临床研究 文章编号:0253-3626(2010)08-1256-02

体外循环心脏手术中肝素耐药的原因及处理措施

刘胜中,丛 伟,曾富春
(四川省医学科学院·四川省人民医院心胸外科,成都 610072)

【摘 要】目的:探讨体外循环(Cardiopulmonary bypass,CPB)心脏直视手术中肝素耐药的原因及处理措施。方法:对 1 258 例 CPB 心脏直视手术进行回顾性分析。结果:静注肝素 400 U/kg 后,有 19 例患者激活全血凝固时间(Activated clotting time,ACT)不能延长到 480 s 或虽延长到 480 s 后很快缩短,需要补充大量肝素才能维持在安全抗凝范围,占 1.51%。其中有 5 例患者补充肝素无效,在输注新鲜冰冻血浆或全血后再补充肝素,ACT 才能达到 480 s 以上。分别是心脏粘液瘤 7 例(36.8%)、风湿性心脏病 3 例(15.8%)、感染性心内膜炎 3 例(15.8%)、房间隔缺损 2 例(10.5%)、法洛氏四联症 2 例(10.5%)、室间隔缺损 1 例(5.3%)、右室双出口 1 例(5.3%)。结论:CPB 心脏直视手术中肝素耐药常见于心脏粘液瘤、感染性心内膜炎及紫绀型心脏病等,与血液中出现类似肝素的粘多糖物质、抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)含量及活性低、血小板计数增高、术前抗凝治疗及使用避孕药等因素有关,术中需加强 ACT 的监测。

【关键词】体外循环;心脏手术;肝素耐药
【中国图书分类法分类号】R655 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-11-10

Reasons and treatment measures of heparin resistance in nineteen patients undergoing cardiac surgery during cardiopulmonary bypass

LIU Sheng-zhong, et al
(*Cardiothoracic Surgical Department of Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan People's Hospital*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the reasons and treatment measures of heparin resisitance in patients undergoing cardiac surgery during cardiopulmonary bypass(CPB). *Methods*: Retrospective analysis of 1 258 patients undergoing cardiac surgery was made. *Results*: After 400 U/kg heparin was injected intravenously, the activated clotting time (ACT) could not be extended to 480 seconds or was shortened soon after extended to 480 seconds in nineteen patients (1.51%) including seven patients with cardiac myxoma, three patients with rheumatic heart disease, three patients with infective endocarditis patients, two cases of atrial septal defect patients, two cases of tetralogy of Fallot patients, one cases of ventricular septal defect patient and one cases of double outlet right ventricle patient. A large number of heparin was added to maintain ACT at safe range for anticoagulation. But it was invalid for five patients to add heparin, and then ACT could be extended to 480 seconds after 400~600 ml fresh frezon plasma or blood was transfused. *Conclusion*: Heparin resistance was commonly encountered in cardiac myxoma, infective endocarditis and cyanotic heart diseases requiring CPB.It was associated with the appearance of similar heparin mucopolysaccharide material in the blood, decrease of antithrombin Ⅲ (ATⅢ) content and activity, increase of platelet count, preoperative anticoagulant therapy and the use of contraceptives. ACT should be monitored frequently during CPB.

【Key words】Cardiopulmonary bypass; Cardiac surgery; Heparin resistance

体外循环(Cardiopulmonary bypass,CPB)心脏直视手术中肝素抗凝的安全范围是激活全血凝固时间 (Activated clotting time,ACT)延长到 480 s。静注肝素 400 U/kg 后,如 ACT 不能延长到 480 s 或 ACT 虽能延长到 480 s 但很快缩短, 则称为肝素耐药。肝素耐药虽不多见,但处理不当,后果严重。我院自 1998 年 1 月至 2007 年 5 月共实施 CPB 心脏直视手术 1 258 例,其中 19 例出现肝素耐药,发生率为 1.51%。现报告如下。

作者介绍:刘胜中(1981-),男,硕士,
研究方向:心脏外科。

1 资料与方法

1.1 临床资料

全组 19 例,男 8 例,女 11 例,年龄 4~58 岁,平均(37±12)岁,体重 25~64 kg,心功能(NYHA)Ⅱ级 6 例,Ⅲ~Ⅳ级 13 例。心脏粘液瘤 7 例(36.8%)、风湿性心脏病 3 例(15.8%)、感染性心内膜炎伴发热 3 例(15.8%)、房间隔缺损 2 例(10.5%)、法洛氏四联症 2 例(10.5%)、室间隔缺损 1 例(5.3%)、右室双出口 1 例(5.3%)。术前血红蛋白(139.65±17.41) g/L,血小板计数(243.18±26.33)×10^9 个/L,其中有 9 例血小板计数高

