

急性高容量血液稀释研究进展

单汉民 何焕钟

急性血液稀释是围术期麻醉管理中一项较为常用的血液保护措施^[1],最早仅应用于体外循环下心脏手术麻醉中^[2]。随着围术期血液保护理论与临床研究的深入,急性血液稀释逐步应用于其他预计失血量较大的外科大手术中,并逐步发展成为围术期减少异体输血、降低输血危害的重要麻醉技术之一。其中急性等容量血液稀释(acute normovolemic hemodilution, ANH)^[3]是研究最早,也最为深入的一项血液保护技术,但因存在扩容效应有限、自体血采集过程繁琐,费用较高,采集的血液在存储、回输过程中有被污染甚至输错患者等缺点,临床应用受到一定限制。近年来在ANH基础上发展而来的急性高容量血液稀释(acute hypervolemic hemodilution, AHH)则在一定程度上解决了ANH的诸多缺陷,并且展现了较ANH更多的临床优势。

1 AHH的临床意义

AHH是指在手术前应用加深麻醉或血管活性药物使血管容量适度扩张,然后快速输注补充一定容量的晶体液或胶体液,但不采集自体血液^[4]。在手术过程中,失血量用等量的胶体液补充,而尿液和术中蒸发量以等量晶体液补充,使血容量一直保持在相对较高容量状态。

多数研究表明,AHH的血液保护效果接近ANH,并且相对有限。Kumar等^[5]认为与预计失血量小于1 000 ml的患者围手术期应用ANH相比,AHH可明显减少围术期同种异体输血,是一种简单、省时、价廉的ANH替代方案。然而在减少红细胞损失方面,AHH仅在出血量小于血容量的40%时优于ANH。因此,AHH的真正意义不在于保存多少血,

而主要在于避免处于输注边缘的患者输注异体血,这对于失血量低于血容量10%~20%的患者来说尤为重要。

2 AHH对血流动力学的影响

围术期应用AHH过程中,机体的有效血容量明显高于正常水平。虽然这种循环储备可以提高机体对麻醉和手术引起的循环变化的耐受性,维持血流动力学的稳定性,减少失血,起到显著的血液保护作用,但也会导致循环负荷加重、中心静脉压(central venous pressure, CVP)和肺动脉楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)明显增加,也有诱发肺水肿和心力衰竭等风险。一项80例开颅手术患者进行AHH对颅内压、脑氧供需平衡及心血管功能影响的研究发现,开颅手术前AHH可增加心输出量、心指数(cardiac index, CI),有效维持脑供氧平衡,但AHH后CVP升高,同时脑脊液压(cerebral spinal fluid pressure, CSFP)和脑血管压升高,因此AHH应慎用于颅内高压患者^[6]。围手术期脑部血容量的频繁变化可能通过改变交感神经活性、心输出量、血液黏度和脑血管运动张力而影响脑血流的自身调节。有研究发现脑部血容量迅速而广泛地变化时,不论是中枢性高血容量或低血容量,稳态脑血流量都有变化,但只有高容量血液稀释损害动态脑血流量自我调节,其中以AHH尤为明显^[7]。

值得注意的是,单独应用CVP来判断AHH期间循环容量的变化并不完全可靠。有研究表明,AHH期间CVP升幅与扩容率的相关系数仅为0.278。因此,AHH期间除了监测CVP,更应以心脏舒张末期容积和肺部血容量作为反映心脏前负荷的可靠指标^[8]。目前多以PCWP达到18 mmHg作为停止扩容的指标。一项比较ANH和AHH患者术中每搏量变异(stroke volume variation, SVV)及CVP

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.012.018

基金项目:湖州市科技局公益性应用研究项目(2016GYB46)

作者单位:313000 浙江湖州,湖州市中心医院麻醉科

对血容量变化的敏感性的研究发现,在低血容量期间SVV是比CVP更敏感的容量参数,相反在高血容量期间CVP比SVV更敏感^[9]。

3 AHH对氧供氧耗的影响

AHH后由于血液稀释引起的单位血液携氧能力下降,其安全性一直备受关注。早期研究发现AHH后红细胞压积下降至0.3,氧合指数、酸碱度和动脉血氧饱和度均正常。在一项40例急诊剖腹手术患者的随机对照研究中,发现全麻诱导期AHH可以预防低血压,提高血液动力学稳定性,羟乙基淀粉130/0.4溶液行AHH安全有效,对氧代谢无明显影响^[10]。

