·论 著·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.05.07

中分子量羟乙基淀粉 130/0.4 电解质注射液作为体外循环预充液对凝血功能影响的临床研究

胡 强,高国栋,于 坤,袁 媛,吉冰洋

[摘要]:**目的** 观察羟乙基淀粉 130/0.4 电解质注射液用于成人体外循环(ECC)管路预充对术后凝血功能的影响。**方法** 采用双盲、随机对照研究方法,272 例 18 岁以上于 2019 年 5 月至 2019 年 11 月于本院 ECC 下行心脏手术患者,分为羟乙基淀粉 130/0.4 电解质注射液组(20 ml/kg,A 组)、羟乙基淀粉 130/0.4 电解质注射液组(40 ml/kg,B 组)、琥珀酰明胶组(20 ml/kg,C 组)、琥珀酰明胶组(40 ml/kg,D 组),每组各 68 例。应用血栓弹力图测定检测转前(T1)、鱼精蛋白中和后 15 min(T2)、转后 4 h(T3)及术后 24 h(T4)的凝血功能。**结果** 四组患者年龄、身高、体重、性别、手术种类及术前心功能差异均无统计学意义(P>0.05),ECC 时间、主动脉阻断时间、术后呼吸机辅助通气时间、ICU 监护时间、术中红细胞用量、术后 24 h 红细胞用量、24 h 胸液引流量差异均无统计学意义(P>0.05)。组间比较,B 组血小板数量在 T2 时点组与 A 组、C 组、D 组有显著性差异(P=0.005);血栓弹力图最大幅度值在 T2 时点,B 组与 A 组、C 组和 D 组有显著性差异(P=0.009)。**结论** 中分子量羟乙基淀粉 130/0.4 电解质注射液作为 ECC 预充液,当剂量小于 40 ml/kg 时对机体凝血功能不会造成明显影响。

[关键词]: 羟乙基淀粉;琥珀酰明胶;体外循环;凝血功能;血栓弹力图;血液保护;心脏手术

A clinical study on the effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 electrolyte injection on coagulation as priming solution during extracorporeal circulation

Hu Qiang, Gao Guodong, Yu Kun, Yuan Yuan, Ji Bingyang

Department of Cardiopulmonary Bypass, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, *China*

[**Abstract**]: **Objective** To observe the effect of hydroxyethyl starch 130/0.4 electrolyte injection on coagulation after extracorporeal circulation (ECC) in adult patients. **Methods** A total of 272 patients older than 18 years who underwent cardiac surgery under ECC in Fuwai Hospital from May 2019 to November 2019 were enrolled in this double-blind and randomized controlled study. All the patients were randomly divided into four groups: hydroxyethyl starch 130/0.4 Electrolyte Injection Group (20 ml/kg) (Group A, n=68), hydroxyethyl starch 130/ 0.4 Electrolyte Injection Group (40 ml/kg) (Group B, n=68), 4% Succinylated Gelatin Group (20 ml/kg) (Group C, n=68), 4% Succinylated Gelatin Group (40 ml/kg) (Group D, n=68). Thrombelastogram (TEG) was used to measure the coagulation function before ECC, 15 min after protamine neutralization, 4 h after ECC and 24 h after ECC. **Results** There were no significant differences in age, height, weight, sex, type of operation and preoperative cardiac function among the four groups (P>0.05). There were no significant differences in ECC time, aortic occlusion time, postoperative ventilation time, ICU monitoring time, the amount of red blood cell transfusion during operation, the amount of red blood cell transfusion 24 h after operation and the amount of thoracic drainage in 24 h (P>0.05). There were significant differences in Pt amount and MA value among Group B and Group A, C and D at T2(P=0.005). There were significant differences in MA value of TEG among Group B and Group A, C and D at T2(P=0.009). **Conclusion** When the dosage of hydroxyethyl starch 130 / 0.4 electrolyte injection was less than 40 ml/kg, it had no significant effect on coagulation function.

