

## 琥珀酰明胶和羟乙基淀粉 130/0.4 在老年重症冠状动脉旁路移植患者中的应用比较

饶竹青, 陈宇, 丁正年

(南京医科大学第一附属医院麻醉科, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** **目的:**研究老年重症冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass surgery, CABG)患者术中应用琥珀酰明胶(Gelatin)和低分子量羟乙基淀粉(HES130/0.4),对扩容效果、不良反应及临床预后的影响。**方法:**选择 40 例 60 岁以上的老年重症 CABG 患者,随机分成两组,分别以 Gelatin 或 HES130/0.4 行术中容量替代治疗,观察记录 Gelatin 组和 HES 组晶体及胶体使用量、凝血功能、出血量和血制品的输注量、血清肌酐变化以及气管插管拔管时间、ICU 住院时间和术后住院时间等指标,并进行对比统计分析。**结果:**术中晶体用量无明显差异,胶体用量 Gelatin 组较 HES 组稍低,但差异无统计学意义( $P=0.35$ );两组凝血功能、出血量及血制品的输注量差异均无统计学意义;两组在术后第 1 天均出现了一过性的血清肌酐升高( $P\leq 0.01$ ),但均至术后第 4、7 天恢复正常,组间差异无统计学意义;两组气管插管拔管时间及 ICU 住院时间无明显差异,Gelatin 组较 HES 组术后住院时间延长,但差异无统计学意义。**结论:**对于 60 岁以上老年 CABG 重症病例,术中应用 Gelatin 或 HES130/0.4,两组扩容效果以及常见不良反应如肾功能、凝血功能损伤等均无明显差异。

**[关键词]** 琥珀酰明胶;羟乙基淀粉 130/0.4;冠状动脉旁路移植;扩容效果;凝血功能;肾功能

**[中图分类号]** R654.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2015)09-1247-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20150913

## Comparison of effects of gelatin and hydroxyethyl starch 130/0.4 in elderly severe patients undergoing coronary artery bypass surgery

Rao Zhuqing, Chen Yu, Ding Zhengnian

(Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:**To compare intraoperative use of gelatin and hydroxyethyl starch 130/0.4 in elderly severe patients undergoing coronary artery bypass surgery, in terms of volume expansion efficiency, side effects and clinical prognosis. **Methods:** Forty severe patients aged  $\geq 60$  years old undergoing coronary artery bypass surgery were randomized to receive intraoperative gelatin ( $n=20$ ) or HES130/0.4 ( $n=20$ ) as volume replacement. Amount of crystalloid and colloid solution, blood coagulation, bleeding, blood products infusion, serum creatinine, and time for tracheal tube extraction, length of stay in ICU and hospital were measured and compared. **Results:** Intraoperative amount of gelatin was slightly less than HES130/0.4 ( $P=0.35$ ), while amount of crystalloid solution needed between groups was comparable. No significant difference of blood coagulation, bleeding and blood products infusion was found between groups. Serum creatinine increased transiently in both groups to a comparable extent on the 1<sup>st</sup> POD, and subsequently decreased to normal on the 4<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> POD, with no difference between groups at each time point. Time for tracheal tube extraction and length of stay in ICU did not differ significantly between groups, while hospital length of post-operative stay was longer but not significantly in Gelatin group compared to HES130/0.4 group. **Conclusion:** In elderly severe patients undergoing coronary artery bypass surgery, intraoperative volume therapy with gelatin or HES130/0.4 showed no significant difference between groups in terms of both volume expansion efficiency and side effects like blood coagulation and renal function.

