

青委会国外医学通讯

(内部刊物)



(大血管体外循环热点专题)

第二期

中国生物医学工程学会体外循环分会
Chinese Society of Extracorporeal Circulation

目 录

大血管体外循环专题

主动脉弓手术的温度选择

向左走还是向右走? ... (1)

刘锋

首都医科大学附属北京安贞医院体外循环科

甲强龙——想说爱你不容易... (9)

刘凯

山东大学齐鲁医院心脏外科

大血管手术中的稳态管理... (15)

熊瑶瑶

中南大学湘雅二医院心外科

深低温停循环大血管术后急性肾损伤 的研究进展... (19)

啜俊波

哈尔滨医科大学附属二院

主动脉弓修复手术灌注模式新趋势... (27)

许崇恩

山东省立医院心脏大血管外科

编辑: 周成斌 (广东省人民医院, 广东省心血管病研究所, 心外科, Email: zcbwww@163.com)

郭 震 (上海交通大学附属胸科医院体外循环室, Email: guozhen76@gmail.com)

主动脉弓手术的温度选择——向左走还是向右走？

刘锋 首都医科大学附属北京安贞医院体外循环科

人类正常体温为 $36.7\sim 37.5^{\circ}\text{C}$ ，低于 35°C 者被称为事故低温，可危及生命。然而适当的低温应用于体外循环手术，可以有效降低机体代谢率，减轻机体缺血损伤，以达到脏器保护的目的。传统的体外循环低温分类为 1、常温体外循环：鼻咽温 $35\sim 37^{\circ}\text{C}$ ；2、浅低温体外循环：鼻咽温 $32\sim 35^{\circ}\text{C}$ ；3、中低温体外循环：鼻咽温 $26\sim 31^{\circ}\text{C}$ ；4、深低温体外循环：鼻咽温 $20\sim 25^{\circ}\text{C}$ ；5、超深低温体外循环：鼻咽温 $15\sim 20^{\circ}\text{C}$ 。多数体外循环手术在浅、中低温水平即可完成。少数涉及主动脉弓部的手术需开放吻合，最大限度保证手术野的无血，这就要求低流量灌注甚至暂时停循环，因此深低温停循环（deep hypothermic circulatory arrest, DHCA）技术应运而生。1950 年，Bigelow 首先将其应用于动物实验^[1]。随后 Niazi 等^[2]在 1958 年成功报告将其应用于心脏外科手术。1975 年 Griep 将 DHCA 应用于主动脉外科。

生理学研究发现温度越低，机体代谢率越低，对缺血缺氧的耐受能力越强。有研究表明当机体核心温度由正常体温降低到 28°C 时，大脑耗氧量下降 50%。动物实验通过对脑动静脉氧含量差值评估不同程度低温对脑代谢的影响，在 28°C 、 18°C 和 8°C 时脑代谢率分别是基础值的 50%、19% 和 11%^[3]。由此推断温度越低，代谢活动越低，保护作用越强。DHCA 的原理就是采用低温降低全身代谢率，在提供无血手术野的同时降低缺血缺氧及缺血再灌注损伤对机体的损伤。深低温可以改变氧气的运输及大脑的自我调节，可以减少机体耗氧量，延长全身脏器对缺血的耐受时间，最终达到保护器官的效果。

然而低温在发挥其保护效果的同时对机体存在损伤作用。低温本身是一种非生理状态，一系列研究表明低温对机体的影响包括：

1. 血液系统改变

其中较为重要的是凝血障碍。低温主要通过对凝血酶和血小板的影响引起凝血功能障碍：①降低凝血酶的酶动力学活性，直接抑制内源和外源途径凝血；②抑制内皮细胞合成前列环素(PGI₂), 并抑制 PGI₂ 的血小板聚集功能；通过增加血小板释放血栓素 B₂ 来抑制血小板活性；诱发血小板释放肝素样因子；使血小板隔离于肝脾内，引起血小板数目减少。此外，低温、酸中毒和凝血功能障碍容易形成恶性循环，称为死亡三联征。低温主要是通过对血小板和凝血酶来影响凝血功能，对纤溶系统并没有明显的影响。

低温时白细胞减少，趋化和吞噬能力明显受损，导致易感染。复温后白细胞和巨噬细胞可恢复正常。血中纤维蛋白原明显增加，血液粘滞度上升，出现广泛的微血栓。

2. 代谢紊乱

低温引起的氧传送能力的下降仍可导致机体严重缺氧。低温时氧合血红蛋白解离曲线左移，组织自氧合血红蛋白获氧困难。体温低于 30℃时，血红蛋白结合氧的能力非常明显，组织获得氧的主要来源是溶解氧。氧传送不足，甚至不能满足低温时低氧化代谢的需求，引起乳酸性酸中毒。病人在复温过程中出现寒战时，更容易发生乳酸性酸中毒。低温在初期造成高糖血症，如果持续发展则可造成低糖血症。低温还造成低钾血症，体温低于 25℃时 Na²⁺，Ca²⁺，Mg²⁺，Cl⁻均会发生细胞内外的转移。

3. 心血管系统

轻度低温以下均可造成心肌收缩力下降，心输出量降低，儿茶酚胺释放减少，外周血管收缩明显，严重心律失常。长时间交感神经刺激可引起组织水肿。

4. 内脏功能不良

体温低于正常就会出现“冷”利尿。初始阶段是因为低温时外周血管收缩，肾血流增加。随着体温的继续下降，远曲小管重吸收钠和水分受抑，对抗利尿激素反应性下降所致。中度低温时，由于心输出量下降，肾小球滤过率随之下降。同时，肾小管分泌 H^+ 能力减退，出现酸中毒。低温直接造成消化系统功能抑制。严重低温的血管收缩降低了肝脏灌注而损害了其功能。

5. 其它

低温抑制交感神经系统活性，使血清儿茶酚胺类水平下降，削弱机体对出血性休克的适应能力；低温时，麻醉药在体内代谢减慢，导致术后清醒明显延长；麻醉后病人苏醒期间出现寒战，其发生率为 5%~65%，使机体耗氧量增加，从而加重低氧血症、酸中毒，增加出现心脏异常的几率。低温可减少组织血流量和氧供，而且常伴有蛋白质的消耗和胶原合成抑制，这可导致病人对伤口感染的抵抗力降低。低温至 25℃ 时，脑自主调节功能丧失，每降低 1℃，脑血流减少 6-7%。深低温明显降低脑代谢率而增加脑对缺血的耐受，温度低于 20℃，脑对缺血的耐受是常温时的 10 倍。

鉴于低温可能引起的并发症，加之不同脑灌注方式的应用，主动脉弓部手术中停循环温度有升高趋势。但是许多研究对不同温度停循环的结果并不一致，是“向左走还是向右走？”，围绕温度的高低可谓百家争鸣。为进一步探讨何种温度水平停循环更优，首先应统一低温分类：世界各国的胸主动脉专家近来发表共识^[4]，将主动脉弓修复手术时的低温进行分类：超低温（profound hypothermia） $\leq 14^\circ\text{C}$ ，深低温（deep hypothermia） $14.1 \sim 20.0^\circ\text{C}$ ，中低温（moderate hypothermia） $20.1 \sim 28.0^\circ\text{C}$ ，浅低温（mild hypothermia） $28.1 \sim 34.0^\circ\text{C}$ 。低温分类的制定，有利于研究者们查找文献，也方便后续的临床实验研究的一致性。

支持中低温停循环（MHCA）的研究主要观点在于，MHCA 无需漫长的复温过程，对人体机能尤其是凝血功能影响较 DHCA 低，甚至有研究提出 MHCA 的术后神经系统并发症及死亡率较低。2006 年 Kamiya 等^[5]回顾性分析，将患者分为深低温下半身停循环（20-24.9℃）和中低温下半身停循环组（25-28℃），发现中低温停循环安全且术后炎症反应更轻，深低温组术后因出血而二次开胸较多。Tian^[6]等所作的 meta 分析发现 MHCA+ASCP（核心温度大于 20℃）比单纯应用 DHCA（核心温度小于 20℃）的脑卒中发生率更低，但在 TND 和死亡率方面两者没有差异。应用 MHCA+SACP 代替单纯 DHCA 的动力在于深低温的潜在并发症。单中心的研究支持这一选择，Halkos 指出 MHCA 显著降低肾衰发生率^[7]，Di Eusanio 进一步证明 DHCA 组的肾衰发生率较高^[8]。2015 年 Vallabhajosyula 等^[9]分析 376 名患者发现 MHCA+ASCP（核心体温 25-28℃，选择性脑灌注流量 10-12 ml/kg/min）比 DHCA（核心体温小于 20℃）输血更少，其他并发症死亡率均一致，而手术时间、CPB 时间、阻断时间、停循环时间均短。

