DOI:10.16016/j.1000-5404.1999.06.028

抑肽酶对儿童体外循环致血小板激活的保护作用

Observation of the protective effect of aprotinin on platelet activation during cardiopulmonary bypass in pediatric patients with congenital heart disease

昌 其* 肖颖彬 刘 梅 彭 莉 胡 卫 (第三军医大学附属新桥医院心血管外科)重庆,400037

提 要 目的:观察体外循环所致先心病儿童血小板激活及抑肽酶的保护作用。方法:20例非紫绀性心脏病儿童随机分为两组,A组($n=10$)使用抑肽酶,按5×10^5 IU/kg的剂量加入预充液中;B组($n=10$)不用抑肽酶。检测血浆P-选择素、血栓素B_2、肌酐、尿素氮、血小板计数及血球压积,记录输血总量、术中、术后24 h失血量。结果:体外循环期间P-选择素和血栓素B_2较转流前升高,A组明显低于B组($P<0.05$),术中、术后24 h输血量、失血量,A组明显少于B组($P<0.05$)。血小板计数、肌酐及尿素氮两组无显著差异。结论:儿童体外循环可导致血小板激活,P-选择素释放增加,血栓素B_2升高,血小板减少,抑肽酶可减轻血小板激活,抑制释放反应,保护血小板功能,减少术中、术后输血量和失血量。

体外循环(Cardiopulmonary bypass,CPB)导致机体凝血和纤溶系统紊乱,血小板激活,功能受损,纤溶亢进,引发术后非外科性出血。近年来,抑肽酶应用于体外循环心内直视手术,可有效地减少术中、术后失血。但其作用机制尚不清楚,该酶在儿童体外循环中应用也有争议[1]。本研究从血小板的功能和数量变化的角度,探讨抑肽酶对儿童体外循环所致血小板激活的保护作用。

1 材料与方法

1.1 临床资料

非紫绀性先天性心脏病儿童20例,男性8例,女性12例,年龄3～12岁[(7.05±3.19)岁],体重12～35 kg[(20.08±7.36)kg],身高91～144 cm[(112.36±17.70)cm]。病种包括室间隔缺损14例,房间隔缺损3例,室间隔缺损合并房间隔缺损1例,室间隔缺损合并动脉导管未闭1例,三房心1例。心功能均为Ⅰ级,无肺动脉高压。术前两周内未服用阿斯匹林、消炎痛及抗凝药,血小板计数、凝血酶元时间及肾功能均正常。

全部病例均采用气管插管,静脉复合麻醉。体外循环采用Sarns-8000型人工心肺机,国产鼓泡式氧合器、微栓过滤器、PVC管道。经胸骨正中径路,体内肝素3 mg/kg,预充液内2 mg/100 ml,冷血停跳液保护心肌。中度血液稀释,中度低温,灌注流量70～140 ml·kg^{-1}·min^{-1}[(110.88±17.48)ml·kg^{-1}·min^{-1}],体外循环时间19～70 min[(53.06±13.16)min],主动脉阻断时间10～49 min[(34.75±11.10)min],全部矫治心内畸形,心脏自复跳。停机时用1.2～1.5倍肝素量的鱼精蛋白中和肝素。术毕送入重症监护病房。

1.2 方法

20例病人随机分为两组,A组($n=10$)使用抑肽酶,按5×10^5 IU/kg剂量加入预充液中;B组($n=10$)不使用抑肽酶。两组病人临床资料无显著差异。于肝素化、体外循环30 min、体外循环结束、停体外循环2、6、12 h和24 h抽血分别检测血浆P-选择素(P-selectin,Ps)、血栓素B_2(thromboxane B_2,TXB_2)、血小板计数(blood platelet count,BPC)和血球压积(hematocrit,HCT);肝素化和停体外循环24 h抽血查肌酐(creatinine,Cr)、尿素氮(blood urea nitrogen,BUN),记录输血总量、术中、术后24 h失血量。均使用一次性塑料注射器和试管,Ps、TXB_2标本以2% EDTA-Na_2－0.7%NaCl抗凝,分离血浆－70℃冰箱贮存;血小板计数、血球压积、肌酐和尿素氮采血后立即检测。转流期间检测值以血球压积校正。

血小板计数由F-800型血细胞计数仪检测,血球压积采用温式法,肌酐、尿素氮检测采用7150型全自动生化分析仪,血浆P-选择素采用免疫放射分析测定(药盒由苏州医学院提供),血浆血栓素B_2采用放射免疫分析测定(药盒由苏州医学院提供)。

1.3 数据统计分析

数据用SPLM软件进行分析,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较作完全随机设计资料的方差分析,组内各时相点间作随机单位组设计资料的方差分析,$P<0.05$为差异显著。

