

· 临床研究 ·

氨甲环酸对心肺转流患者手术出血量的影响

徐红梅 孙杰 唐晓阳 丁正年 钱燕宁

【摘要】 目的 探讨氨甲环酸(TA)对心肺转流(CPB)术中出血及输血量的影响。**方法** 择期心脏二尖瓣瓣膜置换术患者 100 例,随机分为五组:TA100、TA75、TA50、TA25、TA0 组,TA 剂量分别为 100、75、50、25、0 mg/kg,每组 20 例。除 TA0 组外,其他四组均于诱导后切皮前静注 TA。记录术前、术毕、术后 12 h 血细胞比容(Hct),记录 CPB 时间、术中出血量、红细胞用量、术后 12 h 心包引流流量、输血量等。**结果** 与 TA0 组比较,其他四组术中出血量及红细胞用量、术后 12 h 心包引流流量及红细胞用量、血浆用量显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);但四组间比较差异无统计学意义。**结论** CPB 前使用 TA 25~100 mg/kg 可以减少术中、术后的出血量和输血量。

【关键词】 氨甲环酸;心肺转流;心脏瓣膜置换术

Effects of tranexamic acid on bleeding in patients undergoing valve replacement under cardiopulmonary bypass XU Hong-mei, SUN Jie, TANG Xiaoyang, et al. Department of Anesthesiology, Affiliated First People's Hospital of Huaian, Nanjing Medical University, Huaian 223302, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of tranexamic acid(TA) on bleeding in patients undergoing valve replacement under cardiopulmonary bypass(CPB). **Methods** One hundred patients undergoing heart valve replacement were randomly assigned to 5 groups with 20 cases each. Groups of TA100, TA75, TA50, TA25 and TA0 were given TA 100, 75, 50, 25 and 0 mg/kg, respectively. TA was injected intravenously after anesthesia induction. Haematocrit (Hct) was measured before and after surgery. CPB time, blood loss, blood transfusion and drainage in postoperative 12 h were recorded. **Results** The blood loss, blood transfusion and drainage in postoperative 12 h were significantly more in group TA0 than those in the other 4 groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), which were not significantly different among groups of TA100, TA75, TA50 and TA25. **Conclusion** TA 25-100 mg/kg used before CPB can decrease bleeding and transfusion in patients undergoing valve replacement under CPB.

【Key words】 Tranexamic Acid; Cardiopulmonary bypass; Heart valve replacement

在心肺转流(CPB)术中应用氨甲环酸(tranexamic acid, TA),可减少术中、术后出血量及输血量,但使用剂量及方法尚未统一。我们通过在术中使用不同剂量 TA,并与未使用 TA 进行比较,观察患者术中出血及术后的输血情况,探讨其合适的使用剂量和方法。

资料与方法

一般资料 择期行心脏二尖瓣瓣膜置换术患者 100 例,男 61 例,女 39 例,年龄 35~68 岁,心功能级,排除房颤。术前肝肾功能、凝血指标正常。随机分为五组:TA100、TA75、TA50、TA25、TA0 组,每组 20 例。

作者单位:223302 南京医科大学附属淮安市第一人民医院麻醉科(徐红梅);南京医科大学第一附属医院麻醉科(孙杰、唐晓阳、丁正年、钱燕宁)

责任作者:钱燕宁

麻醉和方法 术前均肌肉注射吗啡 0.20 mg/kg、东莨菪碱 0.1~0.3 mg。麻醉诱导:咪唑安定 0.1~0.2 mg/kg、丙泊酚 0.5 mg/kg、芬太尼 4~8 μ g/kg、维库溴铵 0.1~0.15 mg/kg;维持用药:丙泊酚、芬太尼、阿曲库铵静脉泵注,异氟醚酌量吸入;CPB 时控制全身中低温(鼻咽温 26~30 $^{\circ}$ C),中度血液稀释(Hct 20%~30%),手术开始后预充液 40 ml/kg、肝素 20 mg/L。患者 CPB 前先静注肝素 3 mg/kg,CPB 期间维持激活全血凝固时间(ACT) > 480s,维持平均灌注压 50~70 mm Hg,主动脉根部冷晶体停跳液或含血停跳液灌注保护心肌。CPB 结束后按肝素与鱼精蛋白比为 1:1.5 中和肝素,恢复 ACT 150s。术中、术后均以浓缩红细胞维持目标 Hct 30%~35%,CVP 6~8 cm H₂O。

