

围体外循环期凝血功能障碍的研究进展

银世杰(综述), 黄海清(审校)

基金项目: 广西自然科学基金项目(编号:2018JJA140640); 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(编号:2019KY0347)

作者单位: 530023 南宁,广西中医药大学第一附属医院麻醉科(银世杰); 530021 南宁,广西医科大学第二附属医院麻醉科(黄海清)
作者简介: 银世杰(1982-),男,医学硕士,副主任医师,研究方向:心胸血管外科麻醉和体外循环。E-mail:yinshijie0317@163.com
通讯作者: 黄海清(1966-),男,医学硕士,主任医师,研究方向:心胸血管外科麻醉和体外循环。E-mail:huanghaiqing28@163.com

【摘要】 因围体外循环(CPB)期血液受到一定的损害,术后易发生凝血功能异常,危及患者的生命安全,且诊断其发生的确切原因和机制较困难。因此,积极寻找围 CPB 期引起凝血功能障碍的病因和机制,对于心脏手术后患者的康复有重要的临床价值和意义。该文就围 CPB 期凝血功能障碍的研究进展作一综述。

【关键词】 体外循环; 凝血功能; 围体外循环期

【中图分类号】 R 563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2021)01-0101-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.01.21

Research progress of coagulopathy during perioperative period of cardiopulmonary bypass YIN Shi-jie, HUANG Hai-qing. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

【Abstract】 There are some certain damages to the blood during the perioperative period of cardiopulmonary bypass(CPB), which may lead to abnormal blood coagulation after the operation, and endanger the life of the patients. Moreover, it is difficult to determine the exact causes and mechanisms of the occurrence. Therefore, it is of great clinical value and significance to actively search for the causes and mechanisms of coagulation dysfunction during the perioperative period of CPB for the rehabilitation of the patients after cardiac surgery. In this paper, we review the research progress of coagulopathy during perioperative period of CPB.

【Key words】 Cardiopulmonary bypass(CPB); Coagulation function; Perioperative period of cardiopulmonary bypass

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)运用特殊的非生物人工材料(如膜式氧合器、动脉微栓过滤器、CPB 管道、血液浓缩超滤器等)、CPB 机器、水箱等设备,模拟人体心脏、肺脏器官功能状态,将上、下腔静脉血引流到体外储血罐,通过 CPB 机器泵头产生动力,经过膜式氧合器将引流的静脉血进行氧合变成动脉血,使用变温水箱调节,经过动脉微栓过滤器将血液过滤后再回输到人体主动脉中。CPB 为患者全身器官提供必需的血液和氧供,为行心脏手术患者提供有力的支持和保障^[1]。围 CPB 期,非生物人工材料直接与血液接触、CPB 机滚压泵的挤压、炎性反应等作用,血液有形成分将会发生一定的损坏,进而引发一系列凝血功能紊乱,使心脏手术后患者易发生凝血功能异常。此严重并发症的发生,将会危及患者的生命安全,而且诊治确切的原因和机

制较困难。因此,积极寻找围 CPB 期引起凝血功能障碍的病因和机制,对于心脏手术后的患者康复有重要的临床价值和意义。现仅针对围 CPB 期凝血功能障碍的部分病因及发生机制作一简要阐述。

1 肝素和鱼精蛋白引起凝血、止血障碍的原因和发生机制

1.1 肝素敏感度差异 使用肝素实施全身抗凝是 CPB 得以成功的首要条件。肝素是一个理想的抗凝药物,它起效快,而且又能被鱼精蛋白所拮抗,还能方便地用活化凝血酶原时间(activated prothrombin time, ACT)来测定和评估。由于药理的特殊性,肝素在个体间的量效反应差异很大,因而目前还未有个体化精准计量的计算方法,临床一般按照 3~4 mg/kg 体重的方法来进行计算,这样有可能会抗凝不足或抗凝过度的现象。肝素敏感度差异与术后出血

