

· 综述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.02.12

体外循环后鱼精蛋白给药方案的研究进展

曲 帅, 陈婷婷, 周 琪, 王 刚

[摘要]: 在心血管病外科治疗领域中,鱼精蛋白作为肝素拮抗剂有着不可取代的作用。患者在结束心肺转流(CPB)后,鱼精蛋白的给药剂量不足或过量都可能增加术后的出血风险。理想的给药剂量既可以拮抗残存的肝素,又可以降低对患者凝血功能的影响。然而,目前关于鱼精蛋白的给药方案始终存在争议。本文综述了近年来关于鱼精蛋白对凝血系统影响的研究,及国内外关于 CPB 后鱼精蛋白给药剂量的方法,为确定理想的鱼精蛋白给药方案提供了思路。

[关键词]: 鱼精蛋白;体外循环;心肺转流;肝素;抗凝;中和

Research progress of protamine dosing regimen after cardiopulmonary bypass

Qu Shuai, Chen Tingting, Zhou Qi, Wang Gang

Department of Cardiovascular Surgery, Sixth Medical Center, General Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100853, China

Corresponding author: Wang Gang, Email: wangg301@163.com

[Abstract]: At present, protamine, as a heparin antagonist, is irreplaceable during cardiovascular surgery. Insufficient or excessive administration of protamine after cardiopulmonary bypass (CPB) may increase the risk of postoperative bleeding. The ideal dosage of protamine only antagonizes the residual heparin after CPB to reduce the impacts on the coagulation function of patients. However, there are controversies about the dosing regimen of protamine. We reviewed recent studies on the effects of protamine on blood coagulation system, and the methods of protamine administration after CPB at home and abroad, in order to find the ideal dosage regimen of protamine.

[Key words]: Protamine; Extracorporeal circulation; Cardiopulmonary bypass; Heparin; Anticoagulation; Neutralize

鱼精蛋白是目前唯一注册的肝素拮抗剂^[1],在患者安全渡过心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)后,需要用其来拮抗肝素,而给药剂量经常基于医生的个人经验,并无规范化的标准。目前临床比较常用的方案是每 100 U 肝素使用 1~1.3 mg 鱼精蛋白,但这种剂量往往导致鱼精蛋白过量。此外,在回输机器余血或 CPB 前放出的肝素自体血时,每 100 ml 肝素血还应追加 5 mg 鱼精蛋白。鱼精蛋白具有抗凝作用,若在创面持续渗血的情况下,盲目追加剂量,易导致出血时间延长。明确鱼精蛋白对凝血系统的影响、肝素在 CPB 中的代谢并选择理想的鱼精蛋白给药方案,对 CPB 后患者凝血功能的恢复有着重要意义。

1 鱼精蛋白对凝血系统的影响

1.1 鱼精蛋白对凝血因子的影响 对健康人血液样本的研究显示,过量的鱼精蛋白会与 V 因子、VII 因子、X 因子相互作用,导致凝血时间和血块形成时间明显延长^[2-3],这表明了鱼精蛋白会影响外源性凝血途径。Misgav 等^[4]在对一名 A 型重度血友病患者的凝血实验中发现,随着鱼精蛋白浓度的增加,VIII 因子凝血活性也随之持续下降。同时,Khandelwal 等^[5]在对 B 型血友病患者的凝血实验中发现,随着鱼精蛋白浓度的升高,VIII 因子、IX 因子的活性均逐渐下降。在一项随机对照试验中,Meesters 等^[6]发现相比于低鱼精蛋白/肝素中和比例(0.8:1)的患者,接受高鱼精蛋白/肝素中和比例(1.3:1)的患者凝血酶生成的速率和峰值水平均降低,鱼精蛋白抑制了凝血酶原向凝血酶的转化。和成人相比,新生儿 CPB 后更容易出血,对 CPB 后新生儿血液样本的研究也发现,过量的鱼精蛋白会显著抑制凝血酶的生

