

· 专家述评 ·

心脏外科手术中的血液保护

李永旺, 杨天德

(第三军医大学新桥医院麻醉科, 重庆 400037)

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.19.001

中图分类号:R654.1;R457.1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)19-2545-03



李永旺

心脏外科体外循环(CPB)期间,血细胞和血小板被大量破坏,凝血和纤溶系统被激活造成凝血功能异常,增加了术后再次开胸探查的概率,延长了机械通气和住院时间,增加了血液输注,还可导致肾功能衰竭、脓毒症和心律失常发生率,甚至增加死亡率。而异体输血还会增加感染肝炎、艾滋病等传染病

及其他并发症的机会,因此,采取血液保护措施,减少出血和异体输血显得日益重要。

1 CPB 对血液系统的影响及机制^[1-3]

1.1 CPB 对红细胞的影响 CPB 血系的机械挤压,氧合器、管路、微栓滤器以及各连接部位骤然口径变化的剪切应力和喷射力,负压吸引术野血液过程中产生的气-血界及组织-血界,生物相容性较低的 CPB 管道材料等多种因素均可破坏红细胞膜,导致急性溶血。还可导致红细胞机械脆性增加,寿命缩短,诱发延迟溶血。

1.2 CPB 对白细胞的影响 通过直接途径或补体激活的间接途径激活白细胞,使其释放大量的酶类和炎症介质,如细胞因子、弹性蛋白酶、花生四烯酸代谢产物、氧自由基等,进而诱发全身炎症反应。

1.3 CPB 对血小板的影响 预充液的稀释作用、氧合器的大面积吸附、人工材料异物表面等各种直接或间接途径均可激活血小板,使其发生黏附、聚集、收缩、释放等反应,激活的血小板沉积在氧合器及其滤网上,形成大量微栓,导致血小板数量减少和功能的下降,CPB 时的低体温也影响血小板的功能,并一直持续至 ICU。这些都增加了患者术后异常出血的发生率。

1.4 CPB 对凝血和纤溶系统的影响 血液与 CPB 管道接触,以及心内引流血中的组织因子、损伤的血管内皮等同时激活内源性和外源性凝血通路;与此同时,纤溶系统也被激活。凝血和纤溶的活化,随之引起消耗性过程发生。凝血酶使纤维蛋白

原转化为纤维蛋白单体,导致组织纤溶酶原激活剂(tPA)释放,启动纤溶。凝血酶可以通过释放组织因子通路抑制剂抑制组织因子通路并刺激 tPA 释放,使纤溶酶原转化为纤溶酶,从而对凝血进行负性调节。纤溶酶裂解纤维蛋白原和纤维蛋白单体形成纤维蛋白多聚体和二聚体,激活因子 V 和 VIII,直接作用于血小板膜受体。因此,减轻凝血酶和纤溶酶的影响,维持 CPB 期间的凝血稳态非常重要。凝血酶和纤溶酶无限制的活化最终使凝血因子和血小板大量消耗,导致 CPB 期间弥散性血管内凝血(DIC)。

2 血液保护措施及方法

2.1 严格掌握输血指征^[4] 中度低温 CPB 期间,只要患者没有脑氧输送降低的风险(如脑血管意外病史、糖尿病、脑血管病和颈动脉狭窄)、Hb 低于 60 g/L 时输入红细胞是合理的。而有脑氧输送降低风险的患者则应保持较高的 Hb。当 Hb 高于 60 g/L 时,应根据患者的临床情况决定是否输入红细胞。此时应考虑多种因素,包括与患者相关的因素如年龄、疾病的严重程度、心功能及终末器官是否有缺血危险;与临床情况有关的因素如大量的或活动性出血;实验室或临床生理参数如 Hct、SvO₂、心电图或超声心动图显示心肌缺血等。若终末器官(如中枢神经系统和消化道)有缺血危险,即使 Hb ≥ 7 g/L 或更高(Hb = 10 g/L),此时输血也并非不合理。

2.2 术前自体血储备^[5] 术前自体血储备的好处是避免或减少异体血的输入,预防输血导致的传染病,避免发生同种异体免疫,预防异体输血引起的不良反应。以往认为年龄大于 60 岁的患者不宜自体采血,但现在大量临床研究表明 60 岁以上的患者能够安全耐受术前自体采血 1~3 单位,已有 80 岁行冠状动脉搭桥手术的患者术前自体预先储备血的文献报道。但禁用于可能患菌血症的患者、肝功能不良、严重心脏病、贫血、出血及血压偏低者、采血可能诱发疾病发作或加重缺血后迟发性晕厥史者。