4 AHH对微循环影响

Zhu等^[11]研究发现在麻醉诱导期间,琥珀酰化明胶(12 ml/kg)的AHH可以改善老年患者接受腹腔镜结直肠癌手术后的内脏灌注,即使经过长时间的气腹(60 min)也能保持良好的内脏灌注,证实了AHH改善微循环,增加组织脏器灌注的作用。在一项大鼠游离皮瓣模型实验中发现血液稀释组7 d后皮瓣存活率和血管化率均明显高于对照组,说明血液稀释提供了更好的微循环血液灌注,在大鼠显微外科模型中明显提高了皮瓣成活率^[12]。Matteo等^[13]研究进一步证实血液稀释过程中血流动力学变化对皮瓣微循环的影响,血液稀释应用与降低皮瓣坏死率之间存在强相关性。

5 AHH对凝血功能的影响

一般来说,血小板计数大于 $60 \times 10^9/L$,同时其他凝血因子不低于正常水平的30%,即可满足基本凝血需求,因此AHH应用不会显著影响围手术期的凝血功能。Li等^[14]比较150例脑膜瘤患者AHH后凝血功能的变化,发现应用羟乙基淀粉行AHH后可提高抗凝血酶Ⅲ活性,降低纤维蛋白原、凝血酶含量,但这些指标仍在正常范围,对凝血功能无明显影响,术中出血量无明显增加。一项体外研究发现,应用平衡盐溶液、羟乙基淀粉130/0.4以及琥珀酰明胶进行20%的血液稀释,血小板凝块强度有所降低,以胶体液为甚,但三者对血小板聚集功能均无显著影响^[15]。另一项体外研究通过血栓弹力图评价不同溶液对凝血功能的影响,发现平衡盐溶液对凝血过程没有负面影响,而胶体溶液可能损害凝血的扩展阶段,降低血凝块的强度和功能性纤维蛋白原的水平,与明胶相比羟乙基淀粉似乎具有更强的抗凝血作用^[16]。Raja等^[17]综合分析了9篇文献发现,

与其他羟乙基淀粉溶液相比,羟乙基淀粉130/0.4对血小板功能影响最小,绝大多数研究表明羟乙基淀粉130/0.4与羟乙基淀粉200/0.5或明胶行AHH对凝血的影响程度相同,导致相似程度的失血量。因此可见,与体外研究相反,在临床实践中应用HES 130/0.4血液稀释的术后失血量与其他胶体溶液无明显差异,三者均可安全应用于AHH,对凝血功能影响轻微,并不增加手术出血风险。

6 AHH对血小板活化的影响

外科手术应激导致的机体高凝状态,主要是由于血小板黏附和聚集功能的增加。在手术应激下,产生多种细胞外刺激因子,如凝血酶和胶原、血栓素A2均可激活血小板,并具有协同增效作用。血小板膜中致密颗粒蛋白-140的暴露是血小板活化的重要标志。膜蛋白Ⅱb/Ⅲa复合物从膜内向膜表面转移,增加在血小板膜表面的表达,并改变空间构型,从配体-受体非结合态转变为配体-受体结合状态,暴露出膜蛋白Ⅱb/Ⅲa的配体结合位点。膜蛋白Ⅱb/Ⅲa产生活性,从而增强血小板反应率。血管性血友病因子从血小板A颗粒释放并与血小板膜结合。它与膜蛋白Ib/IX结合,信号转导,进一步诱导膜蛋白Ⅱb/Ⅲa复合物的形成。早期研究发现,血小板膜上致密颗粒蛋白-140、膜蛋白Ⅱb/Ⅲa和血管性血友病因子的表达在皮肤切开后、术后1 h及手术结束时明显升高,提示患者血液处于高凝状态,易导致血栓形成,血栓栓塞导致并发症。AHH可减轻术中血小板活化引起的血液高凝状态,对预防术后血栓形成有一定的临床意义。快速输注胶体液体(如6%羟乙基淀粉200/0.5)可增加有效循环血容量,吸附血管内皮表面,抑制血液循环中血栓素A2及胶原等对血小板的活化作用;也可能是羟乙基淀粉大颗粒覆盖在血小板表面,阻断血小板膜蛋白与配体结合,从而降低血小板的活化,其具体机制尚待进一步研究^[18]。有学者研究提示,病人经过血液稀释后,P-选择素和膜蛋白Ⅱb/Ⅲa受体表达均降低,表明在AHH时输注羟乙基淀粉可以明显抑制血小板膜表面糖蛋白数量和功能^[19]。Liang等^[20]在结肠癌患者围术期应用羟乙基淀粉行AHH,证实了不同种类溶液进行AHH对血小板活化影响存在明显差异,仅有羟乙基淀粉200/0.5有效抑制血小板活化,而晶体液和羟乙基淀粉130/0.4对血小板活化无明显影响。

