·临床研究·

外科围手术期去氨加压素对出血和血栓形成的影响

徐放[1,6],王子建[1],李胜男[1],陈跃鑫[1],高天[2],韩斌[3],孔祥骞[4],王帆[5],郑月宏[1*]
([1]中国医学科学院北京协和医院血管外科,北京 100730;[2]北京大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科,北京 100142;[3]中国医科大学附属盛京医院泌尿外科,沈阳 110004;[4]山东省立医院血管外科,济南 250021;[5]临沂市人民医院血管外科,山东 临沂 276100;[6]河北北方学院研究生学院外科系,河北 张家口 075000)

【摘 要】 目的 评价血管外科静脉曲张手术、泌尿外科手术以及骨科手术围术期应用去氨加压素对围术期出血及术后相关血液检测指标的影响。**方法** 选择2018年1月至2019年7月于中国医学科学院北京协和医院、北京大学肿瘤医院、中国医科大学附属盛京医院、山东省立医院、临沂市人民医院接受大隐静脉曲张手术、泌尿外科手术以及骨科手术患者182例,本研究为前瞻性研究,采用随机数表法将患者分为药物组(n=98)和对照组(n=84)。每组患者按照手术方式不同又分为静脉曲张手术组、骨科手术组及泌尿外科手术组。比较2组血红蛋白、血小板、血清钠、丙氨酸氨基转移酶、血肌酐、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、D-二聚体、纤维蛋白原(Fb)、术后是否发生出血、术中出血量以及术后瘀斑面积变化。采用SPSS 26.0软件进行数据分析。根据数据类型,组间比较分别采用χ^2检验、U检验、t检验或Fisher确切概率法。**结果** 术后第1天,药物组患者中静脉曲张手术组及骨科手术组血清钠、静脉曲张手术组APTT及骨科手术组PT,均明显低于对照组,差异均有统计学意义(均P<0.05)。术后第2天,药物组患者中静脉曲张手术组及骨科手术组血清钠、Fb,均明显低于对照组,差异均有统计学意义(均P<0.05)。对照组术后第1,2天血肌酐均比术前降低,差异均有统计学意义(均P<0.05)。其余指标差异无统计学意义。药物组中的静脉曲张手术组术后瘀斑发生率[16(32.7%)]低于对照组[16(41.0%)],且药物组单侧患肢瘀斑面积[0.220 cm^2(0.155 cm^2,0.580 cm^2)]较对照组[0.315 cm^2(0.163 cm^2,1.475 cm^2)]小,差异均有统计学意义(均P<0.05)。**结论** 围术期应用去氨加压素可影响相应血液检测指标,有效减少大隐静脉曲张术后瘀斑面积,减少出血和下肢深静脉血栓发生率。

【关键词】 脱氨基精氨酸血管升压素;凝血因子;围术期;出血;血栓
【中图分类号】 R654.4 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.05.067

Effect of desmopressin on perioperative bleeding and thrombogenesis in surgery of vein varicose

XU Fang[1,6], WANG Zi-Jian[1], LI Sheng-Nan[1], CHEN Yue-Xin[1], GAO Tian[2], HAN Bin[3], KONG Xiang-Qian[4], WANG Fan[5], ZHENG Yue-Hong[1*]
([1]Department of Vascular Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; [2]Department of Bone and Soft Tissue Tumor, Beijing Cancer Hospital, Beijing 100142, China; [3]Department of Urology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; [4]Department of Vascular Surgery, Shandong Provincial Hospital, Ji′nan 250021, China; [5]Department of Vascular Surgery, Linyi Municipal People′s Hospital, Linyi 276100, Shandong Province, China; [6]Department of Surgery, Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of perioperative administration of desmopressin on perioperative bleeding and postoperative blood test indexes in patients receiving varicose vein, urological and orthopedic surgeries. **Methods** This prospective study randomly enrolled 182 patients who underwent great saphenous varicose vein surgery, or urological or orthopedic surgery in Peking Union Medical College Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Cancer Hospital, Shengjing Hospital of China Medical University, Shandong Provincial Hospital, and Linyi Municipal People′s Hospital between January 2018 and July 2019. The patients were randomly divided into desmopressin group (n=98) and control group (n=84), each group being further divided into three subgroups: varicose vein surgery, orthopedic surgery, and urological surgery. The two groups were compared in hemoglobin, platelets, sodium, alanine aminotransferase, serum creatinine, prothrombin time(PT), D-dimer, activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen(Fb), postoperative hemorrhages, intraoperative bleeding volume and postoperative ecchymosis area. SPSS 26.0 was used

