

重组人凝血因子Ⅶa治疗急性Stanford A型主动脉夹层术后严重出血并发症的临床研究

刘鹏¹ 刘红阳¹ 黄日红¹ 杨光¹ 卞晓明² 苏德淳¹ 张庆华²

[摘要] 目的:评价重组人凝血因子Ⅶa(rFⅦa)治疗急性Stanford A型主动脉夹层动脉瘤(SAAAD)外科手术中不可控制的严重出血的疗效及并发症。方法:分析2016-09-2018-01于大连医科大学附属第一医院确诊的24例SAAAD患者,在急诊外科手术停止体外循环后出现不可控制的严重出血,将其随机分为治疗组及对照组,对照组常规止血治疗,治疗组给予rFⅦa 100 μg/kg止血治疗,给药前后复查弥散性血管内凝血(DIC)筛选。分析两组患者基础资料、术中、术后指标及预后。结果:对照组与治疗组手术时间[(7.42±0.63)h:(6.60±0.98)h, $P=0.024$]有显著差异。治疗组在应用rFⅦa后,两组活化部分凝血活酶时间(APTT)[(53.16±6.46)s:(44.25±4.84)s, $P=0.000$]、纤维蛋白原[(1.29±0.39)g/L:(1.36±0.98)g/L, $P=0.043$]、INR[(1.85±0.14):(1.66±0.13), $P=0.001$]、术后12h输红细胞量[(4.35±1.13)U:(3.57±1.17)U, $P=0.005$]、术后12h输注新鲜冰冻血浆[(469.65±188.51)ml:(328.50±100.78)ml, $P=0.000$]、术后机械通气时间[(18.78±6.99)h:(11.53±5.55)h, $P=0.003$]、转入ICU 24h引流量[(657.19±100.08)ml:(519.88±107.53)ml, $P=0.000$]、ICU滞留时间[(73.55±19.47)h:(89.23±23.18)h, $P=0.033$]均差异显著。治疗组术后输注血液制品及引流量均明显减少,机械通气时间缩短,但ICU滞留时间较对照组延长。结论:对于急性Stanford A型主动脉夹层外科术后不可控制的严重出血,应用rFⅦa可缩短手术时间,减少术后引流量、血液制品的输注及机械通气时间,但可增加ICU滞留时间,需密切观察不良反应发生。

[关键词] 重组人凝血因子Ⅶa;急性主动脉夹层;术后出血;心脏外科手术

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.02.012

[中图分类号] 543.1 [文献标志码] A

Clinical study of recombinant activated factor Ⅶa in the treatment of postoperative hemorrhage of type Stanford A aortic dissection

LIU Peng¹ LIU Hongyang¹ HUANG Rihong¹ YANG Guang¹

BIAN Xiaoming² SU Dechun¹ ZHANG Qinghua²

(¹Department of Cardiology Intensive Care Unit; ²Department of Cardiac Surgery, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University)

Corresponding author: ZHANG Qinghua, E-mail: off_zqh111@sina.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and complications of recombinant activated factor Ⅶa in treatment of acute aortic dissection (Stanford A) surgery which combined with severe uncontrollable bleeding treatment. **Method:** We analyzed the 24 patients who diagnosed the SAAAD in the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University from 2016.9 to 2018.1. All patients had uncontrollable severe bleeding after the surgery which stopped cardiopulmonary bypass. All patients were divided into control group and treatment group at random. Patients in the treatment group were administration rFⅦa 100 ug/kg. DIC screening was performed before administration and 4-6 hours after administration. **Result:** In the two groups, the operation time was shorter in the treatment groups than control [(7.42±0.63)h vs (6.60±0.98)h, $P=0.024$]. There were statistical differences in APTT [(53.16±6.46)s vs (44.25±4.84)s, $P=0.000$], Fibrinogen [(1.29±0.39)g/L vs (1.36±0.98)g/L, $P=0.043$], INR [(1.85±0.14) vs (1.66±0.13), $P=0.001$]. The amount of red blood cells at 12 hours after surgery [(4.35±1.13)U vs (3.57±1.17)U, $P=0.005$], fresh frozen plasma at 12 hours after surgery [(469.65±188.51)ml vs (328.50±100.78)ml, $P=0.000$], postoperative mechanical ventilation time [(18.78±6.99)h vs (11.53±5.55)h, $P=0.003$], ICU 24 hours drainage [(657.19±100.08)ml vs (519.88±107.53)ml, $P=0.000$], ICU retention time [(73.55±19.47)h vs (89.23±23.18)h, $P=0.033$]. **Conclusion:** rFⅦa can shorten the operation time, reduce postoperative drainage, reduce blood product infusion, reduce mechanical ventilation time, but increase ICU retention time after operation of SAAAD which had uncontrolled severe bleeding.

