

· 病例报告 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.01.09

比伐卢定用于肝素诱导血小板减少症的体外循环 心脏手术患者 1 例报告

Bivalirudin for anticoagulation in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case report and literature review

闫姝洁, 李景文, 杨 静, 杨 研, 陈立宇, 孔 博, 刘 刚, 范泓洋, 熊 超, 吉冰洋

[关键词]: 比伐卢定; 肝素诱导血小板减少症; 心脏手术; 心肺转流; 抗凝

[Key words]: Bivalirudin; Heparin-induced thrombocytopenia; Cardiac surgery; Cardiopulmonary bypass; Anticoagulant

心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)心脏手术中首选的抗凝剂是普通肝素,对于肝素应用禁忌的患者,如肝素诱导性血小板减少综合征(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)和肝素过敏,指南推荐采用比伐卢定抗凝^[1]。国内外对比伐卢定 CPB 中抗凝经验非常有限^[2]。近期,本院成功对 1 例合并 HIT 的患者,术中采用比伐卢定抗凝,实施 CPB 下室间隔穿孔修补术。现报告病例如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 患者女性,67 岁,身高 151 cm,体重 60 kg,因“急性心肌梗死、室间隔穿孔、室壁瘤形成”,收入重症监护病房,予主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump, IABP)辅助,应用肝素、低分子肝素抗凝后出现血小板计数急剧下降伴下肢深静脉血栓形成, HIT 抗体检测阳性,诊断 HIT,改用比伐卢定(泰加宁,深圳信立泰药业股份有限公司)抗凝,血小板计数恢复、下肢深静脉血栓好转。患者经内科治疗 6 周后,终末脏器功能不全纠正,但仍依赖 IABP 辅助,有外科手术指征。

1.2 手术方法 患者术前带 IABP 辅助,持续泵入比伐卢定 6 mg/h[0.1 mg/(kg·h)]抗凝,活化凝血时间(activated clotting time, ACT)基础值为 145 s。CPB 管路内预充比伐卢定 50 mg。开胸时经中心静脉注射比伐卢定首次剂量 90 mg(1.5 mg/kg),并以

150 mg/h(2.5 mg/(kg·h))持续泵入,给药 3 min 后测 ACT 值 407 s,行升主动脉和上下腔插管,追加比伐卢定 15 mg(0.25 mg/kg),泵速提高至 200 mg/h,复查 ACT 847 s,开始 CPB。升主动脉阻断后,主动脉根部灌注冷 HTK 液心肌保护。术中每 15~20 min 监测 ACT,主动脉阻断期间 ACT 值维持 500 s 以上,比伐卢定泵速 160 mg/h。手术操作完毕,升主动脉开放、心脏复跳后,查 ACT 值 565 s,比伐卢定泵速调低至 100 mg/h,并开始超滤。术后超声确认心脏结构无异常,停止比伐卢定泵入,积极平衡超滤 7 500 ml,比伐卢定停药 1 h 后,ACT 降至 461 s,缓慢还血减低流量,停止 CPB,剩余储血罐液面 50 ml。停机后,夹闭动、静脉管路,从给药侧路持续泵入比伐卢定 50 mg/h,打开微栓-储血罐侧路使剩余机血自循环,根据需要间断经主动脉插管还血至主动脉插管拔出、CPB 管路回收剩余机血 700 ml 全部由血液回收机处理后回输。转中监测膜肺跨膜压差稳定在 25~28 mmHg。转中维持给药侧路持续开放,其它侧路每间断 10 min 开放或以管道钳夹闭于侧路起始处。术中术野积极右心吸引,左心维持持续良好吸引,升主动脉开放前左心吸引停止时间约 3 min。CPB 期间温度稍高于常规手术,最低鼻咽温 33.7℃,最低膀胱温 34.6℃。

术中患者动静脉管路传感器冲洗液、台上纱布清洗液、血液回收抗凝液均为阿加曲班(达贝,天津药物研究院药业有限公司)生理盐水,阿加曲班浓度分别为 4 mg/L、20 mg/L 和 20 mg/L。