收稿日期: 2020-06-20; **接受日期**: 2020-11-03
基金项目: 国家自然科学基金重大项目(51890894);国家自然科学基金面上项目(81770481, 82070492).
通信作者: 郑月宏,E-mail: yuehongzheng@yahoo.com

for statistical analysis. Data comparison between two groups was performed using χ^2 test, U test, t test or Fisher exact test. **Results** On postoperative day 1, Na^+ level in the varicose vein and orthopedic surgery subgroups, APTT in the varicose surgery subgroup, and PT in the orthopedic surgery subgroup were all lower in the desmopressin group than in the corresponding subgroups of the control group, the differences being statistically significant ($P<0.05$ for all). On postoperative day 2, Na^+ and Fb in the varicose vein and orthopedic surgery subgroups were lower in the desmopressin group than in those of the control group, the differences being statistically significant ($P<0.05$ for all). Serum creatinine in the control group was lower on postoperative day 1 and 2 than that before the surgery with statistically significant differences ($P<0.05$ for all). There was no significant differences in other indexes. Postoperative ecchymosis occurred in more patients in the varicose vein surgery subgroup of the desmopressin group [16(32.7%)] than that of the control group [16(41.0%)], and the single area of ecchymosis in the desmopressin group [0.220 cm^2(0.155 cm^2, 0.580 cm^2)] was significantly lower than that in the control group [0.315 cm^2(0.163 cm^2, 1.475 cm^2)], with a statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** The perioperative use of desmopressin affects blood indexes, effectively reducing the area of postoperative ecchymosis in large saphenous varicose veins and the incidence of bleeding and deep vein thrombosis.

【Key words】 deamino arginine vasopressin; coagulation factor; perioperative; hemorrhage; thrombus

This work was supported by Major Research Program of National Natural Science Foundation of China (51890894) *and General Program of National Natural Science Foundation of China* (81770481, 82070492).

Corresponding author: *ZHENG Yue-Hong*, *Email*: *yuehongzheng@yahoo.com*

去氨加压素(1-deamino-8-D-arginine-vasopressin, DDAVP)是血管紧张素的类似物。DDAVP 激活肾外血管内皮细胞及血小板的精氨酸血管紧张素(vasopressin, AVP) V_2 受体,增加循环凝血因子Ⅷ(factor Ⅷ, FⅧ)、血管性血友病因子(von Willebrand factor, VWF)和组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA)[1]。与 AVP 不同的是, DDAVP 对 V_1 受体作用相对小,因此不会出现 V_1 受体介导的消化道和血管平滑机收缩[2]。DDAVP 刺激内皮 V_2 受体后,诱导内皮细胞 Weibel-Palade 小体的释放,增加循环和细胞膜结合的 VWF 和 FⅧ[1]。DDAVP 还会促进 P-选择素的释放,增加细胞膜表面的 P-选择素。P-选择素可以与 P 选择素糖蛋白配体-1 相互作用,介导高剪切力下血小板在内皮细胞表面翻滚[3]。体外实验中,DDAVP 对血小板没有直接作用,但是会促进内皮细胞释放某种促黏因子(可能是 VWF)增加血小板对内皮细胞和胶原蛋白的黏附[4]。由于 VWF 增加,FⅧ有更多结合位点可保护其不被分解。静脉输注 DDAVP 后,短时内 FⅧ和 VWF 活性平均升高 3 倍[5]。DDAVP 最早被用于治疗原发性出血性疾病,以及用于促进血浆捐献者释放 FⅧ。后续研究发现,DDAVP 引起凝血因子升高有益于减少大手术出血,以及 DDAVP 可以用于治疗自发性出血和外伤导致的出血[6]。我们旨在探讨 DDAVP 在围术期应用的效果和安全性,结合杨宇翔等[7]的多中心前瞻性临床研究初期结果,进一步探讨 DDAVP 对改善围术期患者出凝血平衡的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究基于中国医学科学院北京协和医院 2015 年至 2016 年牵头开展并发表论文[7]的前瞻性、多中心随机对照试验进一步设计,旨在对其结论进行验证以及向其他科室和手术围术期推广研究[7]。

以 2018 年 1 月至 2019 年 7 月在中国医学科学院北京协和医院血管外科、北京大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科、中国医科大学附属盛京医院泌尿外科、山东省立医院血管外科、临沂市人民医院血管外科接受手术治疗的 182 例患者为研究对象。本研究为前瞻性、多中心的随机对照试验,获得中国医学科学院北京协和医院(牵头单位)临床伦理委员会的批准。

