

## 综述与讲座

## 抗纤溶药物在非体外循环冠脉搭桥术中的应用\*

郭志鹏 简锴陶 魏民新<sup>△</sup>

关键词 抗纤维蛋白溶解药 心肺转流术 冠状动脉旁路移植术,非体外循环 治疗应用 综述[文献类型]

近20年来,借助体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)进行的冠脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)越来越安全,然而CPB会破坏血管完整性,激活凝血和纤溶系统,消耗凝血因子,消耗并激活血小板,导致血小板黏附和聚合能力降低、功能受损,引发心脏手术后的出血并发症<sup>[1,2]</sup>。随着非体外循环冠脉旁路移植术(off-pump coronary artery bypass grafting, OPCAB)的普及,很多术后并发症的发生率均明显降低,但血液有形成分、血液功能的破坏以及术后出血仍无法完全避免。一种有效的方法就是采用药物来保护血小板、凝血因子等血液成分,并抑制机体的一些不良反应,保护包括凝血功能在内的血液正常功能。其中抗纤溶药物的应用最为广泛,大量基础研究和临床实验表明,抗纤溶药物能明显减少CPB及OPCAB术后出血、输血及血液制品的使用<sup>[3,4]</sup>。

## 1 常见的抗纤溶药物及其临床应用

**1.1 抑肽酶(Aprotinin)** 抑肽酶是提取自牛肺组织的天然多肽,含58个氨基酸,分子质量6512 u<sup>[5]</sup>。抑肽酶在胃内会失活,因而只能经静脉使用。在肾脏内可被近端肾小管重吸收,被溶酶体分解并排泄。因此,要维持其血药浓度,就必须持续静脉滴注抑肽酶。肾功能异常不会影响抑肽酶血药浓度的峰值和血浆中的分布半衰期<sup>[6]</sup>。

作为广谱丝氨酸蛋白酶抑制剂,抑肽酶能够通过可逆性结合活性丝氨酸亚基抑制血浆中多种丝氨酸蛋白酶的活性,且具有剂量依赖性。抑肽酶作用强度用激肽释放酶抑制单位(kallikrein inactivator unit, KIU)表示。在CPB术中,抑肽酶的药理作用包括:抑制纤溶酶的纤溶作用,通过抑制激肽释放酶抑制接触相凝血系统,保护血小板表面黏附分子受体GPIb的功能,减少肝素导致的小血小板功能受损。此外,抑肽酶还具有抗炎、抗氧化作用<sup>[7,8]</sup>。因此,抑肽酶能明显减少术后出血和血液制品的使用,并具有心肌保护作用。在患者服用了阿司匹林,患者患有心内膜炎,心脏移植等可能伴有大量出血的手术中抑肽酶的作用也很明显<sup>[9]</sup>。Vanek等<sup>[10]</sup>研究表明,在OPCAB中应用半量抑肽酶,与空白对照组比较,能显著减少术后出血、用血。最近杨阳<sup>[11]</sup>、魏民新等<sup>[12]</sup>研究进一步证实,抑肽酶应用于OPCAB能减轻术中纤溶反应,减少术后出血、用血,减轻心肌损伤。

大剂量抑肽酶的应用方案为:在诱导麻醉后,经中心静脉用至少20~30 min,以280 mg(2×10<sup>6</sup> KIU)的起始剂量输

入,手术中以70 mg/h(5×10<sup>5</sup> KIU/h)的液速维持。常用小剂量或半量方案所用剂量为上述方案的一半。

由于能够抑制接触相凝血系统,抑肽酶会影响各项凝血指标的测定,如延长活化部分凝血酶时间(APTT)和活化凝血时间(ACT)。一般肝素化指标为ACT>450 s,但应用抑肽酶后,该指标将不再适用。近年来推荐的方案包括:在使用抑肽酶后应维持ACT>750 s或高岭土法测定ACT>480 s;或使用固定剂量的肝素;或使用肝素/鱼精蛋白滴定法维持肝素浓度≥2.7×10<sup>3</sup> IU/L。

