

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.04.006

不同剂量氨基己酸对婴幼儿腭裂修复术围术期创面出血的影响

余高锋 陈柳妹 金赛芬 彭亮明 陈亦阳 侯劲松

【摘要】 目的 探讨不同剂量氨基己酸(EACA)对婴幼儿腭裂修复术患者创面出血的影响。方法 选取择期接受腭裂修复术的120例患儿,年龄6~36个月,美国麻醉医师协会(ASA)分级I或II级,将其随机分为常规剂量组(E1组)、低剂量组(E2组)和对照组(C组),每组40例。E1、E2组患儿切口前开始给予负荷剂量EACA 40 mg/kg、20 min,维持量分别为30 mg/(kg·h)和10 mg/(kg·h),C组患儿输注相应剂量生理盐水。3组患儿的麻醉方案相同,比较其术中、拔管前和术后24 h创面出血评分、术中出血量、麻醉时间、手术时间、术前及术后24 h纤维蛋白原浓度以及延迟出血、深静脉血栓和癫痫的发生情况。结果 与C组比较,E1、E2组术中和气管拔管前创面出血评分降低,术中出血量减少,术后24 h纤维蛋白原浓度升高(P 均 < 0.05);E1、E2组间比较则差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。3组间手术时间、麻醉时间、术后延迟出血等情况比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。3组患儿均未出现术后深静脉血栓和癫痫。结论 EACA可改善婴幼儿腭裂修复术围术期创面出血情况,降低创面延迟出血的发生率,低剂量EACA的止血效果良好,可为临床用药提供参考。

【关键词】 腭裂修复术; 婴幼儿; 创面出血; 氨基己酸; 术中出血; 延迟出血

Effect of different doses of ϵ -aminohexanoic acid on perioperative wound bleeding in infants with cleft palate repair Yu Gaofeng[△], Chen Liumei, Jin Saifen, Peng Liangming, Chen Yiyang, Hou Jinsong.[△] Department of Anesthesiology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China

Corresponding author, Peng Liangming, E-mail: liangmingpeng@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of different doses of ϵ -aminocaproic acid (EACA) on wound bleeding in infants undergoing cleft palate repair. **Methods** One hundred and twenty infants scheduled to undergo cleft palate repair, aged from 6 to 36 months, ASA status I or II, were randomly divided into the control (group C), conventional-dose EACA (group E1) and low-dose EACA groups (group E2), 40 cases in each group. Infants in groups E1 and E2 were administrated with a loading dose of EACA (40 mg/kg) for 20 min before incision, followed by continuous infusion of 30 mg/(kg·h) and 10 mg/(kg·h) in two groups, respectively. In group C, continuous infusion of normal saline was applied. Same anesthesia regimen was delivered for all patients among three groups. Wound bleeding scores during operation, before extubation and 24 h after operation, intraoperative blood loss, anesthesia time, operation time, and fibrinogen concentration before and 24 h after surgery, and the incidence of delayed haemorrhage, deep vein thrombosis and epilepsy were recorded. **Results** Compared with group C, the wound bleeding scores during operation and before extubation in group E1 and E2 were significantly lower, the amount of intraoperative blood loss was significantly less, and the fibrinogen concentration at postoperative 24 h was significantly increased (all $P < 0.05$), while no significant statistical difference was observed between groups E1 and E2 (all $P > 0.05$). There were no statistically significant differences in operation time, anesthesia time and the incidence of delayed hemorrhage among three groups (all $P > 0.05$). No deep vein thrombosis or epilepsy occurred among three groups. **Conclusion** The application of EACA in infants with cleft palate repair can mitigate perioperative wound bleeding and lower the incidence of delayed hemorrhage. Low-dose EACA yields favorable hemostatic effect. These findings provide reference for drug use in clinical practice.

【Key words】 Cleft palate repair; Infant; Wound bleeding; ϵ -aminocaproic acid; Intraoperative bleeding; Delayed hemorrhage

基金项目: 广东省口腔医学重点实验室开放课题基金“光华口腔专科联盟”专项项目(KF2020110102)

作者单位: 510620 广州, 广州市妇女儿童医疗中心麻醉科(余高锋, 陈柳妹, 金赛芬, 彭亮明), 口腔科(陈亦阳); 510095 广州, 中山大学附属口腔医院(侯劲松)