具有一定的相关性,对肝素不敏感或超敏感的患者,可能会因其过度抗凝,导致术后大出血的风险。研究^[2]表明,在给予首次肝素剂量后,ACT 处于 480 ~ 750 s 范围内的患者,术后发生出血风险的概率将会明显降低。而 ACT > 750 s 的患者,因 CPB 前给予的肝素剂量可能超出患者实际所需,易引起患者发生过度抗凝。

1.2 鱼精蛋白用量不当 鱼精蛋白是一种碱性蛋白,可与肝素结合生成复合物而使肝素失活,主要用于全身肝素化后中和血液中的肝素。心脏手术操作结束后使用的鱼精蛋白量一般为转机前肝素用量的 1.0 ~ 1.5 倍,而鱼精蛋白的用量对凝血功能和手术时间等有直接影响。如果鱼精蛋白用量不足,则会引起围术期止血困难,导致术中出血、红细胞输注量增多、关胸时间延长等后果。如果鱼精蛋白用量过多,则会导致鱼精蛋白的抗凝作用增加,干扰凝血酶的作用时间,从而延长 ACT,进而加重出血^[3,4]。

2 CPB 致血细胞和凝血功能损伤的原因和机制

2.1 红细胞损伤 CPB 中发生红细胞损伤的表现:

(1) 红细胞立即或者延迟性导致溶血;(2) 发生“亚致死性损伤”。溶血导致红细胞破碎、血红蛋白漏出、红细胞计数减少,红细胞比容降低,携氧量下降,减少组织与细胞的供氧。亚损伤虽然没有导致红细胞直接破碎,但使其变形功能降低,携氧功能下降,不能顺利通过微毛细血管运输氧气,最终出现低氧、贫血等不良事件,影响预后^[5]。CPB 中发生红细胞损伤的原因:(1) 泵头的机械性损伤;(2) 湍流、血气接触、负压静脉引流装置、左右心吸引等过度的负压吸引;(3) 管路、接头、动静脉插管、储血槽、氧合器等 CPB 组件以及自体血回输造成的红细胞机械损伤;(4) CPB 期间的生理以及内环境变化等都或多或少的影响红细胞的完整性;(5) CPB 中红细胞变形性降低、表面电荷改变、脆性和聚集性增加、形态发生变化以及生存周期缩短^[6]。

2.2 白细胞破坏 当血液与非生物人工材料(如膜式氧合器、动脉微栓过滤器、CPB 管道、血液浓缩超滤器等)接触时,会释放一些炎症介质,白细胞在多种炎症介质(如血小板激活因子、凝血酶、组胺等)参与下被激活和释放。释放的花生四烯酸、细胞内颗粒蛋白酶、氧自由基等又可以诱发全身炎症反应,引发全身溶血。白细胞的激活与炎性细胞因子的释放,又能够再次激活血小板和凝血因子,而血小板的激活与释放又和凝血酶的形成产生放大炎症反应效应,两者的相互影响会带来一系列严重的并

发症,最终将会影响患者术后凝血功能的恢复^[7]。

2.3 血小板计数减少和功能减低 血小板计数减少和功能减低主要原因有^[8~14]:(1) 由于血液被稀释和血小板直接破坏所致;(2) 血浆颗粒膜蛋白 (granule membrane protein 140, GMP-140) 的表达,在 CPB 术后第 1 ~ 3 天会明显增强,这说明血小板活化程度将会显著增高,破坏增多;(3) 血小板表面 α_2 肾上腺素能受体的减少,导致血小板的聚集功能发生显著下降;(4) 肝素诱发血小板减少症 (heparin induced thrombocytopenia, HIT) 的发生;(5) 剪切力增大引起血小板的激活、黏附以及聚集;(6) CPB 可增加血小板内皮细胞黏附因子 (Bax) 的表达, Bax 使得血小板表面膜糖蛋白的表达减少和凝血酶诱导的血小板钙变化,这些血小板凋亡信号通路里的变化可能导致血小板功能障碍。

