

尖吻蝮蛇血凝酶不同给药方式对心脏瓣膜置换术患者出血量的影响

罗树军 魏昌伟 张菊霞 黄泉 吴安石

【摘要】目的 观察尖吻蝮蛇血凝酶不同给药方式对心脏瓣膜置换术患者围术期出血量的影响。**方法** 选取 2018 年 4 月至 2019 年 10 月首都医科大学附属北京朝阳医院拟行瓣膜置换术的患者 60 例,随机分为空白组(C 组)、静脉用药组(V 组)和静脉用药加局部用药组(LV 组)。V 组在切皮前 15 min 静脉缓慢推注尖吻蝮蛇血凝酶 2 U,鱼精蛋白拮抗肝素后静脉推注尖吻蝮蛇血凝酶 2 U;C 组使用等剂量生理盐水;LV 组在 V 组基础上关胸前伤口局部喷洒尖吻蝮蛇血凝酶 4 U。3 组分别记录术中出血量、异体血输入量以及术后 24 h 引流量;记录术前(T_0)、术毕(T_1)及术后 24 h(T_2)的 PT、APTT、FIB 值;记录术后 24 h 下肢血管超声检查结果。**结果** V 组、LV 组与 C 组比,术中出血量、术中异体血输入量明显减少($P < 0.05$);LV 组与 V 组术中出血量及异体血输入量差异无统计学意义;LV 组术后 24 h 引流量与 V 组相比明显减少($P < 0.05$)。V 组、LV 组在 T_1 、 T_2 时刻,PT、APTT 较 C 组明显缩短,FIB 较 C 组明显升高($P < 0.05$);3 组 T_1 、 T_2 时刻与 T_0 时刻比较,PT、APTT 延长;术后 24 h 3 组均未见下肢静脉血栓形成。**结论** 尖吻蝮蛇血凝酶静脉加局部用药方式对减少心脏瓣膜置换术围术期出血有效且安全。

【关键词】 尖吻蝮蛇血凝酶;心脏瓣膜置换术;出血量

Effect of different methods of hemocoagulase agkistrodon administration on perioperative blood loss in patients undergoing cardiac valve replacement Luo Shujun, Wei Changwei, Zhang Juxia, Huang Xiao, Wu Anshi. Department of Anesthesiology, Huairou Hospital Affiliated to Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 101400, China

Corresponding author: Wu Anshi, Email: wuanshi88@163.com

【Abstract】Objective To observe the effects of different methods of hemocoagulase agkistrodon administration on perioperative blood loss in patients undergoing cardiac valve replacement. **Methods** Sixty patients were randomly divided into blank group (group C), intravenous group (group V), intravenous group plus local drug group (group LV). In group V hemocoagulase agkistrodon 2 U was slowly injected intravenously 15 minutes before skin incision. After that heparin was reversed by protamine, hemocoagulase agkistrodon 2 U was injected intravenously. In group C the equal dose of normal saline was injected. In group LV, on the basis of group V, hemocoagulase agkistrodon 4 U was sprayed on the wound before closing the chest. Intraoperative blood loss, allogeneic blood transfusion and drainage volume of 24 hours after operation were recorded in the three groups. PT, APTT and FIB values were recorded before operation (T_0), at the end of operation (T_1) and 24 hours after operation (T_2). And the results of ultrasound examination of lower extremity veins 24 hours after operation were recorded in the three groups. **Results** Compared with group C, the amount of intraoperative blood loss and allogeneic blood transfusion were significantly reduced in group V and group LV ($P < 0.05$). While there was no significant difference between group LV and group V. Compared with group V, the drainage volume of 24 hours after operation in group LV decreased significantly ($P < 0.05$). At T_1 and T_2 , PT and APTT in group V and group LV were significantly shorter than those in group C, while FIB was significantly higher than that in group C ($P < 0.05$). PT and APTT were prolonged at T_1 and T_2 compared with T_0 in the three groups. No thrombus of lower extremity veins was found in all three groups 24 hours after surgery. **Conclusions** Hemocoagulase agkistrodon administration by vein plus local medication was effective and safe in reducing perioperative bleeding in cardiac valve replacement.

