

· 药物与临床 ·

# 羟乙基淀粉 130/0.4 行急性超容血液稀释 对子宫颈癌根治术患者高凝状态的影响

李兴旺<sup>1</sup>, 马利<sup>2</sup>

(1. 温州医学院附属第二医院麻醉科, 浙江温州 325027; 2. 广西壮族自治区人民医院麻醉科, 南宁 530021)

**[摘要]** 目的 观察以羟乙基淀粉 130/0.4 溶液行急性超容血液稀释(AHHD)对子宫颈癌根治术患者围术期高凝状态的影响。方法 择期行子宫颈癌根治术患者 70 例, 随机均分为血液稀释组(H 组)、对照组(C 组)。H 组, 术前 30 min 内输注 15 mL · kg<sup>-1</sup> 羟乙基淀粉 130/0.4; C 组常规给予复方乳酸钠液。抽取静脉血标本, 采用血栓弹力描记仪检测 AHHD 前即刻( $t_0$ )、AHHD 结束后即刻( $t_1$ )、手术开始后 1 h( $t_2$ )、手术结束时( $t_3$ ) 时的凝血参数反应时间(R)、凝血时间(K)、 $\alpha$  角(ANG)、最大振幅(MA)、凝血指数(CI)。结果 与  $t_0$  比较, H 组  $t_1$  时 K 值延长( $P < 0.05$ ), ANG、MA、CI 缩短( $P < 0.05$ ); C 组  $t_2$ 、 $t_3$  时 K 值缩短( $P < 0.05$ ), ANG、MA 延长( $P < 0.05$ ),  $t_3$  时 CI 延长( $P < 0.05$ )。与 C 组比较, H 组  $t_1$ 、 $t_2$ 、 $t_3$  时 K 延长( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), ANG、MA 缩短( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), CI 降低( $P < 0.05$ )。H 组术后深静脉血栓形成的发生率较 C 组降低( $P < 0.05$ )。结论 子宫颈癌根治术前采用羟乙基淀粉 130/0.4 行 AHHD 能减轻改善围术期高凝病理状态, 对预防术后静脉血栓形成有一定的作用。

**[关键词]** 羟乙基淀粉; 血液稀释; 高凝状态; 癌, 子宫颈

**[中图分类号]** R977.8

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2009)07-0867-03

## Effect of Acute Hypervolemic Hemodilution with Hydroxyethyl Starch 130/0.4 on Hypercoagulability of Patients Undergoing Radical Resection for Cervical Cancer

LI Xing-wang<sup>1</sup>, MA Li<sup>2</sup> (1. Department of Anesthesiology, the Second Hospital Affiliated with Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, China; 2. Department of Anesthesiology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, 530021, China)

**ABSTRACT Objective** To investigate the effects of acute hypervolemic hemodilution (AHHD) with hydroxyethyl starch 130/0.4 on the hypercoagulable state of patients undergoing radical resection for cervical cancer. **Methods** Seventy women with hypercoagulable state, undergoing radical resection for cervical cancer, were randomly divided into two groups: hemodilution (group H) and control group (group C). The patients in group H received 15 mL · kg<sup>-1</sup> of hydroxyethyl starch 130/0.4 in 30 min; those in group C received Ringer's solution as usual. The parameters of coagulation function, including R, K, ANG, MA and CI in vein blood samples, were assessed by thrombelastography analyzer before AHHD ( $t_0$ ), at the end of AHHD ( $t_1$ ), 1 h after start of the operation ( $t_2$ ) and at the end of the operation ( $t_3$ ). **Results** In group H, the TEG parameter K was significantly higher at  $t_1$  than that at  $t_0$  ( $P < 0.05$ ), while ANG, MA and CI were significantly lower than those at  $t_1$  than those at  $t_0$  ( $P < 0.05$ ). In group C, K was significantly lower at  $t_2$  and  $t_3$  than that at  $t_0$  ( $P < 0.05$ ); ANG and MA were significantly higher at  $t_2$  and  $t_3$  than that at  $t_0$  ( $P < 0.05$ ); CI was significantly higher at  $t_3$  than that at  $t_0$  ( $P < 0.05$ ). Compared with group C, K was significantly increased at  $t_1$ ,  $t_2$  and  $t_3$  ( $P < 0.05$  or  $< 0.01$ ), ANG and MA were significantly decreased at the same time points ( $P < 0.05$  or  $< 0.01$ ), CI was significantly increased at  $t_3$  ( $P < 0.05$ ) in group H. The incidence of thrombosis in deep vein in group H was significantly lower than that in group C. **Conclusion** AHHD with hydroxyethyl starch 130/0.4 can alleviate the perioperative hypercoagulability of patients undergoing radical resection for cervical cancer and prevent postoperative vein thrombosis in some extent.

