

伴凝血功能异常的 A 型主动脉 夹层手术及治疗策略*

蔡治祥¹ 张卫达¹ 车强¹ 颜涛¹ 王晓武¹ 王显悦¹

【摘要】 目的:探讨术前伴凝血功能异常的 A 型主动脉夹层(AAD)手术方式及相关治疗策略。方法:回顾性分析 2014-01—2018-06 于南部战区总医院心脏外科中心治疗的 230 例 AAD 患者,根据临床病史及检查结果判断术前是否伴有凝血功能异常并进行分组,其中试验组伴凝血异常患者 43 例,对照组未发现明确凝血异常患者 187 例。全组患者入院后积极完善术前检查后均行急诊外科手术治疗,凝血异常治疗策略在实验室凝血相关检查结果指导下进行,凝血异常患者优先考虑采用自体主动脉或人工血管补片行吻合口覆盖性包裹治疗。比较两组患者术前一般情况、手术情况、输血相关指标及术后恢复情况。**结果:**全组 AAD 患者均完成外科手术操作。与对照组比较,试验组患者术前肝功能异常比例及凝血相关指标异常的发生率较高,全弓置换率较低,手术时间相对较长,围手术期浓缩红细胞、新鲜冰冻血浆、血小板和凝血成分如凝血酶原复合物、重组人凝血因子Ⅶ和纤维蛋白原输注较多,且术后 24 h 引流量较多,ICU 滞留时间较长,再次开胸止血、血滤治疗、纵膈感染及院内死亡比例相对较多(均 $P<0.05$)。两组患者体外循环时间、主动脉阻闭时间及术中最低温度、术后肺部感染率均无明显统计学差异。**结论:**伴凝血功能异常的 AAD 患者急诊手术风险高,术后并发症多,对此类患者应给予针对性的相关药物治疗,同时选择相对简易的手术方式,手术效果尚可接受。

【关键词】 主动脉夹层, A 型;凝血功能异常;风险;策略

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.05.017

[中图分类号] R543.1 [文献标志码] A

Operation and treatment strategy for type A aortic dissection with abnormal coagulation

CAI Zhixiang ZHANG Weida CHE Qiang
YAN Tao WANG Xiaowu WANG Xianyue

(Department of Cardiac Surgery, General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou, 510010, China)

Corresponding author: WANG Xianyue, E-mail: 37680138@qq.com

Abstract Objective: To explore the operation and treatment strategy for type A aortic dissection (AAD) with dysfunction of blood coagulation. **Method:** A total of 230 patients with AAD hospitalized in General Hospital of Guangzhou Military Command from January 2014 to June 2018 were enrolled. All patients were divided into experimental group ($n=43$, with abnormal coagulation function) and control group ($n=186$, with comparatively normal coagulation function) according to clinical history and examination data. All patients received emergency surgical treatment after completed preoperative examinations and abnormal coagulation treatment strategy was guided by coagulation-related examination results in the laboratory. Patients with abnormal coagulation were preferred to use autologous aorta or artificial vascular patches for anastomotic coverage wrapping treatment. The clinical data of preoperative general conditions, operation datas, blood transfusion related indicators, and postoperative recovery between two groups was compared and analyzed. **Result:** All AAD patients completed surgical operation. Compared with control group, the incidence of abnormal liver function and coagulation-related indexes before operation was higher, the rate of total arch replacement was lower, the operation time was longer, perioperative concentrated red blood cells, fresh frozen plasma, platelets, and coagulation components such as prothrombin complex, recombinant human coagulation factor Ⅶ, and fibrinogen were infused larger, and the drainage volume was higher 24 hours after operation, ICU time was longer, the proportion of re-thoracotomy hemostasis, hemofiltration treatment, mediastinal infection, and hospital mortality were relatively higher in experimental group (all $P<0.05$). There was no significant difference in cardiopulmonary bypass time, aortic occlusion time, minimum temperature during operation and

* 基金项目:重大慢性非传染性疾病预防研究(No:2016YFC1301900)

¹ 中国人民解放军南部战区总医院心脏外科中心(广州,510010)

通信作者:王显悦, E-mail: 37680138@qq.com

pulmonary infection rate after operation between two groups. **Conclusion:** There are many complications and high risk for AAD patients with abnormal coagulation function. Such patients should be given targeted drug and relatively simple surgical treatment and the effect of surgery is acceptable.

