

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.05.06

体外循环心脏手术中抗纤溶治疗对 血栓弹力图结果的影响

吕红,孟颖,袁素,张磊,刘岳,陈芳,李立环,石佳

[摘要]:目的 评估体外循环心脏手术中抗纤溶治疗对血栓弹力图(TEG)结果的影响,同时观察 TEG 检测结果中 K 值、MA 值和 R 值的变化与术后出血和输血情况的相关性。**方法** 本研究是一项前瞻性、随机对照、双盲试验。入选择期行体外循环心脏手术患者共 40 例,随机分为试验组(n=20)和对照组(n=20)。麻醉诱导后输注负荷剂量氨甲环酸 20 mg/kg,持续 20 min,随后以 15 mg/(kg·h)速度持续输注至手术结束。对照组输注等量 0.9% NaCl。于手术开始前(T1)、手术结束即刻(T2)、手术后 6 h(T3)和手术后 24 h(T4)四个时间点进行 TEG 检测,并记录 TEG 检测结果中 K 值、MA 值和 R 值、出血量、异体血制品输注和相关实验室检查情况,并发症、不良事件和死亡率等。**结果** 受试者术前一般资料和围术期数据,两组间差异无统计学意义。试验组和对照组 K 值、MA 值在 T2、T3 和 T4 差异均有显著统计学意义($P < 0.01$);R 值在 T3($P < 0.05$)和 T4($P < 0.01$)均有明显差异。试验组术后总引流量、红细胞和血浆输注量均明显低于对照组($P < 0.05$)。两组受试者围术期并发症和不良事件的发生率等,差异无统计学意义。**结论** 体外循环心脏手术中 TEG 检测结果显示应用氨甲环酸抗纤溶治疗可明显降低 K 值和 R 值的升高,减弱 MA 值的降低,且出现与 TEG 检测结果相一致的围术期出血量和输血量显著降低。本研究未观察到与氨甲环酸抗纤溶治疗相关的不良反应。

[关键词]: 体外循环;心脏手术;血栓弹力图;抗纤溶治疗;氨甲环酸;血液保护

Effect of antifibrinolytic therapy on thromboelastography parameters in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

Lv Hong, Meng Ying, Yuan Su, Zhang Lei, Liu Yue, Chen Fang, Li Lihuan, Shi Jia

Department of Anesthesiology, Fuwai Hospital, National Center of Cardiovascular Diseases,

Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: Shi Jia, Email: shiandypumc@sina.com

[Abstract]: Objective To assess the effect of antifibrinolytic therapy on thromboelastography(TEG) parameters in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) and observe the correlation of the changing of k-Time, MA and r-Time in TEG with postoperative bleeding and allogeneic blood transfusion. **Methods** A prospective, randomized controlled, double-blind study was conducted in 40 patients underwent selective cardiac surgery with CPB were randomly divided into treatment group and control group. Treatment group were administered intravenously tranexamic acid (TAX) with a loading dose of 20 mg/kg, followed by a continuous infusion of 15 mg/(kg·h), and the control group received equivalent volume of saline until the end of the operation. The values of k-Time, MA, and r-Time in TEG were recorded at four time points: before the operation (T1), immediately after the operation (T2), 6 and 24 hours after the operation (T3 and T4). A series of items including chest tube drainage, perioperative transfusions, related laboratory tests, complications and adverse events were also collected. **Results** There was no significant difference in preoperative general information and perioperative characteristics between the two groups. There were significant differences in the values of k-Time and MA between the two groups at T2, T3 and T4 ($P < 0.01$). There were also significant differences in r-Time at T3 and T4 ($P < 0.05$ or 0.01). Compared with control group, the postoperative drainage, red blood cell and plasma transfusion of treatment group were significantly reduced ($P < 0.05$). However, there were no significant differences in postoperative complications and

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 心血管疾病国家重点实验室 阜外医院麻醉中心(吕红、袁素、张磊、刘岳、陈芳、李立环、石佳),成人外科中心(孟颖),孟颖为共同第一作者