**[Key words]** gelatin; hydroxyethyl starch 130/0.4; coronary artery bypass surgery; volume expansion efficiency; blood coagulation; renal function

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(09): 1247-1251]

冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass surgery, CABG) 后需要容量替代治疗以维持血流动力学的稳定。4%琥珀酰明胶 (Gelatin) 和低分子量羟乙基淀粉 (hydroxyethyl starch 130/0.4, HES130/0.4) 作为人工胶体类容量替代药物, 扩容效果良好且不良反应相对较小<sup>[1-2]</sup>, 广泛应用于围术期及重症患者。随着全球人口老龄化及冠状动脉疾病发病率的不断升高, 老年患者日趋增多, 大约有 25% 的 CABG 患者年龄在 70 岁以上<sup>[3]</sup>。由于各器官功能退化, 代偿能力较差, 老年患者对药物的不良反应更为敏感, 故对于老年 CABG 患者围术期胶体应用的不良反应研究尤为重要<sup>[4-6]</sup>。然而, 目前对于心脏手术围术期使用 Gelatin 和 HES130/0.4 的扩容效果和不良反应的临床研究结果差异较大<sup>[7-12]</sup>, 国内研究相对少<sup>[13-14]</sup>, 对于老年 CABG 重症病例的应用研究则更为缺乏。

本研究旨在对于老年 CABG 重症病例术中应用 Gelatin 和 HES130/0.4, 比较两者对扩容效果、肾功能、凝血功能及临床预后的影响和差异。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选择 2012 年 10 月—2013 年 5 月在南京医科大学第一附属医院接受择期 CABG 的患者, 经医院伦理委员会讨论通过, 患者签署知情同意书, 按照随机分组原则, 分为 Gelatin 组 (20 例) 和 HES 组 (20 例)。纳入标准: ASA III~IV, 年龄 60~77 岁, 体重指数  $<30 \text{ kg/m}^2$ , 手术冠脉搭桥支数 2~4 支, 合并有高血压、糖尿病、轻到中度心脏瓣膜病变及心梗史。排除标准: 术前存在肾功能不全、凝血功能不全、严重心肺功能不全, 既往有 Gelatin 或 HES130/0.4 过敏病史。

### 1.2 方法

术前准备: 术前 12 h 禁输胶体, 术前 8 h 禁饮食, 麻醉前 30 min 肌注吗啡  $0.1 \text{ mg/kg}$ , 肌注东莨菪碱  $0.3 \text{ mg}$ 。

术中情况: 两组均应用福尔利、芬太尼、咪达唑仑、维库溴铵进行诱导, 丙泊酚、阿曲库铵、瑞芬太尼麻醉维持, 行非体外循环下 (off-pump) CABG 术。术中维持正常体温, 使用去甲肾上腺素、多巴胺、硝酸甘油、维拉帕米维持循环稳定。肺毛细血管楔压  $\leq 20 \text{ mmHg}$ , 中心静脉压  $\leq 14 \text{ mmHg}$ , 有创血压收缩压  $\geq 90 \text{ mmHg}$ , 心率/平均动脉压  $<1$ , 根据上述指标, 两组均以林格氏液 ( $100 \text{ mL/h}$ ) 为晶体补充尿量、鼻胃管及显性或非显性出汗的液体丢失; 以

Gelatin 或 HES130/0.4 为胶体扩容。根据术中术后出血情况、血红蛋白检测等情况应用血制品, 包括血浆、红细胞、血小板。根据尿量及容量评估使用不同剂量的速尿。

术后情况: 术后患者均转入胸心外科 ICU, 机械通气、对症支持治疗。拔管指征为: 生命体征平稳、血流动力学稳定至少 30 min 以上, 自主呼吸及血气分析良好。拔管后, 生命体征平稳即转入胸心外科普通病房, 继续治疗至康复出院。

参数记录: 记录两组术中晶体及 Gelatin 或 HES130/0.4 使用量, 血制品 (血浆、红细胞、冷沉淀、血小板) 使用量、出血量、尿量, 氧分压、红细胞压积 (麻醉诱导后 15 min 及主动脉侧壁钳开放后 15 min), 术前及术后第 1、4、7 天血清肌酐水平, 麻醉时间、气管插管拔管时间、ICU 监护时间作为临床观察指标进行比较。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 软件进行统计学分析。计量数据用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 行  $t$  检验; 计数资料行  $\chi^2$  检验。  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 人口统计学资料

