

· 专家论坛 ·

美国胸外科学会血液保护指南解读

方颖慧, 龙 村

[关键词]: 外科; 围手术期; 血液保护; 指南

[中图分类号]: R654.1 [文献标识码]: A [文章编号]: 1672-1403(2013)03-0001-03

血液为再生能力很差的自然资源。临床用血紧张在全球范围内存在。从 2006 年到 2011 年六年内,北京用量从 93 吨增长到 1 285 吨,而全国用量从 2 277 吨增长到 4 164 吨。2011 年上半年,北京市住院人数增加了 10%,而献血人数减少了 6%。造成用量增加的因素包括,老年人手术量增加、手术理念的变更、姑息性手术的增加、新农合的实施及疾病谱的变化。输血可带来各种风险,如,肝炎、HIV 感染、免疫反应等。另外对于心脏手术患者来说,异体血的输入可对短期或长期的预后产生不良影响。

合理用血的原则首先要明确输血的目的,即保证组织的氧供和补充血液成分改善凝血功能,血液不能作为营养和扩容使用。血液保护需要多科室进行团队协作,从术前、术中和术后多环节出发,利用各种技术和手段制定多模式的血液保护操作规程。节约用血,科学用血不仅可缓解血源紧张,可将现有血液用量降低 50%。更重要的是减少术后并发症,提高医疗质量。

作者根据中国国情对最新版美国胸外科学会血液保护指南^[1]进行重点解读,希望能对我国心脏外科的节约用血有指导作用。

1 风险评估

心脏手术围术期出血及输血的高危因素包括:高龄、术前贫血、低体重、非冠脉旁路移植手术、急诊手术、术前使用抗凝血药物、先天或获得性的凝血功能障碍、以及多种并存疾病。对于存在高危因素的患者,围术期应制定详细的血液保护计划。血小板减少的患者($Plt < 50 \times 10^9/L$)、对阿司匹林或其它抗血小板药物高度敏感的患者,可通过血小板功能试验异常或出血时间延长确定,或血小板功能异常的患者是出血的高危人群。

除非术前存在出血病史,术前不建议常规检查内源性凝血途径。

2 术前干预

无急性冠脉综合征的患者术前应停用弱效的抗血小板药物(如,阿司匹林),强效的抗血栓和抗血小板药物(包括二磷酸腺苷受体拮抗剂,直接凝血酶抑制剂,低分子量肝素,血小板糖蛋白抑制剂,组织型纤溶酶原激活物,链激酶)可增加心脏手术的出血,术前建议停用。停用时间根据不同药物的药效半衰期和逆转的可能性而定。而普通肝素是唯一的可以较短时间停用或者不停用的药物。

冠状动脉重建的手术(停跳或不停跳)前应尽量停用血小板 P2Y₁₂ 受体抑制剂。具体停用时间依赖药物的药效动力学,但对于不可逆的 P2Y₁₂ 血小板受体抑制剂建议至少停用三天。床旁检验(point-of-care test)测试血小板三磷酸腺苷(ADP)的反应性可发现氯吡格雷无反应的患者,此类患者可不需要术前停用氯吡格雷,从而得到早期的冠脉血管重建手术。

冠状动脉旁路移植术(CABG)术后的患者,联合使用 P2Y₁₂ 受体抑制剂和阿司匹林可增加二次开胸和后续手术的风险;因此,除了指南中建议进行三联抗血小板治疗的患者(如,急性冠脉综合征的患者或近期接受了药物洗脱支架的患者),不建议术后联合使用此两类药物。

对于术前贫血的患者、拒绝输血的患者(如耶和华见证人)或者术后有高度贫血发生风险的患者,心脏手术前可联合使用促红细胞生成素(EPO)和铁剂以增加红细胞的储备。但存在心血管系统血栓风险的患者(如,症状不稳定的冠状动脉重建手术患者)应慎用。心脏手术前实施储存式自体输血的患者,可使用重组人 EPO 恢复红细胞容积。但是,尚缺乏这种药物在心脏手术患者中使用的安全性的大规模研究,因此,需要与发生心血管系统血栓的风险进行权衡(如,症状不稳定的冠状动脉重建

手术患者)。

用经皮血氧测定法取代动脉血气分析,可减少患者因抽血所损失的血液。

3 红细胞输入指征

当血红蛋白浓度小于 60 g/L 时,需要紧急输入红细胞。大多数血红蛋白浓度小于 70 g/L 的术后患者,建议输入红细胞,但是尚无高质量的证据支持此观点。中度低温体外循环(CPB)过程中,当血红蛋白浓度小于 60 g/L 时应输入红细胞。当血红蛋白浓度大于 60 g/L 时,应根据患者的临床状况综合考虑决定是否输入红细胞。患者自身因素包括包括,年龄、疾病的严重程度、心脏功能及重要终末器官缺血程度。临床状况包括血液丢失的程度和速度。实验室及临床指标包括红细胞比容、静脉血氧饱和度、心电图、超声心动图所提示的缺血。患者有脑氧供不足的风险时(既往有脑血管卒中、糖尿病、脑血管疾病、颈动脉狭窄),作为输血时机的血红蛋白浓度值应适当提高。

血红蛋白浓度大于 100 g/L 时,输血并不能改善氧供,此时不建议输入红细胞。但当心脏外重要终末器官(如中枢神经系统和肠等)提示缺血时,即使血红蛋白浓度大于 100 g/L,仍有很多证据支持输入红细胞是适当的选择。

当有出血的临床证据或者在床旁检验的指导下,可及时和准确的输入非红细胞血制品,以改善凝血功能。

4 其他血液制品的使用

对于因一种或多种凝血因子缺乏而导致的严重出血的患者,当特定的凝血因子制品无法获得时,可输入血浆。出血的患儿大量输入红细胞时,血浆应作为大量输血的重要成分给予输入。心脏手术的患者如果不存在凝血功能障碍,则不应预防性输入血浆。因其可使患者暴露于异体输血的并发症和 risk 中,且并不能减少患者出血。凝血酶原复合体浓缩物(PCC)可用于紧急逆转华法林的作用。当不存在出血时,血浆不应该用于逆转华法林的作用。VII 因子缺乏时应输入血浆。

体外循环下的心脏手术,当其它常规的血液保护措施无法有效的改善患者出血时,XIII 因子可有助于稳定凝血块。

当异体输血不可避免时,应尽量使用去白细胞处理的异体血。去白细胞处理对于实施心脏手术的患者可能更有意义。

血浆血小板去除术可作为多模式血液保护措施的组成部分,当可分离足够的血小板时,对于高危患儿是有效的。

CPB 下的心脏手术后,对常规止血措施反应性差的非手术原因的顽固性出血,可考虑使用重组人凝血因子 VIIa。

抗凝血酶介导的华法林抵抗的患者,在 CPB 前使用抗凝血酶 III 可减少血浆的使用。但是对于凝血酶耗竭的患者或者由于信仰拒绝输血的患者,没有很好的证据支持抗凝血酶 III 有效。

对于 B 型血友病的患者或由于信仰原因不接受原始的血液成分但需行心脏手术的患者,可使用凝血因子 IX 或者含凝血因子 IX 的凝血因子复合物。

5 术中用药

精氨酸加压素对于尿毒症、CPB 导致的血小板功能障碍及 I 型血管性假血友病等疾病造成的血小板功能障碍有效,可减少出血及输血。但是,在 CPB 下的心脏手术后不建议常规的预防性使用精氨酸加压素。

双嘧达莫对于预防 CABG 后移植血管堵塞无优势,反而不必要的增加了出血的风险。双嘧达莫不可用于减少术后出血。

赖氨酸类似物如:6-氨基己酸、氨甲环酸,可降低心脏手术总的血液丢失量和减少需要异体输血的患者数量。

大剂量(6 百万 KIU)和小剂量(1 百万 KIU)的抑肽酶均可降低心脏手术需要输血的患者数量,出血的总量及二次开胸手术,但因其风险大于受益,并不建议常规用做血液保护的措施。在成年患者中,大剂量抑肽酶可使 30 天死亡率增加 49%~53%,肾功能不全增加 47%。对于婴儿和儿童尚无类似研究。

6 血液回收

CPB 下的心脏手术可常规使用离心法回收红细胞。CPB 时可直接回输心内吸引的血液或者通过离心回收的浓缩红细胞进行自体血回输。CPB 后机内余血回输,可作为减少异体输血的重要方法,离心后回输更佳。

术后纵膈引流的血液经离心和洗涤处理,去除脂肪栓子、炎性因子后回输可减少异体血的使用。未经处理的引流血液不可直接回输。

患有恶性肿瘤的患者,心脏手术且存在出血的高危因素时,可使用从手术野回收,离心的血液处理

后回输。新的证据表明异体血的使用对肿瘤患者更加不利。

7 微创手术

在合适的患者中,使用胸主动脉腔内修复术修复降主动脉病变,与开胸手术比较可减少出血及输血。

非 CPB 下 CABG 对血液保护有利,但需与急诊转为 CPB 和移植物闭塞的可能性增加之间做出权衡。

8 CPB 管理

CPB 时使用开放的静脉储血器膜式氧合器系统可减少用血和提高安全性。常规使用微量停搏液灌注技术作为血液保护的方法之一,可以减少给予的晶体停搏液的量,特别是对于容量过负荷的充血性心力衰竭患者。然而,与传统的 4:1 含血停搏液比较,微量停搏液没有明显减少红细胞的输入。

合并肝素诱导血小板减少血栓(HIT)的体外膜肺氧合(ECMO)支持的患儿,其抗凝应使用其他的非肝素抗凝治疗,例如:低分子肝素或者直接凝血酶抑制剂(例如:重组水蛭素、比伐卢定或阿加曲班)。

ECMO 患儿应进行成分输血治疗。主张通过输血来确保携氧能力,保证正常抗凝血酶Ⅲ(AT)活性(正常值的 80%~120%)和纤维蛋白原(Fib)水平(2.5~3.0 g/L),维持血小板计数高于 $80\sim 100\times 10^9/L$ 。

可以考虑使用抗纤溶药物(6-氨基己酸,氨甲环酸)来减少 ECMO 患儿中出血并发症的发生率。

在发生威胁生命的出血的 ECMO 患儿中,给予重组 VII 因子治疗可能有益。此时,需要两个前提:即无外科出血和血液内有一定量的凝血因子。但是,需与发生灾难性的急性血栓并发症相权衡。

使用迷你 CPB 管路从而减少预充量,减轻血液稀释,可起到血液保护作用,尤其是对于血液稀释的副作用存在高风险的患儿(例如:儿童和耶和华见证人)。

负压吸引的静脉回流与迷你管路一同使用被证实有减少出血和输血的作用。使用具有生物相容性的 CPB 管路可以作为血液保护多种措施的一部分,使用改良超滤(MUF)可起到血液保护的作用,可以减少成人心脏手术患儿术后的失血。而使用常规超滤或者是零平衡超滤(ZBUF)并没有充分的证据证明其有益于血液保护和减少术后出血。不建议在 CPB 管路上添加白细胞滤器,因其可激活白细胞而造成不良后果。

当 CPB 时间超过 2~3 h 时,维持较高的或者个

体化的肝素浓度可以降低凝血系统的激活、减少血小板和血浆凝血蛋白的消耗,从而减少输血。使用滴定法或经验性的低剂量(50%肝素总量)鱼精蛋白逆转肝素化,从而减低 CPB 后鱼精蛋白总量和鱼精蛋白/肝素使用比例,可减少出血和输血。低剂量的肝素化(ACT 300s)对于 CPB 时的血液保护是否有效尚未明确,同时肝素化不够的可能性和其他安全性的问题尚无充分的研究。

急性等容血液稀释作为血液保护的方法之一,其有效性尚不明确,但可作为血液保护综合措施的重要组成部分。CPB 管路内的自体血回输可作为血液保护的措施。

9 局部止血药

局部止血药可在吻合口处,通过局部压迫作用或者封闭作用起到止血效果。CPB 下的心脏手术后,在手术创伤部位局部使用抗纤溶药物可减少引流和输血量。

10 术后管理

有实验尝试使用治疗性的呼气末正压通气(PEEP)减少术后出血过多,但其有效性尚未证实。但预防性使用 PEEP 减少术后出血是无效的。

11 血资源管理

建立一个多学科的血液管理团队是减少出血及输血,追求最佳预后的重要保证,应包括外科医师、灌注医师、麻醉医师、护士、ICU 医师、住院医师、血库管理者、心脏病专家等。

降低异体血的使用以及为心脏手术提供最佳的血液保护措施是需要从各种方面综合考虑,包括团队协作、政策的支持、床旁检验指导下的必须遵守的输血计划、以及上述各项血液保护措施。

在血液保护的临床实践过程中,需使用循证的方法制定详细完整的多模式的血液保护计划。并且需要不断评估各项血液保护措施以及新技术的效果,从而使血液保护方案更加完善。

文献:

- [1] Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, *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.

(收稿日期:2012-05-24)

(修订日期:2012-08-15)

· 临床研究 ·

不同剂量氨甲环酸对心脏瓣膜术患者血液的保护作用

杜英杰, 王古岩, 杨丽静, 石 佳, 吉冰洋, 郑 哲

[摘要]:目的 比较低、中、高三种不同剂量氨甲环酸对心脏瓣膜手术患者的血液保护效果。方法 2009 年 2 月至 2010 年 2 月,择期行心脏瓣膜手术患者 150 例,随机分成 3 组:低剂量组($n=49$),负荷量 10 mg/kg,维持量 2 mg/(kg·h);中剂量组($n=51$),负荷量为 15 mg/kg,维持量为 8 mg/(kg·h);高剂量组($n=50$),负荷量为 30 mg/kg,维持量为 16 mg/(kg·h)。记录术后胸管引流量,红细胞、血浆、血小板的使用情况,以及住院死亡和并发症发生率。结果 低、中、高三组患者术后 6 h 引流量 [(324.90±196.05) vs. (303.73±185.03) vs. (255.31±121.81) ml], 24 h 引流量 [(611.67±281.56) vs. (601.50±304.33) vs. (555.82±239.16) ml] 和总引流量 [(744.48±350.90) vs. (712.20±359.15) vs. (658.67±290.07) ml] 比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。三种剂量下,异体红细胞、新鲜冰冻血浆、血小板的使用率及使用量亦无统计学差异 ($P>0.05$)。三组患者并发症发生率无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 低、中、高三种剂量的氨甲环酸对瓣膜手术患者术后出血、输血及术后并发症的影响无显著差异,术中推荐应用低剂量。

[关键词]: 氨甲环酸; 心脏瓣膜手术; 血液保护; 术后出血; 输血

[中图分类号]: R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:** 1672-1403(2013)04-0004-05

Comparison of blood-saving effects of different dose of tranexamic acid in cardiac valvular surgery

Du Ying-jie, Wang Gu-yan, Yang Li-jing, Shi Jia, Ji Bing-yang, Zheng Zhe

Department of Anesthesiology, Fuwai Hospital, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, National Center for cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: Wang Gu-yan, Email: guyanwang2006@163.com

[Abstract]: Objective To compare the blood-saving effect of different dose of tranexamic acid in cardiac valvular surgery. **Methods** From February 2009 to February 2010, one hundred and fifty patients were randomly divided into 3 groups according to different dose of tranexamic acid in cardiac valvular surgery: low dose group ($n=49$), the loading dose was 10 mg/kg and maintenance dose was 2 mg/(kg·h); moderate dose group ($n=51$), the loading dose was 15 mg/kg and maintenance dose was 8 mg/(kg·h); high dose group ($n=50$), the loading dose was 30 mg/kg and maintenance dose was 16 mg/(kg·h). The bolus of tranexamic acid was infused intravenously within 30 min after induction followed by continuous infusion until the end of operation. The volume of chest tube drainage was recorded at 6 h and 24 h after operation. The total volume was calculated. The requirement for transfusion of allogeneic red blood cells (RBC), platelet (Plt) and fresh frozen plasma (FFP) were also recorded. **Results** There were no significant differences in the volume of chest tube drainage at 6 h ((324.90±196.05) vs. (303.73±185.03) vs. (255.31±121.81) ml), 24 h ((611.67±281.56) vs. (601.50±304.33) vs. (555.82±239.16) ml) and the total volume ((744.48±350.90) vs. (712.20±359.15) vs. (658.67±290.07) ml) after operation ($P>0.05$). Moreover, the requirements for transfusion of allogeneic RBC, Plt and FFP were not significantly different ($P>0.05$). No fatalities occurred during the hospital stay in any of the 3 groups. **Conclusion** There are no significant differences in transfusion and chest tube drainage in the 3 different dose groups. Therefore, low dose of tranexamic acid is recommended for blood-saving in cardiac valvular surgery.

[Key words]: Tranexamic acid; Cardiac valve surgery; Blood-saving effect; Postoperative hemorrhage; Blood transfusion

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费资助(2009-F06)

作者单位: 10037 北京,北京协和医学院,中国医学科学院,国家心血管病中心,心血管疾病国家重点实验室,阜外心血管病医院,麻醉科(杜英杰,王古岩,杨丽静,石 佳),体外循环科(吉冰洋),心外科(郑 哲)

通讯作者: 王古岩, Email: guyanwang2006@163.com

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)心脏手术中血液与异物管道接触引起纤溶激活,血浆中凝血因子及血小板过度消耗,导致围术期大量出血,异体血液制品使用风险增加^[1-2]。这不仅增加传染病(如肝炎和艾滋病等)的感染机率,还增加了再次手术风险,增加术后发病率和死亡率^[1-2]。

自氨甲环酸应用于临床以来,能够达到血液保护作用的使用剂量仍在争论之中^[3-7]。目前,临床使用剂量方案相差悬殊,总量范围从 1~20 g 不等^[8]。因此,有必要寻找更低而确保有效的使用剂量。我们注意到 Nuttall 等人建议使用较低的剂量,同时可确保血浆浓度维持在 20 mg/L。具体剂量为负荷剂量 10 mg/kg 之后以 2 mg/(kg·h)速度持续至手术结束^[9]。本研究根据药代动力学研究结果采用前瞻性、随机、双盲临床试验将常用高剂量减半^[10],通过设计低、中、高三种给药剂量,比较不同剂量氨甲环酸对于心脏瓣膜手术术后出血和输血的影响,以确定氨甲环酸在心脏瓣膜手术中应用的最佳剂量。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究经本院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。2009 年 2 月至 2010 年 2 月,择期行心脏瓣膜手术的患者 150 例,年龄 20~74 岁,体重指数 16~32 kg/m²,ASA 分级 I~III 级,NYHA 分级 I~III 级,左室射血分数>35%,既往无心脏手术史和/或急性心肌梗死(>1 个月)病史;术前无贫血[血红蛋白(Hb)>100 g/L],未服用抗血小板药物(如阿司匹林、波立维等),凝血、肝、肾功能未见异常。采用随机数字表法,将患者随机分为 3 组:低剂量组(L 组, n=49)、中剂量组(M 组, n=51)和高剂量组(H 组, n=50)。三组药液均由一名麻醉人员在手术前按照随机号的组别配制,该人员不参与患者的治疗。参与手术的医护人员均不知道患者的分组情况。

1.2 麻醉方法 术前 1.5 h 口服地西洋 10 mg,麻醉前 30 min 肌肉注射吗啡 10 mg。入室后建立静脉通路,常规监测 ECG、脉搏氧饱和度(SpO₂)、有创动脉压、鼻咽温和直肠温。麻醉诱导:静脉注射咪唑仑 0.1 mg/kg、芬太尼 5~10 μg/kg 和哌库溴铵 0.1 mg/kg,气管插管后行机械通气,维持呼气末二氧化碳分压(P_{ET}CO₂) 35~45 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。颈内静脉穿刺监测 CVP。不同组别氨甲环酸(批号:20090035,上海信宜医药公司)的使用情况:L 组负荷量为 10 mg/kg,维持量为 2 mg/(kg·h);M 组

的负荷剂量是 15 mg/kg,维持量为 8 mg/(kg·h);H 组的负荷剂量为 30 mg/kg,维持量为 16 mg/(kg·h)。三组负荷量均在麻醉诱导后输注,30 min 内输完,然后给予维持量持续输注直至手术结束。麻醉维持:吸入 1%~2%七氟醚,间断静脉注射芬太尼和哌库溴铵,持续泵入丙泊酚。

1.3 手术方法 手术采用标准胸骨正中切口,静脉注射肝素 400 U/kg,5 min 后测定 ACT 值(HEMO-CHRON[®] Jr.signature 多功能医用凝血自动测定仪,ACT⁺,美国),ACT 在 CPB 开始和期间维持 480 s 以上。在心脏停跳下行瓣膜置换或瓣膜成形手术。脱离体外循环机后,鱼精蛋白中和肝素的比例为 0.8~1:1,测定中和后的 ACT 值,使 ACT<150 s。常规留置胸腔、心包、纵隔引流管接无菌水封瓶,止血关胸。术中采用 BW-8100A 型自体血液回收机行自体血回输。

1.4 指标测定 术后 24 h 抽取患者中心静脉血测定:Hb、血小板(Plt)、血肌酐及尿素氮。记录术后 6 h、24 h 及术后总的胸管引流量。记录术中、术后使用异体红细胞(RBC)、Plt 及新鲜冰冻血浆(FFP)的使用率及输入量。输入 RBC 的指证为 Hb<90 g/L;输入 FFP 的指证为术后胸管引流量>150 ml/h 或>100 ml/h 连续 2 h。记录手术时间、CPB 时间、主动脉阻断时间,记录自体血液回收机的使用情况。记录术后 ICU 停留时间、住院时间,以及住院期间死亡和并发症的发生情况。

1.5 统计方法 应用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布资料经对数转化成近似正态分布资料后进行检验。三组之间组间比较应用单因素方差分析,组内比较采用重复测量设计的方差分析。计数资料组间比较应用卡方检验,等级资料进行秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

三组患者术前性别、年龄、心、肾功能及其他合并症等一般情况、术中的手术时间、CPB 时间、阻断时间及术中自体血液回收情况的指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 Hb、血肌酐、尿素氮的值比较差异亦无统计学意义($P>0.05$)。患者均无院内死亡,其他术后并发症的发生情况详见表 1。L 组、M 组、H 组术后 6 h、24 h、术后总引流量、血液制品(RBC, FFP, Plt)的使用率组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 2。

表 1 术前、术中及术后资料($\bar{x}\pm s$)

指标/分组	L 组(n=49)	M 组(n=51)	H 组(n=50)	P 值
年龄(岁)	53.12±9.87	49.96±13.85	50.18±11.93	0.347
男性	29	23	21	0.190
体重指数(kg/m ²)	23.93±3.21	23.11±2.92	23.58±3.70	0.462
心功能分级	2.16±0.51	2.35±0.59	2.12±0.48	0.075
术前 LVEF(%)	61.00±6.71	61.14±8.26	59.28±9.51	0.457
LVDEV(mm)	53.55±8.33	53.73±11.11	56.76±9.81	0.190
心胸比	0.57±0.07	0.58±0.09	0.60±0.07	0.261
术前 Hb(g/L)	142.18±17.93	139.61±24.47	139.24±17.49	0.734
术前血清肌酐(μmol/L)	79.38±16.83	85.67±63.5	75.38±39.98	0.053
术前尿素氮(mmol/L)	2.46±0.87	2.39±0.91	2.21±0.82	0.351
术前 PT(S)	14.18±1.74	14.24±1.02	14.05±1.02	0.762
凝血酶原活动度(%)	85.22±18.69	84.69±13.67	89.38±14.21	0.263
INR	1.12±0.17	1.14±0.14	1.11±0.11	0.562
手术时间(min)	219.80±59.99	219.65±48.79	221.06±68.52	0.972
CPB 时间(min)	103.18±42.40	97.35±35.95	106.1±54.74	0.870
阻断时间(min)	72.02±30.76	68.73±27.75	79.18±44.69	0.678
血液回收例数(使用率)	13(26.53%)	12(23.53%)	12(24%)	0.993
回输血量(ml)	350.86±225.66	263.44±146.02	431.82±329.42	0.895
插管时间(h)	14.95±9.70	15.02±11.18	14.74±8.02	0.989
ICU 时间(d)	2.08±1.34	2.78±1.96	2.28±1.91	0.878
住院天数(d)	10.61±5.44	11.24±8.14	9.64±4.82	0.511
术后 1 d WBC(×10 ⁹ /L)	12.11±3.54	12.03±3.59	11.88±3.76	0.953
术后 1 d Plt(×10 ⁹ /L)	117.56±39.78	114.90±34.97	115.92±34.22	0.935
术后 1d Hb(g/L)	109.23±9.94	109.12±13.47	108.02±13.13	0.864
出院 Hb(g/L)	110.51±22.07	112.54±14.41	110.06±14.60	0.761
术后尿素氮(mmol/L)	3.42±2.24	3.20±1.76	3.64±1.37	0.480
术后血肌酐(μmol/L)	96.50±57.87	105.27±113.62	101.07±33.11	0.849
新发室早(例)	1	2	2	0.786
新发房颤(例)	2	0	2	0.396
二次开胸(例)	1	1	1	1.000
床旁血滤(例)	0	1	1	1.000
二次插管(例)	0	1	0	1.000
气管切开(例)	0	1	0	1.000
意识障碍(例)	1	0	1	0.548
死亡(例)	0	0	0	NS
急性心梗(例)	0	0	0	NS
伤口、纵膈感染(例)	0	0	0	NS

注:LVEF:左室射血分数;LVDEV:左室舒张末期容积;PT:凝血酶原时间;INR:国际标准化比值;NS:比较无意义。

表 2 手术出血、输血情况($\bar{x}\pm s$)

指标	L 组(n=49)	M 组(n=51)	H 组(n=50)	P 值
引流液 6 h(ml)	324.90±196.05	303.73±185.03	255.31±121.81	0.369
引流液 24 h(ml)	611.67±281.56	601.50±304.33	555.82±239.16	0.676
总引流液(ml)	744.48±350.90	712.20±359.15	658.67±290.07	0.504
RBC 量(u,使用率)	1.84±12.14(48.98%)	2.24±2.51(54.90%)	2.70±5.25(52.00%)	0.500/0.881
FFP 量(ml,使用率)	155.10±311.62(20.29%)	168.00±394.58(18.84%)	240.00±474.66(26.09%)	0.523/0.528
Plt 量(u,使用率)	0.02±0.14/(2.04%)	0.02±0.14(2.00%)	0.08±0.34(6.00%)	0.324/0.444

3 讨论

研究表明纤溶激活是术后不可避免的大量出血的主要原因,合理使用有效抗纤溶药物可降低这些风险。自 2007 年 9 月抗纤溶药物血液保护作用的临床试验(BART)研究指出抑肽酶可增加术后死亡

率后抑肽酶退出市场^[10],之后抗纤溶药物的关注点集中在氨甲环酸上。氨甲环酸为人工合成的赖氨酸类似物,其作用机理主要是竞争性占据纤溶酶(原)上的赖氨酸结合点,阻断纤溶酶原与纤维蛋白上的赖氨酸结合,使纤溶酶无法形成,即便形成纤溶酶,

因不能与纤维蛋白结合,也能够限制对纤维蛋白的水解作用,使纤维蛋白降解产物生成减少,从而起到抗纤维蛋白溶解的作用^[11]。多项研究均显示,氨甲环酸用于心脏手术可减少术后出血和输血,且与抑肽酶相比术后死亡率明显降低^[10],故现已常规应用于 CPB 心脏手术。最近的指南推荐 CPB 心脏手术使用氨甲环酸的级别为 Class I, Level A^[12-13]。国内及国外大规模随机临床试验^[10,14]、2007 年发表于《Circulation》^[6]、2011 年 Cochrane 的荟萃分析及最新系统综述均显示^[15-16],氨甲环酸用于心脏手术可以减少术后出血和输血量,具有血液保护作用。

在所有的剂量方案之中,BART 研究的剂量最为常用,负荷剂量为 30 mg/kg 继之以 16 mg/(kg·h) 维持至手术结束^[10]。但是研究提示使用 BART 实验中推荐剂量,直到术后 6 h 氨甲环酸的平均浓度持续高于所推荐的可达到抑制组织纤溶酶原激活的浓度需求^[17]。在以前的药物动力学研究中,Dowd 等人发现这个剂量可使体内氨甲环酸的浓度达到 800 μM (约 120 mg/L),远高于实际需求^[3]。因为事实上,CPB 期间有效抑制纤溶的目标浓度是 10~20 mg/L^[18]。类似的,近来 Fox 团队建议使用氨甲环酸的剂量是达到血浆浓度 > 20 mg/L^[19]。同时,多项研究指出使用高剂量的氨甲环酸术后癫痫的发生明显增加(剂量为 61 到 259 mg/kg)^[20-26]。临床应用氨甲环酸时需警惕剂量相关的兴奋性中毒问题。由于氨甲环酸是非特异性纤溶酶的抑制剂,且可与抑制神经递质 γ-氨基丁酸(GABA)的 A 型受体结合,阻滞 GABA 的中枢神经系统抑制作用。因此,大剂量使用时可导致兴奋性中毒^[27]。

本结果表明在术中输血、术后输血、术后出血及主要并发症方面给予三种剂量的氨甲环酸作用效果没有差别,故提示较低剂量的氨甲环酸即可满足心脏瓣膜手术患者的血液保护要求。同时,2012 年最新关于氨甲环酸剂量的研究与本研究结论大体一致^[8]。因此,联合考虑安全性、有效性及花费效益等多种因素,推荐术中使用时使用低剂量的氨甲环酸。在临床应用中需要更加严格的控制围术期氨甲环酸的使用剂量,清晰认识患者并发症与手术操作对该药术后副作用的影响。由于本研究排除了术前合并肝、肾功能障碍的高危患者,氨甲环酸能否安全有效地应用于此类患者和剂量问题,有待进一步研究。

参考文献:

[1] Reeves BC, Murphy GJ. Increased mortality, morbidity, and cost associated with red blood cell transfusion after cardiac sur-

- gery [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2008, 23(6): 607-612.
- [2] Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, *et al*. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery [J]. *Circulation*, 2007, 116(22): 2544-2552.
- [3] Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, *et al*. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass [J]. *Anesthesiology*, 2002, 97(2): 390-399.
- [4] Koster A, Schirmer U. Re-evaluation of the role of antifibrinolytic therapy with lysine analogs during cardiac surgery in the post aprotinin era [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2011, 24(1): 92-97.
- [5] Ngaage DL, Bland JM. Lessons from aprotinin: Is the routine use and inconsistent dosing of tranexamic acid prudent? Meta-analysis of randomized and large matched observational studies [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(6): 1375-1383.
- [6] Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery [J]. *Circulation*, 2007, 115(22): 2801-2813.
- [7] Henry D, Carless P, Fergusson D, *et al*. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: A meta-analysis [J]. *CMAJ*, 2009, 180(2): 183-193.
- [8] Waldow T, Plotze K, Matschke K. Low-dose tranexamic acid is best regime for elective cardiac surgery patients to prevent hyperfibrinolysis [J]. *Hamostaseologie*, 2012, 32: A13.
- [9] Nuttall GA, Gutierrez MC, Dewey JD, *et al*. A preliminary study of a new tranexamic acid dosing schedule for cardiac surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2008, 22(2): 230-235.
- [10] Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, *et al*. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(22): 2319-2331.
- [11] Wei M, Jian K, Guo Z, *et al*. Tranexamic acid reduces postoperative bleeding in off-pump coronary artery bypass grafting [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2006, 40(2): 105-109.
- [12] Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, *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.
- [13] Menkis AH, Martin J, Cheng DCH, *et al*. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: A consensus statement from the international society for minimally invasive cardiothoracic surgery (ismics) 2011 [J]. *Innovations (Phila)*, 2012, 7(4): 229-241.
- [14] 武婷, 文其祥. 氨甲环酸与抑肽酶对血液保护功能的对比研究 [J]. *中国体外循环杂志*, 2005, 3(1): 10-13.
- [15] Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, *et al*. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, (3): CD001886.

· 临床研究 ·

剩余机血不同放置时间血气变化的研究

冯 燕, 陈 涛, 陈慧敏, 冯建宇, 景桂霞

[摘要]:目的 探讨体外循环后剩余机血不同放置时间的血气变化,为临床上剩余机血回输时限提供理论依据。**方法** 取 80 份体外循环后剩余机血,于停机即刻、常温放置 30 min、1 h、3 h、6 h、24 h。用 JEM Tremier 3000 全自动血气分析仪测量钾(K^+)、pH 值、葡萄糖(Glu)、碱剩余(BE)、标准碳酸氢根(HCO_3^-)及乳酸(Lac)值。**结果** K^+ 浓度在 24 h 内的变化无统计学意义($P>0.05$)。pH 值随放置时间延长逐渐降低,放置 3 h 下降 1.1% ($P<0.05$),24 h 下降 6.5% ($P<0.01$)。 HCO_3^- 浓度随放置时间延长逐渐降低,放置 3 h 下降了 12.9% ($P<0.01$),24 h 下降了 26.4% ($P<0.01$)。Glu 浓度随放置时间延长下降较明显,放置 3 h 下降 19.0% ($P<0.01$),24 h 下降 70.5% ($P<0.01$)。乳酸浓度随放置时间延长增加明显,放置 1 h 增加 41.2% ($P<0.01$),24 h 增加 2.8 倍 ($P<0.01$)。BE 值随放置时间延长下降明显,放置 1 h 下降 2.467 mmol/L ($P<0.05$),24 h 下降 7.768 mmol/L ($P<0.01$)。**结论** 体外循环后剩余机血,常温下 3 h 后变化明显。临床上机血回输应控制在 3 h 之内。

[关键词]: 体外循环;余血;血气

[中图分类号]:R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2013)01-0008-03

The influence of different storage time to the blood gas changes of residual blood after cardiopulmonary bypass

Feng Yan, Chen Tao, Chen Hui-min, Feng Jian-yu, Jing Gui-xia

Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital, Medical School of Xi'an Jiaotong University, Shaan'xi xi'an 710061, China

Corresponding author: Jing Gui-xia, Email: JGX666@126.com

[Abstract]: Objective To investigate the blood gas change of residual machine blood after cardiopulmonary bypass (CPB) at different storage time, and provide a theoretical basis for clinical time limit of the residual machine blood transfusion. **Methods**

The residual machine blood of 80 patients was stored after CPB at room temperature. Then blood samples were taken from the residual machine blood immediately after CPB stopped, and at 30 min, 1 h, 3 h, 6 h and 24 h after CPB to measured the value of kalium (K^+), pH, glucose (Glu), base excess (BE), standard bicarbonate (HCO_3^-) and lactic acid (Lac) with JEM Tremier 3000 automatic blood gas analyzer. **Results** There was no significant change of K^+ concentration in 24 h ($P>0.05$). With the extention of storage time, PH value gradually decreased (decreased 1.1% after 3 hours and 6.5% after 24 hours, $P<0.05$), HCO_3^- concentration gradually decreased (decreased 12.9% after 3 hours and 26.4% after 24 hours, $P<0.01$), glucose concentration decreased sharply (decreased 19% after 3 hours and 70.5% after 24 hours, $P<0.01$), lactic acid concentration increased rapidly (increased 41.2% after 1 hour and 2.8 times after 24 hours, $P<0.01$), and BE decreased noticeably (decreased 2.467 mmol/L after 3 hours and 7.768 mmol/L after 24 hours, $P<0.05$). **Conclusion** The residual machine blood after CPB changed significantly at room temperature with time. In clinical practice, machine blood transfusion should be controlled in 3 hours.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Remaining blood; Blood gas changes

作者单位: 710061 西安,西安交通大学医学院第一附属医院麻醉科(冯 燕、景桂霞);710004 西安,西安市第四医院麻醉科(冯 燕);710032 西安,第四军医大学第一附属医院心血管外科(陈 涛、冯建宇);723000 汉中,中航工业汉中3201医院麻醉科(陈慧敏)

通讯作者: 景桂霞,Email: JGX666@126.com

心脏外科手术后输血会增加心脏不良事件、感染、多脏器功能不全的发病率和死亡率等^[1-2]。体外循环后机血自体回输是一种最直接、有效减少用血的方法^[3]。对于转流时间短、肉眼观察血液破坏轻者,国内大多数单位还是直接回输余血^[4]。但由于临床上有些患者术后心功能差或容量负荷过重延长了剩余机血回输的时间。而机血放置时间越长血液破坏越严重,回输会增加对机体的不良影响。本

研究通过探讨体外循环后剩余机血常温下不同放置时间的血气变化,为临床上心脏手术体外循环后剩余机血回输时限提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2011 年 10 月至 2012 年 3 月西京医院心脏外科体外循环下行心脏手术的患者 80 例。男性 35 例,女性 45 例。年龄 1 个月~68 岁。体重 4~66 kg。其中瓣膜置换术 22 例,室间隔缺损修补术 42 例,法洛四联症根治术 6 例,冠状动脉旁路移植术 4 例,Bentall 术 2 例,主动脉瘤矫治术 3 例,瓦氏窦瘤破裂修补术 1 例。

1.2 方法

1.2.1 麻醉和体外循环方法 所有患者均采用气管内插管全麻。采用咪唑安定+舒芬太尼+丙泊酚或依托米酯+维库溴铵静脉复合麻醉。均用 Sarns 或 Stocket 体外循环机,Terumo 或 Medtronic 膜式氧合器,常规使用超滤。经胸前正中纵切口入胸,常规行上、下腔静脉插管,主动脉插管,建立体外循环。预充采用醋酸钠林格液、羟乙基淀粉、红细胞悬液、血浆等,按稀释后红细胞比容(Hct)维持在 0.2~0.3,晶体/胶体比例为 0.4~0.6:1。术中根据病情采用浅低温或中度低温。心肌保护采用 1:4 冷血高钾停搏液按 10~20 ml/kg 顺灌,间隔 30 min。氧气与血流比为 0.8~1.0。转流过程中监测血气,随时调整。体外循环停止标准同文献^[5]。

1.2.1 血气分析方法 体外循环停机后,用 500 ml 的无菌空玻璃瓶回收剩余机血。再从中抽取 10 ml 常温下存放于一次性塑料注射器内。于停机即刻、放置 30 min、1 h、3 h、6 h、24 h,由专人用 JEM Tremier 3000 全自动血气分析仪测量钾离子(K⁺)、pH 值、葡萄糖(Glu)、碱剩余(BE)、标准碳酸氢根(HCO₃⁻)及乳酸(Lac)的值。

1.3 统计学分析 数据采用 SPSS 17.0 软件处理。

计量资料用平均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用单因素方差分析(*F*检验),*P*<0.05 表明有显著性差异,*P*<0.01 表明有极显著性差异。

2 结果

剩余机血 K⁺浓度在 24 h 内变化无统计学意义(*P*>0.05)。pH 值随放置时间延长而逐渐降低,放置 3 h 下降 1.1%(*P*<0.05),6 h、24 h 下降 6.5%均比停机时低(*P*<0.01)。HCO₃⁻浓度随放置时间延长而逐渐降低,放置 3 h 下降 12.9%、6 h、24 h 下降 26.4%均比停机时低(*P*<0.01)。Glu 浓度随放置时间延长下降较明显,3 h 下降 19.0%、6 h、24 h 下降 70.5%均比停机时低(*P*<0.01)。BE 值随放置时间延长下降明显,1 h 下降 2.467 mmol/L(*P*<0.05)、3 h、6 h、24 h 下降 7.768 mmol/L 均比停机时低(*P*<0.01)。Lac 浓度随放置时间延长增加明显,1 h 增加 41.2%、3 h、6 h、24 h 增加 2.8 倍均比停机时高(*P*<0.01)。见表 1。

3 讨论

血液保护一直是体外循环中非常重要的部分。目前,有很多关于库血随保存时间延长血液成分、生化指标的变化方面的研究,也有很多关于体外循环血液保护方面的研究,但关于体外循环后机血随放置时间延长的变化鲜有报道。有报道体外循环术后的剩余机血,由于管道、预充液、药液等多方面的影响,保存时间短于库血。一般掌握的回输原则是:常温下不超过 6 h。但此原则尚缺乏理论支持^[6]。本研究结果表明,体外循环后机血随放置时间的延长 Lac 浓度逐渐升高,pH 值、BE、Glu 和 HCO₃⁻浓度逐渐下降。常温放置 3 h 以后的剩余机血已有明显的变化,所以在 3 h 内回输可能更合理。因此,体外循环后剩余机血常温下放置时间不应超过 3 h。临床

表 1 体外循环后剩余机血不同放置时间的血气指标测定结果($\bar{x}\pm s$)

指标	停机时	放置 30 min	放置 1 h	放置 3 h	放置 6 h	放置 24 h
K ⁺ (mmol/L)	4.36±0.58	4.43±0.69	4.46±0.67	4.46±0.77	4.51±0.81	4.56±0.39
pH 值	7.54±0.14	7.57±0.15	7.54±0.15	7.46±0.20*	7.39±0.21 [#]	7.02±0.22 [#]
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	25.69±3.60	24.76±3.91	24.14±3.93	22.57±4.85 [#]	22.33±3.07 [#]	18.37±2.89 [#]
Glu (mmol/L)	142.46±34.55	138.92±37.54	132.76±38.35	116.51±38.35 [#]	89.40±36.00 [#]	45.44±37.43 [#]
BE (mmol/L)	1.49±4.62	-0.12±4.99	-0.91±4.80*	-2.72±5.67 [#]	-3.71±3.96 [#]	-7.03±5.36 [#]
Lac (mmol/L)	3.86±2.01	4.74±2.04	5.12±1.98 [#]	6.90±2.95 [#]	7.90±1.65 [#]	11.77±1.95 [#]

注:与停机时比较**P*<0.05,[#]*P*<0.01。

上在情况允许时应尽早回输完体外循环后剩余机血。若心功能差、容量负荷过重,不能尽早输完的也应控制在 3 h 之内。李遥金等^[7]研究发现 K^+ 浓度在整个库血保存期逐渐增加,到保存末期(35 d),全血 K^+ 约为采血时的 2 倍,悬浮红细胞 K^+ 增加 3 倍多。但本研究并没有发现血钾变化有统计学意义,有可能和我们观察时间仅到 24 h 有关。

本研究仅观察了常温下体外循环后机血不同放置时间的变化,旨在为临床上心脏手术后回输剩余机血的时限提供依据和指导。但未研究,将机血 4℃ 冷藏或添加保存液后不同放置时间的血液变化。本研究仅分析了与能量代谢相关的部分指标,但未就生化指标和细胞功能方面做分析。以后可以进一步在这些方面进行研究。

参考文献:

[1] Mohnle P, Snyder-Ramos SA, Miao Y, *et al*. Postoperative red

blood cell transfusion and morbid outcome in uncomplicated cardiac surgery patients [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(1):97-109.

