

论著 · 临床研究

乌司他丁对小儿体外循环术后凝血功能的影响

黄鹏 刘平波 罗金文 陈仁伟 王敬华 曾德斌

(湖南省儿童医院心胸外科,湖南 长沙 410006)

[摘要] **目的** 观察乌司他丁对小儿体外循环(CPB)术后凝血功能的影响。**方法** 50例行心内直视修补术的单纯室间隔缺损患儿随机分为两组:乌司他丁组 and 对照组。乌司他丁组在 CPB 预充液中加入乌司他丁 1.0×10^4 U/kg。选择肝素化前、CPB 结束后 1 h、6 h、24 h 共 4 个时间点,检测患儿的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)等凝血指标。**结果** 与对照组比较,乌司他丁组 PT 在 CPB 结束后 1 h (18.7 ± 0.7 s vs 15.5 ± 0.5 s)及 6 h (17.5 ± 0.6 s vs 15.0 ± 0.6 s)显著延长;APTT 在 CPB 结束后 6 h (38.7 ± 3.1 s vs 35.3 ± 3.1 s)及 24 h (34.2 ± 3.0 s vs 31.1 ± 2.6 s)显著延长($P < 0.05$)。**结论** 乌司他丁可引起患儿 CPB 术后 PT 及 APTT 延长,影响凝血状态。
[中国当代儿科杂志,2012,14(4):279-281]

[关键词] 乌司他丁;凝血功能;体外循环;儿童
[中图分类号] R725 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)04-0279-03

Effects of ulinastatin on coagulation in children after cardiopulmonary bypass

HUANG Peng, LIU Ping-Bo, LUO Jin-Wen, CHEN Ren-Wei, WANG Jing-Hua, ZENG De-Bin. Department of Cardiothoracic surgery, Hunan Children's Hospital, Changsha 410006, China (Email:hp_911@sohu.com)

Abstract: Objective To study the effects of ulinastatin on coagulation in children who underwent open-heart surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** Fifty children who underwent open-heart surgery for ventricular septal defect were randomly divided into two groups: ulinastatin treatment and control. Before CPB, ulinastatin (1.0×10^4 U/kg) was added to CPB priming fluid only in the ulinastatin treatment group. Activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), fibrinogen and international normalized ratio (INR) were measured both before and at 1 hr, 6 hrs and 24 hrs after CPB. **Results** The PT in the ulinastatin group was more prolonged than in the control group at 1 hr after CPB (18.7 ± 0.7 s vs 15.5 ± 0.5 s) and 6 hrs after CPB (17.5 ± 0.6 s vs 15.0 ± 0.6 s). The APTT in the ulinastatin group was also significantly more prolonged than in the control group at 6 hrs after CPB (38.7 ± 3.1 s vs 35.3 ± 3.1 s) and 24 hrs after CPB (34.2 ± 3.0 s vs 31.1 ± 2.6 s). **Conclusions** Ulinastatin may prolong PT and APTT after CPB, and thus affects coagulation in children. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(4):279-281]

Key words: Ulinastatin; Coagulation; Cardiopulmonary bypass; Child

体外循环(CPB)术后的机体状态一直是人们关注的方面,凝血功能是 CPB 术后机体功能重要的一部分。乌司他丁是人尿中提取的蛋白酶抑制剂,具有抑制炎症反应,减少自由基产生,对于急性肺损伤、心肌损伤起保护作用,目前在 CPB 术中广泛应用^[1-2]。研究表明乌司他丁对于腹部术后凝血功能产生影响^[3],而对于乌司他丁影响 CPB 术后凝血功能目前研究较少。本研究通过检测 CPB 术后凝血指标,探讨乌司他丁对 CPB 术后凝血功能的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 50 例拟行心内直视修补术的单纯室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)患儿作为研究对象,其中男 32 例,女 18 例;年龄 8~23 个月,平均年龄 15.5 ± 7.5 个月;体重 $4.3 \sim 13.5$ kg,平均体重 8.9 ± 4.6 kg,近期均未使用解热镇痛药,术前肝肾功能、血液生化和凝血功能均在正常范围,并排除既往凝血异常等。50 例患儿随机分为乌司他丁组和对照

[收稿日期]2011-09-15;[修回日期]2011-11-03
[作者简介]黄鹏,男,硕士,主治医师。

组,每组 25 例。本研究获得医院医学伦理委员会的批准及患儿家长知情同意。

1.2 方法

1.2.1 手术与 CPB 所有患儿采用静脉吸入复合麻醉,以咪唑安定 0.1 ~ 0.2 mg/kg、芬太尼 5 ~ 10 μg/kg 和维库溴铵 0.1 mg/kg 静脉快速诱导后机械通气控制呼吸。手术开始及转流开始时追加咪唑安定 0.2 mg/kg、芬太尼 10 μg/kg 和维库溴铵 0.1 mg/kg,并根据麻醉深度,予以咪唑安定、芬太尼、维库溴铵维持。

