

人工胶体预充对5~8 kg先天性心脏病患儿体外循环术后凝血及肾功能的影响

郭珊¹ 王试福¹ 庞永川¹ 王浩² 王伟²

泰达国际心血管病医院¹体外循环科,²ICU,天津300457

通信作者:王伟,Email:privateconversa@sina.com

【摘要】目的 观察使用人工胶体预充对体外循环(ECC)下行简单先天性心脏病(CHD)外科矫治手术的婴幼儿围手术期凝血功能及肾功能的影响。**方法** 选择泰达国际心血管病医院2016年1月至2020年12月收治的年龄6个月~2岁、体质量5~8 kg且首次在ECC下行CHD外科矫治手术的患儿60例,按照应用预充液的不同分为血浆组、琥珀酰明胶组(MJ组)和羟乙基淀粉组(QYJ组),每组20例。分别在患儿麻醉诱导后即刻(T0)和出手术室前(T1)采用血栓弹力图(TEG)进行凝血功能检测,观察患儿凝血反应时间(R值)、血块生成时间(K值)、血块生成率(α 角)、最大宽度值(MA值)和凝血综合指数(CI值),并检测患儿T0、T1时刻肾功能指标[包括血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)]。记录患儿术前一般资料、ECC时间、主动脉阻断(ACC)时间、返回重症监护病房(ICU)后1、2、4 h的胸腔引流量和围手术期用血量。**结果** ①3组患儿的性别、月龄、体质量、术前血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、BUN、SCr以及ECC时间、ACC时间、术前TEG各参数比较差异均无统计学意义。②与T0比较,3组患儿T1时刻TEG显示R值、K值均明显延长, α 角、MA值明显减小[血浆组:R值(min)为 12.9 ± 6.7 比 8.6 ± 4.5 ,K值(min)为 6.3 ± 3.8 比 2.1 ± 1.2 , α 角($^{\circ}$)为 44.8 ± 16.2 比 56.6 ± 12.6 ,MA值(mm)为 45.9 ± 12.1 比 56.1 ± 8.2 ;MJ组:R值(min)为 16.7 ± 10.2 比 11.7 ± 3.7 ,K值(min)为 9.5 ± 5.2 比 3.9 ± 2.3 , α 角($^{\circ}$)为 26.5 ± 14.7 比 48.0 ± 14.0 ,MA值(mm)为 35.8 ± 6.0 比 48.1 ± 12.5 ;QYJ组:R值(min)为 11.2 ± 1.8 比 9.4 ± 1.6 ,K值(min)为 4.4 ± 1.9 比 3.7 ± 2.5 , α 角($^{\circ}$)为 0.8 ± 13.3 比 46.7 ± 13.4 ,MA值(mm)为 41.6 ± 5.1 比 50.1 ± 10.1 ;均 $P < 0.05$]。与血浆组比较,T0和T1时刻MJ组和QYJ组R值、K值、 α 角和MA值比较差异均无统计学意义;但T1时刻MJ组和QYJ组的PLT水平均较血浆组明显降低($\times 10^9/L$: 145.6 ± 18.1 、 143.3 ± 20.2 比 168.5 ± 23.4 ,均 $P < 0.05$)。③MJ组和QYJ组患儿返回ICU后1、2、4 h胸腔引流量虽高于血浆组,但差异无统计学意义。3组患儿围手术期悬浮红细胞用量比较差异均无统计学意义;血浆组使用血浆平均量为 (156.4 ± 54.7) mL,使用人工胶体两组患儿未使用血浆。④MJ组和QYJ组T0和T1时刻BUN、SCr水平与血浆组比较差异均无统计学意义。**结论** 人工胶体有导致患者术后PLT水平降低的趋势,但未增加围手术期凝血功能障碍及肾损伤的风险,同时可减少血浆用量,对5~8 kg的简单CHD患儿术中使用时是安全的。

【关键词】 体外循环; 体质量; 患儿; 先天性心脏病; 凝血功能; 肾功能; 人工胶体
基金项目:天津市滨海新区科技项目(2012BWKY025)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.03.012

Effect of artificial colloid priming on blood coagulation and renal function after undergoing cardiopulmonary bypass in 5-8 kg pediatric patients with congenital heart disease Guo Shan¹, Wang Shifu¹, Pang Yongchuan¹, Wang Hao², Wang Wei²