尽管目前有停循环温度升高的趋势，但支持 DHCA 联合脑灌注甚至单纯使用 DHCA 进行脑保护的报告层出不穷。1993 年 Kirklin 发表文章指出 DHCA 的安全时限在 18℃ 时是 45-60min^[10]。Harrington 及其同事的研究发现深低温能提供更好的神经系统保护并且与术后出血无关^[11]。Kunihara 等报告在所谓的标准临床状态下（食道温低于 20℃，DHCA 时间小于 30 分钟），DHCA 并未增加神经系统并发症，临床安全有效^[12]。2010 年费城儿童医院报告低至 18℃ 的深低温停循环不影响学龄儿童的神经发育^[13]。

法国 Henri Mondor 医院发表的回顾性分析^[14]发现将急性主动脉夹层患者的深低温温度以 17℃ 为分界点，低于 17℃ 的患者的术后感染，尤其是支气管肺部感染率均比高于 17℃ 者低。去除了机械通气时间和 ICU 时间等混杂因素后，结论仍然一样。研究者认为较高的鼻咽温度对器官的保护效果不够理想。虽然理论上低温造成机体的一系列功能紊乱，但一些研究也指出低温造成的

内脏缺血损伤的风险被高估了。深低温可以有效的抑制炎症反应瀑布的激活，从而有效保护器官^[15]，而实际上主动脉夹层均有全身的炎症反应和严重的凝血功能障碍^[16]。很多研究表明低温可以降低缺血再灌注损伤的危害，因而广泛用于危重症患者尤其是心脏骤停者。实验研究表明深低温模型通过减少 IL-6 和 IL-10 的释放而促进终末器官功能恢复^[17]。但由于研究者并没有给出包括 C 反应蛋白在内的相关白细胞激活的生化指标，所以在这项研究中的保护机制是否如前所述尚不明确。2014 年 Ziganshin 等报告单纯 DHCA（膀胱温 18℃）可以安全应用于主动脉弓手术中。推荐将 DHCA 作为脑保护的首选手段。尽管 DHCA、ACP、RCP 三者并不显示谁更优越，目前有研究结果提示 DHCA 至少在脑保护方面不差于其余两者，甚至临床结果更好^[18]。

MHCA 和 DHCA 究竟哪种更好，仍无定论，即使是仅有的几篇 meta 分析的结论也互相矛盾。支持 MHCA 的文献也无法得出其死亡率优于 DHCA，仅仅是脑卒中发生率更低。然而脑卒中的发生与栓塞的关系更大而不是缺血，不能说明哪种脑保护方法本身的有效性。有研究对患者进行脑 CT 检查，发现 2/3 的脑卒中是各种栓塞引起的而不是缺血，这表明脑卒中的结果不能说 DHCA 的脑保护效果不佳^[19-20]。支持 DHCA 的文献也无法明确在相应温度下的脑缺血安全时限。Svensson 及其同事^[21]的研究提示 40 分钟以上的 DHCA 会造成术后脑卒中发生率增加。另一项研究则提示即使 60 分钟以上的 DHCA 仍然是安全的^[22]。一些研究则仅认为 20-25 分钟是安全时限^[23-24]。波士顿儿童医院对 TGA 患者的研究则发现 18℃ 下得安全时限是 41min^[25]。

目前越来越多的中心使用 DHCA+ASCP 或 DHCA+RCP 的脑保护方法代替单纯 DHCA。这一趋势也促进 DHCA 温度越来越高，以图缩短手术时间和减少低温造成的不良影响，如凝血紊乱等。然而 ASCP、DHCA、RCP 均有各自缺陷，即使是最符合生理状态的 ASCP，由于插管技术和夹层累及范围的不同，其是否能在较高温度下提供充分的全脑灌注仍然存疑。而如果 ASCP 流量较高则可能产生脑水肿等并发症。ASCP 的问题还有因插管可能导致的血管

损伤，这些血管本身较为脆弱并且可能受到夹层的影响。固体栓子和气栓也是 ASCP 可能的危险因素，特别是在插管过程中更易发生。

综上所述，一些学者建议不同中心根据本中心实际情况采取不同的停循环温度。对于技术较熟练的手术组且具有有效脑灌注监测（如经颅多普勒和脑氧饱和度监测）的中心，MHCA+ASCP 或者 MHCA+RCP 是较好的选择。反之或者病情较为复杂者则应采用 DHCA，而不必纠结于降复温时间和低温并发症，毕竟脑保护是手术成败不可逆转的关键。

参考文献

1. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg.* 1950, 132(5):849-66.
2. Niazi SA, Lewis FJ. Profound hypothermia in man; report of a case. *Ann Surg.* 1958, 147(2):264-6.
3. Michenfelder JD, Milde JH. The effect of profound levels of hypothermia (below 14 degrees C) on canine cerebral metabolism. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 1992, 12(5):877-80.
4. Augoustides JG, Patel P, Ghadimi K, et al. Current conduct of deep hypothermic circulatory arrest in China. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2013, 5(1):25-32.
5. Kamiya H, Hagl C, Kropivnitskaya I, et al. The safety of moderate hypothermic lower body circulatory arrest with selective cerebral perfusion: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007, 133(2):501-9.
6. Tian DH, Wan B, Bannon PG, et al. A meta-analysis of deep hypothermic circulatory arrest versus moderate hypothermic circulatory arrest with selective antegrade cerebral perfusion. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013 Mar;2(2):148-58.
7. Halkos ME, Kerendi F, Myung R, et al. Selective antegrade cerebral perfusion via right axillary artery cannulation reduces morbidity and mortality after proximal aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:1081-9.
8. Di Eusanio M, Wesselink RM, Morshuis WJ, et al. Deep hypothermic circulatory arrest and antegrade selective cerebral perfusion during ascending aorta-hemiarch replacement: a retrospective comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:849-54.

9. Vallabhajosyula P, Jassar AS, Menon RS, et al. Moderate versus deep hypothermic circulatory arrest for elective aortic transverse hemiarch reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2015, 99(5):1511-7.
10. Kirklin JW. Hypothermia, circulatory arrest, and cardiopulmonary bypass. In: Kirklin JW, Barrat-Boyes GB, editors. *Cardiac Surgery.* New York:Churchill Livingstone; 1993. p. 61–127.
11. Harrington DK, Lilley JP, Rooney SJ, Bonser RS. Nonneurologic morbidity and profound hypothermia in aortic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:596-601.
12. Kuniyara T, Grün T, Aicher D, et al. Hypothermic circulatory arrest is not a risk factor for neurologic morbidity in aortic surgery: a propensity score analysis. *J ThoracCardiovasc Surg.* 2005, 130(3):712-8.
13. Fuller S, Rajagopalan R, Jarvik GP, et al. J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper for congenital heart surgery. Deep hypothermic circulatory arrest does not impair neurodevelopmental outcome in school-age children after infant cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010, 90(6):1985-94.
14. Legras A, Bruzzi M, Nakashima K, et al. Colder is better during hypothermic circulatory arrest for acute type A aortic dissection. *ScandCardiovasc J.* 2013, 47(2):121-8.
15. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009;37: S186–202.
16. Paparella D, Rotunno C, Guida P, Malvindi PG, Scarscia G, De Palo M, et al. Hemostasis alterations in patients with acute aortic dissection. *Ann ThoracSurg* 2011;91:1364–9.
17. Tisherman SA. Suspended animation for resuscitation from exsanguinating hemorrhage. *Crit. Care Med* 2004;32:S46–50.
18. Ziganshin BA, Rajbanshi BG, Tranquilli M, et al. Straight deep hypothermic circulatory arrest for cerebral protection during aortic arch surgery: Safe and effective. *J ThoracCardiovasc Surg.* 2014, 148(3):888-98.
19. Gega A, Rizzo JA, Johnson MH, et al. Straight deep hypothermic arrest: experience in 394 patients supports its effectiveness as a sole means of brain preservation. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:759-766. [discussion 766–767].
20. Ziganshin B, Eleftheriades JA. Does straight deep hypothermic circulatory arrest suffice for brain preservation in aortic surgery? *SeminThoracCardiovasc Surg.* 2010;22:291-301
21. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Raskin S, Shenaq SA, et al. Deep hypothermia with circulatory arrest: determinants of stroke and early mortality in 656 patients. *J ThoracCardiovasc Surg.* 1993;106:19-28; discussion 28-31.
22. Ergin MA, Galla JD, Lansman SL, Quintana C, Bodian C, Griepp RB. Hypothermic

- circulatory arrest in operations on the thoracic aorta: determinants of operative mortality and neurologic outcome. *J ThoracCardiovasc Surg.* 1994; 107:788-97; discussion 97-9.
23. Immer FF, Lippeck C, Barmettler H, Berdat PA, Eckstein FS, Kipfer B, et al. Improvement of quality of life after surgery on the thoracic aorta: effect of antegrade cerebral perfusion and short duration of deep hypothermic circulatory arrest. *Circulation.* 2004;110:II250-5.
 24. Uysal S, Mazzeffi M, Lin HM, Fischer GW, Griep RB, Adams DH, et al. Internet-based assessment of postoperative neurocognitive function in cardiac and thoracic aortic surgery patients. *J ThoracCardiovasc Surg.* 2011;141:777-81.
 25. Wypij D, Newburger JW, Rappaport LA, et al. The effect of duration of deep hypothermic circulatory arrest in infant heart surgery on late neurodevelopment: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J ThoracCardiovasc Surg* 2003, 126(5):1397–403.