于 240×10^9 个/L，主要为心脏粘液瘤和紫绀型心脏病患者。术前合并房颤 4 例，内科予以抗凝治疗。术前有 3 例患者存在发绀症状。另有 2 例术前一直使用避孕药，1 例长期口服避孕药，另 1 例于术前 1 年皮下埋置避孕针。

1.2 方法

全组病人均在静脉复合气管内插管全麻和 CPB 下手术治疗，术前行桡动脉及颈内静脉或锁骨下静脉置管测压。CPB 采用 Stoct-shiley 人工心肺机，国产鼓泡氏或进口膜氏氧合器。均采用中度血液稀释法。心肌保护方法：经升主动脉根部或切开主动脉直接经冠状动脉间断灌注冷晶体停搏液 15 例、4:1 冷氧合血停搏液 4 例。预充液成分主要为：乳酸林格氏液、血定安、血浆、电解质等。CPB 前经颈内静脉或锁骨下静脉常规给肝素 400 U/kg，5 min 后测 ACT，19 例均产生肝素耐药性，ACT<480 s。其中 14 例补充肝素后 ACT>480 s，另外 5 例补充肝素后 ACT 仍 <480 s，给予静脉输注新鲜冰冻血浆或全血后 ACT 达 480 s 以上，平均追加肝素 13 750 U。另有 3 例 CPB 中 ACT 很快缩短，平均再补充肝素 7 500 U 后 ACT> 480 s。

2 结 果

CPB 时间（58 ± 27.0）min，心肌血运阻断时间（45 ± 22）min。转中鼻咽温 31.7℃ ± 1.6℃，肛温 33.7℃ ± 1.8℃，血红蛋白 60 ~ 80 g/L。灌注流量 2.0 ~ 2.6 L/（m^2/min），静脉血氧饱和度持续在 70%以上。心脏自动复跳 17 例，15 ~ 30 J 除颤复跳 2 例。19 例全部痊愈出院，ICU 停留时间 1 ~ 3 d，平均住院时间 14.5 d。术后随访 13 例，随访时间为 2 ~ 26 月，无严重并发症。

3 讨 论

CPB 前须全身肝素化，以防 CPB 期间因抗凝不足而导致凝血。正常 ACT 生理值为 60 ~ 140 s，CPB 中肝素抗凝的安全范围是 ACT 延长到 480 s（使用抑肽酶时，ACT 需延长到 750 s）。若静注肝素 400 U/kg 后，ACT 不能延长到 480 s 或虽能延长到 480 s 但很快缩短，则称为肝素耐药或肝素抗凝不足。肝素是目前 CPB 抗凝唯一使用的药物。由于患者个体差异，少数患者肝素用量有时会有较大差别，如高龄、感染、发热、血小板计数增高和血色素增高及服用避孕药的妇女易发生肝素抗凝不足；心脏粘液瘤、血栓性疾病、冠心病、紫绀型心脏病、肝炎、胰腺炎或接受过肝素治疗者等，也易出现肝素耐药。

