

凝血酶原复合物与新鲜冰冻血浆治疗围术期稀释性凝血功能障碍效果比较

刘琳芬 曾晓平

【摘要】 目的 比较凝血酶原复合物(PCC)与新鲜冰冻血浆(FFP)治疗围术期稀释性凝血功能障碍(DCP)时,对患者凝血功能和血液流变学指标的影响。方法 选取行骨科手术且术中发生 DCP 的患者 49 例,其中术中补充 PCC 治疗 24 例(PCC 组),FFP 治疗 25 例(FFP 组)。观察并比较两组患者治疗前后凝血功能指标 PT、APTT、TT、血液流变学指标[全血高切黏度(HBV)、全血低切黏度(LBV)、血浆黏度(PV)、纤维蛋白原(FIB)]及不良反应发生情况。结果 治疗前,两组患者 PT、APTT、TT 及血液流变学指标比较均无统计学差异(均 $P > 0.05$)。治疗后,两组 PT、APTT、TT 均较治疗前缩短(均 $P < 0.05$),组间比较均无统计学差异(均 $P > 0.05$)。治疗后,PCC 组 HBV、LBV、PV 及 FIB 均较 FFP 组降低(均 $P < 0.05$)。FFP 组出现轻微输血反应 1 例,PCC 组未出现不良反应。结论 PCC 与 FFP 均能在一定程度上改善 DCP 患者凝血功能;在血液流变学方面,PCC 与 FFP 相比,可明显降低血液黏滞度。

【关键词】 凝血酶原复合物 新鲜冰冻血浆 稀释性凝血功能障碍

Comparison of prothrombin complex and fresh frozen plasma in treatment of perioperative dilutional coagulation disorder LIU Linfen, ZENG Xiaoping. Department of Pharmacy, Lanxi People's Hospital, Jinhua 321100, China

【Abstract】 **Objective** To compare the efficacy of prothrombin complex (PCC) and fresh frozen plasma (FFP) in treatment of perioperative dilutional coagulation disorder (DCP). **Methods** 49 patients with DCP during orthopedic surgery were recruited, including 24 cases were treated with PCC(PCC group) and 25 were treated with FFP(FFP group). The coagulation function indexes prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and blood enzyme time (TT); hemorheological indexes whole blood high shear viscosity (HBV), whole blood low shear viscosity (LBV), plasma viscosity (PV) and fibrinogen (FIB) were measured; the adverse reactions were observed and compared between the two groups before and after treatment. **Results** Before treatment, there was no significant difference in PT, APTT, TT and hemorheology between the two groups (all $P > 0.05$). After treatment, PT, APTT and TT were shorter than those before treatment in both groups (all $P < 0.05$), while there were no significant differences between the two groups (all $P > 0.05$). After treatment, HBV, LBV, PV and FIB in PCC group were lower than those in FFP group (all $P < 0.05$). There was 1 case of mild transfusion reaction in FFP group and no adverse reaction in PCC group. **Conclusion** PCC and FFP can improve coagulation function in DCP patients to some extent, and PCC can significantly reduce blood viscosity compared with FFP.

【Key words】 Prothrombin complex Fresh frozen plasma Dilutional coagulopathy

患者在行出血量较大的外科手术(如骨科手术)时,由于凝血因子与血小板大量丢失、输液过多导致血液稀释及内环境改变,凝血因子活性降低,极易发生稀释性凝血功能障碍(dilutional coagulopathy, DCP);若不能及时、有效地纠正 DCP,患者出血、渗血会进一步加重,严

重时危及生命^[1-2]。既往临床治疗 DCP 的方法主要是输注新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)以补充凝血因子,近年来凝血酶原复合物(prothrombin complex concentrates, PCC)亦有广泛应用于临床的趋势^[3-4]。本研究分别使用 PCC 与 FFP 治疗发生 DCP 的骨科手术患者,比较两者对患者凝血功能及血液流变学指标的影响,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月在本院

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.15.2018-2955

基金项目:浙江省医学会临床科研基金项目(2016ZYC-B17)

作者单位:321100 兰溪市人民医院药剂科

通信作者:刘琳芬, E-mail: 185314533@qq.com

行骨科手术的患者 49 例,其中髋关节置换术 13 例、脊柱矫形手术 21 例、股骨内固定术 10 例、骨盆骨折内固定术 5 例。纳入标准:(1)术中出血量 > 1 000ml;(2)临床诊断发生围术期 DCP(诊断标准:凝血时间延长,且血栓弹力图检测中反应时间、凝固时间、血栓最大幅度中有 2 项或 2 项以上异常)。排除标准:(1)术前有凝血功能异常者;(2)近期有服用华法林等抗凝剂者;(3)疑似发生弥散性血管内凝血(DIC)者。其中术中补充 PCC 治疗 24 例(PCC 组),术中补充 FFP 治疗 25 例(FFP 组)。两组患者性别、年龄、BMI、术中出血量比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。本研究获医院医学伦理委员会批准,患者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 两组患者性别、年龄、BMI、术中出血量比较