【Key words】 hemocoagulase agkistrodon; cardiac valve replacement; amount of bleeding

作者单位:101400 首都医科大学附属北京朝阳医院怀柔医院麻醉科(罗树军);首都医科大学附属北京朝阳医院麻醉科(魏昌伟、张菊霞、黄泉、吴安石)

通信作者:吴安石, Email: wuanshi88@163.com

DOI:10.15932/j.0253-9713.2020.02.009

随着血源供需矛盾日益突出及医务人员对输血相关并发症认识的深入,合理并减少异体输血成为共识^[1]。除术者物理止血外,术中应用止血药物可减少手术区域出血^[2],改善预后^[3],是目前临床进行血液保护的主要措施之一。尖吻蝮蛇血凝酶止血效果好,且避免了传统止血药物的不良弊端,广泛应用于出血性疾病的预防及治疗,也静脉用于心脏外科手术,但其局部用于心脏瓣膜置换术患者的研究鲜有报道,本研究旨在探讨心脏瓣膜置换术中尖吻蝮蛇血凝酶不同给药方式对减少患者围术期出血的有效性和安全性,报告如下。

对象与方法

一、一般资料

选取 2018 年 4 月至 2019 年 10 月首都医科大学附属北京朝阳医院拟择期行心脏瓣膜置换术患者 60 例,其中二尖瓣置换术 37 例,主动脉瓣置换术 23 例,美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologist, ASA)分级 II ~ III 级,年龄 37 ~ 65 岁,体质量 48 ~ 82 kg。采用随机数字表法将患者分为空白组(C 组)、静脉用药组(V 组)和静脉加局部用药组(LV 组),每组 20 例。排除标准:尖吻蝮蛇血凝酶过敏史;2 次或多次心脏手术史;出血倾向;术前凝血功能异常;严重肝肾功能异常;有血栓栓塞病史;未控制的糖尿病;2 周内服用阿司匹林或其他抗凝药物。本研究获本院医学伦理委员会批准,患者及家属签署知情同意书。

二、方法

1. 麻醉方法:术前常规镇静,患者入室后常规 5 导联心电图、无创袖带血压及脉搏血氧饱和度监测,前臂建立 16 G 静脉通路,行桡动脉穿刺。麻醉诱导后气管内插管,麻醉采用静吸复合全麻,容量控制通气模式,间断给予舒芬太尼和罗库溴铵维持镇痛肌松,插管后行右侧锁骨下中心静脉置管、右颈内静脉置入 Swan-Gans 漂浮导管并监测中心静脉压及心输出量。术中应用血管活性药物维持 HR 和 BP 平稳。术中常规给予肝素 3 mg/kg,转机前确保激活全血凝固时间(activated clotting time, ACT)达到 480 s 以上。术中使用自体血回收机,洗涤后回输患者,鱼精蛋白按 1:1 比例中和肝素,必要时追加以确保 ACT 达到术前基础水

平。

2. 干预方法:V 组于切皮前 15 min 静脉缓慢推注尖吻蝮蛇血凝酶 2 U,鱼精蛋白拮抗肝素后静脉推注尖吻蝮蛇血凝酶 2 U;LV 组在 V 组基础上关胸前伤口局部喷洒尖吻蝮蛇血凝酶 4 U;C 组使用等剂量生理盐水。

3. 观察指标

(1)术中出血量:术中出血量(ml) = 纱布血量(ml) + 吸引器吸引血量(ml)(如需吸引其他液体需使用另外的吸引器)。纱布血量(ml) = (沾血纱布的重量 - 纱布干重)/1.05;吸引器吸引血量(ml) = 自体血回收罐中收集的液体量 - 台上冲洗盐水量 - 自体血回收机肝素水冲洗量。

(2)次要观察指标:异体红细胞和血浆输注量,术后 24 h 引流量,记录术前(T₀)、术毕(T₁)及术后 24 h(T₂)的 PT、APTT、FIB 值。术后 24 h 下肢血管超声检查结果。

三、统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计软件,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐时组间比较采用两独立样本 *t* 检验,重复测量数据比较采用方差分析;不符合正态分布的计量资料以 *M*(*P*₂₅, *P*₇₅) 表示,组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验;计数资料以例数(构成比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料的比较

