

手术中应用局部止血药后发生血栓栓塞、急性右心衰竭和弥散性血管内凝血

Marla B. Ferschl, MD, Mark D. Rollins, MD, PhD

Department of Anesthesia and Perioperative Care,
University of California, San Francisco, California

摘要 局部止血药通常用于脊柱外科手术以控制或减少出血。目前市场上有多种局部止血药可选用, 我院使用的局部止血药是加入牛凝血酶的可吸收明胶粉剂(Surgifoam™)。我们报道一例脊柱侧凸畸形患者进行后路椎体融合矫形术, 手术中发生可能是由于血管内误入局部止血药诱发的血栓栓塞, 导致急性右心衰竭、心脏停搏以及弥散性血管内凝血(DIC)。临床医生必须警惕局部止血药引起的潜在的致命性并发症。

Abstract Topical hemostatic agents are frequently used in spine surgeries to control or reduce bleeding. Although there are a number of commercially available products, at our institution, an absorbable gelatin powder (Surgifoam) is mixed with bovine thrombin and used for this purpose. We report the case of a patient undergoing a posterior spinal fusion for scoliosis who developed acute right heart failure, cardiac arrest, and disseminated intravascular coagulation after probable intravascular hemostatic agent-induced emboli. Clinicians need to be aware of this potentially deadly complication associated with topical hemostatic agents.

(*Anesth Analg* 2009; 108: 434-6)

局部止血药通常用于外科手术以控制手术中出血。这类药物通常由可吸收明胶基质加入凝血酶组成。当局部使用时, 能对切口出血起填塞和凝血激活作用而止血。据我们所知, 目前还没有关于局部止血药误入血管引起并发症的文献报道。本文报道一例脊柱侧凸畸形行后路椎体融合矫形术, 可能由于手术中在切口局部使用可吸收明胶粉(Surgifoam™)和牛凝血酶混合物而引起血栓栓塞。

病例报告

18岁女性, 体重60 kg, 除脊柱侧凸外其他均健康。拟行L₃椎体融合术以矫正脊柱侧凸畸形(科布角72°)。患者手术前实验室检查数值正常(表1), 没有服用任何处方药。常规麻醉诱导后气管插管, 开放两条大的外周静脉, 左侧桡动脉穿刺置管, 右颈内静脉穿刺置双腔管。患者置于俯卧位。麻醉维持使用芬太尼、小剂量氯胺酮、丙泊酚静脉输注及地氟烷(0.5 MAC)吸入, 全程监测运动和感觉诱发电位。我院大型脊柱手术通常联合使用上述4种麻醉

药, 以便手术中唤醒和手术后镇痛。未使用抗纤维蛋白溶解药。手术进行约1.5小时时, 患者失血量大约1000 ml。这时血液检查显示: 红细胞压积25%, 血小板计数204 000/μl。输2 U红细胞。同时, 凝血功能检查显示: 凝血酶原时间为16.9秒, 部分凝血活酶时间41.6秒, 国际标准化比值为1.3, 纤维蛋白原202 mg/dl(表1)。此时患者循环保持稳定, 30分钟后, 血压急剧下降, PaCO₂骤降(由35 mm Hg降至17 mm Hg)。ECG显示: 室性心动过速, 接着发展为心室颤动, 心脏停搏。静注1 mg肾上腺素, 迅速包扎手术切口, 患者改仰卧位, 即行心肺复苏, 经除颤恢复窦性心律。但患者仍有严重低血压, 需要静脉滴注肾上腺素并根据需要大剂量推注肾上腺素来维持MAP在50 mm Hg以上。由于手术者讲述在患者循环骤变之前切口明显出血, 考虑可能有严重血管损伤, 经食管心脏超声检查(TEE), 查找心衰原因。TEE显示: 右室膨大, 心搏减弱, 室间隔向左膨出, 左室缩小, 有大量漂浮物从右心房流入右心室(图1和2)。静注去甲肾上腺素并吸入一氧化二氮。血液复查显示: 血小板严重减少(血小板11 000/

μl), 凝血功能障碍(国际标准化比值 3.2, 部分凝血活酶时间 > 100 秒), 纤维蛋白原 51 mg/dl(表 1)。在复苏和查看超声心动图时, 外科医生指出, 在患者循环骤变之前, L₂ 椎弓根处静脉出血明显, 为了充分止血, 把 20 ml 的 Surgifoam-牛凝血酶混合物用注射器注入椎间孔和周围组织进行止血。

