

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.01.01

血小板 microRNAs 在先天性心脏病患儿中 输血导致的血小板激活作用研究

苗晓蕾, 刘晋萍, 崔勇丽, 赵明霞, 冯正义, 赵 举, 龙 村, 李守军, 晏馥霞, 王 旭

[摘要]:目的 本研究拟通过检测血浆中的几种血小板 microRNAs 来观察输血对先天性心脏病患儿血小板活性的影响, 以进一步明确输血导致缺血性并发症的相关机制, 为临床合理用血提供参考。**方法** 2013 年 10 月至 2014 年 6 月, 选择本院 100 例拟行先天性心脏病矫治术的患儿作为研究对象, 输血组和未输血组各 50 名。输血组将患儿静脉血 1.8 ml 与 0.5 ml 同型贮存红细胞悬液混合, 30 min 后检测各项指标。采用流式细胞仪检测血小板表面 P-选择素的表达水平以及血小板微粒 (PMP) 的含量。光密度比浊法检测两组患儿 ADP 诱导下血小板的聚集功能。运用 Taqman 探针实时荧光定量聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测血浆血小板来源的 miR-223、miR-24、miR-126、miR-191 的水平。进一步比较未输血组患儿中, 非紫绀型亚组与紫绀型亚组间血小板活性、聚集功能及上述几种 microRNAs 的表达有无差异。**结果** 两组患儿输血前血红蛋白 (Hb) 水平无组间差异 ($P > 0.05$), 输血组加入 0.5 ml 贮存红细胞悬液后, Hb 较之前升高 (23 ± 6) g/L。输血组较未输血组, 血小板表面 P-选择素的表达水平、PMP 的含量以及血小板聚集功能均明显增高 ($P < 0.05$)。输血组血浆血小板来源的几种 microRNAs 含量较未输血组明显升高 ($P < 0.05$), 以 miR-223 的差异性最为显著。未输血组中, 紫绀型亚组血小板激活程度较非紫绀型亚组明显增高, 血小板聚集功能明显降低, 几种 microRNAs 的表达均较高 ($P < 0.05$)。**结论** 输血可引起血浆中血小板来源的 microRNAs 表达增高, 尤其是 miR-223, 可作为研究不同疾病状态下血小板活性的指标。为减少输血相关不良反应, 临床输血应严格掌握用血指征。

[关键词]: 输血; 血小板激活; microRNAs; 先天性心脏病

Impact of packed red blood cell transfusion on platelet activation and aggregation in pediatric patients with cardiac disease

Miao Xiao-lei, Liu Jin-ping, Cui Yong-li, Zhao Ming-xia, Feng Zheng-yi, Zhao Ju, Long Cun, Li Shou-jun, Yan Fu-xia, Wang Xu

Department of Cardiopulmonary bypass, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, National Center for Cardiovascular Diseases, Beijing 100037, China

Corresponding author: Liu Jin-ping, Email: jinpingfw@hotmail.com

[Abstract]: Objective The aim of this study is to observe the impact of packed RBC transfusion on platelet activation and aggregation *in vitro* in pediatric patients with cardiac disease and to clarify whether circulating platelet microRNAs could be serve as a new indicator of platelet activation. **Methods** One hundred infant patients were randomly divided into 2 groups, transfusion group and non-transfusion group. Each group has 50 patients. *In vitro* transfusions were performed by the addition of RBC obtained from transfusion packs into fresh whole blood with a ratio about 1:4 (0.5 ml of RBC mixed with 1.8 ml of whole blood). After 30 min, the expression of P-selectin and the content of platelet microparticle (PMP) were tested by flow cytometry. Light transmission aggregometry was performed to determine the platelet aggregation. The expression levels of four kinds of circulation platelet microRNAs were detected by Taqman quantitative real-time PCR. **Results** There were no significant difference in the baseline hemoglobin level between the two groups ($P > 0.05$). After RBC transfusion, the Hb level was elevated by 23 ± 6 g/L. Compared with non-transfusion group, platelet

基金项目: 首都临床特色应用研究 (Z131107002213172)

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院, 北京协和医学院, 国家心血管病中心, 阜外心血管病医院体外循环科 (苗晓蕾、刘晋萍、崔勇丽、赵明霞、冯正义、赵 举、龙 村), 心脏外科 (李守军、王 旭), 麻醉科 (晏馥霞)

通讯作者: 刘晋萍, Email: jinpingfw@hotmail.com

aggregation in transfusion group was significantly increased ($P < 0.05$). Platelet activation was also increased by transfusion as confirmed by the elevation of P-selectin and PMP expressions induced by $20 \mu\text{M}$ ADP. Similar results were found with the four kinds of circulating platelet microRNAs ($P < 0.05$). In the non-transfusion group, the levels of four kinds of microRNAs in the cyanotic subgroup were significantly elevated than the acyanotic subgroup ($P < 0.05$). **Conclusion** RBC transfusion increases *in vitro* platelet activation in pediatric patients with cardiac disease, providing a possible explanation for the increase in recurrent ischemic event and mortality reported after RBC transfusion in clinical practice. Circulation platelet microRNAs may serve as a new marker of platelet activation.

[Key words]: Transfusion; Platelet activation; MicroRNAs; Congenital heart disease

大量研究表明,输血会引起多种不良反应,如导致缺血性并发症(心肌梗死、脑卒中等)复发及死亡率增加等。目前相关并发症的具体机制尚未完全阐明^[1]。2010年,有研究者采用体外将贮存红细胞悬液(red blood cell, RBC)与健康志愿者新鲜全血混合模拟体内输血的研究发现,输血可促进血小板激活和聚集,推测可能是输血引起缺血性并发症的潜在机制^[2-3]。最近研究表明,输血可导致成年缺血性心脏病患者血小板聚集率以及血管舒张剂刺激的磷蛋白(vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP)血小板活性指数(platelet reactivity index, PRI)增加,进一步在在体水平上表明输血可增加血小板的反应性^[4]。然而,目前尚无研究表明,本身存在血小板功能紊乱或凝血功能异常的先天性心脏病患儿输血后是否也发生类似改变。先天性心脏病患儿是目前临床用血的一大群体,不合理用血的现象在此类群体中更为常见。阐明输血对此类群体的影响,有利于更好的权衡输血的利弊。

近几年,有关循环中的 microRNAs 作为一种非侵袭性的重要生物标记物用于多种疾病(尤其是心血管疾病和癌症)早期诊断和评价预后的研究引起了广泛关注^[5]。血小板作为循环血液中的重要组分,其来源的 microRNAs 是循环中 microRNAs 的重要来源。研究表明,循环中的血小板 microRNAs 可作为血小板激活的指标^[6]。因此,检测循环中血小板来源的 microRNAs,可研究多种疾病中血小板的激活状态。

本研究拟在离体状态下,将先天性心脏病患儿的新鲜全血与贮存的 RBC 混合模拟体内输血过程,通过检测血浆中血小板来源的几种 microRNAs,观察输血对疾病状态下已发生不同程度凝血功能改变的血小板激活和聚集反应的影响,一方面进一步阐明输血导致相关缺血性并发症的机制,方便更好的权衡输血的利弊,为临床合理用血提供参考。另一方面为临床上检测各种疾病状态下血小板的活性提供新的指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经阜外心血管病医院伦理委员会批准,均签署知情同意书。2013年10月至2014年6月,选择本院100例拟行先天性心脏病矫治术的患儿作为研究对象,随机分为输血组和未输血组,每组各50例。年龄均大于6个月,体重大于5 kg。术前血流动力学稳定,美国麻醉医师协会(ASA)分级 I~II 级。非紫绀型患儿诊断包括房间隔缺损、室间隔缺损。紫绀型患儿诊断包括法洛四联症、肺动脉闭锁、右室双出口、完全型肺静脉异位引流。紫绀型患儿血红蛋白(Hb) $> 140 \text{ g/L}$ 。所有患儿均无肝肾功能损害,在过去两周内未输注血液制品以及未服用抗血小板或影响凝血功能的药物。排除急诊及危重患儿。

1.2 研究方法 患儿入室麻醉后,经颈内静脉置管抽取静脉血 3.6 ml 分别注入两只含 3.8% 枸橼酸钠抗凝的抗凝管内,每管各含 1.8 ml。输血组两管血标本中各加入 0.5 ml 同型的贮存红细胞悬液,轻轻混匀,30 min 后进行相关指标检测。每组各从一管血标本中取 500 μl 用于检测血小板表面 P-选择素的表达。剩余血标本采用二次离心法($3\ 000 \text{ g} \times 10 \text{ min}$,取上清液,然后经 $13\ 000 \text{ g} \times 30 \text{ min}$ 进行二次超速离心以去除细胞碎片),取上层血浆 500 μl 置于 -80°C 冰箱内保存,用于检测血浆中几种 microRNAs 的表达水平。另一管血标本用于检测血小板的聚集功能。抽取血标本前先用空注射器回抽 2 ml 再取血标本,待取样结束后回输给患儿以减少误差。

1.3 检测方法 ① 流式细胞仪检测血小板 P-选择素及血小板微粒(platelet microparticle, PMP)的表达。往 450 μl 全血中加入 50 μl $2 \times 10^{-4} \text{ M}$ 的 ADP 混匀,室温孵育 5 min 作为激活全血。加入异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)标记的 CD-61 抗体(FITC-CD61)、PE-CD62p 以及同型对照单克隆抗体各 20 μl 于相应测试管内,并加入 5 μl 激活或未激活全血,室温暗处孵育 15~20 min 进行染色。观察血小板表面 PE-CD62p 阳性表达的

百分率,即血小板 P-选择素的表达水平。ADP 激活后 P-选择素表达的百分比减去静息状态下 P-选择素表达的百分比,即可比较两组 ΔP -选择素的表达。② 光密度比浊法检测血小板聚集功能。按照血小板聚集仪(LBY-NJ, 普利生, 中国)使用说明检测 10 μ l 300 μ M ADP 诱导后 60 s、180 s、300 s 时聚集率以及最大聚集率。③ Taqman 探针 RT-PCR 法检测血浆几种 microRNAs 的表达。以线虫 miR-39 为外参。按照 mirVana™ PARIS™ 试剂盒操作说明提取血浆总 RNA。Taqman microRNA 逆转录试剂盒进行相关目的基因的转录。然后进行 Taqman 荧光定量 PCR 反应扩增。反应条件为: 95°C 10 min; 95°C 15 s, 60°C 60 s, 40 个循环。基因表达变化倍数采用 $2^{-\Delta Ct}$ 法进行比较, $\Delta Ct = Ct_{目的基因} - Ct_{cel-miR-39}$ 。

1.4 统计学方法 所有资料均采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本的 *t* 检验。不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位间距表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分比表示, 比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

两组患儿的性别组成、年龄、体重

及诊断等一般资料均无明显差异 (*P* > 0.05), 见表 1。两组患儿输血前基础 Hb 水平无组间差异 (*P* > 0.05), 输血组加入 0.5 ml 贮存红细胞悬液后, Hb 较之前升高 (23 \pm 6) g/L。

2.2 输血对血小板激活作用的影响 表 2 示流式细胞仪检测的输血对血小板激活作用的影响。两组患儿静息状态下血小板表面 P-选择素的表达以及 PMP 的水平无明显差异。但经 20 μ M ADP 作用后, 与未输血组相比, 输血组血小板表面 ΔP -选择素的表达水平以及 ΔPMP 的含量明显增高 (*P* < 0.05)。

2.3 输血对血小板聚集作用的影响 与未输血组相比, 输血组患儿血小板 180 s、300 s 聚集率及最大聚集率均明显增高 (*P* < 0.05, 表 3)

2.4 输血对血浆血小板来源的几种 microRNAs 表达水平的影响 输血组血浆血小板来源的几种 microRNAs 含量较未输血组明显增高 (*P* < 0.05, 图 1), 以 miR-223 的差异最显著 (*P* = 0.017)。

2.5 紫绀型与非紫绀型患儿血小板活性、功能及几种血浆 microRNAs 表达的比较 将未输血组中的非紫绀型患儿与紫绀型患儿进一步比较, 以观察不同疾病类型中血小板活性及功能的差异。结果显示, 紫绀型亚组血小板激活程度较非紫绀型亚组明显增高, 血小板聚集功能明显降低, 几种 microRNAs 的表达水平均较高 (*P* < 0.05)。

表 1 两组患儿一般情况比较 (n = 50, $\bar{x} \pm s$)

项目	未输血组	输血组	P 值
男/女 (n)	27/23	24/26	NS
年龄 (mo)	16.5 \pm 8.3	17.3 \pm 8.8	NS
体重 (kg)	11.2 \pm 4.1	11.5 \pm 4.9	NS
紫绀型 (n)	27	25	NS
输血前 Hb (g/L)	144 \pm 21	145 \pm 23	NS
诊断名称			
室间隔缺损 (n)	10	12	
房间隔缺损 (n)	13	13	
法洛四联症 (n)	10	6	
右室双出口 (n)	7	9	
完全型肺静脉异位引流 (n)	7	5	
肺动脉闭锁 (n)	3	5	

表 2 两组患儿血小板 P-选择素表达及 PMP 含量比较 (n = 50, $\bar{x} \pm s$)

项目	未输血组	输血组	P 值
P-选择素 (%)	7.5 \pm 2.3	8.3 \pm 3.5	0.211
ΔP -选择素 (%)	18.8 \pm 5.6	33.7 \pm 7.7	0.025 *
PMP (%)	10.7 \pm 3.6	11.9 \pm 4.4	0.107
ΔPMP (%)	19.5 \pm 6.4	29.3 \pm 7.0	0.033 *

注: 与未输血组相比 * *P* < 0.05。

表 3 两组患儿血小板聚集功能比较 ($n=50, \bar{x}\pm s$)

项目	未输血组	输血组	P 值
60 s (%)	42.1±10.6	46.6±9.3	0.059
180 s (%)	49.1±12.8	55.3±10.1	0.027 *
300 s (%)	48.8±13.2	55.0±12.1	0.043 *
最大聚集率 (%)	52.9±12.2	58.9±10.5	0.032 *
最大聚集时间 (s)	211.4±49.5	203.3±62.7	0.378

注:与未输血组相比 * $P < 0.05$ 。

表 4 比较两种类型患儿血小板活性、功能及几种血浆 microRNAs 的表达 ($n=50, \bar{x}\pm s$)

项目	非紫绀型 ($n=23$)	紫绀型 ($n=27$)	P 值
P-选择素 (%)	4.8±1.8	9.9±2.6	0.033 *
PMP (%)	8.6±3.1	12.7±3.3	0.037 *
血小板聚集度 (%)	56.6±8.7	48.8±10.3	0.021 *
miR-223 (Ct)	27.4126±0.3420	25.6739±0.2415	0.031 *
miR-24 (Ct)	29.9287±0.3122	28.8432±0.2552	0.035 *
miR-126 (Ct)	28.7586±0.4327	27.8095±0.3775	0.044 *
miR-191 (Ct)	30.6641±0.3732	29.5978±0.2978	0.045 *

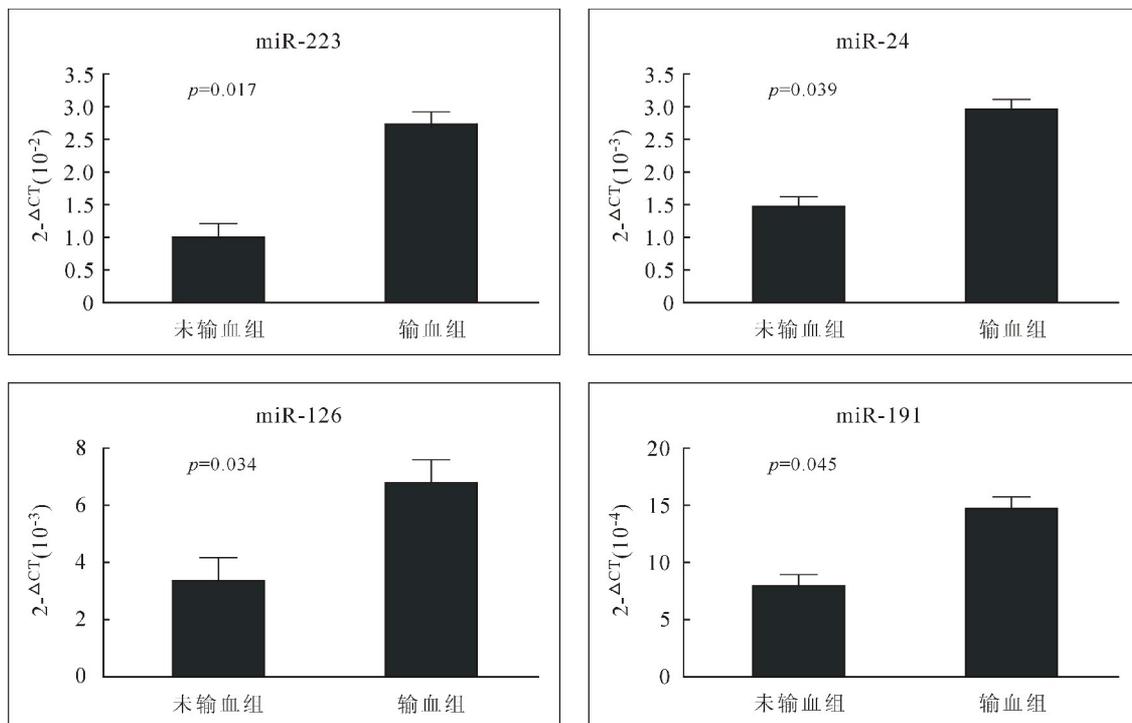


图 1 两组患儿血浆几种特定 microRNAs 表达水平比较

3 讨论

以往大量研究表明,输血可引起多种不良反应,如溶血性输血反应、输血相关急性肺损伤、输血相关移植物抗宿主病、过敏反应及传播感染性疾病等。

另外,输血是导致缺血性事件(如急性心梗、脑卒中)复发及死亡率增加的一项独立危险因素。目前已阐明的输血导致相关并发症的机制主要包括以下方面:贮存红细胞悬液中含有较低水平的一氧化氮(NO)、2,3-二磷酸甘油酸酯(2,3-diphosphoglyceric

acid, 2,3-DPG) 和较高水平的凝血酶原激活物抑制剂(PAI-1), 通过促进血管收缩或激活炎症, 导致组织缺氧或血栓形成等, 进而引起一系列不良反应, 但具体机制仍未完全阐明^[1]。

近几年研究发现, 输血可以提高血小板反应性, 促进血小板激活和聚集, 可能是输血导致相关缺血性并发症的重要机制, 为临床输血提出了新的挑战。研究采用健康志愿者新鲜全血 9 ml 与贮存红细胞悬液 3 ml 混合模拟体内输血过程, 30 min 后分别采用 ADP、胶原、花生四烯酸和肾上腺素四种激动剂处理, 发现 ADP 和胶原处理后血小板最大集聚率(Maximal platelet aggregation, MPA) 和残余集聚率(Residual platelet aggregation, RPA) 均较未输血前明显升高。研究同时采用 20 μ M ADP 诱导, 发现输血组与未输血组相比, P-选择素的表达和 VASP PRI 均明显升高, 鉴于后者对 P2Y₁₂ 受体的特异性, 研究推测, 输血可能通过 ADP 作用于 P2Y₁₂ 受体途径引起血小板激活和聚集, 为输血导致相关缺血性并发症提出了新的机制^[2-3]。该研究者进一步针对成年心脏病患者进行了在体研究, 结果发现, 输血组较未输血组血小板集聚率明显增高, 但 20 μ M ADP 处理后, 两组间 P-选择素的表达水平并无差异, 表明输血可提高血小板的反应性^[4]。目前已有的研究主要针对健康志愿者以及成年缺血性心脏病患者, 对于本身可能存在凝血系统功能紊乱的先天性心脏病患儿, 输血能否同样引起血小板反应性增强尚未阐明。本研究结果显示, 输血组血小板反应性较未输血组增高约两倍, 与上述研究一致。

MicroRNAs 是一类 21~24 个核苷酸组成的小分子非编码 RNA, 可通过与靶基因 mRNA 分子的 3'-非翻译区(3'-untranslation region, UTR) 互补匹配导致靶 mRNA 的降解或翻译抑制, 从而在多种生理病理过程中发挥重要作用。最新研究发现, microRNAs 不仅在细胞内发挥重要的基因调控作用, 还可被多种细胞释放到循环血液中去, 并且以稳定的形式存在。这种存在于细胞外体液(如血浆、唾液等)中的 microRNAs, 根据其不同种类细胞来源的特异性, 可作为多种疾病早期诊断及评价预后的重要生物标记物。例如, 在急性心肌梗死的动物模型和患者的血浆中, 由 α -肌球蛋白重链基因内含子编码的 miR-208a 水平明显较对照组增高^[7]。心肌特异性来源的 miR-208a 可作为心肌梗死早期诊断的指标, 甚至和传统的金标准肌钙蛋白具有同等效用。Takotsubo 心肌病的患者, 在血浆肌酸磷酸激酶和肌钙蛋白升高之前, miR-1 和 miR-133a 的水平即出现明显的升

高, 表明早期心肌细胞的激活或低水平的心肌损伤即可促使 microRNAs 的释放^[8]。另外, 对肿瘤患者的研究也发现, 循环中的 microRNAs 可作为肿瘤早期诊断的标志物。例如, 肝细胞癌患者的血浆中, miR-122a 的水平明显升高^[9]。miR-218 在子宫颈癌患者的血浆中可见高水平的表达^[9]。血小板作为循环血液中的重要组分, 其来源的 microRNAs 是循环中 microRNAs 的重要来源。血小板 microRNAs 最早发现于 2008 年, 目前已发现至少两百多种。研究发现, 循环中的血小板 microRNAs 可作为血小板激活的指标^[6]。血小板激活后可释放 PMP, 后者含有大量的血小板 microRNAs, 可能是循环中血小板 microRNAs 来源的重要途径, PMP 可作为 microRNAs 的载体使其免受核糖核酸酶(ribonuclease, RNase) 的降解^[6,10]。本研究选择了几种血小板中含量丰富的 microRNAs—miR-223、miR-24、miR-126 及 miR-191, 观察输血对血浆这几种 microRNAs 表达水平的影响, 结果显示, 输血可明显提高其在血浆中的含量, 且输血组 P-选择素及 PMP 的含量明显升高, 表明输血可激活血小板使其释放 PMP, 进而使血小板来源的 microRNAs 含量增高, 与以往研究一致。提示血小板来源的 microRNAs 可作为血小板激活的指标, 用于研究不同疾病状态下血小板的活性。

不同种类的先天性心脏病患儿本身可能存在不同程度的凝血功能紊乱。紫绀型患儿可能由于血小板数量减少、寿命缩短、聚集功能受抑以及血管增生等原因存在出血倾向, 也可能由于血小板激活和血管内皮细胞功能紊乱等容易导致血栓形成^[11-12]。而非紫绀型的患儿凝血功能紊乱程度一般较紫绀型患儿低。不同类型的先天性心脏病患儿由于血小板激活程度不同, 循环中血小板来源的 microRNAs 表达水平也可能不同。本结果显示, 紫绀型亚组血小板来源的 microRNAs 表达水平较非紫绀型亚组明显升高, 与紫绀型组血小板激活较非紫绀型组增高一致。

4 结 论

输血可直接引起先天性心脏病患儿血小板激活, 可能是临床上输血引起缺血性并发症的重要机制。为减少输血相关不良反应, 临床输血应严格掌握用血指征。循环中的血小板 microRNAs 表达水平, 尤其是 miR-223, 可作为血小板激活的指标, 用以研究多种疾病状态下血小板的活性状态。

参考文献:

(转第 36 页)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.01.02

体外循环常用预充液离体血液稀释对凝血功能的影响

卞璐瑜, 周玉娇, 高国栋, 黑飞龙, 刘晋萍, 龙 村, 于 坤

[摘要]:目的 探讨体外循环常用预充液离体条件下进行不同程度血液稀释后对凝血功能的影响。**方法** 采取 10 名成年男性健康志愿者静脉血, 分别用乳酸林格氏液(L 组), 4% 琥珀酰明胶(G 组) 及和 6% 羟乙基淀粉 130/0.4(W 组), 进行 10%、30%、50% 的稀释, 以未稀释血作为基础值。用血栓弹力图(TEG)行动态凝血功能检测, 包括反应时间(R)、血凝块时间(K)、凝固角(α 角)、血凝块强度值最大振幅(MA); 同时用常规实验室方法检测血细胞比容(Hct)、血小板计数(Plt)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原时间活动度(PTA)、国际标准比值(INR)、部分凝血活酶时间测定(APTT)、凝血酶时间(TT) 及纤维蛋白原(FIB) 含量。**结果** 常规实验室检查表明 Hct、Plt、FIB 随稀释程度增加而降低, 与基础值比较, 10% 稀释时, L 组 TT 值显著缩短($P < 0.05$), 稀释 30% 和 50% 时, 各组 PT、APTT、INR 均显著延长($P < 0.01$)。TEG 结果显示值比较, 10% 稀释后 L 组的 K 值显著缩短($P < 0.05$), MA 增大($P < 0.05$); 30% 稀释时, G 组和 W 组多项参数有显著变化($P < 0.05$), 但大多仍处于正常范围; 50% 稀释时, 各组所有凝血参数均有显著变化($P < 0.05$), 且大多超出正常范围。**结论** 不同预充液体血液稀释后对凝血功能的影响程度不一, L 组 10% 稀释时凝血功能略有增强; 30% 稀释时对凝血指标没有影响, G 组和 W 组在 30% 稀释时对部分凝血参数有影响, 但整体凝血功能仍处于正常范围, 50% 稀释时各组凝血功能均显著下降。

[关键词]: 体外循环; 血液稀释; 凝血功能

In vitro coagulation studies of hemodilution with different priming solution

Bian Lu-yu, Zhou Yu-jiao, Gao Guo-dong, Hei Fei-long, Liu Jin-ping, Long Cun, Yu Kun

Department of Cardiopulmonary bypass, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, National Center for Cardiovascular Diseases, Beijing 100037, China

Corresponding author: Yu Kun, Email: yukunfw@163.com

[Abstract]: Objective To compare the effects of *in vitro* hemodilution with lactated Ringer's solution, hydroxyethyl starch 130/0.4 and 4% succinyl gelatin on the blood coagulation function. **Methods** Blood was taken from 10 healthy young male volunteers. Blood was diluted by 10%, 30%, and 50% using either 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Group W), 4% succinyl gelatin (Group G) and Ringer's lactate solution (Group L). Thrombelastograph (TEG) was performed and record reaction time (R time), blood clotting time (K time), alpha angle, maximum amplitude (MA), at the same time conventional coagulation parameters were detected, such as hemoglobin (Hb), prothrombin time (PT), prothrombin time activity (PTA), international normalized ratio (INR), partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and fibrinogen (FIB). **Results** R time was shortened and MA was increased in L group at 10% dilution ($P < 0.05$). Negative effects on the coagulation system were shown in the Group G and Group W at 30% dilution ($P < 0.05$), but most coagulation parameters were in the normal range. The coagulation function were impaired in all group at 50% dilution ($P < 0.05$). **Conclusion** Coagulation function was closely related to the degrees of dilution. At 10% dilution, the three fluids do not significantly affect hemostasis. At 30% dilution, hydroxyethyl starch 130/0.4 and gelatin impaired the coagulation system, but the whole coagulation function was intact. At 50% dilution, the hemostasis was impaired greatly in all groups.

[Key words]: Extracorporeal circulation; Hemodilution; Coagulation function

体外循环心脏直视手术普遍采用血液稀释, 以期减少血细胞的机械破坏和术中失血量, 减轻血细胞和凝血因子的激活消耗, 从而减轻术中炎症反应

和凝血功能紊乱。体外循环预充液体会造成患者不同程度的血液稀释, 影响患者的凝血功能; 此外, 预充液种类也会影响患者凝血功能^[1]。因为凝血过程会受到机体内外多种因素的影响, 创伤、麻醉以及手术引发的应激状态会改变凝血功能^[2], 所以笔者根据临床需要, 采用离体实验避免这些因素干扰, 使

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

通讯作者: 于坤 yukunfw@163.com

用目前常用的几种预充液进行不同程度血液稀释,相对独立地分析各种液体不同稀释程度时对凝血功能的影响,为体外循环血液稀释及预充液选择提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 实验通过医院伦理委员会批准,选取健康志愿者,血常规及凝血 4 项检查结果在正常范围,肝肾功能正常。2 周内未使用过抗凝剂、阿司匹林或其他非甾体类抗炎药,无血制品和相关药物使用史。共 10 名男性患者入选本研究,中位年龄 41 岁(24~57 岁),平均体重 61(46~78)kg,实验前签署知情同意书。

1.2 研究方法 术前肘部静脉采集血液 28 ml,分别向 10 支 EDTAK2 真空抗凝管注入 1 ml 血标本,备用血常规检测,再分别向 10 支 2 ml 枸橼酸钠真空抗凝管注入 1.8 ml 血标本,备用于 TEG 检测和凝血 6 项检测。以上血标本分为 4 组,分别是未稀释组、乳酸林格液稀释组(L 组)、琥珀酰明胶稀释组(G 组)、羟乙基淀粉稀释组(W 组),各稀释组分别用乳酸林格液(广东大冢制药有限公司,批号 4176F3)、6%羟乙基淀粉 130/0.4(万汶,德国 Fresenius Kabi 公司,批号为 UK 7302)、琥珀酰明胶(血定安,瑞士贝朗医药有限公司,批号 1409287401)进行血液稀释,每组按容量稀释比例(全血:稀释液)分为 3 个稀释度:9:1(10%)、7:3(30%)、5:5(50%)。以未稀释的全血作为基础值,乳酸林格液组为对照组。

1.3 观察项目 ① 全血细胞分析:EDTA2K 抗凝全血用 Sysmex XE-2100 全自动血细胞分析仪进行分析。② 凝血 4 项:用 ACL TOP 全自动凝血分析仪检测血浆凝血酶原时间(PT)、凝血酶原时间活动度(PTA)、国际标准比值(INR)、部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)及纤维蛋白原(FIB)。③ 血栓弹力图(TEG):使用 2 个 TEG 5000 型血栓弹力图分析仪(美国 Haemoscope 公司),共 4 个独立的通道,采用全血复钙法,TEG 图形达到 MA 后即停止测定。测定参数包括:R 值(凝血反应时间);K 值(血凝块形成时间), α 角(凝固角);MA(最大振幅,反映血凝块绝对强度),见图 1。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 19.0 统计学软件,不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位间距表示,组间比较采用单因素方差分析,继之以 Tukey 检验分析各组差异的显著性,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

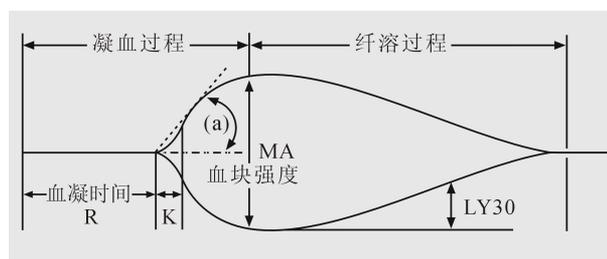
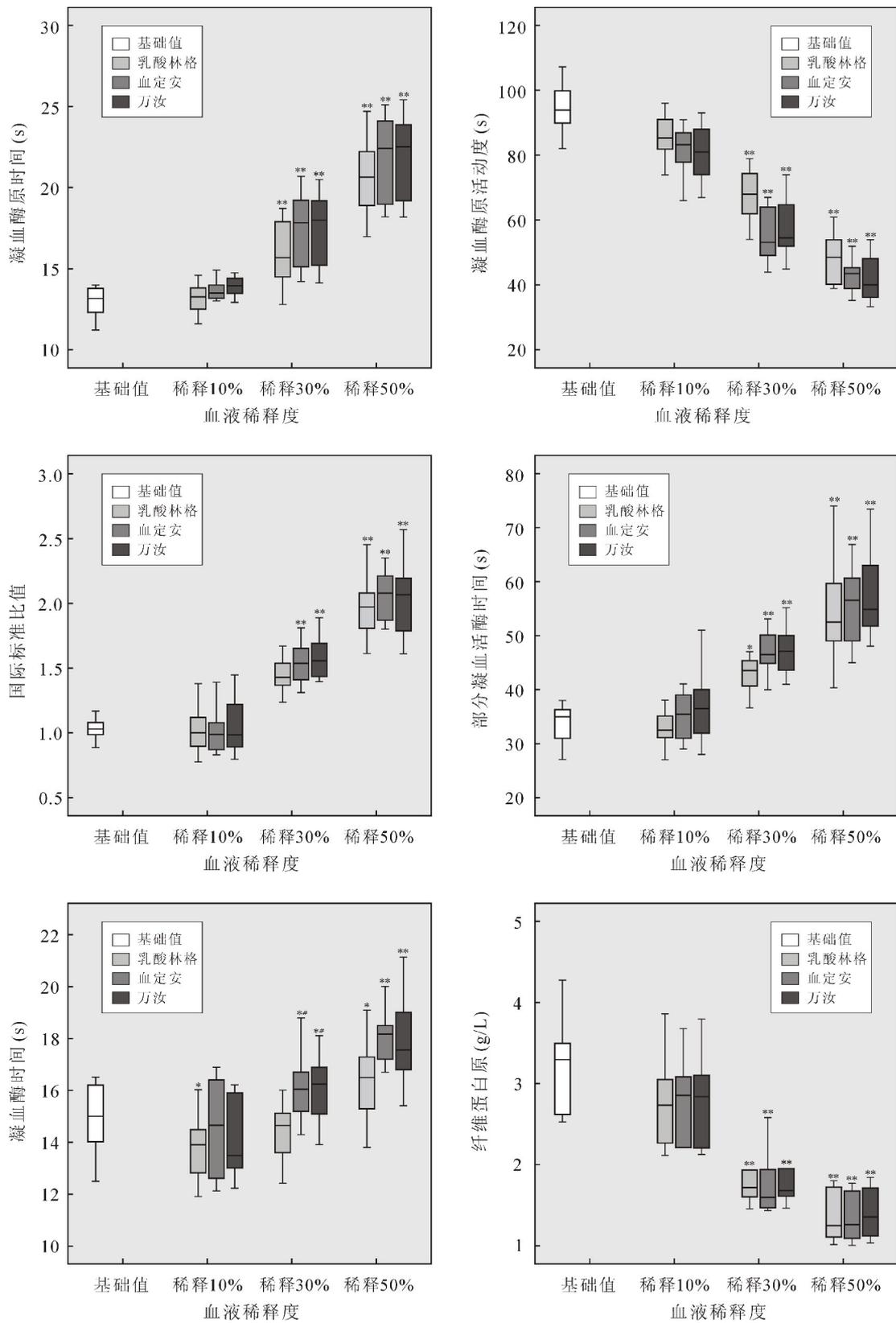