患者一般对抑肽酶有很好的耐受性。抑肽酶是来源于动物的异种多肽,可能引发过敏反应,尤其是在多次接触以后。多数接触抑肽酶引发的过敏反应发生在第一次接触后的6个月内。为防止发生过敏反应,凡是以前接触过抑肽酶或者接触史不详者,最晚在使用抑肽酶前10 min应静脉注射抑肽酶1.4 mg或1 mL进行试验。有些研究证实,行CABG术的患者,使用抑肽酶后会增加早期静脉移植术梗阻的发生率,并建议在使用抑肽酶后应进行抗栓及移植血管的保护<sup>[13]</sup>。有文献报道,术后血清肌酐水平升高,肌酐清除率下降,反映出抑肽酶对肾功能有轻微影响,但这些影响为一过性的,不会导致具有临床意义的肾功能受损<sup>[14]</sup>。除了上述不良反应,抑肽酶的又一个缺点就是价格昂贵,尤其在大剂量使用时,更是增加了患者的经济负担。

有胰腺炎病史或怀疑有现症胰腺炎、过敏反应史、抑肽酶接触史者,为抑肽酶使用的禁忌证。

**1.2 奈莫司他(Nafamostat)** 甲磺酸奈莫司他(nafamostat mesilate, NM)是合成的非肽类丝氨酸蛋白酶抑制剂,分子质量540 u,半衰期5~8 min,其不良反应为血清钙上升<sup>[15]</sup>。奈莫司他的药理作用与抑肽酶很相似,对胰蛋白酶、激肽释放酶、凝血酶、因子Xa、因子XIIa、补体系酶等丝氨酸蛋白酶具有强力的拮抗和抑制作用,抗凝作用比另一种蛋白酶抑制剂甲磺酸加贝酯(gabexate mesilate, GM)强100~150倍,抗纤维作用强200倍。基于这些特点,目前奈莫司他已经在很多专科中用来防止术后出血,还用来治疗弥散性血管内凝血(DIC)<sup>[16]</sup>。奈莫司他在OPCAB的应用价值和合理使用方法,尚需更多的临床研究支持。在体外模拟CPB下,奈莫司他能抑制因子

\* 天津市科委攻关项目(项目编号:05YFSZSF02700);天津市应用基础研究计划面上项目(项目编号:06YFJMJC08700)

作者单位:300457 泰达国际心血管病医院心脏外科(郭志鹏);天津市胸科医院心脏外科(简锴陶,魏民新) <sup>△</sup>审校者

XIIa 和激肽释放酶活性及中性粒细胞蛋白酶的释放,但不能防止补体激活。与半量抑肽酶相比,蔡莫司他预防术后出血效果基本相当,可以很好地保护血小板功能,但不能抑制纤维蛋白酶形成和中性粒细胞弹性蛋白酶释放,且其抗纤溶作用略差<sup>[12]</sup>。蔡莫司他在手术中的用法为:初始剂量 0.2 mg/kg,并以 2 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 的剂量持续静脉滴注。

**1.3 赖氨酸同类物** 纤溶酶原转化为纤溶酶后,必须借一个赖氨酸结合位点与纤维蛋白上的赖氨酸亚基结合才能降解纤维蛋白。氨甲环酸(tranexamic acid, TA)、6-氨基己酸( $\epsilon$ -aminocaproic acid, EACA)等合成的抗纤溶药物,与赖氨酸相似,都含有一个氨甲基(NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-),被称为赖氨酸类似物。赖氨酸类似物能够可逆性地占据纤溶酶原上的赖氨酸结合位点,阻碍纤溶酶原与纤维蛋白结合,从而避免了纤维蛋白的降解作用。赖氨酸类似物应用的禁忌证包括肾病、上尿路出血、遗传性出血性疾病伴血尿、不伴全身性纤溶的 DIC、血栓性血小板紫癜、妊娠、进行性血栓栓子形成<sup>[13]</sup>。