2.3 急性等容血液稀释(acute normovolemic hemodilution, ANH)^[6] 在 CPB 开始时将右房或上下腔插管中最初引流的 500~1 000 mL 肝素血储存于血袋中,同时经主动脉输入等量的林格氏液。由于使用膜肺有足够的氧合能力,转流中血清乳酸盐水平正常,SvO₂ 大于 60%,提示周围组织氧输送(DO₂)正

李永旺:第三军医大学新桥医院麻醉科副主任医师,副教授,医学博士,博士后。1994年毕业于新乡医学院医疗系临床专业,2000年获得第三军医大学麻醉学硕士学位,2003年获得第三军医大学呼吸病学博士学位。2004~2006年在首都医科大学从事麻醉学博士后研究。主要研究方向为心、肺、脑保护,全身炎症反应综合征。已在国内外学术期刊发表学术论文 30 余篇,获得军队医疗成果三等奖一项,广东省科技成果三等奖一项。国家自然科学基金评审专家。

常,允许将血液稀释至 Hct 20%。在主动脉拔管及肝素中和后再将放出的血液回输。据报道 CPB 结束后 Hct 一般可达 27%。CPB 开始时放血方便、安全,因为一旦血液稀释引起血流动力学不稳定可立即开始转机,从而预防心肌缺血和损伤。此法利用血液稀释原理可使 CPB 中及 CPB 后丢失的 Hb 量减少,而且放出的自体血不与 CPB 管道的异物表面接触,其中血小板及白细胞均未被激活,回输后可提供较好的止血条件。

2.4 血液回收^[7-8] 血液回收是将术野的失血吸引到血液回收机内,将凝块、异物、破碎红细胞、抗凝药、血小板、游离 Hb 与红细胞分离,最后得到浓缩的红细胞经洗涤后回输到体内。由于不含血小板和凝血因子,因此,大量失血的患者,应同时补充血小板和冷冻血浆。该法的好处是能够迅速补充失血,同时避免了异体输血的并发症。但禁用于血液流出血管外超过 6 h,怀疑血液被细菌、粪便、羊水或消毒液污染,怀疑血液含有癌细胞或发生严重溶血的情况。

CPB 终止后余血的回收,从理论上讲,停机时 CPB 对血液的破坏作用达最高峰,致使机器内的余血含有较多游离血红蛋白、炎症介质等有害成分,直接回输将带来不利影响,同时也增加机体的液体负荷。然而,没有研究证实回输机血会导致严重损伤,所以,回输机血实际上仍被大多数人采用,当然这种做法需要进一步研究。大量的余血经超滤或洗血球技术处理后回输,可明显提高余血的质量,但费用较高。对于转流时间短及肉眼观察血液破坏轻者,国内大多数单位还是直接回输余血,因余血内含有肝素,在鱼精蛋白中和后回输应不断追加鱼精蛋白,一般 100 mL 余血需用 5~10 mg 鱼精蛋白。

2.5 血液麻醉^[9-10] 即在麻醉后术前或 CPB 前选择性、预防性使用抗纤溶药、可逆性血小板抑制药或凝血酶抑制药,以抑制某些血液成分的最初反应,使之不能激活或处于“冬眠状态”,或暂时停止 CPB 中凝血过程的发展及“全身炎症反应”,抑制补体激活,抑制中性白细胞、血小板和单核细胞释放。这些抑制是可逆的“血液麻醉”。

肝素是有效、可逆、价廉的抗凝剂,但肝素抗凝的最佳剂量仍有争议。目前多主张使用大剂量肝素。低剂量全身肝素化(ACT 约 300 s)可能有助于 CPB 期间血液保护,但其安全性尚未得到很好的研究。若患者所需 CPB 时间较长(>2~3 h),应维持较高浓度或患者特异性浓度的肝素以减少凝血系统的活化,减少血小板和凝血因子的消耗,减少血液输注;高剂量肝素能显著抑制凝血酶产生,减少血液输注。一项针对冠脉搭桥合并瓣膜修补/置换的研究发现,维持较高的肝素浓度,能够保护抗凝血酶 III 和因子 I、V、VIII,并抑制凝血酶和纤维蛋白溶解活性。另一项针对深低温停循环的研究发现,与低剂量肝素相比,高剂量肝素能显著抑制凝血酶和纤维蛋白溶解活性,尤其在使用抑肽酶的情况下。因此,对于高危患者需要延长 CPB 时间,使用高剂量的肝素是合理的。