图 1 血栓弹力图曲线示意图

2 结果

2.1 常规凝血试验结果 与基础值比较,随着稀释程度增加,各组血红蛋白浓度(Hb)、血小板计数(Plt)和 FIB 浓度逐渐降低,差异有显著性($P < 0.01$) (表 1, 图 2);各组 PT、PTA、INR、APTT 等指标在 10% 稀释时,差异无显著性($P > 0.05$),30% 及 50% 稀释时,PT 和 APTT 显著延长($P < 0.05$);L 组 TT 在 50% 稀释时延长,差异有显著性($P < 0.05$),W 组和 G 组 TT 在 30% 和 50% 稀释时延长,差异有显著性($P < 0.05$)。与 L 组比较,30% 稀释时,W 和 G 组 TT 延长,差异有显著性($P < 0.05$),其余各指标未见显著性差异。见图 2。

2.2 TEG 检测结果 ① R:W 组在 50% 稀释度时超出正常范围。与基础值比较,10% 稀释后,L 组 R 值缩短,差异有显著性($P < 0.05$),30% 稀释后,W 组 R 值延长,差异有显著性($P < 0.05$),各组 50% 稀释后 R 值均延长,差异有显著性($P < 0.01$);组间比较,30% 和 50% 稀释后,W 组 R 值较长,差异有显著性($P < 0.001$)。② K:W 组在稀释度 30% 时超出正常范围,稀释度达到 50% 后之后只有 L 组还在正常范围内。与基础值比较,30% 和 50% 稀释后,G 组和 W 组 R 值延长,差异有显著性($P < 0.01$);组间比较,30% 和 50% 稀释后,G 组和 W 组 K 值延长,差异有显著性($P < 0.01$)。③ α 角:W 组在稀释度 30% 时超出正常范围,稀释度达到 50% 后之后只有 L 组还在正常范围内。与基础值比较,30% 和 50% 稀释后,G 组和 W 组 α 角缩小,差异有显著性($P < 0.05$);组间比较,30% 和 50% 稀释后,G 组和 W 组 α 角缩小,差异有显著性($P < 0.01$)。④ MA:稀释度达到 50% 后之后 L 组还在正常范围内,与基础值比较,30% 和 50% 稀释后,G 组和 W 组 MA 值降低,差异有显著性($P < 0.01$);组间比较,10% 和稀释时,W 组 MA 降低,差异有显著性($P < 0.01$)。见图 3。



注: 箱体代表第一四分位数、中位数、第三四分位数, 线代表最大值和最小值。

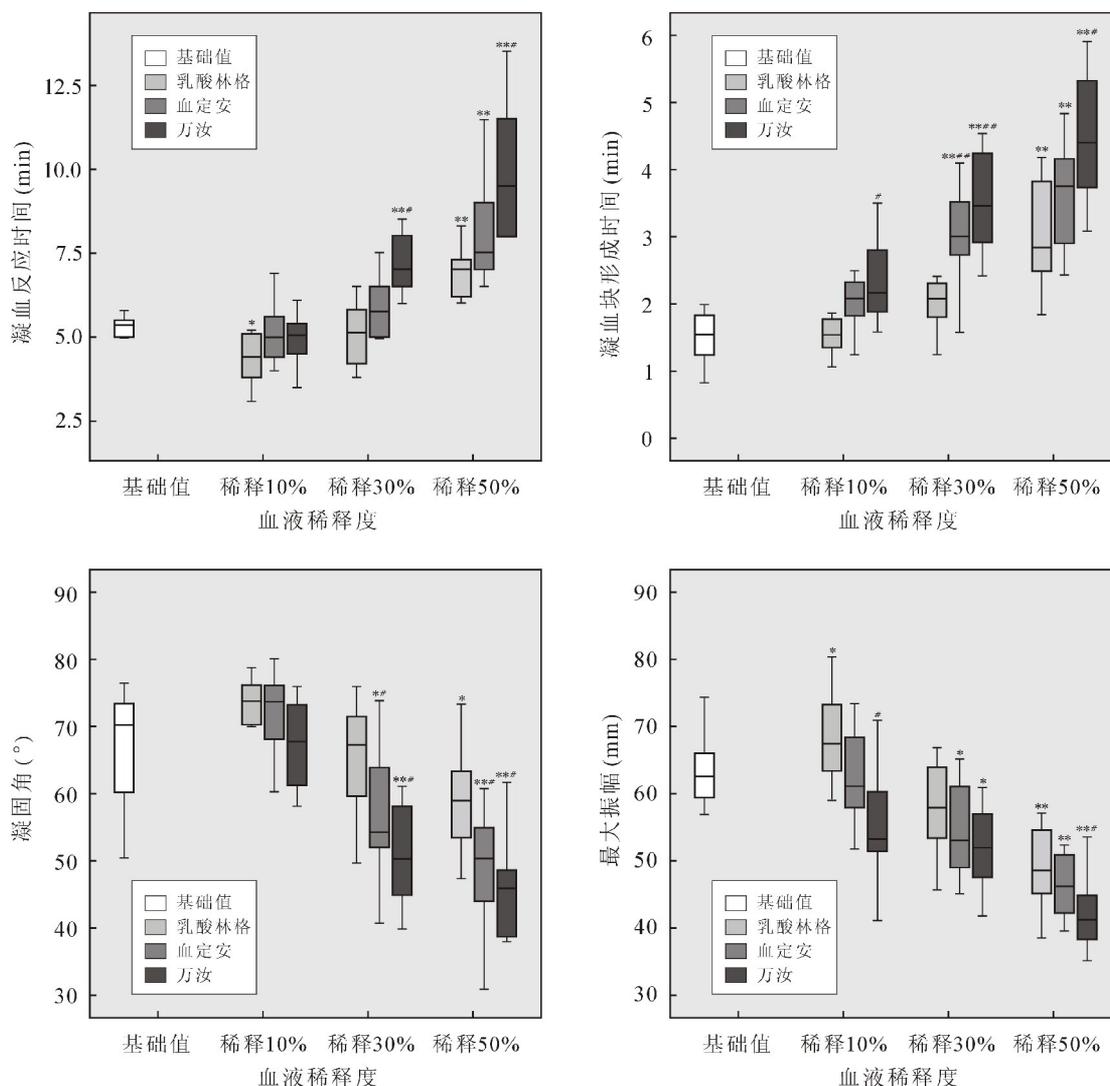
与基础值比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 L 组比较, # $P < 0.05$ 。

图 2 常规凝血指标的箱线图

表 1 血液稀释后血常规检查相关指标($\bar{x}\pm s$)

名称	分组	L 组	G 组	W 组
Hb(g/L)	基础值	124±1.8		
	10% 稀释	109±1.5 **	105±1.3	102±1.2 **
	30% 稀释	81±1.4 **	80±1.1	77±1.1 **
	50% 稀释	60±1.1 **	60±0.8	58±0.9 **
Plt(×10 ⁹)	基础值	177±56		
	10% 稀释	135±48 **	140±39 **	143±44 **
	30% 稀释	96±34 **	107±37 **	103±42 **
	50% 稀释	68±27 **	73±31 **	76±33 **

注:与基础值比较, ** P < 0.01



注:箱体代表第一四分位数、中位数、第三四分位数,线代表最大值和最小值。
与基础值比较,* P < 0.05, ** P < 0.01;与 L 组比较,# P < 0.05, ## P < 0.01。

图 3 血栓弹力图各指标的箱线图

3 讨论

适度的血液稀释不仅可减少术中失血,减少血制品用量,避免输异体血所致的各种可能不良反应,还可以减轻血液激活和破坏,改善血液流变性,有利于组织灌注,是一项临床上普遍应用的体外循环技

术和血液保护方法。但是各种液体不同程度血液稀释后对凝血功能影响的特点是什么,对血小板的功能是否有影响,最佳稀释范围需要进一步明确。

本研究的常规实验室检测结果表明,各组 Hb、Plt 和 FIB 的下降幅度与稀释程度呈正比。10%血液

稀释时, L 组 PT、APTT 和 TT 略有缩短, G 组和 W 组各凝血指标没有明显变化; 30% 血液稀释时, 除 TT 外, 各组其余凝血指标均超出正常范围, 50% 血液稀释时, 所有凝血指标均超出正常范围, 各组之间差异不明显。说明乳酸林格液轻度血液稀释时, 凝血功能增强, 琥珀酰明胶和羟乙基淀粉 130/0.4 对凝血功能影响不大; 无论何种液体中、重度血液稀释时, 内外源性凝血途径均受到损害。这些指标检测出的只是凝血机制的某一阶段或组份, 对 Plt 的作用及整个凝血过程无法准确评估, APTT、PT 等反映的仅是血液凝固阶段的启动时相, 此时仅生成 5% 的凝血酶^[3], 而且, 检测耗时较长, 难以为术中术后出血提供及时、有针对性的指导。

因此, 本研究同时用 TEG 分析仪检测凝血功能的改变, TEG 较传统检测项目有着明显的优势。它反映 Plt、FIB、凝血酶等多因素综合作用下的凝血功能的整体改变^[3-5]。TEG 是一种能动态分析凝血和纤溶全过程的曲线图(图 1), 用全血作为测试样本, 以高岭土或组织因子作为激活剂, 通过电磁针转动, 感应血样从液态到固态, 再逐渐溶解的全过程中切应力的变化而得到凝固曲线和各项参数, 能宏观、动态地反映血栓从形成到溶解的全过程, 结果接近体内凝血发生发展情况。主要参数包括: ① R 值, 从加入血标本到检测出标本中有纤维蛋白形成(描记图振幅达到 2 mm)所需的时间, 正常值 3~8 min, 主要反映凝血因子活性和抗凝剂的影响。② K 值, 代表从凝血开始即 TEG 描记图振幅 2~20 mm 所需的时间, 正常值 1~3 min, 主要受 FIB 水平影响, 部分受 Plt 能影响。K 值延长提示低 FIB 功能或者低 Plt 功能。③ α 角, 从血凝块形成点即 R 时间终点向描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角, 正常值 $53^\circ \sim 72^\circ$, 反应血凝块形成的速度, 意义同 K 时间, 但能测出血凝块动力学特征。④ MA, 指曲线垂直面的最大宽度, 反映血小板与纤维蛋白相互联结达到最大效应时所形成血凝块的最大强度, 正常值 50~70 mm, 主要受 Plt 数量及其膜表面膜糖蛋白 IIb/IIIa 的影响, 部分受纤维蛋白水平影响。

与许多研究一样^[6-7], 本结果也提示, 晶体液轻度血液稀释后会产生高凝现象, L 组 10% 血液稀释时, 凝血功能亢进, 一种解释是血液稀释破坏了凝血酶与抗凝血酶的动态平衡, 相较于凝血酶而言, 抗凝血酶的活性更容易受到血液稀释的影响, 因此产生了高凝状态^[8]; 但是这种高凝状态仅仅是与对照组的相应数值存在统计学上的显著差异, 各项指标仍处于参考值的正常范围之内, 因此, 可以推论相近的

血液稀释度在临床的应用并不会增加血栓发生的几率, 其安全性可以得到保障。30% 血液稀释时, G 组和 W 组各凝血指标受到影响, 但大多仍在正常范围内。50% 稀释时, 各组均表现凝血功能低下, 表现为凝血启动延迟状态, 血块硬度变低, 因为随着稀释比例的进一步增加, 由于凝血相关物质如凝血因子、Plt、FIB 降低, 某一种或是多种凝血有效成分的功能增强已不足以代偿其浓度稀释的影响, 就会导致凝血功能整体性的下降^[9]。相对于乳酸林格液, 血定安和万汶对凝血功能的影响更大, 且以万汶更明显, 琥珀酰明胶和羟乙基淀粉对凝血功能的影响机制还不是很清楚, 可能具有抗 Plt 作用, 减少 Plt 糖蛋白表达; 影响已形成的纤维蛋白凝块的结构, 使其容易被纤溶酶溶解; 降低血浆中 FIB、VIII 因子和 vWF 水平等^[10-12], 因此, 对凝血功能的影响较乳酸林格液更明显。但是笔者认为凝血因子被稀释是影响凝血功能的主要原因, 其实验结果提示中、重度血液稀释后, 各组均表现凝血功能进行性下降。

本研究结果认为血液中、重度稀释会影响凝血功能, 稀释后凝血功能除了与血液稀释程度有关, 而且与稀释液的种类有较为密切的联系, 乳酸林格液对凝血功能的削弱程度与万汶和血定安存在不同, 临床上血液稀释的程度控制在 30% 以下, 不会引起凝血机制的异常。但是本研究样本量较小, 该方面结论还有待于进一步验证。本实验排除了体内的一系列干扰凝血功能的因素, 如应激反应、组织创伤、内皮损伤、出血等, 所以也不能完全反映体内凝血过程, 在临床工作中须考虑这些因素。

参考文献:

- [1] 龚玲, 金善良, 金珏, 等. 不同种类液体行离体血液稀释对凝血功能的影响 [J]. 上海医学, 2011, 34(2): 109-113.
- [2] Myburgh J, Li Q, Heritier S, *et al*. Statistical analysis plan for the Crystalloid Versus Hydroxyethyl Starch Trial (CHEST) [J]. Crit Care Resusc, 2012, 14(1): 44-52.
- [3] Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, *et al*. Admission rapid thrombelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients [J]. Ann Surg, 2012, 256(3): 476-486.
- [4] 马学斌, 马骥, 杨明, 等. TEG 血栓弹力图同常规凝血试验的相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(24): 3335-3336.
- [5] Casutt M, Kristoff A, Schuepfer G, *et al*. Effects on coagulation of balanced (130/0.42) and non-balanced (130/0.4) hydroxyethyl starch or gelatin compared with balanced Ringer's solution: an *In vitro* study using two different viscoelastic coagulation tests ROTEMTM and SONOCLOTTM [J]. Br J Anaesth, 2010, 105(3): 273-281.

(转第 54 页)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.01.03

血液回收技术对婴幼儿心脏外科术后临床结果的影响

缪娜, 杨璟, 杜中涛, 杨峰, 江春景, 郝星, 关明, 江渝, 徐博, 邢智辰, 侯晓彤

[摘要]:目的 评价心脏矫治术期间使用血液回收(CS)技术处理回输术中出血及体外循环(CPB)管路余血对心脏外科患儿节约用血的意义和对临床结果的影响。**方法** 根据术中是否使用CS,将100例在CPB下行先天性心脏病矫治术的患儿随机分为两组:洗血球组(CS组, n=50)和对照组(CON组, n=50)。记录两组患儿围术期红细胞比容(Hct),术后输入洗涤红细胞(RBCs)、血浆及血小板量,术后肝肾功能,术后24h胸腔引流量,升压药使用时间和机械通气时间、ICU时间和住院时间,并进行统计学分析。**结果** 两组患儿均痊愈出院。术后输入库血量及术后输血率CS组均明显低于CON组($P < 0.05$)。术后升压药使用时间CS组明显低于CON组($P < 0.05$)。两组患儿其余指标及术后恢复情况无明显差异($P > 0.05$)。**结论** 对先天性心脏病婴幼儿手术期间使用CS处理术中出血和CPB管路余血可以明显减少术后输血量以及输血患儿的比率,达到节约用血的目的。

[关键词]: 体外循环;婴幼儿;洗血球;输血;心脏外科

Effects of cell saver on blood transition and post-operative clinical outcome for pediatric patients undergoing cardiac surgery

Miao Na, Yang Jing, Du Zhong-tao, Yang Feng, Jiang Chun-jing, Hao Xing, Guan Ming, Jiang Yu, Xu Bo, Xie Hai-xiu, Hou Xiao-tong

Department of Extracorporeal Circulation, Center for Cardiac Intensive Care, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing, China

Corresponding author: Yang Jing, E-mail: jingyanger2013@163.com

[Abstract]: Objective To evaluate whether cell saver used in pediatric patients undergoing cardiac surgery would decrease the number of post-operative allogeneic RBCs transfusions and possibly improve the clinical outcomes. **Methods** A total of 100 pediatric patients with congenital heart disease received elective cardiac surgery in our hospital from Aug. 2014 to Dec. 2014 were studied. Subjects were randomized to a cell saver transfusion group where cell saver blood was available for transfusion up to the end of the operation, or to a control group, n = 50 in each group. Blood product transfusions, and clinical outcomes were compared between groups. **Results** Children randomized to the cell saver group had significantly fewer RBC transfusions ($P < 0.05$), and significantly fewer donor exposures ($P < 0.05$). There were no significant clinical outcome differences. **Conclusion** Cell saver can reduce post-operative allogeneic RBC transfusion in pediatric patients undergoing cardiac surgery.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Infants; Cell saver; Transfusion; Cardiac surgery

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)下行心脏外科手术的新生儿及小婴儿与成人相比在围术期需要更大量的血制品的输入^[1-2]。该部分患者约占所有心脏外科患者的12%~20%,却使用了几乎80%的库血用量^[3]。越来越多的研究让人们认识到无论是成人还是儿童患者,围术期输血与术后死亡率和并发症率密切相关^[4,5]。尤其儿童患者术后进

行大量输血,其并发症和死亡风险将大大增加^[6]。因此近年来人们通过微型化CPB设备、减少预充量、严格规范输血指征、使用改良超滤(Modified ultrafiltration, MUF)等方法不断地改进血液保护策略,最大限度地减少输血。虽然成熟的先天性心脏病的矫治技术使得常规手术术中出血明显减少,但在婴幼儿,停止CPB后进行MUF, MUF完成后几乎还有占据患儿总血容量10%的CPB管路余血会被丢弃^[7],所以,如何回收和处理这部分CPB管路余血成为节约用血方法中的一个重要内容之一。因此,笔者假设血细胞回收(cell saver, CS)能成为针对婴

作者单位: 100029 北京,首都医科大学附属北京安贞医院心脏外科危重症中心,体外循环及机械循环辅助科

通讯作者: 杨璟, E-mail: jingyanger2013@163.com

幼儿临床节血的方法,本研究通过使用 CS 处理术中出血及 CPB 管路余血,观察对婴幼儿心脏术后出血、输血以及临床结果的影响,评价 CS 对婴幼儿血液保护的意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择本院 2014 年 8 月至 12 月 100 例行先天性心脏病矫治术的患儿。入选标准:①年龄小于 2 岁,体重 6~10 kg;②首次行常规择期手术;③术前血红蛋白浓度(Hb)120~140 g/L;④预计 CPB 时间 1.5 h 之内。随机分为 2 组,CS 组($n=50$)使用 CS 回收清洗术中出血和 CPB 环路余血;对照组($n=50$)采用本院常规转流计划,MUF 完成后丢弃 CPB 环路余血。

1.2 麻醉方法 两组均采用芬太尼、力月西、阿端静脉推注和吸入复合麻醉。桡动脉穿刺置管测压,右颈内静脉放置双腔深静脉导管。常规监测心电图、桡动脉血压、鼻咽温、肛温和尿量。

1.3 CPB 方法 患儿采用 Stockert C5 型人工心肺机(意大利索林)或 Jostra-HL20 型人工心肺机(德国迈克唯),Terumo Baby RX05 膜式氧合器,SORIN DHF 0.2 血液超滤器,国产宁波菲拉尔婴儿型动脉微栓过滤器和安贞医院专用婴儿型体外循环管道。预充液包括勃脉力 A(上海百特)、20%人血白蛋白(美国百特)、5%碳酸氢钠(安徽双鹤)、甲泼尼龙(比利时辉瑞)10 mg/kg、肝素钠(常州)15~20 mg。经升主动脉和上、下腔静脉插管建立 CPB,切皮后经静脉给予肝素钠 3 mg/kg,检测全血激活凝固时间(Active clotting time, ACT)大于 480 s 后开始 CPB。转流中维持 Hct \geq 0.22、平均动脉压(MAP)35~45 mm Hg、混合静脉血氧饱和度(SvO₂) \geq 70%。停机后常规 MUF,保证 CPB 期间总入液量 5~8 ml/kg,并尽可能回输 CPB 管道余血后停止 MUF。MUF 后给予鱼精蛋白 4 mg/kg 中和肝素。

1.4 CS 使用方法 CS 组患儿从切皮开始至闭合胸骨期间使用 CS(Sorin X_{TRA} 血液回收/分离机和 X_{TRA} BOWL 55 型离心杯,意大利索林公司)。至患儿 MUF 结束后,额外加入 300~400 ml 生理盐水至静脉储血罐,将 CPB 环路(包括静脉储血罐、氧合器、动脉过滤器、超滤器和连接管道)内的血液全部回收至 CS 的储血罐,进行清洗和浓缩。洗出的红细胞立即回输给患儿。

1.5 资料收集 记录两组患儿术前、术中及术后 Hct、血小板计数、肝肾功能变化,围术期输入洗涤红细胞(RBCs)、血浆及血小板量,术后 24 h 胸腔引流量,升压药使用时间、机械通气时间、ICU 时间、住院时间和死亡率等指标。

1.6 统计学分析 统计学处理利用 SPSS16.0 统计软件包进行处理。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组数据比较采用单因素方差分析,经验证方差均为齐性,组间比较采用多个独立样本的 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 两组患儿年龄、体重、手术种类、CPB 时间、主动脉阻断时间、术前 Hct 均无明显统计学差异($P>0.05$),见表 1。

2.2 两组患儿血液学参数及术后出血、输血比较 CS 组平均洗涤出红细胞 60~128(76)ml,得到 Hct 55%~60% 的 RBCs。两组患儿术中最低及停 MUF 后 Hct 无明显差异($P>0.05$)。ICU 2 h、12 h 及 24 h Hct 两组无明显差异($P>0.05$)。CS 组术后 24 h 输入库血量明显低于 CON 组($P<0.05$)。CS 组围术期输血患儿的比例明显低于 CON 组($P<0.05$)详见表 2。两组患儿术后 24 h 胸腔引流量无明显差异($P>0.05$)。升压药使用时间 CS 组患儿明显低于 CON 组($P<0.05$)。其它参数两组之间比较无

表 1 两组患儿一般情况比较($n=50, \bar{x}\pm s$)

项目	CS 组	CON 组	P 值
年龄(mo)	7.5 \pm 3.7	7.9 \pm 4.0	NS
体重(kg)	7.8 \pm 3.1	8.0 \pm 2.9	NS
CPB 时间(min)	62 \pm 17	59 \pm 19	NS
主动脉阻断时间(min)	42 \pm 21	39 \pm 17	NS
转流前 Hct(L/L)	0.40 \pm 0.09	0.41 \pm 0.10	NS
手术类型			
室间隔缺损修补术(n)	26	25	
房间隔缺损修补术(n)	12	14	
房间隔+室间隔缺损修补术(n)	10	8	
部分心内膜垫缺损修补术(n)	2	3	

统计学差异 ($P > 0.05$), 详见表 3。

表 2 两组患儿血液学参数及升压药使用比较 ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

项目	CS 组	CON 组
Hct (L/L)		
转中最低	0.22±0.04	0.22±0.04
MUF 后	0.31±0.09	0.31±0.08
ICU 2 h	0.32±0.08	0.31±0.09
ICU 12 h	0.32±0.09	0.31±0.10
ICU 24 h	0.33±0.09	0.33±0.09
血小板 ($\times 10^9$)		
术前	299.7±81.5	302.7±79.4
术后 1 d	220.5±79.7	211.6±72.7
升压药使用时间 (h)	24±8.9*	29±9.3

注: CS 组与 CON 组比较 * $P < 0.05$ 。

表 3 两组患儿血制品的使用比较 ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

项目	CS 组	CON 组
预充库血例数 (n, %)	28 (56)	29 (58)
CS 洗出红细胞量 (ml)	76±25	0
术后 24 h 输库血量 (ml)	60±19*	97±32
术后未输血患儿例数 (n, %)	9 (18)*	4 (8)
术后 24 h 输血量 (ml/kg)	20±6.7	22±6.3
术后输血小板例数 (n)	0	0
术后 24 h 胸腔引流量 (ml)	20±13	22±10

注: CS 组与 CON 组比较有统计学差异 * $P < 0.05$ 。

2.3 两组患儿术后肝肾功能及恢复情况 两组均无患儿发生严重肝肾功能损伤, 均无二次开胸及死亡, 所有患儿均顺利治愈出院。两组血浆白蛋白水平无明显差异 ($P > 0.05$)。两组术后呼吸机时间、ICU 时间及住院时间无明显差别 ($P > 0.05$), 详见表 4。

表 4 术后肝、肾功能及恢复时间比较 ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

项目	CS 组	CON 组
肝、肾功能		
白蛋白 (g/L)	43.1±3.1	42.2±3.8
谷丙转氨酶 (IU/L)	15.9±6.8	17±6.9
尿素氮 (mmol/L)	5.5±2.2	5.1±2.3
肌酐 (umol/L)	41.9±8.1	43.8±7.5
恢复情况		
呼吸机时间 (h)	4.2±1.5	6.0±2.3
ICU 时间 (h)	25±8.2	26±9.9
住院时间 (d)	7±2.3	8±2.1

3 讨论

在成人心脏外科领域, 围术期大量输血的患者的临床结果会明显差于少输血或不输血的患者^[8]。2009 年一项 Meta 分析纳入了 31 项随机对照研究共 2 282 例患者, 发现使用 CS 可以明显减少库存 RBCs 的输入量和输入率, 同时明显减少凝血因子的输入率^[9]。2008 年美国心胸麻醉协会发表的输血指南中将 CS 作为 I 级推荐使用方法^[10]。术后回输经 CS 清洗的洗涤 RBCs 在成人心脏外科术中已是常规的方法用以减少库存 RBCs 的使用。儿童心脏外科围术期同样需要大量输注血制品, 因此也同样面临输血的风险和危害^[11]。也有研究证实儿童使用 CS 对于节血有益^[12], 但因 MUF 的广泛应用和 CS 设备的局限, 小体重心脏外科患儿很少使用 CS。然而随着 CS 设备的发展, 一次清洗的血量不断缩小, 越来越多的先天性心脏病患儿得以在术中使用 CS。但对这部分患儿的临床研究还是很缺乏的。

本研究均选择体重 6~10 kg 心脏手术患儿。由于输血指征除了提高 Hct 外还包括术后血流动力学不稳定、心功能不全和出血等因素, 因此, 本组入选标准除了体重均一之外, 选择首次常规手术患儿, 以排除以上可能因素的影响。笔者发现虽然 CS 组患儿术后 2 h 和 12 h Hct 没有明显高于对照组, 但从数值上看, CS 组的 Hct 略高于 CON 组, 并且 CS 组术后 24 h 输库血量明显低于 CON 组。说明 CS 对这部分患儿在术后早期起到有效节约用血的作用。

2011 年 Dorneles 报道无血心脏外科可有效降低呼吸系统感染的风险^[13]。一项多中心临床研究指出对婴幼儿心脏外科患者使用严格输血和自由输血两种策略, 其结果围术期不输血的患儿术后机械通气时间及肺感染的发生率均明显降低, 而严格输血和自由输血的患儿, 以上指标无明显差别^[14]。说明无血心脏外科对婴幼儿肺保护的意义较大。本研究的结果中 CS 组患儿的输库血率明显低于对照组, 即使用 CS 的患儿中有更多的患儿围术期不需要输血。因此, 对该部分婴幼儿来说使用 CS 是十分有益的。

本研究还发现 CS 在提高术后 Hct 和减少库血用量的同时并没有明显增加术后的出血。两组患儿无 1 例二次开胸, 术后 24 h 胸腔引流量无明显差别。由于现今外科手术技术非常成熟, 常规心脏手术术中出血是微乎其微的。且停 CPB 后使用 MUF 技术, 使得最终 CPB 管道内的余血是 Hct 很低的“血水”混合。本院采用 MUF 的标准是在保证患儿 CPB 期间总入量 5~8 ml/kg 的情况下尽量回输 CPB 管道余

血,超滤出多余的水分,因此,在停止 MUF 时,几乎 70%的管道余血回输给患儿,这一操作最大程度的减少了血小板、血浆和凝血因子被 CS 清洗丢失。从临床结果上看,两组患儿术后血小板、白蛋白含量无明显差别。

患儿使用 CS 会有一定程度的花费,2013 年波士顿儿童医院详细评估了 CS 在小儿外科包括小儿心脏外科的花费/收益比,指出使用 CS 后减少或避免异体血的输入可以明显改善临床结果,因为相应减少了输血并发症和输血相关感染的发生,而这部分并发症的费用是医疗花费的重要组成^[15]。本研究中虽然两组患儿术后呼吸机时间、ICU 时间和住院时间没有统计学差异,但是从数值上看,CS 组患儿的呼吸机时间和 ICU 时间都相对短于对照组,因此,从花费上看使用 CS 还是有价值的。

本研究也存在不足之处:首先缺乏对患儿凝血功能指标 TEG 的检测。其次患儿样本量有限,病种较为简单。而且有研究指出婴幼儿 CS 可以延长使用至术后 24 h,该方法更适用于复杂先天性心脏病、二次手术等具有高危出血风险的患儿,所以笔者将在接下来的研究中扩大体重范围和手术类型,联合多个中心,得出更有意义的结果,以明确 CS 在小儿心脏外科中的应用价值。

参考文献:

- [1] Willems A, Harrington K, Lacroix J, *et al*. Comparison of two red-cell transfusion strategies after pediatric cardiac surgery: a subgroup analysis [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(2):649-656.
- [2] Szekely A, Cserep Z, Sapi E, *et al*. Risks and predictors of blood transfusion in pediatric patients undergoing open heart operations [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(1):187-197.
- [3] Ferraris VA, Ferraris SP. Limiting excessive post-operative blood transfusion after cardiac procedures [J]. *Tex Heart Inst*, 1995, 22(3):216-230.
- [4] Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, *et al*. Increased mortality, post-operative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery [J]. *Circulation*, 2007, 116(22):2544-2552.
- [5] Kipps AK, Wypij D, Thiagarajan RR, *et al*. Blood transfusion is associated with prolonged duration of mechanical ventilation in infants undergoing reparative cardiac surgery [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2011, 12(1):52-56.
- [6] Tyrrell CT, Bateman ST. Critically ill children: to transfuse or not to transfuse packed red blood cells, that is the question [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2012, 13(2):204-209.
- [7] Henrick B, Kearthland P, McCarthy A, *et al*. Residual blood in neonatal oxygenators after drainage [J]. *J Extra Corpor Technol*, 1998, 30(4):190-192.
- [8] Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, *et al*. Increased mortality, post-operative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery [J]. *Circulation*, 2007, 116(22):2544-2552.
- [9] Wang G, Bainbridge D, Martin J, *et al*. The Efficacy of an Intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Anesth Analg*, 2009, 109(2):320-330.
- [10] Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, *et al*. Peri-operative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline [J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(5 Suppl):S27-86.
- [11] Salvin JW, Scheurer MA, Laussen PC, *et al*. Blood Transfusion After Pediatric Cardiac Surgery is Associated with Prolonged Hospital Stay [J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(1):204-211.
- [12] Golab HD, Takkenberg JJ, van Gerner-Weelink GL, *et al*. Effects of cardiopulmonary bypass circuit reduction and residual volume salvage on allogeneic transfusion requirements in infants undergoing cardiac surgery [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2007, 6(3):335-339.
- [13] Dorneles Cde C, Bodanese LC, Guaragna JC, *et al*. The impact of blood transfusion on morbidity and mortality after cardiac surgery [J]. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2011, 26(2):222-229.
- [14] Willems A, Harrington K, Lacroix J, *et al*. Comparison of two red-cell transfusion strategies after pediatric cardiac surgery: a subgroup analysis [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(2):649-656.
- [15] Samnaliev M, Tran CM, Sloan SR, *et al*. Economic evaluation of cell salvage in pediatric surgery [J]. *Pediatric Anesthesia*, 2013, 23(11):1027-1034.