3 组患者一般资料及术中情况的比较,差异无统计学意义,见表 1。

二、术中出血量、异体血输入量及术后 24 h 引流量的比较

V 组、LV 组与 C 组比较,术中出血量、术中异体血输入量明显减少(*P* < 0.05);LV 组与 V 组比较,术中出血量、异体血输入量差异无统计学意义;LV 组术后 24 h 引流量与 V 组比较明显减少(*P* < 0.05),见表 2。

三、不同时点 PT、APTT 及 FIB 的比较

T₀时刻,3 组 PT、APTT 及 FIB 比较,差异无统计学意义;T₁、T₂时刻,V 组与 LV 组 PT、APTT 较 C 组明显缩

表 1 60 例患者一般情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)	体外循环时间(min)	手术时间(min)
C 组(<i>n</i> = 20)	50 ± 3	166 ± 5	55 ± 7	87 ± 4	183 ± 4
V 组(<i>n</i> = 20)	53 ± 5	163 ± 8	56 ± 4	83 ± 5	182 ± 8
LV 组(<i>n</i> = 20)	49 ± 7	162 ± 5	54 ± 3	85 ± 8	184 ± 5

表 2 60 例患者术中出血量、输异体血及术后 24 h 引流量的比较($\bar{x} \pm s, \text{ml}$)

组别	术中出血量	红细胞	冰冻血浆	术后 24 h 引流量
C 组($n = 20$)	1 030 \pm 240	930 \pm 160	570 \pm 90	575 \pm 78
V 组($n = 20$)	790 \pm 120*	620 \pm 102*	320 \pm 60*	470 \pm 51*
LV 组($n = 20$)	770 \pm 108*	610 \pm 120*	300 \pm 95*	384 \pm 57**

与 C 组比较, * $P < 0.05$; 与 V 组比较, ** $P < 0.05$

短, FIB 较 C 组明显升高($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 60 例患者术前、术毕及术后 24 h 凝血指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	T ₀	T ₁	T ₂
C 组($n = 20$)			
PT(s)	11.9 \pm 0.8	17.3 \pm 1.9	13.5 \pm 0.7
APTT(s)	30.1 \pm 1.7	42.1 \pm 3.8	36.6 \pm 1.4
FIB(g/L)	2.4 \pm 1.1	1.6 \pm 0.1	2.4 \pm 0.7
V 组($n = 20$)			
PT(s)	12.3 \pm 0.6	15.1 \pm 1.8*	12.7 \pm 0.7*
APTT(s)	28.9 \pm 2.5	35.1 \pm 1.9*	32.8 \pm 1.8*
FIB(g/L)	2.3 \pm 0.2	1.8 \pm 0.1*	2.6 \pm 0.1*
LV 组($n = 20$)			
PT(s)	11.7 \pm 0.9	13.2 \pm 1.1*	12.3 \pm 0.8*
APTT(s)	29.8 \pm 2.7	33.3 \pm 2.3*	31.7 \pm 3.4*
FIB(g/L)	2.4 \pm 0.2	2.2 \pm 0.1*	4.2 \pm 0.2*

与 C 组比较, * $P < 0.05$

讨 论

心脏瓣膜置换术患者体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)下, 循环血与大面积异物表面接触, 血液肝素化, 血小板水平减低和功能异常^[4-5], 低温及凝血物质消耗等导致凝血障碍, 是引起围术期出血的重要原因。本研究尖吻蝮蛇血凝酶首次静脉联合局部用于心脏瓣膜置换术, 术中出血量、异体血输入量及术后 24 h 引流量明显减少, 止血效果明显。

Khalil 等^[6]发现冠脉搭桥术患者心包腔局部纤溶活性显著高于全身血液纤溶活性, Tabuchi 等^[7]也发现这类患者的心包腔内凝血酶-抗凝血酶 III 复合物、FIB、纤维蛋白降解产物的含量, 均显著高于全身血液循环, 表明人类的心包组织内含有高剂量的纤维蛋白酶原激活剂^[8], 心脏手术过程中心包大量纤维蛋白酶原激活剂被释放, 导致局部纤溶增强和出血过多。近年来局部应用止血药物的有效性和安全性越来越被关注, 局部应用巴曲亭及氨甲环酸都有相关报道^[9-11]。