2.4 凝血因子缺乏 由于血液被预充液稀释,血液中的凝血因子会不同程度下降。如果凝血因子的活性超过 40%,便足以保障正常凝血功能。有研究^[15]表明,在 CPB 中,由于有大量的预冲液进入血液循环中,进而导致凝血因子被稀释。当所有凝血因子的浓度同时降低至 50% 时,机体将会出现出血、凝血系统启动延迟的现象,活化部分促凝血酶原激酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 和国际标准化比率 (international normalized ratio, INR) 会高于正常值的 1.5 倍多,最终导致血液凝血功能整体下降。

2.5 纤溶系统异常 纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 是由肝细胞合成的、具有凝血功能的蛋白质,是血浆中含量最高的凝血因子,其参与血栓形成的关键是血栓形成的重要反应底物^[16]。在凝血过程中纤维蛋白原在凝血酶、纤维蛋白稳定因子 X III a (fibrin-stabilizing factor X III a, FX III a)、 Ca^{2+} 等凝血因子的作用下形成纤维蛋白单体,随后再聚合形成纤维蛋白链网罗红细胞、血小板、 α_2 -抗纤溶酶等成分形成稳定血栓结构。在大量出血过程中,包括血小板在内的凝血因子, FIB 最先被消耗并且是最早达到临界值的凝血因子^[17]。CPB 中,由于血液的稀释、低温、血小板数量减少和功能障碍以及纤维蛋白溶解等原因会损害 FIB 水平、功能和凝块稳定性^[18,19]。

3 炎症反应

在围 CPB 期,血液被 CPB 管道、膜式氧合器以及动脉微栓过滤器等各种非生物材料、缺血再灌注损伤、炎症介质、纤溶系统等激活,造成播散性炎症细胞活化和激活,继而引发“瀑布”样级联反应,导致机

体产生全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,SIRS)^[20~22]。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α ,TNF- α)、白细胞介素 6(interleukin 6,IL-6)、白细胞介素 8(interleukin 8,IL-8)、白细胞介素 10(interleukin 10,IL-10)和氧自由基等是围 CPB 期间参与 SIRS 的主要炎性因子,可作用于红细胞膜,可导致红细胞结构和功能受损^[23,24],还可造成心肌损害等多器官功能损害,严重影响手术效果。

4 氧化应激反应

应激反应可引起凝血功能异常、纤溶系统障碍,引发静脉血栓栓塞性疾病和缺血-再灌注损伤等^[25]。围 CPB 期,由于麻醉、疼痛以及手术方式的刺激等,都会使机体产生应激反应或使氧化应激反应增强,严重影响手术效果及患者预后^[26,27]。研究^[28,29]发现 CPB 心脏手术、血液透析、体外膜肺氧合(ECMO)等治疗手段由于氧化应激的增加打破了氧化还原反应之间的平衡,引起红细胞发生凋亡。另外,有体外研究试验^[30]证实,氧化应激可以造成红细胞膜骨架蛋白损伤,从而影响红细胞膜蛋白骨架的结构。

5 结语

综上所述,围 CPB 期,凝血功能变化与肝素鱼精蛋白用量、血细胞的破坏、低温、炎性反应以及应激反应等异常有关。临床工作中需不断综合判断分析,找准病因、对症治疗、灵活处理。这样才会针对具体发病机制,做出正确的判断和处理,有效的预防心脏手术后凝血功能紊乱,防治术后因渗血、出血过多造成的一系列并发症。围 CPB 期,凝血功能变化机制不是很明了,在以后的工作中仍需不断深入研究和总结。

参考文献

- [1] Michelson CM, Dyke CM, Wick DJ, et al. Use of a modified cardiopulmonary bypass circuit for suction embolectomy with the AngioVac Device[J]. J Extra Corpor Technol, 2017, 49(4): 299-303.
- [2] 翟原苑, 马海平, 郑宏, 等. 肝素个体敏感性与术后出血的相关性[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(2): 223-226.
- [3] Koster A, Börgermann J, Gummert J, et al. Protamine overdose and its impact on coagulation, bleeding, and transfusions after cardiopulmonary bypass: results of a randomized double-blind controlled pilot study[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2014, 20(3): 290-295.
- [4] 方强, 石应康, 万亚红, 等. 心内直视术中鱼精蛋白毒性反应的临床研究[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2002, 18(2): 93-95.
- [5] Olia SE, Maul TM, Antaki JF, et al. Mechanical blood trauma in assisted circulation: sublethal RBC damage preceding hemolysis[J]. Int J Artif Organs, 2016, 39(4): 150-159.
- [6] 周玉姣, 于坤. 体外循环红细胞损伤的原因、表现及危害[J]. 中国体外循环杂志, 2015, 13(1): 61-64.
- [7] Huffman JL, Groves DS. Pulmonary complications of cardiopulmonary