纳入标准:(1)年龄 18~75 岁;(2)接受科室的相应手术,如血管外科大隐静脉曲张手术、泌尿外科肾脏部分切除术及前列腺电切术、骨科单侧全膝关节置换术或单侧全髋关节置换术。排除标准:(1)患者患有出血性疾病或出血倾向;(2)已知对 DDAVP 过敏;(3)妊娠及哺乳妇女;(4)肾功能不全、心功能不全。

1.2 方法

在常规围术期治疗和护理的基础上,采用随机数表法将患者分为药物组($n=98$)和对照组($n=84$)。每组患者按照手术方式不同又分为静脉曲张手术组、骨科手术组及泌尿外科手术组。

药物组患者,以 0.3 μg/kg 的用量将 DDAVP 置于 250 ml 生理盐水稀释后静脉滴注给药,滴注时间 30~40 min,术前 1 h 予第 1 次给药,术后第 1 天予第 2 次给药,共 2 次。对照组患者接受 250 ml 生理盐水静脉滴注,用药时间同药物组。

为预防和及时纠正去氨加压药物期间出现不良反应,药物组用药期间需注意:(1)记录 24 h 出入量,注意维持出入量平衡,防止尿量减少导致水潴留

和低钠血症,必要时可加用利尿剂;(2)研究期间禁止合并使用医嘱之外的其他止血剂、抗凝剂、吲哚美辛和三环类抗抑郁剂氯丙嗪;(3)研究期间可以合并使用抗凝药、抗血小板药及抗生素等。

1.3 观测指标

术后观察期为30 d,终点事件为术后30 d内出现深静脉血栓。术后2 d内记录血红蛋白、血小板、丙氨酸氨基转移酶、血肌酐(serum creatinine, SCr)、活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、D-二聚体及肢体瘀斑面积等指标。测量瘀斑时取其最大长径和最大宽径,二者之积为面积。如果双侧肢体发生瘀斑,则记录两侧面积的较大值。术后30 d内记录是否出现静脉血栓事件及是否出现大出血事件。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验;不满足正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,采用秩和检验(Mann-Whitney U检验)。计数资料以例数(百分率)表示,采用χ^2检验,当四格表存在理论值<5时,采用Fisher确切概率法。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组患者基线资料比较

纳入患者182例,其中接受血管外科大隐静脉曲张手术治疗88例,接受骨科骨与软组织肿瘤切除术52例,接受泌尿外科肾脏部分切除术或前列腺电切术42例。药物组和对照组患者基线资料比较,差异均无统计学意义(均$P>0.05$;表1)。

2.2 2组患者术前,术后第1、2天临床指标比较

2组患者术后第1、2天Hb、PLT、ALT、D-dimer指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后第1天,药物组患者中静脉曲张手术组及骨科手术组血清钠、静脉曲张手术组APTT及骨科手术组凝血酶原时间(prothrombin time, PT),均明显低于对照组,差异均有统计学意义(均$P<0.05$)。术后第2天,药物组患者中静脉曲张手术组及骨科手术组血清钠、纤维蛋白酶原(fibrinogen, Fb),均明显低于对照组,差异均有统计学意义(均$P<0.05$)。对照组术后第1,2天SCr均比术前降低,差异均有统计学意义(均$P<0.05$)。其余指标变化差异无统计学意义(表2~4)。

2.3 术后30 d下肢静脉血栓事件或大出血事件

对照组和药物组中的静脉曲张手术组术后30 d内均未出现下肢静脉血栓事件或大出血事件。药物组出现1例低钠血症,予补钠治疗后好转,未使用利尿剂。药物组术后瘀斑发生率[16(32.7%)]低于对照组[16(41.0%)],且药物组单侧患肢瘀斑面积[0.220 cm^2(0.155 cm^2, 0.580 cm^2)]较对照组[0.315 cm^2(0.163 cm^2, 1.475 cm^2)]小,差异均有统计学意义(均$P<0.05$)。

表1 2组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Group	n	Male [n(%)]	Age (years, $\bar{x}\pm s$)	BMI (kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)
Control	84			
Varicose vein	39	22(56.4)	53.5±10.4	25.5±4.2
Orthopedic	28	14(50.0)	45.3±19.0	23.5±3.7
Urological	17	10(58.8)	53.5±10.4	25.5±4.2
Desmopressin	98			
Varicose vein	49	29(59.2)	53.8±8.2	26.2±3.7
Orthopedic	24	11(45.8)	49.7±15.4	24.0±3.2
Urological	25	17(68.0)	55.9±12.7	26.2±3.7

BMI: body mass index.