CPB 使用德国 Stockert-III 型人工心肺机和意大利 Dideco Lilliput 901 婴幼儿膜式氧合器。预充液使用乳酸林格液,加入浓缩红细胞(保持红细胞压积约 20% ~ 25%)、20% 白蛋白、甘露醇等。乌司他丁组加入乌司他丁 1.0×10^4 U/kg(天普生化医药股份有限公司,广东)。胸骨锯开后外周静脉推注肝素(3 mg/kg),肝素化后每 30 min 测定激活全血凝固时间(ACT)。当 ACT < 500 s,追加肝素。术中停止 CPB 后,按肝素剂量的 75% ~ 100% 给予鱼精蛋白,并测定 ACT。输注机器余血时,每 100 mL 加入 5 mg 鱼精蛋白。术后返监护室后常规使用维生素 K₁、氨基乙酸一次。

全组患儿均行根治术。其中干下型室间隔缺损 20 例,膜周型 16 例,膜部 14 例,室缺直径 5 ~ 14 mm(平均 8.6 mm)。手术取胸骨正中切口,15 例(30%)患儿部分胸骨劈开(约占胸骨全长 3/4)。术中常规左心引流,予以带垫涤纶线褥式缝合或自体心包片连续缝合修补室间隔缺损,房间隔或卵圆孔予以涤纶线连续缝合。

1.2.2 标本采集及检测 肝素化前、CPB 结束后 1 h、6 h、24 h 等 4 个时间点采集上肢桡动脉血 1.8 mL,用 0.1 mol/L 枸橼酸钠 0.2 mL 抗凝后以 2500 r/min 离心 15 min,取血浆。采用比浊法(法国 STAR 全自动凝血仪)测定凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、国际标准化比值(INR)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学分析。所有计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间、组内数据比较采用 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般情况比较

两组患儿在年龄、体重、手术时间、术前凝血参数等

方面比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1 ~ 2。

表 1 两组患儿一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄 (月)	体重 (kg)	CPB 时间(min)	主动脉阻断 时间(min)	手术结束时 ACT(min)
对照组	25	15 ± 4	8.8 ± 2.9	53 ± 14	28 ± 8	103 ± 9
乌司他丁组	25	15 ± 4	8.6 ± 3.1	56 ± 13	29 ± 8	106 ± 10
<i>t</i> 值		0.409	0.806	1.454	0.493	0.371
<i>P</i> 值		0.683	0.520	0.147	0.621	0.713

表 2 两组术前凝血参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	INR
对照组	25	12.6 ± 0.6	31.4 ± 3.0	11.2 ± 0.7	2.9 ± 0.3	1.03 ± 0.07
乌司他丁组	25	12.3 ± 0.6	30.3 ± 3.3	10.1 ± 0.7	3.2 ± 0.4	1.12 ± 0.08
<i>t</i> 值		0.612	1.487	1.534	0.160	0.812
<i>P</i> 值		0.596	0.194	0.153	0.632	0.357

2.2 术后两组患儿凝血功能的比较

与对照组比较,乌司他丁组 PT 在 CPB 结束后 1 h 及 6 h 显著延长(*P* < 0.05);APTT 在 CPB 结束后 6 h 及 24 h 显著延长(*P* < 0.01)。两组 TT、FIB、INR 在各时间点差异无统计学意义。见表 3 ~ 7。

表 3 两组术后 PT 比较 ($\bar{x} \pm s, s$)

组别	<i>n</i>	肝素化前	CPB 结束后 1 h	CPB 结束后 6 h	CPB 结束后 24 h
对照组	25	13.2 ± 0.4	15.5 ± 0.5	15.0 ± 0.6	13.6 ± 0.4
乌司他丁组	25	13.0 ± 0.3	18.7 ± 0.7	17.5 ± 0.6	14.2 ± 0.5
<i>t</i> 值		0.684	2.852	2.352	1.352
<i>P</i> 值		0.562	0.011	0.043	0.145

表 4 两组术后 APTT 比较 ($\bar{x} \pm s, s$)

组别	<i>n</i>	肝素化前	CPB 结束后 1 h	CPB 结束后 6 h	CPB 结束后 24 h
对照组	25	32.0 ± 2.8	41.3 ± 3.5	35.3 ± 3.1	31.1 ± 2.6
乌司他丁组	25	32.5 ± 2.9	42.3 ± 3.8	38.7 ± 3.1	34.2 ± 3.0
<i>t</i> 值		1.215	0.805	4.324	5.212
<i>P</i> 值		0.325	0.485	<0.001	<0.001

表 5 两组术后 TT 比较 ($\bar{x} \pm s, s$)

组别	<i>n</i>	肝素化前	CPB 结束后 1 h	CPB 结束后 6 h	CPB 结束后 24 h
对照组	25	15.3 ± 1.9	16.5 ± 1.7	16.0 ± 1.7	16.7 ± 2.6
乌司他丁组	25	16.8 ± 1.8	16.2 ± 1.9	16.4 ± 1.9	16.8 ± 1.8
<i>t</i> 值		0.655	1.317	1.523	1.871
<i>P</i> 值		0.497	0.187	0.157	0.091

表 6 两组术后 FIB 比较 ($\bar{x} \pm s, g/L$)