**1.3.1 氨甲环酸** 氨甲环酸目前在临床应用广泛,可以用来预防多种手术的术后出血、输血以及妊娠期间的出血。无论经口或是经静脉途径,氨甲环酸均可迅速吸收,随后以原形从尿中排出<sup>[14]</sup>。借助 CPB 进行心脏直视手术并应用了氨甲环酸的患者,术后出血可以减少 30%~40%<sup>[15]</sup>;氨甲环酸能够拮抗纤溶酶介导的部分血小板活化,且术后血 D-二聚体水平、纤维蛋白原降解产物水平、血小板 GPIIb 受体表达均会受到抑制,但血液中抗纤溶酶的活性、纤维蛋白原水平、APTT、PT、血小板计数不受影响。有学者将氨甲环酸在心脏术中局部应用,也取得了一定的血液保护效果<sup>[16]</sup>。在心脏手术中使用氨甲环酸,并不会降低术后二次开胸的可能性,也不会降低术后的病死率。Jares 等<sup>[17]</sup>、Murphy 等<sup>[18]</sup>的研究证实,氨甲环酸对 OPCAB 的血液保护也是有效的,可以显著抑制纤溶亢进,减少术后出血。魏民新等<sup>[19,20]</sup>将氨甲环酸应用于 OPCAB 中(负荷剂量 0.75 g,术中 250 mg/h 维持),发现术后即刻以及术后 2 h 血浆中 D-二聚体水平显著受到抑制,术后出血相比空白对照组明显减少,说明氨甲环酸在 OPCAB 术中具有良好的抗纤溶和预防出血作用。

氨甲环酸的不良反应比较少见,主要有恶心、腹泻,偶见有强直反应。临床应用未发现使用氨甲环酸会增加血栓形成的概率。

**1.3.2 6-氨基己酸(EACA)** 6-氨基己酸的分子质量为 131 u,价格低廉,但其效力仅为氨甲环酸的七分之一,且半衰期较短<sup>[21]</sup>。多数文献认为在 CPB 前预防性使用 EACA 能够使术后出血减少 30%~40%<sup>[22]</sup>。魏民新<sup>[19]</sup>、简锡陶等<sup>[23]</sup>在 OPCAB 术中试用 EACA(负荷剂量 3.5 g,术中 1.5 g/h 维持),证实非体外冠脉搭桥术中 EACA 也具有抗纤溶作用,但对术后出血量没有影响。关于应用 EACA 是否会增加术后血栓并发症,各家学者说法不一。目前认为大剂量应用 EACA 有致血栓并发症的危险<sup>[24]</sup>。EACA 的推荐用法为:静脉给予 150 mg/kg 的负荷剂量,并在手术过程中按照 15 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 的剂量维持用药。

## 2 研究展望

迄今为止抑肽酶是唯一获美国食品与药物管理局(FDA)批准在心脏外科手术中使用的止血药物,相关的基础和临床研究极多,但其复杂的药理作用机制尚未完全明了。而且多数关于心脏外科抑肽酶应用的研究都以 CPB 为前提,在 CPB 前提下,抑肽酶与氨甲环酸等其他抗纤溶药物相比有很多优势,如能更大程度地预防术后出血、调节内皮细胞功能和炎症反应等。而氨甲环酸是人工合成的抗纤溶药物,价格低廉,且由于其结构简单,无明显的不良反应。此外,氨甲环酸的应用不会影响 ACT 测定,也不会引起血栓形成——这些都是 CPB 中氨甲环酸相对于抑肽酶的优点<sup>[25]</sup>。目前已有较多研究证实 OPCAB 中这些药物能发挥较好的抗纤溶、防止出血等血液保护作用,但抑肽酶与氨甲环酸、EACA 等相比各有哪些优势和缺点,尚无结论。所以,应进一步研究抑肽酶、EACA 在 OPCAB 中的应用(包括血液保护和抗炎作用)并与其他药物进行比较,为临床提供有价值的参考。