Key words recombinant activated factor Ⅶa; acute aortic dissection; postoperative hemorrhage; cardiac surgery

¹大连医科大学附属第一医院心脏重症监护科(辽宁大连,116011)

²大连医科大学附属第一医院心血管外科

通信作者:张庆华, E-mail: off_zqh111@sina.com

急性主动脉夹层起病急,症状重,致死率高。其中以急性Stanford A型主动脉夹层动脉瘤(SAAAD)最为危重。SAAAD在其发生发展过程中,主动脉血管内皮损伤广泛,组织因子释放,凝血因子被激活,继而导致严重凝血功能障碍、急性血管内凝血的发生^[1-2]。行外科手术、经历体外循环、低温、失血等因素均可加剧凝血功能障碍^[3],使围手术期失血量明显增加,需大量输注血液制品,SAAAD术后病死率明显增加。重组人凝血因子Ⅶa(rFⅦa)起初适应证主要为血友病或获得性凝血因子Ⅶ缺乏。相关研究指出心脏外科术后应用rFⅦa可以显著减少术后出血,减少引流量^[5-14],但对于SAAAD,国内外仅为个案报道。本研究主要针对本中心24例SAAAD急诊外科手术后发生不可控制严重出血时,应用rFⅦa后临床疗效及并发症进行分析,以期对临床治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究选取2016-09—2018-01大连医科大学附属第一医院心脏重症监护病房所收治的24例确诊为SAAAD的胸痛患者为研究对象。均知情并签署知情同意书。纳入标准:①包括经主动脉CTA在内的两种影像学检查确诊为SAAAD,且急性起病,发病小于12 h。②年龄小于65周岁,术前复查弥散性血管内凝血(DIC)筛选正常,无恶性肿瘤,无血液系统疾病,无肝功能异常等导致凝血障碍及DIC倾向。③所有患者均经低温体外循环下急诊开胸行主动脉外科手术治疗。④所有病例停止体外循环后出现不可控制的严重术后出血。

排除标准:①术前合并严重凝血功能异常。②术前持续应用阿司匹林、氯吡格雷、华法林、肝素等抗凝、抗血小板药物。③存在外科因素导致术后出血。

1.2 相关定义

SAAAD:12 h之内发作的胸痛,经包括主动脉CTA在内的两种影像学检查证实为Stanford A型主动脉夹层(范围自主动脉根部或升主动脉或主动脉弓部起始,累及降主动脉,甚至髂动脉)。

术中不可控制的严重出血:体外循环结束后,仍出现手术创面广泛渗血,无明确出血点,无法正常关胸。

止血药物:注射用重组人凝血因子Ⅶa(1 mg/支)共100 μg/kg,分两次静脉输注。氨甲环酸氯化钠注射液(1 g/100 ml)共2 g,分两次输注。卡洛磺钠氯化钠注射液(80 mg/100 ml)80 mg,一次性输注。矛头蝮蛇血凝酶(2 U/支)2 U,一次性输注。

1.3 研究过程

24例SAAAD患者行主动脉外科手术,停止体外循环后,复查活化凝血时间(ACT)并追加鱼精

蛋白对抗肝素,使ACT达到或接近生理值水平。但仍出现不可控制的严重出血。此时将患者随机分为对照组及治疗组,每组12例。

对照组患者首先应用成分血输注疗法。成分血液输注方案:①INR>1.8,输注新鲜冰冻血浆8~10 ml/kg,使INR<1.8;②血小板小于 $80 \times 10^9/L$,输注血小板1~2治疗量,使血小板大于 $80 \times 10^9/L$;③血红蛋白小于8 g/L,输注红细胞2~4 U,使血红蛋白大于8 g/L;④纤维蛋白原<1 g/L,输注冷沉淀凝血因子5~10 ml/10 kg,使纤维蛋白原大于1 g/L。维持正常的酸碱平衡、适当补充钙剂、恢复体温。并给予包括氨甲环酸注射液、卡洛磺钠注射液、血凝酶等药物止血治疗,出血减少后,成功关胸转入心脏ICU。

