

· 临床研究 ·

联合应用乌司他丁和氨甲环酸对心脏瓣膜置换患者的心肌及血液保护作用

姜 博,金振晓,易 蔚,任 超,白 雷,于 泉,易定华,吴继红,王 云

[摘要]:目的 研究联合应用乌司他丁和氨甲环酸对心脏瓣膜置换患者的心肌及血液保护作用。方法 选取 2010 年 12 月至 2011 年 12 月体外循环下行心脏瓣膜置换术患者 80 例,随机分为对照组、乌司他丁组、氨甲环酸组和乌司他丁 + 氨甲环酸复合组,每组 20 例。记录围术期各项临床参数,包括术中心脏复跳情况、体外循环时间、后并行时间、升主动脉阻闭时间、术后大剂量正性肌力药物使用例数、引流量、输血量、呼吸机辅助呼吸时间、ICU 时间、并发症发生和住院死亡情况。检测不同时间点血液中血小板计数、血浆肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶同工酶 (CKMB) 含量。结果 术后住院死亡 4 例,发生并发症 5 例。四组患者术后住院死亡和并发症的发生率无显著差异,呼吸机辅助呼吸时间、ICU 时间与术后住院时间无显著差异。与对照组相比,其他三组术后血小板计数显著上升 ($P < 0.05$)。术中体外循环后并行时间复合组显著低于对照组 ($P < 0.05$),术后血浆中 CKMB、cTnI 含量、出血量和输血量均显著下降 ($P < 0.05$)。结论 乌司他丁复合氨甲环酸用于心脏瓣膜置换术对心肌和血液具有良好保护作用,促进患者术后恢复。

[关键词]: 乌司他丁;氨甲环酸;心脏瓣膜置换;心肌保护;血液保护

[中图分类号]: R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:** 1672-1403(2012)04-0207-05

The myocardial and blood protective effects of ulinastatin combined with tranexamic acid in patients underwent valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass

Jiang Bo, Jin Zhen-xiao, Yi Wei, Ren Chao, Bai Lei, Yu Quan, Yi Ding-hua, Wu Ji-hong, Wang Yun
Department of Cardiac Surgery, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China; Department of Cardiac Surgery, Xijing Hospital, Xi'an 710032, Shaanxi, China

Corresponding author: Wang Yun, Email: wywarrenw@hotmail.com

Jin Zhen-xiao, Email: jinzx10262@yahoo.com.cn

[Abstract]: Objective To study The myocardial and blood protective effects of ulinastatin combined with tranexamic acid in patients underwent valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** From December 2010 to December 2011, 80 eligible patients scheduled for valve replacement surgery under CPB were randomly divided into 4 groups ($n = 20$): control group, ulinastatin group, tranexamic acid group and ulinastatin + tranexamic acid combination group. Intra-operative parameters and post-operative parameters including mortality, complications, high dose of inotropic drugs use, ventilation time, ICU time, hospital time, and drainage and transfusion volumes were recorded. Serial serum troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme (CKMB) and platelet counting were examined. **Results** Four patients died after the surgery, and severe complications happened in 5 patients. The hospital mortalities and morbidities were not significantly different among the four groups. The post-operative ventilation time, ICU time and hospital time were not significantly different either. Compared with the control group, the post-CPB platelet counting in other 3 groups were significantly higher ($P < 0.05$). The CPB time after aortic crossclamping removal was significantly shorter in the combination group than in the control group (24 ± 17 min vs 32 ± 13 min, $P < 0.05$). Post operative serial serum cTnI and CKMB

基金项目: 天普研究基金(01201104)

作者单位: 750004 银川,银川市宁夏医科大学(姜 博、于 泉、白 雷、吴继红、王 云);710032 西安 第四军医大学第一附属医院心血管外科(姜 博、金振晓、任 超、易 蔚、易定华)

通讯作者: 王云 Email: wywarrenw@hotmail.com;

金振晓 Email: jinzx10262@yahoo.com.cn

concentrations were significantly lower in combination group than they were in control group. There were less drainage and transfusion in combination group than in control group. **Conclusion** For patients undergoing valve replacement surgery with CPB, the peri-operative combination use of ulinastatin and tranexamic acid has significant myocardial and blood protective effects.

