

人凝血酶原复合物对多节段腰椎内固定术围术期的影响

厉亚, 吕蕾, 郭萍, 吴凯华, 邵军进, 陈艳晓(东阳市人民医院, 浙江 东阳 322100)

摘要: 目的 探讨人凝血酶原复合物对多节段腰椎内固定术围术期失血量控制及安全性。方法 将 109 例拟行多节段腰椎内固定术患者随机分为 2 组, 研究组(57 例)手术过程中采用人凝血酶原复合物静脉滴注, 对照组(52 例)采用常规止血方法。对比 2 组患者围术期失血量、输血率、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、D-二聚体、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶原时间(activated partial prothrombin time, APTT)的变化以及并发症的差异。结果 研究组术中失血量、术后隐性红细胞丢失量、术后 12, 48 h 内切口引流量、总失血量、术中输血率、术后输血率、总输血率均明显小于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。对照组围术期 D-二聚体、FIB 水平逐渐降低($P<0.05$), PT、APTT 水平逐渐增高($P<0.05$), 而研究组无显著变化。研究组围术期 Hb 水平高于对照组($P<0.05$)。研究组并发症发生率与对照组无统计学差异。结论 人凝血酶原复合物可有效控制多节段腰椎内固定术围术期出血, 降低输血率, 不增加静脉血栓的风险, 安全性好。

关键词: 人凝血酶原复合物; 多节段腰椎内固定术; 失血量控制; 安全性

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)24-3076-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.24.015

引用本文: 厉亚, 吕蕾, 郭萍, 等. 人凝血酶原复合物对多节段腰椎内固定术围术期的影响[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(24): 3076-3079.

Effect of Human Prothrombin Complex on Perioperative Blood Loss Control and Safety of Multi-segment Lumbar Internal Fixation

LI Ya, LYU Lei, GUO Ping, WU Kaihua, SHAO Junjin, CHEN Yanxiao(Dongyang People's Hospital, Dongyang 322100, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the control and safety of human prothrombin complex in perioperative blood loss during multi-segment lumbar internal fixation. **METHODS** One hundred and nine patients with multi-segment lumbar internal fixation were randomly divided into two groups. The study group(57 patients) received intravenous infusion of human prothrombin complex during the operation, and the control group(52 patients) received the same physiological dose brine. Perioperative blood loss, transfusion rate, hemoglobin(Hb), D-dimer, fibrinogen(FIB), prothrombin time(PT), activated partial prothrombin time(APTT) and the complications were compared between the two groups. **RESULTS** The blood loss, postoperative recessive red blood cell loss, incision drainage volume after 12, 48 h of surgery, total blood loss, intraoperative blood transfusion rate, postoperative blood transfusion rate and total blood transfusion rate were significant lower in the study group than in the control group($P<0.05$ or $P<0.01$). The D-dimer and FIB levels in the control group were gradually decreased($P<0.05$), and the levels of PT and APTT were gradually increased ($P<0.05$), while there was no significant change in the study group. The perioperative Hb level of the study group was higher than that of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the complication rate between the study group and the control group. **CONCLUSION** The human prothrombin complex can effectively control the perioperative hemorrhage of multi-segment lumbar internal fixation, reduce the blood transfusion rate, and does not increase the risk of venous thrombosis, and is safe and reliable.

KEYWORDS: human prothrombin complex; multi-segment lumbar internal fixation; blood loss control; safety

腰椎管狭窄是临床常见的退行性腰椎疾病, 保守治疗效果欠佳, 多节段腰椎内固定术是主要的外科治疗方法, 但是该手术术中出血量大, 易形成硬膜外血肿, 压迫脊髓和马尾神经, 影响术后恢复^[1]。输血是纠正围术期出血的常用方法, 对维持血流动力学稳定意义重大^[2], 但同时输血会带来感染、溶血反应、免疫抑制等并发症风险^[3]。因此围术期采取有效措施控制出血, 降低输血率是

