

· 调查报告 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.01

2013 中国心脏外科和体外循环数据白皮书

朱德明, 龙 村, 黑飞龙

中国生物医学工程学会体外循环分会于 2013 年底向各地区委员和联络员发出调查 2013 年全国心脏外科体外循环及非体外循环手术数据的通知, 至 2014 年 3 月, 陆续回收了发出的电子调查表格。

1 调查回馈情况

根据 2012 年上报数据的医院底单, 学会总计追踪 798 家医院, 收回表格 734 份, 反馈率 92%, 低于 2012 年 98.58% 的反馈率。其中 9 个省市(包括香港特区)调查全覆盖, 18 个省市反馈医院数减少, 3 个省反馈医院数有了增加。医院数的变化是既有新增开展心脏手术的单位, 更多的是 2012 年停止心脏手术的单位, 江苏、安徽、山东、浙江比较突出, 且多集中在华东地区。

2 手术数据

2013 年 734 家医院上报总心脏手术数是 207 881 例, 其中体外循环下手术数 162 254 例, 占 78.05%。各地区心脏手术总例数和体外循环例数分布及占比见图 1。和 2012 年统计数比较, 心脏手术数增加 2 893 例, 增长 1.4%; 体外循环手术数增加 1 579 例, 增长 0.98%。可以看出, 无论是心脏手术总数, 还是单纯体外循环心脏手术数的增长明显趋缓, 是本学会历年统计数据中增长最少的年份。

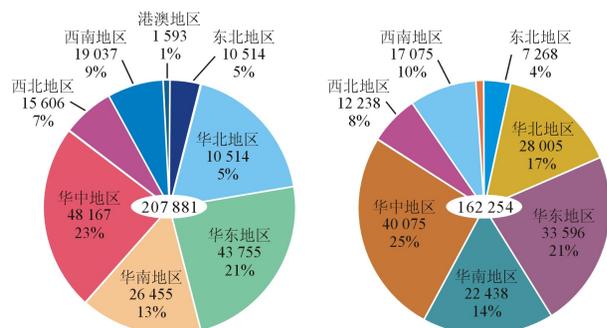


图 1 2013 年心脏手术和体外循环例数分布

先天性心脏病(先心病)手术数 85 578 例, 较 2012 年增加 1 139 例, 增长 1.3%。先心病手术占总心脏手术数的 41.17%, 略低于 2012 年占比(后者为 41.2%), 大血管手术数 9 032 例, 占总心脏手术数 4.34%, 高于 2012 年占比(后者为 4.0%), 冠状动脉旁路移植(CABG)手术数 28 148 例, 心脏瓣膜手术数 56 984 例, 后两种数据没有 2012 年的参数对照。

3 地区排名

排列心脏手术例数前 10 名的省市是北京(29 998), 河南(19 723), 上海(16 551), 广东(15 677), 山东(13 249), 湖北(12 029), 江苏(8 640), 湖南(7 614), 四川(7 006), 陕西(6 944)。共有 6 个省市超过 1 万例, 9 个省市超过 5 千例。见图 2。

排名体外循环手术例数前 10 名的省市是北京(19 180), 河南(15 223), 广东(13 365), 上海(13 119), 湖北(10 678), 山东(8 844), 江苏(6 983), 湖南(6 320), 四川(5 968), 陕西(5 786)。共有 5 个省市超过 1 万例, 6 个省市超过 5 千例。见图 2。

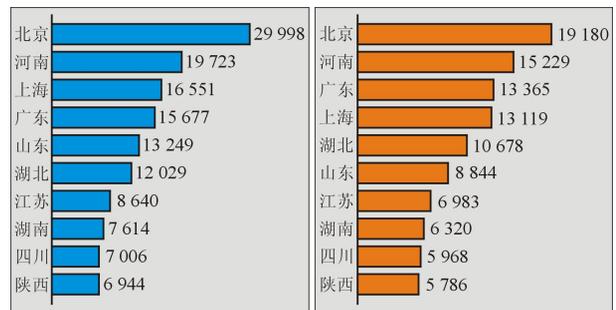


图 2 2013 年心脏手术和体外循环例数排名前十的省市

排名先心病手术例数前 10 名的省市是北京(10 241), 河南(9 948), 广东(8 045) 上海(7 722), 湖北(5 116), 山东(5 094), 湖南(3 966), 河北(2 905), 江苏(2 871), 陕西(2 541)。

排名心脏瓣膜手术数前 10 名的省市是北京(6 642), 广东(5 180), 上海(4 055), 河南(3 824), 四川(3 570), 山东(3 493), 江苏(3 482),

湖北(3 285),重庆(2 278),湖南(2 240)。

排名大血管手术例数前 10 名的省市是北京(1 017),河南(988)上海(961),湖北(782),广东(611),山东(509),陕西(476),江苏(332),福建(281),新疆(222)。

排名 CABG 手术例数前 10 名的省市是北京(10 781),河南(3 714),山东(3 423),上海(2 771),辽宁(2 039),湖北(1 939),江苏(1 674),天津(1 602),河北(1 423),新疆(1 115)。

心脏手术例数和体外循环例数在华中、华东、华北地区分列前三,和去年相同。经济发达和人口基数大的省市明显手术量大。地区医疗资源分布不匀造成患者趋势流动,以及与医保新政实施促成患者在当地留医的现象并存。患者的相对集中促进了相应医院和地区学术水平的提高,也使得一些医院手术病例愈发减少。

4 单位排名

心脏手术例数排名前十的单位是:阜外医院(12 027),安贞医院(10 249),武汉亚心(4 932),广东心研所(4 558),西京医院(3 687),上海儿童医学中心(3 551),湘雅二院(3 492),新桥医院(3 172),武汉协和(2 970),河南省医(2 680)。见图 3。体外循环手术例数排名前十的单位是:阜外医院(8 953),安贞医院(5 551),武汉亚心(4 592),广东心研所(4 118),上海儿童医学中心(3 112),西京医院(2 932),新桥医院(2 850),湘雅二院(2 809),武汉协和(2 759),四川华西(2 133)。见图 4。河南省医第一次进入心脏手术数前十,四川华西第一次进入体外手术数前十。

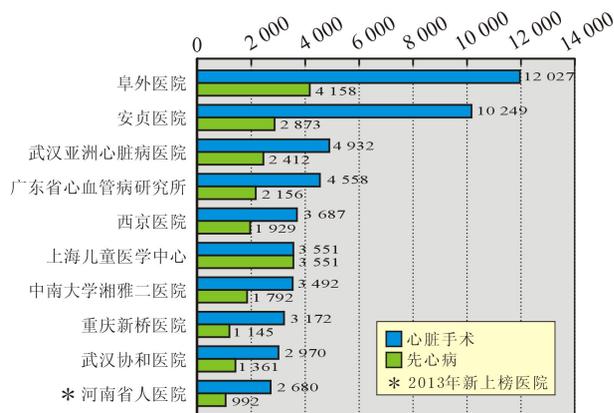


图 3 2013 年心脏手术例数排名前十的单位

5 全国医院手术例数归队情况

734 家医院中心脏手术数超过 10 000 例/年的有两家,5 000~10 000 例的空缺。3 000~5 000 例/年的有 6 家,1 000~3 000 例/年的 36 家,500~1 000 例/年的 54 家,200~500 例/年的 110 家,50~200 例/年的 276 家,少于 50 例/年的 249 家,见图 5。数据提示:第一梯队的阜外医院和安贞医院均年手术过万。第二梯队(3 000~5 000 例/年)增加 2 家,第三梯队(1 000~3 000 例/年)增加 11 家,队伍都有了明显的壮大。而少于 200 例/年的医院有 525 家,占总数的 71.53%,较 2012 年的 76.05%低了 4.52%。接近 3/4 的医院病例数量少,而少数医院工作量过大,这很有可能存在或导致手术量少的医院治疗质量难以控制和医患矛盾增加的隐患。



图 4 2013 年体外循环手术例数排名前十的单位

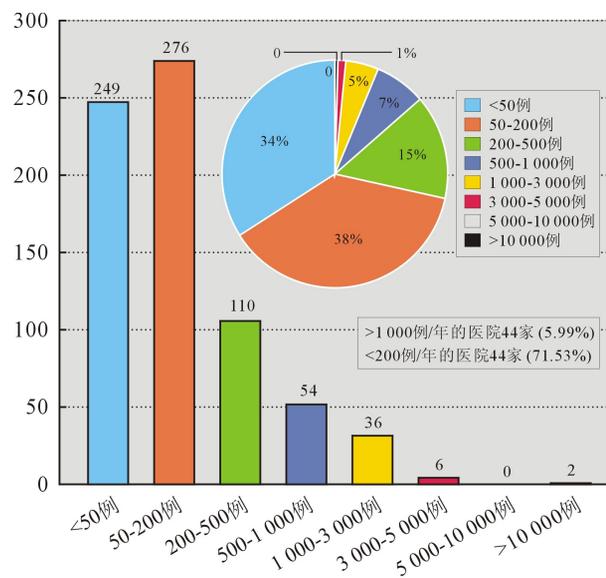


图 5 2013 年医院心脏手术例数站队

6 生命支持和辅助循环

2013 年接受体外生命支持病例达到 4 065 例,较 2012 年增长 257.5%。其中体外膜肺氧合(ECMO)

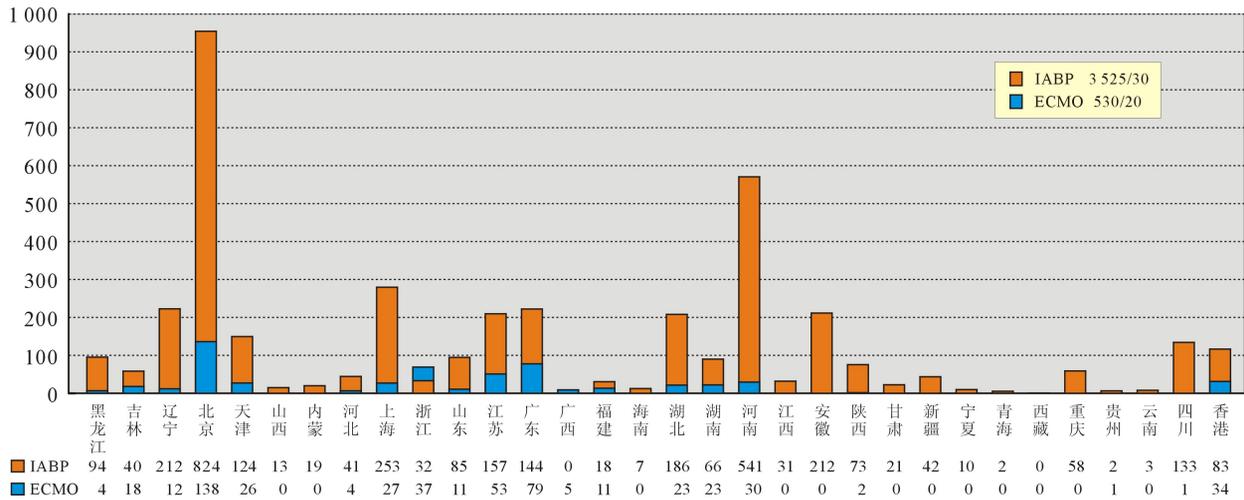


图 6 2013 年各地区生命支持和辅助循环例数统计

支持 539 例,较 2012 年增长 35.1%,数据来自全国 30 个省市;其他包括心室辅助装置(VAD)和主动脉球囊反搏(IABP)支持等 3 526 例,较 2012 年增长 377.8%,数据来自全国 20 个省市地区,见图 6。本学会有关 ECMO 的统计仅仅是心脏外科(包括体外循环)专业反映的数字,没有包括危重医学等其他学科采用体外生命支持系统的病例,汇总至国际体外生命支持组织(ELSO)的数据也不是中国的全部。对比国际上心脏手术患者应用辅助循环帮助度过心肺衰竭的百分比,我国在这方面的病例数是远远低于国际平均数的。其原因笔者不可能用手术质量高来解释,政府尚未覆盖这部分医疗支出,很多患者无力支付由此产生的昂贵费用是其主要因素之一。积极和准确的把握时机使用生命支持系统有可能提高抢救成功率,有助减少死亡率。

7 儿童医院/妇幼保健院

全国有 38 家儿童医院/妇幼保健院进入调查所获数据中,比 2012 年增加了 5 家。总共心脏手术数 17 754 例,比 2012 年增长 8.79%,占全国先心病手术数的 20.75%,略高于 2012 年的 19.3%。和 2012 年调查结果相同,综合性医院承担了大部分的先心病患儿的治疗,或者说儿童医院在治疗先心病方面

还应该贡献更多力量。

从先心病手术数量的增长变化上推测,随着产前检查的普及和对畸形胎儿的认知看,中国先心病活产儿数量在今后必将遵循国际惯例呈下降趋势,加上介入治疗的发展,和成人心脏外科比较,小儿先心病外科的发展后劲可能会趋缓。

8 体外循环氧合器

2013 年全国绝大部分体外循环手术使用了膜式氧合器,占总数的 95.84%。其中进口膜式氧合器占主导(73.58%),较 2012 年增长 6%;国产膜式氧合器的市场不但没有增长反而较 2012 年萎缩(-4.6%),令人堪忧。多年来,几家原先国产膜式氧合器的生产厂家虽经市场化运作,收购、重组,并未在营销上有所作为,可能还是在质量上没有优势而得不到发展。国产鼓风机因为价格低廉继续在中国生存,但空间越来越小,和 2012 年相比用量大幅下降 21.8%。由于鼓风机对人体的损害大,本学会早年就呼吁停止生产,看来大势所趋,鼓风机彻底退出历史舞台的日子不会遥远了。

(收稿日期:2014-08-01)

(修订日期:2014-08-11)

· 调查报告 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.02

浙江省体外循环专业质量控制问卷调查报告

叶莉芬, 舒强, 林茹

[摘要]:目的 对浙江省体外循环专业的质量控制情况进行调查,了解本省行业现状。方法 2014 年采用问卷调查的方法,参照上海市体外循环专业质量控制督查评分表设置调查内容,内容主要包括人员资质、规章制度、临床操作和设施设备。问卷通过电子邮件发放,结果汇总后进行统一评分。结果 共电邮调查问卷 28 份,回复 19 份,回复率 57.8%。19 家医院平均得分 82.9 分,得分最高的是年手术量 300 台以上医院(平均分:89),最低的是 50 台以下医院(平均分:80.77)。各医院在应急预案、技术培训、耗材选择和存放、节约用血措施、药物管理方面完全达标。存在的主要问题有缺乏培训记录和考核、监测设备配置不足、新技术开展少、没有统一记录单。结论 调查结果能够反映浙江省体外循环专业基本状况。总体状况较好,同时也存在不足之处,希望尽早出台统一的质量控制标准和督查制度,提高整体体外循环专业安全性、技术和管理水平。

[关键词]: 体外循环;质量控制;问卷调查

The questionnaire survey of extracorporeal circulation clinical quality in Zhejiang province 2014

Ye Li-fen, Shu Qiang, Lin Ru

Department of Extracorporeal circulation, children's hospital, school of medicine, Zhejiang university, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: Lin Ru, Email: linru.008@163.com

[Abstract]: Objective To survey the situation of extracorporeal circulation clinical quality in Zhejiang province. **Methods** We designed the survey items according to the supervision standards of extracorporeal circulation clinical quality in Shanghai. The questionnaire was distributed by e-mail. The survey results were scored by special person according evaluation standards. **Results** A total of 28 copies questionnaire were distributed and 19 copies were replied. The average score of 19 hospitals was 82.9. The average score of hospitals whose operation amounts was more than 300 in 2013 was highest. All of hospitals met completely the standard in emergency plan, technical training, blood conservation, medical supplies and drug management. The main problems were the lack of training record and assessment, monitoring devises and standard perfusion record form. Most of hospitals didn't carry out modified ultrafiltration technique. **Conclusion** Generally, the situation of extracorporeal circulation clinical quality in Zhejiang province is good, but some problems are existing. The quality standard should be formulated and carried out as soon as possible to improve perfusion safety and professional technology level.

[Key words]: Extracorporeal circulation; Quality; Questionnaire survey

经过近 60 年的发展,体外循环技术日臻成熟,但其意外及并发症仍存在一定的发生率,且对患者造成严重后果,因此,制定专业质量控制标准,规范体外循环操作技术,有助于减少医疗差错事故,排除

安全隐患。本次调查为首次浙江省体外循环专业质量控制调查,旨在了解省内体外循环专业现状,发现问题,进一步提升专业技术及管理水平。

1 资料与方法

1.1 调查方法 本次调查的问卷内容和评分标准参照上海市体外循环专业质量控制督查评分表^[1],为了保证调查结果的客观性,调查项目全部设计成简单问句,被调查单位只需回答“是”或“否”,“有”或“无”或具体数目。问卷以电子邮件方式于 2014 年 3 月发送至学会有工作量登记的医院,结果汇总

基金项目: 浙江省科技厅项目(2014C33168);

浙江省医药卫生科技计划(2012ZDA030,2012ZDA031);

国家科技支撑计划(2012BAI04B05)

作者单位: 310003 杭州,浙江大学医学院附属儿童医院胸心外科

通讯作者: 林茹, E-mail: linru.008@163.com

后进行统一评分。

1.2 问卷内容 ① 资质和人员配备:每台手术是否配有执照的灌注师 1 名;每台手术是否都配备体外专业辅助人员;有或无中国体外专业技术合格证书(简称合格证)灌注师的人数;人工心肺机数量;年手术量。② 规章制度:有无体外操作常规;是否按照体重(儿童)等标准选择相应耗材;记录单是自制或统一格式;是否有紧急情况下(如停电、心肺机、氧合器失灵等)的应急预案,并对灌注人员进行应急培训和考核。③ 设施设备:手术室面积是否 $\geq 40\text{m}^2$ 、温度湿度是否可控;灌注师能否随时观察患者生命体征;心肺机是否有专门的台账、泵数(儿童不少于 5 个,成人不少于 4 个)、有无报警装置(平面、压力)、静脉氧饱和度监测、空氧混合装置、变温装置、机器是否定期保养;一次性耗材是否有固定的储存位置且按类放置并标明有效期、有无清理过期物品;是否能在 15 min 内获得血气检测报告、10 min 内获得全血激活凝血时间(ACT)检测结果。④ 临床操作:包括新设备技术使用之前是否对操作人员进行培训并进行培训记录和考核、每位灌注师是否每 6 年至少参加一次全国体外年会;转流中数据记录情况、参数监测情况(动脉压力、灌注压力、温度、液平面、静脉氧饱和度、ACT、红细胞比容(Hct)、胶体渗透压);10 kg 以下患儿是否常规使用膜式氧合器和改良超滤技术、儿童预充时通过计算目标 Hct(0.22,紫绀患者达到 0.24)、是否使用血制品、胶体渗透压不低于 12 mm Hg、科学合理减少预充,节约用血;是否无菌操作、按规定处理医用废弃物、有无药物管理措施。⑤ 具备以下条件给予附加分:手术室面积不低于 55m^2 、每台手术配备两名体外循环从业人员、人工心肺机、水箱使用年限不超过 10 年或不超过 8 000 h、在心肺转流中采用神经系统实时监测手段、使用醋酸林格氏液作为预充基础液、对于二次手术患者使用血液回收装置、使用静脉辅助引流装置(VAVD)改善静脉回流。

2 结果

2.1 电邮调查问卷共 28 份,回复 19 份,回复率 57.8%。未回复的 9 家医院中,2013 年手术量 407 台 1 家,86 台 1 家,其余 7 家均在 50 台以下。被调查的医院 2013 年体外手术总量达到了该年全省体外手术总量 4/5 以上,基本反映了浙江省体外循环现状。

2.2 各医院在应急预案、技术培训、耗材选择和存放、节约用血措施、药物管理这些方面完全达标。19 家医院平均得分 82.9 分,其中年手术量 300 台以上(5 家)医院明显高于 50~300 台(6 家)及 50 台以下(8 家)医院,分别为 89 分、84.25 分、80.77 分。见表 1。

2.3 主要扣分原因 所有医院都存在持有合格证书的灌注师人数占比偏少;大多数医院都在新设备技术使用之前对操作人员进行培训,但未做培训记录和考核;心肺转流过程中普遍缺少液平面监测和胶体渗透压检测;有 3 家医院缺乏静脉血氧饱和度监测;50%的医院没有应用改良超滤技术;浙江省目前没有制定统一质量控制记录单;此外,缺少神经系统保护措施在年手术量 300 台以下的医院中比较普遍;60%的医院缺乏压力报警装置;心肺机和变温水箱没有定期保养也比较普遍。

3 讨论

本次调查所有医院平均得分 82.9,提示浙江省体外循环专业质量控制情况总体较好。各家医院都比较重视应急预案设置、技术培训、耗材选择和存放、节约用血措施、药物管理方面的工作,获得了满分。体外循环手术量和体外人员的比例小于上海市的督查指标(250:1),说明浙江省体外专业人员紧缺状况相对较好。浙江省合格证发放率达到 95% 以上,基本上保证了每台体外手术至少配备一名有合格证的灌注师。鉴于目前的医疗环境,学会将进一步落实专业技术合格证书的申领工作。

表 1 不同年手术量医院平均得分($\bar{x}\pm s$)

	总分	所有医院(19家)平均分	≥ 300 台(5家)平均分	50-300台(6家)平均分	≤ 50 台(8家)平均分
人员资质	10	8.5	8.8	8.0	8.5
临床操作	30	26.8	28.1	26.8	26.0
规章制度	20	16.2	16.7	16.5	15.6
设施设备	30	25.5	28.6	28.5	24.3
附加分	10	5.9	6.8	4.5	6.4
合计	100	82.9	89.0	84.3	80.8

调查结果也暴露了以下几个问题:① 尽管各家医院都实施了技术培训,但普遍缺乏记录和考核,反映了记录备案的意识不强,不利于日后的督查。② 监测设备(包括压力、平面报警装置、胶体渗透压检测仪等)配置不到位,大多出于经济方面的考虑,在购买设备时被省略。③ 新技术(如:神经系统实时监测、脑保护措施、改良超滤等)开展单位不多,可能由于某些单位没有固定的体外循环专业部门和/或人员,灌注工作由麻醉师、护士等兼职,对新技术的关注程度不够。大多数单位是综合医院,儿科患者较少,未开展改良超滤技术。④ 浙江省仍缺乏统一的体外循环记录单,记录单所列项目不仅囊括灌注师应关注的各项指标,也是医疗文书中客观病史的重要部分,制定内

容完善的记录单有助于规范操作。

总之,浙江省体外专业质量控制总体较好,同时也存在很多不足之处,希望学会能提请卫生行政部门出台统一的质量控制标准,规范灌注,进一步提升灌注质量,改善患者临床结果,降低并发症和意外的风险。

参考文献:

- [1] 李欣,胡克俭,朱德明,等. 上海市 2010 年体外循环专业质量监督回顾[J]. 中国体外循环杂志,2010,8(4):200-201.

(收稿日期:2014-07-02)

(修订日期:2014-07-10)

· 调查报告 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.03

多中心体外循环不安全事件分析

章晓华,朱德明

[摘要]:目的 分析体外循环(ECC)不安全事件的发生原因及对手术患者的影响,提高体外循环的安全性和效率。**方法** 对开展心脏手术的 10 家医院 2012 年发生的 ECC 不安全事件进行分类、总结和分析。**结果** 32 621 例 ECC 心脏手术共报告 ECC 相关不安全事件 85 例,其中耗材问题、装备故障、人为因素、气源问题分别为 36、12、33 和 4 例;导致患者不同程度损害 11 例,5 例死亡,其中 3 例为不安全事件直接导致患者死亡。**结论** 建立不安全事件的报告制度、建立涵盖 ECC 设备及人员要求制度、完善 ECC 各种操作常规,将有效控制、及时发现和处理 ECC 不安全事件。

[关键词]: 体外循环;不安全事件

An analysis of adverse events during extracorporeal circulation: a multi-center trial

Zhang Xiao-hua, Zhu De-ming

Department of Extracorporeal Circulation, Guangdong General Hospital

Corresponding author: Zhu De-ming, Email: scmccpb1@aliyun.com

[Abstract]: Objective To evaluate the effects of adverse events during extracorporeal circulation (ECC) on the outcome of patients underwent cardiac surgery, and to improve the reliability, safety and effectiveness of ECC. **Methods** A survey in the patients underwent cardiac surgery with ECC was taken among 10 hospitals in 2012. Adverse events of ECC during cardiac surgery were studied. **Results** Eighty five ECC adverse events were detected in 32621 patients received cardiac surgery underwent ECC. The events concerning device loss function, machine malfunction, personal factor, gas provided were 36, 12, 33, and 4 cases respectively. 11 patients experienced different clinical injury. 5 patients died, and 3 of them died from critical events directly. **Conclusion** For decreasing the incidence of adverse events during ECC, and for early recognizing and treating these events, we have to establish the system of ECC events report, complete the standards and guidelines, and update as necessary for perfusion practices on equipment requirement, qualification, competency, management of ECC.

[Key words]: Extracorporeal circulation; Adverse events

作者单位: 510100 广州,广东省人民医院体外循环室(章晓华);200127 上海,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心体外循环室(朱德明)

通讯作者: 朱德明,Email: scmccpb1@aliyun.com

随着近年来医疗不安全事件在全球受到高度重视,医疗安全已经成为一门独特的跨学科的医疗保健学科。按对患者导致的危害程度,医疗不安全事件可分为四类:迹近错失(隐患事件),指及时的介入使其原本可能导致意外、伤害或疾病的事件或情况并未真正发生;一般差错(未造成后果的事件),指错误未给患者机体与功能造成任何损害,或有轻微后果而不需任何处理可完全康复;不良事件(严重错误),指由于医疗原因而非原有疾病所造成的伤害,并因此导致患者住院时间延长或在出院时仍带有某种程度的残疾或新的疾病;医疗事故(警讯事件),指患者非预期死亡,或是非疾病自然进展过程中造成永久性功能丧失。即使在欧美发达国家,无论其医疗条件如何完善,医疗过程中仍不可避免地存在发生各种不安全事件的风险,包括人为因素和非人为因素所致的伤害。世界卫生组织(WHO)估计十个人中就会有一位遭受可以预防的伤害。体外循环(extracorporeal circulation, ECC)作为高风险技术,其医疗过程中的不安全事件对灌注师、心外科医生和麻醉师更是一个重大挑战^[1]。

1 资料与方法

2012 年 1 月至 2012 年 12 月,统计汇总了北京阜外医院、北京安贞医院、上海儿童医学中心、上海胸科医院、上海远大心胸医院、广东省人民医院、中山大学附属第一医院、武汉亚洲心血管病医院、第三军医大学附属新桥医院和第四军医大学附属西京医院在内的 10 家医院施行的 32 621 例体外循环心脏手术过程中体外循环相关不安全事件。按耗材问题、装备故障、人为因素、气源问题进行归类,并根据不安全事件对患者的损害程度进行分类,分析其发生原因及对患者导致的影响,并探讨相关改进措施。

2 结果

2.1 不安全事件原因 发生 ECC 不安全事件共 85 例,不安全事件的原因见表 1。在 36 例耗材问题中氧合器占 19 例,其中漏血 17 例、气体交换不良 2 例;血液浓缩器 11 例,均为发生漏血;心肌保护液灌注装置 2 例;动脉滤器、ECC 管道、动脉插管和自体血回收装置各 1 例。装备故障中人工心肺机 10 例,其中心肺机备用电源故障 4 例、血泵不工作或控制失灵 4 例(其中 2 例为离心泵)、压力和平面报警失灵各 1 例;变温水箱控制失灵和怀疑全血活化时间测定仪功能障碍各 1 例。33 例人为因素中,灌注师相关 24 例、外科医生相关 8、其他人员相关 1 例。

4 例气源问题中 3 例为外科医生或灌注师人为因素导致的供气管路不通畅,1 例为医院中心供气故障。

表 1 不安全事件原因

不安全事件原因	例数	发生率(%)
耗材问题	36	1.103
装备故障	12	0.368
人为因素	33	1.012
气源问题	4	0.123
合计	85	2.606

2.2 不安全事件的影响 按对患者的危害程度,ECC 不安全事件分类见表 2。在导致患者明显损伤的 11 例不良事件和医疗事故中,人为因素为 8 例、装备因素为 3 例。非灌注师因素导致人为 ECC 不安全事件占 27%(9/33);在导致患者明显损伤的 8 例人为因素所致不安全事件中,非灌注师操作原因占 62.5%(5/8)。85 例发生 ECC 不安全事件患者死亡 5 例,其中不安全事件直接导致死亡 3 例。

表 2 不安全事件分类

不安全事件性质	例数	占不安全事件比率(%)
迹近错失	19	22.35
一般差错	55	64.71
不良事件	5	5.88
医疗事故	6	7.06

3 讨论

3.1 耗材问题 ECC 耗材的特点包括:①一次性使用的塑料或金属制品;②需要与血液接触及承受一定的压力;③负担着血液输送、过滤、气体交换和血流变温等功能。导致 ECC 不安全事件的耗材问题主要包括结构完整性破坏和部分或完全失功能两方面。

氧合器是体外循环中结构最复杂和功能最重要的人工装置^[2],其生产和使用过程中均存在较多的隐患,也是不安全事件最多发的环节,主要表现在密闭性受损和气体交换功能障碍。血液浓缩器与膜式氧合器的相似之处是带有中空纤维束的装置,容易发生结构方面缺陷。其他耗材基本上都是需要承受一定压力的容器或管路。由于材料原因,ECC 耗材出厂前的最后一道工序几乎都是环氧乙烷消毒,导致对出厂前产品结构和功能检验受到明显限制。为最大限度避免或减轻耗材问题对心脏手术和患者的影响,ECC 前各装置负荷状态下密闭性检查至关重要。对有使用红细胞预充的患者,也可以对氧合器

进行供气,预先评估其氧合功能。

3.2 装备故障 人工心肺机在手术过程中承担着人工心脏的作用。随着常温体外循环心脏手术被越来越多的临床医生所青睐^[3],保证组织充分的灌注流量也变得更具有生命性,对人工心肺机的要求也更高。尽管现代人工心肺机有着非常优良的机械和电子性能,但始终存在着功能障碍的可能性。

人工心肺机备用电池状态是临床工作中容易被忽视的问题,但它在不可预期的供电障碍时将发挥极其重要的作用,因此,人工心肺机的日常保养需要密切关注电池状态,按操作指引进行定期放电,及时更换不合格的电池。灌注师在每次开始 ECC 前都需要检查电池的工作状态;即便备用电池状态正常,也需要确认有血泵手动驱动装置。

因装备故障导致 ECC 不全安事件的另外一个重要因素是安全报警失功能,主要是液平面报警和空气报警。随着工作节奏加快和灌注师工作量的增加,对安全报警装置的依赖也不断增强。进口设备的安全报警装置可靠性相当好,容易导致灌注师对其功能过分信任。开始 ECC 前必须常规检查和确认报警装置的工作状态;手术过程中密切关注 ECC 状态,尽可能避免报警状态出现;报警被触发后,针对其原因积极处理。

对各种 ECC 装备均需建立常规定期保养制度。建立 ECC 装备年审制度,可更好地保障 ECC 装备的安全使用。此外,对直接影响患者生命安全的 ECC 装备,如人工心肺机,需要有备用装备。

3.3 人为因素 最具伤害性的 ECC 不安全事件常是人为因素所致,包括对医院、体外循环专业、灌注师个人、特别是对患者。本组资料显示:在导致患者明显损伤的 11 例不安全事件中,人为因素为 8 例,占 72.7%。

ECC 常规缺失或执行不力、灌注师工作不到位或责任心不足、灌注师连续长时间高负荷工作、偶尔进行的 ECC 手术、从业人员培养和继续教育不完善等因素均为人为因素导致 ECC 不安全事件发生的潜在危险因素^[4]。建立、完善和严格执行 ECC 相关工作常规不仅可最大限度避免人为因素导致的 ECC 不安全事件,也可及时发现和处理其他原因导致的不安全事件,减轻患者损伤。

非灌注师因素导致人为 ECC 不安全事件占 27%;在导致患者明显损伤的 8 例人为因素所致不安全事件中,非灌注师操作原因高达 62.5%。提示

了外科医生、麻醉医生及护士对 ECC 的认识或沟通不足是影响 ECC 安全的一个重要因素。

广义的人为因素还包括灌注师对体外循环方法、设备和耗材的选择。从患者安全考虑,常温 ECC 心脏手术存在额外的风险,而血流降温仍是 ECC 患者整体安全的重要保障。无论是因为耗材问题、设备故障和人为因素等原因导致的 ECC 不安全事件,低温可以为不安全事件的处理赢得时间,避免或减轻患者相关损伤。连续静脉血氧饱和度监测在发达国家早已是作为体外循环的标准监测手段^[5]。它的使用也可能为部分不安全事件的早期发现发挥作用,应考虑作为体外循环过程中常规监测项目。

建立涵盖 ECC 设备及人员要求的 ECC 准入和年审制度;完善 ECC 各种操作常规指引;规范 ECC 耗材使用;建立耗材质量反馈及警告机制等相关措施将有效控制 ECC 不安全事件的发生。不安全事件报告制度不仅为不安全事件的统计分析提供了量化的理论资料,更为 ECC 安全教育提供了生动的实践素材。

本研究因各单位对不安全事件的解读及其登记存在一些差异,可能存在一定的资料遗漏,不安全事件的实际发生率可能会较报告的数据更高。尽管如此,依旧能从现有的数据中获得有意义的信息,这将有助于在未来临床工作中对不安全事件进行防范。

参考文献:

- [1] Mukherji J, Hood RR, Edelstein SB. Overcoming challenges in the management of critical events during cardiopulmonary bypass [J]. *Semin cardiothorac vasc anesth*, 2014, 18(2): 190-207.
- [2] Gravlee GP, Davis RF, Stammers AH, *et al*. *Cardiopulmonary bypass principles and practice* [M]. 3rd ED. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008 47-62.
- [3] Lomivorotv VV, Shmirev VA, Efremov SM, *et al*. Hypothermic versus normothermic cardiopulmonary bypass in patients with valvular heart disease [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(2): 295-300.
- [4] 侯晓彤. 完善体外循环继续教育与培训体系[J]. *中国体外循环杂志*, 2014,12(1):3-5.
- [5] Wajon PR, Walsh RG, Symons NL. A survey of cardiopulmonary bypass perfusion practices in Australia in 1992 [J]. *Anaesth Intensive Care*, 1993, 21(6):814-821.

(收稿日期: 2014-07-18)

(修订日期:2014-07-23)

· 专家论坛 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.04

浅谈冠状动脉旁路移植术体外循环 质量管理——框架构筑

荣 健

如同在各个行业领域中,质量控制 在体外循环具有极其重要的作用。质量控制是一抽象概念,现代管理学中被定义为一个或多个潜在特征变量的组合。如何选择这些变量、变量在质量评价中的权重以及变量组合的实际意义是质量控制研究中的挑战。

现代医学质量控制经典方法首先由 Michigan 大学 Avedis Donabedian 教授提出,包括结构、过程和结果三个因素。三因素的合理配置可提供医学诊治过程中潜在的并发症及其发生率^[1-2]。数据和策略为临床风险防范和诊治水平提高提供重要意义。

国内外体外循环质量控制均在不同程度的发展中。美国体外循环技术学会(AMSECT)就行业规范,在网站设置行业指引,继续教育项目等等。我国体外循环质量管理也在蓬勃发展,体外循环分会通过网站进行规范教育,风险控制。但未见从 Michigan 大学 Avedis Donabedian 教授提出的结构、过程和结果三要素概念上的体外循环质量控制报道。

心脏病手术种类复杂多样,术前基础病变不一,术中生命体征表现各异。冠状动脉旁路移植术(CABG)患者具有特殊的术前基础病变、多样的手术方式、明确的终点评价。本文参考美国胸心外科医师协会的质量评价体系^[3],通过 Avedis Donabedian 方法,对 CABG 患者体外循环质量控制架构进行初步的尝试和构建,以期未来在体外循环质量控制临床领域有更多的 A 级证据,分级建议及证据级别如下:1 级:干预有效实用;2a 级:证据/方法/有效性权重;3 级:干预无效或潜在有害。A:大样本随机临床研究;B:小样本随机临床研究;C:专家意见。

1 结 构

结构是指与高质量控制有关的固有因素,比如:年手术量、手术方法、电子化数据采集、电子随机化、预后数据库中入选患者数量、先进复杂的影像分析能力以及医护比例等等。这些因素中,年手术量预

后关系被认为是质量控制评价结构体系中最重要 的因素。对复杂手术来说,较小的年手术量-预后关系仍具有说服力^[4];而对 CABG 来说,100~1 000 台/年-预后关系并不具有较大权重^[5]。

2 过 程

基于证据的临床诊治指南的目的是减少实际诊治偏差,提供最优化的诊治。而质量控制中过程因素是反映实际操作过程中与指南一致程度的指标。理想的过程因素应该与治疗预后成直接相关。

目前,体外循环中缺乏 A 级过程证据,因此,未来还需要大量的多中心临床研究,以确保提供较全面准确的数据和策略。根据临床实践,初步提出较全面的影响指标。体外循环过程因素汇总如下:(1)膜式氧合器种类;(2)预充液晶体;(3)预充液人工胶体;(4)预充液血制品(血型、保存时间);(5)红细胞比容(预充液、转机、停跳后、开放后、停机平均);(6)血压(基础、阻断前平均、停跳后平均、开放后平均、停机平均);(7)心率(基础、阻断前平均、开放后平均、停机平均);(8)氧合指数(基础、阻断前平均、停跳后平均、开放后平均、停机平均);(9)温度(基础、阻断前平均、停跳后平均、开放后平均、停机平均);(10)ACT(基础、阻断前平均、停跳后平均、开放后平均、停机平均);(11)灌注方式(搏动、平流);(12)灌注流量(阻断前平均、停跳后平均、开放后平均);(13)心脏停搏液种类;(14)心脏停搏液灌注时间;(15)心脏停搏液灌注方式(顺灌、逆灌);(16)主动脉根部灌注至心脏停跳时间、灌注总量;(17)激素种类、用量、方式;(18)抗炎性反应用药种类、用量、方式;(19)尿量;(20)液体总入量;(21)液体总出量;(22)血制品追加情况;(23)其他。

3 预 后

临床预后是质量控制中最直观的黄金指标。19 世纪后半时期,南丁格尔在护理界推广使用流行病学和统计方法,引入风险调控概念^[6-7]。Ernest

Amory Codman^[8-9] 在 Massachusetts General Hospital 推广使用长期和短期预后的方法,促使官方组织将预后因素做为临床质量控制的重要指标之一。

CABG 手术质量和临床预后评估指标如下:(1) CABG 手术数量,包括 CABG+瓣膜置换;(2) CABG 抗生素使用时间;(3) 抗生素使用种类;(4) 术前 β 受体阻滞剂;(5) 内乳动脉使用与否;(6) CABG 预防时间;(7) 延迟气管插管;(8) 重度胸骨感染发生率;(9) 中风/心血管意外发生率;(10) 术后肾功能障碍;(11) 再次探查;(12) 追加(at discharge) 抗血小板药物;(13) 追加 β 受体阻滞剂;(14) 追加抗脂治疗;(15) 风险调整后住院患者 CABG 手术死亡;(16) 风险调整后 CABG 手术死亡;(17) 风险调整后 CABG+二尖瓣置换手术死亡;(18) 风险调整后 CABG+主动脉置换手术死亡。

综上所述,笔者根据目前常用的医学质量控制体系,从结构、过程和结果三个方面提出体外循环质量控制体系框架,以期未来提供有力的证据和策略。

参考文献:

[1] Birkmeyer JD, Dimick JB, Birkmeyer NJ. Measuring the quality of

surgical care: structure, process, or outcomes [J]? J Am Coll Surg, 2004, 198(4):626-632.