[2] Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, *et al*. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery [J]. *Circulation*, 2007, 116(22): 2544-2552.

[3] 舒涛,段栩飞,王光辉,等. 小儿体外循环机血回输的研究 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2000, 21(5): 275-277.

[4] 李永旺,杨天德. 心脏外科手术中的血液保护 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(19): 2545-2547.

[5] 龙村,黑飞龙. 体外循环教程 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2011. 357-361.

[6] 李俊欣,刘焕巧. 体外循环术后剩余机血回输时应注意的几个问题 [J]. *河北医药*, 2003, 25(7): 548-549.

[7] 李遥金,王翔,兰珂. 血液保存对红细胞携氧功能及能量代谢的影响 [J]. *中国输血杂志*, 2009, 22, (6): 439-442.

(收稿日期: 2012-04-10)

(修订日期: 2012-05-23)

(上接第 7 页)

[16] Ker K, Edwards P, Perel P, *et al*. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: Systematic review and cumulative meta-analysis [J]. *BMJ*, 2012, 344: e3054-e3054.

[17] Sharma V, Fan J, Jerath A, *et al*. Pharmacokinetics of tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery with use of cardiopulmonary bypass [J]. *Anaesthesia*, 2012, 67(11): 1242-1250.

[18] Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, *et al*. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass [J]. *Anesth Analg*, 2001, 92(5): 1131-1136.

[19] Fox MA. Tranexamic acid: How much is enough [J]? *Anesth Analg*, 2010, 111(2): 580-581.

[20] Montes FR, Pardo DF, Carreno M, *et al*. Risk factors associated with postoperative seizures in patients undergoing cardiac surgery who received tranexamic acid: A case-control study [J]. *Ann Card Anaesth*, 2012, 15(1): 6-12.

[21] Kalavrouziotis D, Voisine P, Mohammadi S, *et al*. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(1): 148-154.

[22] Martin K, Knorr J, Breuer T, *et al*. Seizures after open heart surgery: Comparison of ϵ -aminocaproic acid and tranexamic acid [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25(1): 20-25.

[23] Keyl C, Uhl R, Beyersdorf F, *et al*. High-dose tranexamic acid is related to increased risk of generalized seizures after aortic valve replacement [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 39(5): e114-121.

[24] Murkin JM, Falter F, Granton J, *et al*. High-dose tranexamic acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients [J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(2): 350-353.

[25] Sander M, Spies CD, Martiny V, *et al*. Mortality associated with administration of high-dose tranexamic acid and aprotinin in primary open-heart procedures: A retrospective analysis [J]. *Crit Care*, 2010, 14(4): R148.

[26] Martin K, Wiesner G, Breuer T, *et al*. The risks of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery: A one-year follow-up of 1188 consecutive patients [J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(6): 1783-1790.

[27] Furtmuller R, Schlag MG, Berger M, *et al*. Tranexamic acid, a widely used antifibrinolytic agent, causes convulsions by a gamma-aminobutyric acid(a) receptor antagonistic effect [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 301(1): 168-173.

(收稿日期: 2012-11-12)

(修订日期: 2013-01-07)

· 临床研究 ·

血栓弹力图在小儿体外循环围术期的应用价值

杨丽君, 林 茹, 叶莉芬, 范 勇, 胡建玲, 舒 强

[摘要]:目的 评价血栓弹力图(TEG)在小儿先天性心脏病(先心病)体外循环围术期的应用价值。方法 81例先心病患儿分别于转流前、转流毕、术后早期进行TEG检测,收集的病例分为紫绀组(12例)和非紫绀组(69例),比较围术期各个时间点凝血功能变化。结果 两组TEG各参数结果比较无统计学意义。紫绀组转流前纤维蛋白原缺乏发生率高于非紫绀组($P < 0.05$),紫绀组转流毕及术后早期纤维蛋白原水平较非紫绀组低下($P < 0.05$),且CPB时间长,术后4h引流量多,术后24h血浆用量高于非紫绀组($P < 0.05$)。结论 先心病患儿围术期存在较高比例凝血功能异常;紫绀患者纤维蛋白原低下发生率高,应给予针对性血液成分补充;TEG对分析先心病患儿术后异常出血原因及指导合理使用血制品具有重要价值。

[关键词]: 血栓弹力图;体外循环;凝血功能;血小板功能异常

[中图分类号]:R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2013)01-0011-04

Application of thromboelastography for children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

Yang Li-jun, Lin Ru, Ye Li-fen, Fan Yong, Hu Jian-ling, Shu Qiang

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Children's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Zhejiang Hangzhou 310003, China

Corresponding author: Shu Qiang, Email: shuqiang@zju.edu.cn

[Abstract]: Objective To analyze the usefulness of thromboelastography (TEG) in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** 81 pediatric patients who underwent cardiac surgery with CPB received TEG measurement perioperatively. They were analyzed and divided into cyanotic group ($n = 12$) and acyanotic group ($n = 69$). All TEG results, excessive blood loss after cardiac surgery, fibrinogen level, and platelet counts were recorded. **Results** There were no differences of TEG results between cyanotic group and acyanotic group. Pre-bypass, according to TEG, the fibrinogen dysfunction occurrence of cyanotic group was higher than acyanotic group ($P < 0.01$). Compared to acyanotic group, cyanotic group had lower fibrinogen level off-bypass and post-operation ($P < 0.05$). Cyanotic group had longer CPB time, more chest tube drainage volume and more fresh frozen plasma usage. **Conclusion** Pediatric patients underwent cardiac surgery with CPB are more likely to suffer from coagulopathies perioperatively. Cyanotic patients have high occurrence of low fibrinogen. This study showed that TEG test is helpful for diagnosing and curing excessive bleeding patients after cardiac surgery with CPB in children.

[Key words]: Thromboelastography; Cardiopulmonary bypass; Coagulation; Platelet disorder

先天性心脏病(先心病)小儿患者体外循环术后易发生异常出血,异常出血率高达近40%^[1],输注大量红细胞、血浆等血制品,增加了术后死亡率和

并发症^[2]。小儿先心病术后异常出血原因复杂,但由于传统的凝血实验不能反应凝血全貌,无法准确判断异常出血原因,常导致诊治延误及大量血制品的输入。血栓弹力图(thromboelastography, TEG)能动态、完整地监测凝血和纤维蛋白溶解的全过程,辨别异常出血是否存在,如凝血因子缺乏、纤维蛋白原(Fib)功能减低、血小板功(Plt)能减低、纤维蛋白溶解系统功能亢进或者是残留肝素等原因。Anderson等^[3]报道,应用TEG指导心脏手术患者输血可显著减少血液制品的用量。本院自2011年11月至2012年5月对81例先心病体外循环患儿进行TEG检测,

基金项目:浙江省重点科技创新团队-儿童出生缺陷早期筛查与干预技术科技创新团队(2010R50045),中央高校基本科研业务费专项资金资助(2011KYJD008;2012QNA7041),浙江省医药卫生平台重点资助项目(2012ZDA030;2012ZDA031)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属儿童医院心胸外科

通讯作者:舒强, E-mail: shuqiang@zju.edu.cn

并根据其结果给予针对性治疗,现将结果分析如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 81 例分为紫绀组 12 例,非紫绀组 69 例,术前、术中及术后临床资料见表 1。所有患儿常规气管插管静吸复合麻醉,静脉注射肝素 3 mg/kg,ACT>480 s 作为全身肝素化转机指标。体外循环中使用进口膜肺和动脉微栓滤器,采用非搏动灌注,晶体或血液停搏液灌注保护心脏,停机后 1:1.5 鱼精蛋白中和肝素。

1.2 TEG 检查方法 所有标本经 3.2%枸橼酸钠抗凝,应用 TEG5000 型血栓弹力图分析仪(Haemoscope Inc., USA),高岭土激活剂。转流前标本只进行高岭土普通杯检查,转流毕和术后标本进行普通高岭土杯和肝素酶杯检查。记录 TEG 参数包括:R 值(凝血反应时间,是指血标本开始检测到纤维蛋白形成所需的时间,正常值 5~10 min),K 值(凝血形成时间,即从凝血开始至 TE 描记图振幅达到 20 mm 的时间,正常值 1~3 min), α -Angle(凝固角,是从血凝块形成点至描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角,代表血凝块形成的速率,正常值 53~72°),MA 值(最大幅度, maximum amplitude,反映血凝块绝对强度,正常值 50~70 mm),LY30(MA 确定后 30 min 纤维蛋白溶解率,正常值 0~7.5%),CI(凝血指数, coagulation index,正常值-3~+3)。

1.3 TEG 诊断标准 R>11 min 诊断为凝血因子缺乏, R<4 min 诊断为凝血因子活性增高, K>4 min 和(或) α -Angle<48°诊断为 Fib 功能低下, K<1 min 和(或) α -Angle>73°诊断为 Fib 功能亢进, MA<45 mm 诊断为 Plt 功能低下, MA>72 mm 诊断为 Plt 功能增强, LY30>7.5% 诊断为纤维蛋白溶解功能亢进, 高岭土杯>肝素酶杯的 R 值 2 min 以上, 并且>11 min 诊断为肝素残留, CI<-3 为低凝, CI>+3 为高凝。

1.4 资料收集 两组患者的 TEG 结果,检测时间点分为转流前(麻醉诱导后)、转流毕(鱼精蛋白中和肝素后 10 min)和术后早期(入 SICU 后 1 h);体外循环时间、主动脉阻断时间、术后引流量、异常出

血病例(手术后 4 h 内纵膈和心包引流血量>10 ml/kg^[1])及其治疗措施(包括二次开胸止血手术和非手术治疗),同时检测转流前和术后早期 Fib 含量及 Plt 计数。

1.5 统计学方法 临床资料结果采用计量或计数资料描述,使用 SPSS 13.0 进行统计分析,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[M(P25, P75)]表示,采用非参数检验法,计数资料采用卡方检验(Fisher 精确概率法), $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 紫绀组患者术前血红蛋白(Hb)较非紫绀组患者明显升高($P<0.01$),体外循环时间和主动脉阻断时间也比非紫绀组长($P<0.01$)。紫绀组术后 4 h 引流量明显增多($P<0.05$)。见表 1,术后 24 h 血浆用量亦高于非紫绀组($P<0.05$)。见表 2。

2.2 紫绀组与非紫绀组比较,转流前、转流毕、术后早期的 TEG 异常总发生率、Plt 功能低下发生率、凝血因子缺乏/增多发生率、肝素残留发生率均无统计学差异($P>0.05$);仅转流前紫绀组 Fib 缺乏发生率高于非紫绀组($P<0.05$),转流毕及术后早期无统计学差异。见表 3。

2.3 TEG 结果提示转流前紫绀组 α -Angle 略低于正常值。与转流前比较,转流毕和术后早期两组均存在 Plt 数量减少和 Fib 降低($P<0.05$)。转流毕及术后早期紫绀组 Fib 水平较非紫绀组低($P<0.05$),其他 TEG 参数无统计学差异。见表 4。

3 讨论

体外循环手术常因全身肝素化、血液稀释、体外循环管路的凝血激活、凝血因子、Fib 及 Plt 的消耗、血制品输注及手术创伤等,导致术后患者凝血功能紊乱^[4]。先心病患儿由于年龄及疾病等因素围术期凝血功能异常及术后异常出血的发生率高^[1]。因此,正确评估体外循环术后患者凝血功能有助于术后的处理,从而减少出血和输血量。TEG 能提供

表 1 两组临床资料的比较[M(P25, P75)]

组别	男/女 (例)	年龄 (月)	体重 (kg)	CPB 时间 (min)	主动脉阻断时间 (min)	术前 Hb (g/L)	术后 4 h 引流量 (ml/kg)
非紫绀组(n=69)	23/46	12.0(9.0,36.0)	10.0(6.0,12.5)	61(50,77)	34(28,47)	119(111,125)	5.5(3.1,7.5)
紫绀组(n=12)	8/4	13.5(9.8,35.3)	13.5(9.8,35.3)	114(94,179)	82(66,120)	142(123,172)	7.9(5.7,10.0)
P 值	0.028	0.655	0.942	0.000	0.000	0.001	0.035

表 2 两组术后 24 h 血液成分用量 [M (P25, P75)]

组别	血浆 (ml/kg)	红细胞% (例)	Plt%(例)	凝血酶原复合物%(例)	Fib%(例)
非紫绀组 (n=69)	25.0(15.8,35.5)	11.6(8)	0(0)	1.4(1)	1.4(1)
紫绀组 (n=12)	38.1(31.7,42.7)	25(3)	8.3(1)	8.3(1)	8.3(1)
P 值	0.001	0.355	0.148	0.276	0.276

表 3 两组 TEG 结果异常发生率及比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

项目	Plt 功能低下 (%,例)	Fib 缺乏 (%,例)	凝血因子缺乏 (%,例)	凝血因子增多 (%,例)	肝素残留 (%,例)	异常 TEG 总发生率 (%,例)
转流前						
紫绀组 (n=12)	16.7/(2)	50/(6)	8.3/(1)	0/(0)	0/(0)	50/(6)
非紫绀组 (n=69)	5.8/(4)	15.9/(11)	5.8/(4)	1.4/(1)	0/(0)	23.2/(16)
χ^2 值/P 值	1.761/0.185	7.150/0.007 *	0.114/0.736	0.176/0.675		3.714/0.054
转流毕						
紫绀组 (n=12)	33.3/(4)	58.3/(7)	8.3/(1)	0/(0)	8.3/(1)	58.3/(7)
非紫绀组 (n=69)	24.6/(17)	40.6/(28)	8.7/(6)	1.4/(1)	7.2/(5)	50.7/(35)
χ^2 值/P 值	0.402/0.526	1.313/0.252	0.002/0.967	0.176/0.675	0.018/0.894	0.237/0.626
术后早期						
紫绀组 (n=12)	33.3/(4)	50/(6)	8.3/(1)	16.7/(2)	8.3/(1)	58.3/(7)
非紫绀组 (n=69)	26.1/(18)	33.3/(23)	1.4/(1)	10.1/(7)	4.3/(3)	42/(29)
χ^2 值/P 值	0.271/0.602	1.235/0.266	2.012/0.156	0.440/0.507	0.346/0.556	1.101/0.294

注: * 与紫绀组比较, $P < 0.05$ 。

表 4 两组 TEG 各参数、纤维蛋白原水平及血小板计数比较 [M (P25, P75)]

项目	组别	R (min)	MA (mm)	K (min)	α -Angle(°)
转流前	紫绀组 (n=12)	7.8(5.5,8.6)	51.8(46.1,56.4)	3.8(2.2,6.7)	46.3(31.6,64.2)
	非紫绀组 (n=69)	5.7(7.1,9.1)	56.0(50.8,59.1)	2.7(2.2,3.5)	55.4(48.7,60.8)
转流毕	紫绀组 (n=12)	6.6(6.1,7.7)	46.7(40.2,51.4) [#]	3.9(2.6,6.0)	45.5(33.8,56.7)
	非紫绀组 (n=69)	6.9(6.0,8.2)	47.3(44.5,52.7) [#]	3.4(2.5,4.0) [#]	49.3(44.9,56.8) [#]
术后早期	紫绀组 (n=12)	5.8(4.4,8.0)	48.3(40.0,52.6)	3.6(2.3,7.8)	48.8(30.0,60.0)
	非紫绀组 (n=69)	6.2(5.3,7.3) [#]	50.3(44.8,53.9) [#]	2.9(2.5,3.9) [#]	52.7(45.2,56.4) [#]
项目	组别	CI	LY30 (%)	Fib(g/L)	Plt($10^9/L$)
转流前	紫绀组 (n=12)	-4.2(-8.1,-2.0)	0.0(0.0,0.0)	2.15(1.56,2.41)	273(192,395)
	非紫绀组 (n=69)	-2.6(-5.2,-0.85)	0.0(0.0,0.0)	1.96(1.64,2.33)	331(264,405)
转流毕	紫绀组 (n=12)	-4.5(-8.5,-2.8)	0.0(0.0,0.0) [#]	0.95(0.79,1.35) [#]	
	非紫绀组 (n=69)	-4.2(-5.9,-2.2) [#]	0.0(0.0,0.0)	1.20(1.07,1.44) ^{##}	
术后早期	紫绀组 (n=12)	-3.1(-9.0,-0.4)	0.0(0.0,0.0)	1.19(1.11,1.28) [#]	144(97,202) [#]
	非紫绀组 (n=69)	-3.1(-4.9,-1.7)	0.0(0.0,0.0)	1.34(1.15,1.57) ^{##}	188(141,231) [#]

注: 与紫绀组比较 * $P < 0.05$; 与转流前比较[#] $P < 0.05$ 。

从血凝块开始形成到出现纤溶连续的、定量的信息,完整地监测到血凝块形成及稳定的全过程,直接反映患者的凝血功能,辨别凝血异常的原因,如凝血因子缺乏、Fib 功能减低、Plt 功能减低、纤维蛋白溶解

系统功能亢进或者是残留肝素。目前,TEG 已用于心脏外科术后出血的原因判断及指导血制品的合理使用^[5]。

本研究结果表明,两组小儿患者体外循环转流

毕及术后早期凝血指数显著降低,处于低凝状态并存在明显的 Plt 数量减少及 Fib 低下,是体外循环心血管手术患者术后出、凝血异常的最主要原因,与其它研究结果一致^[6]。由于体外循环管路和灌注过程中的激活凝血过程,造成凝血因子消耗^[7],但术后两组患者 R 值无明显延长,较转流前稍有缩短,可能为转流结束后血浆的输注使凝血因子得到补充。本研究也表明紫绀组患儿术前凝血功能紊乱发生率高,CPB 时间长,患儿术后 4 h 引流量较非紫绀组多,术后 24 h 血浆用量高于非紫绀组。紫绀组患儿转流前 Fib 低下发生率较非紫绀组高,转流毕及术后早期 Fib 水平较非紫绀组低下,术后给予 Fib 有助于改善凝血功能,以防术后大量出血,与其它研究结果一致^[8]。81 例患者转流毕和术后早期肝素残留率两组分别为 7.4%、4.9%,说明有一小部分患者存在术后鱼精蛋白中和不足,临床上可结合 ACT 检查,补充鱼精蛋白以减少术后出血。异常出血患者没有肝素残留,说明 1:1.5 鱼精蛋白中和肝素基本有效。本研究与其它成人研究结果^[9]比较发现,小儿体外循环围术期凝血功能异常率分别为(51.9%和 44.4%)和术后出血率(17.3%)明显高于成人的术后出血率(13.6%),说明先心病患儿较成人更易发生术后出血,也提示有相当一部分 TEG 异常的患儿,虽然在体外循环术后凝血功能受损,但并不一定出现异常出血,应引起警惕。

TEG 检查既可以帮助诊断出血的原因,还可以提供治疗上的指导^[9]。增加肝素酶杯血栓弹力图监测,提示是否存在鱼精蛋白中和不足。TEG 结果正常或轻微异常出血,提示可能存在外科因素出血。TEG 提示有凝血功能异常的,根据不同参数来判断是否 Fib 低下、Plt 数量减少或功能低下、凝血因子缺乏。由于 MA 值主要受 Plt 及 Fib 两个因素的影响,其中 Plt 的作用约占 80%。因此,在治疗上,对于 K 值延长、 α -Angle 值、MA 值降低的病例,首先考虑给予 Fib 或者血浆,提高患儿 Fib 水平,以减少出血。再结合 Plt 计数,Plt 低于正常范围且 MA 值明显降低的给予 Plt 输注,以达到合理应用血制品的目标。

TEG 在分析先心病术后异常出血的原因和指导合理成分输血等治疗方面具有重要价值。

参考文献:

- [1] Moganasundram S, Hunt BJ, Sykes K, *et al*. The Relationship Among Thromboelastography, Hemostatic Variables, and Bleeding After Cardiopulmonary Bypass Surgery in Children [J]. *Anesth Analg*, 2010,110(4):995-1002.
- [2] Reeves BC, Murphy GJ. Increased mortality, morbidity, and cost associated with red blood cell transfusion after cardiac surgery [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2008,23(6):607-612.
- [3] Anderson L, Quasim I, Soutar R, *et al*. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit [J]. *Transfus Med*, 2006,16(1):31-39.
- [4] Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW Jr. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72(5):S1821-1831.
- [5] Gorlinger 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 [J]. *Anesthesiology*, 2011,115(6):1179-1191.
- [6] Lee SH, Lee SM, Kim CS, *et al*. Use of fibrin-based thromboelastometry for cryoprecipitate transfusion in cardiac surgery involving deep hypothermic circulatory arrest during cardiopulmonary bypass [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2010,21(7):687-691.
- [7] Andreasen JB, Hvas AM, Christiansen K, *et al*. Can RoTEMs analysis be applied for haemostatic monitoring in paediatric congenital heart surgery [J]? *Cardiol Young*, 2011, 21(6):684-691.
- [8] Cui Y, Hei F, Long C, *et al*. Perioperative monitoring of thromboelastograph on hemostasis and therapy for cyanotic infants undergoing complex cardiac surgery [J]. *Artif Organs*, 2009, 33(11):909-914.
- [9] Wasowicz M, McCluskey SA, Wijeyesundera DN, *et al*. The incremental value of thromboelastography for prediction of excessive blood loss after cardiac surgery: an observational study [J]. *Anesth Analg*, 2010,111(2):331-338.

(收稿日期:2012-06-13)

(修订日期:2012-11-06)

· 临床研究 ·

不同冠状静脉窦逆行灌注压力对心肌保护的临床研究

姚昊, 王强, 孙旭

[摘要]:目的 比较不同冠状静脉窦逆行灌注(RCSP)压力对行心脏双瓣置换术患者的心肌保护作用。**方法** 60例双瓣置换术患者随机分为A、B两组,每组30例。应用首次主动脉根部逆行灌注(ACP)联合后续RCSP的方式行心肌保护。A组逆灌压力为(30±2)mm Hg,B组逆灌压力为(40±2)mm Hg,对两组心肌保护的效果进行比较。**结果** B组与A组相比,患者术后24h多巴胺用量和机械通气时间均明显减少($P < 0.05$),血清肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶和肌钙蛋白-I均明显减低($P < 0.05$)。A组患者术后出现低心排1例,其余两组患者均无任何并发症。**结论** 在合理的逆灌压力范围内,40 mm Hg的逆灌压力对心肌保护效果优于30 mm Hg。

[关键词]: 体外循环;双瓣置换;逆灌;心肌保护;压力

[中图分类号]:R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2013)01-0015-03

The clinical research of different retrograde perfusion pressure through coronary sinus on myocardial protection

Yao Hao, Wang Qiang, Sun Xu

Department of cardiothoracic surgery of Nanjing Drum Tower Hospital, Jiangsu Nanjing 210000, China

[Abstract]: Objective To compare the myocardial protective effects with different perfusion pressures of retrograde coronary sinus perfusion. **Methods** 60 cases suffering from bivalvular replacement were divided into 2 groups randomly, 30 cases for each group. Every patient was introduced to the myocardial preservation technique of primary aortic root antegrade perfusion combined with secondary retrograde coronary sinus perfusion. The retrograde perfusion pressure in group A was (30±2) mm Hg, and (40±2) mm Hg in group B. Different myocardial protective effects between these two groups were compared. **Results** Comparing to group A, the patients in group B had fewer dopamine usage and shorter mechanical ventilation time ($P < 0.05$), and the results of CKMB, cTn-I and LDH were obviously lower. Only one patient had presented the low cardiac output syndrome in group A. **Conclusion** The retrograde perfusion pressure of 40 mm Hg can induce better myocardial protective effect than 30 mmHg.

[Key words]: Cardopulmonary bypass; Double valve replacement; Retrograde coronary sinus perfusion; Myocardial protection; Pressure

自从1956年Lillehei^[1]等首次成功将经冠状静脉窦逆行灌注(retrograde coronary sinus perfusion, RCSP)的方法应用于临床后,逆行灌注进行心肌保护的方法得到了广泛的应用和发展。研究表明,停搏液逆行灌注压力大于20 mm Hg时,能够有效的灌注心肌,但是当逆行灌注压力达到和超过50 mm Hg时,会对心肌细胞和冠状静脉窦造成损伤^[2]。虽然有报道逆灌压力超过60 mm Hg也未见心肌损伤^[3],大多数医疗中心在临床手术中把逆灌的压力控制在20~40 mm Hg这个相对安全范围内。为了比较不同逆灌压力下的心肌保护效果,我院在2011年3月至2012年1月采用主动脉根部逆行灌注

(antegrade coronary perfusion, ACP)诱导心脏快速停跳,结合RCSP进行心肌保护的方式,为60例患者行双瓣膜置换手术,全部手术为同一组医生完成,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 60例患者均为风湿性心脏病,术前心功能Ⅱ-Ⅲ级、均无其他脏器功能不全。其中男性36例,女性24例。年龄35~60(48.4±11.2)岁,体重42~81(65±12.9)kg。60例患者随机分为A、B两组,每组30例。两组患者均应用首次ACP联合后续RCSP的方式行心肌保护,A组逆行灌注压力为(30±2)mm Hg,B组逆灌压力为(40±2)mm Hg。两组患者详细资料见表1。

作者单位:210000 南京,南京大学医院附属南京鼓楼医院胸外科

表 1 两组患者一般资料

项目	A 组(例)	B 组(例)
男/女	17/13	19/11
心功能(Ⅱ/Ⅲ)	18/12	17/13
术前诊断		
MS+AS	9	10
MS+AI	13	11
MI+AS	5	6
MI+AI	3	3
术前合并症		
TI	25	27
房颤	23	24
左房+血栓	6	5

注:MI:二尖瓣关闭不全;MS:二尖瓣狭窄;AI:主动脉瓣关闭不全;AS:主动脉瓣狭窄;TI:三尖瓣关闭不全。

1.2 麻醉与体外循环方法 术前用药:吗啡 10 mg, 东莨菪碱 0.3 mg。麻醉诱导:咪唑安定 0.15 mg/kg, 芬太尼 20 μg/kg, 维库溴铵 0.12 mg/kg 诱导气管内插管。麻醉维持:芬太尼 30 μg/kg 加七氟醚静吸复合麻醉, 维库溴铵 1~1.5 μg/(kg·min) 维持肌松。使用人工心肺机(SYSTEM-ONE)和膜式氧合器(Cobe), 体外循环管道和插管均为国产一次性物品。预充液为乳酸林格液、血定安、甘露醇等。术中常规行超滤。采用中或浅低温(28~32℃)、中高流量[2.2~2.8 L/(m²·min)], 维持平均动脉压(MAP)在 60~90 mm Hg, 红细胞比容(Hct) 0.24~0.27, 混合静脉氧饱和度(SvO₂) 70%以上。主动脉阻断后, ACP 4℃ 4:1 含血心脏停搏液 20 ml/kg, 心脏表面放置冰屑;随后切开右房, 直视下放置逆行灌注管(美敦力), 顺灌完毕后每隔 20 min 逆灌一次, 每次逆灌含血停搏液 10 ml/kg。灌注同时使用人工心肺机测压装置监测顺灌和逆灌的压力, 换能器位置与右房平齐, 连接逆行灌注管测压旁路, 测压前常规调零。灌注前设定目标压力数值, 逆灌时逐渐增加逆灌流量直至设定的目标压力。两组顺灌压力均为 100 mm Hg, A 组逆灌压力为(30±2) mm Hg, B 组逆灌压力为(40±2) mm Hg。逆灌时观察冠状动脉开口是否有血液流出并随时调整逆灌管位

置。

1.3 监测 术中常规监测呼吸、循环功能及灌注指标, 间断行动脉血气及激活凝血时间(ACT)监测。记录主动脉开放后心脏复跳情况、脱离人工心肺机后多巴胺用量、机械通气时间等。在麻醉诱导前(T1)、主动脉开放后 6 h(T2)、主动脉开放后 24 h(T3)抽取桡动脉血, 采用干化学法(VITROS250 干生化分析仪, 美国)测血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH);采用免疫荧光法(BIO-SITE 公司 Triage 诊断仪, 美国)测血清肌钙蛋白-I(cTn-I)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 11.5 统计软件进行统计分析, 计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料采用 X² 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术情况 B 组与 A 组相比, 主动脉开放后心脏自动复跳率较高;术后机械通气时间和 24 h 内多巴胺用量明显减少(*P* < 0.05), 见表 2。A 组患者术后出现低心排出量 1 例;B 组无任何并发症。所有患者无手术死亡, 术后均顺利康复出院。

2.2 两组患者心肌生化检查 术后两组血清 CK-MB、LDH 和 cTn-I 均较麻醉诱导前明显增高, 且 B 组低于 A 组(*P* < 0.05)。见表 3。

表 2 两组患者手术情况($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组	B 组
体外循环时间(min)	119.5±25.7	126.1±20.3
主动脉阻断时间(min)	94.7±13.2	98.3±18.5
灌注停搏液总量(ml)	2524.1±452.3	2652.7±418.4
自动复跳/除颤复跳(n)	24/6	28/2
术中 Hct	0.3±1.5	0.2±1.3
术后 24 h 多巴胺用量 [#]	8.5±1.2	4.1±0.8*
机械通气时间(h)	12.5±2.1	8.4±1.9*

注:[#]: [μg/(kg·min)]; 与 A 组比较 **P* < 0.05。

表 3 两组患者心肌生化检查情况($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	T1	T2	T3
CKMB(U/L)	A 组	17.12±6.45	77.3±34.6	62.9±24.6
	B 组	18.01±7.19	48.9±13.6*	35.1±12.2*
cTnI(ng/ml)	A 组	0.15±0.06	1.24±0.11	1.08±0.20
	B 组	0.17±0.05	0.68±0.17*	0.52±0.06*
LDH(U/L)	A 组	156.30±47.50	330.40±71.10	421.20±50.40
	B 组	164.20±51.70	302.00±9.30*	208.40±72.60*

注:与 A 组比较 **P* < 0.05。

3 讨论

本次研究在灌注压力的监测上作了改进,术中把压力换能器直接与冠状动脉灌注管和逆行灌注管的测压旁路连接,极大的缩短了换能器与测压点的距离,避免了灌注压力在测压管路上的衰减而导致的误差,同时也可以使逆灌压力更加精确的控制目标值。B 组主动脉开放后心脏自动复跳率较高、术后 24 h 多巴胺用量和机械通气时间减少、CK-MB、LDH 和 cTn-I 明显减低,分析主要原因可能是在安全合理的逆灌压力下,逆灌压力越大,其流量相对越大,进入心肌毛细血管床的含血停搏液也越多,对心肌的营养率越高,心肌保护的效果也就越好;其次,高的逆灌压力使逆灌流量增加,停搏液向心肌远端分布也相应增加,使得停搏液及停搏液中添加剂分布更均匀,同时心肌降温也更加均匀,这些都有利于手术中获得更好的心肌保护效果。有研究表明^[4],RCSP 时停搏液有两条出路:一是从主动脉窦冠状动脉开口流出,所有经此途径的逆灌液都是经过毛细血管床进行过充分营养交换的;另一条途径则是经心肌深部静脉网直接流入心室腔。在临床手术中,逆灌时提示逆行灌注良好的指标是冠状动脉窦口流出暗红色的血液。Gundry 等^[5]研究表明,高流量的逆行灌注(200~300 ml/min),各层心肌都获得均匀的灌注。在相同的逆灌压力下,逆灌流量的大小主要与冠脉的粗细、血液的温度和黏滞度以及插管的位置是否合适有关。本研究术中观察到,当逆灌的压力到达 30 mm Hg 时,逆灌的流量可以达到 100~200 ml/min 左右;而当逆灌的压力到达 40 mm Hg 时,逆灌的流量可以达到 150~300 ml/min 左右。因此,当术中需要增加逆灌流量时,必须严格监测灌注压力,防止因为流量高而导致的逆灌压力过高,从而损伤冠状静脉窦。本次研究中,两组患者均顺利放置逆灌管,术中严格控制逆灌压力,未造成冠状静脉窦的医源性损伤。

尽管手术中逆行灌注心肌保护的应用日益成熟,但仍有一定的争议。许多犬模型的实验研究提

示逆灌时右心室得不到充分的灌注,也有临床上报道逆灌导致的右室保护不良。但是目前大多数临床研究认为,逆灌对右心室功能保护良好。有临床中心在心脏手术中做超声比较表明,逆灌时左右心室所有区域的灌注液分布均匀^[6]。逆灌导致的右室保护不良可能是因为逆灌管置入过深,灌注流量过小,灌注液用量不足等原因引起。本次研究中所有手术由同一组医师完成,规范操作,故不存在因操作不同而导致的结果差异。

综上所述,在双瓣置换手术中,采用首次顺灌联合后续逆灌的方式,在安全的逆灌压力范围内,适当的提高逆灌压力,获得更高的逆灌流量可以为心脏瓣膜手术提供更好的心肌保护,值得在各类心脏手术中推广应用。

参考文献:

- [1] Lillehei CW, Dewall RA, Gott VL, *et al*. The direct vision correction of calcific aortic stenosis by means of a pumpoxygenator and retrograde coronary sinus perfusion [J]. *Dis Chest*, 1956, 30 (2): 123-132.
- [2] Teo EY, Ittleman F, Hamlin MP. A Chiari network and difficult cannulation of the coronary sinus for retrograde perfusion [J]. *Anesth Analg*, 2010, 111(1):79-81.
- [3] Kshetry VR, Salerno CT, Lakhnpal S, *et al*. Coronary sinus injury during retrograde cardioplegia: a report of three cases [J]. *J Card Surg*, 1996, 11(5): 359-362.
- [4] Katircioglu SF, Cicekcioglu F, Parlar AI, *et al*. A new technique of myocardial protection during aortic root replacement: antegrade/retrograde coronary perfusion [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 55(4): 259-261.
- [5] Jasinski M, Kadzio? a Z, Bachowski R, *et al*. Comparison of retrograde versus antegrade cold blood cardioplegia: randomized trial in elective coronary artery bypass patients [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997, 12(4):620-626.
- [6] Cerillo A, Storti S, Haxhiademi D, *et al*. The double balloon cannula: a means to prevent backward flow of retrograde cardioplegia to the right atrium [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2006, 5(3): 289-293.

