

冻干人纤维蛋白胶在心血管外科手术中的应用

陈安清, 王 哲, 王春生, 赵 强, 徐德民(复旦大学附属中山医院心外科, 上海 200032)

摘要 目的:评价冻干人纤维蛋白胶在心外科手术应用中的止血效果及安全性。**方法:**选取年龄为 18~60 岁, 体外循环下行心脏直视手术, 并有主动脉或右心室切口的病人共 60 例, 随机分为试验组和对照组各 30 例, 选择主动脉或右心室缝合后有渗血的切口为试验创面, 局部使用试验药或对照药。以止血时间及出血量为主要疗效评价指标, 比较试验药和对照药的临床疗效。试验组患者随机抽取 7 例进行 3 个月安全性随访。**结果:**用药前后生命体征变化及实验室检查结果的变化, 两组之间无明显差异; 试验组止血时间(14.67 ± 6.18 s)和渗血量(0.81 ± 0.54 g)等指标均明显优于对照组(分别为 250.45 ± 37.02 s 和 15.39 ± 2.69 g); 7 例试验组病例术后 3 个月的安全性随访结果均为阴性。**结论:**冻干人纤维蛋白胶对心脏外科手术后的切口及创面渗血具有良好的止血和组织粘合作用, 且具有可靠的病毒安全性。

关键词 纤维蛋白胶; 心血管外科; 止血

中图分类号: R973⁺.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2005)06-0348-03

The clinical use of fibrin sealant in cardiovascular surgery

Chen An-qing, Wang Zhe, Wang Chun-sheng, Zhao Qiang, Xu De-min (Department of Cardiac Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University. Shanghai 200032, China)

ABSTRACT Objective: To assess the hemostatic effect and security of fibrin sealant in cardiovascular surgery. **Methods:** 60 patients who were performed open-heart operations with incisions on aorta or right ventricle were divided randomly into test group or control group. Each group contains 30 patients. FS(test group) or NS(control group) were local used on the incisions in these patients. The hemostatic time and bleeding quantity were used as main evaluating indicators. 7 patients of test group underwent 3 months follow-up for the security. **Results:** The hemostatic time(14.67 ± 6.18 s) and bleeding quantity(0.81 ± 0.54 g) of test group were obviously better than control group(250.45 ± 37.02 s and 15.39 ± 2.69 g). **Conclusion:** Fibrin sealant has good effects of hemostasis and tissue conglutination in cardiovascular surgery.

KEY WORDS fibrin sealant, cardiovascular surgery, hemostasia

纤维蛋白胶(fibrin glue)也称为纤维蛋白黏合剂(fibrin sealant), 是一种经病毒灭活处理, 含 2 种人血浆蛋白成分(纤维蛋白原和凝血酶)的纯化生物制品, 具有快速止血、粘合伤口等作用, 在国外已广泛应用于外科领域。本研究旨在观察冻干人纤维蛋白胶在心外科手术临床应用中的止血效果及安全性。

1 材料与方法

1.1 病例选择 选取年龄为 18~60 岁, 性别不限, 体外循环下行心脏直视手术, 并有主动脉或右心室切口的病人共 60 例, 征得病人及家属同意后进入本实验。病例除外标准为: 充血性心力衰竭者; 严重肝肾功能不全者; 药物过敏、哮喘或其他过敏体质者; 试前 3 个月内接受过其他药物临床研究者; 明显的

精神障碍和癫痫患者。病人随机分为试验组和对照组各 30 例。

1.2 试验药物及用法 试验用冻干人纤维蛋白胶为复合制剂(上海新兴医药股份有限公司, 批号: 990406), 规格为 2mL/盒, 每盒含纤维蛋白原 120mg, 凝血因子 VIII80 单位, 以及溶解后成 500IU/mL 的含钙离子的冻干人凝血酶, 对照用药为注射用生理盐水(上海信谊金朱药业有限公司, 批号: 010901)。试验创面选择主动脉或右心室缝合后有渗血的切口, 随机局部使用试验药或对照药。采用配套使用装置, 将纤维蛋白原溶液及凝血酶溶液混合后立即施用于试验创面。主动脉或右心室切口缝合后观察有无出血, 有明显活动出血者仍以外科缝合止血, 有渗血时则擦干渗血后立即将药物均匀喷于创面, 同时开始计时, 并以专用干纱布(已称重)吸出渗血, 渗血停止后记录渗血时间以及吸血纱布

基金项目: 国家创新基金资助项目(00C26213100744)。

作者简介: 陈安清(1966-), 男, 主治医师。E-mail: chenaiqy@sina.com.

