

· 论 著 ·

# 重组凝血因子 a 对体外循环人工心脏瓣膜置换术后早期恢复的影响

麻 彬,王志农\*,张宝仁,徐志云,杨立信,陈克彪,李 健  
(第二军医大学长海医院胸心外科,上海 200433)

[摘要] 目的:评价重组凝血因子 a (rF a) 应用于体外循环(CPB)人工心脏瓣膜置换术后对患者早期恢复的疗效。方法:22 例心脏瓣膜病行 CPB 人工心脏瓣膜置换术的患者,随机分为 rF a 组及安慰剂组,rF a 组于术中注射鱼精蛋白后应用 rF a,安慰剂组应用安慰剂。rF a 组于术前、术中肝素化后、注射鱼精蛋白前、注射鱼精蛋白后应用 rF a 前以及应用 rF a 后 15 min、45 min、2 h、24 h、120 h 共 9 个时间点分别采血查血常规及各项凝血指标。安慰剂组应用生理盐水代替 rF a,并在相同的时间点采血检测。观察每例患者术后的胸腔引流量、术后输血量、呼吸机辅助时间、ICU 停留时间及总住院费用等指标。结果:rF a 组患者术后均达到满意止血,无栓塞性并发症及术后早期死亡。血浆凝血酶原时间(PT)在应用 rF a 后 15 min 为(14.1 ±3.0) s,45 min 为(13.5 ±1.7) s,2 h 后为(11.6 ±1.2) s,这 3 个时间点的 PT 与安慰剂组相比均具有显著统计学差异( $P < 0.01$ )。凝血酶原国际标准化比值(INR)在注射 rF a 后 15 min 为 1.05 ±0.26,45 min 为 0.93 ±0.16,2 h 后为 1.04 ±0.19,这 3 个时间点的 PT 与安慰剂组相比均具有显著统计学差异( $P < 0.01$ )。术后胸腔引流液量、异体输血量、呼吸机辅助时间、ICU 停留时间较安慰剂组明显减少,而总住院费用两组无明显差异。结论:rF a 能有效地改善 CPB 人工心脏瓣膜置换术后的凝血功能,减少异体输血需求,且无明显不良反应,有利于患者早期恢复。

[关键词] 心肺转流术;重组凝血因子 a;凝血;输血

[中图分类号] R 654 [文献标识码] A [文章编号] 0258-879X(2006)10-1110-04

## Effect of recombinant activated factor a on early recovery of patients undergoing cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass : a randomized double-blind placebo-controlled trial

MA Bin, WANG Zhi-nong\*, ZHANG Bao-ren, XU Zhi-yun, YANG Li-xin, CHEN Ke-biao, LI Jian (Department of Cardiothoracic Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] Objective :To evaluate the effect of recombinant factor a (rF a) on the early recovery of patients undergoing cardiac valve replacement (CVR) under cardiopulmonary bypass (CPB). Methods : Twenty-two patients receiving CVR under CPB were randomized into rF a (40 µg/ kg) and placebo group. Patients in rF a group received 40 µg/ kg rF a after protamine reversal of heparin and those in placebo group received placebo. Blood samples were collected before operation, after intra-operation heparinization, before protamine reversal of heparin, before and 15 min, 45 min, 2 h, 24 h, 120 h after application of rF a for blood routine and coagulation analysis. Blood samples were also collected from the placebo group at the same time points. The postoperation thoracic drainage, postoperation blood transfusion, period of mechanical ventilation, period of ICU stay, and hospitalization costs were recorded and compared among all patients. Results : Patients in rF a group had satisfactory hemostasis outcomes and there were no thrombotic complications, cardiac ischemic events, or death. The prothrombin time (PT) was (14.1 ±3.0) s 15 min after the rF a injection, (13.5 ±1.7) s after 45 min, and (11.6 ±1.2) s after 2 h, all with significant differences when compared to those of the corresponding 3 time points in placebo group ( $P < 0.01$ ). The international normalized ratio (INR) was 1.05 ±0.26 15 min after rF a injection, 0.93 ±0.16 after 45 min, and 1.04 ±0.19 after 2 h, all with significant differences when compared to those of the corresponding 3 time points in placebo group ( $P < 0.01$ ). The thoracic drainage, blood transfusion, period of mechanical ventilation, and the period of ICU stay were obviously decreased in rF a group compared with those in placebo group; the hospitalization costs were similar in the 2 groups. Conclusion : rF a can effectively improve the coagulation function in patients receiving cardiac valve replacement under CPB and reduce the need for blood transfusion, without significant adverse effect.

