

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00911

• 综述 •

## 可吸收止血材料的安全性与临床应用

巴根<sup>△</sup>, 赵贵成<sup>△</sup>, 傅强\*

第二军医大学长海医院骨科, 上海 200433

**[摘要]** 简要综述了近年国内外主要的可吸收止血材料, 包括氧化纤维素与氧化再生纤维素、凝血酶制剂、纤维蛋白胶、胶原类制剂、止血明胶、 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯类组织胶、牛白蛋白和戊二醛化合物、壳聚糖类止血材料、微孔多聚糖类止血粉的组成、止血机制、安全性及临床应用, 特别对不同成分的止血材料与机体凝血机制的关系进行总结, 展望了可吸收止血材料未来的发展趋势。

**[关键词]** 可吸收止血; 止血材料; 局部止血

**[中图分类号]** R 605.972 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)08-0911-04

### Absorbable hemostatic materials: safety and clinical application

BA Gen<sup>△</sup>, ZHAO Gui-cheng<sup>△</sup>, FU Qiang\*

Department of Orthopedics, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** This paper reviews the composition, mechanisms, safety and clinical application of major absorbable hemostatic materials, including oxidized cellulose, oxidized regenerated cellulose, thrombin sealants, fibrin glue, collagen, gelatin,  $\alpha$ -cyanoacrylate sealants, bovine albumin and gluteraldehyde, chitosan-based hemostatic agents and microporous polysaccharide. Special attention was paid to the relationship between different absorbable hemostatic agents and the blood coagulation mechanism. We also discussed the future development of absorbable hemostatic agents.

**[Key words]** absorbable hemostasis; hemostatic agents; topical hemostasis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(8): 911-914]

可吸收性止血材料可以直接减少机体失血从而有效维持血容量, 避免全身凝血药物使用所带来的不良反应, 减少输血及手术时间; 而且能够间接地缩短患者的 ICU 停留时间及住院时间从而降低开销。目前市场已开发出多种不同组成和不同机制的止血材料, 这些材料因其各自的特性而被应用于不同场合。本文就当前常用的可吸收止血材料作简要综述。

### 1 氧化纤维素与氧化再生纤维素

氧化纤维素(商品名 Oxycel)是纤维素衍生物的一种, 由纤维素经一氧化氮氧化而成。而氧化再生纤维素(商品名 Surgicel)是纤维素经氧化处理成为纤维素酸的薄纱状或棉布状可吸收止血材料。两者均具有良好的组织相容性, 柔软而菲薄, 易于包、敷、填塞等操作。其止血机制是具有酸性的羧基与血红蛋白中  $Fe^{3+}$  结合, 形成棕色胶块, 封闭毛细血管末端而止血, 同时在密切接触伤口后, 可使血液中的凝血成分

聚集在网眼纱布上, 但并不依赖生理性凝血机制<sup>[1]</sup>。

有证据表明 Surgicel 于接触创面 1 d 内便开始被机体吸收, 吸收速率随用量和局部血供以及局部组织的性质而定, 一般为 4~8 周。Surgicel 能降低损伤组织周围 pH 值, 这种高酸性环境有一定的抗菌能力, 然而高酸性环境同时能增强损伤组织周围炎症反应, 使伤口愈合延迟<sup>[2]</sup>。

### 2 凝血酶制剂

凝血酶是一种血清蛋白酶, 能够将纤维蛋白原转变为纤维蛋白, 激活凝血因子  $\text{XIII}$  并加固由纤维蛋白和其他蛋白质所形成的血凝块。尽管重组人凝血酶(商品名 Recothrom)已于 2008 年 1 月获得美国食品及药品监督管理局(FDA)认证, 而且与人源或牛源性凝血酶相比具有潜在优势(例如可以减少患者凝血酶抗体的形成和降低感染血源性传染病的风险), 但市场上大多数的凝血酶制剂仍来自牛血浆<sup>[3]</sup>。随后 Crean 等<sup>[4]</sup>将关于手术中患者使用牛凝血酶安全性的报道进行了

**[收稿日期]** 2011-01-18 **[接受日期]** 2011-05-03

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30872629), 上海市科技启明星计划(10QH1403100). Supported by National Natural Science Foundation of China(30872629) and Shanghai Science and Technology Rising Star Program(10QH1403100).

