后均有发生 HIT 的风险, 其发病率约 0.5%~5%^[30]。数周内无肝素暴露史的患者, 血小板计数可在肝素治疗后的 24 h 内快速下降^[31]。本研究中有 18 例患者有肝素暴露的既往史, 其中 2 例在肝素治疗后的 24 h 内血小板计数下降到 $30 \times 10^9/L$ 左右, 9 例在肝素治疗第 2~3 d, 血小板计数下降到 $50 \times 10^9/L$ 左右。

HIT 的主要临床表现为血小板减少和血栓形成。血小板减少通常发生在肝素治疗的第 5~14 d, 血小板计数可下降至正常值以下或较基础值下降 > 50%^[32], 平均计数在 $60 \times 10^9/L$ 左右, 90% 的患者在 $(15 \sim 150) \times 10^9/L$ 之间^[32]。本研究中有 31 例患者出现血小板减少, 且平均计数均在 $60 \times 10^9/L$ 左右。若并发弥漫性血管内凝血, 血小板计数可进一步下降。血栓形成是 HIT 的另一重要表现, 血栓可发生在任何血管, 静脉血栓的发生率约为动脉血栓的 4 倍^[33]。其中下肢深静脉血栓形成或肺栓塞是最常见的并发症^[34]。本研究中共 20 例患者有血栓形成, 其中, 肢体动脉血栓形成 7 例, 冠状动脉桥血管血栓形成 3 例, 下肢深静脉血栓形成 3 例, 肺栓塞 3 例, 脑梗塞 2 例, 肠系膜静脉血栓形成 1 例。此外, HIT 还有其它相对少见的并发症, 如缺血性肢体坏死、肝素注射部位的皮肤损伤、肾出血性坏死等^[35-36]。

HIT 的诊断主要依靠临床特点及实验室检查。临床特点包括: ①使用肝素前血小板计数正常; ②使用肝素后血小板减少至正常值以下或较基础值下降 > 50%; ③急性血栓形成; ④除外其它原因的血小板减少; ⑤停用肝素后血小板计数有所回升。实验室检查包括: ①免疫学检测: 欧洲和美国 HIT 管理指南的 I 类推荐 ELISA 法检测 PF₄-H 抗体, 敏感性和特异性均较高^[37-38]。本研究中共 17 例患者检测出 PF₄-H 抗体升高; ②血小板功能检测: 主要检测血小板的聚集、活化及脱颗粒情况, 特异性及敏感性均很

表 1 HIT 的相关临床处理及转归

编号	肝素史	血小板($\times 10^9/L$) 术前/术后(d)	实验室检查	临床表现	输血	处理	特殊药物	转归
1		/29.7(5)	PF ₄ -H 抗体 ↑			停用肝素+阿加曲班代替		痊愈
2		174/15.4(6)	PF ₄ -H 抗体 ↑	出血		停用肝素+阿加曲班代替		痊愈
3		150/13(4)		皮肤瘀斑	血小板无效		地塞米松	痊愈
4		117/30.5(3)	PF ₄ -H 抗体 ↑		血小板无效	停用肝素+华法林替代		痊愈
5	有	244/ 35(0.26)		桥血管血栓	红细胞			死亡
6	有	197/19.2(5)	D-二聚体 ↑	肺栓塞		停用肝素+阿加曲班代替		痊愈
7	有	189/ 32(1)		肠系膜静脉栓塞	血小板无效	停用肝素		痊愈
8		140/ 20(1)		四肢瘀斑		血液透析	地塞米松	痊愈
9		140/ 20(8)		鼻出血	血小板	停用肝素	强的松	痊愈
10		418/ 21.1(9)	PF ₄ -H 抗体 ↑	肠梗阻	血小板无效	停用肝素+磺达肝癸钠代替	免疫球蛋白	痊愈
11		270/ 33(3)		脑梗塞		停用肝素		肢体运动障碍
	有	211/ 74(2)		脑梗塞		停用肝素		肢体运动障碍
12		224/ 7(4)		足背动脉搏动微弱	血小板无效		糖皮质激素	痊愈
		153/ 26(5)			血小板无效		糖皮质激素	痊愈
13		/ 29(3)			血小板无效	停用肝素	重组人白介素-11	死亡
16	有	/ 45(3)	PF ₄ -H 抗体 ↑	冠脉血栓		停用肝素+重组水蛭素代替		痊愈
21		108/ 25(3)	PF ₄ -H 抗体 ↑	末梢发绀		停用肝素+阿加曲班、磺达肝癸钠代替		截肢
22		151/ 77(9)		腠动脉血栓		停用肝素+华法林代替		截肢
	有	235/ 29(18)	PF ₄ -H 抗体 ↑	深静脉血栓		停用肝素+华法林代替		截肢
	有	223/ 25(12)		股动脉血栓		重组水蛭素		截肢
		277/ 40(8)	PF ₄ -H 抗体 ↑	深静脉血栓		停用肝素+华法林代替		下腔过滤器
23	有	130/ 30(8)	PF ₄ -H 抗体 ↑	肺栓塞		停用肝素,血浆置换	甲强龙	痊愈
24	有	/ 25(2)	PF ₄ -H 抗体 ↑	右冠血栓形成		利伐沙班		痊愈
25	有	210/ 25(25)	PF ₄ -H 抗体 ↑	桡动脉闭塞		停用肝素+磺达肝癸钠代替,血液透析		死亡
26		/ 78(4)	PF ₄ -H 抗体 ↑	指甲发绀		停用肝素		痊愈
27	有	/ 38(3)	PF ₄ -H 抗体 ↑	桥血管堵塞		停用肝素+阿加曲班代替		死亡
28	有	135/ 28(2)	PF ₄ -H 抗体 ↑			停用肝素+阿加曲班代替		痊愈
	有	135/ 28(2)	PF ₄ -H 抗体 ↑		血小板	停用肝素+阿加曲班代替		痊愈
29	有	148/ 34(6)	PF ₄ -H 抗体 ↑	脚趾发绀		停用肝素+阿加曲班代替		截肢
30	有	199/ 80(2)	D-二聚体 ↑	肺栓塞		停用肝素+磺达肝癸钠代替		痊愈
31	有	/ 36(2)	PF ₄ -H 抗体 ↑	下肢深静脉血栓形成	血小板无效	停用肝素,血液透析		死亡

高^[39],但因操作复杂,较难实现^[40]。

根据 2013 年美国血液病协会临床实践指南:高度怀疑发生 HIT 时应立即停用肝素(包括肝素冲管),使用非肝素类抗凝药物作为替代,如阿加曲班、达那肝素、比伐卢定、磺达肝癸钠及新型口服抗凝药^[41]。本研究中共 18 例患者停用肝素同时使用其它药物代替,均转归良好。华法林可加重高凝状态,因此需在血小板计数恢复至 $150 \times 10^9/L$ 、国际标准化比值正常后才能使用华法林抗凝^[42]。本研究中,有

3 例患者使用华法林代替肝素,其中 2 例截肢,1 例下肢置入滤器。此外,本研究中有 10 例患者在治疗过程中输注血小板,8 例证明无效。由于 HIT 并发出血少见,且输注血小板后栓塞风险增加,故不推荐早期输注血小板^[43]。

综上所述,患者使用普通肝素或低分子肝素时需警惕 HIT 的发生,应监测血小板计数,必要时进行 HIT 抗体的检测。一旦怀疑 HIT,应立即停用肝素类药物,以其它非肝素类药物替代,同时避免血栓形成

和出血等严重并发症。

参考文献:

- [1] Kelton JG, Sheridan D, Santos A, *et al*. Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory studies [J]. *Blood*, 1988, 72(3): 925-930.
- [2] Denomme GA, Warkentin TE, Horsewood P, *et al*. Activation of platelets by sera containing IgG1 heparin-dependent antibodies: an explanation for the predominance of the Fc gammaRIIa "low responder" (his131) gene in patients with heparin-induced thrombocytopenia [J]. *J Lab Clin Med*, 1997, 130(3): 278-284.
- [3] 韩静. 1 例瓣膜置换术后并发肝素诱导性血小板减少症患者的护理 [J]. *当代护士(下旬刊)*, 2016, 23(3): 138-139.
- [4] Gurbuz AT, Elliott WG, Zia AA. Heparin-induced thrombocytopenia in the cardiovascular patient: diagnostic and treatment guidelines [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005, 27(1): 138-149.
- [5] 袁俐. 1 例 Bentall 术后并肝素诱导血小板减少症的护理 [J]. *当代护士(中旬刊)*, 2016, 23(4): 154-155.
- [6] 邵蕾, 李长岭. 动脉导管未闭伞片封堵术后血小板减少 1 例及原因分析 [J]. *全科医学临床与教育*, 2012, 10(6): 696-697.
- [7] 范庆坤, 张李涛, 杨杰, 等. 二尖瓣置换术后肝素诱导性血小板减少症的诊治体会 [J]. *内科急危重症杂志*, 2014, 20(5): 349-350.
- [8] 轩永波, 王盛宇, 赵铁夫, 等. 非体外循环冠状动脉旁路移植术中肝素诱导血小板减少并血栓形成一例 [J]. *中国心血管病研究*, 2012, 10(8): 637-638.
- [9] 祖晓麟, 张海波, 朱小玲, 等. 肝素诱导血小板减少症 2 例 [J]. *药物不良反应杂志*, 2011, 13(3): 186-187.
- [10] 袁素, 敖虎山. 肝素诱导血小板减少症一例 [J]. *中国循环杂志*, 2008, 23(6): 421.
- [11] 许贵华, 朱豫, 朱健, 等. 换瓣术后血栓性血小板减少性紫癜的护理经验 [J]. *中华全科医学*, 2013, 11(7): 1153-1154.
- [12] 刘传绶, 漆一伟, 陈生龙. 体外循环术后免疫性血小板减少 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 1995, 11(3): 137.
- [13] 范庆坤, 杨军, 张李涛, 等. 先天性心脏病术后肝素诱导性血小板减少症一例并文献复习 [J]. *解放军医药杂志*, 2013, 25(12): 114-116.
- [14] 周福硕, 黄凌瑾, 王锴, 等. 心脏手术患者围术期肝素诱导的血小板减少症 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2015, 40(7): 790-796.
- [15] 林美钦, 曹爱霖, 颜明明, 等. 一例心内直视术后血小板减少的病例分析 [J]. *药学服务与研究*, 2017, 17(1): 72-75.
- [16] 张庆祥, 李宗斌, 李秀勇, 等. 心脏术后肝素诱导血小板减少二例 [J]. *中国心血管病研究*, 2009, 7(10): 766-767.
- [17] Ayala E, Rosado MF, Morgensztern D, *et al*. Heparin-induced thrombocytopenia presenting with thrombosis of multiple saphenous vein grafts and myocardial infarction [J]. *Am J Hematol*, 2004, 76(4): 383-385.
- [18] Nakamura Y, Bainbridge DT, Kiaii B. Peripheral thrombosis and necrosis after minimally invasive redo mitral valve replacement due to unknown etiology: difficult diagnosis of heparin induced thrombocytopenia [J]. *Case Rep Vasc Med*, 2015, 2015: 383104.
- [19] Jackson MR, Neilson WJ, Lary M, *et al*. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis after intraoperative heparin anticoagulation—four case reports [J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2006, 40(1): 67-70.
- [20] Benke S, Moltzan C. Co-existence of heparin-induced thrombocytopenia and thrombotic thrombocytopenic purpura in a postoperative cardiac surgery patient [J]. *Am J Hematol*, 2005, 80(4): 288-291.
- [21] Abouchakra L, Khabbaz Z, Abouassi S, *et al*. Rivaroxaban for treatment of heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery: A case report [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 150(2): e19-e20.
- [22] Nazli Y, Colak N, Demircelik B, *et al*. A fatal complication after repair of post-infarction ventricular septal rupture: heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2015, 26(3): e11-e15.
- [23] Kouerinis IA, El-Ali M, Theakos N, *et al*. Can thromboelastography predict which patients with heparin-induced thrombocytopenia may suffer thrombotic complications of type II [J]? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, 32(3): 544-546.
- [24] Yamamoto N, Nie M, Hari Y, *et al*. Death due to undetected heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 60(8): 511-513.
- [25] Selleng S, Haneya A, Hirt S, *et al*. Management of anticoagulation in patients with subacute heparin-induced thrombocytopenia scheduled for heart transplantation [J]. *Blood*, 2008, 112(10): 4024-4027.
- [26] Cormack GM, Kaufman LJ. Severe heparin-induced thrombocytopenia: when the obvious is not obvious, a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2007, 1: 13.
- [27] Ishida K, Imamaki M, Ishida A, *et al*. Heparin-induced thrombocytopenia after coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass: report of a case [J]. *Surg Today*, 2004, 34(12): 1041-1043.
- [28] Velagic V, Samardzic J, Baricevic Z, *et al*. Management of heparin-induced thrombocytopenia with fondaparinux in a patient with left ventricular assist device [J]. *Int J Organ Transplant Med*, 2014, 5(2): 83-86.
- [29] Bauer M, Koster A, Pasic M, *et al*. Recombinant hirudin for extended aortic surgery in patients with heparin-induced thrombocytopenia [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 118(1): 191-192.
- [30] Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(8): 737-744.
- [31] 高亚玥, 王书杰, 赵永强. 肝素诱导的血小板减少症 [J]. *中日友好医院学报*, 2010, 24(2): 107-110.
- [32] Greinacher A, Farmer B, Kroll H, *et al*. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients [J]. *Thromb Haemost*, 2005, 94(1): 132-135.
- [33] 吴志军. 肝素诱导的血小板减少症 [J]. *中国医师杂志*, 2003, 5(12): 1726-1728.

(转第 311 页)

· 临床经验 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.05.10

肝素诱导的血小板减少症患者 心脏外科手术期间抗凝治疗

于 坤, 梁碧霞, 刘明政, 吕 峰, 高国栋, 胡 强, 秦春妮, 黑飞龙

[摘要]:目的 术前诊断肝素诱导的血小板减少症(HIT)患者需要进行心脏外科手术时面临较大的挑战。本文旨在为 HIT 患者行心脏外科手术期间的抗凝策略提供新的选择。方法 回顾了近期本院 3 例术前诊断 HIT、术中使用替代肝素抗凝实施心脏手术的患者病历资料,结合近年来文献报道讨论了直接凝血酶抑制剂(DTI)中阿加曲班和比伐卢定在各种心脏外科手术中的使用方法和剂量、监测指标、安全性、有效性、临床效果和注意事项等。结果 3 例患者手术均行全麻下非停跳冠状动脉旁路移植术(OPCAB),过程顺利,恢复良好,2 例患者术后胸腔液量较多使用血制品。结论 在严密的抗凝监测下,阿加曲班和比伐卢定用于 HIT 患者心脏 OPCAB 是安全有效的。

[关键词]: 肝素诱导的血小板减少症;直接凝血酶抑制剂;心脏外科手术

Anticoagulation strategy for patients with heparin-induced thrombocytopenia during cardiac surgery

Yu Kun, Liang Bixia, Liu Mingzheng, Lv Feng, Gao Guodong, Hu Qiang, Qin Chunni, Hei Feilong
Department of Extracorporeal Circulation, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases,
Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China
Corresponding author: Hei Feilong, Email: heifeilong@126.com

[Abstract]: Objective Patients with a diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) who require cardiac surgery face great challenges. This article aims to provide new options for anticoagulation strategy during cardiac surgery for HIT patients. Methods We collected medical records of three patients with preoperative diagnosis of HIT who used direct thrombin inhibitors (DTI) during cardiac operations. We reviewed the literatures and discussed method, dosage, monitoring indexes, safety, efficacy and limitation of different DTIs. Results All three patients underwent OPCAB with general anesthesia, and the operations were successful without main complications. Conclusion It is safe and effective to use argatroban and bivarudin during OPCAB in patients with HIT under strict anticoagulation monitoring.