(收稿日期:2015-01-22)

(修订日期:2015-02-02)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.01.04

血液回输在非体外循环冠状动脉旁路移植术中的应用

刘 宇, 吴海波, 孙 昊, 王 强, 徐 殊, 王辉山

[摘要]:目的 探讨自体血回输技术在非体外循环冠状动脉旁路移植术(OPCAB)中的应用效果。方法 回顾性分析 2014 年 1 月至 2014 年 7 月间 150 例行 OPCAB 患者,根据是否使用自体血回输分为 2 组。比较两组术前、术中、术后 Hct 的变化情况。结果 两组患者术前、术中和术后一般情况差异均无统计学意义;试验组与对照组相比,术后第 3 天前 Hct 显著升高。结论 自体血回输技术可以有效提高患者术后的 Hct,同时不影响患者肝、肾功能和术后恢复情况,并且不增加患者的经济负担。

[关键词]: 自体血回输;冠心病;非体外循环冠状动脉旁路移植术

Application of cell saver in patients undergoing off-pump coronary artery bypass

Liu Yu, Wu Hai-bo, Sun Hao, Wang Qiang, Xu Shu, Wang Hui-shan

Department of Cardiovascular Surgery, the general hospital of Shenyang military command, Liaoning Shenyang 110016, China

Corresponding author: Wu Hai-bo, Email: hbwu9@hotmail.com

[Abstract]: **Objective** To determine the effect of cell saver in patients undergoing off-pump coronary artery bypass (OPCAB). **Methods** Clinical data were retrospectively collected and analyzed from patients who underwent OPCAB in our hospital between January 2014 and July 2014. The hematocrit (Hct) in trial group was compared with control group at pre-operative post-operative 0 d, 1 d, 3 d, 6 d, and before discharge. **Results** 1. There was no significant difference in patients' general conditions between two groups ($P > 0.05$). 2. Compared with control group, Hct was significantly at 3 d post-operatively ($P < 0.05$). **Conclusion** Cell saver can increase post-operative Hct effectively and has no negative effect on hepatic and renal function. Furthermore, cell saver does not increase patients' the economic burden.

[Key words]: Cell saver; Coronary heart disease; Off-pump coronary artery bypass

随着临床用血量的增加以及血源紧张的矛盾日益严重,减少临床用血量和输血风险成为心脏手术围术期处理方面的研究热点。血液回收技术因其能有效减少术后异体输血量,在心脏手术中得到广泛应用。此外,关于冠状动脉旁路移植手术(coronary artery bypass grafting, CABG)的荟萃分析认为^[1],非体外循环冠状动脉旁路移植术(off-pump CABG, OPCAB)相对于传统体外循环 CABG 手术可以显著降低输血风险。两种技术相结合对于进一步节约用血、减少围术期异体输血应该可以发挥更大的作用。回顾性分析沈阳军区总医院心血管外科 2014 年 1 月至 2014 年 7 月行 OPCAB 手术的患者 150 例,对其血液回收和异体输血的临床资料进行分析,报告

如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2014 年 1 月至 2014 年 7 月期间沈阳军区总医院心血管外科单一手术医师连续 150 例成人择期行 OPCAB 的患者,男 113 例,女 37 例,年龄(61.08 ± 9.47)岁,体重(71.23 ± 11.61)kg,根据患者术中是否采用自体血回收分为试验组(回收组)和对照组。排除标准为术前有肝、肾功能障碍,术前使用主动脉内球囊反搏,有过敏史以及需在体外循环下行 CABG 等。

1.2 麻醉方法 两组患者术中采用相同的麻醉方法。术前 30 min 肌肉注射吗啡 10 mg,东莨菪碱 0.3 mg。入手术室后监测心电图(ECG)、脉搏氧饱和度(SpO_2)和右桡动脉血压。麻醉诱导后经右颈内静脉置入 3 腔中心静脉导管,采用以舒芬太尼为主的

基金项目:辽宁省科技攻关计划(2012225005)

作者单位:110016 沈阳,沈阳军区总医院心血管外科

通讯作者:吴海波;Email:hbwu9@hotmail.com

全静脉麻醉:麻醉诱导舒芬太尼 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、咪达唑仑 0.1 mg/kg 、哌库溴铵 0.1 mg/kg ;麻醉维持:丙泊酚 5~10 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 、舒芬太尼 8~15 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 、咪达唑仑 3~5 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 、哌库溴铵间断静脉注射维持肌松。

1.3 血液回收 采用 Dideco 自体血液回收机,225 ml 洗涤罐。术前按照操作规程组装血液回收机装置和生理盐水冲洗装置。术中按照每 100 ml 回收血滴注 10~20 ml 肝素盐水(5:1)调节肝素盐水流速,待储血罐内回收血液>800 ml 或闭合胸骨前开始洗涤并将清洗后的红细胞注入储血袋备用。

1.4 数据采集 采集术中回收自体血量,患者术前、术后第 1 天、第 3 天、第 6 天、出院前的红细胞比容(Hct)、肝、肾功能情况,术后异体输血量、术后机械通气时间、ICU 停留时间、术后住院时间等。

1.5 统计学方法 所有数据均采用 SPSS 17.0 统计分析软件进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 P

<0.05 为有显著性差异。

2 结果

2.1 全组无死亡,两组患者术前、术中和术后一般情况差异均无统计学意义($P>0.05$);术后肝、肾功能检查未见显著差异。见表 1、2。

2.2 试验组患者输入回收自体血(217 \pm 175)ml。试验组从手术结束开始,一直监测到术后第 3 天的 Hct 显著高于对照组,而后从术后第 6 天开始两组无显著差异。见表 3。

3 讨论

减少异体输血不仅可以降低因血源问题引起的血液传播疾病的发生率、可以减少因输入异体血对于自身免疫机制的抑制,也可以节省大量的医疗资源。自体血回输技术能有效减少术后异体输血,因此已成功应用于心血管、创伤大出血、器官移植等手术中,取得了较好的临床效果。

表 1 两组患者术前、术后一般情况比较表($\bar{x}\pm s$)

项目	试验组(n=68)	对照组(n=82)	P 值	t/χ^2
年龄(yr)	62.01 \pm 9.15	60.30 \pm 9.72	0.273	1.101
男/女(n)	49/19	64/18	0.449	0.718
体重(kg)	71.39 \pm 12.83	71.10 \pm 10.58	0.885	0.145
高血压(n)	32	51	0.071	3.446
既往心肌梗死病史(n)	27	36	0.622	0.269
术前射血分数(%)	48.1 \pm 4.2	46.7 \pm 5.1	0.374	0.892
手术时间(min)	208 \pm 45	196 \pm 52	0.137	1.495
桥血管数量(n)	2.90 \pm 0.67	2.75 \pm 0.70	0.206	1.271
呼吸机使用时间(h)	10.41 \pm 8.41	8.49 \pm 5.81	0.111	1.605
ICU 停留时间(d)	1.731 \pm 2.07	1.494 \pm 1.14	0.379	0.883
累计引流量(ml)	489.90 \pm 622.72	541.29 \pm 269.93	0.558	0.588
住院时间(d)	21.93 \pm 10.28	21.22 \pm 7.19	0.626	0.488
住院费用(万元)	11,72 \pm 9.85	10.94 \pm 10.21	0.641	0.468
术后死亡(n)	0	0		

表 2 两组各时间点血肌酐、丙氨酸氨基转移酶(ALT)变化情况($\bar{x}\pm s$)

项目	组别	术前	术后			出院
			1 d	3 d	6 d	
肌酐	试验组(n=68)	74.46 \pm 17.71	79.83 \pm 16.89	78.41 \pm 23.61	85.43 \pm 26.32	79.08 \pm 27.44
	对照组(n=82)	72.62 \pm 36.43	75.86 \pm 29.25	69.46 \pm 27.19	74.26 \pm 25.13	76.41 \pm 24.58
	P 值	0.710	0.377	0.102	0.122	0.424
	t/χ^2	0.372	0.887	1.653	1.572	-0.811
ALT	试验组(n=68)	33.86 \pm 14.97	39.04 \pm 9.27	38.51 \pm 18.13	40.09 \pm 17.65	43.42 \pm 11.12
	对照组(n=82)	44.72 \pm 18.70	41.27 \pm 10.65	37.84 \pm 13.69	37.90 \pm 14.94	33.85 \pm 13.75
	P 值	0.131	0.715	0.913	0.774	0.475
	t/χ^2	-1.572	-0.366	0.109	0.288	0.723

表 3 两组各时间点 Hct 变化情况($\bar{x}\pm s$)

项目	组别	术前	术中	术后			出院
				1 d	3 d	6 d	
Hct	试验组(n=68)	0.391±0.04	0.369±0.05	0.358±0.05	0.345±0.18	0.349±0.05	0.363±0.04
	对照组(n=82)	0.432±0.171	0.341±0.05	0.325±0.05	0.317±0.06	0.333±0.05	0.351±0.05
	P 值	0.382	0.001	0.000	0.002	0.184	0.601
	t/X ²	-0.877	3.417	4.163	3.235	1.345	0.536

既往的研究认为自体血回输技术在心脏外科手术中应用可以显著减少库血的应用^[2, 3], 由于以往一些观点认为大量回输自体血可能引起红细胞功能异常及凝血功能障碍, 甚至影响内环境稳定, 因而一部分临床医生并不热衷于应用此技术^[4]。但近期的一些研究证实洗涤自体血回输对患者的红细胞功能、凝血功能和内环境稳定没有明显的影响^[5], 国外的一些研究也得到了类似的结论^[6]。

本研究旨在通过对比过去 150 例应用与未应用自体血回收的 OPCAB 术后患者, 探讨自体血回收技术对于节约用血、减少异体输血是否有显著作用, 同时观察回输自体血后是否会影响机体各脏器的功能。研究表明: 本组病例中, 试验组与对照组相比术后异体输血量无显著差异, 但是, 患者从回输自体血后开始直到术后第 3 天, 血 Hct 显著高于对照组, 术后肝、肾功能无显著差异。此外, 虽然应用自体血回输技术会使用额外的耗材, 然而笔者的结果发现试验组费用略高于对照组, 但两组无显著差异。异体输血量无显著差异的原因可能是由于本组病例术前的 Hct 偏高 [(0.391±0.04) 和 (0.432±0.17)], 并且体重较重 [(71.39±12.83) kg 和 (71.10±10.58) kg], 即使术后不回输自体血 Hct 仍能维持在较高水平 [(0.369±0.05) 和 (0.341±0.05)], 使得术后胸腔引流液的部分失血对于患者 Hct 的影响有限。该结果提示: 可能对于部分患者自体血回输有益但是并不一定必须, 这与国外的一些学者的研究相似^[7], 他们认为自体血回输技术对于术前低血红蛋白和女性患者可能才是必须的。这尚需要更大规模的临床试验才能得出准确的结论。

此外, 心外吸引由于被吸引的血液混合空气进入管道形成湍流, 受到很高的剪切力, 这部分红细胞最容易受到破坏, 机械溶血明显。研究表明自体血回输可以有效清除组织碎片、脂肪颗粒、游离血红蛋白等^[8], 但他本身也是存在负压、气血界面和血液湍流, 加之血液在离心洗涤前也存在一定的破坏, 因此, 自体血回收机虽然可以清除大部分损伤的红细胞, 但仍可能存在部分临界损伤的细胞被回输体内,

这部分细胞可能极易破坏而被肝脏清除。本组病例中有 5 例患者术后第二天出现间接胆红素增高现象, 通过分析考虑可能和上述原因有关, 通过降低吸引负压该问题可以解决。由于病例数量有限尚无法进行系统研究。

本研究存在一些局限性。首先, 本研究是回顾性研究, 其中不可避免部分数据缺失, 特别是术后随访资料, 由于复查时间不一, 部分数据缺失严重, 导致统计结果标准差较大。其次, 本研究样本量有限, 可能存在选择偏倚, 需要未来通过大样本量的研究进行验证和进一步讨论。

综上所述, 自体血回输技术可以有效提高患者术后的 Hct, 同时不影响患者肝、肾功能和术后恢复情况, 并且不增加患者的经济负担。

参考文献:

- [1] Kuss O, von Salvati B, Borgermann J. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of propensity score analyses [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140(4): 829-835.
- [2] 万彩虹, 董培青, 杨璟, 等. 回输洗涤自体血对机体凝血参数的影响 [J]. *北京生物医学工程*, 2003, 22(3): 212-214.
- [3] 王强, 陈敏, 陈绍洋, 等. 非体外循环下冠状动脉旁路移植术对输血和凝血功能的影响 [J]. *陕西医学杂志*, 2005, 34(6): 652-655.
- [4] 曹学照, 方波, 马虹. 术中洗涤式自体血回输对患者凝血功能影响的临床观察 [J]. *中国输血杂志*, 2008, 21(11): 860-861.
- [5] 张莉, 吴智勇, 任伟. 自体血回输技术在不停跳冠脉搭桥手术中的应用 [J]. *临床外科杂志*, 2012, 20(7): 513-515.
- [6] Murphy GJ, Rogers CS, Lansdowne WB, et al. Safety, efficacy, and cost of intraoperative cell salvage and autotransfusion after off-pump coronary artery bypass surgery: a randomized trial [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130(1): 20-28.
- [7] Tan NL, Corbinau H, Phu BD, et al. Is a cell saver necessary in off-pump coronary artery bypass surgery [J]? *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2012, 20(5): 539-543.
- [8] 常昕, 李欣, 刘燕, 等. 冠状动脉旁路移植术中出血回收方式对血液保护的影响 [J]. *中国体外循环杂志*, 2010, 08(4): 204-207.

(收稿日期: 2015-01-05)

(修订日期: 2015-02-04)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.01.05

婴幼儿心内直视手术后呼吸机辅助时间延长的分析

杨正兵,周智恩,张利兵,周春龙

[摘要]:目的 总结婴幼儿心脏手术后呼吸机辅助时间延长病例的临床特点,探讨发生呼吸机辅助时间延长患者的危险因素和防治措施。**方法** 将 2012 年 1 月至 2013 年 6 月在本院 ICU 收治的 512 例先天性心脏病行心内直视手术婴幼儿患者纳入研究中,其中男 250 例,女 262 例;年龄 1~36 个月。全部患者均在体外循环下行心内畸形根治术。根据术后呼吸机辅助时间是否延长,将 512 例患者分为两组,组 I :75 例,术后呼吸机辅助时间延长(≥ 48 h);组 II :437 例,术后呼吸机辅助时间不延长(< 48 h)。先对各变量进行单因素分析,然后将分析有意义的变量纳入 Logistic 回归进行多因素分析。**结果** 组 I 死亡 8 例,病死率为 10.7%;发生呼吸功能衰竭 45 例,低心排量 12 例,脑卒中 2 例,多器官功能衰竭 5 例。logistic 多因素分析结果显示:急诊手术(OR=16.468),体外循环时间 > 150 min(OR=4.398),二次体外循环(OR=18.653),术后入 ICU 时 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg(OR=4.606),术后 48 h 每公斤体重胸腔引流液总量 > 18 ml(OR=5.666)为婴幼儿心内直视手术后呼吸机辅助时间延长的独立危险因素。**结论** 临床上可根据体外循环时间、术中是否二次体外循环支持、术后 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、术后 48 h 每公斤胸腔引流液总量预测术后呼吸机辅助时间是否延长。

[关键词]: 婴幼儿;心内直视手术;呼吸机支持;危险因素

Clinical analysis of prolonged mechanical ventilation in infants after cardiopulmonary bypass

Yang Zheng-bing, Zhou Zhi-en, Zhang Li-bing, Zhou Chun-long

Department of Cardiac Surgery, Chengdu Woman and Children's Medical Center, Chengdu 610091, China;

Department of Critical Care Medicine, Chengdu City Hospital on Integration of Chinese and Western medicine,

Chengdu 610017, ChinaCorresponding author: Zhou Zhi-en, Email: zhouzhien2006@163.com

[Abstract]: Objective To investigate the high risk factor, and methods for prevention and treatment of prolonged mechanical ventilation(PMV) after cardiopulmonary bypass(CPB). **Methods** Between January 2012 and June 2013,512 patients who underwent open heart surgery were divided into two groups based on themechanical ventilation longer than 48 hours or not (prolonged mechanical ventilation was defined as 48 hours or more).Group I :75 patients required prolonged mechanical ventilation. Group II :437 patients did not require prolonged mechanical ventilation. Univariate and multivariate logistic regression analysis were used to identify the risk factors. **Results** The mortality rate of group I was 10.7%(8/75).The main causes of complication were respiratory failure (45 cases), low cardiac output syndrome (12 cases), stroke (2 cases) and multiple organ failure (5 cases). Multivariate logistic regression analysis identified emergency operation (OR 16.468), CPB time > 150 min (OR 4.398), secondary CPB support (OR 18.653), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg (OR 4.606), the volume of post-operative drainage per kg > 18 ml (OR 5.666) as the risk factors. **Conclusion** The patients with the risk factors need more preoperative care and post-operative care to avoid prolonged mechanical ventilation after CPB.

[Key words]: Infants; Cardiopulmonary bypass; Prolonged mechanical ventilation; Risk factors

病情危重的婴幼儿患者术后呼吸机辅助时间延长较常见,使住 ICU 时间延长,医疗费用增加^[1]。本研究旨在探讨影响患者心内直视手术后呼吸机辅

助时间延长的危险因素,为帮助婴幼儿患者术后早日脱离呼吸机提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象和分组 将 2012 年 1 月至 2013 年 6 月本院 ICU 收治的 512 例先天性心脏病行心内直视手术婴幼儿患者纳入研究中,其中男 250 例,女 262

作者单位: 610091 成都,成都市妇女儿童医学中心心外科(杨正兵,张利兵,周春龙);610017 成都,成都市中西医结合医院重症医学科(周智恩)

通讯作者: 周智恩,Email:zhouzhien2006@163.com

例;年龄 1~36 个月。全部患者均在体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)下行心内畸形根治术,术后患者均带气管插管返 ICU 监护。根据术后呼吸机辅助时间是否延长,将 512 例患者分为两组,组 I:75 例,术后呼吸机辅助时间延长(≥ 48 h);组 II:437 例,术后呼吸机辅助时间不延长(< 48 h)。两组患者的临床资料见表 1。

1.2 诊断标准 术后呼吸功能衰竭的诊断标准:术后呼吸功能衰竭的定义一直存在争议,本研究以呼吸机辅助通气总时间超过 48 h 或全麻拔管 6 h 后出现严重的呼吸窘迫,低氧血症,高碳酸血症或呼吸性酸中毒等表现,需要再次气管内插管进行机械通气控制或辅助通气。低心排的诊断标准:所有患者均符合以下 5 项中的两项以上:① 收缩压下降超过术前基础血压 20%,持续 2 h 或以上。② 尿量每小时 < 0.5 ml/kg,持续 2 h 或以上。③ 中心静脉压 > 13 mm Hg,持续 2 h 或以上。④ 中心体温与体表体温之差 $> 5^{\circ}\text{C}$,持续 2 h 或以上,导致四肢发凉。⑤ 心脏指数(CI) < 2.5 L/(min·m²)。

1.3 方法 所有数据均用 SPSS11.5 软件完成统计,对各变量先进行单因素分析,连续变量采用 *t* 检验或方差分析,分类变量采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;然后将有统计学意义的变量纳入 logistic 回归

分析,采用向前逐步法。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 临床结果 组 I 死亡 8 例,病死率为 10.7%;发生呼吸功能衰竭 45 例(57.1%),低心排血量 12 例(16.0%),脑卒中 2 例(2.7%),多器官功能衰竭 5 例(6.7%)。组 II 死亡 12 例,病死率为 2.75%;发生呼吸功能衰竭 32 例(7.3%),低心排血量 36 例(76.6%),脑卒中 4 例(8.5%),多器官功能衰竭 8 例(1.8%)。

2.2 单因素分析结果 组 I 患者急诊手术率、重度肺动脉高压发生率、二次体外循环支持率、术后并发症发生率、CPB 时间、主动脉阻断时间、术后 48 h 每公斤体重胸腔引流液和输血总量大于组 II ($P < 0.05$);而术后血浆白蛋白、术后入 ICU 时动脉血氧分压(PaO₂)/吸入氧浓度(FiO₂) 低于组 II ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 logistic 多因素分析结果 急诊手术率,体外循环时间 > 150 min,二次体外循环,术后入 ICU 时 PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg,胸腔引流液总量 > 300 ml,术后多器官功能衰竭为婴幼儿心内直视手术后呼吸机辅助时间延长的独立危险因素,见表 2。

表 1 两组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

临床资料	组 I (n=75)	组 II (n=437)	<i>t</i> 值/ χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(mo)	14.4±3.3	14.3±4.6	0.033	0.871
男/女(n)	40/35	210/227	2.157	0.142
体重(kg)	16.52±9.12	16.64±9.32	0.056	0.789
重度肺动脉高压(n,%)	(32)42.7	(45) 10.3	52.910	0.000
心功能(III或IV级)(n,%)	(20)26.67	74(16.93)	2.652	0.000
PaO ₂ (mm Hg)	80.35±8.42	83.01±6.24	0.434	0.586
PaCO ₂ (mm Hg)	37.04±2.75	39.02±8.42	1.238	0.161
疾病种类				
单纯心脏畸形(n,%)	(31)41.3	(238)54.5	4.34	0.056
复合心脏畸形(n,%)	(36)48.0	(122)27.9	1.376	0.241
复杂心脏畸形(n,%)	(8)18.7	(77)17.6	0.726	0.421
急诊手术(n,%)	(8) 10.7	(4) 0.9	2.764	0.000
体外循环时间(min)	136.4±52.0	92.9±42.2	-4.365	0.000
主动脉阻断时间(min)	90.1±45.4	68.0±36.1	-4.668	0.000
二次 CPB 支持(n,%)	(4) 5.33	(2) 0.5	2.375	0.000
术后发生并发症(n,%)	(64)85.3	(88) 20.1	52.910	0.000
术后左心室射血分数(%)	55.8±13.1	60.0±9.0	4.464	0.051
术后肌酐($\mu\text{mol/L}$)	81.4±17.8	78.8±14.9	-1.485	0.138
术后白蛋白(g/L)	38.6±2.5	41.0±4.4	1.578	0.010
术后白细胞($\times 10^9/\text{L}$)	10.51±1.90	10.45±1.54	0.030	0.886
术后 PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	203.0±35.7	388.5±52.4	4.998	0.000
呼吸机辅助时间(min)	62.8±21.6	16.1±6.4	-11.942	0.000
术后 48 h 引流液总量(ml/kg)	25.76±8.60	11.14±6.63	-4.816	0.000
术后 48 h 输血总量(ml/kg)	20.56±7.60	12.52±6.46	-3.764	0.000

注:术后左心室射血分数、肌酐、白蛋白、白细胞、PaO₂/FiO₂均为术后返回 ICU 之时指标。

表 2 512 例患者的 logistic 多因素分析结果($\bar{x}\pm s$)

变量	回归系数	标准误	OR 值	95%可信区间	P 值
急诊手术	2.846	0.924	6.468	2.986~110.868	0.000
CPB 时间>150 min	1.482	0.380	4.398	2.091~9.256	0.000
二次 CPB	2.924	0.932	18.653	3.001~115.954	0.000
术后 PaO ₂ /FiO ₂ <300 mm Hg	1.527	0.476	4.606	1.811~11.719	0.000
每公斤体重胸腔引流液总量>18 ml	1.734	0.626	5.666	1.663~19.307	0.006

3 讨论

由于婴幼儿的多数器官尚处于未成熟状态,术后并发症发生率明显高于大龄儿童,呼吸机辅助时间往往延长,可增加呼吸道并发症发生的危险^[1]。有文献报道心内直视手术后呼吸机辅助时间延长者的呼吸相关性肺炎明显增加^[2]。因此,在允许的情况下应尽早撤离呼吸机,减少呼吸道并发症的发生。

危重婴幼儿的急诊手术治疗在国内还未广泛开展,对于“危重状态”的判定和手术时机的把握尚没有统一意见。本组急诊病例在较低年龄段比例偏高,同时呼吸机辅助时间延长,病死率亦高。这可能是因为急诊手术患儿往往病情复杂,伴有紊乱的循环病理生理特性,增加了手术危险性和围术期监护困难,导致术后多器官并发症,呼吸机辅助时间延长,死亡率较高。因此,选择拔管时机及手术适应证十分重要。

随着 CPB 技术的快速发展,心脏手术后与 CPB 相关的并发症和死亡大大减少^[3],但 CPB 时间仍是术后发生呼吸衰竭的危险因素,长时间 CPB 可增加术后并发症发生和病死率^[4]。本组多因素 logistic 回归分析发现,CPB 时间>150 min 是术后呼吸机辅助时间延长的独立危险因素;同时发现二次 CPB 亦是术后发生呼吸机辅助时间延长的独立危险因素,这可能是因为术中心内畸形矫治不满意,被迫二次 CPB,且 CPB 时间将明显延长,二次 CPB 导致肺再灌注损伤,加剧了全身炎症反应,对各个重要器官损伤较大,术后各种并发症的发生率增加,进而使呼吸机辅助时间延长。

术后入 ICU 时 PaO₂/FiO₂<300 mm Hg 也是导致呼吸机辅助时间延长的独立危险因素,这既是婴幼儿患者呼吸功能受到严重冲击的一个重要表现,也是呼吸功能衰竭的有力预测因子。这可能是由于小儿代偿能力低下,先天性心脏病异常的血流动力学可严重影响其呼吸功能和肺血管发育,大量左向右分流导致肺充血,易诱发肺部感染,肺血管压力和阻力增高;持续肺动脉高压又加重患儿心力衰竭,呼吸困难,形成恶性循环。右向左分流伴肺动脉狭窄或肺动脉闭锁患儿,术前处于缺血状态,伴随肺血管发育不良的肺支气管也可能存在发育缺陷。部分患儿两侧肺血不平衡,术后肺血增多侧肺血管床暂时无法容纳而致肺间质渗出,影响患儿术后的呼吸功能。

此外,CPB 术中预充与血液稀释、降温、血液成分与人工管道接触、非生理性的低血压休克、细胞机械力破坏后细胞碎片的形成,以及微气泡的形成、再灌注损伤、输血、内毒素等的损伤因素作用于机体,引发肺部损伤,易诱发呼吸窘迫综合征^[5]。同时本组资料还提示,术后 48 h 每公斤体重胸腔引流液总量>18 ml 是呼吸机辅助时间延长的独立危险因素,这可能是因为术后发生大出血或持续性出血,患者在术后须持续镇静和机械通气,输注大量库血,甚至二次开胸,加重对肺的损伤,致使呼吸机使用时间延长^[6]。

本研究结果显示:急诊手术,CPB 时间>150 min,二次 CPB,术后入 ICU 时氧和指数<300 mm Hg,术后 48 h 每公斤体重胸腔引流液总量>18 ml 为婴幼儿心内直视手术后呼吸机辅助时间延长的独立危险因素。与唐白云^[7]等的报道相似。

本研究为回顾性研究,需要进行前瞻性的研究进一步探索心内直视手术后呼吸机辅助时间延长的危险因素,在围术期内尽量避免危险因素,以减少呼吸机辅助时间,降低术后并发症的发生。

参考文献:

- [1] Rajakaruna C, Rogers CA, Angelini GD, *et al*. Risk factors for and economic implications of prolonged ventilation after cardiac surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005,130(5):1270-1277.
- [2] 周智恩,严善秀,何伦德,等. 小儿体外循环心脏术后呼吸机相关性肺炎的危险因素分析 [J]. *中国小儿急救医学*, 2011, 18(5):430-433.
- [3] Leal-Noval SR, Amaya R, Herruzo A, *et al*. Effects of a leukocyte depleting arterial line filter on peri-operative morbidity in patients undergoing cardiac surgery: a controlled randomized trial [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 80(4):1394-1400.
- [4] 周智恩,孙小圣,熊霞霞,等. 先天性心脏病手术后并发多脏器功能障碍综合征的临床分析 [J]. *中国体外循环杂志*, 2013, 11(2):71-74.
- [5] Hager DN, Brower RG. Customizing lung-protective mechanical ventilation strategies [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(5): 1554-1555.
- [6] 周智恩,孙小圣,严善秀,等. 儿内心直视手术后急性呼吸窘迫综合征的危险因素与防治对策 [J]. *中国小儿急救医学*, 2009, 16(5):435-437.
- [7] 唐白云,童萃文,张希,等. 心内直视术后长时间应用呼吸机支持的原因与防治 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2001, 8(2):132-133.

(收稿日期:2014-09-18)

(修订日期:2014-11-20)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.01.06

探讨深低温停循环患者围术期血浆白细胞介素-6 动态变化与复苏延迟的关系

刘 畅,薛云星,徐贞俊,王东进

[摘要]:目的 观察深低温停循环(DHCA)与DHCA+选择性脑灌注(ASCP)患者围术期白细胞介素-6(IL-6)水平的变化规律及其与复苏延迟的相关性。**方法** 选择24例DHCA手术患者,分别于体外循环(ECC)前、DHCA前、DHCA后、术后24h、48h,五个时间点用ELISA法检测IL-6的浓度。按照术后24h内清醒分为正常复苏组(A组)、复苏延迟组(B组)、DHCA组(C组)、DHCA+ASCP组(D组)。用Pearson相关分析法进行相关分析。**结果** 全组患者术后死亡2例,其余痊愈出院。ECC后各个时间点的IL-6浓度较ECC前有升高趋势,但差异没有显著性($P>0.05$)。IL-6血浆水平随ECC的进行而逐渐升高,直至DHCA后达到峰值,至术后48h表现为逐渐下降的趋势。IL-6血浆水平在术后24h与ECC时间、升主动脉阻断(ACC)时间及DHCA时间呈正相关趋势,但无统计学意义($P>0.05$)。B组患者各时间点的血浆IL-6水平的上升较A组更加明显($P<0.05$)。C组患者术后24h,IL-6上升较D组明显但没有显著性差异($P>0.05$)。**结论** 深低温ECC可以引起全身炎症反应综合征的发生;DHCA+ASCP对降低DHCA过程中炎症反应的作用较单纯应用DHCA要优越;血浆IL-6水平的上升加重炎症反应与术后苏醒延迟之间存在一定的相关性;ECC时间、ACC时间、DHCA时间的长短均影响血浆IL-6的释放,可能影响到术后患者复苏延迟及炎症反应的程度。术后48h内采取有效的抗炎治疗可能对患者更有益处。

[关键词]: 深低温停循环;白细胞介素-6;选择性脑灌注;全身炎症反应综合征

To investigate the relationship between deep hypothermic in plasma IL-6 dynamic change and resuscitation phase delay loop patients

Liu chang, Xue Yunxing, Xu Zhenjun, Wang Dongjin

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, China

Corresponding author: Wang Dongjin Email: gldjw@163.com

[Abstract]: Objective To observe deep hypothermia during extracorporeal circulation (ECC) in the cardiac surgery, including deep hypothermic circulatory arrest (DHCA) subgroup and DHCA with selective cerebral perfusion (DHCA+ASCP) subgroup. **Methods** 24 cases of patients with DHCA operation, respectively in pre-ECC, pre-DHCA, post-DHCA, 24 hours and 48 hours of post-operation. Group A as wakeup during the 24 hours post operation and Group B as delayed recovery more than 24 hours. We grouped all cases into Group A as DHCA only and Group B as DHCA with ASCP. **Results** Two cases died in all patients, the others were cured. The concentration of IL-6 at different time points after ECC than before ECC has a rising trend, but the difference was not significant ($P>0.05$). IL-6 plasma levels with ECC were gradually increased until it reached a peak after DHCA, until after 48 h showed a gradual downward trend. The serum levels of IL-6 were positive correlation with the time of ECC, aortic clamping (ACC) and DHCA. The results of subgroups showed that the IL-6 of Group B was increasing more obviously than Group A ($P<0.05$). The level of IL-6 in Group C in the time point of 24 hours post-operation was increasing more obviously than Group D, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Deep hypothermic ECC can cause systemic inflammatory response syndrome occurred; DHCA+ASCP to reduce the inflammatory reaction in the process of role than the simple application of DHCA to the superior; The rise in plasma IL-6 levels increase the inflammatory response and post-operative delayed recovery exist between certain correlation; Length of ECC, ACC and DHCA time influence the plasma IL-6 release, may affect the post-operative patients with fluid resuscitation and inflammatory reaction degree. Take effective anti-inflammatory treatment may benefit to patients with more 48 hours after operation.