¹Department of Extracorporeal Circulation, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China;

²Department of ICU, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China

Corresponding author: Wang Wei, Email: privateconversa@sina.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of artificial colloid priming on peri-operative blood coagulation and renal function in infants after undergoing simple congenital heart disease (CHD) correction surgery under extracorporeal circulation (ECC). **Methods** Sixty infants, aged 6 months to 2 years old and with body weight of 5-8 kg, who were admitted to TEDA International Cardiovascular Hospital from January 2016 to December 2020 and received simple CHD correction operation under ECC for the first time were selected as the research objects, and according to the application of priming solution, they were divided into 3 groups: plasma group, succinyl gelatin injection group (MJ group) and hydroxyethyl starch group (QYJ group) according to the different beforehand filled liquids, with 20 cases in each group. The thromboelastograms (TEG) were performed immediately after anesthesia induction (T0) and before leaving the operation room (T1) for detecting blood coagulation function indexes of each group, respectively. The coagulation reaction time (R value), clot formation time (K value), clot formation rate (α angle), maximum width (MA) value and coagulation comprehensive index (CI) were observed, and the renal function indexes [blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr)] were detected at T0 and T1. The preoperative basic data of the infants, ECC time, aortic cross clamp (ACC) time, the situations of chest drainage volume and peri-operative blood consumption amount at 1, 2 and 4 hours after returning back into the intensive care unit (ICU) were recorded. **Results** ① The comparisons of infants' gender, body weight, age of months, preoperative hemoglobin (Hb), blood platelet (PLT), BUN, SCr, ECC time, ACC time and preoperative TEG various parameters among the 3 groups had no statistical significant differences. ② Compared to T0, the TEG of the three groups at T1 showed prolonged R value, K value, and decreased α angle, MA value, and the differences among the 3 groups were statistically significant [plasma group: R value (minutes) was 12.9 ± 6.7 vs. 8.6 ± 4.5 , K value

(minutes) was 6.3 ± 3.8 vs. 2.1 ± 1.2 , α angle ($^{\circ}$) was 44.8 ± 16.2 vs. 56.6 ± 12.6 , MA value (mm) was 45.9 ± 12.1 vs. 56.1 ± 8.2 ; MJ group: R value (minutes) was 16.7 ± 10.2 vs. 11.7 ± 3.7 , K value (minutes) was 9.5 ± 5.2 vs. 3.9 ± 2.3 , α angle ($^{\circ}$) was 26.5 ± 14.7 vs. 48.0 ± 14.0 , MA value (mm) was 35.8 ± 6.0 vs. 48.1 ± 12.5 ; QYJ group: R value (minutes) was 11.2 ± 1.8 vs. 9.4 ± 1.6 , K value (minutes) was 4.4 ± 1.9 vs. 3.7 ± 2.5 , α angle ($^{\circ}$) was 40.8 ± 13.3 vs. 46.7 ± 13.4 , MA value (mm) was 41.6 ± 5.1 vs. 50.1 ± 10.1 ; all $P < 0.05$]. Compared to the plasma group, there were no significant differences in the R value, K value, α angle, MA values of MJ group and QYJ group at T0 and T1, but the PLT levels in MJ group and QYJ group were significantly decreased at T1 ($\times 10^9/L$: 145.6 ± 18.1 , 143.3 ± 20.2 vs. 168.5 ± 23.4 , both $P < 0.05$). ③ Compared to the plasma group, the average volumes of chest drainage fluid at 1, 2 and 4 hours after returning to ICU in MJ group and QYJ group were higher, but the differences were not statistically significant. There were no statistical significant differences in the peri-operative amounts of transfusion of suspended red blood cells among the three groups. The average amount of plasma used in the plasma group was (156.4 ± 54.7) mL, while no plasma was used in the MJ group and QYJ group. ④ Compared to the plasma group, the levels of SCr, BUN at T0 and T1 in the MJ group and QYJ group had no statistical significant differences. **Conclusion** Artificial colloid may lead to a tendency of reducing the number of platelets after surgery, but it does not increase the risks of peri-operative coagulation dysfunction and renal injury. Meanwhile, using the artificial colloid can substitute plasma, so the application of plasma is decreased, and the colloid can be safely used in 5–8 kg infants with simple CHD.