组别	n	性别(男/女,n)	年龄(岁)	BMI	术中出血量(ml)
PCC 组	24	11/13	51.9 ± 5.2	24.8 ± 2.9	1125.5 ± 262.4
FFP 组	25	16/9	53.8 ± 6.7	25.2 ± 3.1	1258.8 ± 308.5
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法 两组患者术中依照目标导向液体治疗方案进行常规补液及输血。当发现患者术中出血量较大、创面渗血较多,并且根据血栓弹力图测定确认患者出现 DCP 时,立即采集并留取肘正中静脉血样 6ml 以测定凝血功能及血液流变学指标,并立即进行治疗。FFP 组患者依照临床输血指南,冰冻血浆的初始用量为 10~15ml/kg,从单一颈内静脉通路滴注,输注速度控制在

30~40 滴/min。PCC 组患者根据国际标准化比值(INR)及体重实施 PCC(商品名:康舒宁,华兰生物工程股份有限公司)个体化给药^[5-6]。INR 轻微增高(1.5~3.5)的患者给予 PCC 25 U/kg,INR 中度增高(3.6~5)的患者给予 PCC 25~50U/kg,INR > 5 的患者给予 PCC 50U/kg。将 PCC 稀释后经外周静脉缓慢滴注,同时经颈内静脉输注 10~15ml/kg 的羟乙基淀粉(HES),以达到和 FFP 组同等液体容量。治疗结束 60min 后,同样留取患者肘正中静脉血样 6ml 以测定凝血功能及血液流变学指标。

1.3 观察指标 观察并比较两组患者治疗前后凝血功能指标(PT、APTT、TT)、血液流变学指标[全血高切黏度(HBV)、全血低切黏度(LBV)、血浆黏度(PV)、纤维蛋白原(FIB)]及围术期治疗不良反应发生情况。将留取血样中的 4ml 置于肝素抗凝管中,使用 SA-6000 全自动血液流变仪(中国北京赛科希德科技发展有限公司)测定两组患者治疗前和治疗后血液流变学指标,剩余 2ml 血样使用 SF-8000 全自动血凝仪(中国北京赛科希德科技发展有限公司)测定凝血功能指标。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后凝血功能指标比较 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后凝血功能指标比较

组别	n	PT(s)			APTT(s)			TT(s)		
		治疗前	治疗后	P 值	治疗前	治疗后	P 值	治疗前	治疗后	P 值
PCC 组	24	18.8 ± 6.5	13.2 ± 5.8	<0.05	49.5 ± 8.2	38.5 ± 6.9	<0.05	25.6 ± 3.5	22.5 ± 4.4	<0.05
FFP 组	25	19.1 ± 7.2	14.1 ± 4.2	<0.05	47.2 ± 9.4	39.5 ± 6.6	<0.05	26.5 ± 4.9	22.9 ± 6.1	<0.05
P 值		>0.05	>0.05		>0.05	>0.05		>0.05	>0.05	

由表 2 可见,两组患者治疗后 PT、APTT、TT 均较治疗前缩短(均 $P < 0.05$)。两组治疗前、后组间比较差异均

无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后血液流变学指标比较 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血液流变学指标比较

组别	n	HBV(mPa·s)			LBV(mPa·s)			PV(mPa·s)			FIB(g/L)		
		治疗前	治疗后	P 值									
PCC 组	24	5.59 ± 0.75	4.92 ± 0.66	<0.05	9.75 ± 1.08	9.23 ± 0.85	<0.05	1.83 ± 0.27	1.64 ± 0.21	<0.05	1.29 ± 0.22	1.18 ± 0.15	<0.05
FFP 组	25	5.63 ± 0.69	5.52 ± 0.58	>0.05	9.89 ± 0.73	9.78 ± 0.81	>0.05	1.79 ± 0.31	1.77 ± 0.19	>0.05	1.25 ± 0.12	1.33 ± 0.19	>0.05
P 值		>0.05	<0.05		>0.05	<0.05		>0.05	<0.05		>0.05	<0.05	

由表 3 可见,治疗前,两组患者血液流变学各项指标比较均无统计学差异(均 $P > 0.05$);治疗后,PCC 组

患者 HBV、LBV、PV 及 FIB 均较 FFP 组降低(均 $P < 0.05$)。组内比较,PCC 组治疗后血液流变学各项指标均较治疗

前降低(均 $P < 0.05$), FFP 组治疗前、后血液流变学各项指标比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 两组患者围术期治疗不良反应发生情况比较 FFP 组患者治疗期间出现轻微输血反应 1 例, 给予甲强龙等对症治疗后好转。PCC 组未发生明显不良反应。