两组患者一般情况及术前合并症、冠脉搭桥支数、术前凝血功能和肾功能、手术麻醉时间差异均无统计学意义 (表 1)。

### 2.2 扩容效果及血流动力学稳定性的比较

两组晶体用量无明显差异, 而 Gelatin 组胶体用量较 HES 组稍低, 但差异无统计学意义 ( $P=0.35$ )。两组主动脉侧壁钳开放后 15 min 红细胞压积均较麻醉诱导后 15 min 明显降低, 而氧分压无明显差异 (表 2)。

### 2.3 凝血功能影响的比较

两组术前均无明显凝血功能异常, 术后 1 周凝血功能 (纤维蛋白原) 差异无统计学意义; 两组出血量及红细胞、新鲜冰冻血浆、血小板等血制品输注量差异均无统计学意义 (表 3)。

### 2.4 肾功能影响的比较

HES 组术中尿量较 Gelatin 组稍多, 但差异无统计学意义。两组术中速尿用量也无明显意义。两组术后第 1 天的血清肌酐水平均较术前明显升高 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 后逐渐恢复, 至术后第 4 天、第 7 天, 均与术前无明显差异。两组血清肌酐水平在术前和术后第 1、4、7 天差异均无统计学意义 (图 1)。

表 1 患者一般人口统计学数据和术前基础情况

Table 1 Patient characteristics and preoperative data

观察指标	Gelatin 组	HES 组	统计量	P 值
患者一般情况				
性别(男女)	164	164	$\chi^2=0.00$	1.00
年龄(岁)	69.00 ± 5.13	66.70 ± 5.28	$t=1.40$	0.17
体重(kg)	67.35 ± 9.32	67.40 ± 7.02	$t=0.02$	0.98
身高(cm)	164.90 ± 6.38	164.60 ± 7.42	$t=0.14$	0.89
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	24.75 ± 2.86	25.01 ± 3.25	$t=0.27$	0.79
手术、麻醉时间(h)	5.26 ± 0.98	5.42 ± 0.92	$t=0.53$	0.60
术前凝血功能				
PT(s)	11.33 ± 0.71	11.44 ± 0.70	$t=0.49$	0.62
APTT(s)	26.38 ± 3.62	25.95 ± 2.11	$t=0.46$	0.65
纤维蛋白原(g/L)	2.93 ± 0.48	3.12 ± 0.61	$t=1.07$	0.29
术前肾功能				
血清肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	72.93 ± 14.99	72.94 ± 13.09	$t<0.01$	0.99
病变情况及合并症				
冠状动脉移植支数	3.20 ± 0.62	3.00 ± 0.79	$t=0.89$	0.38
心梗史(次)	1.80 ± 0.41	1.55 ± 0.51	$t=2.14$	0.10
高血压(例)	11	13	$\chi^2=0.42$	0.52
糖尿病(例)	6	7	$\chi^2=0.11$	0.74
心脏瓣膜病变(例)	4	5	$\chi^2=0.14$	0.71

表 2 两组术中扩容效果比较

Table 2 Comparison of volume expansion efficiency between two groups

组别	晶体用量(mL)	胶体用量(mL)	尿量(mL)	速尿用量(mL)	氧分压(mmHg)		红细胞压积(%)	
					麻醉诱导后 15 min	主动脉侧壁钳开放后 15 min	麻醉诱导后 15 min	主动脉侧壁钳开放后 15 min
Gelatin 组	402.50±164.20	1 095.00±504.20	1 099.00±574.40	4.00±6.81	439.80±103.50	421.10±80.86	33.50±4.26	29.25±4.60*
HES 组	392.50±120.60	1 218.00±291.70	1 373.00±576.90	5.00±10.51	422.30±129.80	414.40±86.50	34.20±4.15	29.65±3.66**
t 值	0.22	0.94	1.51	0.36	0.47	0.25	0.53	0.30
P 值	0.83	0.35	0.14	0.72	0.64	0.80	0.60	0.76