[**Key words**]: Ulinastatin; Tranexamic acid; Cardiac surgery; Myocardial protection; Blood conservation

体外循环心脏手术中,心肌缺血再灌注损伤和围术期凝血功能障碍是手术死亡和并发症发生的主要原因。已知心脏手术围术期应用乌司他丁(ulfnastatin)具有多种脏器保护和血液保护作用^[1]。术中应用氨甲环酸(tranexamic acid)可有效减少术后出血及血制品用量^[2]。但两者联合应用是否能进一步增强其脏器和血液保护效应,尚未见报导。本研究观察了乌司他丁和氨甲环酸联合应用对心脏瓣膜置换术患者的心肌和血液的保护作用及其对术后恢复的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究由宁夏医科大学附属医院伦理委员会批准。2010 年 10 月至 2011 年 10 月拟在我院心脏外科行二尖瓣置换(MVR)或者二尖瓣、主动脉瓣联合置换(DVR)患者连续纳入本研究。所有研究对象在纳入研究前,均获得患者或家属书面同意。排除标准包括:左心室射血分数(LVEF) < 30%;有心脏手术、高血压、糖尿病、冠心病、慢性支气管炎、哮喘史者;术前 1 周内用抗生素、激素、钙离子拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、硝酸甘油等药物者;有严重肝肾功能不全、呼吸功能不全或其他内分泌系统疾病等。符合要求患者共 80 例,采用随机数字表法分为四组:对照组、乌司他丁组、氨甲环酸组、乌司他丁 + 氨甲环酸复合组,每组患者为 20 例。各组患者术前一般情况比较无差异,见表 1。

1.2 手术、麻醉和体外循环方法 采用依托咪酯、咪达唑仑、芬太尼、罗库溴铵进行麻醉诱导,丙泊酚、芬太尼、异氟烷维持麻醉。手术采用胸骨正中切口,全身肝素化(3 mg/kg),激活全血凝固时间(ACT) > 480 s 后,升主动脉和上、下腔静脉分别插管建立

体外循环。体外循环采用膜式氧合器、血液中度稀释[红细胞比容(Hct):0.20~0.25]、中度低温(鼻咽温:30~32℃)、高流量灌注[流量:2.4~2.6 L/(min·m²)]模式,α 稳态方法血气管理。心肌保护采用东莞科威医疗器械公司一次性简易心肌保护液灌注装置,术中配制 4:1 含血停搏液,阻断升主动脉后经主动脉根部或者左右冠状动脉开口顺行灌注,首次剂量 700 ml,速度 300 ml/min,随后每隔 30 min 重复灌注一次,每次 350 ml。脱离体外循环后采用鱼精蛋白中和肝素。术中常规监测中心静脉压、心电图、静脉血氧饱和度、Hct、尿量、血气、电解质、平均动脉压等。

1.3 乌司他丁和氨甲环酸使用方法 乌司他丁组:按照 1.2 万 U/kg 剂量给予乌司他丁(10 万 U/支,广东天普生物化学制药有限公司),半量加入预充液中,半量加入心肌保护液中(只在首次灌注时应用);氨甲环酸组:于体外循环开始前静注氨甲环酸 30 mg/kg(0.5 g/支,北京双鹤药业股份有限公司),体外循环过程中以 20 mg/(kg·h)持续泵入;复合组:将以上两种方法联合应用;对照组不进行特殊处理。

1.4 失血评估与输血管理 术后持续观察心包和纵膈引流管 24 h 引流量。二次开胸探查指征:第 1 h 内引流量 > 500 ml 或连续 3 h 引流量 > 5 ml/(kg·h),或每小时引流量 > 10 ml/kg。浓缩红细胞输注指征:体外循环期间 Hct < 0.20 或停机后 Hct < 0.30。记录术后 24 h 输注浓缩红细胞总量。