[Key words]: Heparin-induced thrombocytopenia; Direct thrombin inhibitor; Cardiac surgery

接受肝素治疗的患者中,肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)发生率 0.1%~5.0%^[1],这些患者在心脏手术期间的抗凝药物选择面临风险。HIT 是由普通肝素或低分子肝素引发的血小板异常激活状态,临床表现为一过性或进行性血小板减少,伴或不伴病理性血栓形成^[2]。I 型非免疫介导反应较为常见,不需要特殊处理;II 型即通常所说的 HIT,为免疫介导的,涉及肝素-血小板因子 4 (platelet factor, PF4)复合物的形

成,常出现严重并发症,当患者再次接受肝素治疗时,HIT 于短时间内迅速出现,会引起严重的血栓栓塞并发症^[3]。高度怀疑 HIT 的患者,应尽量避免一切潜在的肝素来源,特别是免疫介导、肝素抗体直接与肝素 PF4 复合体结合的 II 型 HIT 患者,应选择其他肝素替代药物抗凝。

1 病历资料

1.1 研究对象 选择 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在本院行心脏外科手术、因术前诊断 HIT 而使用直接凝血酶抑制剂(direct thrombin inhibitors, DTI)抗凝的患者 3 例。

1.2 患者术前病情及诊断治疗状况

作者单位: 100037 北京,中国医学科学院 北京协和医学院
国家心脏病中心 阜外医院 体外循环中心

通讯作者: 黑飞龙, Email: heifeilong@126.com

1.2.1 患者 1 2 周前外院冠脉造影示冠心病,住院拟行经皮冠脉介入治疗,入院后心绞痛反复发作随即泵入硝酸甘油,依诺肝素治疗,改善不明显,期间病情恶化,查肌钙蛋白进行性升高,心电图示 V3~V6 导联 ST 压低,诊断急性非 ST 段抬高性心肌梗塞 (Killip I 级),当日行冠脉造影提示三支病变。转外科拟行冠状动脉旁路移植手术 (coronary artery bypass grafting, CABG),遂停用氯吡格雷和替罗非班抗血小板治疗,以依诺肝素 0.6 ml q12 皮下注射,3 日后发现血小板进行性下降。

1.2.2 患者 2 恶化性劳力性+自发性心绞痛入院后,给予依诺肝素和抗血小板治疗,2 日后行冠脉造影提示三支病变,转外科拟行 CABG,等待手术期间继续低分子肝素治疗,伴随血小板进行性下降。

1.2.3 患者 3 3 周前本院行冠脉造影提示三支病变,血常规结果正常。此次患者再次入院拟行 CABG。遂停抗血小板和阿司匹林治疗,以那曲肝素 0.6 ml q12 皮下注射,当晚心绞痛发作,次日血常规结果显示血小板较前急剧下降,之后两日复查,血小板进行性下降。

上述患者考虑 HIT 的可能,遂停用肝素,检查 PF4/肝素复合物抗体,以替格瑞洛和阿司匹林治疗。依据 4Ts 评分^[4](血小板减少程度,减少发生时间,引发减少的其他原因,血栓形成或其他后遗症),上述 3 例患者评分均 ≥ 6 分,而且 PF4/肝素复合物抗体阳性,诊断 HIT。3 例患者术前一般情况

及诊断依据见表 1。

1.3 实施手术及术中抗凝策略 为了减轻对机体凝血系统的干扰,避免抗凝不足或过量,3 例患者均在全麻下实施非停跳冠状动脉旁路移植术 (off pump coronary artery bypass, OPCAB),桥血管为左乳内动脉和大隐静脉。在大隐静脉和乳内动脉游离即将结束时,患者 1 通过中心静脉给予比伐卢定全身抗凝,动静脉压力传感器冲洗盐水加入阿加曲班,自体血液回收装置抗凝剂用阿加曲班。患者 2 和患者 3 全身抗凝、压力传感器冲洗盐水抗凝以及自体血液回收抗凝均使用阿加曲班。监测活化凝血时间 (activated clotting time, ACT),活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT),维持 ACT > 300 s。具体使用方法、剂量、监测值等见表 2。

2 结果

2.1 一般情况 3 例患者麻醉及手术过程平稳,术中抗凝充分、未发生凝血、血栓形成现象。术毕测量血管桥流量和血流搏动指数满意,术后 24 h 内给予阿司匹林和氯吡格雷抗凝治疗。3 例患者住院期间未发生不良事件,痊愈出院。见表 3。

2.2 围术期出血量及血制品用量 使用比伐卢定患者术中失血量和术后胸腔液量较少,未使用任何血制品;使用阿加曲班的 2 例患者术后胸腔液量较多,均使用了血制品。见表 4。

表 1 术前一般情况及诊断依据

项目	患者 1	患者 2	患者 3
性别	男	男	女
年龄(岁)	49	66	58
体重(kg)	78	73	71
临床主要诊断	冠心病 劳力性+自发性心绞痛 急性 USTEMI(Killip I);高脂血症	冠心病 劳力性+自发性心绞痛 高血压;II 型糖尿病	冠心病 劳力性+自发性心绞痛 腔隙性脑梗塞
近 30 d 内有肝素使用史	有	无	有
此次应用肝素类型	伊诺肝素+肝素钠	依诺肝素+肝素钠	那曲肝素
首次入院 PLT($10^9/L$)	132	187	147
PLT 最低值($10^9/L$)	61	80	72
PLT 减少程度(%)	54	57	51
此次应用肝素时间(d)	4	5	3
停肝素后 PLT 恢复时间(d)	3	4	4
新发血栓形成	有	无	无
4Ts 评分	8	6	6
人抗肝素/PF4 复合物抗体	阳性	阳性	阳性

注:USTEMI;ST segment elevated myocardial infarction,段抬高性心肌梗死;PLT:血小板计数。

表 2 手术期间抗凝策略

项目	患者 1	患者 2	患者 3
实施手术	OPCABG	OPCABG	OPCABG
全身抗凝药物	比伐卢定	阿加曲班	阿加曲班
给药途径	经中心静脉	经中心静脉	经中心静脉
负荷剂量	1.5 mg/kg	100 μg/kg	100 μg/kg
维持剂量	175 mg/(kg·h)	20~60 μg/(kg·h)	20~50 μg/(kg·h)
抗凝监测			
首次 ACT(s)	354	409	335
术中 ACT 范围(s)	332~517	409~723	335~676
首次 APTT(s)	—	—	146
自体血液回收抗凝	阿加曲班 20 mg/L	阿加曲班 20 mg/L	阿加曲班 20 mg/L
传感器冲洗盐水抗凝	阿加曲班 4 mg/L	阿加曲班 4 mg/L	阿加曲班 4 mg/L
术中使用抗纤溶药物	氨甲环酸	氨甲环酸	氨甲环酸

表 3 患者术后恢复情况

项目	患者 1	患者 2	患者 3
手术时间(h)	3.5	4.0	4.5
拔管时间(h)	8	11	20
ICU 停留时间(h)	22	42	48
术后住院时间(d)	7	7	9

表 4 围术期出血及血制品用量

项目	患者 1	患者 2	患者 3
术中估计失血量(ml)	375	480	600
术中自体血回收量(ml)	125	160	200
术后 6 h 胸液量(ml)	330	640	760
术后 20 h 胸液量(ml)	450	830	1 150
悬浮红细胞(U)	0	2	6
新鲜冰冻血浆(ml)	0	0	600

3 讨论

HIT 发病机制涉及肝素-PF4 复合物的形成, PF4 由巨核细胞合成储存于巨核细胞和血小板 α 颗粒中,带正电荷,与带负电荷的肝素结合,PF4 构象改变,暴露出新的抗原决定簇,诱发机体产生免疫反应,并与 IgG 抗体结合。该复合物可以激活血小板,使活化的血小板进一步释放 PF4,形成瀑布样级联反应,大量血小板被消耗;同时,免疫复合物还可刺激单核细胞和上皮细胞,促使其释放组织因子,引起内皮损伤,刺激凝血酶的生成,引起血小板的聚集和

血栓形成^[1-3]。

本组 3 例术前诊断 HIT 患者均为冠心病患者,由于入院后均存在不稳定心绞痛,使用低分子肝素治疗,期间 1 例发生急性心肌梗塞;冠脉造影使用普通肝素,等待外科手术使用低分子肝素抗凝,治疗过程中血常规检查发现血小板进行性下降,怀疑 HIT,4Ts 评分均为高分值,结合 HIT 抗体检测阳性,从而确诊 HIT。目前临床诊断 HIT 的主要依据是“4Ts”评分系统^[4],对于高分的患者进一步行 HIT 抗体或血小板功能监测。一旦被诊断 HIT,肝素应该停止使用,并及早进行替代性抗凝治疗。

文献报道 HIT 一般有 3 种发病形式:经典型、速发型、迟发型^[1,5]。约 60% 的患者呈经典型,PLT 于用药 4 d 后开始减少。30% 的患者表现为速发型,多因过去 3 个月内接受过肝素治疗,体内残余抗体,当其再次使用肝素时,血小板迅速降低。二次暴露可能在 3 d 内甚至数小时内出现血小板急剧减少,由于血小板激活放大效应,病情迅速进展,短时间内可引起四肢动、静脉血栓闭塞及心脑血管栓塞事件^[6]。本组 3 例急需手术的患者术前已明确诊断 HIT,术中肝素抗凝发生速发型 HIT 的可能性更大,此类 HIT 患者心脏手术术中抗凝药物的选择是治疗的一个难点。

与肝素相比,DTI 不被血小板所灭活,有抑制凝血酶诱发的血小板聚集的作用,且不与 PF4 结合,治疗剂量下不会引起 PLT 减少和血小板减少症,还能抑制血小板活化。因其半衰期短、起效快且与肝素无交叉反应,是目前美国食品和药物管理局批准的唯一用于治疗 HIT 的药物^[7]。临床常用的包括阿加

曲班、比伐卢定、来匹卢定和达比加群等。目前国内外已广泛应用于抗凝治疗,但迄今为止在心脏外科领域的应用仍然罕有报道。

阿加曲班是一种小分子可逆性 DTI,静脉注射给药后 1~3 h 达到稳定的抗凝水平,经肝脏代谢,清除半衰期 40~50 min,停药后 APTT 在 2~4 h 内恢复正常,但抑制凝血酶的作用能持续 12~24 h。阿加曲班抗凝具有较好的量效关系,与 APTT 和 ACT 相关性良好,低剂量时使用 APTT 监测,大剂量使用 ACT 监测,行经皮冠状动脉介入治疗术时使 ACT 维持在 275~450 s^[8]。一项纳入 21 例患者的回顾性研究总结了阿加曲班用于心外科手术的情况^[9],15 例患者行 OPCAB,以 2~5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 剂量泵入,维持 ACT 在 200~300 s,不足时推注 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,1 例患者术中 ACT<200 s 时术野出现了血栓,1 例 ACT 278 s 时静脉桥和心包出现血栓,没有患者术后发生凝血障碍。6 例体外循环下手术,ACT 维持在 400 s 以上,其中 1 例术中 ACT 降至 350 s,术后发现泵内有凝血块,这 6 例患者围术期均应用大量血制品,其中 3 例术后发生凝血功能障碍。Fabrizio 总结了近年来 13 例阿加曲班用于体外循环心脏手术的情况^[10],发现给药方式和剂量差别较大,5 例以 2~60 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 剂量持续泵入;7 例先给一个负荷剂量 100~350 $\mu\text{g}/\text{kg}$,之后以较低的维持剂量 2~25 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 泵入。体外循环初始 ACT 253~999 s,术中 400~1 000 s,手术结束后 ACT 恢复到基础值的时间为 6~29 h,3 例发生氧合器内凝血块,总体围术期血制品使用率高达 85% 以上。可见 ACT 监测下阿加曲班在 OPCAB 中应用是比较安全的,在体外循环手术中出现的问题较多。美国胸科医师学会最近发表的临床实践指南,没有将阿加曲班列为 HIT 患者心脏手术时替代肝素的推荐药物。如果必须使用,应维持 ACT 500~600 s,尽量选择微创手术以降低抗凝需要。为了尽可能减轻对机体凝血系统的干扰,避免体外循环中抗凝不足或过量,本组患者均在全麻下实施 OPCAB,2 例使用阿加曲班的患者术后胸腔液量较多,都使用了血制品。

比伐卢定是由 20 个氨基酸组成的多肽。通过特异性结合于凝血酶催化位点的阴离子外围识别位点,起到直接抑制凝血酶的作用。而凝血酶可以通过缓慢酶解比伐卢定的肽键使其失活,之后凝血酶活性即可恢复,所以比伐卢定对凝血酶的抑制作用是可逆的、短暂的。静脉注射比伐卢定可在 5 min 内达到峰浓度,不依赖任何器官代谢,药物清除与肾小球滤过率相关,肾功能正常者的半衰期为 25 min。

可延长正常人血浆 APTT、凝血酶时间、凝血酶原时间,抑制血小板聚集,但不会增加血小板的反应活性,当比伐卢定的浓度 $\geq 0.1 \text{ ng}/\text{L}$ 时,剂量与 APTT 呈线性关系^[11]。比伐卢定最初用于 OPCAB 患者中,与肝素对比,术后 3 个月造影显示冠脉血流量较高,随后在 Smedira 等^[12]进行的一项名为 EVOLUTION OFF 的多中心随机对照试验中,评价了 OPCAB 中应用比伐卢定作抗凝的安全性及有效性。评价指标包括死亡率、术后心肌梗塞,中风、再次冠脉血运重建。研究纳入 21 家医院共 157 例非 HIT 患者,移植操作前经中心静脉给 0.75 mg/kg 的负荷剂量,之后移植操作期间以 1.75 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 的速度持续泵入,ACT 监测抗凝,目标值 300 s 以上。与肝素组比较,手术时间、总失血量、因出血而致再手术、输血量、术后 7 d、30 d 和 90 d 主要不良事件发生率方面无显著差异。在前瞻性多中心“CHOOSE OFF”研究中^[13],比伐卢定应用于 HIT 抗体阳性的 OPCAB 患者,安全性和有效性与非 HIT 患者相似。与文献报告一致,本组使用比伐卢定的 1 例患者手术过程顺利,恢复良好。

鉴于比伐卢定在 OPCAB 中应用,随后在体外循环心脏手术中进行了评估,主动脉插管前通过中心静脉给 1.5 mg/kg 的负荷量,之后转流期间以 2.5 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 的速度持续泵入。用高岭土 ACT 监测抗凝,标准为目标 ACT 为基础值的 2.5 倍以上,不达标追加 50 mg/kg ,预充液内加入 50 mg。使用上述标准抗凝方法,在开放性多中心随机 EVOLUTION ON 试验中^[14],主要纳入接受 CABG 手术或单瓣手术的低风险患者,比伐卢定抗凝治疗与肝素/鱼精蛋白组之间的安全性和有效性相似。在前瞻性研究 CHOOSE ON 试验中^[15],比伐卢定用于 HIT 的患者术中抗凝,尽管安全性和有效性方面的结果与上述几项研究相似,但血制品使用率显著增加。需要注意的是由于比伐卢定半衰期很短,尽量避免血液在血管桥内、心包腔内久置不动,每隔 10~15 min 间断性冲洗或吸走。避免血液在储血室内静止不动,心外吸引用自体血回收装置替代。

DTI 为急需心脏手术的 HIT 患者提供了术中新抗凝选择,然而目前缺乏大样本的随机对照实验,临床应用存在很多局限性:没有有效拮抗剂,增加出血风险;抗凝监测可信度有限,存在抗凝不充分形成血栓的风险,仍然需要进一步研究,寻找解决方法。

参考文献:

- [1] Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, et al. Heparin-induced

- thrombocytopenia: a comprehensive clinical review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(21): 2519-532.
- [2] Dasararaju R, Singh N, Mehta A. Heparin induced thrombocytopenia; review[J]. *Expert Rev Hematol*, 2013, 6(4): 419-428.
- [3] 谷文静, 张磊. 肝素诱导的血小板减少症研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(1): 5-11.
- [4] Linkins LA, Bates SM, Lee AY, *et al*. Combination of 4Ts score and PF4/H-PaGIA for diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia; prospective cohort study [J]. *Blood*, 2015, 126(5): 597-603.
- [5] Rollin J, Pnuplard C, Gruel Y. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia: focus on fcγ receptors [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(5): 799-805.
- [6] Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(11): 2099-2114.
- [7] Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia; second edition[J]. *Br J Haematol*, 2012, 159(5): 528-540.
- [8] Seidel H, Kolde HJ. Monitoring of argatroban and lepirudin; what is the input of laboratory values in "real life" [J]? *Clin Appl Thrombo Hemost*, 2018, 24(2): 287-294.
- [9] Martin ME, Kloecker GH, Laber DA. Argatroban for anticoagulation during cardiac surgery[J]. *Eur J Haematol*, 2007, 78(2): 161-166.
- [10] Follis F, Filippone G, Montalbano G, *et al*. Argatroban as a substitute of heparin during cardiopulmonary bypass; a safe alternative [J]? *Interact CardioVasc Thorac Surg*, 2010, 10(4): 592-596.
- [11] 梁碧霞, 于坤. 比伐卢定在心脏外科中的应用进展[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2016, 23(12): 1189-1194.
- [12] Smedira NG, Dyke CM, Koster A, *et al*. Anticoagulation with bivalirudin for off-pump coronary artery bypass grafting; the results of the EVOLUTION-OFF study [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131(3): 686-692.
- [13] Dyke CM, Aldea G, Koster A, *et al*. Off-pump coronary artery bypass with bivalirudin for patients with heparin-induced thrombocytopenia or antiplatelet factor four/heparin antibodies [J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 84(3): 836-839.
- [14] Veale JJ, McCarthy HM, Palmer G, *et al*. Use of bivalirudin as an anticoagulant during cardiopulmonary bypass [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2005, 37(3): 296-302.
- [15] Koster A, Dyke CM, Aldea G, *et al*. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies; results of the CHOOSE-ON trial [J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(2): 572-577.