关键。人凝血酶原复合物是从健康人混合血浆中分离制备的一种血浆蛋白制剂, 含有多种凝血酶原, 常用于治疗血友病^[4]、上消化道出血^[5]、凝血功能障碍性疾病^[6]等, 可有效控制出血症状和体征, 安全性好, 但少有应用于围术期出血控制的研究。鉴于此, 本研究以 109 例拟行多节段腰椎内固定术治疗患者为样本, 探讨人凝血酶原复合物的止血效果和安全性。

基金项目: 浙江省医学会临床科研基金项目(2016ZYC-B18)

作者简介: 厉亚, 女, 副主任药师 Tel: (0579)86856856 E-mail: Xunyicao139@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：①符合多节段腰椎内固定术手术适应证；②术前无贫血和凝血功能障碍；③知情同意本研究。排除标准：①手术禁忌证；②对人凝血酶原复合物过敏；③近期服用或正在服用抗凝药物；④既往血栓史；⑤抵触本研究。本研究已经获得医院伦理委员会批准，并确认 2 组治疗方案均在安全可控的范围内。依据以上筛选标准选择 2016 年 2 月—2017 年 3 月笔者所在医院拟行多节段腰椎内固定术治疗患者 109 例为研究对象，所有患者均知晓手术风险并自愿接受手术治疗。研究开始前告知患者研究目的和干预方案，详细介绍研究的风险、收益等，获得患者知情同意后，签署同意书，并尊重其自主选择权。采用随机数字表法将患者分为 2 组，研究组 57 例，对照组 52 例，2 组性别构成、年龄、体质量、术前血红蛋白(hemoglobin, Hb)、术前 D-二聚体、术前纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、术前凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、术前活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)对比差异无统计学意义，结果见表 1。

表 1 基线资料

Tab. 1 Baseline data

项目	研究组(n=57)	对照组(n=52)	t/ χ^2	P
性别/例(%)	男 31(54.39) 女 26(45.61)	男 30(57.69) 女 22(42.31)	0.162	0.687
年龄/岁	46.82±5.61	45.02±6.93	1.428	0.157
BMI/kg·m ⁻²	23.24±2.01	23.54±1.85	0.777	0.439
术前 Hb/g·L ⁻¹	125.34±16.82	124.29±15.21	0.327	0.744
术前 PT/s	12.03±2.21	12.13±2.87	0.195	0.846
术前 APTT/s	28.16±3.42	28.12±2.04	0.071	0.944
术前 FIB/g·L ⁻¹	3.92±2.43	3.85±2.67	0.137	0.891
术前 D-二聚体/ $\mu\text{m}^3\cdot\text{L}^{-1}$	1 066.03±36.53	1 073.21±40.51	0.931	0.354

1.2 方法

2 组手术由同一组医师完成，全麻下经后方正

表 2 术中失血量、术后隐性红细胞丢失量、术后 12, 48 h 内切口引流量、总失血量对比($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Intraoperative blood loss, postoperative recessive red blood cell loss, postoperative incision drainage volume at 12, 48 h and total blood loss($\bar{x} \pm s$) mL

组别	术中失血量	术后隐性红细胞丢失量	术后 12 h 引流量	术后 48 h 引流量	总失血量
研究组(n=57)	133.51±25.62 ¹⁾	301.52±116.73 ¹⁾	152.32±28.21 ¹⁾	205.32±81.54 ¹⁾	692.35±160.47 ¹⁾
对照组(n=52)	253.62±45.51	335.85±120.95	296.25±57.24	461.58±96.21	835.26±265.25

注：与对照组比较，¹⁾P<0.05。

Note: Compared with control group, ¹⁾P<0.05.

中入路行脊柱内固定，术中常规静脉输注羟乙基淀粉 200/0.4 氯化钠注射液控制低血压，止血，放置引流管。研究组术中给予人凝血酶原复合物 20~30 U·kg⁻¹ 静脉缓慢滴注维持至手术结束，对照组不给予人凝血酶原复合物，采用常规止血方法。时刻监测患者一般生命体征，若有异常则立刻停止。术后常规抗感染、指导双足背伸、下肢等长收缩运动，预防静脉血栓形成，患者术后均放置引流管，记录引流液颜色性质和数量，术后 48 h 拔管。输血指征：术中、术后监测 Hb≤70 g·L⁻¹，或出现头晕、呼吸急促等贫血表现为异体输血指征。