[KEY WORDS] cardiopulmonary bypass; recombinant factor a; blood coagulation; blood transfusion

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(10) :1110-1113]

体外循环(CPB)手术后的出血和大量输血一直是困扰心脏外科医生的一个重要问题。术后出血量及异体输血量的多少,直接关系到患者术后恢复过程<sup>[1]</sup>。重组凝血因子 a (rF a) 是一种新的止血试剂,其最初应用于获得性血友病伴抗体生成的患者,

近年来应用于出血量较多的前列腺手术、肝脏手术

[作者简介] 麻 彬,硕士,住院医师。

E-mail : mabin1995 @yahoo.com

\* Corresponding author. E-mail : wangzn007 @163.com



及颅脑手术中,取得了较满意的止血效果<sup>[2,3]</sup>,而至今尚无应用 rF a 治疗 CPB 术后出血的前瞻性对照研究。

本研究采用前瞻性安慰剂双盲方法观察 CPB 手术中应用 rF a 的效果,评价其对患者术后近期恢复的影响。

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 从2005年2~5月,纳入心脏瓣膜病需行CPB人工心脏瓣膜置换术的患者22例,其中男13例,女9例,年龄18~71岁,平均48.9岁;术前NYHA心功能级6例、级13例、级3例。排除标准包括半年内发生的血栓性疾病者、患有凝血功能障碍疾病者、肝脏疾病患者、术前7d内应用阿司匹林的患者及拒绝接受异体血液或血制品输注者。根据随机数字表产生的随机数字将患者以1:1分入rF a组( $n=11$ )和安慰剂组( $n=11$ )2个平行组,所有患者均知情同意,进行随机、双盲、安慰剂对照研究。两组年龄、性别比、体质量及体表面积无显著差异,术前血红蛋白(Hb)、红细胞压积(Hct)、血小板(PLT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原国际标准化比值(INR)、纤维蛋白原(FIB)及激活凝血时间(ACT)均无显著差异。术前均常规应用止血药物(维生素K<sub>1</sub>肌注)。详见表1。

**1.2 实施方法** 均在中度低温、中度血液稀释CPB下施行手术。CPB结束后应用鱼精蛋白拮抗肝素,剂量为1:1。rF a组患者在应用鱼精蛋白后立即经中心静脉应用rF a(Novo Nordisk公司,荷兰)40 μg/kg。分别于术前、术中肝素化后、术中注射鱼精蛋白前、注射鱼精蛋白后应用rF a前、应用rF a后15 min、45 min、2 h、24 h、120 h共9个时间点采血查Hb、HCT、PLT、PT、INR、FIB、ACT值。安慰剂组应用生理盐水代替rF a,并在相同的时间点采血检测。将所有检测指标记录于观察表中,本研究通过测得的数值进行评定。

**1.3 术后处理及观察** 患者术后入重症监护病房,密切观察其生命体征;应用呼吸机行人工辅助呼吸,酌情应用小剂量( $3 \sim 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )多巴胺、肾上腺素等维持血流动力学稳定。术后分别观察每例患者的胸液时间引流量、术后输各种血制品量、呼吸机辅助时间、ICU停留时间及总住院费用等指标。

**1.4 统计学处理** 数据经Hct校正,采用SPSS 10.0进行统计分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用<sup>2</sup>检验、*t*检验及方差分析等。 $P < 0.05$ 为统计学差异, $P < 0.01$ 为统计学差异显著。

