

心 血 管 外 科

高原地区凝血酶原复合物联合纤维蛋白原
在主动脉置换围术期的治疗研究谢寿峰¹ 路霖¹

[摘要] 目的:探讨高原地区主动脉置换外科围手术期患者凝血功能的改变,以及凝血酶原复合物(PCC)联合纤维蛋白原(FIB)治疗的可行性。方法:选取 2016-03—2018-02 在青海省心脑血管病专科医院心脏外科住院治疗并行主动脉人工血管置换手术的 93 例患者为研究对象,分为对照组(A 组)42 例和 PCC 联合 FIB 治疗组(B 组)51 例,两组分别检测入院时、停体外循环并鱼精蛋白中和肝素后 5 min 及术后 2 h 的凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、血小板(PLT)计数、术后第 1 天引流量及术后输红细胞悬液量。结果:两组入院时和停体外循环并鱼精蛋白中和肝素后 5 min 的 TT、PT、APTT、FIB 及 PLT 均无显著性差异($P>0.05$)。两组术后 2 h 除 PLT 外的 TT、PT、APTT 及 FIB 均有显著性差异($P<0.05$)。两组术后第 1 天引流量及术后输红细胞悬液量有统计学差异($P<0.05$)。A 组术后死亡 3 例,B 组术后死亡 2 例,其余患者均治愈出院。结论:高原地区患者围手术期更易出现凝血功能紊乱,在主动脉人工血管置换手术围术期,PCC 联合 FIB 治疗可明显降低患者术后出血风险,治疗效果显著。

[关键词] 高原地区;主动脉人工血管置换;凝血酶原复合物;纤维蛋白原

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.12.017

[中图分类号] R543.1 **[文献标志码]** A

Study of prothrombin complex combined with fibrinogen in the
perioperative period of aortic replacement in plateau area

XIE Shoufeng LU Lin

(Department of Cardiac Surgery, Qinghai Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Hospital, Xining, 810012, China)

Corresponding author: XIE Shoufeng, E-mail: 252704781@qq.com

Abstract Objective: To investigate the changes of coagulation function in patients undergoing aortic replacement surgery in plateau area, and to evaluate the feasibility of prothrombin complex (PCC) combined with fibrinogen (FIB) treatment. **Method:** A total of 93 patients who underwent aortic replacement surgery in cardiac surgery department of Qinghai cardiovascular and cerebrovascular disease hospital in March 2016-February 2018 were selected as the subjects. There were 42 cases of control group (group A) and 51 cases (group B) with prothrombin complex combined with fibrinogen. The two groups were detected at admission, stop cardiopulmonary bypass and protamine and heparin after 5 minutes and 2 hours in the thrombin time (TT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), platelet (PLT) count, the number of first day postoperative hemorrhage the amount of red blood cell transfusion and postoperative. **Result:** There was no significant difference in TT, PT, APTT, FIB and PLT between the two groups at admission and in cardiopulmonary bypass and after 5 minutes of protamine and heparin ($P>0.05$). There were significant differences in TT, PT, APTT, FIB and PLT ($P<0.05$) in the two groups after 2 hours of operation. There was a statistically significant difference in the amount of bleeding from the two groups after first days and the amount of red blood cells after operation ($P<0.05$). In group A, 3 cases died after operation, and 2 cases died after operation in group B. All the other patients were cured and discharged. **Conclusion:** In plateau area, coagulation dysfunction is more common in perioperative period. During perioperative period of aortic replacement, PCC combined with FIB can significantly reduce postoperative bleeding risk, and the treatment effect is remarkable.