[**Key words**]: Hydroxyethyl starch; Succinylated Gelatin; Extracorporeal circulation; Coagulation function; Thrombelastography; Blood conservation; Cardiac surgery

羟乙基淀粉 130/0.4 电解质注射液为羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液的升级产品,其分子量为 130 000 道尔顿,而且分子分布更加集中,作为体外循环(extracorporeal circulation, ECC)常规预充液,对凝血系统是否有影响,目前国内尚无相关报道。

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 阜外医院体外循环中心

血栓弹力图(thromboelastography,TEG)可以检测从凝血开始至血栓溶解整个凝血过程,是一种实时监测凝血功能的有效方法。以往研究表明[1-7],TEG 可用于多种临床状况下凝血功能的评估以及指导成分血液的输注。在此基础上,本研究计划采用 TEG 检测,观察羟乙基淀粉 130/0.4 电解质注射液用于成人 ECC 管路预充对术后凝血功能的影响,并观察患者术后血制品的使用以及临床恢复情况,为临床成年患者安全合理的使用胶体液提供依据。

1 资料与方法

1.1 入选和排除标准 入选标准:选择首次成年择期行冠状动脉旁路移植术或换瓣手术患者作为研究对象。术前血流动力学稳定,美国麻醉医师协会分级Ⅰ~Ⅱ级。术前肝肾功能、凝血功能检测均正常。排除标准:年龄小于 18 岁、二次手术、急诊手术以及术前肝肾功能、凝血功能检测异常的患者。

1.2 病例分组 本试验采用双盲、随机对照研究方法。根据以往相关研究笔者设定单侧检验水准为 0.025,检验效能为 80%,采用平行组设计,应用样本量估计专业软件 PASS 13,估算出所需样本量为每组 64 例,考虑约 5%的脱落率和随机化需要,最终确定每组病例数为 68 例。

根据 ECC 管路预充胶体液种类及剂量不同,采用数字表法随机将患者分为四组,每组 68 例:羟乙基淀粉 130/0.4 电解质注射液组(20 ml/kg,A 组),羟乙基淀粉 130/0.4 电解质注射液组(40 ml/kg,B 组),琥珀酰明胶组(20 ml/kg,C 组),琥珀酰明胶组(40 ml/kg,D 组)。本研究获得医院伦理委员会批准(文号 2017-969),所有患者均签署了知情同意书,实验过程中未违反实验和伦理学原则。

1.3 麻醉和 ECC 所有患者均在全麻、低温、ECC 下完成手术。

入选患者均使用索林 S5 人工心肺机、Stockert 变温水箱、Jostra 氧合器、天津产 ECC 管道、宁波动脉微栓滤器、Medtronic 静脉氧饱和度监测仪、氧合血停搏液灌注系统,血栓弹力图最大幅度(maximal amplitude,MA)值、反应时间(reaction time,R)值检测使用美国 haemonetics 血栓弹力图仪 TEGR5000。

麻醉诱导采用芬太尼 5~10 μg/kg、维库溴胺 0.08~0.1 mg/kg、咪唑安定 0.2 mg/kg 静脉注射。ECC 开始前麻醉维持均采用芬太尼 5~10 μg/(kg·h)、维库溴胺 0.08~0.1 mg/(kg·h)静脉泵入。ECC 前后辅助通气采用经口气管插管,呼吸次数 10~14 次/min、潮气量 10 ml/kg。

1.4 患者术前一般情况及术中监测指标 记录患者年龄、性别、体重、身高、术前血红蛋白(hemoglobin, Hb)。

全部患者监测桡动脉压,术中常规监测体温和尿量。记录手术时间、ECC 时间、主动脉阻断时间、麻醉初醒时间、术后呼吸机辅助通气时间、ICU 监护时间、住院时间、术后 24 h 胸液引流量、术中及术后 24 h 红细胞用量等指标。

分别于转前(T1)、鱼精蛋白中和后 15 min(T2)、ECC 后 4 h(T3)、术后 24 h(T4)取血。检测各时间点的血常规并记录 Hb 及血小板计数(platelet,PLT),采用血栓弹力图分析仪检测 T1、T2、T3 和 T4 的凝血功能、MA 值和 R 值。