**KEY WORDS** Hydroxyethyl starch; Hemodilution; Hypercoagulability; Cancer, cervical

妇科肿瘤患者, 尤其是恶性肿瘤患者常伴高凝状态。手术等影响可以加重凝血功能的紊乱。这种状态诱发的血栓栓塞并发症是导致术后死亡的重要原因。术前急性超容血液稀释(acute hypervolemic hemodilu-

tion, AHHD)是目前常用的围手术期血液保护方法。研究表明 AHHD 不仅可以减少或避免异体血的使用, 而且对某些患者的凝血功能产生有益影响<sup>[1]</sup>。但目前, 对接受大手术治疗的妇科肿瘤患者的高凝状态, 该方法的效应尚不清楚。2005 年 1 月~2007 年 12 月, 笔者在本研究采用最新一代羟乙基淀粉(hydroxyethyl starch, HES)——HES130/0.4 溶液, 对接受子宫颈癌根治术的患者行 AHHD, 通过血栓弹力图(thrombelastography,

**[收稿日期]** 2008-10-16

**[作者简介]** 李兴旺(1973-), 男, 黑龙江明水人, 主治医师, 主要从事临床麻醉工作。电话: 0577-88879169, E-mail: li-xingwang@163.com。

TEG)描记仪监测不同时间点凝血功能的变化以及了解术后深静脉血栓的形成情况,明确 AHHD 对该类患者高凝状态的效果,为围术期抗凝治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 择期子宫颈癌根治术患者 70 例,根据美国麻醉医师协会(ASA)分级Ⅰ或Ⅱ级,年龄 34~64 岁,体质量 45~63 kg。所有患者术前血红蛋白(Hb)≥110 g·L<sup>-1</sup>、术前 TEG 诊断为伴随高凝状态(凝血指数>3.0);常规凝血功能检测和血小板计数均在正常范围内;无遗传性血栓病及既往血栓病病史;2 周内未应用影响血小板、凝血系统、纤溶系统和抗凝系统的药物。心、肺、肝、肾功能正常。术前均肌内注射苯巴比妥 0.1 g,阿托品 0.5 mg。随机分成两组,每组 35 例:对照组(C 组),按常规围术期液体管理,只输入复方乳酸钠;血液稀释组(H 组),在手术前进行采用 HES 130/0.4 溶液行急性超容血液稀释。手术均由同一组高年资医生完成。H 组年龄(50±8)岁,体质量(47±6) kg;C 组年龄(52±9)岁,体质量(49±8) kg,两组患者的年龄、术前体质量差异无显著性( $P>0.05$ )。

1.2 麻醉方法 所有患者采用硬膜外麻醉方法。分别于 T<sub>11</sub>~T<sub>12</sub>椎间隙穿刺头侧置管(上管)、L3~4 椎间隙穿刺尾侧置管(下管)。上管注入 0.75%布比卡因 5 mL 试验量,5~10 min 后测试阻滞平面;上管阻滞平面出现后再于下管注入 0.75%布比卡因 5 mL 试验量。上管首次量为 0.75%布比卡因 13 mL,下管首次量为 0.75%布比卡因 7 mL,随后按需要给予 0.75%布比卡因 5 mL 或 2%利多卡因 5 mL。按需要静脉辅助一定量咪达唑仑,均用面罩吸氧。常规麻醉生命征监测。术后接受相同的硬膜外自控镇痛及其他术后处理。

1.3 AHHD 的实施 给予硬膜外麻醉首次剂量后,按 15 mL·kg<sup>-1</sup>的量,于 30 min 内输注 6% HES 130/0.4 (德国费森尤斯公司生产,批准文号:国药准字 J20050106),使血容量约增加 20%。术中失血量以等

量的 HES 130/0.4 补充,尿液及创面蒸发量以乳酸林格液补充。两组术中维持红细胞比容不低于 25%,如果低于 25%时输异体血。

1.4 监测指标 ①分别于 AHHD 前( $t_0$ )、AHHD 结束即刻( $t_2$ )、手术开始后 1 h( $t_3$ )、手术结束时( $t_4$ )4 个时间点采集静脉血样行 TEG 分析。将 1 mL 血液加入含 1%硅藻土激活剂的 TEG 凝血反应试管内,上下倒转混匀 5 次,取 360 μL 血液放入已经预热的 TEG 分析仪的反应杯内。分析过程中保持仪器温度为 37℃,避免震动。TEG 的参数有:反应时间(reaction time, R)、凝血时间(coagulation time, K)、α 角(angle α, ANG)、最大振幅(maximum amplitude, MA)、凝血指数(coagulation index, CI)。②术后第 7 天,由经验丰富的同一位超声科医生行下肢彩色超声检查,了解深静脉血栓形成的形成情况,计算发生率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 11.5 统计软件进行处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组内不同时点 TEG 参数间行重复测量方差分析;组间行  $t$  检验。计量资料以率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有显著性。