1.5 气管拔管和 ICU 转出标准^[3] 拔管标准:体温 > 36℃;血流动力学稳定;引流量 < 100 ml/h;尿量 ≥ 0.5 ml/(kg·h);对指示和要求有适当回应;吸入氧浓度分数(FiO₂) ≤ 0.5,动脉血氧饱和度(SaO₂) ≥

表 1 各组患者一般临床资料比较(n=20, $\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	乌司他丁组	氨甲环酸组	复合组
女/男	10/10	11/9	9/11	10/10
年龄(岁)	35 ± 11	34 ± 12	33 ± 10	34 ± 11
体重(kg)	55 ± 17	56 ± 13	58 ± 10	57 ± 16
MVR/DVR(例)	15/5	12/8	13/7	16/4
LVEF(%)	53 ± 8	52 ± 8	52 ± 9	53 ± 9

95%, pH \geq 7.3, PaCO₂ \leq 55 mm Hg; 患者自主呼吸良好。ICU 转出标准: 血流动力学稳定, 无严重心律失常。引流量 $<$ 50 ml/h, 尿量 $>$ 0.5 ml/(kg · h); FiO₂ \leq 0.5, SaO₂ \geq 90%; 经静脉应用多巴胺 $<$ 5 μ g/(kg · min)。

1.6 围术期临床数据采集 记录术中第一次心肌保护液灌注前后血压、灌注开始至心脏停搏时间、灌注次数、体外循环时间、体外循环后并行时间、升主动脉阻断时间。记录术后输血量、引流量、大剂量多巴胺/肾上腺素[多巴胺用量 $>$ 5 μ g/(kg · min) 或者肾上腺素用量 $>$ 0.05 μ g/(kg · min)]使用情况^[4], 机械辅助呼吸时间、ICU 时间、术后住院时间及住院死亡和并发症发生情况等。

1.7 实验室检验数据采集 患者于麻醉诱导后、术后 6 h、24 h、48 h 取静脉血 2 ml, 送医院临床检验科测定血小板计数及血浆肌酸激酶同工酶(CKMB), 肌钙蛋白 I(cTnI) 含量。

1.8 统计方法 采用 SPSS 13.0 统计软件分析, 计数资料采用卡方检验, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 用 one way ANOVA 检验, $P <$ 0.05 有显

著性差异。

2 结果

2.1 四组患者术后恢复情况 80 例患者术后住院死亡 4 例, 死亡率 5%, 其中对照组死亡 2 例, 1 例死于术后低心排, 1 例死于术后肝、肾功能衰竭; 氨甲环酸组住院死亡 2 例, 死亡原因均为肝、肾功能衰竭。乌司他丁组 1 例并发肺部感染。复合组无死亡、无并发症发生。各组患者术后机械通气时间、ICU 监护时间、术后住院时间均无显著差异, 各组无二次开胸探查, 复合组术后引流量显著低于对照组($P <$ 0.05), 异体红细胞输注量也显著低于对照组($P <$ 0.05)。见表 2。

2.2 术中情况比较 各组首次心肌保护液灌注前后血压无明显变化。心肌保护液灌注次数、总灌注量、体外循环时间和升主动脉阻断时间均无显著差异。复合组患者升主动脉开放后心脏自动复跳率(19/20)显著高于对照组(12/20)。且复合组患者后并行时间显著短于对照组($P <$ 0.05)。术后大剂量多巴胺和肾上腺素使用率无显著差异。见表 3。

表 2 各组术后患者恢复情况比较(n=20, $\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	乌司他丁组	氨甲环酸组	复合组
气管插管拔除时间(h)	17 \pm 27	21 \pm 19	19 \pm 29	18 \pm 26
ICU 监护时间(d)	3.1 \pm 2.3	2.6 \pm 1.3	2.7 \pm 1.0	2.5 \pm 1.8
引流量(ml)	1011 \pm 139	890 \pm 142	795 \pm 135	729 \pm 129*
输浓缩红细胞(U)	6.3 \pm 3.2	6.2 \pm 3.3	5.5 \pm 2.6	5.3 \pm 3.2*
术后住院时间(d)	19 \pm 3	18 \pm 8	18 \pm 6	18 \pm 4
二次开胸探查(例)	0	0	0	0
并发症发生(例)	2	1	2	0
住院死亡(例)	2	0	2	0

