

·论著·

# 不同方法预防全腔静脉-肺动脉吻合术后血栓的单中心研究

郑佳<sup>1</sup> 李仲智<sup>1</sup> 李晓峰<sup>1</sup> 刘晖<sup>1</sup> 柏松<sup>1</sup> 郭健<sup>1</sup> 丁楠<sup>1</sup> 李青<sup>2</sup> 伊寒露<sup>1</sup>

**【摘要】 目的** 本研究旨在探讨华法令和阿司匹林对全腔静脉-肺动脉吻合术(Fontan手术)后血栓形成的预防作用。**方法** 本院自2004年2月至2016年12月共实施Fontan手术37例,患儿年龄3.5~12岁,平均年龄( $7.32 \pm 2.25$ )岁。体重11.5~41 kg,平均体重( $23.58 \pm 4.25$ ) kg。均无房颤等并发症。依据预防血栓的方法分为华法令组和阿司匹林组,华法令组14例,初始剂量为 $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,调整剂量时按 $0.01 \sim 0.02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,逐渐加量或者减量,目标INR值为1.5~2.0;阿司匹林组23例,按 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服。**结果** 华法令组术后即刻至3 d总引流量( $17.33 \pm 5.62$ ) mL/kg,阿司匹林组( $19.27 \pm 6.49$ ) mL/kg,差异无统计学意义( $t=0.305, P=0.633$ )。华法令组输血量( $15.18 \pm 4.73$ ) mL/kg,阿司匹林组输血量( $13.52 \pm 3.29$ ) mL/kg,差异有统计学意义( $t=0.718, P=0.452$ )。3年内发生血栓事件:华法令组1例,阿司匹林组2例,差异无统计学意义( $\chi^2=0.028, P=0.867$ );总血栓事件:华法令组2例,阿司匹林组2例,差异无统计学意义( $\chi^2=0.026, P=0.595$ );全因死亡事件:华法令组2例,阿司匹林组3例,差异无统计学意义( $\chi^2=0.011, P=0.914$ )。**结论** 对于幼年和青年的无房颤并发症的Fontan手术病人,无论是华法令还是阿司匹林都可以取得近似的预防血栓的效果。故可以推荐病人使用抗血小板治疗,从而避免服用华法令频繁抽血监测INR的弊端,病人和家属的依从性也会更好。

**【关键词】** 全腔静脉肺动脉吻合术;血栓形成;阿司匹林;华法令

**Prevention of thrombosis after total cavopulmonary anastomosis: a single-center study.** Zheng Jia<sup>1</sup>, Li Zhongzhi<sup>1</sup>, Li Xiaofeng<sup>1</sup>, Liu Hui<sup>1</sup>, Bai Song<sup>1</sup>, Guo Jian<sup>1</sup>, Ding Nan<sup>1</sup>, Li Qing<sup>2</sup>, Yi Hanlu<sup>1</sup>. 1. Department of Cardiac Center, Affiliated Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100045, China; 2. Department of Cardiac Surgery, Shanxi Children's Hospital, Taiyuan 030015, China

**【Abstract】 Objective** To compare the preventive effects of warfarin versus aspirin for thrombosis after total cavopulmonary anastomosis (Fontan). **Methods** From February 2004 to December 2016, a total of 37 Fontan procedures were performed. The average age was ( $7.32 \pm 2.25$ ) (3.5–12) years and the average age weight ( $23.58 \pm 4.25$ ) (11.5–41) kg. Two groups were designated as warfarin group  $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  ( $n=14$ ) and aspirin group  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  ( $n=23$ ). **Results** Immediate after operation 3 day chest and pericardium drainage; warfarin ( $17.33 \pm 5.62$ ) vs aspirin ( $19.27 \pm 6.49$ ) mL/kg, no statistical significance ( $t=0.305, P=0.633$ ); blood transfusion; warfarin ( $15.18 \pm 4.73$ ) vs aspirin ( $13.52 \pm 3.29$ ) mL/kg, no statistical significance ( $t=0.718, P=0.452$ ); within 3 years thrombotic events, warfarin ( $n=1$ ) and aspirin ( $n=2$ ), no statistical significance ( $\chi^2=0.028, P=0.867$ ); total thrombotic events; warfarin ( $n=2$ ) vs aspirin ( $n=2$ ), no statistical significance ( $\chi^2=0.026, P=0.595$ ); all-cause mortality; warfarin ( $n=2$ ) vs aspirin ( $n=3$ ), no statistical significance ( $\chi^2=0.011, P=0.914$ ). **Conclusion** For juvenile and youth Fontan patients without atrial fibrillation, aspirin or warfarin shall obtain comparable effect of preventing thrombosis. Antiplatelet therapy is recommended. Avoiding frequent monitoring INR blood tests of warfarin, the compliance of patients and their families is better.