(收稿日期:2012-06-19)

(修订日期:2012-11-01)

· 临床研究 ·

亚临床甲减患者行冠脉搭桥手术的临床研究

姚名辉,高长青,王 嵘,任崇雷,周 琪,陈婷婷

[摘要]:目的 探讨冠心病合并亚临床甲状腺功能减退(SCH)的患者行冠状动脉旁路移植术(CABG)围手术期的影响及其相关性。**方法** 回顾性分析我院 2011 年 5 月至 2012 年 5 月单一术者行体外循环下 CABG 患者 91 例,分为 SCH 组 33 例,甲状腺功能正常组 58 例。比较两组患者围手术期的血脂谱、血糖、血压、术前心功能、术后并发症、住院时间等指标并进行相关性分析。**结果** 与正常组相比,SCH 患者血脂紊乱、术后感染程度、呼吸机辅助时间、心肌酶水平有差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),住院时间较长,但无统计学差异。**结论** SCH 患者对 CABG 术后恢复有一定影响,重视术前纠正甲状腺功能、积极降脂治疗,对患者术后恢复有利。

[关键词]: 冠状动脉旁路移植术;亚临床甲状腺功能减退;血脂;预后

[中图分类号]:R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2013)01-0018-04

Clinical study of the patients with subclinical hypothyroidism on coronary artery bypass grating

Yao Ming-hui, Gao Chang-qing, Wang Rong, Ren Chong-lei, Zhou Qi, Chen Ting-ting

Department of cardiovascular surgery, Chinese PLA general hospital, Beijing 100853, China

[Abstract]: Objective To investigate the influence and relationship of the patients with coronary artery disease (CAD) and subclinical hypothyroidism (SCH) after coronary artery bypass grafting (CABG). **Methods** Thirty three patients with CAD combined with SCH and fifty eight patients with simple CAD were retrospectively analyzed in the study. The preoperative levels of blood lipids, blood glucose, blood pressure, cardiac function, postoperative complication and hospitalization time were measured and compared between the two groups. **Results** Lipids disorder and infective rates, as well as ventilation time and myocardial enzyme level in SCH group were higher than control group. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the hospitalization time ($P > 0.05$). **Conclusion** SCH may affect patients' recovery after CABG. It's favorable to recovery if the correction of thyroid function and aggressive lipid-lowering therapy were paid enough attention preoperatively.

[Key words]: Coronary artery bypass grafting; Subclinical hypothyroidism

亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH)是指血清促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)水平升高,血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)和游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)水平正常,患者没有或几乎没有甲状腺功能减退的相应症状和体征的甲状腺疾病,简称亚临床甲减^[1]。近年来的研究表明,SCH 可以明显升高动脉粥样硬化和缺血性心脏病的发病率及死亡率,是冠心病的独立危险因素^[2-3],但是对手术是否有影响没有研究。本研究回顾性分析比较 SCH 患者与正常患者在体外循环下行冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)的围术期变化,为临床诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 入选及排除标准 病例选自 2011 年 5 月至 2012 年 5 月我院单一术者在体外循环下行 CABG 患者共 91 例。其中男性 65 例,女性 26 例。无症状或轻度甲减伴随正常血清 FT4、FT3 和高血清 TSH 浓度者诊断为 SCH。本研究中 SCH 组患者 33 例,正常组(排除甲减以及甲亢和其他正在服用含碘药物患者)患者 58 例。两组间性别比例、年龄、手术等基本情况见表 1。

1.2 麻醉、体外循环及手术方法 所有手术均为择期、在气管内静脉复合麻醉、浅低温体外循环下行 CABG。体外循环采用膜式氧合器(Maque 或 Terumo)、进口人工心肺机。预充液乳酸林格氏液、6%羟乙基淀粉(130/0.4)和人血白蛋白 10~20 g。常

规升主动脉、右房双极静脉插管建立体外循环。心肌保护采用康斯特保护液 (HTK 液) 20~30 ml/kg 一次性灌注。常规超滤, 停机保持红细胞比容大于 0.28。

1.3 数据采集 所有入选病例收集入院后所测身高、体重, 计算体重指数 (BMI)、病史、空腹血糖、血脂、甲状腺功能 (FT3、FT4、TSH)、心功能、术前和术后的超声心动图检查射血分数 (EF)、术中情况、红细胞用量、呼吸机辅助时间、术后第 1 天, 第 3 天, 第 5 天所测血常规、C 反应蛋白 (CPR)、肝肾功能、心肌酶, ICU 天数及住院时间。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 计数资料采用卡方检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者在性别比例、年龄、心功能、EF 值、冠

脉病变程度、搭桥数目、体外循环时间和阻断时间、血管吻合口数目无明显差别 (P>0.05)。见表 1。

2.2 两组患者血红蛋白 (Hb)、肝、肾功能及高密度脂蛋白 (HDL) 水平无明显差别 (P>0.05), 而在术前血小板计数 (Plt)、白细胞 (WBC)、体重指数、术前和术后第 5 天空腹血糖、血浆总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL) 差别具有统计学意义 (P<0.05)。见表 2 和表 3。

2.3 两组术后第 1 天、第 3 天、第 5 天的心肌酶肌酸激酶同工酶 (CKMB)、肌钙蛋白 I (cTnI) 水平, 肝肾功能存在显著性差异 (P<0.05)。与正常组比较, SCH 组术后第 1 天、第 5 天 WBC 显著增高 (P<0.05), 见表 3。同时, SCH 组术后呼吸机辅助时间显著增加 (P<0.05), 围手术期输血较多、术后住院时间较长, 但无统计学意义 (P>0.05)。主要并发症发生率两者无统计学意义 (P>0.05)。见表 4。

表 1 两组术前及术中一般情况 ($\bar{x}\pm s$)

项目	SCH 组 (n=33)	正常组 (n=58)	P 值
性别 (男/女)	20/13	45/13	0.07
年龄 (岁)	61.18±8.60	61.98±7.99	0.77
体重指数 (kg/m ²)	24.65±1.79	22.34±8.14	0.01*
冠脉病变数 (支)	2.82±0.528	2.76±0.506	0.424
心功能分级	2.25±0.41	2.16±0.36	0.22
EF (%)	60.21±9.58	60.62±9.11	0.93
左主干病变	0.3±0.467	0.22±0.421	0.117
体外循环时间 (min)	101.64±37.882	89.78±38.317	0.994
主动脉阻断时间 (min)	67.94±21.674	60.28±28.641	0.273
动脉桥数目 (支)	0.94±0.242	0.95±0.223	0.725
静脉桥数目 (支)	1.97±0.933	2.09±0.884	0.725

表 2 两组患者术前化验及甲状腺一般功能比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	SCH 组 (n=33)	正常组 (n=58)	P 值
Hb (g/L)	125.10±14.90	132.10±13.90	0.64
WBC (10 ⁹ /L)	6.23±2.12	5.81±1.41	0.04
Plt (10 ⁹ /L)	229.36±95.50	199.79±57.10	0.03
ALT (u/L)	37.06±40.70	31.38±36.70	0.99
AST (u/L)	24.59±19.70	25.56±30.60	0.14
CREA (umol/L)	73.91±4.11	78.70±13.40	0.85
TC (mmol/L)	4.46±1.32	4.16±0.94	0.01
TG (mmol/L)	1.83±0.99	0.64±0.69	0.12
LDL (mmol/L)	2.96±1.05	2.60±0.70	0.00
HDL (mmol/L)	0.99±0.20	0.99±0.28	0.21
空腹血糖 (mmol/L)	5.86±1.10	6.40±2.10	0.00
FT3 (pmol/L)	4.14±1.07	4.29±0.64	0.00
FT4 (pmol/L)	15.09±4.03	14.68±6.23	0.76
TSH (mU/L)	10.39±2.35	8.43±2.15	0.00

注: WBC: 白细胞; Plt: 血小板; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; CREA: 肌酐; TG: 甘油三酯;

表 3 两组患者术后化验指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	组别	Hb(g/L)	WBC($10^9/L$)	Plt($10^9/L$)	CRP(mg/L)	ALT(U/L)
术后第一天	甲减组(n=33)	116.8±11.9	12.1±2.8	148.4±46.4	43±21	21.9±14.5
	甲功正常(n=58)	117.8±11.0	10.3±2.2	144.0±49.5	23±16	16.0±7.4
	P 值	0.66	0.03	0.70	0.02	0.04
术后第三天	甲减组(n=33)	109.6±9.8	10.9±3.5	123.5±43.2	128±42	18.3±7.3
	甲功正常(n=58)	113.6±8.6	11.7±3.3	120.1±41.6	94±34	13.5±4.3
	P 值	0.37	0.33	0.83	0.83	0.03
术后第五天	甲减组(n=33)	116.6±8.9	7.24±1.5	166.9±60.2	43±28	24.9±14.3
	甲功正常(n=58)	117.2±8.7	8.40±2.4	164.1±61.0	39±29	20.9±17.9
	P 值	0.14	0.04	0.57	0.99	0.56

项目	组别	AST(U/L)	CREA($\mu\text{mol/L}$)	CKMB($\mu\text{g/L}$)	cTnI($\mu\text{g/L}$)	血糖(mmL/L)
术后第一天	甲减组(n=33)	36.8±33.5	83.2±20.7	16.4±30.9	0.4±0.9	9.9±1.9
	甲功正常(n=58)	27.0±11.5	92.7±20.1	9.5±7.5	0.2±0.2	9.9±1.7
	P 值	0.02	0.76	0.01	0.00	0.81
术后第三天	甲减组(n=33)	23.6±17.3	78.7±48.6	4.1±3.1	0.6±1.6	7.9±1.9
	甲功正常(n=58)	17.0±6.4	74.8±16.2	2.4±1.1	0.2±0.2	7.2±1.8
	P 值	0.06	0.01	0.00	0.00	0.63
术后第五天	甲减组(n=33)	21.5±13.4	76.8±46.1	2.4±1.1	0.5±1.5	6.9±1.5
	甲功正常(n=58)	16.6±10.9	75.1±12.0	1.4±0.8	1.0±0.8	6.7±2.0
	P 值	0.04	0.00	0.02	0.00	0.04

表 4 两组患者术后资料比较($\bar{x}\pm s$)

项目	SCH 组(n=33)	正常组(n=58)	P 值
呼吸机辅助时间(h)	21.01±7.36	17.15±5.17	0.02
输注红细胞(U)	0.91±1.10	0.78±0.99	0.08
ICU 天数(d)	4.99±2.18	4.08±1.26	0.62
EF(%)	57.48±7.133	57.10±6.62	0.89
住院时间(d)	11.33±4.13	9.44±2.54	0.23
主要并发症			
房颤(例)	6	12	0.55
心包填塞(例)	1	1	

3 讨论

甲状腺是人体最大的内分泌腺,分泌的甲状腺素是调节人体糖、脂肪、蛋白质代谢,保持体温恒定,促进人体生长发育的重要物质。同时,甲状腺激素对体内糖代谢、脂代谢、蛋白质代谢有广泛的双向调节作用,其功能异常必然会引起上述代谢的异常^[4]。近年来国内外已有很多有关 SCH 与冠心病关系的研究报道,多数临床研究结果提示 SCH 影响着冠心病发生、发展^[2]。SCH 除能引起血脂代谢紊乱,血管内皮功能下降,还与其它肥胖、胰岛素抵抗、炎症因子等因素有关^[5-7],从而,可能增加冠心病的发病率及危险。Canaris 等^[8]的分组研究评价了正常甲状腺、SCH 和甲减患者的血脂水平,证实各组间血脂水平有显著差异,且血脂水平随 TSH 水平升高而升高。SCH 可使 TC 水平及 LDL 水平升高,促进动脉粥样硬化的发生和发展,增加冠心病的危险,而 HDL 和 TG 则无明显变化^[9]。本文研究结果表明 SCH 患者血糖、体重指数及血脂较甲状腺功能正常患者明显

增高,与甲状腺激素反向调节结果相符。在 SCH 与心血管事件的关系上, Hak 等^[10]的研究明确指出,老年妇女中 SCH 是动脉硬化及心肌梗死的独立危险因素。另外,有研究证明, SCH 可使心脏舒缩功能下降,心脏指数、最大动脉流速及 EF 下降,左室肥大,血管内皮损伤等^[11-12]。本文,两组患者术后心肌酶水平相比具有统计学差异,这也相应影响了患者术后恢复时间。同时,文献报道, SCH 对肺功能有损伤,如使肺活量、厌氧阈、摄氧能力下降等^[12],本文 SCH 术后呼吸机辅助时间较甲状腺功能正常者更长,与文献相一致。

关于是否对 SCH 行甲状腺素替代治疗仍是目前争论的焦点。研究显示,甲状腺功能减低是冠心病的独立危险因素。提倡治疗的研究者认为可以有以下几方面的收益^[13-15]:① 阻止病程进展;② 改善症状;③ 降血脂,降低因心血管病死亡的危险性,许多研究已证明短期干预治疗可使血脂下降^[16];④ 甲状腺素治疗还可以使受损的左室收缩及舒张功能恢

复(后者的恢复时间略长于前者);⑤肺功能的损伤恢复。Meier 等^[17]进行随机、双盲、安慰剂对照的临床治疗试验清楚地证明,左旋甲状腺素治疗可使 TC 下降 3.8% (0.24 mmol/L)、LDL 下降 8.2% (0.33 mmol/L),患冠心病的风险率随之下降 9%~31%,平均 LDL 下降 0.33 mmol/L,患冠心病的风险就下降 17%。然而,Ochs 及 Razvi 等报道甲状腺功能减低会增加冠心病的风险仅仅出现在年轻的冠心病患者群中,而对于年龄大于 65 岁冠心病患者两者无统计学差异^[18-19]。而对于 TSH 值大于 10 mU/L 的患者,因其有较高的甲减发生率,且治疗后临床症状、肌肉功能、精神状态、生育能力以及心功能均改善,血脂下降较明显(8%),生活质量相应提高,给予适当的甲状腺素治疗已无争议^[20]。

总之,本研究结果显示 TSH 是冠心病发生、发展的独立危险因素,并可以增加冠心病患者临床风险。纠正甲状腺功能,积极降脂治疗,对患者 CABG 术后康复有利。

参考文献:

[1] Fatoureehi V. Subclinical hypothyroidism: an Update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc*, 2009, 84(1): 65-71.

[2] Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, *et al*. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(4): 1734-1740.

[3] Takamura N, Hayashida N, Maeda T. Risk of coronary heart disease and mortality for adults with subclinical hypothyroidism [J]. *JAMA*, 2010,304(22): 2481-2482.

[4] 吴亚晓. 甲状腺功能异常患者与血清糖、脂肪、蛋白质水平相关性分析 [J]. *放射免疫学杂志*, 2000, 13(2): 100-101.

[5] Bastemir M, Akin F, Alkis E, *et al*. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function [J]. *Swiss Med Wkly*, 2007, 137(29-30): 431-434.

[6] Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, *et al*. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(5): 785-790.

[7] Ashizawa K, Imaizumi M, Usa T, *et al*. Metabolic cardiovascular disease risk factors and their clustering in subclinical hypothyroidism [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 72(5): 689-695.

[8] Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, *et al*. The Colorado thyroid disease prevalence study [J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160

(4): 526-534.

[9] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, *et al*. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(3): 161-167.

[10] Hak AE, Pols HA, Visser TJ, *et al*. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study [J]. *Ann Intern Med*, 2000, 132(4): 270-278.

[11] Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism [J]. *Thyroid*, 2000, 10(8): 665-679.

[12] Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, *et al*. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values [J]. *Thyroid*, 1997, 7(3): 411-414.

[13] Helfand M, Redfern CC. Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. American College of Physicians [J]. *Ann Intern Med*, 1998, 129(2): 144-158.

[14] Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, *et al*. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area [J]. *J Endocrinol Invest*, 1999, 22(9): 693-697.

[15] Fatoureehi V. Subclinical thyroid disease [J]. *Mayo Clin Proc*, 2001, 76(4): 413-417.

[16] Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, *et al*. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(9): 2993-3001.

[17] Meier C, Staub JJ, Roth CB, *et al*. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study) [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001 86(10): 4860-4866.

[18] Ochs N, Auer R, Bauer D, *et al*. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality [J]. *Ann Intern Med*, 2008, 148(11): 832-845.

[19] Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, *et al*. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a meta analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(8): 2998-3007.

[20] Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Risk of coronary heart disease and mortality for adults with subclinical hypothyroidism [J]. *JAMA*, 2010,304(22): 2481-2482.

(收稿日期: 2012-10-18)

(修订日期: 2012-11-15)

· 临床研究 ·

阿托伐他汀抑制二尖瓣置换术后患者
大内皮素及氮末端脑钠肽原上调

左栋明, 钟 军, 杨天明

[摘要]:目的 评价术前给予负荷量阿托伐他汀对二尖瓣置换术后患者大内皮素(big-ET)及氮末端脑钠肽原(NT-proBNP)的影响。方法 50 例行二尖瓣置换术的患者,随机分为阿托伐他汀负荷组和安慰剂组,每组各 25 例。阿托伐他汀组术前 12 小时给予阿托伐他汀 80 mg 口服,安慰剂组对应时间点给予安慰剂口服。分别于术前 1 d、术后 1 d、术后 3 d、术后 7 d 留取静脉血,检测血中 big-ET 及 NT-proBNP。结果 阿托伐他汀组和安慰剂组术前血浆 big ET-1 和 NT-proBNP 的浓度均无差别($P>0.05$),术后 1 d、3 d、7 d 均小于安慰剂组($P<0.05$)。结论 术前给予负荷量阿托伐他汀可抑制二尖瓣置换术后 big-ET 及 NT-proBNP 上调。

[关键词]: 他汀;体外循环;大内皮素;氮末端脑钠肽原

[中图分类号]:R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2013)01-0022-04

Atorvastatin inhibits the up-regulation of big ET-1 and NT-proBNP expression after mitral valve replacement

Zuo Dong-ming, Zhong Jun, Yang Tian-ming

Department of Anesthesiology, 303rd Hospital of PLA, Guangxi Nanning 530021, China

Corresponding author: Zhong Jun, Email: zhjun@sina.com

[Abstract]: Objective To investigate the influence of orally administrated atorvastatin and the levels of big endothelium-1 (big ET-1) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) after mitral valve replacement with cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** 50 patients planned to receive mitral valve replacement under CBP were enrolled in the present study. Patients were divided into atorvastatin group and control group randomly, 25 patients in each group. 80 mg atorvastatin was administrated in the atorvastatin group, and placebo was administrated in the control group 12 h before the operation. The levels of big ET-1 and NT-proBNP were measured 1 d before the surgery, 1st d, 3rd d and 7th d after the surgery. **Results** The levels of big ET-1 and NT-proBNP were not different between two groups before operation ($P>0.05$), but much lower in the atorvastatin group than in the control group after surgery ($P<0.05$). **Conclusion** By administrating load-dose volume atorvastatin pre-operation, the up-regulation of big ET-1 and NT-proBNP could be inhibited.

[Key words]: Statin; Cardiopulmonary bypass; Big ET-1; NT-proBNP

内皮素(endothelium, ET)是心功能受损,心力衰竭过程中的重要神经内分泌因子之一^[1]。ET有 ET-1, ET-2, ET-3 等 3 种异构体,临床上将 ET-1 的前体大内皮素-1(big endothelium-1, big ET-1)作为 ET-1 系统活性的指示剂。

一直以来氮末端脑钠肽原(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)被公认为心功能不全的标志物,在临床心力衰竭的诊断和预后判断中起重要作用^[2-3]。目前已有研究显示,血管

内膜损伤等心血管事件与 NT-proBNP 水平也有着密切的关系^[4]。

他汀类药物通过对炎症反应的抑制,进而改善血管内皮功能,降低以内皮素为代表的一系列炎症因子的表达,最终改善患者心功能,提高远期预后^[5]。目前瓣膜置换术后血管内皮损伤十分常见,其原因考虑与术中存在的血液有形成分破坏、持续性灌注、低流量等物理状态相关,导致循环中炎症物质增加,进而导致血管内皮损伤。阿托伐他汀保护血管内皮的作用已经得到证实,但对于二尖瓣置换术的患者术前给予阿托伐他汀负荷口服与术后 big ET-1 和 NT-proBNP 水平的相关性尚未检索到相关

文献。

本研究观察二尖瓣置换术前阿托伐他汀负荷与术后患者血浆 big ET-1 和 NT-proBNP 浓度的影响并探讨其临床意义,为判断他汀疗效、指导手术治疗提供意见。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2010 年 9 月至 2011 年 4 月期间住院拟于体外循环下行二尖瓣置换的患者 50 例(生物瓣 8 例,机械瓣 42 例)。排除标准:所有对象均做常规 12 导联体表心电图、血生化检查、心脏超声,临床上除外既往心衰病史、急性感染、恶性肿瘤、结缔组织病、冠状动脉硬化性心脏病、肝、肾功能异常、凝血功能异常、脑血管及周围血管病、近 3 个月内外科手术及严重创伤史。患者术前 1 周均未使用激素和华法令、阿司匹林、肝素、潘生丁等影响凝血功能的药物。

所有患者在被纳入本研究前均签署参与研究的书面知情同意书。本试验由参与研究机构的当地伦理委员会授权进行。

1.2 分组 患者随机分为阿托伐他汀组和安慰剂组,每组各 25 例。阿托伐他汀组术前 12 h 给予阿托伐他汀(Pfizer, America, 20 mg/片)80 mg 口服。安慰剂组给予安慰剂口服。

1.3 麻醉与体外循环的建立 常规麻醉诱导气管插管后行机械通气。采用 Stockert III 型人工心肺机,国产科威膜式氧合器行非搏动性体外循环,浅低温,鼻咽温 31~35℃,平均动脉压维持 60~80 mm Hg,混合静脉血氧饱和度 70%左右,转流中血红蛋白 70~80 g/L,红细胞比容(Hct) 0.30~0.35,体外循环后回输机器内余血。

1.4 血浆 big ET-1 和 NT-proBNP 的测定 收集和记录研究对象的术前、术中和术后的一般临床资料。采集患者术前 1 d 内以及术后 1 d、3 d、7 d 空腹静脉血检测 big ET-1 和 NT-proBNP。以上指标均采用酶联免疫试剂盒(Biomedica, 奥地利)检测。big ET-1

测定批内误差<3%,批间误差<6%;NT-proBNP 测定批内误差<3%,批间误差<9%。

1.5 统计学处理资料分析 采用 SPSS 15.0 统计分析软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用单因素方差分析,两组计量资料比较采用 student-t 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

阿托伐他汀组患者谷草转氨酶较安慰剂组低($P < 0.05$),余一般情况无统计学差异($P > 0.05$),见表 1。术前阿托伐他汀组 big ET-1、NT-proBNP 水平较安慰剂组高,但无统计学意义($P > 0.05$),术后 1 d、3 d、7 d 阿托伐他汀组 big ET-1、NT-proBNP 水平较安慰剂组低($P > 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者一般情况比较(n=25, $\bar{x} \pm s$)

项目	阿托伐他汀组	安慰剂组
男性(%)	64.0	72.0
年龄(year)	56.10±10.54	62.75±14.52
甘油三酯(mmol/L)	1.47±0.82	1.51±0.79
总胆固醇(mmol/L)	4.45±1.11	4.75±1.65
高密度脂蛋白(mmol/L)	0.75±0.04	0.83±0.04
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.45±0.26	3.66±0.47
谷丙转氨酶(U/L)	32.5±7.8	38.6±12.4
谷草转氨酶(U/L)	24.4±4.5	40.2±14.5
碱性磷酸酶(U/L)	44.1±12.6	50.4±7.4
谷氨酰转氨酶(U/L)	12.0±5.6	21.8±14.7
糖化血红蛋白(%)	6.20±0.75	6.06±0.83
体重指数(kg/m ²)	24.56±4.95	22.95±3.91
左室射血分数(%)	56±12	52±9
体外循环时间(min)	106±25	98±17
主动脉阻断时间(min)	60±12	55±17
术后机械通气时间(h)	14.53±2.56	13.82±4.25

表 2 两组患者 big-ET、NT-proBNP 水平比较(n=25, $\bar{x} \pm s$)

组别	项目	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
阿托伐他汀组	big-ET	0.75±0.18	1.47±0.26	1.79±0.38	1.26±0.61
	NT-proBNP	845.3±257.8	2457.3±425.6	1987.5±256.8	1456.6±226.1
安慰剂组	big-ET	0.69±0.27	1.88±0.31 *	2.45±0.34 *	1.35±0.33 *
	NT-proBNP	925.6±247.6	3574.6±726.8 *	2415.6±314.7 *	1875.6±265.8 *

注:与安慰剂组相比 * $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究中术前给予阿托伐他汀负荷抑制了体外循环下行二尖瓣置换术患者 big ET-1 和 NT-proBNP 的上调,该结果提示术前给予阿托伐他汀负荷可改善该类患者术后的内皮功能,其原因可能与他汀改善血管内皮功能相关。

他汀类药物的非降脂依赖性作用机制包括了抑制血管平滑肌细胞增殖,稳定斑块的生理化学特性,抑制血小板血栓形成以及抗炎症反应等多种效应,而在这其中他汀改善内皮功能也起着重要的作用。

大多数学者认为瓣膜置换术后血管内皮损伤与术中全身炎症反应密切相关。而如在术前针对炎症反应采取相应的治疗方法,那么就有可能减少或减轻瓣膜置换术后并发症的发生。目前在临床工作中应用药物是减轻炎症反应的重要方法。多种药物均可通过抑制固有免疫系统激活,从而抑制核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF κ -B) 的活化,进而下调白介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等炎性因子释放,降低血管炎症反应水平,最终保护内皮。而特异性的抑制细胞间黏附分子以及血管黏附因子的释放也可以减少血管内皮内白细胞聚滞和自由基的释放,降低术后血管通透性^[6-7]。所以术前应用药物适时干预炎症反应,对于保护内皮功能尤为重要。

内皮功能受损导致的血管扩张和收缩、生长抑制和促进、抗血栓和促栓塞、抗炎症和促炎症及抗氧化和促氧化之间平衡失调最终导致了内皮功能的紊乱。内皮功能紊乱的最主要的机制是内皮-氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的稳定性下降。而术前阿托伐他汀负荷可改善内皮细胞功能的原因在于他汀可以改善内皮微环境和抑制氧化应激。

他汀修复一氧化氮的合成、改善内皮功能主要通过以下几个方面:① 直接影响 NO 的生物合成, Laufs^[8] 发现他汀可将 eNOS mRNA 的半衰期由 13 h 延长至 38 h,进一步研究表明他汀类药物的这种作用主要是通过抑制甲羟戊酸(Mevalonic acid, MVA)、焦磷酸二牛龙牛儿基酯(gerany-geranyl pyrophosphate, GGPP) 的生物合成进而抑制 NO 的抑制因子 Rho 来实现的;② 他汀抑制了以胆固醇结晶为代表的一系列病理性微结构域的形成。而这些病理性微结构域相关于胆固醇结晶的形成和内皮细胞的凋亡。相对应的是,抑制该结构的形成可以稳定血管内皮;③ 他汀通过抑制氧化应激来改善内皮功能^[9]。过度的炎症反应可以导致内皮功能的紊乱,

而张新超等^[10] 的研究中发现氧化型低密度脂蛋白呈剂量和时间依赖性诱导人脐静脉内皮细胞细胞间黏附分子(intercellular adherent molecular-1, ICAM-1) 蛋白及 mRNA 的表达,而他汀对其诱导作用有剂量及时间依赖性抑制,且该抑制作用独立于调脂作用之外。众所周知,C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 是一种炎症标志物,在胆固醇和复发事件(cholesterol and recurrent events, CARE) 实验中,人们发现经他汀治疗后 CRP 水平可下降 37%,而这一作用与其调脂作用无相关性。相对于其他他汀而言,阿托伐他汀的活性 O-羟基代谢物可以在药理学水平上增加对低密度脂蛋白氧化修饰的抵抗,产生其他他汀类药物没有的内皮保护功能^[11]。阿托伐他汀通过改善内皮功能,进而改善造影剂和腔内器械使用对心肌的影响,保护心功能。多项相关研究均显示^[12-14],阿托伐他汀可以改善冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的预后,但是对于术中内皮的保护作用研究尚不足,本实验结果提示阿托伐他汀可以改善体外循环下二尖瓣置换术后患者的血管内皮功能,进而保护心功能,下一步可开展大样本研究,以明确阿托伐他汀对于该种情况下内皮的保护作用。

参考文献:

- [1] Ak G, Buyukberber S, Sevinc A, *et al*. The relation between plasma endothelin-1 levels and metabolic control, risk factors, treatment modalities, and diabetic microangiopathy in patients with Type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Complications*, 2001, 15(3):150-157.
- [2] Omland T, Persson A, Ng L, *et al*. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2002, 106(23): 2913-2918.
- [3] Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, *et al*. Relative value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(10): 859-866.
- [4] Gao P, Huang L. New insights into the role of natriuretic peptides in the regulation of apoptosis in cardiovascular system [J]. *Saudi Med J*, 2009, 30(5): 595-604.
- [5] Tesfamariam B. The effects of HMG-CoA reductase inhibitors on endothelial function [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2006, 6(2): 115-120.
- [6] Untch BR, Jeske WP, Schwartz J, *et al*. Inflammatory and hemostatic activation in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2008, 14(2):141-148.
- [7] Walker T, Wendel HP, Tetzloff L, *et al*. Suppression of ICAM-1 in human venous endothelial cells by small interfering RNAs [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005, 28(6):816-820.

· 临床研究 ·

脑保护灌注技术在大血管手术中的应用

木拉提·米吉提, 兰智新, 李立勇, 李永军, 迪力夏提·马木提, 于 鹏, 谷 冰

[摘要]:目的 总结大血管手术中选择性脑灌注(SCP)技术效果,探讨该技术应用对于脑保护的近期临床疗效。**方法** 1996年8月至2010年8月,276例大血管手术,包括 Bentall、David、Stanford A型和B型夹层,主动脉根部瘤等。Stanford A型夹层198例体外循环分别采用右锁骨下动脉、右心房插管低温体外循环选择性灌注脑保护(SCP组, n=103)和右心房插管、右股动脉或主动脉插管、深低温停循环的低温脑保护方法(HCP组, n=95)。观察术后脑部并发症发生情况进行SCP组与HCP组对比。**结果** SCP组脑部并发症少于HCP组,有近期满意的临床效果。**结论** 在升主动脉加部分弓及全弓置换手术中,SCP技术对于术后预防神经系统并发症,延长手术安全时限及有效预防近期脑部并发症有着满意效果。

[关键词]: 右锁骨下动脉;插管;体外循环;选择性脑灌注;深低温停循环;脑保护

[中图分类号]:R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2013)01-0025-03

Application of selective cerebral perfusion in aortic surgery

Mulati Mijiti, Lan Zhi-xin, Li Li-yong, Li Yong-jun, Dilixiati Mamuti, Yu Peng, Gu Bing.

Department of Cardiovascular Surgery, No. 474 Hospital of PLA, Urumqi, Xinjiang 830013, China

[Abstract]: Objective To summarize our experience of selective cerebral perfusion (SCP) in aortic surgery and explore the application of this technology for brain protection in recent clinical efficacy.**Methods** From August 1996 to August 2010, 276 patients underwent aortic surgery at our institution. Underlying disease included aortic root aneurysm and Stanford type A or B aortic dissections. Surgical procedures included Bentall and David operation. Right subclavian arterial cannulation and right atrial cannulation were employed in patients who had cerebral protection by SCP (n=103). Right atrial cannulation, right femoral arterial or aortic cannulation were employed in patients who solely had hypothermic cerebral protection (HCP) under deep hypothermia circulatory arrest (n=95). Postoperative neurological outcomes were compared between the 2 groups. **Results** Patients in the SCP group showed satisfactory early postoperative neurological outcome and reduced cerebral complications as compared with patients in the HCP group. **Conclusion** For aortic surgery involving partial or total arch replacement, the technique of SCP may extend the safe period of the operations and effectively prevent cerebral complications early postoperatively.

[Key words]: Right subclavian artery; Cannulation; Extracorporeal circulation; Selective cerebral perfusion; Deep hypothermia circulatory arrest; Cerebral protection

在主动脉手术中采用不同的体外循环方法,尤其是脑保护方法,越来越受到重视。从临床近期疗效评估,大血管手术中的脑保护方法尤为重要。术后出现脑部并发症,往往与术前高血压控制、破口大小及累及颈总动脉程度、术中脑保护不完善等因素有关。作为边远地区的基层单位,自1996年8月~2010年8月,开展大血管手术276例,现将术中脑保护技术方式及临床效果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 276例大血管手术中,男208例,女68例,年龄17~52(44±8.8)岁。Stanford A型

198例,Stanford B型78例。患者术前临床症状出现胸部疼痛205例(74.2%),背部疼痛178例(64.4%),腰部疼痛95例(34.4%),四肢麻木23例(8.33%),头痛39例(14.1%),晕厥、神志模糊11例(3.99%),血尿30例(10.8%),心悸86例(31.1%)。所有患者术前合并高血压;术前合并脑部并发症Stanford A型21例;低血压休克Stanford A型12例、Stanford B型6例;肾功能不全Stanford A型23例、Stanford B型58例。A型夹层患者除肾功能不全低于B型外,其它特征高于B型,尤其脑部并发症高于B型。

1.2 脑保护方法 Stanford A型主动脉夹层患者198例,按照术中采用的不同脑保护方法分为选择性脑灌注(selective cerebral perfusion, SCP)组(n=

表 1 采用不同脑保护技术的 Stanford A 型主动脉夹层患者的临床资料($\bar{x}\pm s$)

项目	SCP 组	HCP 组	P 值
患者人数(例)	103	95	0.895
性别组成(男/女)	75/28	70/25	0.824
年龄(平均 \pm 标准差,岁)	45 \pm 9.3	40 \pm 8.2	0.126
术前低血压休克[(例)%]	6(5.8)	6(6.3)	0.367
术前神经系统并发症[(例)%]	12(11.7)	9(9.5)	0.312
术前肾功能不全[(例)%]	11(10.7)	12(12.6)	0.358
体外循环时间(min)	98 \pm 38.4	85 \pm 45.8	0.076
DHCA 时间(min)	49 \pm 18.9	30 \pm 9.6*	0.007
手术死亡(例)	0	0	0.932
术后早期神经系统并发症[(例)%]	0(0)	9(9.5)**	0.003
术后 3 月神经系统后遗症[(例)%]	0(0)	1(1.1)*	0.043

注:两组间比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.05$ 。

103) 和单纯低温脑保护(hypothermic cerebral protection, HCP)组($n = 95$)。SCP 组肝素化后用 20~24 Fr 直动脉插管插入右锁骨下动脉灌注,右房插管引流建立体外循环,深低温停循环(deep hypothermic circulatory arrest, DHCA)时经右锁骨下动脉持续低流量进行灌注[10 ml/(kg·min)];HCP 组采用单纯 DHCA 的非选择性脑灌注行脑保护,于主动脉或右股动脉插动脉插管,正中切口于右心房或上下腔静脉插管建立体外循环,当温度降至 28℃ 时,阻断升主动脉。行主动脉根部切开升主动脉直接经左、右冠状动脉灌注停搏液。可用三通管连接两根灌注头,同时进行经冠状动脉开口处直接灌注,进行心肌保护。在累及弓部及弓降部病变时,鼻温降至 18℃ 时,开放升主动脉阻断钳,停循环,完成弓部手术。当完成整体手术时开放所阻断的各分支血管并充分排气。复苏,复温至 37℃ 血流动力学稳定后停机。肝素中和,右锁骨下动脉排气后拔除插管并仔细缝合,确保无缝合狭窄。

1.3 术后随访 术后三个月来院住院随访,复查影像学、超声心动图、CT、MRI 等。

1.4 统计处理 采用 SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois) 软件进行。计量数据用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计量资料采 χ^2 检验, $P < 0.05$ 有显著性差异。

2 结果

所有采用选择性脑保护病例,无术后早期脑部并发症。早期所选择单纯深低温停循环病例,9 例术后早期发生精神症状,其中 1 例术后昏迷 8 天,行气管切开后清醒并顺利拔管;另有 1 例合并左下肢运动障

碍。HCP 组深低温停循环时间最短 18 min,最长 35 min。SCP 组最短时间 35 min,最长 65 min。43 例患者行主动脉根部右心房分流术,术后早期上肢高血压 11 例。全部病例临床治愈。术后 3 个月随访,无术后死亡病例,无新出现的神经系统并发症,HCP 组 1 例患者仍有左下肢运动障碍,较出院时好转。

3 讨论

随着主动脉外科手术技术的迅速发展,脑保护及重要脏器的保护技术越来越完善,不同的手术方法,采用不同的脑保护措施,在患者术后迅速恢复中起到了重要作用。本组早期采用深低温分段停循环下行主动脉手术,也取得了总体疗效,但是仍存在较高的并发症发生率,国内文献也有相似报道^[1-2],应用腋动脉插管及选择性顺行脑灌注技术,使弓部手术的中枢神经系统并发症发生风险显著降低^[3-5]。采用中度低温(鼻咽温 20℃)联合经右腋动脉 SCP 措施进行脑保护是有效的^[6]。同时右腋动脉插管不仅可以用于下半身停止灌注期间的 SCP,也可以满足常规体外循环灌注流量的需要。在复杂性主动脉根部手术死亡率为 10%^[7],主要并发症为神经系统功能障碍^[8]。在 A 型主动脉夹层,全身深低温(18~20℃),下半身停循环加低流量 SCP。术中通过四分支人工血管分支的 0 灌注和腋动脉插管对上、下半身分别灌注,保护大脑和脊髓^[9]。本组显示采用 SCP,术中正确掌握流量及压力,对于较复杂的手术采用 SCP 的同时注意上、下半身的停循环时间,不单纯应用右腋动脉 SCP,对于术后恢复预防神经系统的并发症起到重要作用。对于应用右锁骨下动脉插管 SCP 患者的近期随访收到满意效果。

(转第 56 页)

· 临床经验 ·

体外循环技术在非心脏外科手术及急诊抢救中的应用

张曙东, 张冰, 孙卫红, 杨茹淇, 杜宇, 王天策, 许日昊, 朱志成, 柳克祥

[摘要]:目的 总结体外循环在非心脏外科手术及急诊抢救中的应用经验,旨在进一步拓宽体外循环技术在综合医院多学科领域里的应用范围。方法 2005 年 1 月~2012 年 3 月共完成的 9 例体外循环技术在非心脏外科手术及急诊抢救中的应用。4 例采用股-股转流技术,1 例采用升主动脉-上下腔静脉插管转流技术,2 例分别采用降主动脉和右心房插管输血技术,2 例分别采用升主动脉与股静脉和升主动脉与上腔静脉+股静脉插管转流技术。结果 9 例体外循环转流顺利实施,体外循环时间 17~180 min,3 例阻断时间 29~46 min,8 例手术及急救成功,术后顺利康复出院,1 例心脏骤停的冠心病患者抢救无效,心肺复苏失败,死亡。结论 体外循环技术的应用,使传统方法难以完成的高难度非心脏外科手术获得成功,也为非心脏外科手术中大出血的急诊抢救提供新的救治手段。