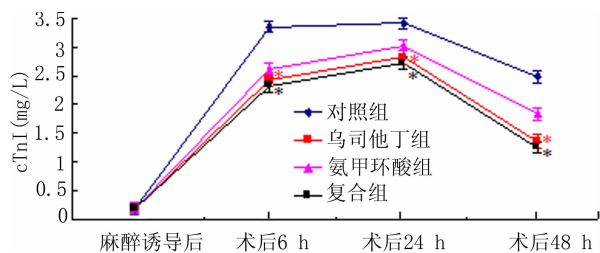
注: 与对照组比较 * $P <$ 0.05。

表 3 各组体外循环及心肌保护相关参数比较(n=20, $\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	乌司他丁组	氨甲环酸组	复合组
心肌保护液灌注前血压(mm Hg)	52 \pm 14	50 \pm 16	48 \pm 17	48 \pm 15
心肌保护液灌注后血压(mm Hg)	51 \pm 13	52 \pm 18	48 \pm 14	48 \pm 16
心肌灌注(次)	1.8 \pm 0.5	1.9 \pm 0.6	2.0 \pm 1.0	1.7 \pm 0.7
灌注量(ml)	1076 \pm 298	1145 \pm 329	1270 \pm 432	1012 \pm 345
自动复跳(例)	12	16	13	19*
体外循环时间(min)	103 \pm 38	100 \pm 29	96 \pm 37	93 \pm 45
升主动脉阻断时间(min)	71 \pm 25	68 \pm 24	70 \pm 22	69 \pm 21
后并行时间(min)	32 \pm 13	32 \pm 15	26 \pm 15	24 \pm 17*
ICU 多巴胺、肾上腺素使用(例)	8	5	7	4

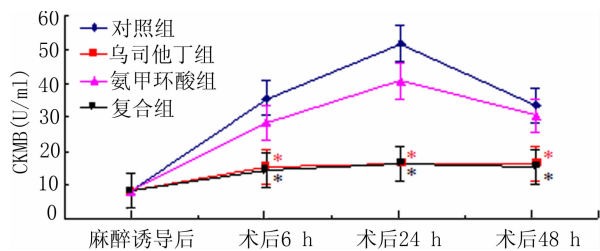
注: 与对照组比较 * $P <$ 0.05。

2.3 实验室检查结果比较 术后不同时间点各组患者 cTnI 和 CKMB 的血浆含量均显著升高,并于术后 6 h 和 24 h 达到高峰,术后 48 h 下降,但是未恢复到术前基线水平。复合组和乌司他丁组患者术后 6 h、24 h、48 h 血浆中 cTnI 含量和 CKMB 含量均较对照组相应时间点显著降低,见图 1 和图 2。体外循环后各组患者血小板计数均较术前显著降低,但是体外循环后复合组和乌司他丁组患者血小板计数显著高于对照组,见图 3。



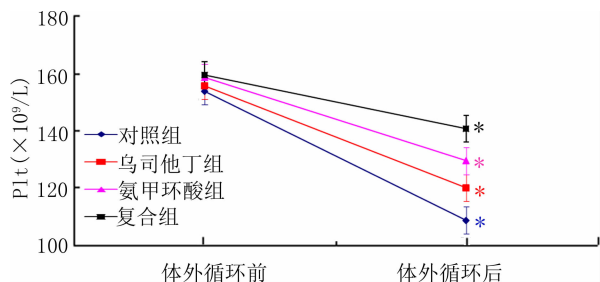
注:与对照组比较 * $P < 0.05$ 。

图 1 围术期四组患者不同时间点血浆 cTnI 变化



注:与对照组比较 * $P < 0.05$ 。

图 2 围术期四组患者不同时间点血浆 CKMB 变化



注:与对照组比较 * $P < 0.05$ 。

图 3 体外循环前后四组患者 Plt 计数比较

3 讨论

乌司他丁是一种从健康成年人尿液中发现的蛋白酶抑制剂^[5],具有一定心肌保护作用 and 血液保护作用。氨甲环酸是合成抗纤溶药物^[2],通过阻止纤维蛋白原、纤维蛋白与血小板受体上的赖氨酸部位结合,竞争性抑制纤溶酶原激活因子,主要作用是保