麻醉诱导后 15 min 与主动脉侧壁钳开放后 15 min 比较, \* $P < 0.01$ , \*\*  $P < 0.001$ 。

表 3 两组出血及凝血功能比较

Table 3 Comparison of bleeding and blood coagulation function between two groups

组别	出血量(mL)	输注血制品			术后 1 周	
		红细胞(U)	新鲜冰冻血浆(mL)	血小板(U)	纤维蛋白原(g/L)	
Gelatin 组	602.50 ± 399.50	2.98 ± 2.29	288.50 ± 312.00	5.50 ± 6.86	4.59 ± 0.56	
HES 组	596.50 ± 168.70	2.58 ± 1.58	180.00 ± 222.70	3.50 ± 4.89	4.30 ± 0.62	
t 值	0.06	0.64	1.27	1.06	1.53	
P 值	0.95	0.52	0.21	0.30	0.14	

## 2.5 拔管时间、ICU 住院及术后住院时间的比较

两组气管插管拔管时间、ICU 住院时间差异无统计学意义, HES 组术后住院时间少于 Gelatin 组, 但差异无统计学意义(表 4)。

## 3 讨论

本研究发现对于老年(60 岁以上)重症 CABG 患者, 应用 Gelatin 和 HES130/0.4 无论在术中扩容效果、血流动力学稳定性方面, 还是对围术期凝血

功能、肾功能等不良反应方面, 以及术后恢复时间方面均无明显差异。

Gelatin 和 HES130/0.4 都具备良好的扩容效果, 有研究认为 CABG 患者应用 HES130/0.4 相对 4%Gelatin 或林格氏液用量更少, 扩容效果更好<sup>[8-9]</sup>。但本组研究未发现明显差异, 可能和我们选择了 60 岁以上特定人群, 且只比较了术中所用胶体量相关。

心脏手术尤其是 CABG 手术常常伴随肾功能损伤<sup>[15]</sup>, 随着年龄增长, 肾脏在形态和功能上都出

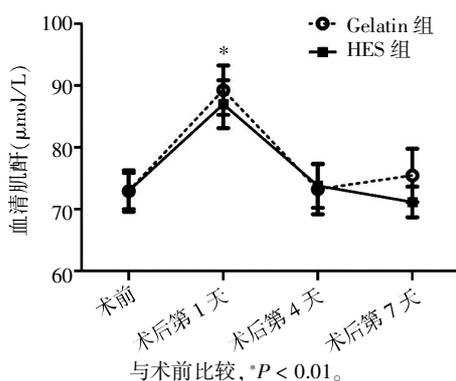


图 1 两组血清肌酐比较

Figure 1 Comparison of serum creatinine between two groups

表 4 两组拔管时间、ICU 住院时间、术后住院时间比较

Table 4 Comparison of time for tracheal tube extraction, length of stay in ICU and hospital

组别	拔管时间(h)	ICU 住院时间(h)	术后住院时间(d)
Gelatin 组	14.77 ± 4.32	26.59 ± 11.70	17.80 ± 12.51
HES 组	14.54 ± 4.91	27.46 ± 14.33	13.25 ± 1.83
t 值	0.16	0.21	1.61
P 值	0.88	0.83	0.12