甲强龙——想说爱你不容易

刘凯 山东大学齐鲁医院心脏外科

1950 年，英国药学家亨奇和肯德尔因为发现糖皮质激素，并且证实了它的治疗风湿性疾病上的效果而获得了诺贝尔医学奖。几十年来，糖皮质激素在医学上扮演过夺宝奇兵，也承担过指责诘难，可以说是毁誉参半。

20 世纪 70 年代，体外循环(CPB)下心脏手术带来的全身炎症反应引起人们的关注，甲强龙作为糖皮质激素的主力军应用于 CPB 中，在常温和低温 CPB 中一次给予大剂量（30mg/kg）甲强龙除了可以抑制 CPB 引发的全身炎症反应综合症，还可以增加 CPB 期间的组织灌注，减轻血管收缩^[1]。在动物实验中甲强龙可以增加冠脉血流，减低常温 CPB 下空跳心脏的冠脉血管阻力而不会改变心肌的代谢和收缩力^[2]，这对当时 CPB 下搭桥的患者似乎更为受益。CPB 开始和手术中给予两次甲强龙，冠脉搭桥患者的桥血管流量增加，术后 24 小时尿量也比对照组高，且 X 线显示的肺部异常现象也较少见^[3]。尽管甲强龙在 CPB 手术中有众多益处，来自美国外科学杂志的一篇文章却将其在心脏手术中的作用推向风口浪尖。认为麻醉时给一次大剂量甲强龙并无益处，反而与术中丢血多，低心排的高发生率及术后机械通气时间延长相关；CPB 超过 3 小时，机械通气的时间则与对照组相似；总体来说预防性大量应用甲强龙对心肺带来的是负面作用^[4]。此后就有各种不利的研究结果接踵而出：CPB 开始前一次性应用 30mg/kg 的甲强龙，2,3-DPG 水平、P50 及携氧能力与对照组没有差异，且甲强龙的应用还使 CPB 后的氧耗升高及术后血浆磷酸盐水平升高^[5]。甲强龙预处理对 CPB 后脑损伤的影响研究^[6]显示：在灌注期间肌酸激酶和同工酶在脑脊液的水平均升高，虽然药物预处理后的升高比对照组稍低一些，但是没有统计学差异，也就是说甲强龙对 CPB 后脑损伤的保护作用不能提供有效的证据。此外，甲强龙在 CPB 期间抑制补体活化方面也没

有优势，反而提醒在女性应用甲强龙更应慎重，因为女性应用了甲强龙后在 CPB 期间补体活化率比男性更高^[7]。进入 20 世纪 90 年代，甲强龙在 CPB 中的研究结果更是五花八门：每个患者静脉诱导时用 1000mg 的甲强龙不能预防或减轻 CPB 中的内毒素水平^[8]；虽然大剂量单次应用甲强龙可以抑制 CPB 诱导的血浆内毒素和 IL-6 的增加，纠正了 CPB 后炎性细胞因子升高介导的内毒素血症，但对 TNF- α 和 IL-1 的抑制却作用甚微，且大剂量单次预防性应用甲强龙也不能防止 CPB 术后 IL-8 介导的肺对白细胞的扣押和聚集^[9,10]，侧面反映了甲强龙在 CPB 手术后抑制肺部炎症细胞的作用不大。

体外循环发展早期，应用甲强龙主要目的在于改善术后血流动力学和提高生存率。而今，随着 CPB 耗材的不断改进，CPB 所致炎症反应已大大降低，甲强龙已经不再常规应用于心脏手术，这种趋势也反映了 CPB 本身所致的全身炎症反应是临床可以耐受的。如今发病率持续升高的主动脉夹层使深低温停循环技术不断成熟，以致现在中度低温就能完成弓部手术的操作。无论深低温还是中度低温停循环技术在为弓部手术保驾护航的同时也带来了众多问题：选择性脑灌所致脑损伤，低温及长时间 CPB 或疾病本身就已引发的肺损伤，下半身停循环或术前夹层累及肾动脉导致的肾损伤……在各种器官面临的巨大挑战面前，甲强龙又扮演了什么角色呢？

甲强龙具有强力抗炎作用、免疫抑制作用及抗过敏作用，其通过与细胞内受体相结合，进入细胞核与 DNA 结合，启动 mRNA 的转译，继而合成各种酶蛋白，依靠这些酶来发挥作用。不仅影响炎症及免疫过程，亦影响三大物质的代谢。最大药理作用出现于其血浓度峰值之后，甲强龙的药动学研究提示在用药后 1-2 小时达到血浆峰值，其发挥作用是通过改变酶的活性而致，并非由药物直接作用。鉴于甲强龙这种特殊的药动学，其发挥药效需要一定的时间，因此在夹层手术中应衡量其应用时间，而不能简单次的加入 CPB 预冲液中。研究显示^[11]在手术前 8 小时和手术前 1.5 小时应用甲强龙，深低温停循环 45min，可以改善 CPB 后的肺顺应性，减轻肺血管阻力，而在 CPB 预冲

液中加入甲强龙，相比术前应用效果差得多。在 CPB 前 4 小时静脉大剂量单次给予甲强龙，降温至 15℃ 深停 100min 后复温超过 40min，甲强龙可以明显减轻全身炎症反应和脑损伤^[12, 13]，而在 CPB 预冲液中加入甲强龙则与不用的效果没有差异。可见其应用时机及方法极大的影响其药效发挥。

现如今甲强龙在 CPB 手术中应用的情况如何呢？一项关于该药的大宗调查^[14]显示：接受调查的 36 个心脏病中心，97% 的医院在 CPB 使用甲强龙，其中 40% 的心脏病中心每例患者都要使用。然而，甲强龙的使用时机、用量、途径等各家心脏病中心做法不一。有 50% 的心脏病中心术前静脉单剂量给予甲强龙；32% 的心脏病中心使用单剂量一次性加入 CPB 预充液中；其余的 18% 采用多剂量给药，既通过静脉途径在术前给药，也在 CPB 预充液中使用。甲强龙的使用剂量差别很大，从 1mg/Kg 至 30mg/Kg（国内常规使用的剂量 30mg/kg）。在接受调查的 36 个心脏病中心，只有 2 个中心（5.7%）使用 30mg/Kg，45.7% 的中心使用 1mg/kg 的小剂量，其余的 49% 使用 1mg/kg 的地塞米松。大剂量甲强龙引起机体的不良反应如高糖、代酸、胰岛素抵抗，和由此引发的各种危害不言而喻。CPB 本身能够抑制胰岛素分泌，使血糖升高，破坏脑的血管自主调节功能，在心脏手术中尤其 CPB 时间偏长的主动脉弓部置换手术中更应该维持血糖在正常水平，避免神经系统并发症。这在 CPB 指南中属于 I B 级别，值得我们关注。

甲强龙剂量与效益的关系研究显示，10mg/kg 时患者在整个 CPB 前后，IL-6、TNF- α 的血浆浓度十分平稳，更大剂量对 IL-6、TNF- α 的抑制作用及对 IL-10 的促释放作用不再增大，而低剂量在干扰机体代谢的副作用方面明显弱于 20-30mg/kg 剂量组^[15]。大血管手术麻醉诱导前给以 10mg/kg 的甲强龙，可促进 T 辅助细胞向抗炎的 Th2 亚群转化，增强其抗炎作用，但术后并发症和 ICU 滞留时间等与对照组无差异。虽然甲强龙的应用改变了细胞因子的水平，但对术后肾功能的影响却是负面的，可升高血清尿素氮和肌酐水平^[16]。最近的研究显示术前 8 小时及麻醉诱导前 2 次应用甲强龙虽然可以明显抑制

术后补体活化，但是临床预后并没有差异，究竟要不要额外提前应用甲强龙还需要大宗的随机对照研究^[17]。

纵观我们现在大血管手术中甲强龙的应用情况，国内北方多个心脏中心倾向于 30mg/kg 或成人 2g（北方夹层患者的体重一般偏大，60-85kg）分次给予，CPB 前或预充液应用一半，恢复循环或复温始使用另一半，也有少数中心单次大剂量给药，但很少有在手术前 4-8 小时静脉应用于患者。在此需要提示的是若选择静脉给药应注意：短时间内静脉注射大剂量甲泼尼龙（以少于 10min 的时间给予大于 500mg）可能引起心律失常，循环性虚脱及心脏停搏。有报道说大剂量甲泼尼龙会引起心动过缓，但与给药速度或滴注时间可能无关，也有大剂量糖皮质激素会引起心动过速的报道，因此应在严密监测的情况下使用该方法，以便即时处理并发症。