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.05.009

基金项目:国家十二五科技项目(项目号:201213A1)

作者单位:1.首都医科大学附属北京儿童医院心脏中心(北京市, 100045); 2.山西省儿童医院心脏外科(山西省太原市, 030015), Email: Lwc20002@126.com

【Key words】 Total cavopulmonary anastomosis; Thrombosis; Aspirin; Warfarin

全腔静脉-肺动脉吻合术又称 Fontan 手术,被广泛应用于单心室和功能性单心室。该手术从生理上纠正了动静脉血液在心内混合的问题,进而提高体循环氧饱和度,改善患儿机体乏氧的症状<sup>[1]</sup>。近十年来,国内大多数医疗单位都已经开展了这项手术,病人数量逐渐增加。一般说来,在手术指征把握准确的情况下,我国 Fontan 手术病人围手术期并发症的控制和治疗已经达到了国际先进水平。但是对于远期并发症,由于随访资料的不完善,国内报道较少。Fontan 手术远期并发症包括血栓、心律失常(包括房室传导阻滞和室上性心动过速)、蛋白丢失性肠病等。血栓可致残甚至致死(脑梗死、泵衰竭等)。血栓形成的机制包含 C 蛋白、S 蛋白和抗凝血酶 III 水平下降<sup>[2]</sup>、血小板活性增加等<sup>[3]</sup>。如何预防 Fontan 术后血栓?国际上主要有两种方法,即抗血小板治疗(常用药物阿司匹林)和抗凝治疗(常用药物华法令),目前国内尚未见相关临床研究的报道。本研究以本院 2004 年 2 月至 2016 年 12 月间 37 例行 Fontan 手术的患儿作为研究对象,依据预防血栓方法的不同分为华法令组和阿司匹林组,对比分析两种方法预防血栓的效果。

## 材料与方法

### 一、研究对象及分组

本研究将 2004 年 2 月至 2016 年 12 月间本院 37 例 Fontan 手术患儿作为研究对象,其中 19 例先行上腔静脉-肺动脉吻合术又称 Glenn 手术,Ⅱ期行 Fontan 手术;18 例 I 期行 Fontan 手术。年龄范围为 3.5~12 岁,平均年龄( $7.32 \pm 2.25$ )岁;体重范围为 11.5~41 kg,平均( $23.58 \pm 4.25$ )kg。心脏畸形包括三尖瓣闭锁、二尖瓣闭锁、不平衡心室的心内膜垫缺损、肺动脉瓣及瓣下狭窄型大动脉转位和室间隔完整型肺动脉闭锁伴三尖瓣狭窄等复杂先天性心脏病。2008 年以前本院主要采用华法令抗凝治疗;2008 年以后因为国外报道使用阿司匹林预防血栓,可以避免华法令的潜在出血风险和频繁抽血监测的弊端,本院逐渐尝试使用阿司匹林抗血小板治疗。将所有患儿依照预防血栓方法的不同分为华法令组( $n=14$ )和阿司匹林组( $n=23$ )。华法令组中有三尖瓣闭锁 2 例,二尖瓣闭锁 1 例,右心发育不良合并肺动脉瓣狭窄 2 例,单心室合并大动脉异位 7 例,室间

隔完整肺动脉闭锁 2 例。阿司匹林组中有三尖瓣闭锁 5 例,单心室合并大动脉异位 9 例,不平衡心内膜垫缺损 1 例,右心室发育不良肺动脉狭窄 1 例,室间隔完整肺动脉闭锁 3 例,右心室双出口合并肺动脉瓣下狭窄 4 例。两组患儿年龄和体重比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表 1),此差异考虑与华法令组主要为早期病例,而本院早期开展 Fontan 手术受技术水平限制,选择病例的年龄和体重偏大有关。两组患儿肝肾功能及血生化检查结果均正常,术前凝血功能均正常,术前血小板和血色素指标无差异( $P>0.05$ )。心电图显示患儿均为窦性心律。