7 AHH对麻醉药物效应代谢影响

AHH应用在扩张有效血容量,减少异体输血的同时,不可避免会引起机体血液成分、内环境和血流动力学的改变,进而对围术期所用麻醉药物效应动力学和代谢动力学产生不同程度的影响。AHH的血液稀释作用直接使血浆蛋白浓度降低,对血浆蛋白结合率较高的部分麻醉药来说,其游离血药浓度对AHH引起的血浆蛋白的浓度降低比较敏感,故药物的血浆蛋白结合程度越高,AHH对其作用的影响越大。如阿曲库铵、罗库溴铵、阿芬太尼、丙泊酚等血浆蛋白结合程度较高的药物,AHH可显著增强该类麻醉药物的药理作用。

有研究表明,血液稀释可增加异丙酚在人体内的静脉麻醉效力,这是由于未结合的异丙酚血浆浓度和心输出量明显增加,导致药物效应室容积增加和药物效应部位浓度增加^[21]。近期的一项研究评估6%羟乙基淀粉130/0.4的高容量血液稀释对异丙酚半数有效浓度的影响,记录意识丧失和意识恢复时间。结果显示AHH期间异丙酚的效力降低,与对照组相比预测血液和效应部位浓度的异丙酚在意识丧失患者中更高,导致半数有效浓度值更高。意识丧失时间显著延长,需要的异丙酚剂量更大。总之AHH增加了对意识丧失的异丙酚的需求并延长了意识丧失时间^[18]。另一项研究AHH对全髋关节置换患者丙泊酚药代动力学的影响,发现AHH增加中央室的分布容积,延长消除半衰期,并减少消除速率常数和全身清除率,这表明当丙泊酚用于接受AHH的患者时必须严密观察患者麻醉深度,应适当增加麻醉诱导剂量,但应减少术中维持剂量。麻醉苏醒时间可能会明显延长,特别是在接受长时间持续输注的患者中^[22]。在一项90例骨科手术患者研究中,AHH组顺式阿曲库铵起效时间较ANH组及对照组明显延长,同时也发现在AHH下使用顺式阿曲库铵应适当增加剂量,而在ANH下则不需要额外调整^[23]。

急性血液稀释在围术期的大量应用,验证了该技术作为一项血液保护方法的安全性及有效性。早期的ANH技术在体外循环心脏手术、神经外科手术中应用较为广泛,在节约用血、有效血液保护同时,改善组织灌注,具备一定器官保护作用。AHH相较于ANH具有扩充血容量效果好、费用低以及操作简便等优点,在预计出血量较大的外科大手术中应用广泛,已成为一项安全有效的血液保护措施。AHH对凝血功能及血小板活化影响轻微,对围术期