作者单位:100853 北京,解放军总医院第六医学中心心血管病医学部心血管外科

通信作者:王 刚,Email:wangg301@163.com

成^[7]。Erdoes 等^[8]在 26 例接受 CPB 患者的前瞻性研究中发现,鱼精蛋白给药 5 min 后,患者的血浆纤维蛋白原浓度降到最低,仅为基线浓度(1.5 g/L)的(64.3±7)%,随后纤维蛋白原以每小时 83 mg/L 的速率增高,引起的低纤维蛋白原血症也自动消退。对于轻微出血的患者,预防性的输注纤维蛋白原并不会改善出血倾向。这提示在临床应用鱼精蛋白时需慎重,过量的鱼精蛋白不仅无法拮抗肝素,还会通过抑制凝血因子发挥其抗凝作用。

1.2 鱼精蛋白对血小板的影响 Olsson 等^[9]观察到,以 1:1 比例中和肝素的鱼精蛋白剂量会使血小板聚集降低 50%,但尚未发现鱼精蛋白剂量与血小板聚集减少存在相关性。他们的另一项研究则表明,对于行 CPB 冠状动脉旁路移植术或主动脉瓣置换术的患者,鱼精蛋白与肝素之比为 0.7:1 时,会有短暂的血小板聚集减少^[10]。借助阻抗法和流式细胞术,对健康献血者的血液研究发现,鱼精蛋白虽不干扰血小板 α 颗粒的释放,但可通过抑制血小板激活剂二磷酸腺苷和凝血酶受体激活肽引起血小板功能受损^[11]。在对啮齿动物的实验研究中发现,肝素可以降低鱼精蛋白对血小板的抑制作用,且不引起血小板减少症^[12]。而一项单中心的前瞻性研究表明,存在抗肝素-鱼精蛋白复合物抗体的患者会出现体外特异性血小板活化,需要更多的鱼精蛋白来中和肝素^[13],而用阿加曲班来治疗抗鱼精蛋白-肝素复合物抗体的患者则具有可行性^[14]。鱼精蛋白可单独或与肝素协同抑制血小板聚集,这在理论上会增加患者术后的出血量,延迟拔管时间。目前其机制尚不清楚,有待进一步阐明。

2 肝素在 CPB 中的代谢

数十年来,肝素因其起效快、便于监测和易于中和一直用于 CPB,且尚无更合适的替代品。常温下,多数患者注射肝素 300~400 U/kg,可维持 CPB 充分抗凝达 60~90 min。尽管目前对于肝素初始剂量的计算尚无明确共识,基于体重计算肝素剂量以获取充分抗凝却是合理而有效的。

受低温、血液稀释及血小板减少等影响,肝素在人体内的代谢存在很大个体差异,而剂量又影响其半衰期的长短。肝素通过与血浆抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)结合抑制凝血酶(FⅡa)及 Xa 因子(FXa)起到抗凝作用。肝素的抗凝效果高度依赖于 ATⅢ的水平和功能^[15],而抗 FXa 活性是衡量肝素抗凝作用的金标准。Delavenne 等^[16]在对 CPB 期间血浆抗 FXa 活性的研究中观察到,肝素的表观分布容积和

半衰期分别约为 3.1 L 和 153 min,且所测肝素药代动力学参数的个体差异很大,他们认为通过体重调整肝素剂量的方法有待改进。Jia 等^[17]在对 CPB 期间血浆抗 FⅡa 活性的研究中观察到,肝素的表观分布容积和半衰期分别约为 3.0 L 和 107 min,且中位血浆抗 FⅡa 水平在 CPB 结束后 8 h 达到 0.04 IU/ml 的峰值,并在中和后 24 h 保持在 0.02 IU/ml 以上,这表明了肝素反跳的存在,而在 CPB 后额外给予鱼精蛋白可以降低肝素反跳的强度和持续时间。