2 结果

手术转机时间 135 min,升主动脉阻断时间 46

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(闫姝洁、李景文、刘刚、吉冰洋),麻醉科(杨静、熊超),心外科(杨研、陈立宇、孔博、范泓洋)

通信作者:吉冰洋,Email,jibingyang@fuwai.com

min, 转中维持流量 $2.0 \sim 2.6 \text{ L}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$, 维持平均动脉压 $50 \sim 80 \text{ mmHg}$ 。转中尿量 $1\ 000 \text{ ml}$, 平衡超滤 $7\ 500 \text{ ml}$, 常规超滤 500 ml 。

患者术前贫血, 转中输注红细胞 10 U 。停机后血气: 血红蛋白 91 g/L , 乳酸 1.9 mmol/L 。停机后输新鲜冰冻血浆 400 ml 。停机 80 min 后患者出手术室, ACT 值为 336 s , 术后 11 h , 患者 ACT 值降至 162 s , 接近基线值。术后 1 h 、 3 h 、 5 h 、 9 h 的 ACT 值分别为 248 s 、 218 s 、 192 s 、 191 s 。术后 24 h 胸腔引流量 820 ml , 总胸腔引流量 $1\ 160 \text{ ml}$ 。术后共输注红细胞 2 U , 血小板 2 U 。

患者术后恢复顺利, 于术后第 5 日撤除 IABP, 术后第 12 日出院。

3 讨论

此前本院报道过 HIT 患者在非停跳冠状动脉旁路移植手术中采用比伐卢定或阿加曲班抗凝的病例^[3], 此例为本院首例在 CPB 心脏手术应用比伐卢定抗凝的病例。

比伐卢定由水蛭素的结构衍生而来, 是一种直接凝血酶抑制剂, 与凝血酶特异性结合抑制凝血酶功能, 无需依赖抗凝血酶。比伐卢定起效时间 $2 \sim 4 \text{ min}$, 半衰期约 $25 \sim 30 \text{ min}$ (肾功能正常情况下)。比伐卢定的清除主要通过凝血酶蛋白水解裂解清除 (占 80%), 部分经肾脏代谢清除 (占 20%), 也可通过超滤或血浆置换清除, 对于肾功能不全的患者, 比伐卢定半衰期延长。比伐卢定无拮抗剂, 药物自然代谢消除后凝血功能恢复^[4]。

比伐卢定在 CPB 应用的注意事项与其药代特征有关。首先, 比伐卢定主要经凝血酶蛋白水解裂解清除, 血流淤滞区域的比伐卢定水解速度加快, 可能导致血栓形成。因此对于术中存在血液淤滞风险的区域应尽量避免淤滞, 包括: ①CPB 侧路: 给药侧路持续开放, 其它侧路每 10 min 开放或管道钳夹于侧路起始处; ②桥血管: 静脉桥远端吻合后, 避免使用血液灌注, 缩短乳内动脉离断时间, 建议在吻合前离断; ③术野积血: 术野积血积极右心吸引, 如存积时间长, 吸入血液回收; ④停搏液: 不使用含血停搏液, 采用晶体停搏液灌注; ⑤剩余机血: 尽可能减少剩余机血量, 管路回收后, 剩余机血采用血液回收机处理。其次, 比伐卢定会经 65 KD 以上孔径半透膜的超滤器清除, 在 CPB 期间, 需注意超滤对药物浓度的影响, 在主要手术操作完成后, 可通过零平衡超滤加快药物清除。第三, 比伐卢定在低温时易蓄积, 与水解酶活性在低温时降低有关, 建议常规心脏手术术中温度不

宜过低, 可采用高流量常温 CPB 的管理策略。

关于 CPB 期间比伐卢定的抗凝监测, 当比伐卢定血药浓度高时, 比伐卢定血药浓度与 ACT 值线性关系较差, 而与蛇静脉酶凝结时间 (Ecarin clotting time, ECT) 相关性更好^[5]。由于本院无 ECT 床旁监测设备, 本例中采用 ACT 监测 (ACT+, Hemochron Signature Elite), 虽然国外报道将 ACT 目标值定于基础值 2.5 倍以上, 但由于此前本单位尚无比伐卢定应用的经验, 在本例中采用了更为积极的抗凝目标, ACT 值设 500 s 以上。给药剂量参考文献^[6]。