护血小板并使相关受体发挥正常功能,但对心肌缺血再灌注损伤没有保护作用。因此,术中两者合用是否能对心肌及血液起到互补、共同加强的保护作用,成为本研究关注的重点。

我们研究发现,四组患者术后气管插管拔管时间、ICU 监护时间无显著差异,这与他人研究发现乌司他丁 5 000U/kg 可缩短 ICU 监护时间有所不同,考虑可能与患者的选择及用药方式及剂量不同有关。体外循环后四组患者血小板计数均下降,说明体外循环的机械性损伤和纤维蛋白溶解酶的水解作用造成血小板功能受损及数量减少。体外循环后三组患者血小板计数均高于对照组,证明乌司他丁及氨甲环酸对血小板均有保护作用,本实验的研究发现进一步提示单独使用乌司他丁和氨甲环酸对血小板的保护效果不如复合组效果,支持在临床中将这两种保护药物合用,用于体外循环围术期的血液保护。据已有文献报道,乌司他丁和氨甲环酸均有维持纤溶活性稳定、保护血小板的功能^[6],从而可减少术中及术后出血。但本实验发现乌司他丁及氨甲环酸的血小板保护功能虽与本实验结果相符,但对乌司他丁及氨甲环酸减少术中及术后出血的结果却不一致。本研究术中单纯应用乌司他丁或氨甲环酸,并未发现明显降低术后出血量及输血量,与对照组相比,其他三组虽均有所下降,但仅复合组与对照组相比出血量及输血量差异有统计学意义。有研究发现氨甲环酸于术前 1 h 给药,能有效减少术后 24 h 内的出血量和输血量^[7],而本实验为手术开始时给予氨甲环酸,出血量及输血量虽有减少但并无统计学意义。因此,考虑可能术前给药对减少术后 24 h 内的出血和输血效果会更好,可能进一步加强复合组血液保护效果。对乌司他丁血液保护效果分析,本实验显示与已报道的乌司他丁血液保护作用有相同的趋势,但不明显,其并不能改善术后凝血功能状态,考虑可能与乌司他丁的使用剂量有关,不能起到对凝血系统的保护作用。

体外循环手术需要通过阻断心肌达到使心脏停搏而进行心内直视手术操作,这就会不可避免的造成心肌缺血再灌注损伤,造成代谢、心功能及心肌细胞形态学上的改变。乌司他丁可抑制多种水解酶的活性,清除自由基,防止心脏直视术中心肌缺血再灌注损伤,在一定程度上起到了保护心肌的作用。本研究发现四组患者瓣膜置换术后心肌标志物较术前均有显著升高,术后 6 h、24 h、48 h 血浆 cTnI、CKMB 含量的检测结果提示,乌司他丁组及复合组患者 cTnI、CKMB 含量与对照组相比显著降低,而氨甲环酸

组与对照组无显著差异,说明乌司他丁及复合组具有较好的心肌保护作用。本实验意外发现复合组的后并行时间较对照组明显缩短,也提示术中复合组对心肌的良好保护,心功能恢复较快,能尽快脱离体外循环辅助。

本研究仍具有一定的局限性,首先,仅对单纯的瓣膜手术患者进行研究,结果的重要意义可能受到一定的局限。其次,本研究并未对患者的肾脏、肺脏等其他脏器保护进行更详尽的化验指标观察。同时,本研究对于药物所引起的副作用并未发现显著改变,可能由于样本量过小,仍需要进一步研究联合应用的相互影响。本研究并未发现氨甲环酸对术后出血量及输血量的作用与已报道结果不同,我们预测,如果根据相关报道中氨甲环酸术前 1 h 给药对减少术后 24 h 内的出血和输血效果会更良好,可能会进一步加强复合组血液及心肌保护效果,但仍需大样本量进一步研究证实。除对血液及心肌的保护研究外,根据有研究发现乌司他丁 5000U/kg 可缩短 ICU 监护时间,考虑可调整用药方式及剂量,可能还会有利于进一步加快患者术后的恢复。因此,对于复合组的应用效果仍有待进一步研究证实。