3 鱼精蛋白给药方案

3.1 固定鱼精蛋白/肝素中和比例的给药方案 目前最常用的给药方案是根据使用肝素的初始剂量或总剂量以 1:1 的比例来计算 CPB 后鱼精蛋白的剂量,即每 100 U 肝素需以 1.0 mg 鱼精蛋白中和。欧洲心胸外科学会证实 2.6:1 比例鱼精蛋白与肝素剂量存在出血风险^[18],并建议鱼精蛋白与初始肝素比例不超过 1:1^[19]。Koster 等^[20]发现 CPB 后鱼精蛋白以 1:1 比例中和初始肝素剂量时,会导致用药过量,使凝血系统受损,从而增加凝血因子和其他血制品的需求。而在一项回顾性观察研究中发现,以 0.84:1 比例中和时足以逆转肝素的抗凝作用^[21]。Goedhar 等^[22]表明,与 0.8:1 比例相比,以 0.6:1 比例中和的患者术后输血显著减少。Kunz 等^[23]通过回顾性分析发现,鱼精蛋白/肝素的高比例组(>1 mg/100 U)比中比例组(0.6~1.0 mg/100 U)和低比例组(<0.6 mg/100 U)术后输血更多,且具有更高的术后出血风险。肝素的半衰期与剂量有关,当 CPB 前或中给药剂量增加时,肝素半衰期也会随之延长。固定的鱼精蛋白/肝素中和比例给药方案并没有考虑到 CPB 过程中肝素代谢的影响。这使得该给药方案无法做到精准化及患者个体化。

3.2 借助肝素剂量反应(heparin dose response, HDR)曲线及由此推导出的数学公式的给药方案 Suarez-Cuenca 等^[24]在 2013 年提出了基于 HDR 曲线的数学公式,以期快捷且有效的计算 CPB 后鱼精蛋白的剂量。他们研究了 80 例采用数学公式计算鱼精蛋白剂量的手术患者,观察到使用该公式可使中和后的活化凝血时间(activated clotting time, ACT)回到正常值,并显著减少了鱼精蛋白给药剂量。这种公式也适用于肝素耐药的患者。通过绘制每个患者的 HDR 曲线,消除了长时间 CPB 过程中肝素代谢的影响。然而,人工绘制 HDR 曲线工作量的加大,导致手术的时间成本增加^[25]。此外,该公式不适用于血液稀释、低温等情况,因为这会使

HDR 曲线发生改变。

3.3 Hepcon 止血管理系统 (hemostasis management system, HMS) 计算获得的给药方案 为确保 CPB 期间完全抗凝和术后恢复正常止血, ACT 成为评估抗凝最常用的监测指标^[26], 并以此判断肝素和鱼精蛋白给药剂量是否充足。然而 ACT 监测的可靠性多年来屡受质疑, 因为其结果受血液稀释、体温过低、血小板功能受损、纤维蛋白原水平降低、肾功能降低或肝素抵抗等多因素影响^[27]。有鉴于此, 过于依赖 ACT 可能会导致 CPB 期间抗凝不足。在 20 世纪 90 年代, Hepcon HMS 应运而生。其可通过肝素试剂检测盒测定患者肝素浓度, 及维持目标肝素浓度所需的额外肝素剂量, 并可计算中和所需的鱼精蛋白剂量, 这为患者提供了个性化的肝素和鱼精蛋白剂量。与 ACT 监测相比, Hepcon HMS 降低了鱼精蛋白/肝素中和比例, 改善了 CPB 后血栓弹力图 (Thrombelastography, TEG) 参数, 并降低了严重失血的发生率^[28]。其基于肝素水平而非 ACT 指导肝素给药被认为更有利于凝血因子的保护^[29]。维持较高的肝素浓度可以充分抗凝, 确保更有效地抑制凝血酶的生成。多项研究表明 Hepcon HMS 在优化血浆肝素浓度、减少凝血因子消耗和减少术后出血等多方面优于 ACT^[26]。Hepcon HMS 的另一大优势是可以精确的进行鱼精蛋白滴定, 以保存血小板功能。Hepcon HMS 对婴幼儿人群同样适用。与成人相比, 婴幼儿对肝素的敏感性更差, 这提示这一人群可能需要更多的肝素剂量, 因而有必要进行个体化抗凝治疗。与基于体重的肝素给药剂量相比, 使用 Hepcon HMS 可让患者用更精确的肝素剂量进行个体化抗凝。Hepcon HMS 还可使接受心脏手术的婴幼儿减少血液制品的使用, 并提升手术效率^[30]。对比其他给药方案, Hepcon HMS 似乎优势明显, 但也有不少人提出质疑。Hepcon HMS 使用 3 个 ACT 值和患者的估计血容量来确定肝素剂量, 止血系统的计算存在误差, 包括对患者血容量估计不准确、所测得的肝素浓度为全血肝素浓度而非与 ATⅢ结合的功能性肝素浓度等。对患者的血容量误判, 就导致对患者肝素分布容积的误判。而针对抗凝血酶缺乏症患者, 为了抗凝充分, Hepcon HMS 的解决方案是使用更多的肝素, 这就会增加术后出血的风险^[31]。其实使用抗凝血酶可以直接有效的解决这一问题。此外, 相对昂贵的监测费用, 使得 Hepcon HMS 与 ACT 相比获益有限。Ichikawa 等^[32] 在研究中表明, 体外肝素化样品因血液稀释导致 ACT 显著延长, 血液稀释显著增加了 HDR 曲线斜率, 因而基于 HDR