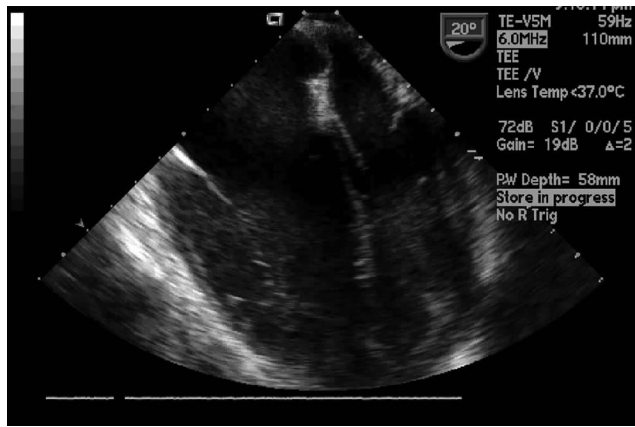


图1 手术中 TEE, 四腔心脏超声心动图检查显示: 右室膨大, 右房膨大, 室间隔弓状凸出, 左室缩小

为防治之后发生严重凝血功能障碍, 输注新鲜冰冻血浆、血小板和冷沉淀物。本例患者虽然进行了血液回收, 但并未对回收血液进行加工处理和自体血回输。

待循环稳定后, 患者取侧卧位, 简单处理手术切口后送重症监护病房。然后根据血液检查适当调整肝素用量。胸部 CT 发现: 双肺肺叶和肺段见许多充盈缺损和右心衰表现, 即室间隔向左室凸出, 右室膨大(图 3、4)。48 小时后, 患者送入手术室进行切口清洗缝合。停止使用血管升压药 2 天后, 顺利进行后路椎骨融合矫形术。患者平安出院, 并完成为

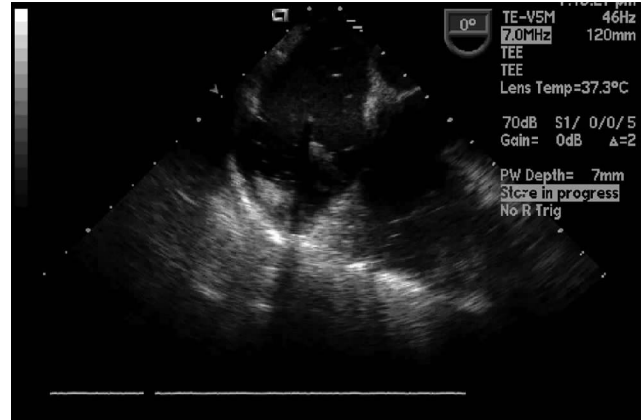


图2 手术中 TEE, 二腔心脏超声心动图检查显示: 右房内看见几个漂浮的栓子

期 3 个月的抗凝治疗, 没有永久性后遗症。

讨 论

我们考虑病因是 Surgifoam-牛凝血酶局部止血药误入血管产生大量血栓引起肺栓塞、右心衰竭、弥散性血管内凝血(DIC)。Surgifoam 是用于止血的可吸收性猪明胶海绵。我院用法是: 2 g Surgifoam 粉混合 10 000 IU 牛凝血酶溶于生理盐水配成 20 ml, 然后用带 9 号针头的 20 ml 注射器局部注射止血。Surgifoam-牛凝血酶是目前市场上可以使用的几种局部止血药之一, 其他几种包括: FloSeal™, Tisseel™, Co-Seal™和 Gelfoam®。本例患者心脏停搏与 Surgifoam-牛凝血酶混合物有关, 似乎其他局部止血药误入血管均可引起类似的临床症状。因为局部止血药经常在手术中使用, 手术者应充分考虑误入血管的可能性。

表 1 手术前和手术中实验室检查

实验室数值	pH	PaCO ₂ (mm Hg)	PaO ₂ (mm Hg)	HCO ₂ (mEq/L)	碱剩余	红细胞 压积 (%)	血小板 (1000/ μl)	国际标准 化比值	部分凝血 活酶时间 (秒)	凝血酶原 时间 (mg/dl)
手术前	—	—	—	—	—	39	332	1.0	30.7	—
手术中事件前	7.44	42	404	22	0	25	204	1.3	41.6	202
手术中事件后	7.02	56	328	15	-16	28	11	3.2	>100	51



图3 手术后胸部CT显示：右室(RV)增大，室间隔变平坦(箭头所指)



图4 手术后胸部CT显示：(大箭头所指)为CT扫描中见到的众多肺动脉血栓栓塞之一

药品监督管理局(FDA)于1999年批准 Surgifoam 明胶海绵在临床使用。2002年批准 Surgifoam 明胶海绵粉剂应用于临床，即 Surgifoam 粉剂，2004年该产品(Surgifoam 明胶海绵粉剂)获准加入牛凝血酶以改善局部止血功能。虽然还没 Surgifoam-牛凝血酶与其他局部止血药的随机对照试验报道。在未发表的 Surgifoam 明胶海绵与对照明胶海绵的试验中，对281例使用者进行观察(Surgifoam 明胶海绵组142例，对照组可吸收明胶海绵组139例)，发现两药止血效果相当，且 Surgifoam 明胶海绵无严重不良反应事件。