通信作者, 彭亮明, E-mail: liangmingpeng@126.com

腭裂修复术是先天性腭裂畸型的主要治疗方法。术中需要对口腔上腭黏膜瓣进行充分剥离,手术创伤及局部刺激较大,创面出血较多,此外,修复腭裂后,双侧暴露的减张切口以及术后患儿哭闹躁动引起的术野摩擦,容易导致术后创面出现渗血和再出血,甚至引起误吸乃至窒息^[1]。氨基己酸(EACA)是一种临床常用的抗纤维蛋白溶解药,能够被机体快速代谢,可有效减少围术期出血量,降低输血和术后再出血风险,现已被广泛应用于小儿脊柱、心脏和颅面外科手术中^[25]。然而,EACA在婴幼儿腭裂修复术中的应用目前尚未见报道。本研究组设计前瞻性、随机对照试验,观察不同剂量EACA对腭裂修复术婴幼儿患者创面出血的影响,为临床应用EACA提供参考。

对象与方法

一、研究对象

选择2019年7月至2020年6月在广州市妇女儿童医疗中心择期接受首次腭裂修复术的患儿为研究对象,纳入标准:月龄6~36个月,美国麻醉医师协会(ASA)分级为I或II级。排除标准:非首次腭裂修复术,患儿合并血液系统疾病、肝脏疾病、严重心肺疾病、癫痫,凝血功能异常,对EACA过敏等。剔除标准:术后拔管困难或需长时间呼吸机支持治疗。由计算机生成随机数字表,将按上述纳入与排除标准筛选出的120例患儿随机分为常规剂量组(E1组)、低剂量组(E2组)、对照组(C组),每组40例。本研究经广州市妇女儿童医疗中心伦理委员会批准(伦理批件号,穗妇儿批字2019第24501号),并获得患儿法定监护人签署的知情同意书。

二、麻醉方法

患儿入室后进行常规监测,包括心电图、脉搏血氧饱和度、无创血压、腋下皮肤温度。建立静脉通道后,麻醉诱导使用丙泊酚3 mg/kg、舒芬太尼0.3 μg/kg、顺式阿曲库铵0.2 mg/kg进行快速序贯诱导。手术前选择0.2%罗哌卡因复合1:200 000浓度的肾上腺素溶液进行局部浸润,剂量0.5 mL/kg。麻醉维持选择七氟醚(3%~4%)联合瑞芬太尼0.05~0.15 μg/(kg·min)。术中依据心率、血压等进行药物剂量调整,维持心率、血压波动于基础值±20%范围以内,必要时可使用

血管活性药。术毕前15 min静脉推注氟比洛芬酯1.0 mg/kg。术毕带气管导管转送麻醉复苏室(PACU)进行麻醉复苏。

三、干预措施和盲法

E1、E2组患儿在气管插管完成后,静脉给予EACA(扬州中宝药业股份有限公司,产品批号301191107),具体方案如下:EACA 2 g加生理盐水稀释至50 mL,2组负荷剂量均为40 mg/kg,输注时长为30 min;随后2组患儿输注速度分别调为30 mg/(kg·h)和10 mg/(kg·h),持续输注直至手术结束。C组按照换算输注相应剂量生理盐水。输注用EACA或生理盐水由指定的麻醉护士进行配制并以“A、B和C”标记。实验分组和给药方案对主麻醉医师、外科医师、术后随访人员实施盲法。

四、观察指标

主要观察指标为术中创面出血评分,按照Cohen-Kerem等^[6]制定的方法,各个时间点由外科医师进行评定:1分为极少量出血,术野优秀;2分为少量出血,很少需要吸引,术野良好;3分为明显出血,需要频繁吸引,术野可接受;4分为明显出血,需要吸引和压迫止血,术野差;5分为大量出血,术野无法满足手术要求。术后气管拔管前和术后24 h创面出血评分由对分组保持盲态的麻醉护士参照本实验团队制定评分标准进行评定,具体如下:1分为无明显渗血或活动性出血;2分为可见局部渗血,但无血流形成;3分为局部渗血,形成细血流;4分为弥漫渗血,需重新压迫止血;5分为活动性出血,需再次手术止血。记录术中出血量、麻醉时间、手术时间,术后延迟出血(定义为复苏期间或返回外科病房出现创面出血导致需行重新压迫止血),术后24 h血浆纤维蛋白原浓度,深静脉血栓和癫痫的发生情况。

五、统计学处理

采用SPSS 21.0软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据符合正态分布且方差齐时采用单因素方差分析,有统计学意义时采用LSD法进行比较。非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,选择Kruskal-Wallis H 检验,有统计学差异时采用Bonferroni法进行两两比较。计数资料间比较使用Fisher确切概率法。所有分析