表2 2组患者术后血常规比较

Table 2 Comparison of blood routine examination between two groups ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Preoperative		Postoperative day 1		Postoperative day 2	
		Hb (g/dl)	PLT ($\times10^9$/L)	Hb (g/dl)	PLT ($\times10^9$/L)	Hb (g/dl)	PLT ($\times10^9$/L)
Control							
Varicose vein	39	142.10±14.30	223.50±65.00	128.90±14.60	208.20±62.90	129.30±13.60	202.00±62.00
Orthopedic	28	138.68±18.58	141.25±10.26	120.13±22.42	206.80±69.70	115.25±19.65	166.00±37.76
Urological	17	134.70±16.70	226.10±64.10	116.67±18.59	194.33±59.39	112.33±19.31	196.00±55.57
Desmopressin							
Varicose vein	49	146.70±12.40	220.00±65.00	135.00±13.6	201.50±50.20	132.70±14.60	191.00±42.80
Orthopedic	24	141.25±10.26	214.75±48.37	112.11±22.09	178.56±51.80	116.56±23.98	181.22±48.39
Urological	25	142.40±17.80	217.80±65.10	128.25±19.97	210.25±64.07	127.30±19.57	199.80±62.05

Hb: hemoglobin; PLT: platelet.

表 3 2 组患者生化指标比较

Table 3 Comparison of biochemical indicators between two groups ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Preoperative			Postoperative day 1			Postoperative day 2		
		Serum sodium (mmol/L)	ALT (U/L)	SCr (μmol/L)	Serum sodium (mmol/L)	ALT (U/L)	SCr (μmol/L)	Serum sodium (mmol/L)	ALT (U/L)	SCr (μmol/L)
Control										
Varicose vein	39	140.00±1.40	18.10±9.00	71.50±10.50	137.80±3.50	18.10±9.10	62.00±14.00#	139.80±1.40	15.10±9.00	66.10±13.60#
Orthopedic	28	141.26±2.21	22.63±15.92	60.70±13.30	140.38±2.07	11.75±7.34	55.25±15.67	141.75±2.71	11.63±7.43	53.13±14.00
Urological	17	132.00±32.10	20.80±15.70	63.30±17.20	137.33±1.51	18.50±3.83	74.75±26.96	136.67±1.21	17.50±4.42	69.17±20.64
Desmopressin										
Varicose vein	49	141.00±1.30	21.30±15.30	56.60±10.20	135.90±4.30*	19.20±10.40	57.80±14.60	135.10±5.70*	19.70±12.00	63.00±14.60
Orthopedic	24	141.20±1.61	19.60±18.03	58.20±14.47	137.67±1.32*	9.89±5.49	55.00±16.57	131.56±5.03*	11.67±5.70	53.56±16.59
Urological	25	140.50±2.10	22.60±14.00	63.00±13.30	137.55±2.65	26.00±14.54	67.02±20.59	136.80±3.40	26.15±15.17	65.12±20.02

ALT: alanine aminotransferase; SCr: serum creatinine. Compared with control group, * $P<0.05$; compared with preoperative, # $P<0.05$.

表 4 2 组患者凝血指标比较

Table 4 Comparison of coagulation indicators between two groups ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Preoperative			
		PT (s)	APTT (s)	D-dimer (mg/L)	Fb (g/L)
Control					
Varicose vein	39	12.90±1.00	35.0±3.90	0.54±0.40	2.90±0.60
Orthopedic	28	11.00±0.70	30.30±4.30	1.50±1.48	4.08±2.04
Urological	17	11.10±0.80	34.60±3.90	0.12±0.08	3.20±0.80
Desmopressin					
Varicose vein	49	12.50±0.90	33.70±5.70	0.49±0.29	2.80±0.70
Orthopedic	24	10.99±0.91	28.95±3.55	0.90±0.60	3.51±0.88
Urological	25	11.00±0.70	31.70±3.10	0.18±0.15	3.10±0.80