【Key words】 Extracorporeal circulation; Body mass; Infant; Congenital heart disease; Coagulation function; Renal function; Artificial colloid

Fund program: Tianjin Binhai New Area Science and Technology Project (2012BWKY025)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.03.012

血浆代用品在临床麻醉中大量应用,现在也开始应用于体外循环(ECC)的预充,关于其对 8 kg 以上患儿的使用效果及安全性^[1-2]、术后重症监护病房(ICU)带管时间^[3]以及对婴幼儿 ECC 术后转归的影响^[4]亦有相关报道。8 kg 以下接受心脏直视手术的患儿多为疾病严重、无法择期、被迫采用手术手段解除解剖异常者,不能简单照搬之前 8 kg 以上婴幼儿的研究结果^[5]。本研究初步探讨了 ECC 过程中应用人工胶体对 5~8 kg 简单先天性心脏病(CHD)患儿凝血功能及肾功能的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组:本研究为回顾性研究。选择泰达国际心血管病医院 2016 年 1 月至 2020 年 12 月收治的年龄 6 个月~2 岁、体质量 5~8 kg 且首次在 ECC 下行 CHD 外科矫治手术的患儿 60 例。按照应用预充液的不同分为血浆组、琥珀酰明胶组(MJ 组)和羟乙基淀粉组(QYJ 组),每组 20 例。

1.1.1 纳入标准:简单 CHD 患儿,包括房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭、肺动脉瓣狭窄、右室双腔心、右室流出道狭窄。

1.1.2 排除标准:术前诊断为法洛四联症或更复杂的疾病;心功能 II 级以上;有严重营养不良及肝肾功能、血液生化、凝血功能异常;拟行胸腔镜下手术。

1.1.3 剔除标准:血栓弹力图(TEG5000,美国血液技术公司)结果显示与临床症状不符,考虑原因为人为操作不当出现的失误;术中发现病种诊断与术前不符,不适合本研究;患儿在麻醉诱导期间出现意外,导致病情加重。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学要求,经泰达

国际心血管病医院伦理委员会批准(审批号:2015-0527-2),所有样本采集均得到患儿家属知情同意。

1.2 ECC 管路预充方法:所有患儿管路均使用复方电解质晶体液(上海百特医疗用品有限公司,国药准字 H20000475)预充,打出多余液体至管路根部,加入去白悬浮红细胞 100 mL、肝素 10 mg、氨甲环酸 0.15 g、甘露醇 4 g、碳酸氢钠 1 g。MJ 组预充液中加入琥珀酰明胶注射液 100 mL;QYJ 组预充液中加入羟乙基淀粉 100 mL;血浆组预充液中加入血浆 100 mL、20% 白蛋白(德国贝林公司)30 mL 维持血浆胶体渗透压(COP)。排出多余晶体并再循环 5 min(水箱 37 $^{\circ}$ C、流量 1 L/min、通气血流比 0.5~0.6:1),根据 2007 麻醉手术期间液体治疗专家共识^[6],整个 ECC 中人工胶体用量最高达 20 mL/kg。

1.3 ECC 方法:全组采用静吸复合麻醉,使用 Stocker-SC 型人工心肺机(德国索林公司),非搏动血流灌注。使用 Maquet 微栓滤器(德国迈柯唯公司)内置氧合器,升高膜式氧合器至其出口高度平行于机器主泵,尽力缩短 ECC 管路,并配合使用负压吸引。经升主动脉置入主动脉导管,并经上、下腔静脉置入静脉导管,建立 ECC。ECC 过程中采用中度血液稀释[血红蛋白(Hb)80~90 g/L],中、高流量灌注($120 \sim 160 \text{ mL}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$),在鼻咽温度低于 33 $^{\circ}$ C 时阻断升主动脉,经主动脉根部灌注晶体液:血液为 4:1 的 DelNido 去极化心脏停搏液(首次灌注 20 mL/kg,每隔 60~90 min 重复灌注 1 次,灌注剂量 10 mL/kg)。心内操作完成后,复温至直肠温度 36.0~36.5 $^{\circ}$ C,当心脏节律规则、心肌收缩有力、血压稳定时,逐渐减少灌注流量,停止 ECC,行改良超