**[作者简介]** 巴根, 第二军医大学临床医学专业 2006 级本科学员. E-mail: gener.2009@163.com; 赵贵成, 第二军医大学临床医学专业 2007 级本科学员. E-mail: yxy20080803@live.cn

<sup>△</sup>共同第一作者(Co-first authors).

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81873396, E-mail: Johson.f@163.com

整理,全部38项研究中约一半为个案报道,这其中仅41%的作者报道了关于牛凝血酶所致的凝血功能紊乱;与之相对应的是另占半数的大型实验中血液并发症更为常见,但这些并发症均被证实与牛凝血酶及其所引发的免疫反应无关。因此作者认为关于牛凝血酶安全性的探讨暂无定论。

### 3 纤维蛋白胶

纤维蛋白胶因Matras在1972年成功应用于动物模型的外周神经切除上而发展起来。它的2种主要成分需单独分装:(1)经冻干富集的血凝蛋白(反应试剂);主要为纤维蛋白原、凝血因子Ⅻ和纤维结合素;(2)经冻干处理的凝血酶(催化剂)。使用时将两者混合滴于创面即可,止血作用主要是复制机体凝血反应的最后阶段,即凝血酶催化纤维蛋白原转化为纤维蛋白,使血液凝固,从而达到止血目的。但纤维蛋白胶不依赖于机体的凝血成分,因此它可以应用于凝血功能障碍或正在使用肝素或抗凝药物的患者<sup>[5]</sup>。然而历史上关于纤维蛋白胶的安全性一直存在质疑,并且在20世纪90年代,美国FDA证实该类制剂含有杂质,甚至在其冷沉淀中检测到未失活的病毒。另外,有些纤维蛋白胶在使用时需临时加入抑肽酶(例如Tisseel和Beriplast均配有牛抑肽酶,而Crosseal配有氨甲环酸)以减缓凝血过程中纤维蛋白的溶解。2008年曾有关于抑肽酶使心脏手术死亡率增加的报道<sup>[6]</sup>,其后Bayer医药公司收回了其在各医院药房的抑肽酶制剂(商品名Trasylol)。不过Tisseel和Beriplast的销售并未因此而受到影响。

### 4 胶原类制剂

微纤维胶原最初出现在1969年,是一种牛胶原的疏水性酸盐。其止血机制是当微纤维胶原与血液接触后,聚集血小板形成血凝块迅速止血,通常2~5min内即可达到止血效果,特别适用于手术中难以结扎或烧灼无效的局部出血,组织较脆或血管丰富部位的出血以及大面积软组织渗血。由于其止血过程需要血小板的激活,因此不适用于血小板减少症的患者,但是对于肝素化引起的出血,仍有很好的止血效果<sup>[7]</sup>。Endo-Avitene是一类专门用于腹腔镜术中渗血的新型止血材料<sup>[8]</sup>,它能够通过腹腔镜套管针放入患者体内,快捷方便。但胶原材料来自动物,可引发过敏反应,并且因为是异种蛋白可增加术后感染概率,甚至形成异物肉芽肿,使用时应将出血面血液吸净,去掉多余部分,尽量减少残留<sup>[9]</sup>。

CoStasis为Cohesion公司推出的一种止血喷雾剂,由微纤维胶原和凝血酶组成。两种成分均从牛身上提取并装于氯化钙缓冲液中,于术中使用利用患者的血浆为胶原纤维凝块的形成提供纤维蛋白原。国外学者曾在冠脉搭桥手术中比较CoStasis与胶原海绵的止血效果,实验组76%的病例可在3min内止血,而对照组仅有46%,但CoStasis并不能减少术中血液制品的输注<sup>[10]</sup>。