[Key words]: Deep hypothermic circulatory arrest; Interleukin-6; Selective cerebral perfusion; Systemic inflammatory response syndrome

作者单位: 21000 南京, 南京大学医学院附属鼓楼医院心胸外科

体外循环(extracorporeal circulation, ECC)技术作为关键的辅助技术而广泛用于心脏直视手术中。尤其是在复杂的心血管手术中使用了深低温停循环(deep hypothermic circulatory arrest, DHCA)和逆行选择性脑灌注(antegrade selective cerebral perfusion, ASCP)技术,使手术得到了安全保障和提高了效果。因 DHCA 手术产生的短期和长期神经系统疾病的概率处在 4%~25%的高水平上^[1-2],而应用 DHCA 的关键就在于脑保护,如何有效预防 DHCA 术后的脑损伤是近年来的研究热点。

本文通过观察 IL-6 在 DHCA 下的改变规律,对发生炎症性脑损伤的机制进行研究,旨在探讨 DHCA 手术方法对主动脉夹层患者围术期全身炎症反应和术后恢复情况的相关性,为提高行 DHCA 的主动脉夹层患者治愈成功率及减少术后并发症提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料及分组 选择 24 例通过 DHCA 行主动脉夹层手术的患者。其中女 8 人,男 16 人,年龄在 39~69 岁。其中心功能 II 级 5 人和 III 级 19 人。主动脉夹层 A 型 20 例中急性 16 例,B 型主动脉夹层 2 例,主动脉弓部瘤 1 例,马凡综合征 1 例。其主动脉弓部手术采用 DHCA 和 ASCP。全部患者在术前通过 UCG 和 CT 的确诊。其中患有高血压病者 10 人,陈旧性脑梗塞 2 人,糖尿病 1 人,房颤 1 人(表 1)。以患者在手术后 24 h 内的意识恢复情况分为 A 组:正常复苏组(n=12);B 组:复苏延迟组(n=12)(表 1);又根据 ECC 手术方式分为 C 组:DHCA(n=6);D 组:DHCA+ASCP 组(n=18)(表 2)。

1.2 手术方法 所有患者均行气管内插管联合静脉麻醉,游离右锁骨下和颈动脉,正中开胸,游离左

表 1 A 组和 B 组患者的临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

临床资料	A 组(n=12)	B 组(n=12)	t 值/ χ^2 值	P 值
年龄(yr)	46.7±12.9	51.2±11.1	0.777	0.475
>60 yr (n,%)	3(25)	2(16.7)	1.00	0.339
女性(n,%)	3(25)	3(25)	—	—
合并高血压病(n,%)	3(25)	7(58.3)	2.345	0.039
合并糖尿病(n,%)	0(0.0)	2(16.7)	—	—
心房颤动史(n,%)	0(0.0)	2(16.7)	—	—
脑血管病史(n,%)	0(0.0)	2(16.7)	—	—
吸烟(n,%)	4(33.3)	4(33.3)	—	—
术前血红蛋白(g/L)	130.4±13.3	133.0±20.8	0.269	0.797
术前血清白蛋白(g/L)	38.8±2.8	39.3±3.8	0.637	0.559
术前血清肌酐($\mu\text{mol/L}$)	87.0±69.4	77.2±12.8	0.217	0.839
INR	1.15±0.119	1.38±0.43	1.26	0.276
左室射血分数(%)	57.1±4.4	51.4±10.4	1.26	0.25
升主动脉直径(cm)	5.03±1.13	4.93±0.57	0.155	0.884
颈动脉受累(n,%)	2(16.6)	0(0.0)	—	—
股动脉插管(n,%)	5(41.6)	9(75)	2.34	0.039
急诊手术(n,%)	6(50.0)	8(66.6)	1.483	0.166
手术时间(h)	8.00±2.66	8.82±1.64	0.966	0.359
CPB 时间(min)	256.6±79.1	275.2±44.8	0.722	0.491
升主动脉阻断时间(min)	160.3±57.8	203.3±53.2	1.886	0.096
DHCA 时间(min)	30.7±11.6	34.7±11.4	0.556	0.598
最低鼻咽温(°C)	19.7±2.01	19.6±13.55	0.105	0.920
最低肛温(°C)	21.8±2.32	20.7±1.72	1.45	0.181
降温时间(min)	53.0±11.78	74.7±31.1	1.85	0.113
复温时间(min)	154.5±78.8	171.57±38.3	0.797	0.456
平均灌注压(mm Hg)	63.7±8.5	65.5±7.8	1.052	0.295
选择性脑灌注流量[ml/(kg·min)]	13.8±3.8	13.1±3.4	1.039	0.301
输红细胞悬液(U)	9.41±8.76	8.41±6.82	0.204	0.847
输血浆(ml)	1065.8±864.46	1195±997.0	0.270	0.798
二次开胸(n,%)	1(8.3)	2(16)	—	0.339
ICU 滞留时间(d)	12.8±14.0	16.0±10.6	0.741	0.480
住院时间(d)	24.1±10.68	27.6±20.0	0.456	0.659

表 2 C 组 D 组患者手术方式比较

主动脉手术方式	C 组 (n=6)	D 组 (n=18)
Bentall 手术+主动脉弓置换术+降主动脉支架植入术	0	2
Bentall 手术+部分主动脉弓置换术+降主动脉支架植入术	2	4
升主动脉置换术+主动脉弓置换术+降主动脉支架植入术	2	8
升主动脉置换术+部分主动脉弓置换术+降主动脉支架植入术	0	1
升主动脉置换术+次全弓置换术	1	1
David(再植)+部分主动脉弓置换术	1	0
主动脉弓重建+降主动脉支架象鼻植入术	0	1
主动脉弓置换术	0	1

锁骨下动脉,左颈总动脉,无名动脉,在全身肝素化之后在股动脉和/或腋动脉(如累积弓部远端及降主动脉行一泵双管)和右心房或上、下腔静脉插管(如合并瓣膜病变)建立 ECC,于右上肺静脉放置左心引流管。首次经冠状动脉开口处直接灌注含血高钾心脏停搏液 20 ml/kg,之后每半个小时按照不同的情况采用逆灌与顺灌交替或间断逆灌等灌注方式反复灌注,直到达到了要求的心脏停搏程度。 α 稳态血气管理,在肛温处于 18~22℃时,行 DHCA 或 DHCA+ASCP[5~10 ml/(kg·min)]。主动脉弓人工血管和远端主动脉吻合完成后开放股动脉插管,恢复除脑、心脏外脏器血流灌注,左颈总动脉吻合完成后,再恢复全流量。继续吻合无名动脉和左锁骨下动脉,吻合完成后恢复血供,最后是移植物近端吻合升主动脉,同期如有瓣膜或冠状动脉病变行瓣膜成形、置换或 Bentall 手术。复温直到直肠温度恢复到 32~34℃,开升主动脉,心脏复苏,直肠温度上升到 36℃时停止 ECC。ECC 中给予甲泼尼龙、硫酸镁、甘露醇等药物及头部冰帽降温给予脑保护。

1.3 术后脑保护 用冰帽给头部降温,采用静脉滴注方式将七叶皂苷钠 20 mg、醒脑静 20 ml、施捷因 60 mg、10 克白蛋白、胞磷胆碱钠 2 g 滴注,将吡拉西坦 20 g、200 ml 甘露醇静脉滴注。

1.4 样本采集 取 5 个时间点抽取动脉血 5 ml。分别是:ECC 前(T1)、DHCA 前(T2)、DHCA 后(T3)、术后 24 h(T4)、术后 48 h(T5),加入抗凝试管中。室温放置 2 h,以 2 000 r/min 离心 10 min,提取血清 100 μ l。放置-80℃冰箱保存。

1.5 实验方法 ELISA 法测定血清中 IL-6 含量(试剂盒来源:联科生物技术有限公司)。采用双抗体夹心酶联免疫吸附检测技术。

1.6 统计学分析 在 SPSS 19.0 统计软件上对数据进行分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数

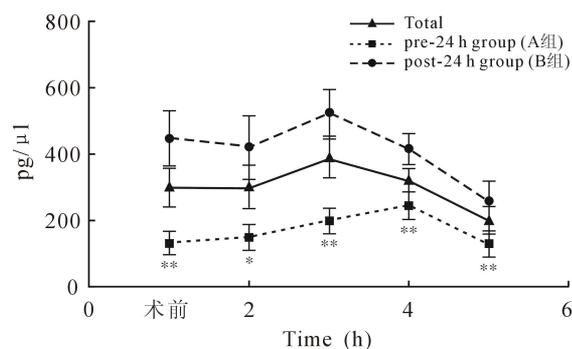
资料采用病例数表示。计量资料用成对设计 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验进行分析。 $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

2 结果

2.1 所有患者均手术顺利,安全度过 ICU 监护期,2 人术后脏器功能衰竭自动出院,其余痊愈出院。

2.2 比较 A 组与 B 组患者术前资料,复苏延迟组在合并高血压病及股动脉插管比例显著高于正常复苏组($P < 0.05$)(见表 1)。

2.3 A 组与 B 组对比显示 B 组在各时间点的 IL-6 浓度均较 A 组升高($P < 0.05$)(见图 1)。



注:A 组与 B 组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 1 不同时间点 IL-6 水平变化曲线

2.4 各个时间点血清中 IL-6 的浓度随着手术开始,ECC 及 DHCA 的进行逐渐升高,在 DHCA 后达到峰值,之后至术后 48 h 均表现为逐渐下降的趋势,但未见明显的统计学差异。A 组和总体变化趋势基本相同,但峰值推延到了术后 24 h,之后又较快的下降,整个过程中 IL-6 的浓度较总体偏低。而 B 组变化趋势与总体相一致,且各个时间点 IL-6 浓度较总体有升高。A 组及 B 组的变化趋势也没有明显的

统计学差异(见图 1)。

2.5 相关性分析显示 IL-6 (T4) 血清水平(临界值)与 ECC 时间及主动脉阻断时间(ACC)、DHCA 时间呈正相关趋势。(三个相关系数分别是 ECC-IL-6: $r_1=0.323$, $P=0.282$; ACC-IL-6: $r_2=0.234$, $P=0.420$; DHCA-IL-6: $r_3=0.447$, $P=0.228$)。

2.6 C 组与 D 组对比分析 C 组在 DHCA 开始时达到峰值,之后下降;D 组则在 DHCA+ASCP 开始前有下降,之后上升,在 DHCA+ASCP 后达峰并开始下降。两组在各个时间点的变化趋势没有统计学差异。但在 T2 DHCA 或 DHCA+ASCP 开始时,C 组明显较 D 组升高,而在 T3 及 T4 D 组较 C 组均有降低但没有统计学差异。而 T5 时点 D 组的降低却没有 C 组明显(见图 2)。

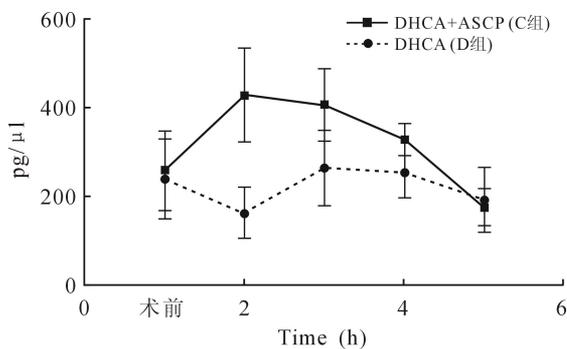


图 2 C 组与 D 组各时点血清 IL-6 的变化趋势

3 讨论

3.1 深低温 ECC 脑保护和脑损伤的相关性 细微的能量改变也会被神经细胞所察觉,所以神经细胞在缺氧的环境下会很快受损且损伤也是相对较为严重的。正常情况下,体温下降 1℃,中枢 O₂ 代谢率下降 5%左右^[3],头部低温能降低脑糖量代谢率和耗氧量,改善能量代谢,即减慢能量代谢^[4]。降低脑细胞内的各种新陈代谢水平,增强脑细胞的抗缺氧能力,可由降低脑的温度来完成。由此,低温是医学中实施对大脑保护的最基本方案。机体在 18~37℃ 范围内降温与脑氧代谢下降的关系要比和脑血流减少的线性相关大的多^[5]。因此,深低温具有一定的脑保护作用。

虽然细胞的耐缺氧能力的时间可以被 ECC 的 DHCA 技术延长,但只要组织和器官没有死亡就不可能不产生代谢,只要代谢活动还在进行就会损伤组织,在深低温的条件下,大量的研究依据表明,就算是少量的脑血流也会在保护中枢神经系统功能上起一定的作用^[6]。而要起到保护大脑的作用最低

只需 5~10 ml/(kg·min) 的脑灌注流量即可^[7]。所以,针对需要 DHCA 行主动脉弓部手术的患者尽可能选择 DHCA+ASCP 更有利于脑保护。本研究从手术过程中及术后 24 h 的变化结果提示,DHCA+ASCP 对降低 DHCA 过程中炎症反应的作用是较单纯的 DHCA 要优越。

3.2 本研究结果分析 ① 大量临床研究已经证实合并高血压病是主动脉夹层患者术后发生复苏延迟的独立危险因素^[8-9],而经股动脉插管是否与患者复苏延迟存在相关性还未经证实。② ECC 开始后,患者血清 IL-6 含量逐渐上升,于术后 24 h 内依然保持较高水平,说明 ECC 尤其是 DHCA 会引起并加重患者的炎症反应。③ 应用 DHCA+ASCP 患者的血清 IL-6 水平较单纯应用 DHCA 者低,说明不同 ECC 方式对患者炎症刺激不同。术后 24 h 患者血清 IL-6 水平 B 组高于 A 组,提示术中的炎症反应程度与患者的术后苏醒时间存在一定的联系,炎症反应越重则苏醒延迟的可能性会更大。④ 国内外的研究均提示 ECC、ACC 及 DHCA 等过程均会引起患者的炎症反应,本实验结果的整体趋势也与国内外研究的普遍观点相一致^[10],IL-6 血浆水平(术后 24 h)与 ECC 时间、ACC 时间及 DHCA 时间呈现正相关趋势,说明随着 ECC 和 ACC 时间及 DHCA 时间的延长,炎性反应进一步加重^[11-14]。本研究受限于样本数量不足及 IL-6 浓度波动范围较大的因素,这种相关性并没有统计学的意义。相信随着今后实验样本数目的扩大,得到有意义的结果的机会是非常大的。

本研究通过观察围术期的血清 IL-6 的动态变化,表明在 DHCA 手术中促炎性介质 IL-6 的释放不但增加并持续到术后 48 h,尤其在在复苏延迟患者的血清中含量增加,这一点的启示在于,为防止失控性全身炎症反应的发生及减少术后神经系统相关并发症,保障患者的安全,在手术的前期、中期、后期均要加强治疗抗炎症药物的控制^[15]。

总之,DHCA 条件下心脏直视手术,术后患者血清中炎性介质 IL-6 水平的增高在 24 h 内保持较高的量,不同 ECC 方式对炎性介质 IL-6 的释放有差别且与术后复苏延迟有一定的相关性,提示针对主动脉夹层患者 DHCA+ASCP 手术方式更优,术中积极的抗炎症药物预防对患者可能更有益处。

参考文献:

- [1] Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010 section 4. Adult advanced life support[J]. Resuscitation, 2010, 81(10): 1305-1352.

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.01.07

超声心动图在肥厚性梗阻型心肌病外科治疗中的作用

任崇雷, 高长青, 王 瑶, 肖苍松, 吴 扬

[摘要]:目的 总结超声心动图在肥厚性梗阻型心肌病(HOCM)外科治疗中的应用经验。方法 自2003年6月至2014年6月共收治HOCM患者56例。其中男性38例,女性18例;年龄18~65岁,平均(39.4±14.1)岁。术前均常规行超声心动图确诊。所有患者采用改良Morrow手术,行肥厚室间隔心肌的彻底切除,疏通左室流出道,术中经食管超声心动图(TEE)监测评估手术解除梗阻效果,术后1~2周内再次经胸超声心动图复查手术效果。随访时复查超声心动图。结果 所有56例患者术前经胸超声心动图(TTE)检查均见室间隔不对称肥厚,室间隔厚度平均(28.6±7.9)mm,左心室流出道压差平均(89.7±27.9)mmHg。所有患者均可见中、重度二尖瓣收缩期前向运动(SAM征),42例患者伴有不同程度的二尖瓣关闭不全。所有患者均成功接收改良Morrow手术,无室间隔穿孔及高度房室传导阻滞等严重并发症。术中食道超声测量左室流出道压差(LVOTG)14.5±9.6 mmHg,较术前[(94.7±32.4) mmHg]明显降低($P=0.00001$)。手术前后经胸心脏超声数据统计比较表明,术后室间隔厚度[(12.0±3.8)mm]较术前[(28.6±7.9) mm]明显变薄($P=0.0000$),左室流出道压差[(16.8±11.5) mmHg]较术前[(89.8±27.9) mmHg]明显降低($P=0.0000$)。二尖瓣关闭不全程度及SAM现象明显改善或消失。术后平均随访60个月,患者术前症状均明显减轻或消失,恢复正常生活,超声心动图检查左心室流出道压力阶差保持术后水平或稍有降低。结论 超声心动图在HOCM外科治疗中起重要作用,可用于术前诊断、术中指导手术、术后评估手术效果及随访。

[关键词]: 肥厚梗阻型心肌病;超声心动图;室间隔肌肉切除;外科手术学

Echocardiography in the surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy

Ren Chong-lei, Gao Chang-qing, Wang Yao, Xiao Cang-song, Wu Yang

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

Corresponding author: Gao Chang-qing, Email: gaochq301@yahoo.com

[Abstract]: **Objective** To summarize the role of echocardiography in the surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM). **Methods** From June 2003 to June 2014, 56 patients (38 males and 18 females) with HOCM underwent modified Morrow procedure. The mean age was 39.4 years (range, 18 to 65 years). The diagnosis was made by echocardiography. Transesophageal echocardiography (TEE) was used intraoperatively to monitor and evaluate the results of the surgical procedures. After 1-2 weeks of operation, transthoracic echocardiography (TTE) was performed to evaluate the effect of operation. All patients were followed up with TTE after operation. **Results** Preoperative TTE examination showed all 56 patients had the characteristic of marked left ventricular asymmetric hypertrophy. Echocardiographic assessment revealed that the mean thickness of the ventricular septum was 28.6 ± 7.9 mm and the mean preoperational peak gradient between the LV and the aorta was 89.7 ± 27.9 mmHg. There was moderate or severe systolic anterior motion (SAM) in 56 cases and mitral regurgitation in 42 cases. Ventricular septal myectomy with modified Morrow procedure was successfully performed in all 56 cases without complications. Intraoperative TEE showed that the mean systolic gradient between the left ventricle and the aorta decreased from 94.7±32.4 mmHg pre-operatively to 14.5±9.6 mmHg ($P=0.0000$) after operation, and the thickness of ventricular septum decreased from 28.6±7.9 mmHg to 12.0±3.8 mm ($P=0.0000$). TTE showed that the mean systolic gradient between the left ventricle and the aorta was decreased from 89.8±27.9 mmHg pre-operatively to 16.8±11.5 mmHg ($P=0.0000$) at 1- to 2- week after operation. Mitral regurgitation and SAM were significantly improved or disappeared. During the follow-up, all patients were asymptomatic or mild dyspneic on exertion. No syncope was noted. TTE showed that the pressure gradient

基金项目: 2013年解放军总医院“百病妙决”培育项目

作者单位: 100853 北京,解放军总医院心血管外科 全军心脏外科研究所

通讯作者: 高长青, Email: gaochq301@yahoo.com

maintained on the post-operative level or slightly decreased. **Conclusion** Echocardiography plays an important role in the surgical management of HOCM. It is a useful tool for preoperative diagnosis, intraoperative guidance to the site and extent of septal myectomy, post-operative evaluating the surgical effects and follow-up.

[Key words]: Hypertrophy obstructive cardiomyopathy; Echocardiography; Ventricular septum myectomy; Surgery

肥厚性梗阻型心肌病 (hypertrophic obstructive cardiomyopathy, HOCM) 是以室间隔非对称性肥厚伴有二尖瓣前向运动征 (systolic anterior motion, SAM) 引起的左室流出道梗阻为主要特征的常染色体显性遗传性疾病。以 Morrow 手术为代表的室间隔肌肉切除术是治疗 HOCM 的标准方法^[1], 但因对手术技巧及经验要求高^[2-4], 且围术期危险性大, 受益者很少, 国内外只有几个有经验的心脏中心能进行此手术^[5-6]。近年来超声心动图技术的发展特别是经食管超声心动图 (transesophageal echocardiography, TEE) 技术的广泛应用, 为手术的广泛开展奠定了基础。本文旨在总结超声心动图在 HOCM 外科治疗中的作用价值。

1 资料和方法

1.1 临床资料 自 2003 年 6 月至 2014 年 6 月, 共收治 HOCM 患者 56 例, 男 38 例, 女 18 例; 年龄 18~65 (39.4±14.1) 岁, 平均体重 (65.5±18.4) kg。56 例患者中, 50 例有不同程度的劳力性呼吸困难, 有 35 例有头晕或晕厥病史, 有 9 例曾行化学消融术无效, 11 例有同类疾病家族史。胸骨左缘三、四肋间均可闻及 3~4/VI 级收缩期喷射性杂音, 向颈部及胸骨上窝传导。胸部 X 片均示心脏扩大, 心胸比率为 0.52~0.64 (0.57±0.05)。心电图有 9 例为房颤, 8 例左前分支传导阻滞。术前均常规行超声心动图检查确诊。56 例患者中, 6 例合并前降支肌桥, 4 例合并冠心病, 1 例合并室间隔缺损, 2 例合并心内膜炎二尖瓣赘生物。心功能 2 级 23 例, 3 级 27 例, 4 级 6 例; 所有患者术前均服用倍他乐克等药物, 不能控制症状, 其中 9 例曾行化学消融术无效。

1.2 手术方法 手术在全麻下进行, 麻醉成功后常规放置 TEE 探头。常规中度低温体外循环下进行手术, 主动脉阻断后根部灌注心脏停跳液。低位横切口切开主动脉根部, 充分显露肥厚室间隔和左心室流出道, 探查室间隔肥厚部位、程度及二尖瓣乳头肌有无畸形等。全部患者采用扩大的室间隔肌肉切除术, 即改良 Morrow 手术^[6], 施行肥厚室间隔肌肉的彻底切除。自右冠瓣中点下方朝心尖方向切除部分室间隔心肌, 切除范围一直延展到左侧的二尖瓣前叶。切除的厚度取决于术前室间隔心肌的肥厚程

度。切除后的室间隔左室面形成一较宽的“沟槽”, 从而解除左心室流出道梗阻和 SAM 现象。术中常规探查二尖瓣叶, 3 例合并中、重度二尖瓣关闭不全, 同时行二尖瓣置换术。4 例合并冠心病同时行冠脉搭桥术。1 例合并室间隔缺损, 同时行室缺修补术。2 例重度心肌桥同时行心肌桥松解术。2 例合并二尖瓣心内膜炎行二尖瓣成形术。术中在心脏复跳后采用 TEE 评价手术梗阻解除效果。术后 1~2 周内复查经胸超声心动图, 与术前超声数据比较评估手术效果。术后 6 个月患者来院门诊或住院复查超声心动图、心电图等检查, 以后每年门诊复查或电话随访。

1.3 统计学方法 所有测定数据应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析处理, 计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间计量资料比较采用配对 *t* 检验或 *t* 检验, 组间计数资料比较采用单项有序等级资料秩和检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

所有患者经术前超声心动图检查均见室间隔不对称肥厚, 室间隔厚度 17~46 (28.6±7.9) mm, 左室主动脉收缩压差为 50~184 (89.7±27.9) mm Hg; 所有患者均可见中、重度二尖瓣收缩期前向运动 (SAM 征), 42 例患者有不同程度的二尖瓣关闭不全, 其中 3 例患者为中、重度二尖瓣关闭不全。

56 例患者均成功接受了改良 Morrow 手术, 无室间隔穿孔及完全房室传导阻滞等严重并发症。术中食道超声测量左室流出道压差 (left ventricular outflow tract gradient, LVOTG) 14.5±9.6 mm Hg, 较术前 (94.7±32.4 mm Hg) 明显降低 (*P* = 0.0000), 39 例二尖瓣轻至中度关闭不全患者在左室流出道梗阻解除后关闭不全减轻或消失, SAM 现象消失, 瓣叶运动基本正常。

手术前后经胸心脏超声数据变化见表 1、2。统计数据表明, HOCM 患者行改良 MORROW 术后, 室间隔厚度明显变薄, 左室流出道压差明显降低, 左房前后径及左室射血分数亦较术前降低, 无室间隔穿孔。二尖瓣关闭不全程度及 SAM 现象明显改善或消失。

术后平均随访 60 个月 (4~132 个月), 无远期

表 1 改良 Morow 手术前后早期超声数据对比(n=56, $\bar{x}\pm s$)

超声指标	术 前	术 后	t 值	P 值
左房前后径(mm)	42.8±7.5	35.1±6.1	4.578	0.0000
左室舒张末径(mm)	37.7±6.0	35.8±5.2	1.498	0.1387
室间隔厚度(mm)	28.6±7.9	12.0±3.8	11.656	0.0000
左室后壁厚度(mm)	15.7±5.6	15.3±5.2	0.5130	0.6096
左室流出道压差(mm Hg)	89.8±27.9	16.8±11.5	12.729	0.0000
左室射血分数(%)	76.7±8.4	68.0±7.4	5.168	0.0000

表 2 改良 Morow 手术前后超声检查 MR 及 SAM 程度变化(n=56, $\bar{x}\pm s$)

超声指标	程 度	术 前	术 后	U 值	P 值
MR(n)	无	14	41	5.213	P < 0.01
	轻	24	15		
	中	19	0		
	重	3	0		
SAM(n)	无	0	48	7.930	P < 0.01
	轻	5	8		
	中	28	0		
	重	22	0		

注:MR:二尖瓣关闭不全。

表 3 改良 Morow 手术后随访与早期超声数据对比(n=56, $\bar{x}\pm s$)

超声指标	术后早期	术后随访	t 值	P 值
左房前后径(mm)	35.1±6.1	36.1±7.0	0.036	0.9715
左室舒张末径(mm)	35.8±5.2	36.5±5.1	0.515	0.6085
室间隔厚度(mm)	12.0±3.8	11.7±2.5	0.453	0.6522
左室后壁厚度(mm)	15.3±5.2	14.4±4.0	0.154	0.8782
左室流出道压差(mm Hg)	16.8±11.5	16.8±12.7	0.688	0.4935
左室射血分数(%)	68.0±7.4	71.7±8.2	2.360	0.0211

死亡,生活质量明显提高,均恢复正常生活工作。随访超声心动图显示室间隔(沟槽)厚度及左心室流出道压力阶差保持术后早期水平或稍有降低,左室射血分数较术后早期略有增加(见表3),残存轻度 SAM 现象 7 例,轻度二尖瓣反流 8 例,与术后早期无差异。

3 讨 论

HOcm 是肥厚性心肌病中除非梗阻型以外的另一种亚型(占 20%),也称特发性肥厚性主动脉瓣下狭窄(IHSS)^[7]。该病诊断并不困难,除劳力性呼吸困难、心绞痛、晕厥等表现,超声心动图是最重要的无创诊断手段^[8]。HOcm 超声心动图的特征性表现^[8]包括:室间隔非对称性肥厚,左室流出道梗阻,二尖瓣 SAM 现象等。鉴别诊断包括非梗阻型肥厚

性心肌病、膜性主动脉瓣下狭窄、左室流出道肿瘤及二尖瓣畸形等疾病。对于术前经胸超声心动图无法明确左室流出道梗阻病因及二尖瓣病变者,需要进一步行 TEE 检查^[9]。通常认为,静息状态下左室流出道压力阶差 > 50 mm Hg 的有症状患者及左室流出道压力阶差大于 100 mm Hg 的无症状年轻患者均应考虑手术治疗。因此,超声心动图除具有明确诊断的重要价值外,还为医生对患者手术指征的判定提供重要的指导。

肥厚性梗阻型心肌病的手术方式主要包括单纯的室间隔肥厚肌肉切除术,单纯二尖瓣替换和室间隔切除加二尖瓣替换术^[3]。改良的 MORROW 手术将肥厚的室间隔肌肉彻底切除是最为有效的治疗手段^[8],行室间隔切除时要有足够的厚度和尽可能的

深(远)度,保证左室流出道的通畅,术者需要在术前通过超声心动图详细了解术前肥厚室间隔肌肉的厚度来评估术中切除肥厚肌肉的厚度,避免发生室间隔穿孔,切除范围不宜向右侧扩展,防止传导束损伤。对于轻、中度二尖瓣反流,无明确器质性二尖瓣病变者,单纯的室间隔肌肉切除术后即可随着左室流出道压差的下降,消除 SAM 征而消除或减轻二尖瓣反流;二尖瓣置换手术仅适用于重度或器质性的二尖瓣病变^[8]。因此,术前需要通过超声心动图观察二尖瓣瓣叶及瓣器的形态、结构及功能状况,准确定量地测量二尖瓣反流量的多少,以进一步指导选择手术方式。本组 39 例术前超声判定二尖瓣轻至中度关闭不全的患者,仅行单纯的改良 Morrow 手术后,二尖瓣反流减轻或消失,避免二尖瓣置换手术。

术中 TEE 对于室间隔肥厚肌肉的切除具有重要指导意义,可于术前确切评估室间隔肥厚肌肉的位置、厚度,二尖瓣是否存在畸形等,术中可以指导肌肉切除的部位及程度,避免室间隔肌肉切除不足致流出道残余梗阻或切除过深导致室间隔穿孔。术后可以立即评估手术效果,如果不满意可以再次手术,值得推荐^[9-10]。TEE 技术能用二维超声直接观察室间隔增厚的程度、心肌最肥厚的部位,测量要切除的肥厚心肌的范围及深度;实时动态观察 SAM 现象,并对其进行分级;用彩色多普勒观察五彩镶嵌血流的起始部位,判定最狭窄的位置,测量最狭窄的部位距主动脉瓣的距离;用连续频谱多普勒在左室流出道最狭窄处测量左室流出道的峰值流速,并计算 LVOTG,从而给外科医生提供最精确的数据,定位、定量地切除心肌,指导手术。本组所有患者均在术中 TEE 指导下成功接受了改良 Morrow 手术,TEE 测量左室流出道压差明显减低,无室间隔穿孔及完全房室传导阻滞等严重并发症。

在术后早期,超声心动图的检查主要测量左室流出道压差,观察有无左室流出道残余梗阻、二尖瓣反流及 SAM 征,有无室间隔穿孔等并发症,同时观察心功能及有无心包积液等,评估手术效果。本组病例手术前后的超声结果比较显示室间隔厚度(沟槽)明显变薄,左室流出道压差明显降低,无室间隔穿孔,二尖瓣关闭不全程度及 SAM 现象明显改善或消失,说明手术效果满意。

在术后随访阶段,需要通过超声心动图继续观察左室流出道压差变化,有无左室流出道梗阻的复

发、二尖瓣反流加重及 SAM 征等,观察心功能,特别是舒张功能,从而为术后用药或再次手术提供指导。本组病例的超声心动图随访结果显示室间隔(沟槽)厚度及左室流出道压力阶差保持术后早期水平或稍有降低,左室射血分数较术后早期略有增加,残存轻度 SAM 现象 7 例,需要继续服用 β 受体阻滞剂,无需要再手术者。

总之,超声心动图作为一项重要的诊断工具在 HOCM 外科治疗中起重要作用,可用于术前诊断、术中指导手术、术后评估手术效果及随访。

参考文献:

- [1] Morrow AG, Fogarty TJ, Hannah H, *et al*. Operative treatment in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Techniques and the results of preoperative and post-operative clinical and hemodynamic assessments [J]. *Circulation*, 1968, 37(4):589-596.
- [2] Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, *et al*. The management of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(11):775-785.
- [3] Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, *et al*. The case for surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(10):2044-2053.
- [4] Smedira NG, Lytle BW, Lever, HM, *et al*. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy [J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85(1):127-133.
- [5] 王水云,崔彬,孙寒松,等.肥厚梗阻性心肌病的外科治疗 [J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(39):2776-2778.
- [6] Gao CQ, Ren CL, Xiao CS, *et al*. Extended Myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy [J]. *The Heart Surgery Forum*, 2012, 15(5):12-16.
- [7] Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review [J]. *JAMA*, 2002, 287(10):1308-1320.
- [8] Kouchoukos NT, Blackstone EH, *et al*. *Kirklin/Barratt - Boyes Cardiac Surgery* [M]. 4rd Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. 775.
- [9] Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, *et al*. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(39):2733-2779.
- [10] Ashikhmina EA, Schaff HV, Ommen SR, *et al*. Intraoperative direct measurement of left ventricular outflow tract gradients to guide surgical myectomy for hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142(1):53-59.