计算肝素追加剂量的 Hepcon HMS 降低了对肝素的需求。在另一项研究中他们还发现, Hepcon HMS 计算的 HDR 与肝素敏感性的相关性较差, 可能导致预测的肝素剂量达不到目标 ACT^[33]。另外, 一项对行冠状动脉旁路移植术和瓣膜手术患者的前瞻性随机研究表明, 与常规的基于体重的肝素给药相比, Hepcon HMS 并不能改善术后止血, 也未观察到对术后输血需求的有益影响^[34]。用肝素水平来指导鱼精蛋白剂量是 Hepcon HMS 优于 ACT 的策略, 但目前关于 Hepcon HMS 的研究未涉及深低温停循环、二次手术的患者, 因此对复杂病例的止血效果仍有待观察。

3.4 HeProCalc 计算程序提供的给药方案 HeProCalc 是用于计算 CPB 手术中肝素和鱼精蛋白剂量的计算机程序, 其通过基于患者年龄、性别、身高、体重和基础 ACT 开发的算法来计算肝素初始剂量, 并通过不断输入血液样品 ACT 值、体温、肝素给药剂量及时间点, 持续计算当前肝素浓度及 CPB 期间所需要追加的肝素剂量, 最终计算出中和所需的鱼精蛋白剂量。可以认为 HeProCalc 算法综合了滴定法和统计法。Kjellberg 等^[35] 进行的包括 190 名成年心脏病患者的随机对照试验中发现, 与 1:1 比例的鱼精蛋白/肝素组相比, 接受 HeProCalc 的干预组降低了鱼精蛋白剂量和鱼精蛋白/肝素中和比例。在他们进行的另一项随机对照试验中发现, HeProCalc 组可在减少鱼精蛋白剂量的同时不延长 ACT, 并减少了术后出血^[36]。这项试验因规模太小无法得出关于输血率影响的结论。

3.5 统计模型给药方案 通过收集患者在手术室中易于获取的大量的临床变量, Davidsson 等^[37] 最终建立了以体表面积、肝素总剂量、肝素清除率和术前血小板计数为预测因素的多变量回归模型, 用以预测 CPB 结束时鱼精蛋白的给药剂量。他们借助统计模型进行鱼精蛋白滴定的研究显示, 与 1:1 比例鱼精蛋白/肝素中和剂量的方案相比, 统计模型可显著减少鱼精蛋白用量, 同时改善凝血指标^[38]。统计模型有易用、低成本、无需检测血液样品等优点。该模型是以 Hepcon HMS 计算的鱼精蛋白剂量为参考建立的, 而 Hepcon HMS 对血容量和肝素浓度的计算存在误差, 这使得 Hepcon HMS 在研究中不适合成为统计模型的比较方案。同时, 该模型是否适用于深低温、肝素耐药的患者仍有待验证。