1.5 统计学分析本研究采用意向处理分析。所有数据采用 SPSS 16.0 统计软件进行处理。数据计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计量资料均进行正态分布检验,若符合正态分布,组内差异采用配对 t 检验,组间差异采用重复测量方差分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。如不符合正态分布,则采用非参数分析。计数资料采用 X^2 检验分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 术前一般情况 四组患者年龄、身高、体重、性别、手术种类及术前心功能差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 临床结果 四组患者均无死亡。ECC 时间、主动脉阻断时间、术后呼吸机辅助通气时间、ICU 监护时间、术中和术后 24 h 红细胞用量、24 h 胸液引流量差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 患者凝血情况比较 组内比较:Hb、PLT 的 A 组、B 组、C 组和 D 组在各个时间点均有显著性差异($P<0.01$)。TEG 的 MA 值 T2 与 T1 比较,A 组($P=0.025$)、B 组($P=0.002$)、C 组($P=0.000$)和 D 组($P=0.001$)均显著减小;T3 与 T1 比较,B 组($P=0.026$)和 C 组($P=0.005$)均显著减小;T3 与 T4 比较,A 组($P=0.010$)、B 组($P=0.002$)和 C 组($P=0.012$)均显著减小;T2 与 T4 比较,B 组($P=0.004$)、C 组($P=0.003$)和 D 组($P=0.001$)均显著减小;T2 与 T3 比较,D 组($P=0.003$)显著减小。R 值 T2 与 T1、T3、T4 比较,A 组、B 组、C 组和 D 组均显著延长($P=0.000$);T3 与 T1 比较,A 组($P=0.015$)、B 组($P=0.001$)、C 组($P=0.002$)和 D 组($P=0.046$)均显著延长;T3 与 T4 比较,A 组($P=0.04$)、B 组($P=0.005$)、C 组($P=0.042$)和 D 组($P=0.017$)均显著延长。

表 1 四组患者术前一般情况比较(n=68)

项目	A 组	B 组	C 组	D 组	*P* 值
男/女(n)	37/31	28/40	33/35	41/27	0.141
年龄(岁)	64.4±11.25	58.9±10.59	62.2±11.72	61.9±10.33	0.737
身高(cm)	172.6±8.88	170.2±7.13	169.9±4.17	166.3±9.83	0.359
体重(kg)	67.95±13.63	65.12±10.25	67.23±10.89	69.81±11.31	0.840
手术种类构成					0.768
瓣膜置换术(n)	28	31	25	33	
CABG(n)	35	28	34	31	
瓣膜置换+CABG(n)	5	7	7	4	
心功能纽约分级					0.972
Ⅱ级(n)	6	20	20	14	
Ⅲ级(n)	41	39	40	35	
Ⅳ级(n)	11	9	8	9	

注:CABG:冠状动脉旁路移植术。

表 2 四组患者术中及术后情况比较(n=68)

项目	A 组	B 组	C 组	D 组	*P* 值
ECC 时间(min)	118.6±10.45	121.8±23.40	116.9±29.48	115.8±22.41	0.962
主动脉阻断时间(min)	69.4±10.61	79.01±29.94	65.8±18.33	74.3±19.29	0.441
术后呼吸机辅助通气时间(h)	7.3±1.83	6.9±1.59	7.1±1.37	7.7±1.16	0.676
ICU 监护时间(h)	12.4±1.51	13.1±1.52	12.8±1.81	12.2±1.32	0.572
术中红细胞使用总量(U)	10	18	14	16	0.843
术中使用红细胞的患者例数(n)	3	4	4	3	0.960
术后 24 h 红细胞使用总量(U)	8	10	6	10	0.926
术后 24 h 使用红细胞的患者例数(n)	3	3	2	3	0.963
24 h 胸液引流量(ml)	362.5±136.8	432±121.2	346.5±82.35	380±149.98	0.162