(收稿日期:2015-01-13)

(修订日期:2015-01-27)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.01.08

二尖瓣关闭不全合并巨大左心室外科治疗效果

尚 亮, 姜胜利, 任崇雷, 王 瑶, 王明岩, 李伯君, 高长青

[摘要]:目的 报道原发性二尖瓣关闭不全合并巨大左心室患者外科术后随访结果。**方法** 自 2000 年 1 月至 2012 年 12 月, 本院共对 55 例慢性二尖瓣关闭不全合并巨大左心室患者进行了二尖瓣手术, 其中男性 35 例, 女性 20 例, 年龄 8~62 (40.5±15.1) 岁。病例入选标准: 术前诊断为中、重度二尖瓣关闭不全合并左心室舒张末期内径(LVDD) ≥ 65 mm 者。该组患者中病因为风湿性 19 例(占 34.5%), 其中 2 例合并轻度二尖瓣狭窄, 退行性变 23 例(占 41.8%), 先天性 12 例(占 21.8%), 感染性 1 例(占 1.9%)。术前心功能分级: NYHA II 级 17 例, NYHA III 级 34 例, NYHA IV 级 4 例。胸部 X 线片 C/T 示: (0.71±0.16)。病程 0.3~38 (19.5±11.3) 年。心电图显示心房颤动者 33 例(占 60%)。超声心动图(UCG)示患者均为中度或重度二尖瓣关闭不全合并巨大左心室, 左室舒张末期内径(LVEDD)为 65.0~91.0 (71.6±5.5) mm, 左室收缩末期内径(LVESD)为 45.6~75.2 (54.6±5.6) mm, 左心室舒张末容积指数(LVEDDI)为 28.8~68.3 (42.5±7.5) mm³/m², 左心室舒张末期容积(LVEDSI)为 21.8~50.0 (32.4±6.3) mm³/m²; 左房内径(LAD)为 43.0~110.0 (67.9±15.7) mm; 射血分数(EF)为 30.0%~79.0% (59.5±10.1)%; 室间隔厚度为 6~13 (10.0±1.5) mm。**结果** 全组 55 例患者中, 围术期死亡 2 例, 病死率为 3.63%, 术后 2 周 UCG 示 LVDD 减小为(58.1±7.6) mm, 与术前相比 $P < 0.01$ 。随访至 2012 年 12 月, 38 例患者得到随访, 占总数的 71.69%, 平均随访时间为 19~179 (98.41±50.29) 个月, 至今存活患者 33 例(86.84%), 其中 10 例患者心功能 I 级, 20 例患者心功能 II 级, 2 例患者心脏功能 III 级, 1 例心功能 IV 级。随访期间死亡 5 例, 随访总病死率为 13.15%, 失访 15 例, 失访率为 28.3%。因心脏原因死亡者 3 例, 占死亡人数的 60.0%。死亡主要原因为慢性心功能不全。非心脏原因死亡的疾病为尿毒症及脑出血。存活患者 LVDD 进一步减小达(50.0±7.8) mm, 与术后围术期 LVDD 相比有明显缩小 ($P < 0.001$)。**结论** 对于二尖瓣关闭不全合并巨大左心室患者, 二尖瓣手术是改善患者左心室功能并使左心室进一步缩小的有效治疗。

[关键词]: 二尖瓣关闭不全; 巨大左心室; 心脏外科手术

Study of surgical treatment for mitral regurgitation associated with dilated left ventricle

Shang Liang, Jiang Sheng-li, Ren Chong-lei, Wang Ming-yan, Gao Chang-qing

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

Corresponding author: Jiang Sheng-li, Email: Jiangsl301@sina.com

[Abstract]: Objective To report the surgical outcome of mitral valve surgery for isolated chronic mitral insufficiency with severely dilated left ventricle (LV). **Methods** Between January 2000 and December 2012, 55 patients (35 male and 20 female) with a mean age of (40.5±15.1) years, underwent MVR or MVP at PLA general Hospital. Rheumatic MR was found in 19 cases (34.5%), congenital MR in 12 cases (21.8%) and infectious MR in 1 cases (1.9%). 17 patients were in NYHA functional class II, 34 in class III and 4 in class IV. The C/T ratio was 0.71±0.16 on chest x-ray. The clinical course was 0.3~38 (19.5±11.3) years. Electrocardiogram (ECG) showed 33 patients(60%) had atrial fibrillation. Echocardiogram(UCG) showed severe or moderate MR and LV hypertrophy in all patients. LVDD was: 65.0~91.0 (71.6±5.5) mm; Left ventricular end-systolic dimension (LVESD) was 45.6~75.2 (54.6±5.6) mm; Left ventricular end-diastolic volume index (LVEDDI) was 28.8~68.3 (42.5±7.5) mm³/m²; Left ventricular end-diastolic volume index (LVEDVI) was 21.8~50.0 (32.4±6.3) mm³/m²; Left atrial diameter was 43.0~110.0 (67.9±15.7) mm; Ejective fraction was 30.0%~79.0% (59.5±10.1)%; Interventricular septum was 6~13 (10.0±1.5) mm. **Results** Two of 55 cases died in the peri-operative period (3.63%). Two weeks after surgery the UCG showed a reduction of left ventricle diastole diameter (LVEDD)

基金项目: 解放军总医院临床扶持基金(2012FC-TSYS-3043)

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: 姜胜利, Email: Jiangsl301@sina.com

from (71.6±5.5) to (58.1±7.6) mm ($P < 0.001$). A total of 38 cases (71.69%) were successful followed. In the mean follow-up of 19~179 (98.41±50.29) months, 33 patients (86.4%) survived, with 10 patients in NYHA class I, 20 in class II, 2 in class III, and 1 in class IV. 5 deaths (13.15%) were noted during the follow-up, including 3 (60%) cardiac death. The non-cardiac death included uremia and cerebral hemorrhage. The LVEDD further decreased from (58.1±7.6) to (50.0±7.8) mm after discharge ($P < 0.001$). **Conclusion** Mitral valve replacement is indicated in patients with mitral insufficiency and severely dilated left ventricles, and the intervention has the potential to restore the LV volume.

[**Key words**]: Mitral valve regurgitation; Severely dilated left ventricle; Cardiac surgery.

合并巨大左心室是二尖瓣关闭不全行心脏瓣膜手术的主要危险因素之一,其术后中远期结果尚不清楚。本文回顾性地分析了解放军总医院心血管外科 2000 年 1 月至 2012 年 1 月 55 例巨大左心室患者行二尖瓣瓣膜手术的临床资料,旨在探讨二尖瓣手术后巨大左室的形态学变化规律及其对心脏收缩功能和预后的影响。

1 资料与方法

1.1 病例选自 2000 年 1 月至 2012 年 12 月在我院心血管外科接受二尖瓣置换术 (mitral valve replacement, MVR) 或二尖瓣成形术 (mitral valve plasty, MVP) 治疗的二尖瓣关闭不全合并巨大左心室患者,其中男性 35 例,女性 20 例,年龄 8~62 (40.5±15.1) 岁。入选标准:术前诊断为中、重度二尖瓣关闭不全合并左心室舒张末期期内径 (left ventricle end-diastole diameter, LVEDD) ≥ 65 mm 者。排除合并中、重度二尖瓣狭窄,中、重度主动脉瓣狭窄或关闭不全和冠状动脉粥样硬化性心脏病的患者。该组患者中病因为风湿性 19 例 (占 34.5%),其中 2 例合并轻度二尖瓣狭窄,退行性变 23 例 (占 41.8%),先天性 12 例 (占 21.8%),感染性 1 例 (占 1.9%)。术前心功能分级:NYHA II 级 17 例, NYHA III 级 34 例, NYHA IV 级 4 例。胸部 X 线片 C/T 示: (0.71±0.16)。病程 0.3~38 (19.5±11.3) 年。心电图显示心房颤动者 33 例 (占 60%)。超声心动图 (echocardiogram, UCG) 示患者均为中度或重度二尖瓣关闭不全合并巨大左心室, LVEDD 为 65.0~91.0 (71.6±5.5) mm, 左室收缩末期期内径 (left ventricular end-systolic dimension, LVESD) 为 45.6~75.2 (54.6±5.6) mm, 左心室舒张末期容积指数 (left ventricular end-diastolic volume index, LVEDDI) 为 28.8~68.3 (42.5±7.5) mm³/m², 左心室舒张末期容积 (left ventricular end-diastolic volume, LVEDSI) 为 21.8~50.0 (32.4±6.3) mm³; 左心房房内径 (left auricle dimension, LAD) 为 43.0~110.0 (67.9±15.7) mm; 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 为 30.0%~79.0%

(58.5±10.1)%, 缩短分数 (fractional shortening, FS) 为 15.0%~49.0% (31.0±6.5)%; 室间隔厚度为 6~13 (10.0±1.5) mm。

1.2 全组患者手术均于中度低温全麻体外循环下进行。胸部正中切口,常规建立体外循环,心肌保护采用冷康斯特保护液 (HTK 液) 经主动脉根部正向间断灌注,同时心包内放置冰屑降温。手术行 MVR 46 例,其中生物瓣置换 2 例,机械瓣置换 44 例, MVP 9 例,三尖瓣成形术 34 例,左心房折叠术 17 例。主动脉阻断时间为 32~153 (66.2±21.4) min, 体外循环时间为 58~163 (102.1±25.3) min, 所有患者于术后 7~14 d 行心脏超声多普勒检查,术后早期 6~12 个月内继续应用洋地黄和/或利尿剂治疗以进一步改善心功能。

1.3 所有随访数据来自病历记录或患者访问医生或对患者电话采访。

1.4 应用 SPSS 13.0 软件包进行统计分析,数据结果均以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示,手术前后比较采用配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

55 例患者中有 2 例 (3.63%) 围手术期死亡 (1 例术后低心排综合征, 1 例严重肺部感染)。所有存活患者 ICU 时间为 0.06~21.4 (4.2±3.2) d, 术后住院时间为 1~25.7 (12.6±4.7) d。术后并发症包括低心排量综合征 3 例 (17.8%), 术后延迟通气 9 例 (16.4%), 术后二次气管插管 1 例 (1.8%), 术后脑中风 1 例 (1.8%), 术后肾功能衰竭 3 例 (17.8%), 术后新发房颤 4 例 (18.2%), 30 例 (90.9%) 患者术后仍然存在心房颤动。手术后 2 周内 LVEDD 显著降低 ($P < 0.001$)。LVESD 显著降低 ($P < 0.001$)。术后 LVEF 有所降低 ($P < 0.001$)。术后 FS 亦较术前减低 ($P < 0.001$)。见表 1。

至 2014 年 12 月, 38 例 (71.69%) 患者得到随访, 随访时间为 19~179 (98.41±50.29) 个月, 至今存活患者 33 例 (86.84%), 其中 10 例患者心功能 I 级, 20 例患者心功能 II 级, 2 例患者心脏功能 III 级, 1

表 1 患者手术前后及随访的心功能对比($n=38, \bar{x}\pm s$)

项目	术前	术后	随访
LVEDD(mm)	71.6±5.5	58.1±7.6*	50.0±7.8 [#]
LVEF(%)	58.5±10.1	52.2±9.1	58.3±12.2
LVESD(mm)	54.6±5.6	45.9±6.7*	—
FS(%)	31.0±6.5	26.3±5.2*	—

注:与术前比较* $P<0.01$;与术后比较[#] $P<0.01$ 。

例心功能IV级。随访期间死亡5例(13.15%),失访15例(28.3%)。因心脏原因死亡者3例,占死亡人数的60.0%。死亡主要原因为慢性心功能不全。非心脏原因死亡的疾病为尿毒症及脑出血。术后1年随访38例,存活37例,存活率97.4%,术后5年随访22例,存活20例,存活率达90.9%;术后10年随访11例,存活9例,存活率达81.8%。现存活患者LVEDD进一步减小达(50.0±7.8)mm,与术后围术期相比有明显缩小($P<0.001$),其中16例患者(48.5%)LVEDD<50mm。LVEF术后较术前水平无统计学差异,从术前(58.6±9.4)%到术后(58.3±12.2)%, $P=0.93$ 。术后缩短分数(32.2±8.0)%与术前相比亦无统计学差异($P=0.62$)。无患者行二次手术。

3 讨论

3.1 慢性二尖瓣反流的病因分析 二尖瓣反流(mitral regurgitation, MR)是一种常见的心脏瓣膜病^[1]。分为原发性MR和继发性MR,两者病因不同,本组研究对象均为原发性二尖瓣关闭不全。原发性MR的病理形态表现为瓣叶、瓣环、腱索、乳头肌病变致瓣叶对合不全进而导致收缩期血流从左心室反流入左心房。在发达国家中,二尖瓣脱垂是二尖瓣关闭不全的主要病因^[2]。年轻患者因黏液样变性致瓣叶、腱索冗长,瓣叶对合不全,年老患者因纤维弹性丧失致腱索断裂,瓣叶不能对合。本组患者中,退行性变者23例(占41.8%),其它病因主要是风湿性瓣膜病,先天发育异常,感染性心内膜炎等。该组患者中病因为风湿性19例(34.5%),先天性12例(21.8%),感染性1例(1.9%)。以往风湿性瓣膜病是我国二尖瓣关闭不全最常见的原因,但近年来,随着我国经济社会的发展,退行性变致二尖瓣关闭不全患者逐渐增多,二尖瓣关闭不全的病因构成较前有所变化,在经济相对发达的城市尤为明显,此类患者往往发病隐匿,左心功能不全症状出现较晚,而不可逆性的左心室重构对患者的治疗及预后影响极大,这一点需引起重视。

3.2 随访结果分析 本组患者术后5年的存活率达90.9%,术后10年的存活率达81.8%,该结果接近上

海张宝仁等^[3]报道的5年存活率(89.46±1.35)%,10年存活率(86.5±1.9)%。本组患者LVEDD为(71.6±5.5)mm,LVESD为(54.6±5.6)mm,LAD为(67.9±15.7)mm,而室间隔厚度为(10.0±1.5)mm,可见二尖瓣关闭不全引起的巨大左室主要以离心性扩大为主,室间隔及左室后壁未见明显肥厚。巨大左室患者换瓣术后LVEDD和LVESD呈进行性缩小,与国内^[4-6]及国外相关研究^[7-9]相符,尤以术后早期内缩小程度最显著。但随访至术后10年以上,仍有部分患者未能恢复至正常范围内。提示二尖瓣关闭不全患者长期形成的巨大左室,在术后相当长的时间内不能完全恢复至正常范围。尽管术前患者LVEF(58.5±10.1)%,大部分在正常水平,但多已伴有左室功能的下降^[10]。该组患者术后早期LVEF和FS反而较术前有所下降,术后6个月逐渐恢复至术前水平,直至术后1~2年以上才基本恢复至正常范围。分析可能原因包括^[11-15]:术前瓣膜关闭不全引起左心室容量负荷增加,出现LVEF正常,但并不代表真实的左心功能,实际上由于长期过度前负荷及心肌做功和耗氧量增加,已经对左心室功能造成了一定的损害;体外循环手术本身对心肌的损伤;以重度二尖瓣关闭不全为主的病变,术后左心室后负荷突然增加,而前负荷变小,对左心室功能有负性影响。所以LVEF并不能作为术后左心功能改善的评价指标^[16]。

3.3 巨大左心室的形成机制 术前患者因慢性二尖瓣关闭不全造成的左室、左房容量负荷增加,为适应不断升高的左室、左房内压力,进一步引起左心室扩大或同时伴有左心室肥厚以及左心室顺应性下降,舒张功能受损^[17-18]。严重者会出现心肌结构的不可逆病理损害,导致心肌收缩和舒张功能的显著下降,表现为患者症状加重,左心室容积的长期严重超载导致巨大左心室的形成^[19]。二尖瓣关闭不全一旦合并巨大左心室,往往提示左心室心肌已出现明显的病理损害,是外科手术的高危因素^[20]。此前临床上一般将LVESD≥50mm和/或LVEDD≥70mm者认为是巨大左心室^[21]。根据最新的美国心脏瓣膜指南^[2],该组将LVEDD≥65mm者认为是巨大左心室。细胞外基质的结构改变以及胶原交联的减少,使细胞外基质更容易退化。动物模型表明细胞外基质的逐步丧失伴随着心肌细胞的延长和心肌细胞与基质成分的黏附结构的损失^[22]。这些变化有助于左室扩张和功能障碍的进展。慢性瓣膜关闭不全的患者左心室不断扩大,但由于左心室储备能力巨大,可在很长时间内无症状,直至出现左心功能失代偿。

3.4 外科治疗策略 手术是治疗二尖瓣关闭不全最好的方法。目前,手术方式主要为 MVP、MVR。外科手术的目标是:降低长期死亡率,一定程度改善心室重塑,保留左心室功能。手术时机的选择应注意以下几点:① 巨大左心室患者术前积极强心、利尿、营养心肌等药物治疗改善心功能;② 左心室扩大不是手术的绝对禁忌,此类患者不同于继发性心肌梗死后的二尖瓣关闭不全,过长时间的术前准备对于扩大的左心室无明显受益,建议在适当准备后对手术持积极态度。术中的处理是术后早期心脏功能明显改善的保障,本组主要措施有:① 行二尖瓣成形或尽量保留二尖瓣瓣下结构,保证足够的牵拉作用对改善术后左心室的收缩功能,防止左心室后壁破裂具有重要作用^[23]。② 纠正三尖瓣反流。对明确的三尖瓣反流或三尖瓣环扩大者,行 Devega 成形术或瓣环成形术,以利术后心功能的恢复。③ 合并巨大左心房者,同时行左心房折叠术,以使左心室血流方向正常化,有利于降低术后低心排量综合征和呼吸衰竭的发生^[24]。④ 复跳后,继续辅助循环,一般为主动脉阻断时间的 1/4~1/3,待心脏收缩有力,心率及心律稳定后,停止体外循环。围术期处理重点注意:① 适量补充胶体液,提高胶体渗透压,适当利尿,严格限制晶体液入量。② 在保证心脏的正常容量负荷同时,早期使用多巴胺、肾上腺素等正性肌力药物支持心脏功能,必要时尽早使用主动脉气囊反搏^[25]或左室辅助装置辅助心功能^[26-27],根据情况安装心外膜起搏导线,必要时可予心脏同步化治疗。③ 围术期根据血压水平适当给予血管紧张素转化酶抑制剂/肾上腺素能受体结合剂类药物口服,改善心脏形态^[28-29]。④ 本组患者均在术后尽早给予营养支持,纠正低蛋白血症。术后早期 6~12 个月内继续应用洋地黄和/或利尿剂治疗以进一步改善心功能。

参考文献:

- [1] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, *et al.* Burden of valvular heart diseases: a population-based study[J]. *Lancet*, 2006, 368(9540): 1005-1011.
- [2] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, *et al.* 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2014, 129(23):2440-2492.
- [3] 张宝仁,邹良建,徐志云,等. 风湿性瓣膜病二尖瓣与主动脉瓣置换术 1154 例长期效果分析[J]. *中华外科杂志*, 2003, 41(4):243-246.
- [4] 于伟勇,张宝仁,侯明君,等. 二尖瓣置换术后巨大左室的几

何形态学变化及其与左室收缩功能的关系[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2002, 18(5):267-270.

- [5] Liu XM, Wu H, Zhang WK, *et al.* Long-term results of surgical treatment of aortic and mitral regurgitation with enlarged left ventricle[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(3):709-713.
- [6] 龚达,李温斌,陈宝田,等. 二尖瓣关闭不全合并巨大左心室外科治疗及远期随访[J]. *心肺血管病杂志*, 2014, 33(1):21-24.
- [7] Shafiq AE, Gillinov AM, Mihaljevic T, *et al.* Changes in left ventricular morphology and function after mitral valve surgery[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(3): 403-408.
- [8] Zile MR, Tomita M, Ishihara K, *et al.* Changes in diastolic function during development and correction of chronic LV volume overload produced by mitral regurgitation[J]. *Circulation*, 1993, 87(4): 1378-1388.
- [9] Schuler G, Peterson KL, Johnson A, *et al.* Temporal response of left ventricular performance to mitral valve surgery[J]. *Circulation*, 1979, 59(6):1218-1231.
- [10] Krishnamoorthy AI, Brown T, Ayers CR, *et al.* Progression from normal to reduced left ventricular ejection fraction in patients with concentric left ventricular hypertrophy after long-term follow-up[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(7):997-1001.
- [11] 姜胜利,高长青,李伯君,等. 巨大左心室患者瓣膜术后早期心脏形态学及收缩功能的变化[J]. *解放军医学杂志*, 2007, 32(4):333-334.
- [12] 姜胜利,李伯君,高长青,等. 合并巨大左心室心脏瓣膜手术的临床分析[J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(42):2999-3002.
- [13] Hirasawa Y, Miyauchi T, Sawamura T, *et al.* Giant left ventricular pseudoaneurysm after mitral valve replacement and myocardial infarction[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 78(5): 1823-1825.
- [14] Zhang X, Xu Z, Xu YQ, *et al.* Surgical intervention for advanced valvular heart disease in 227 cases [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2005, 118(12):989-994.
- [15] Dzemeshkevich S, Korolev S, Frolova J, *et al.* Isolated replacement of the mitral leaflets and "Mercedes"-plastics of the giant left atrium: surgery for patients with left ventricle dysfunction and left atrium enlargement[J]. *J Cardiovasc Surg(Torino)*, 2001, 42(4): 505-508.
- [16] Timmis SB1, Kirsh MM, Montgomery DG, *et al.* Evaluation of left ventricular ejection fraction as a measure of pump performance in patients with chronic mitral regurgitation[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2000, 49(3):290-296.
- [17] Haluska BA, Short L, Marwick TH. Relationship of ventricular longitudinal function to contractile reserve in patients with mitral regurgitation[J]. *Am Heart J*, 2003, 146(1):183-188.
- [18] Corin WJ, Murakami T, Monrad ES, *et al.* Left ventricular passive diastolic properties in chronic mitral regurgitation[J]. *Circulation*, 1991, 83(3):797-807.
- [19] Pandis D, Sengupta PP, Castillo JG, *et al.* Assessment of longitudinal myocardial mechanics in patients with degenerative mitral valve regurgitation predicts post-operative worsening of left ventricular systolic function[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, 27(6):627-638.

(转第 56 页)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.01.09

新旧两版风险预测模型对单纯二尖瓣置换术后死亡风险预测的比较

陈磊,高长青,肖苍松,姜胜利

[摘要]:目的 评价 LogisticEuroSCORE 与 EuroSCORE II 风险预测模型对本中心成人单纯二尖瓣置换术后在院死亡率预测的准确性。**方法** 回顾性收集 2009 年 1 月至 2013 年 12 月 497 例患者在院接受单纯二尖瓣置换术的临床资料,包括同期行三尖瓣成形、左房减容、左心耳闭合术患者。其中男性 186 例,女性 311 例,平均(53.19±11.11)岁。按照第一版的 Logistic EuroSCORE 模型与新版的 EuroSCORE II 模型给予评分获得患者的预测死亡率,与患者的实际在院死亡率比较。模型预测的符合程度应用 Hosmer-Lemeshow 拟和优度检验,而预测的鉴别效度则通过受试者工作特征曲线(ROC)下面积反映。**结果** 497 例患者在院死亡 6 例,全组实际在院死亡率为 1.21%,logistic EuroSCORE 及 EuroSCORE II 预测的在院死亡率分别为 2.99% 和 1.53%。其中 EuroSCORE II 对全组患者在院死亡率预测符合程度较高,而 logistic EuroSCORE 明显高估了在院死亡率。logistic EuroSCORE 的区分度及校准度差($P=0.673$, $AUC=0.621$),EuroSCORE II 区分度及校准度均较好($P=0.894$, $AUC=0.793$)。**结论** EuroSCORE II 对本中心单纯二尖瓣置换手术患者在院死亡风险预测的准确性较高。

[关键词]: 二尖瓣置换术;在院死亡率;logistic EuroSCORE;EuroSCORE II

Comparison of Logistic EuroSCORE and EuroSCORE II in patients undergoing mitral valve replacement surgery

Chen Lei, Gao Chang-qing, Xiao Cang-song, Jiang Sheng-li

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

Corresponding author: Gao Chang-qing, Email: gaochq301@yahoo.com

[Abstract]: Objective To assess the value of Logistic EuroSCORE and EuroSCORE II in predicating in-hospital mortality among Chinese patients undergoing mitral valve replacement surgery in our center. **Methods** 497 patients who underwent mitral valve replacement with or without concomitant tricuspid valvuloplasty, left atrium reduction and left auricle closure from January 2009 to December 2013 in our department were enrolled in our study. The mean age was 53.19±11.11 years at the time of surgery, and 62.6% were female. They were scored by logistic EuroSCORE and EuroSCORE II model, and compared with observed in-hospital mortality. Calibration was evaluated by Hosmer-Lemeshow(H-L) test, and discrimination was evaluated by the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** There were 6 in-hospital deaths among the 497 patients and the in-hospital mortality rate was 1.21%, compared with the predicted mortality rate of 2.99% by Logistic EuroSCORE and 1.53% by EuroSCORE II. Logistic EuroSCORE suggested a high prediction, and EuroSCORE II suggested a similar mortality. The discrimination of Logistic EuroSCORE was poor ($P=0.673$, $AUC=0.621$). EuroSCORE II showed good calibration and discrimination ($P=0.894$, $AUC=0.793$). **Conclusion** The EuroSCORE II was suitable in predicting the mortality of mitral valve replacement surgery patients in our department.

[Key words]: Mitral valve replacement surgery; In-hospital mortality; Logistic EuroSCORE; EuroSCORE II

对瓣膜疾病进行手术前危险因素的分析对于配置临床资源、优化治疗方案、评估手术相关危险因素以获取患者的知情同意具有重要指导价值。欧洲心

脏手术风险预测模型(The European system for cardiac operative risk evaluation, EuroSCORE)是基于 1995 年在欧洲 8 国 128 个心脏中心行心脏手术的 10 000 多名患者的手术数据建立的,包括 Additive EuroSCORE 和 Logistic EuroSCORE。Logistic EuroSCORE 产生于 2003 年,是 Additive EuroSCORE 的

作者单位: 100853 北京,解放军总医院心血管外科全军心脏外科研究所

通讯作者: 高长青, Email: gaochq301@yahoo.com

升级版本,对心脏手术患者的死亡风险预测有更高的准确性^[1],此风险预测模型在心脏外科领域得到了广泛认可。但随着外科临床技术的不断提升、围手术期管理的不断精细化以及外科医生整体水平的不断提高,患者的在院死亡率不断下降,部分临床研究发现 Logistic EuroSCORE 过高估计了心脏手术患者的死亡率^[2-6]。Nashef^[6]等人经过不断探索,于 2012 年对 EuroSCORE 进行完善升级,发布了第二版心脏风险预测模型 EuroSCORE II。本研究采用 Logistic EuroSCORE 与第二版的 EuroSCORE II 两个风险预测模型对本院行单纯二尖瓣置换手术患者的在院死亡率进行对比研究,评价两个风险评估模型对手术风险及在院死亡率预测的准确性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 为 2009 年 1 月至 2013 年 12 月在解放军总医院行单纯二尖瓣置换术的患者。根据第一版 EuroSCORE 模型及第二版 EuroSCORE II 模型中提及的十八项相关的危险因素及其附注相关指标定义标准,回顾性收集 497 例入选患者的相关资料,其中主要包含的内容有:患者相关、心脏相关及手术相关危险因素 3 个方面,根据 Logistic EuroSCORE 与 EuroSCORE II 风险预测模型所规定的评分方法对入选患者依次进行评分,并且根据评分结果计算预测死亡率,同时根据统计的资料计算实际在院死亡率。通过两者的对比分析对两个风险预测模型预测的准确性进行评价。

1.2 统计学处理 所有数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行处理。连续变量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布的采用 *t* 检验进行统计分析,不符合的采用秩和检验;非连续变量采用频率百分比表示,通过卡方检验或 Fisher's 确切概率法检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。本研究主要通过预测在院死亡率与实际在院死亡率的对比分析对两个风险预测模型预测的准确性进行评价,主要包括两个方面的检测,一个是符合程度的检测,另一个是鉴别效度的检测。使用 Hosmer-Lemeshow 拟和优度检验评价两种模型的预测符合程度, $P > 0.05$ 认为模型预测符合程度较为满意;预测的鉴别效度,即对是否死亡发生的区分能力,分别描绘出两种预测模型与在院死亡率的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,并计算 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC),一般认为 AUC<0.70 提示模型区分能力较差,即无法准确预测患者术后死亡发生与否,AUC>0.70 为可用;AUC>0.75 为良

好;AUC>0.80 为优^[7]。

2 结果

2.1 患者基本资料见表 1,全组患者年龄分布较均匀:17~82(53.19±11.11)岁,其中女性居多,占全组 62.6%。二次心脏手术占总数的 11.9%,中、重度肺动脉高压所占比例较大(35%)。

表 1 患者基本资料(n=497, $\bar{x} \pm s$)

变量	n, %
年龄(yr)	53.19±11.11
女性	311(62.6)
需胰岛素治疗糖尿病	9(1.8)
慢性阻塞性肺疾病	9(1.8)
活动障碍	7(1.4)
外周动脉疾病	5(1.0)
既往心脏手术	59(11.9)
活动性感染性心内膜炎	19(3.8)
术前危重状态	13(2.6)
不稳定性心绞痛	4(0.8)
近期心肌梗死	0
肺动脉高压	
轻度	100(20.1)
中度	100(20.1)
重度	74(14.9)
肾功能损害	
50 ml/min <eGFR<85 ml/min	13(2.6)
eGFR<50 ml/min	1(0.2)
需肾替代治疗	0
左室射血分数	
31%~50%	52(10.5)
21%~30%	1(0.2)
手术状态	
紧急手术	0
急诊手术	4(0.8)
抢救性手术	0

注:eGFR:估测肾小球滤过滤。

2.2 模型预测的符合程度见表 2。EuroSCORE II 模型预测死亡率较接近实际在院死亡率,对全组患者在院死亡预测的符合程度较高;而第一版的 Logistic EuroSCORE 模型预测死亡率则与实际在院死亡率相差较大,过高的估计了在院死亡率,对全组患者在院死亡预测的符合程度低。

2.3 模型的鉴别效度评价见表 3。使用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价模型的校准度,计算 ROC 曲线的 AUC,以评价模型的区分度。Hosmer-Lemeshow 拟和优度检验结果提示 Logistic EuroSCORE 及第二版的 EuroSCORE II 的预测死亡率校准度检验所得 P 均>0.05,这提示两个风险预测模型对术后死亡都能做出较准确的预测。通过 Logistic

表 2 Logistic EuroSCORE 与 EuroSCORE II 预测情况对比

预测模型	实际死亡人数(n)	实际死亡率(%)	预计死亡率[95%CI]
Logistic EuroSCORE	6	1.21	2.99[2.79~3.19]
EuroSCORE II	6	1.21	1.53[1.50~1.75]

表 3 Logistic EuroSCORE 与 EuroSCORE II 的 Hosmer-Lemeshow 拟和优度和 ROC 的 AUC 比较

预测模型	Hosmer-Lemeshow		AUC [95%CI]
	χ^2	P	
Logistic EuroSCORE	5.400	0.673	0.621[0.459~0.812]
EuroSCORE II	1.409	0.894	0.793 [0.582~0.938]

EuroSCORE 模型所计算的 ROC 曲线的 AUC 为 0.621, 提示该风险预测模型对患者死亡在院死亡的辨别能力弱; 第二版 EuroSCORE II 的 ROC 曲线下面积为 0.793, 提示该模型对患者死亡在院死亡辨别能力好。