(收稿日期: 2018-09-07)

(修订日期: 2018-09-10)

(上接第 283 页)

- [3] Tempo JA, Englyst NA, Holloway JA, *et al*. Platelet Microvesicles (Microparticles) in Cardiac Surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(1): 222-228.
- [4] Westphal-Varghese B, Erren M, Westphal M, *et al*. Processing of stored packed red blood cells using autotransfusion devices decreases potassium and microaggregates; a prospective, randomized, single-blinded in vitro study [J]. *Transfus Med*, 2007, 17(2): 89-95.
- [5] Dry SM, Bechard KM, Milford EL, *et al*. The pathology of transfusion-related acute lung injury [J]. *Am J Clin Pathol*, 1999, 112(2): 216-221.
- [6] Carvalho B, Quiney NF. 'Near-miss' hyperkalaemic cardiac arrest associated with rapid blood transfusion [J]. *Anaesthesia*, 1999, 54(11): 1094-1096.
- [7] Cullen DJ, Kunsman J, Caldera D, *et al*. Comparative evaluation of new fine-screen filters: effects on blood flow rate and microaggregate removal [J]. *Anesthesiology*, 1980, 53(1): 3-8.
- [8] 李星, 李向群, 高大容. 多种滤膜扫描电镜图像处理 [J]. *甘肃科技*, 2009, 25(11): 12-14.
- [9] Zhou SF, Estrera AL, Loubser P, *et al*. Autologous platelet-rich plasma reduces transfusions during ascending aortic arch repair; a prospective, randomized, controlled trial [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(4): 1282-1290.
- [10] Hakala P, Hiippala S, Syrjala M, *et al*. Massive blood transfusion exceeding 50 units of plasma poor red cells or whole blood; the survival rate and the occurrence of leukopenia and acidosis [J]. *Injury*, 1999, 30(9): 619-622.
- [11] Mizuno J. Use of microaggregate blood filters instead of leukocyte reduction filters to purify salvaged, autologous blood for re-transfusion during obstetric surgery [J]. *J Anesth*, 2013, 27(4): 645-646.
- [12] 梁辉, 王保国, 刘文敏, 等. 血液回收在脑膜瘤切除术中应用安全性的研究 [J]. *生物医学工程与临床*, 2009, 13(3): 228-231.
- [13] Qian Q, Nath KA, Wu Y, *et al*. Hemolysis and acute kidney failure [J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(4): 780-784.

(收稿日期: 2018-01-17)

(修订日期: 2018-03-01)

· 教学训练 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.05.11

胸腔镜体外循环心脏手术团队的 培养模式及学习曲线研究

易 蔚,雷兰萍,熊红燕,金振晓,徐学增,俞世强

[摘要]:目的 探讨胸腔镜体外循环心脏手术(TCS)团队培养模式及学习曲线,为进一步推广该技术提供借鉴与参考。方法 回顾西京医院 2014 年 1 月开展 TCS 团队长期培训以来,完成培养计划并独立开展 50 例以上 TCS 的 6 个手术团队和 5 名独立培训的个人,对比分析其培养计划及前 50 例手术的学习曲线。结果 两组术者、患者基线特征无差异,手术时间等呈递减趋势,团队组较个人组学习曲线明显缩短,术后并发症率降低。结论 TCS 团队培养模式可取得更好教学效果,缩短学习曲线,对 TCS 技术更好的推广具有借鉴意义。

[关键词]: 胸腔镜;体外循环;心脏手术团队;培养模式;学习曲线

Team training of thoracoscopic cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: training mode and learning-curve

Yi Wei, Lei Lanping, Xiong Hongyan, Jin Zhenxiao, Xu Xuezheng, Yu Shiqiang

Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China

Corresponding author: Xu Xuezheng, Email: xuezhengxu@fmmu.edu.cn

[Abstract]: **Objective** To analyze the training mode and learning-curve of team training of thoracoscopic cardiac surgery (TCS) with cardiopulmonary bypass and to provide reference for the promotion of this technique. **Methods** Xijing Hospital has launched long-term team training program of TCS since January 2014. Special teaching methods were utilized and a retrospective analysis about the training mode and learning-curve of six teams and five surgeons was carried out (every one of them performed over 50 cases of TCS). **Results** Neither baseline characteristics of the surgeons nor the patients showed differences. Operation time decreased specially in the team group, as well as postoperative complications. **Conclusion** Team training mode of TCS has better teaching results with shorter learning-curve and provides a better reference for TCS promotion.

[Key words]: Thoracoscopy; Cardiopulmonary bypass; Cardiac surgical team; Training mode; Learning-curve

微创化是体外循环心脏手术的重要发展方向之一。继 2000 年首例全胸腔镜微创体外循环心脏手术在西京医院成功开展以来,胸腔镜体外循环心脏手术(thoracoscopic cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, TCS)在国内得到了有效的推广^[1]。据

全国 40 余家医院统计在胸腔镜下共完成各类体外循环心脏手术共 1 万余例,取得了较好的临床效果^[2]。TCS 切口小,减小手术入路牵拉和创伤,手术后疤痕小,恢复快,适用于患者美容要求和减轻患者心理负担,适合中国国情,需要更多的心脏手术团队了解和掌握 TCS 技术^[3]。但是,由于国内各地 TCS 技术发展水平不同,TCS 基本技术操作与传统心脏手术也有较大的差别,对术者及整个手术团队(术者、腔镜助手、体外循环师、麻醉医师、器械护士等)技术操作规范化及配合要求更高。此外与常规开胸直视心脏手术相比,TCS 操作过程中由于视野相对受限,在未经系统化培训及非规范化操作时容易发生手术并发症。因此,对 TCS 团队的培养模式及规范化教学尤为重要,但此前未见国内外教学研究报道。

基金项目:军队后勤重大课题(ALJ17J001);西安市科技计划项目(2016049SF/YX05(2));空军军医大学成果培育计划项目(2016CGPY0301);国家自然科学基金(81570231);西京医院高新技术项目(XJGX15Y32)

作者单位:710032 西安,空军军医大学附属西京医院心血管外科(易蔚、雷兰萍、金振晓、徐学增、俞世强);710003 西安,西安市中心医院胸心外科(熊红燕)

通讯作者:徐学增,Email: xuezhengxu@fmmu.edu.cn

西京医院心血管外科作为中国医师协会微创心脏外科培训基地、中华医学会胸腔镜心脏手术培训基地,多年来通过进行长期进修、短期培训、手术演示、学习班、学术讲座等形式,为国内外心脏中心培养了大量的 TCS 医师。西京医院自 2014 年 1 月起,开始启动 TCS 团队培训模式,至 2018 年 6 月累计为全国 11 家心脏中心完成 TCS 团队长期培训,包括术者、腔镜助手、体外循环师、麻醉医师、器械护士等合计 3 名以上(含 3 名),每人培训均超过 3 个月。为 23 家心脏中心进行了 TCS 团队短期培训,术者、腔镜助手、体外循环师、麻醉医师、器械护士合计 3 名以上(含 3 名),培训时间少于 3 个月。在为我国培养了大量 TCS 医师团队的基础上,也为 TCS 团队的培养模式累积了一定的经验,并进行了原创性探索与创新。但仍需要对培养模式进行研究,对培养效果进行评估,以期进一步改进。本研究通过回顾西京医院 TCS 团队长期培训的教学学习经验,并分析完成长期培训的团队独立开展 TCS 的临床资料及学习曲线,试图首次对 TCS 团队长期培训模式进行探讨,为通过 TCS 团队长期培训方式推广 TCS 技术提供借鉴与参考。

1 资料与方法

1.1 TCS 团队的组成与教学 TCS 团队来自全国其它心脏中心,通过长期进修方式在西京医院心血管外科培训 TCS 手术,成员包括术者、腔镜助手、体外循环师、麻醉医师、器械护士等合计 3 名以上(含 3 名),每名成员均在西京医院培训 TCS 技术及团队配合超过 3 个月。教学通过讲授 TCS 基本理论知识、手术指征、参与围术期管理、观看手术径路演示、接受外周体外循环技术训练、并发症防治、外科模拟、动物试验、手术观摩、参与手术、团队规范化配合训练等方式方法进行。每周组织团队进行相关知识学习,包括交流成员经验体会、最新文献介绍、相关器械研发人员对参数性能的解读等,紧扣学习内容进行讨论并由培训导师进行总结与点评。培训结束前,由培训导师对团队成员 TCS 技术及团队配合水平进行评估并考核。培训结束后,在 TCS 团队回本单位独立开展 TCS 的前 10 例病例,可邀请培训导师到施行单位进行现场指导,以监督 TCS 手术标准化实施及协助团队配合。

1.2 分组 在 TCS 团队长期培训同期,也为全国 10 家心脏中心完成 TCS 个人长期培训(只有术者本人培训超过 3 个月,未派团队成员进行长期培训)。TCS 团队/个人长期培训完成后,选取独立施行房间

隔缺损/室间隔缺损 TCS 治疗累计超过 50 例的 6 个 TCS 团队及 5 个 TCS 个人,分为团队长期培训组与个人长期培训两组。按照时间顺序选取各团队/个人连续施行的前 50 例房间隔缺损/室间隔缺损 TCS 病例。按照时间顺序,分别统计团队/个人组各单位每 10 例连续房间隔缺损/室间隔缺损 TCS 病例,统计其患者基线特征、手术时间、体外循环时间。

1.3 病例对象 按照《我国胸腔镜微创心脏手术技术规范专家共识(征求意见稿第二版)》要求,初开展单位应从简单病例开始,如不能介入治疗的房间隔缺损和单纯膜周部室间隔缺损,熟练者和有条件的单位可逐步开展单纯二尖瓣和/或三尖瓣病变修复和置换等手术。因此,本研究纳入 10 周岁/20 kg 以上的不适于经皮介入封堵的有:①单纯房间隔缺损(下腔混合型和/或 4 cm 以上);②单纯膜周型室间隔缺损。排除标准:除了同传统开胸手术禁忌证外,还有:①体外循环心内直视手术体重 < 15 kg 和过度肥胖者;②严重胸廓畸形如漏斗胸,心脏完全位于左侧胸腔内,无法提供最佳的手术野显露者;③入路胸腔严重粘连者;④严重血管病变,包括腹主动脉、髂动脉或股动脉疾病,或有严重的主动脉粥样硬化、升主动脉内径大于 40 mm,主动脉瓣中量以上返流、主动脉缩窄、动脉导管钙化者;⑤心功能分级(NYHA)IV 级、有低心排量综合征及并发肝、肾功能不全者,近期有神经系统征象如栓塞史者;⑥先天性分流性心脏病合并严重肺动脉高压出现双向分流或紫绀者,或合并其它严重心内畸形者;⑦房颤合并心包炎、冠状动脉粥样硬化性心脏病、左房血栓者等。知情同意由培训单位与被培训单位共同完成。

1.4 手术方法 麻醉、消毒后先行胸壁作 3 个孔(1~2 cm),安置保护套。右胸壁第一孔位于右胸骨旁第 3 肋间,第二孔位于右腋中线第 4 肋间,第三孔位于右腋前线第 5 肋间。第一、二孔为操作孔;第三孔为腔镜插入孔。置入股动、股静脉插管,建立外周体外循环,切开并悬吊心包,腔镜下阻断上下腔,阻闭升主动脉,冷灌心肌保护液,切开右房,牵引并充分暴露病变,直接缝合/补片修补房间隔/室间隔缺损。注意左心排气,缝合右房切口,评估后撤离体外循环,缝合胸壁、下肢切口。注意主动脉根部、股静脉、肺部、胸壁切口等并发症防治,如遇到上述严重情况,必要时中转手术方式。

1.5 效果评估和统计方法 以患者住院期间死亡作为主要终点,次要终点为中转手术、住院期间的并发症等。采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组

均数比较采用方差分析,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术者的一般资料 两组术者的基线特征见表 1。术者性别、年龄、学历、职称及行政职务方面均具有可比性,无统计学差异。两组术者均有两名主刀过胸腔镜胸科手术,但均未参与过胸腔镜体外循环心脏手术。

2.2 患者的一般资料 两组患者的基线特征见表 2。两组患者在性别、年龄、体重、诊断、心脏功能等方面基线特征具有可比性,无统计学差异。但在缺损修补方式上,团队培训组补片修补方式有 187 例,占到总例数的 62.3%,而个人培训组补片修补有 78 例,占到总例数 42.7%,两者具有统计学差异。

表 2 患者基线特征

项目名称	团队培训组 (n=300)	个人培训组 (n=250)	P 值
男[n(%)]	187(62.3)	165(66.0)	0.58
年龄(岁)	27.1±11.3	25.2±10.5	0.33
BMI(kg/m ²)	22.3±5.2	21.7±5.5	0.61
诊断			0.23
ASD[n(%)]	262(87.3)	231(92.4)	
VSD[n(%)]	38(12.7)	19(7.6)	
LVEF(%)	58.3±7.2	60.1±9.2	0.43
术中			0.005
直接缝合[n(%)]	113(37.7)	172(57.3)	
补片修补[n(%)]	187(62.3)	78(42.7)	

2.3 患者治愈率和并发症发生率 两组患者治愈率及并发症发生率数据参见表 3。其中团队培训组无住院期间死亡病例,个人培训组有 1 例室间隔缺损患儿术后 24 h 内因恶性心律失常死亡。两组组间中转手术、二次手术无统计学差异。并发症总发生率个人培训组高于团队培训组,其中主动脉根部出血两组间有统计学差异($P < 0.05$)。术中因器械移出腔镜视野外或器械操作不当造成心脏、血管、肺及周边组织的操作副损伤个人培训组显著高于团队培训组($P < 0.01$)。