通讯作者:石佳,Email:shiandypumc@sina.com

adverse events between the two groups. **Conclusion** TEG parameters, showed a significant correlation with postoperative blood loss and transfusions. TAX could significantly decreased the prolongation of r-Time and k-Time, mitigate the decrease of MA, and reduce postoperative bleeding and transfusions without causing major complications.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Cardiac surgery; Thromboelastography; Antifibrinolytic therapy; Tranexamic acid; Blood conservation

血栓弹力图(thromboelastography TEG)是一种凝血功能检测方法,具有快速、全面反映凝血过程的优势,逐步得到临床医生的认可并已成为肝移植手术、心脏手术及严重创伤患者的围术期监测凝血功能的重要指标^[1],对临床决策起到至关重要的指导作用。围术期出血和异体血制品输注对麻醉、外科和ICU医生是一项重要的挑战^[2],因而凝血管理变得尤其重要。体外循环心脏手术中,血液与循环管道的接触、心肺转流过程、外科手术操作等引起一系列的变化,导致围术期出血的风险和异体血制品的输注显著增加,引发近、远期并发症和死亡率^[3]。

氨甲环酸是一种抗纤溶药物,广泛应用于临床,大量的临床研究和文献报道提示氨甲环酸可有效地减少体外循环心脏手术中围术期出血和输血^[4],未见体外循环心脏手术中使用氨甲环酸抗纤溶治疗对TEG检测结果的影响,本研究旨在探讨体外循环心脏手术中抗纤溶治疗对血栓弹力图结果的影响。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本研究是一项前瞻性、随机对照、双盲的试验设计方案,且已获伦理委员会批准(2010-237)。入选标准:18~80岁择期进行瓣膜成形或置换术和/或体外循环下冠状动脉旁路移植术的男性或女性患者;签署书面知情同意书。排除标准:重大合并症,如既往有心脏手术史、严重肾功能不全或肝功能不全;血栓栓塞病史如深静脉血栓、肺动脉栓塞等;严重凝血功能异常或术前阿司匹林停用7d以内、低分子肝素停用24h内;获得性色觉障碍;癫痫患者;哺乳及妊娠妇女;影响其生存的重大疾病,如恶性肿瘤;精神疾病或法律上残疾的患者;明确对氨甲环酸过敏者。记录患者的一般人口学资料:性别、年龄、身高、体重等,是否合并高血压、糖尿病、脑血管病等既往病史,依据纽约心脏病学会标准对患者心功能评级(NYHA)并得出患者的欧洲心血管风险评分(EuroSCORE)。

与符合条件的受试者及其家属签署知情同意书后,根据计算机生成的随机数序列将受试者分为试验组($n=20$)和对照组($n=20$)。试验药物的配制由麻醉护士完成,手术室和术后ICU人员及数据采

集人员对分组情况均不知晓。研究中所有病例全部纳入统计分析,无脱落。

1.2 研究方法 患者入手术室后监测心电图、脉搏氧饱和度,行桡动脉穿刺置管监测外周动脉压力,经右颈内静脉或锁骨下静脉穿刺置管监测中心静脉压,同时监测鼻咽温、膀胱温等。麻醉诱导:静脉给予咪达唑仑 $0.02\sim 0.05$ mg/kg,依托咪酯 $0.3\sim 0.4$ mg/kg,爱可松 $0.5\sim 0.7$ mg/kg,芬太尼 $10\sim 20$ μ g/kg。麻醉维持:持续吸入七氟烷 $0.8\sim 1.2$ MAC(最低肺泡浓度),微量泵持续泵注1%丙泊酚 $10\sim 20$ ml/h,间断静脉推注芬太尼和爱可松。心肺转流期间维持适当的灌注压力,最低鼻咽温为 $30\sim 32^{\circ}\text{C}$ 。术中根据血气分析和麻醉医师经验输注浓缩红细胞、血浆或血小板。本研究试验组于麻醉诱导机械通气后给予负荷剂量的氨甲环酸 20 mg/kg,持续 20 min,随后给予维持剂量 15 mg/(kg·h)持续泵注直至手术结束;对照组给予等量的0.9%氯化钠注射液。体外循环结束后,按照肝素和鱼精蛋白 $1:1.5$ 的比例中和肝素,使活化凝血时间 ≤ 150 s。每位受试者,于手术开始前(T1)、手术结束即刻(T2)、手术后6h(T3)和手术后24h(T4)四个设定的时间点取动脉血3ml做TEG检测。手术结束后,患者被送入ICU,继续给予必要的镇痛镇静治疗,常规进行各项监测,间断采血检测血常规、动脉血气分析等,待患者生命体征平稳后尽早拔除气管插管。