TA 用法 除 TA0 组外,其他四组于诱导后分别将 TA100、75、50、25 mg/kg 剂量加入 100 ml 生理盐水中,于切皮前静滴完毕。

观测指标 记录术前 Hct 和血小板计数 (Plt) ; CPB 时间、术中出血量及红细胞用量;术毕、术后 12h Hct;术后 12 h 心包引流量及成分输血量。

统计分析 所有数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,所有数据均采用 SPSS10.0 分析软件作统计学处理,计数资料行 χ^2 检验,计量资料行双因素重复测量数据方差分析,其中各组间两两比较行 q 检验。

结 果

五组患者的年龄、性别、体重、CPB 时间、Hct 和 Plt 差异均无统计学意义(表 1),术中血流动力学差异均无统计学意义。

五组患者术毕的 Hct 均较术前有所下降,经输血或联合 TA 抗纤溶治疗,与术前比较差异无统计学意义。TA0 组术中的出血量、红细胞用量多于其他四组 ($P < 0.05$) (表 2)。

TA0 组术后 12 h 心包引流量、红细胞用量、血浆用量均明显多于其他四组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);而四组间差异无统计学意义(表 3)。

讨 论

CPB 是一个非生理过程,它可以导致血液系统的病理生理变化,对血液成分产生影响,改变血液中的有形成分,激活并大量消耗凝血因子,激活激肽系统,补体系统和纤维蛋白溶解系统等明显干扰机体的出凝血功能,导致术中术后的出血、渗血^[1]。

CPB 术中使用 TA 可有效地减少术中和术后

失血量,减少患者对血液制品的需求量,已得到众多学者^[2~7]的认同并在临床常规应用。TA 是一种人工合成的抗纤溶制剂,其化学结构与赖氨酸相似,可以竞争性地结合纤溶酶原和纤溶酶的赖氨酸结合位点,使纤溶酶不能和纤维蛋白或纤维蛋白原结合,抑制了纤维蛋白的分解,还可减少在低温下纤溶酶对血小板膜 GP16 受体的作用,保护血小板二磷酸腺苷(ADP),减少血小板损伤。

但是,学者们在 TA 的用药剂量和方法上各有不同^[2~5]。我们采用了随机抽取数字分组对照的方法,在 CPB 术中,对应用四种不同剂量 TA 的结果与未用 TA 的 TA0 组进行了临床观察、比较和分析。结果表明,与术前比较,术毕五组患者的 Hct 均有所下降,说明 CPB 使患者的血液有形成分的丢失和损伤是较大的;TA0 组术中的出血量、术后的心包引流量及术中、术后的输血量均多于 TA100 ~ TA25 组,说明在 CPB 中应用 TA 可以减少术中术后的出血量和输血量;而使用 TA 的四组各指标间的差异无统计学意义,表明使用不同剂量 TA 的止血效果差异无统计学意义。

我们分析,用药的时机和剂量与药物的疗效有着密切关系。在本次研究中我们选择了诱导后切皮前一次性给予足量 TA 的方法。这是由于 CPB 前的皮肤或胸骨切开等创伤应激均引起组织纤溶酶原释放和激活,在皮肤切开前使用抗纤溶药物能使其充分发挥作用,因此,在 CPB 前给 TA 可以减少 CPB 后的血液丢失量^[6];并且 TA 在体内的半衰期

表 1 五组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	体重(kg)	CPB 时间(min)	Hct (%)	Plt ($\times 10^9/L$)
TA100 组	20	48.1 \pm 15.2	12/8	58.0 \pm 12.5	55.4 \pm 19.3	37 \pm 5	163.7 \pm 38.9
TA75 组	20	49.8 \pm 13.4	11/9	58.2 \pm 11.2	61.5 \pm 20.9	35 \pm 5	167.3 \pm 32.4
TA50 组	20	39.2 \pm 17.8	19/1	49.9 \pm 17.3	57.9 \pm 17.8	36 \pm 3	165.8 \pm 41.8
TA25 组	20	46.3 \pm 14.3	15/5	56.6 \pm 13.1	63.1 \pm 18.2	35 \pm 4	160.7 \pm 40.2
TA0 组	20	50.3 \pm 12.1	10/10	52.4 \pm 15.4	58.2 \pm 20.6	35 \pm 3	158.5 \pm 42.7