表 1 华法令组和阿司匹林组患儿基本特征( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Basic patient profiles of warfarin and aspirin groups( $\bar{x} \pm s$ )

分组	体重(kg)	年龄(岁)
华法令组( $n=14$ )	$27.47 \pm 6.33$	$9.22 \pm 3.65$
阿司匹林组( $n=23$ )	$21.54 \pm 7.31$	$6.28 \pm 2.32$
$t$ 值	2.305	2.437
$P$ 值	0.024	0.038

### 二、方法

1. 手术方法:在静脉复合气管插管全身麻醉下,患儿取仰卧位,做胸骨正中切口。分别置入上下腔静脉插管和主动脉插管,并行体外循环下,心脏不停跳,先吻合上腔静脉右肺动脉(19 例合并左上腔静脉残存的病例,行左侧上腔静脉左肺动脉吻合术),然后行下腔静脉右肺动脉或肺动脉主干 PTEE 外管道吻合术。止血后放置纵隔、心包和胸腔引流管。备用安置临时起搏导线,逐层关闭胸腔。华法令组有 9 例先期已经行 Glenn 手术,Ⅱ期行 Fontan 手术。阿司匹林组有 14 例先期行 Glenn 术,Ⅱ期行 Fontan 手术。

2. 术后预防血栓的主要方法:于术后即刻至 3~5 d,予低分子肝素。术后 1~2 d 起加用华法令或者阿司匹林。华法令组初始剂量为  $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,调整剂量时按  $0.01 \sim 0.02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,逐渐加量或者减量,目标 INR 值为 1.5~2.0;阿司匹林组按  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  口服。待病情平稳,静脉内置管拔除后完全依赖口服药物预防血栓。

### 三、统计学处理

采用 SPSS18.0 统计学软件进行统计学分析,两组术后 3 d 内纵隔、心包及胸腔引流量和输血量比较采用独立样本  $t$  检验。血栓事件、出血性事件、全

因死亡数等比较采用卡方检验。以  $\alpha = 0.05$  为检验水准,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表2 华法令组和阿司匹林组病例观察指标

Table 2 Observation parameters of warfarin and aspirin groups

分组	术后3 d 引流量(mL)	输血量(mL)	3 年血栓事件(例)	总血栓事件(例)	死亡(例)
华法令组( $n=14$ )	$17.33 \pm 5.62$	$15.18 \pm 4.73$	(7%)	2(14%)	2(14%)
阿司匹林组( $n=23$ )	$19.27 \pm 6.49$	$13.52 \pm 3.29$	2(9%)	2(9%)	3(13%)
$t/\chi^2$ 值	0.305	0.718	0.028	0.026	0.011
$P$ 值	0.633	0.452	0.867	0.595	0.914

## 结 果

华法令组术后即刻至3 d 胸腔和心包引流量为( $17.33 \pm 5.62$ ) mL/kg,阿司匹林组术后即刻至3 d 引流量( $19.27 \pm 6.49$ ) mL/kg,差异无统计学意义( $t=0.305$ ,  $P=0.633$ )。华法令组输血量为( $15.18 \pm 4.73$ ) mL/kg,阿司匹林组输血量为( $13.52 \pm 3.29$ ) mL/kg,差异无统计学意义( $t=0.718$ ,  $P=0.452$ )。华法令组随访过程中发现腔静脉及肺动脉内血栓2例,1例出现在术后第14个月,1例出现在术后第5年。阿司匹林组随访过程中有2例静脉血栓,分别发生在术后第11个月和第19个月。治疗上均采取低分子肝素联合尿激酶治疗,无急诊手术取栓病例。两组均无出血性事件发生。华法令组全因死亡2例(1例因泵衰竭院内死亡,1例放弃治疗于院外死亡);阿司匹林组全因死亡3例(2例因泵衰竭院内死亡,1例放弃治疗于院外死亡),两组全因死亡率差异无统计学意义( $\chi^2=0.011$ ,  $P=0.914$ )。