### 5 止血明胶

止血明胶经牛皮提取并纯化而成,其多孔结构可吸收重于自身45倍的血液,在吸收血液后体积膨胀封闭血管裂口

或创面,并激活血小板,促进血凝块形成,达到止血目的。止血明胶虽然来源于动物组织,但没有抗原性,无组织反应,留在体内经酶作用4~6周后可被人体消化吸收。与氧化再生纤维素不同的是,止血明胶不会影响创伤周围组织的pH值,因此更适合与其他止血材料联合使用<sup>[11]</sup>。但明胶止血需要机体凝血因子的参与,对于有凝血障碍的患者效果欠佳<sup>[12]</sup>,同时因其吸收血液后膨胀可能压迫伤口周围组织,故不适用于靠近神经或空间狭小的手术部位。

由Baxter公司研发的FloSeal将牛明胶基质与凝血酶制剂进行了组合,明胶颗粒通过体积膨胀对伤口进行填塞压迫止血,凝血酶加速血凝块形成。但如前文所述,这两种成分发挥止血作用均依赖机体凝血机制。另外,FloSeal中的凝血酶来自人类血浆,目前已经证实通过两步蒸汽加热法处理可以有效降低血浆中的病毒载量,但制造商承认目前尚没有能够彻底清除人类血浆制品中病毒传染性的加工工艺<sup>[13]</sup>。

### 6 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯类组织胶

$\alpha$ -氰基丙烯酸酯属于化学反应型胶粘剂,可在室温下存放,给药装置简单。其粘合能力极强,几乎可以称为机体组织的“超级胶水”。 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯类组织胶的粘合反应无需机体自身物质的参与<sup>[14]</sup>,而且还具有一定的抑菌作用,Kinoshita等<sup>[15]</sup>发现,使用粘合剂粘合可显著降低深部感染和浅表感染的发生率,并提出使用氰基丙烯酸酯粘合可以降低心脏手术患者的术后感染。

尽管在应用早期发现 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯类组织胶在降解过程中释放出氰和甲醛等有毒物质,能够引起炎症反应或造成伤口愈合延迟<sup>[16]</sup>,但目前通过加长侧链的办法(例如国内的复方505i和508系列粘合剂主要成分为 $\alpha$ -氰基丙烯酸正丁酯、 $\alpha$ -氰基丙烯酸正辛酯等)已使其安全性大大提高。 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯类粘合剂现已应用于血管外科中的小管径血管吻合、神经外科中的硬脑膜修补、骨科中的骨折粘合以及各类软组织修补等,并且成为介入栓塞治疗中的首选材料。

### 7 牛白蛋白和戊二醛化合物

BioGlue由Cryolife公司研发,是由牛白蛋白与戊二醛制剂组成的胶体,两种溶液分装在一个由双房注射器组成的给药系统中。给药时,两种分子在给药器尖端交联并形成共价化合物,进而接触创面并将其封闭。BioGlue的止血过程独立于机体凝血机制,在给药后20~30s便开始聚合,2min内达到粘合强度。BioGlue的不良反应包括神经组织损伤<sup>[17]</sup>和缝合针眼处的渗漏<sup>[18]</sup>等。

近些年BioGlue对于局部组织潜在的不良影响正在日益受到重视,有人观察了BioGlue在患处使用多年后的情况,他们发现该处仍有BioGlue残留并且残留物被周围质疏松的异常组织所包裹,提示BioGlue可能影响正常愈合<sup>[18]</sup>,而且由于给药处的局部组织无法继续生长,因此不推荐在儿童手术中使用。