[关键词]: 体外循环技术;非心脏外科手术;急诊抢救;生命支持

[中图分类号]:R654.1 [文献标识码]: A [文章编号]:1672-1403(2013)01-0027-04

The utilization of cardiopulmonary bypass technique in non-cardiac surgery and emergency rescue

Zhang Shu-dong, Zhang Bing, Sun Wei-hong, Yang Ru-qi, Du-yu, Wang Tian-ce, Xu Ri-hao, Zhu Zhi-cheng, Liu Ke-xiang

Department of Cardiovascular Surgery, The Second Hospital of Jilin University, ChangChun 130041, China

Corresponding author: Liuke-xiang, Email: kxliu64@hotmail.com

[Abstract]: **Objective** To summarize the experience of the utilization of cardiopulmonary bypass (CPB) technique in non-cardiac surgery and emergency rescue, and to broaden the range of usage of CPB technique in multi-disciplinary fields of general hospital. **Methods** There were 9 cases of non-cardiac surgery and emergency rescue with CPB technique from January 2005 to March 2012. Four of them employed femoral artery - femoral vein bypass technique, and 1 of them with ascending aorta - superior vena cava and inferior vena cava intubation bypass technique. Respectively, 2 of them with intubation blood transfusion technique between descending aorta and right atrium, 2 of them with intubation bypass technique between ascending aorta and femoral vein and between ascending aorta and superior vena cava and femoral vein. **Results** Nine operations with bypass technique successfully implemented. The duration of using bypass technique was from 17 minutes to 180 minutes. Blocking time was 29 minutes to 46 minutes in 3 surgeries. 8 Patients received rehabilitation after operations and emergency rescue. One patient with cardiac arrest died. **Conclusion** Difficult non-cardiovascular surgeries achieved success because of the utilization of the bypass technique, which were not easy to succeed with traditional methods. It is not only a new treatment measure for emergency bleeding in non-cardiovascular surgeries, but also to broaden the range of non-cardiovascular surgeries, to increase the indications of operations and to improve the safety of operations. This technique is also a method to provide life support for patients with heart failure. In addition, it will save treatment time for the rehabilitation of heart function.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass technique; Non-cardiac surgery; Emergency rescue; Life support

由于体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)技术飞速发展,高性能体外循环器材及设备的使用,使

得心血管外科取得了很大进步,同时也带动了相关学科快速发展,如胸外科、脑外科、泌尿外科、腹外科、妇科等手术科室,使得一些以前难以完成的高难度手术得以开展,手术适应证和手术范围也不断扩大,术中大出血的抢救有了有效方法;同时也为心血管内科、介入科、呼吸内科及急诊科的循环系统和呼吸系统功能不全或衰竭的急诊抢救提供有效的技术

作者单位: 130041 长春, 吉林大学第二医院心血管外科(张曙东、孙卫红、杨茹淇、杜宇、王天策、许日昊、朱志成、柳克祥), 检验科(张冰)

通讯作者: 柳克祥, Email: kxliu64@hotmail.com

手段和生命支持。2005 年 1 月~2012 年 3 月,我院先后完成 9 例非心脏外科手术和急诊急救的 CPB 转流,现就手术和急诊抢救过程以及 CPB 有关做法和经验做以总结报道。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2005 年 1 月~2012 年 3 月,在体外循环辅助下,成功完成 9 例非心脏外科手术和急诊抢救。男 5 例,女 4 例;年龄 54~73 岁,体重 50~66 kg,入院时分别经过胸部 CT,腹部 CT,心脏超声,腹部超声,血管超声及冠脉造影检查进行确诊。9 例患者临床诊断、术式及应用体外循环原因见表 1。

1.2 CPB 设备、预充及转中监测 使用 Sarns 8000 型和 Sorin S5 型人工心肺机,TerumoSX18、MAQUET 膜肺及鼓泡式氧合器。预充液总量 1200~1600 ml,包括乳酸钠林格液、人工胶体(血定安、万汶)/血浆,红细胞悬液;转中药物:10%硫酸镁、10%葡萄糖酸钙、10%氯化钾、5%碳酸氢钠、呋塞米及抗生素。转流中常规监测右侧桡动脉 MAP、CVP、ACT、血气、电解质、ECG、鼻咽温度和直肠温度等。转中维持红细胞比容(Hct)0.2~0.25,晶、胶比例 0.4~0.6 之间。

1.3 体外循环转流方法 患者(1、2、3、4、5)手术属择期手术。前 3 例转流采用全身浅低温体外循环、心脏冷血停搏液灌注技术完成手术,后两例分别采用常温不停跳股静脉-股动脉插管转流技术和右心房插管快速输血技术(右心吸引器将术野的出血吸入氧合器,经过滤、保温或氧合快速输入,维持循环稳定)。患者 1 采用升主动脉、上腔静脉和股静脉插管技术转流。患者 2 采用升主动脉与股静脉插管

转流技术。患者 3 采用常规升主动脉与上、下腔静脉插管转流技术。5 例患者(1~5)的转机时间分别是 43 min、55 min、62 min、30 min、17 min,前 3 例阻断时间分别是 29 min、38 min、46 min。

4 例患者(6、7、8、9)的手术均为常温、不停跳(患者 9 为室颤状态)、急诊急救手术转流。3 例患者(6、7、9)采用股静脉与股动脉插管转流技术,患者 8 采用降主动脉插管快速输血技术。4 例转机时间分别是 57 min、25 min、26 min、180 min。

2 结果

9 例患者体外循环顺利实施,体外循环时间 17~180 min,3 例阻断时间 29~46 min,8 例手术及急诊抢救成功,术后顺利康复出院,1 例心脏骤停的冠心病患者抢救无效,心脑血管复苏失败,死亡。

3 讨论

CPB 技术在非心脏外科领域里的应用主要在以下几方面^[1]:①外科系列高难手术方面的应用,包括手术大出血的抢救;②心肺功能衰竭的生命支持;③作为一种治疗手段。CPB 技术应用于心脏以外的手术,目的是为了提供无血手术野,有效回收患者术中失血,及时有效地循环灌注及生命支持,大大减少库血的使用及并发症,有效降低手术的风险,为重大、复杂的外科手术提供有利的条件^[2]。本组 9 例转流患者中,5 例为高难手术病例,4 例为急诊急救病例。针对本组病例特点,现就体外循环在外

表 1 患者资料、临床诊断、术式及应用体外循环原因

患者	性别	年龄(岁)	体重(kg)	临床诊断	术式	体外循环应用原因
1	男	62	58	右肾癌、下腔静脉癌栓、右心房癌栓	右肾切除	下腔静脉及 右心房癌栓清除术
2	女	73	56	胸腺瘤、右心房癌栓、上腔静脉癌栓	胸腺瘤切除术	右心房及 上腔静脉癌栓摘除术
3	男	46	72	肺动脉栓塞		肺动脉切开取栓术
4	男	56	61	左中心型肺癌(弓降部受侵)	左全肺切除	弓降部主动脉人工血管置换
5	男	67	62	肝硬化,布-加综合征(BCS)	BCS 根治术	
6	女	54	66	输尿管结石,右肾积水	结石摘除术,右肾切除术, 下腔静脉撕裂	止血,下腔静脉人工血管置换
7	女	55	52	子宫癌	子宫切除术,盆腔淋巴结廓清术	下髂总静脉撕裂止血、修补术
8	女	63	50	左肺癌	左全肺切除术,左肺动脉撕裂,	左肺动脉止血、修补术
9	男	68	75	冠心病,三支病变	心脏介入治疗期间心脏骤停	心肺复苏及生命支持

科各领域应用范围,手术及急诊急救中的体外循环方法选择,术中如何掌控及注意事项作以讨论。

3.1 CPB 在非心脏外科高难手术中的应用

3.1.1 CPB 在泌尿外科手术中的应用 主要是肾脏肿瘤、肾上腺肿瘤和膀胱肿瘤侵犯肾静脉、下腔静脉、右心房和上腔静脉形成瘤栓的切除。本组患者 1 即为该种类型病例,该手术采用传统的外科技术难以彻底清除肾静脉、下腔静脉及右心房内瘤栓,取栓时可导致难以控制的出血,手术风险大。目前该类手术多采用深低温停循环(DHCA)技术来解决腔静脉取栓问题^[3],该技术提高了手术的安全性,解决了术中出血问题,使术野变得清晰^[4],但 DHCA 技术本身也有其局限性和危害性,主要体现在大脑停循环时间有限^[5]。本例采用了浅低温 CPB,经上腔静脉和股静脉插管及双右心吸引器,使回心血量大大减少,术野变得清晰,右心房的切开,使右心房和下腔静脉瘤栓得到了彻底清除。心脏停跳避免了肺栓塞及循环系统气栓产生。浅低温大大地缩短了手术时间,相应地避免了因 DHCA 所导致的某些重要器官的术后并发症。

3.1.2 CPB 在胸外科手术中的应用 范围包括肺移植、严重呼吸道阻塞性气管肿瘤麻醉和切除、侵犯大血管或心脏的肺癌、食道癌和纵膈肿瘤切除、急性肺动脉栓塞取栓术和一侧肺恶性肿瘤的局部化疗等。本组患者 2 是一例胸腺瘤侵犯右心房和上腔静脉并在其内形成瘤栓。上腔静脉综合征非常明显。手术需要切除胸腺瘤、右心房和上腔静脉内瘤栓,还要切除部分被侵及的心包、上腔静脉壁及心房壁。如果采用常规胸外科技术很难完成,并且可能导致大量出血,血液丢失乃至心脏进气,循环系统气栓或脑气栓形成,也可能因手术牵拉瘤栓脱落形成肺栓塞并发症。以往多采用 DHCA 技术摘取瘤栓和腔静脉修补、重建或人工血管移植。此技术繁琐和并发症多,因而本例采用浅低温体外循环来完成此类手术,且术后效果较好。患者 3 是一例急性肺动脉栓塞(血栓)病例。该类病例栓子的来源主要是血栓和癌栓。当肺动脉阻塞超过 50%既可以产生肺动脉高压和全身低氧血症,甚至右心急剧扩张和衰竭;左心回血量减少,低血压产生,导致冠脉供血不足,引起全心衰竭,造成患者死亡。该种病例一旦确诊,采用常温不停跳 CPB 即可将栓子取出,术中做好左心排气工作,防止产生脑气栓和冠状动脉气栓。患者 4 是一例左中心型肺癌侵犯弓降部病例。在肺癌切除术中发现主动脉弓降部受侵范围 2 cm×1.5 cm,并侵入血管腔内,为使癌症彻底切除,采用了下半身常温下股

动脉-股静脉转流技术,行主动脉弓降部切除并行人工血管置换,从而达到了肺癌根治的目的。3 例患者手术成功,均已出院。

3.1.3 CPB 在腹外科手术中的应用 主要是肝移植和 BCS 根治术。本组涉及到的患者 5 是一例 BCS 病例(隔膜型合并狭窄)。BCS 是因为肝静脉和/或肝后段下腔静脉部分或完全阻塞所引起的肝后性门静脉高压或门静脉和下腔静脉高压为特征的一组疾病。在我国大多是由下腔静脉隔膜(大多属先天性)引起,少数是由肝静脉隔膜引起;欧美则由肝静脉或下腔静脉血栓引起,与其血液高凝状态有关^[6]。手术的目的是解除肝下段下腔静脉和肝静脉的阻塞。临床上多采用同时进行门体分流的各种腔房或腔腔转流手术,以及经胸或胸腹联合切口进行的根治性手术,创伤大、恢复慢、并发症多、死亡率高,手术死亡率国内外报道在 10%~30%,且远期疗效差。目前一些医疗中心多采用 DHCA 或深低温低流量(DHLF)技术来完成此类手术。本例手术采用常温不停跳右心房插管输血技术,术中出血经吸引器吸入氧合器,经右心房快速回输,保持血压和循环系统稳定,保持术野无血或少血,在清晰状态,从而避免深低温带来的损伤,简化了手术过程,缩短了手术时间,提高了手术安全性,减少了 DHCA 术后相关并发症。

3.2 CPB 在外科手术大出血抢救中的应用 在外科手术进行组织或肿瘤分离过程中,时常会碰到心脏(心房或心室壁)或大血管(动脉或静脉)被撕裂,导致大失血,血压下降,甚至产生失血性休克。抢救关键在于控制出血,回收血液,维持血压,稳定循环,生命支持,心脏修补或血管重建。如何快速回收血液并及时回输给患者维持生命安全,CPB 技术的应用起到了关键性的作用,它为赢得手术时机,保证手术顺利进行提供重要条件^[7]。本组 3 例患者(6、7、8)在术中分别发生下腔静脉撕裂、右髂总静脉和左肺动脉撕裂,导致急性大出血,术野不清,常规止血无效,遂紧急采用 CPB 下辅助止血。患者 6、7 均采用常温下股动脉-股静脉转流技术分别进行下腔静脉和右髂总静脉修补、止血。患者 8 采用降主动脉插管(因左侧开胸),术中将出血回收入氧合器,经过滤、保温、氧合后回输维持血压,保证生命安全,完成了左肺动脉修补,使肺癌切除手术顺利进行。

3.3 CPB 在心肺功能衰竭中的生命支持 在综合性医院经常会遇到突发性呼吸功能衰竭或循环功能衰竭病例,该种病例采用常规手段(呼吸机辅助和/或药物治疗)无法实施救治或救治无效,CPB 技术

[如静脉-静脉(V-V)或静脉-动脉(V-A)体外膜肺氧合(ECMO)技术]的应用在这方面有着较大的优越性和针对性。本组患者 9 是因冠心病、三支病变,在导管室进行介入治疗期间导致冠脉破裂,发生急性心包填塞,心脏骤停,经电击除颤,胸外心脏按压,心脏没能复苏,遂紧急要求建立 CPB,进行生命支持。因当时缺乏 ECMO 设备条件,应用鼓泡式氧合器紧急装机,采用常温 V-A 转流技术进行临时性心脏辅助,维持循环稳定,保持血压在 80 mm Hg 以上,并进行开胸止血。因心肌缺血时间较长,患者一直处于休克状态,虽然采用 CPB 辅助 3 h,心脏没有复苏,瞳孔一直处于极度散大状态,对光反射消失,最后患者家属要求放弃抢救。从此病例来看,针对心肺功能衰竭的救治,如果心肺功能有恢复的可能性,采用 CPB 生命支持技术是最佳方法,其核心技术是 V-A ECMO 和 V-V ECMO。目前,心肺支持国内发展较快,并取得了一定成绩和经验,随着对该项技术认识和研究的逐渐深入,其临床应用价值会进一步体现,并将成为必不可少的生命救治手段。

参考文献:

- [1] 龙村. 体外循环手册[M].北京:人民卫生出版社,2005.502-515.
- [2] 李佳春,江朝光,李功宋,等. 体外循环技术用于非心脏外科手术 8 例[J]. 中华胸心血管外科杂志,1995, 11(2): 65-66.
- [3] Kalaycioglu S, Sinci V, Aydin H, *et al.* Cardiopulmonary bypass technique for treatment of renal cell carcinoma extending into the vena cava[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 5(6): 419-421.
- [4] 王进,肖锋,宋乃庆,等. 肾或肾上腺肿瘤伴下腔静脉瘤栓的手术治疗[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2002, 8(4): 211-212.
- [5] 胡克俭,程玥,赵赞,等. 深低温停循环在主动脉手术中应用-30 例报告[J]. 中国体外循环杂志, 2005, 3(2): 100-102.
- [6] 吴在德,吴肇汉主编. 外科学[M]. 第 6 版.北京:人民卫生出版社, 2007, 556.
- [7] 封加涛,谭家驹,彭峰,等. 体外循环技术在非心脏手术中的临床应用[J]. 中国现代手术学杂志, 2006, 10(02) 130-133.

(收稿日期: 2012-03-12)

(修订日期: 2012-04-07)

(上接第 24 页)

- [8] Laufs U. Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2003, 58(11): 719-731.
- [9] Mason RP, Walter MF, Jacob RF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on endothelial function: role of microdomains and oxidative stress [J]. *Circulation*, 2004, 109(21 Suppl 1): II 34-41.
- [10] 张新超,徐成斌,张彤. 氧化型低密度脂蛋白和普伐他汀对人脐静脉内皮细胞细胞间粘附分子-1 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2000, 83(3): 229-232.
- [11] Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, *et al.* Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation [J]. *Atherosclerosis*, 1998, 138: 271-280.
- [12] Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, *et al.* Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE) [J]. *Circulation*, 2007, 115(6): 700-707.
- [13] Khush KK, Waters DD, Bittner V, *et al.* Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure; subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study [J]. *Circulation*, 2007, 115(5): 576-583.
- [14] Cheng X, Liao YH, Zhang J, *et al.* Effects of Atorvastatin on Th polarization in patients with acute myocardial infarction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7(7): 1099-1104.

(收稿日期: 2011-12-15)

(修订日期: 2012-03-29)

· 临床经验 ·

瓣膜置换同期行冠状动脉旁路移植术的体外循环管理

李振华, 张丹妮

[摘要]:目的 回顾总结瓣膜置换术同期行冠状动脉旁路移植术(CABG)的体外循环(ECC)管理经验。方法 2004年1月至2011年12月我院25例心脏瓣膜病合并冠心病患者,行瓣膜置换术(或成形术),同期行CABG术。ECC中心肌保护采用4:1含血冷停搏灌注液,每间隔20~30min以冷血半钾停搏液重复灌注,开放升主动脉前主动脉根部温血灌注3~5min。根据患者病情应用顺灌、逆灌、直视灌、桥灌等多种方法结合。常规应用超滤。25例患者中,二尖瓣置换(MVR)+CABG术12例(同期行左房血栓清除1例);主动脉瓣置换(AVR)+CABG术8例(同期行室壁瘤切除术1例);MVR合并三尖瓣成形(TVP)+CABG术2例;二尖瓣合并主动脉瓣置换(DVR)+CABG术3例。结果 ECC时间124~348(182.6±45.9)min,阻断主动脉时间87~256(136.3±38.7)min。心脏自动复跳20例(80%),术后死亡1例(4.0%),死于多器官功能衰竭,其余患者均康复出院。结论 根据手术方式,选择联合应用多种心肌保护灌注方法和超滤技术,可提高心脏自动复跳率和手术成功率。

[关键词]: 瓣膜置换;冠状动脉搭桥术;体外循环;心肌保护

[中图分类号]:R654.1 **[文献标识码]:**A **[文章编号]:**1672-1403(2013)01-0031-03

Management of extracorporeal circulation in valve replacement surgery combined with coronary artery bypass grafting

Li Zhen-hua, Zhang Dan-ni

Department of Anesthesiology, BaoGang Hospital, Inner Mongolia, Baotou 014010, China

[Abstract]: Objective To summarize the experience of the management of extracorporeal circulation (ECC) in the valve replacement surgery combined with coronary artery bypass grafting (CABG). **Methods** From January 2004 to December 2011, twenty-five patients underwent valve replacement combined with CABG operation. During ECC, antegrade cardioplegia perfusion or retrograde coronary sinus cardioplegia perfusion or coronary arterial graft cardioplegia perfusion was chosen as the integrated way for myocardial protection with 4:1 cold-blood cardioplegia. First, cold-blood cardioplegia (potassium 20 mmol/L) was antegrade perfused. Then, cold-blood cardioplegia (potassium 10 mmol/L) was perfused every 20-30 minutes. Warm blood was administered for 3 to 5 minutes to the ascending aorta before unclamping the aorta. The conventional ultrafiltration was used during the operation. Operation procedures included mitral valve replacement (MVR)+CABG (12 cases), aortic valve replacement (AVR)+CABG (8 cases), double valve replacement (DVR)+CABG (3 cases) and MVR+tricuspid valvuloplasty (TVP)+CABG (2 cases). **Results** The ECC time was 124-348 (182.6±45.9) minutes, and the cross clamp time was 87-256 (136.3±38.7) minutes. The cardiac spontaneous resuscitation was 80.0%. After operation one patient died because of multi-organ failure and the total mortality was 4.0%. All of the other patients were discharged from hospital. **Conclusion** Cold-blood with high potassium induction at first, then cold-blood with low potassium continuous perfusion, and at last warm-blood perfusion provide a good myocardial perfusion to the patients. It will increase the spontaneous resuscitation and the success rate of valve surgery and CABG.

[Key words]: Valve replacement; Coronary artery bypass grafting; Extracorporeal circulation; Myocardial protection

心脏瓣膜病合并冠心病患者较常见,常需同期行瓣膜手术和冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting CABG),该手术操作复杂,手术时间长。对术中体外循环(extracorporeal circulation ECC)管理要求高。我院自2004年1月~2011年

12月完成瓣膜置换术同期行CABG术25例,手术顺利。现将手术中ECC管理方法报告如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 本组25例中男16例,女9例,年龄45~78(63.2±9.6)岁,体重48~83(56.5±7.2)kg,体表面积1.45~2.06(1.73±0.32)m²。心功能(NYHA)Ⅱ级10例,Ⅲ级13例,Ⅳ级2例。左室舒张期末直径

(LVEDD) 43 ~ 86 (58.7 ± 10.8) mm, 左室射血分数 (EF) 0.25 ~ 0.69 (0.52 ± 0.13)。行二尖瓣置换 (MVR) + CABG 12 例; 主动脉置换 (AVR) + CABG 8 例; MVR + 三尖瓣成形 (TVP) + CABG 术 2 例; 双瓣置换 (DVR) + CABG 术 3 例。术前心脏彩超确诊瓣膜病, 冠状动脉造影检查确诊合并冠心病, 冠状动脉单支病变 13 例, 双支病变 8 例, 三支病变 4 例。合并高血压 16 例, 糖尿病 7 例。

1.2 麻醉及手术方式 患者均在全身麻醉低温体外循环下经胸骨正中切口手术。均采用咪达唑仑、芬太尼、异丙酚、异氟烷静吸复合麻醉。开胸后常规制备大隐静脉 (SV) 及取左乳内动脉 (LIMA) 备用。全身肝素化后, 常规升主动脉及上、下腔静脉插管建立 ECC。无二尖瓣病变者, 仅插单根腔房管。有二尖瓣病变者经右心房、房间隔途径探查。采用经主动脉根部顺行灌注 (顺灌) 4 : 1 含血停搏液。有主动脉瓣病变者切开升主动脉经左右冠状动脉开口直接灌注 (直视灌) 冷血停搏液。也可先顺灌再经冠状静脉窦逆行灌注 (逆灌) 冷血停搏液。先行静脉桥远端吻合, 吻合完成后则经血管桥小流量进行远端心肌灌注 (桥灌)。然后施行瓣膜置换或成形术, 乳内动脉吻合在瓣膜手术完成后心脏复跳前完成, 心脏复苏后再完成大隐静脉与升主动脉的吻合。

1.3 体外循环管理及心肌保护 使用 Sarns 8000 人工心肺机, 进口膜式氧合器, 东莞血液超滤器。预充液为乳酸钠林格氏液、聚明胶肽或新鲜血浆、白蛋白、25% MgSO₄、5% NaHCO₃、20% 甘露醇注射液、呋塞米以及乌司他丁等药物。ECC 建立后, 先经右上肺静脉插入左心引流管, 及时心脏减压, 防止心脏过度膨胀。之后再逐步血流降温, 避免室颤发生。全身中度低温和中度血液稀释, 红细胞比容在 0.22 ~ 0.29。灌注流量为 50 ~ 70 ml / (kg · min), 维持平均动脉压 (MAP) 在 50 ~ 80 mm Hg, 静脉血氧饱和度 (SvO₂) 大于 65%。当鼻咽部温度降至 30 ~ 32℃ 时, 阻断主动脉, 视手术具体情况分别以顺灌, 逆灌, 直视灌, 先顺灌再逆灌等方式灌注 4 : 1 冷血停搏液, 首次剂量为 15 ~ 20 ml/kg (心脏肥大、冠状动脉粥样硬化严重阻塞者剂量可增加), 每间隔 20 ~ 30 min 或出现心电活动时, 以冷血半钾停搏液重复灌注, 剂量为 5 ~ 10 ml/kg。若为直视灌注经左右冠状动脉灌注量按总剂量 2 : 1 进行分配。若为冠状静脉窦逆行灌注则保持灌注压力 < 40 mm Hg, 灌注流量 150 ~ 200 ml/min, 剂量 5 ~ 10 ml/kg。当血管桥远端吻合完成, 则经血管桥小流量 (50 ~ 100 ml/min) 进行远端心肌桥灌, 剂量 100 ~ 500 ml, 灌注压

力 < 20 mm Hg, 同时合并原有灌注方式进行心肌保护。开放升主动脉前主动脉根部温血灌注 3 ~ 5 min, 流量 200 ~ 300 ml/min。若遇心脏复苏困难者, 在血气及各种监测指标正常情况下及时再次阻断主动脉, 以温血半钾停搏液 5 ~ 10 ml/kg 灌注直至心电图 (ECG) 为一直线, 3 ~ 5 min 后再次开放主动脉, 以使心脏复苏成功。本组单纯顺灌 4 例, 顺灌 + 逆灌 6 例, 顺灌 + 桥灌 10 例。直视灌 + 桥灌 5 例。常规监测有创动脉血压、中心静脉压、灌注泵压、动静脉血氧饱和度、心电图、鼻咽温、肛温、尿量、血气、电解质、ACT 等。

2 结果

本组患者 ECC 时间 124 ~ 348 (184.6 ± 45.9) min, 主动脉阻断时间 87 ~ 256 (136.3 ± 38.7) min, 尿量 450 ~ 3 200 (1 136.0 ± 857.5) ml, 超滤量 500 ~ 3 800 (1 635.8 ± 427.5) ml。术前 Hct 0.29 ~ 0.49 (0.387 ± 0.050), 稀释后 Hct 0.22 ~ 0.29 (0.25 ± 0.038), 停机前 Hct 0.25 ~ 0.32 (0.292 ± 0.033)。全组心脏自动复跳 20 例 (80.0%), 20 Ws 除颤 1 次后复跳 2 例, 30 Ws 除颤 1 次后复跳 2 例, 复跳困难, 二次阻断温血半钾停搏液灌注 1 例。术后死亡 1 例 (4.0%), 死于多器官功能衰竭。其余患者均康复出院。术后随访 6 个月 ~ 4 年, 患者心功能明显改善, 心绞痛症状消失, 生活质量明显提高。

3 讨论

CABG 同期行心脏瓣膜手术的患者本身就是手术的高危因素^[1]。手术创伤面积大, 手术时间长, 患者术前的心功能差等因素更降低了手术成功率。使手术难度、风险加大。高质量的手术操作技术和体外循环技巧是手术成功的重要保证。

3.1 良好的心肌保护 ECC 开始时要及时放置左心引流管, 做好左心减压, 防止心脏过度膨胀。由于冠状动脉存在严重狭窄或阻塞, 主动脉瓣关闭不全, 从根部灌注心肌得不到有效灌注。相反, 逆灌有助于心肌停搏液在心肌内迅速均匀分布和降温, 且不受冠状动脉狭窄和栓塞的影响^[2]。术中减轻心肌缺血和再灌注损伤尤为重要。根据两种病的病变程度及手术路径来选择适当的灌注途径进行心肌灌注。对于选择腔房管作为腔静脉引流, 选择直视灌注或顺灌 + 桥灌的途径; 如果需要经右房入路的手术, 则逆灌 + 桥灌或顺灌、逆灌相结合再 + 桥灌的途径; 如果联合瓣膜病合并多支冠脉病变, 则先顺灌停跳, 再逆灌 + 桥灌^[3]。严格监测逆灌和桥灌时的灌

注压力,使其分别小于 40 mm Hg 和 20 mm Hg,避免冠状静脉窦的损伤和桥血管的撕裂。桥灌可缩短心肌缺血时间,冲洗代谢产物,并检查桥血管吻合口是否漏血。因此,应用顺灌和逆灌或桥灌结合的方法可以达到满意的心肌保护。开放升主动脉时,灌注流量要降低至原流量的一半甚至停泵,然后再缓慢恢复灌注,以免动脉壁撕裂或斑块脱落。开放主动脉前常规应用利多卡因 100~200 mg,硫酸镁 1 g,控制室颤,有研究表明,镁离子可阻止钙离子进入细胞^[4],增加细胞内 K⁺浓度及细胞内外 K⁺浓度梯度的形成,降低心肌细胞的应激性。停机前还血时宁慢勿快,防止心脏过胀。

3.2 开放前温血灌注 Luo^[5]等发现缺血后处理可减轻心脏手术后心肌缺血再灌注损伤及心肌顿抑和调亡。在开放升主动脉前实施短暂、反复的温血灌注,可以进行准确的缺血后处理过程,能减轻缺血心肌的致命性细胞损伤,保护微血管的存活,缩小心肌梗死范围。本组患者开放主动脉前用温血灌注,时间 3~5 min,全组心脏自动复跳 20 例(80.0%),使心脏自动复跳率提高,降低了低心排的发生率。温氧合血心脏搏停液既可增加阻断循环期间心肌能量储备,又可变无氧代谢为有氧代谢,避免了低温、缺血再灌注损伤。同时提高心室颤动阈值,减少缺血再灌注后心律失常的发生率。这样使心肌在常温下有大量 ATP 产生,同时温血灌注还能将阻断期间产生的大量酸性代谢产物冲洗出心肌,也可将冠脉内的气体冲出,减少开放后冠状动脉气栓的发生,为心脏复跳打下良好基础^[6]。温血灌注限制钙内流,限制再灌注损伤,并能克服主动脉阻断期间延长时间带来的不利效应^[7]。

3.3 常规使用超滤 本组患者均行超滤,最多滤出液 3 800 ml。使用超滤可以滤出过多的水份及 K⁺,提高患者的 Hct 和胶体渗透压,改善心肺功能,且能减轻术后炎症反应。本组通过利尿、超滤等措施使停机时的 Hct 达到 0.25~0.32(0.29±0.03)。临床研究表明^[8],超滤技术可显著降低呼吸机辅助时间,血管活性药物的用量及使用时间。应用平衡超滤期间,其对药物和血液中的离子浓度影响较大,应及时检测激活凝血时间(ACT)的数值,保证 ACT 在安全范围,血液中的离子浓度应在生理范围内。

3.4 妥善处理合并症 本组患者伴有多系统、多脏器病变,如高血压,糖尿病等。一般在 ECC 刚开始

血压有所降低,转流后血压低者可用苯肾上腺素 1~3 μg/kg 升压。随着体温降低,麻醉变浅,血压升高,这一过程尽可能保持血压平稳,MAP 维持在 60~80 mm Hg。血压过高时使用血管活性药扩张血管或加深麻醉。而不宜降低灌注流量来降低血压,使脏器实际灌注不足。高血糖也是造成神经系统损害的主要因素,控制血糖在 11.1 mmol/L 以下,可有效避免脑水肿发生。本组 7 例合并糖尿病患者,其中 5 例转流中血糖升高大于 11.1 mmol/L,血糖升高时,先小剂量给胰岛素 4~8 单位,5~10 min 后再次复查血气、血糖,5 例患者控制血糖在 8~10 mmol/L。并积极纠正酸碱平衡和电解质紊乱,尤其是血钾。应用乌司他丁药物,有助于减少体外循环中炎症介质的释放,保护血小板和重要器官。

同期施行心脏瓣膜置换和冠状动脉搭桥手术,尽量缩短体外循环及主动脉阻断时间,选择多种心肌保护灌注方法并联合应用,术中良好的心肌保护和合理的体外循环灌注是保证手术成功的关键。

参考文献:

- [1] 龙村.体外循环手册[M].第二版.北京:人民卫生出版社,2005.384-388.
- [2] Miyairi T, Takamoto S, Kotsuka Y, *et al*. Comparison of neurocognitive results after coronary artery bypass grafting and thoracic aortic surgery using retrograde cerebral perfusion [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005, 28(1):97-101.
- [3] 陈翔舟,刘梅,彭莉,等.瓣膜病同时合并冠心病体外循环中的心肌保护[J].中国体外循环杂志,2010,8(4):232-235.
- [4] 安军,谭滨,谷春久,等.三磷酸腺苷-氯化镁对兔肺再灌注损伤的保护作用[J].中国体外循环杂志,2005,3(4):223-225.
- [5] Luo W, Li B, Chen R, *et al*. Effect of ischemic postconditioning in adult valve replacement [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 33(2):203-208.
- [6] 马丽娟,赵玉石,李野,等.高龄患者冠状动脉旁路移植术体外循环中的心肌保护[J].中国体外循环杂志,2008,6(4):231-232.
- [7] 龙村.体外循环手册[M].北京:人民军医出版社,2004.472-486.
- [8] Trunk P, Gersak B. Comparison of serum thoponin I and plasma Lactate concentrations in arrested versus beating-heart aortic valve replacement [J]. *J Heart Valve Dis*, 2010, 19(6):716-722.

(收稿日期:2012-04-11)

(修订日期:2012-10-19)

· 基础研究 ·

N-乙酰半胱氨酸对体外循环大鼠血脑屏障功能的影响

曹惠鹃,周 锦,孙莹杰,姚 婧,张铁铮

[摘要]:目的 探讨 N-乙酰半胱氨酸(NAC)对体外循环(CPB)大鼠血脑屏障功能(BBB)的影响。**方法** 将 36 只成年雄性 SD 大鼠随机分为 3 组:假手术组(S 组)、CPB 组(C 组)、CPB+NAC 组(N 组)。N 组在预充液中加入 NAC 100 mg/kg,然后以 20 mg/(kg·h)速度输注直到停转流,C 组输注等量生理盐水。停 CPB 后 2 h,采集上腔静脉血测定血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)水平。每组随机取 6 只测脑组织伊文思蓝(EB)含量,另 6 只做脑组织脑丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-px)含量测定和大鼠 BBB 超微结构的观察。**结果** N 组血浆 TNF- α 和 IL-6 水平,脑组织 MDA、GSH-px 和 EB 含量均显著优于 C 组;N 组海马区 BBB 超微结构的损伤程度也较 C 组明显减轻。**结论** NAC 可减轻 CPB 大鼠 BBB 的损伤程度,其机制可能与其抗炎、抗氧化作用有关。

[关键词]: N-乙酰半胱氨酸;体外循环;血脑屏障

[中图分类号]:R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2013)01-0034-04

Protective effects of N-acetylcysteine on blood-brain barrier in the rat cardiopulmonary bypass model

Cao Hui-juan, Zhou Jin, Sun Ying-jie, Yao Jing, Zhang Tie-zheng

Department of Anesthesiology of the General Hospital of ShenYang Military Region, Liaoning Shenyang 110016, China

Corresponding author: Zhou jin, Email: zhoujin6@126.com

[Abstract]: Objective To investigate the protective effects of N-acetylcysteine (NAC) on blood-brain barrier (BBB) in the rat cardiopulmonary bypass (CPB) model. **Methods** Thirty-six male adult Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups (twelve for each group), including sham-operated control group (group S), vehicle control group (group C) and CPB plus NAC group (group N). Rats in group N were treated with NAC 100 mg/kg into CPB prime followed by infusion at 20 mg/(kg·h) until the cessation of CPB, and rats in group C were treated with the same volume of natural saline. The samples of plasma and brain tissue were collected two hours after CPB. The plasma levels of tumor necrosis factor - α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were determined. Took six rats of each group to measure the Evans blue content of brain tissue, took the other six to determine the contents of brain tissue of malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-px) and observe the ultrastructure of BBB. **Results** The plasma levels of TNF- α , IL-6 in group N were significantly better than those of group C. The contents of brain tissue of MDA, GSH-px and Evans blue in group N were significantly better than those of group C. Compared with group C, the damage degree of ultrastructure of hippocampal BBB in group N was significantly reduced. **Conclusion** NAC could reduce the injury of BBB induced by CPB in the rat model by antioxidant and anti-inflammatory mechanisms.