## 讨 论

国外报道的血栓事件主要发生于Fontan术后第1年前后和10年以后<sup>[4]</sup>。有研究发现血栓是Fontan术后发生死亡的独立危险因素<sup>[4,5]</sup>。国外有研究发现Fontan术后患儿血栓事件的发生率在3%~20%,出现这种差异的原因可能是血栓事件与人群中的认知度和检测方法有关<sup>[5,6]</sup>。很显然与大脑栓塞相比,身体其他部位栓塞更容易被患者和家属发现,进而就医。

本研究发现两组患儿的术后总引流量和输血量比较无统计学意义,可能与以下两个方面有关。第一,华法令的作用是抑制羧基化酶,阻止维生素K参与肝脏细胞内合成凝血因子II、VII和IX,发挥抗凝作用。对已经合成的凝血因子并无直接对抗作

用,必须等待这些因子在体内相对耗竭后,才能发挥效应,所以一般认为3~5 d 开始达到最佳抗凝水平,围手术期很少会诱发出血<sup>[7]</sup>。阿司匹林是通过抑制血小板的前列腺素环氧化物合酶(prostaglandin cyclooxygenase),从而防止血栓烷A2(thromboxane A2TXA2)的生成而发挥作用(TXA2可促使血小板聚集),具有不可逆性<sup>[8]</sup>。但是对凝血因子和出血时间的影响很小。第二,Fontan手术的适应证之一是肺阻力小于4 wood单位/m<sup>2</sup>,平均肺动脉压力低于15 mmHg,所以吻合口压力较低。基于以上原因,两种预防血栓的方法对围手术期患者引流量和输血量影响有限。

本研究发现两组之间血栓事件的发生率也没有差异,其可能原因有以下几点。首先,包括中国在内的亚洲国家更多采用PTEE外管道连接下腔静脉和肺动脉,而欧洲和美国更习惯使用心房补片隧道法连接下腔静脉和肺动脉。两者比较明显的区别是,后者更加容易施行体肺循环之间开窗术(fenestration),积极的作用是术后早期减轻肺循环压力,改善围手术期症状。而消极作用是比较容易出现栓子自静脉系统通过fenestration孔进入体循环造成脑梗死,血栓症状较容易被临床发现<sup>[9]</sup>。本院行心外管道的患儿,均未设置fenestration孔与心房连接。故血栓事件主要是在随访过程中通过彩超发现,没有发生急性血栓肺栓塞的病例。不排除有细小栓子造成的无症状性肺栓塞,因在随访中没有被及时发现而未被本研究统计分析。但是,从病情经过来看,两组患儿发生的血栓事件均不致命。彩超诊断为下腔至肺动脉水平血栓,在住院一段时间后,经过低分子肝素和尿激酶治疗后,患者均痊愈出院。其次,PTEE管道为圆柱形,Fontan术后的病人,血流速度虽慢,但还是呈现线性流体力学的特征<sup>[10]</sup>。阿司匹林在Fontan术后患儿中应用在近几年的研究中提示:第一,可以减少PTEE管壁因为血小板激活而生长的在管壁内的假膜,进展过快,甚



至会造成 PTEE 管道狭窄,需要再次手术更换管道<sup>[11]</sup>。第二,2009 年 Kajimoto H<sup>[13]</sup>等研究表明,在 Fontan 术后病人 P-selection 表达增加,而这是一种促进血小板聚集的关键蛋白,华法令对它没有抑制作用,阿司匹林则对其表达具有抑制作用。这也可以解释为什么小剂量阿司匹林可以取得和华法令预防血栓形成相似的效果。

两组患儿均未发生症状性出血事件,这可能是由于阿司匹林不直接作用于凝血因子系统而使得小剂量服用阿司匹林的患儿很少出现出血事件。华法令在服药期间需要定期检测 INR 值。关于 INR 的目标值在国际实践中也存在差异,有些医疗中心推荐 2.5~3<sup>[12]</sup>,有些推荐 1.5~2.0<sup>[14]</sup>。从成人房颤和瓣膜病的病人服用华法令的情况来看 INR 值大于 3,尤其是 3.5,往往提示凝血酶时间长于正常值 2.5 倍,凝血因子活性仅为正常值的 15%,出血可能性明显加大,需要停药。本院最早制定的 INR 目标值 1.5~2.0,该值相对较为保守。回顾看来,确实一定程度上避免了华法令诱发的出血风险。