Key words plateau area; aortic prosthesis replacement; prothrombin complex; fibrinogen

主动脉人工血管置换手术适用于各类严重的主动脉病变,如主动脉根部瘤、各段主动脉的瘤样扩张、主动脉夹层及主动脉外伤等。因此类手术多在低温甚至深低温体外循环下进行,并有多个血管吻合口,所以出血是一项不可避免的并发症,甚至

是影响手术是否成功的关键因素之一。有研究显示^[1-3],久居高原者血液凝血指标与平原地区患者有较大差异,手术相关的凝血异常并发症发生率大于平原患者。高原地区患者发生出血性事件时其凝血纤溶状态变得更为复杂。鉴于以上原因,本研究尽可能对我地区主动脉人工血管置换手术围术期的出血及治疗方面作一回顾性研究。

¹ 青海省心脑血管病专科医院心外科(西宁,810012)
通信作者:谢寿峰, E-mail: 252704781@qq.com

1 对象与方法

1.1 对象

共收集 93 例于 2016-03—2018-02 在我院心脏外科住院治疗并行主动脉人工血管置换术的患者,年龄 22~64 岁,平均(48.5±15.4)岁。其中男性 64 例,女性 29 例。合并高血压者 72 例,占 77.4%,合并马凡综合征者 5 例,占 5.4%。术前诊断主动脉根部瘤 48 例,升主动脉瘤 9 例,升主动脉+主动脉弓部瘤 2 例,主动脉夹层 34 例。行 Bentall 术 53 例,单纯升主动脉置换 9 例,Bentall 术+孙氏手术 31 例。根据不同的管床医生随机分配,分为 42 例对照组患者(A 组),和 51 例凝血酶原复合物(prothrombin complex,PCC)联合纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)治疗组患者(B 组)。排除合并血液系统疾病及术前 1 周内服用影响凝血药物者。两组手术及治疗者均为我科同一团队,一般资料各项均无统计学差异。

1.2 手术概要

所有患者均采用静脉吸入复合麻醉,Bentall 术+孙氏手术行右侧腋动脉插动脉供血,单纯 Bentall 术或升主动脉置换术行右侧股动脉插动脉供血,单房管静脉引流。降温后阻断主动脉,切开升主动脉并左右冠状动脉灌注冷血停跳液,相应术式行带瓣管道置换、单纯主动脉置换,分叉血管置换或术中支架植入等,人工血管外用主动脉外膜及心包片包裹与右心房进行分流,恢复循环并复温,停体外循环,拔除腔静脉引流管。以 1:1.2 的鱼精蛋白中和肝素后,拔除动脉供血。彻底止血,然后逐层关胸。所有患者体外循环平均转机时间为(204.3±41.2) min,主动脉平均阻断时间为(106.5±38.7) min。两组差异无统计学意义。

1.3 两组围术期的治疗

A 组患者术毕关胸时给予血小板 1 人份,新鲜血浆 400 ml 输注,术后 2 h 后根据患者具体情况输注新鲜血浆 200~800 ml,行 Bentall 术+孙氏手术

患者因术中转机时间长,血液丢失多,故术后 2 h 再次输注血小板 1 人份。B 组患者血小板及血浆用法与 A 组相同,但在关胸时输注 PCC 和 FIB,用法为:PCC 首次 200 IU 0.9%氯化钠稀释成 100 ml 30 min 滴完,FIB 首次 1 g 在 30~37℃ 灭菌盐水 100 ml 中溶解,以 60 滴/min 滴注。术后 2 h 根据患者具体情况决定是否再次给予 PCC+FIB,如给予时剂量与首次相同(PCC 规格 200 IU/支,FIB 规格 0.5 g/瓶)。

1.4 数据检测

A、B 两组分别检测入院时、停体外循环并鱼精蛋白中和肝素后 5 min 及术后 2 h 的凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶时间(APTT)、FIB、血小板(PLT)计数、术后第 1 天引流量及术后输红细胞悬液量。

1.5 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对比采用配对 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,*P*<0.05 时差异有统计学意义。

2 结果

A、B 两组入院时和停体外循环并鱼精蛋白中和肝素后 5 min 的 TT、PT、APTT、FIB 及 PLT 均无显著性差异(*P*>0.05),见表 1、2。而 A、B 两组术后 2 h 除 PLT 外的 TT、PT、APTT 及 FIB 均有显著性差异(*P*<0.05),见表 3。并且术后第 1 天引流量及术后输红细胞悬液量也有统计学差异(*P*<0.05),见表 4。A 组术后死亡 3 例,B 组术后死亡 2 例,其余患者均治愈出院。