- [2] Dimick JB, Welch HG, Birkmeyer JD. Surgical mortality as an indicator of hospital quality: the problem with small sample size [J]. JAMA, 2004, 292(7):847-851.
- [3] Shahian DM, Edwards FH, Ferraris VA, *et al.* Quality measurement in adult cardiac surgery: part 1--Conceptual framework and measure selection [J]. Ann Thorac Surg, 2007, 83(4 Suppl):S3-12.
- [4] Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, *et al.* Hospital volume and surgical mortality in the United States [J]. N Engl J Med, 2002, 346(15):1128-1137.
- [5] Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, *et al.* Procedural volume as a marker of quality for CABG surgery [J]. JAMA, 2004, 291(12):195-201.
- [6] Cohen IB. Florence Nightingale [J]. Sci Am, 1984, 250(3):128-137.
- [7] Iezzoni LI. Risk adjustment for measuring health care outcomes. Chicago, IL: Health Administration Press; 2003.
- [8] Mallon WJ. Ernest Amory Codman: the end result of a life in medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2000.
- [9] Passaro E Jr, Organ CH Jr. Ernest A. Codman: the improper Bostonian [J]. Bull Am Coll Surg, 1999, 84(1):16-22.

(收稿日期:2014-07-18)

(修订日期:2014-08-11)

· 专家论坛 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.05

康斯特保护液内的钠在小儿心脏外科的意义

Preusse Claus Juergen, Lueck Sabrina, Welz Armin

2011 年 Kim 等^[1]的研究中描述了使用康斯特 (HTK) 心脏停搏液后小儿心脏病患者血钠浓度的波动情况。在其研究中回顾了 628 例小儿患者,其血钠水平下降幅度超过 15 mmol/L,从而引起了血钠浓度的显著波动;研究同时指出 18 例患儿术后癫痫发作与血钠浓度显著减低之间是明显相关的。作者认为给予 HTK 液后引起严重的低血钠,随之在术后引发神经系统并发症。笔者对此表示怀疑,认为在小儿心脏外科迫切需有一个有关溶液相关性低血钠的发生与治疗的原则。对于新生儿和婴幼儿,首先必须分清引起术后低血钠(定义为血钠低于 135 mmol/L)的两个主要原因之间的区别:① 低渗性

脱水(由于体液的大量丢失,如长时间呕吐、进食减少、严重腹泻或其他原因引起的代谢紊乱);② 细胞内液型心脏停搏液 (HTK 液) 的大量应用。

当然,另一些疾病像囊性纤维病、先天性肾上腺增生或 Addison's 病也会导致低钠血症,但首先应该关注最常见的临床表现。低渗性脱水其临床症状包括嗜睡、精神混乱、甚至基于脑水肿而引发的昏迷,后者可能进一步引起脑疝。由于治疗低钠血症可能引起中枢桥脑脱髓鞘病变这样的严重并发症,因此,目前认为药物治疗急性低钠血症需要特别谨慎[最大剂量 5 mmol Na⁺/(kg·h)]^[2]。对于心脏停搏液导致的低血钠,首先应评估在先天性心脏病新生儿和婴幼儿中所采用的不同的心脏停搏策略。在心脏手术中,为了达到充分的心脏电-机械静止

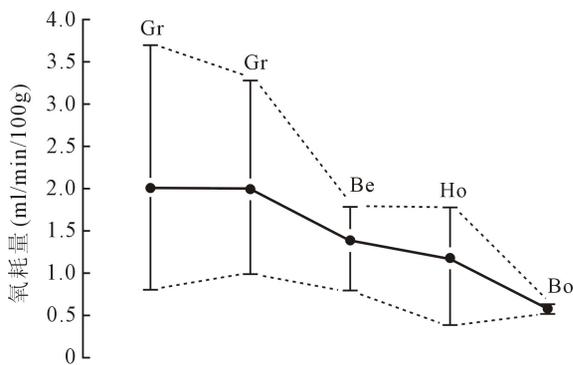
作者单位:德国波昂大学心脏外科

状态,常常采用不同组分的心脏停搏液,如含血停搏液(Buckberd 液或 Calafiore 液)或晶体停搏液,以及不同的灌注方法,如顺灌、逆灌或两种方法结合使用。而晶体停搏液根据其钠含量的不同被分为细胞外液型和细胞内液型, St. Thomas' 液和 Celsior 液是细胞外液型,而 WU (Wisconsin 大学)液、delNido 液和 HTK 液是细胞内液型。

HTK 液的生理生化理念是 Bretschneider 和 Preusse^[3]于 1975 年首次提出的,它是世界上首个高缓冲溶液(histidine/histidine-hcl buffer)。

正如以上提到的,HTK 液是一个低钠(Na^+ 15 mmol/L)的“细胞内”溶液,渗透压 30 mosmol/L。很低的钠浓度分别产生生理和生化效应。在电生理学方面,低钠首先阻止心肌的膜电位迅速去极化。其次,由于低钠溶液的应用,心肌氧耗比高钾溶液大大地减少^[4]。上个世纪 60 年代中,Bretschneider 等就研究了不同停搏液对心脏停搏灌注期间心肌能量转换方面的影响。

图 1 显示用含低钠、低钙和普鲁卡因溶液时灌注期间心肌氧耗是最低的。使用低钠和低钙灌注液在心肌能量转换方面影响范围也明显是最小的。



注:GR:乙酰胆碱+氯化钾;Be:氯化钾+枸橼酸盐;Ho:氯化钾;Bo:取消钙钠+普鲁卡因。数据显示平均值和范围。

图 1 使用不同心脏停搏液灌注犬心时心肌常温氧耗量的比较

除所提及的生理学效应以外,高缓冲心脏停搏液对生化影响是极为重要的。由于心脏停搏液渗透压的生理极限(300 mosmol/L)不能逾越,因此,只能使用低钠含量溶液以留出渗透压空间来添加高浓度的缓冲剂才是可行的方法。如前所述,HTK 液中与钠相关的渗透压仅为 30 mosmol/L,留出的渗透压空间达到 270 mosmol/L,因此,可以添加高浓度的组氨酸缓冲剂。

低钠浓度心脏停搏液已经发挥了显著效果,随之而来的疑问是停搏液中理想的钙浓度应当是生理值的还是低于生理值的? 以下方程式阐述了一个自

然法则,也描述出了钠钙之间的密切关系。

$$[\text{Na}_i]^{2+} : [\text{Na}_o]^{2+} = \text{Ca}_i^{2+} : \text{Ca}_o^{2+}$$

(Na_i : 细胞内浓度, Na_o : 细胞外浓度, Ca_i : 细胞内浓度, Ca_o : 细胞外浓度)

$$\text{Ca}_o^{2+} : [\text{Na}_o] = x$$

根据这个方程式,假设细胞外钠浓度为 150 mM,细胞外钙浓度为 1.5 mM,按如下等式计算:

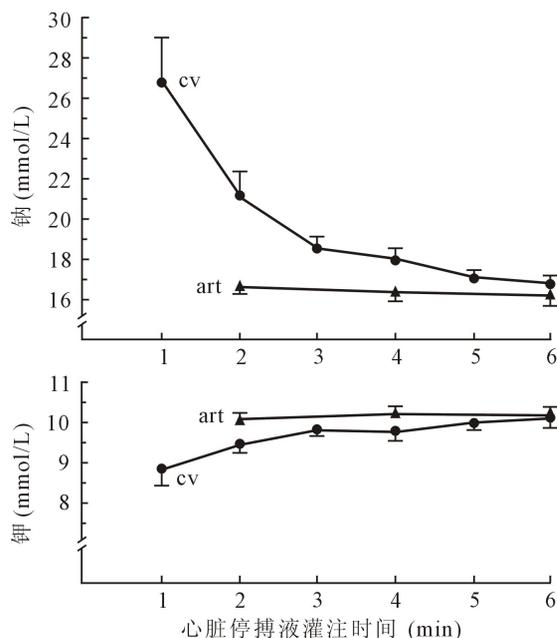
$$\text{Ca}_o^{2+} : [\text{Na}_o] = x$$

如果此方程式的结果可以计算得出,那么笔者也能将细胞外钠浓度降低为 15 mM(也就是 HTK 液中的钠浓度!),并通过解方程得出相应的细胞外钙浓度。这个结果大约是 0.02 mM。因此,准确来讲,应该强调 HTK 液是一种低钠、低钙性溶液,而不是通常所谓的一种钙浓度可随意改变的溶液。

低钙浓度在新生儿心脏的缺血保护中发挥重要作用。在未成熟兔用 St. Thomas' 液和新生兔间断使用含血心脏停搏液保护心肌的实验中,清楚地表明低浓度钙(0.03 mmol/L)比正常浓度钙具有优越性^[5-6]。由这两个缺血再灌注的实验研究也显示出缺氧新生儿心脏对正常的钙浓度非常敏感,而这正与成熟的心肌细胞相反。而且,应当抛弃认为如果仅应用接近生理水平钙浓度的晶体液不适宜新生儿心肌细胞的假设。这个假设必须放弃,因为“正常”钙浓度的含血溶液在缺血再灌注期间也损害缺氧的新生儿心肌。根据这些发现,笔者可以得出结论,HTK 液能够满足各种需求,是新生儿心肌的最佳保护剂。

仅靠心脏停搏液灌注冲刷出冠状动脉内血液的方法不可能完成有效的心肌保护,这样的观念如今已被广泛接受。因此,早在上世纪 80 年代就已经开始使用大剂量心肌保护液进行灌注,以达到全细胞外的同步均衡状态,而非仅仅达到血管内腔的平衡^[7]。使用细胞外液型的心脏停搏液(高钠!)时,灌注约 3 min 即可达到充分的钠平衡,而使用细胞内液型心脏停搏液时达到这种平衡状态则需要更多的时间。

图 2 显示了使用 HTK 心脏停搏液灌注期间钠和钾的变化时程。本组研究来自于新生儿和婴幼儿的 24 例开心手术,患者包括男性 13 例和女性 11 例,平均年龄 20.9 个月(大血管转位的新生儿年龄仅几天),平均体重 9.2 kg。诊断如下:室间隔缺损(n=7),法洛四联症(n=7),房室通道缺损(n=4),大血管转位(n=3),二尖瓣狭窄(n=1),肺动脉瓣狭窄(n=1),布兰德-怀特-加兰德综合征(n=1)。在停搏液灌注期间,同时采集冠状动脉(art)流入和冠状静脉窦(CV)流出的标本,所有心脏手术均在全体外循环转流下进行,打开右房采集样本并吸走所有停搏液。



注:数据(n=24)显示的是钠(Na)的平均值和标准误差(SEM)或钾(K)的平均值和标准差

图2 使用HTK停搏液灌注期间art和cv钠(上图)和钾(下图)的浓度变化

结果显示,钾的平衡(大约3 min)明显快于钠的平衡,后者在开始灌注大约5 min后到达最高点。研究结果凸显了这样一个事实,即平衡过程不仅仅与容量相关,最重要的是也与时间相关。

应用“细胞内液”型晶体停跳会引起两种作用:血液稀释和低钠血症。通过使用上、下腔静脉分别插管、切开右房吸除全部停搏液的方法或使用超滤器进行血液浓缩能够抵消“血液稀释”这个副作用。

而对于低钠血症,一些病理生理学方面的因素也必须考虑。如果存在单纯的血清钠浓度的迅速改变,例如静脉内输注大量液体,渗透压随之降低,即可引起细胞外到细胞内的水转移,从而导致了出现脑水肿的风险增加;另一方面,低钠血症一旦出现,又往往会带来由于麻醉医生给予高渗盐水纠正低钠血症而导致的矫枉过正性高渗血症的风险。

由于HTK液的渗透压是生理的,因此不会引发上述的水转移。Lindner等^[8]研究了心脏外科体外循环期间患者渗透压的改变,证明了在HTK液的使用期间和使用后渗透压水平保持不变。

在临床中,对于成人因血液稀释而造成的低钠血症,一般建议在体外循环中添加100 ml的氯化钠(5.85%)^[9]。Sellevoid(麻醉科,特隆赫姆,挪威)和Polvani(心胸外科,米兰,意大利)有关HTK液灌注后低钠血症的影响的研究(尚未发表的简讯)发现,患者并未出现神经系统方面的并发症,由此认为使用HTK液后出现的低钠血症仅仅是一种“感觉现

象”,没有任何治疗的必要。

从生理学家观点来看,由于体外循环中使用HTK液并未引起非生理性的血渗透压降低,因此其所引起的低钠血症并不会导致癫痫发作。但是对于新生儿来说,如果同时出现血钠浓度和渗透压显著降低,那么,此时的渗透压水平将在患儿的癫痫发作中起决定性作用^[8]。因此,在新生儿和婴幼儿心脏手术中使用上下静脉分别插管,切开右房并吸除全部停搏液是防止出现血液稀释和低钠血症的最常用措施。当然,偶尔也可能发生因少量HTK液进入体循环而导致的低钠血症,但如上所述,因为此时血清渗透压将保持不变,所以这样的低钠血症不会引起新生儿神经系统损伤。然而,如果在ICU术后早期低钠血症进行性加重,则建议采用之前所提及的费时的平衡方法进行纠正。

综上所述,高缓冲的心脏停搏液(如HTK液)最大的好处是不必重复灌注,其所允许的最长阻断时间可达3 h,细胞内液型心脏停搏液的这个优点在临床应用中显然是利大于弊。

参考文献:

- [1] Kim JT, Park YH, Chang YE, *et al.* The effect of cardioplegic solution-induced sodium concentration fluctuation on postoperative seizure in pediatric cardiac patients [J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(6): 1943-1948.
- [2] Snell DM, Bartley C. Osmotic demyelination syndrome following rapid correction of hyponatremia [J]. *Anaesthesia*, 2008, 63(1): 92-95.
- [3] Bretschneider HJ, Preusse CJ, Kahles H, *et al.* Further improvements in artificial cardiac arrest with subsequent anaerobiosis by the combination of various parameters [J]. *Eur J Physiol*, 1975, 359: R13.
- [4] Bonhoeffer K. The oxygen consumption of normal and hypothermic dog hearts before and during different forms of induced cardiac arrest [J]. *Bibliotheca Cardiologica, Bibl Cardiol*, 1967, 18: 1-73.
- [5] Baker EJ, Baker JE. Calcium and cardioplegic protection of the immature heart; impact of hypoxemia from birth [J]. *Ann Thorac Surg*, 1994, 58(4): 1123-1130.
- [6] Bolling K, Kronon M, Allen BS, *et al.* Myocardial protection in normal and hypoxically stressed neonatal hearts; the superiority of hypocalcemic versus normocalcemic blood cardioplegia [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 112(5): 1193-1201.
- [7] Preusse CJ, Winter J, Schulte HD, *et al.* Energy demand of cardioplegically perfused human hearts [J]. *J Cardiovasc Surg*, 1985, 26(6): 558-563.
- [8] Lindner G, Zapletal B, Schwarz C, *et al.* Acute hyponatremia after cardioplegia by histidine-tryptophan-ketoglutarate - a retrospective study [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2012, 7: 52-56.
- [9] Lueck S, Preusse CJ, Welz A. Clinical relevance of HTK-induced hyponatremia [J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(5): 1844-1845.

(收稿日期: 2014-03-10)

(修订日期: 2014-04-10)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.06

微量晶体心肌保护灌注法在婴幼儿体外循环中的应用

陈祥舟, 刘梅, 肖颖彬, 王学锋, 王咏

[摘要]:目的 观察在婴幼儿体外循环(CPB)中采用自制微量晶体心肌保护灌注方法的临床效果。**方法** 选择 10 kg 以下择期在 CPB 下行室间隔缺损修补术的患儿 100 例,随机分为试验组和对照组,每组各 50 例。心肌保护均采用顺行灌注高 K⁺ 含血停搏液,试验组采用微量晶体灌注方法,对照组采用传统储血罐灌注方法。分别于麻醉诱导后(T1)、CPB 20 min(T2)、主动脉开放后(T3)、手术结束即刻(T4)检测动脉血气的 K⁺ 离子浓度、红细胞比容(Hct)、乳酸(Lac)并进行比较,比较患儿术前和术后一般情况、左室射血分数(EF)、CPB 时间、主动脉阻断时间、心脏复苏、术中超滤量、CPB 预充总量、围术期用血量、肌酸激酶(CK)和肌酸激酶同工酶(CKMB)等数据。**结果** ①两组患儿术前一般情况、术前和术后 EF 值、CPB 时间、阻断时间、心脏复苏率、术中超滤量无统计学差异($P>0.05$)。②T1、T2、T3、T4 的动脉血气 K⁺、Hct、Lac 均无统计学差异($P>0.05$)。③两组患儿 CK、CKMB 在术前、术后 1 天、术后 3 天各时间点组间比较均无统计学差异($P>0.05$),但 CK、CKMB 在术后 1 天明显升高,与术前比较有显著差异($P<0.01$),术后 3 天较术后 1 天明显下降($P<0.01$),但仍高于术前水平($P<0.05$)。④试验组较对照组 CPB 预充总量和围术期用血量均明显减少($P<0.05$)。**结论** 在婴幼儿 CPB 中的心肌保护使用微量晶体灌注方法能获得与储血罐灌注法相同的效果,但预充液总量和围术期用血量明显减少。

[关键词]: 体外循环;心肌保护;停搏液;婴幼儿

The application of micro pump crystal solution perfusion device in infants' congenital heart diseases with cardiopulmonary bypass

Chen Xiang-zhou, Liu Mei, Xiao Ying-bin, Wang Xue-feng, Wang Yong

Department of Cardiopulmonary Bypass of Cardiovascular Surgery Institute of PLA, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China

Corresponding author: Liu Mei, Email: liumei182002@yahoo.com.cn

[Abstract]: Objective To observe the clinical effect of myocardial protection using micro pump crystal solution perfusion device in infants' congenital heart diseases with cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** From Jun. 2010 to Oct. 2012, 100 infants (body weight <10 kg) with ventricular septal defect (VSD) scheduled for cardiac surgery with CPB were enrolled and randomized into experimental (E) group and control (C) group, 50 cases each. After aortic cross clamping, the way of antegrade cardioplegia perfusion with hyperpotassemia (potassium 20 mmol/L) was chosen as myocardial protection method for all infants. Micro pump crystal solution perfusion device was used in E group and traditional blood reservoir perfusion device was used in C group. The concentrations of potassium, hematocrit (Hct), lactate (Lac) from the arterial blood gas were compared between two groups at following time points: preoperation (T1), 20 min after CPB (T2), aortic declamping (T3), leaving operating room (T4). The time of CPB and aortic cross clamping, cardiac resuscitation rate, filter fluid during CPB, total volume of CPB priming and banked red blood cell (BRBC) transfusion perioperative, left ventricle ejection fraction (EF) and blood concentration of creatine kinase (CK), creatine kinase MB (CK-MB) before and after operation of two groups were collected. **Results** 1. There were no significant differences in preoperative and postoperative EF, time of CPB and aortic cross clamping, cardiac resuscitation rate between two groups ($P>0.05$). 2. There were no significant differences in the concentrations of potassium, hematocrit (Hct), lactate (Lac) from the arterial blood gas between two groups in T1, T2, T3, T4 ($P>0.05$). 3. The concentration of CK and CKMB on the preoperative day, 1 day and 3 day postoperatively between two groups had no significant differences ($P>0.05$), which was increased significantly on the 1 day postoperatively ($P<0.01$) and recovered on 3 day postoperatively. 4. There were significant differences in the total volume of CPB priming and perioperative BRBC transfusion between two groups ($P<0.05$). **Conclusion** The micro pump crystal solution perfusion device can provide comparative myocardial protective effect as traditional blood reservoir perfusion device, but the former can reduce the volume of CPB priming and perioperative BRBC transfusion in infants' congenital heart diseases with CPB.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Myocardial protection; Cardioplegia solution; Infants

作者单位: (400037、重庆、第三军医大学附属新桥医院全军心血管外科研究所)

通讯作者: 刘梅, E-mail: liumei182002@yahoo.com.cn

婴幼儿先天性心脏病(先心病)手术绝大多数都需要在体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)下完成心内畸形的矫治。术中常需钳夹升主动脉,灌注心脏停搏液,以便显露术野进行矫治。因此,良好的心肌保护直接关系到患儿术后的心功能恢复情况。10 kg 以下的先心病患儿,体重小,对水分调节能力差,围术期血液稀释、炎性介质释放等常导致体内水分过量潴留,影响术后恢复^[1]。为了减少晶体停搏液造成的血液稀释,而又能达到满意的心肌保护效果,本研究采用自制的微量晶体灌注方法对 10 kg 以下的先心病患儿进行心肌保护,并观察其临床效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择体重 10 kg 以下,在本院心血管外科研究所行单纯室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)修补术的先心病患儿 100 例。男 52 例,女 48 例,1~35 个月龄,体重 3~9.5 kg,随机分为试验组(微量晶体灌注方法)和对照组(常规储血罐灌注方法),每组各 50 例。本研究符合本院人体试验伦理委员会制定的伦理学标准,所有入选病例均取得家属的知情同意。排除标准包括:合并其他心内畸形、肺动脉高压、急诊手术、再次手术、术前有输血史、有严重肾功能异常(血清肌酐 $>176.8 \mu\text{mol/L}$)、肝功能异常、CPB 时间超过 120 min 或不足 60 min、术前 1 月严重感染等。麻醉师、术者、ICU 医师、护士对于组别的分配不予告知。

1.2 麻醉及 CPB 方法 麻醉师、术者、灌注师均属同一外科治疗小组。采用静脉吸入复合麻醉,常规建立有创动脉血压监测、中心静脉监测、无创氧饱和度及心电图监测。诱导和维持麻醉采用咪达唑仑、舒芬太尼和罗库溴铵。采用德国 Stockert-III 型人工心肺机,意大利 Dideco-901、Dideco-902 型膜式氧合器,天津塑料研究所订制新桥医院型婴儿 CPB 管道,意大利 Sorin BLS 803 超滤器,升主动脉及上下腔插管常规建立 CPB,意大利 Data Master 全程动态监测 SvO_2 。CPB 预充为勃脉力-A,悬浮红细胞,血浆,20% 人血白蛋白,6% 羟乙基淀粉 130/0.4(万汶),5% NaHCO_3 2.5 ml/kg,20% 甘露醇 2.5 ml/kg,10% KCl 2 ml,25% MgSO_4 0.25 ml/kg,10% 葡萄糖酸钙注射液,甲泼尼龙 30 mg/kg,乌司他丁 $1 \sim 1.5 \times 10^4 \text{ U/kg}$,拟定预充总量 350~500 ml,晶胶比 0.30~0.35。全身肝素化(3 mg/kg),待激活全血凝固时间 $>480 \text{ s}$ 之后开始 CPB,变温水箱降温至鼻咽温度 30°C ,阻断主动脉,灌注心脏停搏液,开放后复温,行

常规超滤(conventional ultrafiltration, CUF),直肠温度 36°C 停 CPB,行改良超滤(modified ultrafiltration, MUF),鱼精蛋白中和肝素。维持转中平均动脉压(MAP) $25 \sim 40 \text{ mm Hg}$,红细胞比容(Hct) $0.18 \sim 0.25$,如果 CPB 中 $\text{Hct} < 0.18$ 则追加一定量的悬浮红细胞,并根据血气及时调节气血比、酸碱、电解质在正常范围。CPB 中除预充 2 ml 10% KCl 外,均不再加入额外的 KCl。

1.3 心肌保护方法

1.3.1 微量晶体灌注方法 以转前患儿血 K^+ 3.5 mmol/L ,滚压泵心肌灌注氧合血流量为 100 ml/min ,首次灌注剂量 20 ml/kg 为例。试验组采用微量晶体灌注装置(图 1 所示),20 ml 微量泵空针内含有 10% KCl 17.5 ml 和 25% MgSO_4 2.5 ml。调节微量泵输入速度为 1.3 ml/min (80 ml/h),此时微量泵输入的 K^+ 浓度为 17 mmol/L ,与氧合血混合后使得停搏液中 K^+ 浓度为 20 mmol/L 进行灌注。每隔 20 min 再次灌注,调节微量泵输入速度 40 ml/h (K^+ 浓度为 10 mmol/L)。

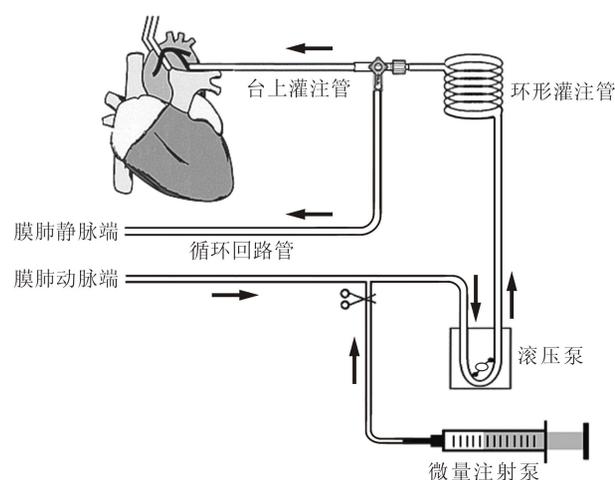


图 1 微量晶体灌注装置示意图

1.3.2 储血罐灌注方法 加入术前配置的停搏液 100 ml(以复方林格氏液 460 ml 为基础,加入 10% KCl 35 ml,25% MgSO_4 5 ml) 预充排气,再加入 10% KCl 6 ml,此时停搏液中 K^+ 浓度为 17 mmol/L ,仅留 50 ml 在储血罐内,待转流后放入氧合血,按 4 : 1 比例(4 份血 1 份晶体液)将储血罐内多余的晶体停搏液打出,含血停搏液混合均匀后进行灌注。每隔 20 min 再次灌注,氧合血内加入 10% KCl 2 ml。所有病例均保持停搏液灌注压力小于 100 mm Hg 。

1.4 数据采集 采集麻醉诱导后(T1)、CPB 20 min (T2)、主动脉开放后(T3)、手术结束即刻(T4)两组患儿的动脉血进行血气分析(GEM Premier 3000 血

气分析仪,美国),收集 K⁺ 离子浓度、Hct、乳酸(Lac)。记录患儿术前和术后左室射血分数(EF)、CPB 时间、主动脉阻断时间、心脏复苏、转中超滤量、CPB 预充总量、围术期用血量,肌酸激酶(CK)和肌酸激酶同工酶(CKMB)术前,术后 1d、术后 3 d 数据。

1.5 统计学方法 所有数据均采用 SPSS 13.0 统计分析软件进行统计分析。计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组患儿围术期资料比较 100 例患儿均顺利完成手术,无死亡,痊愈出院。两组患儿一般情况、术前和术后 EF 值、CPB 时间、阻断时间、心脏复苏率、转中超滤量比较均无统计学差异 ($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组患儿动脉血气 K⁺、Hct、Lac 各时间点的比较 两组患儿各时间点动脉血气的 K⁺、Hct、Lac 组间比较均无统计学差异 ($P > 0.05$),但两组患儿 K⁺、Lac 在 T2、T3 明显高于 T1,Hct 在 T2、T3 则明显低于 T1 ($P < 0.01$)。Lac 在 T4 仍明显高于 T1 ($P < 0.01$),

K⁺、Hct 在 T4 恢复到 T1 水平 ($P > 0.05$),见表 2。

2.3 两组患儿围术期 CK、CKMB 的比较 两组患儿 CK、CKMB 在术前、术后 1 d、术后 3 d 各时间点组间比较均无统计学差异 ($P > 0.05$)。但 CK、CKMB 在术后 1 d 明显升高,与术前比较有显著差异 ($P < 0.01$),术后 3 d 较术后 1 d 明显下降 ($P < 0.01$),但仍高于术前水平 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患儿 CPB 预充总量及围术期用血量的比较 CPB 预充液总量、围术期血液制品用量,试验组比对照组均明显减少,有统计学差异 ($P < 0.05$),见表 4。

表 1 两组患儿围术期情况比较 (n = 50, $\bar{x} \pm s$)

项目	试验组	对照组
年龄(月)	12.8±5.9	12.8±4.9
男/女(例)	28/22	24/26
体重(kg)	7.88±1.50	7.87±1.68
术前 EF (%)	63.34±7.47	64.86±6.92
术后 EF (%)	62.92±6.43	60.71±7.06
CPB 时间 (min)	76.60±22.44	74.62±17.64
主动脉阻断时间 (min)	42.54±17.10	42.44±14.23
自动复跳[例(率)]	50(100%)	49(98%)
CUF(ml)	93.65±21.79	96.87±22.62
MUF(ml)	114.43±19.98	119.74±21.36

表 2 两组患儿各时间点动脉血气 K⁺, Hct, Lac 的比较 (n = 50, $\bar{x} \pm s$)

项目	组别	T1	T2	T3	T4
K ⁺ (mmol/L)	试验组	3.91±0.23	4.42±0.58 **	5.31±0.39 **	4.05±0.43
	对照组	4.04±0.24	4.53±0.67 **	5.35±0.48 **	4.16±0.35
Hct(mmol/L)	试验组	0.30±0.02	0.19±0.02 **	0.22±0.02 **	0.30±0.02
	对照组	0.31±0.03	0.20±0.02 **	0.22±0.02 **	0.29±0.02
Lac (mmol/L)	试验组	0.76±0.27	1.32±0.37 **	1.65±0.43 **	1.27±0.23 **
	对照组	0.81±0.22	1.34±0.39 **	1.61±0.41 **	1.24±0.26 **

注:与 T1 比较 ** $P < 0.01$ 。

表 3 两组患儿围术期 CK,CKMB 的比较 (n = 50, $\bar{x} \pm s$)

项目	组别	术前	术后 1 d	术后 3 d
CK(U/L)	试验组	99.50±32.68	1 008.64±395.29 **	253.04±65.78 ***
	对照组	101.72±31.26	1 017.26±366.63 **	272.23±54.05 ***
CKMB(μg/L)	试验组	35.38±7.64	94.34±24.58 **	52.93±8.34 ***
	对照组	36.02±8.08	92.46±31.29 **	48.79±7.82 ***

注:与术前比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.05$;与术后 1 d 比较 *** $P < 0.01$ 。

表 4 两组患儿 CPB 预充总量及围术期用血量的比较 (n = 50, ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	CPB 预充总量	悬浮红细胞用量	血浆用量
试验组	554.19±74.87	181.63±56.32	82.20±42.78
对照组	593.25±110.54 *	221.75±77.72 *	115.46±56.91 *

注:与对照组比较 * $P < 0.05$ 。

3 讨论

未成熟心肌在结构、代谢和功能上有别于成熟心肌,因其收缩力量较弱,室壁张力高,顺应性差,心肌储备不足的特点,使得未成熟心肌一旦损伤很容易诱发心衰。因此,婴幼儿先心病 CPB 中的心肌保护成为直接关系手术成功的关键因素^[2]。笔者所在单位过去心肌保护一直使用储血罐灌注方法,对于婴幼儿的心肌保护也取得了满意的效果^[3]。但这种方法在低体重婴幼儿心肌保护中存在几个问题:①除了常规预充外,每名患儿均需额外再在储血罐内加入晶体停搏液,增加了血液稀释度;②需要按 4:1 的比例放入氧合血以将多余的晶体停搏液打出,当血液与停搏液混合后且需要留存量不足 40 ml 时,很难准确控制留存量;③由于患儿体重轻,血容量少,不可能持续向储血罐中放入足量的氧合血,使得含血灌注液中 K^+ 浓度不均匀,胶体渗透压过低;④持续放入氧合血直接影响膜式氧合器内的液平面,有形成气栓的可能。

1993 年, Menasche 等^[4]首先将低稀释的含血心脏停搏液用于心脏手术中的心肌保护,并称之为“mini-cardioplegia”,他们认为,与传统的 4:1 含血停搏液相比,mini-cardioplegia 减少了不必要的晶体停搏液对血液的稀释,减轻心肌水肿,也能为心肌提供更多的红细胞,改善心肌氧供。基于此笔者设计了微量晶体灌注方法用于婴幼儿的心肌保护,希望能更精确的调节灌注液中的 K^+ 浓度,减少晶体停搏液对血液的稀释。

使用微量晶体灌注方法试验结果表明,两组患儿各时间点动脉血气的 K^+ , Hct, Lac 组间比较均无统计学差异,说明该方法实现灌注液 K^+ 浓度精确调节的同时使血 K^+ 始终保持在理想水平,由于减少了稀释,在维持 CPB 中相同 Hct 的前提下,围术期血量亦明显减少。

此外,笔者还选择了心肌酶谱中的 CK 和 CKMB 作为比较指标。CK 和 CKMB 是心肌损害时出现较

早的两种酶,它们在心肌的含量相对较高,但是 CK 的增高可能缺乏特异性,因为 CK 也存在于骨骼肌和胃肠道^[5],而 CKMB 对心肌具有更高的敏感性,在心肌损伤后 4~8 h 内就开始升高,2~3 d 内恢复正常。因此,同时检测 CK 和 CKMB 可以更好的反映心肌的损坏程度。试验结果也表明,两组患儿 CK、CKMB 在术前、术后 1 d、术后 3 d 各时间点组间比较均无显著差异,心脏自动复跳率也无显著差异,说明微量晶体灌注方法能获得与传统储血罐灌注法相同的心肌保护效果。

笔者在临床应用中体会到本单位设计的微量晶体灌注装置安装简单,操作方便;心肌灌注时对膜式氧合器的液平面影响小,大大降低了由于心肌灌注液平面过低造成的主动脉和冠状动脉进气风险;取消了灌注储血罐,仅增加了微量泵空针,降低了医疗成本^[6]。心肌保护效果确切,灌注过程安全,值得推广使用。

参考文献:

- [1] Pagowska-Klimek I, Pychynska-Pokorska M, Krajewski W, et al. Predictors of long intensive care unit stay following cardiac surgery in children [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 40(1): 179-184.
- [2] Allen BS, Barth MJ, Ilbawi MN. Pediatric myocardial protection: an overview [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 13(1): 56-72.
- [3] 刘梅,肖颖彬,陈林,等. 260 例半岁内危重先天性心脏病急诊体外循环 [J]. *局解手术学杂志*, 2011, 20(5): 494-496.
- [4] Menasché P, Touchot B, Pradier F, et al. Simplified method for delivering normothermic blood cardioplegia [J]. *Ann Thorac Surg*, 1993, 55(1): 177-178.
- [5] Howie-Esquivel J, White M. Biomarkers in acute cardiovascular disease [J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2008, 23(2): 124-131.
- [6] 肖娟,刘梅,彭莉,等. 自行设计低稀释含血心脏停搏液灌注装置应用体会 [J]. *局解手术学杂志*, 2011, 20(6): 686-687.

(收稿日期: 2013-09-16)

(修订日期: 2013-11-05)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.07

运用近红外光谱仪对不同改良超滤方式行质控分析

沈佳, 张蔚, 唐嘉忠, 姜磊, 傅惟定, 朱德明

[摘要]:目的 运用近红外光谱仪(NIRS)监测超滤期间脑组织血氧参数的变化,比较不同改良超滤(MUF)方式的效率,提高婴幼儿改良超滤质量。**方法** 20例简单先天性心脏病患儿随机分为两组,对照组采用传统改良超滤方式(tMUF),实验组采用优化改良超滤方式(mMUF)。在体外循环术后行MUF 8~12 min。MUF期间,用近红外光谱仪(NIRS)实时、连续监测两组患儿脑组织氧合指数(TOI)、脑组织血红蛋白浓度指数(THI)、氧合血红蛋白变化量(ΔO_2Hb)、以及有创动脉血压、中心静脉压(CVP)和血细胞比容(Hct)等指标。**结果** 两种MUF方式都能显著提高脑血氧参数,较开始MUF时的各项参数变化具有统计学差异。THI与脑组织的血红蛋白总浓度成正比,超滤期间,mMUF组THI变化幅度为 (0.91 ± 0.60) mM/cm,tMUF组为 (0.46 ± 0.30) mM/cm,mMUF组THI上升速度显著快于tMUF组($P = 0.033$)。mMUF组 ΔO_2Hb 提高 (7.42 ± 2.94) mM,且避免了tMUF组在超滤初期的低效超滤时间。两组TOI呈缓慢上升趋势。mMUF组红细胞比容(Hct)上升更显著,MUF结束,Hct达到 (0.369 ± 0.018) ($P = 0.001$),无需再输血。MUF期间,患儿血流动力学趋于稳定。**结论** 使用优化改良超滤方式,能显著提高婴幼儿体外循环术后改良超滤的效率和质量,并能够改善脑组织血氧参数,稳定术后血流动力学,达到节约用血的目的。

[关键词]: 改良超滤;近红外光谱仪;脑组织氧合指数;脑组织血红蛋白浓度指数;红细胞比容

Quality control analysis of different modified ultrafiltration methods by near infrared spectroscopy

Shen Jia, Zhang Wei, Tang Jia-zhong, Jiang Lei, Fu Wei-Ding, Zhu De-Ming

Department of Cardiothoracic Surgery, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Zhu De-Ming, Email: scmccpb1@aliyun.com

[Abstract]: Objective To compare the efficiency of different modified ultrafiltration (MUF) methods and to improve the quality of MUF in infants, we surveyed the cerebral oxygenation parameters by near infrared spectroscopy (NIRS) during MUF period. **Methods** Twenty simple congenital heart disease patients were randomly assigned to one of the following groups: the traditional MUF (tMUF) group (contrast group, 10 cases) and the modified MUF (mMUF) group (experimental group, 10 cases). The duration of MUF was 8 to 12 minutes. During MUF period, tissue oxygenation index (TOI), tissue hemoglobin concentration index (THI), and quantitative changes in cerebral concentration of oxygenated hemoglobin (ΔO_2Hb) were detected by near infrared spectroscopy (NIRS) in real time. Arterial blood pressure (ABP), central venous pressure (CVP), and haematocrit (Hct) were also recorded. **Results** The cerebral oxygenation parameters after MUF period were improved statistically significantly in both two groups. THI was proportional to the cerebral total hemoglobin concentration during MUF period. The average rangeability of THI in tMUF group and mMUF group was (0.46 ± 0.30) mM/cm and (0.91 ± 0.60) mM/cm respectively, and the ascending velocity of THI in mMUF group was faster than that in the tMUF group ($P = 0.033$). The ΔO_2Hb in mMUF group was improved by (7.42 ± 2.94) mM, and no period of low efficient MUF was observed in mMUF group. TOI was slowly rising in two groups. At the end point of MUF, the Hct of mMUF group, which reached to $(36.86 \pm 1.79)\%$ without extra blood transfusion, was statistically higher than that of tMUF group. The hemodynamic statuses of both group patients were tended to be stable. **Conclusion** Modified MUF could significantly enhance the efficiency and the quality of modified ultrafiltration after cardiopulmonary bypass in infants. The cerebral oxygenation parameters and the postoperative hemodynamic status were improved. The purpose of blood save was also achieved.