尖吻蝮蛇血凝酶是从尖吻蝮蛇毒液中提取的蛇毒类凝血酶, 具有良好的止血作用^[12-13]。通过水解 FIB 使其变为纤维蛋白而增强机体凝血功能。与其他传

统类制剂不同的是, 尖吻蝮蛇血凝酶只含单一凝血成分^[14], 不含凝血因子 Xa(FXa)。而目前临床常用的蛇毒类凝血酶制剂都未能分离去除 FXa, FXa 在凝血酶的产生及形成过程中起决定性的作用, 是凝血瀑布效应的放大器, 有诱发血栓形成的危险。尖吻蝮蛇血凝酶另一个优势在于不激活凝血因子 XIII, 在血管内可产生较高浓度可溶性纤维蛋白, 使伤口加速止血但不会进一步使纤维蛋白聚体再交联形成不溶性纤维蛋白络合物, 因而在正常的血管内不会引起血栓形成, 是较好的体内外止血药物^[15]。

尖吻蝮蛇血凝酶单次用药 2 U(最大可用至 6 U)^[16]及重复用药^[17]的合理性及安全性文献已有报道。在甲状腺手术、膝关节镜手术中局部应用都取得了满意效果^[18-19]。针对局部用药安全性, 有研究在具有高凝倾向老年患者髋关节置换术中局部使用, 证明静脉加局部用药方式对围术期的凝血无影响^[20]。本研究结果显示, 静脉组与联合用药组较对照组明显减少术中出血和术后引流量, 说明尖吻蝮蛇血凝酶对减少心脏瓣膜置换术患者围术期出血有一定疗效, 避免或减少异体输血而发生的高额费用和不良反应。联合用药组较静脉组术中出血量无明显差异, 可能与关胸前局部用药时间距手术结束较短有关。针对心包腔高纤溶活性, 局部喷撒尖吻蝮蛇血凝酶, 直接对血管破损处产生作用, 起效快, 故联合用药组较单纯静脉组术后 24 h 引流量明显减少。术毕及术后 24 h 凝血功能显示尖吻蝮蛇血凝酶可改善心脏瓣膜置换术后低凝状态, 且未见下肢静脉血栓形成。

综上所述, 尖吻蝮蛇血凝酶联合用药方式能够减少瓣膜置换术中出血和术后引流量, 效果明显且安全。近年关于尖吻蝮蛇血凝酶不良反应, 如过敏性休克等偶有报道^[21], 但本研究中未发现, 可能与本研究单中心、样本量小有关, 今后需设计大样本、多中心、长期的随机对照试验进一步验证。

参 考 文 献

- [1] Hofmann A, Ozawa S, Farrugia A, et al. Economic considerations on transfusion medicine and patient blood management[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2013, 27:59-68.
- [2] 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, 7:229-241.

[3] Oz BS, Arslan G, Kaya E, et al. Comparison of results of autologous versus homologous blood transfusion in open-heart surgery[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2013, 24:121-123.

[4] Kehara H, Takano T, Ohashi N, et al. Platelet function during cardiopulmonary bypass using multiple electrode aggregometry: comparison of centrifugal and roller pumps[J]. *Artif Organs*, 2014, 38:924-930.

[5] 贺克强, 王瑞婷, 谢志琼, 等. 七氟烷后处理对体外循环下心脏瓣膜置换术患者肺功能的影响[J]. *天津医药*, 2013, 41:643-646.

[6] Khalil PN, Ismail M, Kalmar P, et al. Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity after cardiopulmonary bypass[J]. *Thromb Haemost*, 2004, 92:568-574.

[7] Tabuchi N, de Haan J, Boonstra PW, et al. Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993, 106:828-833.

[8] Jares M, Vanek T, Bednar F, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery surgery[J]. *Int Heart J*, 2007, 48:57-67.

[9] 邓波, 王静成, 熊传芝, 等. 巴曲亭应用于全髋关节置换术对手术出血的影响[J]. *临床骨科杂志*, 2016, 19:567-569.

[10] 李莉. 不停跳冠脉搭桥手术患者局部应用巴曲亭和氨甲环酸对术后引流量及局部炎症反应的对比研究[J]. *北方药学*, 2017, 14:190-191.