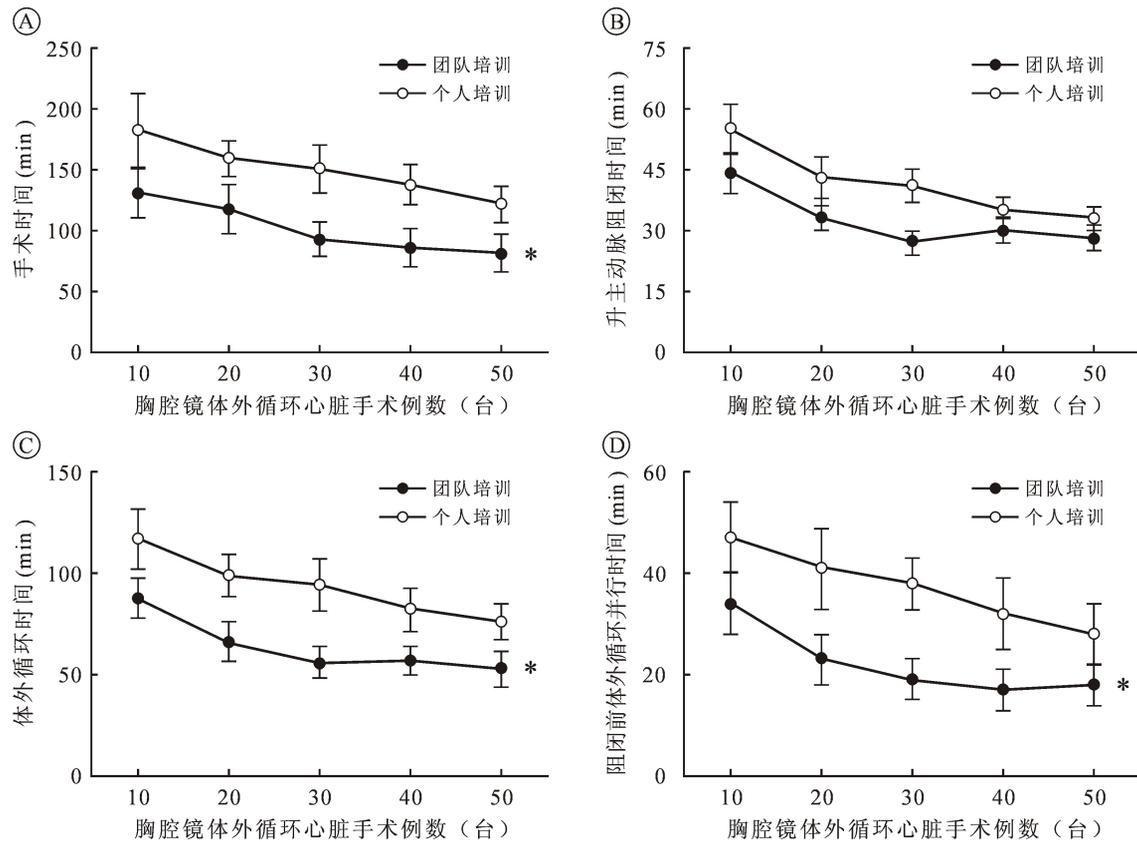
表 3 患者治愈率和并发症发生率的短期结果分析[n(%)]

项目	团队培训组 (n=300)	个人培训组 (n=250)	P 值
死亡	0(0)	1(0.4)	0.27
中转手术	4(1.3)	7(2.8)	0.22
二次手术	6(2.0)	9(3.6)	0.25
并发症	11(3.7)	21(8.4)	0.01
主动脉出血	2(0.7)	7(2.8)	0.04
胸壁出血	3(1.0)	6(2.4)	0.19
股血管插管	4(1.3)	6(2.4)	0.35
神经系统	1(0.3)	2(0.8)	0.45
操作副损伤	11(3.7)	32(12.8)	<0.001

2.4 TCS 学习曲线 手术时间、升主动脉阻断时间、体外循环时间与阻断前体外循环并行时间与 TCS 开展例数的关系见图 1。结果显示随着手术例数的递增,手术时间、升主动脉阻断时间、体外循环时间及阻断前体外循环并行时间两组均有递减趋势。其中手术时间、体外循环时间、及阻断前体外循环并行时间团队培训组明显短于个人培训组($P < 0.05$)。

表 1 术者的基线特征

项目名称	团队培训组 6 名	个人培训组 5 名	P 值
男[n(%)]	6(100)	5(100)	1.00
年龄(岁)	41.2±3.3	38.5±2.6	0.21
副主任医师以上职称[n(%)]	6(100)	4(80)	0.25
博士研究生学历[n(%)]	6(100)	5(100)	1.00
副主任以上行政职务[n(%)]	3(50)	2(40)	0.74
胸腔镜经验			
参与过胸腔镜心脏手术[n(%)]	0(0)	0(0)	1.00
主刀过胸腔镜非心脏手术[n(%)]	2(33.3)	2(40)	0.81



注：* 团队培训与个人培训相比 $P < 0.05$ 。

图 1 手术时间、升主动脉阻闭时间、体外循环时间与阻闭前体外循环并行时间与 TCS 开展例数的关系

3 讨论

1991 年法国 Laborde 在胸腔镜辅助下完成小儿动脉导管钳闭术,1996 年中国台湾长庚医院张昭雄报告胸腔镜辅助下经胸壁小切口成功修补房间隔缺损^[5],1998 年林平章等报道在胸腔镜辅助下经小切口修补室间隔缺损^[6]。2000 年 3 月西安西京医院在全腔镜体外循环下成功开展了房间隔缺损、室间隔缺损等手术,至今已成功开展各类全腔镜体外循环心脏手术 5 000 余例,全国累计开展 10 000 余例^[7-9]。

胸腔镜微创体外循环心脏手术技术操作与传统的心脏手术有较大的差别,对手术者训练要求很高,要有一定培训曲线。首先应具有多年的心脏外科诊疗工作经验,并有熟练掌握相应常规心脏手术的能力,进一步掌握胸腔镜外科的规范操作。接受专门的 TCS 的外科模拟、动物实验训练和临床专业培训,在临床实践基础上不断完善 TCS 技术操作,以保证 TCS 质量和安全性。然而 TCS 为典型团队配合整体工作,除了术者以外,腔镜手持镜、一助、体外循环、麻醉、器械护士的操作与常规开胸体外循环手术相比差异较大。腔镜手需要随时预判主刀操作需求,

将腔镜调整到合适的位置与角度,以将主刀所需术野清晰完整地暴露出来,同时在主刀锋利器械位移时,需保持视野跟随以避免副损伤发生。一助操作与显示屏视角存在双重翻转,在提线、辅助暴露、打结等技术操作中与常规开胸手术差异很大,需与主刀高度配合。而体外循环、麻醉管理与器械护士配合等,均与常规手术差别较大,均需要长期培训才能与术者标准化操作形成安全高效的配合^[9]。

2014 年,西京医院启动了 TCS 团队长期培训计划,本文分享了西京医院心血管外科开展腔镜体外循环心脏手术团队培养之后的前期教育学习经验及临床推广效果:它有别于单独术者培养模式。①设置了团队成员基本理论和技术讲座、临床诊断及围术期管理学习、手术径路演示、外周体外循环技术训练、并发症防治、外科模拟、动物试验、手术观摩、参与手术、团队规范化配合训练等相结合的教学方法,使学习内容更准确、更生动、更系统连贯,突出 TCS 团队成员间的共同理解记忆与紧密配合;②导师团队全部由具有 5 年以上 TCS 经验,副高以上微创外科医师、体外循环师、麻醉医师及长期跟台腔镜器械护士担任。不同专业的培训导师更为专业性的讲解,团队不同分工人员提出的专业问题,会显著改善 TCS 手术流程的

标准化控制及细节关注度,显著降低手术并发症发生概率。③会邀请前期具有一定经验的团队培训完成者过来共同交流,分享经验与教训。

一般的学习曲线是记录操作者在学习的初期、中期和成熟期进行操作的时间变化,分析其操作成功率和并发症发生率,大部分操作由个人完成,时间不长、成功与否立见分晓。腔镜体外循环心脏手术是团队工作,其培训效果评估应包括团队技能掌握、病例安全性、短期效果评估及长期效果评估。受制于本研究年限及受训者单位数据限制,本研究主要针对病例安全性、并发症发生率及短期效果进行评估,并针对手术时间、体外循环时间等可有效反映 TCS 手术熟练度指标进行统计分析。通过评估 TCS 团队长期培训模式及培养效果,初步证明 TCS 团队培训模式是一种确实可行,行之有效的教学方式,将为胸腔镜体外循环心脏手术更好的推广应用提供参考依据。

参考文献:

[1] Yu SQ, Cai ZJ, Cheng YG, *et al*. Video-assisted thoracoscopic surgery for congenital heart disease[J]. *Asian Cardiovasc Thorac*

Ann, 2002,10(3):228-230.

- [2] 俞世强,徐学增,易蔚,等.全胸腔镜微创心脏手术单中心临床经验[J].中国体外循环杂志,2016,14(2):87-90.
- [3] Xu X, Yu S, Wang W, *et al*. Totally thoracoscopic surgical correction of total anomalous pulmonary venous connection[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010,90(1):272-273.
- [4] Yu S, Xu X, Zhao B, *et al*. Totally thoracoscopic surgical resection of cardiac myxoma in 12 patients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010,90(2):674-676.
- [5] Chang CH, Lin PJ, Chu JJ, *et al*. Video-assisted cardiac surgery in closure of atrial septal defect[J]. *Ann Thorac Surg*, 1996,62(3):697-701.
- [6] Lin PJ, Chang CH, Chu JJ, *et al*. Minimally invasive cardiac surgical techniques in the closure of ventricular septal defect: an alternative approach[J]. *Ann Thorac Surg*, 1998,65(1):165-169.
- [7] 徐学增,石广永,陈亚武,等.全胸腔镜下先天性心脏病手术 1281 例[J].中华胸心血管外科杂志,2012,28(4):195-197.
- [8] 张力,罗智超,钟执文,等.全胸腔镜心脏手术中体外循环管理[J].中国体外循环杂志,2015,13(1):47-49.
- [9] 程云阁,肖明第,贾宝成,等.完全胸腔镜下二尖瓣手术 272 例[J].中华胸心血管外科杂志,2012,28(4):198-199.

(收稿日期:2018-08-08)

(修订日期:2018-08-29)

《中国体外循环杂志》编辑部重要通知

《中国体外循环杂志》经上级批准并备案 2018 年由季刊转为双月刊,每双月 28 日出刊,仍保持 64 页不变。

根据部队管理和上级规定,本刊不再收取版面费、审稿费、广告费等,但仍向作者支付稿费,向作者和专业单位用户免费赠送期刊。

本着节约资源和成本的原则,本刊将在 2019 年开始不再免费赠送个人纸质版杂志(作者除外),故请需要本刊的个人读者提供可用的邮箱,杂志编辑部将免费提供 PDF 格式的电子版杂志,或前往“中国生物医学工程学会体外循环分会”网站下载。

为促进学术交流,提高学术影响力及稿件质量,本刊将于每年评选上一年度的优秀论文 6~10 篇并给予一定的奖励。

中国体外循环杂志编辑部

· 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.05.12

激活腺苷酸活化蛋白激酶改善离体小鼠心脏 缺血再灌注后心肌胰岛素抵抗

王志法,殷 强,顾春虎

[摘要]:目的 探讨腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)对离体小鼠心脏缺血/再灌注(I/R)后心肌胰岛素抵抗的影响及机制。**方法** AMPK 基因敲除(AMPK $\alpha 2^{-/-}$)和 C57BL/6 小鼠各 18 只,均各随机分为对照(Control)组、I/R 组、AICAR(AMPK 激活剂)处理(AICAR+I/R)组。建立 Langendorff 离体小鼠心脏灌注模型,检测灌注前后灌注液中葡萄糖浓度;灌注结束后,检测灌注液中肌酸激酶(CK)及肌钙蛋白 I(cTnI)浓度;实验结束后,用 TTC 染色法检测心肌梗死面积;胱天蛋白酶-3 活性检测法检测心肌细胞凋亡。**结果** 与 Control 组相比,I/R 组心肌葡萄糖摄取量下降,但是在 C57BL/6 小鼠,预给予 AMPK 的激活剂 AICAR,可以改善 I/R 后心肌对葡萄糖的摄取。在 AMPK $\alpha 2^{-/-}$ 小鼠,给予 AMPK 的激活剂 AICAR 并不能改善 I/R 引起的心肌葡萄糖摄取下降。进一步研究发现,在 C57BL/6 小鼠中,与 I/R 组相比,给予 AMPK 的激活剂 AICAR 能明显降低 I/R 心脏的心肌损伤,表现为血清中 CK 及 cTnI 含量降低($P < 0.05$)、心肌梗死面积减小($P < 0.05$)及心肌细胞凋亡减少($P < 0.05$)。但是,在 AMPK $\alpha 2^{-/-}$ 小鼠中,AICAR 处理并不能有效地改善 I/R 后心肌的损伤($P > 0.05$)。通过采用心率压力指数进一步衡量 I/R 后心脏功能,结果发现,在 C57BL/6 小鼠,给予 AICAR 促进 I/R 后心脏收缩舒张功能恢复,但上述保护作用在 AMPK $\alpha 2^{-/-}$ 小鼠消失。**结论** 心脏 I/R 会引起心肌胰岛素抵抗,引起心肌损伤,但是通过激活 AMPK 可以部分改善 I/R 引起的心肌胰岛素抵抗,进而发挥心肌保护作用。

[关键词]: 腺苷酸活化蛋白激酶;腺苷酸活化蛋白激酶激活剂;体外循环;心功能;缺血/再灌注

Activation of AMPK improves myocardial insulin resistance induced by ischemia/reperfusion injury on isolated mice hearts

Wang Zhifa, Yin Qiang, Gu Chunhu

Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China

Corresponding author: Gu Chunhu, Email: guchunhu@fmmu.edu.cn

[Abstract]: Objective To investigate the role of AMPK on myocardial insulin resistance induced by ischemia-reperfusion (I/R) on isolated mice hearts. **Methods** Eighteen adult C57BL/6 mice and eighteen adult AMPK $\alpha 2^{-/-}$ mice, aged 4 months, were randomly divided into three groups ($n=6$ each): control group, ischemia-reperfusion group (I/R group) and AICAR+ischemia-reperfusion group (AICAR+I/R group). C57BL/6 and AMPK $\alpha 2^{-/-}$ mice were heparinized and decapitated, their hearts were quickly removed and perfused with normal KH solution in Langendorff apparatus. The coronary effluent was collected to measure blood glucose concentrations before and after ischemia-reperfusion. During the first 2 minutes at the beginning and the end of perfusion, the coronary effluent was collected and the concentrations of creatine kinase (CK) and Troponin I (Tn I) were measured. In the end, TTC staining and caspase-3 activity measurement were performed to evaluate the myocardial injury. **Results** Compared with control group, myocardium glucose uptake decreased while the levels of CK and cTnI, infarct size, caspase-3 activity increased in I/R group. Compared with I/R group, AICAR improved myocardium glucose uptake and decreased the levels of CK and cTnI, infarct size, caspase-3 activity in AICAR+I/R group. However, for AMPK $\alpha 2^{-/-}$ mice, AICAR failed to increase myocardium glucose uptake and decrease the levels of CK and cTnI, infarct size, caspase-3 activity in AICAR+I/R group. In wild-type mice, AICAR promoted the recovery of systolic and diastolic function after I/R injury in AICAR+I/R group. In AMPK $\alpha 2^{-/-}$ mice, AICAR failed to promote the recovery of systolic and

基金项目: 国家自然科学基金项目(81370352);陕西省科技攻关项目(2009K17-04);陕西省重大基础研究项目(2017DJC-07)

作者单位: 710032 西安,空军军医大学西京医院 心血管外科

通讯作者: 顾春虎,Email:guchunhu@fmmu.edu.cn

diastolic function after I/R injury in AICAR+I/R group. **Conclusion** Activation of AMPK can improve myocardial insulin resistance induced by I/R injury on isolated mice hearts and plays an important role in improving cardiac functions after I/R.