Key words type A aortic dissection; coagulation dysfunction; risk; strategy

A型主动脉夹层(type A aortic dissection, AAD)是一种十分凶险的心血管急症,文献报道此类患者一经确诊应尽快行外科手术,但术后病死率及并发症发生率较高^[1]。如此类患者在术前服用对凝血功能有影响的药物或伴有其他原因导致的凝血功能异常,会进一步增加手术中因出血、输血所带来的相关风险^[2]。针对这一临床难题,为规范伴临床凝血功能异常的AAD患者诊治策略,本研究回顾性分析了我中心230例AAD患者临床资料,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入2014-01—2018-06于我中心治疗的AAD患者230例,其中男198例,女32例,年龄(48.6±6.8)岁,BMI 26.8±1.7。根据术前病史、检查及检验结果,将伴有凝血功能异常患者设为试验组(43例),未发现明显凝血异常患者设为对照组(187例)。所有患者术前均经主动脉计算机断层摄影术

血管造影(CTA)确诊,并完善超声心动图、胸片、凝血四项及血栓弹力图等实验室检验项目。两组患者术前一般临床资料见表1。

试验组患者纳入标准:①术前使用阿司匹林或双联抗血小板;②术前使用华法林抗凝;③术前使用达比加群和力伐沙班类抗凝治疗;④术前纤维蛋白原<1.5 g/L;⑤术前血小板<50×10⁹/L。任一指标阳性即纳入。试验组患者术前凝血异常情况:阿司匹林治疗(ASA)11例(25.5%),双联抗血小板治疗(DAPT)12例(27.9%),维生素K拮抗剂治疗(VKA)6例(13.9%),口服抗凝药物治疗(DOAC)3例(6.9%);纤维蛋白原(FIB)<1.5 g/L 8例(18.6%),血小板计数(PLT)<50×10⁹/L 6例(13.9%),肝功能异常36例(83.7%);FIB(2.17±0.45) g/L,国际标准化比值(INR)1.53±0.64,血栓弹力图最大振幅(MA)(53.3±10.6) mm, PLT(150.5±140.2)×10⁹/L,凝血形成时间(K时间)(3.1±2.2) min。

表1 术前一般临床资料
Table 1 Preoperative clinical data

项目	对照组(187例)	试验组(43例)	t或χ ² 值	P值
男:女/例	159:28	39:4	0.341	0.558
年龄/岁	48.5±12.7	48.7±11.9	0.066	0.946
BMI	26.6±3.4	27.3±2.7	0.936	0.352
发病时间/h	14.2±11.4	26.5±14.2	3.949	0.000
高血压病史/例(%)	127(77.1)	29(87.9)	1.867	0.171
肝功能异常/例(%)	10(5.6)	36(83.7)	1.427	0.002

1.2 手术方法

所有患者均由同一外科医生主刀,主要手术步骤、流程和脑灌注方式相似,监测上下肢血压,采用静脉及吸入复合麻醉,充分游离主动脉弓部及弓部三分支并分别过丝线备用,经股动脉、右锁骨下动脉置动脉灌注管,根据术中情况,部分患者采用左颈总动脉双侧选择性顺行脑灌注(BACP),右心房插静脉双极管后转流,经右上肺静脉插入左房管,体温降至32.0℃时阻断主动脉,切开升主动脉,直接冷灌晶体停跳液,探查并根据主动脉根部情况及内膜破口位置,选择适合的手术方式(Bentall术、主动脉瓣、窦成形术、升主动脉动脉置换术、全弓置换+降主动脉腔内支架置入术),根部采用“三明治”方法,内外加毛毡片处理,然后与四分支人工血管连续吻合,若合并冠状动脉(冠脉)病变,则同期行冠脉旁路移植术。对于内膜破口位于弓部或三分

支累及较严重的患者,采用左颈总优先吻合的策略,鼻咽温度降至26.0℃时下半身停循环,夹闭股动脉灌注管,行无名动脉及左颈总动脉选择性低流量脑灌注8 ml·kg⁻¹·min⁻¹,覆膜支架送至降主动脉并释放,人工血管与支架近端吻合后,恢复下半身流量灌注,处理主动脉近端,主动脉内充分排气,并逐步复温,心脏复跳后,人工血管依次与左锁骨下动脉及无名动脉吻合。

包裹止血方法:对于凝血功能异常,考虑术后止血困难患者,对手术操作区域四分支人工血管采用自体主动脉外膜和心包包裹止血。具体方法是:术中对于主动脉根部采用“三明治”方法,外加毛毡片与主动脉外膜间衬入心包条,如心脏复跳后吻合口有出血,则将衬入的心包与主动脉外膜后壁连续吻合,向前环绕包裹后与肺动脉端主动脉前壁和根部三明治吻合处前壁连续吻合,在人工血管分支处