赖氨酸类似物——6-氨基己酸(epsilon aminocaproic acid, EACA)和氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)有抑制纤维蛋白溶解作用,是围术期的血液保护药物。EACA 主要通过发挥纤溶酶原抑制剂的作用,部分通过抗血纤维蛋白溶素活性。TXA 作用与 EACA 类似但效能约是 EACA 的 10 倍。这 2 种药物被归为赖氨酸类似物,因为它们通过与纤溶酶原分子上的赖氨酸

结合位点相结合来抑制纤溶酶原。这 2 种药物能有效减少心外科手术总的失血量,减少血液输注^[11-12]。

广谱的蛋白酶抑制剂——乌司他丁是从人类尿液中提取的糖蛋白,已经取代传统的易引起严重过敏反应的蛋白酶抑制剂——抑肽酶,能够抑制多种水解酶的活性而发挥抗炎作用,并能稳定溶酶体膜,清除自由基,抑制过量超氧化物的产生及消除产生的超氧化物,抑制炎症介质释放。其半衰期较短,仅为 40 min 左右,可以单次静脉注射。Nakanishi 等^[13]研究表明 CPB 开始前使用乌司他丁能显著抑制炎症因子的释放,减轻 CPB 引起的急性肺损伤。

使用血小板抑制剂,CPB 期间,血小板被活化、破坏,导致数量减少,功能下降,是造成术后失血的重要原因之一。血小板发生聚集反应是因为血小板受体(glycoprotein, GP) II b/III a 复合物与纤维蛋白原发生交联。血小板受体 GP II b/III a 抑制剂可以抑制血小板聚集反应,从而减轻血小板的破坏。阿昔单抗(abciximab)和依替巴肽(eptifibatide)是长效的抗血小板药物,有研究认为这 2 种药物增加术后出血。Kondo 等^[14]研究表明短效的血小板抑制剂 FK633 能有效抑制血小板聚集以及与纤维蛋白原结合,维持血小板计数。从理论上讲,短效的或可逆的血小板抑制剂能保护 CPB 期间血小板功能。去氨加压素[DDAVP(1-deamino-8-darginine vasopressin)]是人体精氨酸加压素的衍生物,能激发人体内储存于血管内皮系统的凝血因子 VIII 和增强血小板功能,从而达到止血的作用。使用方法是在鱼精蛋白中和肝素后,给予适量的 DDAVP 缓慢静脉输注。大量研究表明 DDAVP 能减少心脏外科 CPB 后的出血,尤其对于血小板功能障碍(如尿毒症和 CPB 导致的血小板功能障碍)和血管性血友病患者^[4]。但不建议常规预防性应用^[15]。

研究显示术后止血与外源性凝血通路中的 VII 因子有关,因此重组活化的凝血因子 VII (recombinant activated factor VII, r-FVIIa)目前被用于治疗 CPB 后顽固的出血。由于该药有可能产生血栓并发症。因此,仅用于经常规治疗不奏效而又没有明确的手术操作原因所引起的严重顽固性出血^[16]。

2.6 有助于血液保护的设备及方法 小型化 CPB^[17-18],使用低的预充(450~800 mL)结合离心泵的小型化 CPB 可减少 Hct 的过度降低,可作为血液保护手段之一。Abdel 等^[18]报道使用小型 CPB 减少凝血和纤溶的活化,有利于减少血液输注。一项回顾性研究(970 例患者择期 CABG)和 2 项前瞻性随机研究(分别为 400 例择期 CABG 和 100 例主动脉瓣置换患者)报道该技术与传统 CPB 相比至少减少 50%红细胞输注量。而有 2 项随机对照实验(分别为 30 例和 204 例 CABG 患者)没有发现该法减少输注量。还有研究认为该法增加气栓危险性。

超滤技术的使用,CPB 的血液稀释方法使机体处于一种稀释性凝血异常状态,表现为低浓度的纤维蛋白原和其他凝血因子。超滤可提高红细胞压积和血浆蛋白浓度,提高血液的携氧能力和胶体渗透压,增加血小板和血浆因子等凝血因子的含量,有利于止血机制的恢复,极大减少术后胸腔引流量,使患者尤其是婴幼儿术后不输或少输血液制品。

目前,超滤技术主要包括普通超滤(conventional ultrafiltration, CUF)和改良超滤(modified ultrafiltration, MUF)。有关超滤的研究较多,然而结果并不一致,目前认为对于预充液

占较大比例的患者尤其是小儿患者,使用 MUF 是有益的。对于成人患者,CPB 期间或 CPB 后即刻常规使用超滤用于血液保护并不一定有益处,因此不推荐常规使用^[19]。

