

· 综述 ·

围术期纤维蛋白原输注的临床应用进展

张雪 黄宇光

纤维蛋白原 (fibrinogen, FBG) 在凝血块形成及凝血块强度增加过程中起重要作用, 目前已有多个研究证实 FBG 是术中出血最敏感的变化指标, 会最先触发输注指征。术中及时纠正低 FBG 可有效降低围术期出血量, 减少围术期输血量, 利于患者预后, 值得更多关注。目前常用补充 FBG 方式包括输注新鲜冰冻血浆、冷沉淀及浓缩 FBG。本综述就目前围术期 FBG 输注的临床应用进行阐述, 旨在引起更多临床医师关注围术期补充 FBG 的重要性。

FBG 的合成机制和敏感性

FBG, 即凝血因子 I, 是一种由 α A、 β B 和 γ 链组成的二聚体, 由肝脏合成, 生物学半衰期 3.74 d (3.00~4.08 d)^[1]。在凝血过程中, FBG 被凝血酶分解为纤维蛋白, 纤维蛋白能够交织成网, 网罗红细胞形成血块。同时, FBG 还是血小板表面糖蛋白 II b/III a 受体配体, 可聚集血小板, 从而增加纤维蛋白网的强度。因此, FBG 在凝血块形成及凝血块强度增加过程中都起到重要作用, 是凝血过程中的重要凝血因子。

外科手术中出血造成凝血功能异常, 可能影响患者生存率^[2]。术中出血所致凝血功能异常主要由两个因素引起, 即术中出血导致的凝血因子丢失以及术中容量补充导致的凝血因子稀释。FBG 在术中出血所致的凝血功能变化中是最敏感的指标, 会最早触发输注指征^[2-4], 血液稀释所造成的凝血功能异常也首先体现在 FBG 水平降低上^[5]。有研究证明, 缺少 FBG 所致的凝血功能异常会比同样情况下血小板降低和凝血因子缺乏产生的影响更大^[6]。因此, 术中出血所致 FBG 水平降低值得被关注。

术中补充 FBG 的临床作用

术中出血及血液稀释所致凝血功能异常可以通过输注 FBG 来纠正^[7-9]。近年来, 已有诸多研究证明术中及时补充 FBG 益处颇多。Ranucci 等^[10]在对复杂心脏手术患者进行的随机双盲对照研究中发现, 鱼精蛋白中和后输注 FBG 可有效减少术后出血, 降低术后输血量, 说明输注 FBG 对术后康复有益。Karkouti 等^[11]在对 4 606 例心脏手术患者进行的一项观察性研究中发现, 以 FBG 2.0 g/L 作为界限, FBG < 2.0 g/L 患者术后 24h 内输注大量红细胞 (≥ 5 U) 的比例显著高于 FBG ≥ 2.0 g/L 组。Yamamoto 等^[12]对 25 例胸主动脉

瘤患者的回顾性研究中同样发现, 体外循环后若给低纤维蛋白血症患者 (FBG < 150 mg/dl) 输注 FBG 纠正, 可使总出血量降低 64%, 输血量降低 58%。

FBG 输注触发点尚不统一

尽管 FBG 在凝血过程中的作用越来越多受到关注, 然而, 其输注触发点仍未有统一结论。2006 年美国麻醉医师协会 (American Society of Anesthesiologists, ASA) 建议的围术期 FBG 输注触发点为 FBG < 0.8~1.0 g/L^[13]。2016 年大不列颠及爱尔兰麻醉医师协会 (Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, AAGBI) 输血指南中则建议在大出血患者中, FBG 输注目标应为 FBG > 1.5 g/L, 产科活动性出血的患者中更应达到 2.0 g/L^[14]。2016 年欧洲麻醉协会 (European Society of Anaesthesiology, ESA) 的严重围术期出血输血指南中建议 FBG 输注触发点为 FBG < 1.5~2.0 g/L, 且文中给出了建议输注起始量为浓缩纤维蛋白原 (Fibrinogen Concentrate, FC) 25~50 mg/kg^[15]。