根据情况剪开主动脉外膜,与分支血管袖口突起的边缘吻合,远端吻合口处直接与吻合缘吻合。如根部近端出血,则将外毛毡下缘预留的心包在出血点左侧开始向左房顶环绕并转向右心耳处包裹,注意浅缝防止损伤冠脉。包裹后视压力情况决定是否与右心系统分流。

1.3 凝血异常治疗策略及观察指标

凝血异常治疗策略应在实验室检验各凝血相关指标的指导下进行,手术前和术中综合鱼精蛋白后行凝血四项和血栓弹力图检查。凝血异常治疗策略包括:①针对使用ASA、DAPT、PLT计数和功能降低患者输注PLT和去氨加压素;②使用华法林抗凝(INR升高)的患者考虑输入凝血酶原复合物、新鲜冰冻血浆;③FIB<1.5 g/L的患者考虑FIB制品输入;④难以纠正的非外科性出血考虑使用注射用重组人凝血因子Ⅶ;⑤抗纤溶药物选择氨甲环酸类药物;⑥术中应尽量趋向维持正常体温和内环境,防止因低温及内环境紊乱所致的凝血功能异常;⑦考虑凝血异常患者出血风险较高,常规考虑心包或人工血管补片进行吻合口覆盖性包裹止血等。

观察指标:①一般情况:年龄、发病时间、高血压比例、肝功能异常比例和凝血指标;②手术情况:手术方式、手术时间、体外循环时间、心脏停跳时间和术中最低温度;③输血相关指标:术中浓缩红细胞、新鲜冰冻血浆、PLT和凝血成分凝血酶原复合物、重组因子Ⅶ和FIB输入情况,术后24 h引流量;④术后恢复情况:ICU时间,再次开胸止血、血

滤治疗、肺部感染、纵膈感染和院内死亡比例。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.2软件进行数据统计分析。全组计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用频数表示,符合正态分布采用 t 检验,不符合正态分布的则进行数据转换后服从正态分布,再进行 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 手术情况

全组AAD患者均完成手术操作。与对照组比较,试验组采用全弓置换比例较低,手术时间较长(均 $P < 0.05$)。两组体外循环时间、心脏停搏时间、BACP比例及术中最低温度均差异无统计学意义。详见表2。

2.2 术中及术后早期血制品及凝血相关药物使用情况

与对照组比较,试验组中输注血液制品(浓缩红细胞、新鲜冰冻血浆和PLT)及使用凝血相关药物(凝血酶原复合物、FIB和重组人凝血因子Ⅶ)均较多,术后24 h纵膈引流量较多(均 $P < 0.05$)。详见表3。

2.3 术后恢复情况

与对照组比较,试验组患者ICU滞留时间长、再次开胸止血、床旁血滤治疗、纵膈感染及院内死亡比例均较高(均 $P < 0.05$),两组肺部感染率无明显差异。详见表4。

表2 手术相关临床数据

项目	对照组(187例)	试验组(43例)	t 或 χ^2 值	P 值
手术时间/min	262.4±75.4	362.3±83.4	7.356	0.000
体外循环时间/min	156.5±62.3	168.1±71.1	0.568	0.356
心脏停搏时间/min	83.1±36.3	89.6±46.5	0.156	0.653
BACP/例(%)	53(46.1)	18(40.0)	0.485	0.485
术中最低温度/°C	26.8±5.6	26.5±5.2	0.126	0.722
全弓置换/例(%)	128(68.3)	13(30.2)	4.351	0.002

表3 血制品及凝血药物使用情况

项目	对照组(187例)	试验组(43例)	t 或 χ^2 值	P 值
浓缩红细胞/ml	400.4±275.4	805.3±830.4	7.356	0.000
新鲜冰冻血浆/ml	356.5±262.3	750.1±710.1	5.568	0.002
PLT/U	0.4±0.3	0.9±0.5	3.156	0.003
凝血酶原复合物/IU	56.4±52.4	314.5±211.3	6.485	0.000
重组人凝血因子Ⅶ	13.8±11.7	83.2±51.6	5.126	0.002
FIB/g	1.2±0.7	3.5±2.6	4.351	0.003
术后24 h引流量/ml	520±359	1348±899	3.562	0.005