滤,超滤后Hb水平达100~120 g/L。鱼精蛋白:肝素为1:1.5(即1 mg 鱼精蛋白:100 U 肝素)中和。

1.4 观察指标:记录患儿性别、月龄、体质量、术前诊断、术前Hb和血小板计数(PLT)、ECC时间和主动脉阻断(ACC)时间;记录麻醉诱导后即刻(T0)和出手术室前(T1)3组患儿的TEG参数[凝血反应时间(R值)、血块生成时间(K值)、血块生成率(α 角)、最大宽度值(MA值)]和PLT数值;记录患儿返回ICU后1、2、4 h的胸腔引流量及围手术期血液制品用量;监测并记录T0和T1时刻肾功能指标[包括血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)]。

1.5 统计学方法:采用SPSS 19.0软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用方差分析或SNK- q 检验;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料(表1):3组患儿的性别、月龄、体质量、术前Hb、PLT、BUN、SCr及ECC时间、ACC时间等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。

2.2 TEG参数(表2~3):3组患儿T0时刻TEG各参数比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。与T0比较,3组T1时刻R值、K值均明显延长, α 角、MA值均明显减小(均 $P<0.05$)。与血浆组比较,MJ组和QYJ组患者T1时刻TEG参数比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),但PLT水平明显降低(均 $P<0.05$)。

表3 使用不同预充液3组ECC下行简单CHD矫治手术患儿的PLT水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	PLT($\times 10^9/L$)		t值	P值
		T0	T1		
血浆组	20	236.4 \pm 53.6	168.5 \pm 23.4	3.749	0.012
MJ组	20	249.4 \pm 49.7	145.6 \pm 18.1 ^a	4.016	0.010
QYJ组	20	262.6 \pm 57.2	143.3 \pm 20.2 ^a	3.343	0.016
F值		0.523	2.467		
P值		0.646	0.034		

注:血浆组预充血浆,MJ组预充琥珀酰明胶注射液,QYJ组预充羟乙基淀粉;ECC为体外循环,CHD为先天性心脏病,PLT为血小板计数;T0为麻醉诱导后即刻,T1为出手术室前;^a $P<0.05$

2.3 引流液及围术期用量(表4):与血浆组比较,MJ组和QYJ组患儿返回ICU后1、2、4 h引流液量略升高,但差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。3组患儿围手术期悬浮红细胞用量比较差异无统计学意义($P>0.05$),人工胶体组患儿均未使用血浆。

表4 使用不同预充液3组ECC下行简单CHD矫治手术患儿术后胸腔引流量及围手术期用量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	术后胸腔引流量(mL)			围手术期用量(mL)	
		1 h	2 h	4 h	悬浮红细胞	血浆
血浆组	20	20.7 \pm 4.5	37.1 \pm 5.7	48.6 \pm 4.8	150.0 \pm 61.2	156.4 \pm 54.7
MJ组	20	26.4 \pm 5.6	42.9 \pm 7.0	54.3 \pm 7.9	160.7 \pm 51.8	
QYJ组	20	23.6 \pm 8.0	40.0 \pm 11.2	50.7 \pm 10.6	171.4 \pm 36.6	
F值		2.384	0.647	0.559	0.853	
P值		0.077	0.558	0.634	0.442	

注:血浆组预充血浆,MJ组预充琥珀酰明胶注射液,QYJ组预充羟乙基淀粉;ECC为体外循环,CHD为先天性心脏病;空白代表无此项

2.4 肾功能指标(表5):与T0比较,3组患儿T1时刻SCr和BUN水平比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。与血浆组比较,MJ组和QYJ组患儿