[Key words]: N-acetylcysteine; Cardiopulmonary bypass; Blood-brain barrier

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)可使血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)功能失调^[1], BBB 功能障碍可导致心脏手术后的神经并发症。CPB 继发 BBB 功能失调的病因尚不清楚,但与 CPB 期间的低灌注状态、缺血/再灌注、炎性介质及血管

内微栓等密切相关。N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)是细胞维持正常生理功能的重要化合物-谷胱甘肽(GSH)的前体物质,对氧化应激、缺血再灌注损伤等有一定的防治作用。本研究通过建立大鼠 CPB 模型,探讨 NAC 对 CPB 大鼠 BBB 功能的影响。

1 资料与方法

1.1 动物选择与分组 沈阳军区总医院实验动物

作者单位: 110016 沈阳,沈阳军区总医院麻醉科[曹惠鹃(博士研究生)]

通讯作者: 周锦, Email: zhoujin6@126.com

中心提供的健康雄性清洁级 Sprague-Dawley 大鼠 36 只,4~6 个月龄,体重 330~400 g,按随机数字表分为 3 组:假手术组(S 组)、CPB 组(C 组)、CPB+NAC 组(N 组),每组 12 只。S 组仅置管,不进行 CPB;C 组和 N 组进行 CPB 1 h,然后观察 2 h。N 组在预充液中加入 NAC(美国 Sigma 公司,批号 A-7250)100 mg/kg,然后以 20 mg/(kg·h)速度输注 1 h 直到停转流,C 组输注等容量生理盐水。停 CPB 后 2 h,采集上腔静脉血测定血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)水平。每组随机取 6 只测脑组织伊文思蓝(Evans blue,EB)含量,另 6 只做脑组织脑组织丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-px)含量测定和大鼠 BBB 超微结构的观察。

1.2 实验材料 恒流蠕动泵(BT00-300M 型,保定兰格恒流泵有限公司),配套硅胶管(内径 4 mm),大鼠专用膜式氧合器(表面积 0.05 m²,预充液 3 ml,广东科威医疗器械有限公司),小动物呼吸机(TKR-200C 型,江西省特力麻醉呼吸设备公司),多功能监测仪(日本光电公司),全自动温血仪(美国 BIGGER 公司),电子天平(FA314 型,上海海康电子仪器厂),分光光度计(CM3500D 型,日本美能达),伊文思蓝(美国 Sigma 公司),TNF- α 和 IL-6 放免试剂盒(天津九鼎医学生物工程有限公司),MDA、GSH-px 试剂盒(南京建成生物工程研究所),透射电镜(JEM-1200EX 型,日本电子公司)。

1.3 CPB 方法 大鼠在实验前禁食、水 6 h。腹腔注射 10%水合氯醛 350 mg/kg 麻醉,窥喉后经口气管插管,接呼吸机行机械通气,吸入氧浓度 1.0,调整潮气量和呼吸频率维持呼气末二氧化碳 32~42 mm Hg。CPB 环路连接、管道预充及管理参照文献[2]介绍的方法。

1.4 标本留取及检测

1.4.1 脑组织 EB 含量的测定 参照 Ding-Zhou L 等的方法^[3],应用 EB 作为示踪剂,监测 BBB 的损伤程度,计算出每克组织的 EB 含量($\mu\text{g/g}$)。

1.4.2 脑组织 MDA、GSH-px 含量测定 低温下取脑组织,制备 10%的脑组织匀浆,根据测定试剂盒说明书对每毫克脑组织匀浆中 MDA、GSH-px 进行测定。

1.4.3 血浆 TNF- α 和 IL-6 浓度的测定 应用放射免疫分析法测定大鼠血浆 TNF- α 和 IL-6 浓度。

1.4.4 透射电镜观察 将取出的大鼠左侧海马区脑组织小块,置入 1%锇酸固定,乙醇梯度脱水,环氧树脂包埋后切片,铀、铅双染色,置于透射电镜下观察海马区神经元细胞的超微结构。

1.5 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料以均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑组织 EB 含量 与 S 组比较,其余组大鼠海马区脑组织 EB 含量升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与 C 组比较,N 组海马区脑组织 EB 含量降低($P < 0.05$),见表 1。

2.2 脑组织 MDA 和 GSH-px 含量的变化 与 S 组比较,其余组脑组织 MDA 含量升高($P < 0.05$)、GSH-px 含量降低($P < 0.05$);与 C 组比较,N 组脑组织 MDA 降低($P < 0.05$)、GSH-px 含量升高($P < 0.05$),见表 1。

2.3 血浆 TNF- α 和 IL-6 水平的变化 与 S 组比较,C 组和 N 组血浆 TNF- α 和 IL-6 水平均升高($P < 0.05$);与 C 组比较,N 组血浆 TNF- α 和 IL-6 水平均降低($P < 0.05$),见表 1。

2.4 BBB 超微结构的改变 S 组 BBB 基膜均匀一致,完整性良好,内皮细胞间的紧密连接完整。C 组 BBB 基膜变厚,内皮细胞不均匀,微血管腔狭窄,红细胞运行受阻,内皮细胞间紧密连接不清。N 组 BBB 基膜轻微肿胀,红细胞运行不受限,内皮细胞间的紧密连接清晰,见图 1~3。

表 1 各组脑组织 EB、MDA 和 GSH-px 含量及血浆 TNF- α 和 IL-6 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	S 组	C 组	N 组
EB 含量($\mu\text{g/g}$)	0.67 \pm 0.21	5.85 \pm 0.81 *	2.03 \pm 0.47 **
MDA(nmol/mg)	15.02 \pm 4.38	70.54 \pm 26.27 *	31.09 \pm 12.65 **
GSH-px(U/mg)	2.93 \pm 0.61	2.00 \pm 0.32 *	2.45 \pm 0.43 **
TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	0.92 \pm 0.16	2.55 \pm 0.82 *	1.70 \pm 0.61 **
IL-6(ng/L)	56.84 \pm 8.87	173.34 \pm 39.22 *	96.45 \pm 23.63 **

注:与 S 组比较 * $P < 0.05$;N 组与 C 组比较# $P < 0.05$

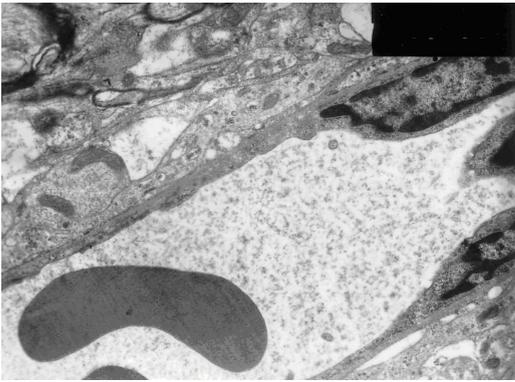


图 1 S 组电镜结果($\times 7200$)

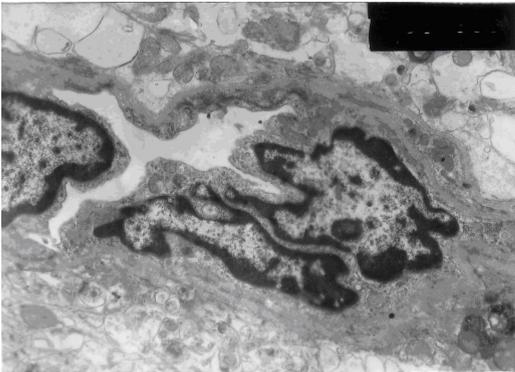


图 2 C 组电镜结果($\times 7200$)

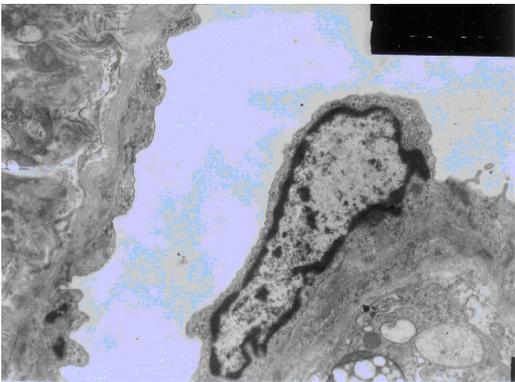


图 3 N 组电镜结果($\times 7200$)

3 讨论

脑神经损伤是心脏外科手术的一个严重的并发症。损伤的严重程度从轻微的认知功能障碍到中风,增加住院时间、费用和康复需求,并导致生活质量下降^[4]。BBB 是由脑毛细血管内皮细胞、基膜和神经胶质膜构成的血浆与脑细胞外液间的屏障,对脑的营养物质供应、维持神经系统内环境的相对稳定和保持神经元一定的功能等方面起重要作用。BBB 破坏是脑损伤的危险因素,并可引发一系列神经、精神并发症。CPB 可增加 BBB 的通透性^[1],使

BBB 功能失调,导致心脏手术后的神经并发症。

NAC 是广泛应用的抗氧化剂,具有潜在的抗氧化和抗炎作用。NAC 通过中和氧自由基、保护细胞膜、维持内皮细胞功能发挥保护作用^[5]。研究表明,在损伤后静脉应用 NAC 能显著改善缺氧复氧新生猪的颈动脉血流和氧供,减少脑皮质 caspase-3 和脂质过氧化物含量的增加^[6]。在预充液中加入 NAC,能够减轻 CPB 对大鼠的肾损伤,且呈剂量依赖性^[7]。而 NAC 对 CPB 所诱导的 BBB 损伤是否具有保护作用,国内外罕见报道。心胸手术过程中应用 CPB 使机体与非生理表面接触、非搏动血流、低灌注状态等可激活氧化应激反应和全身炎症反应。因此,选用具有抗氧化性质的试剂减轻氧化应激和氧化应激引起的炎症反应,探讨其对 CPB 大鼠 BBB 结构和功能的影响。

EB 属于一种常用的染料制剂,因其分子量大小与血液中的白蛋白相近,并可与血液中的白蛋白结合,因此,常被用于作为观察 BBB 完整性的示踪剂。本实验结果显示,进行 CPB 的大鼠脑组织 EB 含量明显高于假手术组,说明 CPB 可使 BBB 结构受损,导致屏障作用减弱,通透性增加,使生理状态下不能通透的物质穿越 BBB 进入组织间隙,继发血管源性脑水肿。而 N 组海马区脑组织 EB 含量降低,表明一定剂量的 NAC 可减轻 CPB 对大鼠 BBB 的损伤。电镜结果也表明,CPB 使 BBB 超微结构发生一定程度的改变,一定剂量的 NAC 可减轻 BBB 超微结构的改变。

TNF- α 是引起炎症级联反应的一个重要而又具有广泛生物学活性的细胞因子,它也是炎症反应释放最早和最重要的内源性介质。IL-6 是脑损伤炎症反应链中的一种重要炎症细胞因子,主要通过诱导最初的炎症级联反应、诱导血管内皮黏附因子表达、增强兴奋性氨基酸毒性作用、降低脑血流、增加血脑屏障通透性等机制在继发性脑损伤中发挥作用^[9]。基于上述原因,以 TNF- α 和 IL-6 作为反映 CPB 中炎症反应的指标。本研究结果表明,NAC 可减少 CPB 诱导的大鼠脑组织 MDA 含量的升高及 GSH-px 含量的降低,可降低血浆 TNF- α 、IL-6 水平的升高,提示 NAC 可降低 CPB 所诱发的氧化应激和炎症反应程度。

综上所述,在 CPB 过程中应用一定剂量的 NAC 可减轻 CPB 大鼠 BBB 的损伤,其机制可能与其抗炎、抗氧化作用有关。

参考文献:

· 基础研究 ·

肺动脉灌注压力对体外循环后肺功能的影响

张仁腾,汪曾炜,王辉山,姜 辉,宋恒昌,李 宁

[摘要]:目的 本实验在之前研究的基础上进一步探索体外循环过程中,保护液肺动脉灌注时,不同的灌注压力对体外循环后肺功能的影响。**方法** 20 只健康家犬随机平均分为一个对照组及三个灌注组,模拟临床体外循环肺损伤特点建立动物模型。体外循环期间,分别以三个不同的压力段(低:15~20 mm Hg,中:25~30 mm Hg,高:40~45 mm Hg)对灌注组动物实验肺实施保护液灌注,对照组动物无保护液灌注。90 min 体外循环肺缺血后,再灌注 4 h,行实验肺肺功能变化测定。**结果** 较之基础值,4 组动物实验肺各项肺功能指标均有不同程度的恶化。较之对照组,中压灌注组各指标的变化幅度均明显减低。较之中压组,低压组的变化幅度进一步减低。高压组各指标的变化幅度稍低于对照组,但无明显统计学意义。**结论** 体外循环过程中,保护液肺动脉灌注可有效缓解体外循环后肺功能损害。灌注压力是影响肺保护效果的重要因素,30 mm Hg 以下的灌注压力是安全而有效的,15~20 mm Hg 的效果更佳;高至 40~45 mm Hg 的灌注压力,未见明显有益的肺保护效应。不同灌注压力下的液体流量负荷和对肺血管内皮细胞的机械应力,可能是灌注压力影响肺保护效果的重要机制。

[关键词]: 体外循环;肺损伤;肺功能;肺动脉灌注;灌注压力

[中图分类号]:R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2013)01-0037-04

Effects of different pulmonary artery perfusion pressures on cardiopulmonary bypass-induced pulmonary function injury

Zhang Ren-teng, Wang Zeng-wei, Wang Hui-shan, Jiang Hui, Song Heng-chang, Li Ning

Department of cardiovascular surgery, General hospital of shenyang military command, Shenyang, 110016, China

[Abstract]: Objective Reducing lung injury during cardiopulmonary bypass (CPB) is important for patients' recovery. On the basis of prevent experiments, the present study was designed to evaluate the effects of pulmonary artery perfusion pressure on the extent of lung function injury during CPB in an animal model. **Methods** Twenty healthy mongrel dogs were randomly divided into four groups (5 for each group), including a control group and three perfusion groups designed to simulate clinical cardiopulmonary bypass-induced lung injury. During pulmonary ischemia and CPB, protective perfusions were performed using different perfusion pressures (15-20, 25-30, and 40-45 mm Hg), while animals in the control group were not perfused. After pulmonary reperfusion, the changes in pulmonary function were determined. **Results** Compared with the control group, lung compliance, oxygenation and vascular resistance after reperfusion were significantly improved in both low- and moderate-pressure groups, and in the low-pressure group the improvement was more significant. However, there were no significant differences in any of these parameters between the control group and the high-pressure group. **Conclusion** The perfusion pressure is an important factor that determines the extent of lung protection, and the use of pressures below 30 mm Hg is optimal, with the safest and most effective range being 15-20 mm Hg. When the pressure is further elevated to 40-45 mmHg, there is no obvious benefit found compared to the control group. The volume load of perfusate and mechanical stress forces exerted on the lung due to different perfusion pressures may be the important mechanism influencing the protection effect.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Lung injury; Pulmonary function; Pulmonary artery perfusion; Perfusion pressure

大量研究证明,肺缺血及体外循环炎症反应双重因素导致体外循环肺损伤^[1-2],肺功能障碍是影响术后恢复的重要因素。近来,保护液控制性灌注在体外循环肺保护的研究中取得积极的成果^[3-5]。之前的动物实验,我们以灌注压力、时机、时间作为

保护液灌注的三个变量建立肺动脉灌注模式,实验证明,该模式可有效缓解体外循环肺组织损伤,保护肺功能^[6-7]。

然而,肺动脉灌注是一把双刃剑,正如 Halldorsson 的研究^[8]所示,灌注压力不仅可影响保护液的流量和分布,而且也直接决定液体灌注对肺血管的机械应力。过高的机械应力或流量可能会损伤内皮细胞并影响组织内环境的稳定,而保护液灌注不足

或分布不均可能达不到肺保护的效果。本实验力图进一步探索不同灌注压力对体外循环后肺功能的影响,以期获得更为安全有效的灌注压力。

1 材料与方 法

1.1 动物模型的建立 20 只健康家犬(15~20 kg)建立测压及输液通路。麻醉诱导后,插入气管插管,连接呼吸机,采用容量控制模式,潮气量 10~15 ml/kg,呼气末正压 3 mm Hg,吸入氧浓度 50%~60%,气管插管采用双腔气管导管(该类型气管插管有利于根据需要变换双侧通气或任一单侧通气)。麻醉维持以微量泵持续输注丙泊酚 50~150 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。7 F 的热稀释肺动脉导管由右侧颈内静脉送入主肺动脉备测肺动脉压及心输出量。正中开胸,进入心包及两侧胸膜腔,游离左侧肺动脉、左侧肺静脉及右侧肺动脉。各组于左心房置测压管备测压。静脉注射 4 mg/kg 肝素,检测活化凝血时间(activated coagulation time, ACT)大于 480 s 后,分别于升主动脉及右心房插管建立体外循环,采用储血罐、转流泵、鼓泡式氧合器等装置。以适量晶体液、胶体液、碳酸氢钠及甘露醇预充、排气后,并行循环,保持平均灌注压 60 mm Hg 左右,流量约 60~90 ml/(kg·min),降温至鼻咽温 32℃。根据情况适当静脉应用多巴胺(或间羟胺)、硝普钠泵入调节血压稳定。

对照组仅阻闭左肺动脉,并调整气管插管及潮气量行右侧单肺通气。灌注组以 8 F 的 DLP 管经主肺动脉切口送入左肺动脉根部以备保护液灌注之用,结扎左肺动脉根部阻闭带,固定 DLP 管的同时,阻闭左肺动脉血流;于左肺动脉阻闭带远侧置测压管,备测保护液灌注压力;同时,调整气管插管及潮气量行右侧单肺通气。

在左肺动脉阻闭期间,各组均暂时阻闭左侧肺静脉根部,以避免左心房含氧血逆向传导至左肺血管而影响肺缺血的效果;于左侧上、下肺静脉各切一小口(约 3 mm 长),以使左肺内支气管动脉血或肺保护液回流通畅。各组 90 min 后,开放左肺动脉,并恢复左肺机械通气。同时,以 5-0 聚丙烯线缝合左侧肺静脉切口,开放左侧肺静脉^[9]。

左肺再灌注后,渐减少体外循环流量,体温满意、循环稳定后停止体外循环。继续以丙泊酚泵入维持镇静。左肺再灌注 4 h 后,测定左肺肺功能的变化。实验过程中,保持电解质、血气指标、红细胞比容在满意范围。

1.2 保护液肺动脉灌注方法 在左肺动脉阻闭期间,各组动物分别行如下保护液灌注操作:对照组:

不行保护液肺动脉灌注。低压灌注组:分别于左肺动脉阻闭之初及开放之前,以改良低钾右旋糖酐(Low potassium dextran, LPD)保护液行左肺动脉灌注,每次约 3~4 min,保持灌注压力 15~20 mm Hg。两次保护液的温度分别为 8℃ 和 25℃。在保护液灌注期间,调整气管插管及潮气量暂时行双侧通气。中压灌注组:保持灌注压力 25~30 mm Hg。其余同低压灌注组。高压灌注组:保持灌注压力 40~45 mmHg。其余同低压灌注组。

1.3 LPD 保护液的配置 保护液的成分包括:右旋糖酐 40(40 g/L),葡萄糖(15 g/L),胰岛素(3 u/L), Na_2HPO_4 (6.4 g/L), NaH_2PO_4 (0.6 g/L),NaCl(3 g/L),KCl(0.45 g/L),前列腺素 E1(250 $\mu\text{g}/\text{L}$),甲泼尼龙(200 mg/L),山莨菪碱(50 mg/L),L-精氨酸(2.0 g/L)^[10]。上述药品及试剂均购自国药集团化学试剂有限公司。溶液中 Na^+ 浓度为 146 mmol/L, K^+ 浓度为 6.0 mmol/L。胶体渗透压 24~28 mm Hg,稍高于正常血浆胶体渗透压。适当滴加 H_3PO_4 溶液,调整保护液 pH 值为 7.7~7.8。

1.4 左肺功能变化的测定 分别于体外循环前(基础状态)及左肺动脉再灌注 4 h 后,暂时阻闭右侧肺动脉,并调整气管插管及潮气量行左侧单肺通气,使循环血流及机械通气量完全通过左肺动脉及左主支气管进入左肺,保持循环稳定,获得下述肺功能指标的相关数据后,开放右肺动脉及右主支气管,并调节潮气量至原值。

1.4.1 肺血管阻力指数(pulmonary vascular resistance index, PVRI)。该指标计算公式: $\text{PVRI}(\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}) = (\text{PAP} - \text{LAP}) \div \text{CO} \times 80$,其中, PAP 为平均肺动脉压, LAP 为平均左心房压力, CO 为心输出量。LAP 通过左心房测压管测得; PAP 通过肺动脉导管测得; CO 的测量根据热稀释法,取三次测量的平均值。测心排量的仪器使用美国爱德华(Edwards)公司 Swan-Ganz 导管。

1.4.2 动态肺顺应性(dynamic lung compliance, Cd)。即指在呼吸过程中,单位压力所引起的吸气容量改变,即: $\text{Cd} = \Delta V / \Delta P$ 。在使用呼吸机的情况下,动态肺顺应性可表示为潮气量与(气道峰压-呼气末正压)的比值,即 $\text{Cd} = \text{Vt} / (\text{PIP} - \text{PEEP})$ (ml/mm Hg)。测量时,动物充分镇静,阻断自主呼吸,并吸净气管内分泌物。

1.4.3 左肺氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)。循环平稳后,抽取动脉血 3 ml,行血气分析检测氧分压。动脉血氧分压(PaO_2)与吸氧浓度(FiO_2)之比,即左肺氧合指数,反应左肺氧合状况。

左肺功能指标的基础值 (Fb) 与再灌注后值 (Fp) 的差值,与基础值的比值表示再灌注 4 h 后肺功能的变化,即:肺功能的变化 = $|Fb - Fp| \div Fb^{[8]}$ 。测量时,控制同一动物前后两个时间段左侧单肺通气的参数于相似水平,吸氧浓度 (FiO₂) 均调至 100%。

1.5 统计方法 计量数据以均数±标准差表示。采用 SAS 8.0 软件进行统计分析,同一指标的多组间比较以方差分析证明其差异性 (F 检验);若多组比较存在明显差异性,同一指标各组两两间比较用 SNK 检验 (q 检验),在设定 $\alpha = 0.05$ 的水平上,判断同一指标两组间差异是否有统计学意义。

2 结果

表 1 示左肺再灌注 4 h 后,4 组动物左肺功能指标的变化比例。较之基础值,再灌注 4 h 后,4 组动物左肺顺应性及肺氧合指数均有不同程度下降,肺血管阻力有不同程度升高。较之对照组,中压灌注组和低压灌注组上述各指标的变化幅度均明显减低 ($P < 0.01$)。较之中压灌注组,低压灌注组上述肺功能指标的变化幅度进一步减低 ($P < 0.01$)。高压灌注组上述各项肺功能指标的变化幅度稍低于对照组,但二者差异无明显统计学意义。见表 1。

3 讨论

体外循环心脏手术过程中肺组织面临着缺血再灌注损伤及循环炎性介质的双重威胁^[11-12]。本实验模型设计充分考虑到体外循环致肺损伤因素:① 实验肺(左肺)肺动脉阻断 90 min 后再灌注,模拟临床心脏手术时肺缺血损伤;② 实验肺缺血期间,同时体外循环转流,模拟临床非生理循环的炎症反应。

与实际临床操作不同,实验过程中,我们并未制造心脏停跳:① 避免了因心肌缺血再灌注损伤产物对肺损伤检测指标(如有实验可能以丙二醛或其他心肺共同损伤产物作为判断指标)造成干扰;② 简化了手术操作,减少了动物创伤,使实验动物较长时

间地安全耐受手术,顺利通过实验。

在之前的实验中,我们以灌注压力、时机、时间作为控制体外循环过程中肺动脉保护液灌注的变量,实验证明,选择合适的保护液,在适当的灌注压力、时机和时间的情况下,肺动脉灌注可提高肺血管内皮细胞及肺组织对缺氧及炎症反应的耐受性,有效缓解体外循环肺组织损伤,保护肺功能^[6]。在该灌注模式中,灌注压力作为控制保护液灌注的标准,不仅关乎保护液的流量和分布,也直接决定了保护液与肺组织,尤其是与血管内皮细胞之间的机械应力(切应力、压应力、牵张力),是影响灌注效果的重要指标。

本实验对照组及三个灌注组的实验数据对比显示,不同的灌注压力确实严重影响肺功能的变化。较之对照组,体外循环肺缺血过程中以中压和低压对实验肺进行保护液灌注均可明显缓解再灌注后肺功能的恶化;较之中压组,低压灌注的保护效果更为明显;当灌注压力进一步升高至 40~45 mm Hg,较之对照组,肺功能的恶化程度未见明显缓解。基于上述结果,我们可能得出如下结论:在肺组织遭受体外循环炎症反应及缺血-再灌注损伤的情况下,较之更高的灌注压力,15~20 mm Hg 的灌注压力及与之相应的机械应力既能保证有效的液体流量和分布,有助于发挥对血管内皮及血气屏障的保护作用^[13-15],又能避免因高灌注压力所导致的组织内液体负荷过重及血管内皮应力损伤的风险。Halldorsson 等^[8]在肺缺血再灌注损伤的实验中亦发现:较之更高的灌注压力,肺缺血期间 20~30 mm Hg 的保护液灌注压力具有更好的肺保护效果。可见,在肺动脉灌注过程中,灌注压力的精确调控对于实现有效肺保护具有至关重要的意义。

总之,在肺动脉保护液灌注过程中,灌注压力是影响肺保护效果的重要因素,对于本实验灌注模式,30 mm Hg 以下的灌注压力较为合适,15~20 mm Hg 的灌注压力更为安全和有效,高至 40~45 mm Hg 的灌注压力,未见明显有益的肺保护效应。不同

表 1 再灌 4 h 后,左肺功能变化比例(%, $|$ 基础值-再灌注后值 $|$ /基础值)

组别	肺血管阻力增加比例	肺顺应性减少比例	氧合指数减少比例
对照组	82.3 ± 5.8	30.4 ± 3.4	47.1 ± 5.3
低压灌注组	29.0 ± 3.3 ^{**}	11.9 ± 2.2 ^{**}	19.5 ± 3.2 ^{**}
中压灌注组	46.4 ± 4.1 [*]	19.8 ± 3.3 [*]	32.5 ± 3.4 [*]
高压灌注组	77.6 ± 5.1	29.0 ± 3.5	45.4 ± 4.1

注:与对照组比较^{*} $P < 0.01$,与中压灌注组比较[#] $P < 0.01$ 。

灌注压力下的液体流量负荷和对肺血管内皮细胞的机械应力,可能是灌注压力影响肺保护效果的重要机制。

本实验有一定的局限性。首先,本实验所设压力范围有限,仍有进一步降低的空间;其次,本实验所用动物,是健康的低龄动物,无基础心肺病变及症状,必然具有较低的肺动脉压、肺血管阻力,这有利于保护液在组织中扩散和分布。因此,在体外循环背景下,低于 15~20 mm Hg 的灌注压力将会对肺功能产生怎样的影响? 对于其他动物(如伴有肺动脉高压或基础心脏病变),肺动脉灌注过程中不同的灌注压力将会产生怎样的效果? 值得进一步研究。

参考文献:

- [1] Chai PJ, Williamson JA, Lodge AJ, *et al*. Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass[J]. *Ann Thorac Surg*, 1999, 67 (3): 731-735.
- [2] Kuratani T, Matsuda H, Sawa Y, *et al*. Experimental study in a rabbit model of ischemia-reperfusion lung injury during cardiopulmonary bypass [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992, 103 (3): 564-568.
- [3] Halldorsson A, Kronon M, Allen BS, *et al*. Controlled reperfusion after lung ischemia: implications for improved function after lung transplantation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 115 (2): 415-425.
- [4] Wei B, Liu Y, Wang Q, *et al*. Lung perfusion with protective solution relieves lung injury in corrections of tetralogy of Fallot [J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77 (3): 918-924.
- [5] Gabriel EA, Fagionato Locali R, Katsumi Matsuoka P, *et al*. Lung perfusion during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: is it necessary[J]? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2008

Dec, 7(6): 1089-1095.

- [6] 张仁腾,汪曾炜,王辉山,等. 体外循环中有效的肺动脉灌注方式 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2010, 26 (6): 409-412.
- [7] 张仁腾,汪曾炜,王辉山,等. 体外循环肺损伤动物模型的建立 [J]. *中国体外循环杂志*, 2011, 9 (2): 105-107.
- [8] Halldorsson AO, Kronon MT, Allen BS, *et al*. Lowering reperfusion pressure reduces the injury after pulmonary ischemia [J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69 (1): 198-204.
- [9] Strüber M, Hohlteld JM, Fraund S, *et al*. Low-potassium dextran solution ameliorates reperfusion injury of the lung and protects surfactant function [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 120 (3): 566-572.
- [10] Liu Y, Wang Q, Zhu X, *et al*. Pulmonary artery perfusion with protective solution reduces lung injury after cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69 (5): 1402-1407.
- [11] Boyle EM Jr, Pohlman TH, Johnson MC, *et al*. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response [J]. *Ann Thorac Surg*, 1997, 63 (1): 277-284.
- [12] Verrier ED, Morgan EN. Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 1998, 66 (5 Suppl): S17-19.
- [13] Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, *et al*. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 902:230-239.
- [14] Davis ME, Cai H, Drummond GR, *et al*. Shear stress regulates endothelial nitric oxide synthase expression through c-Src by divergent signaling pathways [J]. *Circ Res*, 2001, 89 (11): 1073-1080.
- [15] Reinhart WH. Shear-dependence of endothelial functions [J]. *Experientia*, 1994, 50 (2): 87-93.

(收稿日期: 2012-06-15)

(修订日期: 2012-09-03)

(上接第 36 页)

- [1] Okamura T, Ishibashi N, Zurakowski D, *et al*. Cardiopulmonary bypass increases permeability of the blood-cerebrospinal fluid barrier [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(1): 187-194.
- [2] Cai DS, Jin BB, Pei L, *et al*. Protective effects of penicyclidine hydrochloride on liver injury in a rat cardiopulmonary bypass model [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27(9): 824-828.
- [3] Ding-Zhou L, Marchand-Verrecchia C, Croci N, *et al*. L-NAME reduces infarction, neurological deficit and blood-brain barrier disruption following cerebral ischemia in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 457(2-3): 137-146.
- [4] Allen JG, Weiss ES, Wilson MA, *et al*. Hawley H. Seiler Resident Award. Transcriptional profile of brain injury in hypothermic circulatory arrest and cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(6): 1965-1971.
- [5] Bemeur C, Vaquero J, Desjardins P, *et al*. N-acetylcysteine at-

tuates cerebral complications of non-acetaminophen-induced acute liver failure in mice; antioxidant and anti-inflammatory mechanisms [J]. *Metab Brain Dis*, 2010, 25(2): 241-249.

- [6] Liu JQ, Lee TF, Chen C, *et al*. N-acetylcysteine improves hemodynamics and reduces oxidative stress in the brains of newborn piglets with hypoxia-reoxygenation injury [J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(10): 1865-1873.
- [7] Zhu J, Yin R, Shao H, *et al*. N-acetylcysteine to ameliorate acute renal injury in a rat cardiopulmonary bypass model [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133(3): 696-703.
- [8] Winter CD, Pringle AK, Clough GF, *et al*. Raised parenchymal interleukin-6 levels correlate with improved outcome after traumatic brain injury [J]. *Brain*, 2004, 127 (Pt 2): 315-320.

(收稿日期: 2011-12-19)

(修订日期: 2012-03-17)

· 基础研究 ·

γ -分泌酶抑制剂对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤的作用

杨 阳,段维勋,王 宁,梁振兴,姜 鹏,周 建,金振晓,易定华

[摘要]:目的 γ -分泌酶抑制剂(DAPT)是 Notch 信号通路特异性阻断剂,本实验将研究 DAPT 对 SD 大鼠离体心脏缺血再灌注损伤(I/RI)的影响,为探明 Notch 信号通路在心肌 I/RI 中的作用提供理论依据。**方法** 采用离体大鼠心脏 Langendorff 逆行灌注模型,缺血 50 min,再灌注 60 min。实验分为 4 组,分别为正常对照组(Control)、I/RI 组、DAPT(1 μ M)+I/RI 组、DAPT(1 μ M)组。监测缺血前后血流动力学各项指标,包括:心率(HR)、左心室发展压(LVDP)、左心室内压最大变化速率(+dp/dt_{max})、冠脉流量(CF)、计算出心率压力指数(DP, LVDP \times HR/1000);氯化三苯基四氮唑(TTC)染色法测定各组心肌梗死(MI)的面积;专用试剂盒测定冠脉流出液(CF)中乳酸脱氢酶含量(LDH)。**结果** 与 Control 组比较,I/R 组缺血后各时间点的收缩及舒张功能均显著降低($P < 0.01$),MI 面积显著增加($P < 0.01$),冠脉流出液中 LDH 含量显著升高($P < 0.01$);与 I/RI 组比较,DAPT+I/RI 组可以加重上述指标进一步恶化($P < 0.01$);与 Control 组比较,DAPT 各项指标无统计学差异($P > 0.05$)。**结论** DAPT 有加重心肌缺血再灌注损伤的作用,Notch 信号通路可能在心肌缺血再灌注损伤中发挥重要的调控作用。

[关键词]: γ -分泌酶抑制剂;离体大鼠心脏;缺血再灌注损伤;心肌保护

[中图分类号]:R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2013)01-0041-04

Effects of γ -secretase inhibitor on isolated rat heart induced by ischemia reperfusion injury

Yang Yang, Duan Wei-xun, Wang Ning, Liang Zhen-xing, Jiang Peng, Zhou Jian, Jin Zhen-xiao, Yi Ding-hua

Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Shaan'xi Xi'an 710032, China

[Abstract]: Objective DAPT is a specific inhibitor of Notch signaling pathway, our study investigated the effects of DAPT on isolated rat hearts induced by ischemia reperfusion injury (I/RI), and to explore the role of Notch signaling pathway in myocardial ischemia reperfusion injury (I/RI). **Methods** The hearts of SD rats were isolated, underwent Langendorff perfusion, and were divided into 4 groups: Control, I/RI, DAPT (1 μ M) +I/RI, DAPT (1 μ M). Myocardial injuries in the rat hearts were produced by ischemia for 50 min and followed by 60 min reperfusion. HR, LVDP, \pm dp/dt max, CF and DP were recorded respectively before ischemia and 15, 30, 45 and 60 min after reperfusion; the myocardial infarct size (MI) was detected by TTC test; the special kits were used to detect the levels of lactic dehydrogenase (LDH) in the coronary flow (CF). **Results** In the I/R group, the systolic and diastolic functions significantly reduced ($P < 0.01$), the MI and LDH in the CF increased significantly ($P < 0.01$). Compared to the I/RI group, the above parameters in DAPT+IR group were worse ($P < 0.01$); compared to the Control group, the parameters in DAPT group had no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** DAPT can aggravate the myocardial I/RI, Notch signaling pathway may play a vital regulatory role in the myocardial reperfusion injury.