3.1 CPB 心脏手术中肝素耐药的原因

（1）血液中出现类似肝素的粘多糖物质。肝素是一种粘多糖，含许多抗凝活性所必须的酸性基团，呈强酸性，并带有很强的负电荷，主要由肥大细胞合成储存，存在于大多数组织中。肝素与抗凝血酶Ⅲ（Antithrombin Ⅲ，ATⅢ）结合后，极易与凝血酶结合从而使后者灭活。心脏粘液瘤患者可向血液中分泌多种结构类似肝素的粘多糖物质，竞争性地与 ATⅢ结合。但这些粘多糖物质与 ATⅢ结合后却不能与凝血酶结合，使部分凝血酶未被灭活[1]，抗凝作用降低，因而肝素耐药多见于心脏粘液瘤患者。（2）ATⅢ含量与活性降低。ATⅢ是人体中抗凝活性最强的抗凝血酶，约占 70%左右，正常血浆浓度为 22 ~ 39 mg/dl，功能活性为 90%，当 ATⅢ活性降低至 50%则会增加血栓形成的发生率。有肝素耐药倾向的患者其 ATⅢ含量与活性均低于正常[2]。ATⅢ其结构是一种广谱丝氨酸蛋白酶抑制剂，其精氨酸基团可与凝血因子中Ⅱα、Ⅶα、Ⅸα、Xα、Ⅺα、Ⅻα、纤溶酶及胰蛋白酶的丝氨酸基团缓慢地以 1:1 的比例形成稳定的共价键而使之灭活。肝素可与 ATⅢ分子上的赖氨酸残基结合，使凝血酶 -ATⅢ复合物的形成速度增加许多倍。此外，ATⅢ还可抑制 Xα 激活而导致的血小板聚集。心脏粘液瘤患者 ATⅢ生理含量及活性均低，因而较易出现肝素耐药。肝素耐药的大多数病人可通过增加肝素用量达到安全抗凝，但有些病人则需增加 ATⅢ含量。本组有 5 例肝素用量达到 600 U/kg 以上 ACT 仍然 <480 s，3 例病人各输入新鲜冰冻血浆 400 ml，2 例因无新鲜冰冻血浆分别输入全血 400 ml 和 600 ml 后，ACT 方 >480 s，说明肝素耐药的原因可能与体内 ATⅢ含量不足及活性降低有关。有作者建议[3]：若肝素用量达 500 U/kg，而 ACT 仍低于 480 s，则应输入新鲜冰冻血浆加强抗凝作用。无条件情况下输入相当量的全血亦可起到同样作用。若能直接输入 ATⅢ制剂将更加有效。（3）血小板计数增高[4]。血小板具有粘附、聚集、释放等功能，对止血、凝血和血栓形成都有重要作用。近年来研究发现，肝素抑制血小板功能甚微，甚至可促进血小板功能增强。肝素可促使枸橼酸抗凝的富血小板血浆中的血小板聚集，还可以加强二磷酸腺苷或肾上腺素诱发的血小板聚集，因此 CBP 肝素化后仍会出现血小板活性异常活跃而释放大量的促凝物质，如血小板第Ⅳ因子（PF4）、β - 血小板血栓蛋白（β -TG）、血栓素 A2（TXA2）等。其中 PF4 是肝素的拮抗剂，它能中和肝素的抗凝作用。有文献报道：血小板计数 >240 × 10^9 个/L 时，可能会出现肝素耐药。本组中有 9 例血小板计数高于 240×10^9 个/L，且大多为心脏粘液瘤和紫绀型心脏病患者，亦说明血小板计数增高与肝素耐药有明显关系。（4）术前抗凝治疗，尤其是使用肝素抗凝治疗的患者，可使机体产生肝素抗体，降低肝素的抗凝效果，多发生在开始使用肝素治疗的 4 ~ 14 d，即使是小剂量肝素冲洗桡动脉测压管也可发生[5]。另外，术前使用避孕药，亦可以影响肝素的抗凝效果，导致 CPB 中 ACT 延长不够。（5）ACT 缩短，还与网状内皮系统亢进，对肝素灭活能力强、体温升高、血沉加快等因素有关[6]。

3.2 肝素耐药的处理

术前对心脏粘液瘤患者，尤其是血小板计数 >240 × 10^9 个/L、发绀或合并感染者应高度重视。肝素化后必须使 ACT> 350 s 才能行升主动脉及上、下腔静脉插管。ACT>480 s 方可进行 CPB 转流（应用抑肽酶时 ACT>750 s）。及时监测 ACT，如 ACT<480 s 应及时追加肝素用量。若肝素用量 >500 U/kg，应采取以下措施[7,8]：①补充 ATⅢ制剂；②输入新鲜冰冻血浆，一般为 400~600 ml；③输入相当量的全血；④合用低分子肝素。因低分子肝素阻断凝血过程，无需 ATⅢ的参与。CPB 期间应缩短 ACT 监测点，特别在复温后肝素代谢快，更应引起重视。对血小板计数增高者可在肝素抗凝的同时给予前列腺素等抑制血小板活性药物，也可收到良好的抗凝效果。