2 结果

2.1 术中情况比较 H 组手术时间(200±20) min,术中失血量(490±35) mL, C 组手术时间(210±25) min,术中失血量(500±40) mL。两组手术时间、术中失血量比较差异无显著性( $P>0.05$ )。

2.2 两组 TEG 参数的比较 两组患者 TEG 参数基础值( $t_0$ )差异无显著性( $P>0.05$ )。H 组凝血时间  $t_1$  较  $t_0$  延长( $P<0.05$ ), ANG、MA、CI 缩短( $P<0.05$ ); C 组两时间点间差异无显著性( $P>0.05$ )。与  $t_0$  比较, C 组  $t_2$ 、 $t_3$  时凝血时间缩短( $P<0.05$ ), ANG、MA 延长( $P<0.05$ ),  $t_3$  时 CI 延长( $P<0.05$ )。与 C 组比较, H 组  $t_1$ 、 $t_2$ 、 $t_3$  凝血时间延长( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), ANG、MA 缩短( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), CI 降低( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者的 TEG 参数比较  $n=30, \bar{x} \pm s$

| 参数分组  | 例数 | 反应时间/min | 凝血时间/min                | α 角                        | 最大振幅/mm                  | 凝血指数                    |
|-------|----|----------|-------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------|
| H 组   | 35 |          |                         |                            |                          |                         |
| $t_0$ |    | 4.4±0.3  | 2.0±0.4                 | 67.2°±1.2°                 | 66.5±1.1                 | 3.1±0.4                 |
| $t_1$ |    | 4.5±0.2  | 3.7±0.5 <sup>*1*2</sup> | 56.1°±1.1° <sup>*1*2</sup> | 57.1±1.4 <sup>*1*2</sup> | 2.4±0.3 <sup>*1*3</sup> |
| $t_2$ |    | 4.3±0.1  | 2.4±0.3 <sup>*3</sup>   | 64.1°±0.9° <sup>*3</sup>   | 63.4±1.6 <sup>*3</sup>   | 2.6±0.2 <sup>*3</sup>   |
| $t_3$ |    | 4.0±0.2  | 2.2±0.2 <sup>*3</sup>   | 65.2°±1.3° <sup>*3</sup>   | 67.3±1.5 <sup>*3</sup>   | 2.9±0.3 <sup>*3</sup>   |
| C 组   | 35 |          |                         |                            |                          |                         |
| $t_0$ |    | 4.3±0.2  | 2.2±0.3                 | 65.4°±1.3°                 | 67.2±1.3                 | 3.2±0.5                 |
| $t_1$ |    | 4.3±0.4  | 2.0±0.2                 | 68.2°±0.9°                 | 69.0±1.5                 | 3.5±0.4                 |
| $t_2$ |    | 4.1±0.2  | 1.4±0.4 <sup>*1</sup>   | 75.2°±1.3° <sup>*1</sup>   | 73.3±1.6 <sup>*1</sup>   | 3.8±0.6                 |
| $t_3$ |    | 3.9±0.3  | 1.3±0.1 <sup>*1</sup>   | 74.1°±1.4° <sup>*1</sup>   | 74.1±1.8 <sup>*1</sup>   | 3.9±0.5 <sup>*1</sup>   |

与  $t_0$  比较, <sup>\*1</sup> $P<0.05$ ; 与 C 组比较, <sup>\*2</sup> $P<0.01$ , <sup>\*3</sup> $P<0.05$

**2.3 术后深静脉血栓发生率的比较** C 组术后深静脉血栓发生率 32% (11 例), H 组的发生率为 22% (8 例), 两组差异有显著性。

### 3 讨论

AHHD 是在短时间内以高于正常的补液量和速度输入晶体和胶体液, 使全身血容量增加 20% ~ 30%, 达到血液稀释的目的, 是常用的血液保护方法之一。施行 AHHD 需注意的是过高的容量可以增加心脏负荷, 有时引起不良血液动力学效应。本研究采用硬膜外麻醉方法, 利用椎管内麻醉的扩血管效应, 减轻 AHHD 后容量负担过重。同时, AHHD 也为麻醉引起的血管扩张提供了液体治疗, 结果两种方法相得益彰, 有利于维持循环稳定。HES 130/0.4 输入体内后其溶液大分子羟乙基淀粉被血清  $\alpha$  淀粉酶不断酶解, 从而补充中分子颗粒, 有效地发挥其渗透活性, 维持血浆胶体渗透压, 从而达到循环稳定效应。HES 130/0.4 快速输注后, 能迅速达到 100% 的初始容量效力, 4 ~ 6 h 的平台期, 至少 6 h 的容量效应, 良好的安全性能, 明显优于既往使用的 HES。所以, 本研究选用它作为扩容剂进行 AHHD。