### 8 壳聚糖类止血材料

几丁质聚合物存在于多种生物体内,它参与构成节肢类

动物的外骨骼,并组成真菌和酵母菌的细胞壁。壳聚糖是几丁质脱乙酰基的初级衍生物,基本单位是葡萄糖胺,而葡萄糖胺是人体内存在的物质,因此,壳聚糖与人体细胞有良好的亲和性,无排斥反应,生物相容性好,可以生物降解。壳聚糖不依赖于机体凝血因子,而是直接与红细胞和血小板发生交联反应形成血凝块<sup>[19]</sup>。此外,壳聚糖还具有抑制多种细菌和真菌生长的作用,由壳聚糖制成的创面敷料还具有吸水透氧性,使得敷料下的创面组织可以得到足够的氧分压,有利于上皮细胞从周围爬行,抑制成纤维细胞生长的功能,所有这些特点都赋予它作为创面止血材料的良好性能<sup>[20]</sup>。但是,由于壳聚糖本身止血作用有限,对于广泛出血的创面止血效果不很理想。尹刚等<sup>[21]</sup>通过剂型改造和结构改变将壳聚糖制作成粉剂,并加入钙、锌制剂,研制出一种新型壳聚糖止血粉,实验证明新型壳聚糖止血粉在大鼠中肝叶切除出血模型中应用效果良好。

## 9 微孔多聚糖类止血粉

Arista 和 HemoStase 为美国 FDA 新近批准上市的简单、安全和有效的可吸收型止血材料,其主要成分即微孔多聚糖。微孔多聚糖类止血粉是植物型止血材料,散粉剂型能迅速吸收血液中的水分,并将血液中体积大于孔道孔径的有形成分(如血小板、红细胞、清蛋白、凝血酶和纤维蛋白等)聚集在其周围,形成“即时凝胶”;同时通过提高血液有型成分浓度,加速内源性凝血因子的激活,缩短凝血时间,止血作

用在数秒钟内完成,可以广泛应用于多种外科手术,如心脏、脊髓以及普通外科等,24~48 h 即被机体吸收降解<sup>[22]</sup>。微孔多糖止血粉吸水形成的黏性水凝胶具有润滑作用和生物屏障作用,能自动快速黏附于器官或创伤表面,形成屏障膜,并且其具有的止血作用能够抑制纤维蛋白束形成,防止内脏因血肿机化形成粘连<sup>[23]</sup>。

国内学者根据微孔聚糖的制备原理将甘薯淀粉利用多种酶联合应用的方法制备出多孔止血淀粉(porous hemostatic starch, PHS),并对比 PHS 与 Arista 止血粉在家兔对肾脏出血的止血效果。实验结果显示:PHS 用于肾实质出血的止血可达到与 Arista 相似的止血效果,多孔结构所形成的表面积优于后者<sup>[24]</sup>。PHS 使用方便,操作简单,且其生产成本大大低于 Arista,形成产品后有利于在国内推广应用。不足之处是 PHS 和 Arista 的止血作用均需通过外力压迫才能发挥,所形成的血凝块可能脱落,存在继发性出血隐患,不适合血流压力高的血管止血。

## 10 展望

本文所涉及的止血材料(表1)中有些成分为动物源性,这些材料在使用时可能由于免疫反应而引发严重的低血压、系统性炎症以及过敏反应等。另外,这些动物源性成分对于造成病毒感染亦存在一定风险(例如任何提取自牛的成分均有传播牛海绵状脑病的可能<sup>[25]</sup>,但迄今还没有此类事件的报道),类似的描述在该类止血产品的说明书上也可以看到。

表 1 不同成分的止血材料与机体凝血机制的关系

Tab 1 Relationship between different absorbable hemostatic agents and blood coagulation mechanism

Hemostatic agents	Depending on blood coagulation mechanism	Not depending on blood coagulation mechanism
Containing animal-derived materials	Thrombin <sup>a</sup> Collagen <sup>c</sup> CoStasis <sup>e</sup> Geltin <sup>f</sup> FloSeal <sup>g</sup>	BioGlue <sup>b</sup> Fibrin glue <sup>d</sup>
Not containing animal-derived materials	Recothrom	Oxycel and Surgicel $\alpha$ -Cyanoacrylate sealants Microporous polysaccharide Chitosan-based hemostatic agents