比伐卢定价格昂贵, 本例患者术中血液回收抗凝液、动静脉管路冲洗液、台上纱布清洗液均使用阿加曲班生理盐水溶液。也可用 100 mg/L 浓度的比伐卢定生理盐水溶液。血液回收处理清洗时, 建议加大生理盐水清洗量, 以尽可能减少回输血液中比伐卢定、阿加曲班的含量。

比伐卢定无拮抗剂, 抗凝状态的逆转依靠比伐卢定自身代谢, 术后止血相对困难, 术后引流量多, 因此对于该患者的术中输血阈值更为宽松。该患者比伐卢定停药后, ACT 回落时间较预期时间长, 这与比伐卢定持续输注半衰期本身较单次给药半衰期长有关。在中国健康人群比伐卢定药代动力学研究^[7]显示, 静推 0.75 mg/kg 比伐卢定后持续以 $1.75 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 的速度给药 4 h , 停药后比伐卢定半衰期为 $(0.94 \pm 0.26) \text{ h}$ 。本例患者在手术前已长期应用比伐卢定抗凝, 可能导致停药后半衰期更加延长。另外, 其它延长半衰期的可能的因素如下: ①患者术前血肌酐 $56.25 \text{ }\mu\text{mol/L}$, 但患者术前 6 周因急性心肌梗心性休克导致肾前性肾损伤, 可能肾功能未完全恢复, 使比伐卢定代谢时间延长; ②可能与术中比伐卢定剂量较大有关; ③可能与术中低温导致的凝血酶水解酶活性降低有关。因此, 笔者建议, 在密切监测 ACT 和膜肺跨膜压差的基础上, 可在术中维持相对低的 ACT 值 (达到基础值 2.5 倍即可), 并可使用较低的持续泵入剂量而非固定剂量 $2.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$; 同时, 可采用常温高流量的 CPB 管理策略。

国外也有阿加曲班用于 CPB 心脏手术中的报道^[8-9]。阿加曲班起效时间为 30 min , 半衰期 $40 \sim 50 \text{ min}$, 经过肝脏代谢清除, 超滤不可清除。由于其起效时间和半衰期均较比伐卢定长, 且目前尚无公认的 CPB 中应用的给药剂量推荐, 既往的个案报道显示其应用出血和血栓形成发生率高, 因此阿加曲班不作为 HIT 患者 CPB 抗凝的首选。对于肾功能严重不全的患者, 可尝试使用阿加曲班抗凝^[1]。

参考文献:

- [1] 吉冰洋, 闫姝洁, 章晓华, 等. 从经验到循证:《2019 欧洲成人心脏手术心肺转流指南》解读[J]. 中国体外循环杂志, 2020, 18(1):3-7.
- [2] Erdoes G, Ortmann E, Martinez Lopez De Arroyabe B, *et al.* Role of bivalirudin for anticoagulation in adult perioperative cardiopulmonary practice[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, 34(8): 2207-2214.
- [3] 于坤, 梁碧霞, 刘明政, 等. 肝素诱导的血小板减少症患者心脏外科手术期间抗凝治疗[J]. 中国体外循环杂志, 2018, 16(5):297-301.
- [4] Barlow A, Barlow B, Reinaker T, *et al.* Potential role of direct oral anticoagulants in the management of heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(8): 837-853.
- [5] VanCott EM, Roberts AJ, Dager WE. Laboratory monitoring of parenteral direct thrombin inhibitors[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43(3): 270-276.
- [6] McNair E, Marcoux JA, Bally C, *et al.* Bivalirudin as an adjunctive anticoagulant to heparin in the treatment of heparin resistance during cardiopulmonary bypass-assisted cardiac surgery[J]. *Perfusion*, 2016, 31(3): 189-199.
- [7] 柴栋, 王睿, 白楠, 等. 注射用比伐卢定在中国健康受试者中的药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(4):280-282.
- [8] Agarwal S, Ullom B, Al-Baghdadi Y, *et al.* Challenges encountered with argatroban anticoagulation during cardiopulmonary bypass[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2012, 28(1): 106-110.
- [9] Follis F, Filippone G, Montalbano G, *et al.* Argatroban as a substitute of heparin during cardiopulmonary bypass: a safe alternative[J]? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 10(4): 592-596.
- (收稿日期:2021-01-06)
(修订日期:2021-03-15)
- (上接第 19 页)
- [8] 胡强, 姚伟, 于坤, 等. 磷酸肌酸钠对重症心脏瓣膜手术患者心肌保护作用的临床研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2020, 20(3):3400-3402.
- [9] 董燕斐, 罗纲, 陈权涛. 小剂量麻醉诱导配合磷酸肌酸钠对重症心脏瓣膜置换术患者的心肌保护作用[J]. 右江医学, 2018, 46(2):186-189.
- [10] 胡旭东, 罗涛, 张武, 等. 磷酸肌酸钠对瓣膜置换术患者心肌缺血再灌注损伤的治疗作用[J]. 重庆医学, 2012, 41(1):25-27.
- [11] 陈波, 曹勇, 洗明海, 等. 改良 Del Nido 停搏液与改良 St.Thomas 停搏液在成人联合瓣膜置换术中的心肌保护效果分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2018, 25(1):58-62.
- [12] Zouein FA, Booz GW. Targeting mitochondria to protect the heart: a matter of balance[J]? *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(7): 885-888.
- [13] Qaed E, Wang J, Almoliqy M, *et al.* Phosphocreatine improves cardiac dysfunction by normalizing mitochondrial respiratory function through JAK2/STAT3 signaling pathway in vivo and in vitro [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 6521218.
- [14] Mingxing F, Landoni G, Zangrillo A, *et al.* Phosphocreatine in cardiac surgery patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(2): 762-770.
- [15] Pietropaolo A, Pierri CL, Palmieri F, *et al.* The switching mechanism of the mitochondrial ADP/ATP carrier explored by free-energy landscapes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1857(6): 772-781.
- [16] Vnucak M, Michalova R Jr, Granak K, *et al.* Potential possibility of phosphocreatine usage in internal medicine[J]. *Vnitř Lek*, 2019, 65(1): 30-36.
- [17] Yang F, Wang J, Zhai B. The myocardial protective effect of monosodium phosphate cardioplegia in cardiopulmonary bypass in infants with an atrial septal defect[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(28): e20934.
- [18] Wu Y, Liu H, Wang X. Cardioprotection of pharmacological post-conditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118628.
- [19] Torregroza C, Raupach A, Feige K, *et al.* Perioperative cardioprotection: general mechanisms and pharmacological approaches [J]. *Anesth Analg*, 2020, 131(6): 1765-1780.
- [20] Tavares JGP, Errante PR, Govato TCP, *et al.* Cardioprotective effect of preconditioning is more efficient than postconditioning in rats submitted to cardiac ischemia and reperfusion[J]. *Acta Cir Bras*, 2018, 33(7): 588-596.
- [21] Morano M, Angotti C, Tullio F, *et al.* Myocardial ischemia/reperfusion upregulates the transcription of the Neuregulin1 receptor ErbB3, but only postconditioning preserves protein translation: role in oxidative stress[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 233: 73-79.
- [22] Spannbauer A, Traxler D, Lukovic D, *et al.* Effect of ischemic preconditioning and postconditioning on exosome-rich fraction microRNA levels, in relation with electrophysiological parameters and ventricular arrhythmia in experimental closed-chest reperfused myocardial infarction[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2140.
- [23] Xu T, Ding W, Ao X, *et al.* ARC regulates programmed necrosis and myocardial ischemia/reperfusion injury through the inhibition of mPTP opening[J]. *Redox Biol*, 2019, 20: 414-426.
- (收稿日期:2021-03-15)
(修订日期:2021-04-30)