综上，甲强龙的作用众说纷纭，其最佳用药时间还是没有公开的认定，就其效益与弊端的评估也没有正确的衡量，是遵循传统的用药习惯继续下去还是不断探索其在 CPB 中的应用价值还值得进一步研究。甲强龙，真的是想说爱你不容易啊！

参考文献

1. Dietzman RH, Lunseth JB, Goott B, Berger EC. The use of methylprednisolone during cardiopulmonary bypass. A review of 427 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1975;69(6), 870-873.
2. Vinas JF, Fewel JG, Grover FL, Richardson JD, Arom KV, Webb G E, Trinkle JK. Effects of methylprednisolone on coronary blood flow and myocardial metabolism during cardiopulmonary bypass. Surgery 1977;81(6), 646-652.
3. Fecht DC, Magovern GJ, Park SB, Merkow LP, Dixon CM, Dosios T, Pardo M. Beneficial effects of methylprednisolone in patients on cardiopulmonary bypass. Circ Shock 1978;5(4), 415-422.
4. Coffin LH, Shinozaki T, DeMeules JE, Browdie DA, Deane RS, Morgan J G. Ineffectiveness of methylprednisolone in the treatment of pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. Am J Surg 1975;130(5), 555-559.

5. Thompson MA, Broadbent MP. Methylprednisolone prior to cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1980; 35 (4), 345-353.
6. Taylor KM, Dawson H, Desai J, Jamieson MP, Brannan JJ, McKenna J. The effect of methylprednisolone pre-treatment on brain damage in dogs during cardiopulmonary bypass. A double blind study. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1983;24(6), 622-627.
7. Boscoe MJ, Yewdall VM, Thompson MA, Cameron JS. Complement activation during cardiopulmonary bypass: quantitative study of effects of methylprednisolone and pulsatile flow. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6407), 1747-1750.
8. Karlstad MD, Patteson SK, Guszcza JA, Langdon R, Chesney JT. Methylprednisolone does not influence endotoxin translocation during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7(1), 23-27.
9. Jorens PG, De Jongh R, De Backer W, Van Damme J, Van Overveld F, Bossaert L, Walter P, Herman AG, Rampart M. Interleukin-8 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. The influence of pretreatment with methylprednisolone. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(1), 890-895.
10. Inaba H, Kochi A, Yoroze S. Suppression by methylprednisolone of augmented plasma endotoxin-like activity and interleukin-6 during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1994;72(3), 348-350.
11. Andrew J. Lodge, Paul J. Chai, C. William Daggett, Ross M. Ungerleider, James Jagers, Methylprednisolone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in neonatal piglets: timing of dose is important. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117, 515-522.
12. Dominique Shum-Tim, Christo I. Tchervenkov, Eric Laliberte, Al-Maleek Jamal, Toni Nimeh, Chwan-Yau Luo, Bindu Bittira, Anie Philip. cardiopulmonary bypass and circulatory arrest: minimal protection of pump prime methylprednisolone. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2003;24, 125-132.
13. Langley SM, Chai PJ, Jagers JJ, Ungerleider RM. Preoperative high dose methylprednisolone attenuates the cerebral response to deep hypothermic circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17, 279-286.
14. Checchia Paul A, Bronicki Ronald A, Costello John M, Nelson David P. Steroid use before pediatric cardiac operations using cardiopulmonary bypass: an international survey of 36 centers. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(4), 441-444.
15. Bourbon A. The effect of Methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004;26:932-938.
16. S. Turner, C. Derham, N. M. Orsi, M. Bosomworth, M. C. Bellamy, S. J. Howell.

Randomized clinical trial of the effects of methylprednisolone on renal function after major vascular surgery. British Journal of Surgery 2008; 95: 50–56.

17. Bronicki Ronald A, Checchia Paul A, Stuart-Killion Regan B, Dixon David J, Backer Carl L. The Effects of Multiple Doses of Glucocorticoids on the Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass in Children. World J Pediatr Congenit Heart Surg 2012;3(4), 439-445.

大血管手术中的稳态管理

熊瑶瑶 中南大学湘雅二医院心外科

深低温停循环技术，是指在体外循环过程中，使用变温装置将患者整体均匀降温，患者核心温度达到目标温度时，停止心肺机血泵灌注，使患者血液循环停止。为外科医生提供干净清晰术野的同时，也为关键手术步骤的操作提供了时间。

深低温停循环技术是一柄双刃剑，在为外科医生进行复杂操作提供可能的同时，也会对患者造成各种伤害。其中后果最严重的是神经系统的损害。大脑组织温度的变化不仅会影响神经元的电生理活动，也对大脑的基础代谢造成影响。其中，大脑组织的温度每下降 1°C ，大脑组织的基础代谢率下降 $6\%\sim 7\%$ 。患者核心温度达到 32.8°C 时，意识可消失；核心温度达到 25°C 时，脑干反射消失；核心温度达到 20°C 时，神经元的电活动可被完全抑制，脑电图达到等电位线。低温成为预防脑缺血损伤的最有效措施之一^[1]，低温条件下大脑对缺血的耐受时间不成比例地延长，低温对大脑的效应包括：①降低大脑的代谢，氧耗以及延缓 ATP 的耗竭；②抑制兴奋性氨基酸以及神经递质的释放；③减慢自由基形成与脂类氧化连锁反应；④减轻酸中毒以及乳酸堆积；⑤抑制异常的离子流产生。其中，抑制兴奋性氨基酸释放比降低代谢更为重要。DHCA 正是在此理论基础上得以应用及推广。

在 DHCA 过程中，两种血气管理模式一直存在着争议，即 PH 稳态与 α 稳态^[2]。PH 稳态是指无论温度如何变化，均使患者血气保持在 PH7.40 的状态，在实际操作过程中，往往需要向氧合器内吹入 CO_2 以提高 PaCO_2 ，保持 PH 恒定；PH 稳态由于 PaCO_2 升高，患者呈现酸中毒状态，此种酸中毒状态有利于氧合血红蛋白向组织内释放氧气，且酸性条件下，脑血管扩张，可增加脑血

流,有利于脑氧供需平衡,利于深低温状态下的脑保护^[3]。 α 稳态是指无论温度如何变化,均保持患者血气指标在 37℃ 条件下的测定值在 PH7.40, PaCO₂40mmHg 的状态,既非温度校正法。 α 稳态可以保持咪唑基在温度变化时的恒定解离,维持温度对其 pKa 的影响与水 PH 变化的一致性, α 稳态除能保持 CBF 的自身调节功能外,又可使细胞外保持恒定的偏碱性环境,促使细胞内酸性代谢产物的排除,机体代谢相对稳定。尽管 α 稳态可能不利于 HbO₂ 向组织内供氧,但低温下酶的活性相对稳定,机体利用氧的能力较强,故也有利于低温状态下的脑保护^[3]。两种稳态并非矛盾的理论,并无孰优孰劣之分,只是从不同的角度认识酸碱平衡。PH 稳态认为酸碱平衡即[H⁺]的相对稳定,强调细胞外液的作用,及其对细胞内的调节和影响,认为保持细胞外液 PH7.40 对维持内环境的稳定非常重要。 α 稳态则是认为酸碱平衡的目的在于维持机体内物质的稳定,尤其是蛋白质解离的相对稳定。 α 稳态理论不仅重视细胞外液的作用,还更强调了细胞在酸碱平衡中的重要地位^[4]。

有关两种稳态在临床上的应用争论虽然较大,但目前较为一致的观点认为:在浅中度低温中宜采用 α 稳态^[5-6],而在深低温停循环 (DHCA)或小儿 CPB 中, pH 稳态似乎结果更佳^[7-8]。Li 等认为 α 稳态在中度低温时由于脑血流的自身调节功能的存在及酶功能的稳定,更有利于维持脑氧供需平衡;而在 DHCA 期间, pH 稳态能够向脑组织提供更多的氧,比 α 稳态更利于脑保护。Dahlbacka 等^[9]进行了小猪 DHCA 及逆行脑灌注(SCP)的实验,发现复温期间所检测的脑乳酸水平 α 稳态法明显高于 pH 稳态,提示脑组织发生了无氧代谢。Markowitz 等^[10]的实验显示 pH 稳态法可增加脑保护的相关因子,从而预防脑缺血、延长 DHCA 的安全时限。然而,同样在小猪 SCP 实验研究中, Halstead 等^[11]的观点却相反,他们比较两种稳态下的脑血流量、脑氧代谢及视觉诱发电位后认为, α 稳态法可降低脑组织代谢率,保护脑血流的自身调节机制,降低脑栓塞的发生率,更适合应用于 SCP。多数学者认为在大血管手