临床研究 文章编号:0253-3626(2010)08-1258-04

视神经脊髓炎、多发性硬化患者脊髓改变的磁共振表现及鉴别诊断

汤化民,罗天友,李咏梅,吕发金,曾 春
(重庆医科大学附属第一医院放射科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨视神经脊髓炎(Neuromyelitis optica,NMO)及多发性硬化(Multiple sclerosis,MS)患者脊髓改变以及相关临床资料的差异,为鉴别诊断两种疾病提供一定的依据。方法:利用 GE Signa 1.5T 磁共振成像系统,对 2004 年 7 月到 2008 年 9 月我院临床确诊或疑似 NMO 及 MS 的患者做免费 MRI 检查。根据影像资料、脑脊液(Cerebrospinal fluid,CSF)及神经诱发电位(Visual evoked potential,VEP)检查结果,将满足 Wingerchuk 等推荐的 NMO 诊断标准及 MS 的最新 McDonald 诊断标准的患者纳入研究对象。结果:确诊 NMO 患者 41 例,MS 患者 121 例。脊髓受累:NMO 患者以受累节段≥5 个(78.1%)最为常见,其中以颈髓、颈胸髓联合受累最多,占患者总数的 80.5%。病灶均为连续性改变,急性期脊髓肿胀明显,多为灰质及白质同是受损;MS 患者以胸髓受累最为常见(46.4%),41 例(59.4%)受累脊髓节段≥3 个,但为非连续损害,表现为渐进性过程,以白质受累为主。经统计学检验,两组之间受累脊髓节段数有统计学差异($P<0.001$)。结论:NMO 与 MS 患者脊髓表现具有一定的差异,可以成为两者的鉴别点。

【关键词】视神经脊髓炎;多发性硬化;磁共振成像;急性脊髓炎
【中国图书分类法分类号】R445.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-02-20

Magnetic resonance imaging of spinal cord in acute transverse myelitis, neuromyelitis optica and multiple sclerosis

TANG Hua-min, et al
(*Department of Radiology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the magnetic resonance imaging (MRI) findings of spinal cord between neuromyelitis optica (NMO), and multiple sclerosis (MS). *Methods*: Subjects who were diagnosed or suspected as NMO or MS in the hospital since 2004 underwent free MRI (1.5T) scanning and imaging analysis of the brain, spinal cord and eye free. with reference to magnetic records, the results of cerebrospinal fluid (CSF) and visual evoked potential (VEP), patients who fulfilled the diagnostic criteria for the latest diagnostic criteria for NMO or McDonald Criteria for MS were enrolled and the follow-up study were carried out. *Results*: 41 patients with NMO and 121 patients with MS were included in this study. As to spinal cord injury, In NMO, most patients' number of affected segments was more than 5 (78.1%), and most of the patients suffered either

作者介绍:汤化民(1983-),男,硕士,
研究方向:神经系统影像学。
通讯作者:罗天友,男,教授,E-mail:ltychy@sina.com。

参 考 文 献

[1] Despotis G J, Levine V, Joist J H, et al. Antithrombin Ⅲ during cardiac surgery: effect on response of activated clotting time to heparin and relationship to markers of hemostatic activation[J]. Anesth Analg, 1997, 85(3): 498-506.

[2] Brinks H J, Weerwind P W, Boqdan S, et al. Does heparin pretreatment affect the haemostatic system during and after cardiopulmonary bypass[J]. Perfusion, 2001, 16(1): 3-12.

[3] Levy J H, Montes F, Szlam F, et al. The in vitro effects of antithrombin Ⅲ on the activated coagulation time in patients on heparin therapy[J]. Anesth Analg, 2000, 90(5): 1076-1079.

[4] Chan T, Hwang N C, Lim C H. A statistical analysis of factors predisposing patients to heparin resistance[J]. Perfusion, 2006, 21(2): 99-103.

[5] Bar-Yosef S, Cozart H B, Phillips-Bute B, et al. Preoperative low molecular weight heparin reduces heparin responsiveness during cardiac surgery[J]. Can J Anaesth, 2007, 54(2): 107-113.

[6] 赵 举, 孟 颖, 龙 村. 心脏肿瘤手术的体外循环管理(附 117 例报告)[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2002, 18(3): 134-136.

[7] Avidan M S, Levy J H, van Aken H, et al. Recombinant human antithrombin III restores heparin responsiveness and decreases activation of coagulation in heparin-resistant patients during cardiopulmonary bypass [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 130(1): 107-113.

[8] Spiess B D. Treating heparin resistance with antithrombin or fresh frozen plasma[J]. Ann Thorac Surg, 2008, 85(6): 2153-2160.

(责任编辑:冉明会)