3.6 药代动力学 (Pharmacokinetic, PK) 模型给药方案 由于以滴定法为原理的 Hepcon HMS 成本较高, 有必要寻找一种低成本且有效的替代方法。de

Jong 等^[39]认为鱼精蛋白给药的 PK 模型比统计学模型更有优势,PK 模型可适用于深低温患者。Meesters 等^[40]开发了一个双室 PK 模型,PK 模型通过肝素给药剂量和给药时间估算肝素血药浓度,再通过估计 CPB 结束时肝素的量,计算中和肝素所需的鱼精蛋白剂量。在对 118 例心脏手术患者的回顾性病例研究中显示,相比于 1:1 比例鱼精蛋白/肝素中和剂量组,PK 模型组鱼精蛋白剂量从 (416±82)mg 显著减少到 (186±42)mg ($P=0.001$),鱼精蛋白/肝素中和比例也从对照组的 (1.1±0.3)mg 减少到 PK 模型组的 (0.5±0.1)mg ($P<0.001$)。PK 模型组还改善了术后止血效果、改善了多项 TEG 参数、减少了异体输血。Miles 等^[41]随后开发了单室 PK 模型,通过已知的 PK 方程推导出肝素的指数衰减曲线,在 CPB 结束后可据此计算出肝素总量,最后用 1:1 比例鱼精蛋白剂量去中和。他们在 60 例患者的前瞻性队列研究中发现,单室 PK 模型组可减少鱼精蛋白剂量并减少术后出血量。相比于双室 PK 模型,单室 PK 模型利用了根据理想体重为每个患者导出的反应时间常数,可能更有利于实现鱼精蛋白给药方案的个体化。这两项研究样本量都偏小,且缺乏对肝素浓度的测量,因此 PK 模型在普适性和准确性方面都需要更强的说服力。目前统计模型和 PK 模型都处于早期发展阶段,需要大量的随机对照试验去验证。

4 总结

近年来关于鱼精蛋白理想的给药方案始终存在争议,就心血管麻醉医师学会、欧洲心胸麻醉学会、美国 CPB 技术学会编写的指南来看,尚不存在鱼精蛋白拮抗肝素的最佳策略^[15,19],但目前围绕抗凝与凝血展开的试验研究越来越多,人们对鱼精蛋白的抗凝作用有了更深刻的认识,也达成了 CPB 后鱼精蛋白使用的基本共识,包括小于 1:1 的鱼精蛋白/肝素中和比例、基于肝素实际水平而非 ACT 指导的鱼精蛋白给药剂量。固定比例鱼精蛋白给药方案目前应用最为广泛,相比于统计模型、PK 模型变得更加系统完善之前仍具有使用价值。Hecpon HMS 和 HeProCalc 展现了医疗仪器与程序算法在围术期出血管理方面的应用前景,其对深低温、二次手术患者的适用性还有待探索。鱼精蛋白在人体内的抗凝机制复杂,其中不止涉及鱼精蛋白单独的抗凝作用,还可能涉及鱼精蛋白中和过程中协同肝素的抗凝作用,有必要对其进行进一步的研究,最终确定一种低成本的、易于操作的理想的鱼精蛋白给药方案。

参考文献:

- [1] Kalaska B, Kaminski K, Sokolowska E, *et al*. Nonclinical evaluation of novel cationically modified polysaccharide antidotes for unfractionated heparin[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119486.
- [2] Sokolowska E, Kalaska B, Miklosz J, *et al*. The toxicology of heparin reversal with protamine: past, present and future[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12(8): 897-909.
- [3] Hanke AA, Severloh I, Floricke F, *et al*. Interaction of heparin and protamine in presence of overdose: in vitro study[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2021, 29(1): 5-9.
- [4] Misgav M, Mandelbaum T, Kassif Y, *et al*. Thromboelastography during coronary artery bypass grafting surgery of severe hemophilia A patient—the effect of heparin and protamine on factor VIII activity[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2017, 28(4): 329-333.
- [5] Khandelwal A, Phua CW, Chaudhry HR, *et al*. Confounding effect of therapeutic protamine and heparin levels on routine and special coagulation testing[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2020, 31(1): 60-64.
- [6] Meesters MI, Veerhoek D, de Lange F, *et al*. Effect of high or low protamine dosing on postoperative bleeding following heparin anticoagulation in cardiac surgery. A randomised clinical trial[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(2): 251-261.
- [7] Peterson JA, Maroney SA, Zwifelhofer W, *et al*. Heparin-protamine balance after neonatal cardiopulmonary bypass surgery[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(10): 1973-1983.
- [8] Erdoes G, Dietrich W, Stucki MP, *et al*. Short-term recovery pattern of plasma fibrinogen after cardiac surgery: A prospective observational study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0201647.
- [9] Olsson A, Alfredsson J, Hakansson E, *et al*. Protamine reduces whole blood platelet aggregation after cardiopulmonary bypass[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2016, 50(1): 58-63.
- [10] Olsson A, Alfredsson J, Thelander M, *et al*. Activated platelet aggregation is transiently impaired also by a reduced dose of protamine[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2019, 53(6): 355-360.
- [11] Tornudd M, Ramstrom S, Kvitting JE, *et al*. Protamine stimulates platelet aggregation in vitro with activation of the fibrinogen receptor and alpha-granule release, but impairs secondary activation via ADP and thrombin receptors [J]. *Platelets*, 2021, 32(1): 90-96.
- [12] Miklosz J, Kalaska B, Kaminski K, *et al*. The inhibitory effect of protamine on platelets is attenuated by heparin without inducing thrombocytopenia in rodents[J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(9): 539.
- [13] Grieshaber P, Bakchoul T, Wilhelm J, *et al*. Platelet-activating protamine-heparin-antibodies lead to higher protamine demand in patients undergoing cardiac surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 150(4): 967-973.
- [14] Wadowski PP, Felli A, Schiferer A, *et al*. Argatroban in thrombocytopenic patients sensitized to circulating protamine-heparin complexes[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, 31(5): 1779-1783.
- [15] Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris V, *et al*. STS/SCA/AmSECT clinical practice guidelines: anticoagulation during cardiopul-

