

· 临床研究 ·

沸石止血急救纱布对严重创伤大出血止血疗效的临床研究

蔡文伟¹ 李海林² 王弋³ 许利明¹ 付金¹ 孟珍⁴ 肖丽萍⁵

¹浙江省人民医院/杭州医学院附属省人民医院急诊科, 杭州 310014; ²浙江省立同德医院急诊科, 杭州 310012; ³杭州市中医院, 杭州 310011; ⁴杭州沸创生命科技股份有限公司, 杭州 310018; ⁵浙江大学化学系, 杭州 310028

通信作者: 肖丽萍, Email: lpxiao@zju.edu.cn

【摘要】目的 观察新型沸石止血急救纱布治疗开放性创伤活动性出血的有效性及其安全性。

方法 采用多中心、单组目标值法, 选取 100 例存在一处或多处急性、开放性、深达肌层且需外科缝合的创伤活动性出血伤口的患者, 观察新型沸石止血急救纱布对伤口的止血效果。结果 试验在 3 家中心开展, 共收录 100 例患者, 完成全部实验 98 例, 脱落 2 例。剔除 5 例 (含脱落 2 例), 最终纳入 PPS 集 95 例。5 min 内止血总有效率为 99%, 95%CI 下限为 94.55%; PPS 分析与 FAS 分析一致, 未发生与器械有关的不良事件。结论 新型沸石止血急救纱布用于治疗开放性创伤出血的止血效果确切, 安全性好, 值得临床推广使用。

【关键词】沸石纱布; 活动性出血; 止血; 急救

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.07.024

不可控制的大出血是战争、车祸及其他意外事故死亡的主要原因。据统计, 战伤中有 18% 以上的死亡是可以通过有效止血而避免的。如何在出血后的黄金时间内进行快速有效止血仍是国内外研究的重点方向。

沸石是一种无机微孔的硅铝酸盐, 大量研究表明, 沸石等无机止血材料对大出血的止血效果是最好的^[1]。浙江大学范杰教授课题组采用原位水热合成技术, 使无机沸石牢固地粘附于柔性纱布上。在动物实验中, 沸石止血急救纱布的有效性和安全性明显优于美军作战纱布^[2]。本临床研究采用多中心单组目标值法, 观察新型沸石止血急救纱布在创伤大出血止血急救中的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 沸石止血急救纱布

沸石止血急救纱布是负载有沸石的脱脂棉纱布, 其预期用途为适用于严重创伤大出血的止血、外科手术切口的止血以及其它需缝合伤口的辅助止血。本临床研究的沸石止血急救纱布由杭州沸创生命科技股份有限公司生产, 规格为 9 cm × 10 cm。

1.2 临床试验方法

本临床试验采用三中心单组目标值法, 三家临床研究中分别为 2 家三级甲等综合性医院和 1 家三级甲等综合性中医院。

1.3 病例入组和排除标准

入组标准: ①让患者了解试验全过程, 自愿参加并签署知情同意书; ②年龄 18~70 岁, 男女均可; ③存在一处或多处急性、开放性、至少深达肌层且需外科缝合的创伤

出血伤口; ④伤口出血状态经研究者评估为活动性出血。

排除标准: ①已发生出血性休克者; ②颅内出血、胸腹腔实体脏器、空腔脏器出血或黏膜出血; ③患者入组前 2 周内, 接受过影响凝血功能的系统给药, 包括但不限于华法林、肝素、止血敏、止血芳酸、凝血酶、凝血因子、阿司匹林等; ④既往确诊为血友病患者; ⑤经研究者判断具有生命威胁的创伤患者; ⑥孕妇、准备妊娠或哺乳期妇女; ⑦入选前 1 个月内曾参加任何临床试验者; ⑧研究者认为存在不能参加临床试验的其他情况。

1.4 样本量的计算

结合国外同类产品的相关临床文献及具有 5 年以上临床经验的固定创伤专科主任医师团队经验评估, 本试验中设定目标值 95% 可信区间下限为 0.85, 预期有效率为 0.95, 检验效能为 0.80, 单侧 $\alpha=0.025$, 估计样本量为 79 例, 考虑 20% 的脱落率和剔除率, 总样本量最终确定为 100 例。