均为双侧检验, $P < 0.05$ 或 $P < 0.05/3$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、3组接受腭裂修复术患儿一般情况比较

120例患儿完成实验观察者共计112例。其中E1组38例, 1例患儿手术取消(术前检查结果异常), 1例患儿带气管导管转送术后监护室; E2组37例, 3例手术取消(1例术前家属放弃手术, 2例术前发热); C组37例, 3例患儿手术临时取消(2例术前发热, 1例上呼吸道感染)。3组患儿

的月龄、体重、性别、ASA分级、腭裂分度、手术时间、麻醉时间均无统计学差异($P > 0.05$)。见表1。

二、3组接受腭裂修复术患儿术中、术后拔管前及术后24h创面出血情况比较

与C组比较, E1、E2组术中和拔管前创面出血评分降低(P 均 $< 0.05/3$), E1组和E2组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后24h创面出血评分, E1组低于C组, E1组与E2组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图1、表2。

表1 3组接受腭裂修复术患儿一般资料、腭裂分度、手术时间、麻醉时间比较

项 目	分 组			F 值	P 值
	C 组	E1 组	E2 组		
月龄 / 月	13.38 ± 4.90	13.00 ± 4.62	13.97 ± 4.48	0.414	0.662
体重 / kg	9.77 ± 2.19	10.39 ± 2.32	10.50 ± 2.84	0.957	0.387
性别 / (男 / 女, 例)	17/20	20/18	18/19	-	0.844
ASA 评级 / (I / II)	18/19	18/20	19/18	-	0.940
腭裂分度					
一度	3	4	2	-	0.880
二度	18	15	17	-	
三度	16	19	18	-	
手术时间 / min	60.92 ± 10.09	62.13 ± 13.18	60.89 ± 18.54	0.064	0.938
麻醉时间 / min	85.89 ± 20.54	82.68 ± 16.06	90.22 ± 18.13	1.531	0.221