由于机体凝血反应过程的复杂性, 仅靠检测一种或几种凝血因子来判断患者是否伴随高凝状态比较片面和不客观。TEG 描记仪是近年来广泛应用于手术室等临床科室的凝血功能检测仪器, 具有优越的凝血检测功能<sup>[2]</sup>。TEG 的检测原理与常规的凝血实验不同, 能够动态、持续、全面地反映血栓形成的全过程。参数反应时间反映凝血因子功能; 凝血时间受凝血因子、纤维蛋白原、血小板数目和功能的影响; ANG 表示血栓形成的速度; MA 主要代表血小板与纤维蛋白原结合时的最强动力学特性; CI 是经 TEG 分析前 4 个参数得出的, 反映机体总的凝血状态。低凝状态时反应时间、凝血时间延长, ANG、MA 减小; 高凝状态时反应时间、凝血时间缩短, ANG、MA 增大。通过 TEG 的检测显示 CI 值 > 3.0, 即可迅速确诊患者伴随高凝状态。本试验的研究对象 CI 值均 > 3.0, 处于高凝状态。这是由于肿瘤细胞产生的组织因子、癌促凝素等物质刺激机体的凝血系统后, 导致的病理状态。

本研究中, 与  $t_0$  时点比较, C 组  $t_2$ 、 $t_3$  时点凝血时间缩短, ANG、MA 延长,  $t_3$  时点 CI 值增大, 说明患者高凝状态进一步恶化, 这主要是外科手术导致的结果。手术时直接损伤组织、破坏内皮细胞、损伤血管壁、引起

机体释放炎症因子, 从而诱发血液高凝, 对本来就存在高凝状态和血小板过度活化的肿瘤患者不利, 诱发深静脉血栓的形成。研究证实, 恶性肿瘤患者接受腹部手术后并发下肢深静脉血栓形成的概率远高于非恶性肿瘤患者。H 组  $t_1$  较  $t_0$  时点凝血时间延长, ANG、MA 缩短, CI 减小, 表明血液稀释使患者高凝状态水平较术前降低。在  $t_1$ 、 $t_2$ 、 $t_3$  时点, H 组较 C 组 K 延长, ANG、MA、CI 缩短, 说明 H 组凝血功能较 C 组改善。而且 H 组术后深静脉血栓形成的发生率较 C 组降低。

本试验中, AHHD 产生的有益效果, 可能与下列因素有关: ①施行 AHHD 后, 对凝血成分的物理稀释作用。同时, 红细胞压积、聚集性降低, 变形能力增强, 血液流变学状态改善。血管壁切应力改变, 一氧化氮产生增多, 血管舒张。结果微循环的功能血管数、血流量、血流速度增加, 不利于血栓的形成<sup>[3]</sup>。②HES 可引起 FVIII 与 vWF 浓度特异性降低, 抑制血小板的聚集功能和凝血酶的产生<sup>[4]</sup>。③以 HES 施行血液稀释具有一定抗炎作用<sup>[5]</sup>, 减轻手术创伤炎症反应, 从而降低围术期高凝状态。

综上所述, 羟乙基淀粉 130/0.4 行 AHHD 可以改善子宫颈癌患者围术期高凝病理状态。同时, 该方法具有操作简便、节约时间和费用的优点<sup>[6]</sup>, 值得临床应用。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.07.020

#### [参考文献]

- [1] 梁桦, 黄琼, 文先杰, 等. 剖宫产术前急性高容量血液稀释对产妇高凝状态的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2008, 24(3): 205-207.
- [2] BARROWCLIFFE T W, CATTANEO M, PODDA G M, et al. New approaches for measuring coagulation [J]. *Haemophilia*, 2006, 12 (Suppl 3): 76-81.
- [3] 谭冠先. 急性等容血液稀释对生理的影响[J]. 医学文摘, 2002, 21(4): 532-535.
- [4] KOZEK-LANGENECKER S A. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis[J]. *Anesthesiology*, 2005, 103(3): 654-660.
- [5] FENG X, LIU J, YU M, et al. Protective roles of hydroxyethyl starch 130/0.4 in intestinal inflammatory response and survival in rats challenged with polymicrobial sepsis[J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 376(1-2): 60-67.
- [6] 马利, 谭冠先. 术前急性高容量血液稀释的研究概况[J]. 中国实用医药杂志, 2007, 28(2): 111-112.