组别	<i>n</i>	肝素化前	CPB 结束后 1 h	CPB 结束后 6 h	CPB 结束后 24 h
对照组	25	3.1 ± 0.4	3.2 ± 0.4	3.2 ± 0.4	3.2 ± 0.4
乌司他丁组	25	3.3 ± 0.5	3.1 ± 0.4	3.2 ± 0.4	3.2 ± 0.4
<i>t</i> 值		1.452	0.185	0.985	1.023
<i>P</i> 值		0.175	0.084	0.257	0.252

表 7 两组术后 INR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肝素化前	CPB 结束后 1 h	CPB 结束后 6 h	CPB 结束后 24 h
对照组	25	1.13 ± 0.07	1.15 ± 0.04	1.17 ± 0.06	1.16 ± 0.09
乌司他丁组	25	1.19 ± 0.11	1.21 ± 0.12	1.23 ± 0.03	1.21 ± 0.10
t 值		0.401	1.986	0.945	1.802
P 值		0.685	0.081	0.312	0.113

3 讨论

尽管心内直视手术和体外循环技术不断成熟, CPB 所导致的炎症反应仍然存在。Kawamura 等^[4]研究表明, 乌司他丁在心脏外科手术中可减少 IL-6、IL-8 的分泌, 发挥抗炎作用而广泛应用于 CPB 手术中。本研究采用病例对照研究的方法, 观察乌司他丁组 CPB 术后 PT、APTT、TT 等凝血指标的变化, 了解其对 CPB 术后凝血功能的影响。

乌司他丁是尿胰蛋白酶抑制剂, 自然存在于人体, 并在应激条件下大量分泌, 如炎症、肿瘤、感染、组织损伤等^[5]。乌司他丁存在两个 Kunitz 结构域, Kunitz 结构域对 Kunitz 型丝氨酸蛋白酶有抑制作用, 参与血凝、纤维蛋白溶解、补体激活、炎症反应及组织重建过程^[6]。Kunitz 结构域可能抑制凝血因子 Xa 和血浆激肽释放酶^[7]。Xa 因子参与凝血酶的形成, 在凝血级联反应共同通路中起着关键作用^[8]。血浆激肽释放酶是凝血因子 XIIa 作用于激肽释放酶原生成的, 能激活凝血因子 XII、凝血因子 VII 和纤溶酶原。本研究显示乌司他丁组 PT 在 CPB 结束后 1 h 及 6 h 较对照组显著延长; APTT 在 CPB 结束后 6 h 及 24 h 也较对照组显著延长, 提示乌司他丁对 CPB 术后凝血功能产生重要影响, 对使用乌司他丁的心内手术患儿术后需检测凝血功能。APTT 和 PT 分

别体现内在和外源性凝血途径的影响, 但由于凝血级联反应中参与物质、环节复杂, 并且 CPB 术后的非生理状态, 这包括肝素的应用、鱼精蛋白应用、止血药应用等, 乌司他丁的具体影响还有待于进一步研究。另外, TT 反映体内抗凝物质, 与纤溶系统功能相关。本研究中, 两组 TT 无明显差异, 这是否与手术中应用肝素、鱼精蛋白或止血药物相关, 也有待于进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] 雷宾峰, 陈铭伍, 洗磊, 何巍, 冯旭, 周华富. 乌司他丁对心脏不停跳心内直视术机体免疫功能的影响[J]. 广西医科大学学报, 2008, 25(3): 381-383.

[2] 王妍心, 陈胜阳. 乌司他丁对儿童体外循环后肺的保护作用[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(11): 846-847.

[3] Nishiyama T, Yokoyama T, Yamashita K. Effects of a protease inhibitor, ulinastatin, on coagulation and fibrinolysis in abdominal surgery[J]. J Anesth, 2006, 20(3): 179-182.

[4] Kawamura T, Inada K, Akasaka N, Wakusawa R. Ulinastatin reduces elevation of cytokines and soluble adhesion molecules during cardiac surgery[J]. Can J Anaesth, 1996, 43(5 Pt 1): 456-460.

[5] Pugia MJ, Valdes R Jr, Jortani SA. Bikunin (urinary trypsin inhibitor): structure, biological relevance, and measurement[J]. Adv Clin Chem, 2007, 44: 223-245.

[6] Kobayashi H, Suzuki M, Hirashima Y, Terao T. The protease inhibitor bikunin, a novel anti-metastatic agent[J]. Biol Chem, 2003, 384(5): 749-754.

[7] Nii A, Morishita H, Yamakawa T, Matsusue T, Hirose J, Miura T, et al. Design of variants of the second domain of urinary trypsin inhibitor (R-020) with increased factor Xa inhibitory activity[J]. J Biochem, 1994, 115(6): 1107-1112.

[8] Ten Cate H, Bauer KA, Levi M, Edgington TS, Sublett RD, Barzegar S, et al. The activation of factor X and prothrombin by recombinant factor VIIa in vivo is mediated by tissue factor[J]. J Clin Invest, 1993, 92(3): 1207-1212.

(本文编辑: 邓芳明)