## 参考文献

- [1] Levy JH, Sypniewski E. Aprotinin: a pharmacologic overview[J]. Orthopedics, 2004, 27(6):653-658.
- [2] 宋冰冰. 氨甲环酸和抑肽酶用于减少心脏手术出血的争议[J]. 国外医学·麻醉学与复苏分册, 1996, 17(6):356-358.
- [3] Vanek T, Jares M, Fajt R, et al. Fibrinolytic inhibitors in off-pump coronary surgery: a prospective, randomized, double-blind TAP study (tranexamic acid, aprotinin, placebo)[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2005, 28(4):563-568.
- [4] Jares M, Vanek T, Straka Z, et al. Tranexamic acid reduces bleeding after off-pump coronary artery bypass grafting[J]. J Cardiovasc Surg, 2003, 44(2):205-208.
- [5] Ozier Y, Schlumberger S. Pharmacological approaches to reducing blood loss and transfusions in the surgical patient[J]. Can J Anaesth, 2006, 53(6 suppl):S21-29.
- [6] Sagripanti A, Sarteschi LM, Camici M, et al. Non-transfusional haemostatic agents in the management of bleeding disorders[J]. Internal Medicine, 2001, 9:10-18.
- [7] Asimakopoulos G, Gourlay T. A review of anti-inflammatory strategies in cardiac surgery[J]. Perfusion, 2003, 18(suppl):7-12.
- [8] 杨阳, 肖峰, 陈鸿义, 等. 抑肽酶对减轻非体外循环冠状动脉旁路移植术心肌损伤的影响[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(23):2061-2063.
- [9] Wei M, Jian K, Guo Z, et al. Effect of half dose aprotinin in OPCAB[J]. World J Surg, 2006, 30(6):1108-1114.
- [10] Robert JP, Frank WC. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery[J]. Drug, 2002, 62(15):2193-2211.
- [11] 王学文. 弥散性血管内凝血的诊断与治疗进展[J]. 医学研究生学报, 2003, 16(10):783-786.
- [12] Kaminishi Y, Hiramatsu Y, Watanabe Y, et al. Effects of nafamostat mesilate and minimal-dose aprotinin on blood-foreign surface inter-

- actions in cardiopulmonary bypass [J]. Ann Thorac Surg, 2004, 77 (2): 644-650.
- [13] Abul-Azm A, Abdullah KM. Effect of topical tranexamic acid in open heart surgery [J]. Eur J Anaesthesiol, 2006, 23(5): 380-384.
- [14] Murphy GJ, Mango E, Lucchetti V, et al. A randomized trial of tranexamic acid in combination with cell salvage plus a meta-analysis of randomized trials evaluating tranexamic acid in off-pump coronary artery bypass grafting [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 132(3): 475-480.
- [15] Wei M, Tian K, Guo Z, et al. Tranexamic acid reduces postoperative bleeding in off-pump coronary artery bypass grafting [J]. Scand Cardiovasc J, 2006, 40(2): 105-109.
- [16] 魏民新, 简绪陶, 郭志刚, 等. 非体外循环冠脉搭桥术血液保护的初步研究 [J]. 天津医药, 2006, 34(2): 73-75.
- [17] 简绪陶, 魏民新, 郭志刚, 等. 6-氨基己酸不能减少非体外循环术后出血 [J]. 天津医药, 2006, 34(11): 805-806.
- [18] 梁效安, 侯立人, 郭晓文. 大剂量 EACA 在心脏手术中的应用研究 [J]. 中华输血杂志, 2000, 13(3): 158-159.
- (2007-01-26 收稿 2007-03-21 修回)  
(本文编辑 李国琪)

## 短篇与病例报告

### 罕见巨大倒置 T 波与 Q-T 间期电交替一例

栾桂芹 栾 慧

关键词 心电图记录术 心律失常, 窦性 心脏复合征, 早搏 病例报告 [文献类型]