[Key words]: Modified ultrafiltration; Near infrared spectroscopy; Cerebral concentration of oxygenated hemoglobin; Tissue hemoglobin concentration index; Haematocrit

作者单位: 200127 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 心胸外科 体外循环科

通讯作者: 朱德明, Email: scmccpb1@aliyun.com

1991 年伦敦儿童医院首先报道了改良超滤技术(Modified Ultrafiltration, MUF)^[1], 本院于 1996 年开始关于 MUF 的实验研究及临床应用, 目前已积累了数万例的临床经验。但随着婴幼儿体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)管路的缩小, 预充量减少以及节约用血技术的实施, 笔者发现改良超滤后, 患儿红细胞比容(Hct)提高程度有所下降。因此, 本研究旨在比较两种改良超滤方式, 对如何有效提高 MUF 的效率, 尤其是迅速提高低体重小婴儿体外术后的 Hct 和胶体渗透压, 提高超滤质量, 对稳定患儿体外循环术后早期血流动力学稳定具有重要作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2014 年 5 月于上海儿童医学中心心胸外科, 行全麻 CPB 心内直视手术的简单先天性心脏病患儿(室间隔缺损、房间隔缺损或合并动脉导管未闭) 20 例。随机分为两组, 其中对照组 10 例, 使用传统的改良超滤方式(tMUF 组); 实验组 10 例, 使用优化的改良超滤方式(mMUF 组)。

1.2 麻醉方法及 CPB 管理 所有患儿均采用吸入静脉复合麻醉, 给予咪达唑仑 0.2 mg/kg, 舒芬太尼 2 μ g/kg 及维库溴铵 0.1 mg/kg 静脉麻醉诱导下行气管插管, 采用定压控制通气(PCV)模式, 潮气量 8~10 ml/kg, 术中予以常规生命体征监测, 暖风毯保温。至腔静脉开放后, 恢复机械通气。改良超滤期间予以适量正性肌力药物维持血压, 根据呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)进行调整潮气量, 维持二氧化碳分压在 35~40 mm Hg。

1.3 体外循环管理 为保持实验结果的可靠性, 20 例患儿的氧合器均使用 Dideco 901 膜式氧合器和 DFH-02 型血液浓缩器。术中采用常温 CPB 方式, 维持 Hct 在 0.24 左右和血浆胶体渗透压维持在 15 mm Hg 以上。超滤器并联在 CPB 管路中, 进出口分别与 CPB 管路的动、静脉端管路相连, 用晶体液充分预充排气后钳夹备用。术毕肛温升至 36~36.5 $^{\circ}C$, 暖风毯 38 $^{\circ}C$ 保温。

1.4 超滤方式 术中根据患儿情况, 行常规超滤、平衡超滤。术毕脱离 CPB 后, 待患儿循环基本稳定, 行改良超滤。若为 tMUF 组即直接开始超滤。若为 mMUF 组, 则采用一根与静脉回流管道平行, 直径 2 mm 的改良超滤灌注管行改良超滤。灌注管台上端经侧孔与右房内静脉插管相连, 台下端经三通开关与超滤器静脉端相连。连接后, 松开出水管处管钳, 开始改良超滤。外科医生将下腔静脉插管

拔出, 并将其头端置入一盛满勃脉力-A 溶液的小碗中, 灌注师开放静脉回流管道的阻断钳, 待静脉回流管中的血液回收至贮血瓶后再次阻断腔静脉回流管(实际管腔内已由勃脉力-A 溶液填充), 可回收约 70 ml 血液。改良超滤初期保持超滤泵流量 10~15 ml/(kg·min), 最高流量不超过 20 ml/(kg·min), 超滤负压保持在 50 mm Hg 左右。主动脉泵以超滤流量的 20%~50% 补充容量。超滤过程中应密切关注中心静脉压和动脉血压以了解血容量和心功能的变化。待贮血瓶和氧合器内血液基本上都补充到超滤管道内时, 即血细胞都充分利用后停止改良超滤。整个超滤过程一般在 8~12 min。

1.5 实验仪器和数据采集 采用日本 Hamamatsu NIRO-200NX 型无创性近红外光谱仪(near infrared spectroscopy, NIRS), 将探头用弹力绷带固定于患儿前额正中, 以避免外界光干扰。采样率为 0.5 Hz。在整个手术过程中实时连续监测两组患儿改良超滤期间脑组织氧合指数(tissue oxygenation index, TOI)、脑组织血红蛋白浓度指数(tissue hemoglobin concentration index, THI)、氧合血红蛋白变化量(ΔO_2Hb)、以及动脉血压、中心静脉压(CVP)和 Hct 等指标。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计学软件进行统计分析。所有数据均采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)的形式表达。计量资料的组间和组内比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为具有统计学差异, $P < 0.01$ 为具有显著统计学差异。

2 结果

2.1 一般情况 所有患儿手术过程无意外, 术中脑血氧参数变化平稳。术后恢复顺利, 无死亡。两组超滤时间为 7~12 min, 组间无明显差异($P > 0.05$), 超滤液量无差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 患儿一般资料($n=50, \bar{x}\pm s$)

组别	tMUF 组	mMUF 组
年龄(月)	3.23 \pm 1.08	3.41 \pm 1.13
体重(kg)	5.45 \pm 1.81	5.63 \pm 1.92
CPB 时间(min)	42.21 \pm 8.23	43.04 \pm 11.21
阻断时间(min)	28.05 \pm 5.32	30.21 \pm 6.89
后平行时间(min)	6.54 \pm 2.02	6.32 \pm 3.23
MUF 时间(min)	9.75 \pm 2.25	10.25 \pm 1.59
超滤液量(ml)	285.32 \pm 43.56	278.46 \pm 42.21

2.2 脑组织血氧参数 以每 30 秒为一数据采样点, 绘制两组患儿 TOI、THI 和 ΔO_2Hb 的变化趋势图。无论采用哪种超滤方式, MUF 能明显提高脑血氧参数, 和 MUF 前相比, 具有统计学差异。THI 与脑组织的血红蛋白总浓度成正比, 因此在脑血流量相对恒定时, 与患儿体内血红蛋白浓度成正比。mMUF 组 THI 上升速度显著快于 tMUF 组, 见图 1。超滤期间, mMUF 组 THI 变化幅度为 (0.91 ± 0.60) mM/cm, tMUF 组为 (0.46 ± 0.30) mM/cm, 具有显著统计学差异 ($P = 0.033$), mMUF 组超滤期间 Hct 上升速度更快。mMUF 组 ΔO_2Hb 提高 (7.42 ± 2.94) mM, tMUF 组脑组织 ΔO_2Hb 仅上升 (3.31 ± 2.83) mM ($P < 0.01$)。在两组 ΔO_2Hb 变化趋势图上 (见图 2), tMUF 组在超滤开始的早期, 由于回流到右心房内血液为静脉回流管道中的低 Hct、低氧血液, 以及超滤泵对脑血流的分流, 脑组织 ΔO_2Hb 为负值, 在改良超滤开始 2.5 min 后, 才转入有效超滤阶段, 之后 ΔO_2Hb 呈上升趋势。而在 mMUF 组, 脑组织 ΔO_2Hb 在改良超滤开始后, 迅速转为正值, 且呈迅速升高状态。改良超滤期间, 两组 TOI 呈缓慢上升趋势, 见图 3。mMUF 组 TOI 为 $(64.99 \pm 3.46)\%$, tMUF 组 TOI 为 $(58.20 \pm 2.47)\%$ ($P < 0.01$)。

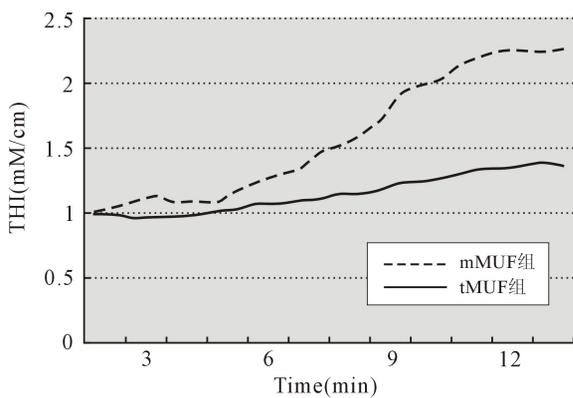


图 1 MUF 期间 THI 变化情况

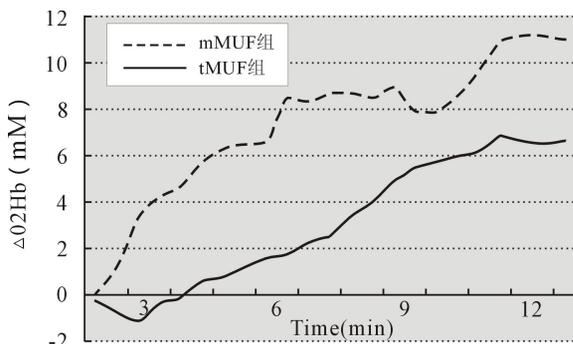


图 2 MUF 期间脑组织 ΔO_2Hb 变化情况

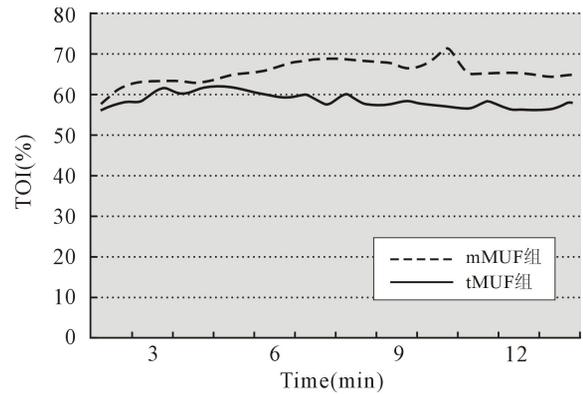


图 3 MUF 期间脑组织 TOI 变化情况

2.3 Hct 两组患儿 MUF 后, Hct 与术前相比均有明显上升, 且具有统计学差异, 见表 2。mMUF 组 Hct 上升更显著, MUF 结束, Hct 达到 $(0.369 \pm 0.018)\%$, 无需再输血。

表 2 改良超滤对 Hct 的影响 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	超滤前	超滤后	P 值
tMUF 组	0.242 ± 0.025	0.318 ± 0.025	$P = 0.005$
mMUF 组	0.249 ± 0.016	0.369 ± 0.018	$P = 0.004$
P 值	$P = 0.51$	$P = 0.001$	

2.4 血流动力学 MUF 过程中, 患儿血流动力学趋于稳定。tMUF 组有 3 例下调正性肌力药物, mMUF 组有 1 例下调。超滤过程中, 患儿均有尿液排出, 色清。

3 讨论

在大多数儿童心脏中心, 改良超滤技术 (MUF) 已成为婴幼儿 CPB 手术的重要组成部分^[2-3]。据 2011 年全球小儿 CPB 技术现状调查显示, 约 71% 的中心使用 MUF 技术^[4], 以动脉-静脉改良超滤 (A-V MUF) 居多。由于婴幼儿各组织、器官发育尚未成熟, 肾功能较弱, 对水的调节范围窄^[5]。Bocsi 等称婴幼儿 CPB 术后组织间液蓄积发生率可高达 25%^[6]。停止 CPB 后, MUF 能有效滤除体内多余水分, 提高 Hct、血浆蛋白, 增加各类凝血因子如纤维蛋白原、凝血因子 VII 和 X、血小板因子 IV 和抗凝血酶 III (AT-III)^[7]; 因此, MUF 能明显降低婴幼儿术后肺血管阻力, 改善肺功能, 增加左室心肌顺应性, 从而稳定 CPB 术后血流动力学, 改善心、脑、肾等重要脏器的灌注和功能^[1,7]。如何有效提高 MUF 技术, 提升 MUF 质量, 与提高婴幼儿 CPB 的整体水平密切相关。

有学者提出, 只有 Hct 达到 0.30 以上, 血液的携氧能力才能达到最佳状态^[8]。通过笔者的研究发

现,相较于 tMUF 方式,mMUF 效率更高,全身血液浓缩程度更快,能更迅速的提高 Hct,缩短术后患儿体内血液达到最佳携氧能力的时间,更快更有效地偿还组织氧债,改善术后心肺功能。TOI 这一指标,在 MUF 阶段,由于患儿血压、呼吸氧合情况的变化,容易受脑组织氧供、氧耗及动静脉血流比等多因素的影响^[9]。在笔者的研究中使用的 NIRS 监测仪为 NIRO-200NX 型,新增了脑组织 THI 这一监测指标^[3]。因 $THI = \mu_s' \cdot C_{\text{Hb}}$,由此,THI 相对其测量初始值变化的百分比就等于总血红蛋白变化的百分比。在 MUF 开始即刻,THI 归一化为 1,所以在 MUF 流量相对稳定的情况下,THI 能实时准确地反映局部脑组织中血红蛋白浓度的变化,这一变化率也反映了全身血液的浓缩率。采用 mMUF 时,经超滤灌注管回输入右心房的血液,均为高 Hct、高胶体渗透压、高凝血因子、低炎性因子的血液,能减少 MUF 的时间,迅速提高全身 Hct 浓度,改善重要脏器的氧合,利于 CPB 术后各脏器的恢复。

有作者报道 tMUF 技术,即动脉-静脉(A-V)的超滤方式,会造成一定程度的左心射血量的分流^[7]。这一“左向右”的分流,在 MUF 早期,可能引起 CPB 术后心排量低下的重症、低体重患儿的血流动力学的波动。这一盗血现象在 tMUF 组确有观察到,MUF 初始阶段,脑组织 $\Delta O_2\text{Hb}$ 为负值,直至 MUF 开始 2.5 min 后, $\Delta O_2\text{Hb}$ 才转为正值。而在 mMUF 组,这一分流现象,通过高 Hct 血液的高携氧能力得到了补偿,因此, $\Delta O_2\text{Hb}$ 从超滤初初始阶段即为正值并快速升高。mMUF 技术弥补了 MUF 初始阶段的 A-V 分流现象及其对血流动力学的影响,不会对机体其它器官的血流灌注造成影响,显著提高 A-V 的 MUF 方式的超滤质量。

在本组研究中,所有患儿的静脉回流管路均为“1/4”管道,使用 mMUF 方法后,术毕可回收静脉管道内血液约 70 ml,可使体外循环管道中更多的血液参与 MUF。这一增加的血容量,相当于 5 kg 体重婴儿全身血容量的 20%,相当可观。相较于未回收这一部分血液的 tMUF 组,mMUF 组超滤结束后的 Hct 可到 0.35 以上,无需输血,达到节约用血的目的。相较于 MUF 方式,残余机血经 Cell Saver 离心洗涤后只能回输红细胞,丢失了大量血细胞、凝血因子、血

浆蛋白等物质,因此,不适用于低体重小婴儿的术后恢复,同时也加重了经济负担^[10]。

通过运用近红外光谱仪对不同改良超滤方式的质量控制研究,笔者发现,mMUF,在不增加患儿经济负担的基础上,婴幼儿 CPB 术后的血液质量得到明显改善。mMUF 可显著提高婴幼儿 CPB 术后改良超滤的效率,改善脑组织血氧参数,稳定术后血流动力学,达到节约用血的目的。

参考文献:

- [1] Naik SK, Knight A, Elliott M, *et al*. A prospective randomized study of a modified technique of ultrafiltration during pediatric open heart surgery [J]. *Circulation*, 1991, 84(5 Suppl):422-431.
- [2] Ricci Z, Polito A, Netto R, *et al*. Assessment of modified ultrafiltration hemodynamic impact by pressure recording analytical method during pediatric cardiac surgery [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013,14(4): 390-395.
- [3] Teng Y, Ding H, Gong Q, *et al*. Monitoring cerebral oxygen saturation during cardiopulmonary bypass using near-infrared spectroscopy: the relationships with body temperature and perfusion rate [J]. *J Biomed Opt*, 2006, 11(2):16-24.
- [4] Harvey B, Shann KG, Fitzgerald D, *et al*. International pediatric perfusion practice: 2011 survey results [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2012, 44(4): 186-193.
- [5] 付志达,李兵,刘立群,等.改良超滤技术在婴幼儿心脏直视手术中的应用 [J]. *潍坊医学院学报*, 2013,35(2),117-119.
- [6] Boesi J, Hamsch J, Osmancik P, *et al*. Preoperative prediction of pediatric patients with effusions and edema following cardiopulmonary bypass surgery by serological and routine laboratory data [J]. *Crit Care*, 2002, 6(3):226-233.
- [7] 钟慧,梁雪村,陈张根,等.婴幼儿心脏手术后两种改良超滤方法对血流动力学的影响 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2011, 27(07):412-415.
- [8] 刘建华,刘海霞,孙建全,等.改良的改良超滤在婴幼儿体外循环中应用 [J]. *中国体外循环杂志*, 2008,6(2):94-96.
- [9] Soro M, Gallego L, Silva V, *et al*. Cardioprotective effect of sevoflurane and propofol during anaesthesia and the postoperative period in coronary bypass graft surgery: a double-blind randomised study [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2012, 29(12): 561-569.
- [10] 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.

(收稿日期:2014-07-14)

(修订日期:2014-07-18)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.08

右美托咪定对体外循环下心内直视手术 患儿肺功能的影响

李远强, 王志刚, 宫本晶, 李岱, 李爽

[摘要]:目的 研究右美托咪定对体外循环(CPB)下心内直视手术患儿肺功能的保护作用。方法 择期行心脏室间隔缺损修补术患儿 30 例, 年龄 7 个月~3 岁, 体重 7~18 kg, 随机均分为右美托咪定组(D 组)和对照组(C 组)。麻醉诱导气管插管后, D 组给予初始剂量 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的右美托咪定(给药时间大于 10 min), 继之以 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 的速度维持直至手术结束, C 组给予相同容量的生理盐水。分别于给药前(T0)、停 CPB 后 2 h(T1)、6 h(T2)及 12 h(T3) 采集桡动脉样血, 测定血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素(IL)-6 的浓度, 并进行血气分析, 计算呼吸指数(RI)、氧合指数(OI)和肺顺应性(CL)。结果 T1~T3 时 D 组 TNF- α 、IL-6 的浓度和 RI 明显低于 C 组, OI 明显高于 C 组($P < 0.05$)。C 组 CLT1 低于 T0 且低于 D 组。结论 右美托咪定可通过抑制 CPB 的炎症反应改善 CPB 下心内直视手术患儿的肺功能。

[关键词]: 右美托咪定; 儿童; 心肺转流术; 肺功能

Effects of dexmedetomidine on pulmonary function in children undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass

Li Yuan-qiang, Wang Zhi-gang, Gong Ben-jing, Li Dai, Li Shuang

Department of Anesthesiology, The Nanxishan Hospital of Guangxi, Guilin 541002, China

Corresponding author: Li Yuan-qiang, Email: strongli1978@163.com

[Abstract]: **Objective** To investigate the effect of dexmedetomidine on pulmonary function in children undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** Thirty patients, aged 7 months-3 years old, weighed 7-18 kg, undergoing repair of ventricular septal defect (VSD) under CPB, were randomly divided into dexmedetomidine group (group D) or control group (group C). After intubation, patients in group D received an initial bolus dose of dexmedetomidine (0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) over 10 minutes, immediately followed by a continuous infusion of 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ until the end of the operation. The equal volume normal saline was given instead of dexmedetomidine in group C. Blood sample were collected before injection (T0), at 2 h (T1), 6 h (T2), 12 h (T3) after termination of CPB for determination of serum TNF- α , IL-6 and blood gas analysis. Respiratory index (RI), oxygenation index (OI) and lung compliance (CL) of all patients were also calculated. **Results** The serum concentration of TNF- α , IL-6 and RI were significantly lower while OI was significantly higher at T1, T2, T3 in group D than those in group C. CL was significantly lower at T1 in group C than that at T0 and than that in group D. **Conclusion** Dexmedetomidine can improve pulmonary function in children undergoing cardiac surgery by CPB through inhibiting inflammatory response.

[Key words]: Dexmedetomidine; Child; Cardiopulmonary bypass; Pulmonary function

肺功能障碍仍是体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)术后主要并发症之一, 可以表现为呼吸力学变化、肺顺应性降低及低氧血症等, 尤其是在呼吸系统发育不成熟的婴幼儿。有研究发现, 右美托咪定在对急性肺损伤大鼠模型的处理中, 对肺组织

具有明显的保护作用^[1]。本研究探讨右美托咪定对 CPB 心内直视手术患儿肺功能的保护作用及可能机制, 为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经本院伦理委员会批准, 并与患儿家属签署知情同意书。拟行择期心脏室间隔缺损修补术的患儿 30 例, 年龄 7 个月~3 岁, 体重 7~18 kg, ASA II 或 III 级, 无合并畸形, 无明显肺动脉

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅科研课题(Z2013289)

作者单位: 541002 桂林市, 广西壮族自治区南溪山医院麻醉科(李远强、王志刚、宫本晶、李岱), 检验科(李爽)

通讯作者: 李远强, Email: strongli1978@163.com

高压。随机均分为右美托咪定组(D组)和对照组(C组)。

1.2 麻醉方法 术前 30 min 肌注东莨菪碱 0.01 mg/kg 和吗啡 0.1~0.2 mg/kg。入室前肌注氯胺酮 4~6 mg/kg,入室后开放外周静脉,监测 ECG、SpO₂ 和无创血压,行左桡动脉穿刺监测有创血压。麻醉诱导:静注咪达唑仑 0.01~0.05 mg/kg、芬太尼 10 μg/kg 和维库溴铵 0.10~0.12 mg/kg,气管插管后行机械通气,氧流量 2 L/min,潮气量 8~12 ml/kg,吸呼比为 1:2,呼吸频率 18~24 次/min。所有患儿均穿刺右颈内静脉放置中心静脉导管。麻醉维持:间断静注芬太尼 5~10 μg/kg、维库溴铵 0.10~0.12 mg/kg 以及持续静注丙泊酚 4~6 mg/(kg·h)。气管插管后,D组给予初始剂量为 0.5 μg/kg 的右美托咪定(给药时间大于 10 min),继之以 0.5 μg/(kg·h)的速度维持直至手术结束,C组给予相同容量的生理盐水。采用 Terumo System I 型人工心肺机和 Medtronic Minimax Plus 膜式氧合器行 CPB,预充液成分为:复方乳酸钠林格氏液,6% 羟乙基淀粉(130/0.4),适量库存少浆红细胞、冷冻血浆、20% 白蛋白等。以 2.8~3.2 L/(m²·min)的流量行非搏动性灌注,平均动脉压维持在 30~60 mm Hg。

1.3 观察指标和检测方法 分别于给药前(T0)、停 CPB 后 2 h(T1)、6 h(T2)及 12 h(T3)采集桡动脉血 3 ml,肝素抗凝后 4℃ 下 2 720×g 离心 5 min,取血浆,-20℃ 保存。利用放免技术(测量仪器为北京核仪器厂生产的 BH6020 型组合式 γ 计数器,试剂购自北京福瑞生物工程公司)测定肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素(IL)-6 的含量。为排除血液稀

释的影响,测定的数值均进行矫正:矫正值=(转流前 Hct/取样时 Hct)×实测值。并于 T1~T3 时采集桡动脉血 1 ml 进行血气分析,同时记录吸入氧浓度(FiO₂)、潮气量(V_T)、气道压的最大值(P_{max})和最小值(P_{min})。按下列公式计算呼吸指数(RI)、氧合指数(OI)和肺顺应性(CL): $RI = P(A - aDO_2) / PaO_2$, $P(A - aDO_2) = [(P_b - P_{H_2O}) \times FiO_2 - PaO_2 - PaCO_2] / PaO_2$,P_b 为大气压,标准状态下为 760 mm Hg,P_{H₂O} 为室温下饱和水蒸气,标准状态下为 47 mm Hg; $OI = PaO_2 / FiO_2$; $CL = V_T / (P_{max} - P_{min})$ 。

1.4 统计学分析 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 *t* 检验,不同时间点比较采用重复测量数据的方差分析;计数资料的比较采用 Fisher 精确概率法。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料和术中基本情况差异无统计学意义,见表 1。两组患儿均无死亡及术后肺部并发症,均痊愈出院。

2.2 两组不同时点 TNF-α、IL-6 的变化 与 T0 比较,T1~T3 时两组 TNF-α、IL-6 浓度均升高(*P* < 0.05),且 D 组明显低于 C 组(*P* < 0.05),见表 2。

2.3 两组患儿不同时点 OI、RI、CL 的变化 T1~T3 时两组 OI 低于 T0 时点,且 D 组明显高于 C 组(*P* < 0.05),两组 RI 高于 T0 时(*P* < 0.05),且 D 组明显低于 C 组(*P* < 0.05);T1 时两组 CL 低于 T0 时点,且 D 组明显高于 C 组(*P* < 0.05),见表 2。

表 1 两组患儿一般资料和术中基本情况(n=15, $\bar{x} \pm s$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	体重(kg)	ASA II/III(例)	室缺干下型/膜周型(例)	CPB 时间(min)	主动脉阻断时间(min)
D 组	8/7	1.6±0.4	9±4	13/2	5/10	62±24	45±23
C 组	10/5	1.4±0.6	8±3	12/3	6/9	63±21	43±21

表 2 两组患儿不同时点 TNF-α、IL-6、OI、RI 和 CL 的变化(n=15, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	T0	T1	T2	T3
TNF-α(μg/L)	D 组	1.22±0.12	1.72±0.14 ^{*#}	1.67±0.12 ^{*#}	1.64±0.11 ^{*#}
	C 组	1.23±0.11	1.93±0.12 [*]	1.87±0.10 [*]	1.82±0.12 [*]
IL-6(μg/L)	D 组	0.13±0.03	0.46±0.11 ^{*#}	0.56±0.07 ^{*#}	0.48±0.05 ^{*#}
	C 组	0.14±0.02	0.69±0.08 [*]	0.78±0.08 [*]	0.66±0.07 [*]
OI(mm Hg)	D 组	458.3±21.4	432.2±22.4 ^{*#}	446.3±22.6 [#]	455.1±23.3 [#]
	C 组	454.7±22.6	381.2±23.1 [*]	394.4±22.3 [*]	419.3±21.2 [*]
RI	D 组	0.19±0.02	0.49±0.04 ^{*#}	0.43±0.03 ^{*#}	0.37±0.02 ^{*#}
	C 组	0.18±0.03	0.71±0.03 [*]	0.65±0.02 [*]	0.58±0.03 [*]
CL(ml/cmH ₂ O)	D 组	11.3±1.3	10.2±0.7 ^{*#}	-----	-----
	C 组	11.6±1.1	9.3±0.8 [*]	-----	-----

注:与 T0 比较,**P* < 0.05;与 C 组比较,#*P* < 0.05。

3 讨论

CPB 相关性肺损伤的主要临床表现为通气及换气功能障碍,前者表现为肺顺应性降低和气道阻力升高,后者表现为动脉血氧分压降低以及顽固性低氧血症。RI 受通气/血流比值、肺弥散功能及通气状况的影响,可在 CPB 术后作为呼吸监护、指导诊断与治疗的一个重要指标,也是确切反应肺的通气功能、氧交换是否正常的一个简单而实用的指标^[2]。肺顺应性主要由肺泡表面张力、肺弹性阻力决定,可较敏感地反映肺实质的病理改变。RI 及肺顺应性的变化与肺功能呈明显相关性,RI 愈大肺功能愈差,肺顺应性愈小肺功能愈差;OI 为 PaO₂ 与 FiO₂ 的比值,消除了 FiO₂ 对 PaO₂ 的影响,可较准确地反映肺损伤的程度。本研究结果表明,T1~T3 时 D 组 OI 明显高于 C 组,RI 明显低于 C 组;且 T1 时 D 组 CL 明显高于 C 组,提示右美托咪定可减轻 CPB 所致的肺损伤,改善 CPB 术后肺功能。

CPB 期间,TNF- α 水平升高比其它细胞因子更快,为最早的重要内源性介质之一,可活化多种炎症因子如 IL-6、IL-8 等,降低血管张力,增加血管通透性。IL-6 具有多种生物活性,可诱导急性炎症反应的产生,促进多种免疫细胞的分化及活化,血浆中的 IL-6 浓度可敏感地反映出组织损伤的程度。TNF- α 、IL-6 有引发早期炎症反应、释放毒性产物、增加肺通透性等直接肺损伤作用^[3]。本研究结果表明,右美托咪定通过抑制 TNF- α 、IL-6 的生成,可减轻 CPB 炎症反应,从而减轻 CPB 下心内直视手术患儿的肺损伤。其机制包括:① 通过降低过氧化物酶

(MPO)活性和细胞间黏附因子(ICAM-1)、TNF- α mRNA 的表达,抑制炎症反应^[4];② 通过下调脂多糖(LPS)的特异性受体 TLR4 mRNA 的表达,抑制 TLR4 的合成,抑制外周血单核细胞 T 各种炎性递质的生成与释放^[5];③ 抑制 NF- κ B 和 Toll 样受体 4 信使 RNA 在肺组织中的表达,抑制相关细胞因子如 TNF- β 、IL-1 β 、IL-6 的合成^[1];④ 抑制凋亡蛋白半胱氨酸蛋白酶-3 的表达,从而降低 TNF- α 的浓度^[6]。

综上所述,右美托咪定可通过抑制 CPB 的炎症反应改善 CPB 下心内直视手术患儿的肺功能。

参考文献:

- [1] Shi QQ, Wang H, Fang H. Dose-response and mechanism of protective functions of selective alpha-2 agonist dexmedetomidine on acute lung injury in rats [J]. Saudi Med J, 2012, 33(4):375-381.
- [2] 辛梅,张近宝,金振晓,等.联合超滤在 10 公斤以下婴幼儿先天性心脏病合并中重度肺动脉高压术中肺保护的研究[J].中国体外循环杂志,2012,10(3):136-140.
- [3] Hammer S, Fuchs AT, Rinker C, et al. Interleukin-6 and procalcitonin in serum of children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass [J]. Acta Cardiol, 2004, 59(6):624-629.
- [4] Gu J, Chen J, Xia P, et al. Dexmedetomidine attenuates remote lung injury induced by renal ischemia-reperfusion in mice [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2011, 55(10):1272-1278.
- [5] 闫东来,于泳浩,刘宏伟,等.右美托咪啉对脂多糖诱导大鼠外周血单核细胞 Toll 样受体 4mRNA 表达的影响[J].中华麻醉学杂志,2011,31(1):115-117.
- [6] Qiao H, Sanders RD, Ma D, et al. Sedation improves early outcome in severely septic Sprague Dawley rats [J]. Crit Care, 2009, 13(4):R136.

(收稿日期:2014-04-16)

(修订日期:2014-07-14)

(上接第 158 页)

- [1] Saitoh Y, Hashimoto M, Ku K, et al. Heart preservation in HTK solution: role of coronary vasculature in recovery of cardiac function [J]. Ann Thorac Surg, 2000, 69(1):107-112.
- [2] Liu J, Feng Z, Zhao J, et al. The myocardial protection of HTK cardioplegic solution on the long-term ischemic period in pediatric heart surgery [J]. ASAIO J, 2008, 54(5):470-473.
- [3] 王加利,李佳春,张涛,等.康斯特保护液与含血冷停搏液在机器人心脏瓣膜手术中的比较[J].中国体外循环杂志,2012,10(4):212-214.
- [4] 邢家林,龚庆成,李蔚然.康斯特保护液与其它心脏停搏液心肌保护作用比较[J].中国体外循环杂志,2006,4(1):5-8.
- [5] 程玥,胡克俭,赵赞,等.心内直视手术中应用康斯特保护液

的心肌保护研究[J].中国体外循环杂志,2006,4(1):12-15.

- [6] Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia [J]. N Engl J Med, 2000, 342(21):1581-1589.
- [7] Kim JT, Park YH, Chang YE, et al. The effect of cardioplegic solution-induced sodium concentration fluctuation on postoperative seizure in pediatric cardiac patients [J]. Ann Thorac Surg, 2011, 91(6):1943-1948.
- [8] Lindner G, Zapletal B, Schwarz C, et al. Acute hyponatremia after cardioplegia by histidine-tryptophan-ketoglutarate-a retrospective study [J]. J Cardiothorac Surg, 2012, 7:52-56.

(收稿日期:2012-07-05)

(修订日期:2012-07-15)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.09

盐酸氨溴索雾化吸入预防 婴幼儿体外循环围术期肺损伤的研究

金 艳, 赵 堃, 陈 敏, 郑 霄, 崔 勤

[摘要]:目的 探讨围术期盐酸氨溴索雾化吸入对体外循环(CPB)手术婴幼儿的肺保护作用。**方法** 选择在西京医院接受心脏手术的 300 例婴幼儿,平均分为 3 组。对照组:术前不给予任何雾化吸入治疗;常规雾化组:术前 3 天给予传统雾化吸入;盐酸氨溴索雾化组:术前 3 天给予盐酸氨溴索注射液雾化吸入,术后常规静脉注射盐酸氨溴索注射液。**结果** 三组婴幼儿术前一般资料、CPB 时间及主动脉阻闭时间无差异。三组婴幼儿呼吸力学指标在 CPB 后均出现改变,表现为肺顺应性的下降、平台压及气道阻力升高。其中对照组变化最大,表现为肺静态顺应性(Cstat)较术前显著下降($P < 0.05$),气道阻力(R)显著升高($P < 0.05$)。常规雾化组上述改变较小。盐酸氨溴索雾化组术后的 Cstat 及 R 较术前无显著性变化。三组婴幼儿血氧分压/氧浓度($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)在 CPB 结束时显著下降($P < 0.05 \sim P < 0.01$),而两个雾化组术后 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 显著高于对照组($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。两个雾化组婴儿机械通气时间及 ICU 时间明显短于对照组($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。而 CPB 术后盐酸氨溴索雾化组的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、机械通气时间及 ICU 时间明显优于常规雾化组($P < 0.05$)。**结论** 围术期给予盐酸氨溴索雾化吸入不仅改善 CPB 后婴幼儿氧合状态而且对呼吸功能有一定保护作用。

[关键词]: 盐酸氨溴索;超声雾化;体外循环;心脏手术;婴幼儿;肺保护

Research on prevention of perioperative lung injury for infant patients with cardiopulmonary bypass by ambroxol hydrochloride preoperative atomization

Jin Yan, Zhao Kun, Chen Min, Zheng Xiao, Cui Qin

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

Corresponding author: Cui Qin, Email: 13809186551@126.com

[Abstract]: Objective To explore prevention of preoperative atomization ambroxol hydrochloride injection on perioperative lung injury in infant patients with cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** From November 2010 to October 2012, 300 infants undergoing cardiac surgery in our hospital were randomly divided into three groups (100 cases in each group). Group 1 (control group): none atomization inhalation therapy were applied; group 2 (conventional atomization group): traditional atomization inhalation was applied (twice/d) 3 days before operation; group 3 (ambroxol hydrochloride group): ambroxol hydrochloride atomization inhalation 3 days before operation followed with ambroxol hydrochloride intravenous injection after operation was applied. The respiratory mechanics index, oxygenated index and mechanical ventilation time and intensive care unit (ICU) time of patients in the 3 group were observed. **Results** There was no significant difference in the preoperative general information, CPB time and aortic clamping time in three groups. But after CPB, the respiratory mechanics index in three groups had a significant change, such as decrease of pulmonary compliance and increase of platform pressure and airway resistance. These changes were more obvious in the control group, in which, the lung static compliance (Cstat) decreased from 9.51 ± 2.55 to 7.38 ± 3.69 ($P < 0.05$), and the airway resistance (R) raised from 33.66 ± 6.84 to 43.86 ± 12.54 ($P < 0.05$), while those were not obviously in the other two groups, especially in the group 3. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ in three groups after CPB were dropped significantly ($P < 0.05 \sim P < 0.01$), but it was higher in the atomization group than that in the control group ($P < 0.05$). The mechanical ventilation time and ICU time of infants in both atomization groups were significantly shorter than

基金项目: 陕西省社会发展攻关项目资助(2012K16-05-06)

作者单位: 710032 西安,第四军医大学第一附属医院心血管外科(金 艳、赵 堃、郑 霄、崔 勤);麻醉科(陈 敏)

通讯作者: 崔勤, E-mail: 13809186551@126.com

that in group 1 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$). **Conclusion** The results suggest that perioperative, especially preoperative, application of ambroxol hydrochloride injection atomization may prevent lung injury in infant patients with cardiopulmonary bypass.