[**Key words**]: Adenosine monophosphate activated protein kinase; AICAR; Cardiopulmonary bypass; Cardiac function; Ischemia/Reperfusion

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)的发明使心脏直视手术成为可能,为手术者提供更加清晰的视野,使多种复杂先天性心脏病的治疗成为可能,但心脏长时间的缺血和缺血后的再灌注损伤也极易诱发心脏手术患者发生严重的急性糖代谢紊乱,导致心肌细胞摄取和利用葡萄糖障碍,是 CPB 致机体损伤的核心机制之一,显著影响预后,但具体分子机制不明。在以前的研究中发现生理状态下胰岛素调节细胞糖代谢主要通路磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidyl inositol 3-kinase, PI3K)通路显著受抑,而对细胞能量调节也发挥重要作用的腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)通路未受抑制,并且在胰岛素强化治疗后其表达、活性增加,同时糖代谢紊乱得以改善。因此,假设在 CPB 致 PI3K 通路受抑时,AMPK 通路在细胞糖代谢调控中发挥关键作用,调控 AMPK 表达可以有效控制 CPB 糖代谢紊乱。本研究在 CPB 动物离体模型干预 AMPK 通路,结合心肌特异性 AMPK 基因敲除小鼠,观察心肌葡萄糖利用等指标,在器官水平明确 AMPK 通路是 CPB 后机体调控糖代谢及胰岛素强化治疗中的关键机制之一。本研究将为防治 CPB 引发的糖代谢紊乱,降低 CPB 所致机体损伤,提供新的治疗靶点和思路。

1 材料与方 法

1.1 材料 雄性 C57BL/6 小鼠,4 月龄,平均(26.0±1.4)g,正常饮食,购自空军军医大学实验动物中心;AMPK $\alpha 2^{-/-}$ 小鼠,4 月龄,平均(25.4±1.3)g,正常饮食,购于美国 JAX 公司。Langendorff 离体心脏灌注系统(美国 Radnoti 公司);MP150 压力换能器(美国 Biopac Systems 公司);AcqKnowledge 生物信息采集系统(美国 Biopac Systems 公司);恒温水浴锅(中国华利达公司);显微手术器械;外科实体双目显微镜;Cannon 相机(日本 Cannon 公司);AE-100 电子分析天平(瑞士 Mettler 公司);三苯基氯化四氮唑(美国 Sigma 公司);Krebs-Henseleit 碳酸缓冲液(KHB);肝素(比利时辉瑞比利时公司)。

1.2 方 法

1.2.1 实验分组 C57BL/6 小鼠和 AMPK $\alpha 2^{-/-}$ 小鼠各 18 只,随机分为 3 组(n=6);①对照(Control)

组;②缺血/再灌注(ischemia reperfusion, I/R)组;③ AICAR(AMPK 激活剂)加 I/R(AICAR+I/R)组。Control 组以 K-H 缓冲液持续恒压灌注 120 min;I/R 组在平衡 30 min 后,全心缺血 30 min,再灌注 60 min;AICAR+I/R 组在缺血前 10 min 给予含 AICAR 的 K-H 缓冲液(0.1 mmol/L)灌流 10 min 后,全心缺血 30 min,再灌注 60 min。

1.2.2 Langendorff 离体心脏灌注模型的制备 取小鼠称重后,给小鼠腹腔注射肝素钠(500 U/kg)使其肝素化后,脱颈处死,迅速摘取心脏,置于 4℃ 预冷 KH 灌流液(NaCl 118 mmol/L, KCl 4.7 mmol/L, Mg-SO₄ 1.2 mmol/L, KH₂PO₄ 1.2 mmol/L, CaCl₂ 2.5 mmol/L, NaHCO₃ 25 mmol/L, Na-EDTA 0.5 mmol/L, 葡萄糖 11 mmol/L, 以 95% O₂ 及 5% CO₂ 混合气体饱和, pH 为 7.35~7.40)中,经主动脉插管悬挂于 Langendorff 灌流装置上,以 K-H 缓冲液进行恒温(37℃)、恒压(80 mm Hg)、恒流(4 ml/min)灌注灌流。通过左心房切口向左心室插入一个与传感器相连的球囊,通过微量注射器向球囊内注水以调节左室舒张末压保持在 5~10 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。压力传感器连接至计算机,采用 Acq Knowledge 3.8.1 信号采集系统记录左室压力变化。实验开始前,用正常 KH 液平衡灌注 15 min,在此期间如果心脏的冠脉流出液高于 15 ml/min 或出现心律失常,将从实验中去除。

1.2.3 葡萄糖浓度检测 收集各组在 I/R 灌注开始前后 2 min 的冠脉流出液,通过氧化酶法检测心脏 I/R 前后的冠脉流出液中葡萄糖含量。通过检测葡萄糖浓度来反映心肌葡萄糖摄取能力,以评价心肌组织对胰岛素的敏感性。

1.2.4 TTC 染色法测定心肌梗死面积 在实验结束后,将 20 g/L 的伊文思蓝染料经主动脉逆行灌注左心室腔,蓝染区为正常灌注区。摘取心脏,冲洗染料,制备左心室切片(2 mm)。切片用含 10 g/L 2,3,5-氯化三苯基四氮唑(2,3,5-triphenyltetrazoliumchloride, TTC)的磷酸盐缓冲液染色 20 min。将染色切片的前后均拍照片,使用 Image-Pro Plus 图像软件计算伊文思蓝染色区(蓝色区域,非缺血区)、TTC 染色[红色区域,危险区面积(area at risk, AAR)]和梗死区[白色区域,梗死面积(infarct area,

INF]面积。心肌梗死面积用 INF 和 AAR 的百分比表示($INF/AAR \times 100\%$)。

1.2.5 胱天蛋白酶-3(caspase-3)活性检测 实验结束后,称取各组小鼠心肌组织 10 mg 匀浆,Bradford 法检测蛋白浓度。按 Chemicon 公司 caspase-3 活性检测试剂盒操作,通过 pNA 标准曲线和 Bradford 蛋白定量结果计算心肌组织单位重量蛋白的 caspase-3 活性。

1.2.6 乳酸脱氢酶及心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I,cTnI)释放的测定 肌酸激酶(creatine kinase,CK)及 cTnI 是细胞坏死的一个重要指标。收集各组在 I/R 灌注开始前后 2 min 的冠脉流出液,按照 Abnova 公司提供的 ELISA 试剂盒的操作步骤依次加入检测液,在 450 nm 处读取吸光值,实验结果采用国际单位 IU/g 来表示。

1.3 统计学处理 实验数据采用 SPSS 15.0 统计软件处理,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 I/R 降低离体心肌葡萄糖摄取,预给予 AICAR 改善 I/R 后心肌葡萄糖摄取 与对照组相比,I/R 后心肌葡萄糖摄取量下降($P < 0.05$),但是预给予 AMPK 的激活剂 AICAR,可以改善 I/R 后心肌对葡萄糖的摄取($P < 0.05$)。与 C57BL/6 小鼠对照组相比,AMPK $\alpha 2^{-/-}$ 小鼠在基础状态下心肌葡萄糖摄取下降,但差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。但是在 AMPK $\alpha 2^{-/-}$ 小鼠,给予 AMPK 的激活剂 AICAR 并不能改善 I/R 引起的心肌葡萄糖摄取下降($P > 0.05$)。说明 I/R 引起的心肌胰岛素抵抗,但是预给予 AMPK 的激活剂 AICAR 可以部分改善缺血再灌注

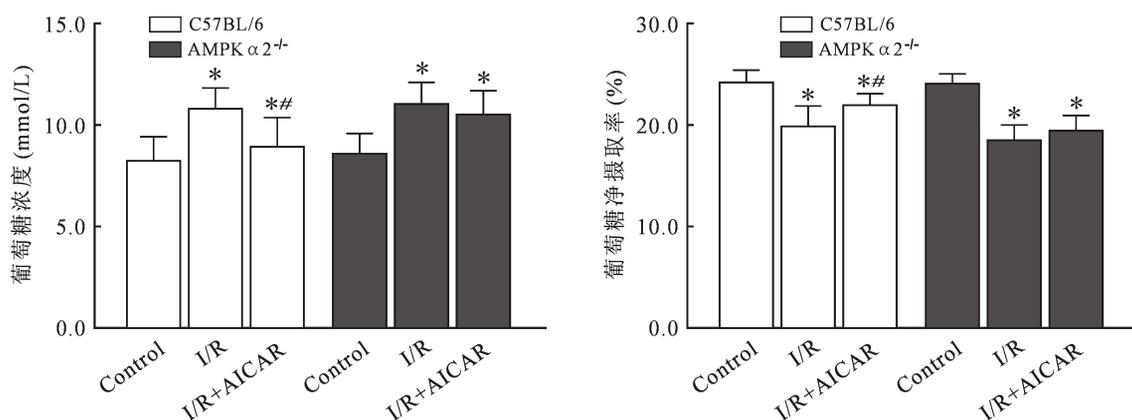
引起的心肌胰岛素抵抗,但是此心肌保护作用在 AMPK $\alpha 2^{-/-}$ 小鼠消失。见图 1。

2.2 给予 AICAR 对缺血再灌注后心肌有保护作用 在 C57BL/6 小鼠中,与 I/R 组相比,AICAR 能明显降低 I/R 心脏的心肌损伤,表现为灌流液中 CK 和 cTnI 含量降低(图 2A 和图 2B, $P < 0.05$)、心肌梗死面积减小(图 2C, $P < 0.05$)及心肌细胞凋亡减少(图 2D;均 $P < 0.05$)。但是,在 AMPK $\alpha 2^{-/-}$ 小鼠中,与 I/R 组相比,给予 AICAR 并不能有效地改善 I/R 后心肌的损伤程度($P > 0.05$)(图 2),表明在 AMPK $\alpha 2^{-/-}$ 小鼠,AICAR 的心肌保护作用消失。

2.3 预给予 AICAR 对小鼠离体心脏收缩和舒张功能的影响 为了进一步明确给予 AMPK 的激动剂 AICAR 所带来的生物学作用,笔者采用心率压力指数衡量 I/R 后心脏功能(图 3)。结果发现,在 C57BL/6 小鼠,预给予 AICAR 促进 I/R 后心脏收缩舒张功能的恢复。但是,上述保护作用在 AMPK $\alpha 2^{-/-}$ 小鼠消失,再次表明激活 AMPK 改善 I/R 后的心肌胰岛素抵抗对心肌有保护作用。

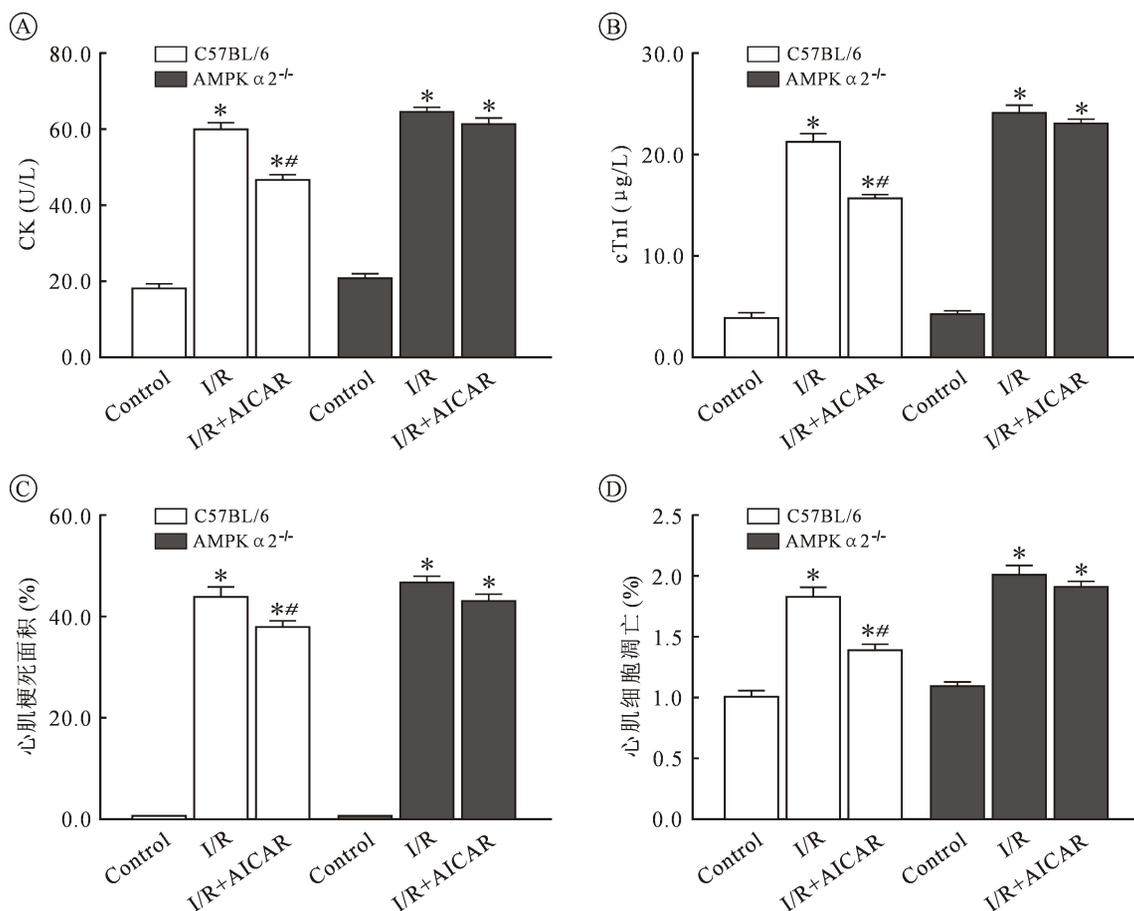
3 讨论

随着心血管外科技术成熟,心肌保护措施的提高及 CPB 装置的改善,心血管外科手术并发症的发生率以及术后的病死率已显著下降。但患者在进行 CPB 时却必须承受长时间的心脏停止搏动和血液供应,血液和 CPB 人工材料长时间、大面积接触,非搏动性灌注,体温大幅升降,控制性低血压,血液严重稀释,以及手术创伤、出血、药物等刺激,这些均可引起机体发生严重的全身炎症反应、I/R 损伤、严重的应激状态,最终引起患者术后的心功能损伤,其中由心脏 I/R 引起的心肌胰岛素抵抗,可能是导致心功能损伤,最终导致患者并发症发生率和病死率



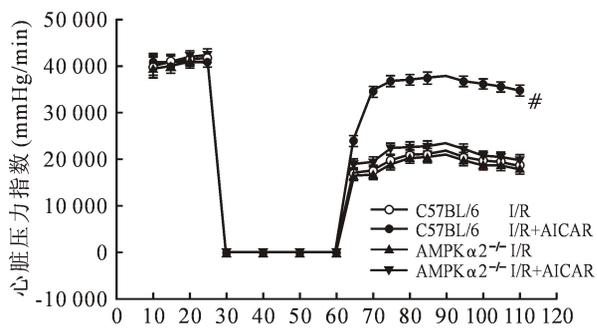
注:n=6,与 Control 组比较,* $P < 0.05$;与 I/R 组比较,# $P < 0.05$ 。