表1 使用不同预充液3组ECC下行简单CHD矫治手术患儿的一般资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		月龄(月, $\bar{x}\pm s$)	体质量(kg, $\bar{x}\pm s$)	Hb(g/L, $\bar{x}\pm s$)	PLT($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$)	BUN(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	SCr(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	ECC时间(min, $\bar{x}\pm s$)	ACC时间(min, $\bar{x}\pm s$)
		男性	女性								
血浆组	20	6	14	10.9 \pm 3.0	7.5 \pm 0.4	108.1 \pm 13.8	236.4 \pm 53.6	4.1 \pm 1.8	17.7 \pm 5.3	47.6 \pm 17.0	32.3 \pm 12.8
MJ组	20	3	17	12.6 \pm 6.1	7.1 \pm 0.4	113.1 \pm 10.9	249.4 \pm 49.7	4.9 \pm 1.1	22.7 \pm 4.1	46.9 \pm 17.0	31.1 \pm 13.6
QYJ组	20	5	15	12.3 \pm 5.1	7.1 \pm 0.7	108.9 \pm 14.9	262.6 \pm 57.2	4.0 \pm 1.3	19.9 \pm 6.3	62.9 \pm 28.3	35.9 \pm 14.5
χ^2/F 值		0.032		0.630	1.743	0.677	0.523	0.752	0.302	0.102	0.547
P值		0.722		0.537	0.105	0.466	0.646	0.366	0.716	0.934	0.634

注:血浆组预充血浆,MJ组预充琥珀酰明胶注射液,QYJ组预充羟乙基淀粉;ECC为体外循环,CHD为先天性心脏病,Hb为血红蛋白,PLT为血小板计数,BUN为血尿素氮,SCr为血肌酐,ACC为主动脉阻断

表2 使用不同预充液3组ECC下行简单CHD矫治手术患儿的TEG参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	R值(min)				K值(min)				α 角($^\circ$)				MA值(mm)			
		T0	T1	t值	P值	T0	T1	t值	P值	T0	T1	t值	P值	T0	T1	t值	P值
血浆组	20	8.6 \pm 4.5	12.9 \pm 6.7	2.392	0.023	2.1 \pm 1.2	6.3 \pm 3.8	3.221	0.017	56.6 \pm 12.6	44.8 \pm 16.2	2.210	0.049	56.1 \pm 8.2	45.9 \pm 12.1	2.023	0.046
MJ组	20	11.7 \pm 3.7	16.7 \pm 10.2	3.147	0.018	3.9 \pm 2.3	9.5 \pm 5.2	2.017	0.044	48.0 \pm 14.0	26.5 \pm 14.7	2.362	0.028	48.1 \pm 12.5	35.8 \pm 6.0	2.342	0.038
QYJ组	20	9.4 \pm 1.6	11.2 \pm 1.8	2.233	0.036	3.7 \pm 2.5	4.4 \pm 1.9	2.103	0.049	46.7 \pm 13.4	40.8 \pm 13.3	2.240	0.036	50.1 \pm 10.1	41.6 \pm 5.1	3.245	0.017
F值		1.274	0.370			0.936	0.697			0.443	0.997			1.022	0.794		
P值		0.188	0.721			0.357	0.498			0.646	0.313			0.267	0.471		

注:血浆组预充血浆,MJ组预充琥珀酰明胶注射液,QYJ组预充羟乙基淀粉;ECC为体外循环,CHD为先天性心脏病,TEG为血栓弹力图,R值为凝血反应时间,K值为血块生成时间, α 角为血块生成率,MA值为最大宽度值;T0为麻醉诱导后即刻,T1为出手术室前

T1 时刻 SCr 和 BUN 水平比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 5 使用不同预充液 3 组 ECC 下行简单 CHD 矫治手术患儿肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	SCr (mmol/L)			
		T0	T1	t 值	P 值
血浆组	20	17.7 ± 5.3	19.3 ± 5.5	0.352	0.725
MJ 组	20	22.7 ± 4.1	20.4 ± 3.6	0.548	0.585
QYJ 组	20	19.9 ± 6.3	21.9 ± 5.2	0.368	0.732
F 值		0.302	0.697		
P 值		0.716	0.542		

组别	例数 (例)	BUN (mmol/L)			
		T0	T1	t 值	P 值
血浆组	20	4.1 ± 1.8	3.4 ± 1.7	0.430	0.692
MJ 组	20	4.9 ± 1.1	3.9 ± 1.3	0.298	0.767
QYJ 组	20	4.0 ± 1.3	4.0 ± 1.1	0.473	0.684
F 值		0.752	0.476		
P 值		0.366	0.655		

注: 血浆组预充血浆, MJ 组预充琥珀酰明胶注射液, QYJ 组预充羟乙基淀粉; ECC 为体外循环, CHD 为先天性心脏病, SCr 为血肌酐, BUN 为血尿素氮; T0 为麻醉诱导后即刻, T1 为出手术室前