各国指南中对 FBG 输注的触发点尚无统一结论, 临床研究所使用的触发点更未达到一致, 给麻醉科医师对各临床试验结果的判读造成了一定困难。有研究表明, 体外试验中, 凝血块强度随 FBG 增高而增强, 直到 10 g/L^[16-17], 而若想使血块形成速度达到最佳, 至少需要 FBG 浓度高于 2.0 g/L^[18]。Bolliger 等^[19]研究也表明, 体外血液稀释后 FBG 水平高于 2.0 g/L 时可使血栓弹力图所测量凝血块形成速度和强度达到正常范围, 高于目前输血指南中所建议的输注 FBG 的数值。然而, 也有研究得出不同的结论。Collins 等^[20]对产后大出血患者的研究表明, 患者 FBG 高于 2.0 g/L 时输注 FC 无益。2016 年 Rahe-Meyer 等^[21]研究选择心血管疾病接受体外循环手术患者, 随机分组, 实验组接受 FC 输注将 FBG 从 1.7~1.8 g/L 提升至约 3.0 g/L 水平, 对照组则接受安慰剂, 结果表明, FC 输注组红细胞输注数量增加, 将 FBG 提高到更高水平不一定对患者有益, 研究结论引起了广泛关注, 挑战了临床医师对日趋热门的 FBG 输注指征的认识。然而, Rahe-Meyer 等^[22]又对其研究结果进行了进一步分析, 找到三个可能影响结果可信度的混杂因素: (1) 术前 FBG < 2.0 g/L 输注 FC 才更有意义, 单独分析这部分患者, FC 输注能降低输血量; (2) 部分患者未能按照预设输血方式输血, 且 FC 组显著高于安慰剂组, 影响结果; (3) 患者疾病分期、手术方式以及术者经验有差异。因此, 目前普遍认为, 围术期纠正低 FBG 有益, 而指南中所给出输注触发点普遍偏低。

DOI: 10.12089/jca.2020.05.022

作者单位: 100730 中国医学科学院北京协和医院麻醉科
通信作者: 黄宇光, Email: garybeijing@163.com

补充 FBG 的常用方法及其利弊

术中出血时经验性输血常选择红细胞(red blood cell, RBC)、新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)及血小板(platelet, PLT),而 FBG 的补充则越来越多受到重视。临床上补充 FBG 主要包括三种常用方法,即 FFP、冷沉淀(cryoprecipitate)及 FC。

FFP 中不仅含有 FBG,还存在诸多其他凝血因子,因此 FFP 常经验性地作为纠正凝血功能异常(包括补充 FBG)的首选方法,其 FBG 浓度约为 1.0~3.0 g/L^[23]。然而,FFP 输注补充 FBG 有很多不足,例如过敏反应^[24]、输血相关肺损伤(transfusion-related acute lung injury, TRALI)^[25]、感染、使用前需配型及解冻延长使用时间等。仅从 FFP 用于补充 FBG 的角度出发,FFP 中 FBG 含量低,想达到纠正低纤维蛋白血症的目标可能需要大量输注,导致高血容量,从而可能诱发输血相关循环容量负荷过重(transfusion-associated circulatory overload, TACO)^[26]。Gorlinger 等^[27]研究回顾性分析了实时凝血功能检查(血栓弹力图等)指导成分输血的输血量,与传统凝血功能检查比较,FFP 输血量显著降低,血小板、FC 输血量显著提高,说明传统凝血功能指导的经验性输血可能并不是最优选择,术中 FBG 的补充需要重视。

冷沉淀是 FFP 通过离心分离出的大分子(其中包括 V Ⅲ 因子、von Willebrand 因子、FBG 等)再溶解于少量血浆冷冻储存得到的,其 FBG 浓度约为 15 g/L^[28]。冷沉淀经过处理,FBG 含量提高,输注时所产生的容量负荷小于 FFP,然而,其他输注 FFP 补充 FBG 的不足,冷沉淀仍不可避免。