3 讨论

累及主动脉的各类疾病往往进展凶险,如不及时处理,病死率很高。如主动脉夹层自然病死率可高达 90%以上^[4]。人工血管置换手术是治疗主动脉疾病的主要手段,既往因手术过程复杂,手术难度大,故手术病死率较高,如 1965 年由 DeBakey 最初报道急性主动脉夹层的手术病死率高达 40%^[5]。

表 1 A 组与 B 组入院时数据比较

Table 1 Data at admission						$\bar{x} \pm s$
组别	TT/s	PT/s	APTT/s	FIB/(g·L ⁻¹)	PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	
A 组(42 例)	22.07±1.03	12.03±1.23	34.03±7.23	2.54±1.24	265.74±24.72	
B 组(51 例)	22.75±0.97	11.85±1.19	35.32±6.75	2.63±1.73	259.82±25.06	
<i>t</i> 值	1.312	1.536	1.515	1.479	1.276	
<i>P</i> 值	0.097	0.084	0.087	0.091	0.112	

表 2 A 组与 B 组停体外循环并鱼精蛋白中和肝素后 5 min 数据比较

Table 2 Data at 5 min after operation						$\bar{x} \pm s$
组别	TT/s	PT/s	APTT/s	FIB/(g·L ⁻¹)	PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	
A 组(42 例)	24.56±2.73	14.81±2.21	36.68±7.76	1.97±1.55	190.25±32.76	
B 组(51 例)	24.10±3.02	15.05±1.89	35.97±6.98	2.04±1.34	211.67±29.82	
<i>t</i> 值	1.142	1.647	1.769	1.895	1.776	
<i>P</i> 值	0.204	0.093	0.089	0.079	0.085	

表 3 A 组与 B 组术后 2 h 数据比较
Table 3 Data at 2 h after operation

组别	TT/s	PT/s	APTT/s	FIB/(g · L ⁻¹)	PLT/(×10 ⁹ · L ⁻¹)
A 组(42 例)	25.08±3.45	14.07±1.93	35.94±6.83	1.91±1.97	271.74±27.45
B 组(51 例)	21.65±1.76	11.41±1.75	33.32±7.33	2.83±1.63	267.82±29.42
t 值	3.468	4.536	2.597	4.380	1.596
P 值	0.008	0.007	0.012	0.007	0.090

表 4 A 组与 B 组术后第 1 天引流量及术后输红悬量比较
Table 4 Data at 1 d after operation

组别	术后第 1 天 引流量/ml	术后输红细胞 悬液量/U
A 组(42 例)	825.63±352.27	6(4~8)
B 组(51 例)	539.74±295.45	4(2~6)
t 值	4.986	2.775
P 值	0.006	0.01

而近年随着主动脉外科的发展,越来越多凶险的主动脉疾患得以及时有效的治疗,相比较而言,在近 20 年,国外许多心脏中心报道急性主动脉夹层的手术病死率在 20% 以下^[6]。近年来主动脉置换手术技术不断发展和进步,如血管吻合技术的提高和完善、尽可能减少体外循环和停循环的时间、右房分流技术以及越来越得到共识的自体主动脉壁或心包片包埋技术等。但出血问题一直是困扰术者的主要并发症之一。