现了不同程度的退化,各种药物或者麻醉手术创伤的应激更能导致肾功能损伤。Boldt 等<sup>[9]</sup>报道,对于 80 岁以上的 CABG 患者,HES130/0.4 比 Gelatin 对肾功能影响更小。我们既往系统综述也发现,心胸外科老年患者围术期输注大剂量明胶或羟乙基淀粉可能会加重肾功能损伤,但两组间无明显差异<sup>[16]</sup>。故本研究选择了 60 岁以上择期行 CABG 的老年患者,部分伴有高血压、糖尿病、心脏瓣膜病变等合并症及心梗史,结果发现两组肾功能监测指标如血清肌酐、尿量、速尿用量等无明显差异。术后第 1 天两组血清肌酐水平较术前明显增高,后逐步恢复,但由于 CABG 术中存在不同程度的肾灌注不足及全身应激反应,可能导致急性肾功能损伤,甚至发生急性肾功能不全<sup>[17-18]</sup>,故本研究尚无法区分手术本身还是胶体使用所致的术后一过性肾功能损伤。

胶体影响凝血功能的机制可能包括<sup>[19]</sup>:所有的胶体均会导致红细胞、血小板和凝血因子的稀释,严重时会导致凝血异常<sup>[20]</sup>;此外,缓慢降解的 HES130/0.4 或右旋糖酐会降低凝血因子 VIII、von Willebrand factor 及血凝块长度和血小板功能<sup>[21-23]</sup>。大样本系统综述发现,心脏手术患者中应用 Gelatin 比 HES130/0.4 对凝血功能影响较小,而不同的羟乙基淀粉类对凝血功能影响相似<sup>[11]</sup>。而 Kimenai 等<sup>[12]</sup>发现,分别应用 Gelatin 和 HES130/0.4 的 CABG 患

者,术后胸腔引流、血制品输注、凝血常规检查等均无明显差别。体外实验也发现两者对凝血功能影响无明显差异<sup>[24-25]</sup>。本研究中两组术后凝血功能无明显差异。值得注意的是,凝血功能异常,并不一定导致出血增加,Schramko 等<sup>[26]</sup>就发现虽然小剂量的 HES130/0.4 或 Gelatin 降低了凝血块强度,并呈剂量依赖,但没有增加出血量。本研究中两组术中出血及术后血制品输注均无统计学差异。

CABG 术中应用胶体对于临床预后的影响,可能主要在于急性期对于器官功能的影响,而对远期生存影响较小。故我们在选择评价指标时,除了肾功能、凝血功能外,还比较了两组拔管时间、ICU 住院时间及术后住院时间的差异,而未比较远期指标如病死率等。HES130/0.4 组术后住院天数较 Gelatin 组少,但无统计学意义。值得注意的是,本研究中 Gelatin 组 1 例患者术后发生切口感染,术后 69 d 出院,可能导致了此差异。

综上所述,本研究发现对于 60 岁以上老年 CABG 重症病例,术中应用 Gelatin 或 HES130/0.4,二者扩容效果以及常见不良反应如肾功能、凝血功能损伤等均无明显差异。

[参考文献]

- [1] Cho JE, Shim JK, Song JW, et al. Effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 as a priming solution on coagulation and inflammation following complex heart surgery [J]. *Yonsei Med J*, 2014, 55(3): 625-634
- [2] Miao N, Yang J, Du Z, et al. Comparison of low molecular weight hydroxyethyl starch and human albumin as priming solutions in children undergoing cardiac surgery [J]. *Perfusion*, 2014, 29(5): 462-468
- [3] Natarajan A, Samadian S, Clark S. Coronary artery bypass surgery in elderly people [J]. *Postgrad Med J*, 2007, 83(977): 154-158
- [4] Shaw A, Raghunathan K. Fluid management in cardiac surgery: colloid or crystalloid? [J]. *Anesthesiol Clin*, 2013, 31(2): 269-280
- [5] Bion J, Bellomo R, Myburgh J, et al. Hydroxyethyl starch: putting patient safety first [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(2): 256-259
- [6] Bayer O, Schwarzkopf D, Doenst T, et al. Perioperative fluid therapy with tetrastarch and gelatin in cardiac surgery--a prospective sequential analysis [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(11): 2532-2542
- [7] Ooi JS, Ramzisham AR, Zamrin MD. Is 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 safe in coronary artery bypass graft