[Key words]: Ambroxol hydrochloride injection; Ultrasonic atomization; Cardiopulmonary bypass; Cardiac surgery; Infant; Lung protection

外科手术是治疗先天性心脏病的主要手段,体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)则是大多数心脏手术的必需前提条件,有分析表明婴幼儿 CPB 心内直视手术时年龄越小病死率越高,主要是机械物理因素、肺缺血再灌注、CPB 诱发的全身(系统)炎症反应综合征(system inflammatory reaction syndrome, SIRS)等多种因素可诱发急性肺损伤(acute lung injury, ALI)^[1-3],对于先天性心脏病患儿而言,心脏手术后 ALI 发生率 >2%,死亡率高达 15%~50%^[4-5]。为了减少 CPB 术后 ALI 的发生,笔者进行了术前盐酸氨溴索雾化吸入,结合术后静脉输注盐酸氨溴索预防婴儿 CPB 围术期肺损伤的临床研究,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组 选择 2010 年 11 月至 2012 年 10 月在西京医院接受心脏手术的 300 例婴儿,男 178 例,女 122 例,平均年龄(6.25±2.11)月。纳入标准:① 疾病:诊断明确的左向右分流型简单的先天性心脏病患儿;② 年龄:<1 岁;③ 其监护人愿意接受临床试验者。排除标准:① 合并心衰及其它脏器疾患;② 紫绀型先天性心脏病或术前合并肺炎;③ 有药物过敏史;④ 入选后发现不符合入选标准的病例。对符合研究条件的 300 例婴儿采用完全随机分组法、对照、双盲原则分成一个实验组和两个对照组,共分为 3 组,各组病例均为 100 例。

1.2 研究方法 对照组:术前不给予任何雾化吸入治疗;常规雾化组:术前 3 天给予传统雾化吸入,硫酸庆大霉素 4 万 U(国药准字 H41023678;安阳九州药业有限责任公司)、地塞米松 2 mg(国药准字 H37021969;辰欣药业股份有限公司)和注射用糜蛋白酶 2 000 U(国药准字 H11022351;北京双鹤药业股份有限公司)加生理盐水 10 ml,2 次/d。盐酸氨溴索雾化组:术前 3 天给予雾化吸入,盐酸氨溴索 15 mg(国药准字 J20080083;上海勃林格殷翰药业有限公司)加生理盐水 10 ml 入雾化吸入器(宝鸡德尔医疗器械制造有限公司)的雾化杯内,以 5 L/min 的氧流量驱动药液喷出形成气雾,由患儿家属将儿童雾化面罩置于患儿口鼻腔外持续进行雾化吸入,2

次/d;术后常规静脉注射盐酸氨溴索,4 mg/kg,3 次/d。控制条件:在实验过程中固定行雾化吸入的护士、手术医师、麻醉医师、灌注师及监护医师,术毕患儿入监护室后,呼吸机辅助呼吸(PB840,美国),条件为:潮气量 10~12 ml/kg,频率为 24~26 次/min,呼气末正压(PEEP)为 3~5 mm Hg,氧浓度 50%,适时有呼吸囊膨肺吸痰。

1.3 检测指标 ① 呼吸力学指标:肺静态顺应性(Cstat)、平台压(Plat)、气道阻力(R),检测时间点为麻醉诱导后及术后 20 min 内;② 氧合与通气功能指标:动脉氧分压(PaO₂)、动脉氧饱和度(SaO₂)及术后 1 h 和氧合指数(PaO₂/FiO₂);③ 机械通气时间、ICU 时间。

1.4 统计学方法 所有参数均用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 11.0 统计学软件进行分析,两组间均数采用 *t* 检验进行比较, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术前和术中基本情况 三组患儿在病种、年龄、体重、主动脉阻断时间(ACC)及 CPB 时间等方面无统计学差异($P > 0.05$),见表 1。各组手术顺利,无二次开胸或合并严重并发症,无死亡。

2.2 呼吸力学变化 尽管三组术前患儿呼吸力学指标基本一致,但是经过 CPB 后呼吸力学出现显著变化,表现为 Cstat 的下降、Plat 及 R 升高,见表 2。

2.3 氧合功能变化 三组病例经过 CPB 后由于高的吸入氧浓度,术后 PaO₂较术前显著升高,氧合指标显著下降,见表 3。

2.4 带机及 ICU 时间比较 与对照组比较,常规雾化组和盐酸氨溴索雾化组患儿术后带机时间和 ICU 时间均明显短于对照组($P < 0.01$)见表 4。

3 讨论

3.1 盐酸氨溴索雾化吸入对患儿呼吸力学、氧合功能的影响 目前认为婴幼儿 CPB 术后呼吸功能的改变主要由肺血管渗透性增加及肺表面活性物质(PS)减少所致。CPB 过程中肺脏出现缺血再灌注损伤,可导致肺血管损伤,肺微血管通透性增加;本

表 1 患儿术前基本资料 (n=100, $\bar{x}\pm s$)

组别	男/女(例)	年龄(月)	体重(kg)	CPB 时间(min)	ACC 时间(min)
对照组	55/44	6.36±2.52	6.17±1.84	52.11±15.65	12.59±5.47
常规雾化组	64/36	6.18±2.43	6.51±2.05	56.42±17.33	14.51±8.22
盐酸氨溴索雾化组	59/42	6.15±2.22	6.46±2.55	54.35±14.54	13.78±6.57

表 2 CPB 后呼吸力学指标比较 (n=100, $\bar{x}\pm s$)

组别	Cstat (ml/cmH ₂ O)		Plat (cmH ₂ O)		R [cmH ₂ O/(L·s)]	
	基础值	术后 1 h	基础值	术后 1 h	基础值	术后 1 h
对照组	9.51±2.55	7.38±3.69 ^{##}	14.11±3.68	16.47±5.29 [#]	33.66±6.84	43.86±12.54 [#]
常规雾化组	9.46±3.52	7.89±4.37 [#]	14.00±5.12	17.22±4.94 [#]	34.58±7.51	41.23±7.65 [#]
盐酸氨溴索雾化组	9.33±4.11	9.22±4.23 ^{* * &}	13.86±4.53	14.91±3.68 ^{* &&}	33.69±6.99	37.28±5.47 ^{* *}

注:与基础值比较,[#]P<0.05,^{##}P<0.01;与对照组比较^{*}P<0.05,^{**}P<0.01;与常规雾化组比较,[&]P<0.05,^{&&}P<0.01。

表 3 不同时间点氧合指标比较 (n=100, $\bar{x}\pm s$)

组别	CPB 前			CPB 后 1 h		
	SaO ₂ (%)	PaO ₂ (mm Hg)	PaO ₂ /FiO ₂	SaO ₂ (%)	PaO ₂ (mm Hg)	PaO ₂ /FiO ₂
对照组	95.11±2.13	89.95±4.68	428±25	97.77±12.25	240±34 ^{##}	300±26 ^{##}
常规雾化组	95.68±4.21	88.68±2.69	422±42	99.24±21.32	270±44 ^{* ##}	337±45 ^{* ##}
盐酸氨溴索雾化组	94.17±5.43	85.62±2.47	407±22	99.85±23.69	295±51 ^{* ##}	368±25 ^{* ##}

注:与基础值比较,[#]P<0.05,^{##}P<0.01;与对照组比较^{*}P<0.05,^{**}P<0.01。

表 4 各组患儿带机及 ICU 时间 (n=100, $\bar{x}\pm s$)

组别	带机时间(h)	ICU 时间(d)
对照组	26.7±2.55	3.79±0.22
常规雾化组	18.4±1.54 [*]	2.93±0.87 [*]
盐酸氨溴索雾化组	15.6±1.78 [*]	2.41±0.14 ^{* *}

注:与对照组比较^{*}P<0.01。

研究表明 CPB 对呼吸力学的影响主要表现为肺顺应性下降、气道压及气道阻力升高。有研究发现 CPB 中存在有毒性的氧自由基形成,同时 CPB 可抑制肺表面活性物质的合成并降低其活性,加速氧化应激,从而导致肺泡张力增加、顺应性下降,使术后易于产生肺不张,进而导致正常肺泡与不张肺泡间剪切力增加,严重时导致 ALI 或急性呼吸窘迫综合征^[2-3]。尽管近年来麻醉、心肌保护、手术技术和术后监护都有进步,但 ALI 仍是婴幼儿心脏手术后死亡的重要原因。

盐酸氨溴索是一种较新的黏液溶解剂,近年来其对呼吸系统的保护作用倍受关注,它具有溶解黏液、抗氧化和抗炎成分,并可促进表面活性物质生成、减轻氧化应激对脂类的损害^[4]。盐酸氨溴索还能刺激呼吸道界面活性剂的形成,调节浆液性与黏液性物质的分泌,可同时改进呼吸道纤毛区与无纤

毛区的消除作用,降低痰液及纤毛的黏着力,与其它黏液溶解剂相比,它可使黏液容易从肺泡和支气管壁解离下来,使痰液易于排出外,还可促进 II 型肺泡上皮细胞生成肺表面活性物质。已有研究表明术后使用盐酸氨溴索对 ALI 有保护作用,而盐酸氨溴索用于预防 CPB 后婴幼儿肺损伤研究较少,聂磊、刘一骐等^[8]研究表明 CPB 术前静脉应用小剂量盐酸氨溴索可以通过减少氧自由基的产生,减轻 CPB 术后的肺再灌注损伤。但有关盐酸氨溴索在 CPB 术前的最佳用量、应用时期和用药途径等问题还需进一步的研究。

3.2 盐酸氨溴索雾化吸入可缩短带机时间和 ICU 时间 雾化吸入是临床上较好的物理与化学治疗相结合的去痰消炎手段,具有简单易行、安全性高、不良反应小等优点^[6],现已作为大部分胸部手术患者的常规护理措施之一,它可以润滑气道,稀释呼吸道

分泌物,从而有利于痰液排出,可明显减少术后胸部并发症^[7]。静脉输注盐酸氨溴索作用于全身,靶器官药物浓度相对较低,且有可能出现全身过敏症状,而雾化吸入则通过高速气流将盐酸氨溴索激发为微粒或雾粒,随着患儿吸气进入呼吸道深部,用量少,局部浓度高,既增加了药物的生物利用度,又恢复了气道黏液保护层,隔离外界刺激。目前广泛采用的雾化吸入液配制的药物是庆大霉素,糜蛋白酶,因痰中的 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 及脓液中的酸性和厌氧环境而影响氨基糖甙类药物的抗菌活性,故此类药物用于雾化吸入的疗效有一定局限性,而且局部应用抗生素易引起细菌耐药性的产生。笔者的研究表明术前即开始应用盐酸氨溴索雾化吸入可以减轻 CPB 后呼吸力学不良改变,配合术后静滴方式继续应用盐酸氨溴索雾化治疗,更加有益于患儿术后气道管理,有助于肺顺应性恢复,气道压及肺阻力的下降,促进患儿自主呼吸功能恢复,缩短带机时间及 ICU 治疗时间。

3.3 护理方面需注意的问题 ① 雾化吸入时,护理人员必须专人操作,雾化量适中,患儿可取半坐卧式,让患儿斜靠在家长左臂弯处,家长右手持雾化面罩同时经口腔和鼻腔进行雾化吸入。② 注意患儿口腔清洁,预防口腔感染。使用过的雾化器进行清水冲洗干净后放置,再次使用前应用含氯消毒剂(有效浓度 1 000 mg/L)浸泡 30 min,处理后的雾化吸入器经清洗后给患儿使用。③ 雾化吸入结束后,严密观察患儿呼吸症状与体征,及时给予拍背、吸痰等呼吸道护理措施,可明显改善患儿呼吸功能,减少术后胸部并发症。④ 护理工作中需注意严格无菌操作,避免血液细菌感染,吸痰时操作要求正规并尽量轻柔,减少气道损伤,以最大限度发挥盐酸氨溴索

的呼吸道保护作用。

针对需进行 CPB 的婴幼儿,围术期给予盐酸氨溴索雾化,配合术后适量盐酸氨溴索静脉注射可明显保护其呼吸功能,在婴幼儿 CPB 术后呼吸功能保护方面值得推广。

参考文献:

- [1] 周智恩,严善秀,何伦德等.婴幼儿体外循环术后早期死亡原因分析[J].中国体外循环杂志,2012,10(2):99-102.
- [2] Cui Q, Zhou H, Zhao R, *et al.* The effects of open lung ventilation on respiratory mechanics and haemodynamics in atelectatic infants after cardiopulmonary bypass [J]. *J Int Med Res*, 2009, 37(1):113-120.
- [3] Fujii M, Miyagi Y, Bessho R, *et al.* Effect of a neutrophil elastase inhibitor on acute lung injury after cardiopulmonary bypass [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 10(6):859-862.
- [4] Farkhutdinov UR, Farkhutdinov RR, Petriakov VV, *et al.* Effect of mucolytic therapy on the production of reactive oxygen species in the blood of patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ter Arkh*, 2010, 82(3):29-32.
- [5] Wiktorska JA, Lewinski A, Stuss M, *et al.* Effects of certain antioxidants on lipid peroxidation process in lung homogenates of L thyroxine-receiving rats [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2010, 31(1):137-146.
- [6] 闫路勤.先天性心脏病并肺动脉高压患儿术后雾化吸入前列腺素 E1 对肺循环的影响[J].护理学报,2009,16(10A):66-68.
- [7] 刘永华,侯艳苗,王治国,等.盐酸氨溴索注射液雾化吸入治疗小儿支气管炎疗效观察[J].河北医药,2011,33(16):2485-2486.
- [8] 聂磊,刘一骐,杨劲松.术前使用沐舒坦对体外循环术后肺损伤的影响[J].医学临床研究,2006,(10)123-125.

(收稿日期:2013-10-21)

(修订日期:2014-02-18)

(上接第 189 页)

- [29] Guo L, Coyle L, Abrams RM, *et al.* Refining the human iPSC-cardiomyocyte arrhythmic risk assessment model[J]. *Toxicol Sci*, 2013, 136(2):581-594.
- [30] Mandel Y, Weissman A, Schick R, *et al.* Human embryonic and induced pluripotent stem cell - derived cardiomyocytes exhibit beat rate variability and power-law behavior[J]. *Circulation*, 2012,125(7):883-893.
- [31] Kuzmenkin A, Liang H, Xu G, *et al.* Functional characterization of cardiomyocytes derived from murine induced pluripotent stem cells in vitro[J]. *FASEB J*, 2009, 23(12):4168-4180.
- [32] Jiang P, Rushing SN, Kong CW, *et al.* Electrophysiological properties of human induced pluripotent stem cells [J]. *Am J PhysiolCell Physiol*, 2010, 298(3):C486-495.
- [33] Kleger A, Seufferlein T, Malan D, *et al.* Modulation of calcium-activated potassium channels induces cardiogenesis of pluripotent stem cells and enrichment of pacemaker-like cells[J]. *Circulation*, 2010, 122(18):1823-1836.
- [34] Zhu WZ, Xie Y, Moyes KW, *et al.* Neuregulin/ErbB Signaling regulates cardiac subtype specification in differentiating human embryonic stem cells[J]. *Circ Res*, 2010,107(6):776-786.
- [35] Ben-David U, Benvenisty N. The tumorigenicity of human embryonic and induced pluripotent stem cells [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(4):268-277.

(收稿日期:2014-06-28)

(修订日期:2014-06-30)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.10

冠状动脉旁路移植术体外循环中心脏停搏液 对血浆渗透压的影响

张涛, 高长青, 王加利, 李佳春, 骆 葵, 马 兰, 文 宇, 肖苍松, 王 嵘

[摘要]:目的 观察在冠状动脉旁路移植术(CABG)体外循环(ECC)中,使用心肌保护麻痹溶液(HTK液)进行心肌保护时,患者血浆渗透压及血钠浓度的变化规律。**方法** 选择2013年01月至2013年3月68例在本科行ECC下CABG的患者,其中男55例,女13例,年龄39~81岁,体重50~99 kg。常规采用浅低温ECC,滚压泵单次灌注4℃ HTK液1 500~3 000 ml行心肌保护。分别于ECC前(T1)、ECC开始后(T2)、HTK液灌注结束后(T3)、ECC 30 min时(T4)、停机前(T5)、拔除主动脉插管后(T6)及出手术室前(T7)抽取动脉血检测血Na⁺浓度及血浆渗透压。记录术后呼吸机辅助时间、ICU停留时间、术中及术后24 h内输血量、术后24 h内心包纵隔引流量、术后神经系统并发症等术后一般情况。**结果** 全部患者无死亡,均痊愈出院,未见神经系统并发症发生。血Na⁺浓度T1与T2相比无明显差异($P>0.05$),HTK液灌注结束后(T3)显著降低(与T1、T2相比 $P<0.001$),之后在T4、T5及T6时间点逐渐回升,至T7时间点基本回升至基础水平;血浆渗透压的变化情况与血Na⁺浓度变化基本类似,T1与T2相比无明显差异($P>0.05$),HTK液灌注结束后(T3)显著降低(与T1、T2相比 $P<0.001$),之后在T4、T5及T6时间点逐渐回升,至T7时间点基本回升至基础水平。**结论** HTK液作为心脏停搏液用于CABG中具有良好的心肌保护效果,但同时也会导致血Na⁺浓度及血浆渗透压显著降低,应给予足够重视并积极处理。

[关键词]: 体外循环;HTK液;低钠血症;血浆渗透压

The influence of HTK cardioplegia solution on the plasma osmotic pressure of patients underwent coronary artery bypass grafting with extracorporeal circulation

Zhang Tao, Gao Chang-qing, Wang Jia-li, Li Jia-chun, Luo Jin, Ma Lan, Wen Yu, Xiao Cang-song, Wang Rong

Department of Cardiovascular Surgery of PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Gao Chang-qing, Email: 301boss@sina.cn

[Abstract]: Objective To observe the influence of histidine-tryptophane-ketoglutarate (HTK) cardioplegia solution on the plasma osmotic pressure of patients underwent coronary artery bypass grafting with extracorporeal circulation (ECC). **Methods** From January 2013 to March 2013, total 68 patients (55 males and 13 females) underwent coronary artery bypass grafting with ECC in our department. The age of these patients was 39-81 years old, and body weight was 50-99 kg. Routinely mild hypothermia ECC was applied. 1500-3000 mL 4℃ HTK solution was perfused by the pump for myocardial preservation. The arterial blood samples of all patients were taken to measure the concentration of serum sodium and the plasma osmotic pressure at these time points: before ECC (T1), before administration of HTK solution (T2), after administration of HTK solution (T3), 30 min after ECC beginning (T4), ECC ending (T5), aortic cannula removing (T6) and patient leaving operating room (T7). **Results** A total of 68 patients were included in the study. All patients were normo-natremic at start of surgery. All patients developed hyponatremia after administration of HTK solution with a significant drop of serum sodium of 15 mmol/L ($P<0.01$). Meanwhile, the plasma osmotic pressure dropped significantly after administration of HTK solution ($P<0.01$). Both the serum sodium and the plasma osmotic pressure didn't reverse to the basic level (T1) until patients leaved operating room (T7). **Conclusion** Both acute hyponatremia and low plasma osmotic pressure could occur during cardioplegia perfusion with HTK solution in coronary artery bypass grafting with ECC, and different strategy of ECC should be applied in this situation.

[Key words]: Extracorporeal circulation; Histidine-tryptophane-ketoglutarate solution; Hyponatremia; Plasma osmotic pressure

作者单位: 100853 北京, 中国人民解放军总医院心血管外科

通讯作者: 高长青, Email: 301boss@sina.cn

对绝大部分心脏直视术而言,体外循环(extracorporeal circulation, ECC)中缺血阻断期间的心肌保护是一个重要环节,在缺血期间加强心肌细胞保护,

减轻缺血再灌注损伤尤为重要,关系着手术成败及术后患者心功能恢复。心肌保护麻痹溶液(histidine-tryptophan-ketoglutarate solution, HTK 液)是目前较为常用的心脏停搏液,被广泛应用于脏器移植时器官保存和心脏手术期间的心肌保护,国内外众多研究证实其具有良好的心肌保护效果^[1-3]。HTK 液为细胞内液型心脏停搏液,其钠浓度仅为 15 mmol/L,短时大量进入循环中可能引起严重的低钠血症、降低血浆渗透压,对患者内环境产生显著影响,然而相关研究少见报道。本研究拟观察在冠状动脉旁路移植术(CABG)ECC 中,使用 HTK 液进行心肌保护时,患者血浆渗透压及血 Na⁺浓度的变化规律,以期临床更为安全合理的应用 HTK 液提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2013 年 01 月至 2013 年 3 月 68 例在本科行 ECC 下 CABG 的患者,其中男 55 例,女 13 例,年龄 39~81(62.53±8.45)岁,体重 50~99(69.71±10.19)kg,心功能 II~IV 级,肝、肺、肾功能正常或基本正常。

1.2 ECC 方法 均采用静吸复合麻醉。使用 Jostra HL 20 型人工心肺机,进口膜式氧合器(Terumo R18 或 Maquet VKMO 30 000)。预充液为乳酸林格液 800~1 000 ml,5%或 20%人血白蛋白 10~20 g(100~250 ml),5% NaHCO₃ 10~20 ml。常规采用浅低温 ECC,ECC 中肛温控制在 30~32℃,采用 α-稳态血气管理。ECC 中维持中流量[50~80 ml/(min·kg)]灌注,维持平均动脉压于 50~80 mm Hg,平均动脉压<50 mm Hg 时给予适量去氧肾上腺素,维持混合静脉血氧饱和度(SvO₂)>65%。ECC 中常规应用负压辅助静脉引流装置(VAVD, Maquet VAVD controller),负压值控制于-20~40 mm Hg。ECC 中常规应用超滤(Terumo CX*HC 11S)。

1.3 心肌保护方法 常规采用滚压泵通过停搏液灌注系统(Medtronic XP 41B)单次灌注 4℃ HTK 液行心肌保护,单次灌注总量为 1 500~3 000 ml(25~30 ml/kg),灌注压力控制于 130~150 mm Hg,灌注时间约为 4~6 min。

1.4 检测指标 分别于 ECC 前(T1)、ECC 开始后(T2)、HTK 液灌注结束后(T3)、ECC 30 min 时(T4)、停机前(T5)、拔除主动脉插管后(T6)及出手术室前(T7)抽取动脉血检测(NOVA CCX analyzer)血 Na⁺浓度及血浆渗透压。记录术后呼吸机辅助时间、ICU 停留时间、术中及术后 24 h 内输血量、术后 24 h 内心包纵隔引流量、术后神经系统并发症等术

后一般情况。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 11.0 软件系统,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,不同时间点的数据比较采用 *t* 检验,计数资料采用 X²检验, *P* < 0.05 为差异有显著性。

2 结果

2.1 一般情况 本组患者无死亡,均痊愈出院,并发症(出血、肺部感染、肾功能不全等)发生率为 4.4%(3/68 例),未见神经系统并发症发生。术中常规使用左乳内动脉与前降支吻合,大隐静脉与其它靶血管吻合,搭桥 2~4(3.03±0.59)支。患者术中及术后一般情况见表 1。

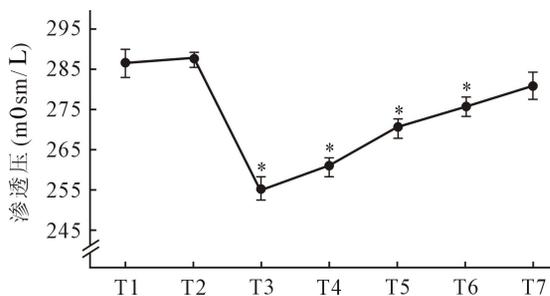
表 1 患者术中及术后一般情况($\bar{x}\pm s$)

项目	数据
ECC 时间 (min)	92.54±22.97
阻断时间 (min)	61.49±21.71
HTK 灌注总量 (ml)	2018.33±433.31
心脏自动复苏率 (%)	82.35 (56/68)
ECC 中超滤量 (ml)	5102.21±1181.12
ECC 中液体平衡量 (ml)	-(957.94±710.55)
ECC 结束时 Het (L/L)	0.32±0.02
术中输血量 (U)	2.21±0.02
呼吸机辅助时间 (h)	17.53±4.51
ICU 停留时间 (h)	62.17±11.65
术后 24 h 内引流量 (ml)	398.36±178.54

2.2 术中血 Na⁺浓度变化情况 ECC 开始后、HTK 液灌注前(T2)血 Na⁺浓度与 ECC 前基础值(T1)相比无明显差异[(142.44±3.29) vs. (142.70±4.76) mmol/L, *P* > 0.05]。HTK 液灌注结束后(T3)血 Na⁺浓度显著降低[(126.92±6.09) mmol/L, 与 T1、T2 相比 *P* < 0.001]。之后在 T4[(130.76±5.02) mmol/L]、T5[(133.75±4.38) mmol/L]及 T6[(136.00±3.14) mmol/L]时间点逐渐回升,至患者出手术室前的 T7[(137.63±4.33) mmol/L, 与 T1 相比 *P* = 0.0569]基本回升至基础水平。术中血 Na⁺浓度变化趋势见图 1。

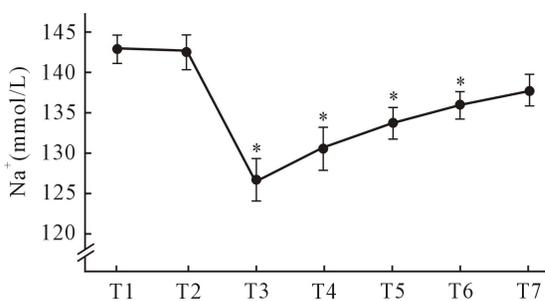
2.3 术中血浆渗透压变化情况 血浆渗透压的变化情况与血 Na⁺浓度变化基本类似。ECC 开始后、HTK 液灌注前(T2)血浆渗透压与 ECC 前的基础值(T1)相比无明显差异[(285.28±3.46) mOsm/L vs. (284.50±7.59) mOsm/L, *P* > 0.05], HTK 液灌注结束后(T3)血浆渗透压显著降低[(255.27±6.43)

mOsm/L, 与 T1、T2 相比 $P < 0.001$]。之后在 T4 [(260.70 ± 4.09) mOsm/L]、T5 [(269.63 ± 5.49) mOsm/L] 及 T6 [(274.30 ± 5.15) mOsm/L] 时间点逐渐回升, 至患者出手术室前的 T7 [(279.33 ± 7.42) mOsm/L], 与 T1 相比 $P = 0.3379$] 基本回升至基础水平。术中血浆渗透压变化趋势见图 2。



注: * 表示与 T1 时间点比较 $P < 0.05$

图 1 CABG 术中血 Na⁺ 浓度变化趋势图



注: * 表示与 T1 时间点比较 $P < 0.05$

图 2 CABG 术中渗透压变化趋势图

3 讨论

HTK 液作为脏器保护液已在临床应用多年, 但作为常规心脏外科手术中的心肌保护液, 仅于近几年才在国内应用^[3-5]。HTK 液具有低钾、低钠、低钙的特点, 并含有较强缓冲能力的组氨酸缓冲系统, 其离子浓度更接近于细胞内液, 特别是 Na⁺ 浓度与细胞内液相同。因此, 灌注 HTK 液时, Na⁺ 内流停止, 心肌细胞动作电位不能生成, 从而使心脏于舒张期停搏, 较好的保存了心肌细胞中的能量物质。本组患者心脏自动复苏率较高, 达到 82.35% (56/68 例), ECC 中阻断期内心脏停跳效果良好, 术后未见与心肌保护不佳相关的严重低心排等并发症, 说明 HTK 液作为心脏停搏液用于 CABG 中有着良好的心肌保护效果。

然而, 由于 HTK 液的 Na⁺ 浓度仅为 15 mmol/L, 且需要短时 (几分钟内) 大量 (通常需要 2 000 ml, 一些病例中用量更多) 灌注, 因此, 这些 HTK 液一旦进

入患者循环中, 即可能会导致血 Na⁺ 浓度及血浆渗透压严重降低。文献报道急性进行性低钠血症可导致脑水肿发生, 甚至最终引起患者脑疝和死亡, 严重影响患者愈后^[6]。

Kim 等^[7] 研究了婴幼儿 (628 例患儿, 平均年龄 6 个月) 心脏直视术中使用两种不同心脏停搏液对血 Na⁺ 浓度的影响, 发现低钠血症的发生与使用 HTK 液显著相关, 该组患儿术后与低钠血症有关的神经系统并发症发生率为 2.9% (18/628 例), 但在其研究中未报道血浆渗透压的改变情况。Lindner 等^[8] 研究了在微创主动脉瓣置换术中使用 HTK 液作为心脏停搏液对患者血 Na⁺ 浓度和血浆渗透压的影响, 与 Kim 等人的研究类似, 他们发现所有患者均出现了明显的低 Na⁺ 血症, 但 ECC 中各时间点的血浆渗透压计算值 [其计算公式为: 血浆渗透压计算值 = 2 × Na⁺ + 血糖值 (mmol/L)] 与基础值相比却没有显著差异, 由此认为灌注 HTK 液引起的低钠血症是一种等渗性的低钠血症, 无需特殊治疗。

笔者的研究发现, 在 CABG 的 ECC 中, 灌注 HTK 液后血 Na⁺ 浓度较基础值显著下降 (下降程度达基础值的 11.06%), 且持续时间较长, 直至 ECC 结束后患者离开手术室之前才基本回升至正常水平 (绝对值仍小于基础值, 但差异不具显著性), 这与之前的研究结果一致。但是与 Lindner 等人的研究结果不同的是, 笔者发现伴随血 Na⁺ 浓度的显著下降, 血浆渗透压也明显降低 (下降程度达基础值的 10.27%), 并持续至患者离开手术室之前才基本回升至正常水平。可见, HTK 液不仅影响患者血 Na⁺ 浓度, 也同时显著降低患者血浆渗透压, 应该给予足够重视、积极处理。笔者在实际工作中, 采取了适当补充浓 NaCl (10%) 及快速超滤的方法以应对 HTK 液引起的患者内环境紊乱。本组患者 ECC 中平均补充浓 NaCl 量为 (7.3 ± 1.6) g, 平均超滤量为 (5 102.21 ± 1181.12) ml, 较为有效、及时的提高了患者的血 Na⁺ 浓度及血浆渗透压, 术后患者恢复顺利, 未见明显神经系统并发症发生。说明如果给予足够重视并积极处理, HTK 液作为心脏停搏液用于 CABG 中的心肌保护是安全有效的。

综上所述, HTK 液作为心脏停搏液用于 CABG 中具有良好的心肌保护效果, 但同时也会导致血 Na⁺ 浓度及血浆渗透压显著降低, 应给予足够重视并积极处理。

参考文献:

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.11

采用血栓弹力图监测冠状动脉旁路移植术 对血小板功能的影响

崔华楠, 吴明营, 周自强, 王妍军

[摘要]:目的 用血栓弹力图(TEG)监测体外循环下冠状动脉旁路移植术(CABG)与非体外循环下冠状动脉旁路移植术(OPCAB)对患者凝血及血小板功能的影响。**方法** 连续选取 2012 年 4 月至 12 月患者 48 例,前瞻性随机分为 CABG 组($n=28$)和 OPCAB 组($n=20$)。分别于肝素化前 5 min 及鱼精蛋白中和后 10 min 经中心静脉导管采血,采用 TEG 及 Platelet Mapping™ 系统检测两组患者的凝血和血小板功能,同时测定激活全血凝固时间(ACT)及血常规。记录术后出血量及同种异体输血量。**结果** 两组患者鱼精蛋白中和后相比肝素化前 ACT、R 值、K 值及 α 角均无显著差异;但 MA 值、血小板抑制率(INH_{ADP} 、 INH_{AA})差异显著($P<0.05$)。肝素化前两组患者的 ACT 值及 TEG 参数值相比无显著差异;鱼精蛋白中和后两组患者的 R 值、K 值及 α 角相比差异不显著,但 MA 值、 INH_{ADP} 、 INH_{AA} 相比差异显著($P<0.05$)。术后 OPCAB 组引流量及输血量明显少于 CABG 组($P<0.05$)。**结论** 血小板功能受损是导致 CABG 凝血功能受损的主要原因。与 CABG 相比,OPCAB 有益于保护血小板和凝血功能,减少术后异常出血及输血量。

[关键词]: 冠状动脉旁路移植术;血栓弹力图;血小板功能

Changes of coagulation and platelet function in patients undergoing coronary artery bypass grafting

Cui Hua-nan, Wu Ming-ying, Zhou Zi-qiang, Wang Yan-jun

Cardiovascular Center, Beijing Tong Ren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730

Corresponding author: Wu Ming-ying, Email: trwumy@163.com

[Abstract]: Objective This study was designed to evaluate the changes of coagulation and platelet function in patients undergoing coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass (CPB) by thromboelastography (TEG) and platelet mapping. **Methods** Between April 2012 and December 2012, 48 consecutive patients received coronary artery bypass. They were randomly assigned to two groups. 20 underwent off-pump coronary artery bypass (OPCAB group) and 28 underwent coronary artery bypass grafting (CABG) with CPB (CCABG group). Blood samples were collected at 5 minutes before heparinization and 10 minutes after heparin neutralization. Coagulation function was studied with TEG and platelet mapping assay, activated clotting time (ACT) and blood routine analysis. Postoperative blood loss and transfusion were recorded. **Results** There were no significant differences in TEG assay and ACT between groups before heparinization. After heparinization, R-time, K-time and α -angle were insignificantly different between the two groups, while maximal amplitude and inhibition of platelet were significantly different. Furthermore, R-time, K-time was slightly increased, and α -angle (α) was slightly decreased after neutralization, but maximal amplitude was significantly lower and inhibition of platelet was significantly increased in the CCABG groups ($P<0.05$). Postoperative blood loss and transfusion in OPCAB group were both lower than those in CCABG group. **Conclusion** Impairment of platelet function contributes primarily to the postoperative dysfunction of coagulation. Compared with CCABG, OPCAB is in favor of protection of platelet function and coagulation, helping lower postoperative bleeding and transfusion volume.