表4 术后恢复相关指标

项目	Table 4 Postoperative recovery related clinical data		t 或 χ^2 值	P 值
	对照组(187例)	试验组(43例)		
再次开胸止血/次	33	24	5.127	0.000
ICU时间/h	101.5±45.3	146.3±37.4	3.261	0.001
血滤治疗/例(%)	50(26.7)	23(53.4)	6.405	0.011
肺部感染/例(%)	38(20.3)	10(23.2)	0.652	0.576
纵膈感染/例(%)	10(5.3)	9(20.9)	3.949	0.016
院内死亡/例(%)	15(8)	6(13.9)	2.563	0.033

3 讨论

AAD起病急、进展迅速,一旦血管破裂将危及生命,应尽快手术治疗^[3]。外科手术是AAD目前唯一有效的治疗措施。与发达国家相比,我国AAD患者入院前及围手术期病死率高,并发症发生率较高^[4]。近年来随着医疗技术的进步及各地胸痛中心的建立,越来越多的AAD患者可以得到早期诊治,手术技术也不断提高。然而不可忽视的是,部分患者因为误诊或者缺乏医疗常识,在发病初期应用了对凝血功能有影响的药物,使本来难度较大的急诊AAD手术后止血更为困难,出现了因出血或输血所致的各类并发症。本研究试验组中约50%的患者手术前使用了抗凝及抗血小板药物治疗,甚至部分患者因怀疑冠心病于基层医院应用了负荷剂量的双联抗血小板药物治疗,直至冠脉造影手术时,才被确诊为AAD。

根据文献报道,凝血功能异常直接影响体外循环手术效果,特别是对于止血难度相对较大的AAD手术^[5]。2017 EACTS/EACTA指南^[6]建议,对此类患者应于术前整体评估出血风险,避免大量出血输血造成的严重并发症^[7-9]。指南认为,FIB水平可以用来评估整体出血风险,除此之外,PLT计数和功能、INR水平也会对术后出血产生影响。指南也对体外循环血液保护和术中抗凝等提出了建议^[10]。上述观点和处理方法可以在临床工作借鉴。

目前国内外各大心血管外科中心均有针对凝血异常的处置策略,我中心根据国内外文献报道^[11]并结合自身特点制定单中心AAD凝血异常的处置策略,包括:①针对使用ASA、DAPT、PLT计数和功能降低患者输注PLT和去氨加压素;②使用华法林抗凝(INR升高)的患者考虑输入凝血酶原复合物与新鲜冰冻血浆;③FIB<1.5g/L的患者考虑FIB制品输入;④难以纠正的非外科性出血考虑重组人凝血因子Ⅶ;⑤抗纤溶药物选择氨甲环酸类药物;⑥术中应尽量趋向维持正常体温和内环境,防止因低温及内环境紊乱所致的凝血功能异常;⑦考虑凝血异常患者出血风险较高,对于此类患者常规考虑心包或人工血管补片进行吻合口覆盖性

包裹止血等。

对于凝血功能异常的AAD患者,根据术前凝血四项和血栓弹力图等检查结果,积极进行针对性的内科治疗是非常必要的。研究表明,FIB降低是影响心脏手术患者预后的独立危险因素,当FIB<1.5g/L时,应结合患者体重给予FIB替代物^[12]。目前市场上国产和进口的此类产品较易获得。对于服用VAK的患者,当INR>1.5时,应在术中准备凝血酶复合物和新鲜冰冻血浆,凝血酶复合物制剂可有效补充凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ等。对于术前服用ASA和DAPT的患者,其对血小板功能的抑制作用能够持续1周。而服用负荷剂量ASA和DAPT的患者,术后出血量可能超过2000ml,此类患者术前应保证术中血小板供应。文献报道DDAVP对于遗传或获得性出血紊乱导致的血小板功能障碍的患者有效,对ASA和DAPT的患者也有一定作用,其不良反应是影响动脉血压且在输入1h后起效,因此我中心在术中并行循环复温时输入。抗纤溶药物目前是指南I A类推荐止血药物,然而对于纤溶系统激活导致的术野出血,临床应用剂量尚无统一标准^[13]。氨甲环酸是目前临床中应用较为广泛的抗纤溶药物。研究表明,其抑制纤溶的血浆浓度是10μg/ml,抑制血纤维蛋白溶酶诱导血小板活化的血浆浓度是16μg/ml。其主要并发症为癫痫,发生率在0.5%~7.3%,且使用剂量和并发症的发生具有一定的相关性^[14]。本研究试验组采用负荷剂量10mg/kg,维持剂量1mg·kg⁻¹·h⁻¹的使用方案,可达到有效止血血浆浓度,术后未见明显并发症。本研究中未常规使用重组7因子,仅在顽固性非外科出血时使用,其使用剂量与止血效果有关^[5]。有学者报道,局部止血制剂对术后吻合口止血有效^[15]。本研究中未常规使用局部止血制剂。