1.5 伦理审批情况

本研究方案经三中心医学伦理委员会审核, 同意本研究方案的开展。伦理审批号分别为: 2021QX016 (浙江省人民医院); 浙同德伦理审字第【2021】004 号、浙同德快审字第【2021】067 号 (浙江省立同德医院); 【2021】医伦审第(061)号 (杭州市第一人民医院)。受试者参与试验之前, 研究人员向所有受试者详细说明了试验器械的性质, 试验的目的、过程、方法, 风险, 安全性及保障, 受试者权益和义务, 自愿参加的原则, 并获得所有受试者的知情同意书。整个试验过程符合伦理学相关要求。

1.6 使用方法

用无菌纱布等清除伤口周围杂物和血液，打开沸石止血急救纱布包装袋，取出沸石止血急救纱布置于伤口部位，以一定力度按压 5 min。如果伤口过大，可使用多包沸石止血急救纱布。

1.7 观察指标

主要疗效指标：5 min 内止血总有效率。次要疗效指标：5 min 内完全止血率，5 min 内有效止血率，5 min 内无效止血率。安全性指标：SAE 发生率、AE 发生率、器械缺陷发生率。

1.8 临床有效性评价和安全性评价标准

止血效果评价标准：①完全止血：5 min 时出血不再扩大，伤口无渗血；②有效止血：5 min 时出血不再扩大，但伤口仍有少量渗血；③无效止血：5 min 时未能止血。5 min 内止血总有效率 = 5 min 内完全止血率 + 5 min 内有效止血率。安全性评价标准：实验室检查评价标准参考相应研究单位正常值范围。

1.9 统计学方法

预先指定主要评价指标有临床意义的目标值，设定目标值 95% 可信区间下限为 0.85，预期有效率为 0.95，检验效能 0.80，单侧 $\alpha=0.025$ ，通过考察单组临床试验主要评价指标的结果是否在指定的目标值范围内，从而评价试验器械有效性/安全性。所有统计分析采用 SAS 9.4 版本的统计分析软件计算。

2 临床试验结果

2.1 入组情况及人群分析

选取 2021 年 8 月 31 日至 2022 年 2 月 6 日期间，三家中心（浙江省人民医院 55 例，浙江省立同德医院 32 例，杭州市第一人民医院 13 例）共入组 100 例存在一处或多处急性、开放性、至少深达肌层且需外科缝合的创伤活动性出血伤口的患者。受试者年龄在 18~88 岁之间，其中 2 例超过 70 岁；受试者年龄为 (44.10 ± 14.64) 岁；其中男性 73 例 (73.00)，女性 27 例 (27.00)。完成全部实验 98 例，脱落 2 例（拆线期失访）。试验过程中有 5 例受试者因不符合入选标准未进入符合方案集中（2 例仅小清创不缝合故剔除，2 例年龄超过 70 岁而剔除，1 例因入组前两周内服用过阿司匹林而剔除），最终纳入 PPS 集 95 例。见表 1、表 2。

2.2 伤口部位情况

对受试者伤口部位及伤口深度进行评估分析，受试者伤口的长度和深度分别为 (4.26 ± 3.30) cm 和 (1.07 ± 0.64) cm。伤口部位主要为四肢 (70 例, 70%) 和头面部、颈部 (24 例, 24%)，见表 3。

2.3 止血有效性和安全性

2.3.1 主要疗效指标分析 本试验对主要疗效指标与设定的目标值进行比较，设定目标值 95%CI 下限为 0.85。经分析，5 min 内止血总有效率为 99.00% (FAS)，95%CI 下限为 94.55%，达到预期研究目的，PPS 与 FAS 分析一致，见表 4。

2.3.2 次要疗效指标分析 次要疗效指标经 FAS 分析，5 min 内完全止血率、有效止血率、无效止血率分别为 69.00%、30.00%、1.00%；PPS 与 FAS 分析基本一致，见表 5。