[Key words]: Coronary artery bypass grafting; Thromboelastography; Platelet function

基金项目:北京市教委科技发展计划项目(KM201010025018)

作者单位:100730 北京,首都医科大学附属北京同仁医院心血管中心

通讯作者:吴明营,E-mail: trwumy@163.com

体外循环下冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)是冠心病治疗的有效方法,能有效地改善患者心肌供血,提高生活质量。但手术可能导致凝血功能障碍,出现异常出血,影响患

者恢复和手术效果。本研究应用血栓弹力图(TEG)及血小板图(Platelet Mapping™系统)监测体外循环下 CABG 与非体外循环下冠状动脉旁路移植术(off-pump coronary artery bypass, OPCAB)患者的凝血和血小板功能变化,记录术后引流量及输血量,比较不同手术方式对血小板数量和功能的影响,探求 CABG 围术期凝血和血小板功能变化的原因。

1 资料与方法

1.1 病例选择及分组 2012 年 4 月至 12 月选取在本院行 CABG 患者 48 例,年龄(66.1±6.8)岁,男性 33 例,女性 15 例,其中合并高血压 24 例,糖尿病 17 例,高脂血症 20 例。入选患者无凝血系统疾病,无肝、肾功能异常。前瞻性随机将患者分为 CABG 组(n=28)和 OPCAB 组(n=20)。本研究方案经过首都医科大学附属北京同仁医院伦理委员会批准,全部入选病例均签署知情同意书。

1.2 手术方法 所有患者术前 7~10 d 停用阿司匹林等抗血小板药物,由同一组医生完成手术。手术常规应用静脉复合麻醉。CABG 组在内乳动脉游离后,首次静脉注射肝素 3 mg/kg,术中维持活化凝血时间(ACT)>480 s,常规插管建立体外循环,使用膜式氧合器(Medos 7000)及动脉微栓滤器,停机后以 1:1 鱼精蛋白中和肝素。OPCAB 组在内乳动脉游离后,首次静脉注射肝素 1.5 mg/kg,术中维持 ACT>350 s,冠状动脉近端吻合完成后以 1:1 鱼精蛋白中和肝素。记录患者术前临床相关资料、术中手术状况,以及术后 6 h 引流量和同种异体输血量等。

1.3 血标本采集及处理方法 两组患者均于肝素

化前 5 min 及鱼精蛋白中和肝素后 10 min 从中心静脉导管取血测 ACT 值并应用 TEG 及 Platelet Mapping™检测凝血和血小板功能,记录 TEG 参数包括 R 值、K 值、α 角及最大振幅(Maximum amplitude, MA),并根据 Platelet Mapping™检测原理加入不同的试剂测定血小板抑制率(INH_{ADP} 、 INH_{AA})^[1]。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 11.5 软件包进行统计分析,测定值以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。两组间各参数比较用 *t* 检验,肝素化前及鱼精蛋白中和后比较用配对 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为统计学显著性检验标准。

2 结果

两组患者术后无二次开胸止血及死亡病例。患者一般情况、术前血红蛋白(Hb)浓度、血小板计数(Plt)、活化部分凝血激酶时间(APTT)、手术时间、手术搭桥支数、术后呼吸机使用时间两组相比差异不显著($P > 0.05$),术后 6 h 引流量及同种异体红细胞(RBC)及血浆(FFP)输入量 OPCAB 组比 CABG 组减少($P < 0.05$)。见表 1。

两组患者肝素化前及鱼精蛋白中和后的 R 值均超出正常范围(4~8 min);两组患者鱼精蛋白中和后 ACT 值及 TEG 参数与肝素化前相比,ACT、R 值、K 值及 α 角无显著差异;但 MA 值显著减少($P < 0.05$), INH_{ADP} 、 INH_{AA} 显著增加($P < 0.05$)。

肝素化前,两组的 ACT 值及 TEG 各参数值相比无显著差异($P > 0.05$);鱼精蛋白中和后,两组的 ACT 值、R 值、K 值及 α 角相比无显著差异,但 OPCAB 组相比 CABG 组 MA 值均显著增加($P < 0.05$), INH_{ADP} 、 INH_{AA} 均显著减少($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

项目	CABG 组(n=28)	OPCAB 组(n=20)	P 值
男性[例,(%)]	19(67.85)	14(70.00)	0.496
年龄(岁)	66.4±11.2	65.7±8.2	0.942
体重指数(kg/m ²)	24.25±3.02	23.99±3.15	0.904
高血压[例,(%)]	15(53.57)	9(45.00)	0.678
高血脂[例,(%)]	11(39.28)	9(45.00)	0.832
糖尿病[例,(%)]	9(32.14)	8(40.00)	0.902
吸烟史[例,(%)]	15(53.57)	12(60.00)	0.846
饮酒史[例,(%)]	3(10.71)	2(10.00)	0.712
Hb(g/L)	135.82±10.17	138.67±10.38	0.134
Plt(×10 ⁹ /L)	203.1±40.7	215.0±90.0	0.470
APTT(s)	27.3±6.4	26.8±3.3	0.093
搭桥支数	3.14±0.78	3.78±0.73	0.290
手术时间(min)	223.1±68.7	215.6±61.9	0.076
6 h 引流量(ml)	326.7±87.3	251.3±82.2	0.001
RBC 输入量(U)	4.08±2.54	2.63±1.14	0.026
FFP 输入量(ml)	834.3±225.7	457.2±215.3	0.018
呼吸机辅助时间(h)	15.56±5.68	15.74±4.87	0.875

表 2 两组患者 ACT 及 TEG 参数比较($\bar{x}\pm s$)

	CABG (n=28)		OPCABG (n=20)	
	肝素化前	鱼精中和后	肝素化前	鱼精中和后
ACT(s)	133.2±18.2	141.8±12.5	128.3±11.6	139.9±23.0
R	11.6±4.3	16.8±5.4	12.6±6.2	11.6±4.9
K	4.5±2.2	5.7±1.8	4.1±2.8	4.7±1.1
α	44.7±15.1	46.6±9.7	46.7±11.3	48.4±8.1
MA	55.1±10.6	48.9±7.7*	57.3±10.1	55.1±8.0*#
INH _{ADP}	24.1±16.9	63.9±20.1*	29.4±17.5	65.7±19.1*#
INH _{AA}	19.2±14.2	25.2±16.3*	15.7±11.3	32.8±18.4*#

注:与肝素化前相比 * $P < 0.05$; 与 CABG 组相比 # $P < 0.05$ 。

3 讨论

异常出血是体外循环心脏手术后的严重并发症,影响患者术后恢复。它不仅增加了同种输血量及相应的输血风险,而且增加围术期并发症和死亡率。目前认为血小板功能异常是体外循环心脏手术后出血的主要原因^[2]。因此,CABG 术后对血小板功能和数量的监测,对出血原因的判断意义重大。

TEG 能提供从血凝块开始形成到出现纤溶的连续的、定量的信息,完整地监测到血凝块形成及稳定的全过程,直接反应患者的凝血及血小板功能^[3]。TEG 参数包括 R 值、K 值、 α 角及 MA 值,并且根据血小板图检测原理可加入不同的试剂测定 INH_{ADP}、INH_{AA}。其中 R 值即血样开始检测到初始血凝块形成所需时间,当凝血因子缺乏或(和)抗凝剂存在时 R 值延长,高凝状态时缩短;K 值及 α 角主要与纤维蛋白原相关;而 MA 及 INH 主要取决于血小板的质和量,可直接反应血小板功能^[4]。因此,TEG 可有效监测凝血过程并反映血小板功能,当心脏术后引流量较多时,有益于指导术后出血的诊断及治疗^[5]。

本研究于肝素化前 5 min 及鱼精蛋白中和后 10 min 经中心静脉导管采血,采用 TEG 及 Platelet Mapping™ 系统检测两组患者的凝血和血小板功能。结果显示,肝素化前两组患者 R 值均延长且超出正常范围(4~8 min),表明患者术前的低分子肝素抗凝治疗影响了凝血功能,鱼精蛋白中和后两组患者 ACT 及 TEG 参数与肝素化前相比 ACT 值、R 值、K 值及 α 角无显著差异,但 R 值也出现延长,MA 值显著减少 ($P < 0.05$) 并低于正常范围(55~73 mm),INH_{ADP}、INH_{AA} 显著增加 ($P < 0.05$)。研究结果提示 CABG 及 OPCABG 均导致凝血功能障碍,且血小板功能受损是凝血功能障碍主要原因。

进一步 CABG 组与 OPCAB 组比较,肝素化前两

组患者的 ACT 值、R 值、K 值、 α 值、MA 值及 INH 值无显著差异;鱼精蛋白中和后两组的 ACT 值、R 值、K 值、 α 值无显著差异,MA 值及 INH 值差异显著 ($P < 0.05$)。CABG 组相比 OPCAB 组 MA 值均显著减少,INH_{ADP}、INH_{AA} 均显著增加,表明 CABG 患者的血小板功能受损情况较 OPCAB 患者严重,体外循环可能是血小板功能受损加重的主要原因。

目前体外循环对凝血功能的影响机理已有许多研究共识包括:① 体外循环装置的生物相容性触发了凝血过程;② 体外循环血流动力学的改变产生的剪切力使血小板变形、功能受损;③ 滚轴泵对管道中血液的机械挤压导致了血液成分的破坏及血小板功能的受损;④ 血液稀释^[6];⑤ 肝素、鱼精蛋白及其复合物可引起血小板减少,功能受损;⑥ 纤溶系统的激活^[7]等。本研究中,肝素化前 CABG 组与 OPCAB 组 ACT 值、R 值、K 值、 α 值、MA 值及 INH 值无显著差异。鱼精蛋白中和后 CABG 组比 OPCAB 组 MA 值减小,INH 值增大,并且差异显著。表明体外循环对凝血功能的影响主要是血小板功能受损。

许多文献报告 OPCAB 尽管避免了体外循环的影响,但凝血及血小板功能仍然受损^[8],这与本研究结果相符。主要原因包括:① 手术可引起血管内皮细胞的异常激活,导致凝血功能受损^[9];② OPCAB 中缝合及分流器等操作激活组织因子;③ 外科创伤致大量炎性介质释放^[10];④ 小剂量肝素、鱼精蛋白及其复合物。OPCAB 虽然不能避免对血小板功能的损伤,但由于不使用体外循环可以减轻对血小板功能的损伤程度,有益于减少凝血功能障碍^[9]。本研究中 OPCAB 组术后引流量及输血量明显少于 CABG 组。表明不同手术方式的 CABG 对凝血功能产生不同的影响。与 CABG 相比,OPCAB 更有益于减轻血小板和凝血功能的损伤,减少异常出血及输血量。

(转第 179 页)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.12

降低体外循环预充量实现低体重成人患者 围术期节约用血策略的研究

王会颖, 朱向辉, 龙 村, 李景文

[摘要]:目的 探讨降低体外循环预充量,减少低体重成人患者库存红细胞用量的方法。**方法** 将 60 例体重在 40~60 kg 的患者随机分为三组:A 组(Dideco905 膜式氧合器,儿童管道),B 组(希健成人膜式氧合器,儿童管道),C 组(JostraVK-MO70000 膜式氧合器,成人管道)。观察三组患者实际预充量、复温时间、术中用血例数、ICU 24 h 内用血例数、术后带管时间,监测转机前(T0)、转中(T1)、复温(T2)、停机(T3)、ICU 0 h(T4)、ICU 1 h(T5)、ICU 3 h(T6)血气指标。**结果** 三组在复温时间、术后带管时间,术中及术后 ICU 24 h 内用血量无统计学差异($P>0.05$)。C 组预充量大于 A、B 两组($P<0.05$)。血红蛋白浓度在 T1、T2 时间点有统计学差异($P<0.05$),其余各时间点无统计学差异($P>0.05$),T1、T2 时间点进行组间比较,C 组低于 A、B 两组($P<0.05$)。**结论** 通过改良体外循环预充管道,减少了预充液对低体重患者血红蛋白稀释的影响,减少了围术期库存红细胞的应用机率。

[关键词]: 体外循环;节约用血

Application of blood saving strategy in low-weight adults with heart disease during extracorporeal circulation

Wang Hui-ying, Zhu Xiang-hui, Long Cun, Li Jing-wen

Department of cardiopulmonary, Fuwai Hospital, Beijing, PR China

Corresponding author: Li Jing-wen, Email: lijingwen118@aliyun.com

[Abstract]: Objective To evaluate the effect of decreasing the extracorporeal circulation (ECC) priming volume for low-weight adults on reducing allogeneic blood transfusion in cardiac surgery. **Methods** Sixty low-weight adults (40–60 kg) were randomly divided into the following three groups: Group A (Dideco 905 oxygenator, children ECC circuit), group B (Xijian adult oxygenator, children ECC circuit), group C (Jostra VKMO7000 oxygenator, adult ECC circuit). Intra and post-operative (up to 24 hours after ICU administration) transfusion were collected. Rewarming time, priming volume and extubation time were also recorded. The blood gas analysis was performed at the following time points: before ECC (T0), after X-clamp (T1), rewarming (T2), conclusion of ECC (T3), arriving at ICU (T4), 1 h and 3 h after ICU administration (T5 and T6). **Results** There was no significant difference of rewarming time, extubation time and peri-operative RBC transfusion among the three groups ($P>0.05$). Compared with group A and B, group C had larger priming volume ($P<0.05$). Hemoglobin (Hb) concentrations at T1 and T2 were lower in group C. **Conclusion** The application of decreasing priming volume for low-weight adults can mitigate hemodilution and reduce the probability of peri-operative RBC transfusion.

[Key words]: Extracorporeal circulation; Blood conservation

心脏手术的体外循环(extracorporeal circulation, ECC)对于低体重的患者,特别是女性患者由于常规 ECC 管路预充量高,对患者的血液稀释大,为了维持 ECC 中红细胞比容会增加红细胞的使用率。本研究的目的是探讨降低 ECC 预充总量对减少库存红细胞应用的作用。

作者单位: 100037 北京,中国医学科学院 中国协和医科大学阜外心血管病医院体外循环科(王会颖、龙 村、李景文);274031,菏泽,山东省菏泽市人民医院麻醉科(朱向辉)

通讯作者: 李景文,Email:lijingwen118@aliyun.com

1 资料与方法

1.1 一般临床资料 选择阜外医院 2013 年 1 月至 2013 年 6 月的体重在 40~60 kg 择期手术患者,随机分为 A 组(Dideco 905 膜式氧合器,儿童管道)、B 组(希健成人膜式氧合器,儿童管道)、C 组(JostraVKMO70000 膜式氧合器,成人管道)三组,每组 20 例。A、B 两组患者使用儿童管道,静脉管径为 3/8 英寸,泵管管径 3/8 英寸。C 组使用成人管路,静脉管径为 1/2 英寸,泵管管径为 1/2 英寸。儿童管道与 Dideco 905 和希健成人膜式氧合器连接无需转

换接头,预充完成后回流室液面维持在 500 ml。所有患者排除二次转机,肝肾功异常者。所有管道为阜外医院定制管道,国产动脉微栓滤器,氧合血停搏液灌注系统。患者一般临床资料和各膜式氧合器技术参数见表 1、表 2。

1.2 麻醉和体外循环方法 所有患者均在全麻、低温、ECC 下完成手术。使用 Stockert S III 型人工心肺机、除膜式氧合器及管道因分组不同外,其余均应用相同的国产动脉微栓滤器、氧合血停搏液灌注系统、Medtronic 静脉氧饱和度监测仪、Stocker 变温水箱。预充乳酸林格液、万纹或佳乐施。根据患者体重及手术需要选择适当的动静脉插管及心内引流管。流量 2.2~2.6 L/(min·m²),平均动脉压维持在 60~80 mm Hg。

1.3 观测项目 记录三组患者实际预充量,记录三组患者复温前的温度和鼻咽温上升到 37.5℃的复温时间、术中用血例数、ICU 24 h 内用血例数、术后带管时间。监测转机前(T0)、停跳液灌注后(T1)、复温(T2)、停机(T3)、ICU 0 h(T4)、ICU 1 h(T5)、ICU

3 h(T6)血气指标。使用美国产 NOVE 血气机。

1.4 统计学方法 所有数据均利用 SPSS 12.0 统计软件进行统计分析。正态分布通过标准化正态概率图进行确认(P-P 图)。连续变量表示为平均值±标准误或中位数(25~75 百分位数)。连续变量采用方差分析进行比较。组间比较采用 LSD 检验,分类变量以百分比表示,采用卡方或 Fisher 精确检验进行比较。*P* < 0.05 为具有显著性差异。

2 结果

2.1 临床资料 三组患者在年龄、性别比、体重、体表面积、体外循环时间、阻断时间、病种分部无统计学差异(*P* > 0.05)。见表 1。

2.2 ECC 物品使用及用血情况 A 组和 B 组使用儿童管道,C 组使用成人管道。A 组 ECC 管路静态预充量(1 362±128)ml,B 组为(1 450±245)ml,两组都低于 C 组(1 680±169)ml(*P* < 0.05),A,B 两组比较无统计学差异(*P* > 0.05)。三组复温时间、术后带管时间,术中及术后 ICU 24 h 内用量无统计学

表 1 三组患者一般临床资料(n=20, $\bar{x} \pm s$)

项目	A 组	B 组	C 组
年龄(岁)	42.57±14.41	38.13±21.20	38.71±13.09
体重(kg)	46.30±3.69	47.13±4.65	48.6±5.15
体表面积(m ²)	1.51±0.80	1.51±0.79	1.55±0.08
男/女(例)	3/17	6/14	4/16
体外循环时间(min)	92.9±42.91	72.31±23.92	90.95±43.53
阻断时间(min)	58.38±34.67	45.31±22.13	62.81±35.98
MVR(例)	6	7	6
BVR(例)	3	1	3
ASD(例)	5	9	5
VSD(例)	5	3	4
其它(例)	1	0	2

注:MVR:二尖瓣置换术;BVR:双瓣置换术;ASD:房间隔修补术;VSD:室间隔修补术。

表 2 体外循环物品使用情况及用血情况

项目	A 组	B 组	C 组
人工心肺机	Stockert S III	Stockert S III	Stockert S III
氧合器	Dideco905	希健成人型	JostraVKMO70000
静脉管路	管径(英寸) 3/8 管长(cm) 135	3/8 135	1/2 140
泵管	管径(英寸) 3/8 管长(cm) 185	3/8 185	1/2 190
预充总量(ml)	1 362±128	1 450±245	1 680±169 *
开始复温温度(℃)	30.8±1.8	31.2±0.9	31.3±1.1
停止复温温度(℃)	37.2±1.1	37.1±0.8	36.8±1.2
复温时间(min)	31.5±6.7	30.3±8.6	30.1±5.4
术后带管时间(h)	16.9±10.4	12.8±6.4	13.7±8.2
术中用血(例)	1	2	3
ICU 用血(例)	1	1	2

注:与 A、B 组相比 * *P* < 0.05。

表 3 三组患者 Hb 变化情况 ($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
A 组	120.4±9.2	79.7±8.7	82.3±9.4	87.0±10.2	100.9±14.1	102.5±13.2	112.7±13.8
B 组	121.1±8.4	79.0±6.8	82.0±4.4	87.7±5.0	101.3±11.6	108.2±8.5	114.5±10.1
C 组	120.2±7.8	74.2±6.3*	77.3±5.2*	84.4±7.7	94.8±10.4	105.7±11.5	112.1±12.7

注:与 A、B 两组相比 * $P < 0.05$

差异 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 三组患者血红蛋白(Hb)浓度 三组患者 Hb 浓度在 T1、T2 时间点有统计学差异 ($P < 0.05$), 其余各时间点无统计学差异 ($P > 0.05$)。对 T1、T2 时间点进行两两组间比较, C 组低于 A、B 两组 ($P < 0.05$), A、B 两组之间无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 3。

3 讨论

越来越多的数据表明心脏手术患者输注异体红细胞可增加住院死亡率和并发症的发生率^[1]。有研究表明冠状动脉旁路移植术的患者在输注红细胞后远期存活率降低^[2]。并且输注红细胞会给患者带来许多不良影响, 如感染艾滋病、乙型和丙型肝炎等^[3-4]。

从本研究可见, Dideco905 与国产成人希健最大的流量范围相似, 在实际应用中对于低体重的成人这两种膜式氧合器是首选。虽然 Dideco905 气体氧合面积和热交换面积较希健成人膜式氧合器较小, 但是通过比较发现两组的复温速度和氧合没有统计学差异, 且两组预充对患者血液稀释较小(两组间无明显统计学差异)。笔者从膜式氧合器的参数上发现氧合器及回流室的所占预充量并不明显, ECC 管道才是决定预充量的关键。儿童管道主要静脉管路为 3/8 英寸, 泵管也为 3/8 英寸, 与传统成人管道相比减少了整体预充量。对于低体重的成年患者, 特别是女性患者, 由于其自身血容量较小, 预充量的大小对其影响很大。ECC 转流中维持合适的红细胞比容, 才能为患者提供充足的氧供。从本研究可见 C 组预充管道对患者血容量的稀释较大, 增加了术中库存红细胞的使用机率。本试验术中 A 组有一例患者输血, B 组两例输血, 均为在 ECC 转流中; C 组有三例患者术中输血, 其中两例为 ECC 转流中, 一例在停机之后。本院针对血液资源紧张的情况制定了术中血液制品输入和血液保护的实施指南, 规定在 ECC 转流中 Hb < 70 g/L 时才可以考虑用血; Hb 虽 < 70 g/L, 但预计经超滤停机时 Hb 可能 > 80 g/L, 则 ECC 中可以不输血; 对于停机之后输入机血和洗涤红细胞后, Hb 仍 < 80 g/L, 高龄和大血管手术的患者 Hb < 90 g/L 时要考虑输血。本次试验所有患者术中

输血都是依据这个指南。但是, 临床中受不同年龄患者、手术时间、关胸止血水平, 术后患者的胸液引流及容量情况, 以及各个临床医生对输血指南的掌握尺度不一致等多种因素的影响, 还需要共同加强对输血的认识。Surgenor SD 等多中心 9 079 名进行心脏冠状动脉旁路移植术的患者研究发现, 住院期间接受了 1 或 2 个单位红细胞的患者与未接受过红细胞的患者相比存活率降低 16%^[5], 可见少量的血制品的输注并未给患者带来益处。由于本次试验样本量较小, 虽然通过改良 ECC 预充管道, 减少了预充液对低体重患者 Hb 稀释的影响, 但尚需要进一步收集资料以验证其减少血制品应用的临床效果。

总之, 节约用血已是当务之急, 通过合理改良现有的 ECC 预充, 联合多种技术, 如静脉负压引流, 超滤和血液回收机等, 可以显著减少血液制品的应用^[6]。但在实施无血或少用血的过程中, 应视患者的安全为首位。需要结合患者年龄及术前状态, 针对某些手术情况如二次手术、长时间 ECC、再次转流等应谨慎对待。

参考文献:

- [1] Michalopoulos A, Tzelepis G, Dafni U, *et al.* Determinants of hospital mortality after coronary artery bypass grafting [J]. *Chest*, 1999, 115(6): 1598-1603.
- [2] Koeh CG, Li L, Duncan AI, *et al.* Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival [J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(5): 1650-1657.
- [3] Chelemer SB, Prato BS, Cox PM Jr, *et al.* Association of bacterial infection and red blood cell transfusion after coronary artery bypass surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2002, 73(1): 138-142.
- [4] Rogers MA1, Blumberg N, Saint SK, *et al.* Allogeneic blood transfusions explain increased mortality in women after coronary artery bypass graft surgery [J]. *Am Heart J*, 2006, 152(6): 1028-1034.
- [5] Surgenor SD, Kramer RS, Olmstead EM, *et al.* The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery [J]. *Anesth Analg*, 2009, 108(6): 1741-1746.
- [6] Durandy Y. Vacuum-assisted venous drainage, angel or demon? PRO [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2013, 45(2): 122-127.

(收稿日期: 2014-05-15)

(修订日期: 2014-07-14)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.13

氨甲环酸对机器人二尖瓣手术围术期 出血和凝血功能的影响

冯 龙, 陈婷婷, 周 琪, 王 刚

[摘要]:目的 评价在机器人二尖瓣手术中应用氨甲环酸对患者围术期出血的影响。方法 40 例择期行机器人二尖瓣手术患者随机分为两组:氨甲环酸治疗组(TG 组)和对照组(CG 组),每组各 20 例。TG 组患者在麻醉诱导完成后用时 10 min 给予氨甲环酸负荷剂量 15 mg/kg,然后以 10 mg/(kg·h)持续静滴至体外循环结束;CG 组患者术中不使用该药。记录患者基本资料、输液量、尿量、出血量、体外循环和升主动脉阻断时间、术后 24 h 胸腔引流量、带管时间,以及术前和术后 24 h 凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、肌酐(Cr)和血尿素氮(BUN)的数值。结果 两组患者基本资料、体外循环时间、升主动脉阻断时间、术后拔管时间相比差异无统计学意义($P>0.05$);TG 组术中出血量和术后 24 h 胸腔引流量分别为(215.4±42.2)ml 和(226±127)ml 均明显少于 CG 组的(285.6±51.6)ml 和(361±237)ml, ($P<0.05$);TG 组术后 24 h 的 PT 和 APTT 分别为(15.23±1.58)s 和(40.98±7.00)s,较 CG 组的(16.98±2.26)s 和(54.50±26.53)s 也明显缩短($P<0.05$);术前和术后 24 h 相比,两组患者的 Cr 和 BUN 值变化无统计学差异($P>0.05$)。结论 氨甲环酸可明显减少机器人二尖瓣手术中出血和术后 24 h 胸腔引流量,且对肾功能无明显影响。

[关键词]: 麻醉;氨甲环酸;失血;凝血功能;机器人二尖瓣手术

Effects of tranexamic acid on the perioperative bleeding and blood coagulation in robotic assisted mitral valve surgery

Feng Long, Chen Ting-ting, Zhou Qi, Wang Gang

Department of Cardiovascular Surgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Wang Gang, Email: anesth301@aliyun.com.cn

[Abstract]: Objective To evaluate the effects of tranexamic acid on the perioperative bleeding and blood coagulation in robotic assisted mitral valve surgery. **Methods** Forty patients scheduled to receive robotic assisted mitral valve surgery were randomly assigned into tranexamic acid group (TG) and control group (CG). In TG group, a loading dose of tranexamic acid 15 mg/kg was intravenously infused over 10 min after induction of anesthesia, and followed by continuous infusion of 10 mg/(kg·h) until the end of cardiopulmonary bypass (CPB), whereas in CG group tranexamic acid was not applied. The patient's characteristics, intraoperative blood loss and fluid infusion, length of CPB and aortic cross-clamp time, postoperative 24 h chest-tube drainages and the changes of PT, APTT, Cr and BUN were recorded. **Results** Comparisons between the two groups in the patient characteristics, fluid infusion, urines, amount of bleeding, length of CPB and aortic cross-clamp time, there were not statistically significant differences ($P>0.05$). The amount of bleeding and post-operation 24 h chest-tube drainages in TG group were significant less than those in CG group ($P<0.05$), which were (215.4±42.2) ml vs (285.6±51.6) ml and (226±127) ml vs (361±237) ml, respectively. PT and APTT in TG group were significantly shorter than those in CG group ($P<0.05$), which were (15.23±1.58)s vs (16.98±2.26)s and (40.98±7.00) s vs (54.50±26.53) s, respectively. The increase of plasma Cr and BUN at post-operation 24 h in CG group was more significant compared with that in TG group. **Conclusion** Tranexamic acid can significantly reduce the amount of bleeding and postoperative 24 h chest-tube drainages in robotic assisted mitral valve surgery, and has not obvious adverse effect on the kidney function.

[Key words]: Anesthesia; Tranexamic acid; Bleeding; Blood coagulation; Robotic assisted mitral valve surgery

基金项目: 解放军总医院临床科研扶持基金(2012FC-TSYS-1005)

作者单位: 100853 北京, 中国人民解放军总医院心血管外科

通讯作者: 王刚, Email: anesth301@aliyun.com.cn

机器人辅助二尖瓣手术已成为一种安全可行的手术方式^[1-2],该手术具有创伤小、恢复快、术后疼痛轻、减少通气支持和住院时间等优点^[3-5]。然而,体外循环可激活激肽和补体系统引起纤溶亢进,同时预充液对血液稀释也会影响凝血功能;另外,在开展机器人手术初期阶段,手术时间(包括体外循环时间)可明显长于传统开胸手术,这些因素均可导致手术出血和输血量的增加^[6-7]。有研究证实抗纤溶类药物(氨甲环酸、氨基己酸)用于心脏手术可明显减少出血量和输血量^[8-9]。本研究拟对氨甲环酸在机器人辅助二尖瓣手术中减少出血和改善凝血功能的相关作用进行研究。

1 材料和方法

1.1 一般资料 机器人辅助二尖瓣手术共 40 例,基本资料见表 1。将患者随机分为两组:氨甲环酸治疗组(TG 组)和对照组(CG 组),每组各 20 例。术前合并严重慢性阻塞性肺气肿[安静状态吸空气时动脉二氧化碳分压(PaCO_2) >50 mm Hg, $\text{PaO}_2<65$ mm Hg]、支气管哮喘、严重胸膜粘连、肾功能损害[肌酐(Cr) >130 $\mu\text{mol/L}$]以及可能对试验药物过敏的患者排除。

1.2 麻醉方法 术前 45 min 肌注吗啡 0.1 mg/kg 和东莨菪碱 0.3 mg。入室后在局麻下行左侧桡动脉穿刺建立有创动脉压监测。麻醉诱导采用咪达唑仑 0.1 mg/kg、舒芬太尼 1~1.5 $\mu\text{g/kg}$ 、哌库溴铵 0.1 mg/kg 和利多卡因 1 mg/kg,插入左侧双腔气管插管并用纤支镜定位。术中常规监测 ECG、脉搏氧饱和度(SpO_2)、呼气末二氧化碳分压($\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$)、鼻咽温、肛温、CVP、脑电双频指数(BIS)和尿量。持续泵注丙泊酚[2~4 mg/(kg·h)]以及间断静推舒芬太尼和肌松药维持麻醉,术中舒芬太尼用药总量约为 5~6 $\mu\text{g/kg}$ 。麻醉插管后在超声引导下于右侧颈内静脉放置 16 G 上腔静脉引导管和 7 F 双腔中心静脉导管。摆完体位后安放胸外除颤极板并放置食道超声(Transesophageal echocardiography, TEE)探头。TG 组患者在麻醉诱导完成后用时 10 min 静滴氨甲环酸(长春天诚药业有限公司)负荷量 15 mg/kg,然后持续滴注 10 mg/(kg·h)至体外循环结束;CG 组患者在术中不给该药。本研究给药方案和给药剂量主要参考 Dowd NP 等^[9]的药代动力学研究和 Fergusson DA 等^[10]的随机对照试验。手术结束后更换为单腔气管插管送返监护室。

1.3 建立体外循环 经股动脉(Fr 20),股静脉(Fr23, Bio-Medicus)及右侧颈内静脉插管建立外周体外循环。体外循环使用膜式氧合器(SX-18,

Terumo),连续血气监测(CDI-500, Terumo),负压辅助静脉引流装置(VAVD, Polystan)及超滤技术。使用 Chitwood 钳经胸阻断升主动脉,心肌保护采用 HTK 液经升主动脉根部顺行灌注。

1.4 手术过程 手术开始时行左侧单肺通气,于右侧胸壁定位插入 Trocar 并向胸腔内持续吹入 CO_2 (压力为 6~12 mm Hg)以使右侧肺萎陷。升主动脉阻断后,切开左房行二尖瓣修补或置换。心脏复跳后用 TEE 检查瓣膜活动、心脏收缩及排气情况以评估手术效果和指导停机。停机后用鱼精蛋白中和体内肝素,使 ACT 值恢复至术前基础水平。在内窥镜下仔细检查心脏切口缝合处及胸壁切口有无出血,逐个拔出机械手臂及 Trocar,放置胸腔闭式引流管。

1.5 检测指标 记录患者基本资料、输血量、尿量、出血量、体外循环和升主动脉阻断时间、术后 24 h 胸腔引流量、带管时间,以及术前和术后 24 h 凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血激酶时间(APTT)、肌酐(Cr)和血尿素氮(BUN)的数值。

1.6 统计学方法 所有数据均用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,正态分布的计数资料采用方差分析,组内比较采用配对资料 t 检验。 $P<0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基本资料相比无统计学差异($P>0.05$),见表 1。

2.2 TG 组患者术中出血量和术后 24 h 胸腔引流量明显少于 CG 组($P<0.05$);两组患者术中的输血量、尿量、体外循环和升主动脉阻断时间以及术后拔管时间相比无统计学差异($P>0.05$),见表 2。

2.3 术前两组患者血浆 Cr 和尿素氮(BUN)数值无统计学差异($P>0.05$);术后 24 h Cr 和 BUN 的数值较术前均明显升高($P<0.05$),而两组之间相比升高变化无统计学意义($P>0.05$)。术后 24 h TG 组患者凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血激酶时间(APTT)值明显小于 CG 组($P<0.05$),而术前无差异($P>0.05$),见表 3。

3 讨论

纤溶亢进是引起体外循环心脏手术中和术后出血增加的一个重要原因,最近有 Meta 分析证实在体外循环心脏手术中预防或治疗纤溶亢进可有效减少术后出血^[9,11]。氨甲环酸作为抗纤溶药物在心脏手术中已广泛使用,可明显减少术中失血和输血量,并可降低因出血再次手术的风险^[6,12]。在 2012 年国际微创心胸手术共识中以 I 级 A 类药物推荐氨甲

表 1 两组患者基本资料(n=20, $\bar{x}\pm s$)

项目	TG 组	CG 组
年龄(岁)	24~64(44.6±10.9)	19~67(46.9±14.5)
体重(kg)	48~94(70.3±13.1)	41~84(65.8±12.3)
身高(cm)	156~183(169.2±7.4)	150~184(163.2±8.5)
男/女(例)	12/8	15/5
瓣膜成形/置换(例)	17/3	16/4

表 2 两组术中及术后情况对比(n=20, $\bar{x}\pm s$)

项目	TG 组	CG 组
液体输入量(ml)	3 230±122.2	2 912±142.2
失血量(ml)	215.4±42.2	85.6±51.6*
CPB 时间(min)	108.1±17.2	117.3±39.5
升主动脉阻断时间(min)	74.8±14.8	71.6±18.3
气管导管带管时间(h)	16.6±5.2	17.2±2.9
术后 24 h 胸腔引流量(ml)	226±127	361±237*
输血量(ml)	273.4	262.2
尿量(ml)	1 440±52.2	1 350±92.2

注: * TG 组与 CG 组相比 $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者肾功能和凝血功能的变化(n=20, $\bar{x}\pm s$)

项目	TG 组		CG 组	
	术前	术后 24 h	术前	术后 24 h
BUN(mmol/L)	5.73±1.73	7.46±2.71 [◆]	5.73±1.45	8.02±2.80 [◆]
Cr(μ mol/L)	72.08±16.92	78.58±17.05	74.61±15.90	90.23±23.42 [◆]
PT(s)	13.06±2.61	15.23±1.58 [◆]	13.47±1.07	16.98±2.26 ^{◆▲}
APTT(s)	37.63±3.19	40.98±7.00 [◆]	38.99±7.32	54.50±26.53 ^{◆▲}

注: ◆ 术后 24 h 和术前比较 $P < 0.05$; ▲ 两组间比较 $P < 0.05$ 。

环酸在体外循环心脏手术中作为血液保护策略常规使用^[5]。

本研究结果显示,在机器人辅助二尖瓣手术中应用氨甲环酸可明显减少术中出血量和术后 24 h 胸腔引流量,同时也可缩短术后 24 h PT 和 APTT 的值,说明使用该药有利于减少术中出血量和改善术后凝血功能。但在临床实践中氨甲环酸的使用剂量差异却较大,体外循环开始之前的负荷量可以从 10 mg/kg 到 100 mg/kg,然后以 1 mg/(kg·h) 持续使用 12 h^[12],目前仍缺少统一的剂量和用药方案。Dowd 等^[12]在研究体外循环心脏手术中氨甲环酸的药代动力学后发现,在 30 min 内使用负荷量 12.5 mg/kg,然后持续输注 6.5 mg/(kg·h),并在体外循环预充液液中加入氨甲环酸 1 mg/kg,可维持血浆氨甲环酸浓度高于 345 μ M,认为这个剂量是可以完全阻止纤溶亢进的最低浓度。在另一项心脏瓣膜手术

的随机对照双盲研究中证实,低剂量[负荷量 10 mg/kg, 2 mg/(kg·h) 持续输注,体外循环预充量 40 mg]和高剂量[负荷量 30 mg/kg, 16 mg/(kg·h) 持续输注,体外循环预充量 2 mg/kg]对减少术后 24 h 出血和输血量无差异^[13]。但也有研究发现在心脏手术中高剂量[负荷量 30 mg/kg, 6 mg/(kg·h) 持续输注]较低剂量[负荷量 10 mg/kg, 1 mg/(kg·h) 持续输注]可明显减少术中输血和失血量^[14]。所以,在临床工作中应根据患者的病情和手术类型选择最低且有效的氨甲环酸剂量。

氨甲环酸主要经肾脏代谢,手术时间长和肾功能不全的患者持续输注该药可引起明显蓄积^[10-15]。与肾功能正常的患者相比,术前肾功能不全的患者在体外循环后氨甲环酸的血浆浓度明显增高^[12,16]。另外,体外循环期间的低温也可影响该药的清除^[17]。本研究采用的氨甲环酸剂量属于较低剂量,

对患者肾功能未产生明显损害。最近研究发现氨甲环酸可引发癫痫发作,导致该副作用的机制可能是脑部缺血并影响到大脑皮层 γ 氨基丁酸受体,尤其大剂量使用时更易发生^[18]。多因素分析研究也证实大剂量氨甲环酸(>100 mg/kg)是术后发生癫痫的独立因素^[19]。本组患者术后均无癫痫发生,而该手术中采用股动静脉插管建立外周体外循环,股动脉逆行灌注可能有降低脑部血供而增加脑缺血的风险^[20],术中对此应予重视。

本研究表明,在机器人辅助二尖瓣手术中使用氨甲环酸可明显减少术中失血量和术后 24 h 胸腔引流液,且对患者肾功能无明显影响。但由于研究病例数有限,且未对氨甲环酸的药代动力学进行研究,对于氨甲环酸在心脏手术中的合理使用剂量和用药方法仍需进一步研究论证。

参考文献:

- [1] Athanasiou T, Ashrafian H, Rowland SP, *et al*. Robotic cardiac surgery: advanced minimally invasive technology hindered by barriers to adoption[J]. *Future Cardiol*, 2011, 7(4): 511-522.
- [2] Suri RM, Burkhardt HM, Rehfeldt KH, *et al*. Robotic mitral valve repair for all categories of leaflet prolapse: improving patient appeal and advancing standard of care [J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(9): 838-844.
- [3] Mandal K, Alwair H, Nifong WL, *et al*. Robotically assisted minimally invasive mitral valve surgery [J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(S6):S694-S703.
- [4] Kypson AP, Nifong LW, Chitwood WR Jr. Robotic mitral valve surgery [J]. *Surg Clin North Am*, 2003, 83(6): 1387-1403.
- [5] Suri RM, Antiel RM, Burkhardt HM, *et al*. Quality of life after early mitral valve repair using conventional and robotic approaches [J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(3): 761-769.
- [6] Cheng DC, Martin J, Lal A, *et al*. Minimally invasive versus conventional open mitral valve surgery: a meta-analysis and systematic review [J]. *Innovations (Phila)*, 2011, 6(2):84-103.
- [7] Bonatti J, Schachner T, Wiedemann D, *et al*. Factors influencing blood transfusion requirements in robotic totally endoscopic coronary artery bypass grafting on the arrested heart [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 39(2):262-267.
- [8] Menkis AH, Martin J, Cheng DC, *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.
- [9] Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, *et al*. BART Investigators. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery [J]. *N Eng J Med*, 2008, 358(22): 2319-2331.
- [10] Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, *et al*. The dose-response relationship of tranexamic acid [J]. *Anesthesiology*, 1995, 82(2): 383-392.
- [11] Ortman E, Besser MW, Klein AA. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 111(4): 549-563.
- [12] Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, *et al*. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass [J]. *Anesthesiology*, 2002, 97(2): 390-399.
- [13] Du Y, Xu J, Wang G, *et al*. Comparison of Two Tranexamic Acid Dose Regimens in Patients Undergoing Cardiac Valve Surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 18(13):S1053.
- [14] Sigaut S, Tremey B, Ouattara A, *et al*. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(3):590-600.
- [15] Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, *et al*. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass [J]. *Anesth Analg*, 2001, 92(5): 1131-1136.
- [16] Parolari A, Pesce LL, Pacini D, *et al*. Factors for Perioperative Acute Kidney Injury After Adult Cardiac Surgery: Role of Perioperative Management [J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(2):584-591.
- [17] Mets B. The pharmacokinetics of anesthetic drugs and adjuvants during cardiopulmonary bypass [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000, 44(3):261-273.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Nuttall GA, Cook DJ, Fulgham JR, *et al*. The relationship between cerebral blood flow and transcranial Doppler blood flow velocity during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults [J]. *Anesth Analg*, 1996, 82(6): 1146-1151.

(收稿日期:2014-06-19)

(修订日期:2014-06-25)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.14

心脏瓣膜置换术中不同氧分压复灌对心肌损伤的影响

黎笔熙, 宋晓阳, 王 玮, 张 艳, 程旺生, 程大新, 陶 军

[摘要]:目的 探讨心脏复跳期间不同氧浓度灌注对心脏瓣膜置换患者心肌再灌注损伤和早期预后的影响。方法 30 例择期行心脏瓣膜置换手术患者随机分为 A、B 两组, 每组 15 例。通过调整氧浓度使升主动脉开放前 1 min 至开放后 10 min 两组患者体外循环灌注氧分压(PaO_2) 分别维持在 200 mm Hg(A 组) 和 400 mm Hg(B 组) 左右。观察两组患者手术开始前(T0)、升主动脉开放前(T1)、升主动脉开放 10 min(T2)、升主动脉开放 30 min(T3)、术后 6 h(T4) 及 24 h(T5) 血清磷酸肌酸激酶同工酶(CKMB)、心肌钙蛋白 T(cTnT) 浓度, 记录两组患者气管导管带管时间、ICU 时间及术后住院时间。结果 T1 时两组患者 CKMB 和 cTnT 即显著高于 T0($P < 0.01$), 至 T4 时达到高峰, T5 时两组患者 CKMB 水平均下降至 T1 水平。T0 时两组患者 CKMB 和 cTnT 基础值无显著差异($P > 0.05$), T1~T5 时 A 组 CKMB 水平显著低于 B 组($P < 0.05$); T2~T5 时 A 组 cTnT 水平显著低于 B 组($P < 0.05$)。A 组患者术后气管导管带管时间、ICU 停留时间和术后住院时间均小于 B 组, 但组间比较无统计学意义($P > 0.05$)。结论 高 PaO_2 复灌停跳心脏, 可以导致术后短期内心肌损伤血清标志物的升高, 但临床上未表现出对早期预后的不良影响。

[关键词]: 体外循环; 心脏瓣膜置换; 再灌注损伤; 氧分压; 心肌钙蛋白 T; 血清磷酸肌酸激酶同工酶; 预后

Effects of different partial pressure of oxygen during heart reperfusion on myocardial injury in patients with heart valve replacement

Li Bi-xi, Song Xiao-yang, Wang Wei, Zhang Yan, Cheng Wang-sheng, Cheng Da-xin, Tao Jun

Department of Anesthesiology, Wuhan General Hospital of Guangzhou Command, Wuhan 430070, China

[Abstract]: **Objective** To approach the effects of different partial pressure of oxygen during reperfusion on myocardial injury and early postoperative outcomes of patients with heart valve replacement. **Methods** 30 patients with rheumatic heart disease undergoing heart valve replacement surgery were randomized equally into two groups. The patients in group A received controlled partial pressure of oxygen approximately 200 mmHg, but it was instead of 400 mmHg in group B by adjusting oxygen concentration. Blood samples were collected via the radial artery at the time of before the surgery (T0), before aortic declamping (T1), 10 min (T2) and 30 min (T3) after release of the aortic crossclamp, 6 h (T4) and 24 h (T5) after the surgery for MB isoenzyme of creatine kinase (CKMB) and cardiac troponin T (cTnT) monitoring in both groups. The outcomes of patients included duration of intubation (DOI), length of intensive care unit stay (LOI) and length of hospital stay after the surgery (LOH) were also recorded. **Results** Compared to T0, both the concentrations of CKMB and cTnT were increased from T1 to T4 and reached the tops at T4 in two groups, and those at T5 were decreased but only the concentration of CKMB near to T0. The serum CKMB level in group A was significant lower than in group B from T1 to T5, and the level of cTnT in group A was obviously lower than in group B from T2 to T5. The DOI, LOI and LOH in group A were shorter in group B, but there was not statistically significant between two groups. **Conclusion** Arrest heart reperused by oxygenated blood with higher partial pressure of oxygen can result in significant increase of serum marker of myocardial injury, but would not affect early postoperative outcomes of patients with heart valve replacement.