体外循环下的主动脉人工血管置换手术除手术创面大、手术时间及体外循环时间长、血管吻合口多、失血多及血液破坏重等特点外,纤溶亢进和凝血因子丢失等凝血功能紊乱也是不可忽视的重要因素^[7]。以往的术后止血治疗多以输注血浆和血小板为主,但有研究^[8]显示,多次输注血小板等血液成分可能提高患者凝血紊乱的风险,甚至增加病死率。所以鉴于此类患者术后凝血异常而导致出血的特点,针对性地补充在术中消耗的凝血酶原和纤维蛋白原是一种重要治疗手段。PCC 主要含有赖于维生素 K 的凝血酶原(FⅡ)、凝血酶原转化因子(FⅢ)、抗血友病乙性因子(FIX)和自身凝血酶原(FX)^[9]。FIB 由肝脏合成,纤维蛋白参与凝血时,凝血酶切除血纤肽 A 和 B 而生成单体蛋白质^[10]。本文中 PCC 联合 FIB 的治疗效果显著,治疗组各项凝血指标有明显变化,术后第 1 天引流量及术后输注红细胞量明显减少,达到治疗目的。

我院地处青藏高原,本文纳入研究的患者均为世居高原者,为适应高原环境,人群表现为红细胞增多、体液失衡、血液粘滞性增大及血流缓慢^[11]。和平原地区相比,其凝血及纤溶过程异常的比例增大,故在围术期发生出血性事件的概率高。对于高原地区世居人群的凝血功能异于平原人群的研究已有多项突破性成果,在创伤外科、小儿科及妇产科等领域的研究也证明,补充外源性凝血物质对于治疗此类特殊人群各类疾病具有可行性^[12-13]。在

我国高原地区,以我院心脏外科牵头的主动脉外科发展逐步深入,主动脉置换手术与其他外科手术相比有其特殊性,出血并发症是不容忽视的重点。此项研究的意义在于针对高原地区特殊患者,结果显示在主动脉人工血管置换术后 PCC 联合 FIB 的治疗效果显著,为减少术后严重出血性并发症的发生率,治愈此类患者和提高预后质量有较大意义。

参考文献

[1] 谭延国,张岩,王芳,等. TEG 血栓弹力图同常规凝血试验的关系及 TEG 血小板图试验的临床应用[J]. 中国实验诊断学,2012,16(1):81-83.

[2] Chapman MP, Moore EE, Moore HB, et al. The "Death Diamond": Rapid thrombelastography identifies lethal hyperfibrinolysis [J]. J Trauma Acute Care Surg,2015,79(6):925-929.

[3] Solomon C,Ranucci M,Hochleitner G,et al. Assessing the methodology for calculating platelet contribution to clot strength (platelet component) in thromboelastometry and thrombelastography[J]. Anesth Analg, 2015,121(4):868-878.

[4] Lawrence H. Cohn,L. Henry Edmunds,著. 刘中明,吴清玉,译. 成人心脏外科学第 2 版[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:993-1003.

[5] DeBakey ME,Beall AC Jr,Cooley DA,et al. Dissecting aneurysms of the aorta[J]. Surg Clin North Am, 1966,46:1045-1045.

[6] Eleftheriades JA,Lovoulos CJ,Coady MA. Management of descending aortic dissection[J]. Ann Thorac Surg, 1999,67:2002-2002.

[7] 陈良,姚婧鑫,吕琳,等. 主动脉弓置换术后血小板功能改变及影响因素[J]. 中国体外循环杂志,2017,15(3):136-140.

[8] Vamvakas EC,Blajchman MA. Transfusion-related mortality:the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention [J]. Blood,2009,113(15):3406-3417.

[9] 文圆,何彦林. 人凝血酶原复合物的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展,2012,40(4):77-81.

[10] 庄梅红,卢昆林,王薇. 纤维蛋白原联合凝血酶原复合物在妇产科大出血围术期的应用[J]. 海军医学杂志, 2016,37(6):561-563.

[11] 谢玉海,王学军. 高原地区患者术前凝血功能特征及血栓弹力图评估凝血功能的价值研究[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(17):80-83.

[12] 孙健,田野,江荣才,等. 平原和高原地区颅脑创伤患者凝血功能的差异性分析[J]. 中华医学杂志,2016, 96(39):3125-3128.

[13] 邓勇,马晓峰,王红,等. 世居高原藏、汉族人群冠心病与红细胞生理指标变化相关性的比较[J]. 岭南心血管病杂志,2019,24(2),131-137.

(收稿日期:2019-05-05)