1.3 观察指标 本研究的主要观察终点是应用氨甲环酸抗纤溶治疗对TEG检测结果的影响,同时观察TEG检测结果中K值、MA值和R值的变化与实际术后出血和输血情况的相关性。本研究的术后出血量是指总的胸腔和/或纵膈加心包引流量直到拔除引流管。当术后引流量第1h >500 ml或4h内总量 >1000 ml即符合二次开胸止血指征。术后6h总引流量 >500 ml即符合术后大出血定义^[5]。满足条件:心肺转流期间血红蛋白(hemoglobin, Hb) <60 g/L、心肺转流结束或进入ICU后Hb <80 g/L、年龄 >70 岁者或者即使 <70 岁但精神状态比较差或出现其他不适症状:苍白、呼吸急促、心慌或头晕者Hb <90 g/L即可以输注异体浓缩红细胞。详细记录手术时间、心肺转流时间、升主动脉阻断时间、术后

呼吸机维持通气时间、ICU 停留时间、术后带引流管时间和术后住院天数等;围术期心肌梗死、脑卒中、持续肾替代治疗、气管切开等;术后不良事件如心跳骤停、再次转入 ICU、主动脉内球囊反搏、体外膜氧合支持和死亡等。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 21.0 统计软件包进行分析。计量资料符合正态分布者以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布者以中位数(25%,75%四分位数)表示;计数资料采用例数和百分比表示。各组数据进行比较时,计量资料中符合正态分布且方差齐性者,使用单因素方差分析对多组数据进行比较,使用 *t* 检验进行两组数据比较;计量资料中不符合正态分布或方差齐性者,使用 Kruskal-Wallis 秩和检验对多组数据进行比较,使用 Wilcoxon 秩和检验对两组数据进行比较;使用卡方检验对计数资料进行比较。以 $P < 0.05$ 表示差异显著有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料 两组患者术前的一般资料、既往史及心血管病高危因素等差异无统计学意义(表 1)。两组患者的手术类型、术中情况和术后情况及围术期的相关实验室检查等各项资料,差异亦无统计学意义。

2.2 术后出血和血制品输注情况

2.2.1 术后出血情况 试验组术后 0~24 h 的引流

量及总引流量均明显低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.2.2 围术期异体血制品输注 试验组异体浓缩红细胞输注量明显低于对照组($P < 0.05$);试验组血浆输注量和输注率均显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 围术期 TEG 结果 手术开始前试验组与对照组 K 值、MA 值及 R 值差异无统计学意义。试验组和对照组 K 值在 T2、T3 和 T4 差异均有显著统计学意义($P < 0.01$)。组内比较,试验组 T2 和 T3 与 T1 比较,及 T2 和 T3 与 T4 对比,K 值差异有统计学意义;对照组 T2、T3 和 T4 与 T1 比较及 T2 与 T3 和 T4 对比,K 值差异均有统计学意义。见图 1。

试验组和对照组 MA 值在 T2、T3 和 T4 差异均有显著统计学意义($P < 0.01$)。组内比较,试验组 T2 和 T3 与 T1 比较,及 T2 与 T4 对比,MA 值差异有统计学意义;对照组 T2、T3 和 T4 与 T1 比较,及 T3 和 T4 与 T2 对比,MA 值差异有统计学意义。见图 2。

试验组和对照组 R 值在 T3 和 T4 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。组内比较,试验组 T2 与 T4 对比差异有统计学意义;对照组 T2、T3 和 T4 与 T1 比较,R 值差异有统计学意义。见图 3。