3 讨论

ECC 管路预充需要加入不同的晶体和胶体溶液, 而加入胶体溶液的理论基础是维持一定的 COP 从而减少体液潴留。COP 是由血浆蛋白产生的一种内向的阻力, 可以阻止血管内的水分转移至血管外, 从而维持血管内外的液体平衡, 这种阻力的大小与单位体积溶质分子或颗粒的数目有关。目前, 小儿心脏外科 ECC 预充的金标准是使用天然胶体人血白蛋白 (HA), 其优点在于能够维持足够的 COP, 同时预涂覆 ECC 管路可延迟纤维蛋白原吸附, 以及减少表面激活和血小板聚集, 但是高昂的费用、血源性疾病传播的危险等均是 HA 不可忽视的缺陷。一直以来, 国内外心脏中心都将新鲜冰冻血浆 (FFP) 作为 ECC 预充液的主要成分广泛使用, 期待其能够维持合理的 COP, 并通过补充 ECC 损失的凝血因子和纤维蛋白原达到维持患儿术后凝血功能的目的。然而, 一项归纳总结了过去 50 年预防性输注 FFP 的随机对照研究显示, 预防性输注 FFP 的临床效果并未达到预期^[7]。围 ECC 期预防性输注 FFP 的方法也受到了越来越多医务工作者的质疑。与此同时, 血浆输注带来的液体超负荷以及过敏反应、溶血、感染、血液疾病传播等并发症也引起了医务人员的重视。目前, 我国用血压力日益增加, 血浆的不合理使用无疑是雪上加霜。

随着血浆代用品的使用领域不断扩展, 越来越多的人工胶体液被用作 ECC 的预充液, 替代了

FFP。目前我国在临床上广泛使用的人工胶体分为明胶类和羟乙基淀粉类。明胶是一种简单的小分子多肽, 目前的代表产品是佳乐施 (4% 琥珀酰明胶), 佳乐施的平均相对分子质量为 30 000, 其经蛋白水解酶分解为氨基酸可参与蛋白质代谢, 最终产物为尿素和一氧化碳 (CO), 与水、代谢产物经肾脏排出体外。羟乙基淀粉的结构是支链淀粉, 平均相对分子质量、取代级和 C2 : C6 可体现其性质, 目前临床上广泛使用的是中相对分子质量、低取代级的 6% 羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液 (万汶)。佳乐施和万汶常用于成人^[8-9] 及 15 kg 以上儿童^[10], 8 kg 以上儿童可安全使用的报道也相对较多^[5], 但对 6 个月月龄以下、5 kg 以下及 6 个月月龄以上、5 ~ 8 kg 婴幼儿使用的安全性和有效性方面的研究仍然较少, 尤其是人工胶体对肾功能和凝血系统的影响。5 kg 以下患儿多为复杂 CHD, 影响因素繁杂, 因此, 笔者拟先观察 ECC 不使用血浆对 5 ~ 8 kg 简单 CHD 患儿术后凝血、肾功能及临床状况的影响, 以评价佳乐施、万汶能否作为血浆替代品安全有效地用于 ECC, 为临床节约用血提供依据。

本研究结果显示, 人工胶体未对患儿凝血功能产生不良影响, 且节省了血浆的使用。TEG 监测的是由凝血开始直至血栓溶解的整个凝血过程, 其作为一种实时监测凝血功能的方法, 效果十分确切。R 值和 K 值与纤维蛋白原的形成密切相关, 主要反映体液凝血的过程。本研究显示, 3 组患儿术后 R 值、K 值较术前明显延长, α 角、MA 值较术前明显减小, 但各个时间节点组间比较差异无统计学意义。证明在凝血功能方面, 人工胶体组和血浆组并无显著差异, 而 ECC 期间的血液稀释、凝血因子被消耗、炎性因子激活、肝素中和不足、血小板破坏等是术后患儿凝血功能变差的原因。以往研究表明, 凝血因子水平只要达到正常水平的 20% ~ 30% 就可止血^[11]。亦有研究表明, ECC 后纤维蛋白原水平只要达到术前的 50%, 就能满足基本凝血需求^[12]。因此, 本研究人工胶体组患儿 ECC 后凝血因子及纤维蛋白原水平达到了满足凝血需求的标准。