Group	n	Postoperative day 1			
		PT (s)	APTT (s)	D-dimer (mg/L)	Fb (g/L)
Control					
Varicose vein	39	13.90±1.20	34.60±3.90	0.55±0.38	2.80±0.50
Orthopedic	28	13.43±1.58	32.55±3.14	1.85±1.94	2.42±0.56
Urological	17	11.77±0.56	29.67±2.94	4.77±3.09	2.85±0.72
Desmopressin					
Varicose vein	49	13.50±3.50	33.90±5.20*	0.58±0.28	2.70±0.60
Orthopedic	24	11.93±0.84*	30.01±2.55	1.91±1.68	3.17±0.91
Urological	25	12.13±1.03	29.90±3.85	6.14±4.08	3.15±0.92

Group	n	Postoperative day 2			
		PT (s)	APTT (s)	D-dimer (mg/L)	Fb (g/L)
Control					
Varicose vein	39	13.40±1.00	37.90±4.90	0.790±0.454	3.90±0.80
Orthopedic	28	12.44±1.11	32.50±3.05	1.70±1.31	3.21±0.53
Urological	17	11.97±0.33	28.17±2.04	4.40±3.68	3.85±1.60
Desmopressin					
Varicose vein	49	15.60±17.60	35.80±6.30	0.70±0.33	3.30±0.80*
Orthopedic	24	11.53±1.39	32.89±5.42	1.86±0.93	3.07±0.83*
Urological	25	12.45±1.69	30.05±3.49	5.21±3.20	3.90±1.07

PT: prothrombin time; APTT: activated partial thromboplastin time; Fb: fibrinogen. Compared with control group, * $P<0.05$.

3 讨 论

DDAVP 是 AVP 的衍生物,与精氨酸加压素结构上的差异在于 1 号位的半胱氨酸作了去氨基化,以及 8 号位的 L-精氨酸被 D-精氨酸所取代。DDAVP 通过增加 FⅧ和 VWF 活性,促进血小板黏附、聚集,起到促进止血的作用[6]。DDAVP 除了治疗先天性出血性疾病外,还可在临床实践中用于血管外科手术围术期预防出血以及术后伤口出现大面积瘀斑。在本研究中,DDAVP 用于骨科、泌尿外科以及血管外科,统计结果表明,术前使用 DDAVP 能够明显降低术后瘀斑面积。DDAVP 在其他外科应用也有相关报道,对其分析有不同结果。有研究报道,在心胸外科手术中,DDAVP 能够改善术后出血和血栓形成状况;术中单次 DDAVP 可以有效减少心脏手术术后 6 h 的失血,与 DDAVP 在体内活跃时间一致[8]。但是,术后 24 h 出血量未见明显减少,可能在术后 6 h 后需要额外给药。在胃肠道手术中,DDAVP 可以改善术后出血,并且对对尿量和肾功能无明显影响[9];血管性血友病患者择期手术围术期使用 DDAVP 者中,90%可以达到理想的止血效果[10];原发凝血功能异常的患者术前静脉输液 DDAVP 0.3 μg/kg 后,90.2%的血小板功能恢复正常[11];根据 2011 年胸外科医师协会和心血管麻醉医师协会更新的指南,确认存在血小板功能障碍的患者围术期出血并发症风险和输血需求增加,例如尿毒症相关、体外循环导致、药物导致等。指南推荐这类患者使用 DDAVP,证据等级为 2b 级[12]。DDAVP 还被建议用于逆转阿司匹林和氯吡格雷的作用,但是用药需要整体评价获益-风险[13]。

在本研究中,血管外科和骨科手术接受 DDAVP 治疗术后血钠发生了变化,但是术后第 2 天自行缓

解,之前有研究报道 DDAVP 有增加低钠血症的风险[14];然而在泌尿外科手术中,血钠没有发生明显变化;所以 DDAVP 对于术后血钠的影响需要进一步验证。

对于长期服用阿司匹林的患者或者术前 7 d 服用阿司匹林的患者,术前、术后考虑给予 DDAVP 从而降低患者术中、术后的出血风险[15];对于伴有肝硬化患者行外科手术时,由于肝硬化能够增加出血时间,而给予 DDAVP 能够显著缩短出血时间[16]。

对于有或没有凝血障碍的患者,目前 DDAVP 的适应证,以及未来研究方向如下:黏膜出血、月经、消化道出血、口鼻出血、泌尿系统出血、手术、血小板功能障碍、血小板输注导致的血小板减少、逆转抗血小板药物效果、获得性血友病及获得性血管性血友病[17]。虽然瘀斑面积能够反映表浅的出血情况,内在的出血还需要结合血液检查来判断,但是瘀斑面积以及生化指标能够反映 DDAVP 是否起效以及效果如何。由于样本数量较小,根据初步数据尚无法得出显著性结论。统计分析结果显示,DDVAP 在血管外科手术应用后能够影响血钠、Fb 以及 APTT 从而改善瘀斑的发生率以及瘀斑面积发生程度。由于样本量小,需进一步增加样本量进行统计分析,可能证实 DDAVP 的上述作用。