术降温期间采用 pH 稳态可使降温更加均匀,而复温时使用 α 稳态,更能减轻复温时细胞内酸中毒的发生。

无论采取何种稳态管理,单纯 DHCA 后仍就存在神经系统并发症的发生。近年来,国际上广泛使用选择性脑灌注结合低温来进行脑保护^[12]。理论上讲,选择性脑灌注不应导致脑缺血,但在临床实际操作过程中,仍存在 10% 的永久性脑损伤以及 28% 的一过性脑神经障碍。于是,又有学者提出了双侧脑顺行灌注。至此,关于 DHCA 后神经系统的并发症以及脑保护措施,已经有相当多的心脏中心进行了非常深入的研究,并且取得了进展,在临床工作过程中也已经达成了一定的共识^[13]。我们建议在没有更充分证据之前,采用在 DHCA+ASCP 降温至一定温度下(多数认为 28℃)采取 pH 稳态,而在复温后采用 α 稳态的管理方式,有利于脑保护。

参考文献

1. Engels M, Bilgic E, Pinto A, Vasquez E, Wollschlager L, Steinbrenner H, et al. A cardiopulmonary bypass with deep hypothermic circulatory arrest rat model for the investigation of the systemic inflammation response and induced organ damage. J Inflamm (Lond). 2014;11:26.
2. Eastwood GM, Suzuki S, Lluch C, Schneider AG, Bellomo R. A pilot assessment of alpha-stat vs pH-stat arterial blood gas analysis after cardiac arrest. J Crit Care. 2015;30:138-44.
3. Voicu S, Deye N, Malissin I, Vigue B, Brun PY, Haik W, et al. Influence of alpha-stat and pH-stat blood gas management strategies on cerebral blood flow and oxygenation in patients treated with therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a crossover study. Crit Care Med. 2014;42:1849-61.
4. Hoedemaekers C, van der Hoeven JG. Is alpha-stat or pH-stat the best strategy during hypothermia after cardiac arrest?*. Crit Care Med. 2014;42:1950-1.
5. 蒋玲. 低温体外循环心内直视术中 α 稳态和pH稳态的对比研究. 实用预防医学,2006,13(5):1169-1171.
6. Li ZJ, Yin XM, Ye J. Effects of pH management during deep hypothermic bypass on cerebral oxygenation: alpha-stat versus pH-stat[J]. J Zhejiang Univ Sci, 2004, 5(10):1290-1297.

7. Pokela M, Dahlbacka S, Biancari F, et al. pH-stat versus alpha-stat perfusion strategy during experimental hypothermic circulatory arrest: a microdialysis study. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(4): 1215-1226.
8. 胡英超,王雪芹,陈莉莉,等. 婴幼儿法洛四联症体外循环手术降温期不同血气管理的分析. *安徽医学*, 2009, 30(4): 408-410.
9. Dahlbacka S, Alaoja H, Mäkelä J, et al. Effects of pH management during selective antegrade cerebral perfusion on cerebral microcirculation and metabolism: alpha-stat versus pH-stat. *Ann Thorac Surg*. 2007, 84(3): 847-55.
10. Markowitz SD, Mendoza-Paredes A, Liu H, et al. Response of brain oxygenation and metabolism to deep hypothermic circulatory arrest in newborn piglets: comparison of pH-stat and alpha-stat strategies. *Ann Thorac Surg*. 2007, 84(1): 170-6.
11. Halstead JC, Spielvogel D, Meier DM, et al. Optimal pH strategy for selective cerebral perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005, 28(2): 266-73.
12. Li B, Zhu Y, Liu A, Lu W, Su J, Zhang J, et al. Selective antegrade cerebral perfusion reduces brain injury following deep hypothermic circulatory arrest in the piglets' model by decreasing the levels of protein SUMO2/3-ylation. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:4562-71.
13. Guo S, Sun Y, Ji B, Liu J, Wang G, Zheng Z. Similar cerebral protective effectiveness of antegrade and retrograde cerebral perfusion during deep hypothermic circulatory arrest in aortic surgery: a meta-analysis of 7023 patients. *Artif Organs*. 2015;39:300-8.

深低温停循环大血管术后急性肾损伤的研究进展

啜俊波 哈尔滨医科大学附属二院

急

性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是一种常见而且严重的体外循环 (CPB) 心脏术后并发症, 成人 CPB 心脏手术发病率可达 8.9%^[1], 严重者可致急性肾衰竭, 显著增加死亡率及住院费用。为了提供一个无血的操作视野, 主动脉手术中常常采用深低温停循环技术 (deep hypothermic circulatory arrest, DHCA)。由于下半身停循环可导致肾脏完全性缺血, 加之 CPB 时间较长, 因此术后急性肾损伤的发生率较高。有报道, DHCA 下主动脉弓手术后 AKI 发病率可高达 52.6%^[2], 且有 1.8%-11%^[2-6] 的患者需要术后肾脏替代治疗, 对于术后发生 AKI 且需要血液透析的患者, 死亡率更是高达 64%^[6]。因此, 了解 DHCA 术后 AKI 的研究进展对于指导临床有很重要的意义。

1. 急性肾损伤的诊断标准

尽管术后避免急性肾损伤的重要性是公认的, 但对于其诊断尚缺乏共识, 目前大概有超过 30 种不同的定义, 使用最多的为以下三种标准:

2004 年 ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) 组织为了统一之前急性肾损伤定义的不确定性, 提出了 RIFLE (risk, injury, failure, loss, end stage) 标准进行分级诊断。依据术后 7 天内血肌酐 (Scr) 的上升程度将 AKI 按严重程度分为 3 级: 风险期 (Risk), 术后 Scr 值上升至术前基础值 ≥ 1.5 倍; 损伤期 (Injury), Scr 上升至术前基础值 ≥ 2 倍; 衰竭期 (Failure), Scr 值上升至 ≥ 3 倍以上或 $\text{Scr} > 353.6 \mu\text{mol/L}$ 。并将预后分为 2 级 L (Loss) 和 E (End-stage renal failure) ^[7]。

2005 年 9 月, 由肾脏学专家和急性肾损伤网络组织提出了修改的 RIFLE

标准^[2], 即 AKIN(Acute Kidney Injury Network)标准: 将血肌酐(Scr) 的升高 $\geq 0.3 \text{ mg/dL}$ 纳入 I 期(对应 RIFLE-Risk); 增加了 48 小时的时间限制, 突出了急性的特点; 将开始进行肾替代(renal replacement therapy, RRT)治疗的病人纳入 III 期(对应 RIFLE-Failure)。该标准旨在增加敏感性和特异性, 扩大了 AKI 入选的范围, 因此其出台后很多研究都以 AKIN 作为新的 AKI 诊断标准, 但 2010 年 Chang, C. H.等^[8]通过对 ICU 中 291 名病人的对比研究发现, 与 RIFLE 标准相比, 该标准并不能提高灵敏度和危重患者预后的预测能力。

2012 年急性肾损伤工作组提出的 KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)并发布了急性肾损伤的临床实践指南。48 小时内肌酐增加 $\geq 0.3 \text{ mg/dL}$, 或者 7 天之内肌酐增加 ≥ 1.5 倍基础值, 即可诊断为 AKI^[9]。

上述三种标准, 均被不同的研究人员所选用, 每一种都有其支持者, 究竟哪一种最好, 尚无定论^[8, 10, 11]。

2. 早期检测生物指标

前述诊断标准均为物理学诊断, 主要依靠血肌酐和尿量来进行判断, 均存在检测急性肾损伤滞后的问题, 因此需要结合一些生物指标的检测。目前 AKI 的生物标志物已被用来预测 AKI 的进展, 其中有单独进行也有联合多个生物标记物来检测。

Koyner 及其同事^[12]比较了几种生物标志物来预测进展到类似 3 期的 AKI。他们发现, 单个检测的生物标志物中 πGST 调整尿肌酐的效果最好, 其次是 NGAL, 胱抑素 C, 肝细胞生长因子, KIM-1 和 αGST 。以上因子通过与临床因子的结合, 可以显著提高对 AKI 的预测能力。Haase, M 等^[13]发现 NGAL、胱抑素 C 是成人心脏手术后 AKI 和 ICU 时间的持续时间和严重程度的独立预测因素。

Hall 和他的同事^[14]研究了已经有氮质血症的患者的生物标志物以预测进展中的 AKI。结果发现，最好的预测指标依次为尿 NGAL，KIM-1 和 IL-18。通过结合临床因素调整，其预测能力均有所提高。

John M. Arthur 等^[15]通过检测心脏术后 AKIN I 期患者的 32 种尿中标记物的浓度，来进行对比分析，结果发现：IL-18 是最佳的预测生物指标；L-FABP（Liver type fatty acid binding protein;），NGAL（Neutrophil gelatinase associated lipocalin）和 KIM-1（Kidney injury molecule-1）也有很好的预测作用；IL-18 和 KIM-1 的联合是一种非常好的预测 AKIN3 级或死亡的指标，IL-18 与血肌酐变化的联合检测具有很强的预测严重后果的能力。