<sup>a</sup>: Thrombin is derived from a bovine or a human source; <sup>b</sup>: Bovine serum albumin and glutaraldehyde tissue adhesive; <sup>c</sup>: Water-insoluble acid salts of bovine collagen; <sup>d</sup>: Human thrombin and bovine aprotinin; <sup>e</sup>: Composite of bovine microfibrillar collagen and bovine thrombin in a calcium chloride buffer; <sup>f</sup>: Geltin is depurated from bovine-derived skin; <sup>g</sup>: Bovine-derived gelatin-based matrix and human-derived thrombin

更重要的是,外科医生应该注意到使用含有牛源性成分止血材料的禁忌人群之一便是含有相应抗体的患者。Weaver 等<sup>[26]</sup>研究发现,27% 的患者在暴露于牛源性凝血酶后产生了抗体,因此这些患者在以后的手术中都应尽可能避免接触含有相同成分的止血制剂。

从实用性的角度讲,手术的客观条件决定了外科医生对止血剂的选择。对于可吸收性止血材料的选择常会因手术的不同而多种多样,并且这主要取决于医生的个人经验和现场可选材料的种类,而非基于实验证据。对于止血机制为加速血凝块形成的材料来说,其缺点是它们仅对流速较小的出

血有效,因此使用时必须配合止血钳夹,这就使得上述止血材料在使用时常常需要外科医生提前预测出血量或者反复多次使用止血钳。所以有些外科医生在这种情况下更偏向于选择不依赖机体凝血机制并且能够迅速封闭创面的材料,例如牛血清白蛋白和戊二醛组织粘合剂,而其不良反应前文已述及,如渗漏、局部组织损害和与动物源性制剂相关的免疫反应等。

理想的止血材料应该不依赖于机体凝血机制,甚至当机体凝血障碍时亦可发挥止血作用,而且不含有动物源性成分,因此氧化纤维素与氧化再生纤维素、 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯类组

织胶、微孔多聚糖类止血粉、壳聚糖等止血材料更易受到外科医生的青睐;并且这类材料价格相对低廉、生物吸收度较好、不含任何动物成分、无病毒感染风险。随着对重组凝血酶研究的发展和大量非动物源性止血材料的发明,可吸收止血材料领域将会有更大的发展。