1.3 观察指标

①分别于术前、术后 1 d、术后 3 d 检测血常规和凝血功能，记录 Hb、D-二聚体、FIB、PT、APTT 数值的变化。②分别计算术中失血量{根据 Gross 方程计算术中失血量=[(术前红细胞压积-术后红细胞压积)/[(术前红细胞压积+术后红细胞压积)/2]}、异体输血例数、术后隐性红细胞丢失量(术后隐性红细胞丢失量=失红细胞总量-术后可见失红细胞量+红细胞输入量)、术后 12, 48 h 内切口引流量(容积法)、总失血量[根据 Gross 方程计算总失血量，失血总量=术前血容量×(术前红细胞压积-术后红细胞压积)，术前血容量= $k_1 \times \text{身高(m)}^3 + k_2 \times \text{体质量(kg)} + k_3$ ，男： $k_1=0.3669$ ， $k_2=0.03308$ ， $k_3=0.6041$ ；女： $k_1=0.3561$ ， $k_2=0.03308$ ， $k_3=0.1833$ ^[7]。③并发症：静脉血栓形成、肺栓塞等。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 25.0 软件进行数据分析，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，计量资料采用独立样本 t 检验。以百分率(%)表示计数资料，采用 χ^2 检验，P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组围术期失血量对比

研究组术中失血量、术后隐性红细胞丢失量、术后 12, 48 h 内切口引流量、总失血量均明显小于对照组(P<0.05)，结果见表 2。

2.2 2组围术期输血率的对比

研究组术中输血率、术后输血率、总输血率均明显小于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),结果见表3。

表3 术中输血率、术后输血率、总输血率的对比

Tab. 3 Comparison of intraoperative blood transfusion rate, postoperative blood transfusion rate and total blood transfusion rate

组别	术中输血率	术后输血率	总输血率
研究组	4(7.02) ²⁾	2(3.51) ¹⁾	6(10.51) ²⁾
对照组	14(26.92)	8(15.38)	22(42.31)

注:与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

2.3 2组围术期血红蛋白、凝血功能指标的对比

术前,术后1,3d研究组围术期D-二聚体、FIB、PT、APTT变化差异无统计学意义;对照组D-二聚体、FIB水平逐渐降低($P<0.05$),PT、APTT水平逐渐增高($P<0.05$);术后各时间点2组间差异具有统计学意义($P<0.05$),研究组围术期Hb水平高于对照组($P<0.05$),结果见表4。

2.4 2组安全性的对比

研究组并发症发生率与对照组无统计学差异($P>0.05$),结果见表5。

3 讨论

手术创伤是围术期出血、血流动力学不稳定

的主要原因,改变术式,提高手术技巧可减少围术期出血,但是临床往往忽略凝血功能障碍导致的出血^[8-9]。手术致围术期凝血功能障碍的机制:

①手术机械性损伤导致出血,引起血小板和凝血因子丢失,术中输注大量液体可导致血液稀释,引起凝血功能障碍^[10]。②术中出血、体内脏器暴露等导致热量丢失,低温降低,低体温抑制血小板、凝血因子活性导致凝血功能障碍,减少血小板黏附和聚集,延长出血时间。③出血造成机体低灌注使有氧代谢转为无氧代谢,加重机体酸中毒,血小板和凝血因子在酸性环境下出现功能损害,酶活性降低。④手术、麻醉等刺激导致机体应激反应增加,炎症因子大量释放,免疫功能改变,同时凝血系统消耗过多导致纤溶亢进,在多种因素作用下,机体处于低凝状态,表现为出血。因此在控制手术出血时应考虑补充外源性凝血物质,以纠正凝血功能障碍,降低异体输血率,还可以保障手术视野清晰度,提高手术操作安全性。

人凝血酶原复合物是含有多种高浓缩维生素K依赖性凝血因子的血浆蛋白制剂^[11],临床应用时无需血液配型,可迅速补充凝血因子,并减少输注血制品带来的高血容量风险。相关报道显示,首次输注30min可明显提高凝血因子IX、FII、FVII、FX活性,显著缩短PT、APTT时间,改善