- surgery?[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2009, 17(4): 368-372
- [8] Alavi SM, Ahmadi BB, Baharestani B, et al. Comparison of the effects of gelatin, Ringer's solution and a modern hydroxyl ethyl starch solution after coronary artery bypass graft surgery[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2012, 23(8): 428-431
- [9] Boldt J, Brosch C, Rohm K, et al. Comparison of the effects of gelatin and a modern hydroxyethyl starch solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients[J]. *Br J Anaesth*, 2008, 100(4): 457-464
- [10] Mahmood A, Gosling P, Vohra RK. Randomized clinical trial comparing the effects on renal function of hydroxyethyl starch or gelatine during aortic aneurysm surgery [J]. *Br J Surg*, 2007, 94(4): 427-433
- [11] Groeneveld AB, Navickis RJ, Wilkes MM. Update on the comparative safety of colloids: a systematic review of clinical studies[J]. *Ann Surg*, 2011, 253(3): 470-483
- [12] Kimenai DM, Bastianen GW, Daane CR, et al. Effect of the colloids gelatin and HES 130/0.4 on blood coagulation in cardiac surgery patients: a randomized controlled trial [J]. *Perfusion*, 2013, 28(6): 512-519
- [13] 黄贞玲, 王珊娟, 杭燕南, 等. 羟乙基淀粉与明胶对体外循环心内直视术病人凝血和肾功能的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2001, 17(8): 427-430
- [14] 张瑜, 薛玉良, 王洪武. 改良明胶和羟乙基淀粉 130/0.4 输注冠状动脉旁路移植患者: 麻醉诱导早期扩容效果的比较[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(21): 3981-3984
- [15] Reents W, Hilker M, Borgermann J, et al. Acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(1): 9-14
- [16] 饶竹青, 刘存明. 明胶对心胸外科老年患者围术期肾功能影响的 Meta 分析[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2012, 33(17): 2300-2302
- [17] Moguel-Gonzalez B, Wasung-de-Lay M, Tella-Vega P, et al. Acute kidney injury in cardiac surgery[J]. *Rev Invest Clin*, 2013, 65(6): 467-475
- [18] Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14(5): 1158-1162
- [19] Niemi TT, Miyashita R, Yamakage M. Colloid solutions: a clinical update[J]. *J Anesth*, 2010, 24(6): 913-925
- [20] Kohler H, Zschiedrich H, Clasen R, et al. The effects of 500 mL 10% hydroxyethyl starch 200/0.5 and 10% dextran 40 on blood volume, colloid osmotic pressure and renal function in human volunteers (author's transl) [J]. *Anaesthesist*, 1982, 31(2): 61-67
- [21] Van der Linden P, Ickx BE. The effects of colloid solutions on hemostasis[J]. *Can J Anaesth*, 2006, 53(6 Suppl): S30-39
- [22] Jonville-Bera AP, Autret-Leca E, Gruel Y. Acquired type I von Willebrand's disease associated with highly substituted hydroxyethyl starch[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(8): 622-623
- [23] Treib J, Haass A, Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch [J]. *Thromb Haemost*, 1997, 78(3): 974-983
- [24] Casutt M, Kristoffy A, Schuepfer G, et al. Effects on coagulation of balanced (130/0.42) and non-balanced (130/0.4) hydroxyethyl starch or gelatin compared with balanced Ringer's solution: an *in vitro* study using two different viscoelastic coagulation tests ROTEM™ and SONOCLOT™[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 105(3): 273-281
- [25] Mauch J, Madjdpour C, Kutter AP, et al. Effect of rapid fluid resuscitation using crystalloids or colloids on hemostasis in piglets[J]. *Paediatr Anaesth*, 2013, 23(3): 258-264
- [26] Schramko A, Suojäranta-Ylinen R, Kuitunen A, et al. Hydroxyethylstarch and gelatin solutions impair blood coagulation after cardiac surgery: a prospective randomized trial[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(6): 691-697