组间比较,B 组 PLT 在 T2 时点组与 A 组、C 组和 D 组有显著性差异($P=0.005$);MA 值在 T2 时点 B 组与 A 组、C 组和 D 组有显著性差异($P=0.009$),见表 3。

3 讨 论

目前 ECC 最常用的胶体预充液主要有三种:羟乙基淀粉、明胶和白蛋白。白蛋白为胶体预充液的金标准,天然具有理想胶体的特点,但其有传播血源性疾病的风险,同时价格昂贵、来源有限,不可能作为 ECC 的常规预充液。

羟乙基淀粉是支链淀粉的高度分支衍生物,羟乙基淀粉不同的取代级对凝血和排出有重要差别。以往研究认为大量输注羟乙基淀粉 70/0.5 或羟乙基淀粉 200/0.5 羟乙基淀粉会导致凝血功能障碍。而对于羟乙基淀粉 130/0.4 近年的临床研究结论不一,有认为[8-11]容量治疗中应用大剂量的羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液对凝血功能无与临床相关的影响,失血量与使用小剂量羟乙基淀粉 200/0.5 氯化钠注射液比较没有差异,输血需求减少。也有大量研究认为中分子量羟乙基淀粉对凝血系统有显著影响[12-13]。近年美国食品药品监督管理局甚至禁用羟乙基淀粉在施行 ECC 心脏直视手术的患者,并提出患者出现凝血功能障碍时应立即停用羟乙基淀粉。羟乙基淀粉 130/0.4 电解质注射液是羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液的升级产品,分子分布更加集中,电解质成分更为生理,作为 ECC 常规预充液,对凝血系统是否有影响,目前国内尚无相关报道。

明胶是一种简单的小分子多肽,血浆半衰期 2~4 h,体内无蓄积,又可大量(40~50 ml/kg)输注,因

表 3 四组患者凝血指标比较(n=68)

项目	时间点	A 组	B 组	C 组	D 组
Hb(g/L)	T1	121.00±10.01	125.38±8.20	125.62±8.55	124.31±7.61
	T2	87.08±6.54^{+}	83.77±6.95^{+}	82.92±7.02^{+}	81.31±5.41^{+}
	T3	99.92±5.59$^{+\Delta}$	95.23±5.93$^{+\Delta}$	97.08±6.42$^{+\Delta}$	93.92±5.38$^{+\Delta}$
	T4	103.85±10.92$^{+\Delta\#}$	111.62±7.10$^{+\Delta\#}$	106.62±6.87$^{+\Delta\#}$	107.31±7.85$^{+\Delta\#}$
PLT(10^9/L)	T1	202.46±37.42	203.62±34.67	199.23±36.18	190.00±22.03
	T2	128.39±18.34^{+}	107.92±20.09^{+*}	130.15±14.61^{+}	124.31±12.83^{+}
	T3	135.08±13.27$^{+\Delta}$	149.23±20.39$^{+\Delta}$	144.54±19.55$^{+\Delta}$	139.92±15.72$^{+\Delta}$
	T4	149.69±16.28$^{+\Delta\#}$	166.08±22.79$^{+\Delta\#}$	165.0±24.52$^{+\Delta\#}$	158.23±16.72$^{+\Delta\#}$
MA 值(mm)	T1	64.45±8.95	64.33±6.72	66.00±5.34	63.45±8.14
	T2	59.38±7.98^{+}	50.58±8.86^{+*}	57.73±4.77^{+}	58.33±5.58^{+}
	T3	58.90±4.16^{+}	58.71±4.06$^{+\Delta}$	58.77±5.36^{+}	60.55±4.49^{+}
	T4	63.45±4.53$^{\Delta\#}$	64.41±2.61$^{\Delta\#}$	65.25±6.57$^{\Delta\#}$	65.08±6.97$^{\Delta\#}$
R 值(min)	T1	5.80±0.59	6.07±0.63	5.98±0.56	6.13±0.82
	T2	7.26±0.53^{+}	7.58±0.56^{+}	7.42±0.67^{+}	7.65±0.76^{+}
	T3	6.12±0.46$^{+\Delta}$	6.57±0.39$^{+\Delta}$	6.33±0.59$^{+\Delta}$	6.48±0.54$^{+\Delta}$
	T4	5.70±0.54$^{\Delta\#}$	6.18±0.60$^{\Delta\#}$	6.04±0.36$^{\Delta\#}$	6.16±0.57$^{\Delta\#}$