[Key words]: DAPT; Isolated rat heart; Ischemia reperfusion injury; Myocardial protection

基金项目: 国家自然科学基金资助(81070198,81102687)

陕西省社会发展推动基金资助(2012JQ4001, 2012SF2-21-1)

作者单位: 710032 西安,第四军医大学西京医院心血管外科(杨 阳、段维勋、王 宁、梁振兴、金振晓、易定华);223100 淮安,中国人民解放军第 82 医院骨科(姜 鹏);010010 呼和浩特,中国人民解放军第 253 医院口腔科(周 建)

心肌缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, I/RI)是缺血性心肌病和体外循环心脏手术过程中十分常见的病症,其病理机制复杂,有很多信号通路和细胞因子参与其中^[1-4]。Notch 信号通路在心血管系统的发生、发育、病理和生理过程中发挥重要作用^[5]。研究提示 Notch 信号通路可能在心肌梗

死后心肌保护中发挥调控作用^[6-7],而 Notch 信号通路在心肌急性 I/RI 中的研究尚无报道。 γ -分泌酶抑制剂(DAPT)是 Notch 信号通路特异性阻断剂,研究显示 DAPT 可以有效的抑制 Notch 信号通路^[8-9]。研究指出血流动力学降低、心肌梗死(MI)面积增加和乳酸脱氢酶(LDH)释放增多是心肌 I/RI 的重要的病理特征^[2,10-11]。因此,血流动力学、MI 面积和 LDH 释放量可以作为反映心肌损伤程度的重要指标。本研究将以 SD 大鼠离体灌注心脏作为研究对象,观察 DAPT 对心肌 I/RI 的影响,为探明 Notch 信号通路在心肌 I/RI 中的作用提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象 成年 Sprague-Dawley 大鼠,雄性,220~250 g,由第四军医大学实验动物中心提供。

1.2 主要试剂和仪器 DAPT(Santa Cruz 公司,美国),2,3,5-氯三苯四唑(Sigma 公司,美国),LDH 检测试剂盒(南京建成公司,中国)。Langendorff 离体心灌注系统(Radnoti 公司,美国),MP100 压力换能器(Biopac Systems 公司,美国)。

1.3 离体心脏灌注模型的建立及实验分组 根据文献^[12]所述,Langendorff 系统采用经典的 KH 液灌装,KH 缓冲液成分(mmol/L):NaCl 118、KCl 4.7、CaCl₂ 1.25、MgSO₄ 1.2、KH₂PO₄ 1.2、NaHCO₃ 25 及葡萄糖 5.5。灌流前 50 min,以体积分数为 95%的 O₂ 和 5%的 CO₂ 混合气体向储液罐内的灌流液中持续通气,灌流液的温度维持在 37℃,pH 维持在 7.35~7.45。SD 大鼠腹腔注射戊巴比妥(30 mg/kg)和肝素(500 U/kg),大鼠麻醉后,迅速开胸取心脏,立即放入预冷的 KH 缓冲液(4℃)。将主动脉根部迅速固定于灌注管口,于 37℃下用 KH 液逆行恒压灌注(灌注压为 80 mm Hg)。心脏复跳后,于左心耳处剪一小口,将带有乳胶水囊的测压管经二尖瓣插入左心室。连接压力换能器,调节水囊使左心室舒张末压为 5~10 mm Hg 左右,心脏稳定灌注 10 min,待心跳稳定后记为灌注开始,按分组进行灌注。

32 只 SD 大鼠随机分为 4 组(n=8),即空白对照(Control 组)、I/RI 组、DAPT(1 μ M)+I/RI 组、DAPT(1 μ M)组。采用离体大鼠心脏 Langendorff 逆行灌注模型,各组均稳定灌注 10 min。10 min 后,Control 组用 KH 液灌注直至 120 min;I/RI 组停止灌注 50 min,然后用 KH 液再灌注直至 120 min;DAPT(1 μ M)+I/RI 组稳定后用含有 1 μ M DAPT 的 KH 液灌注 10 min,然后缺血 50 min,再用正常 KH 液灌

注至 120 min;DAPT 组不停止灌注,稳定后用含有 1 μ M DAPT 的 KH 液灌注 10 min,然后换正常 KH 液灌注至 120 min。

1.4 血流动力学监测 采用 MP100 换能器记录心脏缺血前及再灌注后 15 min、30 min、45min 及 60 min 时的心率(HR)、左心室发展压(LVDP)、左心室内压最大变化速率(+dp/dt_{max}),并计算出心率压力指数(DP,LVDP \times HR/1000)。收集这些时间点的冠脉流出液,并记录冠脉流量(CF)。

1.5 心肌梗死面积的 TTC 染色法检测 根据文献^[12]所述,心脏处理完毕后于-70℃冷冻 10 min,继之沿心脏长轴切成横切面 1~2 mm 的切片,每个心脏取直径最长的一片。切片在 TTC 及 0.1 mol/L 磷酸盐缓冲液中孵育 30 min(pH 调整至 7.4,温度 37℃),再置于 40 g/L 的甲醛中固定过夜,并行数码摄影。用 lineage J 1.37 软件行图像分析,显砖红色者为正常区域,显灰白色者为梗死区域。梗死面积由总坏死区占总切片区的百分数来表示。

1.6 冠脉流出液中 LDH 检测 根据文献^[12]所述,留取各组第 75 min 时冠脉流出液,LDH 检测试剂盒检测流出液中 LDH 含量,严格按照说明书操作。

1.7 统计学方法 以 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析,实验结果以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。差异显著性检验采用单因素方差分析,比较二组间差异用 LSD-t 检验, $P < 0.05$ 有显著性差异。

2 结果

2.1 血流动力学指标及描记图 血流动力学监测结果显示:与 I/R 组比较,DAPT+I/R 组复灌后各时间点的 LVDP、+dp/dt_{max} 以及 DP 都明显降低($P < 0.01$);与 Control 组相比,DAPT 组在加药 10 min 内心率减慢,而 LVDP、+dp/dt_{max} 升高($P < 0.01$),药物去除后,心脏 LVDP 和 +dp/dt_{max} 逐渐恢复到正常水平,各项指标与 Control 组无统计学差异($P > 0.05$),见图 1 和表 1。

2.2 MI 面积的测定 TTC 染色方法检测结果显示:与 I/R 组比较,DAPT+I/R 组 MI 面积明显增加($P < 0.01$);与 Control 组比较,DAPT 组 MI 面积无统计学意义($P > 0.05$),见图 2。

2.3 各组冠脉流出液中 LDH 检测结果 LHD 检测结果显示:与 I/R 组比较,DAPT+I/R 组 LDH 水平明显增加($P < 0.01$);与 Control 组比较,DAPT 组 LDH 水平无统计学意义($P > 0.05$),见图 3。

表 1 各组心脏血流动力学监测结果(n=8, $\bar{x}\pm s$)

组别	项目 (min)	HR (beats/min)	LVDP (mm Hg)	+dP/dt _{max} (mm Hg/s)	DP	CF (ml/min)
Control 组	10	295.3±5.1	97.2±3.1	1962±72	28.70±0.10	12.82±0.64
	75	290.2±7.3	95.2±4.3	1922±92	27.56±0.08	12.57±0.55
	90	288.3±5.7	92.7±5.0	1879±108	26.24±0.12	12.33±0.59
	105	280.0±5.8	89.2±4.7	1805±116	24.86±0.14	11.86±0.50
	120	275.5±5.5	87.8±4.5	1779±98	23.91±0.17	11.24±0.72
IR 组	10	296.2±5.5	95.5±2.1	1957±64	28.31±0.13	12.91±0.50
	75 (R15)	279.2±6.2 *	56.3±4.2 *	1153±108 *	15.25±0.08 *	10.52±0.45 *
	90 (R30)	272.5±5.3 *	48.7±4.3 *	991±89 *	12.21±0.06 *	8.36±0.53 *
	105 (R45)	264.9±5.8 *	40.9±4.9 *	835±105 *	10.65±0.12 *	8.28±0.61 *
	120 (R60)	260.1±6.5 *	36.6±4.2 *	754±98 *	9.51±0.11 *	7.85±0.63 *
DAPT+IR 组	10	298.4±4.7	98.6±6.3	1967±66	28.42±0.14	12.93±0.42
	75 (R15)	270.2±5.5 *#	42.0±5.0 *#	835±87 *#	11.43±0.15 *#	8.17±0.51 *#
	90 (R30)	268.0±6.4 *#	40.2±5.7 *#	802±115 *#	10.84±0.10 *#	7.58±0.65 *#
	105 (R45)	262.5±5.7 *#	33.7±6.5 *#	664±96 *#	8.72±0.12 *#	7.26±0.59 *#
	120 (R60)	262.4±5.4 *#	27.2±6.2 *#	547±90 *#	7.15±0.13 *#	7.11±0.5 *#
DAPT 组	10	297.9±5.8	96.5±3.7	1978±52	28.32±0.08	12.93±0.36
	75	289.6±6.8	90.7±6.8	1856±102	26.33±0.16	12.77±0.54
	90	284.5±7.5	93.0±7.2	1903±84	26.82±0.13	12.16±0.44
	105	282.5±5.6	87.3±6.6 [#]	1785±92 [#]	24.70±0.17 [#]	12.02±0.64
	120	280.3±6.3	86.9±5.9 [#]	1781±75 [#]	23.89±0.13 [#]	11.39±0.56

注: R; 再灌注; 与 Control 组比较 * P < 0.01; 与 I/RI 组比较[#] P < 0.01。

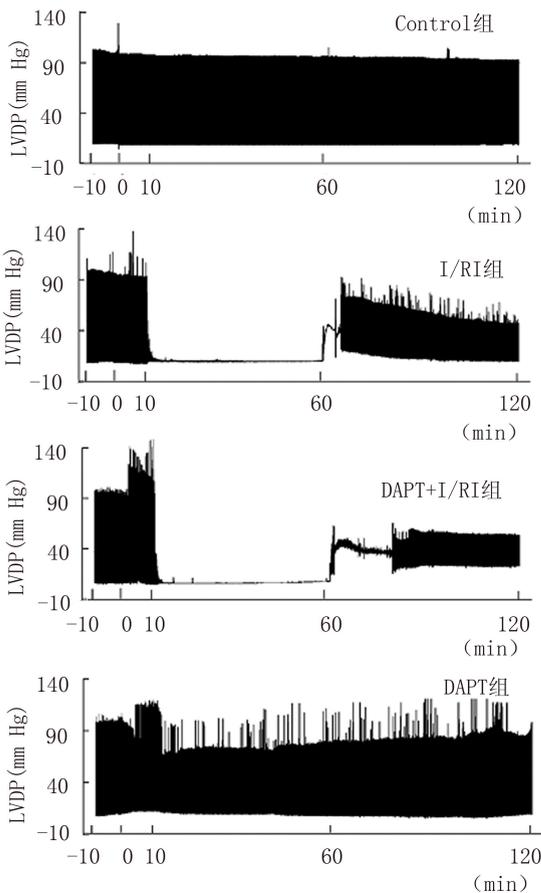
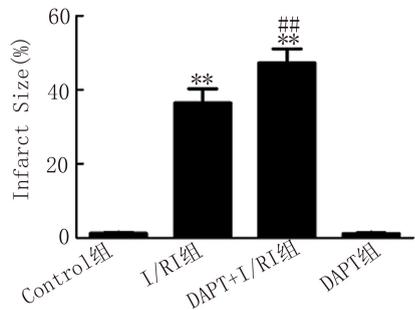
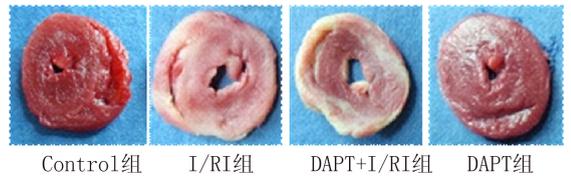
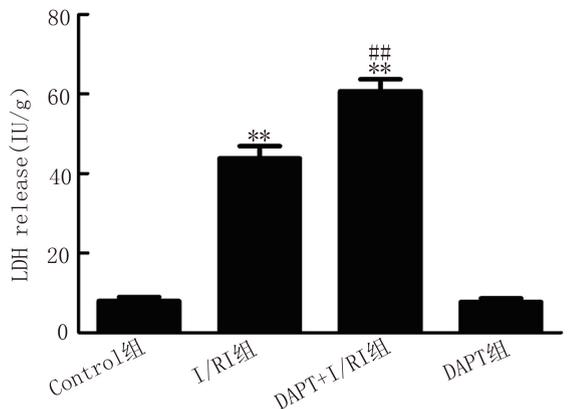


图 1 DAPT 对离体心脏 LVDP 影响的描记图



注: 与 Control 组比较 * P < 0.01; 与 I/RI 组比较[#] P < 0.01。

图 2 TTC 染色测定各组 MI 面积



注: 与 Control 组比较 * P < 0.01; 与 I/RI 组比较[#] P < 0.01。

图 3 各组冠脉流出液中 LDH 水平检测

3 讨论

缺血性心脏病 (ischemic heart disease, IHD) 是危害人类健康的第一杀手,我国现有患者超过 2 000 万人,且每年新增 100 万人左右,其治疗的核心就是重新恢复心肌血液供应,但缺血心肌组织重新恢复血液供应 (再灌注) 后常继发和加重心肌组织损伤,即心肌 I/RI^[1],常导致患者死亡、预后不良、严重并发症发生,是 IHD 临床治疗效果不佳的主要原因之一。心肌 I/RI 的病理机制复杂,有很多信号通路和细胞因子参与其中^[1-4]。研究提示 Notch 信号通路可能在心肌梗死后心肌保护中发挥调控作用^[5-7],而 Notch 信号通路在心肌急性 I/RI 中的研究尚无报道。DAPT 是一种 γ -分泌酶抑制剂,研究显示 DAPT 可以有效的抑制 Notch 信号通路^[8-9]。LDH 广泛存在于心肌细胞内,当细胞受损时,细胞内酶释放到细胞外,使血清酶升高,故 LDH 的检测可作为心肌损伤诊断方法^[10-11]。

本研究结果显示:DAPT 可以加重离体心脏 I/RI,表现为心脏血流动力学减弱、心肌梗死面积增加、冠脉流出液中 LDH 释放量增加。由此,我们推测:Notch 信号通路的完整对减弱心肌 I/RI 有重要作用。本研究为 Notch 信号通路参与调控心肌 I/RI 过程提供了理论依据,有利于寻找全新药物作用靶点对心肌 I/RI 的主要作用环节进行干预,对于获得全新的心肌保护方法提供了新的思路。

参考文献:

[1] Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, *et al.* Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage inpatients with acute myocardial infarction: a randomised trial [J]. *Lancet*, 2010, 375(9716):727-734.

[2] Kleinbongard P, Schulz R, Heusch G. TNF α in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16(1):49-69.

[3] 杨阳,段维勋,金振晓,等. 姜黄素对血管内皮细胞过氧化氢损伤的保护作用及其机制研究 [J]. *中国体外循环杂志*, 2011, 9(4):239-242.

[4] 杨阳,段维勋,周京军,等. γ -分泌酶抑制剂对正常乳鼠心肌细胞的影响 [J]. *中国体外循环杂志*, 2011, 9(2):89-92.

[5] Nemir M, Pedrazzini T. Functional role of Notch signaling in the developing and postnatal heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 45(4):495-504

[6] Oie E, Sandberg WJ, Ahmed MS, *et al.* Activation of Notch signaling in cardiomyocytes during post-infarction remodeling [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2010, 44(6):359-366.

[7] Gude NA, Emmanuel G, Wu W, *et al.* Activation of Notch-Mediated Protective Signaling in the Myocardium [J]. *Circ Res*, 2008, 102(9):1025-1035.

[8] Subramaniam D, Ponnuram S, Ramamoorthy P, *et al.* Curcumin Induces Cell Death in Esophageal Cancer Cells through Modulating Notch Signaling [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e30590.

[9] Mori M, Miyamoto T, Yakushiji H, *et al.* Effects of N-[N-(3,5-difluorophenacetyl-L: -alanyl)]-S-phenylglycine t-butyl ester (DAPT) on cell proliferation and apoptosis in Ishikawa endometrial cancer cells [J]. *Hum Cell*, 2012, 25(1):9-15.

[10] Zhang L, Ma J, Liu H. Protective Effect of Ischemic Postconditioning against Ischemia Reperfusion-Induced Myocardium Oxidative Injury in IR Rats [J]. *Molecules*, 2012, 17(4):3805-3817.

[11] Wang N, Min X, Li D, *et al.* Geranylgeranylacetone protects against myocardial ischemia and reperfusion injury by inhibiting high-mobility group box 1 protein in rats [J]. *Mol Med Report*, 2012, 5(2):521-524.

[12] Duan W, Yang Y, Yan J, *et al.* The effects of curcumin post-treatment against myocardial ischemia and reperfusion by activation of the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(3):1-12.

(收稿日期:2012-04-10)

(修订日期:2012-05-28)

体外循环学会会议通知

第 6 届全国体外循环学术会议暨首届亚太体外生命支持学术会议,会议简称:APELSO 2013 (The 6th National Meeting of Extra-Corporeal Circulation and The 1st Conference of Asia-Pacific Chapter of Extracorporeal Life Support Organization), 将于 2013 年 10 月 11 日至 13 日在北京国际会议中心举办。此会也是 ECMO 国际学术会议首次在我国举办。大会将邀请 ECMO 开拓者、ELSO 创始人 Robert Bartlett 教授及现任 ELSO 主席、AmSECT 主席以及欧洲和亚太地区 ECMO 治疗中心的首席专家来分享他们在 ECMO 领域的丰富经验。会前将举办现场 ECMO 模拟培训。

此次盛会恰逢体外循环分会成立及《中国体外循环杂志》创刊十周年,届时将举办隆重的庆祝活动。会议详细信息请访问会议网站 (<http://cn.apelso2013.chinacpb.com/> 或 <http://apelso2013.chinacpb.com/>) 或中国生物医学工程学会体外循环学会网站 (<http://www.chinacpb.com/>)。

2013 年 4 月举办“全国 ECMO 学习班”,为期 2~3 天,地点:暂定北京阜外医院。

· 综 述 ·

婴幼儿心脏手术围术期节约用血策略

苏 洁, 支伟伟, 陈 涛, 雷兰萍, 金振晓

[关键词]: 婴幼儿; 体外循环; 围术期; 节血措施

[中图分类号]: R654.1 [文献标识码]: A [文章编号]: 1672-1403(2013)01-0045-04

异体输血挽救了大量患者的生命,但是,婴幼儿心脏手术过程中大量异体输血的弊端也越来越明显。输注库血除了可能导致血液传染病的传播,还会引起炎症反应,增加术后脏器功能不全的风险,特别是会引起呼吸功能和右心功能不全^[1]。输血引起的细胞免疫功能抑制,增加了院内感染的风险^[2],此外,陈旧库血的输注与术后严重并发症的发生和机械通气时间的延长密切相关^[3]。输血相关的急性肺损伤是输血引起的并发症和死亡发生的首要原因^[4]。随着技术的进步,婴幼儿心脏手术后死亡率显著下降,这些输血相关的副作用也变得越来越明显。有研究表明,限制库血的使用可以降低患儿术后死亡率和并发症的发生率,改善患儿预后。本综述的目的是通过分析婴幼儿心脏手术围术期血液保护不同方法的优缺点,提出适合于临床应用的围术期省血综合策略。

1 使用微型体外循环管道以降低预充量

尽量降低体外循环预充量是婴幼儿体外循环的原则之一,也是围术期血液保护最重要的方法之一。一个体重 3 kg 的新生儿血容量只有 240 ml,体外循环预充量往往达到 1~1.5 倍的血容量,无血预充往往不可行,除非其术前红细胞比容水平很高^[5]。采用更小型号的体外循环管路,可以降低预充量,同时还可以降低血液与体外循环管路的接触面积,有助于降低全身炎症反应程度。体外循环管路的微型化,不但包括缩短体外循环管路的长度和减小管路内径,也包括去除非必需的管路组件,使用预充量更小的氧合器等。用于新生儿体外循环的预充量最小的两款氧合器分别是 Sorin 公司的 Kids D 100 型(预充量 31 ml)和 Terumo 公司的 Baby FX 型(内置动脉滤器,预充量 43 ml)。使用 1/8 英寸口径的动

脉管、3/16 英寸口径的静脉管和 Baby RX-5 型氧合器(Terumo)或者 Lilliput 1 型氧合器(Sorin),不用动脉滤器,预充量可降到 172 ml,曾用于体重 5.1 kg 的婴儿^[6]。采用 3/16 英寸口径的管路、Kids D 100 氧合器和 D 130 动脉滤器(Sorin),预充量 110 ml,曾用于体重 4.1 kg 的婴儿^[7]。采用内径 4 mm 动静脉管、Kids D 100 型氧合器和微型停搏液回路,不含动脉滤器和超滤回路,预充量可低至 100 ml,流量可以达到 0.6 L/min 以上^[8]。一般认为,对于体重 5 kg 以下的婴儿,动脉管路内径可以降低到 1/8 英寸,对于体重 7 kg 以下的婴儿来说,动脉管路内径可以降低到 5/32 英寸(大约 4 mm)。动脉滤器、超滤器并非必需,但是要占用预充量,增加血液稀释度。为了进一步降低预充量,还可将主泵尽量靠近患儿,进一步缩短体外循环管路,灌注师通过遥控进行操作^[9]。

2 负压辅助静脉引流

常规体外循环多采用重力引流方式引流静脉血,这需要保持氧合器与患者有一定的落差,同时要求静脉管有较大的内径。负压辅助引流最初用于成人心脏手术^[10],静脉储血器与患者之间的落差可以缩小,甚至可以提高到患者右心房水平^[11],动静脉管路的长度可以缩短,体外循环预充量可以降低,因此,能有效降低体外循环血液稀释度。负压辅助静脉引流将稳定的负压源加载到密闭的硬壳储血器中,即可增加静脉血引流量,方法简便。正确应用这种技术并不增加体外循环过程中的溶血^[12]。多家儿童中心的研究表明,负压辅助静脉引流可以有效降低患儿的同种输血,同时并未发现有明显不足之处^[7,13-14]。采用该技术时,需要注意以下问题:①必须使用负压控制器,手术室中最常用的负压源是医院提供的中心负压,甚至可以达到 -300 mm Hg 以下,实验证明,在无泵状态下,静脉储血器中(-53±7)mm Hg 负压即可发生氧合室气泡的跨膜侵

作者单位: 710032 西安,第四军医大学第一附属医院心血管外科

通讯作者: 金振晓, Email: jinzx10262@yahoo.com.cn

入,如果负压超过 -80 mm Hg 非不再增加引流量还可增加血液破坏^[15]。因此必须使用负压控制器将加在静脉储血器中的负压控制在合适的范围内。将最大负压控制在 -40 mm Hg,可以获得满意的静脉引流,同时其栓塞发生率与重力引流相同^[16]。②专门设计的减压阀必不可少,当储血器中压力高于 5 mm Hg 或低于 -80 mm Hg,减压阀将打开,以保证安全。这种减压阀内置于 Kids D 100 氧合器上,如果采用其它氧合器,须额外安装。在这种减压阀应用之前,由于左心吸引和创面吸引器的存在,静脉储血室内可能出现压力过高的情况,静脉引流管内血液可发生逆向流动,如果有房间隔缺损存在,可能发生左心系统气体栓塞^[17]。③在使用负压辅助静脉引流时,必须严密监测负压情况。④一旦负压消失,应该立即采用其它方法建立静脉储血器内负压,可行的办法是采用体外循环机上的滚压泵将静脉储血器内的空气抽出,维持负压^[18]。

3 微停搏液 (Microplegia) 的应用

标准的冷血停搏液中含有 4 份血液和 1 份晶体液。对于需要长时间心脏停搏和多次灌注停搏液的患儿,由此造成的血液稀释非常可观。将高浓度的停搏成分(氯化钾液体)直接加入到血液中制成停搏液(即微停搏液, Microplegia),血液与晶体液比例达 $60:1$,甚至更低^[19]。这种基本上没有稀释的心肌保护液理论上的优点是明显的:①为心肌提供更多的氧;②对液体平衡的影响几乎可以忽略不计;③与常规 $4:1$ 含血停搏液比较,其造成的心肌组织水肿更轻^[20];④更便宜。相关临床研究报告认为,微停搏液与标准含血停搏液比较,在住院死亡与并发症发生率上相同,但心肌保护效果更好,体外循环中液体平衡更好^[21-23]。

4 术前自体捐血与促红细胞生成素治疗

研究表明:术前自体献血能减少外科手术患者异体血使用量,同种输血使用率由 25% 下降至 2% ^[24]。婴幼儿心脏手术前自体捐血并不常用,但在日本, $3\sim 10$ 岁,体重为 12 kg 以上的儿童可自体捐血。一项研究^[25]纳入 37 例年龄 $3\sim 9$ 岁,体重 $13\sim 20$ kg 的患儿,2 个月内这些患儿多次捐血,获得自体血液 (48 ± 17) ml/kg,这些自体血液储备使心脏手术围术期不需要异体输血,而对照组中需异体输血比例高达 80% 。另外一项研究^[26]纳入 50 例,年龄 6 个月 ~ 5 岁,体重为 $6.1\sim 14$ kg,捐血组患儿术前两次(术前 3 周和 2 周)采集自体血 10 ml/kg,异体输

血在对照组为 44.4% ,而自体捐血组只有 4.3% 。婴幼儿自体捐血时需特别注意其血红蛋白水平,捐血有造成术前贫血的危险。为了快速提高其血红蛋白水平,可同时给予促红细胞生成素。在捐血前 1 周给患儿注射促红细胞生成素 300 U/kg,在随后的两次捐血前,每次注射 300 U/kg,手术前其红细胞比容为 (0.375 ± 0.005) ,只比捐血前的 (0.390 ± 0.006) 有轻微下降^[27]。另一项研究^[28]给予自体捐血患儿每周 3 次,每次 100 U/kg 的促红细胞生成素,持续 3 周,术前再给予 100 U/kg,总计量 1000 U/kg,实验组在术前血红蛋白水平仅轻微下降。

自体捐血的局限性很明显,这种策略不适于新生儿和急诊手术。体重低于 5 kg 的患儿,复杂先心病患儿以及贫血患儿都是禁忌证。而且这种策略对患儿和家庭都非常不方便,也增加医疗机构的工作量,促红细胞生成素会显著增加医疗费用。因此,在婴幼儿心脏手术前自体捐血策略推广应用前,应该进一步对以下问题进行深入研究:①将自体捐血的效果与其它省血措施比较;②明确术前自体捐血和促红细胞生成素治疗的适应证。

5 血细胞回收技术

血细胞回收技术能减少血液损失,包括两种方法:一种是收集血液后不处理直接输注体内;另一种是收集的血液在回收机中经抗凝、洗涤及离心后制成浓缩红细胞。洗涤技术能去除回收血液中的组织碎片及微血栓,降低重要脏器栓塞的风险,而且术中失血及体外循环剩余机血经回收、洗涤处理后清除了破损的红细胞、溶解细胞释放的化学毒素及补体等有害物质,获得形态结构完整的浓缩红细胞悬液,悬液中红细胞的 $2,3$ -DPG 浓度、携氧能力及细胞膜稳定性与体内循环中红细胞无差别,且明显优于库存红细胞^[29],回输后可提高患儿血液携氧能力,改善组织微循环灌注,促进术后红细胞免疫功能的恢复。大量临床应用证明术中血细胞回收技术是安全的,可以显著降低围术期异体输血量^[30]。但是,血细胞回收用于婴幼儿心脏手术仍有一定局限性,主要是因为现有的血液回收设备配备的离心杯容量(儿童型 100 ml)仍然较大,一项研究表明^[31], 83% 的体重低于 10 kg 的孩子术中失血不足 100 ml,无法进行洗涤回收,只能丢弃。且自体血液洗涤回输费用远高于相同容量异体输血的费用。

血细胞回收技术的应用与术中外科止血以及外科医生对省血的认识密切相关。另外,对体外循环剩余机血的使用方式也是影响血细胞回收技术应用

的原因之一。有些心脏外科中心将这些血液洗涤后输注该患者。作者所在心脏中心认为将体外循环管路中剩余血液收集后,不做处理,在 3 h 之内可以安全回输给患者。这些血液在脱离体外循环的短时间内与患者体内的血液质量是一样的,其中含有的肝素可以使用鱼精蛋白进行中和,使用血细胞回收机反而会去除其中的凝血因子。这种方法安全、有效、简单,而且费用很低^[32]。

6 自体血液逆行预充技术

自体血液逆行预充技术通过体外循环前用患者自体血液置换动静脉管路中部分或全部预充液,这部分预充液被排出到体外循环管路之外,减少预充量,维持体外循环过程中较高的红细胞比容和胶体渗透压水平,从而减少输血或不输血,有利于减轻组织器官水肿和患者术后恢复^[33]。这种技术在成人体外循环中应用较为普遍^[34]。但婴幼儿自体血容量少,逆行自体血逆行预充影响血流动力学稳定,因此,在婴幼儿心脏手术过程中应用很少。是否能够应用,应视患儿体重及对于容量下降的耐受性来确定,如果应用得法,也可能成为一种重要的省血策略^[35]。

7 超滤技术

超滤技术出现以来,心脏手术围术期异体输血量已经显著下降^[36]。但是对于使用微型化体外循环管路的新生儿来说,常规超滤很难将液体从循环血液中超滤出来^[37]。改良超滤在体外循环停机后进行,有利于患儿循环血液的浓缩和缓解组织水肿,可以降低异体输血的用量^[38]。但是改良超滤技术也存在问题,多数心脏中心都发生过与改良超滤相关的不良事件^[39],而且,在严格控制预充量的小婴儿和新生儿体外循环策略中,改良超滤回路的安装反而会增加预充量,因此,有的儿科心脏中心在使用微型化体外循环管路时,不再使用超滤技术^[6-7,32]。

8 结论

婴幼儿心脏外科围术期降低甚至完全不使用异体输血的技术有多种,主要包括:① 体外循环管路的微型化;② 负压辅助静脉引流进一步降低体外循环预充量;③ 微心脏停搏液的应用;④ 剩余机血直接回输。这四种技术都很简单、价格低廉、安全而且实用。其它几种技术,如自体捐血、血细胞洗涤回输、超滤和逆行自体血液预充可以在某些情况下与上述四种技术结合使用。

参考文献:

- [1] Hickey E, Karamlou T, You J, *et al*. Effects of circuit miniaturization in reducing inflammatory response to infant cardiopulmonary bypass by elimination of allogeneic blood products [J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(6): S2367-S2372.
- [2] Raghavan M, Marik PE. Anemia, allogeneic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill [J]. *Chest*, 2005, 127(1): 295-307.
- [3] Koch CG, Li L, Sessler DI, *et al*. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(12): 1229-1239.
- [4] Triulzi DJ. Transfusion-related acute lung injury: current concepts for the clinician [J]. *Anesth Analg*, 2009, 108(3): 770-776.
- [5] 赵举,杨九光,龙村. 婴幼儿体外循环预充液调整的临床研究[J]. *中国体外循环杂志*, 2004,2(1):7-9.
- [6] Charette K, Hirata Y, Bograd A, *et al*. 180 ml and less: cardiopulmonary bypass techniques to minimize hemodilution for neonates and small infants [J]. *Perfusion*, 2007, 22(5): 327-331.
- [7] Koster A, Huebler M, Boettcher W, *et al*. A new miniaturized cardiopulmonary bypass system reduces transfusion requirements during neonatal cardiac surgery: initial experience in 13 consecutive patients [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137(6): 1565-1568.
- [8] Durandy Y. Perfusionist strategies for blood conservation in pediatric cardiac surgery [J]. *World J Cardiol*, 2010,2(2):27-33.
- [9] Miyaji K, Kohira S, Miyamoto T, *et al*. Pediatric cardiac surgery without homologous blood transfusion, using a miniaturized bypass system in infants with lower body weight [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134(2): 284-289.
- [10] Taketani S, Sawa Y, Masai T, *et al*. A novel technique for cardiopulmonary bypass using vacuum system for venous drainage with pressure relief valve: an experimental study [J]. *Artif Organs*, 1998, 22(4): 337-341.
- [11] Durandy Y. The impact of vacuum-assisted venous drainage and miniaturized bypass circuits on blood transfusion in pediatric cardiac surgery [J]. *ASAIO J*, 2009, 55(1): 117-120.
- [12] Bevilacqua S, Matteucci S, Ferrarini M, *et al*. Biochemical evaluation of vacuum-assisted venous drainage: a randomized, prospective study [J]. *Perfusion*, 2002, 17(1): 57-61.
- [13] Nakanishi K, Shichijo T, Shinkawa Y, *et al*. Usefulness of vacuum-assisted cardiopulmonary bypass circuit for pediatric open-heart surgery in reducing homologous blood transfusion [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001, 20(2): 233-238.
- [14] Ojito JW, Hannan RL, Miyaji K, *et al*. Assisted venous drainage cardiopulmonary bypass in congenital heart surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71(4): 1267-1272.
- [15] 王加利,李佳春,高长青. 全机器人心脏手术的体外循环建立与管理 [J]. *中国体外循环杂志*, 2007,5(4): 219-221.

- [16] Jones TJ, Deal DD, Vernon JC, *et al*. Does vacuum-assisted venous drainage increase gaseous microemboli during cardiopulmonary bypass [J]? . *Ann Thorac Surg*, 2002, 74(6): 2132-2137.
- [17] Davila RM, Rawles T, Mack MJ. Venoarterial air embolus; a complication of vacuum-assisted venous drainage [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71(4): 1369-1371.
- [18] Hill SL, Holt DW. Can vacuum assisted venous drainage be achieved using a roller pump in an emergency? A pilot study using neonatal circuitry [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2007, 39(4): 254-256.
- [19] Durandy Y, Hulin S. Intermittent warm blood cardioplegia in the surgical treatment of congenital heart disease: clinical experience with 1400 cases [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133(1): 241-246.
- [20] Velez DA, Morris CD, Budde JM, *et al*. All-blood (miniplegia) versus dilute cardioplegia in experimental surgical revascularization of evolving infarction [J]. *Circulation*, 2001, 104(12 Suppl 1): I296-I302.
- [21] Jacquet LM, Noirhomme PH, Van Dyck MJ, *et al*. Randomized trial of intermittent antegrade warm blood versus cold crystalloid cardioplegia [J]. *Ann Thorac Surg*, 1999, 67(2): 471-477.
- [22] Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, *et al*. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia [J]. *Ann Thorac Surg*, 1995, 59(2): 398-402.
- [23] Hayashida N, Isomura T, Sato T, *et al*. Minimally diluted tepid blood cardioplegia [J]. *Ann Thorac Surg*, 1998, 65(3): 615-621.
- [24] Camarasa MA, Ollé G, Serra-Prat M, *et al*. Effectiveness of a preoperative autologous blood donation program in total knee replacement [J]. *Med Clin (Barc)*, 2006, 127(15): 572-573.
- [25] Masuda H, Moriyama Y, Hisatomi K, *et al*. Preoperative autologous donation of blood for a simple cardiac anomaly: analysis of children weighing under twenty kilograms [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 120(4): 783-789.
- [26] Hibino N, Nagashima M, Sato H, *et al*. Preoperative autologous blood donation for cardiac surgery in children [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2008, 16(1): 21-24.
- [27] Komai H, Naito Y, Okamura Y, *et al*. Preliminary study of autologous blood predonation in pediatric open-heart surgery impact of advance infusion of recombinant human erythropoietin [J]. *Pediatr Cardiol*, 2005, 26(1): 50-55.
- [28] Sonzogni V, Crupi G, Poma R, *et al*. Erythropoietin therapy and preoperative autologous blood donation in children undergoing open heart surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2001, 87(3): 429-434.
- [29] Schmidt H, Lund JO, Nielsen SL. Autotransfused shed mediastinal blood has normal erythrocyte survival [J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 62(1): 105-108.
- [30] Wang G, Bainbridge D, Martin J, *et al*. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta analysis of randomized trials [J]. *Anesth Analg*, 2009, 109(2): 320-330.
- [31] Golab HD, Scohy TV, de Jong PL, *et al*. Intraoperative cell salvage in infants undergoing elective cardiac surgery: a prospective trial [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 34(2): 354-359.
- [32] Durandy Y. Usefulness of low prime perfusion pediatric circuit in decreasing blood transfusion [J]. *ASAIO J*, 2007, 53(6): 659-661.
- [33] Rousou JA, Engelman RM, Flack JE 3rd, *et al*. The 'primeless pump': A novel technique for intraoperative blood conservation [J]. *Cardiovasc Surg*, 1999, 7(2): 228-235.
- [34] Hou X, Yang F, Liu R, *et al*. Retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit reduces blood transfusion in small adults: a prospective, randomized trial [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2009, 26(12): 1061-1066.
- [35] Ging AL, St Onge JR, Fitzgerald DC, *et al*. Bloodless cardiac surgery and the pediatric patient: a case study [J]. *Perfusion*, 2008, 23(2): 131-134.
- [36] Boodhwani M, Williams K, Babaev A, *et al*. Ultrafiltration reduces blood transfusions following cardiac surgery: A meta-analysis [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 30(6): 892-897.
- [37] Shen I, Giacomuzzi C, Ungerleider RM. Current strategies for optimizing the use of cardiopulmonary bypass in neonates and infants [J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75(2): S729-S734.
- [38] Raja SG, Yousufuddin S, Rasool F, *et al*. Impact of modified ultrafiltration on morbidity after pediatric cardiac surgery [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2006, 14(4): 341-350.
- [39] Darling E, Nanry K, Shearer I, *et al*. Techniques of paediatric modified ultrafiltration: 1996 survey results [J]. *Perfusion*, 1998, 13(2): 93-103.

(收稿日期: 2012-10-18)

(修订日期: 2012-12-24)

· 综 述 ·

婴幼儿体外循环中输血对机体的影响

周 纯, 刘晋萍

[关键词]: 婴幼儿; 体外循环; 输血; 预后

[中图分类号]: R654.1 [文献标识码]: A [文章编号]: 1672-1403(2013)01-0049-04

心脏外科手术由于失血和体外循环(CPB)预充液等原因,患者血液稀释较为严重。尤其是婴幼儿体重小,血容量低,非含血预充液成分对患儿机体的影响更大,因此通常会添加浓缩红细胞,新鲜冰冻血浆,人血白蛋白等血液制品做为预充液,以降低过度血液稀释对患儿机体的不良影响。但是,血制品的应用会带来一定风险,也会影响到患儿的预后。众所周知,体外循环不可避免地会引起患者的炎症反应,那么应用血制品是否会加重这些反应,对机体产生不利影响。本文就体外循环术中输血对婴幼儿机体的影响做一综述。

1 输入红细胞对患儿影响

1.1 红细胞的作用 红细胞的主要功能是运送氧和 CO_2 。红细胞中的主要蛋白质是血红蛋白(Hb),而血红蛋白又是氧的主要携带者。血液中绝大部分的氧是与 Hb 结合成氧合 Hb 的形式存在的。因此红细胞是氧代谢必不可少的组成部分。氧代谢是机体组织代谢功能状况的反映。氧供、氧耗既是反映机体氧合情况较精确、可靠的指标,又是评价危重患者处理是否妥当以及预测预后的指标。红细胞浓度增加,携氧量增加,组织可以得到更好的灌注。

1.2 红细胞比容(Hct)水平 体外循环的预充液会引起机体血液稀释,适当的血液稀释不会对机体的氧供和氧耗造成太大的影响。反而过高的血红蛋白浓度在低温状态下会使血液黏滞度增加,血细胞受剪切力的影响而被破坏。根据 Hct 水平可以将血液稀释分为四个等级:Hct>0.30 者为轻度稀释;0.30~0.20 为中度稀释;0.20~0.10 为深度稀释;<0.10 为极度稀释^[1]。血液稀释后,Hb 浓度降低使血氧含量降低,机体可通过增加心排血量、改善微循环、增加组织氧摄取量和降低 Hb 氧亲和力等机制来共同调节和代偿血氧含量的降低,维持氧供^[1]。

有研究对犬进行了不同程度的急性高容血液稀释,分别将 Hct 降至 0.25、0.20、0.17、0.15 和 0.12^[2]。发现随着 Hct 下降,氧供反较基础值升高,Hct 降至 0.213 时,氧供达最高点,氧耗不变;当 Hct 进一步下降时氧供仍高于基础值;当 Hct<0.15 时,氧供、氧耗明显低于基础值。李小兵等^[3]将心脏手术患儿分为轻度稀释组,中度稀释组和重度稀释组,通过监测三组患儿围术期的乳酸,PaO₂ 等指标发现,重度血液稀释[CPB 中 Hb(60~69)g/L]可安全用于婴幼儿患者。阳世光等^[4]随机选取 120 例患者,其中胃肠手术 28 例、肝胆手术 41 例、胸科手术 15 例、泌尿系手术 10 例、妇科手术 26 例,通过评价不同 Hct 浓度患者的围术期代谢指标和血流动力学发现,术中 Hb 维持在 70~80 g/L 水平能保证手术患者的术中、术后安全。另有一项对健康志愿者的研究表明^[5],Hb≤60 g/L 将会导致人反应迟钝、记忆减退、认知功能障碍,而 Hb>70 g/L 水平就不会产生上述现象。但也有研究认为在深低温停循环(DHCA)期间保持较高的 Hct 可以增加脑循环携氧能力,减少脑组织的缺氧程度,脑组织局部 ATP 合成增加,减轻兴奋性氨基酸的毒性作用^[6]。

1.3 红细胞免疫及替代治疗 红细胞是机体免疫系统的重要组成部分,有识别、黏附、浓缩、杀伤抗原,清除循环免疫复合物的能力,与患者预后相关。红细胞免疫功能主要是通过其膜表面的 C3b 受体实现的,其免疫作用的高低与 C3b 的数量和免疫复合物(ICR)直接相关。有研究测定围 CPB 中红细胞 C3b 受体花环率(Cab RR)和红细胞免疫复合物花环率(RICR),比较了在 CPB 预充液中应用少白红细胞(I pre)的患儿与应用浓缩红细胞(Crc)的患儿术后早期红细胞免疫功能^[7],发现 I pre 组的红细胞免疫功能明显高于 Crc 组,表明在婴幼儿 CPB 预充液中应用少白红细胞,对婴幼儿术后早期恢复具有十分重要的意义。Joshua W. Salvin 等^[8]进行回顾性分析,将 2004~2007 年间 802 例 CPB 下心外科

手术的患儿分为无输血组,低输血量组(输血量 <15 ml/kg)和高输血量组(输血量 >15 ml/kg),发现低输血量组和高输血量组机械通气时间和住院时间均明显高于无输血组,输注红细胞会明显延长患儿的住院时间,特别是在双心室患儿尤为明显。此外, Lee Boon Ang 等^[9]通过回顾分析发现,心脏外科手术中输注红细胞会增加患者患纵膈炎的风险,这可能与输血相关免疫反应有关系。Banbury^[10]和 Sreeram^[11]也发现输血会增加患者术后感染和罹患纵膈炎的风险。但是需要更多的证据,比如对出院后患者随访一个月发现迟发性纵膈炎,从而综合判断输注红细胞的风险和益处,对临床治疗起到指导作用。国外已有报道使用促红细胞生成素能有效提高术中 Hct 水平,如 1 例房间隔缺损的患儿^[12],术前 1 周使用促红细胞生成素和静脉补铁药物将 Hct 水平提高 20 g/L。另有报道显示促红细胞生成素能在 1 周之内提高 Hb 浓度 10 g/L 以上,使用促红细胞生成素能有效提高患者 Hct 水平^[13-14]。

2 输入白细胞对患儿影响

2.1 白细胞的作用 白细胞分为中性粒细胞,嗜酸性粒细胞,嗜碱性粒细胞,单核细胞和淋巴细胞五类。各类白细胞均参与机体的防御功能。白细胞通过变形运动穿过毛细血管壁,自由地在组织内游走,在某些化学物质的吸引下,迁移到炎症区,将细菌等异物吞噬,进而将其消化杀灭。白细胞还可分泌白细胞介素(IL),干扰素,肿瘤坏死因子(TNF- α),集落刺激因子等多种细胞因子,通过自分泌和旁分泌作用参与炎症和免疫反应的调控。