图 1 预给予 AICAR 改善 I/R 后心肌葡萄糖摄取



注:n=6,与 Control 组比较,*P<0.05;与 I/R 组比较,**P<0.05。

图2 预给予 AICAR 对缺血再灌注心肌有保护作用



注:n=6,与 I/R 组比较,*P<0.05。

图3 激活 AMPK 对小鼠离体心脏收缩和舒张功能的影响

增加的重要原因之一^[1]。因此及时降低甚至纠正心肌胰岛素抵抗可能对改善患者预后具有重要意义。

研究证实激活 AMPK,可通过促进心肌葡萄糖转运载体 4(glucose transporter 4, GLUT4)向细胞膜的转运增加心肌葡萄糖摄取和利用,改善心肌胰岛素抵抗。因此通过给予 AMPK 的激动剂 AICAR 可能会改善 CPB 下的心肌胰岛素抵抗,进而改善患者预后。

胰岛素抵抗是机体、组织以及细胞的一种病理

生理状态,导致胰岛素靶组织对胰岛素介导的葡萄糖摄取以及利用障碍;胰岛素抵抗下的靶组织需要超常量的胰岛素才能引起正常量反应^[2]。在 CPB 下的心脏手术,由于血液稀释、非搏动性灌注、创伤、低压、低温以及麻醉等刺激均可引起机体产生严重的应激反应,导致血中游离脂肪酸、葡萄糖、乳酸和甘油浓度升高,这些激素的增加会抑制胰岛素在外周组织细胞对胰岛素受体、胰岛素受体底物-1 (Insulin receptor substrate, IRS-1) 以及细胞分裂活化蛋白激酶的磷酸化作用。同时也有研究发现严重应激增加的肾上腺皮质激素也会间接升高血糖以及导致胰岛素抵抗^[3]。

有大量的研究已经证实,心肌葡萄糖氧化生成 ATP 是最经济、最高效的供能方式^[4]。同时在心衰患者中研究发现,心肌葡萄糖摄取和利用下降是导致心功能障碍的重要原因^[5]。在糖尿病中也有研究证实,心肌葡萄糖摄取下降是导致糖尿病心肌病的重要原因^[6]。因此,CPB 后心肌葡萄糖摄取障碍可能会引起心肌能量的生成不足,引起心功能下降。心肌功能障碍是 CPB 后患者并发症发生率和死亡率的增加的重

要原因^[7]。因此,寻找改善 CPB 导致的急性心肌胰岛素抵抗的措施可能会改善 CPB 后患者的预后。

但与糖尿病导致的慢性胰岛素抵抗相比,由于对急性损伤了解的很少,如手术等导致的急性心肌胰岛素抵抗,且创伤后急性心肌胰岛素抵抗的机制比较复杂,可能有众多的因素可以导致急性心肌胰岛素抵抗。由 CPB 导致生成增加的应激性激素和炎性因子可能是导致心肌胰岛素抵抗的重要原因之一^[8]。在以前的研究中已经发现,CPB 后的胰高血糖素、生长激素等会对抗胰岛素的作用导致外周的胰岛素抵抗^[9]。有研究发现心肌 I/R 损伤是导致心肌葡萄糖摄取障碍独立危险因素,同时有研究已证明激活 AMPK 可以恢复胰岛素抵抗心肌葡萄糖的摄取,改善心肌胰岛素抵抗。最新一篇研究已经证明,AMPK 的一种小的激动剂 AICAR 可以降低离体心脏的 I/R 损伤。但激活 AMPK 是否是通过改善 I/R 引起的心肌胰岛素抵抗,降低心肌损伤的还未见报道。

本研究发现给予 AMPK 的激动剂 AICAR,可以明显的增加离体心肌葡萄糖的摄取和利用,进而改善离体心肌的胰岛素抵抗,发挥心肌保护的重要作用。更为重要的是通过心率-压力指数检测,笔者验证了激活 AMPK 可以明显的改善离体心肌的心脏收缩舒张功能。

参考文献:

[1] Committee for Scientific Affairs, Ueda Y, Fujii Y, et al. Erratum to: thoracic and cardiovascular surgery in japan during 2006: an-

nual report by the japanese association for thoracic surgery [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 64(12):759-762.

- [2] Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, et al. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis [J]. Circulation, 1998, 97(10):996-1001.
- [3] Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al. Glucose control and mortality in critically ill patients [J]. JAMA, 2003, 290(15):2041-2047.
- [4] Kantor PF, Dyck JR, Lopaschuk GD. Fatty acid oxidation in the reperfused ischemic heart [J]. Am J Med Sci, 1999, 318(1):3-14.
- [5] Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The osservatorio geriatrico regione campania group [J]. Diabetes Metab, 1997, 23(3):213-218.
- [6] Liu F, Song R, Feng Y, et al. Upregulation of MC53 induces diabetic cardiomyopathy through transcriptional activation of peroxisome proliferation-activated receptor α [J]. Circulation, 2015, 131(9):795-804.
- [7] Ciccirelli M, Chuprun JK, Rengo G, et al. G protein-coupled receptor kinase 2 activity impairs cardiac glucose uptake and promotes insulin resistance after myocardial ischemia [J]. Circulation, 2011, 123(18):1953-1962.
- [8] Cao Y, Tang J, Yang T, et al. Cardioprotective effect of ghrelin in cardiopulmonary bypass involves a reduction in inflammatory response [J]. PLoS One, 2013, 8(1):e55021.
- [9] 张建, 汤全, 刘达兴, 等. 体外循环缺血再灌注后心肌缺血胰岛素抵抗与相关因子变化关系的研究 [J]. 心肺血管病杂志, 2014, 33(4):562-565.

(收稿日期:2018-05-11)

(修订日期:2018-08-06)

(上接第 296 页)

- [34] Nakai S, Yoshizawa H, Kobayashi S. Long-term follow-up study of posterior lumbar interbody fusion [J]. J Spinal Disord, 1999, 12(4):293-299.
- [35] Le Huec JC, Charosky S, Barrey C, et al. Sagittal imbalance cascade for simple degenerative spine and consequences: algorithm of decision for appropriate treatment [J]. Eur Spine J, 2011, 5:699-703.
- [36] Alaca N, Atalay A, Guven Z. Comparison of the long-term effectiveness of progressive neuromuscular facilitation and continuous passive motion therapies after total knee arthroplasty [J]. J Phys Ther Sci, 2015, 27(11):3377-3380.
- [37] Watson H, Davidson S, Keeling D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition [J]. Br J Haematol, 2012, 159(5):528-540.
- [38] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and preven-

tion of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl):e495S-e530S.

- [39] 龚娟妮, 杨媛华, 李积凤, 等. 肝素诱导的血小板减少症——识别与处理 [J]. 中国医刊, 2016, 51(4):13-16.
- [40] 章岱. 肝素诱导的血小板减少症研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2010, 31(5):681-684.
- [41] 梁锦涓, 朱曼, 陈孟莉, 等. 1 例低分子肝素诱导血小板减少的肺栓塞患者的药学监护 [J]. 中国药物应用与监测, 2016, 13(3):157-159.
- [42] 王雪云, 贾丹. 低分子肝素诱导的血小板减少一例并文献复习 [J]. 实用药物与临床, 2012, 15(10):663-665.

(收稿日期:2018-05-14)

(修订日期:2018-07-11)

· 综述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.05.13

2017 年欧洲心胸外科学会/欧洲心胸麻醉学会 成人心脏外科血液管理指南的解读

袁海云, 黄焕雷, 周成斌

[关键词]: 成年人; 心脏外科手术; 输血; 出血; 临床管理

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)支持下的心脏外科手术需要抗凝, 易出血。输血是保证心脏外科手术安全的一项重要措施, 但过量输血常导致患者预后不良。目前仍缺乏一种可靠的, 能预测心外科患者在围术期输血需求的模型。早期鉴别易出血的高危患者对于围术期血液管理和防止各类手术并发症而言, 具有重要意义。

为了减少围术期出血和输血, 2017 年欧洲心胸外科学会(EACTS)和欧洲心胸麻醉学会(EACTA)联合制订了《成人心脏外科血液管理指南》^[1](以下简称《指南》)。《指南》由心脏外科、麻醉科和流行病学的专家共同制定, 汇集了该领域近年来的最新研究成果, 旨在进一步加强血液管理!

本文作者将根据中国国情和广东省人民医院近年来开展血液管理所取得的研究成果^[2], 对最新一版的欧洲《指南》进行重点解读, 希望能对我国成人获得性心脏病外科手术的节约用血方面具有指导作用, 改善成人获得性心脏病外科的治疗效果。

1 术前处理

《指南》提示术前处理对于减少围术期出血和输血非常重要, 未做充分的术前评估和预处理会增加成人心脏外科患者出血的风险。《指南》强调术前需要重点关注以下方面: 抗血栓形成药物的管理, 术前贫血的处理及出凝血系统的功能评估, 尽早发现先天性出凝血功能障碍的患者。需要在术前处理的临床指标如下: 术前血小板计数 $<100 \times 10^9/L$, 增

加围术期输血风险; 双抗血小板治疗的患者, 血小板的功能决定手术出血; 术前一般不需停用阿司匹林, 高危患者需停 5 天以上, 术后 48 小时复用; 双抗血小板治疗, 术前仅需要停 P2Y₁₂ 受体拮抗剂; P2Y₁₂ 受体拮抗剂增加出血风险, 推荐坎格雷洛; 糖蛋白(IIb/IIIa)抑制剂桥接 P2Y₁₂ 受体拮抗剂, 术前 4 小时停用; 低分子肝素术前需停 12 小时以上, 必要时用鱼精蛋白拮抗; 术前 3~5 天停维生素 K 的拮抗剂, 术后 24 小时复用; 术前 48 小时停口服抗凝药物, 高危患者用肝素桥接; 补充铁剂和促红细胞生成素, 术前纠正贫血(女性血红蛋白 $>120 \text{ g/L}$, 男性 $>130 \text{ g/L}$); 不常规输血, 但顽固性贫血伴有症状, 推荐手术开始前输血。

广东省人民医根据自身实际情况, 一直采用简化血液管理技术(下称简化管理), 术前处理重点关注以下方面, 即: 通过详细询问病史, 尽早发现有出凝血功能障碍的患者; 停用口服抗凝或抗血小板药物, 对需抗凝治疗的患者采用低分子肝素治疗, 至手术当天停用; 不常规服用铁剂和促红细胞生成素等升红细胞药物; 对血小板计数低于正常的患者给予升血小板药物, 待血小板计数升至正常后再行手术治疗, 同时需排除血液系统疾病。

2 术中处理

术中血液管理相对直接, 心脏外科医师也容易掌控。但是, 这个时期的血液管理需要麻醉、体外、护理和心脏外科等的多学科配合, 且受到多种因素的影响, 效果欠佳。因此, 《指南》建议外科医师要术中彻底止血, 首先选择常温手术、避免血液稀释、适度抗凝和监测出凝血指标, 这些都是比较有效的术中处理方法。详细如下: 对于高度选择的患者实施不停跳冠状动脉旁路移植术, 可减少术后输血; 尽量采用微型化 CPB 技术(较少预充、少接触血液、密闭性好和具有生物涂层); 实施微创心脏外科技术

基金项目: 国家卫计委医药卫生科技发展研究中心课题(2016ZX-02-004); 广东省科技计划项目(2017A070701013, 2017B090904034, 2017B030314109)

作者单位: 510085 广州, 广东省人民医院(广东省医学科学院), 华南理工大学第一临床学院, 广东省心血管病研究所心外科

通讯作者: 周成斌, Email: zcbwww@163.com

(少创伤)和运用止血胶;自体血预充,减少稀释,且术中运用血液回收和超滤装置;纠正低温和酸中毒,确保凝血酶活性的最大化;监控活化凝血时间(300~600 s),及时发现鱼精蛋白抵抗患者;肝素抵抗者,在 CPB 开始前补充抗凝血酶因子;肝素诱发的血小板减少症者,改用替代抗凝剂代替肝素;维持血容量稳定,及时补充液体或输血(术前献血预留)。

简化管理要求从手术开始就要严格止血,尽早实现全身肝素化,及时回收创面出血;尽量缩短 CPB 管路,若 CPB 过程中红细胞比容在 0.20 以上,不予以输血;尽量不采用离心泵;CPB 结束时,及时回输膜肺及管道内余血;常规应用改良超滤法,排除体内多余水份;不断提高外科止血技术,减少手术出血;手术中规则、足量使用一些抗纤溶药物(例如:氨甲环酸或氨基己酸);对于右心功能不全且凝血功能较差的患者常规应用止血药物和止血材料;不常规采用血液等容稀释法、主动脉血逆向预充和血液回收机。

3 术后处理

通过应用特定的促凝血药物或输血,对患者术后凝血功能的恢复具有重要意义,术后处理也是成人获得性心脏病外科血液管理过程中的重要一环。术后处理重点为规范应用促凝血治疗,改变输血策略。术后处理的详情包括:及时补充抗纤溶药物、去氨加压素、新鲜冰冻血浆、凝血酶复合物、XIII 因子、VIIa 因子和纤维蛋白原等促凝血物质;严格控制血制品的质量,减少输血相关并发症,建立规范的输血流程;除考虑血红蛋白(<75 g/L)和血小板($<50 \times 10^9$ /L)的数量,需重点考虑组织灌注和血氧饱和度,决定是否输血;设置血液管理小组,早期发现患者术后出血;检测床边血栓弹力图和血栓形成试验,不断评估出血风险。

与《指南》不同的是,简化管理重点强调以下几

个方面,即:入心脏外科复苏室后需控制患者血压在适当水平,避免血压过高引起出血;术后早期准确评估血管张力,适当使用缩血管药物调节血管张力,避免盲目补液;尽量减少输液,避免不必要的血液稀释;转变输血观念,在以下标准内不常规输血:术后 24 小时内,红细胞比容 ≥ 0.25 ,或血红蛋白 ≥ 75 g/L;术后 24 小时以上,红细胞比容 ≥ 0.22 ,或血红蛋白 ≥ 70 g/L。今后还将需进行更多大样本的临床研究,进一步明确心脏手术的输血阈值,实行限制性输血管理。

4 结语

《指南》收集了大量的欧洲研究数据,具有很强的指导意义。然而,由于地域、人种和疾病诊治特点不同,各地区的《指南》也存在着差异。虽然简化管理不如欧洲《指南》详尽,但也取得了较好的临床效果。结合前期研究结果,解读了《指南》的重点内容,明确了《指南》与团队前期研究的差异,进而有选择地指导今后的临床实践,最终促进《指南》中国化,具有重要的临床意义。

声明:本研究得到了广东省华南结构性心脏病重点实验室的协助支持,所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

参考文献:

- [1] Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA), Boer C, Meesters MI, *et al.* 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(1):88-120.
- [2] 黄焕雷,谢旭晶,张建军,等. 简化血液管理技术在心脏手术中的应用[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2015, 22(11):1000-1004.