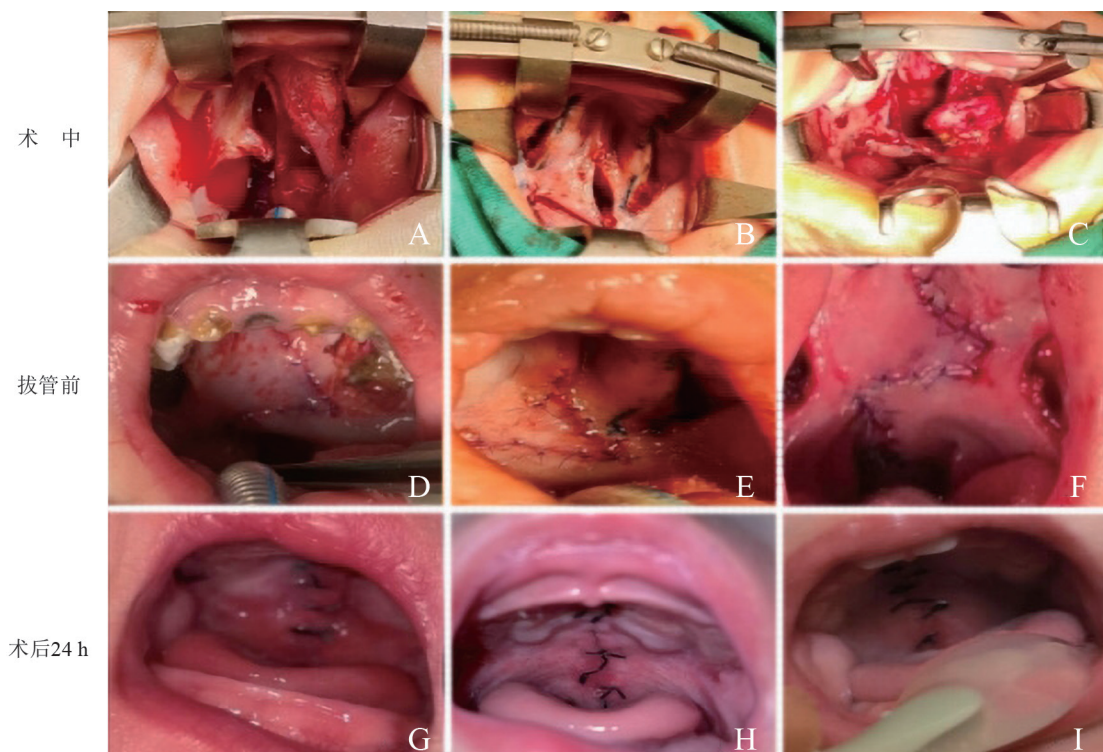


图1 3组接受腭裂修复术患儿术中、术后拔管前及术后24h创面图

表2 3组接受腭裂修复术患儿术中、术后拔管前及术后24 h创面出血评分 [$M(P_{25}, P_{75})$] 单位:分

分 组	术中	拔管前	术后 24 h
C 组	2.00 (2.00, 2.50)	2.00 (1.50, 3.00)	1.00 (1.00, 1.50)
E1 组	1.00 (1.00, 2.00)*	2.00 (1.00, 2.00)*	1.00 (1.00, 1.00)*
E2 组	2.00 (1.00, 2.00)*	2.00 (1.00, 2.00)*	1.00 (1.00, 1.00)
H 值	12.920	8.065	6.208
P 值	0.002	0.018	0.045

注:与C组比较,* $P < 0.05/3$ 。

三、3组接受腭裂修复术患儿术中出血量、术 前和术后24 h纤维蛋白原浓度比较

与C组比较,E1和E2组患儿术中出血量较少,术后24 h纤维蛋白原浓度升高($P < 0.05$);E1和E2组术中出血量、术后24 h纤维蛋白原浓度比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表3。

四、3组接受腭裂修复术患儿术后24 h创面 延迟出血、深静脉血栓和癫痫的发生情况比较

E1组1例、C组3例、E2组0例患儿发生术后24 h内创面再出血,3组比较差异无统计学意义($P = 0.159$)。3组患儿术后均无发生深静脉血栓和癫痫。

表3 3组接受腭裂修复术患儿术中出血量、术前和术后24 h纤维蛋白原浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	术中出血量 /mL	术前纤维蛋白原浓度 / (g/L)	术后 24 h 纤维蛋白原浓度 / (g/L)
C 组	13.30 ± 2.50	3.30 ± 0.40	2.60 ± 0.40
E1 组	10.10 ± 2.40*	3.20 ± 0.20	2.90 ± 0.50*
E2 组	10.10 ± 2.50*	3.20 ± 0.30	2.80 ± 0.40*
F 值	20.62	0.012	0.498
P 值	<0.001	0.988	0.009

注:与C组比较,* $P < 0.05$ 。

讨 论

本研究采用常规剂量、低剂量的EACA应用于婴幼儿腭裂修复手术,结果显示术中静脉输注2种剂量的EACA均能有效降低创面出血评分。作为腭裂的主要治疗手段,腭裂修复术需对上腭软组织进行充分的剥离和松解,必要时还需进行上腭软组织延长^[7]。上腭血管丰富,创面的出血会影响术野的暴露,干扰手术医师操作^[8]。虽然一般情况下其总出血量有限,但仍有研究报道约0.2%的腭裂修复术需要进行输血治疗^[9]。研究表明,EACA可明显减少青少年脊柱、心脏以及颅面部手术围术期失血量和输血需求^[10]。本研究结果显示,使用EACA的2组患儿创面出血量减少,创面评分下降,术野质量明显优于生理盐水对照组。

本研究使用EACA的患儿在术毕气管拔管前创面出血评分低于生理盐水对照组,其中E1组术后24 h创面出血评分也低于对照组。在术后复苏阶段,患儿应激反应逐渐增强,吸痰等操作刺激会导致咽部运动加强,松弛切口承受来自于缝合部位的张力等,可能导致术后创面出血。此外,

术后吞咽动作加强、哭泣以及伤口水肿、感染等因素也可能增加创面延迟出血的风险^[11]。EACA通过可逆地阻断纤溶酶原的赖氨酸结合位点,阻止其对纤溶酶的激活,进而阻断聚合纤维蛋白的裂解,从而达到稳定血栓并减少出血的作用^[12]。在抑肽酶因其严重不良反应被临床弃用之后,EACA被越来越多地用于临床止血。众多涉及小儿手术的研究表明,EACA能够有效降低术后出血率^[35]。本研究中E1、E2组拔管前和术后24 h创面出血评分的下降,表明术中静脉输注EACA可以有效降低患儿术后延迟出血的风险。