3 讨论

近年来, 各种心脏手术风险预测模型备受关注, 通过术前对患者的风险进行评分, 可以筛选出高危患者, 对其术前、术中及术后可能发生的风险进行主动干预, 可降低围术期死亡率, 防止术后并发症。Logistic EuroSCORE 在接受各个国家、各个心脏中心的不断验证后, 被临床广泛应用于围术期风险预测, 也被广大外科医师所接受。但是, 随着科学技术的不断发展, 心脏外科手术技术的不断提升, 围术期管理的不断精细以及我国人口年龄比例的变化, 围术期相关危险因素分布情况也已经改变, 第一版的 EuroSCORE 风险预测模型已不再适用当前心脏外科手术风险的预测, 如果继续使用此风险预测模型, 可能会导致临床医生对于危重手术患者手术指征的把握、围术期风险的判断提供错误的指导, 以至于损害到患者的利益^[3]。Nashef 等人为了进一步增加 EuroSCORE 风险预测模型对临床的适应性, 提高风险预测的准确性, 于 2012 年改进和升级了第一版的 EuroSCORE 模型, 发布了第二版的 EuroSCORE II, 已有研究表明能很好的适用于临床风险预测^[6]。

本研究结果显示 logistic EuroSCORE 的 ROC 曲线的 AUC 为 0.621, 提示该风险预测模型对患者死亡在院死亡的辨别能力弱, Logistic EuroSCORE 对瓣膜病的预测价值有限, 可能与 EuroSCORE 原始数据主要为冠状动脉旁路移植术患者有关(占 65%)^[5], 距今已近 20 年。另外, 本科在外科技术、手术指征把握及围术期管理的质量控制十分严格, 单纯二尖瓣置换手术患者的实际在院死亡率较低。这些都使得 logistic EuroSCORE 已不适合用于预测本科目前单纯

二尖瓣置换手术的在院死亡率。本研究中第二版 EuroSCORE II 模型所计算出的 ROC 曲线的 AUC 为 0.793, 校准度 $P > 0.05$, 其校准度及区分度均较好, 说明该风险预测模型能较好的用于预测本中心单纯二尖瓣置换手术的在院死亡率, 金磊等也做过类似研究, 其研究结果与本研究所得结果一致^[9]。他们收集了 1 106 例单瓣膜手术患者的临床资料, 用 logistic EuroSCORE 与第二版 EuroSCORE II 风险预测模型对死亡风险进行预测, 结果发现 EuroSCORE II 对单瓣膜病变死亡预测的准确性更高。分析其原因可能主要是因为第二版 EuroSCORE II 模型是 EuroSCORE 模型的升级版, 对每个风险因素更加细化, 定义更加准确, 并且增加了心功能及肺动脉高压的分级, 这更能体现出瓣膜患者的特点。而且数据库的覆盖面较为宽广, 收集了当时全世界 154 个医疗中心、共 22 381 名行心脏手术患者的临床数据, 时效性较强, 能真实的反应当前心脏手术技术水平及临床特点; 而且该数据库收纳了两个中国心脏中心患者的资料, 能更好的反映出中国患者的患病特点与风险因素, 这也说明该风险预测模型的有效性^[8]。

本研究的不足之处: 样本量偏小, 而且数据仅来源于单中心资料, 仍需继续增加样本量, 联合多中心进行研究, 减少偏倚的影响, 增加说服力。而且本研究仅对单纯二尖瓣置换手术的患者进行分析, 并未纳入多瓣膜或其他联合心脏手术的患者, 第二版 EuroSCORE II 风险预测模型对这些患者的死亡预测能力尚需验证。但是, 本研究在一定程度上反映出 EuroSCORE II 风险预测模型对本中心单纯二尖瓣置换手术患者死亡风险预测准确性较好, 对本中心单纯二尖瓣置换术风险预测提供了有利的参考依据。

4 结论

EuroSCORE II 较 Logistic EuroSCORE 更适用于预测本中心单纯二尖瓣置换术的在院死亡风险。

参考文献:

- [1] Michel P, Roques F, Nashef SA, *et al*. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003, 23(5):684-687.
- [2] Yap CH, Reid C, Yui M, *et al*. Validation of the EuroSCORE model in Australia [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 29(4):441-446.
- [3] Parolari A, Pesce LL, Trezzi M, *et al*. Performance of EuroSCORE in CABG and off-pump coronary artery bypass grafting: single institution experience and meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(3):297-304.
- [4] Zheng Z, Li Y, Zhang S, *et al*. The Chinese coronary artery bypass grafting registry study: how well does the EuroSCORE predict operative risk for Chinese population [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 35(1):54-58.
- [5] Shih HH, Kang PL, Pan JY, *et al*. Performance of European system for cardiac operative risk evaluation in Veterans General Hospital Kaohsiung cardiac surgery [J]. *J Chin Med Assoc*, 2011, 74(3):115-120.
- [6] Nashef SA, Roques F, Sharples LD, *et al*. EuroSCORE II [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(4):734-745.
- [7] Roques F, Michel P, Goldstone AR, *et al*. The logistic EuroSCORE [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(9):881-882.
- [8] Nashef SA, Roques F, Michel P, *et al*. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999, 16(1):9-13.
- [9] 金磊, 王崇, 李白翎, 等. EuroSCORE II 模型对瓣膜手术患者在院死亡风险预测的评价 [J]. *第二军医大学学报*, 2013, 34(5):536-540.
- (收稿日期: 2014-12-23)
(修订日期: 2015-01-19)
-
- (上接第 5 页)
- [1] Guzzetta NA. Benefits and risks of red blood cell transfusion in pediatric patients undergoing cardiac surgery [J]. *Paediatr Anaesth*, 2011, 21(5):504-511.
- [2] Kumbhani DJ, Bhatt DL. Platelet activation: yet another strike against routine TRANSFUSION [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(22):2712-2714.
- [3] Silvain J, Pena A, Cayla G, *et al*. Impact of red blood cell transfusion on platelet activation and aggregation in healthy volunteers: results of the TRANSFUSION study [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(22):2816-2821.
- [4] Silvain J, Abtan J, Kerneis M, *et al*. Impact of red blood cell transfusion on platelet aggregation and inflammatory response in anemic coronary and noncoronary patients: the TRANSFUSION-2 study (impact of transfusion of red blood cell on platelet activation and aggregation studied with flow cytometry use and light transmission aggregometry) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(13):1289-1296.
- [5] Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, *et al*. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(6):659-666.
- [6] Willeit P, Zampetaki A, Dudek K, *et al*. Circulating microRNAs as novel biomarkers for platelet activation [J]. *Circ Res*, 2013, 112(4):595-600.
- [7] Corsten MF, Dennert R, Jochems S, *et al*. Circulating microRNA-208b and microRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(6):499-506.
- [8] Kuwabara Y, Ono K, Horie T, *et al*. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate the existence of myocardial damage [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(4):446-454.
- [9] Kosaka N, Iguchi H, Ochiya T. Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(10):2087-2092.
- [10] Diehl P, Fricke A, Sander L, *et al*. Microparticles: major transport vehicles for distinct microRNAs in circulation [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(4):633-644.
- [11] Tempe DK, Virmani S. Coagulation abnormalities in patients with cyanotic congenital heart disease [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2002, 16(6):752-765.
- [12] Eaton MP, Iannoli EM. Coagulation considerations for infants and children undergoing cardiopulmonary bypass [J]. *Paediatr Anaesth*, 2011, 21(1):31-42.
- (收稿日期: 2015-01-07)
(修订日期: 2015-01-15)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.01.10

主动脉瓣下狭窄的外科治疗

于 伟,姜胜利,任崇雷,李伯君,高长青,王明岩

[摘要]:目的 总结 25 例主动脉瓣下狭窄的手术治疗经验。方法 全组 25 例中男性 13 例,女性 12 例;年龄 0.5~63 岁,平均年龄 23.25 岁。均经超声心动图确诊为主动脉瓣下狭窄,先天性病变 25 例(隔膜型 17 例,肌纤维环型 3 例,局限型肌性隆起 5 例),合并畸形 15 例。左室主动脉收缩压差(67.46±25.32)mm Hg。所有患者接受纤维隔膜或肌纤维环切除,并同期行矫正手术。结果 术后主动脉瓣下狭窄均解除,全组患者无手术死亡及并发症。术后左室主动脉平均收缩压差 2~50(12.50±10.57)mm Hg,较术前(67.46±25.32)mm Hg 明显降低($P < 0.01$)。结论 外科手术是治疗该病的有效方法,手术要点是疏通瓣下狭窄要彻底。

[关键词]: 主动脉瓣下狭窄;外科治疗

Surgical treatment of subaortic stenosis

Yu Wei, Jiang Sheng-li, Ren Chong-lei, Li Bo-jun, Gao Chang-qing, Wang Ming-yan

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

Corresponding author: Jiang Sheng-li, Email: jiangsl301@sina.com

[Abstract]: **Objective** To summarize the experience of surgical treatment of subaortic stenosis. **Methods** 25 patients with subaortic stenosis were treated surgically. The diagnosis was made by echocardiography. There were 13 males and 12 females. The mean age was 23.25 years (range 0.5 to 63 years). All the patients were diagnosed with congenital subaortic stenosis. 17 cases had membranous type stenosis, 3 cases had fibromuscular ring type stenosis, and 5 cases had discrete muscular type stenosis. Resection of stenosis membrane or ring was made in all the cases. In 15 patients combined with cardiovascular malformation, correction was offered at the same time. **Results** All patients were asymptomatic post-operatively. No operative death and complications were found in all patients. The mean systolic gradient of left ventricle to aorta decreased from 67.46±25.32 mmHg pre-operatively to 12.50±10.57 mmHg post-operatively ($P < 0.01$). **Conclusion** Cardiac surgical procedure is the most effective way for the treatment of subaortic stenosis. Thoroughly dredging left ventricular outflow tract is the key point of the operation.

[Key words]: Subaortic stenosis; Surgical treatment

主动脉瓣下狭窄是一种少见的心脏畸形,1996 年 2 月至 2014 年 11 月解放军总医院手术治疗主动脉瓣下狭窄患者 25 例,获得了良好的治疗效果,总结如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本组 25 例病例中男 13 例,女 12 例;年龄 0.5~63 岁,平均 23.25 岁。8 例有活动后心悸、气短,4 例有胸痛,2 例有晕厥病史。主动脉瓣听诊区均可闻及 3~4/VI 级收缩期喷射性杂音,向颈部及胸骨上窝传导。X 线胸片示心胸比率为 0.44~

0.64(0.57±0.07)。心电图 1 例为房颤心律,1 例预激综合征,其余为窦性心律。超声心动图示主动脉瓣下异常回声,测左室主动脉收缩压差为 31~113(67.46±25.32)mm Hg。合并畸形共 15 例(占 60.0%),其中室间隔缺损 7 例(28%,同时合并右室流出道狭窄 2 例,合并窦瘤破裂、主动脉瓣关闭不全 1 例),动脉导管未闭 5 例(20%,同时合并主动脉瓣狭窄 1 例,主动脉瓣关闭不全 1 例),三尖瓣关闭不全 1 例(4%),法洛四联症 1 例(4%),卵圆孔未必 1 例(4%)。

1.2 手术方法 所有病例均在中度低温体外循环下进行手术,术中发现均为主动脉瓣下左室流出道狭窄,其中隔膜型狭窄 17 例,肌纤维环型狭窄 3 例,室间隔局限型肌性隆起 5 例。

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: 姜胜利, E-mail: jiangsl301@sina.com

主动脉瓣下狭窄手术经主动脉根部斜切口 21 例,经右室切口 2 例,经右房切口 2 例,行纤维隔膜、纤维环切除或部分室间隔肌肉切除,同期矫正合并室内畸形:室缺修补 7 例,主动脉瓣置换 2 例,主动脉瓣成形、窦瘤修补 1 例,法四根治 1 例,三尖瓣成形 1 例;动脉导管未闭均在体外循环开始前分离并结扎。体外循环 37~174(85.6±38.99)min,主动脉阻断 21~129(50.8±30.94)min。

1.3 统计处理 应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计量资料采用 t 检验,数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

全组无手术死亡,无严重并发症。术后生存患者住 ICU 时间 2~5(3.36±1.15)d;术后住院时间 8~18(10.72±2.73)d;出院时无残留心脏杂音,症状均消失,术后复查心脏超声显示主动脉瓣下狭窄均解除,测左室主动脉收缩压差为 2~50(12.50±10.57)mm Hg,较术前(67.46±25.32)mm Hg 明显降低($P < 0.01$)。

术后随访 6 个月至 2 年,随访 25 例失访 5 例,无明显临床症状,均正常学习、工作。

3 讨论

3.1 主动脉瓣下狭窄的概念、病因及分类 主动脉瓣下狭窄是左室流出道梗阻(left ventricle outflow obstruction, LVOTO)的一种类型,占 LVOTO 的 8%~30%,是一种少见的心脏畸形^[1]。通常文献所指主动脉瓣下狭窄为先天性主动脉瓣下狭窄,先天性主动脉瓣下狭窄按病理可分为局限型瓣下狭窄,(包括隔膜型、肌纤维环型狭窄和局限型肌性隆起)和弥漫性狭窄^[2-3],其中临床上以局限型多见,约占 70%。本组 25 例主动脉瓣下狭窄行外科治疗的病例,经手术证实,均为先天性病变,其中隔膜型狭窄 17 例,肌纤维环型狭窄 3 例,局限型肌性隆起 5 例。

3.2 手术指证 对于先天性主动脉瓣下狭窄,以往认为,由于此类手术术后复发率高,因此,在有明显临床症状、跨左室-主动脉收缩压差大于 50 mm Hg、进行性左室肥大或劳损时方可行手术治疗。近来研究认为,主动脉瓣下狭窄是一种渐进性病变,主动脉瓣受瓣下狭窄喷射性血流的影响,可增厚变形,产生瓣膜狭窄和关闭不全,甚至发生猝死,因此,主动脉瓣下狭窄一经确诊应尽早手术,即使左室到主动脉的压差小于 30 mm Hg,心电图无左室肥厚及劳损等征象也应手术治疗^[4-5]。

3.3 外科术式、切口及注意事项 先天性主动脉瓣下狭窄有单纯狭窄隔膜切除和左心室肥厚肌肉切开或切除两种方法,手术路径有经室间隔缺损和经主动脉根部切口两种。升主动脉“厂”字形切口或斜行切口可良好显露病变部位,在切除纤维隔膜和纤维肌隔时,从左、右冠状动脉瓣交界下方开始,依次向两侧延伸切除,对基底为肌性组织者,先做垂直切口深达狭窄肌性组织,再向两侧切除狭窄。切除肥厚心肌以能满意疏通左室流出道即可。切除肥厚心肌应选择右冠前下方的左半侧室间隔部位,左、右冠瓣交界下方和左右冠状动脉开口之间,须注意避免切除过深导致医源性室间隔缺损^[6]。对于膜部室间隔处的狭窄组织,应注意防止切除过深而伤及传导束。右、无冠瓣交界下方有传导束走行,同时为避免损伤二尖瓣前叶根部,此处只切除隔膜狭窄而保留狭窄的基底。对合并室间隔缺损且经室间隔缺损可满意暴露主动脉瓣下狭窄的,可直接经室缺行狭窄隔膜切除术。

对于管状狭窄伴有主动脉瓣环狭窄者,采用 Konno 术式^[7-8],即采用切开室间隔和右心室流出道,扩大左心室流出道和主动脉根部,具体操作^[7]如下:将主动脉切口向左下延伸,在右冠瓣和左冠瓣交界处切开主动脉瓣环,继续向下于肺动脉瓣下斜形切开右室流出道前壁,显露室间隔。将主动脉瓣环切口向下延伸切开室间隔约 2.5 cm,取 2 块梭形涤纶片,间断缝合加宽室间隔,完成室间隔成形。在主动脉瓣环上间断缝合,植入人工瓣膜,同时将另一涤纶片重叠缝合,用以加宽右室流出道。将连接室间隔的涤纶片与升主动脉切口连续缝合一层,加宽升主动脉前壁。注意要点:① 切开主动脉瓣环时应在右冠口左侧留有足够的距离,以便在瓣环成形时有足够的缝合边缘。② 先行瓣环成形,然后换瓣。在成形时应调整室间隔补片的大小,保证瓣环足够大。主动脉瓣环成形时,最可能出血的部位是瓣环和补片汇合角(自身瓣环组织和人工补片交界处),该部位要用单根线间断加固缝合。③ 室间隔切口应超过狭窄部位,以便彻底解除梗阻。室间隔补片成形时,补片可置于室间隔右侧,以最大限度扩大左室流出道。

术中使用时食道超声(transesophageal echocardiography, TEE)对此类手术,特别是对于室间隔肥厚肌肉的切除具有重要指导意义,可于术前评估突出肌块的位置,室间隔的厚度,二尖瓣是否存在畸形等。术后即刻需要再次评估手术效果,如果不满意需要重新阻断再次手术,值得提倡^[9]。

3.4 术式的选择、风险及预后 主动脉瓣下狭窄各种不同病理类型决定了其术式或手术方法的多样性。手术方法的选择,笔者认为应根据不同类型的主动脉瓣下狭窄的解剖特点,采用不同的手术方式,以达到疏通左室流出道的治疗目的。

多数学者认为局限性主动脉瓣下狭窄不是单纯的瓣下膜性狭窄,手术不仅要解除瓣下狭窄环,对LVOTO继发性肥厚也应同时处理。单纯行纤维嵴切除术的术后复发率增加,且伴随主动脉瓣关闭不全进展快,而加行部分肌肉切除术可减少残余梗阻的发生。对于单纯隔膜切除术不能满意解除梗阻时,同时行左室部分肥厚心肌切除术。Marasini等^[4]认为,单纯行纤维嵴切除术的术后复发率增加,且主动脉瓣关闭不全进展快,加行部分肌肉切除术可减少残余梗阻的发生。Van Arsdell等^[8]也认为,部分肌肉切开术或肌肉切除术可有效增加左室流出道面积,但应注意由切除不当造成的传导束损伤和室间隔穿孔。本组的治疗结果也表明,对于单纯的隔膜样或纤维环性狭窄一般采用单纯隔膜切除都能达到彻底疏通左室流出道的目的,而对于有肌性隆起的病例需同时行室间隔部分肌肉切除或切开,才能减少残余梗阻的发生。

总之,对于不同的主动脉瓣下狭窄病例,根据其不同的病因和病理特点,采用不同的外科术式,均可显著降低左室主动脉收缩压差,达到疏通左室流出

道的治疗目的。因此,外科手术是治疗该病的有效方法,关键是彻底疏通左室流出道。

参考文献:

- [1] 汪曾伟,刘维永,张宝仁.心脏外科学[M].北京:人民军医出版社,2003:656-667.
- [2] 邱芸香,李建华,张泽伟,等.局限性主动脉瓣下狭窄的外科治疗[J].浙江预防医学,2008,20(10):59-60.
- [3] 武彧,吕清,王新房,等.超声心动图对主动脉瓣下狭窄的诊断价值[J].临床超声医学杂志,2012,14(2):104-107.
- [4] Marasini M, Zannini L, Ussia GP, et al. Discrete subaortic stenosis: incidence, morphology and surgical impact of associated subaortic anomalies[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 75(6): 1763-1768.
- [5] 朱平,张镜芳,庄建,等.先天性主动脉瓣下狭窄103例的外科治疗[J].岭南心血管病杂志,2007,13(3):203-205.
- [6] 姜辉,汪曾伟,张仁福,等.70例主动脉瓣下狭窄的外科治疗[J].中华胸心血管外科杂志,2003,19(5):266-268.
- [7] 高长青,朱朗标,肖苍松. Konno-Rastan 手术治疗儿童主动脉瓣下狭窄并关闭不全一例[J].中华外科杂志,2002,40(7):557.
- [8] Van Arsdell G, Tsoi K. Subaortic stenosis: at risk substrates and treatment strategies[J]. Cardiol Clin, 2002, 20(3): 421-429.
- [9] Erez E, Kanter KR, Tam VK, et al. Konno aortoventriculoplasty in children and adolescents from prosthetic valves to the Ross operation[J]. Ann Thorac Surg, 2002, 74(1):122-126.

(收稿日期:2015-01-13)

(修订日期:2015-01-26)

2015 年体外循环分会学术活动计划(拟定)

2015 年学会将举办下列活动,请大家相互转告(时间仅供参考,请关注体外循环网站)。以下学习班及会议具体日期及地点以通知为准。

举办 4 期全国 ECMO 模拟培训班(2015 年 1 月 23~25 日、4 月 24~26 日、6 月 26~28 日、9 月 18~20 日);

举办两期全国体外循环模拟培训班(8 月 21~23 日、11 月 27~29 日);

召开第七届全国体外循环学术会议(年会;2015 年 8 月 21~23 日,地点:西安)。

其他学术会议信息:

- ① 2015 年 4 月 17~19 日:中国医师协会麻醉学医师分会年会-福建
- ② 2015 年 4 月 10~12 日:五洲会、第三届中国体外生命支持论坛-北京安贞医院
- ③ 2015 年 7 月 17~18 日亚洲 ECMO 会议-日本
- ④ 2015 年 8 月 6~8 日-心脏大会-北京阜外医院
- ⑤ 2015 年 10 月 16~18 日-亚洲体外循环学术会议-日本
- ⑥ 2015 年 11 月-中华医学会第十五次全国胸心血管外科学术会议-厦门

以上会议时间以会议通知为准!

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.01.11

高龄对非体外循环冠状动脉旁路移植 围术期疗效的影响

张仁腾, 姜 辉, 王辉山, 周 南, 杨忠路, 高 昊

[摘要]:目的 分析高龄对非体外循环冠状动脉旁路移植围术期疗效的影响。**方法** 回顾 2013 年 8 月至 2014 年 4 月非体外循环冠状动脉旁路移植术患者 638 例,其中 75~86 岁(高龄组)53 例,65 岁以下(低龄组)585 例。对比、分析上述两组患者的围术期临床数据。**结果** ①术中冠状动脉靶血管吻合时间、缩血管活性药物用量高龄组明显高于低龄组;术后气管插管时间、住院时间及再次机械辅助通气、心房颤动、胃肠功能紊乱、短期肾功能不全等并发症高龄组明显高于低龄组;两组围术期脑血管意外、心血管意外及死亡率无明显差异。②多因素 Logistic 回归分析显示高龄是影响靶血管吻合时间、术中缩血管活性药物用量、气管插管时间、住院时间以及术后再次机械辅助通气、心房颤动、胃肠功能紊乱等并发症的独立风险因素。③并发症为导致高龄患者术后住院时间延长的独立风险因素。**结论** 高龄患者非体外循环冠状动脉旁路移植术疗效满意,术后心脑血管意外、患者死亡率在高龄组并未明显增加;但高龄患者心脏耐受手术刺激的能力差,术中对麻醉要求高;术后心房颤动、呼吸功能不全及胃肠功能紊乱等并发症更易发生于高龄患者,是导致高龄患者术后住院时间延长的重要原因,围术期应采取更为积极的观念和应对策略。

[关键词]: 高龄;冠心病;冠状动脉旁路移植;围术期;并发症

Impact of advanced age on peri-operative effect of off-pump coronary artery bypass grafting

Zhang Ren-teng, Jiang Hui, Wang Hui-shan, Zhou Nan, Yang Zhong-lu, Gao Hao

Department of Cardiovascular Surgery, General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang China, 110016, China

Corresponding author: Wang Hui-shan, Email: huishanwang@hotmail.com

[Abstract]: Objective To analyze the impact of advanced age on peri-operative curative effect of off-pump coronary artery bypass grafting. **Methods** 53 patients at the age of 75-86 (elderly group) and 585 patients under 65 years old (young group) who continuously accept off-pump coronary artery bypass graft surgery from August 2013 to April 2014 in our hospital were reviewed. The peri-operative clinical parameters of the two groups were compared and analyzed. **Results** 1. In the intraoperative data, such as anastomosis time of target coronary artery and dosage of the vasoconstrictor drugs, the elderly group was significantly higher than young group. In incidence of the post-operative complications, such as arrhythmias, respiratory dysfunction, gastrointestinal dysfunction, and short-term renal insufficiency, the elderly group was significantly higher than the young group. No significant difference between the two groups in cerebral vascular accident, ardiac vascular accident and peri-operative mortality. 2. Multivariate logistic regression analysis revealed the independent risk factors for target vessel anastomosis time, intraoperative vasoconstrictor drug dosage, time of tracheal cannula and post-operative complications such as repeated mechanical ventilation, atrial fibrillation and gastrointestinal dysfunction. 3. The above complications were all independent risk factors of prolonged post-operative hospitalization of elderly patients. **Conclusion** For elderly patients, the effect of off-pump coronary artery bypass grafting was satisfactory. Cardiovascular accident, cerebral vascular accident and mortality did not increase in the elderly group. However, the ability to tolerate operation stimulation was poor in the elderly patients, and careful anesthetic management was necessary. Post-operative arrhythmia, respiratory insufficiency and gastrointestinal dysfunction were more likely to occur in the elderly patients, which prolonged post-operative hospitalization of elderly patients, and more positive ideas and coping strategy should be taken.

[Key words]: Elderly patients; Coronary heart disease; Coronary artery bypass grafting; peri-operative period; Complications

作者单位: 110016 沈阳, 沈阳军区总医院心血管外科

通讯作者: 王辉山, Email: huishanwang@hotmail.com

生活水平的提高和老龄化社会的来临,高龄患者愈来愈常见。许多高龄患者的冠状动脉状况严重,需行外科手术干预。较之年轻人,高龄冠心病患者更多年老体弱、合并多脏器慢性病变。因此,外科手术创伤是对于高龄患者更加严峻的考验。分析比较本院近 1 年来,75 岁以上与 65 岁以下冠心病患者非体外循环下冠状动脉旁路移植术(off-pump coronary artery bypass, OPCAB)的围术期参数,以总结经验,提高疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 8 月至 2014 年 8 月,沈阳军区总医院心外科连续对 53 例 75~86 岁(高龄组),及 585 例 65 岁以下(低龄组)患者行 OPCAB 手术。心脏主要病变均为三支冠状动脉严重狭窄或伴左主干狭窄,症状主要为不稳定性心绞痛或伴心肌梗死;个别患者合并不同脏器慢性病变。均为首次开胸,均为择期手术。血管桥采用左乳内动脉、大隐静脉。

两组患者术前临床资料见表 1。

1.2 手术方法 手术均在静脉复合全身麻醉下施行,所有患者均采用胸骨正中切口路径入胸,直视下获取左侧乳内动脉、大隐静脉,两组左乳内动脉使用率均为 100%,均以左侧乳内动脉吻合左前降支;大隐静脉吻合其他分支。靶血管吻合时,以 Octopus IV 固定器作为靶血管手术局部固定装置,先吻合前降支,再吻合对角支、钝缘支,最后吻合右冠状动脉系统。除极少数对维持心脏供血有绝对地位的靶血管采用血管分流栓制造无血术野,其余绝大部分靶

血管采用近端阻断制造无血术野。手术过程中以容量补给、调节体位、心血管活性药物应用(常用硝酸异山梨酯、去甲肾上腺素、艾司洛尔等)、调节麻醉深度等方式保持循环状况稳定,如循环状况难以维持稳定,术中使用主动脉内球囊反搏(intra-aortic ballon pump, IABP)辅助。所有患者均未使用序贯吻合。

1.3 围术期处理 术前短期常规给予适当扩冠、抗凝,减轻心肌耗氧或适当调整心功能及对症治疗。急性心肌梗死患者,待血肌钙蛋白(TNT)水平接近正常时手术。术前在常规调整措施的情况下,患者心脏循环状况仍不稳定者给予 IABP 辅助。所有患者自手术室返回监护室后给予持续心电监护,持续机械辅助通气。术后在保证血容量的情况下,部分患者短期(<24 h)内应用小剂量多巴胺或去甲肾上腺素,若短时间内循环状况仍不稳定者,考虑与心功能不佳有关,增大心血管活性药物剂量或应用 IABP 辅助。停止机械辅助通气指征:患者意识清楚、肌力恢复、循环状况稳定、自主呼吸满意。生命体征相对稳定后,转入普通病房。

1.4 观察指标和方法 观察并对比两组患者围术期状况(如手术时程、术中心血管活性药物用量、辅助通气时间、重症监护时间、术后住院时间、死亡率等)及术后并发症的发生(如心脑血管意外、再次机械通气辅助、心律失常、其他重要脏器并发症等)。

1.5 统计学分析 用 SPSS 16.0 统计软件进行统计处理。计数资料采用百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为

表 1 两组患者的术前临床资料(n,%, $\bar{x}\pm s$)

变量	低龄组(n=585)	高龄组(n=53)	P 值
年龄(yr)	59.2 \pm 6.1	79.1 \pm 4.1	<0.01
女性	201(34.4)	20(37.7)	0.40
左主干狭窄>50%	153(26.1)	15(28.3)	0.49
急性心肌梗死	98(29.5)	18(34.0)	0.48
左室射血分数			
0.35~0.40	8(2.4)	1(1.9)	
0.40~0.50	62(18.7)	10(18.9)	
>0.50	262(78.9)	42(79.2)	0.45
轻度二尖瓣或主动脉瓣关闭不全	91(27.4)	25(47.2)	<0.01
心功能分级 (NYHA) II	230(69.3)	34(64.2)	
III	102(30.7)	19(35.8)	0.51
陈旧性脑梗	50(15.1)	15(28.3)	<0.01
陈旧性肺病	85(25.6)	22(41.5)	<0.01
高血压病史	185(55.7)	28(52.8)	0.74
糖尿病史	112(33.7)	15(28.3)	0.53
明显颈动脉斑块	108(32.5)	16(30.2)	0.67
慢性肾功能不全	14(4.2)	3(5.7)	0.35
慢性胃肠功能紊乱	55(16.6)	13(24.5)	0.13

差异有统计学意义。多因素 Logistic 回归分析高龄对术中、术后重要指标的影响。多因素 Logistic 回归分别分析高龄组术后并发症对术后住院时间的影响。

2 结果

冠状动脉靶血管吻合时间、术中缩血管活性药物用量高龄组明显高于低龄组；术后气管插管时间、住院时间及再次机械辅助通气、心房颤动、胃肠功能紊乱、短期肾功能不全等并发症的发生率，高龄组明显高于低龄组。手术时间、桥血管数量、术后重症监护时间、心血管意外、脑血管意外及围术期死亡率，

两组间无明显差异。见表 2、表 3。

多因素 Logistic 回归分析显示高龄是增加靶血管吻合时间、术中缩血管活性药物用量、气管插管时间、术后住院时间的独立风险因素，也是术后再次机械辅助通气、心房颤动、胃肠功能紊乱等并发症的独立风险因素。见表 4。

多因素 Logistic 回归分析显示延长的气管插管时间及心房颤动、胃肠功能紊乱、再次机械辅助通气、脑血管意外、心血管意外等术后并发症均为增加高龄患者术后住院时间的独立风险因素。见表 5。

表 2 两组患者术中指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

术中指标	低龄组 (n=585)	高龄组 (n=53)	P 值
手术时间 (h)	3.2±0.9	3.4±1.1	0.62
桥血管数 (n)	3.3±0.70	3.2±0.75	0.79
左冠状动脉桥血管数 (n)	2.3±0.52	2.2±0.51	0.74
右冠状动脉桥血管数 (n)	0.9±0.21	1.0±0.23	0.65
前降支吻合时间 (min)	4.7±2.21	5.2±2.51	0.45
钝缘支或右冠状动脉吻合时间 (min)	7.1±3.22	9.9±4.50	<0.05
术中肾上腺素用量 (mg)	0.12±0.04	0.27±0.15	<0.01

表 3 两组患者术后指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

术后指标	低龄组 (n=585)	高龄组 (n=53)	P 值
首次气管插管时间 (h)	6.0±4.8	10.4±6.8	<0.01
重症监护时间 (h)	23.1±9.0	26.4±11.2	0.32
心血管意外 ^a (n,%)	33 (9.9)	7 (13.2)	0.25
再次机械辅助通气 [*] (n,%)	3 (0.9)	4 (7.5)	<0.01
心房颤动 (n,%)	40 (12.0)	16 (30.2)	<0.01
胃肠功能紊乱 (n,%)	6 (1.8)	9 (16.9)	<0.01
肾功能不全 (n,%)	8 (2.4)	5 (9.4)	<0.01
脑梗或脑出血 (n,%)	4 (1.20)	1 (1.89)	0.15
术后住院时间 (d)	7.7±4.3	12.2±7.0	<0.01
围术期死亡率 (n,%)	5 (1.51%)	1 (1.89%)	0.27