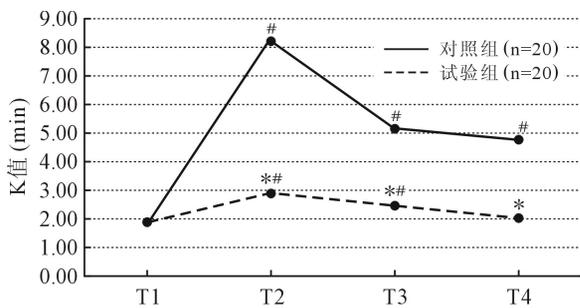
2.4 并发症、不良事件和死亡率 本研究两组患者围术期无病例发生心肌梗死、脑卒中、急性肾脏功能不全或呼吸功能不全等并发症;无病例发生心跳骤停、主动脉内球囊反搏、再次转入 ICU 或体外膜氧合治疗等不良事件;未发现死亡病例。

表 1 两组患者术前基线值(n=20)

项目	对照组	试验组	P 值
基线人口特征			
男性[n(%)]	9(45)	13(65)	0.2036
年龄(岁)	54.45 \pm 13.38	51.35 \pm 11.22	0.4323
身高(cm)	164 \pm 7.09	165.95 \pm 7.24	0.4724
体重(kg)	63.33 \pm 11.09	66.25 \pm 11.72	0.4226
既往病史			
高血压[n(%)]	3(15)	5(25)	
脑血管病[n(%)]	0(0)	1(5)	
其他[n(%)]	2(10)	1(5)	
多项[n(%)]	2(10)	1(5)	
风险因素			
术前心胸比	0.52 \pm 0.08	0.53 \pm 0.05	0.8174
左室射血分数(%)	62.25 \pm 8.75	58.05 \pm 9.17	0.1465
左室舒张末径(mm)	51.45 \pm 8.22	55.4 \pm 9.35	0.1643
心功能纽约分级			
I 级[n(%)]	3(15)	3(15)	0.1512
II 级[n(%)]	10(50)	15(75)	
III 级[n(%)]	7(35)	2(10)	

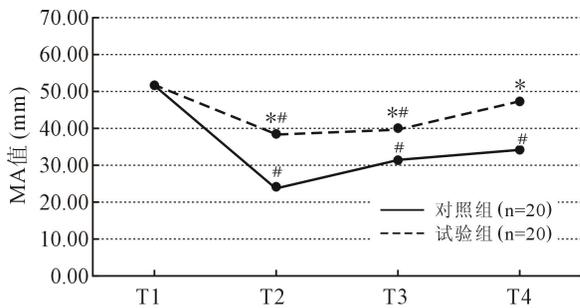
表 2 两组出血和输血情况比较 (n=20)

项目	对照组	试验组	P 值
术后出血			
0~24 h 引流量 (ml)	1 103.50±499.46	734.00±249.41	0.0396
25~48 h 引流量 (ml)	149.25±109.31	146.00±85.25	0.6943
48 h 后引流量 (ml)	5(0,106.25)	0(0,43.75)	0.4919
总引流量 (ml)	1 329.5±592.53	919.75±316.77	0.0160
异体血输注量			
红细胞输注量 (U)	2(0,7.25)	0(0,2)	0.0488
血浆输注量 (ml)	400(0,800)	0(0,50)	0.0086
血小板输注量 (U)	1.0±0	0	0.0754
异体血输注率			
红细胞输注率 [n(%)]	13(65)	8(40)	0.1134
血浆输注率 [n(%)]	12(60)	5(25)	0.0252
血小板输注率 [n(%)]	3(15)	0	0.0717



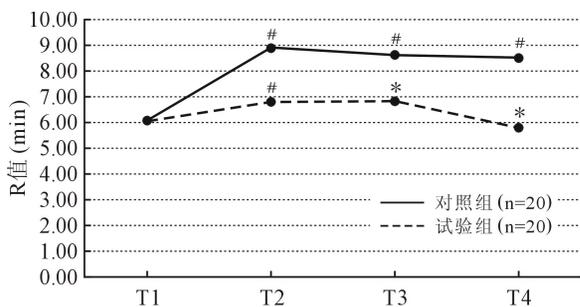
注: * 与对照组比较 $P < 0.01$; # 组内比较 $P < 0.05$ 。