本研究采用了2种不同剂量的EACA进行维持用药,结果显示低剂量EACA对接受腭裂修复术患儿的创面出血作用与高剂量EACA相当。关于小儿应用EACA目前没有明确推荐剂量,但结合以上研究结果可知,EACA的应用剂量范围较为宽广,可根据手术损伤和出血量的不同进行用量调整。此外,在本研究中使用EACA的2组患儿术后24 h纤维蛋白原浓度均较对照组高,类似的结果也出现在Thompson等^[13]的病例报道中。其可能原因是EACA通过抗纤溶作用稳定已形成的血

栓,减少出血,从而降低纤维蛋白原的消耗,使其维持在相对较高水平。本研究的E1、E2组患儿均未出现深静脉血栓形成,提示该剂量EACA应用于腭裂手术患儿不会增加患儿深静脉血栓形成的风险。癫痫发作是使用EACA的重要并发症之一。本研究术后72h内均未观察到患儿癫痫发作,但由于样本量及实验设计的原因,并不能证明所使用剂量的EACA与腭裂患儿术后癫痫发作之间的关系。

本研究存在以下不足之处,首先是未能测定术中患儿EACA的血浆浓度,难以评估EACA药物浓度和止血效果之间的直接关系。其次是没有设置止血药物如氨甲环酸作为对照组,不能得到药物优劣性的比较结果。此外,EACA可能导致婴幼儿肾功能损害,本研究未对患儿围术期肾功能进行评估。

综上所述,持续静脉输注EACA能有效减少婴幼儿腭裂修复术的创面渗血情况,改善手术视野,并无明显增加术后并发症的风险;静脉输注较低剂量EACA对腭裂修复手术创面同样具有较好的止血效果,可为婴幼儿腭裂修复术使用EACA提供相关临床参考。

参 考 文 献

- [1] 丁学强,朱李军.医用生物蛋白胶在婴幼儿腭裂整复术中的应用.新医学,2002,33(4):205-206.
- [2] Ortmann E, Besser M W, Klein A A. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. Br J Anaesth, 2013, 111(4): 549-563.
- [3] Karimi S, Lu V M, Nambiar M, et al. Antifibrinolytic agents for paediatric scoliosis surgery: a systematic review and meta-analysis. Eur Spine J, 2019, 28(5): 1023-1034.
- [4] Borst A J, Bonfield C M, Deenadayalan P S, et al. ϵ -Aminocaproic acid versus tranexamic acid in children undergoing complex cranial vault reconstruction for repair of craniosynostosis. Pediatr Blood Cancer, 2021, 68(8): e29093.
- [5] Riaz O, Aqil A, Asmar S, et al. Epsilon-aminocaproic acid versus tranexamic acid in total knee arthroplasty: a meta-analysis study. J Orthop Traumatol, 2019, 20(1): 28.
- [6] Cohen-Kerem R, Brown S, Villaseñor L V, et al. Epinephrine/Lidocaine injection vs. saline during endoscopic sinus surgery. Laryngoscope, 2008, 118(7): 1275-1281.
- [7] Shaw W, Semb G, Lohmander A, et al. Timing of primary surgery for cleft palate (TOPS): protocol for a randomised trial of palate surgery at 6 months versus 12 months of age. BMJ Open, 2019, 9(7): e029780.
- [8] Ahti V, Alaluusua S, Rautio J, et al. Palatal re-repair with double-opposing Z-plasty in treatment of velopharyngeal insufficiency of patients with unilateral cleft lip and palate. J Craniofac Surg, 2020, 31(8): 2235-2239.
- [9] Mets E J, Chouairi F, Torabi S J, et al. Predictors of adverse events following cleft palate repair. J Craniofac Surg, 2019, 30(5): 1414-1418.
- [10] Bolufer A, Iwai T, Baughn C, et al. Epsilon aminocaproic acid's safety and efficacy in pediatric surgeries including craniosynostosis repair: a review of the literature. Cureus, 2022, 14(5): e25185.
- [11] Paine K M, Paliga J T, Tahiri Y, et al. An assessment of 30-day complications in primary cleft palate repair: a review of the 2012 ACS NSQIP pediatric. Cleft Palate Craniofac J, 2016, 53(3): 357-362.
- [12] Li Y, Wang J. Efficacy of aminocaproic acid in the control of bleeding after total knee and hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. Medicine, 2019, 98(9): e14764.
- [13] Thompson G H, Florentino-Pineda I, Armstrong D G, et al. Fibrinogen levels following Amicar in surgery for idiopathic scoliosis. Spine, 2007, 32(3): 368-372.

(收稿日期: 2022-07-20)

(本文编辑: 洪悦民)