外科手术式选择与凝血异常AAD患者预后具有相关性。2017 EACTS/EACTA指南^[6]支持多学科专家根据患者具体情况选择合适的手术方式^[16]。本研究试验组中,术者针对夹层破口位于升主动脉的高龄患者尽量避免全弓置换术,避免了因手术时间及体外循环时间长对凝血功能的二次打击。此

外,导致AAD患者吻合后出血的最重要因素是血管吻合技术。有日本学者报道,根部采用人工血管翻转,远端采用外膜翻转能减少吻合后出血,可更好地封闭假腔。本研究中均采用经典的“三明治”方法吻合,试验组常规包裹止血治疗。值得注意的是,本研究中试验组患者纵膈感染发生率较高,可能与止血难度相对大,术中过度电烙止血和结扎导致胸骨和纵膈局部坏死组织较多有关。此类患者感染后可能会累及人工血管,增加风险,且治疗难度大,病程长。

综上所述,伴凝血功能异常的AAD患者急诊手术并发症多,手术风险大,血制品和凝血相关药物使用较多,给予围术期综合凝血异常处理并选择适合简易手术方式的治疗策略,院内病死率虽高于对照组,但手术效果尚可接受,应警惕手术后因止血过度造成的纵膈感染发生。本研究为单中心回顾性研究,病例数量相对不足,且试验简化手术方式后,近期及远期术后效果如何,仍有待进一步随访研究。

参考文献

- [1] 田现钢,杨岷. Stanford A型主动脉夹层外科治疗进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(41): 26-33.
- [2] Guan X, Li J, Gong M, et al. The hemostatic disturbance in patients with acute aortic dissection: A prospective observational study[J]. *Medicine*, 2016, 95(36): e4710.
- [3] 刘宏宇,孟维鑫,孙博,等. 急性Stanford A型主动脉夹层的治疗策略——2014年欧洲心脏病学会《主动脉疾病诊断和治疗指南》详细解读[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2015, 31(6): 321-324.
- [4] 戴仕林,吴伟,王贤灿,等. 78例累及主动脉弓的主动脉疾病患者弓部处理方式及早期随访结果[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(7): 678-682.
- [5] Henderson RS Jr, Deshpande S, Williams B, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal in emergency type-a aortic dissection [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 31(6): e80-e81.
- [6] EACTA, Boer C, Meesters MI, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, 32(1): 88-120.
- [7] Reeves BC, Murphy GJ. Increased mortality, morbidity, and cost associated with red blood cell transfusion after cardiac surgery[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2008, 23(6): 607-612.
- [8] Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, 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.
- [9] Dhir A, Tempe DK. Anemia and Patient Blood Management in Cardiac Surgery-Literature Review and Current Evidence [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(6): 2726-2742.
- [10] Sun BC, Dickinson TA, Tesdahl EA, et al. The Unintended Consequences of Over-Reducing Cardiopulmonary Bypass Circuit Prime Volume [J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(6): 1842-1848.
- [11] Liu Y, Lu H, Li J, et al. Consumption coagulopathy in acute aortic dissection: principles of management [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2017, 12(1): 50.
- [12] Liu J, Sun L L, Wang J, et al. The relationship between fibrinogen and in-hospital mortality in patients with type A acute aortic dissection [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(5): 741-744.
- [13] Sharma R, Letson HL, Smith S, et al. Tranexamic acid leads to paradoxical coagulation changes during cardiac surgery: a pilot rotational thromboelastometry study [J]. *J Surg Res*, 2017, 217: 100-112.
- [14] Porte RJ, Mallette SV, Burroughs AK. Aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(11): 1181-1182.
- [15] Ishii H, Endo H, Tsuchiya H, et al. Enhanced hemostasis with a sealant consisting of Hydrofit and Surgicel [J]. *J Card Surg*, 2017, 32(9): 576-578.
- [16] Hu X, Wang Z, Ren Z, et al. Simplified total aortic arch replacement with an in situ stent graft fenestration technique for acute type A aortic dissection [J]. *J Vasc Surg*, 2017, 66(3): 711-717.

(收稿日期:2018-12-12)