FC 是从人体血浆中人工提取出的 FBG,经过巴氏消毒后以冻干粉状态常温保存,其 FBG 浓度高达 15~20 g/L^[1],其处理过程经过病毒灭活以及提纯,可使成分单一,有效降低感染及过敏风险^[29]。使用时直接用灭菌注射用水溶解即可,无需血型配型,方便随时输注。FC 输注已被多个输血指南推荐为补充 FBG 的首选方法^[15,30]。Morrison 等^[31]的研究中,选择了 20 例行开放胸腹主动脉瘤修补术患者,术中用血栓弹力图监测凝血功能指导血制品输注,触发输注指征后,半数输注 FFP,半数输注 FC 来治疗低纤维蛋白原血症。结果表明,输注 FC 可显著降低术中及术后 24 h 输血量,且术中外科医师对凝血效果同样满意。值得一提的是,本研究中 FC 输注组并未输注 FFP 纠正凝血因子异常,却不影响术中出血,作者提出在 FBG 足够的前提下,凝血因子缺乏所导致的 PT/APTT/INR 异常等传统触发 FFP 输注的指标可能需要进一步研究确定,凝血异常所致 PT/APTT/INR 异常可能受低纤维蛋白原血症影响,而不仅是凝血因子作用所致,FBG 在凝血过程中的作用值得被进一步重视。

上述可见,FC 是补充 FBG 最优的选择,其纠正低纤维蛋白原血症的作用专一、高效、不良反应小,甚至可能成为替代 FFP 用于纠正术中凝血功能异常的血液制品。

未来相关研究方向

未来关于 FBG 输注的相关研究仍有很大空间。目前已

有诸多围术期补充 FBG 相关研究,主要集中在创伤、心血管手术、产科大出血等术中出血量极大的手术类型中,其他领域涉及很少,有待进一步研究,如患儿、恶性肿瘤患者手术。随着血栓弹力图等实时凝血功能检测技术的普及,成分血输注指导更加有针对性。传统的经验性大量输血策略,即红细胞:血浆:血小板比例 1:1:1 已经被证明存在 FBG 输注不足^[32],因此,未来血栓弹力图指导的 FBG 输注,有广泛研究空间。目前使用的传统凝血功能检测可定量测量 FBG,而血栓弹力图所获得的为定性数据,可反映患者体内 FBG 功能状态。未来可将两者结合,对患者凝血功能进行更加全面的分析,共同指导成分血输注,找到合理的 FBG 输注触发点,针对不同类型患者的 FBG 输注触发点及目标值,也有待进一步研究确定。

参 考 文 献

- [1] Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion*, 2014, 54(5): 1389-1405.
- [2] Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, et al. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol*, 2006, 135(5): 634-641.
- [3] Hayakawa M, Gando S, Ono Y, et al. Fibrinogen level deteriorates before other routine coagulation parameters and massive transfusion in the early phase of severe trauma: a retrospective observational study. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41(1): 35-42.
- [4] Zhang X, Yu X, Huang Y. The Correlation of indices in r-TEG with intra-operative blood loss in neurosurgical patients. *Chin Med Sci J*, 2017, 32(2): 69-74.
- [5] Mittermayr M, Streif W, Haas T, et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg*, 2007, 105(4): 905-917.
- [6] Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology*, 2010, 113(5): 1205-1219.
- [7] Fenger-Eriksen C, Anker-Møller E, Heslop J, et al. Thrombelastographic whole blood clot formation after ex vivo addition of plasma substitutes: improvements of the induced coagulopathy with fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth*, 2005, 94(3): 324-329.
- [8] Fries D, Krismer A, Klingler A, et al. Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model. *Br J Anaesth*, 2005, 95(2): 172-177.
- [9] Martini J, Maisch S, Pilshofer L, et al. Fibrinogen concentrate in dilutional coagulopathy: a dose study in pigs. *Transfusion*, 2014, 54(1): 149-157.
- [10] Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(6): e002066
- [11] Karkouti K, Callum J, Crowther MA, et al. The relationship be-