#### 1 病例报告

患者 男, 64 岁。因膀胱造瘘术后感染, 于 2005 年 12 月 18 日入院。患者 5 年前患有慢性肾功能衰竭。查体: 神志清, 精神欠佳, 面色灰黄, 皮肤干燥, 右侧肺底可闻及湿啰音, 心界略向左侧扩大, 心率 89 次/min, 律齐, 心音低钝, 无杂音。血压 180/100 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 体温 38 ℃。X 线片示: 右侧肺炎。实验室检查: 血尿素氮 (BUN) 21.25 mmol/L, 血肌酐 (Cr) 496.30 mmol/L, CO<sub>2</sub> 结合力 (CO<sub>2</sub>CP) 22.6 mmol/L, 血 K<sup>+</sup> 3.94 mmol/L, 血 Na<sup>+</sup> 138.7 mmol/L, 血 Cl<sup>-</sup> 96.8 mmol/L, 血钙 1.2 mmol/L, 血镁 0.76 mmol/L, 血磷 2.0 mmol/L。血常规白细胞 (WBC) 11.86 × 10<sup>9</sup>/L, 血红蛋白 (Hb) 103 g/L, 血小板 (PLT) 287 × 10<sup>9</sup>/L; 尿常规: 尿蛋白 (+), 血细胞 (+++), 尿沉渣细菌 493.9 个/μL。临床诊断: 慢性肾功能不全, 前列腺增生, 梗阻性肾病, 膀胱造瘘术后, 尿路感染, 肺炎, 心功能不全。心电图检查示: 窦性心律, 89 次/min, P-R 间期 0.13 s, QRS 时间 0.86 s, RV<sub>1</sub>+SV<sub>1</sub>=5.2 mV, 各导联 ST 段明显水平延长, 各导联可见 T 波振幅和极性呈 2:1 交替性变化。V<sub>2</sub>-V<sub>4</sub> 导联 P 波融合于巨大倒置的 T 波之中。T 波倒置最深达 2.7 mV, 且波谷——尖, T 波倒置较直立时 Q-T 间期更长, 达 0.62 s, 致使 Q-T 间期呈长 (0.62 s) 短 (0.52 s) 交替性变化, 见图 1。心电图诊断: 窦性心律, Q-T 间期延长伴 T 波与 Q-T 间期电交替现象, 伴随 ST-T 变化的左室肥大。立即给患者补钙、营养心肌、抗感染、小剂量利尿剂治疗 5 d, 患者自觉症状好转。复查电解质, 血钙升至 1.70 mmol/L, 血镁 0.80 mmol/L, 血磷 1.1 mmol/L。复查心电图示: 窦性心律, 97 次/min, P-R 间期 0.13 s, QRS 时间 0.85 s, RV<sub>1</sub>+SV<sub>1</sub>=5.2 mV, 各导联 ST 段水平延长, I、II、III、aVF、V<sub>2</sub>-V<sub>4</sub> 导联 T 波倒置, Q-T 间期 0.49 s, T 波与 Q-T 间期电交替现象消失。心电图诊断: 窦性心律, 房性早搏伴早搏后 T 波改变, Q-T 间期延长, 伴随 ST-T 变化的左室肥大。

#### 2 讨论

T 波与 Q-T 间期电交替现象可见于 Romano-Wards 综合征、肾功能不全伴低血钙、低血钾、低血镁、酒精性心脏病、

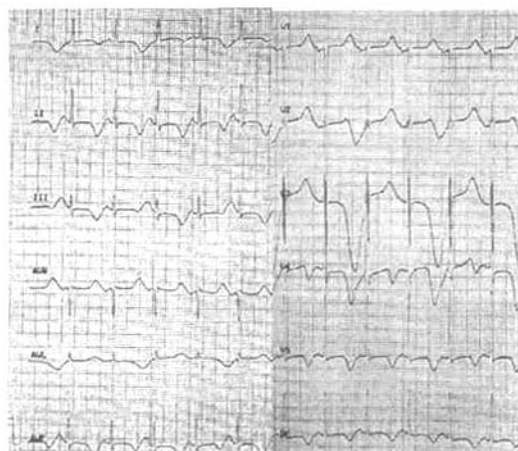


图 1 患者治疗前心电图

室性心动过速, 其发生机制目前尚未完全阐明。可能与低血钙有关, 后者影响细胞钙离子的转运, 导致跨膜电位 2 相发生交替性变化; 也可能与心功能不全及心动过速后状态有关。亦有人认为是支配心脏的交感神经活动不平衡所致<sup>[1]</sup>。本例临床诊断明确, 慢性肾功能不全, 严重低血钙, 心功能不全时出现 T 波与 Q-T 间期电交替现象, 治疗后, 随血钙回升, 心功能好转, T 波与 Q-T 间期电交替现象消失。显著性 T 波电交替现象多提示心肌电活动不稳定, 可致严重心律失常, 应予警惕<sup>[2]</sup>。

#### 参考文献

- [1] 吴祥, 陈端. 心脏电交替现象 [J]. 心电图杂志, 1991, 10(3): 198.
- [2] 白素云, 齐晓红, 卢喜烈. T 波电交替的特性及临床意义 [J]. 中国误诊学杂志, 2005, 5(5): 855-857.

(2006-11-03 收稿 2007-06-04 修回)

(本文编辑 孙东建)

作者单位: 252000 山东省聊城市人民医院心功能科 (栾桂芹); 山东省聊城市东昌府区许营乡卫生院 (栾慧)