图 1 两组各时点 K 值



注: * 与对照组比较 $P < 0.01$; # 组内比较 $P < 0.05$ 。

图 2 两组各时点 MA 值



注: * 与对照组比较 $P < 0.05$; # 组内比较 $P < 0.05$ 。

图 3 两组各时点 R 值

3 讨论

TEG 是一种新型的检测凝血功能的方法,通过模拟体内环境描记整个凝血和纤维蛋白溶解全过程^[6],实时全面地监测围手术期患者整体的所有凝血级联反应,包括对所有的血浆细胞成分和纤溶系统的评估,在纤维蛋白溶解和血小板功能方面提供更多的信息;检测多种凝血成分在体内彼此相互作用,耗时短,约 15~30 min^[7];检测血块的黏稠弹性和机械性能,以显示凝血块的强度、稳定性和动力学等^[8],在评估高凝、低凝和纤维蛋白溶解方面比传统的凝血功能检测更加敏感^[9]。因此,TEG 检测通过对患者围术期凝血功能监测判断潜在的出血原因和识别非外科因素导致的异常出血,反映可治疗的出血原因和纤溶亢进,指导体外循环心脏手术围手术期血制品的输注和相关药物的使用,正确高效处理凝血障碍^[10]。在 TEG 检测的各项参数中,以 K 值、MA 和 R 值与失血有显著相关性,MA 与纤维蛋白原水平和血小板计数有明显相关性^[11]。本试验结果显示,体外循环心脏手术中应用氨甲环酸抗纤溶治疗对 TEG 检测结果影响显著且与围术期出血和输血情况相吻合。

心脏手术中,体外循环是引起非外科因素出血的主要相关因素,外源性抗凝治疗、消耗性凝血障碍和来自于血管内皮组织释放的纤溶酶原激活物 (tissue plasminogen activator, tPA) 引起纤溶亢进上调^[12],且体外循环释放的 tPA 会加剧纤溶亢进^[13];手术创伤引发的广泛血管损伤,血小板数量下降、功能障碍,低纤维蛋白原血症,组织损伤可以产生大量的纤溶系统组织活性因子^[12],引发纤溶亢进,降低血块稳固性。由此导致的体外循环心脏手术围手术

期二次开胸止血和异体血制品的输注等引发的一系列并发症。因此,及时准确地判断围术期患者凝血功能是降低手术期间发生大出血的重要措施。由于 TEG 检测能及时准确地判断患者出血原因和凝血情况,目前在临床中应用 TEG 指导围术期血制品的输注和相关止血药物,如最常用的抗纤溶药物氨甲环酸的使用。

氨甲环酸作为一种传统的抗纤溶药,被广泛地应用于体外循环心脏手术中减少围术期出血和输血。氨甲环酸是合成的纤维蛋白溶解抑制剂,通过竞争性抑制纤溶酶原的赖氨酸结合位点,使纤溶酶原失去与纤维蛋白结合的能力,防止纤溶酶原激活为纤溶酶,抑制纤维蛋白的分解和减弱增强的纤溶亢进起到止血作用。氨甲环酸复合物从纤维蛋白表面移除,可防止纤溶酶与纤维蛋白原或纤维蛋白单体结合,从而延迟血块裂解。