注:B 组与 A 组、C 组、D 组相比 * P <0.01;各组内 T2、T3、T4 与 T1 相比+ P <0.01;T3、T4 与 T2 相比 ΔP <0.01;T4 与 T3 相比# P <0.01。

此本研究选择明胶作为羟乙基淀粉电解质溶液的对照组,并将 ECC 后 4 h 作为一个指标检测时间点。

ECC 预充会使血液稀释,ECC 的机械损伤,异物表面接触导致的凝血系统激活也会对 PLT 的数量和功能造成损伤[14-15],本研究中四组患者 Hb 浓度及 PLT 在 ECC 前均无显著性差异,各组患者 ECC 停止后,鱼精蛋白中和后 15 min 时血小板数量下降最多,随着时间的延长,血小板数量明显上升,这种变化也与以上研究相符。TEG 检测指标中的 MA,即最终形成的血凝块的强度,反应血小板和纤维蛋白原参与凝血的功能(80%PLT),其中血小板起决定性作用[16],正常值为 52~71 mm。羟乙基淀粉对凝血功能的影响主要表现在:降低血小板糖蛋白Ⅰb 和Ⅱb/Ⅲa 的表达;抑制纤维蛋白原和激活的血小板的结合,从而抑制内源性凝血及血小板的黏附和聚集,本研究中将 MA 值作为主要观察指标。R 值正常值为 4~6 min,是指自检测开始至最初的纤维蛋白形成的时间。R 值延长,提示凝血因子缺乏或者血液稀释,本研究中将 R 值作为次要观察指标。

本研究中各组患者在 ECC 前 MA 值均在正常范围。羟乙基淀粉 130/0.4 电解质注射液组(40 ml/kg)在鱼精蛋白中和后 15 min 时 MA 值与其余三组有显著性差异;在 ECC 后 4 h 时,虽然 MA 值仍然比其余三组低,但是已经没有显著性差异。在 ECC 后 12 h、24 h 时,四组患者的 MA 值均无显著性差异。这表明羟乙基淀粉 130/0.4 电解质注射液组小剂量(20 ml/kg)预充时,不会对凝血功能造成额外影响;大剂量(40 ml/kg)预充时,对凝血功能会有一定影响,但经过一个半衰期代谢后,凝血功能也基本恢复正常,这与 PLT 数量的下降表现一致。四组 R 值在每个时间点的变化都与血液稀释程度呈正相关,而在每个时间点各组间差异并无显著性,说明与其他三组相比羟乙基淀粉 130/0.4 电解质注射液组(40 ml/kg)对凝血因子的影响并无显著性差异。各组的 24 h 胸液引流量、术中和术后红细胞使用量也没有显著性差异,也说明大剂量羟乙基淀粉 130/0.4 电解质注射液组(40 ml/kg)对凝血功能影响有限。

综上所述,笔者认为中分子量羟乙基淀粉 130/0.4 电解质注射液作为 ECC 预充液,当剂量小于 40 ml/kg 时对机体凝血功能不会造成明显影响。

参考文献:

[1] 胡贵锋,李俊杰,尹文. 急重症患者血栓弹力图与传统凝血检查对比研究[J].中华急诊医学杂志,2017,26(9):1043-1049.

[2] 于淑红,赵欣,高德珍,等.血栓弹力图对心脑血管疾病患者抗血小板治疗效果的评价作用[J]. 中国医刊,2019,54(8):871-874.

[3] 武子霞,刘志永,张伟,等. 血栓弹力图预测 SICU 患者抗凝治疗的风险[J]. 中华危重病急救医学,2018,30(7):658-661.

(转第 300 页)