[11] 王晶, 吴安石. 止血药的局部应用[J]. *北京医学*, 2013, 35:701-703.

[12] 吕慧敏, 李长龄, 董金婵, 等. 尖吻蝮蛇凝血酶的止血作用及其作用机制的研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2008, 16:883-885.

[13] 欧光武, 李威. 尖吻蝮蛇类凝血酶的研究现状[J]. *中国医药导报*, 2010, 7:9-11.

[14] Schaefer FK, Order BM, Eckmann-Scholz C, et al. Interventional bleeding, hematoma and scar-formation after vacuum-biopsy under stereotactic guidance: Mammotome(®)-system 11g/8g vs. ATEC(®)-system 12g/9g[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81:e739-e745.

[15] 石光, 庞建新, 孔焕育, 等. 尖吻蝮蛇凝血酶药效评价及其作用机制[J]. *中国新药杂志*, 2010, 19:1706-1709.

[16] 王睿, 方翼, 裴斐, 等. 静脉注射尖吻蝮蛇凝血酶 I 期临床耐受性研究[J]. *中国药理学杂志*, 2005, 40:131-134.

[17] 陆旭, 杨鑫, 朱明炜, 等. 尖吻蝮蛇凝血酶在乳腺癌手术创面的止血作用[J]. *中国医学科学院学报*, 2017, 39:183-187.

[18] 张毅, 王本泉. 尖吻蝮蛇凝血酶在甲状腺手术局部应用的临床研究[J]. *皖南医学院学报*, 2018, 37:567-569.

[19] 王一仲, 尹良军. 局部应用凝血酶对膝关节术后关节腔积血的影响[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12:1842-1844.

[20] 李韶芳, 朱晨晓. 两种途径给予尖吻蝮蛇凝血酶联合应用对髋关节置换老年患者凝血功能的影响[J]. *河北医药*, 2015, 37:1053-1055.

[21] 张雷. 尖吻蝮蛇凝血酶致过敏性休克 20 例文献分析[J]. *医药导报*, 2019, 38:59-61.

(收稿:2019-11-06)

(上接第 124 页)

stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: a single institution experience [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013, 13:8-14.

[34] Visnyei K, Grossbard ML, Shapira I. Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma: an overview[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013, 13:360-369.

[35] Saste A, Arias-Stella J, Kuriakose P. Progression of a hepatosplenic gamma delta T-cell leukemia/lymphoma on hyperCVAD/MTX and ara-C: literature review and our institutional treatment approach[J]. *Clin Case Rep*, 2015, 4:67-71.

[36] Corazzelli G, Capobianco G, Russo F, et al. Pentostatin (2'-deoxycoformycin) for the treatment of hepatosplenic gammadelta T-cell lymphomas[J]. *Haematologica*, 2005, 90:ECR14.

[37] Grigg AP. 2'-Deoxycoformycin for hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2001, 42:797-799.

[38] Chanan-Khan A, Islam T, Alam A, et al. Long-term survival with allogeneic stem cell transplant and donor lymphocyte infusion following salvage therapy with anti-CD52 monoclonal antibody (Campath) in a patient with α/β hepatosplenic T-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45:1673-1675.

[39] Jaeger G, Bauer F, Brezinschek R, et al. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma successfully treated with a combination of alemtuzumab and cladribine[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19:1025-1026.

[40] Tanase A, Schmitz N, Stein H, et al. Allogeneic and autologous stem cell transplantation for hepatosplenic T cell lymphoma: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party[J]. *Leukemia*, 2015, 29:686-688.

[41] Rashidi A, Cashen AF. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in hepatosplenic T-cell lymphoma[J]. *Blood Cancer J*, 2015, 5:e318.

[42] Spurgeon S, Yu M, Phillips JD, et al. Cladribine: not just another purine analogue?[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18:1169-1181.

[43] Chen M, Liu C, Qiao X, et al. Comparative study of porcine anti-human lymphocyte immunoglobulin and rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin as a first-line treatment of acquired severe aplastic anemia[J]. *Leuk Res*, 2018, 65:55-60.

(收稿:2019-03-25)