- monary bypass[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2018, 50(1): 5-18.
- [16] Delavenne X, Ollier E, Chollet S, *et al*. Pharmacokinetic/pharmacodynamic model for unfractionated heparin dosing during cardiopulmonary bypass[J]. *Br J Anaesth*, 2017, 118(5): 705-712.
- [17] Jia Z, Tian G, Ren Y, *et al*. Pharmacokinetic model of unfractionated heparin during and after cardiopulmonary bypass in cardiac surgery[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 45.
- [18] Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris VA, *et al*. The society of thoracic surgeons, the society of cardiovascular anesthesiologists, and the american society of extracorporeal technology: clinical practice guidelines - anticoagulation during cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 105(2): 650-662.
- [19] Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery(EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA), Boer C, Meesters MI, *et al*. 2017 EACTS/EACTA guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(1): 88-120.
- [20] Koster A, Borgermann J, Gummert J, *et al*. Protamine overdose and its impact on coagulation, bleeding, and transfusions after cardiopulmonary bypass; results of a randomized double-blind controlled pilot study[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(3): 290-295.
- [21] De Simone F, Nardelli P, Licheri M, *et al*. Less is more; We are administering too much protamine in cardiac surgery [J]. *Ann Card Anaesth*, 2021, 24(2): 178-182.
- [22] Goedhart ALM, Gerritse BM, Rettig TCD, *et al*. A 0.6-protamine/heparin ratio in cardiac surgery is associated with decreased transfusion of blood products [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2020, 31(3): 391-397.
- [23] Kunz SA, Miles LF, Ianno DJ, *et al*. The effect of protamine dosing variation on bleeding and transfusion after heparinisation for cardiopulmonary bypass[J]. *Perfusion*, 2018, 33(6): 445-452.
- [24] Suarez-Cuenca J, Gayoso-Diz P, Gude Sampedro F, *et al*. Method to calculate the protamine dose necessary for reversal of heparin as a function of activated clotting time in patients undergoing cardiac surgery[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2013, 45(4): 235-241.
- [25] Hecht P, Besser M, Falter F. Are we able to dose protamine accurately yet? a review of the protamine conundrum [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2020, 52(1): 63-70.
- [26] Ural K, Owen C. Pro: the hepcan HMS should be used instead of traditional activated clotting time (ACT) to dose heparin and protamine for cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(6): 1727-1729.
- [27] Falter F, Razaq N, John M, *et al*. Clinical evaluation of measuring the ACT during elective cardiac surgery with two different devices [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2018, 50(1): 38-43.
- [28] Vonk AB, Veerhoek D, van den Brom CE, *et al*. Individualized heparin and protamine management improves rotational thromboelastometric parameters and postoperative hemostasis in valve surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(2): 235-241.
- [29] Erdoes G, Koster A. Heparin/protamine management with the hepcan HMS; is there more to consider than printed values [J]? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33(8): 2161-2162.
- [30] Machovec KA, Jooste EH, Walczak RJ, *et al*. A change in anti-coagulation monitoring improves safety, reduces transfusion, and reduces costs in infants on cardiopulmonary bypass [J]. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25(6): 580-586.
- [31] Gilly G, Trusheim J. Con: the hepcan HMS should not be used instead of traditional activated clotting time to dose heparin and protamine for cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(6): 1730-1732.
- [32] Ichikawa J, Hagihira S, Mori T, *et al*. In vitro and in vivo effects of hemodilution on kaolin-based activated clotting time predicted heparin requirement using a heparin dose-response technique [J]. *J Anesth*, 2016, 30(6): 923-928.
- [33] Ichikawa J, Mori T, Kodaka M, *et al*. Changes in heparin dose response slope during cardiac surgery: possible result in inaccuracy in predicting heparin bolus dose requirement to achieve target ACT [J]. *Perfusion*, 2017, 32(6): 474-480.
- [34] Radulovic V, Laffin A, Hansson KM, *et al*. Heparin and protamine titration does not improve haemostasis after cardiac surgery: a prospective randomized study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0130271.
- [35] Kjellberg G, Holm M, Fux T, *et al*. Calculation algorithm reduces protamine doses without increasing blood loss or the transfusion rate in cardiac surgery: results of a randomized controlled trial [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33(4): 985-992.
- [36] Kjellberg G, Sartipy U, van der Linden J, *et al*. An adjusted calculation model allows for reduced protamine doses without increasing blood loss in cardiac surgery [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 64(6): 487-493.
- [37] Davidsson FO, Johagen D, Appelblad M, *et al*. Reversal of heparin after cardiac surgery; protamine titration using a statistical model [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015, 29(3): 710-714.
- [38] Hallgren O, Svenmarker S, Appelblad M. Implementing a statistical model for protamine titration: effects on coagulation in cardiac surgical patients [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, 31(2): 516-521.
- [39] de Jong JR, Boer C. Calculating the protamine dose necessary to neutralize heparin in All patients under All circumstances [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(1): e6-e7.
- [40] Meesters MI, Veerhoek D, de Jong JR, *et al*. A pharmacokinetic model for protamine dosing after cardiopulmonary bypass [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(5): 1190-1195.
- [41] Miles LF, Marchiori P, Falter F. Pilot validation of an individualised pharmacokinetic algorithm for protamine dosing after systemic heparinisation for cardiopulmonary bypass [J]. *Perfusion*, 2017, 32(6): 481-488.

(收稿日期:2021-05-19)

(修订日期:2021-11-08)