2.2 白细胞免疫 输注同种异体未去除白细胞的血制品会对机体产生不利的影响,是 CPB 全身炎症反应的主要始发及参与因素,常引起严重非溶血性发热性输血反应(FNHTR)、人类白细胞抗原(HLA)同种免疫,成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、输血相关移植抗宿主病(TA-GVHD)、血小板输注无效、亲白细胞性病毒传播及潜伏病毒的激活、输血相关免疫抑制等输血不良反应。有研究表明^[15-17],由白细胞释放炎症因子(如 IL-3、IL-6、IL-8、TNF- α)作为内源性致热原,通过诱导前列腺素释放,作用于下丘脑,引起机体体温升高,是 FNHTR 发生的重要原因。同时,CPB 所致的炎症反应及脏器功能障碍与白细胞在脏器中的聚集活化有直接关系^[18]。CPB 早期即有 TNF- α 、IL-6、IL-8 等炎症因子的升高,这些炎症因子在 CPB 所致肺损伤、心肌功能和血流动力学紊乱中有一定作用^[19]。有研究表明^[20],CPB

后周围血液及肺泡中的多形核白细胞募集、激活并大量释放蛋白酶,是 CPB 后肺损伤的重要机制。滤除白细胞可以减少 CPB 中白细胞黏附分子的表达,白细胞与内皮黏附的敏感性降低,从而减少其在心肺的聚集,减轻白细胞介导的内皮细胞的损伤,保护脏器功能^[21-23]。输注去除白细胞血液是提高输疗效及输血安全的有效手段,目前,白细胞滤器已广泛用于成分血的制备。陈国强等^[24]研究发现,在使用过滤法对血浆的白细胞进行过滤后,受血者中出现 FNHTR 的患者人数明显减少,百分率明显降低。说明通过过滤法降低血浆中白细胞含量可以有效的减少 FNHTR 的发生,保护受血者的生命安全。另外有研究指出去白细胞输血在小儿心脏直视手术中可以有效减轻心肺组织缺血再灌注损伤^[25]。王涛等^[26]研究发现,去白细胞库血预充能减少婴幼儿围术期血浆中性粒细胞弹性蛋白酶, TNF- α , IL-6 和 IL-8 的含量,改善术后肺换气功能,减少术后机械通气时间,有良好的肺保护作用。

3 输入血浆对患儿影响

3.1 血浆的主要成分及作用 血浆的主要成分是血浆蛋白,能够形成血浆胶体渗透压,维持血管内外的液体平衡。此外,血浆还能与甲状腺激素、肾上腺皮质激素等结合,维持其在体内的浓度,参与血液凝固抗凝和纤溶等生理过程^[27]。血浆分为新鲜冰冻血浆(FFP)和普通冰冻血浆(FP),FFP 几乎含有全血中全部的凝血因子和蛋白,包括不稳定的凝血因子(F5, F7 等)^[28]。FP 除不稳定的凝血因子 V 和 VIII 因子含量明显低于 FFP,其主要成分与 FFP 接近。临床上,血浆主要用于补充凝血因子,其输注适应证有:凝血因子缺乏的补充;肝病获得性凝血功能障碍;大量输血伴发的凝血功能障碍;口服抗凝剂过量引起的出血;抗凝血酶 III 缺乏;血栓性血小板减少性紫癜^[28]。血浆不应用于扩充血容量,补充营养,免疫缺陷等的治疗。

3.2 血浆输注的不良反应及替代治疗 体外循环对血浆成分的破坏不可忽视。有研究表明 CPB 对先天性心脏病患儿血浆神经肽水平有较大的影响^[29],可以导致神经肽含量的明显变化。缩短 CPB 的时间,保持神经肽的相对平衡,可能对机体的康复有重要意义。朱晓红等^[30]还发现,中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)是中性粒细胞激活释放的标志性生物活性物质,在 CPB 下心内直视手术的患者血浆中的 NE 表达增加,是造成心肌缺血再灌注损伤的机制之一。血浆中可能存在乙肝病毒(HBV)、丙肝病毒

(HCV)和艾滋病毒(HIV)等病毒,血浆输注存在潜在的传播病毒的风险^[31]。过敏反应也是血浆输注的主要不良反应之一,常发生于输注仅仅几毫升血浆后。另外,输血相关性急性肺损伤(TRALI)也是发生于输血期间或输血后的并发症^[31]。除此之外,目前临床使用的 FFP 中多残存有一定量的白细胞成分,会对机体产生不利的影响,Falagas 等^[32]研究发现,输注新鲜冰冻血浆与术后院内微生物感染独立相关,这其中也包括纵膈炎。此外,血浆中含有抗凝剂,大量输注血浆,可能引起枸橼酸盐中毒,导致低钙血症。很多医院已开始使用血浆替代品作为 CPB 的预充液。Oliver 等^[33]研究表明,对于非青紫型患儿,用 5% 的人血白蛋白代替 FFP 预充,可以减少围术期输血,并且没有增加失血量。国内学者研究发现用琥珀酰明胶和羟乙基淀粉(130/0.4)替代血浆作为婴幼儿 CPB 预充液对术中血乳酸和术后转归无影响,不会增加并发症,两种血浆代用品均可安全用于婴幼儿 CPB^[34]。但也有研究认为羟乙基淀粉和琥珀酰明胶用于 3 岁以下先天性心脏病婴幼儿 CPB 预充,对其肝功能和凝血功能存在不同程度的亚临床损害^[35]。

4 输入血小板对患儿影响

4.1 血小板的功能 血小板体积小,无细胞核,呈双面微凸的圆盘状。当血管内皮细胞受损时,血小板可黏附于内皮下组织,维持血管壁的完整性。此外,血小板还可释放血管内皮生长因子(VEGF)和血小板源生长因子(PDGF),促进血管内皮细胞平滑肌细胞和成纤维细胞的增殖,也有利于受损血管的修复。当血管损伤时,血小板可被激活而在生理止血过程中起重要作用。机采血小板不含有红细胞,是高纯度、高浓度的血小板。临床应用于血小板减少或血小板丢失过多患者。

4.2 血小板输注的并发症 研究证实,CPB 所引起的水小板功能、数量以及凝血功能的损害,是心脏外科手术后异常出血的主要原因^[36]。金秀国等^[37]发现,CPB 过程中血小板数量急剧下降,聚集功能受损,血小板膜糖蛋白的表达受到明显影响。CPB 有促使血小板的活化和具有一定程度的损害作用,活化后的血小板聚集率下降,止血效果差。因此,长时间 CPB 术后会输注血小板,增强机体的凝血功能。但输注血小板也存在一定问题,血小板无效输注就是治疗过程中的严重并发症,其机制尚未明了。一般可概括为免疫相关因素和非免疫相关因素两大类。在临床中,非免疫因素已代替免疫因素成为影

响血小板输注效果的重要原因^[38]。研究还发现^[38],随着输注次数的增加,血小板的输注效果明显降低,提示输注血小板两次或两次以上的患者体内可能已产生影响输注疗效的各种因素,并且这些影响因素的作用随输注次数的增多而累加。此外,血小板和其他血制品一样,使用过程中容易感染病毒,如 HIV,HBV,HCV,巨细胞病毒(CMV)等。浓缩血小板中的炎性因子也会导致输血性发热反应。

5 展望

目前,小儿先天性心脏病手术例数逐年上升,与之相对,血源却越来越少,“血荒”已成为世界性问题。同时,围术期使用血制品的不良反应也是多方面的,因此,降低围术期血制品的应用问题迫在眉睫,阜外医院通过实施 CPB 管路迷你化等策略来减少预充,从而达到少输血甚至不输血的目的^[39]。但该项工作仍需要团队配合,从改变理念到更新技术,通过科学用血、安全用血真正实现围术期血液保护的重大意义。

参考文献:

- [1] 龙村. 体外循环学[M]. 北京:人民军医出版社,2004,2.
- [2] 于布为,顾敏杰,薛庆生. 急性超容量血液稀释对氧供、氧耗、循环血容量和血管外肺水的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2003,19(1):23-26.
- [3] 李小兵,邓硕曾,周君臣,等. 小儿先天性心脏病体外循环中血液稀释水平对乳酸和术后转归的影响[J]. 中国输血杂志,2008,21(7):490-492.
- [4] 阳世光,冉启蓉,邹传惠,等. 术中维持较低的血红蛋白浓度对手术安全和预后的影响[J]. 检验医学与临床,2012,9(6):673-675.
- [5] Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M, *et al*. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans[J]. *Anesthesiology*, 2000, 92(6):1646-1652.
- [6] 苏殿三,王祥瑞,郑拥军,等. 不同程度血液稀释对深低温停循环大鼠脑损伤及氨基酸含量的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2005,25(4):278-282.
- [7] 王葵亮,李生德,曹倩,等. 成分输血对婴幼儿体外循环手术中红细胞免疫功能的影响[J]. 山东医药,2005,45(33):35-36.
- [8] Salvin JW, Scheurer MA, Laussen PC, *et al*. Blood transfusion after pediatric cardiac surgery is associated with prolonged hospital stay[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(1):204-210.
- [9] Ang LB, Veloria EN, Evanina EY, *et al*. Mediastinitis and blood transfusion in cardiac surgery: A systematic review[J]. *Heart Lung*, 2012, 41(3):255-263.
- [10] Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, *et al*. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery[J]. *J Am Coll Surg*, 2006,202(1):131-138.

- [11] Sreeram GM, Welsby IJ, Sharma AD, *et al.* Infectious complications after cardiac surgery: lack of association with fresh frozen plasma or platelet transfusions [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005, 19(4): 430-434.
- [12] Pérez-Ferrer A, Gredilla E, de Vicente J, *et al.* Cardiac Surgery Without Blood Products in a Jehovah's Witness Child With Factor VII Deficiency [J]. 2012, 26(4): 651-653.
- [13] Pérez-Ferrer A, De Vicente J, Gredilla E, *et al.* Use of erythropoietin for bloodless surgery in a Jehovah's witness infant [J]. *Paediatr Anaesth*, 2003, 13(7): 633-636.
- [14] Goodnough LT, Price TH, Rudnick S, *et al.* Preoperative red cell production in patients undergoing aggressive autologous blood phlebotomy with and without erythropoietin therapy [J]. *Transfusion*, 1992, 32(5): 441-445.
- [15] Aye MT, Palmer DS, Güliyi A, *et al.* Effect of filtration of platelet concentrates on the accumulation of cytokines and platelet release factors during storage [J]. *Transfusion*, 1995, 35(2): 117-124.
- [16] Dzik S, Aubuchon J, Jeffries L, *et al.* Leukocyte reduction of blood components: public policy and new technology [J]. *Transfus Med Rev*, 2000, 14(1): 34-52.
- [17] Lin JS, Tzeng CH, Hao TC, *et al.* Cytokine release in febrile non-haemolytic red cell transfusion reactions [J]. *Vox Sang*, 2002, 82(3): 156-160.
- [18] Su ZK, Sun Y, Yang YM, *et al.* Lung function after deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2003, 11(4): 328-331.
- [19] Harmon D, Coleman E, Marshall C, *et al.* The effect of clomethiazole on plasma concentrations of interleukin-6, -8, -1beta, tumor necrosis factor-alpha, and neutrophil adhesion molecule expression during experimental extracorporeal circulation [J]. *Anesth Analg*, 2003, 97(1): 13-18.
- [20] 陈柏成, 肖颖彬, 钱桂生, 等. 多形核白细胞在体外循环后急性肺损伤中的作用 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2006, 15(2): 148-151.
- [21] Sheppard SV, Gibbs RV, Smith DC. Does leukocyte depletion during cardiopulmonary bypass improve oxygenation indices in patients with mild lung dysfunction [J]? *Br J Anaesth*, 2004, 93(6): 789-792.
- [22] Chen YF, Tsai WC, Lin CC, *et al.* Leukocyte depletion attenuates expression of neutrophil adhesion molecules during cardiopulmonary bypass in human beings [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 123(2): 218-224.
- [23] Sakamoto Y, Wei LH, Buckberg GD, *et al.* Effects of leukocyte-depleted reoxygenation on endothelial and ventricular function: with observation of a short time period [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 8(6): 343-349.
- [24] 陈国强. 白细胞过滤对输血反应的临床意义研究 [J]. *中国卫生产业*, 2012, 9(13): 25-26.
- [25] 于洋, 刘景汉, 欧阳锡林, 等. 去白细胞输血在小儿心脏直视手术中的应用研究 [J]. *中国输血杂志*, 2004, 17(3): 155-157.
- [26] 王涛, 张青, 沈定荣, 等. 去白细胞血预充对婴儿体外循环肺保护作用的研究 [J]. *中国体外循环杂志*, 2009, 7(2): 75-78.
- [27] 朱大年. *人体生理学* [M]. 北京, 人民卫生出版社, 2008, 1.
- [28] 张艳. 浅谈血浆的临床应用 [J]. *当代医学*, 2012, 18(14): 93-94.
- [29] 陈应富, 杨柳, 许峰, 等. 体外循环对小儿先天性心脏病患者血浆神经肽的影响和意义 [J]. *重庆医科大学学报*, 2010, 35(1): 121-123.
- [30] 朱晓红, 吴延庆, 陈受琳, 等. 体外循环下心内直视手术患者血浆中 NE 的表达变化及意义 [J]. *山东医药*, 2010, 50(2): 87-88.
- [31] 钱进先, 唐琦峰. 输血相关性急性肺损伤最新临床研究进展 [J]. *承德医学院学报*, 2008, 25(1): 70-71.
- [32] Falagas ME, Rosmarakis ES, Rellos K, *et al.* Microbiologically documented nosocomial infections after coronary artery bypass surgery without cardiopulmonary bypass [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 132(3): 481-490.
- [33] Oliver WC Jr, Beynen FM, Nuttall GA, *et al.* Blood Loss in Infants and Children for Open Heart Operations: Albumin 5% Versus Fresh-Frozen Plasma in the Prime [J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75(5): 1506-1512.
- [34] 李小兵, 邓硕曾, 黄鑫, 等. 两种血浆代用品对婴幼儿体外循环术后转归的影响 [J]. *中国体外循环杂志*, 2008, 6(3): 139-141.
- [35] 宋晓阳, 黎笔熙, 程大新, 等. 不同血浆代用品体外循环预充对 3 岁以下婴幼儿肝功能及凝血功能的影响 [J]. *中国体外循环杂志*, 2011, 9(1): 16-19.
- [36] Metzelaar MJ, Korteweg J, Sixma JJ, *et al.* Comparison of platelet membrane markers for the detection of platelet activation in vitro and during platelet storage and cardiopulmonary bypass surgery [J]. *J Lab Clin Med*, 1993, 121(4): 579-587.
- [37] 金秀国, 方国安, 刘波, 等. 体外循环对血小板功能的影响 [J]. *临床检验杂志*, 2005, 23(4): 298-299.
- [38] 王淼, 高梅. 血小板输注效果的临床分析 [J]. *航空航天医学杂志*, 2012, 23(7): 799-800.
- [39] 刘晋萍, 冯正义, 崔勇丽, 等. 低体重患儿围体外循环期实施新节约用血策略的研究 [J]. *中国体外循环杂志*, 2012, 10(1): 6-9.

(收稿日期: 2012-12-17)

(修订日期: 2013-01-15)

· 综 述 ·

人工胎盘的研究进展

李明亮,周成斌,章晓华

[关键词]: 人工胎盘;胎儿;体外膜肺氧合;早产儿;

[中图分类号]:R654.1 [文献标识码]: A [文章编号]:1672-1403(2013)01-0053-04

“胎儿是个患者(Fetus as a Patient)”是国际胎儿医学倡导的宗旨。随着医学技术的发展,胎儿医学已从产前诊断发展到胎儿外科。虽然宫内胎儿手术已取得显著成绩,但是手术后的早产是胎儿手术的主要并发症和致死原因之一。针对宫内治疗或其它产科原因引发的妊娠中期早产,基于体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)技术的人工胎盘(Artificial Placenta)是胎儿宫外生命支持的重要技术。本文对人工胎盘的研究进展做一综述。

1 人工胎盘研发简史

早在 1932 年,英国作家 Aldous Huxley 在他的作品 *Brave New World* 中描述了人工胎盘的雏形,包括贮血器、人工肺、废物过滤器等,反映了人们对人工胎盘的渴望与追求。最初设想的人工胎盘经脐静脉输送氧合血,维持患有急性呼吸窘迫综合征的新生儿继续发育。1957 年 Harned HS 等用人工心肺机做为人工胎盘支持宫内窒息的胎羊,但支持时间不足 1 h。到 1963 年,Callaghan 等^[1]报道一只胎羊在人工胎盘转流 40 min 后成功分娩并存活。随后 Zapol 等^[2]报道人工胎盘的支持时间可以达到 55 h。到八十年代末,由日本东京大学 Kuwabara Yoshinori 教授领衔的团队开展人工胎盘的研究,为常规治疗无法存活的胎儿提供生命支持,也为胎儿外科术后早产提供补救措施,与此同时,建立一套宫外维持胎儿生长发育的孵育系统,也有利于开展胎儿生理与病理生理的实验观察和研究,人工胎盘支持下胎羊最长存活 543 h^[3-4]。进入九十年代,日本神户大学 Sakata Masahiro 等^[5]将离心泵引入人工胎盘系统,

胎羊在人工胎盘支持下最长存活 237 h,存在肺生长发育和成熟的现象。到本世纪,Reoma 等^[6]在人工胎盘的研究中使用无泵型人工膜肺,在 4 h 的研究期间能够有效支持气体交换并保持胎羊血液循环正常。然而,到目前为止,人工胎盘尚未常规进入临床使用。

2 人工胎盘与新生儿体外膜肺氧合的区别

基于 ECMO 的人工胎盘与新生儿 ECMO 的主要区别在于人工胎盘支持下的循环模式是胎儿循环,支持的目的是替代胎盘功能,提供胎儿气体交换和营养支持等;新生儿 ECMO 下的循环模式是生后循环方式,支持的目的是呼吸支持和(或)循环支持。由此产生的区别见表 1。

3 人工胎盘装置

如同 ECMO 一样,人工胎盘装置(见图 1 和图 2)主要包括心泵和人工肺,是否还需要超滤器排出代谢废物在既往的研究中尚未提及。

3.1 心泵 生理性胎盘循环的动力来源于胎儿、母体的心脏跳动,胎盘血流量占胎儿心输出量的 40%~50%。有学者提出无泵型人工胎盘,依赖胎儿心脏驱动血流通过人工肺进行氧合和排出二氧化碳^[6]。但是脐血管插管容易引起血管收缩,使流经人工肺的血流无法有效控制,不能长时间的进行胎儿生命支持。因此大多数人工胎盘的研究包含有心泵。从 Zapol^[2]研究中的滚压泵,到 Sakata^[5]引入离心泵,人工胎盘心泵的发展伴随着体外循环动力泵的发展而变迁。借鉴胎儿体外循环的研究经验,人工胎盘使用的心泵需要有精细的流量控制,同时尽可能地减少预充量。轴流泵已在胎儿体外循环中应用,值得在人工胎盘中尝试。

3.2 人工肺 人工胎盘研究中最先使用转碟式人工肺,支持时间短;当硅胶膜肺出现以后,人工胎盘

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划课题(2011BAI11B22)

作者单位:510080,广东广州,广东省心血管病研究所 广东省人民医院 广东省医学科学院心外科 [李明亮(南方医科大学研究生院)]

通讯作者:周成斌,Email:zcbwww@163.com

表 1 人工胎盘与新生儿 ECMO 的区别

项目	人工胎盘	新生儿 ECMO
血液循环方式	胎儿循环	生后血液循环
支持的目的	气体交换和营养支持	呼吸支持和(或)循环支持
胎龄和体重限制	理论上胎儿成形后没有胎龄和体重的限制	胎龄大于 34 孕周,体重大于 2 kg
转流方式	动脉到静脉;静脉到静脉	静脉到动脉;静脉到静脉
插管部位	以脐部血管插管为主	以颈部血管插管为主
血液氧合程度	避免高氧合,防止动脉导管闭合	充分氧合
支持的时间	支持数周至数月,直到胎儿发育成熟	一般在 2~3 周以内

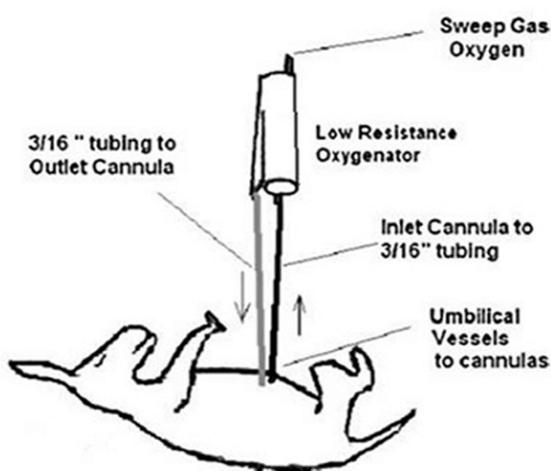
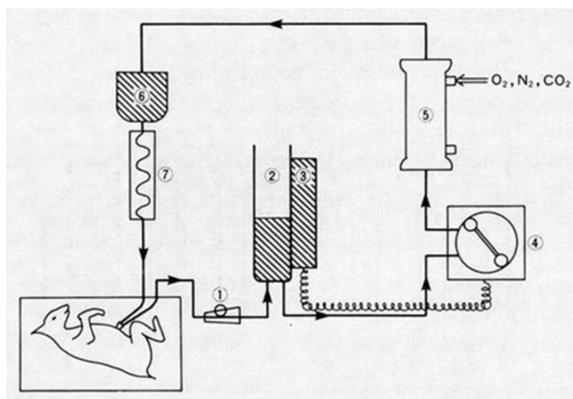


图 1 Reoma 等报道的将无泵环路引入人工胎盘



注:①管钳;②开放式储血罐;③流量监控器;
④血泵;⑤中空纤维膜式氧合器;
⑥闭合式储血罐;⑦热交换器。

图 2 Nobuya Unno 等报道的示意图

存在明显的低血压。为防止血栓形成或减少血液激活,不同品牌的中空纤维膜肺有各种涂层,这些涂层对胎儿的发育和人工胎盘支持期间出凝血机制的影响值得探索。

3.3 含血预充 胎儿血容量少,人工胎盘装置需要含血预充,减少对胎儿红细胞比容(Hct)的影响,避免血液稀释影响血液携氧能力。人工胎盘研究中多采用孕羊血或提前采集的成年羊血。既往研究表明成年羊血红蛋白的氧离曲线相对于胎羊血红蛋白右移,成年羊血预充容易降低胎羊血液携氧能力,不利于组织间氧的释放。与此相反,人类的胎儿血红蛋白与成年型血红蛋白氧离曲线接近,宫内换血治疗胎儿血液疾病不影响胎儿存活,有力地证明了这一点。人类胎儿是通过提高血红蛋白含量来适应宫内低氧环境,妊娠晚期胎儿 Hct 为(0.54±0.05)。因此,人工胎盘装置应采用含血预充,保持人工胎盘支持期间较高的 Hct。

4 插管^[3-4]

脐血管是胎盘与胎儿连接的通路,因此,人工胎盘插管的主要部位是脐血管。理论上连接所有的脐血管将获得最大的流量,但是脐血管容易痉挛、收缩,在人工胎盘的循环中,经脐动脉流出的血流速度受血管管腔大小的影响比经脐静脉流入的血流速度更为明显,因此,不论是需要心泵的人工胎盘,还是无泵型人工胎盘,脐血管插管尖端都需要通过脐环进入胎儿体内,减少脐血管收缩对流量的干扰。Arens 等^[8]报道,平均体重 2.45 kg 的胎羊体内,经脐血管插入 14G 插管,插入长度 60~80 mm,采用无泵型人工胎盘,平均流量可以达到 139 ml/min,然而维持时间不超过 4 h。为获得更有效的引流量,有文献报道经胎羊颈内静脉插管引出血液^[9],气体交换后输入脐静脉,平均流量可以达到 94 ml/(kg·min),维持时间超过 24 h,然而这种循环路径对胎儿循环

的支持时间明显延长^[7]。但是预充量大,不太适合低体重的胎儿。中空纤维膜肺经过抗渗漏技术的改进,已成为人工胎盘研究中的主要人工肺。近来研制的中空纤维膜肺跨膜压明显减少,适合在无泵型人工胎盘中应用,但是支持的时间还比较有限,并且

的影响没有详细的报道。

5 人工羊水

胎儿的皮肤没有发育成熟,人工胎盘支持下的胎儿脱离母体后仍需要在液体环境中生存。胎儿的温度比母体高 $0.5 \sim 2^{\circ}\text{C}$,因此,人工羊水的温度在 $38 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 。人工羊水的成分以晶体为主,如生理盐水、林格氏液等,还含有一部分胶体。为预防感染,增加抗生素,并且在人工胎盘支持阶段,不断监测羊水病原体感染征象,避免对胎儿生长发育的影响^[3-4,10]。

6 人工胎盘对胎羊的影响

6.1 对循环系统的影响 经历数天至数周的人工胎盘支持,既往研究显示胎羊出现低血压、腹水、胸水以及皮下水肿,最终循环衰竭死亡^[3]。这一方面可能与人工胎盘不恰当的预充液成分、转流中产生的全身炎症反应以及毛细血管渗漏等因素有关,另一方面也可能与胎儿心衰有关。有研究显示短时间的胎羊体外循环明显影响胎羊心肌收缩和钙离子代谢^[11]。推测生理低氧状态下的人工胎盘影响胎羊心功能,探讨胎羊心功能恶化的作用机制有利于人工胎盘的长期支持。针对胎儿水肿,人工胎盘中增加透析或超滤有可能减少水滞留。

6.2 对呼吸系统的影响 人工胎盘主要针对胎儿肺发育进行支持。当人工胎盘氧供大于 $10 \text{ ml}(\text{min} \cdot \text{kg})$,胎羊组织氧利用度没有变化;当氧供小于该值时,氧利用度明显受到抑制,表明胎羊在人工胎盘支持下的氧代谢与生理条件下的氧代谢一致^[12]。Kozuma 等^[13]报道人工胎盘支持下胎羊出现间断性的呼吸运动。Yasufuku^[14]检测人工胎盘支持前后羊水磷脂、血浆皮质醇和甲状腺素 T3 的含量,并且比较“湿肺”和“干肺”重量,观察肺组织超微结构等,显示人工胎盘支持下胎羊肺脏不断生长和成熟。表明人工胎盘对于胎儿肺发育是有利的。

6.3 内分泌代谢的变化 妊娠晚期胎儿肾上腺逐渐成熟,有学者观察到人工胎盘支持下胎羊温度下降后胎龄较大的胎羊出现氧利用度增加^[15],血浆去甲肾上腺素、肾上腺素、促肾上腺皮质激素、皮质醇含量上升。这对于生活在低氧环境中的胎羊长期存活不利,因此人工胎盘应避免低温。胎羊体外循环中也产生类似的应激反应,加大麻醉深度,减少应激反应,能够提高胎羊存活率^[16]。对于人工胎盘长期支持的胎羊是否需要加大麻醉深度,减少人工胎盘对胎羊内分泌代谢的影响,值得深入研究。

7 人工胎盘支持的预后

日本学者报道,在人工胎盘支持下,无镇静、肌松药处理的胎羊最长存活 236 h,有呼吸运动和肺发育现象^[4,13-14];经过镇静和肌松药处理的胎羊最长存活 543 h,实验结束时胎羊未能转为自主呼吸^[17]。Callaghan 等^[1]报道,3 只经过人工胎盘支持 40 min 的胎羊成功脱离人工胎盘,自主呼吸,循环稳定,其中 1 只存活。说明人工胎盘可以作为胎儿宫外继续发育的重要生命支持手段,并能过渡到新生儿阶段,依赖自身发育成熟的器官存活。人工胎盘支持不成功的原因众多,有循环衰竭、插管不当、颅内出血、低氧血症或呼吸衰竭等,使用镇静和肌松药的胎羊可能因为呼吸肌发育不良导致生后呼吸窘迫^[17]。与正常出生断脐后的胎羊相比,人工胎盘支持下的胎羊往往因为循环衰竭不能过渡到新生儿阶段,可能与人工胎盘中的预充、转流方式以及人工材料的接触等因素有关,因此,人工胎盘支持对胎羊循环状况的影响值得进一步研究。

8 总结

人工胎盘的研究经历了数十年,已取得相对长时间的成功,也证明胎儿在人工胎盘支持期间存在生长发育,但是在技术环节中还很很成熟,对胎羊生理以及病理生理的变化认识不足,要成功将人工胎盘应用于临床并“分娩”胎儿仍需要学者们共同努力。

参考文献:

- [1] Callaghan JC, Angeles JD, Boracchia B, *et al*. Studies in the development of an artificial placenta: the possible use of long-term extracorporeal circulation for respiratory distress of the newborn [J]. *Circulation*, 1963,27:686.
- [2] Zapol WM, Kolobow T, Pierce JE, *et al*. Artificial placenta: two days of total extrauterine support of the isolated premature lamb fetus [J]. *Science*, 1969,166(3905):617-618.
- [3] Kuwabara Y, Okai T, Imanishi Y, *et al*. Development of extrauterine fetal incubation system using extracorporeal membrane oxygenator [J]. *Artif Organs*, 1987,11(3):224-227.
- [4] Kuwabara Y, Okai T, Kozuma S, *et al*. Artificial placenta: long-term extrauterine incubation of isolated goat fetuses [J]. *Artif Organs*, 1989,13(6):527-531.
- [5] Sakata M, Hisano K, Okada M, *et al*. A new artificial placenta with a centrifugal pump: long-term total extrauterine support of goat fetuses [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998,115(5):1023-1031.
- [6] Reoma JL, Rojas A, Kim AC, *et al*. Development of an artificial placenta I: pumpless arterio-venous extracorporeal life support in

- a neonatal sheep model [J]. *J Pediatr Surg*, 2009,44(1):53-59.
- [7] Bartlett RH. Extracorporeal life support; History and new directions [J]. *Semin Perinatol*, 2005,29(1):2-7.
- [8] Arens J, Schoberer M, Lohr A, *et al*. NeonatOx; a pumpless extracorporeal lung support for premature neonates [J]. *Artif Organs*, 2011,35(11):997-1001.
- [9] Gray BW, El-Sabbagh A, Rojas-Pena A, *et al*. Development of an artificial placenta IV:24 hour venovenous extracorporeal life support in premature lambs [J]. *ASAIO J*, 2012,58(2):148-154.
- [10] Pak SC, Song CH, So GY, *et al*. Extrauterine incubation of fetal goats applying the extracorporeal membrane oxygenation via umbilical artery and vein [J]. *J Korean Med Sci*, 2002,17(5):663-668.
- [11] Duffy JY, Petrucci O, Baker RS, *et al*. Myocardial function after fetal cardiac bypass in an ovine model [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011,141(4):961-968.
- [12] Unno N, Kuwabara Y, Shinozuka N, *et al*. Development of artificial placenta; Oxygen metabolism of isolated goat fetuses with umbilical arterio-venous extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Fetal Diagn Ther*, 1990,5(3-4):189-195.
- [13] Kozuma S, Nishina H, Unno N, *et al*. Goat fetuses disconnected from the placenta, but reconnected to an artificial placenta, display intermittent breathing movements [J]. *Biol Neonate*, 1999,75(6):388-397.
- [14] Yasufuku M, Hisano K, Sakata M, *et al*. Arterio-venous extracorporeal membrane oxygenation of fetal goat incubated in artificial amniotic fluid (artificial placenta): influence on lung growth and maturation [J]. *J Pediatr Surg*, 1998,33(3):442-448.
- [156] Unno N, Kuwabara Y, Okai T, *et al*. Metabolic and endocrine responses to cold exposure in chronically-incubated extrauterine goat fetuses [J]. *Pediatr Res*, 1998,43(4 Pt 1):452-460.
- [16] 周成斌,宋兴容,庄建,等.氯胺酮和芬太尼麻醉下胎羊心肺转流应激反应 [J].*临床麻醉学杂志*,2005,21(7):477-479.
- [17] Unno N, Kuwabara Y, Okai T, *et al*. Development of an artificial placenta; survival of isolated goat fetuses for three weeks with umbilical arteriovenous extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Artif Organs*, 1993,17(12):996-1003.
- [18] 周成斌,张镜芳,庄建,等.胎羊心脏转流对胎羊心功能的影响 [J].*中华胸心血管外科杂志*,2007,23(5):329-331.

(收稿日期:2012-06-09)

(修订日期:2012-11-08)

(上接第 26 页)

参考文献:

- [1] 孙立忠,程力剑,朱俊明,等.常温非体外循环下全胸腹主动脉置换术 [J]. *中华胸心血管外科杂志*,2011,27(12):705-707.
- [2] 程力剑,孙立忠,朱俊明,等.63 例全胸腹主动脉置换术患者中期结果分析 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*,2009,16(5):339-343.
- [3] 孙晓刚,常谦,李汉美,等.马方综合征主动脉根部手术后远端主动脉病变再次外科治疗 [J].*中华胸心血管外科杂志*,2011,27(8):452-454.
- [4] Svensson LG, Blackstone EH, Rajeswaran J, *et al*. Dose The arterial cannulation site for circulatory arrest influence stroke risk [J]? *Ann Thorac Surg*,2004,78(4):1274-1284.
- [5] Bakhtiyar F, Dogan S, Zierer A, *et al*. Antegrade cerebral perfusion for acute type A aortic dissection in 120 consecutive patients [J]. *Ann Thorac Surg*,2008,85(2):465-469.
- [6] 陈良才,卢琳,戴小福,等.升主动脉置换联合三分支支架血管术中置入治疗急性 A 型主动脉夹层 [J]. *中华胸心血管外科杂志*,2011,27(6):336-337.
- [7] de Borst G J, Ackerstaff RG, de Vruse JP, *et al*. Carotid angioplasty and stenting for postendarterectomy stenosis: long-term follow-up [J]. *Jvass surg*, 2007,45(1):118-123.
- [8] Apaydin AZ, Islamoglu F, Posacioglu H, *et al*. Clinical outcomes in "complex" thoracic aortic Surgery [J].*Tex Heart Inst J*, 2007,34(3):301-304.
- [9] 尚蔚,刘楠,闫晓蕾,等. A 型主动脉夹层手术后发生呼吸功能不全的危险因素分析 [J]. *中华胸心血管外科杂志*,2011,27(6):349-350.