[Key words]: Extracorporeal circulation; Heart valve replacement; Ischemia-reperfusion injury; Partial pressure of oxygen; MB isoenzyme of creatine kinase; Cardiac troponin T; Outcome

心肌缺血再灌注损伤是导致心脏直视手术后心功能不全和术后死亡的主要原因之一^[1]。研究表明, 体外循环过程中, 心肌缺血再灌注损伤作用可能与心肌再灌注过程中的动脉氧分压(PaO_2) 有

关^[2-4], 但是, 缺血心肌复灌过程中 PaO_2 对患者术后认知功能和临床预后的影响缺乏循证医学的证据^[6-7], 本研究试图通过在风湿性心脏病患者瓣膜置换手术过程中, 在升主动脉开放时调整氧合器的吸入氧流量和氧浓度、从而控制复灌 PaO_2 , 以探讨不同 PaO_2 灌注对心肌损伤和患者早期预后的影响。

作者单位: 430070 武汉, 广州军区武汉总医院麻醉科

通讯作者: 陶 军, Email: xqtj0560@sina.com

1 资料与方法

1.1 病例选择和分组 经医院伦理委员会批准, 2012 年 6 月~12 月选择 30 例择期行瓣膜置换手术的风湿性心脏病患者, 年龄 25~69 岁, 病种分布见表 1。所有患者均在全身麻醉、体外循环下行二尖瓣和/或主动脉瓣置换术, 三尖瓣重度返流患者同时行三尖瓣成形术。所有患者按照随机数字法分为常氧浓度组(A 组)和高氧浓度组(B 组), 每组 15 例。所有患者术前签署知情同意书。排除术前有明确心衰病史、冠状动脉严重狭窄、肝肾功能异常、急性感染和术前严重营养不良的患者。

1.2 麻醉方法 患者入室后开放外周静脉通道、常规监测心电图、脉搏血氧饱和度, 局麻下行左侧桡动脉穿刺置管持续监测动脉血压并用于采集血标本。所有患者采用气管插管静吸复合全麻, 麻醉诱导采用咪唑安定 0.05~0.10 mg/kg、依托咪酯 0.2~0.3 mg/kg、舒芬太尼 0.5~1.0 μ g/kg、罗库溴铵 1.0 mg/kg 顺序静脉推注, 气管插管后接麻醉机辅助呼吸, 维持呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$) 35~45 mm Hg。麻醉维持采用咪唑安定、舒芬太尼、罗库溴铵间断推注。全麻插管后经右侧颈内静脉穿刺置入 7 F 双腔导管用于输注血管活性药物、输血输液并监测中心静脉压。

1.3 体外循环管理 使用 Sarns 8000 型人工心肺机、Medtronic 成人膜式氧合器、国产体外循环配套管路和动脉微栓过滤器。预充液包括血浆 800 ml、羟乙基淀粉 130/0.4(万汶) 500 ml 及适量勃脉力 A。所有患者均取正中劈胸骨切口, 全身肝素化(3 mg/kg)后分别经升主动脉和上、下腔静脉插管建立体外循环, 采用中低温(28~30 $^{\circ}C$)、非搏动灌注, 灌注流量 80 ml/(kg \cdot min)左右, 转中维持平均动脉压 50~60 mmHg、红细胞比容(Hct)0.25~0.30; 转流过程采用 α 稳态管理, 氧流量: 灌注流量比值设定为 0.5~1.0:1、维持 $PaCO_2$ 在 35~45 mm Hg。升主动脉阻断后间断顺行灌注 4:1 冷血停搏液、维持心电图等电位状态。转流开始吸入氧浓度(FiO_2) 设定在 0.60; 全流量转流后开始降温, 降温过程中根据鼻咽温适度下调 FiO_2 , 当温度降至预定水平时将 FiO_2 调至 0.4~0.5; 升主动脉开放前 1 min 按照预定的方案调整 FiO_2 : A 组患者 FiO_2 维持开放前的 0.4~0.5(PO_2 在 200 mm Hg 左右); B 组患者 FiO_2 调至 0.7~0.8(PO_2 在 400 mm Hg 左右), 升主动脉开放、维持相应的氧浓度灌注 10 min 后调回至开放前水平。两组患者均在开放 10 min 后开始复温, 复温时水温与鼻咽温的差值最大不超过 8 $^{\circ}C$, 最高水

温不超过 38.5 $^{\circ}C$ 。复温过程中根据鼻咽温变化逐步将 FiO_2 调整至 0.60~0.70。

1.4 监测指标 分别于手术开始前(T0)、升主动脉开放前 1 min(T1)、升主动脉开放 10 min(T2)、升主动脉开放 30 min(T3)、术后 6 h(T4)及 24 h(T5)经桡动脉采血 3 ml, 静置 30 min 后以 3 000 r/min 离心 10 min 后取血浆检测磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌钙蛋白 T(cTnT)。开始降温前、升主动脉开放前 1 min、升主动脉开放 10 min、停机前分别查血气监测 PaO_2 。观察并记录心脏复跳后及术后 ICU 住院期间心室颤动、室上性心动过速等恶性心律失常的发生情况。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验和方差分析; 计数资料的比较采用 X^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

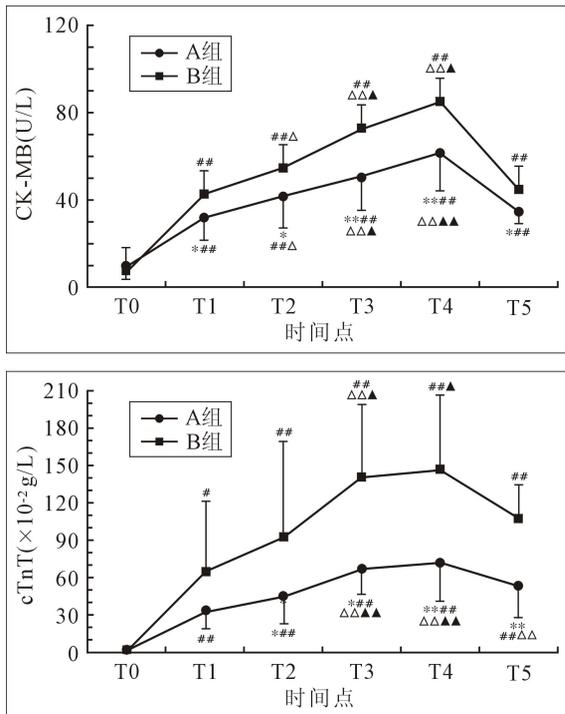
2.1 基本资料 两组患者年龄、体重、性别构成比、疾病分布、体外循环转流时间、升主动脉阻断时间、心脏停搏液灌注次数等组间比较均无显著差异($P > 0.05$)。体外循环过程中, 升主动脉开放后 A 组 PaO_2 显著低于 B 组($P < 0.01$), 其余各项血气分析指标、电解质、乳酸(Lac)和血糖(Glu)等内环境和代谢指标组间比较均无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1、2。

2.2 CKMB 两组均在 T1 时即显著高于 T0($P < 0.01$), 至 T4 时达到高峰, T5 时两组患者 CKMB 水平均下降至 T1 水平。两组组间比较, 在 T0 时无显著差异($P > 0.05$), 在 T1~T5 时 A 组 CKMB 水平显著低于 B 组($P < 0.05$)。见图 1。

2.3 cTnT 两组均在 T1 时即显著高于 T0($P < 0.05$), 心脏复灌后逐渐升高, 至 T4 时达高峰, T5 时两组患者 cTnT 均明显下降, 与 T2 时水平接近($P > 0.05$)。两组组间比较, 在 T0 时无显著差异($P > 0.05$), T2~T5 时 A 组 cTnT 水平显著低于 B 组($P < 0.05$)。见图 1。

2.4 心脏复苏情况 升主动脉开放后两组患者心脏均自动复跳。体外循环辅助期间两组各有 1 例患者发生室颤, 均经胸内电击除颤复律成功(电复律能量及电击次数分别为 10 J \times 1 次和 10 J \times 2 次)。两组患者术后均无恶性心律失常发生。

2.5 早期预后 A 组患者术后气管导管带管时间、ICU 停留时间和术后住院时间均小于 B 组, 但组间比较无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。



注：与 B 组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 T0 比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与 T1 比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与 T2 比较, $\blacktriangle P < 0.05$, $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$

图 1 两组患者 CK-MB 和 cTnT 变化趋势图

3 讨论

在心脏直视手术中,体外循环过程应该维持何种程度的灌注 PaO_2 仍然存在很大的争议。有学者认为,在体外循环过程中,血液高 PaO_2 并不会导致组织内的高 PaO_2 ,还可以减少体外循环所致的微气栓损伤、并能改善心血管功能,因此,在体外循环过程中倡导高 PaO_2 灌注。然而,体外循环过程中高血 PaO_2 可以导致肺损伤、全身活性氧增加,并加重体外循环期间活性氧介导的心肌损伤^[5]。因此,在体外循环的临床实践中,高 PaO_2 与低 PaO_2 灌注均不乏支持者。本研究拟探讨在心脏瓣膜置换术心脏复跳期间不同 PaO_2 复灌对患者心肌损伤和早期预后的影响。

Toraman 等^[8] 研究认为低温体外循环过程中 FiO_2 维持在 0.35、复温过程中维持在 0.45 可以保持机体充分的氧供、同时避免高 PaO_2 。Joachimsson 等^[9] 研究发现 PaO_2 超过 400 mm Hg 时并不能进一步提高血氧含量,相反可能带来不利影响。本研究根据普遍认同的“转流过程 PaO_2 在 150~250 mm Hg、 PaCO_2 在 35~45 mm Hg”的观点^[10],并结合

表 1 两组患者临床资料比较 (n = 15, $\bar{x} \pm s$)

项目	A 组	B 组	P 值
年龄(岁)	46.87±9.62	50.01±10.59	0.404
体重(kg)	59.20±9.70	57.13±7.89	0.527
男/女(例)	7/8	6/9	0.713
麻醉用药			
咪达唑仑(mg/kg)	0.42±0.07	0.45±0.21	0.574
舒芬太尼($\mu\text{g}/\text{kg}$)	6.54±0.94	6.70±1.05	0.701
依托咪酯(mg/kg)	0.21±0.04	0.23±0.06	0.338
顺阿曲库铵(mg/kg)	0.94±0.05	0.96±0.30	0.793
七氟烷			
平均吸入浓度(v%)	2.15±0.53	2.33±0.40	0.333
吸入总时间(min)	206.00±21.71	213.75±26.80	0.450
病种分布(例)			0.970
二尖瓣狭窄	1	1	
主动脉瓣狭窄	1	1	
主动脉瓣关闭不全	1		
二尖瓣狭窄、关闭不全	1	1	
二尖瓣狭窄、关闭不全;主动脉瓣狭窄、关闭不全	7	6	
二尖瓣关闭不全、主动脉瓣关闭不全	3	4	
二尖瓣狭窄合并主动脉瓣狭窄	1	2	
同时合并三尖瓣返流例数	12	13	
体外循环			
转流时间(min)	137.20±30.66	125.80±30.01	0.312
阻断时间(min)	70.80±31.06	63.53±27.93	0.506
停跳液灌注次数(次)	2.1±0.7	2.0±1.0	0.682
开放升主动脉至心脏复跳时间(s)	213.33±211.65	192.73±173.08	0.773

表 2 两组患者转流过程中血气分析、电解质、血乳酸和血糖变化(n=15, $\bar{x}\pm s$)

指标	组别	T0	T1	T2	T3
pH	A 组	7.45±0.08	7.40±0.03 **	7.40±0.03 **	7.38±0.06 **
	B 组	7.42±0.05	7.38±0.04 **	7.38±0.03 *	7.39±0.05
PaO ₂ (mm Hg)	A 组	490.79±63.35	181.13±20.01 **	184.47±42.21 **	239.80±76.36 **
	B 组	511.43±51.78	199.40±52.85 **	398.07±67.31 **## $\Delta\Delta$	222.13±87.05 **
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	A 组	24.95±2.62	25.46±2.28	24.90±1.62	23.62±2.06
	B 组	24.71±2.35	23.98±3.21	23.28±2.84	23.21±1.80
BE(mmol/L)	A 组	2.05±3.41	0.66±2.40	0.31±1.23	-1.44±2.61 *
	B 组	0.26±2.59	-0.96±3.07	-1.14±2.56	-1.72±2.30 *
Na ⁺ (mmol/L)	A 组	135.96±3.03	137.36±3.00	137.86±2.77	138.50±3.01
	B 组	136.57±2.10	137.36±2.31	137.71±2.23	137.71±2.78
K ⁺ (mmol/L)	A 组	3.79±0.80	4.80±0.81 **	4.63±0.79 **	4.29±0.39
	B 组	4.01±0.40	4.93±0.62 **	4.76±0.84 **	4.34±0.57
Ca ²⁺ (mmol/L)	A 组	1.06±0.03	0.93±0.04	0.99±0.12	1.45±0.37 **
	B 组	1.08±0.03	0.96±0.07 *	1.05±0.12	1.51±0.26 **
Lac(mmol/L)	A 组	1.06±0.30	1.71±0.65 **	1.91±0.49 **	1.96±0.38 **
	B 组	1.14±0.43	1.91±0.69 **	2.04±0.50 **	2.14±0.59 **
Glu(mmol/L)	A 组	5.41±0.64	7.68±1.53 **	8.06±2.64 **	7.77±2.37 **
	B 组	5.11±0.33	8.15±1.68 **	8.72±1.76 **	8.66±1.69 **

注:与 T0 组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与 T1 组比较 # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$;与 A 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 3 两组患者气管导管拔管时间、ICU 停留时间、术后住院天数比较(n=15, $\bar{x}\pm s$)

组别	气管导管拔管时间(h)	ICU 停留时间(h)	手术后住院天数(d)
A 组	17.47±8.55	75.07±25.64	12.7±4.7
B 组	20.27±2.12	93.27±38.16	14.3±2.9
P 值	0.236	0.138	0.272

本单位临床灌注的实际情况和研究需要分别设定氧流量及 FiO₂。结果表明,复灌 10 min 内两组 PaO₂ 分别维持 200 mm Hg 和 400 mm Hg 左右,其余时段均维持在 200 mm Hg 左右。

CKMB 反映心肌细胞膜的完整性,当细胞膜受损时释放至血液中^[11]。cTnT 是心肌特有的结构性蛋白,是心肌损伤的特异性血清标志物之一^[12-13],cTnT 的升高通常反映了心脏结构性或者功能性的损伤,且升高的程度与损伤的严重程度具有良好的一致性。CKMB 和 cTnT 均能较好的预测心脏手术患者的预后,两者的峰值水平与患者的院内死亡率以及其它严重不良事件等早期和长期预后密切相关^[14-16]。本研究中两组患者 T1~T5 时 CKMB 及 cTnT 均显著高于 T0 时的基础值,这一结果表明两组病例均发生了不同程度的心肌损伤。氧化机制所导致的磷脂膜过氧化,以及由此继发的细胞膜通透

性改变、细胞内钙超载和细胞凋亡是心肌损伤的主要机制,其中氧自由基的损伤作用尤为重要^[17]。T1 时升主动脉尚未开放阻断钳,此时的再灌注损伤效应与停跳过程中间断灌注停搏液以及手术创伤有关。纳入研究的全部病例至少接受了 2 次以上的停搏液灌注。心肌再灌注损伤与停搏液灌注次数直接相关^[5]。间断灌注停搏液在保护心肌的同时也在损伤心肌,注入心脏的含血保护液在提供氧等代谢必需物质的同时,也洗出了大量的代谢产物,心脏停跳触发的炎症过程和细胞凋亡的产物也随之进入循环^[18]。研究表明,不同病理生理类型的心脏病变,对再灌注过程所导致的心肌损伤具有不同的易感性,心肌肥厚性的心脏瓣膜病变心脏,对缺血再灌注损伤更加敏感^[1]。本组患者全部为风湿性联合瓣膜病变患者,术前存在不同程度的心肌肥厚,两组患者复灌 PaO₂ 均高于生理水平,在再灌注过程中形成了

不同程度的氧化损伤放大效应。常 PaO_2 灌注患者虽然 FiO_2 控制在较低水平,但平均 $\text{PaO}_2 > 180 \text{ mm Hg}$, 仍高于正常生理水平,因此,不可避免的产生了心肌损伤效应。研究表明,氧自由基产生的量与 PaO_2 的高低密切相关,降低 PaO_2 可减少氧自由基的产生^[19]。缺血后心肌线粒体的氧代谢能力降低,再灌注初期低氧灌注可以减少氧自由基的爆发,减轻心肌细胞的破坏,减少炎症因子和凋亡细胞的产生,同时也能有效保护心肌微血管的完整性,有效促进心肌血液灌注,形成心肌细胞所处内环境的良性循环。在再灌注初期给予高氧灌注,氧分子在局部蓄积导致氧自由基堆积,心肌组织不能及时、有效清除,从而形成氧自由基的组织损伤,加重了心肌的损伤并形成恶性循环,进而影响心肌细胞及心脏功能的恢复^[20]。本研究 B 组 PaO_2 接近 400 mm Hg , 是 A 组的 2 倍,因此,其氧化损伤作用更加明显,心肌损伤的程度更重、持续时间更长,具体表现为 CKMB 和 cTnT 显著高于 A 组患者,且两项指标的消退明显延迟。

体外循环条件下,心脏停跳再灌注过程中氧化应激作用所造成的再灌注损伤直接影响患者术后的心功能^[5,21]。一方面,心肌的缺血—再灌注过程触发炎症应答反应,从而导致心肌内活性氧的产生和蓄积,导致磷脂膜过氧化,进而改变心肌细胞膜通透性;另一方面,体外循环过程所引起的系统性炎症反应导致全身性的氧化应激,可以加重心脏的损伤,并形成心肌损伤的放大效应。Kaneda 等^[4] 研究发现,心脏复跳时不同 PaO_2 灌注对大鼠心输出量、收缩压以及血清肌酸激酶均有不同程度的影响;在冠状动脉旁路移植患者中,较低的 PaO_2 复灌能短期提高患者术后的的心脏指数。Abdel-Rahman 等^[7] 在心脏复跳过程中,从升主动脉开放前 1 min 分别采用 $50 \sim 70 \text{ mm Hg}$ 和 $> 250 \text{ mm Hg}$ 的 PaO_2 持续灌注 10 min,发现仅在开放 1 min 后的观察点高 PaO_2 组患者丙二醛水平显著高于低 PaO_2 组,认为降低灌注 PaO_2 可以限制再灌注早期的脂质过氧化反应。本研究结果与文献报道的结果类似。高 PaO_2 复灌停跳心脏导致了术后早期患者心肌细胞水平和分子水平的损伤,且 PaO_2 越高,CKMB 和 cTnT 水平也越高,但此类损伤在临床上并未对心脏手术患者的早期预后产生不良影响,具体临床表现为高 PaO_2 组患者的气管导管拔管时间、ICU 停留时间和术后住院天数均略长于低 PaO_2 组,但两组间比较无统计学差异。

影响缺血—再灌注损伤的因素是多方面的,内环境的 pH 值、 Ca^{2+} 和 K^+ 浓度以及机体整体代谢状况等诸多因素均可能对再灌注损伤过程产生影响^[1]。

血气分析、电解质、Lac 和 Glu 等监测结果表明,转流过程中两组患者除了 PaO_2 之外的其它内环境和代谢指标呈现较为一致的变化趋势,因此,认为这些因素对两组患者心肌再灌注损伤的影响远小于灌注 PaO_2 的影响。

综上所述,体外循环过程中,高 PaO_2 复灌停跳心脏,可以导致术后短期内心肌损伤血清标志物的升高,但临床上未表现出对早期预后的不良影响。由于①本研究纳入研究的样本量偏小;②两组患者复灌 PaO_2 均高于生理水平;③复灌 PaO_2 压力梯度分层较少,因此,不同 PaO_2 复灌心脏对患者的影响有待于进一步的大样本临床研究。

参考文献:

- [1] Suleiman MS, Hancock M, Shukla R, *et al*. Cardioplegic strategies to protect the hypertrophic heart during cardiac surgery [J]. *Perfusion*, 2011, 26 Suppl 1: 48-56.
- [2] Frank A, Bonney M, Bonney S, *et al*. Myocardial ischemia reperfusion injury: from basic science to clinical bedside [J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 16(3): 123-132.
- [3] Caputo M, Mokhtari A, Rogers CA, *et al*. The effects of normoxic versus hyperoxic cardiopulmonary bypass on oxidative stress and inflammatory response in cyanotic pediatric patients undergoing open cardiac surgery: a randomized controlled trial [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 138(1): 206-214.
- [4] Kaneda T, Ku K, Inoue T, *et al*. Posts ischemic reperfusion injury can be attenuated by oxygen tension control [J]. *Jpn Circ J*, 2001, 65(3): 213-218.
- [5] Young RW. Hyperoxia: a review of the risks and benefits in adult cardiac surgery [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2012, 44(4): 241-249.
- [6] Calza G, Lerzo F, Perfumo F, *et al*. Clinical evaluation of oxidative stress and myocardial reperfusion injury in pediatric cardiac surgery [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2002, 43(4): 441-447.
- [7] Abdel-Rahman U, Aybek T, Moritz A, *et al*. Graded reoxygenation limits lipid peroxidation during surgical reperfusion [J]. *Med Sci Monit*, 2003, 9(9): R389-R391.
- [8] Toraman F, Evrenkaya S, Senay S, *et al*. Adjusting oxygen fraction to avoid hyperoxemia during cardiopulmonary bypass [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2007, 15(4): 303-306.
- [9] Joachimsson PO, Sjoberg F, Forsman M, *et al*. Adverse effects of hyperoxemia during cardiopulmonary bypass [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 112(3): 812-819.
- [10] 姚尚龙,龙村. 主译. 体外循环原理与实践[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 38-48.
- [11] Amani M, Jeddi S, Ahmadiasl N, *et al*. Effect of HEMADO on Level of CKMB and LDH Enzymes after Ischemia/Reperfusion Injury in Isolated Rat Heart [J]. *Bioimpacts*, 2013, 3(2): 101-104.

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.15

心脏手术体外循环前后桡动脉压力与股动脉压力的变化规律

郭晓纲, 曹忠明, 黄 卫, 柴云飞, 王 晟

[摘要]:目的 探讨心脏手术体外循环(CPB)前后桡动脉压与股动脉压力的变化规律。方法 监测 50 例心脏手术患者切皮前、CPB 停机 5 min、1 h、2 h、4 h 和 8 h 等不同时点的桡动脉和股动脉平均压以及心指数(CI)、体循环阻力指数(SVRI)、中心静脉压(CVP)。结果 在 CPB 前所有患者桡动脉与股动脉平均压比较无明显差异,而在 CPB 停机早期有 7 例患者桡动脉平均压小于股动脉平均压且超过 10 mm Hg,个别患者超过 20 mm Hg。结论 心脏手术 CPB 后早期,在有些患者桡动脉压力低估了中心动脉的压力,而股动脉压力更能反映中心动脉的压力。

[关键词]: 体外循环;股动脉压;桡动脉压

The changes of femoral and radial artery pressure before and after cardiopulmonary bypass in heart operation

Guo Xiao-gang, Cao Zhong-ming, Wei Huang, Chai Yun-fei, Wang Sheng

Department of anesthesia, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Science, Institute of Guangdong Provincial Heart Disease, Guang Zhou 510080, China

[Abstract]: Objective To evaluate the difference between femoral and radial artery pressure associated with cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** The pressure of femoral and radial artery, cardiac output, systemic vascular resistance index, centre vein pressure in 50 patients were monitored during heart operation with CPB at different time points. **Results** There was no statistically difference between the femoral and radial artery pressure before CPB, but at the early time after CPB, the radial artery pressure was lower than femoral artery pressure over 10 mmHg in 7 patients. **Conclusion** During the early time after CPB, the radial artery pressure maybe devalue the centre pressure in some patients, and at this time, the femoral artery pressure can reflect the centre pressure more accurately.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Femoral artery pressure; Radial artery pressure

由于桡动脉穿刺简单、易行和较少的并发症,在世界各个国家,桡动脉均作为心脏手术有创血压监测的首选。通常情况下,平均动脉压从主动脉根部到桡动脉是基本相等的,但在实际工作中,笔者经常会发现在体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)停机早期,有些患者桡动脉平均压数值明显小于主动脉根部和股动脉的压力,不能准确反映中心动脉压力,干扰了对病情的判断和处理。本研究的目的是初步观察此种情况的发生比例、持续时间并探讨其发生的可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 1 月至 2013 年 10 月期间,

基金项目: 广东省科技计划(2011B031800005)

作者单位: 510080, 广州, 广东省人民医院, 广东心血管病研究所麻醉科

择期行心脏瓣膜置换的患者 50 例, ASA 分级 II ~ III 级, 麻醉诱导静脉全麻药用丙泊酚和咪唑安定, 麻醉性镇痛药为芬太尼(诱导)的瑞芬太尼(维持), 肌松药选用顺式阿曲库铵。麻醉维持采用静脉吸入复合(异丙酚持续泵入加吸入七氟烷)间断追加麻醉性镇痛药和肌松药。CPB 采用滚压泵非搏动灌注, 氧合器为进口尤斯特拉或美敦力膜式氧合器, 温度维持在 28 ~ 32℃ 之间, 心肌保护为 St. Thomas 停搏液与血 1:4 含血停搏液灌注。

麻醉诱导前行左桡动脉穿刺, 气管插管后行股动脉穿刺, 穿刺针(TERUMO)为桡动脉 20 G, 股动脉 18 G。通过三通连接测压系统, 压力延长线的长度和直径为同一标准且是同一品牌。调整压力传感器(Edwards Life sciences PX260 型)零点在腋中线三尖瓣水平。右颈内静脉置入 6 腔 7.5 Fr Baxter 漂浮导管, 连接 Baxter 心排量监测仪。

1.2 数据采集和分组 记录患者切皮前、CPB 停机 5 min、1 h、2 h、4 h 和 8 h 等不同时点的桡动脉和股动脉平均压以及心脏指数(CI)、全身血管阻力指数(SVRI)、中心静脉压(CVP)。CPB 停机后桡动脉平均压与股动脉平均压相差 10 mm Hg 以上的患者为 A 组,其余患者为 B 组。

1.3 统计分析 采用 SPSS 13.0 统计软件包完成统计处理,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

50 例患者中有 7 例在 CPB 停机后桡动脉压力小于股动脉压力且超过 10 mm Hg。两组患者术前年龄、性别、体重和 CPB 时间以及血流动力学指标差异无统计学意义,见表 1。

在停机后 5 min, A 组患者桡动脉平均压(70 ± 4.57) mm Hg,与股动脉平均压(87 ± 9.6) mm Hg 相比有显著性差异 $P < 0.05$,见图 1。

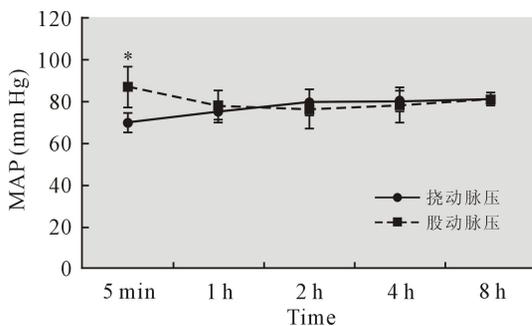


图 1 A 组术后早期股动脉与桡动脉 MAP 对比

CPB 停机后 5 min 和 1 h, A 组患者 CI 分别为(3.77 ± 2.56) L/(min · m²)和(3.22 ± 2.67) L/(min · m²),与 B 组(2.56 ± 0.42) L/(min · m²)和

(2.68 ± 0.45) L/(min · m²) 比较有显著性差异 $P < 0.05$,见图 2。

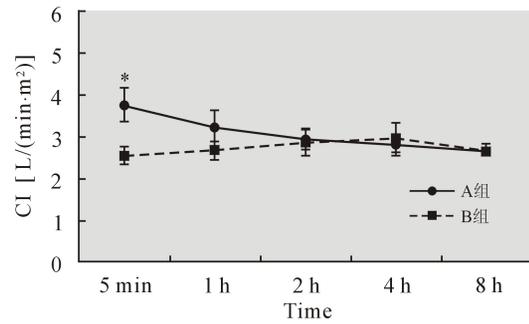


图 2 两组术后 CI 对比

停 CPB 后 5 min 和 1 h, A 组 SVRI 分别为($1 241 \pm 193$) dyn · s · cm⁻⁵ · m⁻²和($1 766 \pm 452$) dyn · s · cm⁻⁵ · m⁻²与 B 组($2 565 \pm 662$) dyn · s · cm⁻⁵ · m⁻²和($2 222 \pm 453$) dyn · s · cm⁻⁵ · m⁻²比较有显著性差异 $P < 0.05$,见图 3。

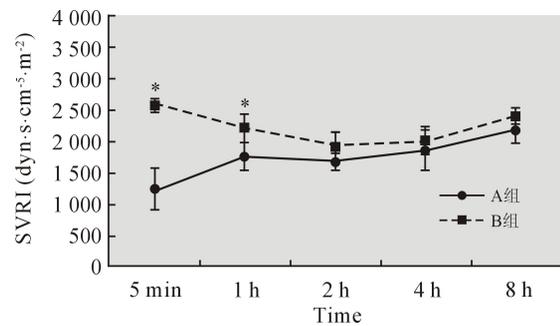


图 3 两组术后早期 SVRI 对比

CPB 停机后 5 min 和 1 h A 组 CVP 分别为(8.36 ± 2.33) mm Hg 和(9.88 ± 2.59) mm Hg 与 B 组(4.1 ± 2.33) mm Hg 和(6.3 ± 2.06) mm Hg 比较有显著性差异 $P < 0.05$,见图 4。

表 1 术前患者一般状况及血流动力学指标($\bar{x} \pm s$)

项目	B 组 (n=43)	A 组 (n=7)	P 值
年龄(岁)	60.6±9.2	64.1±9.5	0.47
男/女(例)	23/20	4/3	
体重(kg)	65.1±6.6	61.2±5.9	0.38
CPB 时间(min)	105±35	93±31	0.40
切皮前 CI [L/(min · m ²)]	2.5±0.6	2.6±0.4	0.33
切皮前 SVRI (dyn · s · cm ⁻⁵ · m ⁻²)	2 586±526	2 469±462	0.29
切皮前 CVP(mm Hg)	5.7±0.8	6.2±0.9	0.53
切皮前 MAP(mm Hg)	93±21	89±21	0.47

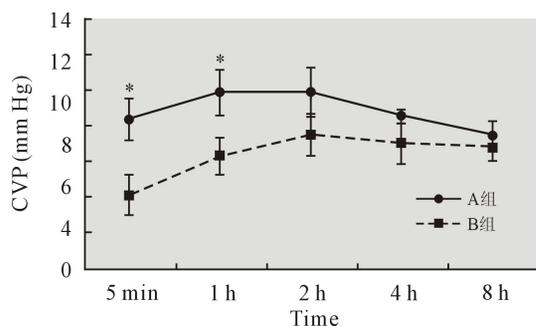


图 4 两组术后早期 CVP 对比

3 讨论

本研究主要得出以下论断:①在心脏手术 CPB 停机早期,有 14% 的患者桡动脉压力显著低估了中心动脉的压力;② CPB 停机后一段时间,大部分患者桡动脉压力逐渐接近股动脉压力,两者趋于一致;③桡动脉压力明显低于股动脉压力的患者,其外周血管阻力指数显著下降。在临床工作中桡动脉有创血压监测可提供实时的动态血压变化,是最重要的血流动力学监测手段,根据其数值和波形及时做出正确的判断,以便采取有效的处理措施。有研究显示在 CPB 后早期少数患者的血压,从主动脉根部到大动脉,再到外周动脉(桡动脉)是逐渐下降的^[1-2],这与笔者的发现相一致,由于这种差异已经达到了非常显著的地步,应引起高度重视,在处理这类患者时不应采取常规的方法。关于这种现象的发生机制,有很多种观点,有学者认为 CPB 导致非搏动灌注,血液稀释,降温,炎性介质的释放等原因导致外周动脉舒张,从而引起这种变化^[3]。而笔者的研究恰恰提示了外周阻力的下降。与此观点相反, Tomoko^[4]等则提出桡动脉直径减小和收缩是这种现象的原因。Masaliro^[5]等认为中心动脉富含弹性纤维,而外周动脉富含平滑肌细胞但血管顺应性差,正是这种不同导致了此种现象的发生。更有人认为是手部的小动脉和小静脉之间产生了分流而导致此种情况^[6-7]。在本研究中,CI 的上升和外周血管阻力的下降说明高排低阻状态的存在,从侧面说明了分流的可能性。在研究中 A 组患者的静脉压是偏高的,这说明此类患者桡动脉的压力降低并不是低血容量所造成的。在研究中,有一例患者在 CPB 转流开始

后,出现不明原因的持续的难以纠正的低血压,分两次给予肾上腺素 2 mg, CPB 停机后桡动脉压力 55/40 mm Hg, 而股动脉压力是 95/60 mm Hg。这提示了术中应用肾上腺素有可能导致桡动脉压力与主动脉压力的逆转,此类情况也有相似的报告^[8]。这种情况下,应以股动脉压力为准。

4 结论

心脏手术 CPB 后早期,有些患者的桡动脉压力低估了中心动脉的压力,而股动脉压力更能反映中心动脉的压力。

参考文献:

- [1] Rich GF, Lubanski RE Jr, McLoughlin TM. Differences between aortic and radial artery pressure associated with cardiopulmonary bypass [J]. *Anesthesiology*, 1992, 77(1):63-66.
- [2] Kanazawa M, Fukuyama H, Kinefuchi Y, et al. Relationship between aortic-to-radial arterial pressure gradient after cardiopulmonary bypass and changes in arterial elasticity [J]. *Anesthesiology*, 2003, 99(1):48-53.
- [3] Gordon RJ, Ravin M, Daicoff GR, et al. Effects of hemodilution on hypotension during cardiopulmonary bypass [J]. *Anesth Analg*, 1975, 54(4):482-488.
- [4] Baba T, Goto T, Yoshitake A, et al. Radial artery diameter decreases with increased femoral to radial arterial pressure gradient during cardiopulmonary bypass [J]. *Anesth Analg*, 1997, 85(2):252-258.
- [5] Kanazawa M, Fukuyama H, Kinefuchi Y, et al. Relationship between aortic-to-radial arterial pressure gradient after cardiopulmonary bypass and changes in arterial elasticity [J]. *Anesthesiology*, 2003, 99(1):48-53.
- [6] Pauca AL, Hudspeth AS, Wallenhaupt SL, et al. Radial artery-to-aorta pressure difference after discontinuation of cardiopulmonary bypass [J]. *Anesthesiology*, 1989, 70(6):935-941.
- [7] Pauca A, Meredith JW. Possibility of A-V shunting upon cardiopulmonary bypass discontinuation [J]. *Anesthesiology*, 1987, 67(1):91-94.
- [8] Sun J, Ding Z, Qian Y, et al. Central-radial artery pressure gradient after cardiopulmonary bypass is associated with cardiac function and may affect therapeutic direction [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68890.

(收稿日期: 2014-02-26)

(修订日期: 2014-06-12)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.17

右美托咪定抑制体外循环高血压的临床观察

丁孟瑶, 田月霞, 冯继英

[摘要]:目的 观察应用右美托咪定预防体外循环(CPB)期间高血压的临床效果。方法 择期行心脏二尖瓣+主动脉瓣双瓣膜置换手术患者 40 例,随机分为 2 组,每组 20 例。对照组(NS 组):CPB 开始后泵注生理盐水 50 ml;右美托咪定组(M 组):右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ +生理盐水稀释 50 ml, CPB 开始后即刻泵注,30 min 泵注完毕。观察两组患者 CPB 期间的平均动脉压(MAP)变化。结果 NS 组发生高血压 16 例,M 组 2 例;CPB 开始后 45 min、60 min、75 min 时点的 MAP,NS 组明显高于 M 组($P < 0.05$)。结论 右美托咪定能有效预防心脏手术 CPB 期间的高血压。

[关键词]: 高血压;体外循环;右美托咪定

Precautionary effects of dexmedetomidin on hypertension during cardiopulmonary bypass

Ding Meng-yao, Tian Yue-xia, Feng Ji-ying

First People's Hospital of Lianyungang, Jiangsu Lianyungang 222002, China

Corresponding author: Feng Ji-ying, Email: fengjysd@163.com

[Abstract]: **Objective** To observe precautionary effects of dexmedetomidin on hypertension during cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** 40 patients undergoing mitral and aortic valve replacement (double heart valve replacement) operation were randomly divided into two groups with 20 cases in each. The patients in control group (NS group) were given normal saline while those in experimental group (M group) were given dexmedetomidin 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in 30 min after CPB beginning. Mean arterial blood pressure (MAP) was recorded during CPB. **Results** There were 16 cases occurred hypertension in NS group while 2 cases in M group. MAP at 45 min, 60 min, 75 min after CPB beginning in NS group were significantly higher than those in M group ($P < 0.01$). **Conclusion** Dexmedetomidin could prevent hypertension effectively during CPB in heart operation.