综上所述,本实验发现乌司他丁复合氨甲环酸用于心脏瓣膜置换术对心肌和血液具有良好保护作用,

减少术后出血和输血,可促进患者术后恢复。

参考文献:

- [1] 应俊,徐国海,胡衍辉,等. 不同途径注入乌司他丁对心内直视术心肌保护的比较 [J]. 临床麻醉学杂志,2011,(9):854-857.
- [2] 张大发,韦俊,李凯,等. 氨甲环酸对心脏手术后出血量及并发症影响的对照研究 [J]. 东南大学学报(医学版),2012,31(1):101-104.
- [3] De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, *et al.* Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass [J]. *Anesthesiology*, 2004, 101(1): 9-20.
- [4] 金振晓,周京军,辛梅,等. 腺苷增强冷血心肌保护液在瓣膜置换患者术中初步应用 [J]. 心脏杂志,2006,18(6):678-681.
- [5] 覃建明. 乌司他丁的药理作用及临床应用进展 [J]. 中国医药导报,2008,5(11):19-20.
- [6] 翟宇佳,王小雷. 乌司他丁和抑肽酶对血液保护作用研究 [J]. 中国体外循环杂志,2004,2(2):84-86.
- [7] 廖芳,夏侯国论,钟琳玲. 氨甲环酸对体外循环心脏瓣膜置换术出血量的影响 [J]. 中国医药指南,2011,9(26):229-230.

(收稿日期:2012-06-13)

(修订日期:2012-07-03)

(上接第 202 页)

- [4] Liu R, Xing J, Miao N, *et al.* The myocardial protective effect of adenosine as an adjunct to intermittent blood cardioplegia during open heart surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36(6): 1018-1023.
- [5] Jordan JE, Zhao ZQ, Sato H, *et al.* Adenosine A2 receptor activation attenuates reperfusion injury by inhibiting neutrophil accumulation, superoxide generation and coronary endothelial adherence [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 280(1):301-309.
- [6] Du L, Gao ZG, Nithipatikom K, *et al.* Protection from myocardial ischemia/reperfusion injury by a positive allosteric modulator of the A(3) adenosine receptor [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 340(1):210-217.
- [7] Hochhauser E, Leshem D, Kaminski O, *et al.* The protective effect of prior ischemia reperfusion adenosine A1 or A3 receptor activation in the normal and hypertrophied heart [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2007, 6(3): 363-368.
- [8] Riksen NP, Smits P, Rongen GA. Ischaemic preconditioning: from molecular characterisation to clinical application - part I [J]. *Neth J Med*, 2004,62(10):353-363.
- [9] Linden J. New insights into the regulation of inflammation by a-

denosine. *J Clin Invest*, 2006,116(7):1835-1837.

- [10] Funakoshi H, Zacharia LC, Tang Z, *et al.* A1 adenosine receptor upregulation accompanies decreasing myocardial adenosine levels in mice with left ventricular dysfunction [J]. *Circulation*, 2007, 115(17): 2307-2315.
- [11] Wakeno M, Minamino T, Seguchi O, *et al.* Long-term stimulation of adenosine A2b receptors begun after myocardial infarction prevents cardiac remodeling in rats [J]. *Circulation*, 2006, 114(18): 1923-1932.
- [12] Zhao ZQ, Budde JM, Morris C, *et al.* Adenosine attenuates reperfusion-induced apoptotic cell death by modulating expression of Bcl-2 and Bax proteins [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2001, 33(1): 57-68.
- [13] Glover DK, Ruiz M, Takehana K, *et al.* Cardioprotection by adenosine A2A agonists in a canine model of myocardial stunning produced by multiple episodes of transient ischemia [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(6): H3164-3171.

(收稿日期:2012-10-10)

(修订日期:2012-10-23)