注：^a术后心血管意外包括：新发心肌缺血或心肌梗死、新发室性心律失常及心功能不全；

^{*}再次机械辅助通气：包括再次气管插管呼吸机辅助或无创通气。

表 4 多因素 Logistic 回归分析高龄与术中、术后重要指标的关联

围术期指标	[#] RR (95% CI)	P 值
^a 钝缘支或右冠状动脉的吻合时间	1.41 (1.05~2.35)	<0.01
^a 术中肾上腺素用量	2.52 (1.45~3.45)	<0.01
^b 首次气管插管时间	1.67 (1.02~2.45)	<0.01
^b 再次机械辅助通气	2.67 (1.03~3.24)	<0.01
^b 术后心房颤动	2.57 (1.85~4.04)	<0.01
^b 胃肠功能紊乱	3.10 (1.93~4.44)	<0.01
^b 肾功能不全	1.24 (0.65~1.75)	0.26
^b 心血管意外	1.11 (0.51~1.55)	0.40
^b 脑梗或脑出血	1.10 (0.50~1.65)	0.44
^a 术后住院时间	1.47 (1.06~2.04)	<0.01
^a 围术期死亡率	1.08 (0.48~1.60)	0.39

注：RR：relative risk；CI：confidence interval；^a：控制除年龄之外的其他术前变量；

^b：控制除年龄之外的其他术前、术中变量及术后并发症。[#]高龄相对低龄。

表 5 多因素 Logistic 回归分析高龄组术后指标与术后住院时间的关联

术后指标	RR (95% CI)	P 值
首次气管插管时间>10 h	1.45 (1.02~1.95)	<0.01
再次机械辅助通气	2.47 (1.67~3.24)	<0.01
心房颤动	2.17 (1.45~3.04)	<0.01
胃肠功能紊乱	1.90 (1.33~2.44)	<0.01
肾功能不全	1.14 (0.47~1.75)	0.36
脑梗或脑出血	2.50 (1.70~3.25)	<0.01
心血管意外	2.70 (1.80~3.45)	<0.01

注:每一项的控制因素为其他 6 项术后指标。

3 讨论

跟多数文献描述一致,本研究中数据体现了高龄冠心病患者可能合并多脏器慢性病变。但本研究与文献中大部分常规体外循环冠状动脉旁路移植手术结论明显的不同在于^[1-4],两组患者围术期心、脑血管意外及死亡率无明显升高,且多因素 Logistic 回归分析显示高龄并非术后心脑血管意外及死亡率的独立风险因素。究其原因,非体外循环的方式,避免了体外循环非生理血流及炎症反应对全身各脏器的损害^[5-8],减少了心肌缺血再灌注损伤及升主动脉壁损伤,有助于减少术后心、脑血管意外^[9]及死亡率。这对于高龄患者可能具有更明显的益处。

文献显示常规体外循环冠状动脉旁路移植手术过程,高龄患者与低龄患者无明显差异^[3]。而本研究显示,OPCAB 手术过程两组患者有明显差异,高龄组靶血管吻合耗时及缩血管活性药物用量均明显高于低龄组,且多因素 Logistic 回归分析显示高龄是影响上述两个指标的独立风险因素。上述结果反映了 OPCAB 高龄患者及低龄患者心脏对手术的耐受力不同。术中靶血管吻合时,心脏受压易导致心排量下降及血压下降,为维持足够的血压以保证心脑等重要脏器供血,需要体位、容量、缺血预适应以及血管活性药物等调节^[10-12]。较之低龄患者,高龄患者术中靶血管吻合时间及血管活性药物用量明显增加,反映了高龄患者心脏对手术刺激的耐受力差,需要更复杂的调整过程。

本研究显示心房颤动是高龄患者术后最常见的并发症,其发生率明显高于低龄患者^[13-14],这与大多文献结论一致,且观察高龄患者术后心房颤动的调整时间明显长于低龄患者,多因素 Logistic 回归分析显示心房颤动是导致高龄患者术后住院时间延长的独立风险因素^[15-16]。这也反映了高龄患者心脏对手术创伤及炎症反应的耐受力差^[17]。

胃肠功能紊乱是高龄患者术后另一个较为突出的问题^[18]。多因素 Logistic 回归分析显示高龄是导致术后胃肠功能紊乱的独立风险因素。胃肠功能紊乱以腹胀、便秘和纳差较为常见。胃肠功能紊乱反映了高龄患者消化系统对创伤刺激、循环低灌注以及过量缩血管药物的耐受力不佳。胃肠功能紊乱明显影响患者营养摄入,造成患者体质衰弱、长期卧床,易并发食管反流或坠积性肺炎。多因素 Logistic 回归分析显示胃肠功能紊乱是导致高龄患者术后住院时间延长的独立风险因素。因此,对于许多高龄患者,术后近期对胃肠功能的调节及营养支持必不可少。

本研究显示高龄组术后气管插管时间及再次机械辅助通气发生率明显高于低龄组。多因素 Logistic 回归分析显示高龄是影响上述两个指标的独立风险因素;而上述两个指标亦是高龄患者术后住院时间延长的独立风险因素。较之低龄患者,高龄患者麻醉药物代谢慢,免疫力及体力不佳,术后卧床时间长,痰液易蓄积。上述原因易致高龄患者术后清醒慢、肺不张及肺部感染,从而导致术后呼吸功能不全并延长住院时间^[19]。

高龄患者术后肾功能不全比例明显高于低龄患者,主要表现为术后肌酐短期升高。但多因素 Logistic 回归分析显示高龄并非该并发症的独立风险因素,说明除了肾脏耐受力,可能有其他围术期因素影响高龄患者肾脏功能,这些因素可能包括术中低心排、过量缩血管活性药物应用、术后心肺功能不全及摄入不足等^[20]。术前积极控制合并症、术中尽量保持血流动力学稳定、术后积极治疗并发症、避免肾毒性药物、保证充分的容量补给,绝大部分患者肾功能短期内可恢复,无需肾脏替代治疗。

总体来看,OPCAB 对于高龄患者安全、有效,尤其是术后患者心脑血管意外发生率、死亡率在高龄组并未明显增加。相对而言,高龄患者心脏耐受力刺

激的能力差,术中需要更仔细的麻醉管理和措施,慎重应用血管活性药物,必要时及时采用体外循环或预防性应用 IABP 辅助^[21]。术后心房颤动、胃肠功能紊乱及呼吸功能不全等并发症更易发生于高龄患者,上述并发症可明显延长高龄患者住院时间,围术期应采取更为积极和有针对性的应对策略^[22]。

参考文献:

- [1] Kamiya H, Tanzeem N, Akhyari P, *et al*. Impact of Severe Post-operative Complications after Cardiac Surgery on Mortality in Patients Aged over 80 Years [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 20(5):383-389.
- [2] Scott BH, Seifert FC, Grimson R, *et al*. Octogenarians undergoing coronary artery bypass graft surgery: resource utilization, post-operative mortality, and morbidity [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005, 19(5):583-588.
- [3] Johnson WM, Smith JM, Woods SE, *et al*. Cardiac surgery in octogenarians: does age alone influence outcomes[J]? *Arch Surg*, 2005, 140(11):1089-1093.
- [4] Goto T, Maekawa K. Cerebral dysfunction after coronary artery bypass surgery[J]. *J Anesth*, 2014, 28(2):242-248.
- [5] Bierbach B, Bomberg H, Pritzer H, *et al*. Off-pump coronary artery bypass prevents visceral organ damage[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014,18(6):717-726.
- [6] Van Boven WJ, Gerritsen WB, Driessen AH, *et al*. Minimised closed circuit coronary artery bypass grafting in the elderly is associated with lower levels of organ-specific biomarkers: a prospective randomised study [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2013, 30(11):685-694.
- [7] Naughton C, Feneck RO, Roxburgh J. Early and late predictors of mortality following on-pump coronary artery bypass graft surgery in the elderly as compared to a younger population[J]. *Eur Cardiothorac Surg*, 2009, 36(4):621-627.
- [8] Sepelipour AH, Harling L, Ashrafian H, *et al*. Does off-pump coronary revascularization confer superior organ protection in re-operative coronary artery surgery? A meta-analysis of observational studies[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2014, 9(1):115.
- [9] Zangrillo A, Crescenzi G, Landoni G, *et al*. Off-pump coronary artery bypass grafting reduces post-operative neurologic complications[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005, 19(2):193-196.
- [10] Laurikka J, Wu ZK, Iisalo P. Regional ischemic preconditioning enhances myocardial performance in off-pump coronary artery bypass grafting[J]. *Chest*, 2002, 121(4):1183-1189.
- [11] Nakazato K, Sakamoto A. OPCAB[J]. *Masui*, 2014, 63(5):506-512.
- [12] Saha KK, Kaushal RP, Kumar A, *et al*. Intraaortic balloon pump boon for off-pump coronary artery bypass grafting [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2014, [Epub ahead of print].
- [13] Pietrzyk E, Michta K, Gorczyca-Michta I, *et al*. Coronary artery bypass grafting in patients over 80 years of age: a single-centre experience[J]. *Kardiol Pol*, 2014, 72(7):598-603.
- [14] Erdil N, Gedik E, Donmez K, *et al*. Predictors of post-operative atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass grafting: is duration of mechanical ventilation time a risk factor[J]? *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 20(2):135-142.
- [15] Mamoun NF, Xu M, Sessler DI, *et al*. Propensity matched comparison of outcomes in older and younger patients after coronary artery bypass graft surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85(6):1974-1979.
- [16] van Oosten EM, Hamilton A, Petsikas D, *et al*. Effect of preoperative obstructive sleep apnea on the frequency of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting [J]. *Ann J Cardiol*, 2014, 113(6):919-923.
- [17] Ishida K, Kimura F, Imamaki M, *et al*. Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 29(4):501-505.
- [18] Musleh GS, Patel NC, Grayson AD, *et al*. Off-pump coronary artery bypass surgery does not reduce gastrointestinal complications [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003, 23(2):170-174.
- [19] Gimenes C, de Godoy I, Padovani CR, *et al*. Respiratory pressures and expiratory peak flow rate of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery [J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(9):CR558-563.
- [20] Asimakopoulos G, Karagounis AP, Valencia O, *et al*. Renal function after cardiac surgery off- versus on-pump coronary artery bypass: analysis using the Cockcroft-Gault formula for estimating creatinine clearance [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79(6):2024-2031.
- [21] 刘锋,万彩虹,赵岩岩,等. 主动脉内球囊反搏在非体外循环冠状动脉旁路移植术前的预防性应用[J]. *中国体外循环杂志*, 2013, 11(3):154-157.
- [22] Nicolini F, Molardi A, Verdichizzo D, *et al*. Coronary artery surgery in octogenarians: evolving strategies for the improvement in early and late results[J]. *Heart Vessels*, 2012, 27(6):559-567.

(收稿日期:2014-10-10)

(修订日期:2014-11-20)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.01.12

康斯特保护液在冠状动脉旁路移植术中的临床应用

马 兰,王加利,张 涛,文 宇

[摘要]:目的 探讨康斯特保护液(HTK液)在冠状动脉旁路移植术中的体外循环管理策略。方法 回顾本院2012年9月至2014年9月296例冠状动脉旁路移植手术,常规建立体外循环,主动脉阻断后灌注HTK液,停搏液经腔房管完全回流入体外循环系统,观察转流过程HTK液对患者的各项重要的生命指标的影响。结果 大量冷晶体液进入体外循环系统,阻断后的血钾、血钠、红细胞比容及胶体渗透压均较灌注前有显著变化($P < 0.05$)。结论 HTK液对内环境的影响大,需要灌注师熟悉HTK液的影响特点,及时将各项指标调整到正常范围,将HTK液对内环境的不良影响降至最低。

[关键词]: HTK液;体外循环;冠状动脉旁路移植术

Clinical application of custodiol solution in coronary artery bypass grafting

Ma Lan, Wang Jia-li, Zhang Tao, Wen Yu

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

[Abstract]: Objective To discuss the management of custodiol (HTK) solution in coronary artery bypass grafting. Methods From Sept. 2012 to Sept. 2014, a total of 296 patients underwent coronary artery bypass grafting. Extracorporeal circulation was established regularly. HTK solution was perfused after the aorta block and went to extracorporeal circulation through the circuit. The changes of vital indexes were observed during perfusion. Results Cold crystalloid solution that entered extracorporeal circulation resulted in significant changes, including: potassium, colloid osmotic pressure, serum sodium, hematocrit ($P < 0.05$). Conclusion As HTK solution has great influence on internal environment, perfusionists have to be familiar with features of HTK solution and adjust the indicators to the normal range to keep the impact of HTK solution to the minimum.

[Key words]: HTK solution; Extracorporeal circulation; Coronary artery bypass grafting

近年来随着冠心病发病率的提高,实行冠状动脉旁路移植手术的患者数量越来越多,患者术前就会出现堵塞部位心肌细胞的缺血甚至梗死,心功能出现不同程度的损伤,术中良好的心肌保护对术后患者恢复很重要。康斯特保护液(HTK液)是一种细胞内液型的心脏停搏液,其良好的心肌保护效果和停搏时间较长的优点得到了业内的公认^[1]。由于冠状动脉旁路移植术手术中不切开右心房,灌注的停搏液经冠状静脉窦完全回流入体外循环系统,短时间内大量冷晶体液的进入,会对转流过程中患者的生命指标产生影响,作者对本院2012年9月至2014年9月296例冠状动脉旁路移植手术进行回顾分析,将转流过程中HTK液的影响做一分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2012年9月至2014年9月296例

作者单位: 100853 北京,中国人民解放军总医院心血管外科

冠状动脉旁路移植手术,其中常规手术271例,急诊手术25例;男性201例,女性95例;年龄32~83(57.6 ± 16.6)岁;体重51~110(72.0 ± 18.0)kg。

1.2 方法 体外循环均采用人工心肺机(Jostra 20型)和可密闭的膜式氧合器(SX-18 Terumo),配套的成人管道,Nova血气离子分析机(美国),Terumo CX HC-11S超滤器。预充液为乳酸林格1000 ml,5%白蛋白500 ml,根据血气及电解质检测结果加入5%碳酸氢钠、20%甘露醇、10%浓氯化钠及悬浮红细胞,应用超滤器。按常规建立体外循环,阻断升主动脉后通过主动脉根部进行顺行灌注4℃HTK液,按25~35 ml/kg的量以90~120 mm Hg灌注压力进行灌注,并在10 min内灌注结束^[2],停搏过程中如出现心电活动则再通过主动脉根部或吻合血管桥灌注,直至心电活动消失。灌注过程中的HTK液通过腔房管全部引流入体外循环系统。

1.3 观察指标 HTK液的灌注量、超滤液量、最低钠离子浓度、10%氯化钠补充量、最高钾离子浓度、

5%碳酸氢钠用量、液体正负平衡量、红细胞比容(Hct)、最低胶体渗透压(COP)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件,计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 体外循环时间 45~150(95.2±25.7) min;升主动脉阻断时间 31~120(71.8±22) min;HTK 液的灌注量 1 500~3 500(2 102.9±424.3) ml;超滤液量 3 000~7 000(5227±1130.5) ml,体外循环中液体总量大部分为负平衡(231/296),负平衡液量 50~3 100(1 028.2±535.8) ml;自动复苏率 88%(259/296);5%碳酸氢钠的用量 250~550(295±80) ml;10%氯化钠 6~10(6.5±1.0) g;去氧肾上腺素用量 10~40(8.3±3.7) mg。HTK 液灌注前后血钾离子、钠离子、红细胞比容(Hct)和胶体渗透压变化见表 1。

表 1 HTK 液灌注前后的变化(n=296, $\bar{x}\pm s$)

分组	钾离子 (mmol/L)	钠离子 (mmol/L)	Hct (%)	COP (omol/L)
阻断前	3.7±0.5	137±6	0.37±0.05	25±4
灌注后	4.5±1.3*	112±10*	0.23±0.07*	18±3*
停机时	3.9±1.2	136±8	0.36±0.03	23±2

注:与阻断前和停机时相比 * $P < 0.05$ 。

2.2 所有患者均顺利停机,停机后多巴胺用量(5.0±1.7) $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,多巴胺使用时间(60±19) h,呼吸机使用时间(46±15) h,ICU 停留时间(3.0±1.5) d。

3 讨论

HTK 液使用简单、安全、一次性灌注,一般术中只需灌注一次,心脏缺血时间可达 3 h^[3]。不会因为灌注停搏液而中断手术,受到广大心脏外科医生青睐。但 4℃ 的 HTK 液以 30~40 ml/kg 进行灌注,会导致一次停搏液的灌注量大^[4],相当于增加正常成年人约 50%的血容量,大量晶体液的进入会影响到患者内环境的稳定及酸碱平衡,需要及时调整各项生命指标至正常范围。

3.1 低钠停搏是 HTK 液的停搏特点,钠离子的浓度为 15 mmol/L,灌注过程中短时间内大量的 HTK 液通过腔房管引流入体外循环系统,会造成中、重度

的稀释性低钠血症,需要及时补充浓氯化钠,否则易出现重要器官的水肿。

3.2 尽管 HTK 液中钾离子的浓度只有 9 mmol/L,与含血停搏液 20~30 mmol/L 的高钾相比减少了对冠脉内皮的损伤^[5],但由于一次停搏液的灌注量大,亦容易出现高钾血症,影响到心脏的自动复苏和早期心功能的恢复,因此需要引起灌注师的关注,在升主动脉开放前要对高钾的进行适当处理,如给予少量的胰岛素、适量碳酸氢钠碱化血液、复跳后加入氯化钙^[6]或应用平衡超滤将钾离子稀释滤除等方法。

3.3 灌注大量的 HTK 液对血液的稀释作用也很强大,均需使用超滤器将多余的水分滤除,尤其是对于老年女性。此外,大量晶体液的进入对胶体渗透压的降低作用也很明显。HTK 液在 4℃ 时 pH 值为 7.3,偏酸性,因此需要加入较大量的碳酸氢钠液体才能维持酸碱平衡。低温、血液稀释、pH 值偏酸等因素造成 HTK 液在灌注过程中特别容易出现低灌注压,需大量应用缩血管药物才能维持较为合理的灌注压力。

虽然 HTK 液良好的心肌保护作用得到了业内的公认,但当短时间内大量冷 HTK 液进入到体外循环系统,其对患者内环境的影响是巨大的,需要灌注师根据临床经验和血气分析结果及时做出调整,将对患者的不利影响降到最低。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 宋怡, 李华, 杨鸿生, 等. 康斯特保护液对紫绀型先天性心脏病未成熟心肌保护效果的临床研究[J]. 中国体外循环杂志, 2009, 7(1): 23-25.
- [3] 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.
- [4] Gkouziouta A, Adamopoulos S, Manginas A, et al. Heart transplantation in a low-organ-donation environment: a single center experience[J]. Transplant Proc, 2009, 41(10): 4289-4293.
- [5] Jellinek M, Standeven JW, Menz LJ, et al. Cold blood potassium cardioplegia. Effects of increasing concentrations of potassium[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1981, 82(1): 26-37.
- [6] 丁振元, 李佳春, 王加利, 等. 体外循环中高血钾不同处理方法研究[J]. 中国体外循环杂志, 2005, 3(1): 20-22.

(收稿日期: 2015-01-13)

(修订日期: 2015-01-26)

· 临床经验 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.01.13

全胸腔镜心脏手术中体外循环管理

张 力, 罗智超, 钟执文, 彭 东, 周成斌, 章晓华, 郭惠明, 庄 建

[摘要]:目的 总结全胸腔镜心脏手术体外循环(ECC)管理特点。方法 2013年1月至2014年6月开展123例全胸腔镜心脏手术,其中男性41例,女性82例。经颈内静脉和股静脉插静脉引流管,使用负压辅助静脉引流(VAVD)技术。右侧股动脉插动脉灌注管,逆行灌注全身。ECC过程中采用中低温(28~32℃),灌注流量为60~80 ml/(kg·min)。心肌保护采用经主动脉根部逆行灌注冷血心肌保护液的方法。结果 ECC平均时间为(117.2±41.8)min,平均主动脉阻断时间为(73.7±32.1)min。所有病例均在开放升主动脉后心脏自动复跳。术后平均呼吸机辅助时间(13.2±12.7)h,术后第一天平均胸液量(43.5±74.1)ml,没有明显神经系统并发症,平均ICU时间(34.6±32.7)h。结论 全胸腔镜心脏手术经外周血管插管,逆行灌注,辅以VAVD技术可改善静脉引流,其体外循环管理和心肌保护方法与常规体外循环管理类似。

[关键词]: 全胸腔镜;心脏手术;体外循环

Management of extracorporeal circulation during totally thoracoscopic cardiac operation

Zhang Li, Luo Zhi-chao, Zhong Zhi-wen, Peng dong, Zhou Cheng-bin, Zhang Xiao-hua, Guo Hui-ming, Zhuang Jian

Guangdong Provincial Cardiovascular Institute, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Zhou Cheng-bin, Email: zcbwww@163.com

[Abstract]: Objective To summarize the management of extracorporeal circulation (ECC) during totally thoracoscopic cardiac operation. **Methods** From January 2013 to June 2014, 123 patients (41 males and 82 females) underwent totally thoracoscopic cardiac operation. The venous cannulas were inserted into the internal jugular vein and femoral vein. The vacuum assisted venous drainage (VAVD) technology was used for enhancing the venous drainage. The arterial cannula was inserted to the right femoral artery for retrograde perfusion. The flow of ECC was about 60–80 ml/(kg·min) under moderate hypothermia (28–32℃). Antegrade cold blood cardioplegia was delivered via the aortic root. **Results** The average ECC duration was 117.2±41.8 min and the average aortic cross-clamp time was 73.7±32.1 min. All patients restored heartrhythm spontaneously after release of cross-clamp. The post-operative ventilation time was 13.2±12.7 h and the average thoracic drainage volume was 43.5±74.1 ml at first post-operative day. There was no obvious neurological complication. The average ICU stay was 34.6±32.7 h. **Conclusion** ECC during the totally thoracoscopic cardiac operation can be established via the peripheral vascular cannulation with the supplement of VAVD support for the venous drainage and provide retrograde perfusion to the whole body. The management of ECC and myocardial protection in these cases are similar with that of conventional management.

[Key words]: Totally thoracoscopic cardiac operation; Cardiac surgery; Extracorporeal circulation

微创心脏手术因切口美观、创伤小、恢复快等优点正被越来越多的患者所接受。本院从2008年开展胸腔镜辅助小切口心脏手术以来,逐渐发展到全胸腔镜心脏手术。随着外科技术的提高和体外循环

(extracorporeal circulation, ECC)技术的成熟,全胸腔镜心脏手术种类扩大,手术时间缩短,临床效果满意。本文对2013年1月至2014年6月本院开展的123例全胸腔镜心脏手术的ECC管理进行总结分析。

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划课题((2012Y003)

作者单位:510080 广州,广东省心血管病研究所 广东省人民医院 广东省医学科学院体外循环室

通讯作者:周成斌,E-mail: zcbwww@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 123例患者中,男性41例,女性82例,平均年龄14~80(41.4±16.0)岁。其中二尖瓣置

换术 41 例、二尖瓣置换加三尖瓣成形术 18 例、二尖瓣置换加三尖瓣成形和左房血栓清除术 4 例、二尖瓣成形术 15 例、二尖瓣成形加三尖瓣成形术 3 例、房间隔缺损修补术 11 例、房间隔缺损修补加三尖瓣成形术 28 例、左房黏液瘤摘除术 3 例。

1.2 麻醉方法 患者静吸复合麻醉,双腔气管插管。在行胸腔内和心内操作时采用左肺通气,右肺减压萎缩,术中监测血氧饱和度,低于 90% 时暂停手术操作,改用正常通气^[1]。

1.3 插管选择及切口位置 麻醉满意后,患者取左侧倾斜 30° 体位。颈内静脉置管作为上腔静脉引流。采用单管置入法,右侧颈内静脉经皮放置 F16 股动脉插管;采用双管置入法,双侧颈内静脉分别置入 8 Fr 穿刺鞘管,最后通过 10 mm 管道连接到人工膜肺的储血罐。

外科采用腹股沟韧带切口,根据股动、静脉血管粗细分别插 Edwards Lifesciences F16~20 股动脉插管和 F22~28 股静脉插管。根据患者的胸廓形状和手术方式做右侧第 3 或第 4 肋间胸骨旁、或第 4 肋间右前外侧 2~3 cm 切口为操作孔,右腋前线第 3 肋间 2 cm 切口为辅助孔,右腋前线第 5 肋间 1 cm 切口为胸腔镜孔(见图 1)。术中持续吹入二氧化碳。

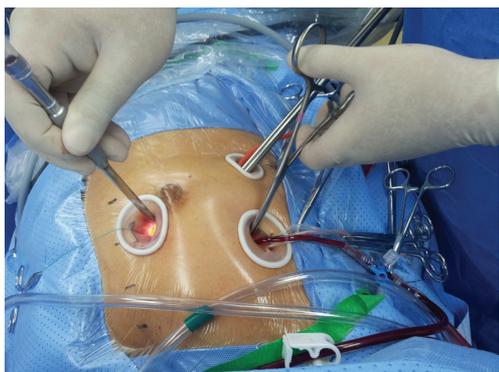


图 1 全胸腔镜 3 孔操作图片

1.4 ECC 及心肌保护 ECC 使用 Terumo System I 型或 Stocker III 型人工心肺机, Medtronic Affinity 氧合器和超滤器等设备和耗材。预充液包括:醋酸林格液(勃脉力 A),琥珀酰明胶(佳乐施),甲泼尼龙(15~30 mg/kg),乌司他丁,碳酸氢钠,氨甲环酸等。ECC 全过程使用负压辅助静脉引流(vacuum assisted venous drainage, VAVD)技术,运用普通的负压调节表,连接储血罐的排气口,保持储血罐的密闭状态,监测储血罐内的负压,维持负压在 30~50 mm Hg。ECC 开始前采用自体血逆行预充部分管道,减少预充量。ECC 开始后不急于降温,保持心脏低充

盈状态的跳动,便于切开心包、分离上下腔静脉,做好升主动脉灌注针的荷包缝线。随后降温,在升主动脉上插入特制加长型灌注针(天津塑料研究所产),鼻咽温低于 34℃,经右侧腋中线第 3 肋间放置 Chitwood 主动脉阻断钳和左室引流管。经主动脉根部顺行灌注 4℃ 4:1 含血心肌保护液 1 000 ml,每隔 20~30 min 重复灌注一次,剂量减半。术中保持动脉灌注流量在 60~80 ml/(kg·min),监测泵压力不超过 300 mm Hg。维持最低鼻咽温在 28~32℃。活化凝血时间(ACT)在 480 s 以上。ECC 即将结束时,减少 VAVD 的负压值,拔出上腔静脉插管,最后减流量停机,撤出股动、静脉插管。

2 结果

ECC 平均时间为(117.2±41.8) min,平均主动脉阻断时间为(73.7±32.1) min,其中有 1 例房间隔缺损不停跳下手术,无需缝合升主动脉灌注针的荷包线。所有病例均在开放升主动脉后心脏自动复跳,并成功脱离 ECC。术后平均呼吸机辅助时间(13.2±12.7) h,平均 ICU 时间(34.6±32.7) h,术后第一天平均胸液量(43.5±74.1) ml,没有明显神经系统并发症,住院期间无死亡。

3 讨论

全胸腔镜心脏手术创伤更小,术中出血少,术后疼痛轻,恢复快,已应用于多种心脏疾病的外科治疗^[2-5],其 ECC 管理有一定的特色。

3.1 外周插管 全胸腔镜心脏手术的操作空间较小,一般采用外周插管,避免干扰术野。程云阁等^[6]报道成人股动脉插管安全可行。一般由手术医生根据股动脉/股静脉的粗细选择合适的插管,国内报道^[7]体重≤35 kg 给予上腔静脉、股动/静脉插管,而体重>35 kg 给予股动脉及双极股静脉插管建立 ECC。有学者报道,对于体重小于 70 kg 的患者,行双侧颈内静脉 8 Fr 鞘管置入,在 VAVD 作用下,引流要比上腔静脉单管置入效果好^[8]。在插管过程中使用食道超声进行监测,既定位准确,又可以避免插管穿破腔静脉或右房^[9]。本组病例常规选择股动/静脉插管,颈内静脉单侧或双侧置管方式均有。转流过程中严密监测动脉泵压,未出现泵压过高、灌注流量不足的情况。

3.2 VAVD 的作用 常规 ECC 的静脉血引流主要靠重力作用,而全胸腔镜心脏手术由于外周插管管径较细,可能导致引流量不足而不能满足 ECC 的需要。为了解决这一问题,通常会应用 VAVD 技术辅

助静脉引流。VAVD 技术要求储血罐密闭可靠,有压力保护和监测装置,一般认为负压调节不超过-50 mm Hg 为宜。因为静脉引流的负压包括手术床和膜肺之间的高度落差以及储血罐内的 VAVD 作用,过大的静脉引流负压将引起红细胞破坏、血红蛋白尿、严重者导致肾功能衰竭等不良事件。为避免 VAVD 过大负压带来的副作用,将膜式氧合器放置在较低位置,加强重力引流作用,同时予以颈内静脉插管增强上腔静脉引流。

3.3 灌注流量和温度 由于外周插管管径较细,泵压比常规 ECC 较高,因此,高流量灌注容易受到限制。根据供氧公式: $DO_2 \approx \text{灌注流量} \times \text{血红蛋白含量} \times \text{动脉氧饱和度} \times 1.36$,调整灌注流量,减少血液稀释,采取一定的低温,保证 DO_2 大于 $300 \text{ ml}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$,同时监测静脉氧饱和度大于 65%,使相对较低的灌注流量能够满足机体供氧。

全胸腔镜心脏手术中适度低温,可降低机体代谢率,适应一定的低灌注流量,同时对维持停跳心肌的低温有一定的帮助。国外学者^[10]一般维持机体温度 $25 \sim 30^\circ\text{C}$ 。本组患者术中鼻咽温维持在 $28 \sim 32^\circ\text{C}$,转流中灌注流量在 $60 \sim 80 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,监测乳酸值没有显著变化,表明组织灌注良好。

3.4 逆行灌注的风险 全胸腔镜心脏手术经外周插管,逆行灌注全身。有文献显示逆行灌注有可能带来神经系统并发症,尤其对于合并血管病变的老年人,神经系统并发症的发生率更高^[11]。老年患者常合并外周动脉粥样硬化,曾有股动脉夹层及闭塞、下肢缺血及斑块脱落的报道。因此,行股动脉插管前应做超声或 CT 检查股、髂动脉的情况,同时建议术中采用近红外光谱(near infrared reflectance spectroscopy, NIRS)或经颅多普勒(transcranial doppler sonography, TCD)等监测手段对脑组织血流灌注进行监测。由于本组患者偏年轻,血管病变不明显,未见明显神经并发症。

3.5 心肌保护方法 全胸腔镜心脏手术的心肌保护方法主要有 3 种:①腔镜下阻断升主动脉,经主动脉根部顺行灌注心肌保护液;②经一侧股动脉插入三腔气囊导管至主升动脉,一腔充气后阻断升主动脉,另外两腔灌注心肌保护液和监测灌注压力;③不阻断升主动脉,减慢心率,跳动下完成心脏手术或诱颤下操作^[12]。本院主要采取第一种方法,应用特制加长型灌注针,4:1 含血冷停搏液进行灌注,心脏停搏充分,升主动脉开放后均自动复跳,无严重心律失常。Schwartz 等^[13]比较胸腔镜 ECC 下心肌保护与常规开胸 ECC 心肌保护效果,发现二组间手术前后左心室

舒张末容量负荷和心肌超微结构变化无明显差异。表明胸腔镜心脏手术中心肌保护技术可行,达到常规心脏手术 ECC 的心肌保护效果。

综上所述,全胸腔镜心脏手术由于手术切口和视野的需要,经外周血管插管,逆行灌注,但其 ECC 管理以及心肌保护方法与常规心脏手术类似。VAVD 可以改善静脉引流;逆行灌注可能存在神经并发症的风险,术中脑血流量的监测及脑保护措施有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] 程云阁,俞世强,康云帆,等.电视胸腔镜心脏手术 58 例总结[J]. 中国内镜杂志,2003,9(11):45-47.
- [2] 刘健,张晓慎,郭惠明,等.完全胸腔镜再次三尖瓣置换手术 1 例[J]. 中华胸心血管外科杂志,2014, 30(6):379.
- [3] Kiaii B, Bainbridge D, Fernandes P. Surgical, Anesthetic, Perfusion-Related Advances in Minimal Access Surgery[J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2007,11(4): 282-287.
- [4] Schorey P, Wellens F, De Geest R, et al. Minimally invasive video-assisted mitral valve repair short and midterm results[J]. J Heart Valve Dis, 2001,10(5):579-583.
- [5] Shann K, Melnitchouk S. Advances in Perfusion Techniques: Minimally Invasive Procedures [J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2014, 18(2): 146-152.
- [6] 程云阁,俞世强,段大为,等.微创心脏手术中周围体外循环 120 例总结[J]. 中国循环杂志,2003,18(1):52-53.
- [7] 段大为,李彤,张文芳,等.全胸腔镜心脏手术体外循环插管的选择[J]. 生物医学工程与临床,2010,14(3):225-228.
- [8] Lei Q, Zeng QS, Zhang XS, et al. Superior vena cava drainage during thoracoscopic cardiac surgery: Bilateral internal jugular vein sheaths versus one percutaneous superior vena cava cannula [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2014, 28(4): 926-930.
- [9] Field ML, Al-Alao B, Mediratta N, et al. Open and closed chest extrathoracic cannulation for cardiopulmonary bypass and extracorporeal life support: methods, indications, and outcomes [J]. Postgrad Med J, 2006, 82(967):323-331.
- [10] Lin PL, Chang CH, Chu JJ, et al. Video-assisted artery bypass grafting during hypothermic fibrillatory arrest [J]. Ann Thorac Surg, 1997, 63(2):1113-1117.
- [11] Yaffee DW, Galloway AC, Grossi EA. Editorial analysis: impact of perfusion strategy on stroke risk for minimally invasive cardiac surgery [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2012, 41(6):1223-1224.
- [12] 程云阁,王跃军,张泉,等.完全胸腔镜下体外循环心脏手术 674 例临床分析[J]. 中华外科杂志,2007,45(22): 1521-1523.
- [13] Schwartz DS, Ribakove GH, Grossi EA, et al. Minimally invasive cardiopulmonary bypass with cardioplegic arrest: a close chest technique with equivalent myocardial protection [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996, 111(3): 556-566.