通过以上研究可以看到，目前早期预测的发展方向已经从单一生物指标的检测，转变为多种生物指标联合检测，以及生物指标结合临床因素综合判定。虽然联合检测及包含临床因素的算法比较复杂，但是这种组合式的检测会赋予更强的预测诊断能力。

3. 急性肾损伤的危险因素

目前与心脏术后急性肾损伤可能相关的因素包括 15 种：4 种术前（年龄、糖尿病、吸烟、和血清肌酐），4 种术中（正性肌力药物，输入红细胞，阻断时间，需要新的泵运行），2 种 CPB 相关（尿量和 CPB 期间速尿管理），和 5 种术后（输红细胞，血管收缩剂的使用、血管活性药物、利尿剂和抗心律失常药物）。

深低温停循环术后急性肾损伤可能的独立危险因素包括：

年龄：伴随年龄的增加，机体功能退化，术前合并症增多，从而影响术后肾功能的恢复。

高血压病史: Mori, Y.等^[2]通过对 DHCA 下主动脉弓术后 AKI 发生率的分析,发现高血压是一个独立的危险因素,具体机理尚不清楚,可能与高血压导致肾脏对血压过于敏感导致相对灌注不足有关。

主动脉夹层: 夹层患者多合并有高血压,同时夹层假腔供血可导致不同程度的脏器灌注不良,影响术后肾功能的恢复。

输入红细胞的量: 围术期红细胞输入量增加,可以导致深低温停循环术后发生 AKI 的几率基本达成共识,而且输入红细胞过多也是术后透析的独立危险因素。其可能原因是异体红细胞具有促炎作用,导致终末器官损伤,或是引起免疫调节的副反应^[6, 16-18]。

深低温停循环时间: CPB 时间延长是心脏手术后 AKI 发生的一个独立的危险因素,深低温停循环时间延长不但可以导致下半年身包括肾脏缺血时间延长,同时也会导致 CPB 时间延长,有报道称深低温停循环超过 30 min 是一个术后 AKI 发生的独立危险因素^[18]。

术前血肌酐: 有研究认为术后 AKI 与肌酐有关,也有报道认为与肌酐无直接关系,可能是因为单纯肌酐检测有时不能完全反应肾功能状态,还应结合肾小球滤过率来判定^[19-21]。

温度: 温度一直是一个热议的话题,目前很多心脏中心已经采用中度低温停循环的方式来进行一些涉及主动脉弓的复杂手术,Englberger L 等人通过对使用或者不使用深低温停循环胸主动脉手术病人的 AKI 发生率进行比较,证明深低温并不是胸主动脉手术发生 AKI 的独立危险因素^[4]。Roh, G. U.等人通过回顾分析 98 例急性夹层行胸主动脉置换的病人发现,CPB 时间延长和术前血肌酐增高为急性胸主动脉夹层术后 AKI 的独立发生因素,而中度低温也为非独立的危险因素^[6]。中度低温加上脑灌注虽然使得深低温变成了非必需,但可使终末器官在停循环期间更易产生缺血性损伤。

其他可能的深低温停循环大血管手术后急性肾损伤的独立危险因素包括：左心室射血分数 $<55\%$ ，手术时间较长，二次开胸，急诊手术，CPB 中血压过低 $<40\text{mmHg}$ ，使用 IABP，使用血管活性药物，术前贫血和低蛋白血症^[18, 22]。

4. 肾保护策略

传统策略：针对独立危险因素来降低或者减轻肾损伤的发生，包括提高手术技术，缩短停循环时间，术中平均动脉压不低于 60mmHg ，有 AKI 风险的病人术中血压不低于 80mmHg ，同时注意转中尿量，转中 HCT 不易过低，术后及时透析治疗；药物方面，适当使用乌司他丁，蛋白酶抑制剂，利尿剂等^[1, 18, 23, 24]。

纠正可变危险因素：Karkouti, K 等人^[25]通过多中心的大样本研究发现，纠正术前贫血，减少围术期红细胞的输入量，避免二次开胸可以减少 AKI 的发生。

其他相关研究：Mori, Y.等^[26]通过对 42 名术前肾功能正常的主动脉弓部动脉瘤的病人进行随机对照实验发现，从麻醉诱导开始静脉输注 ANP（心房利钠肽） 0.0125 mug/kg/min ，直到术后 24 小时，可以减少主动脉弓手术后 AKI 的发病率，为大血管手术后提供了某种程度的肾脏保护作用。

Cai, J.等^[27]通过检索随机对照临床试验进行 meta 分析，数据分析显示吸入性麻醉药可以显著降低心脏手术之后肾损伤的发生率，作用机制类似于脏器缺血预处理，此外术中使用吸入性麻醉药可以使得血流动力学更加平稳，也可能起到保护肾脏的作用。

低温在动物实验模型中可以起到肾保护作用，但是临床实验中并未得到相同的结果。深低温停循环主动脉手术与 AKI 存在高度相关，虽然该技术已被证明可以有效保护各种器官缺血再灌注损伤，但是仍然需要找到新的保护

方法，而不是单纯依靠深低温，单纯深低温并不能完全起到肾保护的作用。Newland, R. F.通过回顾分析心脏术后 AKI 发生率的一些围术期温度相关危险因素，发现氧合器氧合血出口温度从 37.5 降至 37℃后，AKI 的发生率从 14% 降低到 9.6%，同时，回 ICU 时的温度过高也可以使 AKI 发生率增加^[22]。

心脏术后 AKI 作为一种严重影响患者预后的并发症，目前尚缺乏确切有效的治疗方法，因此需要针对可能的独立危险因素多角度多方面综合处理。

5. 小结

深低温停循环术后AKI的发生率很高，同时AKI也会大大增加术后使用血液透析的几率，并能增加病人的死亡率，因此必须对深低温停循环手术，特别是大血管手术后AKI的发生采取积极的保护措施。使用AKIN标准结合生物指标或者临床指标，可以提高对AKI诊断的敏感性以及准确性，争取做到早期确诊。注意术前存在的AKI独立危险因素，同时更应该在围术期对可变危险因素进行适当控制，尽量减低术后AKI的发生率，一旦发现，积极处理，适当使用药物并依据肾损伤进展程度使用RRT治疗，给肾脏充分的休息和恢复的时间，降低AKI术后死亡率。

参考文献

1. Parolari, A., et al., Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *Ann Thorac Surg*, 2012. 93(2): p. 584-91.
2. Mori, Y., et al., Acute kidney injury during aortic arch surgery under deep hypothermic circulatory arrest. *J Anesth*, 2011. 25(6): p. 799-804.
3. Augoustides, J.G., et al., Renal dysfunction after thoracic aortic surgery requiring deep hypothermic circulatory arrest: definition, incidence, and clinical predictors. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2006. 20(5): p. 673-7.
4. Englberger, L., et al., Deep hypothermic circulatory arrest is not a risk factor for acute kidney injury in thoracic aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011. 141(2): p. 552-8.

5. Augoustides, J.G., et al., Major clinical outcomes in adults undergoing thoracic aortic surgery requiring deep hypothermic circulatory arrest: quantification of organ-based perioperative outcome and detection of opportunities for perioperative intervention. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005. 19(4): p. 446-52.
6. Roh, G.U., et al., Incidence and risk factors of acute kidney injury after thoracic aortic surgery for acute dissection. *Ann Thorac Surg*, 2012. 94(3): p. 766-71.
7. Bellomo, R., et al., Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*, 2004. 8(4): p. R204-12.
8. Chang, C.H., et al., Acute kidney injury classification: comparison of AKIN and RIFLE criteria. *Shock*, 2010. 33(3): p. 247-52.
9. Khwaja, A., KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*, 2012. 120(4): p. c179-84.
10. Sampaio, M.C., et al., Comparison of diagnostic criteria for acute kidney injury in cardiac surgery. *Arq Bras Cardiol*, 2013. 101(1): p. 18-25.
11. Machado, M.N., M.A. Nakazone, and L.N. Maia, Acute kidney injury based on KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) criteria in patients with elevated baseline serum creatinine undergoing cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2014. 29(3): p. 299-307.
12. Koyner, J.L., et al., Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*, 2012. 23(5): p. 905-14.
13. Haase, M., et al., Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg*, 2009. 88(1): p. 124-30.
14. Hall, I.E., et al., Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical AKI diagnosis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011. 6(12): p. 2740-9.
15. Arthur, J.M., et al., Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*, 2014. 85(2): p. 431-8.
16. Arnaoutakis, G.J., et al., RIFLE criteria for acute kidney injury in aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007. 134(6): p. 1554-60; discussion 1560-1.
17. Mora Mangano, C.T., et al., Aprotinin, blood loss, and renal dysfunction in deep hypothermic circulatory arrest. *Circulation*, 2001. 104(12 Suppl 1): p. I276-81.
18. Kim, W.H., et al., Potentially modifiable risk factors for acute kidney injury after surgery on the thoracic aorta: a propensity score matched case-control study. *Medicine (Baltimore)*, 2015. 94(2): p. e273.