本研究发现华法令组死亡比例与阿司匹林组无统计学差异,并且死亡病例均不是随访过程中发生血栓的病例。死亡的主要原因为泵衰竭、蛋白丢失性肠病合并感染。3 例在当地医院死亡的病人(华法令组 2 例,阿司匹林组 1 例),随诊过程中均有迁延不愈的渗出性胸水和蛋白丢失性肠病病史。

由于本研究为单中心资料,故样本数量相对于中国整体 Fontan 手术病人数量会有差距。这可能会影响本研究结论的推广。其次受制于临床工作实际,尤其是中国临床研究的复杂性,本研究不能采取随机分组,这也不可避免地会存在选择偏移<sup>[15]</sup>。即使国际上发表的这类文章,有很多也存在类似问题。同时,和西方国家队列研究比较,中国 Fontan 手术积累的 20 岁尤其是 25 岁以上的患者人数有限,本研究的代表性会受到影响。但是,作为国内第一个专门研究 Fontan 术后预防血栓的临床回顾性研究,本研究具有一定的临床指导意义。另外,由于目前国内大多数 Fontan 手术病人还在幼年和青年期,而国外报道对于 Fontan 术后的患儿随着年龄增长,有可能发生心律失常,尤其是房颤<sup>[9]</sup>。这里需要强调的是针对 Fontan 术后合并房颤的病人预防血栓的治疗是另一个重要课题,不能以我们的研究结论来延伸。

本研究发现对于幼年和青年的无房颤的 Fontan 手术病人,华法令和阿司匹林预防血栓的效果是相

似的。考虑到华法令需要频繁抽血监测 INR 值,且容易被其它药物及肝功能异常所影响,因此推荐患者转用阿司匹林抗血小板治疗。

## 参考文献

- 1 Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia[J]. Thorax, 1971, 26(3):240. DOI:10.1136/thx.26.3.240.
- 2 Tomita H, Yamada O, Ohuchi H, et al. Coagulation profile, hepatic function, and hemodynamics following Fontan-type operations[J]. Cardiology in the Young, 2001, 11(1):62-66. DOI:10.1017/s1047951100012439.
- 3 Ravn HB, Hjortdal VE, Stenbog EV, et al. Increased platelet reactivity and significant changes in coagulation markers after cavopulmonary connection[J]. Heart, 2001, 85(1):61-65. DOI:10.1136/heart.85.1.61.
- 4 Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE, et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery[J]. Circulation, 2008, 117(1):85-92. DOI:10.1161/circulationaha.107.738559.
- 5 Monagle P, Cochrane A, Mccrindle B, et al. Thromboembolic complications after Fontan procedures: the role of prophylactic anticoagulation[J]. Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery, 1998, 115(3):493-498. DOI:10.1016/s0022-5223(98)70310-1.
- 6 Seipelt RG, Franke A, Vazquez-Jimenez JF, et al. Thromboembolic complications after Fontan procedures: comparison of different therapeutic approaches[J]. Annals of Thoracic Surgery, 2002, 74(2):556-562. DOI:10.1016/s0003-4975(02)03677-9.
- 7 Rosenthal DN, Friedman AH, Kleinman CS, et al. Thromboembolic complications after Fontan operations[J]. Circulation, 1995, 92(9):287-293. DOI:10.1161/01.CIR.92.9.287.
- 8 Monagle P, Chalmers E, Chan A, et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. Chest, 2008, 133(6):887-968. DOI:10.1378/chest.08-0762.
- 9 Fiore AC, Turrentine M, Rodefeld M, et al. Fontan operation: a comparison of lateral tunnel with extracardiac conduit[J]. Ann Thorac Surg, 2007, 83(2):622-629. DOI:10.1016/j.athoracsur.2006.09.070.
- 10 Nakano T, Kado H, Ishikawa S, et al. Midterm surgical results of total cavopulmonary connection: clinical advantages of the extracardiac conduit method[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 127(3):730-737. DOI:10.1016/s0022-5223(03)01184-x.

(下转第 362 页)