- bypass[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2015, 29(2): 163-175.
- [8] Ellis J, Valencia O, Crerar-Gilbert A, et al. Point-of-care platelet function testing to predict blood loss after coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational pilot study[J]. Perfusion, 2016, 31(8): 676-682.
- [9] 黄丽. 血小板形态和功能在体外循环中的变化研究[J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(5): 94-96.
- [10] Grieshaber P, Bakchoul T, Wilhelm J, et al. Platelet-activating protamine-heparin-antibodies lead to higher protamine demand in patients undergoing cardiac surgery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 150(4): 967-973.
- [11] Mckenzie EC, Esser MM, McNitt SE, et al. Effect of infusion of equine plasma or 6% hydroxyethyl starch(600/0.75) solution on plasma colloid osmotic pressure in healthy horses[J]. Am J Vet Res, 2016, 77(7): 708-714.
- [12] Favaloro EJ, McCaughan G, Pasalic L. Clinical and laboratory diagnosis of heparin induced thrombocytopenia: an update[J]. Pathology, 2017, 49(4): 346-355.
- [13] Ng YC, Namgung B, Leo HL, et al. Erythrocyte aggregation may promote uneven spatial distribution of NO/O₂ in the downstream vessel of arteriolar bifurcations[J]. J Biomech, 2016, 49(11): 2241-2248.
- [14] Murase M, Nnkayama Y, Sessler DI, et al. Changes in platelet Bax levels contribute to impaired platelet response to thrombin after cardiopulmonary bypass: prospective observational clinical and laboratory investigations[J]. Br J Anaesth, 2017, 119(6): 1118-1126.
- [15] Rasmussen KC, Johansson PI, Hojskov M, et al. Hydroxyethyl starch reduces coagulation competence and increases blood loss during major surgery: results from a randomized controlled trial[J]. Ann Surg, 2014, 259(2): 249-254.
- [16] 李雪杰, 陈晖. 纤维蛋白原与心血管疾病的相关性临床研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(4): 637-641.
- [17] Kozek-Langenecker S, Sørensen B, Hess JR, et al. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review[J]. Crit Care, 2011, 15(5): R239.
- [18] Erdoes G, Gerster G, Colucci G, et al. Prediction of post-weaning fibrinogen status during cardiopulmonary bypass: an observational study in 110 patients[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0126692.
- [19] 黄爱兰, 林辉, 温红, 等. 浅低温降低流量体外循环在心脏不停跳直视手术中血液保护的探讨[J]. 中国临床新医学, 2012, 5(10): 918-921.
- [20] 蔡子仁, 冯伦超, 周新明, 等. 体外循环前应用低分子肝素对行主动脉瓣置换术患者肺表面活性因子和氧化应激的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(5): 494-497.
- [21] 柳磊, 李召彬, 李滨, 等. CPB 期间血氧分压在 60 和 170mmHg 的心内直视手术患者心肝肾损伤、炎症、氧化应激指标观察[J]. 山东医药, 2017, 57(31): 21-24.
- [22] 许德芳, 余剑波, 牟戎, 等. 不同全麻药物对体外循环患者氧化应激反应影响的比较[J]. 天津医科大学学报, 2015, 21(4): 328-331.