19. Bove, T., et al., The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2004. 18(4): p. 442-5.
20. Gaudino, M., et al., Different profiles of patients who require dialysis after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2005. 79(3): p. 825-9; author reply 829-30.
21. Elhmidi, Y., et al., Incidence and predictors of acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J*, 2011. 161(4): p. 735-9.
22. Newland, R.F., P.J. Tully, and R.A. Baker, Hyperthermic perfusion during cardiopulmonary bypass and postoperative temperature are independent predictors of acute kidney injury following cardiac surgery. *Perfusion*, 2013. 28(3): p. 223-31.
23. Haase, M., et al., *Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury*. *Nephrol Dial Transplant*, 2012. 27(1): p. 153-60.
24. Vives, M., et al., *Cardiac surgery-associated acute kidney injury*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014. 18(5): p. 637-45.
25. Karkouti, K., et al., *Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors*. *Circulation*, 2009. 119(4): p. 495-502.
26. Mori, Y., T. Kamada, and R. Ochiai, *Reduction in the incidence of acute kidney injury after aortic arch surgery with low-dose atrial natriuretic peptide: a randomised controlled trial*. *Eur J Anaesthesiol*, 2014. 31(7): p. 381-7.
27. Cai, J., et al., *Volatile anesthetics in preventing acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014. 148(6): p. 3127-36.

主动脉弓修复手术灌注模式新趋势

许崇恩 山东省立医院心脏大血管外科

近来，成人主动脉弓修复手术的灌注模式发生了改变。虽然深低温停循环（Deep Hypothermic Circulatory Arrest, DHCA）这一经典灌注模式已为成人主动脉弓手术所广泛采用，但近期主动脉外科技术发展却在挑战这一经典灌注模式。目前，临床上的灌注模式已由 DHCA 逐渐向结合顺行脑灌注的中度低温停循环（Moderate Hypothermic Circulatory Arrest, MHCA）、甚至轻度低温停循环模式转变。其目的在于尽量减少体外循环（Cardiopulmonary Bypass, CPB）对患者潜在危害和改善患者停循环后的临床预后。一些研究显示这些新灌注模式可以取得与 DHCA 灌注方法相同的临床疗效，甚至在特定条件下，可以获得更佳的临床预后。另外，血管腔内治疗的出现更进一步质疑成人主动脉弓修复手术时深低温停循环是否为必须。主动脉外科近期所取得的巨大进步，促使跨国多中心主动脉弓手术研究学组通过前瞻性登记注册、随机对照试验、临床数据库分析、荟萃分析和共识声明等，推动主动脉弓外科的蓬勃发展。本文将聚焦分析近期成人主动脉弓修复手术中灌注模式的迁移改变，即由 DHCA 向 MHCA 的转变。

一. 主动脉弓修补手术中低温灌注的定义和分类

来自世界各国的胸主动脉专家近来发表共识，将主动脉弓修复手术时的低温进行分类：超低温（profound hypothermia） $\leq 14^{\circ}\text{C}$ ，深低温（deep hypothermia） $14.1\sim 20.0^{\circ}\text{C}$ ，中低温（moderate hypothermia） $20.1\sim 28.0^{\circ}\text{C}$ ，浅低温（mild hypothermia） $28.1\sim 34.0^{\circ}\text{C}$ 。低温分类的制定，有利于研究者们查找文献，也方便后续的临床实验研究的一致性。

需要注意的是：经等电位脑电图观察，超低温并不能确保发生脑电静止。另外，超低温通常可提供一个长达 30~40 分钟安全停循环时限。这个安全时限仅对偶尔做 A 型主动脉夹层手术的外科医生非常重要。虽然具有神经保护优势，但是超低温会导致过长时间的体外循环和潜在的凝血障碍。由于存在上述风险，所以建议复杂的大血管手术最好在专科中心由经验丰富的手术团队完成。

深低温可以提供 20~30 分钟的安全停循环时限，通常可以满足完成半弓手术的需要。目前，深低温的温度区间（14.1~20.0℃）在既往的深低温停循环中最为常见。中低温（20.1~28.0℃）可以提供 10~20 分钟的安全停循环时限，而多数病人在此温度下可以检测到大脑代谢的变化。由于受安全时限的限制，在采用中低温停循环（MHCA）行主动脉弓修复时，往往结合选择性脑灌注来增强脑保护和延长主动脉弓修复的安全时限。浅低温（28.1~34.0℃）由于只能提供少于 10 分钟的安全停循环时限，所以几乎没有人采用它做主动脉弓修复。

关于经腋动脉还是股动脉插管降温的问题，目前专家意见倾向经与腋动脉吻合的人造血管插管降温。这种插管方式与股动脉插管降温相比有多重优势：首先，腋动脉很少发生动脉粥样硬化；其次，其减少了降主动脉逆撕和远端栓塞的风险；最后，其可减少灌注不良的风险、且方便实施顺行脑灌注。尽管存在上述优势，但是与股动脉插管相比，近期研究无法显示腋动脉插管对 A 型主动脉夹层病人预后的优越性。在这些既往的研究中，混杂因素如不稳定动脉粥样硬化斑块、不同类型夹层的临床表现和手术团队经验等，都未能够充分地认识和分析。此外，经食管超声引导主动脉弓修补手术插管的作用正逐渐被人们所认识、证实和评估。

专家共识同样讨论了用于监测成人主动脉弓手术的温度监测点位置问题，可是有关这一方面的文献既少且又标准不一。鼻咽温是反映脑部温度变化的

可靠指标，而直肠温度监测不足以确定成人主动脉弓修复时机体的低温水平。

二. 深低温是主动脉弓修补手术的经典灌注模式

传统的成人主动脉弓修复手术过程包括短时间的深低温停循环和直视下的主动脉弓重建。耶鲁大学的胸主动脉研究学组自 1987 年以来一直提倡采用深低温停循环模式完成复杂的大血管手术，而且他们发表的系列论著也显示：采用深低温停循环模式的大血管病人术后预后良好，且神经认知能力不受损害。尽管经典无脑灌注的深低温停循环模式获得了出色的临床预后，但是人们一直在逐渐将它进行改良，以求获得更好的脑保护效果。如先后采取了脑逆行灌注（retrograde cerebral perfusion，RCP）与顺行性脑灌注（antegrade cerebral perfusion，ACP），而后者既可以单侧灌注、也可双侧灌注。对于顺行性脑灌注是采取单侧灌注还是双侧灌注，目前人们也是争论不休。最新的荟萃分析（N=1894，28 项研究）表明，单侧和双侧顺行性脑灌注对于深低温停循环术后病人的临床预后影响几无区别：死亡率（8.6% vs 9.2%；P=0.78），中风（6.1% vs 6.5%；P=0.80），和谵妄（7.1% vs 8.8%，P=0.46）。

近红外光谱近来被用于监测顺行脑灌注的充分和完整性，特别是在实施单侧脑灌注时。近期有篇荟萃分析（N=1018，9 项研究）旨在对比分析增加顺行性脑灌注能否改善单纯深低温停循环主动脉弓手术病人的临床预后。在这篇荟萃分析中，顺行性脑灌注能显著提高术后病人生存率（P=0.008）。由于这篇荟萃分析中的取样研究结果差异明显，大大地限制这篇荟萃分析结论的可靠性。

现在一个多中心的跨国学术团体正在进行一个大规模临床随机试验，旨在解决有关主动脉弓修复手术的基本概念问题，如基于循证医学的最优顺行脑灌注模式等。这标志着专家意见和单中心研究主导医学行为模式的终结和循证医学领导医学发展新时代的开始。

三. 中低温将成为主动脉弓修补手术的主流灌注模式

由于在主动脉弓修补手术时充分和完善的顺行脑灌注监测，普遍采用的顺行脑灌注模式业已对深低温停循环神经保护的传统地位发起挑战。近期各国的研究结果表明：在主动脉弓修补手术中，常规顺行脑灌注结合中低温灌注同样可以取得良好的临床疗效。

一项较大规模的单中心试验(N=221)证实中低温停循环可以使大血管病人受益。实验设计如下：将深低温停循环+顺行脑灌注(N=78，平均体温 $16.8\pm 1.7^{\circ}\text{C}$)和中低温停循环+顺行脑灌注(N=143：平均气温 22.9 ± 1.4 摄氏度)的临床结果和预后进行比较。在这项试验中，与中低温停循环相比，深低温停循环预示着更长的体外循环时间(154 ± 62 分钟 vs 140 ± 46 分钟; $P=0.008$)、较高的住院死亡率(7.7% vs 0.7% ; $P=0.005$)、和 30 天全因死亡率(9.0% vs 2.1% ; $P=0.008$)。此外，中低温停循环并不显著增加成分输血、手术探查出血和急性肾损伤的风险。