[Key words]: Hypertension; Cardiopulmonary bypass; Dexmedetomidin

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)下的心脏手术创伤大,随着 CPB 转流时间的延长经常会发生高血压现象。CPB 期间的高血压会导致不同程度的组织器官灌注不良,甚至功能障碍;也可使泵压增高,增加灌注风险^[1]。在临床处理中有各种方法来控制 CPB 期间高血压,比如加深麻醉和用血管扩张剂,近期笔者在 CPB 中用右美托咪定控制高血压取得了良好的效果,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2013 年 1~12 月行二尖瓣+主动脉瓣瓣膜置换手术的风湿性心脏瓣膜病患者 40 例,年龄 42~67 岁,体重 39~57 kg,心胸比率 0.52~0.89,术前 ASA III 级或 IV 级,均无高血压、神经系统

和内分泌系统等疾病病史。随机分为 2 组:对照组(NS 组)及右美托咪定组(M 组),每组 20 例。NS 组 CPB 开始后泵注生理盐水 50 ml, M 组 CPB 开始后泵注右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 30 min 泵注完毕。各组患者一般情况见表 1。

1.2 麻醉方法 患者全部用静吸复合全麻单腔气管内插管。术前 30 min 肌注吗啡 10 mg、东莨菪碱 0.3 mg,入手术室后在局麻下行左桡动脉穿刺测压。麻醉诱导给予静脉注射咪达唑仑 0.1 mg/kg、依托咪酯脂肪乳 0.3 mg/kg、舒芬太尼 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和顺式阿曲库胺 0.3 mg/kg。气管插管后间歇正压通气(IP-PV),潮气量 8 ml/kg,频率 12 次/min,吸呼比(I:E=1:2)。右颈内静脉穿刺置入三腔静脉留置导管,术中全程监测脑电双频指数(BIS)、ECG、CVP、平均动脉压(MAP)、脉搏氧饱和度(SpO_2)、呼气末二氧化碳分压($\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$)、鼻咽温、直肠温、动静脉血气分

作者单位:222000 连云港,连云港市第一人民医院麻醉科

通讯作者:冯继英,Email:fengjysd@163.com

析、尿量等。分别在切皮前、转流前分次追加舒芬太尼(总量 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$)镇痛,转流开始后泵注舒芬太尼 2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ +丙泊酚 2 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$,顺式阿曲库胺维持肌肉松弛。

1.3 CPB 采用德国产 Jostra 人工心肺机平流滚压式泵及科威膜式氧合器,预充 600 ml 乳酸林格氏液及 1 000 ml 羟乙基淀粉(130/0.4)氯化钠注射液(南京正大天晴制药公司),中度低温(28~30 $^{\circ}\text{C}$),平流灌注,灌注流量为 2.0~2.4 L/(min $\cdot\text{m}^2$), α 稳态管理血气,维持动脉血 pH 值 7.35~7.45,PaCO₂ 35~45 mm Hg,红细胞比容(Hct)0.20~0.25,心内操作达半缓慢复温,心脏复苏前调节鼻咽温度 33~35 $^{\circ}\text{C}$,血气、电解质正常,为心肌复苏创造条件。

1.4 观察指标 记录两组患者于 CPB 开始前(基础值 T0)、CPB 15 min(T1)、CPB 30 min(T2)、CPB 45 min(T3)、CPB 60 min(T4)、CPB 75 min(T5)等各个时点的 MAP 值。MAP>80 mm Hg 为 CPB 高血压。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 10.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料比较采用卡方检验,数据 $P<0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

所有患者手术过程顺利,术后恢复良好,无麻醉并发症,无术中知晓。

2.1 一般情况和手术情况比较 两组患者年龄、体重、血红蛋白、心肺转流时间、主动脉阻断时间、自动复跳率等指标比较差异无统计学意义。见表 1。

2.2 两组患者 MAP 比较 与 T0 比较,NS 组 T1、T2 MAP 均明显降低($P<0.05$),M 组 T1 MAP 明显降低($P<0.05$)。与 NS 组比较,M 组 T3~T5 MAP 明显降低($P<0.05$)。NS 组在 T3~T5 出现 16 例高血压,M 组在 T3~T5 出现 2 例高血压。见表 2。

压,M 组在 T3~T5 出现 2 例高血压。见表 2。

3 讨论

一般认为 CPB 中,成人 MAP 以 50~70 mm Hg 为宜,高于 80 mm Hg 可认为发生了高血压。现在一般认为体外循环中出现血压升高的原因多见于:① 心脏手术患者由于术前紧张、焦虑,以及对手术操作、CPB 的应激反应强烈等因素,往往导致 CPB 期间体内儿茶酚胺明显增多,引起血管收缩、血压升高。② CPB 后由于管道对麻醉药的吸附作用和吸入麻醉药的挥发,麻醉深度变浅。③ CPB 对机体来说是一种极强的应激原。血液的稀释、血容量的改变、渗透压的改变、低温等伤害性刺激可使机体产生强烈的应激反应,主要表现为血浆肾上腺素、去甲肾上腺素浓度迅速升高。CPB 建立后 5 min,血清中儿茶酚胺逐渐增高,去甲肾上腺素于 20 min、40 min 明显高于 CPB 前,可增高达 200%^[2]。潘晓静^[3] 等对 40 例 CPB 冠状动脉旁路移植术患者术中血浆血管加压素(AVP)变化的分析显示:有部分患者在 CPB 开始后,复杂炎性反应刺激容量感受器和晶体渗透压感受器,引起内源性 AVP 大量释放,可能也是引起 CPB 期间高血压的原因之一。

CPB 中高血压会使泵压增高,不利于组织的灌注和氧的输送,影响组织器官功能。动脉压越高,非冠状侧支血流越多,这些血流将停搏液冲走,并使部分心肌加温,导致撤离 CPB 时可能出现乳头肌功能不全,不利于心肌保护,严重者甚至造成充血性心力衰竭等并发症^[4]。因而 CPB 期间维持血压在正常范围有重要意义,麻醉医师不应忽视 CPB 中的高血压。因此,寻找血压增高原因,对症给药,比如通过及早加深麻醉深度,降低交感神经张力,抑制应激反应来降低血压。有报道经氧合器吸入异氟烷用于 CPB 期间的控制性降压^[5],也有采用血管扩张药来

表 1 两组病例一般情况和术中情况比较(n=20, $\bar{x}\pm s$)

组别	年龄(岁)	体重(kg)	血红蛋白(g/L)	转流时间(min)	阻断时间(min)	自动复跳(例)
NS 组	42 \pm 6.45	52 \pm 11.34	113 \pm 25.7	85 \pm 18.35	65 \pm 15.55	16
M 组	43 \pm 5.63	51 \pm 12.68	115 \pm 23.5	80 \pm 21.64	62 \pm 14.35	17

表 2 两组体外循环期间平均动脉压的变化(n=20,mm Hg, $\bar{x}\pm s$)

组别	T0	T1	T2	T3	T4	T5
NS 组	84 \pm 10.22	51 \pm 6.23*	59 \pm 14.13*	77 \pm 17.82	81 \pm 13.35	86 \pm 15.32
M 组	81 \pm 10.21	51 \pm 4.34*	60 \pm 12.32*	64 \pm 15.36*#	69 \pm 12.85*#	74 \pm 11.28*#

注:与同组 T0 时比较,* $P<0.05$;与 NS 组比较,# $P<0.05$ 。

降低血压,并收到良好效果^[6]。但是,血管扩张药引起血管扩张,会导致 CPB 中液体入量过多。

右旋美托咪定是美托咪定的右旋异构体,一种新型高选择性 α_2 肾上腺素受体激动剂,因具有镇静催眠、中枢降压作用,而日益受到临床麻醉界的关注。右美托咪定能降低应激反应所引起的血浆肾上腺素、去甲肾上腺素、皮质醇和 β 内啡肽升高反应,提高血流动力学的稳定性^[7]。有人在离体鼠实验中,发现缺氧前给予右旋美托咪定可明显改善缺氧-复氧后左心室的功能和冠脉血流量的恢复^[8]。

本研究显示在 CPB 开始时泵注右美托咪定 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$, 30 min 泵注完毕,在转流到 45 min、60 min、75 min 时可以看出血压水平明显低于 NS 组,而对于心脏的复跳没有明显影响,可见转流初期应用右美托咪定可以有效预防 CPB 中高血压的发生。此外,右美托咪定用于复合麻醉能明显降低其他麻醉剂的用药剂量,改善手术中血液动力学的稳定性^[9],有利于患者的清醒和恢复。近来还有研究报道在 CPB 下心脏瓣膜置换术中,静脉注射右美托咪定能减轻炎症反应,从而减轻脑损伤^[10]。由于本实验观察病例数较少,CPB 时期应用右美托咪定临床意义值得进一步研究和探讨。

参考文献:

[1] 龙村,孙桂民,黑飞龙. 体外循环临床实践[M]. 北京:人民卫

生出版社,2000. 128.

[2] 邓硕曾,王廷杰. 心脏手术麻醉的现状与问题[J]. 临床麻醉学杂志,1994,10(3):167-169.

[3] 潘晓静,程卫平. 体外循环冠状动脉旁路移植术围术期血浆血管加压素变化及对血液动力学的影响[J]. 中国体外循环杂志,2010,8(1):41-43.

[4] 卿恩明. 心血管手术麻醉学[M]. 北京:人民军医出版社,2006. 536-538.

[5] 王令平,刘仲凯,王朝晖,等. 经氧合器吸入异氟醚调控高血压的临床研究[J]. 中国体外循环杂志,2004,2(1):151.

[6] 张琦,南一萍,孙鼎. 乌拉地尔治疗体外循环期间高血压的临床应用[J]. 河南外科学杂志,2007,13(3):34-35.

[7] Scheinin B, Lindgren L, Randell T, *et al.* Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and preoperative fentanyl [J]. Br J Anaesth, 1992, 68(2): 126-131.

[8] Guo H, Takahashi S, Cho S, *et al.* The effects of dexmedetomidine on left ventricular function during hypoxia and reoxygenation in isolated rat hearts [J]. Anesth Analg, 2005, 100(3): 629-635.

[9] Wijeyesundera DN, Bender JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, (4): CD004126.

[10] 张加强,张卫. 右美托咪定对体外循环下心脏瓣膜置换术患者炎症反应的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2013,33(10):1188-1191.

(收稿日期:2014-06-30)

(修订日期:2014-07-14)

(上接第 161 页)

参考文献:

[1] Hobson AR, Agarwala RA, Swallow RA, *et al.* Thrombelastography: current clinical applications and its potential role in interventional cardiology[J]. Platelets, 2006, 17(8):509-518.

[2] Despotis GJ, Goodnough LT. Management approaches to platelet-related microvascular bleeding in cardiothoracic surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2004, 70(2 Suppl):20-32.

[3] Craft RM, Chavez JJ, Bresee SJ, *et al.* A novel modification of the Thrombelastograph assay, isolating platelet function, correlates with optical platelet aggregation [J]. J Lab Clin Med, 2010, 143(5): 301-309.

[4] Harrison P, Keeling D. Clinical tests of platelet function [M]. In: Michelson AD, ed. Platelets. 2nd ed. San Diego: Elsevier/Academic Press, 2007. 445-474.

[5] Gammerer U, Dietrich W, Rampf T, *et al.* The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery [J]. Anesth Analg, 2003, 96(1): 51-57.

[6] 龙村主编. 体外循环学[M]. 北京:人民军医出版社, 2004: 549.

[7] Shore-Lesserson L, Reich DL, Vela-Cantos F, *et al.* Tranexamic acid reduces transfusions and mediastinal drainage in repeat cardiac surgery [J]. Anesth Analg, 1996, 83(1): 18-26.

[8] Frankel TL, Stamou SC, Lowery RC, *et al.* Risk factors for hemorrhage-related reexploration and blood transfusion after conventional versus coronary revascularization without cardiopulmonary bypass[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2005, 27(3): 494-500.

[9] Valley MP, Bannon PG, Bayfield MS, *et al.* Quantitative and temporal differences in coagulation, fibrinolysis and platelet activation after on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery [J]. Heart Lung Circ, 2009, 18(2):123-130.

[10] Laffey JG1, Boylan JF, Cheng DC. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH. The systemic inflammatory response to cardiac surgery[J]. Anesthesiology, 2002, 97:215-252.

(收稿日期:2014-06-09)

(修订日期:2014-06-25)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.18

双侧胸椎旁神经阻滞对二尖瓣置换术患者 体外循环炎症反应的影响

孙立新, 潘巍巍, 王明山, 时 飞

[摘要]:目的 探讨双侧胸椎旁神经阻滞对二尖瓣置换术患者体外循环(ECC)炎症反应的影响。方法 择期二尖瓣置换术患者 56 例,随机分为两组:双侧胸椎旁神经阻滞复合全麻组(P组)和单纯全麻组(G组),每组 28 例。P组患者麻醉诱导前经 T3、T4 间隙行双侧胸椎旁间隙穿刺置管,两侧分别注射试验剂量 0.375%罗哌卡因 5 ml,5 min 后分别给予首次量 0.375%罗哌卡因 15 ml。于 ECC 前、术毕、术后 12 h 及术后 24 h 抽取静脉血,测定血浆白细胞介素-6(IL-6)、IL-8 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)浓度。记录两组心脏复跳情况、术后正性肌力药使用率、机械通气时间、ICU 滞留时间、肺炎发生率、心衰发生率及死亡率。结果 与 ECC 前比较,IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平从术毕至术后 24 h 均较 ECC 前升高,差异具有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。IL-6 水平在术后 24 h 两组差异无统计学意义($P > 0.05$),术后其它各时点 P 组 IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平均低于 G 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。P 组患者术后 24 h 多巴胺使用量、机械通气时间、心衰发生率明显低于 G 组($P < 0.05$)。结论 双侧胸椎旁神经阻滞可一定程度上抑制 ECC 下二尖瓣置换术炎症因子释放。

[关键词]: 神经传导阻滞;胸椎;体外循环;二尖瓣置换术;炎症反应

Effect of bilateral thoracic paravertebral block on inflammatory response caused by extracorporeal circulation in patients undergoing mitral valve replacement

Sun Li-xin, Pan Wei-wei, Wang Ming-shan, Shi Fei

Department of Anesthesiology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Wang Ming-shan, Email: wangmssghan@hotmail.com

[Abstract]: Objective To investigate the effect of bilateral thoracic paravertebral block on inflammatory response caused by extracorporeal circulation (ECC) in patients undergoing mitral valve replacement. **Methods** Fifty six patients scheduled for mitral valve replacement were randomly divided into two groups ($n = 28$ in each): bilateral thoracic paravertebral block combined with general anesthesia group (group P) and pure general anesthesia group (group G). Bilateral thoracic paravertebral block and insertion epidural catheter were performed at T3, T4 interspace prior to induction of anesthesia in group P. A test dose of 5 ml of 0.375% ropivacaine was injected through the catheter in two sides; then a bolus dose of 15 ml of 0.375% ropivacaine was injected 5 min later. Blood samples were taken to determine the serum IL-6, IL-8 and TNF- α concentration before ECC, at the end of operation, postoperative 12 h and 24 h respectively. Clinical data including parameters of heart resuscitation, dosages of positive inotropic agent, time of mechanical ventilation and ICU stay, rate of pneumonia, heart failure and death were recorded. **Results** The levels of the serum IL-6, IL-8 and TNF- α after operation in both groups were significantly higher than those before ECC ($P < 0.05 - P < 0.01$). There was no significant difference in the level of the serum IL-6 between two groups at postoperative 24 h ($P > 0.05$); compared with group G, the levels of the serum IL-6, IL-8 and TNF- α were significantly lower in group P ($P < 0.05$) at the other points. Dosages of positive inotropic agent, time of mechanical ventilation and rate of heart failure in group P were significantly lower than those in group G ($P < 0.05$). **Conclusion** Bilateral thoracic paravertebral block can decrease the level of inflammatory factor caused by ECC in patients undergoing mitral valve replacement.

[Key words]: Nerve block; Thoracic vertebra; Extracorporeal circulation; Mitral valve replacement; Inflammatory response

基金项目: 青岛市科技发展指导计划项目(KJZD-13-14-NSH)

作者单位: 266071 青岛, 青岛市市立医院麻醉科(孙立新、王明山、时 飞), 干部保健科(潘巍巍)

通讯作者: 王明山, Email: wangmssghan@hotmail.com

体外循环(extracorporeal circulation, ECC)下心内直视手术可诱发全身炎症因子释放,炎症因子是由多种细胞产生的具有调节炎症反应的多功能介

质, 炎性因子变化是早期炎症反应中的重要环节, 但大量炎性因子将导致应激过度, 合理调控炎性细胞因子平衡对患者免疫、应激至关重要。控制 ECC 围术期炎症反应可减少肺损伤、凝血障碍等并发症, 改善患者预后^[1]。前期研究已证实双侧胸椎旁神经阻滞可用于 ECC 下心脏手术, 有一定心肌保护作用^[2]。本研究探讨双侧胸椎旁神经阻滞复合全麻对 ECC 下二尖瓣置换术炎症反应的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料与分组 择期 ECC 下二尖瓣置换术患者 56 例, 年龄 37~65 岁, 体重 48~68 kg, ASA II 或 III 级, 心功能 II~III 级。采用随机数字表法, 将患者随机分为两组 (n=28): 双侧胸椎旁神经阻滞复合全麻组 (P 组) 和单纯全麻组 (G 组)。入选标准: 不合并冠心病, 其他瓣膜无严重病变, 左室射血分数 >40%, 不需要主动脉内球囊反搏支持, 无脊柱畸形, 无椎旁间隙占位性病变, 无感染性疾病。

1.2 麻醉和 ECC 方法 麻醉前 30 min 肌注吗啡 0.2 mg/kg, 东莨菪碱 0.006 mg/kg。患者入室后常规吸氧, 开放上肢静脉, 分别经右颈内静脉放置中心静脉导管。监测心电图、氧饱和度、有创动脉压及中心静脉压。P 组患者在神经刺激仪引导下经 T3、T4 间隙行双侧胸椎旁间隙穿刺置管。两侧分别注射试验剂量 0.375% 罗哌卡因 5 ml, 5 min 后分别给予首次量 0.375% 罗哌卡因 15 ml, 然后分别持续泵入 0.375% 罗哌卡因 5 ml/h 维持至手术结束前 0.5 h。给予首次量罗哌卡因 15 min 后, 在患者胸骨中线处用针刺法测定痛觉阻滞平面, 若阻滞不足两个节段认为穿刺失败, 排除出组。G 组患者行单纯全麻。麻醉诱导: 静脉注射依托咪酯 0.3 mg/kg、咪唑啉仑 0.05 mg/kg、芬太尼 4 μg/kg 和维库溴铵 0.1 mg/kg。术中静注芬太尼、维库溴铵、泵入异丙酚和吸入七氟烷维持麻醉深度。

ECC 采用 Medtronic 膜式氧合器, 肝素化后建立 ECC, 采用全身浅低温非搏动灌注, 鼻咽温维持 30~32 °C, 维持术中红细胞比容 (Hct) 在 0.20~0.25, 流量和灌注压分别控制在 2.4~2.6 L/(min·m²) 和 50~80 mm Hg。心肌保护采用冷氧合血停搏液灌注加

心脏局部低温。

1.3 观察指标和检测方法 两组分别于患者 ECC 前、术毕、术后 12 h 及术后 24 h 抽取静脉血 5 ml, 置于 2% EDTA Na₂ 抗凝试管中, 离心 (3 000 r/min) 15 min 后取上清液, 将其分成 3 份储存于 -20 °C 冰箱待检。采用放免法测定血浆白细胞介素-6 (IL-6)、IL-8 及肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 浓度。记录两组心脏复跳情况、术后正性肌力药使用率、机械通气时间、ICU 滞留时间、肺炎发生率、心衰发生率及死亡率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件包完成统计处理, 计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内比较采用单因素方差分析, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验进行比较, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 P 组患者胸椎旁神经阻滞均成功, 两组患者在年龄、性别、体重、术前射血分数 (EF)、术前心功能分级、阻断时间、手术时间等差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

2.2 检测指标 与 ECC 前比较, IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平从术毕至术后 24 h 均较 ECC 前升高, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05 ~ *P* < 0.01)。IL-6 水平在术后 24 h 两组差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 术后其它各时点 P 组 IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平均低于 G 组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 临床恢复指标 两组患者在自动复跳率、ICU 滞留时间、肺炎发生率及死亡率方面差异无统计学意义 (*P* > 0.05), P 组患者术后 24 h 多巴胺使用量、机械通气时间、心衰发生率明显低于 G 组 (*P* < 0.05)。见表 3。

3 讨论

胸椎旁神经阻滞可阻断位于椎旁间隙的脊神经前支、后支及交通支的传导, 前后支均包含感觉和运动神经纤维, 交通支则与位于椎旁间隙的交感神经链结合, 所以椎旁神经阻滞的范围包括该侧的运动、感觉和交感神经。Canto 等^[3]最早在 ECC 下的心脏手术应用双侧胸椎旁神经阻滞, 研究发现循环稳定,

表 1 两组患者一般资料的比较 (n=28, $\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 (岁)	男/女 (例)	体重 (kg)	术前 EF (%)	心功能 II/III 级 (例)	阻断时间 (min)	手术时间 (min)
P 组	47±8	8/20	55±7	56±9	18/10	44±10	175±22
G 组	49±7	6/22	57±8	53±8	16/12	47±12	186±25

表 2 两组患者不同时间点炎症因子水平 (n=28, $\bar{x}\pm s$)

检测指标	组别	ECC 前	术毕	术后 12 h	术后 24 h
IL-6 (pg/ml)	P 组	25.2±6.3	57.8±16.7 ^{***}	51.8±13.7 ^{***}	33.2±9.6 [*]
	G 组	27.6±7.3	72.3±20.8 ^{**}	65.2±16.6 ^{**}	35.4±10.9 [*]
IL-8 (pg/ml)	P 组	12.2±3.5	36.2±8.2 ^{***}	26.7±7.2 ^{***}	20.2±5.8 ^{***}
	G 组	13.5±3.3	44.5±12.3 ^{**}	33.7±7.9 ^{**}	25.1±6.5 ^{**}
TNF-α (ng/ml)	P 组	2.17±0.39	3.47±0.73 ^{***}	3.10±0.53 ^{***}	2.97±0.55 ^{***}
	G 组	2.32±0.42	4.22±0.87 ^{**}	3.75±0.76 ^{**}	3.48±0.62 ^{**}

注:与 ECC 前比较^{*}P<0.05, ^{**}P<0.01;与 G 组比较,[#]P<0.05。

表 3 两组临床恢复指标的比较 (n=28, $\bar{x}\pm s$)

项目	P 组	G 组
自动复跳率[例(%)]	25(89)	24(86)
术后 24 h 多巴胺用量(mg)	192±41 [*]	243±57
机械通气时间(h)	13.2±4.3 [*]	16.3±4.7
ICU 滞留时间(h)	24.7±5.2	27.0±6.9
肺炎发生率[例(%)]	2(7.1)	3(10.7)
心衰发生率[例(%)]	1(3.6) [*]	5(17.9)
死亡率[例(%)]	0(0)	0(0)

注:与 G 组比较,^{*}P<0.05

并缩短机械通气时间,但未进行抗炎方面的研究。

TNF-α 可诱导中性粒细胞呼吸爆炸,直接损伤内皮细胞、心肌细胞,导致内皮细胞功能减退,增加血管通透性,并刺激多种其他细胞因子的生成、释放,被称为炎症反应的扳机。有研究发现再灌注后,缺血心肌内 TNF-α 的释放入血,可成为其重要来源^[4],并进一步激活中性粒细胞,而产生大量氧自由基、颗粒酶体等产物,加重炎症反应。IL-6 可诱导炎症急性阶段反应、刺激肝脏蛋白的释放,部分来源于再灌注后的心肌,引起再灌注后中性粒细胞浸润的心肌损害,是组织损伤的早期敏感指标^[5-6]。IL-8 是单核巨噬细胞和血管内皮细胞分泌的炎症因子,作为一种特异性的中性粒细胞趋化因子,可促使中性粒细胞释放细胞毒性产物,加重炎症反应^[7]。

本研究结果发现 ECC 后 IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平均较基础值增加,G 组增加更显著,但 P 组各时点水平明显较低,说明胸椎旁神经阻滞具有良好的抗炎作用。ECC 后的炎症反应的产生是多方面的,而缺血心肌为 TNF-α 和 IL-6 重要产生来源。前期研究证实双侧胸椎旁神经阻滞可通过阻滞双侧交感神经,发挥其心肌保护作用,故推测抗炎作用可能与其心肌保护作用、减少缺血心肌 TNF-α 和 IL-6 的生成与释放有关。激发炎症的另外两个重要因素为神经冲动传入与创伤引起的局部炎症反应及细胞因子释放^[8],胸椎旁神经阻滞可阻断交感神经及感觉神经,减少伤害

性刺激向中枢传导,同时由于对交感神经-肾上腺髓质和下丘脑-垂体-肾上腺皮质应激轴影响减弱,使围手术期炎症细胞因子及儿茶酚胺产生减少。但何种机理为主要机制还有待研究。研究结果发现 P 组临床观察指标中术后 24 h 多巴胺用量、机械通气时间、心衰发生率明显低于单纯全麻,可能与胸椎旁神经阻滞的抗炎及心肌保护作用有关。

综上所述,双侧胸椎旁神经阻滞可一定程度上抑制 ECC 下二尖瓣置换术炎症因子释放,但具体机制还需深入研究。

参考文献:

- [1] Day JR, Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass [J]. Int J Surg, 2005, 3(2): 129-140.
- [2] 孙立新,王强,王明山,等. 双侧胸椎旁神经阻滞对体外循环下冠状动脉旁路移植术中的心肌保护作用 [J]. 中国体外循环杂志, 2013, 11(3): 137-140.
- [3] Canto M, Sa'nchez MJ, Casas, MA, et al. Bilateral paravertebral blockade for conventional cardiac surgery [J]. Anaesthesia, 2003, 58(4): 365-370.
- [4] Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Cytokine response to cardiopulmonary bypass lessons learned from cardiac transplantation [J]. Ann Thorac Surg, 1997, 63(3): 269-276.
- [5] Sawa Y, Ichikawa H, Kagisaki K, et al. Interleukin-6 derived from hypoxic myocytes promotes neutrophil-mediated reperfusion injury in myocardium [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998, 116(3): 511-517.
- [6] 舒丽娟,魏新川. 盐酸戊乙奎醚对风湿性心脏病患者体外循环炎症反应的影响 [J]. 中国体外循环杂志, 2012, 10(1): 32-35.
- [7] Pichert A, Schlorke D, Franz S, et al. Functional aspects of the interaction between interleukin-8 and sulfated glycosaminoglycans [J]. Biomatter, 2012, 2(3): 142-148.
- [8] 钱燕宁,应隽,刘存明,等. 不同麻醉方法对开胸手术患者血浆 TNF-α、IL-6、IL-10 和皮质醇水平的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2002, 22(12): 743-744.

(收稿日期: 2014-04-01)

(修订日期: 2014-05-16)

· 临床教学 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.16

心血管病研究生培养模式探索

孙 阳, 易 蔚

[摘要]:目的 探讨心血管病研究生的培养模式。**方法** 选取第四军医大学西京医院心血管病医院全日制硕士研究生 34 名,随机分为双语教学组和完全中文教学组。结束一学期的专业课学习后,发放问卷匿名调查双语教学的效果。在另一学期将 34 名研究生随机分为实验组;采用问题导向学习(PBL)教学法;对照组:采用传统教学法。结束一学期的临床专业技能培训后,采用理论考试和操作考核结合的方法,测试学生的学习效果。**结果** 88.2%学生认为双语教学模式对学习有帮助,仅有 5.9%学生认为双语教学方法对学习无明显帮助。大部分学生认为双语教学更好地培养了自学、思维、表达能力,并充分调动了英语学习热情,达到更好的教学效果。PBL 教学法 41.2%学生综合成绩优秀,47.1%良好,而传统教学法学生综合成绩优秀率仅为 11.8%,良好占 35.3%,5.9%学生成绩差。**结论** 重视研究生双语教学及 PBL 教学法,加强培养研究生临床专业技能,并注重训练研究生科研思维,提高了研究生专业综合素质的培养和心血管病研究生培养质量。

[关键词]: 心血管病;研究生;双语教学;基于问题教学

Exploration of postgraduate education in cardiovascular surgery

Sun Yang, Yi Wei

Cardiovascular Surgery Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Yi Wei, Email: yiwei@fmmu.edu.cn

[Abstract]: Objective To explore how to improve postgraduate education in cardiovascular surgery. **Methods** 34 master graduate students were divided randomly into two groups receiving bilingual teaching or Chinese teaching respectively. The effect of bilingual teaching was identified through an anonymous questionnaire at the end of a term. Again the students were divided randomly into two groups receiving problem-based learning (PBL) teaching or traditional teaching respectively, and learning effectiveness was detected through a theory test and an operation test at the end of a term. **Results** 88.2% of post-graduates chose that bilingual teaching was "Helpful" to their learning, and only 5.9% of them chose "No obvious help". The majority of post-graduates believed that bilingual teaching cultivated self-learning, independent thinking, comprehensive expression, and simulated enthusiasm of English learning, which came out a better academic performance. About 41.2% of post-graduates in PBL group scored A (>80), and 47.1% got B (70-79). In contrast, in traditional teaching group only 11.8% scored A, 35.3% scored B, and 5.9% failed the integrative test. **Conclusion** It suggests highlighting bilingual teaching, utilizing PBL-curricula, training clinical surgical skills and strengthening scientific research ability will enhance the integrative competence and academic performance of post-graduates in cardiovascular surgery.

[Key words]: Cardiovascular disease; Post-graduate; Bilingual teaching; Problem-based learning

心血管疾病发病率及死亡率极高,受到广泛的重视,因此在全球范围内心血管疾病的临床及科研工作都达到了较高的水平。在心血管病研究生的培养过程中,应特别需要进行实践能力和科研能力的培养,并注重教学水平与国际接轨。本文以第四军医大学西京医院心血管病医院研究生培养为例,探讨心血管病研究生的培养模式,具有重要的现实意义。

1 专业课双语教学,提高研究生的专业英文水平

1.1 研究对象与方法 研究对象为第四军医大学

基金项目:第四军医大学教学改革研究项目 LG201411

作者单位:710032 西安,第四军医大学西京医院老年病科(孙 阳),心血管外科(易 蔚)

通讯作者:易 蔚,Email:yiwei@fmmu.edu.cn

西京医院心血管病医院全日制硕士研究生,将研究对象随机分为双语教学组(实验组)和完全中文教学组(对照组),各 17 名。授课方式为小课讲授,实验组采用双语教学,对照组完全采用中文教学。双语教学具体实施方法为每节专业课开始时教师首先用英文描述典型病例,然后在取得患者同意的情况下,带领学生用中文在床边具体分析讲解病例,每节课结束前请学生用英文总结病例。在结束一学期的专业课学习后,发放问卷进行匿名调查,调查内容包括学生英语基础、双语教学必要性、学生学习积极性、知识点掌握情况、双语教学方法、影响双语教学因素等方面共 18 个问题。发放问卷 34 份,收回问卷 34 份。

1.2 调查结果

1.2.1 学生及教师的英语水平 调查结果显示,全部学生中 100%通过大学英语 4 级(CET4),88.2%通过 CET6;29.4%认为自己对于双语教学的接受能力较强;82.4%有过阅读、检索本专业英文教材、期刊或网络资料的经历。在教师英语水平方面,有 29.4%的学生认为教师英语水平很好,58.8%认为较好,11.8%认为一般,总体评价教师英语水平尚好。对于心血管疾病专业课双语教学存在的最主要问题:11.7%学生认为是教师的外语水平,47.1%认为是学生的专业词汇掌握不足,8.8%认为是教师专业术语表达不准。

1.2.2 双语教学效果 问卷调查结果显示,对照组 58.8%(n=10)的学生认为完全中文教学方法对学习有明显帮助,11.8%(n=2)的学生认为完全中文教学方法对学习无帮助。76.4%(13)的学生认为课程较枯燥,希望能够更生动、结合临床,并加入双语教学。实验组 88.2%(n=15)的学生认为双语教学模式对学习有帮助,仅有 5.9%(n=1)的学生认为双语教学方法对学习无明显帮助。大部分学生认为与完全中文教学模式相比,双语教学更好地培养了自学、思维、表达,并充分调动了英语学习热情,对医学最新指南、动态的英文资料能够更好的阅读,并通过与教师英语交流机会,拉近了双方距离。见表 1 和表 2。

表 1 对照组和实验组问卷调查结果分析(n=17)

组别	对学习有帮助	一般	对学习无帮助
对照组[(%),名]	58.8(10)	29.4(5)	11.8(2)
实验组[(%),名]	88.2(15)	5.9(1)	5.9(1)

1.3 分析讨论 双语教学(Bilingual Education)的概念来自于美国,是以学习两种语言作为交流媒介的,通过学习学科的专业知识来达到掌握语言的目的^[1]。双语教学旨在提倡教师与学生之间的积极互动,绝非仅仅是传统教学中单一、消极、被动地听从教师在课堂上自始至终用英语授课^[2]。双语教学的目的是既能达到使用英语学会学科知识,又能

通过学习学科知识掌握运用英语。目前各医学院校普遍重视学生英文水平,双语教学广泛在本科生理理论课授课中采用,但学生尚未掌握专业知识时需掌握英文术语,学习难度较大^[3-4]。笔者在心血管病研究生专业课教学中采用双语教学,在学生深入学习理论知识同时,掌握更多地专业词汇,加强英文表达和与教师之间的互动。调查结果表明学生的整体英语水平较过去有很大的提高,英语学习的重要性已得到重视,学生学习英语已由被动变为主动,且大部分学生都对双语教学有信心,这也说明双语教学开展已有良好的基础。

2 应用问题导向教学(problem based learning, PBL)教学法培训研究生临床基础专业技能

2.1 研究对象与方法 研究对象同前。授课方式为小课讲授,实验组采用 PBL 教学法,对照组采用传统教学法。PBL 教学法具体实施方法为每个教案安排三次 PBL 理论课,每次 2 学时,间隔一周左右。授课内容除了心血管疾病诊治规范、最新指南外,重点让学生参与实际临床操作过程,尤其是本科阶段未接触过心血管外科手术,体外循环等实际操作过程的学生。例如学生在学习建立体外循环通道时,不仅要严格记住教师的操作程序,同时应善于提出问题,课后积极查阅专业书籍及文献,理解每一步操作的原理,在下一节课中与教员进行面对面的交流。结束一学期的临床专业技能培训后,采用理论考试和操作考核结合的方法,测试学生的学习效果。理论考试发放理论知识测试试卷,满分 50 分,60 分钟内完成。操作考核根据既定目标选择学生操作项目,教师进行现场考核、指正、打分、评价。满分 50 分,30 分钟内完成。理论考试和实际操作综合成绩总分 100 分,80~100 分为优,70~79 分为良,60~69 为中,0~59 分为差。分析结果见表 3。

2.2 研究结果 结果表明 PBL 教学法学生综合成绩优秀占 41.2%,良好占 47.1%,而对照组学生综合

表 2 对照组和实验组问卷调查项目分析(% ,n=17)

本教学方法项目	对照组					实验组				
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
必要性	17.6	41.2	29.4	5.9	5.9	76.5	11.8	5.9	5.9	0.0
提高了您的学习兴趣	23.5	35.3	35.3	5.9	0.0	76.5	11.8	11.8	0.0	0.0
让您学习了更多知识	29.4	29.4	29.4	5.9	5.9	70.6	11.8	11.8	0.0	5.9
提高了您的学习效率	29.4	29.4	23.5	11.8	5.9	70.6	11.8	5.9	5.9	5.9
提高了您的学习热情	23.5	35.3	29.4	11.8	0.0	64.7	11.8	5.9	11.8	5.9
让您的记忆更牢固	35.3	23.5	29.4	11.8	0.0	52.9	23.5	17.6	5.9	0.0

注:A:非常同意;B:同意;C:一般;D:反对;E:非常反对。

表 3 对照组和实验组的综合成绩对比分析(n=17)

组别	优(名)	百分比(%)	良(名)	百分比(%)	中(名)	百分比(%)	差(名)	百分比(%)
实验组	7	41.2	8	47.1	2	11.8	0	0
对照组	2	11.8	6	35.3	8	47.1	1	5.9

成绩优秀率仅为 11.8%,良好占 35.3%,还有 5.9% 学生成绩差。详见表 2。

2.3 分析讨论 培训临床研究生临床思维能力和提高基础操作技能是非常重要的,PBL(problem based learning)教学是一种以病案为先导,以问题为基础,以学生为主体的自学讨论式教学方法,医学教学中多以临床实际问题作为关键点或出发点,并贯穿教与学的整个过程,医学生通过解决临床实际问题获取临床知识与基本操作技术,最终成为合格的临床医师^[5-6]。该方法的核心思想是将问题作为学习的起点,注重学生临床思维能力的培养。PBL教学法在各医学院校临床教学模式改革中取得显著的成绩。笔者在心血管病研究生临床技能培训过程中采用 PBL 教学法,结果显示学生的学习热情较高,讨论时气氛活跃,基本上每个人都能够积极参与,且培养了学生医患沟通能力。期末考核结果表明 PBL 教学法在培训学生临床思维能力和提高基础操作技能方面发挥了显著优势。

3 注重培养研究生科研思维能力。

医学研究生作为我国医学教育的高层次人才,应该具有较好科研思维和科研能力,而不仅仅是发表一两篇中文或英文文章应付毕业。本院对研究生科研能力的培养贯穿于培养的全过程,在研究生独立开始实验前,通过高年级研究生课题进展汇报及 Journal Club 形式培训研究生科研思路,注重培养学生文献查阅能力,培训掌握基本实验技术和操作能力。导师及辅导老师有目的地鼓励和引导学生在专业研究领域注重从临床存在的科学问题上独立设计课题、制订研究方案,指导学生认真完成实验及撰写论文,尤其加强培养研究生实际动手能力、发现问题、分析问题和解决问题的能力。

在心血管病研究生培养过程中,导师和辅导老师应尤其注意启发和培养研究生的探索意识,鼓励学生的创新精神、科研协作能力和严肃认真的科学态度,充分发掘学生的科研天赋和潜能^[7-8]。当学生有了很好的科学构想及理论依据时,为学生提供更多的研究平台,购买转基因动物等,使研究生科学研究水平与国际接轨。在关键技术上适时引导学生开阔眼界、拓展思路。在实验遇到困难时,引导学生

分析问题并提出解决问题的方法。研究生汇报时尤其注重帮助学生对阴性实验结果进行分析,如果结果可靠给予肯定,并及时调整研究方案,坚决杜绝研究生因害怕导师批评而弄虚作假。本院心血管病研究生培养一直注重研究生科研思维的训练,授人以渔。所有研究生都能够掌握科学研究思维和基本研究方法,大量硕士研究生发表 SCI 论著,博士研究生发表高质量 SCI 论著,达到了满意的培养效果。

4 小结

笔者针对心血管病研究生的特点,将双语教学法与 PBL 教学法相结合,临床知识与科研能力共培养,始终坚持探究性、开放性、团队性、广泛性和系统性原则,充分培养了研究生的独立思维与团队协作能力、临床实践与科研创新能力,以及提高基础操作技术的能力。让研究生养成在临床中发现问题,思考问题,不局限于向指导老师求解,通过对外文临床指南及资料的检索与阅读,真正找到问题的核心。在此基础上,设计基础或临床实验,开展科学研究,经过统计学分析,获得确实的结果与结论,最终解决临床问题的科研思维模式。

参考文献:

- [1] 朱兆民. 高等教育本科课程双语教学再探讨[J]. 高教论坛, 2013, 11(4):52-54.
- [2] Marian V, Shook A, Schroeder SR. Bilingual Two-Way Immersion Programs Benefit Academic Achievement [J]. Biling Res J, 2013, 36(2):1-7.
- [3] Hermanto N, Moreno S, Bialystok E. Linguistic and metalinguistic outcomes of intense immersion education: How bilingual [J]? Int J Biling Educ Biling, 2012, 15(2):131-145.
- [4] 张国伟,靳瑾,周杰. 八年制医学生外科学临床见习双语教学的实施效果[J]. 中华医学教育杂志, 2010, 30(4):556-558.
- [5] 孙颖,徐长福,王渊等. 浅谈 PBL 教学——病案讨论中引导教师的职责和功能定位[J]. 西北医学教育, 2013, 21(3):520-522.
- [6] Onyon, C. Problem-based learning: a review of the educational and psychological theory [J]. Clin Teach, 2012, 9(1):22-26.
- [7] 高社干,丁凯利. 医学研究生科研思维的培养[J]. 中国医学创新, 2013, 10(18):115-116.
- [8] 景华. 胸心血管外科学研究生的培养思路[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(2):113-115.