表 1 病例人口学特征

指标	结果 (n=100)
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	44.10 \pm 14.64
身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	168.15 \pm 8.46
体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	63.60 \pm 11.08
性别 (例, %)	
男	73 (73)
女	27 (27)
既往用药史 (例, %)	
是	16 (16)
否	84 (84)
近两周内用药史 (例, %)	
是	12 (12)
否	88 (88)

表 2 病例入组完成及分析数据集 (例, %)

受试者分布	结果 (n=100)
签署知情同意人数	100 (100)
入组人数 / 筛选成功人数	100 (100)
完成试验人数	98 (98)
中止试验人数	2 (2)
全分析集	100 (100)
符合方案集	95 (95)
安全分析集	100 (100)

表 3 伤口部位评估

指标	结果 (n=100)
伤口部位 (例, %)	
头面部、颈部	24 (24)
下腹部、会阴部	0 (0)
胸部、上腹部、臀部	1 (1)
四肢	70 (70)
关节	5 (5)
长度 (cm, $\bar{x} \pm s$)	4.26 \pm 3.30
深度 (cm, $\bar{x} \pm s$)	1.07 \pm 0.64

表 4 5 min 内止血总有效率

指标	FAS(n=100) ^a	PPS(n=95) ^b
总有效 ^c	99	94
无效	1	1
总有效率 (95%CI 下限)	99.00% (94.55%)	98.95% (94.27%)

注：^a为全分析集；^b为符合方案集；^c为总有效包括完全止血和有效止血的人数

表 5 5 min 内止血率分析 (例, %)

指标	FAS(n=100) ^a	PPS(n=95) ^b
完全止血	69 (69.00)	66 (69.47)
有效止血	30 (30.00)	28 (29.47)
无效止血	1 (1.00)	1 (1.05)

注：^a为全分析集；^b为符合方案集

2.3.3 安全性 临床试验安全性分析显示，试验过程中共 10 例受试者发生 16 例次不良事件，不良事件严重程度均为轻度。所有不良事件经研究者判定后均为与试验器械无关。未发现器械缺陷。

3 讨论

不可控制的大出血始终是创伤的主要致死原因之一，有效控制大出血可以降低创伤的病死率。美军《战伤战术救治指南》(Tactical Combat Casualty Care, TCCC) 一直把止血放在战伤救治的首位。

理想型止血材料应包含如下特征：可在短时间内阻止严重的动静脉出血；无毒副作用或其他不良影响；无疼痛或热损伤，无医疗风险；使用便携；适于多种复杂伤口；理化性质稳定、实用性强；成本低；直径小，便于深入伤口内部^[3-5]。目前紧急止血材料主要包括以沸石和高岭土为代表的无机矿物类和壳聚糖为代表的有机物类两大类。壳聚糖是从海洋节肢动物中提取的多糖化合物，具有一定的抗菌和止血作用，但其酸性会导致植入体内后产生急性炎症引发过敏现象^[6]。沸石是一种无机微孔的硅铝酸盐，具离子交换、吸附、表面催化功能。大量研究表明，沸石等无机止血材料对大出血的止血效果是最好的^[1]。因此，美军 TCCC 指南明确指出不可压迫的大出血，首选使用沸石敷料^[7]。

由于创伤大出血的患者需要在事故发生后白金十分钟内进行紧急救治，创伤大出血患者临床入组有伦理局限性。目前国外的紧急止血产品如美军列装的作战纱布 (CG) 以及壳聚糖纱布 (Celox RG) 在获取 FDA 批文前均未展开临床试验，其上市后的临床应用研究文献资料均为真实世界研究 (RWs)。122 例以色列国防军医疗队在交界处使用作战纱布的成功率为 88.6%，非交界处使用作战纱布的成功率为 91.9%^[8]，壳聚糖的成功率分别为 76% 和 90%^[9-10]。前期在动物股动脉致死性出血模型中，与美军作战纱布相比，沸石止血纱布的止血时间缩短了 60%，失血量减少 40%，其有效性和安全性明显优于美军作战纱布^[2,11]。本临床研究中设定的止血有效性的主要疗效指标“5 分钟内止血总效率”的目标值为 95%，该指标已明显高于国外同类临床文献值，试验结果显示，5 min 内止血总有效率为 99.00%，达到预期研究目的，且已经显著高于国外同类产品的临床文献值。