- [23] Bohman J, Kor DJ. Advances in perioperative pulmonary protection strategies[J]. *Advan Anesth*, 2014,32(1): 89-117.
- [24] 曾彦超,易凤琼,张光新,等.两种核心体温监测方法对心脏直视手术体外循环时间及凝血功能的影响[J]. *重庆医学*,2017,46(30):4190-4191,4195.
- [25] 银世杰.围术期应激反应及防治研究进展[J]. *中国临床新医学*,2017,10(3):283-285.
- [26] Lindsey P, Echeverria A, Poi MJ, et al. Thromboembolic risk of endovascular intervention for lower extremity deep venous thrombosis[J]. *Ann Vasc Surg*,2018,49:247-254.
- [27] Zakkar M, Guida G, Suleiman MS, et al. Cardiopulmonary bypass and oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 189863.
- [28] McDonald CI, Fraser JF, Coombes JS, et al. Oxidative stress during extracorporeal circulation[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*,2014,46(6): 937-943.
- [29] Lang F,Abad M,Lang E,et al. Oxidative stress and suicidal erythrocyte death[J]. *Antioxid Redox Signal*,2014,21(1): 138-153.
- [30] Olszewska M, Wiatrow J, Bober J, et al. Oxidative stress modulates the organization of erythrocyte membrane cytoskeleton[J]. *Postepy Hig Med Dosw(Online)*,2012,66: 534-542.
- [收稿日期 2020-04-02][本文编辑 韦颖 韦所苏]

本文引用格式

银世杰,黄海清.围体外循环期凝血功能障碍的研究进展[J]. *中国临床新医学*,2021,14(1):101-104.

新进展综述

成人颈椎嗜酸性肉芽肿诊疗的研究进展

张宇, 余城墙, 吴有财, 穆小平(综述), 韦建勋(审校)

基金项目: 广西自然科学基金-面上项目(编号:2016GXNSFAA380058)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院骨科(张宇,余城墙,吴有财,韦建勋); 35392 吉森,德国吉森大学附属医院神经脊柱外科(穆小平)

作者简介: 张宇(1992-),男,在读硕士研究生,研究方向:骨科学研究。E-mail:335923683@qq.com

通讯作者: 韦建勋(1972-),男,医学硕士,主任医师,研究方向:骨科学研究。E-mail:jxwei1973@163.com

[摘要] 脊柱嗜酸性肉芽肿(EG)占所有骨肿瘤<1%,是自限性疾病,患者临床表现缺乏特异性,常表现为涉及椎体的溶骨性改变,多见于儿童,成人发病较少见。其首发症状多表现为局部疼痛,若累及颈椎可伴斜颈和活动受限,若病变累及脊髓或神经根时可导致神经功能损伤的表现,其特征性影像学表现是扁平椎,病理学特点为病变组织中有大量朗格汉斯细胞增生伴嗜酸性粒细胞、淋巴细胞浸润。而颈椎是脊柱EG的罕见位置,成人颈椎EG大多涉及单个椎体,少部分涉及多个椎体,颈部疼痛、四肢无力和运动受限是成人颈椎EG最常见的症状。随着对该病研究的不断深入,成人颈椎EG治疗方法也在不断更新,而手术通常用于严重神经功能缺损和骨骼不稳定的患者。

[关键词] 脊柱嗜酸性肉芽肿; 朗格汉斯细胞增多症; 颈椎; 成人; 治疗

[中图分类号] R 68 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)01-0104-07

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.01.22

Research progress in diagnosis and treatment of eosinophilic granuloma of the cervical spine in adults

ZHANG Yu, YU Cheng-qiang, WU You-cai, et al. Department of Orthopaedics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Spinal eosinophilic granuloma(EG) accounts for less than 1% of all bone tumors. It is a self-limiting disease, and the clinical manifestations of the patients are lack of specificity. It often shows osteolytic changes involving the vertebral body, and is more common in children than in adults. The first symptom is mostly local pain. If the cervical spine is involved, torticollis and activity limitation can be accompanied. If the lesion involves spinal cord or nerve root, it may lead to neurological damage. The characteristic imaging manifestation is a flat vertebra. The pathological feature is a large number of Langerhans cell hyperplasia with eosinophil and lymphocyte infiltration in