(收稿日期:2018-08-27)

(修订日期:2018-09-05)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.05.14

血栓弹力图检测在体外循环心脏手术中的应用

童媛媛, 刘晋萍

[关键词]: 体外循环; 血栓弹力图检测

体外循环心脏手术后出血是最重要的并发症,会增加术后患病和死亡率。据报道体外循环心脏手术后会有 11% 的异常出血,且大部分是非外科原因所致的出血^[1-2]。施先天性心脏病矫治术的患儿更容易发生术后出血事件。因此,20% 的异体输血(包括浓缩红细胞、血小板和新鲜冰冻血浆)都用在心脏手术中^[3]。但是过量的输血和再次开胸探查与一系列的并发症如血液相关感染,输血反应,呼吸系统功能衰竭,肾衰,术后死亡率增高等密切相关。在儿童体外循环心脏直视手术中输入大量红细胞,会增加术后院内死亡及并发症风险^[4-5]。如何对患者围手术期的凝血功能正确评估并合理的进行成分输血与患者的预后密切相关,早在 1945 年德国博士 Harlert 就发明了血栓弹力图(thrombelastography, TEG),早期它仅用于进行实验研究,直到 20 世纪 80 年代中末期,人们才将其推广到临床使用。TEG 检测是一种血凝块形成动力学的描记图,属于血液流变学检测的一种。TEG 检测能提供由凝血启动到血小板联结形成、纤维蛋白丝形成、血块生长、最大血块形成、血块降解至溶解的全部信息^[6]。本文综述 TEG 在体外循环心脏手术中的应用现状,前景以及局限性,为临床应用进行阶段性总结。

1 体外循环手术期间高出凝血风险

自从上世纪 50 年代体外循环在心脏外科手术中开始应用,心脏术后的凝血障碍和出血是术后发病率和死亡率高的主要原因之一。心脏外科常常遇到大量失血,需要大量输注异源性血液制品。紫绀型先天性心脏病患儿由于长期缺氧,术前往往往伴有凝血功能紊乱,经过体外循环手术后,凝血功能紊乱

会进一步加重。另外,体外循环心脏手术结束后可能存在鱼精蛋白中和不充分,以及体外循环期间产生的炎症反应,低温,凝血因子的消耗等因素都会导致凝血物质(特别是血小板)或者是凝血功能的损伤。

2 TEG 检测的种类和主要参数

2.1 TEG 检测种类 TEG 检测的种类有三种,分别是 TEG、ROTEM 和 Sonoclot。TEG 是最早由 Herter 发明的弹力描记曲线,提供全血黏弹性凝块强度的实时评估。血栓弹力描记图(rotational thromboelastometry, ROTEM)从 TEG 技术演变而来^[7]。ROTEM 与 TEG 相比有几乎相同的图形显示和测量图形上相似的参数,但是使用不同的名称。不同的是,ROTEM 系统同时可以分析凝血级联反应中很多方面的参数,因此,与经典的 TEG 检测相比,在 ROTEM 上使用多个测定可以产生更具体的凝血异常的诊断。但没有证据表明一个系统比另一个系统有临床优势^[8]。目前两个主要的系统是 TEG 和 ROTEM,研究比较少的是 Sonoclot,TEG 和 ROTEM 可用于检测体外循环心脏手术中凝血系统的变化,而 Sonoclot 对这种变化的检测敏感性不高^[9]。

2.2 TEG 检测主要参数 TEG 图形描记过程中,产生近 20 个标准化参数,其中主要参数包括以下 6 个:①凝血反应时间(R):血样开始检测到血凝块开始形成所需时间,因凝血因子缺乏或(和)抗凝剂存在而延长,高凝状态时缩短,其正常值是 3~8 min。②血液凝固时间(K 值):血凝块形成至血凝块达到某一强度(振幅为 20 mm)所需时间,参考范围为 1~3 min。③凝固角(α 角):血凝块达到这一强度的速率,K 值和 α 角共同反映纤维蛋白原水平和部分血小板功能。④最大振幅(MA):反映血凝块最大强度或硬度,主要取决于血小板质和量。血小板的贡献约为 80%,纤维蛋白原的贡献约为 20%。⑤MA 后 30 min 血凝块减少速率(LY30):指 MA 确

基金项目:国家自然科学基金(81670375)

作者单位:100037 北京,中国医学科学院北京协和医学院国家心脏病中心阜外医院体外循环中心[童媛媛(研究生),刘晋萍]

通讯作者:刘晋萍,Email:jinpingsw@hotmail.com

定后 30 min 内血块消融的比例,反映纤溶状态。⑥综合凝血指数(CI):是由 R、K、角及 MA 结合推算出,反映凝血的综合状态,参考范围为-3~3。

3 TEG 检测在体外循环及其他手术中的应用

3.1 在成人心脏外科手术中的应用 有文献表明^[10],TEG 可用来观察患者心脏直视手术体外循环中出血情况,对预防术后出血有重要意义。术中也可用 TEG 来鉴别凝血紊乱状态,指导成分输血,既减少了患者的医疗费用,又减少了传染性疾病的发生。2011 年 Wikkelsoe 等对近 10 年的相关文献进行了汇总,选取其中 9 个已经完成或正在进行的随机临床试验进行 Meta 分析,其中 8 个试验涉及心脏手术,1 个试验涉及肝脏移植手术,共计 776 例患者纳入研究。分析结果表明,使用 TEG 指标指导临床输血可以显著减少患者术中、术后总出血量^[11]。除了在预防出血上有独特的优越性,此外,TEG 提供的数据也可以帮助临床医生早期诊断成人凝血异常,帮助大家依据正确的诊断指导输血^[12],与传统的“临床医生指导”组相比,明显减少血液制品的使用。其具体是,会降低标准冠状动脉旁路移植术中非红细胞同种异体血液制品的输入量,或是使患者有更低的新鲜冰冻血浆和血小板使用,与此同时降低输血相关的并发症,降低冠状动脉旁路移植术的费用。Spiess B 等人回顾性分析了 TEG 监测下 1 079 名心脏手术的患者围术期血液管理中的有效率,结果表明术前以及整个围术期血制品需求量减少,同时降低了 25% 的输血,原因不明出血事件的再探查率也从 5.7% 降至 1.5%,说明 TEG 指导下的液体治疗可以减少患者的出血风险和医疗费用^[13]。另外,在一项前瞻性研究中发现,在常规输血策略与 TEG 监测下输血的比较中发现,两组术中输血没有差异,但术后总输血量在 TEG 指导下有所减少,75% 的患者新鲜冰冻血浆输入减少,超过 50% 患者血小板输入减少,并且患者中术后 6、12、24 小时胸导管引流量并没有差异^[14]。所以,用 TEG 提供的参数去指导成分输血可以纠正凝血异常,减少血制品的使用,降低血制品使用费用,并且不会增加不良事件的发生。在鱼精蛋白对肝素的中和作用的监测上,Willems A 等研究指出 ACT 与 TEG 中的凝血时间(CT)值并不通用,两者需要联合使用才能正确判断鱼精蛋白的使用量^[15]。

3.2 在婴幼儿心脏手术中的应用 临床应用已经证实 TEG 分析可以有效地诊断凝血功能异常的确切原因,但婴幼儿群体作为一类特殊群体,更具有独

特性,Moganasundrum 等人发现 TEG 检测结果在体外循环手术后出血与非出血患儿中有差异,质疑这个检测手段是否可以用来指导治疗或者预防出血^[16]。Haizinger 等将先天性心脏病患儿与一岁以内的婴儿按年龄匹配,发现与正常婴儿相比,先天性心脏病患儿凝血与纤溶系统并没有被损坏,没有显著的高凝血状态、没有因为接触激活途径导致的凝血时间延长、血凝块强度降低以及血小板质量的改变^[17]。一项前瞻性观察性研究中,比较了先天性心脏病患儿围术期 TEG 使用结果,提示 TEG 在术后出血患儿中有显著差异,依据 TEG 测量结果进行的输血干预治疗会中止出血^[18]。术中使用 TEG 也会明显的减少术中血小板和冷沉淀的使用,但术中冰冻血浆的使用会增加。在之前的研究中,已经成功在危重紫绀型先天性心脏病患儿中应用 TEG 指导纤维蛋白原输注,有效减少了异体血液制品的输注量,并缩短了患儿术后恢复时间。但婴幼儿群体中红细胞与血浆输入量没有差异,原因可能是体外循环管道预充的血液成分并没有改变。紫绀型先天性心脏病患儿由于长期全身灌注不足和组织缺氧,导致肝功能不全产生凝血因子与纤维蛋白原减少。Laskine-Holland ML 等一项回顾性分析中指出,与非紫绀型的患儿相比,紫绀型儿童凝块中纤维蛋白/纤维蛋白原凝块的硬度降低^[19]。另有对紫绀和非紫绀型患儿的一项前瞻性队列研究中比较了高岭土活化的 TEG 和常规的凝血检测的区别,发现紫绀并不影响先天性心脏病患儿的 TEG 参数,血小板计数和血浆纤维蛋白原水平分别与 TEG 参数中的 MA 及 MA-纤维蛋白显著相关,给鱼精蛋白后使用 TEG 可能促进手术室内的止血管理^[20]。但是由于紫绀患者前期存在的凝血异常,术后纤维蛋白原补充量需要更多,且术前对患儿基础值的测定对术后 TEG 指导下的输血策略有很大的影响^[21]。

3.3 在其他手术中的应用 体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)与体外循环技术有很多的相似性,因此,如何有效监测 ECMO 过程中凝血改变并调整抗凝策略以减少血制品输注,对于 ECMO 的顺利运行具有重要意义。目前一般以活化凝血时间(activated clotting time, ACT)来调整抗凝剂肝素的用量,但其不能反映凝血过程的全貌,无法判断患者真实的凝血紊乱的类型和程度。Northrop 等比较了凝血因子 Xa、抗凝血酶(antithrombin, AT)联合 TEG 的凝血监测与以 ACT 为指导的凝血监测在 ECMO 中的影响,发现应用联合监测模式能使 ECMO 管路出血发生率从 22% 降至

12%, 穿刺部位出血发生率从 38% 降至 25%, 平均 ECMO 管路的使用时间从 3.6 天增至 4.3 天^[22]。

4 临床应用局限性

随着目前在临床上 TEG 检测的使用越来越广泛, 其指标的标准化问题也逐渐被大家认识。血液的采集部位、样本的稳定性、重复测量以及患者的年龄、性别等因素对结果的影响逐渐被大家重视。Zambruni 曾报道, 经过枸橼酸盐抗凝过的标本与未经处理的全血标本的结果不一致, 可能与凝血级联反应活化的不完全抑制有关^[23]。TEG 的检测受温度(37℃)限制, 对于一些低温环境下的血液标本无法反映其真实凝血功能。并且随着现在手术技术的成熟, 手术耗时逐渐缩短, 然而 TEG 检测的耗时较长, 在一定程度上限制了 TEG 的使用。此外, 目前没有统一的正常值且正常值范围过大, 不利于临床解读, 目前 TEG 正常参考范围是由国外试剂厂家提供, 有研究指出, 如依据厂家提供的参考范围进行 TEG 测定, 约 8.5% 的健康人群被诊断为凝血异常, 因此, 有必要开展本地健康人群的检测研究, 建立符合本地区人群的正常参考范围; 并且 TEG 检测对于 VII 因子缺乏所致的凝血障碍其特异性、敏感性较差。

5 TEG 检测未来应用的展望

虽然在很多文献综述中都提到, 与常规检测相比, TEG 检测能明显减少红细胞、血浆、血小板等血液制品的使用, 但目前 TEG 在国内外体外循环心脏手术中的应用和研究相对较少, 它相对来说仍是一个新的检测手段。随着 TEG 检测研究的深入, 它也会在体外循环心脏手术输血管理中发挥更大的作用。

6 总结

体外循环期间的出血事件或者血液制品的使用都是患者预后不良的主要因素, 及时、准确监测体外循环期间凝血相关因子的变化有很好的临床指导作用。目前临床中使用的一些检测指标都只能反映凝血系统中某个因素的变化, 临床医生大部分是经验性的输入一些血液制品防止出血事件的发生, 造成血液制品的滥用。TEG 检测能提供从血凝块开始形成到出现纤维蛋白溶解的连续的、定量的信息, 完整地监测到血凝块形成及稳定的全过程, 能直接反映患者的凝血功能, 具有很高的临床指导价值, 但是目前尚未有精确度与准确度均高的参考值范围, TEG 与传统凝血试验的相关性尚不明确, 需要进一

步的临床研究来弥补这些使用缺陷。随着研究逐渐的深入以及参数的标准化制定, TEG 检测必定会发挥其在体外循环心脏手术中应用的最大优势。

参考文献:

- [1] Shander A, Moskowitz D, Rujhwani TS. The safety and efficacy of "bloodless" cardiac surgery[J]. *Semin cardiothorac vasc Anesth*, 2005, 9(1):53-63.
- [2] Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW Jr. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72(5):S1821-S1831.
- [3] Gorlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, et al. Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc anesth*, 2013, 27(4 Suppl):S20-S34.
- [4] 王亮, 陈贝贝, 崔洁, 等. 儿童体外循环心脏直视手术术中成分输血与术后预后的关系[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(8):790-794.
- [5] Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, et al. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 111(5):1037-1046.
- [6] Pommerening MJ, Goodman MD, Farley DL, et al. Early diagnosis of clinically significant hyperfibrinolysis using thrombelastography velocity curves[J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 219(6):1157-1166.
- [7] Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(2):228-232.
- [8] Williams B, McNeil J, Crabbe A, et al. Practical use of thromboelastometry in the management of perioperative coagulopathy and bleeding[J]. *Transfus Med Rev*, 2017, 31(1):11-25.
- [9] Espinosa A, Stenseth R, Videm V, et al. Comparison of three point-of-care testing devices to detect hemostatic changes in adult elective cardiac surgery: a prospective observational study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2014, 14:80.
- [10] Pekelharing J, Furck A, Banya W, et al. Comparison between thromboelastography and conventional coagulation tests after cardiopulmonary bypass surgery in the paediatric intensive care unit[J]. *Int J Lab Hematol*, 2014, 36(4):465-471.
- [11] Wikkelsøe AJ, Afshari A, Wetterslev J, et al. Monitoring patients at risk of massive transfusion with Thrombelastography or Thromboelastometry: a systematic review[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011, 55(10):1174-1189.
- [12] Wegner J, Popovsky MA. Clinical utility of thromboelastography: one size does not fit all[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(7):699-706.
- [13] Spiess BD, Gillies BS, Chandler W, et al. Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1995, 9(2):168-173.
- [14] Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, et al. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery[J]. *Anesth Analg*, 1999, 88(2):312

- 319.
- [15] Willems A, Savan V, Faraoni D, *et al*. Heparin Reversal After Cardiopulmonary Bypass; Are Point-of-Care Coagulation Tests Interchangeable[J]? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(5): 1184-1189.
- [16] Moganasundram S, Hunt BJ, Sykes K, *et al*. The relationship among thromboelastography, hemostatic variables, and bleeding after cardiopulmonary bypass surgery in children [J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(4):995-1002.
- [17] Haizinger B, Gombotz H, Rehak P, *et al*. Activated thrombelastogram in neonates and infants with complex congenital heart disease in comparison with healthy children [J]. *Br J Anaesth*, 2006, 97(4):545-552.
- [18] Niebler RA, Gill JC, Brabant CP, *et al*. Thromboelastography in the assessment of bleeding following surgery for congenital heart disease[J]. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2012, 3(4): 433-438.
- [19] Laskine-Holland ML, Kahr WH, Crawford-Lean L, *et al*. The association between cyanosis and thromboelastometry (ROTEM) in children with congenital heart defects; a retrospective cohort study[J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(1):23-29.
- [20] Rizza A, Ricci Z, Pezzella C, *et al*. Kaolin-activated thromboelastography and standard coagulation assays in cyanotic and acyanotic infants undergoing complex cardiac surgery: a prospective cohort study[J]. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(2):170-180.
- [21] Vida VL, Spiezia L, Bortolussi G, *et al*. The coagulative profile of cyanotic children undergoing cardiac surgery: the role of whole blood preoperative thromboelastometry on postoperative transfusion requirement[J]. *Artif Organs*, 2016, 40(7):698-705.
- [22] Northrop MS, Sidonio RF, Phillips SE, *et al*. The use of an extracorporeal membrane oxygenation anticoagulation laboratory protocol is associated with decreased blood product use, decreased hemorrhagic complications, and increased circuit life[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(1):66-74.
- [23] Zambruni A, Thalheimer U, Leandro G, *et al*. Thromboelastography with citrated blood: comparability with native blood, stability of citrate storage and effect of repeated sampling[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2004, 15(1):103-107.
- (收稿日期: 2018-06-15)
(修订日期:2018-07-16)

(上接第 262 页)