沸石类产品最大的安全隐患是放热灼伤以及残留在伤口处难以清创。浙江大学范杰教授课题组自主研发了沸石止血纱布技术，即采用原位水热合成的方法，使无机沸石牢固地粘附于柔性的纱布上。外观与普通脱脂棉纱布完全一样，其伤口适应性也跟普通脱脂棉纱布一样，使用后直接移除即可。在试验过程中没有放热现象出现，未见任何与沸石止血纱布相关的不良事件，表明在创伤大出血过程中使用沸石止血纱布止血是安全有效的。并且在临床试验中患者的体验感以及医生的操作方便度都反馈良好。

综上所述，新型沸石止血急救纱布用于治疗开放性创伤出血的止血效果确切，安全性好，值得临床推广使用。

作者贡献声明 蔡文伟、李海林、王弋：研究指导、论文修改；许利明：病例收集；孟诊、肖丽萍：数据整理、数据统计学分析、论文撰写、论文修改

参 考 文 献

- [1] Marris E. The war against wounds[J]. *Nature*, 2007, 446: 369-371. DOI: 10.1038/446369a.
- [2] Yu LS, Shang XQ, Chen H, et al. A tightly-bonded and flexible mesoporous zeolite-cotton hybrid hemostat[J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 1932. DOI: 10.1038/s41467-019-09849-9.
- [3] Carraway JW, Kent D, Young K, et al. Comparison of a new mineral based hemostatic agent to a commercially available granular zeolite agent for hemostasis in a swine model of lethal extremity arterial hemorrhage[J]. *J Resuscitation*, 2008, 78(2):230-235. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2008.02.019.
- [4] Pusateri AE, Holcomb JB, Kheirabadi BS, et al. Making Sense of the Preclinical Literature on Advanced Hemostatic Products[J]. *J Trauma*, 2006, 60(3):674-682. DOI: 10.1097/01.ta.0000196672.47783.fd.
- [5] 赵一璠, 赵京禹, 付小兵. 战创伤用局部快速止血材料的研究进展 [J]. *中华创伤杂志*, 2018, 34(6):534-540. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2018.06.009.
- [6] Wedmore I, McManus JG, Pusateri AE, et al. A special report on the chitosan-based hemostatic dressing: experience in current combat operations[J]. *J Trauma*, 2006, 60(3): 655-658. DOI: 10.1097/01.ta.0000199392.91772.44.
- [7] Bennett BL. Bleeding control using hemostatic dressings: lessons learned[J]. *Wildern Environ Med*, 2017, 28(2_suppl): S39-S49. DOI: 10.1016/j.wem.2016.12.005.
- [8] Shina A, Lipsky AM, Nadler R, et al. Prehospital use of hemostatic dressings by the Israel Defense Forces Medical Corps: a case series of 122 patients[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 79(4 Suppl 2): S204-S209. DOI: 10.1097/TA.0000000000000720.
- [9] Brown MA, Daya MR, Worley JA. Experience with chitosan dressings in a civilian EMS system[J]. *J Emerg Med*, 2009, 37(1): 1-7. DOI: 10.1016/j.jememmed.2007.05.043.
- [10] Te Grotenhuis R, van Grunsven PM, Heutz WMJM, et al. Prehospital use of hemostatic dressings in emergency medical services in the Netherlands: a prospective study of 66 cases[J]. *Injury*, 2016, 47(5): 1007-1011. DOI: 10.1016/j.injury.2016.01.005.
- [11] Shang XQ, Chen H, Castagnola V, et al. Unusual zymogen activation patterns in the protein corona of Ca-zeolites[J]. *Nat Catal*, 2021, 4(7): 607-614. DOI: 10.1038/s41929-021-00654-6.

(收稿日期：2024-01-24)

(本文编辑：张斯龙)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突