2.7 外科技术 外科技术的提高和改进也是减少出血重要的一方面。非 CPB 的心外科手术输血需求量明显减少,如非 CPB 冠脉搭桥术,可以避免 CPB 相关的凝血紊乱。腔内移植术用于腹主动脉瘤与开放修补术相比,可明显减少出血量。CABG 时使用双侧乳内动脉移植者与使用隐静脉或单侧乳内动脉移植者相比,术后出血量明显增多。使用微创心血管外科也可以减少术中出血量。一些传统的方法如局部使用肾上腺素、局部使用止血剂等也有助于减少出血量。在高危复杂的心脏和主动脉修复术中(如左室游离壁破裂和主动脉壁夹层形成)使用局部封闭剂如纤维蛋白粘合剂可能有益,但其并发症也不容忽视^[20]。

2.8 提高麻醉质量减少应激反应 足够的麻醉深度和控制性低血压可减少失血 30%。防止浅麻醉和手术诱发的自主神经反射亢进,关键是提升麻醉质量和降低应激反应。另外,还应减少动静脉穿刺时的出血。

参考文献:

- [1] Christensen MC, Krapf S, Kempel A. Costs of excessive postoperative hemorrhage in cardiac surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 138: 687.
- [2] Likosky DS, Fitzgerald DC, Groom RC. Effect of the perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery clinical practice guidelines of the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists upon clinical practices [J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(5): 20.
- [3] Reeves BC, Murphy GJ. Increased mortality, morbidity, and cost associated with red blood cell transfusion after cardiac surgery[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2008, 23: 607.
- [4] Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists clinical practice guideline [J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(5): 27.
- [5] Van der Linden P, Dierick A. Blood conservation strategies in cardiac surgery[J]. *Vox Sang*, 2007, 92(2): 103.
- [6] Jalali A, Naseri MH, Chalian M. Acute normovolaemic haemodilution with crystalloids in coronary artery bypass graft surgery: a preliminary survey of haemostatic markers[J]. *Acta Cardiol*, 2008, 63(3): 335.
- [7] Wang G, Bainbridge D, Martin J. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Anesth Analg*, 2009, 109(2): 320.

- [8] Klein A, Nashef S, Sharples L, et al. A randomized controlled trial of cell salvage in routine cardiac surgery[J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(5): 1487.
- [9] Gorman JH, Edmunds LH. Blood anesthesia for cardiopulmonary bypass[J]. *J Card Surg*, 1995, 10(3): 270.
- [10] Davis N, Jones D, Cruchley P. Multimodal blood conservation in cardiac surgery[J]. *Transfusion*, 2007, 47(2): 3.
- [11] Bosteels A, Demeyere R, Arnout J. Comparison of tranexamic acid, aprotinin and placebo on blood conservation, fibrinolysis and platelet function with extensive heart surgery[J]. *European Journal of Anaesthesiology*, 2006, 38: 2.
- [12] Ide M, Bolliger D, Taketomi T, et al. Lessons from the aprotinin saga: current perspective on antifibrinolytic therapy in cardiac surgery[J]. *J Anesth*, 2010, 24(1): 96.
- [13] Nakanishi K, Takeda S, Sakamoto A, et al. Effects of ulinastatin treatment on the cardiopulmonary bypass-induced hemodynamic instability and pulmonary dysfunction[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(5): 1351.
- [14] Kondo N, Wakayama F, Suzuki Y, et al. The state of platelets preserved in extracorporeal circulation with a glycoprotein II b/III a inhibitor [J]. *Thrombosis Research*, 2004, 113: 303.
- [15] Pleym H, Stenseth R, Wahba A, et al. Prophylactic treatment with desmopressin does not reduce postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin before surgery[J]. *Anesth Analg*, 2004, 98: 578.
- [16] von Heymann C, Redlich U, Jain U, et al. Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after cardiac surgery—a retrospective analysis of safety and efficacy [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33: 2241.
- [17] Ohata T, Mitsuno M, Yamamura M. Beneficial effects of mini-cardiopulmonary bypass on hemostasis in coronary artery bypass grafting: analysis of inflammatory response and hemodilution[J]. *ASAIO J*, 2008, 54(2): 207.
- [18] Abdel AM, Einahal N, Airahman YA. Mini-cardiopulmonary bypass impact on blood conservation strategy in coronary artery bypass grafting: OP4-1 [J]. *Br J Sur*, 2010, 97: 14.
- [19] Boodhwani M, Williams K, Babaev A, et al. Ultrafiltration reduces blood transfusions following cardiac surgery: a meta-analysis [J]. *Eur J Cardio-Thorac*, 2006, 26(30): 892.
- [20] Nakajima T, Kawazoe K, Izumoto H. Effective use of fibrin glue for acute aortic dissection [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79: 1793.