治疗组先进行补充血容量及补充血小板治疗,血小板小于 $80 \times 10^9/L$,输注血小板1~2治疗量,使血小板大于 $80 \times 10^9/L$ 。血红蛋白小于8 g/L,输注红细胞2~4 U,使血红蛋白大于8 g/L。同时两次给予注射液重组人凝血因子Ⅶa共100 μg/kg抗凝血治疗,出血减少后,成功关胸转入心脏ICU。分别观察对照组及治疗组患者相关指标。

1.4 SAAAD术后应用rFⅦa前后凝血变化

治疗组12例患者,体外循环停止后出现不可控制的出血。立即复查DIC筛选定义为DIC1,给予rFⅦa 100 μg/kg,静脉输注促凝止血治疗。给药4~6 h后复查DIC筛选定义为DIC2。分析给药前后DIC筛选凝血等指标变化。

1.5 SAAAD患者术后应用rFⅦa的效果及并发症

比较对照组与治疗组应用rFⅦa术后相关指标,包括术后并发症、输血量、术后引流量、医院内死亡等指标。

1.6 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布计量资料,两组对比应用两个独立样本 t 检验。同一患者给药前后引流量对比、给药前后活化部分凝血活酶时间(APTT)、INR、血红蛋白、血小板计数等指标,符合正态分布,采用样本配对 t 检验。计数资料应用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为两组差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

所有入组的24例SAAAD患者术前、术中基本资料见表1。其中治疗组手术时间更短:[(7.42 ± 0.63) h : (6.60 ± 0.98) h, $P = 0.024$]。

2.2 应用rFⅦa前后凝血指标的比较

两组APTT[(53.16 ± 6.46) s : (44.25 ± 4.84) s, $P = 0.000$]、纤维蛋白原[(1.29 ± 0.39) g/L : (1.36 ± 0.98) g/L, $P = 0.043$]、INR[(1.85 ±

0.14) : (1.66 ± 0.13), P=0.001]差异显著。治疗组给药前后相关指标见下图 1。

表 1 对照组及治疗组术前、术中数据
Table 1 Preoperative and intraoperative indicators

项目	对照组(12例)	治疗组(12例)	P值
年龄/岁	49.92±11.30	48.42±9.90	0.733
男性/例	8(66.7)	9(75.0)	0.653
发病时间/h	4.00±1.85	4.33±2.01	0.733
高血压病史/年	3.37±3.24	2.35±1.99	0.361
马凡综合征	0(0)	1(8.3)	0.833
术前并发症			
心包积液	5(41.7)	4(33.3)	0.673
呼吸衰竭	3(25.0)	1(8.3)	0.273
急性左心衰	2(16.7)	3(25.0)	0.615
下肢动脉闭塞/截瘫	3(25.0)	2(16.7)	0.615
急性心肌梗死	2(16.7)	2(16.7)	1.000
急性脑梗死	1(8.3)	2(16.7)	0.537
肠系膜动脉栓塞/腹膜炎	1(8.3)	0(0)	0.307
术中指标、术式			
升主动脉置换+主动脉弓置换+支架象鼻子技术	4(33.3)	4(33.3)	1.000
Bentalls术+主动脉弓置换+支架象鼻子技术	5(41.7)	4(33.3)	0.673
全主动脉弓置换+支架象鼻子技术	2(16.7)	1(8.3)	0.537
主动脉根部成形+升主动脉置换+主动脉弓置换+支架象鼻子术	1(8.3)	2(16.7)	0.537
保留主动脉瓣主动脉根部置换术+心包剥脱术	0(0)	1(8.3)	0.833
手术时间/h	7.42±0.63	6.60±0.98	0.024
体外循环时间/min	136.75±16.46	141.25±19.25	0.545
心肌阻断时间/min	90.08±22.63	94.66±22.34	0.623