最近一项含有 8 个独立研究的荟萃分析表明，同深低温停循环+顺行脑灌注相比，中低温停循环+顺行脑灌注显著降低了大血管病人术后中风的风险(7.3% vs 12.8% ; $P=0.0007$)。这项荟萃分析中采用的深低温停循环和中低温停循环温度定义，同前文中专家共识描述一样。同时，在成人主动脉弓修复采用中低温停循环不会显著增加暂时性神经功能障碍、出血、肾衰竭和死亡的风险。虽然现有证据不是结论性、而是更接近提示性证据，但由于中低温停循环+顺行脑灌注更接近正常生理，故对世界各地的主动脉外科医生而言，是一个颇具吸引力的灌注策略。

四. 未来成人主动脉弓修复手术的灌注模式

尽管胸主动脉外科开拓者的杰出贡献和多项观察性研究的支持，但是主动脉外科技术的飞速进步已经让循证医学在指导临床决策时捉襟见肘，这与

当前主动脉外科循证医学匮乏随机对照临床实验密切相关。为了解决这一实际难题，国际主动脉外科学组随之建立，其由来自 10 个国家的共计有 34 个心脏大血管中心组成。这项多中心合作旨在扩大现有成人主动脉弓手术的证据基础，并从以下四个方面着手建立和完善：现有文献的系统评价和分析、多中心回顾性数据的建立和分析、前瞻性注册研究的建立和分析、以及精心设计、临床相关的随机对照试验实施。主动脉弓外科临床实验协作网建立的目的，就是要从上述 4 个临床研究中寻求强有力的临床证据来指导病人管理和进行预测。此协作组专家已经制订了主动脉弓手术时的低温分级共识并进行了相应的荟萃分析。

同时，专家们希望能够开展随机对照实验以指导成人主动脉弓修复手术。在共识的随机对照试验章节，专家建议这组随机对照试验应根据主动脉弓修复方式进行分层研究，即半弓和/或全弓置换。这是因为这两组手术时间和复杂程度截然不同，故其临床意义也不相同。

协作组专家还建议，对于半弓置换术的临床实验，治疗组应随机分为：仅深低温停循环组、深低温停循环 + 逆行脑灌注（RCP）、深低温停循环 + 顺行脑灌注（ACP）、和中低温停循环 + 顺行脑灌注（ACP）。而在全弓置换术的临床实验中，推荐的治疗随机分组应包括深低温停循环 + 顺行脑灌注（ACP）和中低温停循环 + 顺行脑灌注（ACP）。虽然共识中治疗分组有待于进一步完善，但这个随机实验的分组系统将会提供目前最高质量的循证医学证据、以便给成人主动脉弓手术中神经保护的策略选择提供指导。

现在，就主动脉弓修补手术中最好的灌注方式而言，协作组专家意见很明确，中低温停循环加顺行脑灌注对成人半弓和全弓置换手术都是一个很好的选择、且能取得良好的临床疗效。而后续高质量的循证医学证据会进一步确定：当代所采用的成人主动脉弓手术中不同灌注策略是否会产生不同的治疗效果。在等待新循证医学证据出现之前，主动脉弓外科开拓者仍将继续验证

主动脉弓修复手术的新灌注模式：中低温和取消停循环。这两项技术创新将会作为中低温停循环加顺行脑灌注模式的替代方法出现。

1. 浅低温加顺行脑灌注将为成人主动脉弓修复的灌注模式

顺行脑灌注在成人主动脉弓修复手术中的出现挑战了深低温停循环、甚至中低温停循环对神经系统保护的作用。德国巴特诺伊施塔主动脉外科学组业已发表了他们在成人主动脉弓修复手术中采用浅低温结合顺行脑灌注的临床经验。在这组择期主动脉弓手术中（N= 347：2005 年～ 2011 年）：平均体温为 $31.5\pm 1.6^{\circ}\text{C}$ ，平均停循环时间为 18 ± 1.6 分钟；而暂时神经功能障碍发生率 2.3%，中风发生率为 0.9%，以及 30 天死亡率为 0.9%。研究者发现在下半身良好保护结合中低温+顺行脑灌注条件下，围手术期的血清乳酸、肌酐和肝功能的变化程度与停循环时间并不相关。

德国的两大心脏中心发表一项更大规模临床实验结果（N =1002，2000 年～ 2011 年），主要是评测在成人主动脉弓修补手术时采用浅低温+顺行脑灌注（ $30.0\pm 2.0^{\circ}\text{C}$ ）的临床预后。在这项研究中，病人平均年龄为 62 ± 14 岁，急性 A 型夹层的发病率为 35%：半弓置换比例为 68%，全弓置换比例为 32%。体外循环时间为 158 ± 56 分钟、心肌缺血时间为 101 ± 41 分钟、顺行脑灌注时间为 36 ± 19 分钟。病人预后结果如下：死亡率 5.0%、永久性神经功能障碍 3.0%、暂时性神经功能障碍 4.0%、短期透析率 4.0%。近期，德国的两大心脏中心（N=1097：2000 年～ 2012 年）又发表一篇文章，主要比较单侧和双侧顺行脑灌注在成人主动脉弓修复手术中脑保护效应。倾向性配对分析显示：单侧和双侧顺行脑灌注对死亡率（4.0% vs 4.0%；P= 0.8）和暂时性神经功能障碍（5.0% vs 4.0%；P= 0.8）的影响无显著差异。而双侧顺行脑灌注则更容易发生中风（6.0% vs 2.0%；P= 0.06），其原因可能是与主动脉弓血管手术操作导致的栓塞风险有关。他们认为：在灌注压 ≥ 70 mmHg、且术中监测完备的条件下，单侧顺行脑灌注对全身浅低温成人主动脉弓修复手术是一种安全有效

神经保护策略和方法。同时与双侧脑灌注相比，单侧脑灌注由于主动脉弓操作较少，故术后中风的几率也相应降低。

德国主动脉弓手术团队的临床结果令人振奋，这给今后成人主动脉弓修复手术采用浅低温+顺行脑灌注提供了一个强有力的临床证据支持。他们的做法甚至进一步挑战了中低温+顺行脑灌注----这一目前常规主动脉弓手术的灌注模式。但是这种新的灌注方法近来也遭到质疑，被要求进一步的临床实验验证，同时也被怀疑将来能否大规模地应用主动脉弓手术领域。跨国多中心主动脉弓手术研究学组连同其他相关外科团队将会继续探讨上述问题。相信经过进一步的研究将会继续细化和改良现今普遍提倡的顺行脑灌注模式。

2. 成人主动脉弓修复手术不再需要停循环

成人主动脉弓修复手术的未来灌注模式转变可能是要避免停循环。即在开放成人主动脉弓修复手术时，通过建立主动脉弓侧支连续灌注的方式来避免停循环，这样对体内重要脏器如脑、脊髓、心脏等的干扰会降到最小。尽管此技术由澳大利亚医师倡导，但是还需要进一步的临床实验，以便确定这种创新技术能否可在世界范围内的主动脉弓外科领域推广。由于此技术是在接近生理状态下进行主动脉弓置换，这或比德国人浅低温停循环+顺行脑灌注又前进了一步。

在此技术基础上，人们现在又开始尝试非深低温停循环的全弓杂交修复技术，应用主动脉血管内支架治疗主动脉瘤和夹层。杂交主动脉弓修复手术先将主动脉弓血管分支与人工血管次第吻合，以求最小干扰脑灌注。然后在主动脉弓内释放非网眼血管支架修补主动脉弓。专家们根据主动脉疾病病变严重程度和主动脉血管内支架可释放锚定区部位将杂交主动脉修复手术进行了新的分类。虽然开放式成人主动脉弓修复的做法已经背离深低温停循环的初衷，但是杂交主动脉弓修复手术仍在寻求自身合理的临床定位。杂交主动

脉弓修复方法的出现代表着另一种治疗方向和趋势，正因为如此，在今后的专家论坛中将会继续系列讨论主动脉弓手术的新趋势。

五. 结论

虽然深低温停循环已是主动脉弓修复术的经典灌注模式，但是近期的外科技术发展已经挑战了这一传统灌注模式。中低温、甚至浅低温结合顺行脑灌注正是近年来出现并为逐渐为临床所接受的灌注方式。血管内介入治疗的发展更进一步挑战了成人主动脉弓修修复手术必须停循环的做法。上述巨大进步促进了跨国多中心的主动脉外科学组的出现，其通过发表专家共识、荟萃分析、临床数据库分析、前瞻性研究和随机对照研究，来推动主动脉外科的蓬勃发展。

参考文献（略）