表1 两组一般临床资料

Tab 1 Characteristics of rF a group and matched controls

( $N = 11, \bar{x} \pm s$ )		
Item	rF a group	Placebo group
Age (year)	50.3 ±9.6	47.5 ±10.9
Surface area (A/ m <sup>2</sup> )	1.67 ±0.4	1.62 ±0.6
Male	6(54.5)	7(63.6)
Heart disease [ <i>n</i> ( )]		
Mitral lesion	10(90.9)	9(81.8)
Aortic valve lesion	6(54.5)	6(54.5)
Functional tricuspid insufficiency	5(36.4)	5(36.4)
Preoperative medication ( <i>n</i> )		
Vitamin K <sub>1</sub>	11	11
Aspirin	0	0
Steroid hormone	0	0
Left heart function		
EF( %)	59.8 ±8.7	62.4 ±8.3
FS( %)	30.2 ±5.6	33.4 ±6.2
Procedure ( <i>n</i> )		
MVR/ AVR	8	7
DVR	3	4
TVP	5	4
CPB data		
Dosage of heparin (m/ mg)	321.3 ±79.1	292.6 ±68.7
Dosage of protamine (m/ mg)	314.5 ±102.2	298.6. ±91.9
CPB 30 min Hct ( %)	30.2 ±3.6	28.4 ±3.2
CPB time( <i>t</i> / min)	91.3 ±29.6	97.2 ±20.1
Aortic clamp time( <i>t</i> / min)	60.5 ±16.2	65.5 ±19.4
Assisted circulation time( <i>t</i> / min)	34.8 ±10.5	31.7 ±7.1
Blood loss during the operation(V/ ml)	338.4 ±42.1	342.7 ±50.3
Hemostatic drug after CPB ( <i>n</i> )		
Aglumin	11	11
Carbenzamine	11	11
Reptilase	6	7

AVR: Aortic valve replacement; MVR: Mitral valve replacement; DVR: Double valves replacement; TVP: Tricuspid valvuloplasty

## 2 结果

术前两组的一般临床资料无显著差异。所有患者均手术顺利,痊愈出院,无早期死亡。观察期间各组均无二次止血手术,亦无术后血管栓塞并发症发生。

rF a组PT在应用rF a后15 min为(14.1 ±3.0) s,45 min为(13.5 ±1.7) s,2 h后为(11.6 ±1.2) s,这3个时间点的PT与安慰剂组相比均具有显著统计学差异( $P < 0.01$ )。24 h后与安慰剂组比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表2。

rF a组INR在应用rF a后15 min为1.05 ±0.26,45 min为0.93 ±0.16,2 h后为1.04 ±0.19,这3个时间点的PT与安慰剂组相比均具有显著统计学差异( $P < 0.01$ )。24 h后与安慰剂组比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表2。

表2 用药后不同时间 PT、INR、Hb 值  
Tab 2 Changes of PT, INR and Hb in 2 groups

(n = 11,  $\bar{x} \pm s$ )

Item	Group	Preoperation	Post-administration			
			15 min	45 min	2 h	24 h
PT(t/s)	rF a	11.8 ±1.9	14.1 ±3.0 **	13.5 ±1.7 **	11.6 ±1.2 **	14.4 ±2.5
	Placebo	12.3 ±1.1	21.6 ±5.5	20.8 ±3.8	16.2 ±1.6	14.2 ±2.2
INR	rF a	1.11 ±0.16	1.05 ±0.26 **	0.93 ±0.16 **	1.04 ±0.19 **	1.11 ±0.22
	Placebo	1.16 ±0.12	1.82 ±0.33	1.74 ±0.22	1.43 ±0.23	1.24 ±0.27
Hb( g/L)	rF a	129.5 ±12.6	87.4 ±13.4	107.6 ±12.2	108.6 ±9.5	113.9 ±9.2
	Placebo	132.6 ±10.4	84.3 ±12.5	104.6 ±11.8	102.4 ±8.3	108.5 ±7.8

\*\* P < 0.01 vs placebo group

术后输红细胞量、血小板量, rF a 组显著低于安慰剂组, 具有显著统计学差异 (P < 0.01); 血制品总量(红细胞、血小板、新鲜血浆、冷沉淀等) rF a 组低于安慰剂组, 具有统计学差异 (P < 0.05)。rF a 组有 2 例患者术后未应用任何血制品。rF a 组在输注红细胞较少的情况下, Hb 值与安慰剂组比较无统计学差异。见表 2、表 3。

表3 术后血制品的输入量

Tab 3 Blood transfusion in patients postoperatively  
(n = 11,  $\bar{x} \pm s$ )

Item	rF a group	Placebo group
Red blood cells(U)	3.5 ±2.2 **	6.3 ±3.1
Plasma(U)	5.5 ±3.4	4.8 ±4.7
Platelets(U)	3.4 ±2.2 **	7.5 ±3.2
Cryoprecipitate(U)	0.9 ±1.0	1.1 ±1.7
Total blood use(U)	13.1 ±4.6 *	19.5 ±7.1
Total blood use(V/ml)	2 120.3 ±621.7	3 417.7 ±735.2