- tween fibrinogen levels after cardiopulmonary bypass and large volume red cell transfusion in cardiac surgery: an observational study. *Anesth Analg*, 2013, 117(1): 14-22.
- [12] Yamamoto K, Usui A, Takamatsu J. Fibrinogen concentrate administration attributes to significant reductions of blood loss and transfusion requirements in thoracic aneurysm repair. *J Cardiothorac Surg*, 2014, 19(9): 90.
- [13] Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American society of anesthesiologists task force on perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology*, 2006, 105(1): 198-208.
- [14] Klein AA, Arnold P, Bingham RM, et al. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016. *Anaesthesia*, 2016, 71(7): 829-842.
- [15] Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European society of anaesthesiology: first update 2016. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(6): 332-395.
- [16] Dempfle CE, Kälsch T, Elmas E, et al. Impact of fibrinogen concentration in severely ill patients on mechanical properties of whole blood clots. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2008, 19(8): 765-770.
- [17] Lang T, Johanning K, Metzler H, et al. The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. *Anesth Analg*, 2009, 108(3): 751-758.
- [18] Bolliger D, Gonsahn M, Levy JH, et al. Is preoperative fibrinogen predictive for postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting surgery? *Transfusion*, 2009, 49(9): 2006-2007.
- [19] Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, et al. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: an in vitro model. *Br J Anaesth*, 2009, 102(6): 793-799.
- [20] Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, et al. Viscoelastic-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *Br J Anaesth*, 2017, 119(3): 411-421.
- [21] Rahe-Meyer N, Levy JH, Mazer CD, et al. Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *Br J Anaesth*, 2016, 117(1): 41-51.
- [22] Rahe-Meyer N, Levy JH, Mazer CD, et al. Randomized evaluation of fibrinogen versus placebo in complex cardiovascular surgery: post hoc analysis and interpretation of phase III results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 28(4): 566-574.
- [23] Theusinger OM, Baulig W, Seifert B, et al. Relative concentrations of haemostatic factors and cytokines in solvent/detergent-treated and fresh-frozen plasma. *Br J Anaesth*, 2011, 106(4): 505-511.
- [24] Manco-Johnson MJ, Dimichele D, Castaman G, et al. Pharmacokinetics and safety of fibrinogen concentrate. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(12): 2064-2069.
- [25] Holness L, Knippen MA, Simmons L, et al. Fatalities caused by TRALI. *Transfus Med Rev*, 2004, 18(3): 184-188.
- [26] Li G, Rachmale S, Kojicic M, et al. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion*, 2011, 51(2): 338-343.
- [27] Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology*, 2011, 115(6): 1179-1191.
- [28] Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma*, 2008, 64(2 Suppl): S79-S85.
- [29] Pereira A. Cryoprecipitate versus commercial fibrinogen concentrate in patients who occasionally require a therapeutic supply of fibrinogen: risk comparison in the case of an emerging transfusion-transmitted infection. *Haematologica*, 2007, 92(6): 846-849.
- [30] Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a united kingdom haemophilia centre doctors' organization guideline on behalf of the British committee for standards in haematology. *Br J Haematol*, 2014, 167(3): 304-326.
- [31] Morrison GA, Koch J, Royds M, et al. Fibrinogen concentrate vs. fresh frozen plasma for the management of coagulopathy during thoraco-abdominal aortic aneurysm surgery: a pilot randomised controlled trial. *Anaesthesia*, 2019, 74(2): 180-189.
- [32] Chambers LA, Chow SJ, Shaffer LE. Frequency and characteristics of coagulopathy in trauma patients treated with a low- or high-plasma-content massive transfusion protocol. *Am J Clin Pathol*, 2011, 136(3): 364-370.

(收稿日期:2019-07-08)