重量。

1.3 临床观察 观察术前一天、术日、术后的体温、心率、呼吸等临床生命体征的变化。记录止血时间及出血量。实验室检查包括血常规、肝肾功能、凝血功能以及乙肝、丙肝、艾滋病、梅毒抗体。试验组患者随机抽取 7 例进行 3 个月安全性随访(复查乙肝、丙肝、艾滋病及梅毒抗体)

1.4 疗效判断 以评价止血时间及出血量为主要疗效指标,比较试验药和对照药的临床疗效。

1.5 数据处理和统计分析 本实验由上海第二医科大学生物统计教研室负责随机化,编盲,数据管理和统计分析工作,应用 SAS 统计软件包。

2 结果

本次试验共完成试验组和对照组病例各 30 例,4 例患者在数据统计阶段因年龄不符被剔除,其中对照组 1 例,试验组 3 例。试验期间未发现不良反应。用药前后生命体征变化及实验室检查结果的变化,两组之间无明显差异,即未见与药物相关的异常变化。随机抽取 7 例病例进行术后 3 个月安全性随访(复查乙肝、丙肝、艾滋病及梅毒抗体),结果均为阴性。全部病例试验组与对照组有效性指标的比较,用配对资料的符号秩和检验,统计量为 Z,结果见表 1、表 2。

表 1 两组渗血量(g)的情况比较

组别	例数	均数	标准差	两组间的比较	
				统计量	P 值
对照组	29	15.39	2.69	6.425 5	0.000 0
试验组	27	0.81	0.54		

表 2 两组止血时间(s)的情况比较

组别	例数	均数	标准差	两组间的比较	
				统计量	P 值
对照组	29	250.45	37.02	6.416 3	0.000 0
试验组	27	14.67	6.18		

如两表数据所示,试验组与对照组比较,冻干人纤维蛋白胶能显著缩短出血时间,减少出血量,明显优于生理盐水。

3 讨论

随着心脏外科技术的不断发展,心脏手术的范畴越来越广泛,心外科医师也面临着越来越大的挑战。由于心脏外科手术均涉及到心脏及大血管,所以术中术后的出血问题一直困扰着外科医生。尽管明显的出血仍须通过外科缝合技术加以防治,而由

于手术技巧的提高以及手术器械的进步,术中难以控制的出血已经变得很少。但是,由于心肌组织的脆弱和血管壁的薄弱,加上体外循环和肝素化对凝血机制的破坏,手术创面以及缝线针眼的渗血有时难以通过缝合技术加以控制,甚至会越缝越糟。目前,对于这种渗血的处理主要是压迫止血。但是,这种方法需要较长的时间,而且效果并不肯定。因此,心脏外科医师一直希望有一种能够局部应用的止血粘合剂来帮助解决这个棘手的问题。

粘合封闭剂的使用最早可追溯到 4000 年以前。1909 年 Bergl^[1]报道了粉末状纤维蛋白原的止血作用,进而启迪了纤维蛋白原在临床上的应用。纤维蛋白胶主要由粘合蛋白(高浓度人纤维蛋白原,凝血因子 VIII)和凝血酶/CaCl₂ 组成。作为一种天然止血剂和粘合剂,它能适应伤口的自然愈合或组织再生,并可由新生的组织所替代。纤维蛋白胶的作用机制有两个方面,一是模拟血液凝固过程的终末阶段,即在凝血酶和钙离子的作用下,激活纤维蛋白原形成纤维蛋白单体,凝血酶也同时激活 VIII 因子,在 VIIIa 的作用下,纤维蛋白交叉联结,形成稳固而富有弹性的凝块,从而发挥止血、粘合的作用;二是纤维蛋白胶使用后形成的胶状固体贴附于创面发挥了物理止血的作用。在心脏外科的临床实践中,对于止血粘合剂的要求是止血起效快,粘合强度高。不同的纤维蛋白原浓度和凝血酶效价其凝集时间和粘合力是有所不同的。据报道,当纤维蛋白原的浓度在 40mg/mL,凝血酶效价为 500IU/mL 时,所形成的纤维蛋白胶凝集时间短,粘合力也强,机械强度最佳^[2,3]。而当两个组分等量混合时,其凝集最佳,纤维蛋白胶粘合力也最强^[3]。本试验采用的药物纤维蛋白原浓度为 60mg/mL,凝血酶效价为 500IU/mL。虽然纤维蛋白原浓度较高,但临床观察仍有十分良好的止血效果,平均止血时间为 14.67s,明显短于对照组。在试验中我们还发现,如果在应用纤维蛋白胶时利用纱布加以压迫,则起效更快,止血作用更好。但对于明显的出血或活动性出血,则其几乎无效,往往在形成有效的止血膜前,纤维蛋白胶已经被血液突破,而起不到止血作用。故对活动性出血仍需靠缝合止血。

由于冻干人纤维蛋白胶的主要成分来源于人体,因此具有良好的组织相容性,无毒副作用,使用后能逐渐被组织吸收,是目前最理想的生物粘合剂和局部止血药,在国外已广泛应用于外科临床,以控制出血和粘合组织,尤其在欧美、日本等国^[4-6]。由于我国卫生部禁止进口作为生物制剂的纤维蛋白胶,所以它在我国的临床应用十分有限。本次试验