表4 Hb、D-二聚体、FIB、PT、APTT的对比($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of Hb, D-dimer, FIB, PT and APTT($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	D-二聚体/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	APTT/s	PT/s	FIB/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	Hb/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
研究组 ($n=57$)	术前	1 066.03 $\pm$ 36.53	28.16 $\pm$ 3.42	12.03 $\pm$ 2.21	3.92 $\pm$ 2.43	125.34 $\pm$ 16.82
	术后1d	1 076.02 $\pm$ 26.07 ²⁾	29.05 $\pm$ 3.07 ²⁾	11.21 $\pm$ 2.62 ²⁾	3.21 $\pm$ 1.52 ²⁾	120.01 $\pm$ 13.27 ¹⁾²⁾
	术后3d	1 095.52 $\pm$ 21.36 ²⁾	29.45 $\pm$ 2.11 ²⁾	13.23 $\pm$ 2.86 ²⁾	3.24 $\pm$ 1.26 ²⁾	114.55 $\pm$ 10.13 ¹⁾²⁾
对照组 ($n=52$)	术前	1 073.21 $\pm$ 40.51	28.12 $\pm$ 2.04	12.13 $\pm$ 2.87	3.85 $\pm$ 2.67	124.29 $\pm$ 15.21
	术后1d	1 025.14 $\pm$ 30.15 ¹⁾	30.92 $\pm$ 2.53 ¹⁾	14.82 $\pm$ 1.92 ¹⁾	3.04 $\pm$ 3.24 ¹⁾	117.25 $\pm$ 10.25 ¹⁾
	术后3d	903.67 $\pm$ 23.54 ¹⁾	35.56 $\pm$ 2.15 ¹⁾	16.12 $\pm$ 2.19 ¹⁾	2.75 $\pm$ 2.39 ¹⁾	108.23 $\pm$ 7.79 ¹⁾

注:与术前比较, ¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with before surgery, ¹⁾ $P<0.05$; compared with control group, ²⁾ $P<0.05$.

表5 并发症的对比

Tab. 5 Comparison of complications

组别	静脉血栓	切口渗液	切口感染	局部血肿	发生率
研究组	2(4)	2(4)	1(2)	0(0)	5(10)
对照组	1(2)	5(10)	1(2)	3(6)	10(20)
χ^2	0.344	1.382	0.000	3.093	1.961
P	0.558	0.240	1.000	0.079	0.161

出血症状和体征^[4]。Robblee等^[12]研究将人凝血酶原复合物联合冷沉淀治疗大出血患者,显著缩短PT和APTT时间,有效控制出血。Cappabianca等^[13]分别采用新鲜冰冻血浆、人凝血酶原复合物治疗体外循环下心脏手术患者,结果发现使用人凝血酶原复合物患者术后失血量、异体红细胞输注量明显减少,并且ICU停留时间和总住院时间

明显减少。Hardy 等^[14]观察了 24 例手术大出血患者应用人凝血酶原复合物的疗效, 结果显示 77.80% 患者完全或部分止血, PT、APTT 明显改善。

本研究组患者术中使用人凝血酶原复合物, 术中失血量、术后隐性红细胞丢失量、术后 12, 48 h 内切口引流量、总失血量明显小于对照组, 术中输血率、术后输血率、总输血率均小于对照组, 说明人凝血酶原复合物有效控制了围术期出血, 减少围术期异体输血率, 与 Cappabianca 等^[13]研究结果一致。对照组围术期 D-二聚体、FIB 水平逐渐降低, PT、APTT 水平逐渐增高, 说明对照组患者出现明显凝血障碍, 而研究组患者凝血功能指标无显著变化, 且接近术前正常水平, 提示人凝血酶原复合物有效抑制了围术期凝血功能障碍的发生。研究组 Hb 水平围术期有所下降, 但降幅低于对照组, 与人凝血酶原复合物有效控制围术期出血, 维持正常凝血功能有关。人凝血酶原复合物最常见的并发症为静脉血栓, 常见于大剂量、反复使用人凝血酶原复合物患者, 研究组患者术后发生 2 例静脉血栓, 与对照组比较无统计学差异。2013 年欧洲麻醉师协会颁布的《围术期大出血治疗指南》中指出, 对于出血倾向严重、PT/APTT 时间延长患者建议人凝血酶原复合物用量为 $20\sim 30\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[15], 本研究组患者术中人凝血酶原复合物使用剂量符合指南标准, 术后无反复使用人凝血酶原复合物, 因此术后静脉血栓发生的控制效果较为理想。