3 讨论

患者行骨科手术时会因大量出血导致 DCP 的发生, 而 DCP 又会影响到术中止血, 使出血量进一步增加, 严重时甚至危及患者生命。治疗此类因大量丢失凝血因子导致的 DCP 时, 临床上一般首选 FFP 来补充丢失的凝血因子。但值得注意的是, 使用 FFP 也有其局限性, 因其凝血因子浓度相对较低, 如大量使用会导致循环超负荷, 从而加重 DCP 患者心肺功能负担^[7]。而 PCC 是一种新型的补充凝血因子的制剂, PCC 含有高度浓缩的维生素 K 依赖性凝血因子, 可以迅速、高效地补充 DCP 患者丢失的凝血因子, 而且使用方便, 无需配型, 没有容量超负荷的限制。因此, 近年来 PCC 在治疗 DCP 的应用方面越来越引起临床医师和学者的重视。本研究主要关注在治疗围术期 DCP 时, PCC 与 FFP 对患者凝血功能、血液流变学指标两方面的影响。

DCP 的早期诊断尤为关键, 本研究主要通过临床症状结合血栓弹力图来诊断患者是否已发生 DCP。血栓弹力图可以早期发现患者凝血功能异常, 结果更为灵敏和可靠^[8-9]。在确认患者发生 DCP 后, 临床立刻留取血样并开始复苏治疗, 治疗时采用等容量的 FFP 与 PCC 联合 HES, 以减少因容量因素导致的误差。

本研究结果显示, PCC 与 FFP 均能在一定程度上改善 DCP 患者凝血功能; 在血液流变学方面, PCC 与 FFP 相比, 可明显降低血液黏滞度。患者围术期出血量较大时, 血液浓缩、体液再分布及机体应激反应等因素均会导致血液流变学改变, 一般表现为血液黏稠度增加和血流速度减缓, 这会影响心、脑血管血流量及微循环灌注, 不利于组织氧供^[10]。本研究中, PCC 联合 HES 在治疗 DCP 时会显著降低血液黏滞度, 这在一定程度上可以改善患者微循环, 使得红细胞供氧效率更高。值得注意

的是, 单纯使用 PCC 并不能补充 FIB 及血小板, 在严重 DCP 发生时, 是否输注冷沉淀以补充 FIB, 是否输注适量血小板, 如何更为及时、有效地纠正 DCP, 这些仍有待于今后进一步的研究和探索。

4 参考文献

- [1] Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 4: CD002042. DOI:10.1002/14651858.CD002042.
- [2] Jenis LG, Hsu WK, O'Brien J, et al. Recent advances in the prevention and management of complications associated with routine lumbar spine surgery[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95(10): 944-950. DOI:10.2106/JBJS.9510.ebo450.
- [3] 赵怡雯, 孙涛, 崔娟红, 等. 凝血酶原复合物的临床应用[J]. *武警医学*, 2014, 25(9):963-968. DOI:10.3969/j.issn.1009-6213.2008.05.017.
- [4] 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. DOI:10.3969/j.issn.1007-5062.2017.06.020.
- [5] Van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, et al. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: an open, prospective randomized controlled trial[J]. *Thrombosis research*, 2006, 118(3):313-320. DOI:10.1016/j.thromres.2005.08.005.
- [6] Patanwala AE, Acquisto NM, Erstad BL. Prothrombin complex concentrate for critical bleeding[J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45(7-8):990-999. DOI:10.1177/10600280117752365.
- [7] 陈凤, 李丹, 王静, 等. 2014~2016 年大量输血病例回顾性分析[J]. *临床输血与检验*, 2018, 20(5):489-493. DOI:10.3969/j.issn.1671-2587.2018.05.011.
- [8] 张生吉, 刘钉宾, 卓家余, 等. TEG 对指导外科手术时输血治疗的应用评价[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(18):2747-2750. DOI:CNKI:SUN:JYYL.0.2018-18-019.
- [9] 胡容, 李涓, 孔富娇, 等. 心脏手术后血栓弹力图与凝血试验的关系及应用[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(14):72-76. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2016.14.014.
- [10] 袁建蓉. 创伤性骨折患者围术期血液流变学影响因素研究进展. *中国中药杂志* 2015/ 专集:基层医疗机构从业人员科技论文写作培训会议论文集[C]. 中国中药杂志社, 2016, 2.

(收稿日期:2018-11-29)

(本文编辑:李娟)