表 2 五组患者术前、术毕 Hct 和术中出血量、红细胞用量的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hct (%)		出血量 (ml)	红细胞 用量(U)
		术前	术毕		
TA100 组	20	37 \pm 5	34 \pm 5	574.4 \pm 64.1 ^a	2.4 \pm 0.2 ^a
TA75 组	20	35 \pm 5	33 \pm 3	602.2 \pm 73.5 ^a	2.6 \pm 0.4 ^a
TA50 组	20	36 \pm 3	34 \pm 4	596.5 \pm 57.8 ^a	2.5 \pm 0.4 ^a
TA25 组	20	35 \pm 4	31 \pm 3	586.7 \pm 42.9 ^a	2.3 \pm 0.3 ^a
TA0 组	20	35 \pm 3	32 \pm 4	860.7 \pm 80.6	3.1 \pm 0.5

注:与 TA0 组比较,^a $P < 0.01$

表 3 五组患者术后 12 h Hct、心包引流量和成分输血量的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hct (%)	心包引流量 (ml)	红细胞用量 (U)	血浆用量 (ml)
TA100 组	20	34 \pm 3	117.8 \pm 67.9 ^a	0.6 \pm 0.1 ^a	256.4 \pm 62.5 ^a
TA75 组	20	33 \pm 4	120.9 \pm 88.2 ^a	0.8 \pm 0.2 ^a	280.3 \pm 48.3 ^b
TA50 组	20	35 \pm 4	115.8 \pm 75.7 ^a	0.7 \pm 0.1 ^a	276.6 \pm 57.4 ^b
TA25 组	20	34 \pm 4	110.7 \pm 79.1 ^a	0.8 \pm 0.1 ^a	280.8 \pm 65.5 ^b
TA0 组	20	32 \pm 5	268.5 \pm 83.7	1.3 \pm 0.3	360.9 \pm 57.6

注:与 TA0 组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

约 80 min,给药后 1 h 血浆浓度达到高峰,药代动力学研究表明,TA 的分布容积较大,药物排泄慢,体内存留时间长,因此不必在 CPB 开始时再追加^[7]。有资料显示 TA 的止血效果并不随剂量增加而递增^[8],小剂量与大剂量给药组之间的出血量和输血量并无明显差别^[9,10],我们的研究结果与其是一致的,这提示药物的使用应选择恰当的时机和剂量,不仅可以得到最好的疗效,还可以减少不良反应的发生,从而更安全有效。

由于抗纤溶药物的性质所在,其有可能导致血栓形成等并发症及不良反应,并且与抑肽酶相比较而言,现有的对 TA 临床使用经验、安全性和功效性研究的资料相对少些,对于 TA 的安全性还没有有力的证据,美国药物和食品管理局(FDA)还未批准其用于心脏手术的患者。

因此,我们认为,心脏手术适当使用 TA,防止围手术期失血和减少输血量的效果是肯定的,但由于 TA 的安全性还没有权威性的结论,所以还不能对其太过信任,临床应用中还要权衡利弊。在 CPB 术中,根据药代动力学及使用最小有效剂量的科学用药原则,小剂量一次性给 TA 可以避免大剂量给药可能导致的不良反应及并发症,相对来说是安全有效的。

参 考 文 献

- [1] 岳云,于布为,姚尚龙,主译.卡普兰心脏麻醉学.第 5 版.北京:人民卫生出版社,2008:773-782.

- [2] Nuttall GA, Oliver WC, Ereth MH, et al. Comparison of blood conservation strategies in cardiac surgery patients at high risk for bleeding. *Anesthesiology*, 2000, 92: 674-682.
- [3] Abul-Azm A, Abdullah KM. Effect of topical tranexamic acid in open heart surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2006, 23: 380-384.
- [4] 陈艰,李清泉,陈亦红.氨甲环酸减少体外循环心脏手术后失血的作用及与抑肽酶的比较研究. *中华胸心血管外科杂志*, 2000, 16: 158-160.
- [5] 王玉华.围手术期氨甲环酸有效减少心脏手术后渗血. *临床麻醉学杂志*, 2002, 18: 495.
- [6] Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesth Analg*, 1997, 85: 1258-1267.
- [7] Horrow JC, DiGregorio GJ, Ruch E. The Dose-Plasma Concentration Relationship of Tranexamic Acid during Surgery. *Am J Ther*, 1994, 1: 206-209.
- [8] Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, et al. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology*, 1995, 82: 383-392.
- [9] Lambert W, Brisebois FJ, Wharton TJ, et al. The effectiveness of low dose tranexamic acid in primary cardiac surgery. *Can J Anaesth*, 1998, 45: 571-574.
- [10] Armellini G, Vinciguerra A, Bonato R, et al. Tranexamic acid in primary CABG surgery: high vs low dose. *Minerva Anesthesiol*, 2004, 70: 97-107.

(收稿日期:2009-03-02)