综上, 人凝血酶原复合物可有效控制多节段腰椎内固定术围术期出血, 降低输血率, 改善围术期凝血功能障碍。临床应严格控制人凝血酶原复合物使用剂量, 减少静脉血栓形成风险, 保证用药安全。

REFERENCES

- [1] 年利伟, 赵建民, 李强, 等. 术中浸润氨甲环酸对减少腰椎融合手术术后失血的疗效及安全性评价的前瞻性研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2016, 24(7): 657-659.

- [2] CHEN J, JIA Y S, MI B W, et al. Efficacy and safety of intravenous injection combined with topical application of tranexamic acid in reducing perioperative bleeding of patients with lumbar spine surgery [J]. Chin J Biochem Pharm(中国生化药物杂志), 2015, 35(7): 53-56.
- [3] MARISCALCO G, BIANCARI F, JUVONEN T, et al. Red blood cell transfusion is a determinant of neurological complications after cardiac surgery [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2015, 20(2): 166-171.
- [4] MA S, ZHANG Z, GAO C. Evaluate the efficacy and safety on human prothrombin complex concentration treated hemophilia B [J]. Chin J Blood Transfus(中国输血杂志), 2016, 29(9): 945-947.
- [5] 孙勇生, 屈春燕. 凝血酶原复合物联合奥美拉唑治疗新生儿上消化道出血的疗效分析[J]. 中国处方药, 2017, 15(10): 75-76.
- [6] 徐雷, 王芳, 鞠金昌. 凝血酶原复合物治疗慢乙型肝炎衰竭凝血功能障碍的临床研究[J]. 医学信息, 2014(14): 138-138.
- [7] PISCITELLI P, IOLASCON G, INNOCENTI M, et al. Painful prosthesis: approaching the patient with persistent pain following total hip and knee arthroplasty [J]. Clin Cases Miner Bone Metab, 2013, 10(2): 97-110.
- [8] LI J, HENG X H. Perioperative blood coagulation dysfunction and TEG(Thromboelastography)[J]. Guangzhou Med J (广州医药), 2015, 46(2): 97-100.
- [9] OUYANG X L. Prothrombin complex concentrates treated for perioperative dilutional coagulopathy [J]. Clin Med J (临床药物治疗杂志), 2017, 15(6): 9-12.
- [10] 招伟贤. 外科手术中稀释性凝血障碍的研究进展[J]. 广东医学, 2009, 30(3): 321-324.
- [11] 焦瑞, 侯晓彤. 凝血酶原复合物在心脏外科术后出血中的应用[J]. 心肺血管病杂志, 2017, 36(6): 500-502.
- [12] ROBBLEE J A, WILKES P R H, DICKIE S J, et al. Bleeding in a Jehovah's Witness patient undergoing a redo aortic valve replacement controlled with cryoprecipitate and a prothrombin complex concentrate [J]. Can J Anesth, 2012, 59(3): 299-303.
- [13] CAPPABIANCA G, MARISCALCO G, BIANCARI F, et al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrate as first-line treatment in bleeding after cardiac surgery [J]. Crit Care, 2016(20): 5. Doi: 10.1186/s13054-015-1172-6
- [14] HARDY J F, DE MOERLOOSE P, SAMAMA C M, et al. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management [J]. Can J Anaesth, 2006, 53(6 Suppl): S40-S58.
- [15] KOZEK-LANGENECER S A, AFSHARI A, KALBALADEJO P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology [J]. Eur J Anaesthesiol, 2013, 30(6): 270-382.

收稿日期: 2018-10-25

(本文责编: 蔡珊珊)