2 结果

2.1 临床观察

两组病人无过敏现象,均治愈出院。

* 昌 其,男,42岁,主治医师,大专,96基金班学员,现在徐州97医院工作

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.2 检测指标见表1

表1 Ps、TXB_2、Cr、BUN和BPC检测($\bar{x}\pm s$)

	肝素化	30 min CPB	结束CPB	停CPB(h)			
				2	6	12	24
Ps(ng/ml)							
A组	53.34±17.33	77.79±29.42	79.94±35.04※	102.81±25.50△△	108.47±33.29△△	102.82±23.48△△	98.22±23.48
B组	60.15±20.74	80.25±48.00	120.64±38.94△△	117.20±39.78△△	118.98±37.75△△	103.15±24.51△	92.47±20.10
TXB_2(ng/ml)							
A组	64.08±12.63	143.22±28.57△※	123.55±18.68△※	74.37±17.527	74.07±21.92	77.17±17.91	76.20±21.58
B组	72.30±14.50	193.31±46.60△	175.08±59.51△	86.17±7.68	82.22±15.20	83.14±16.99	84.35±18.47
BPC($\times10^9$/L)							
A组	178.20±49.92	113.20±32.76	139.20±39.91	162.80±51.72	180.70±85.72	143.70±37.26	139.80±75.41
B组	186.50±42.79	118.30±42.70△	120.50±37.63△	143.10±36.52	171.50±80.76	122.50±42.04△	115.40±49.41△△
Cr(umol/L)							
A组	69.98±7.69						121.86±12.09
B组	62.80±6.55						122.67±12.34
BUN(mmol/L)							
A组	5.44±1.83						9.06±1.59
B组	5.17±1.43						8.75±1.89

△：$P<0.05$，△△：$P<0.01$ 与基础值比较；※：$P<0.05$，※※：$P<0.01$ 与B组比较

2.3 手术输血量见表2

表2 手术输血量($\bar{x}\pm s$)

组别	手术输血量
A	400.00±124.72※
B	540.00±157.76

※：$P<0.05$ 与B组比较

2.4 术中、术后失血量见表3

表3 术中、术后失血量($\bar{x}\pm s$)

组别	术中	术后24 h
A	72.00±32.60※	98.50±67.99※
B	146.00±90.58	175.50±79.39

※：$P<0.05$ 与B组比较

3 讨论

体外循环期间导致血小板激活的因素主要有：血小板与非生物材料的大面积接触，管道系统产生的剪切应力，肝素、鱼精蛋白及其复合物，低温等。血小板激活后，出现变形，粘附功能下降，聚集增强，释放颗粒内容物。这样，术中血小板功能受损，数量下降，纤溶亢进，凝血因子消耗，导致术后非外科性出血。

我们观察到：血浆P-选择素在停机时达到峰值，其变化与体外循环时间正相关。转流30 min TXB_2 即达到峰值，停机2 h恢复到基础值水平，提示体外循环是血小板花生四烯酸代谢增强的主要原因。转流中，转流后血小板数量下降，术后24 h仍明显低于基础值，提示体外循环导致血小板激活，微血栓形成，以及机体对激活血小板清除而造成血小板数量减少。

体外循环造成生理紊乱的主要原因是管道系统。许多学者在改进其生物相容性的同时[2,3]，也在探索适当的药物用于体外循环心内直视手术[4]，使"血液麻醉"，血细胞在体外循环期间处于休眠状态，术后复苏，发挥正常功能，减少体外循环的副作用。抑肽酶是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂，能够抑制多种丝氨酸蛋白酶，应用于体外循环心内直视手术，可使术中、术后输血量、失血量明显减少，其作用之一就是保护了血小板功能[5]。它的直接或间接保护血小板的作用机制可能为抑制因子Ⅻ，减少血小板接触激活；减少纤溶酶生成及作用，保护血小板膜糖蛋白完整性；抑制补体和激肽系统，减少血小板破坏；降低血小板花生四烯酸的代谢，减少血栓素A_2诱导的血小板聚集、消耗[6,7,8]。本实验也观察到，抑肽酶能够有效地抑制体外循环期间血小板P-选择素的释放，降低TXB_2水平，减少血小板的消耗，使术中、术后输血量及失血量明显少于对照组。

关键词 体外循环；血小板激活；抑肽酶；儿童

中图法分类号 R726.541；R977.3

参考文献

1 Davies M J, Allem A, Kort H, *et al*. Prospective, randomized, double-blind study of high-dose aprotinin in pediatric cardiac operations. Ann Thorac Surg, 1997, 63(2): 497

2 Muchrche D D, Mc Carthy P M, Kotten Marchant K, *et al*. Biocompatibility of heparincoted extracorporeal bypass circuits: a randomized masked clinical trial. J Thorac Car-