麻醉药物分布及代谢影响值得引起重视,并需要适当调整相应药物应用剂量。

参考文献

- 1 王继辉,张庆.急性高容量血液稀释联合控制性降压对脊柱手术患者全身炎性反应的影响[J].临床麻醉学杂志,2015,12(31):148-150.
- 2 Crescini WM, Muralidaran A, Shen I, et al.The use of acute normovolemic hemodilution in paediatric cardiac surgery[J].Acta Anaesthesiol Scand,2018,62(6):756-764.
- 3 Sniecinski RM, Mascha EJ.Acute normovolemic hemodilution: Picking more apples and oranges[J].Anesth Analg, 2017,124(3):726-727.
- 4 陈力,王天龙.不同程度急性高容量血液稀释对全麻病人内脏氧合和全身炎性反应的影响[J].临床麻醉学杂志,2008,24(1):5-7.
- 5 Kumar R, Chakeabortyi, Sehgal R. A prospective randomized study comparing two techniques of perioperative blood conservation: isovolemic hemodilution and hypervolemic hemodilution[J]. Anesth Analg, 2002, 95 (5) : 1154-1161.
- 6 乔晖,张军,梁伟民.急性高容量血液稀释用于神经外科手术患者的可行性与安全性[J].中华医学杂志,2011,91(37):2630-2633.
- 7 Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, et al. Central hypervolemia with hemodilution impairs dynamic cerebral autoregulation[J].Anesth Analg,2007,105(5):1389-1396.
- 8 Schaden E, Wetzel L, Kozek-langenecker S, et al. Effect of the carrier solution for hydroxyethyl starch on platelet aggregation and clotformation[J]. Br J Anaesth, 2012,4(4):572-577.
- 9 Ji FH, Li WJ, Li J, et al. Responsiveness of stroke volume variation and central venous pressure during acute normovolemic and hypervolemic hemodilution[J]. Chin Med J (Engl),2013,126(10):1838-1843.
- 10 Wang P, Yan CY, Cai XJ. Acute hypervolemic hemodilution effect on oxygen metabolism and blood pharmacokinetics in patients undergoing acute laparotomy during induction of general anesthesia[J]. Hepatogastroenterology, 2014,61(136):2196-2199.
- 11 Zhu QL, Deng YX, Yu BW, et al. Acute Hypervolemic infusion can improve splanchnic perfusion in elderly patients during laparoscopic colorectal surgery[J]. Med Sci Monit, 2018,31(24):614-622.
- 12 Amoroso M, Özkan Ö, Özkan Ö, et al. The effect of normovolemic and hypervolemic hemodilution on a microsurgical model: Experimental study in rats[J]. Plast Reconstr

- Surg, 2015, 136(3):512-519.
- 13 Matteo A, Özlenen Ö, Cumhuri B, et al. The effect of normovolemic and hypervolemic hemodilution on a perforator flap with twisted pedicle model: Experimental study in rats[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2016, 137(2):339e-346e.
- 14 Li JK, Wang C, Gong HD. Coagulation in hindbrain membrane meningioma patients treated with different injections using acute hypervolemic hemodilution[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(4):991-996.
- 15 Łukasz J, Czempik PF. Effect of fluid resuscitation with balanced solutions on platelets: In vitro simulation of 20% volume substitution[J]. *Cardiol J*, 2018, 25(2):254-259.
- 16 Sevcikova S, Vymazal T, Durila M. Effect of balanced crystalloid, gelatin and hydroxyethyl starch on coagulation detected by rotational thromboelastometry in vitro[J]. *Clin Lab*, 2017, 63(10):1691-1700.
- 17 Raja SG, Akhtar S, Shahbaz Y, et al. In cardiac surgery patients does Voluven (R) impair coagulation less than other colloids[J]? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011, 12(6):1022-1027.
- 18 Li Y, Shan Y, Lin X. Effect of acute hypervolemic hemodilution of 6% hydroxyethyl starch 130 / 0.4 on the EC50 of propofol at two clinical endpoints in patients[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(1):110-116.
- 19 杜金满, 郭建荣. 术前急性高容血液稀释对老年肝癌根治术围术期、和血小板活化功能的影响[J]. *中国医师杂志*, 2010, 12(7):887-890.
- 20 Liang H, Yang C, Zhang B, et al. Hydroxyethyl starch 200/0.5 decreases circulating tumor cells of colorectal cancer patients and reduces metastatic potential of colon cancer cell line through inhibiting platelets activation [J]. *Med Oncol*, 2015, 32(5):151.
- 21 何满, 高峰, 田玉科. 急性非等容性血液稀释对靶控输注丙泊酚镇静深度的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(9):837-840.
- 22 Tang J, Wu G, Peng L. Pharmacokinetics of propofol in patients undergoing total hip replacement: effect of acute hypervolemic hemodilution[J]. *Anaesthesist*, 2011, 60(9):835-840.
- 23 Guo J, Yuan X, Zhou X, Jin X. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients undergoing surgery with two hemodilution methods[J]. *Clin Anesth*, 2017, 38(1):75-80.

(收稿日期 2019-08-08)

(本文编辑 蔡华波)

欢迎投稿

欢迎征订