(收稿日期:2012-02-14)

(修订日期:2012-11-23)

· 综 述 ·

大鼠体外循环模型建立的研究进展

徐 宁(综述), 李晓红(审校)

[关键词]: 大鼠;模型;体外循环;

[中图分类号]:R654.1 [文献标识码]: A [文章编号]:1672-1403(2013)01-0057-04

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)已经广泛应用于临床心血管手术和非心血管手术。随着 CPB 不断的发展和完善,心脏及大血管手术得以更好的开展。但是 CPB 的应用还有许多需要改进的地方,围 CPB 期有关病理生理及血流动力学改变等还有很多不明确因素^[1-5]。国内外已经建立了多种 CPB 的动物模型,大型动物 CPB 模型如:猪、狗、羊甚至兔等研究较多^[6-12],这些动物模型建立价格昂贵,操作繁琐,而大鼠 CPB 模型具有经济、简便等优点。理想的大鼠 CPB 模型还有很多优点,并且大鼠来源广泛、价格低廉、品系纯正、基因与人同源程度高、个体差异小、检测评价范围广、实验结果可靠,是一种可重复模型,近年来受到科研人员的重视^[13-17]。

1 发展史

CPB 由 Gibbon 于上世纪四十年代首次提出并实施了动物实验,随后逐渐应用于心脏外科手术^[18]。1966 年 Popovic 等^[19]对 55 只大鼠在 CPB 下的实验做了最初的报道^[20],1968 年,他们又对 75 只大鼠做了一个更广泛的描述^[21]。他们在常温和低温闭合胸腔下 CPB,通过对 130 例动物实验得出结论:要想保持 CPB 的流量,只有当引流管置于右心室才能获得充分的静脉引流^[21]。常温下灌注心输出量的 80%,低温下灌注心脏正常输出量的 40%~50%,通过改变泵的输出保持平衡灌注。Subramanian 等^[22]开发出一种老鼠模型来评估 CPB 的网状内皮系统,特别是对肝脏的影响。通过 CPB 进行肝脏灌注,他们用全流量转流,通过中央静脉引流和周围动脉如髂总动脉灌注,他们是第一个描述采用中央静脉引流的。氧合器则采用特制的类似网状的金属套管连接右心房,预充量为 120 ml,包括供者血

液和乳酸林格氏液,另加入一定的碳酸氢钠以纠正代谢性酸中毒。经过氧合的动脉血通过髂总动脉返回体内,保持全身动脉血压在 100 mm Hg。该实验因流量达到 500 ml/(kg·min)大大超过了鼠的正常心排量而受到质疑。1970 年 Triggiani 等^[23]报道了一个完全 CPB 模型。该模型的开发与实施的目标是心脏和心肺移植,它被描述为“total”转流模式,由于流量是 15~20 ml/min,明显多于正常大鼠心脏输出,可能会受到质疑。建立中央静脉引流及外周动脉灌注,组成的循环包括滚筒泵、玻璃鼓泡式氧合器、过滤器及一些消泡物质。他们设计了“三叉戟状”心房套管:三个分支分别引流大鼠的三支主要静脉:大鼠的左、右上腔和下腔静脉,并阻断三个腔静脉,实现了右心房无血操作,但没有明确的说明静脉插管的方式。Triggiani 等提出了阻断三个腔静脉、肺动脉,以确保所有的循环血液绕过心脏。他们假定的最优中位数只有 15~20 ml/min 的流量。实验得出的结论是:低温停跳在大鼠模型中是行不通的。1977 年,Proctor 等^[24-25]简要介绍了大鼠 CPB 模型,说明“外科手术、生理和经济原因”,需要有一系列大量工作与一个更加标准化的模式,给出了相当详细的设计氧合方案。与众不同的是 CPB 使用胶体(蔗糖共聚物环氧氯丙烷)和电解质的解决方案,氧合器的体积为 20~30 ml。该实验有 50 只动物存活,但缺乏如何存活、生存时间的信息。Alexander 等^[26]描述了一个长时间的微型循环(6 h)模型,采用右心房插管引流和股动脉或左侧颈内动脉灌注的部分转流模式,总的预充量是 12 ml,氧合器只有 4.4 ml。实验还报告了血红蛋白、红细胞比容、红细胞、白细胞和血小板在 CPB 期间的演变,其 pH 值范围 7.15~7.45。Wehberg 等^[27]设计了新的 CPB 模式,可以用来评估一氧化氮在 CPB 中积聚的影响,但是有关氧合细节很少描述。这是一个非常大的外部容积(30 ml)非存活模型,需要使用捐赠者的血液,历时 3 h,能产生一个满意的静脉引流。

基金项目:安徽省自然科学基金项目(KJ2010B411)

作者单位:233000 安徽,蚌埠医学院第一附属医院麻醉科
[徐宁(在读研究生)]

动脉插管通过左心室心尖部和主动脉瓣送入主动脉根部,用这种方式模仿临床主动脉根部的插管。Sasaki 等^[28]在 1996 年报道了一个部分 CPB 模型:颈内静脉引流和股动脉灌注。预充液是捐赠者的新鲜静脉血液、乳酸林格氏液、甘露醇和碳酸氢钠共 23 ml。用一个表面积为 0.05 m² 氧合器,并提供 2 h 的充分的氧合;采用一个虹吸水平非常高(30 cm)的外周静脉血引流以加大静脉回流,其呼吸机可以实现混合气体呼吸支持。

2 研究现状

进入 21 世纪以来,大鼠 CPB 模型的研究有了新的发展。

2001 年 Grocott 和 Mackensen 等^[29-30]利用大鼠模型研究 CPB 对中枢神经系统的损伤。他们采用超声探头经食管定位,经颈内静脉置入多孔双极管,到达右心房近下腔静脉口处实施静脉引流,并用真空辅助装置,使贮血槽中保持 10~40 mm Hg 负压以改善引流效果。全血预充 40 ml,另加 6% 羟乙基淀粉 3~5 ml。尾动脉灌注,并实时流量计监测,保持在 160~180 ml/(kg·min),接近于正常大鼠的心输出量,转流时间 60 min。术后绝大多数动物生存 1 w 以上。Gourlay 等^[31]建立的模型被认为最近似于临床,该模型采用胸部和上腹部正中切口,打开心包和胸膜,充分游离并临时用血管夹阻断上、下腔静脉,置心房引流管;经左室心尖部通过心室和主动脉瓣至升主动脉置动脉灌注管。预充液包括复方林格液 6 ml,贺斯 5 ml,NaHCO₃ 0.5 ml。其初始转流量为 90 ml/(kg·min),以后逐渐增加,平均动脉压维持在 50 mm Hg 左右,体温维持在 37.5℃,转流持续时间 60 min,但 CPB 后不能长时间存活。

近几年,大鼠 CPB 模型相继报道,其主要特色在于全流量、预充量小甚至无血预充、低温或常温心脏停搏和长期生存。2004 年 Dong 等^[32]报道了常温下全流量的大鼠 CPB 长期存活模型,大鼠气管插管,机械通气,静脉引流管采用内径为 4 mm 的穿刺管置入右心房连接的管道引流静脉血,颈动脉灌注管道 1.6 mm 内径流量可达到 100~150 ml/(kg·min)。转机过程保持平均动脉血压为 60~80 mm Hg,大鼠的心率保持在 210~280 次/min。使用了特殊设计的专用动物膜肺,交换面积为 0.05 m²,预充量只有 4 ml,血气分析的结果显示它完全可以满足 60 min 的灌流需氧量。这个模型的总预充量为 16 ml(新鲜同种异体血液和胶体液各半),恰好为成年大鼠全身血量的一半,这和临床上的 CPB 较为相

似。部分学者认为创伤最小化、保持胸廓结构完整是大鼠 CPB 后能够长期存活的重要条件^[33]。de Lange 等^[34]通过右颈总动脉置入带球囊导管达主动脉进行阻断主动脉和冷灌心脏停搏液,导管置入后需超声定位,压力泵注气充气囊,所需设备复杂,费用高、操作难度大,且存在潜在风险,如导管置入离主动脉瓣太近,气囊充气后可损伤主动脉瓣或左心室;如果导管置入离主动脉瓣太远,则可造成头臂干内膜撕裂,很难推广应用。

Kim 等^[35]的研究使用心脏停搏液灌注系统作为热交换器对大鼠 CPB 进行温度控制。停搏液灌注系统、水箱、膜式氧合器、滚柱泵组成循环系统以维持直肠低温。这种模式为进一步利用低温 CPB 实验大鼠提供了依据。Qing 等^[36]在 2011 年研究了在血压对 CPB 下大鼠脑空气栓塞影响的模型。2011 年 Leme^[37]等开发和评估了离心泵 CPB 的一个新模式。模拟闭式循环系统组装,聚乙烯管、氧合器、数字流量计、压力显示器、电子驱动器和可调节的流量控制组成。Liu 等^[38]研究了大鼠肺动脉高压 CPB 模型的建立,目的是了解相关的机制和制定保护策略。Lebreton 等^[39]于 2012 年描述了在大鼠 CPB 下的股-股 CPB,其优点是低流量和良好的围手术期生存率。这就能够很好的评价 CPB 的作用。Han 等^[40]研究与不同温度下的窒息心脏骤停后的紧急 CPB 复苏的啮齿动物模型,监测大鼠 CPB 期间产生的气体微栓子和血流动力学性质的变化并给以优化,使用的是结合动脉过滤器一体化的膜式氧合器,可以减少预充量和消除循环中的一个单独的动脉过滤器。代谢控制与 CPB 相结合,提高了短期到长期心脏骤停的复苏成功率^[41]。心脏骤停及其后期的代谢影响极大,快速体外循环(ECPB)可立即提供纠正复苏和再灌注过程代谢紊乱的血管通路。这表明 ECPB 的啮齿动物模型比传统心肺复苏术更有优势,尤其是与低温相结合。在这项研究中,针对缺血再灌注损伤的新陈代谢战略(MS-IR),他们观察到低温下 ECPB 与常温下相比有相当大的短期利益,ECPB 复苏方法在未来长期和短期的生存研究是有必要优化的。在大鼠 CPB 模型吸入一氧化碳可以减轻心肌的炎性细胞因子的表达^[42]。评估低剂量吸入一氧化碳对 CPB 大鼠全身、肺和心肌的炎症反应的影响。在 250 ppm 的 CO 预处理对 CPB 炎症反应的调节作用,不影响血流动力学或氧输送,进一步调查 CPB 生存模型是必要的。有学者对抑肽酶在 CPB 中的作用有所研究^[43],在 CPB 期间发生中风的实验模型,抑肽酶减少 CPB 全身炎症

反应。虽然没有在脑梗死体积的差异,在短期抑肽酶组的神经功能的结果,有一个小的改进。龙翔等^[44]曾对大鼠模型有所构想:大鼠 CPB 模型创伤性小、容易存活、心脏停搏时间和体外循环时间的可控性,似乎接近理想状态,但是临床上的正中开胸、心脏直接插管等常规步骤没有实施。

3 研究展望

理想的大鼠 CPB 模型应该是操作简便、无血预充、主动脉顺行灌注、全流量、可控性强和存活时间长,应该是一个尽可能接近于现代临床的实验装置。它需要具备以下几方面的能力:常温或低温下的全流量循环支持[$>150 \sim 180 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{min})$];能进行充分有效的热交换,实现中心降温和复温;连续转流 1~2 h 甚至更长时间,并保持适度的血液稀释和较少的血细胞破坏;预充量不超过成年大鼠的自体血量;实验动物可以获得稳定的长时间存活。在实际工作中,可根据研究目的采用不同的大鼠模型,如探讨体外管道长度及面积造成的影响时,可以采用部分 CPB 模型,仅改变管道长度或管径就可以保持灌注流量及其他条件一致;而研究术后一定时期内的机体病理生理反应,则必须以动物长时间存活为主要条件,因此,对动物模型的设计要求越来越合理。随着医学科技的发展,可以进一步改进循环通路各元件;进一步改良设计各插管途径甚至开胸路径;根据自己科研的需要设计出简单、合理、实用的、理想的大鼠 CPB 模型。

参考文献:

- [1] Westaby S. Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit [J]. *Intensive Care Med*, 1987, 13 (2): 89-95.
- [2] Miller BE, Levy JH. The Inflammatory response to cardiopulmonary bypass [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1997, 11(3): 355-366.
- [3] Yeh T Jr, Kavarana MN. Cardiopulmonary bypass and the coagulation system[J]. *Progress in Pediatric Cardiology*, 2005, 21: 87-115.
- [4] Brudney CS, Gosling P, Man ji M. Pulmonary and Renal Function Following Cardiopulmonary Bypass Is Associated With Systemic Capillary Leak [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005, 19(2): 188-192.
- [5] Civelek A, Roth M, Lemke P, *et al*. Leukocyte-depleted secondary blood cardioplegia attenuates reperfusion injury after myocardial ischemia [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 51(5): 249-254.
- [6] Kansaku R, Mizuno T, Tatsumi E, *et al*. Oxygen metabolism during cardiopulmonary bypass with hemodilution using liposome-encapsulated hemoglobin in kid goats [J]. *J Art if Organs*, 2008, 11(1): 24-28.
- [7] Hubert MB, Salazk I, Desjardins J, *et al*. Cardiopulmonary bypass surgery in swine: a research model [J]. *J Exp Anim Sci*, 2003, 43: 135-149.
- [8] Hagla C, Tattonb NA, Weisz DJ, *et al*. Cyclosporine A as apotentialneur oprotective agent: a study of prolonged hypothermic circulatory arrest in a chronic porcine model [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001, 19(6): 756-764.
- [9] Chao YK, Wu YC, Yang KJ, *et al*. Pulmonary perfusion with L-arginine ameliorates post-cardiopulmonary bypass lung injury in a rabbit model [J]. *J Surg Res*, 2011, 167(2): e77-83.
- [10] McNeil JD, Propper B, Walker J, *et al*. A bovine hemoglobin-based oxygen carrier as pump prime for cardiopulmonary bypass: reduced systemic lactic acidosis and improved cerebral oxygen metabolism during low flow in a porcine model [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142(2): 411-417.
- [11] Liu XB, Zhou CB, Chen JM, *et al*. A fetal goat model of cardiopulmonary bypass with cardioplegic arrest and hemodynamic assessment [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142(6): 1562-1566.
- [12] Li T, Wu W, You Z, *et al*. Alternative use of isoflurane and propofol confers superior cardioprotection than using one of them alone in a dog model of cardiopulmonary bypass [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 677(1-3): 138-146.
- [13] Yang W, Ma Q, Mackensen GB, *et al*. Deep hypothermia markedly activates the small ubiquitin2like modifier conjugation pathway; implications for the fate of cell sex posed to transient deep hypothermic cardiopulmonary bypass [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(5): 886-890.
- [14] An Y, Xiao Y, Zhong Q. Good recovery after nontransthoracic cardiopulmonary bypass in rats [J]. *Heart Surg Forum*, 2007, 10(1): E73-77.
- [15] de Lange F, Dieleman JM, Jungwirth B, *et al*. Effects of cardiopulmonary bypass on neurocognitive performance and cytokine release in old and diabetic rats [J]. *Br J Anaesth*, 2007, 99(2): 177-183.
- [16] Dieleman JM, de Lange F, Houston RJ, *et al*. Cardiopulmonary bypass and long-term neurocognitive dysfunction in the rat [J]. *Life Sci*, 2006, 79(6): 551-558.
- [17] Cresce GD, Walpoth BH, Mugnai D, *et al*. Validation of a rat model of cardiopulmonary bypass with a new miniaturized hollow fiber oxygenator [J]. *ASAIO J*, 2008, 54(5): 514-518.
- [18] 杨波, 苏肇伉, 陈恩. 大鼠体外循环动物模型的建立 [J]. *上海第二医科大学学报*, 2003, (23): 12-14.
- [19] Popovic P, Horecky J, Popovic V P. Circulation extra corporelle chez le rat blanc en hypothermie. *J Physiol Paris* 1966; 58: 594.
- [20] Popovic P, Horecky J, Popovic VP. Hypothermic cardiopulmonary bypass in white rats [J]. *Ann Surg*, 1968, 168(2): 298-301.
- [21] POPOVIC V, POPOVIC P. Permanent cannulation of aorta and vena cava in rats and ground squirrels [J]. *J Appl Physiol*

- ol, 1960, 15:727-728.
- [22] Subramanian V, McLeod J, Gans H. Effect of extracorporeal circulation on reticulo endothelial function. I. Experimental evidence for impaired reticulo endothelial function following cardiopulmonary bypass in rats [J]. *Surgery*, 1968, 64(4):775-784.
- [23] Triggiani E, Coppola M, Nigro R, *et al.* Extracorporeal circulation in the rat. Technical aspects [J]. *Boll Soc Ital Biol Sper*, 1970, 46(23):998-1001.
- [24] Proctor E. An oxygenator for cardiopulmonary bypass in the rat [J]. *J Surg Res*, 1977, 22(2):124-27.
- [25] Proctor E. Partial and total circulatory support in the rat using a small heart-lung machine [proceedings]. *J Physiol Lond*, 1978, 281: 8P-10P.
- [26] Alexander B, Al Ani H. Prolonged partial cardiopulmonary bypass in rats [J]. *J Surg Res*, 1983, 35(1):28-34.
- [27] Wehberg KE, Foster AH, Wise RM, *et al.* Nitric oxide mediates fluid accumulation during cardiopulmonary bypass [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 112(1):168-174.
- [28] Sasaki S, Takigami K, Shiiya N, *et al.* Partial cardiopulmonary bypass in rats for evaluating ischemia-reperfusion injury [J]. *ASAIO J*, 1996, 42(6): 1027-1030.
- [29] Grocott HP, Mackensen GB, Newman MF, *et al.* Neurological injury during cardiopulmonary bypass in the rat [J]. *Perfusion*, 2001, 16(1):75-81.
- [30] Mackensen GB, Sato Y, Nellgard B, *et al.* Cardiopulmonary bypass induces neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat [J]. *Anesthesiology*, 2001, 95(6):1485-1491.
- [31] Gourlay T, Ballaux PK, Draper E R, *et al.* Early experience with a new technique and technology designed for the study of pulsatile cardiopulmonary bypass in the rat [J]. *Perfusion*, 2002, 17(3):191-198.
- [32] Dong GH, Xu B, Wang CT, *et al.* A rat model of cardiopulmonary bypass with excellent survival [J]. *J Surg Res*, 2005, 123(2): 171-175.
- [33] Günzinger R, Wildhirt SM, Schad H, *et al.* A rat model of cardiopulmonary bypass with cardioplegic arrest and hemodynamic assessment by conductance catheter technique [J]. *Basic Res Cardio*, 2007, 102(6):508-517.
- [34] de Lange F, Yoshitani K, Podgoreanu MV, *et al.* A novel survival model of cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass in rats: a methodology paper [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2008, 3: 51.
- [35] Kim WG, Choi SH, Kim JH. Temperature control using a heat exchanger of a cardioplegic system in cardiopulmonary bypass model for rats [J]. *Artif Organs*, 2008, 32(12):993-998.
- [36] Qing M, Shim JK, Grocott HP, *et al.* The effect of blood pressure on cerebral outcome in a rat model of cerebral air embolism during cardiopulmonary bypass [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142(2):424-429.
- [37] Leme J, Fonseca J, Bock E, *et al.* A new model of centrifugal blood pump for cardiopulmonary bypass: design improvement, performance, and hemolysis tests [J]. *Artif Organs*, 2011, 35(5):443-447.
- [38] Liu H, Zhang J, Wang Z, *et al.* Establishment of rat model of cardiopulmonary bypass in pulmonary hypertension [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2009, 17(3):285-290.
- [39] Lebreton G, Tamion F, Bessou JP, *et al.* Cardiopulmonary bypass model in the rat: a new minimal invasive model with a low flow volume [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012, 14(5):642-644.
- [40] Han F, Boller M, Guo W, *et al.* A rodent model of emergency cardiopulmonary bypass resuscitation with different temperatures after asphyxial cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2010, 81(1):93-99.
- [41] Boller M, Jung SK, Odegaard S, *et al.* A combination of metabolic strategies plus cardiopulmonary bypass improves short-term resuscitation from prolonged lethal cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2011, 82 Suppl 12:S27-34.
- [42] Pulido JN, Neal JR, Mantilla CB, *et al.* Inhaled carbon monoxide attenuates myocardial inflammatory cytokine expression in a rat model of cardiopulmonary bypass [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2011, 43(3):137-143.
- [43] Homi HM, Sheng H, Arepally GM, *et al.* Aprotinin improves functional outcome but not cerebral infarct size in an experimental model of stroke during cardiopulmonary bypass [J]. *Anesth Analg*, 2010, 111(1):38-45.
- [44] 龙翔, 晏浩, 徐建军, 等. 大鼠体外循环模型研究进展 [J]. *中国体外循环杂志*, 2010, 8(3):185-187.

(收稿日期: 2012-04-19)

(修订日期: 2012-05-08)

第七届《北京五洲心血管病研讨会》会议通知

由首都医科大学附属北京安贞医院主办的第七届《北京五洲心血管病研讨会》将于 2013 年 4 月 19~21 日在北京国际会议中心举行。会议将设心脏内科、心脏外科、心脏麻醉、体外循环与影像分会场。

本次会议开设 ECMO 专场暨《第一届五洲 ECMO 学术研讨会》,邀请了美国、德国、瑞典、意大利及国内专家对近年来 ECMO 在 ARDS、心源性休克、急救、研发等领域取得的进展、存在的问题及未来的发展方向进行讨论。欢迎参加!

联系人: 邢家林

电话: 010-64456328

13366050035

· 综 述 ·

非去极化心脏停搏液的研究进展

陈蒙蒙(综述),黑飞龙(审校)

[关键词]: 心肌保护;心脏停搏液;非去极化;超极化;极化;联合应用

[中图分类号]:R654.1 [文献标识码]: A [文章编号]:1672-1403(2013)01-0061-04

在心外科手术中,心肌保护效果与手术患者的术后恢复和远期预后都有着密切的关系,而心脏停搏液则是提供良好的心肌保护效果的关键。传统的高钾停搏液因其去极化的特点可引起持续性跨膜离子流及能量消耗,导致患者术后心功能不全或心肌顿抑。近几年,有学者提出“非去极化停搏液”的概念,其主要通过使心肌细胞膜电位保持“超极化”或者“极化”的非去极化状态诱导心脏停跳。此时,细胞膜电位接近或维持在静息电位,多数离子通道处于关闭状态,减少了跨膜离子流以及为纠正紊乱的跨膜离子梯度所消耗的能量,因而能够改善患者术后心功能,提高心肌保护效果。目前,很多药物可以诱导心脏的非去极化停搏,本文主要从超极化、极化以及二者联合应用三方面对非去极化心脏停搏液的研究进展做一综述。

1 心脏停搏液概述

1.1 心脏停搏液的作用机制及分类^[1-2] 心脏停搏液的作用机制是通过化学诱导的方法使心脏迅速停跳,减少心脏因电机械活动所导致的能量消耗,同时减轻缺血再灌注损伤,保存心肌细胞的活性和功能,使外科医生能在清晰、安静的术野进行手术操作。根据心脏停搏时心肌细胞膜电位是否处于去极化状态,心脏停搏液可分为去极化停搏液和非去极化停搏液两大类,后者又可分为超极化停搏液和极化停搏液。

1.2 高钾去极化停搏液的特点 高钾停搏液一直广泛应用于临床中,且有较好的心肌保护作用,但近年来随着危重患者不断增多,手术日趋复杂,对心肌保护的要求也越来越高,大量研究显示传统高钾停搏液的心肌保护效果已不能令人满意^[1];高钾停搏液因其去极化停搏的特点可使大量的离子通道和离子交换体激活,引起持续性的跨膜离子流和能量消

耗,导致心肌细胞内 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 超载,同时加重心肌的缺血和再灌注损伤。

1.3 非去极化停搏液的特点 非去极化心脏停搏液通过使心肌细胞膜电位维持在静息电位诱导心脏停跳,减少了缺血再灌注期间心肌细胞膜各种离子通道和离子交换体的激活,避免因离子流动所致的缺血再灌注损伤和能量消耗,以及 Ca^{2+} 超载和 Na^+ 超载所致的心肌和内皮损伤。目前,有多种药物可以诱导心脏在心肌细胞膜电位非去极化的状态下停跳。Chambers 等^[2]认为,腺苷和 ATP 敏感性钾离子通道(K_{ATP} 通道)开放剂可诱导心脏在超极化的状态下停跳,基于这两种药物的停搏液称为超极化停搏液;而河豚毒素、普鲁卡因、利多卡因等钠离子通道阻滞剂可诱导心脏在极化的状态下停跳,基于这几种药物的停搏液称为极化停搏液。

2 超极化停搏液

超极化停搏液通过使心肌细胞膜电位发生超极化诱导心脏停跳,其作用机制为^[1]:①通过激活心肌细胞膜 K^+ 通道,促进 K^+ 外流,缩短了动作电位时程,尤其是动作电位平台期,因而 Ca^{2+} 内流减少,降低了心脏收缩功能,同时减轻了心肌细胞内 Ca^{2+} 超载。② K^+ 外流增加使心肌细胞膜电位超极化,将膜电位维持在 -90 mV 以下而无法产生动作电位,心脏停搏在舒张期。目前,超极化停搏液中常用的停搏药物主要是腺苷和 K_{ATP} 通道开放剂。

2.1 腺苷

2.1.1 腺苷的作用机制 腺苷是一种内源性嘌呤,主要来自于 ATP 的降解,通过与心血管系统中的腺苷受体结合发挥作用。其作用机制为^[3]:①通过兴奋心肌细胞膜的 A_1 受体激活 K_{ATP} 通道,外向 K^+ 电流增加,心肌细胞膜电位发生超极化,无法产生动作电位而使心脏停搏在舒张期;②腺苷与 A_1 受体结合通过信号转导通路降低 Ca^{2+} 通道的磷酸化程度, Ca^{2+} 通道开放减少使 Ca^{2+} 内流减少,从而降低心脏

的收缩功能。基于这两种作用,腺苷可诱导心脏停搏在舒张期。

2.1.2 基础与临床研究 腺苷作为一种心脏停搏剂或心脏停搏液中的一种添加成分,具有良好的心肌保护作用。Mantovani 等^[4]在鼠离体心脏灌流的研究中,应用腺苷作为 St. Thomas 停搏液的添加剂,发现其能缩短心脏停搏的时间,降低肌酸激酶的水平,减少再灌注期间心率的波动,提高心肌的保护效果。Jakobsen 等^[5]提出腺苷取代停搏液中的高钾诱导猪的心脏停搏,能够增加冠脉血流并且保护内皮超极化因子介导的血管舒张作用,从而改善心肌保护作用。Liu 等^[6]进行的临床研究发现使用添加腺苷的高钾停搏液诱导心脏停跳,能够降低肌钙蛋白水平,减少白介素(IL)-6、IL-8 等炎症因子的释放,显著减轻对线粒体的损伤,提高心肌保护效果。但 Ahlsson 等^[7]临床研究发现在冷停搏液中添加高浓度腺苷,与安慰剂组相比不能提高心肌保护效果。

2.1.3 腺苷的局限性 大部分研究表明腺苷作为停搏剂或停搏液的添加成分具有较好的心肌保护作用,但腺苷也存在以下限制因素:① 腺苷的半衰期较短(短效性),只有大剂量使用的时候才会诱导心肌停搏(低效性),但是高剂量的腺苷会导致房室传导阻滞、低血压等副反应的产生^[8]。② 腺苷具有温度依赖性,其效果随着温度的降低而减弱^[9]。故腺苷因具有短效性、低效性、高剂量副反应及温度依赖性等,更适合作为一种停搏液的添加成分或与其它药物联合应用。

2.1 K_{ATP} 通道开放剂

2.2.1 K_{ATP} 通道开放剂的作用机制 K_{ATP} 通道开放剂除具有超极化停搏液的作用机制外,还可使血管平滑肌细胞发生超极化,具有舒张血管和保护内皮的作用^[10]。基于以上机制, K_{ATP} 通道开放剂诱导心脏在舒张期停搏,同时能够增加冠脉流量并提高心肌保护效果。

2.2.2 基础与临床研究 K_{ATP} 通道开放剂(例如阿普卡林、吡那地尔和尼可地尔等)因能够提供接近生理状态的膜电位,减轻缺血再灌注损伤,提高心肌保护效果,有望成为一种比较理想的的心脏停搏药物。Steensrud 等^[11]发现用尼可地尔取代 St. Thomas 停搏液中高钾诱导猪的心脏停跳,与 St. Thomas 停搏液相比能显著改善心肌能量保存和心脏功能恢复。Lin 等^[12]在兔离体心脏灌流的研究中,发现吡那地尔作为添加成分加入高钾停搏液中,能够通过调节钙瞬态变化减少细胞内钙超载,改善心肌缺血后收缩功能,提高心肌保护效果。曾志勇等^[13]应用

猫的体外循环模型进行研究,发现含吡那地尔的超极化停搏液不仅能减少体外循环缺血再灌注导致的细胞坏死,而且能够抑制再灌注期间发生的细胞凋亡。在 Li 等^[14]的临床研究中,用尼可地尔对手术患者进行预处理,能够降低患者术后血清中的肌酸激酶和肌钙蛋白,同时能够提高患者的心输出量,增强心肌保护作用。Chinnan 等^[15]进行的一项双盲临床研究发现,在心外科的直视手术中,尼可地尔作为高钾停搏液的佐剂能够明显缩短诱导心脏停跳的时间,提高心肌保护的效果。以上临床研究中 K_{ATP} 通道开放剂均作为辅助成分,目前仍无以其为基本成分的停搏液的临床研究。

2.2.3 K_{ATP} 通道开放剂的局限性 以上研究证明 K_{ATP} 通道开放剂可作为传统停搏液的一种替代方法,但其存在以下局限性:① K_{ATP} 通道开放剂具有致心律失常的作用且增加心室纤颤的发生率,这可能与 K_{ATP} 通道开放剂增加 K^+ 外流,缩短心肌细胞的动作电位时程以及有效不应期有关^[16]。② K_{ATP} 通道开放剂易导致全身低血压反应,这可能与具有血管扩张作用有关^[17]。③ K_{ATP} 通道开放剂的应用会增加再灌注时的心肌氧耗^[18]。④ K_{ATP} 通道开放剂一般需要高浓度的载体,如二甲基亚砜、乙醇等^[19]。这些问题的出现限制了含有 K_{ATP} 通道开放剂的心脏停搏液在临床中的应用。

3 极化停搏液

3.1 极化停搏液的作用机制 极化停搏液通过使心肌细胞膜电位处于极化状态诱使心脏停跳,其作用机制是^[1]:直接阻滞电压依赖性 Na^+ 通道,将细胞膜电位钳定在 $-80 \sim -90$ mv 之间,抑制动作电位的产生,使心脏在舒张期停搏。目前诱导心脏在极化状态停搏的药物主要是钠离子通道阻滞剂,包括河豚毒素、普鲁卡因、利多卡因等。

3.2 基础与临床研究 ① 河豚毒素是一种选择性的钠通道阻滞剂,其能有效诱导心脏停跳,但因毒性较高一般只应用于实验^[20]。普鲁卡因直接阻滞钠通道,具有抗心律失常和稳定细胞膜的作用^[21]。② 普鲁卡因常作为心脏停搏液的一种添加成分,存在于 St. Thomas I 停搏液中而在 St. Thomas II 中被去除掉,原因是学者发现在停搏液中加入低浓度普鲁卡因几乎起不到保护效果,但高浓度会引起心率和冠脉流量的抑制现象^[22]。③ 利多卡因能有效阻滞钠通道,诱导心脏停搏在舒张期。Bito A 等^[23]在鼠的离体心脏灌流的研究中,发现基于利多卡因的停搏液能够诱导心脏快速停跳并提高心肌保护效

果。Yamaguchi 等^[24]研究表明利多卡因与镁离子联合应用于含血停搏液可诱导犬心脏有效停搏,其有效性与高钾停搏液大致相当。但利多卡因的清除主要依赖于肾脏的功能,对于手术时间延长、大剂量灌注或者肝、肾损害和心衰的患者,其肾功下降可能会引起利多卡因蓄积,即使应用低浓度的利多卡因也存在风险,故有学者质疑利多卡因使用的安全性^[25]。以上是利多卡因相关停搏液的基础研究,而利多卡因相关停搏液的临床研究着重于腺苷和利多卡因联合应用的研究,将在下文中进行详细介绍。

4 联合应用

目前,国内外对心脏停搏液的研究仍在进行中,超极化停搏液与极化停搏液都存在优势与不足,若二者结合应用能够发挥协同作用,增强心肌保护效果,并且能够减少单独应用时不良反应的发生。基于这种理论,近几年研究较多且效果较好的是一种腺苷与利多卡因联合应用的新型非去极化停搏液。

4.1 腺苷-利多卡因(adenosine-lidocaine, AL)停搏液的作用机制 AL停搏液的心肌保护作用优于其他停搏液,其作用机制大概包括以下几方面^[26]:①在心脏停跳的过程中,AL停搏液可以更好地保存ATP、磷酸肌酸和糖原贮备。②腺苷通过启动A1受体减慢窦房结的起搏频率,延缓房室结的冲动传导,降低心脏的收缩功能,即负性的变时、变力、变传导作用,有利于诱导心脏停跳。③腺苷和利多卡因能够关闭心肌细胞膜上的快Na⁺通道并将细胞膜电位保持在静息电位左右,减少了跨膜离子流,同时节省了为纠正紊乱的跨膜离子梯度所消耗的能量。④腺苷和利多卡因具有舒张冠脉血管的作用,明显降低冠脉阻力,提高冠脉血流量,有利于心功能的改善。⑤AL停搏液与高钾停搏液K⁺浓度存在差异,AL停搏液中K⁺的浓度接近人体的生理浓度,而高钾停搏液中的高浓度K⁺可能会损伤冠脉血管内皮,并且可能与缺血再灌注后左心功能不全相关。

4.2 基础与临床研究 在大量的实验研究中,AL停搏液的心肌保护作用主要体现在以下三个方面:①AL停搏液的心脏停搏和心肌保护作用:腺苷和利多卡因联合应用诱导心脏停搏是由Dobson等^[26]首次提出,并于2005年申请专利^[27],发现其心肌保护效果明显优于传统的高钾停搏液,表现为能够缩短心肌停搏的时间,降低冠脉血管阻力,改善左心室的功能恢复等。O'Rullian等^[28]报道的病例中,一个进行第四次手术的71岁男性患者,术中使用AL全血停搏液诱导心脏停搏,体外循环时间9.8h,主动

脉夹闭为7h,术后食道超声监测心功能没有下降,患者血流动力学稳定,监护48h后平稳出院。Jin等^[17]进行的一项临床研究中,比较中、高钾离子浓度的AL停搏液和典型高钾停搏液在先心病患儿手术中的心肌保护作用,结果表明三种停搏液的临床应用都是安全有效的,均能使心脏在2min内停跳且没有明显的机械或电活动,但中等钾含量AL组的血清肌钙蛋白的水平明显低于高钾AL组和高钾停搏液组。②AL停搏液的心脏保存作用:一般情况下,在冷缺血保存的条件下,人的心脏保存时间限制在4~5h。Rudd等^[29-30]研究发现含钾量正常的AL停搏液在4℃和28~30℃时都能保证供体心脏保存时间长达6~8h,并且其心肌保存效果优于KH液和Celsior保存液,能够明显提高主动脉流量、冠脉流量并能降低心脏移植和心外科手术中心肌顿抑的发生率。③AL停搏液的抗炎作用:在心脏停跳过程中,多核中性粒细胞及炎症因子的激活很可能导致患者术后心功能不全以及其他不利的后果^[31]。Shi等^[32]报道AL停搏液能够抑制多核中性粒细胞的功能,包括减少超氧负离子的产生,抑制黏附分子的表达和中性粒细胞的迁移等。

5 结语

目前心脏手术中危重症患者不断增多,心脏手术日趋复杂,手术时间不断延长,迫切需要进一步改善心脏停搏液的心肌保护效果,非去极化停搏液,尤其是AL停搏液,与传统的高钾停搏液相比具有广阔的应用前景,但在进入临床应用之前,仍需要在大规模的动物实验和临床实验中进行研究和探索。

参考文献:

- [1] Chambers DJ, Fallouh HB. Cardioplegia and cardiac surgery: pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 127(1):41-52.
- [2] Chambers DJ, Hearse DJ. Developments in cardioprotection: "polarized" arrest as an alternative to "depolarized" arrest [J]. *Ann Thorac Surg*, 1999, 68(5):1960-1966.
- [3] Peart JN, Headrick JP. Adenosinergic cardioprotection: multiple receptors, multiple pathways [J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 114(2):208-221.
- [4] Mantovani V, Mariscalco G, Borsani P, et al. Effects of adenosine and defibrotide adjunct to a standard crystalloid cardioplegic solution [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2005, 46(3):291-296.
- [5] Jakobsen O, Stenberg TA, Losvik O, et al. Adenosine instead of supranormal potassium in cardioplegic solution preserves en-

- dothelium-derived hyperpolarization factor-dependent vasodilation [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 33(1):18-24.
- [6] Liu R, Xing J, Miao N, *et al.* The myocardial protective effect of adenosine as an adjunct to intermittent blood cardioplegia during open heart surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36(6):1018-1023.
- [7] Ahlsson A, Sobrosa C, Kaijser L, *et al.* Adenosine in cold blood cardioplegia—a placebo-controlled study [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012, 14(1):48-55.
- [8] El-Menyar A, Gehani A. Adenosine-induced tachyarrhythmia and cardiac arrest [J]. *Future Cardiol*, 2010, 6(4): 433-436.
- [9] Katayama O, Ledingham SJ, Amrani M, *et al.* Functional and metabolic effects of adenosine in cardioplegia; role of temperature and concentration [J]. *Ann Thorac Surg*, 1997, 63(2): 449-454.
- [10] He GW, Ge ZD, Yim AP, *et al.* Electrophysiologic and mechanical evidence of superiority of hyperpolarizing versus depolarizing cardioplegia in protection of endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated endothelial function; a study in coronary resistance arteries [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127(6): 1773-1780.
- [11] Steensrud T, Nordhaug D, Husnes KV, *et al.* Replacing potassium with nicorandil in cold St. Thomas' Hospital cardioplegia improves preservation of energetics and function in pig hearts [J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77(4):1391-1397.
- [12] Lin R, Zhang ZW, Xiong QX, *et al.* Pinacidil improves contractile function and intracellular calcium handling in isolated cardiac myocytes exposed to simulated cardioplegic arrest [J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 78(3):970-975.
- [13] 曾志勇, 杨胜生, 程先进, 等. 超极化停搏对缺血再灌注心肌细胞凋亡的影响 [J]. *中国体外循环杂志*, 2007, 5(4): 244-246.
- [14] Li Y, Iguchi A, Tsuru Y, *et al.* Nicorandil pretreatment and improved myocardial protection during cold blood cardioplegia [J]. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 48(1):24-29.
- [15] Chinnan NK, Puri GD, Thingnam SK. Myocardial protection by nicorandil during open-heart surgery under cardiopulmonary bypass [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2007, 24(1):26-32.
- [16] Chi L, Uprichard AC, Lucchesi BR. Profibrillatory actions of pinacidil in a conscious canine model of sudden coronary death [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1990, 15(3): 452-464.
- [17] Jin ZX, Zhang SL, Wang XM, *et al.* The myocardial protective effects of a moderate-potassium adenosine-lidocaine cardioplegia in pediatric cardiac surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 136(6):1450-1455.
- [18] Corvera JS, Kin H, Dobson GP, *et al.* Polarized arrest with warm or cold adenosine/lidocaine blood cardioplegia is equivalent to hypothermic potassium blood cardioplegia [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129(3):599-606.
- [19] Ducko CT, Stephenson ER Jr, Jayawant AM, *et al.* Potassium channel openers: are they effective as pretreatment or additives to cardioplegia [J]? *Ann Thorac Surg*, 2000, 69(5): 1363-1368.
- [20] Narahashi T. Tetrodotoxin: a brief history [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2008, 84(5): 147-154.
- [21] Sellevold OF, Berg EM, Levang OW. Procaine is effective for minimizing postischemic ventricular fibrillation in cardiac surgery [J]. *Anesth Analg*, 1995, 81(5):932-938.
- [22] Hearse DJ, O'Brien K, Braimbridge MV. Protection of the myocardium during ischemic arrest. Dose-response curves for procaine and lignocaine in cardioplegic solutions [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1981, 81(6):873-879.
- [23] Bito A, Inoue K, Asano M, *et al.* Experimental myocardial preservation study of adding perfluorochemicals (FC43) in lidocaine cardioplegia [J]. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 48(5): 280-290.
- [24] Yamaguchi S, Watanabe G, Tomita S, *et al.* Lidocaine-magnesium blood cardioplegia was equivalent to potassium blood cardioplegia in left ventricular function of canine heart [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2007, 6(2): 172-176.
- [25] Fallouh HB, Chambers DJ. ICVTS on-line discussion A. The safety of using millimolar doses of lidocaine as cardioplegia [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2007, 6(2): 176.
- [26] Dobson GP, Jones MW. Adenosine and lidocaine: a new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127(3): 794-805.
- [27] Dobson. Organ arrest, protection and preservation; United States, 6955814B1[P]. 2005.
- [28] O'Rullian JJ, Clayton SE, Peragallo R. Excellent outcomes in a case of complex re-do surgery requiring prolonged cardioplegia using a new cardioprotective approach: adenocaine [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2008, 40(3):203-205.
- [29] Rudd DM, Dobson GP. Early reperfusion with warm, polarizing adenosine-lidocaine cardioplegia improves functional recovery after 6 hours of cold static storage [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(4):1044-1055.
- [30] Rudd DM, Dobson GP. Eight hours of cold static storage with adenosine and lidocaine (Adenocaine) heart preservation solutions: toward therapeutic suspended animation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142(6): 1552-1561.
- [31] Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61(3): 481-497.
- [32] Shi W, Jiang R, Dobson GP, *et al.* The nondepolarizing, normokalemic cardioplegia formulation adenosine-lidocaine (adenocaine) exerts anti-neutrophil effects by synergistic actions of its components [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 143(5): 1167-1175.

(收稿日期: 2012-04-16)

(修订日期: 2012-05-21)