所采用的冻干人纤维蛋白胶是国家食品药品监督管理局批准正式上市产品(上海新兴医药股份有限公司生产),产品质量达到欧洲药典的标准。本试验结果证实了其止血时间($14.67 \pm 6.18s$)和渗血量($0.81 \pm 0.54g$)等指标均明显优于对照组(分别为 $250.45 \pm 37.02s$ 和 $15.39 \pm 2.69g$),说明其止血作用明确有效,为纤维蛋白胶在我国的广泛应用提供了条件,也为外科医师提供了新的有效的止血方法。由于纤维蛋白胶的原料为人血浆,有可能传播病毒感染,因此在本次研究中,我们还随机抽取了7例试验组病例进行术后3个月的安全性随访(复查乙肝、丙肝、艾滋病及梅毒抗体),结果均为阴性,证明该药具有可靠的病毒安全性。

4 结论

冻干人纤维蛋白胶对心脏外科手术后的切口及创面渗血具有良好的止血和组织粘合作用,且具有

可靠的病毒安全性。但对明显的出血无作用,仍须通过外科缝合技术加以控制。

参考文献:

- [1] Bergels. Uber wirkungen des fibrins. Dtsch Wochenschr, 1909, 35: 633.
- [2] Alving BM. Fibrin sealant: summary of a conference on characteristics and clinical uses[J]. Transfusion, 1995, 35(9): 783.
- [3] 吴广球,刘赴平,刘仁强,等. 自体纤维蛋白胶的研制[J]. 中国输血杂志,1998,11(4): 189.
- [4] Saltz R, Sierra D, Feldman D, et al. Experimental and clinical applications of fibrin glue. Plast Reconstr Surg[J], 1991, 88(6):1005.
- [5] Radosevich M, Goubran HA. Fibrin sealant: scientific rationale, production methods, properties and current clinical use[J]. Vox Sang, 1997, 72(3): 133.
- [6] Jockson MR. Fibrin sealants in surgical practice, an overview[J]. Am J Surg, 2001,182(2 suppl): 1s.

收稿日期:2005-10-15

治疗慢性丙型肝炎新药——聚乙二醇干扰素 $\alpha - 2b$

徐国华,雷招宝(丰城市人民医院,江西 丰城 331100)

摘要 目的:介绍治疗慢性丙型肝炎新药聚乙二醇干扰素 $\alpha - 2b$ 的有效性和安全性。方法:检索国外有关文献,进行文献综述。结果:表明聚乙二醇干扰素 $\alpha - 2b$ 是目前治疗慢性丙型肝炎最有效的药物之一,与利巴韦林合用可明显提高疗效。该药最常见的不良反应为流感样综合征和血液学毒性反应。结论:聚乙二醇干扰素 $\alpha - 2b$ 值得临床推广应用,但须注意其不良反应。

关键词 聚乙二醇干扰素 $\alpha - 2b$;慢性丙型肝炎;药物治疗

中图分类号:R978.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-0111(2005)06-0350-04

1 丙型肝炎及其治疗的一般概况^[1-4]

丙型肝炎(以下简称丙肝)病毒(hepatitis C virus, HCV)为一种30~80nm大小的单股正链、含有9416个碱基对的RNA病毒,可通过血行传播,可在肝细胞内复制。目前发现HCV有6个基因型,其中有4个是世界公认的基因型。1型为美国、欧洲的主要类型,2型为日本的主要类型,我国大多数丙肝病人的血清HCV基因型也为2型,如上海地区2型占66.6%。目前,世界上有1.7亿丙肝病人,其中亚洲占1.08亿。感染了HCV后,慢性化极高(约80%),仅有约15%~25%的感染者可清除体内的HCV,部分感染者有可能发展为肝硬化和肝癌。急

性丙肝早期临床症状有发热、胃口差、恶心、关节和肌肉疼痛,或出现疲劳、右上腹疼痛(肝脏增大),极少数病人出现尿如茶色和黄疸。感染期超过6个月会发展为慢性丙肝,此时的主要临床表现为疲劳、低热等,大多数没有任何临床症状。关于丙肝的治疗据称急性期早期单独用干扰素 $\alpha - 2b$ (开始500万U/d共4周,随后20周,每周3次,每次500万U)治疗可防止大多数病人向慢性丙肝发展。目前国内外已将干扰素- α 和利巴韦林联合使用作为丙肝治疗的首选药物。目前美国FDA已批准2种聚乙二醇干扰素- α 治疗丙肝,一种是聚乙二醇干扰素 $\alpha - 2b$ (商品名:PEG-INTRON,佩乐能,为先灵-葆雅公司产品,2001年2月26日上市),另一种是聚乙二醇干扰素 $\alpha - 2a$ (商品名:PEGASYS,派罗欣,瑞士罗氏公司产品,2002年12月16日批准上市)。聚乙二醇干扰素 $\alpha - 2b$ 是第一个由美国FDA批准