本研究具有一定的局限性和深入研究的可行性。首先,本研究采用严格入选标准和排除标准,且由相对固定的几组外科、麻醉、体外循环和 ICU 医师参与整个手术,仅入选了体外循环心脏手术的患者,充分保证了样本的均一性,尽可能地排除干扰因素,然而在一定程度上也会限制本研究结论的普遍性,因此其结果也主要适应于体外循环心脏手术的患者。其次,由于体外循环预充引起的血液稀释,对体外循环心脏手术过程中 TEG 检测的真实结果会产生一定的影响。但基于试验组和对照组患者都会经历此过程,因此这一因素对两组产生的影响相似。第三,试验组和对照组异体血制品的输注量和输注率的对比是本研究的主要参考指标之一,目前临床上对于异体红细胞的输注具有公认的、明确的输注标准,血浆和血小板的输注仍然没有广泛认可的较为合理的输注标准而通常是经验主义,经验性输血往往是不合适的。因此,本研究中浓缩红细胞的输注量和输注率结果具有较强的参考价值。第四,本研究入选病例数尚偏少,为了尽量减少偏倚,本研究采取了相对严格的入选标准和排除标准弥补样本量偏少的缺点。本研究值得进行后续大规模病例对照研究、扩大入选标准包括非体外循环心脏手术、主动脉夹层和先天性心脏病等多种手术类型、增加旋转 TEG 和更多的 TEG 检测项目等,进一步探讨心脏手术中抗纤溶治疗对 TEG 检测结果的影响,还可以研究不同剂量的氨甲环酸对 TEG 检测结果的影响,探讨更加精确的抗纤溶药物剂量而没有血栓形成并发症,引导个性化的输血和药物治疗。

综上所述,体外循环心脏手术中 TEG 检测结果显示 K 值、MA 值和 R 值在手术结束即刻、手术后 6 h

和手术后 24 h 变化明显,应用氨甲环酸抗纤溶治疗可明显降低 K 值和 R 值的升高,减弱 MA 值的降低,且出现与 TEG 检测结果相一致的围术期出血量和输血量显著降低。本研究未观察到与氨甲环酸抗纤溶治疗相关的不良反应。

参考文献:

- [1] Govil D, Pal D. Point-of-care testing of coagulation in intensive care unit: role of thromboelastography [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2019, 23(Suppl 3): S202-S206.
- [2] Gottlieb EA, Andropoulos DB. Current and future trends in coagulation management for congenital heart surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 153(6): 1511-1515.
- [3] Yildirim F, Tuncer B, Ozbakkaloglu A, et al. Thromboelastogram reduces blood use by inspecting coagulation in heart surgery [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2016, 24(5): 441-444.
- [4] Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 3: CD001886.
- [5] Meesters MI, Burtman D, van de Ven PM, et al. Prediction of postoperative blood loss using thromboelastometry in adult cardiac surgery: cohort study and systematic review [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(1): 141-150.
- [6] 黄鹤, 马莉. 血栓弹力图的应用进展 [J]. *现代临床医学*, 2015, 41(3): 163-165.
- [7] 张雪, 虞雪融, 黄宇光. 血栓弹力图的临床应用 [J]. *协和医学杂志*, 2016, 7(4): 303-305.
- [8] Luo C, Zhuang B, Chen Z. Thromboelastography parameters as predictors for long-term survival in critically ill patients [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25: 1-5.
- [9] Xu X, Jiang J, Liu W, et al. Application of thromboelastography to evaluate the effect of different routes administration of tranexamic acid on coagulation function in total hip arthroplasty [J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 430.
- [10] Shi H, Shi B, Lu J, et al. Application value of thromboelastography in perioperative clinical blood transfusion and its effect on the outcome of patient [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(5): 3483-3488.
- [11] Sharma S, Kumar S, Tewari P, et al. Utility of thromboelastography versus routine coagulation tests for assessment of hypocoagulable state in patients undergoing cardiac bypass surgery [J]. *Ann Card Anaesth*, 2018, 21(2): 151-157.
- [12] Xiao W, Fu W, Wang T, et al. Prophylactic use of tranexamic acid combined with thromboelastogram guided coagulation management may reduce blood loss and allogeneic transfusion in pediatric hemispherectomy: case series [J]. *J Clin Anesth*, 2016, 33: 149-155.
- [13] Seelhammer TG, Mangla J, Demirci O. The use of thromboelastography to titrate tranexamic acid therapy for abatement of lysis-induced hemorrhagic complications during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33(4): 1059-1062.

(收稿日期:2020-02-14)

(修订日期:2020-04-21)