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

diovasc Surg, 1996, 112(2): 427
3 Gillinov A M, Bator J. Zehr K J, *et al*. Neutrophil adhesion molecule expression during cardiopulmonary bypass with bubble and membrane oxygenators. Ann Thorac Surg, 1993, 56(4): 847
4 Westaby S. Safety and efficacy of aprotinin in profoundly hypothermic circulatory arrest. J Cardiac Surg, 1997, 12(2): 207
5 van Oeveren W, Jansen N J, Bidstrup B P, *et al*. Effects of aprotinin on hemostatic mechrmisms during cardiopulmonary hypass. Ann Thorac Surg, 1987, 44(6): 640
6 Laurel M T, Ratnoff O D, Everson B. Inhibition of the activation of Hageman factor (factor Ⅻ) by aprotinin (Trasylol) [See Comments]. J Lab Clin Med, 1992, 119(5): 580
7 Ashraf S, Tian Y, Cowan D, *et al*. "Low-dose" aprotinin modifieshemostasis but not proinflamnatory cytokine release. Ann Thorac Surg, 1997, 63(1): 68
8 Shigeta O, Kojima H, Tikuya T, *et al*. Aprotinin inhibit plasmin-induced platelet activation during cardiopulmonary bypass. Circulation, 1997; 96(2): 496

(收稿: 1998-04-20; 修回: 1998-09-27)
(编辑 冷怀明)

胃癌胰十二指肠区转移的外科治疗(附 5 例报告)

Surgical treatment of metastatic carcinoma of pancreaticoduodenal region caused by stomach carcinoma: Report of 5 cases

何振平* 别 平 姜 军** 马宽生 杨占宇 (第三军医大学附属西南医院肝胆外科中心) 重庆, 400038

提 要 **目的**: 探讨胃癌侵犯邻近器官或术后复发转移行扩大切除术的远期效果。**方法**: 5 例病人(1994～1997 年), 女 4 例, 男 1 例, 年龄 30～54 岁; 中分化与低分化腺癌各 2 例, 印戒细胞癌 1 例。合并胰十二指肠切除 3 例, 合并胰体尾部切除 2 例, 合并肝部分切除, 横结肠部分切除, 右半结肠切除各 1 例。**结果**: 无手术死亡, 病人存活 6 月至 1 年 8 月。**结论**: 胃癌转移或复发癌行扩大切除是可行的。

胃癌可侵犯临近器官, 根治性切除应包括受累器官的切除, 胃癌的转移以局部侵润与淋巴转移为主, 大量术后复发与尸解结果看, 多数复发为局部复发与肝周转移。近 3 年来, 我们对 5 例侵犯邻近器官或术后复发转移者施行再切除, 现报告如下。

1 临床资料见表 1

表 1 5 例胃癌患者临床资料

病例	性别	年龄(岁)	原发癌与治疗	转移情况及手术	已存活时间
例 1	女	30	上腹包块 3 月, CT 示胰体包块 4.9 cm×5.6 cm×6 cm, 胃中分化腺癌累及胰腺	胰体、胃上弯、贲门区 10 cm×8 cm×8 cm 肿块, 行胰体尾、脾、胃底体大部、食道下端切除, 食道一胃吻合	1 年 8 个月
例 2	女	53	胃底低分化腺癌 8 cm×5 cm×5 cm 根治切除术后 15 个月复发, 低分化腺癌累及左肝、空肠及胰头	肝、肝下及胰头见 4 cm×4 cm×4 cm, 2.5 cm×2.5 cm×2.5 cm 及 5.5 cm×5.5 cm×5.5 cm 包块, 行左肝外叶、胃空肠吻合, 输出袢切除重建及胰头十二指肠切除	1 年 6 个月
例 3	女	49	胃小弯中分化腺癌根治术后 20 个月上腹饱胀 1 月, 黄疸半月, CT 示肝门及胰头包块	胰头及肝门区 4.5 cm×6 cm×9 cm 包块及多个结节, 胆总管口径 1.9 cm, 行胰头十二指肠切除及肝十二指肠韧带廓清术	6 个月
例 4	男	46	纳差、黑便 1 月, 胃癌(窦部) 10 cm×8 cm×8 cm 累及胰腺, 病理诊断为印戒细胞癌	扩大的胃次全切除、胆囊切除, 胰十二指肠切除, 肝十二指肠韧带廓清, 右半结肠切除	7 个月余有盆腔转移
例 5	女	31	剑下痛 7 年, 胃镜示胃体溃疡, 贲门下 3 cm 处有 7 cm×7 cm×7 cm 包块, 低分化腺癌	全胃切除、脾胰体尾切除、横结肠脾区切除、化疗及双髂内动脉化疗栓塞	4 年(2 年后发现卵巢转移)

* 何振平, 男, 56 岁, 主任医师, 教授
** 普通外科

2 讨论

近 20 年来, 有关肿瘤的外科治疗迅速发展, 以往

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net