(收稿日期:2014-08-23)

(修订日期:2014-08-25)

· 综述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.19

诱导多能性干细胞在心脏疾病领域的研究和应用

王帅飞, 王 军, 郎希龙, 张 浩

[关键词]: 诱导多能性干细胞; 细胞分化; 细胞移植; 疾病模型; 药物筛选; 生物起搏器

诱导多能性干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)是一种类似于胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)的、具有自主增殖和分化能力的多能性干细胞。iPSCs可以由各种不同动物的不同体细胞重编程转化而来,能增殖并分化成各种体细胞,其中包括具有收缩和兴奋功能的心肌细胞。截止目前,iPSCs分化的心肌细胞主要用于以下几个方面:通过细胞移植治疗缺血性心肌病及心肌梗死;在体外建立遗传性心脏病模型,研究其发病机制;检测药物心脏毒性,筛选患者特异性个体化药物;构建心脏生物起搏器。

iPSCs具有类似于ESCs的全能性,并能自主增殖和分化,可以由患者的体细胞重编程转化获取,避免了ESC应用的社会伦理问题和移植后免疫排斥反应的发生,因而为干细胞生物学和临床再生/修复医学提供了新的方向^[1]。本文主要论述iPSCs分化为心肌细胞的相关研究及其在心脏疾病领域的研究和应用。

1 iPSCs

1.1 iPSCs的概念 2006年日本科学家Yamanka^[2]等通过逆转录病毒载体将多能性相关因子Oct4、Sox2、Klf4和c-Myc转入小鼠成纤维细胞,产生了形态、生长特性与ESC相似的细胞,并能自主增殖、分化为拟胚体(EB),证明其具有多向分化的潜能。这种将体细胞重编程产生的具有多向分化潜能的细胞被称为iPSCs,这项技术被称作iPSC技术。不久,Yu等^[3]将Oct4、Sox2、Nanog和Lin28转入人的体细胞,产生了类似人的ESC的人hiPSCs。

1.2 iPSCs技术的发展 利用逆转录病毒能够将多能性相关因子导入体细胞使其重编程为iPSCs,但

是转化效率极低。近期研究发现,维生素C^[4]、组蛋白去乙酰酶抑制剂(如丙戊酸)、TGF β 受体阻滞剂等可以提高iPSCs生成的效率^[5-6]。此外,逆转录病毒基因可以整合到宿主基因组,重编程因子c-Myc为原癌基因,使得肿瘤形成风险增大^[7]。为了减少肿瘤形成风险,目前多采用无c-Myc重编程技术^[8],应用非整合性的腺病毒载体或者直接向靶细胞导入重编程蛋白^[9-10]。

2 iPSCs定向分化为心肌细胞的相关研究

iPSCs可自动分化为EB,出现收缩性心肌细胞^[11]。研究证实,分化的心肌细胞(iPSCs-CMs)的分子结构、功能特性与早期心肌细胞类似,且具有分裂增殖能力^[12]。电生理研究证实,iPSCs-CMs表现出心室样、心房样、窦房结样动作电位^[13],且表达典型的心肌细胞离子通道。iPSCs-CMs对神经激素类刺激物极为敏感^[14],加入异丙肾上腺素可以见到动作电位频率明显增加,而加入钠通道阻滞剂利多卡因、L-型钙通道阻滞剂硝苯地平、钾通道阻滞剂E4031后动作电位频率则明显减低。针对iPSCs分化效率低,科研人员尝试加入内胚层分泌的促心肌生成因子和TGF- β 来提高心肌分化效率。研究发现,活化素A、骨形态发生蛋白4/2、碱性成纤维细胞生长因子、Wnt抑制剂等加入培养基能有效提高分化效率^[15]。

3 iPSCs在心脏病领域的应用

以上研究使得iPSCs为心脏再生/修复医学和心脏疾病的研究提供了新的方向,这些应用研究包括:通过细胞移植治疗缺血性心肌病及心肌梗死;在体外建立遗传性心脏病模型,研究发病机制;检测药物心脏毒性,筛选患者特异性个体化药物以及心脏生物起搏器的构建等(图1)。

3.1 缺血性心肌病的治疗 2009年,Nelson^[16]等将鼠源未分化的iPSCs和成纤维细胞分别移植入急性

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81271707,81371692)

作者单位: 200433 上海,第二军医大学长海医院胸心外科

通讯作者: 张 浩, E-mail: dr.zhghao@gmail.com

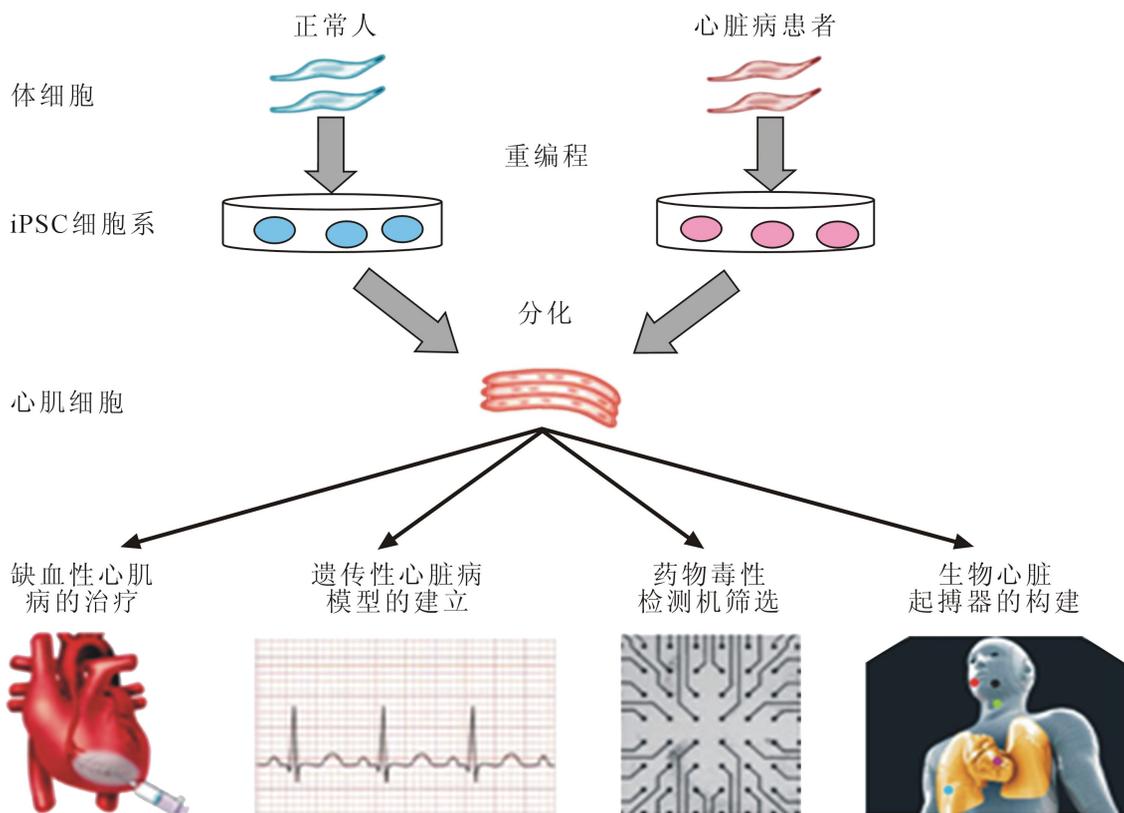


图 1 iPSC 细胞在心脏病领域的应用

心肌梗死的小鼠心肌内,术后行心脏彩超检查显示,iPSCs 组在第一周后心脏射血分数明显较对照组好,这种趋势一直维持到第 4 周;iPSCs 组室壁基本正常,而对照组在第 4 周左室前壁变薄、心尖部有室壁瘤形成;iPSCs 组左室舒张末内径(LVDD)和 QT 离散度明显较对照组减小;组织活检也显示 iPSCs 组心脏体积总体较对照组小。另外,研究中虽然发现将未分化的 iPSCs 注入免疫缺陷心肌梗死鼠后,可以在梗死心肌和周围逐渐形成肿瘤,但是在免疫功能正常的鼠中观察 8 周末见肿瘤形成,这提示免疫功能正常情况下可以提供一个 iPSCs 定向向心肌分化的微环境。2011 年, Mauritz^[17] 等报道, iPSCs 来源的 Flk-1+ 细胞无论在体内还是在体外,均可以分化为心肌细胞,将 iPSCs-Flk1+ 细胞移植入急性心肌梗死的小鼠体内,可以明显改善心脏功能和心脏重构。

2013 年, Zhang^[18] 等报道,将猪未分化 iPSCs 移植到猪心梗区域,与对照组相比,血管再生明显增多,血管内皮生长因子及 CX43 增多,而神经生长因子减少,交感神经重塑减少,氧化应激明显改善,炎症反应明显减轻,通过电刺激诱导室性心律失常也明显减少,从而证实了 iPSCs 细胞移植能预防心梗

后室性心律失常发生。2013 年, Yan^[19] 等将 iPSCs 和 iPSCs-CMs 共同植入糖尿病鼠心肌,发现可减轻氧化应激损伤(促氧化表达减少,抗氧化剂如过氧化氢酶和 MnSOD 表达上升)及相关的细胞凋亡和纤维化(Akt 上调, ERK1/2 下调),减缓不良心肌重塑,超声心动图提示心脏功能提升。2013 年, Yamada^[20] 报道,将 iPSCs 植入鼠心梗区域,可以提高左室传导性及收缩性能,减少瘢痕形成,逆转结构重塑,减缓心肌失代偿,有望使缺血心肌异常室壁运动重新同步化。但是 iPSCs 能否用于临床治疗心肌梗死的患者,还需要更多的动物实验尤其大动物实验来进行证实,以进一步证明 iPSCs 用于细胞移植的有效性和安全性。

3.2 遗传性心脏病模型的建立及发病机制研究

iPSCs 技术可以取遗传性心脏病患者自身的体细胞重编程为 iPSCs,诱导定向分化为 iPSCs-CMs,在体外建立遗传性心脏病患者的疾病细胞模型,从细胞水平研究其发病机制,筛选特异性药物,尝试通过基因修饰探索基因治疗方案。Moretti^[21] 等取 1 型长 QT 综合征(LQTS)患者皮肤成纤维细胞重编程并诱导分化为 iPSCs-CMs,发现细胞仍然保留有 1 型 LQTS 的基因型(常染色体错义突变 R190Q),与正

常对照组相比,细胞动作电位时程明显延长,对儿茶酚胺导致的心动过速易感性增加,而用 β 肾上腺素受体阻滞剂则可以减轻这种变化。2011 年,Itzhaki^[22]等取 2 型 LQTS(KCNH2 基因上 A614V 点突变导致)患者的体细胞转化为 iPSCs-CMs,发现其动作电位时程明显延长,而这种延长主要是由于心脏快速延迟整流钾电流(I_{Kr})显著减少导致,而且这种细胞显示出明显的致心律失常性,主要表现为早期后除极和诱发性的心律失常,这与患者的临床特征相吻合。2013 年,Belin^[23]等获取 2 型 LQTS 患者的体细胞转化为 iPSCs-CMs,通过对突变位点准确的基因纠正,使 I_{Kr} 电流和动作电位时程恢复正常。2013 年,Ma^[24]等取 3 型 LQTS(SCN5A 突变)患者的体细胞转化为 iPSCs-CMs 建立疾病模型,与正常组对照发现,其动作电位明显延长,TTX 敏感钠通道增加,动作电位平台期钠通道难失活且易复活,利用钠通道阻滞剂美西律可逆转此病理过程。

2013 年,Caspi^[25]等获取致心律失常右室心病(ARVC)患者的体细胞转化为 iPSCs-CMs,建立疾病模型研究 ARVC 发病机制(PKP2 突变),实时(聚合酶链反应,PCR)发现 PKP2 表达显著下降,免疫染色发现桥粒蛋白及 CX43 表达下降,电生理发现场电位上升时间延长,电子显微镜观察到增宽和扭曲的桥粒及胞内脂滴聚集,这与促脂生成转录因子 PPAR- γ 上调有关,发现了应用糖原合成酶 GSK-3 β 阻滞剂可以抑制此病理过程。2013 年,Zhang^[26]等取儿茶酚胺依赖多形性室速(CPVT,兰尼碱受体 RyR2 点突变导致)患者的体细胞转化为 iPSCs-CMs 建立疾病模型,与正常组对照发现其发病与钙信号通路改变有关:钙信号通路单一,胞内钙储备较低,(钙诱导钙释放,CICR)获得较高,对肾上腺素能调节敏感。iPSCs 技术在体外建立遗传性心脏病患者的疾病细胞模型,为疾病发病机制研究、药物测试及筛选、新的治疗方法的探索提供了一个更为方便、有效的平台。

3.3 药物心脏毒性检测及药物筛选 心血管疾病药物往往具有副作用,主要表现为心脏毒性和致心律失常作用,而且心脏病患者对药物的副作用更为敏感,因而可以用 iPSCs-CMs 在体外建立药物检测模型,较当前应用永生细胞系和动物模型测试药物的敏感性和特异性更高。Ma^[27]等利用 3 型 LQTS 患者的 iPSCs-CMs 在体外构建了三维丝状心肌组织用来研究其收缩异常机制,并检测一系列药物的心脏毒性。Navarrete^[28]等利用 hiPSCs-CMs 和低阻抗微电极阵列检测了 hERG 钾通道阻滞剂(如索他

洛尔、奎尼丁)的致心律失常作用(后除极化提前和异位搏动),较当前的永生细胞系/动物模型更敏感有效,能准确鉴别假阳性和假阴性 hERG 阻滞剂。Guo^[29]等利用 88 种药物和 30 种内源性分子对 hiPSCs-CMs 节律性和搏动频率的影响,建立了人心肌细胞失节律风险(hCAR)模型,更有效地评价药物的致心律失常作用以及尖端扭转型心律失常、LQTS 的发生风险。此外,心血管疾病药物尤其是抗心律失常药物往往存在异质性,个体差异较大,对于心律失常患者而言,同一种药物,并不能取得相同疗效,而源自患者的 iPSCs-CMs 具有其特异性,可以对个体进行药物筛选。但是目前尚不能肯定人的 iPSCs-CMs 与患者体内心肌细胞对药物的反应是否一致。

3.4 生物心脏起搏器的构建 电生理检测发现 iPSCs-CMs 表现室性、房性、结性动作电位,说明其中含有窦房结样起搏细胞,具有构建生物起搏器的潜能。2012 年,Mandel^[30]等人毛囊细胞源 iPSCs-CMs 连续 15 天行细胞外电描记,进行非线性动态分析发现,iPSCs-CMs 的搏动与窦房结细胞相似,具有搏动频率变异性(BRV),搏动频率-时间关系呈幂次分布(Power-Law Behavior),对肾上腺素能/胆碱能刺激物反应敏感,证实了 hiPSCs-CMs 具有生物起搏潜能,但是搏动平均频率过慢(39~70 bpm)。Kuzmenkin^[31]等发现,尽管 iPSCs 向心血管系统定向分化时可以分化为心房肌、心室肌、血管以及传导系统的细胞,但是大部分分化而来的细胞(80%~90%)还是表现为心室肌细胞样的动作电位。因此,诱导 iPSCs 尽可能向结样细胞分化以获得较高纯度的起搏细胞成为生物起搏亟需解决的问题。Jiang^[32]等发现 iPSCs 中钙激活钾通道(SKCa)表达较低,Kleger^[33]等发现应用 SKCa 激活剂可以促进此通道活化,激活 Ras-Mek-Erk 信号通路,有助于 iPSCs 向起搏细胞分化。Zhu^[34]等发现神经调节蛋白 1 β /表皮生长因子受体(NRG-1 β /ErbB)信号通路调节 hESC-CMs 中结样心肌细胞与工作样心肌细胞的比例,通过抑制该信号通路有利于 hESC 向起搏细胞分化。当然,利用起搏细胞特异性表面标记从分化心肌细胞中进一步筛选起搏细胞也是一种方法。然而 iPSCs 来源的起搏细胞其起搏频率尚无法达到临床应用的水平,通过对其进行进一步的基因修饰(如导入起搏基因或者缝隙连接蛋白 Cx45)有望提高其起搏效率。

4 前景

短短几年,iPSCs 技术取得了巨大发展,其在心

脏疾病研究、治疗方面也取得了明显进步。目前存在的主要问题是 iPSCs 的重编程机制尚未完全阐明、重编程及诱导分化技术尚缺少统一的标准及其远期的安全性问题^[35]。尽管如此,iPSCs 技术为再生/修复医学提供了一条有效可行的道路,必将促进再生/修复医学的快速发展。在心脏疾病领域,尽管 iPSCs-CMs 的应用研究尚处在起步阶段,但现有研究已经表明这一技术在心脏疾病的治疗中具有非常光明的应用前景,为未来心脏疾病的治疗开启了全新的研究方向。

参考文献:

- [1] Vogel G. Breakthrough of the year. Reprogramming Cells[J]. Science, 2008,322(5909):1766-1767.
- [2] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors [J]. Cell, 2006, 126(4):663-676.
- [3] Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells [J]. Science, 2007, 318(5858):1917-1920.
- [4] Esteban MA, Wang T, Qin B, et al. Vitamin C enhances the generation of mouse and human induced pluripotent stem cells [J]. Cell Stem Cell, 2010, 6(1):71-79.
- [5] Huangfu D, Maehr R, Guo W, et al. Induction of pluripotent stem cells by defined factors is greatly improved by small-molecule compounds [J]. Nat Biotechnol, 2008, 26(7):795-797.
- [6] Ichida J K, Blanchard J, Lam K, et al. A small-molecule inhibitor of TGF-beta signaling replaces Sox2 in reprogramming by inducing Nanog [J]. Cell Stem Cell, 2009, 5(5):491-503.
- [7] Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells [J]. Nature, 2007, 448(7151):313-317.
- [8] Martinez-Fernandez A, Nelson TJ, Yamada S, et al. iPS programming without c-MYC yield proficient cardiogenesis for functional heart chimerism [J]. Circ Res, 2009, 105(7):648-656.
- [9] Robinton DA, Daley GQ. The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy [J]. Nature, 2012, 481(7381):295-305.
- [10] Kim D, Kim CH, Moon JI, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins [J]. Cell Stem Cell, 2009, 4(6):472-476.
- [11] Narazaki G, Uosaki H, Teranishi M, et al. Directed and systematic differentiation of cardiovascular cells from mouse induced pluripotent stem cells [J]. Circulation, 2008, 118(5):498-506.
- [12] Zwi L, Caspi O, Arbel G, et al. Cardiomyocyte differentiation of human induced pluripotent stem cells [J]. Circulation, 2009, 120(15):1513-1523.
- [13] Zhang J, Wilson GF, Soerens AG, et al. Functional cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells [J]. Circ Res, 2009, 104(4):e30-41.
- [14] Ma J, Guo L, Fiene SJ, et al. High purity human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: electrophysiological properties of action potentials and ionic currents [J]. Heart Circ Physiol, 2011, 301(5):H2006-2017.
- [15] Yang L, Soonpaa MH, Adler ED, et al. Human cardiovascular progenitor cells develop from a KDR+ embryonic-stem-cell-derived population [J]. Nature, 2008, 453(7194):524-528.
- [16] Nelson TJ, Martinez-Fernandez A, Yamada S, et al. Repair of acute myocardial infarction by human stemness factors induced pluripotent stem cells [J]. Circulation, 2009, 120(5):408-416.
- [17] Mauritz C, Martens A, Rojas SV, et al. Induced pluripotent stem cell (iPSC) derived Flk 1 progenitor cells engraft, differentiate and improve heart function in a mouse model of acute myocardial infarction [J]. Eur Heart J, 2011, 32(21):2634-2641.
- [18] Zhang F, Song G, Li X, et al. Transplantation of induced pluripotent stem cells ameliorates neural remodeling and reduces ventricular arrhythmias in a post-infarcted swine model [J]. J Cell Biochem, 2014, 115(3):531-539.
- [19] Yan B, Singla DK. Transplanted Induced Pluripotent Stem Cells Mitigate Oxidative Stress and Improve Cardiac Function through the Akt Cell Survival Pathway in Diabetic Cardiomyopathy [J]. Mol Pharm, 2013, 10(9):3425-3432.
- [20] Yamada S, Nelson T, Kane G, et al. iPS Cell Intervention Rescues Wall Motion Disparity Achieving Biological Cardiac Resynchronization Post-Infarction [J]. J Physiol, 2013, 591(Pt 17):4335-4349.
- [21] Moretti A, Bellin M, Welling A, et al. Patient-specific induced pluripotent stem cell models for long-QT syndrome [J]. N Engl J Med, 2010, 363(15):1397-1409.
- [22] Itzhaki I, Maizels L, Huber I, et al. Modelling the long QT syndrome with induced pluripotent stem cells [J]. Nature, 2011, 471(7337):225-229.
- [23] Bellin M, Casini S, Davis RP, et al. Isogenic human pluripotent stem cell pairs reveal the role of a KCNH2 mutation in long-QT syndrome [J]. EMBO J, 2013, 32(24):3161-3175.
- [24] Ma D, Wei H, Zhao Y, et al. Modeling type 3 long QT syndrome with cardiomyocytes derived from patient-specific induced pluripotent stem cells [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(6):5277-5286.
- [25] Caspi O, Huber I, Gepstein A, et al. Modeling of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy with Human Induced Pluripotent Stem Cells [J]. Circ Cardiovasc Genet. 2013 Nov 7. [Epub ahead of print].
- [26] Zhang XH, Haviland S, Wei H, et al. Ca²⁺ signaling in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (iPS-CM) from normal and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT)-afflicted subjects [J]. Cell Calcium, 2013, 54(2):57-70.
- [27] Ma Z, Koo S, Finnegan MA, et al. Three-dimensional filamentous human diseased cardiac tissue model [J]. Biomaterials, 2014, 35(5):1367-1377.
- [28] Navarrete EG, Liang P, Lan F, et al. Screening drug-induced arrhythmia events using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes and low-impedance microelectrode arrays [J]. Circulation, 2013, 128(11 Suppl 1):S3-13.

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.03.20

体外膜肺氧合患者营养支持进展

杨胜男(综述),黑飞龙(审校)

[关键词]: 体外膜肺氧合;营养

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是以体外循环系统为基本设备,采用人工心肺支持技术进行操作和管理的一种辅助治疗手段,可对危重症患者进行有效的呼吸和循环支持,近年来正得到广泛关注。ECMO 患者病情严重,在 ICU 停留时间久,机体经历高度应激反应,在营养代谢、营养状态、营养需求和摄取途径等方面与普通患者有很大差异,因此,探究 ECMO 患者的营养支持特点,了解营养管理的措施对促进患者机体恢复有重要的临床意义。本文就 ECMO 营养支持的相关进展综述如下。

1 ECMO 期间机体主要的代谢变化

ECMO 患者的基础病变和 ECMO 治疗本身所带来的血流动力学改变以及人工材料使用导致的大量因子的释放,会对机体造成严重的损伤。在强烈的应激状态下,机体代谢处于较高水平,胰高血糖素、儿茶酚胺、肾上腺皮质激素等促分解代谢激素释放增加,胰岛素分泌减少或正常。激素水平的改变使糖异生作用加强,胰岛素抵抗出现,共同导致内源性和外源性碳水化合物利用下降,易出现高血糖。输入外源性葡萄糖,能使正常个体肝脏糖异生作用减弱,但在创伤后的个体中,这种作用的减弱幅度很小。同时,胰高血糖素和儿茶酚胺的释放增加也使脂质分解的速率增加,程度提高^[1]。Keshen 等^[2]证实,ECMO 期间新生儿的能量消耗和蛋白质分解代谢处于较高的水平。骨骼肌蛋白分解代谢产生的氨基酸进入循环后,一部分可以提供能量,另一部分可以为机体合成蛋白质提供原料,短期内起到代偿作用,但是蛋白质的长期丢失,会使患者抵抗力下降,并发症发生率提高,住院时间延长,死亡率增加。

基金项目:首都市民健康项目培育(Z131100006813006)

作者单位:100037 北京,北京协和医学院,中国医学科学院,国家心血管病中心,阜外医院,体外循环科

通讯作者:黑飞龙,Email:heifeilong@126.com

2 ECMO 患者营养状态的评价

对接受 ECMO 支持的患者治疗前和 ECMO 期间的营养评价十分重要,通过评价可以判断患者的初始状态和 ECMO 期间所应用的方案是否合适,并依据患者的病情转归进行个体化的调整。

对于住院患者而言,营养风险筛查 2002(nutritional risk screening 2002, NRS2002)是一项有循证医学证据支持且权威性较高的评价工具,已证实经过 NRS2002 筛查出的有营养风险的患者,在经过营养支持后,可能改善临床结局。NRS2002 从营养不良程度和疾病严重程度两个方面对患者进行评估,其中,营养不良程度包括身体质量指数(body mass index, BMI)、近期体重丢失比例和食物的摄取情况。有研究表明 BMI 可以作为死亡率的独立预测因子^[3-4],但对于 ECMO 患者,在插入动静脉插管的情况下测量 BMI 难度较大^[5],给这种评价方法带来了一定困难。同时还有其他一些必要的评价指标,比如并发症的情况和胃肠道的功能状态等。

一些传统的营养评价工具如白蛋白,前清蛋白,转铁蛋白,视黄醇结合蛋白的水平只反应急性期的状态,它们的半衰期较短,很多因素都能够影响其血清水平,如炎症反应、液体状态等,然而 ECMO 患者在 ICU 停留时间久,这些蛋白水平不能准确反应 ICU 环境下的营养状态^[5]。因此, NRS2002 是较为可靠的营养状态评价方法。

3 ECMO 期间的营养需求

有关 ECMO 患者营养支持的研究较少,并没有统一的营养支持治疗的指南。在临床医师对成年 ECMO 患者进行营养支持治疗时,可借鉴重症医学会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)和美国肠内肠外营养学会(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN)建立的成人危重症患者营养支持治疗指南。新生儿患者的营养支持方案

可遵循 ASPEN 建立的新生儿营养支持临床指南^[6]。ECMO 期间,机体主要代谢变化以能量代谢和蛋白质代谢最为突出。

3.1 能量需求 危重症患者能量需求的估测方法较多,最常用的为间接测热法和公式预测法。间接测热法要求测量 O₂ 的消耗量、CO₂ 的产生量和每分钟通气量,然后根据公式进行计算,理论上结果最为准确。在 ECMO 期间,通过 ECMO 移除的 CO₂ 量无法准确测定,就给间接测热法的实施带来了很大困难^[7]。因此,大多数情况下应用公式预测法。文献报道的预测公式种类繁多,简单易行,缺点是有一定的局限性,相比间接测热法准确性也较差,尤其对于肥胖患者易引起供给不足或过多^[5],需严密监测,根据个体状况进行调整。成年 ECMO 患者的能量给予,可参考危重症患者的营养支持指南。新生儿患者,可参考 ECMO 支持下的新生儿营养支持指南。Shew 等^[9]的研究证实,ECMO 时新生儿的能量需求与健康新生儿相当,如果给予过量卡路里不仅没能使蛋白质的分解代谢下降,反而使 CO₂ 的产生增多,加剧了呼吸衰竭。因此,指南推荐参考相当年龄的健康新生儿进行能量给予^[8]。

3.2 蛋白质需求 供应蛋白质的目标是促进正氮平衡,完善生长发育。提供适量的膳食蛋白不仅能促进正氮平衡,还能协同加强胰岛素的合成代谢作用,同时有研究显示,ECMO 期间输注胰岛素可显著降低患儿的蛋白质流失^[10]。虽然 ECMO 新生儿的能量需求与健康个体相当,但是按健康新生儿的需求给予 ECMO 新生儿蛋白质,发现持续的负氮平衡,并且在成功撤机 3 周后,负氮平衡依然存在。这说明 ECMO 患儿的蛋白质需求要远高于健康新生儿。ECMO 新生儿的营养支持指南推荐的蛋白质需求量可提高至 3 g/(kg·d)^[8]。成年 ECMO 患者的蛋白质需求可遵循危重症患者营养指南。在给予蛋白质的同时,还要密切关注患者的肝肾功能,避免给予过量蛋白质,加重肝肾功能的损伤^[11]。较为合适的方法是根据个体情况进行调整。

4 ECMO 期间的营养途径

4.1 肠内营养和肠外营养的选择 ECMO 患者的营养支持途径可分为肠内营养 (Enteral Nutrition, EN) 和肠外营养 (Parenteral Nutrition, PN) 两大类。ASPEN 指南推荐,当危重症患者需要营养支持治疗时,肠内营养优于肠外营养。大量前瞻性随机对照试验已经证实,与 PN 相比,EN 有很多优势,比如降低感染发生率,缩短住院时间,减少营养治疗的费用

等^[5,12]。早期 EN 并没有明确的定义,危重症患者营养指南提出在入 ICU 后 24~72 h 内进行的 EN 可视为早期 EN^[5]。早期 EN 并未广泛应用于 ECMO 患者,主要和 ECMO 所带来的炎症反应和血流动力学变化有关。VA (Venoarterial) -ECMO 减少了进入微循环的搏动性血流,提示内脏的灌注也在减少^[13],同时 VA-ECMO 和 VV (Venovenous) -ECMO 引起的全身炎症反应也使小肠上皮屏障遭受损伤,容易引起肠道屏障功能失调和细菌移位^[14-15]。ASPEN 关于危重症成人患者营养支持治疗的指南中指出,在血流动力学不稳定的情况下(患者需要血流动力学支持,包括单独使用大剂量的儿茶酚胺或联合大量液体或血制品来维持细胞灌注),EN 应延迟进行直到患者完全复苏或稳定^[5],新生儿的指南也推荐在 ECMO 患者临床状况稳定后再开始 EN^[8]。

近年来,一些学者在不断探索早期 EN 实施的可行性和安全性。Scott 等^[16]回顾了 27 位因严重呼吸衰竭而接受 VV-ECMO 治疗的患者的早期 EN 情况,其中 18 人以 EN 作为唯一的营养来源,8 人除了 EN 还接受部分 PN,结果发现没有患者发生与早期 EN 相关的并发症,如肠道缺血等,这提示在开始 VV-ECMO 支持 24~36 h 后,实施 EN 是安全的且耐受性较好。同样在 VA-ECMO 患者中也得到了相似的结论,Makikado 等^[17]的前瞻性研究观察了 7 位因严重血流动力学紊乱而接受 VA-ECMO 治疗的患者,ECMO 建立之后按 ICU 的营养方案提供营养,并且 EN 是唯一的营养来源,在第一个星期所有患者的营养耐受值(输送营养与目标营养之比)都高于 70%,达到了较好的效果。此研究显示,在适当的管理下,早期 EN 在 VA-ECMO 患者中可行且安全,同时无严重和 EN 相关的不良事件。Lukas 等^[18]研究了 VA-ECMO 和 VV-ECMO 两种模式治疗的患者的营养状态,发现在 ECMO 期间和 ECMO 之后,营养耐受值均达到了 62%,也未发现和 EN 相关的严重不良事件。

4.2 不同 ECMO 支持模式的差别 Ferrie 等^[19]在一项有 86 个患者的回顾性研究中不仅发现了与上述实验相似的结果,还进一步提出早期 EN 营养不耐受的情况在不同 ECMO 模式间并无差别,并且早期开始 EN 有利于达到目标营养。

5 展望

ECMO 支持患者是一类比较特殊的危重症患者,其营养不良严重影响患者的恢复,为患者提供充足的营养有利于促进机体恢复,减少住院时间,降低相关并发症的发生率。虽然一些实验证明早期 EN

在 ECMO 患者中是可行的且安全性较好,但由于数量和规模的限制,需要进一步的证实。

参考文献:

- [1] Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update [J]. *Anesthesiology*, 1990, 73(2):308-327.
- [2] Keshen TH, Miller RG, Jahoor F, *et al.* Stable isotopic quantitation of protein metabolism and energy expenditure in neonates on- and post-extracorporeal life support [J]. *J Pediatr Surg*, 1997, 32(7):958-963.
- [3] Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, *et al.* Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials [J]. *Clin Nutr*, 2003, 22(3):321-336.
- [4] Kondrup J, Allison SP, Elia M, *et al.* ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 [J]. *Clin Nutr*, 2003, 22(4):415-421.
- [5] McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, *et al.* Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient; Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2009, 33(3):277-316.
- [6] Ulerich L. Nutrition Implications and Challenges of the Transplant Patient Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy [J]. *Nutr Clin Pract*, 2014, 29(2):201-206.
- [7] Kagan II, Singer P. Nutritional Imbalances during Extracorporeal Life Support [J]. *World Rev Nutr Diet*, 2013, 105:154-159.
- [8] Jaksic T, Hull MA, Modi BP, *et al.* A.S.P.E.N. Clinical guidelines: nutrition support of neonates supported with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34(3):247-253.
- [9] Shew SB, Keshen TH, Jahoor F, *et al.* The determinants of protein catabolism in neonates on extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Pediatr Surg*, 1999, 34(7):1086-1090.
- [10] Agus MS, Javid PJ, Ryan DP, *et al.* Intravenous insulin decreases protein breakdown in infants on extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Pediatr Surg*, 2004, 39(6):839-844.
- [11] Cresci G, Hummel AC, Raheem SA, *et al.* Nutrition intervention in the critically ill cardiothoracic patient [J]. *Nutr Clin Pract*, 2012, 27(3):323-334.
- [12] Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, *et al.* Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2003, 27(5):355-373.
- [13] Koning NJ, Vonk AB, van Barneveld LJ, *et al.* Pulsatile flow during cardiopulmonary bypass preserves postoperative microcirculatory perfusion irrespective of systemic hemodynamics [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2012, 112(10):1727-1734.
- [14] Kurundkar AR, Killingsworth CR, McIlwain RB, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation causes loss of intestinal epithelial barrier in the newborn piglet [J]. *Pediatr Res*, 2010, 68(2):128-133.
- [15] MohanKumar K, Killingsworth CR, McIlwain RB, *et al.* Intestinal epithelial apoptosis initiates gut mucosal injury during extracorporeal membrane oxygenation in the newborn piglet [J]. *Lab Invest*, 2013, 94(2):150-160.
- [16] Scott LK, Boudreaux K, Thalje F, *et al.* Early enteral feedings in adults receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2004, 28(5):295-300.
- [17] Umezawa Makikado LD, Flordelis Lasiera JL, Pérez-Vela JL, *et al.* Early Enteral Nutrition in Adults Receiving Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation An Observational Case Series [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2013, 37(2):281-284.
- [18] Lukas G, Davies AR, Hilton AK, *et al.* Nutritional support in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Crit Care Resusc*, 2010, 12(4):230-234.
- [19] Ferrie S, Herkes R, Forrest P. Nutrition support during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in adults: a retrospective audit of 86 patients [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(11):1989-1994.
- (收稿日期:2014-06-12)
(修订日期:2014-06-19)
- (上接第 173 页)
- [12] Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, *et al.* High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges [J]? *Eur Heart J*, 2012, 33(5):579-586.
- [13] Scheitz JF, Mochmann HC, Nolte CH, *et al.* Troponin elevation in acute ischemic stroke (TRELAS) -- protocol of a prospective observational trial [J]. *BMC Neurol*, 2011, 11:98.
- [14] Soraas CL, Friis C, Engebretsen KV, *et al.* Troponin T is a better predictor than creatine kinase-MB of long-term mortality after coronary artery bypass graft surgery [J]. *Am Heart J*, 2012, 164(5):779-785.
- [15] Yong ZY, Wiegerinck EM, Boerlage-Van DK, *et al.* Predictors and prognostic value of myocardial injury during transcatheter aortic valve implantation [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(3):415-423.
- [16] Bonnefoy E, Filley S, Kirkorian G, *et al.* Troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB to detect perioperative myocardial damage after coronary artery bypass surgery [J]. *Chest*, 1998, 114(2):482-486.
- [17] Oliveira MS, Floriano EM, Mazin SC, *et al.* Ischemic myocardial injuries after cardiac malformation repair in infants may be associated with oxidative stress mechanisms [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2011, 20(1):e43-e52.
- [18] Anselmi A, Abbate A, Girola F, *et al.* Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 25(3):304-311.
- [19] Gauduel Y, Menasche P, Duvellero M. Enzyme release and mitochondrial activity in reoxygenated cardiac muscle: relationship with oxygen-induced lipid peroxidation [J]. *Gen Physiol Biophys*, 1989, 8(4):327-340.
- [20] Calza G, Lerzo F, Perfumo F, *et al.* Clinical evaluation of oxidative stress and myocardial reperfusion injury in pediatric cardiac surgery [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2002, 43(4):441-447.
- [21] Inafuku H, Kuniyoshi Y, Yamashiro S, *et al.* Determination of oxidative stress and cardiac dysfunction after ischemia/reperfusion injury in isolated rat hearts [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 19(3):186-194.
- (收稿日期:2013-10-10)
(修订日期:2013-11-14)