#### [参考文献]

- [1] Jamborova G, Pospisilova N, Semecky V, Hyspler R, Ticha A, Pospechova K, et al. Microdispersed oxidized cellulose as a novel potential substance with hypolipidemic properties[J]. *Nutrition*, 2008, 24: 1174-1181.
- [2] Krizová P, Másová L, Suttnar J, Salaj P, Dyr J E, Homola J, et al. The influence of intrinsic coagulation pathway on blood platelets activation by oxidized cellulose[J]. *Biomed Mater Res A*, 2007, 82: 274-280.
- [3] Chapman W C, Singla N, Genyk Y, McNeil J W, Renkens K L Jr, Reynolds T C, et al. A phase 3, randomized, double-blind comparative study of the efficacy and safety of topical recombinant human thrombin and bovine thrombin in surgical hemostasis[J]. *Am Coll Surg*, 2007, 205: 256-265.
- [4] Crean S, Michels S, Moschella K, Reynolds M. Bovine thrombin safety reporting: an example of study design and publication bias[J]. *Surg Res*, 2010, 158: 77-86.
- [5] Tredree R B W, Debrix I, Eisert A. Evaluating the difference between fibrin sealants: recommendations from an international advisory panel of hospital pharmacists[J]. *EJHP Sci*, 2006, 12: 3-9.
- [6] Fergusson D A, Hebert P C, Mazer C D, Fremes S, MacAdams C, Murkin J M, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2319-2331.
- [7] Gabay M. Absorbable hemostatic agents[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2006, 63: 1244-1253.
- [8] Vargas M A. Dentin bonding: effects of hemostatic agents and caries detectors[J]. *Esthet Restor Dent*, 2009, 21: 75-76.
- [9] Kim I Y, Eichel L, Edwards R, Uribe C, Chou D S, Abdelshehid C, et al. Effects of commonly used hemostatic agents on the porcine collecting system[J]. *J Endourol*, 2007, 21: 652-654.
- [10] CoStasis Multi-center Collaborative Writing Committee. A novel collagen-based composite offers effective hemostasis for multiple surgical indications: Results of a randomized controlled trial[J]. *Surgery*, 2001, 129: 445-450.
- [11] Igai H, Yamamoto Y, Chang S S, Yamamoto M, Tabata Y, Yokomise H. Tracheal cartilage regeneration by slow release of basic fibroblast growth factor from a gelatin sponge[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134: 170-175.
- [12] Martinowite U, Spotnite W D. Fibrin tissue adhesives[J]. *Thromb Haemost*, 1997, 78: 661.
- [13] Ereth M H, Schaff M, Ericson E F, Wetjen N M, Nuttall G A, Oliver W C Jr. Comparative safety and efficacy of topical hemostatic agents in a rat neurosurgical model[J]. *Neurosurgery*, 2008, 63: 369-372.
- [14] Eaglstein W H, Sullivan T. Cyanoacrylates for skin closure[J]. *Dermatol Clin*, 2005, 23: 193-198.
- [15] Kinoshita Y, Matsuo M, Todoki K, Ozono S, Fukuoka S, Tsuzuki H, et al. Alveolar bone regeneration using absorbable poly(L-lactide-co-epsilon-caprolactone)/beta-tricalcium phosphate membrane and gelatin sponge incorporating basic fibroblast growth factor[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 37: 275-281.
- [16] Karkouti K, Beattie W S. Aprotinin is useful as a hemostatic agent in cardiopulmonary surgery: no[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4: 1879-1881.
- [17] Lemaire S A, Ochoa L N, Conklin L D, Schmittling Z C, Undar A, Clubb F J, et al. Nerve and conduction tissue injury caused by contact with BioGlue[J]. *Surg Res*, 2007, 143: 286-293.
- [18] LeMaire S A, Carter S A, Won T, Wang X, Conklin L D, Coselli J S. The threat of adhesive embolization: BioGlue leaks through needle holes in aortic tissue and prosthetic grafts[J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 80: 106-111.
- [19] Millner R W, Lockhart A S, Bird H, Alexiou C. A new hemostatic agent: initial life-saving experience with Celox (chitosan) in cardiothoracic surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87: e13-e14.
- [20] Kumar M N, Muzzarelli R A, Muzzarelli C, Sashiwa H, Domb AJ. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives[J]. *Chem Rev*, 2004, 104: 6017-6084.
- [21] 尹刚, 侯春林, 刘万顺, 韩宝芹, 魏长征, 刘双利, 等. 新型壳聚糖止血粉止血作用的实验研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2009, 23: 1347-1349.
- [22] Humphreys M R, Castle E P, Andrews P E, Gettman M T, Ereth M H. Microporous polysaccharide hemispheres for management of laparoscopic trocar injury to the spleen[J]. *Am J Surg*, 2008, 195: 99-103.
- [23] Ferguson R E, Rinker B. The use of a hydrogel sealant on flexor tendon repairs to prevent adhesion formation[J]. *Ann Plast Surg*, 2006, 56: 54-58.
- [24] 余雪松, 黄赤兵, 张银甫, 冯嘉瑜. 多孔止血淀粉在肾脏中止血效果的初步实验研究[J]. *重庆医学*, 2008, 37: 1520-1521, 1524.
- [25] 程 违. 牛海绵状脑病通过医药产品传染的可能性[J]. *解放军预防医学杂志*, 1997, 1: 68.
- [26] Weaver F A, Lew W, Granke K, Yonehiro L, Delange B, Alexander W A. A comparison of recombinant thrombin to bovine thrombin as a hemostatic ancillary in patients undergoing peripheral arterial bypass and arteriovenous graft procedures[J]. *Vasc Surg*, 2008, 47: 1266-1273.

[本文编辑] 尹 茶