Surgifoam-牛凝血酶止血药是通过多途径止

血^[2,3]。Surgifoam 明胶粉剂中的明胶颗粒附着在伤口表面并膨胀而堵塞止血。明胶还通过接触激活因子XII启动内源性凝血途径。同时，牛凝血酶可激活因子V、VII和XIII而启动凝血途径。牛凝血酶还具有激活血小板膜上特殊受体，增强血小板聚集。重要的是，牛凝血酶直接将纤维蛋白原转换成纤维蛋白，纤维蛋白单体聚合形成多聚体^[2]。当 Surgifoam 喷洒到出血处，能附着在其表面，多余部分可以被冲洗或吸引去除^[3]。

生理止血时，凝血酶局限于组织损伤处。而临床DIC时，凝血酶产生过度，从而导致急性血管内血栓形成和出血^[4]。因此很可能是牛凝血酶误注入血管，消耗血小板和纤维蛋白原，导致DIC，正如在本病例所见。

在猪试验中，血管内注射牛凝血酶60 U/kg时，可导致DIC和死亡^[5]，低剂量(30 U/kg)也可引起低血压及组织学证据的DIC^[5]。值得注意的是与人凝血酶相比较，似乎牛凝血酶引起的低血压和DIC更为严重^[5]。FDA自1987年以来已收到4份不当使用牛凝血酶引发不良后果的报告^[6,7]。其中两例是经腹膜注射局部凝血酶，一例是脾脏内注射凝血酶，1例经鼻胃管注入局部凝血酶^[6,7]，其中3例患者死亡。与上述4个案例不同的是，本例患者使用的局部止血药不存在使用不当的问题。同样需要重视的是已有报道，接触含牛凝血酶产品可以导致获得性因子V抑制症，即使是单次使用牛凝血酶^[8]。因此提示使用局部止血药后增加潜在的凝血功能紊乱可能，需要进行凝血功能追踪检测。

本病例从发生时间、超声心动图和实验室检查结果均提示，血栓栓塞最有可能的原因是血管内误入局部止血药。本病例发生血栓栓塞与局部止血药无关联是不太可能的，因为患者手术前为非卧床患者，未使用口服避孕药，没有任何已知相关的内科或外科病史，也没有已知的潜在高凝状态。栓塞发生在麻醉后4小时内，并且是紧跟在使用大量(20 ml)的局部止血药后，之后的血液检查结果符合DIC^[5]。假如是空气栓塞或脂肪栓塞，那么不可能这么快出现血小板计数和纤维蛋白原减少，也不可能出现本病例中TEE和胸部CT的结果。

我们认为局部止血药如果误入血管内可导致严重的血栓栓塞。此外，因为局部止血药能激活凝血功能、消耗纤维蛋白原和各种凝血因子，如果误入

血管,可导致DIC。本例患者抢救成功,关键在于及时诊断和治疗。意识到手术中使用局部止血药时,有可能会误入血管引发血栓栓塞,这对于临床医生

来说是非常重要的。

(黄剑峰 译 蒋宗滨 校)
(本文编辑 周仁龙 陈 雯)

参 考 文 献

1. Surgifoam™ Absorbable Gelatin Powder, package insert. Somerville, NJ: Johnson and Johnson, 2004.
2. Oz MC, Rondinone JF, Shargill NS. FloSeal Matrix: new generation topical hemostatic sealant. *J Card Surg* 2003;18:486-93.
3. Sabel M, Stummer W. The use of local agents: surgicel and surgifoam. *Eur Spine J* 2004;13:S97-S101.
4. Levi M. Disseminated Intravascular Coagulation. *Crit Care Med* 2007;35:2191-4.
5. Pusateri AE, Holcomb JB, Bhattacharyya SN, Harris RA, Gomez RR, MacPhee MJ, Enriquez JI, Delgado AV, Charles NC, Hess JR. Different hypotensive responses to intravenous bovine and human thrombin preparations in swine. *J Trauma* 2001;50:83-90.
6. Gabay M. Absorbable hemostatic agents. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:1244-53.
7. Gershon SK, Chang AC, Purvis WV, Salive M. Misadministration of topical bovine thrombin. *JAMA* 1999;282:1919.
8. Kajitani M, Ozdemir A, Aguinaga M, Jazieh AR, Flick JT, Antakli T. Severe hemorrhagic complication due to acquired factor V inhibitor after single exposure to bovine thrombin product. *J Card Surg* 2000;15:378-82.