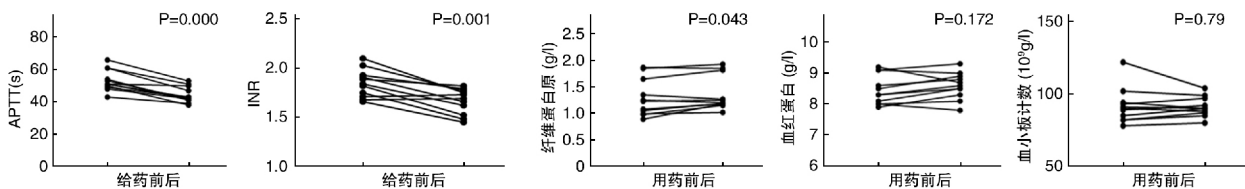


图 1 应用 rFⅦa 前后 DIC 筛选指标变化
Figure 1 Before and after rFⅦa treatment

2.3 应用 rFⅦa 剂量临床效果及并发症

与对照组相对比,治疗组术后 12 h 输红细胞量[(4.35 ± 1.13) U : (3.57 ± 1.17) U, P = 0.005]、术后 12 h 输注新鲜冰冻血浆[(469.65 ± 188.51) ml : (328.50 ± 100.78) ml, P = 0.000]、术后机械通气时间[(18.78 ± 6.99) h : (11.53 ± 5.55) h, P = 0.003]、转入 ICU 24 h 引流量[(657.19 ± 100.08) ml : (519.88 ± 107.53) ml, P = 0.000],均显著减少。但治疗组 ICU 滞留时间较对照组长 [(73.55 ± 19.47) h : (89.23 ± 23.18) h, P = 0.033],考虑原因为治疗组在术后血栓、肺部感染并发症及死亡方面均较对照组升高。见表 2。

3 讨论

rFⅦa 可明显减少 SAAAD 术后不可控制的严重出血。其止血治疗机制为直接作用于组织因子,

形成 rFⅦ-组织因子复合物,其激活凝血因子Ⅸ(FⅨ)及Ⅹ(FⅩ),活化的 FⅩ 由凝血酶原转化为凝血酶,后者使纤维蛋白原转变为纤维蛋白,从而发挥凝血作用。同时可直接与活化的血小板膜上的 FⅩ 结合,加速局部凝血酶生成,稳定纤维斑块形成,从而达到止血目的^[4-5]。此外,在与 rFⅦa 结合以及在血栓形成及血栓扩散过程中,需要一系列凝血因子和血小板参与。故在应用 rFⅦa 促进凝血同时,补充血小板也至关重要^[6]。

本研究入组的患者均为 SAAAD 中危重病例,经历了急诊手术、低温、体外循环、大量出血等并发症,且大多数病例术前合并呼吸衰竭、肾功能衰竭、脓毒症等严重并发症,基础状态极差,甚至濒临死亡。应用 rFⅦa 后,纤维蛋白原、APTT、INR 等指标较前改善,术后 24 h 引流量较术中引流明显减少,且术后 12h 输血液制品数量减少,由大量输

表 2 给药后两组术后参数比较

Table 2 Postoperative indicators

相关指标	对照组(12例)	治疗组(12例)	$\bar{x} \pm s$	P 值
术后 12 h 输注红细胞量/U	4.35±1.13	3.57±1.17		0.005
术后 12 h 输注新鲜血浆/ml	469.65±188.51	328.50±100.78		0.000
术后机械通气时间/h	18.78±6.99	11.53±5.55		0.003
转入 ICU 24 h 引流量/ml	657.19±100.08	519.88±107.53		0.000
二次开胸探查止血/例(%)	3(25.0)	2(16.7)		0.615
ICU 滞留时间/h	73.55±19.47	89.23±23.18		0.033
术后血栓/例(%)	3(25.0)	5(41.7)		0.386
术后急性肾功能衰竭/例(%)	5(41.7)	5(41.7)		1.000
术后肺部感染/例(%)	6(50.0)	8(66.7)		0.408
术后低心排/例(%)	1(8.3)	0(0)		0.833
术后 ARDS/例(%)	3(25.0)	2(16.7)		0.615
在院死亡/例(%)	2(16.7)	3(25.0)		0.615
死亡原因				
急性脑梗死	1(8.3)	2(16.7)		0.537
感染性休克	1(8.3)	1(8.3)		1.000