近年来, 有研究表明, 前 3 h 引流量与 α 角的相关性最好 ($r = -0.755$), 而总引流量与 MA 值的相关性最好^[13]。 α 角和 MA 值都反映纤维蛋白的含量、质量和血小板的功能, 因此结果提示 ECC 后, 血小板功能减退、数量不足以及纤维蛋白被大量消耗是引起凝血功能异常的原因, 这与以往观点相符^[14]。本研究中, 人工胶体组患儿的 PLT 水平较血浆组下

降,但 α 角和 MA 值与血浆组比较差异无统计学意义,这可能是其 1 h 和 2 h 胸腔引流量平均值高于血浆组,但围手术期血制品用量比较差异无统计学意义的原因。以往其他针对婴幼儿 ECC 时预防性使用血浆的研究结果显示,预充血浆虽然能提高 ECC 后纤维蛋白原的水平,但对减少出血及血制品的使用无明显作用^[4],与本研究结果一致,可见 ECC 管路预充血浆不能明显提高术后凝血功能。

阜外医院小儿 ECC 科采用 10~20 mL/kg 佳乐施作为预充液与 FFP 预充的对比研究显示,两组在出血量、围手术期血制品及止血药物用量方面无明显差异^[1]。赵明霞等^[5]使用佳乐施、万汶及 FFP 用于小儿 ECC 管路预充,3 组术后 2、6、24 h 胸腔引流量均无显著差异。2012 年, Schaden 等^[15]进行了一项前瞻性随机对照试验研究万汶在健康人群中的药效,结果表明,万汶可以导致血小板的聚集活动降低,但并未对 TEG 的各项参数产生影响。Witt 等^[16]设计的动物实验表明,万汶注入猪体内后不会对其凝血功能产生负面影响。一项综合近几年前沿报道,包含 49 篇临床试验共 3 439 例患者的荟萃分析提示,万汶不会引起凝血功能降低,也不会增加因出血而再次手术止血的病例数^[17],与本研究结果一致。

本研究结果显示,人工胶体并未增加患儿术后肾损伤风险。第二代羟乙基淀粉(贺斯)可能引起尿液黏滞度过高从而堵塞肾小管,影响肾脏功能,但中相对分子质量、低取代级类的新一代万汶则可显著降低肾损伤的发生率^[18]。在 119 例 CHD 患儿的单中心随机对照试验^[19]及 1 832 例患儿回顾性分析^[20]中,万汶组患儿的术后肾替代治疗发生率并无明显差异,提示万汶的肾脏毒性可能局限于危重成人患者等特定情况。佳乐施可快速经肾小球滤过,体内无蓄积。一项对 80 例 6 个月~3 岁的 CHD 患儿采用佳乐施替代 FFP 作预充液的研究结果表明,佳乐施组术前及术后的肾功能指标未发生变化,证实佳乐施对患儿术后肾功能未产生不良影响^[21],这与笔者的研究结果也是一致的。