综上,DDAVP 是有效的止血药物,可以使 FⅧ和 VWF 活性升高 2~6 倍,同时改善血小板功能。DDAVP 在甲型血友病、血管性血友病、尿毒症、肝硬化、先天性和药物导致的血小板功能障碍中可以起到止血作用。DDAVP 相关副作用较少,但是儿童和老年人多次给药需要密切观察。

【参考文献】

[1] Kaufmann JE, Oksche A, Wollheim CB, *et al*. Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP[J]. Clin Invest, 2000, 106(1): 107-116. DOI: 10.1172/jci9516.

[2] Mannucci PM. Desmopressin: an historical introduction[J]. Haemophilia, 2008,14(Suppl 1): 1-4. DOI: 10.1111/j.365-2516.007.01609.x.

[3] Frenette PS, Johnson RC, Hynes RO, *et al*. Platelets roll on stimulated endothelium *in vivo*: an interaction mediated by endothelial P-selectin[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(16): 7450-7454. DOI: 10.1073/pnas.92.16.7450.

[4] Calmer S, Ferkau A, Larmann J, *et al*. Desmopressin (DDAVP) improves recruitment of activated platelets to collagen but simultaneously increases platelet endothelial interactions *in vitro*[J]. Platelets, 2014, 25(1): 8-15. DOI: 10.3109/09537104.2013.767442.

[5] Mannucci PM. Desmopressin: a nontransfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders[J]. Blood, 1988, 72(5): 1449-1455. DOI: 10.073/pnas.92.16.7450.

[6] Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years[J]. Blood, 1997, 90(7): 2515-2521.

[7] 杨宇翔, 朱珊, 郑月宏, 等. 去氨加压素对大隐静脉曲张围手术期出血和血栓形成的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017,16(9): 682-686. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.09.160.
Yang YX, Zhu S, Zheng YH, *et al*. Influence of DDAVP on perioperative bleeding and thrombogenesis for surgery of vein varicose[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2017,16(9): 682-686. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.09.160.

[8] Jin L, Ji HW. Effect of desmopressin on platelet aggregation and blood loss in patients undergoing valvular heart surgery[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(5): 644-647. DOI: 10.4103/0366-6999.151663.

[9] Wang LC, Hu YF, Chen L, *et al*. Desmopressin acetate decreases blood loss in patients with massive hemorrhage undergoing gastrointestinal surgery[J]. Turk J Gastroenterol, 2020,31(6): 474-481. DOI: 10.5152/tjg.2020.19021.

[10] Nitu-Whalley IC, Griffioen A, Harrington C, *et al*. Retrospective review of the management of elective surgery with desmopressin and clotting factor concentrates in patients with von Willebrand disease[J]. Am J Hematol, 2001,66(4): 280-284. DOI: 10.1002/ajh.58.

[11] Koscielny J, von Tempelhoff GF, Ziemer S, *et al*. A practical concept for preoperative management of patients with impaired primary hemostasis[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2004, 10(2): 155-166. DOI: 10.1177/107602960401000206.

[12] Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, *et al*. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines[J]. Ann Thorac Surg, 2011, 91(3): 944-982. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.11.078.

[13] Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(9): 1705-1712. DOI: 10.111/j.538-7836.2011.04432.x.

[14] Fralick M, Schneeweiss S, Wallis CJD, *et al*. Desmopressin and the risk of hyponatremia: a population-based cohort study[J]. PLoS Med, 2019,16(10): e1002930.

[15] Wademan BH, Galvin SD. Desmopressin for reducing postoperative blood loss and transfusion requirements following cardiac surgery in adults[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2014, 18(3): 360-370. DOI: 10.1093/icvts/ivt491.

[16] López P, Otaso JC, Alvarez D, *et al*. Hemostatic and hemodynamic effects of vasopressin analogue DDAVP in patients with cirrhosis[J]. Acta Gastroenterol Latinoam, 1997, 27(2): 59-62.

[17] Svensson PJ, Bergqvist PB, Juul KV, *et al*. Desmopressin in treatment of haematological disorders and in prevention of surgical bleeding[J]. Blood Rev, 2014, 28(3): 95-102. DOI: 10.1016/j.blre.2014.03.001.

(编辑:温玲玲)