血导致急性肺损伤发生率明显减少,故可明显缩短机械通气时间。但总的 ICU 滞留时间方面治疗组较对照组明显延长,与治疗组术后血栓、肺部感染等并发症均高于对照组有关。在院死亡方面,治疗组 2 例死于脑梗死,亦多于对照组。国外大部分研究证实,应用 rFⅦa 止血是安全的^[7-8]。Zindovic 等^[7]对 120 例 SAAAD 应用 rFⅦa 后进行了回顾性研究,给药后脑梗死风险、肾脏替代治疗风险及术后病死率均无明显差异。Brase 等^[8]也证实心脏外科术后应用 rFⅦa 后,无相关肾衰竭及血栓相关并发症出现。但也有研究指出应用 rFⅦa 后出现血栓栓塞等并发症。O'Connell 等^[9]对 431 例心脏外科术后患者应用 rFⅦa,共有 168 例出现了血栓栓塞,包括脑梗死、急性心肌梗死、静脉血栓形成等。一项荟萃分析也指出^[10],应用 rFⅦa 后血栓并发症明显增高,以脑栓死发生增高更为显著。本研究入组例数有限,无法证实 rFⅦa 对 SAAAD 患者的安全性,治疗组术后血栓等并发症增多,应用该药物同时需严密观察并发症发生。

在用药剂量方面,仍存在争议。大多数研究以标准止血剂量即 80~100 μg/kg 有效防止出血^[5,10]。在 Habib 等^[11]随机对照试验中,80~100 μg/kg 标准剂量的 rFⅦa 组止血效果明显优于 40 μg/kg 组,且不良反应无统计学差异。在本研究中,采用大部分研究中推荐的应用 rFⅦa 100 μg/kg,止血效果较对照组好,且并发症较对照组无明显增多。仍需前瞻性、大样本、多中心研究证实中国人 SAAAD 患者急诊手术应用 rFⅦa 的安全性以及最佳剂量。

参考文献

[1] Gertler JP, Cambria RP, Brewster DC, et al. Coagulation changes during thoracoabdominal aneurysm repair [J]. *J Vasc Surg*, 1996, 24(6): 936-945.

- [2] 刘鹏,苏德淳,杨光,黄日红,等. 急性主动脉综合征并发弥漫性血管内凝血的临床研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(11): 1083-1086.
- [3] Linden MD. The hemostatic defect of cardiopulmonary bypass[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2003, 16(1): 129-147.
- [4] 刘葳,薛峰,刘晓帆,等. 重组人凝血因子Ⅶa 治疗血液病患者出血的临床疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(5): 410-414.
- [5] Singh SP, Chauhan S, Choudhury M, et al. Recombinant activated factor Ⅶ in cardiac surgery: single-center experience [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2014, 22(2): 148-154.
- [6] Yan W, Xuan C, Ma G, et al. Combination use of platelets and recombinant activated factor Ⅶ for increased hemostasis during acute type a dissection operations [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2014, 9: 156.
- [7] Zindovic I, Sjgren J, Ahlsson A, et al. Recombinant factor Ⅶa use in acute type A aortic dissection repair: A multicenter propensity-score-matched report from the Nordic Consortium for Acute Type A Aortic Dissection [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 154(6): 1852-1859. e2.
- [8] Brase J, Finger B, He J, et al. Analysis of Outcomes Using Low-Dose and Early Administration of Recombinant Activated Factor Ⅶ in Cardiac Surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(1): 35-40.
- [9] O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, et al. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor Ⅶa [J]. *JAMA*, 2006, 295(3): 293-298.
- [10] Ponschab M, Landoni G, Biondi-Zoccai G, et al. Recombinant activated factor Ⅶ increases stroke in cardiac surgery: a meta-analysis [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25(5): 804-810.
- [11] Habib AM. Comparison of low- and high-dose recombinant activated factor Ⅶ for postcardiac surgical bleeding [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2016, 20(9): 497-503.

(收稿日期: 2018-09-27)