综上所述,5 kg 及以上简单 CHD 患儿 ECC 过程中可安全应用琥珀酰明胶注射液或羟乙基淀粉预充,胶体用量在 20 mL/kg 为宜。合适剂量的人工胶体较血浆未发现引起围手术期引流液增加和肾损伤的风险。但是,本研究仍存在不足之处,样本量较少,对 5 kg 以下低体质量患儿及复杂 CHD 患儿是否适用仍有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王甜,刘晋萍,邹丽华,等.体外循环实施无血浆预充策略对小儿心脏术后凝血及临床预后的影响[J].中国体外循环杂志,2016,14(1):3-8. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2016.01.02.
- [2] Carlo WF, Clark ST, Borasino S, et al. Impact of contrast exposure from computed tomography angiography on acute kidney injury after neonatal cardiopulmonary bypass surgery [J]. *Congenit Heart Dis*, 2017, 12(4): 540-545. DOI: 10.1111/ehd.12482.
- [3] Solomon C, Hagl C, Rahe-Meyer N. Time course of haemostatic effects of fibrinogen concentrate administration in aortic surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(6): 947-956. DOI: 10.1093/bja/aes576.
- [4] Sinning JM, Hammerstingl C, Schueler R, et al. The prognostic value of acute and chronic troponin elevation after transcatheter aortic valve implantation [J]. *EuroIntervention*, 2016, 11(13): 1522-1529. DOI: 10.4244/EIJY15M02_02.
- [5] 赵明霞,冯正义,赵举,等.婴幼儿体外循环中人工胶体液代替血浆的综合评价[J].中国体外循环杂志,2013,11(2):75-78. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1403.2013.02.004.
- [6] 吴新民,于布为,薛张纲,等.麻醉手术期间液体治疗专家共识(2007)[J].中华麻醉学杂志,2008,28(6):485-489. DOI: 10.3321/j.issn:1005-2208.2008.06.002.
- [7] Miao XL, Liu JP, Zhao MX, et al. The influence of cardiopulmonary bypass priming without FFP on postoperative coagulation and recovery in pediatric patients with cyanotic congenital heart disease [J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(11): 1437-1443. DOI: 10.1007/s00431-014-2335-1.
- [8] 杨婷,黄惠斌,翁利,等.有效动脉弹性评估感染性休克患者容量反应性的临床研究[J].中华危重病急救医学,2021,33(3):269-275. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201222-00769.
- [9] 黄惠斌,刘光云,许彪,等.感染性休克患者容量负荷试验后反应性评估时间的选择[J].中华危重病急救医学,2019,31(4):407-412. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.007.
- [10] 李小兵,张儒舫,沈立,等.体外循环实施万汶预充策略对婴幼儿心脏术后凝血功能及临床转归的影响[J].中国心血管病研究,2017,15(12):1112-1116. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2017.12.016.
- [11] Sokou R, Giallourou G, Konstantinidi A, et al. Thromboelastometry for diagnosis of neonatal sepsis-associated coagulopathy: an observational study [J]. *Eur J Pediatr*, 2018, 177(3): 355-362. DOI: 10.1007/s00431-017-3072-z.
- [12] 袁文浩,刘汉楚,曾凌空,等.儿童发生 DIC 的血栓弹力图指标变化及其诊断 DIC 的敏感度和特异度分析[J].中国实验血液学杂志,2017,25(3):847-852. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2017.03.039.
- [13] Levi M, Sivapalaratnam S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis [J]. *Expert Rev Hematol*, 2018, 11(8): 663-672. DOI: 10.1080/17474086.2018.1500173.
- [14] Miao X, Liu J, Zhao M, et al. Evidence-based use of FFP: the influence of a priming strategy without FFP during CPB on postoperative coagulation and recovery in pediatric patients [J]. *Perfusion*, 2015, 30(2): 140-147. DOI: 10.1177/0267659114537328.
- [15] Schaden E, Wetzel L, Kozek-Langenecker S, et al. Effect of the carrier solution for hydroxyethyl starch on platelet aggregation and clot formation [J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(4): 572-577. DOI: 10.1093/bja/aes229.
- [16] Witt L, Osthaus WA, Jahn W, et al. Isovolaemic hemodilution with gelatin and hydroxyethylstarch 130/0.42: effects on hemostasis in piglets [J]. *Paediatr Anaesth*, 2012, 22(4): 379-385. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2012.03798.x.
- [17] Jacob M, Fellahi JL, Chappell D, et al. The impact of hydroxyethyl starches in cardiac surgery: a meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2014, 18(6): 656. DOI: 10.1186/s13054-014-0656-0.
- [18] 徐秀萍,汪芳军,方莉,等.不同液体治疗方案对脓毒性休克致急性肾损伤患者的防治研究[J/CD].中华危重症医学杂志(电子版),2018,11(2):83-89. DOI: 10.3877/ema.j.issn.1674-6880.2018.02.003.
- [19] Hanart C, Khalife M, De Villé A, et al. Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4 [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(2): 696-701. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181958c81.
- [20] Van der Linden P, Dumoulin M, Van Lerberghe C, et al. Efficacy and safety of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) for perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: a propensity-matched analysis [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 87. DOI: 10.1186/s13054-015-0830-z.
- [21] Hassinger AB, Wald EL, Goodman DM. Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(2): 131-138. DOI: 10.1097/PCC.000000000000043.

(收稿日期:2021-04-13)