\* P < 0.05, \*\* P < 0.01 vs placebo group

术后 0~1 h、1~2 h、2~6 h 及 24 h 总胸液引流量, rF a 组较安慰剂组有明显减少, 具有显著统计学差异 (P < 0.01); 术后胸液引流总量 rF a 组较安慰剂组有明显减少, 具有统计学差异 (P < 0.05)。见表 4。

表4 两组不同时间胸液引流量变化

Tab 4 Chest tube outputs at different time points in 2 groups  
(n = 11,  $\bar{x} \pm s$ , V/ml)

Time	rF a group	Placebo group
0-1 h	34.9 ±21.5 **	75.0 ±28.3
1-2 h	34.3 ±18.7 **	60.8 ±21.8
2-6 h	63.8 ±15.2 **	89.3 ±25.4
6-12 h	62.3 ±14.4 *	79.2 ±19.6
12-24 h	71.6 ±26.6	80.4 ±31.1
Total amount in first 24 h	246.5 ±42.2 **	384.2 ±69.1
Total amount after operation	466.4 ±161.9 *	673.7 ±251.3

\* P < 0.05, \*\* P < 0.01 vs placebo group

rF a 组术后呼吸机辅助时间、ICU 停留时间较安慰剂组减少, 具有统计学差异 (P < 0.05); 而总住院费用两组无统计学差异 (P > 0.05)。见表 5。

表5 两组呼吸机辅助时间、ICU 停留时间、总住院费用及并发症

Tab 5 Time for mechanical ventilation, ICU stay, hospitalization costs and complications in 2 groups

(N = 11,  $\bar{x} \pm s$ )

Measurements or adverse events	rF a group	Placebo group
Intubation Time (t/h)	7.1 ±4.2 *	11.9 ±5.5
ICU days (t/d)	2.7 ±0.5 *	3.3 ±0.7
Total cost of hospitalization(RMB)	71 356.3 ± 1 1437.6	66 772.1 ± 19 272.0
Cerebral infarction (n)	0	0
Myocardial infarction (n)	0	0
Deep venous thrombosis (n)	0	0
Pulmonary embolism (n)	0	0
Death (n)	0	0

\* P < 0.05 vs placebo group

### 3 讨论

CPB 术后出血是心脏外科术后常见的并发症, 严重的出血甚至可导致手术失败或再次开胸止血。CPB 手术中由于血液被预充液稀释、非生物管道的表面吸附、血泵挤压的机械破坏、肝素抗凝药物等因素影响, 既可破坏血小板, 又可激活及大量消耗凝血因子, 从而影响患者的凝血功能<sup>[4]</sup>。因此对于 CPB 术后非外科性出血的处理, 除应用常规止血药物外, 输注血小板和凝血因子是一种较有效的方法。但是异体输血存在种种相关并发症, 接受异体输血是心脏手术死亡率的一项独立预后指标, 输血对患者凝血功能也可造成不良影响, 而且血制品来源有限, 不能完全满足临床需要。

人体的凝血是一个非常复杂的过程, F a 作为

凝血过程的启动剂,在凝血瀑布中起到了非常重要的作用<sup>[5,6]</sup>:(1)在血管损伤和局部凝血过程启动后,F<sub>12a</sub>可增强活化血小板表面的凝血酶生成,从而加速纤维蛋白凝块的形成,从而启动凝血;(2)激活的F<sub>12a</sub>与血管壁内皮下层的组织因子结合,直接激活F<sub>11</sub>至F<sub>11a</sub>以触发凝血酶原向凝血酶的转换,通过纤维蛋白原向纤维蛋白的转换形成血栓;(3)F<sub>11a</sub>可以激活F<sub>10</sub>,使之成为F<sub>10a</sub>;(4)F<sub>10a</sub>甚至能够在局部活化的血小板表面直接激活F<sub>9</sub>,可不依赖F<sub>8</sub>和F<sub>11</sub>的作用产生凝血酶爆发,促进损伤局部的止血功能。

自然来源的F<sub>12a</sub>主要由人血液中提取,制备复杂,来源有限。rF<sub>12a</sub>是一种从新生仓鼠肾细胞克隆的人F<sub>12</sub>基因中表达出来的凝血因子类促凝物质,是重组DNA制剂,不受血制品短缺的限制。由于整个生产过程及终产物均未用到源性材料,无输血相关性并发症,因此理论上其应用安全性相对较高。