- [6] 周娜,崔彦芹,曲江波,等.NT-proBNP 达峰时间对儿童先天性心脏病术后早期预后的预测价值[J].*中华小儿外科杂志*, 2017,38(3):192-196.
- [7] Sloan SR, Parker RI. Current status of platelet transfusion in pediatric patients[J]. *Transfus Med Rev*, 2016,30(4):230-234.
- [8] Karagöl BS, Tokel K, Varan B, *et al*. The incidence of thrombocytopenia after. Cardiopulmonary bypass in children with down syndrome[J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2011, 39(4):283-291.
- [9] 吴争胜,杨茜. 不同量红细胞输注血液学指标的监测与探讨[J]. *实用医学杂志*, 2009.25(16): 2679-2681.
- [10] 角述兰,陈晴莎,杜斌.大量输血后纤维蛋白原和血小板的临床观察[J]. *当代医学*, 2010,16(15):29-30.
- [11] 李笋. 大量输血前后患者血小板的改变及检测结果观察[J]. *中国现代药物应用*, 2012,6(23):26-27.
- [12] Boettcher W, Sinzobahamvya N, Miera O, *et al*. Routine application of bloodless priming in neonatal cardiopulmonary bypass; a 3-year experience[J]. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38(4): 807-812.
- [13] National Clinical Guideline Centre (UK). Blood transfusion. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015,190-191.
- [14] Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, *et al*. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(16): 1609-1619.
- [15] Guzzetta NA. Benefits and risks of red blood cell transfusion in pediatric patients undergoing cardiac surgery [J]. *Pediatric Anesth*, 2011, 21(5): 504-511.
- [16] Ascione R, Talpahewa S, Rajakaruna C, *et al*. Splanchnic organ injury during coronary surgery with or without cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial[J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(1):97-103.
- [17] Montes FR, Maldonado JD, Paez S, *et al*. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative pulmonary dysfunction[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2004, 18: 698-703.
- [18] Wan S, Arifi AA, Chan CS, *et al*. Is hyperamylasemia after cardiac surgery due to cardiopulmonary bypass [J]? *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2002, 10(2): 115-118.
- [19] 向娟梅,邱厚兵. 输血对患者生化指标的影响及年龄对其影响的分析[J].*中国社区医师*, 2017,33(5):101-102.
- [20] Boettcher W, Dehmel F, Redlin M, *et al*. Complex cardiac surgery on patients with a body weight of less than 5kg without donor blood transfusion[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2017,49(2):93-97.
- [21] Durandy Y. The impact of vacuum-assisted venous drainage and miniaturized bypass circuits on blood transfusion in pediatric cardiac surgery[J]. *ASAIO J*, 2009, 55(1): 117-120.
- [22] Boettcher W, Sinzobahamvya N, Miera O, *et al*. Routine application of bloodless priming in neonatal cardiopulmonary bypass; a 3-year experience[J]. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38(4): 807-812.
- [23] Wang H, Brewer MP, Lai WW, *et al*. Bloodless repair of isolated pulmonary artery in a neonate[J]. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2016, 7(1):112-115.
- (收稿日期: 2018-07-03)
(修订日期:2018-08-15)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.05.15

心脏外科手术体外循环过程血液保护和输血策略

刘晓敏,张雷英,于 洋,汪德清

[关键词]: 体外循环;血液保护;输血策略

输血是保证外科手术顺利进行的重要手段,特别是多数心脏外科手术需在体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)下完成,对输血的需求更大。随着心脏外科手术的复杂性日益增加,输血需求也在增加。2011年美国胸外科医师学会(STS)/美国心血管麻醉医师协会(SCA)更新的数据库显示,50%的心脏手术患者接受输血治疗,心脏手术用血量占总用血量的10%~15%^[1]。本院2017年心脏外科手术用血量占总用血量的17%。多项循证医学数据表明,术中异体血的输注与心脏手术后不良结局的发生有直接关系^[2-4]。因此,结合心脏外科手术CPB特点,采取适当的血液保护策略,减少异体血输注,对改善患者转归意义重大。

1 CPB 过程对凝血功能的影响

随着介入治疗和微创心血管手术的发展,CPB数量有所下降^[5],但CPB影响患者凝血功能,造成大量失血及输血治疗仍不容忽视。多为高分子材料的CPB管路对暴露于其中的血液是一个强炎性刺激,会激活内源性和外源性凝血通路,造成凝血因子的消耗性减少。同时,CPB管路可促使血小板黏附、活化、聚集、脱颗粒,导致血小板消耗性减少和功能下降。其次,CPB期间的血液稀释和机械性破坏也造成血小板计数下降,通常血小板计数下降一半。此外,CPB过程中低温条件亦会对凝血功能产生不良影响。随着凝血系统活化,纤溶系统也被激活,术后异常出血的发生率为2%~15%^[6]。

此外,疾病本身以及心脏手术患者常常服用抗凝药物和抗血小板药物,亦会引起CPB过程中的凝血功能紊乱。

2 CPB 过程中的血液保护策略

患者血液管理(patient blood management, PBM)是基于循证医学和多学科联合的方法,通过防治贫

血,改善凝血功能,最大限度减少失血,进而减少或避免异体输血,使患者有更好的临床转归^[7]。对于CPB过程中的PBM主要包括两个方面:①减少血液成分的损失和丢失;②避免CPB过程中血液过度稀释。

2.1 减少血液成分的损失和丢失 抗凝治疗是CPB过程中的重要部分。2018年STS/SCA/美国体外循环技术学会(AMSECT)联合发布了首个CPB中抗凝治疗的临床实践指南。指南提出^[8],应进行以凝血时间为基础的功能性抗凝全血检测,并保证在CPB开始时和间隔期进行充分的抗凝。肝素和鱼精蛋白仍是抗凝治疗的金标准。较长CPB时间(2~3 h)的患者,应在CPB期间保持较高的肝素水平,维持激活凝血时间(ACT)>480 s,以减少凝血系统的激活、纤维蛋白及血小板的消耗,有助于减少异体血输注。

对于无法接受肝素治疗的患者,目前还没有足够的证据证实其他任何替代肝素逆转剂的安全性和有效性,其中比伐卢定可能是一个合理的抗凝选择,可替代肝素(II a类推荐, B级证据)。比伐卢定没有明确定义的逆转剂,凝血功能障碍和出血过多的患者需要特殊的干预措施来控制出血,可输注重组凝血因子VII,或采取其他干预措施包括改良超滤、血液透析和血浆置换(II b类推荐, C级证据)^[8]。

使用生物相容性涂层膜肺和管路,可明显减少血小板的损耗;使用离心泵,可避免压力过高,控制左右心吸引产生的负压,减少或避免对血液成分的破坏;此外,CPB结束后将残留在CPB膜肺、滤器、管道中的血液回收也是有效减少血液丢失的措施之一^[9]。

2.2 避免CPB过程中血液过度稀释 CPB过程必然伴随着血液稀释。适度的血液稀释可降低血液黏稠度,减少红细胞的破坏,改善微循环。但是低体重或术前贫血患者要避免血液过度稀释。

2011年STS/SCA指南^[1]将减少预充量避免

作者单位: 100853 北京,中国人民解放军总医院输血科

CPB 对血液过度稀释作为 I 类, A 级证据推荐。Mini-CPB 管路可减少 CPB 预充量,最大限度地减轻传统 CPB 的血液稀释程度,从而降低红细胞用量。在 Mini-CPB 中应用真空辅助静脉引流可减少预充量、胸腔引流量和红细胞输注量。良好生物相容性的 CPB 管路亦对血液保护有益^[10]。

改良超滤技术克服了常规超滤技术只能在 CPB 中滤水的缺点,研究表明,应用于新生儿和婴幼儿的 CPB 或 CPB 后的改良超滤对提高患儿血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平,增加平均动脉压,改善左心室收缩功能,改善肺功能,减少异体血用量有积极的作用^[11-12]。

除 CPB 过程中的血液管理外,对于术前贫血患者应积极病因治疗,给予铁剂、维生素 B12 和叶酸,必要时应用促红细胞生成素,提高患者自身 Hb 水平。此外,预防性应用赖氨酸类似物、去氨加压素等,应用自体输血技术,术中温度控制,实时监测凝血功能以及严格把控输血适应证等手段均可实现有效的血液管理,改善患者的预后。

3 CPB 中血液制品输注指征

2016 年更新的 Cochrane 回顾性分析了包括 12 587 名患者的 31 个随机试验,发现限制性输血策略在大多数患者中相对于开放性输血策略更安全^[13]。最近的一项荟萃分析表明^[14],在大多数心血管疾病患者中(包括接受心脏手术的患者),推荐使用 Hb 70~80 g/L 的限制性输血策略,在未增加患者预后风险的情况下,使红细胞用量减少了 24%。而在临床实践中应综合考虑患者病情、实验室结果、影响患者 Hb 水平及凝血功能的因素等实施个体化输血策略。

CPB 中输血指征与非 CPB 状态下有所区别。首先,CPB 过程伴随不同程度的低温,机体氧耗量降低,因此 Hb 水平可适当降低。另外,CPB 过程中血液处于抗凝状态,不需要启动凝血系统。因此,通常不需要血浆、血小板和冷沉淀的输注。

3.1 红细胞输注^[1,9,15] ①Hb>100 g/L 不推荐输注红细胞;②CPB 中 Hb≤60 g/L 建议输注红细胞,若存在脑供氧减少(如脑血管病发作、糖尿病、脑血管病、颈动脉狭窄等)建议提高 Hb 水平;③CPB 中 Hb>60 g/L 时,据患者的临床情况合理地输注红细胞,包括患者相关因素(即年龄、疾病严重程度、心脏功能或终末器官缺血风险)、临床表现(大量或活动性出血)、实验室结果(如红细胞比容、氧饱和度、心电图、超声心动图等提示心肌缺血的证据)等;④

CPB 患者存在终末器官缺血/损伤的风险,可以考虑输血,并维持血红蛋白在 70 g/L 以上。

3.2 血浆输注 输注血浆的目的在于补充凝血因子,减少出血。血液制品输注风险(如输血相关性肺损伤)主要与血浆输注相关,因此不建议在该类患者中预防性输注血浆。凝血酶原时间>1.5 倍,活化部分凝血酶时间>2 倍,临床有出血证据,建议输注非红细胞血液制品止血,并推荐采用即时凝血检测技术^[1]。CPB 停机后常伴有凝血功能障碍,术前准备充足血液制品,根据出血及渗血情况及时补充。研究显示,根据即时监测凝血(如血栓弹力图)指导围术期血液制品的输注,能够减少深低温手术中异体血的使用^[16]。通常输入新鲜冰冻血浆 10~15 ml/kg,可使凝血因子提高约 30%。在接受大量输血心血管手术患者,高新鲜冰冻血浆/红细胞比值(>1)与死亡、脑卒中和心肌梗死风险降低有关^[17]。

3.3 血小板输注 血小板数量减少及功能障碍是 CPB 后最常见的非外科出血原因之一,尤其当使用深低温停机时。心脏手术患者,血小板计数<50×10⁹/L,术前应备血小板 1~2 个单位,对于 CPB 时间较长的心脏手术,即使血小板计数及功能正常,亦可考虑术前准备血小板。如术中发生难以控制的渗血,并确定或高度怀疑血小板功能障碍者,及时给予血小板输注,并监测血小板计数及功能^[18]。另外,CPB 前实施血小板单采术可减少外源血小板输注,也可减少出血和异体血的使用^[1,19]。

3.4 其他血液制品输注 术中及术后常用的纯化人或重组人凝血因子制剂包括:重组活化凝血因子 VII(rFVIIa)、凝血酶原复合物和纤维蛋白原。常规止血措施无效的 CPB 后出血(持续失血致使手术室内无法关胸;术后 ICU 出血量>100 ml/h)考虑使用 rFVIIa^[20];此外,大量输血治疗时常需要输注冷沉淀以维持纤维蛋白原>1~1.5 g/L。推荐使用血栓弹力图评估患者纤维蛋白原功能,指导冷沉淀输注^[1,15]。

一部分 CPB 的患者是进行先天性心脏病手术的儿童患者,其输血指征与成人有所不同。一项儿童心脏外科手术输血多中心研究表明^[21],几乎所有接受 CPB 手术的新生儿和婴儿都接受了红细胞输血,随着年龄的增长输血率降低。对于其他血液制品的输注还需要进一步的多中心研究。

4 总结

由于 CPB 过程的特殊性,其对凝血系统的影响及血液过度稀释,增加了输血风险。但是随着技术

的发展,尤其是近些年提出的患者血液管理,减少了异体血的使用,同时也改善了患者预后,甚至有些医院已经达到无血手术。PBM 三个公认的支柱:术前贫血干预;减少围手术期失血;限制性输血策略,同时也适用于 CPB 的手术。同时针对 CPB 的特点采取适当的方法减少术中血液成分丢失,避免 CPB 过程中血液过度稀释,最终达到减少异体血输注,改善患者转归的目的。

参考文献:

- [1] Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, *et al*. 2011 update to the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines [J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(3):944-982.
- [2] Koch CG, Li L, Sessler DI, *et al*. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(12):1229-1239.
- [3] Kulier A, Levin J, Moser R, *et al*. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery [J]. *Circulation*, 2007, 116(5):471-479.
- [4] Shaw RE, Johnson CK, Ferrari G, *et al*. Blood transfusion in cardiac surgery does increase the risk of 5-year mortality: results from a contemporary series of 1714 propensity-matched patients [J]. *Transfusion*, 2014, 54(4):1106-1113.
- [5] 黑飞龙,朱德明,侯晓彤,等. 2016 年中国心脏外科手术和体外循环数据白皮书[J]. *中国体外循环杂志*,2017,15(2):65-67.
- [6] 严敏. 围手术期合理输血[M]. 人民卫生出版社,2014.
- [7] Goodnough LT, Shander A. Patient blood management [J]. *Anaesthesiology*, 2012, 116(6):1367-1376.
- [8] Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris V, *et al*. STS/SCA/AmSECT clinical practice guidelines: anticoagulation during cardiopulmonary bypass [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2018, 50(1):5-18.
- [9] 胡盛寿,纪宏文,孙寒松,等. 心血管手术患者血液管理专家共识[J]. *中国输血杂志*,2018,31(4):321-325.
- [10] Benedetto U, Luciani R, Goracci M, *et al*. Miniaturized cardiopulmonary bypass and acute kidney injury in coronary artery bypass graft surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88(2):529-535.
- [11] Williams GD, Ramamoorthy C, Chu L, *et al*. Modified and conventional ultrafiltration during pediatric cardiac surgery: clinical outcomes compared [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 132(6):1291-1298.
- [12] Sturmer D, Beaty C, Clingan S, *et al*. Recent innovations in perfusion and cardiopulmonary bypass for neonatal and infant cardiac surgery [J]. *Transl Pediatr*, 2018, 7(2):139-150.
- [13] Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, *et al*. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 10:CD002042.
- [14] Carson JL, Stanworth SJ, Alexander JH, *et al*. Clinical trials evaluating red blood cell transfusion thresholds: an updated systematic review and with additional focus on patients with cardiovascular disease [J]. *Am Heart J*, 2018, 200:96-101.
- [15] American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the american society of anesthesiologists task force on perioperative blood management [J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(2):241-275.
- [16] Fassl J, Matt P, Eckstein F, *et al*. Transfusion of allogeneic blood products in proximal aortic surgery with hypothermic circulatory arrest: effect of thromboelastometry-guided transfusion management [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, 27(6):1181-1188.
- [17] Tsukinaga A, Maeda T, Takaki S, *et al*. Relationship between fresh frozen plasma to packed red blood cell transfusion ratio and mortality in cardiovascular surgery [J]. *J Anesth*, 2018,32(4):539-546.
- [18] Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, *et al*. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(3):205-213.
- [19] Zhou SF, Estrera AL, Loubser P, *et al*. Autologous platelet-rich plasma reduces transfusions during ascending aortic arch repair: a prospective, randomized, controlled trial [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(4):1282-1290.
- [20] 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.
- [21] Kartha VM, Jacobs JP, Vener D, *et al*. National benchmarks of proportions of patients receiving transfusions during pediatric heart surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 11. pii: S0003-4975(18)30829-4.

(收稿日期:2018-08-06)

(修订日期:2018-08-13)