本组研究显示,CPB可影响人体凝血功能,使术后PT、INR、PLT等指标产生异常。而应用rF<sub>12a</sub>后补充了凝血因子,使PT和INR恢复时间明显缩短,从而加快了人体凝血系统恢复。

rF<sub>12a</sub>组患者呼吸机辅助时间及ICU停留时间均比安慰剂组有明显缩短,我们分析其原因,可能是由于应用rF<sub>12a</sub>的患者术后失血量减少,血容量相对稳定,异体输血量也因此减少,输血相关并发症发生率相对降低,总体呼吸机辅助时间及ICU停留时间也相应减少,从而使患者术后恢复时间缩短。

血栓形成被公认为是应用rF<sub>12a</sub>后较为严重的并发症<sup>[7,8]</sup>,有文献指出,20 μg/kg的rF<sub>12a</sub>即已证实对非血友病患者有效<sup>[3]</sup>,但是非血友病患者的最应用剂量尚未确定。我们基于安全性及人种差异等考虑,应用40 μg/kg,取得了较为满意的效果,在rF<sub>12a</sub>组中未观察到如术后心肌梗死、脑梗死、深静脉血栓形成、肺栓塞、肢体感觉、运动障碍等血栓栓塞性并发症发生。由于F<sub>12a</sub>只在组织损伤局部与损伤部位暴露的组织因子结合从而启动凝血过程,故不会导致全身的高凝状态,提高了其使用的安全性。此外,本组样本量有限,而且应用rF<sub>12a</sub>剂量较非心外科患者的推荐剂量相对较小,可能也是未观察到血栓形成的原因之一。因此我们认为,40 μg/kg的rF<sub>12a</sub>用于CPB手术患者是相对较为安全的。

rF<sub>12a</sub>的价格相对昂贵,这在一定程度上也限

制了其广泛的临床应用。本组的研究发现,两组比较总住院费用并无明显差异,这可能是由于:(1)rF<sub>12a</sub>用量不大;(2)rF<sub>12a</sub>组术后输血制品量减少,相应输血花费较少;(3)rF<sub>12a</sub>组呼吸机辅助时间及ICU停留时间缩短,由此缩短了患者术后恢复时间,节省了ICU内住院费用,提高了经济效益比。

综上所述,本研究初步表明rF<sub>12a</sub>能够显著降低CPB人工心脏瓣膜替换手术患者的异体输血需求,可改善CPB人工心脏瓣膜置换术后凝血功能,从而减少患者术后出血量及输血量,减少了术后呼吸机辅助时间及ICU停留时间,总住院费用无明显增加,观察期间未见相关并发症发生,有利于患者术后恢复。

由于本组前瞻性研究例数相对较少,rF<sub>12a</sub>的临床应用效果还需大组病例研究证实。

(致谢:长海医院实验诊断科俞靖龙、惠小阳老师在本研究中予以大力支持,特此致谢)

#### [参考文献]

- [1] Engoren MC, Habib RH, Zacharias A. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74: 1180-1186.
- [2] Mayer SA, Brun NC, Broderick J, et al. Safety and feasibility of recombinant factor 12a for acute intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2005, 36: 74-79.
- [3] Friederih PW, Henny CP, Messelink EJ, et al. Effect of recombinant activated factor 12a on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomized trial [J]. *Lancet*, 2003, 361: 201-205.
- [4] Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review [J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30: 1873-1881.
- [5] He S, Blombk M, Jacobsson Ekman G, et al. The role of recombinant factor 12a (F<sub>12a</sub>) in fibrin structure in the absence of F<sub>11</sub>/F<sub>11a</sub> [J]. *Thromb Haemost*, 2003, 1: 1215-1219.
- [6] Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis [J]. *Anesthesiology*, 2004, 100: 722-730.
- [7] Laffan M, O'Connell NM, Perry DJ, et al. Analysis and results of the recombinant factor 12a extended-use registry [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2003, 14(Suppl 1): S35-S38.
- [8] Bui JD, Despotis GD, Trulock EP, et al. Fatal thrombosis after administration of activated prothrombin complex concentrates in a patient supported by extracorporeal membrane oxygenation who had received activated recombinant factor 12a [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 124: 852-854.

[收稿日期] 2006-03-24

[修回日期] 2006-09-04

[本文编辑] 曹静