(收稿日期:2014-09-22)

(修订日期:2014-10-08)

· 临床经验 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.01.14

体外循环在非心脏手术急诊患者中的救治体会

范卫英, 李 冰

[摘要]:目的 回顾总结本院 1999 年至 2013 年急诊体外循环(ECPB)在非心脏手术急诊抢救中的应用经验。**方法** 共完成 8 例 ECPB 在非心脏外科手术急诊抢救中的应用,其中外伤性锁骨下动脉破裂大出血 2 例、胸腹贯通伤致上腔静脉破裂大出血及左主支气管不全断裂伤 1 例、右全肺切除致肺动脉损伤破裂大出血 1 例、右肺叶切除致气管下段不全断裂 1 例、食管-主动脉瘘手术 1 例、全胃切除术致下腔静脉撕裂大出血 1 例、气管隆突恶性肿瘤行隆突重建 1 例。3 例采用升主动脉-右房(或腔静脉)转流技术,5 例采用股动-静脉转流技术。**结果** 8 例 ECPB 均顺利实施,体外循环时间 46~150(68.32±11.1) min,顺利完成原有疾病及继发损伤的手术,其中有 1 例术中出现室颤,经胸内直接除颤后恢复正常,4 例红细胞比容<0.21,3 例出现高钾血症,经过输注红细胞、超滤等处理后恢复正常。**结论** ECPB 技术的应用,使传统方法难以完成的高难度非心脏外科手术可获成功,也为非心脏手术中大出血及顽固性低氧血症等急诊抢救提供新的救治手段。

[关键词]: 体外循环;非心脏手术;急诊抢救

Treatment experience of emergency cardiopulmonary bypass used in patients with non cardiac operation

Fan Wei-ying, Li Bing

Department of Anesthesiology, Longyan NO.1 Hospital, affiliated with Fujian Medical University, Longyan, Fujian 364000, China

[Abstract]: Objective To summarize the experience of emergency cardiopulmonary bypass (ECPB) used in non-cardiac operation patients in our hospital from 1999 to 2013. **Methods** A total of eight cases of ECPB used in non-cardiac operation in emergency rescue were completed, including two cases of traumatic subclavian artery rupture, one case of abdominal penetrating injury of superior vena cava rupture and left main bronchus insufficiency fracture injury, one case of pulmonary artery rupture caused by right pneumonectomy, one case of lower trachea insufficiency fracture caused by right trachea lobectomy; one case of esophageal arterial fistula operation; one case of inferior vena cava tear caused by total gastrectomy; one case of tracheal carina tumors underwent carina reconstruction. Aortic and right atrial (or superior vena cava) bypass technique were used in three cases, femoral arteriovenous bypass technique was used in five cases. **Results** All cases of ECPB were successfully implemented, cardiopulmonary bypass time was 46 - 150 (68.32 ± 11.1min) min. The operation original disease and secondary injury of were successfully completed. Ventricular fibrillation occurred in one patient, sinus rhythm was restored after transthoracic defibrillation. The hematocrit < 0.21 occurred in four cases and hyperkalemia happened in three cases, all of whom return to normal by red blood cell transfusion or ultrafiltration therapy. **Conclusion** The high risk non-cardiac operations can be successfully completed by the application of ECPB technology. It provides a new method for the emergency rescue in massive hemorrhage or refractory hypoxemia of non-cardiac surgical operation.

[Key words]: Extracorporeal circulation; Non-cardiac operation; Emergency treatment

本文回顾总结本院 1999 年至 2013 年应用急诊体外循环(emergency cardiopulmonary bypass, ECPB)救治非心脏手术患者 8 例且效果良好的经验,现报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 8 例患者,男 5 例,女 3 例,年

龄 14~62 岁。体重 44~78 kg。疾病种类:外伤性锁骨下动脉破裂大出血 2 例、胸腹贯通伤致上腔静脉破裂大出血及左主支气管不全断裂伤 1 例、右全肺切除致肺动脉损伤破裂大出血 1 例、右肺叶切除致气管下段不全断裂 1 例、食管-主动脉瘘手术 1 例、全胃切除术致下腔静脉撕裂大出血 1 例、气管隆突恶性肿瘤行隆突重建 1 例。

1.2 麻醉方法 3 例应用气管插管静吸复合麻醉,5 例应用双腔支气管导管插管静吸复合麻醉。

作者单位: 364000 龙岩,福建医科大学附属龙岩第一医院麻醉科

1.3 体外循环方法 常规升主动脉—右房(或腔静脉)插管转流 3 例,经股动脉—股静脉转流 5 例,本组患者均采用德国 Jostra HL20 型人工心肺机,国产西京成人型膜式氧合器,预充用乳酸林格液、6%羟乙基淀粉(130/0.4,万纹)、白蛋白,转流中酌情加入甘露醇、碳酸氢钠、全血、血浆、呋塞米等,并常规连接超滤器,必要时进行超滤,灌注流量 30~80 ml/(kg·min),维持血压 50~80 mm Hg,鼻咽温度 32~35℃。

1.4 围术期出血量估计及血液回收 8 例患者中有 4 例入室后即进行自体血回收,余 4 例考虑可能血液污染未进行回收。术前、术中出血量=引流瓶中血量+自体血回收罐中血量+转流前氧合器储血罐回收血量+纱布称重血量。自体血回收量=自体血回收罐中血量+机残血血量。

2 结果

8 例患者转流前出血量为 1 100~3 500 ml,术中出血量 2 300~5 500 ml,4 例血液未污染者回收处理自体血 2 800~5 200 ml,8 例患者均顺利完成原有疾病及继发损伤的手术。体外循环建立时间为 13~49 (24.55±3.23) min,20 min 内建立者 5 例、20~30 min 内 2 例、1 例建立体外循环时间达 49 min。8 例转流中均未停跳,转流时间 46~150 (68.32±11.1) min。其中有 1 例术中出现室颤,经胸内直接除颤后恢复正常。转流后 10 min 行血气分析,4 例红细胞比容 <0.21 和 3 例出现高钾血症,经过输注红细胞、超滤等处理后恢复正常。停机前检查血气均基本正常。3 例情况稳定者回普通病房,5 例进入 ICU 继续治疗,3 例 14 天后康复出院,4 例 1 个月后出院,1 例术后出现急性肾功能不全进行血液透析,56 天后出院。

3 讨论

3.1 20 世纪 50 年代,随着体外循环成功应用于心脏畸形的矫正,研究人员开始尝试在一些非心脏手术中应用体外循环,此后随着理论和实践的不断深入和完善,体外循环技术被更理性的应用于难以解决的复杂血管手术、神经外科手术、泌尿和腹部外科手术、胸科手术、移植手术、肿瘤治疗、意外低温抢救,以及难以控制的大血管损伤出血和难以控制的低氧血症等情况的处理^[1-2],也用于急诊外科的重症抢救,如心肺复苏、心脏创伤等^[3]。本文中 8 例患者均属于一般的麻醉和手术技巧难以完成手术、止血和维持正常的氧供,难以维持机体血流动力学

和内环境的稳定,最终考虑应用 ECBP 技术并获得良好的效果。

3.2 当非心脏手术患者术中出现大出血、呼吸道梗阻、窒息、呼吸心跳骤停等常规处理无效时要考虑到 ECBP,并尽早肝素化和回收血液以减少血液的浪费。ECBP 时间紧迫,必须分秒必争。为提高 ECBP 工作质量和应急能力,平时应加强训练,并做好器械、设备及药物等的准备,并由熟练的专业人员进行操作。要建立一套完整的规范制度和操作程序,在紧急情况下能有条不紊地做出正确而快速的反应,提高抢救成功率^[4-5]。同时临床医生要熟知抢救技能,密切配合,采取正确的措施延续患者生命,如按压止血、气管插管及辅助呼吸,必要时心肺复苏、使无血流时间尽量缩短等待体外循环的建立。

3.3 ECBP 多采用股动脉—股静脉浅低温并行循环、升主动脉—右房并行或全体外循环、左心转流等^[6]。本组中有 5 例采取经股动脉—股静脉浅低温并行循环,3 例已开胸者采用升主动脉—右房(或腔静脉)插管转流并行循环,乳酸林格液和万纹预充,必要时预充红细胞或血浆,如出现水负荷过重可行超滤,定期检查血气,维持内环境稳定。待主要手术步骤完成、心脏前后负荷及心肌收缩力正常、循环及内环境稳定即可停机。

ECBP 技术的应用,使传统方法难以完成的高难度非心脏外科手术可获成功,也为非心脏手术中大出血及顽固性低氧血症等急诊抢救提供新的救治手段^[7]。

参考文献:

- [1] 邓小明,姚尚龙,于布为,黄宇光.主编.现代麻醉学[M].第4版.北京:人民卫生出版社,2014,1840-1847.
- [2] 姚尚龙,龙村.主译.体外循环原理与实践[M].第3版.人民卫生出版社,2009,494-503.
- [3] Mooney MR, Arom KV, Joyce LD, et al. Emergency cardiopulmonary bypass support in patients with cardiac arrest [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 1991, 101(4): 450-452.
- [4] 姜冠华,张广福,张鲁英,等.急诊体外循环在心肺复苏中的应用[J].中华急诊医学杂志,2002,10(6): 398-399.
- [5] 姜冠华,王振祥,张广福,等.心肺复苏中应用急症体外循环的探讨[J].中华麻醉学杂志,1997,17(10): 619-620.
- [6] 程邦昌,涂重凡,毛志福,等.非常规心脏手术的应急体外循环[J].中华急诊医学杂志,2002,11(5): 54-55.
- [7] 张曙东,张冰,孙卫红,等.体外循环技术在非心脏外科手术及急诊抢救中的应用[J].中国体外循环杂志,2013,11(1): 27-30.

(收稿日期:2014-12-25)

(修订日期:2015-01-06)

· 临床经验 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.01.15

不停跳冠状动脉旁路移植术中紧急建立体外循环的实施体会

李雪莲, 韩波, 戴炳光

[摘要]:目的 总结不停跳冠状动脉旁路移植术(OPCAB)体外循环的准备及术中紧急转机完成手术的体会。**方法** 本院自 2004 年 1 月至 2014 年 7 月共完成冠状动脉旁路移植术 243 例,其中 OPCAB 197 例,干备 12 例,湿备 16 例,常备 169 例。因术中病情突变,药物无法控制或除颤无效紧急转机 13 例。**结果** 13 例紧急体外循环,平均体外循环时间(144.40±61.97) min,平均住院(17.38±7.16) d 治愈出院,1 例术后第三天死于严重低心排。**结论** OPCAB 术中预先的紧急体外循环的应对策略是必要的。

[关键词]: 不停跳冠状动脉旁路移植术;紧急体外循环

Implementation strategies of emergency cardiopulmonary bypass in off-pump coronary artery bypass grafting surgery

Li Xue-lian, Han Bo, Dai Bing-guang

The No.4 Hospital of Jinan, Shandong Jinan 250031, China

[Abstract]: Objective To summarize the experience of preparation and emergency foundation of cardiopulmonary bypass (CPB) in off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB) surgery. **Methods** Of 243 cases of coronary artery bypass grafting (CABG) surgery were completed in our hospital from January 2004 to July 2014. 197 were OPCAB. CPB circuits were prepared in all cases including 12 with dry preparation, 16 with wet preparation, and 169 of them with normal preparation. A total of 13 OPCAB were converted to CPB because of lack of response to drugs or electric defibrillation. **Results** The average CPB time and hospital stays were 144.4±61.97 minutes and 17.38±7.16 days, respectively. 1 of the 13 patients died of low cardiac output syndrome. **Conclusion** The implementation strategy of emergency cardiopulmonary bypass in OPCAB is feasible.

[Key words]: Off-pump coronary artery bypass grafting; Emergency cardiopulmonary bypass

冠状动脉旁路移植(coronary artery bypass grafting, CABG)术是外科治疗急性冠脉综合征的有效方法之一。有文献指出,非体外循环冠状动脉旁路移植(off pump coronary artery bypass, OPCAB)术手术具有创伤小,并发症少,恢复快,死亡率低等优点^[1],是目前外科医生首选的手术方法^[2-3]。但 OPCAB 的缺点是暴露靶血管和吻合时不如在心脏静止下操作满意,手术操作易影响循环系统稳定,而且这种循环系统的波动是剧烈的,有时难以预测。因此,及时识别并果断建立体外循环,及早减轻心脏负荷,恢复心肌供血,为患者安全提供强有力的保障是十分重要的。目前,OPCAB 仍不能完全替代 CABG^[4],由于在基层医院手术量少,若每天常规湿备或干备一台机器,多少都会浪费一些体外循

环耗材,增加了患者的经济负担。因此,对突发事件的正确处理就是对灌注师的考验。现将本院 OPCAB 术中紧急转为体外循环下行 CABG 的体会总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院自 2004 年 1 月至 2014 年 7 月共完成 CABG 243 例,年龄 45~87 岁。其中急诊手术 19 例,左主干病变 87 例;心功能分级(NYHA 分级) I 级 22 例, II 级 177 例, III 级 32 例, IV 级 12 例。243 例中 OPCAB 197 例(81%),其中 13 例在术中紧急转为体外循环行 CABG。

1.2 体外循环准备方法 有三种备机方法:①湿备:按常规方式进行体外循环准备,完成装机、预充,排气、氧合器和体外循环管路内循环备用;动、静脉插管不拆封置于随手拿到的位置,外科医生根据情

况缝主动脉荷包,酌情给肝素 1 mg/kg 或 3 mg/kg,常规 ACT 监测。②干备:完成装机,但不预充。③常备:即每台手术灌注师到位,体外循环机、氧合器、动脉微栓滤器、体外循环管路、动、静脉插管、肝素等常用药品、物品备齐备用,常规监测 ACT。

1.3 手术相关资料 手术均由同一组外科医生完成,术前计划手术方式均选用 OPCAB 术式。

2 结果

243 例中 197 例为 OPCAB 术,体外循环干备 12 例,湿备 16 例,常备 169 例。12 例干备中有 4 例(33.3%)紧急体外循环,其中 1 例因最后一个吻合口位置较深,搬动心脏血压不能维持;1 例频发室性早搏二联律、三联律,药物处理无效;2 例顽固性低血压转体外循环并行不停跳完成手术。16 例湿备中有 3 例(18.7%)紧急体外循环,其中 1 例频发室上性心动过速;2 例顽固性低血压转体外循环并行不停跳完成手术。169 例常备中 6 例(3.6%)紧急体外循环,平均装机时间约 5~10 min。其中 3 例因患者血管条件较差,又年轻,为确保术后效果,术中临时决定转体外循环心脏停跳下完成手术;其余 3 例中,1 例顽固性室颤,20 J 除颤,心律转复后维持时间较短,反复 2 次除颤后转体外循环完成手术;2 例顽固性低血压患者中的 1 例因血管条件较差,选择了心脏停跳下完成手术;另 1 例在体外循环并行不停跳下完成手术,停机前行 IABP 辅助。13 例紧急转体外循环的平均时间(144.4 ± 61.97) min,术后呼吸机辅助呼吸时间(60 ± 66.44) h,ICU 时间(4.84 ± 3.05) d,平均住院时间(17.38 ± 7.16) d;术后 1 例并发急性肾功能衰竭;2 例并发肺感染呼衰,脱机后再次插管呼吸机辅助呼吸,1 例严重低心排术后三天死亡,13 例紧急转体外循环患者的并发症发生率为 30.8%,死亡率 7.7%。

3 讨论

有报道,OPCAB 转为体外循环下的 CABG 发生率最低为 1.1%,最高为 16.3%^[5]。本院为 6.6%。从本组病例中发现,紧急转为体外循环的干备的发生率(33.3%)较湿备(18.7%)和常备(3.6%)的发生率高。在 OPCAB 中选择备体外循环准备方法较多,一旦术中需要紧急建立体外循环时,常备相对于干备或湿备需要增加体外循环装机时间,对灌注师的应变能力要求非常高,充分考验灌注师的水平。笔者通过近十年的摸索,形成了一套完整的应急策略。

3.1 常备不懈与平时训练相结合 注重平时训练以求做到:①有熟练配合各类常规体外循环手术例数的积累;②有丰富的常规体外循环管理的经验;③在常规手术做体外循环准备时,有意识地按紧急装机进行训练,记录所需时间,以备紧急之需;④建立紧急转体外循环的操作流程,并熟记在心。

3.2 充分的体外循环准备 对每一台 OPCAB 手术都做好充分的准备以应对紧急突发事件:①定期维护保养体外循环机,确保体外循环机性能良好;②为缩短装机时间,定制专用体外循环管路,管路含动脉微栓滤器,急用时只与氧合器连接即可预充排气;③建立 CABG 急诊包,包内放动、静脉插管、灌注针、左、右心吸引管、超滤器等;④常用药品、空针、输血器、预充液等用后及时补充;⑤常备 HTK 心肌保护液,以备心脏停跳之需。

3.3 术前慎重选择体外循环准备方法 近年来体外循环灌注技术的提高和设备、材料的改良和更新,年龄因素已不再是体外循环禁忌证。目前,CABG 患者的年龄也在逐年增大,本院最大年龄达 87 岁。因此,①对年龄大、重症、心脏明显增大,显而不易搬动、频发心律失常、严重左心功能低下患者,常规选择干备或湿备。②在安排 OPCAB 手术时尽可能选择随后再安排体外循环手术,既保证了 OPCAB 患者的安全又避免浪费;③了解病变冠脉血管位置、阻塞程度,若估计术中血管吻合困难,选择干备或湿备;④选择体外循环准备方法还应根据主刀医生的经验和技术水平。⑤存在不确定因素或不稳定病变的手术如急性心肌梗死恢复期、急症 CABG 术、严重左主干病变或二次 CABG 等情况时选择“湿备”^[6]。

3.4 把握好转体外循环的时机 冠心病患者一般年龄较大,全身各脏器功能逐渐减退,因此,要做到:①了解患者术前存在的基础疾病。如是否合并肺部疾患、高血压病、脑血管病、糖尿病、血脂异常及肾功能不全等,了解患者的身高、体重、相关检查结果及实验室检查指标,充分评估患者的心脏功能,如左室射血分数;②灌注师应关注手术进展,清楚手术步骤风险;③随时关注病情变化,遇到手术有难度或病情变化经药物处理仍难以维持心律、血流动力学的稳定时,尽早与主刀医师沟通,共同评估病情,尽早转体外循环完成手术。本文总结的 6 例常备状态下紧急装机转体外循环的 1 例死亡病例就是术中低血压,大剂量泵入血管活性药物[副肾素 40 ml/h 泵入(公斤体重 $\times 0.03$)]仍无法维持血流动力学稳定,持续时间较长才紧急转体外循环,转流开始虽积极纠正酸碱和电解质紊乱,维持血流动力学稳定,肾脏

功能恢复,在并行不停跳下完成手术。停机前行主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon counterpulsation, IABP)辅助,但因严重低心排术后三天死亡。单纯靠大剂量血管收缩药物来维持循环,可严重影响周围脏器和组织的灌注,造成重要脏器功能障碍^[7]。因此,应尽早快速装机,在体外循环辅助下完成手术。

3.5 体外循环的管理 通常 OPCAB 需要转为体外循环下 CABG 者,在转机开始前,均有一定程度的血流动力学不稳定、血压下降的过程,建立体外循环相对紧急,要求体外循环医生在紧急情况下临危不乱,有条不紊的完成装机、追加肝素、检查动脉血气、ACT 值、以及各项装置无误后方可开始转机。体外循环期间不仅需要维持机体氧供需平衡、血流动力学稳定,而且要积极纠正低血压期间导致的组织酸碱平衡紊乱。并行循环时肛温维持在 $>35^{\circ}\text{C}$, 此时大量预充液进入体内必将导致血红蛋白和红细胞比容(Hct)降低,积极使用超滤技术,必要时使用悬浮红细胞,转流中积极调节水电解质平衡,维持合理的胶体渗透压,争取在停机时血气及各项生化指标在正常范围,转中保持 $\text{Hct}>0.26$, 使血液具有足够运载氧的能力,为术后患者心功能的恢复打下良好基础。

3.6 IABP 技术的应用 开展 OPCAB 的单位不仅要有体外循环作保障,还要配备 IABP 装置。IABP 是一种机械辅助循环方式,它能增加冠状动脉血流,

使心肌供氧增加,左室后负荷减轻,使衰竭的心脏功能得到改善。尽早应用 IABP,可以为急性冠脉综合征发生严重低心排出量的患者争取较多的抢救时间,提高抢救成功率,降低死亡率。

参考文献:

- [1] Reuthebuch O, Koechlin L, Gahl B, *et al.* Off-pump compared to minimal extracorporeal circulation surgery in coronary artery bypass grafting [J]. *Swiss Med Wkly*, 2014, 144: w13978.
- [2] Unic D, Baric D, Brkic K, *et al.* Off-pump myocardial revascularization attenuates endothelin-1 expression in systemic, pulmonary, and coronary circulation [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2014, 126(21-22):710-717.
- [3] Morris CD, Puskas JD, Pusca SV, *et al.* Outcomes after off-pump reoperative coronary artery bypass grafting[J]. *Innovations (Phila)*, 2007, 2(1):29-32.
- [4] Godinho AS, Alves AS, Pereira AJ, *et al.* On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery: a meta-analysis[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2012, 98(1):87-94.
- [5] Edgerton JR, Dewey TM, Magee MJ, *et al.* Conversion in off-pump coronary artery bypass grafting: an analysis of predictions and outcomes [J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(4):1138-1143.
- [6] 万峰,张坚,徐丽,等.非体外循环冠状动脉搭桥术的体外循环准备策略[J].*北京医学*,2004,26(1):55.
- [7] 王萍,邹弘麟,孙小林,等.肾上腺素类血管活性药物在体外循环心脏术后的应用效果分析 [J].*昆明医学院学报*,2010,(8):107-108.

(收稿日期:2014-09-28)

(修订日期:2015-01-14)

(上接第 10 页)

- [6] Roche AM1, James MF, Bennett-Guerrero E, *et al.* A head-to-head comparison of the *In vitro* coagulation effects of saline-based and balanced electrolyte crystalloid and colloid intravenous fluids [J]. *Anesth Analg*, 2006, 102(4): 1274-1279.
- [7] Feldheiser A1, Pavlova V, Bonomo T, *et al.* Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(2): 231-240.
- [8] Hartog CS, Reuter D, Loesche W, *et al.* Influence of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis: a systematic review [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(11): 1725-1737.
- [9] Rasmussen KC, Johansson PI, Hojskov M, *et al.* Hydroxyethyl starch reduces coagulation competence and increases blood loss during major surgery: results from a randomized controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2014, 259(2): 249-254.
- [10] Tynngard N1, Berlin G, Samuelsson A, *et al.* Low dose of

hydroxyethyl starch impairs clot formation as assessed by viscoelastic devices [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2014, 74(4):344-350.

- [11] Caballo C1, Escolar G, Diaz-Ricart M, *et al.* Impact of experimental haemodilution on platelet function, thrombin generation and clot firmness: effects of different coagulation factor concentrates [J]. *Blood Transfus*, 2013, 11(3):391-399.
- [12] Rau J, Rosenthal C, Langer E, *et al.* A calcium-containing electrolyte-balanced hydroxyethyl starch (HES) solution is associated with higher factor VIII activity than is a non-balanced HES solution, but does not affect von Willebrand factor function or thromboelastometric measurements--results of a model of *In vitro* haemodilution [J]. *Blood Transfus*, 2014, 12(2): 260-268.

(收稿日期:2014-12-11)

(修订日期:2015-01-05)

· 病例报告 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.01.16

体外循环支持下离断大肢体再植手术

方凯凯,李颖,王春书,江丽红,王国军

[摘要]:目的 探讨体外循环(ECC)技术应用于离断大肢体再植手术的可行性及临床疗效。方法 1例上臂离断伤患者,采用体外循环技术支持下行离断肢体再植术。结果 本例手术和转流时间 126 min,回收创面失血 1 900 ml,远端肢体从损伤至自身供血时间为 6 h,手术中血压平稳,手术顺利。ICU 滞留 63 h,肢体功能恢复良好。结论 ECC 技术临床应用于离断大肢体手术是可行有效的。

[关键词]: 肢体再植;肢体保护;体外循环

Reservation of amputated extremities asisted by extracorporeal circulation

Fang Kai-kai, Li Ying, Wang Chun-shu, Jiang Li-hong, Wang Guo-jun

Department of Anesthesiology, PLA NO.454 Hospital, Nanjing 210002 China

Corresponding author: Wang Guo-jun, Email: guojun454@163.com

[Abstract]: Objective To discuss the feasibility and effectiveness of extracorporeal circulation (ECC) assisted replantation of amputated limbs. Methods One case suffered from severe amputation of the right upper limb. After debridement, axillary artery and vein were cannulated and perfusion with anticoagulated autologous blood was performed for 126 min. O₂, CO₂, Hb, lactate, potassium, pH, loss of blood, BP, SpO₂, and ECG were monitored. Results The operation/ ECC time was 126 min. The amount of autologous blood salvage from the wound was 1900 ml. During surgery, the blood pressure was stable. After 63-hour stay in ICU, the limb function was restored. Conclusion The feasibility of ECC technique in replantation of amputated limbs was demonstrated.

[Key words]: Extremity preservation; Replantantion; Extracorporeal circulation;

断肢再植技术进展迅速,但其还存在离断肢体保存时间限制问题,是许多中心迄今未能解决的难题。有动物实验证实体外循环(extracorporeal circulation, ECC)技术可用于离断肢体以达到缩短肢体缺血缺氧时间,延长保存时间的目的^[1]。但此方法临床应用国内外尚未见报道,本院于 2012 年 8 月 17 日成功将 ECC 技术用于 1 例上臂不完全离断肢体再植手术,为 ECC 技术用于离断大肢体再植手术提供一定的经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者男性,47 岁,车祸时右上肢被汽车和高速公路护栏挤压受伤。诊断:(1)右上肢不全离断伤:①右肱动、静脉、头静脉、贵要静脉离

断,远端肢体缺血;②右正中神经、尺神经断裂,桡神经损伤;③右肱二头肌、肱肌、肱三头肌断裂。(2)创伤性失血性休克。

1.2 治疗方案 由于患者病情重,手术面临的问题及危险因素有:①肢体缺血时间长,组织内血栓形成,血管吻合大肢体通血后肢体因栓塞缺血坏死;②肢体离断位置较高,常规再植手术可能存在失血过多,离断肢体缺血时间过长,危及患者生命。经过专家讨论及患者知情同意,急诊清创并在 ECC 技术支持下行断肢再植手术治疗。

1.3 离断肢体 ECC 方法 患肢彻底清创后解剖创面游离出肱动脉和头静脉远端断端,清理血管内血栓后,头静脉置入 18G 静脉留置针,通过静脉延长管与膜式氧合器(希健婴儿型,西安)、动脉微控过滤器(婴儿型,宁波菲拉尔)建立 ECC 回路。循环回路预充液为乳酸林格液 500 ml,红细胞悬液 1 U, 20%甘露醇 20 ml,甲泼尼龙 200 mg,4%碳酸氢钠 30 ml。ECC 回路内加入肝素 40 mg,维持 ACT>480 s。

基金课题:南京军区资助面上课题(12MA043)

作者单位:210002 南京,南京解放军第 454 医院麻醉科(方凯凯、王国军),骨科(李颖、王春书、江丽红)

通讯作者:王国军,Email: guojun454@163.com

人工心肺机(JOSTRA-20 型)主泵经头静脉灌注流量 80~120 ml/min,副泵回收术野创面失血至储血罐,经过滤后回输入膜肺。循环回路液体温度维持在 35℃左右,监测全身及回路内血气和电解质状况,维持其在正常范围。

2 结果

ECC 灌注时间 126 min,回收创面失血 1 900 ml,远端肢体从损伤至自身供血时间为 6 h,手术中血压平稳,手术顺利。ICU 滞留 63 h,无严重并发症发生,经过康复治疗肢体功能恢复良好。

3 讨论

大肢体离断伤主要以车祸伤、意外损伤、工伤为主,是 23~50 岁青壮年重要的致残原因之一。大肢体再植是临床治疗大肢体离断的理想方法。传统离断肢体冷冻保护方法效果欠佳,具有时间限制性,对离断肢体造成冷损伤。不能早期有效恢复离断肢体血液供应,无法从根本上改变组织的缺血缺氧情况。

有学者对 ECC 技术应用离断肢体再植手术的可行性和有效性进行了实验研究^[2],但未见临床应用报道,笔者认为 ECC 技术在离断肢体再植中的作

用包括以下几方面:① 尽早有效的恢复离断肢体的供血和供氧;② 回收创面失血,节约手术用血;③ 给手术医生创造了充裕的手术时间,使其从容手术;④ 为患者保留了很可能失去的肢体。对于本病例采用了头静脉逆行灌注,是因为考虑到肱动脉顺行灌注可能将分支静脉内血栓流入体循环引起肺动脉栓塞。对于远端肢体的灌注效果,一方面通过远端肢体的皮肤颜色进行观察,另一方面还可通过肱动脉断端远侧的血液流出情况进行观察,两方面的观察都证明对肢体的灌注是有效的。笔者掌握了 ECC 基本原理和技术为应用于离断大肢体再植实施打下了基础,为临床大肢体再植的成功救治提供参考。

参考文献:

- [1] Stoney WS. Evolution of cardiopulmonary bypass [J]. *Circulation*, 2009, 119(21): 2844-2853.
- [2] Constantinescu MA, Knall E, Xu X, Kiermeir DM, *et al*. Preservation of amputated extremities by extracorporeal blood perfusion; a feasibility study in a porcine model. *J Surg Res*, 2011, 171(1):291-299.

(收稿日期:2014-09-25)

(修订日期:2014-11-03)

(上接第 32 页)

- [20] Poelzing S, Rosenbaum DS. Nature, significance, and mechanisms of electrical heterogeneities in ventricle [J]. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 2004, ;280(2):1010-1017.
- [21] 胡盛寿,张国平,朱晓东,等.巨大心脏瓣膜置换手术后远期疗效的观察[J]. *中华外科杂志*, 1996,34(3): 164-166.
- [22] Segura AM, Frazier OH, Buja LM. Fibrosis and heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(2):173-185.
- [23] Borger MA, Yau TM, Rao V, *et al*. Reoperative mitral valve replacement; importance of preservation of the subvalvular apparatus [J]. *Ann Thorac Surg*, 2002,74(5): 1482-1487.
- [24] Rosenhek R, Rader F, Klaar U, *et al*. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. [J]. *Circulation*, 2006, 113(18):2238-2244.
- [25] Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, *et al*. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial [J]. *Lancet*, 2013, 382(9905): 1638-1645.
- [26] Xydias S, Rosen RS, Ng C, *et al*. Mechanical unloading leads to echocardiographic, electrocardiographic, neurohormonal, and histologic recovery [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2006, 25(1):7-15.
- [27] Levin HR, Oz MC, Chen JM, *et al*. Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading [J]. *Circulation*, 1995, 91(11): 2717-2120.
- [28] Xu Y, Tang T, Ding Y, *et al*. Improved cardiac performance by rosuvastatin is associated with attenuations in both myocardial tumor necrosis factor-alpha and p38 MAP kinase activity in rats after myocardial infarction [J]. *Am J Med Sci*, 2010, 340(2): 121-127.
- [29] Landmesser U1, Wollert KC, Drexler H. Potential novel pharmacological therapies for myocardial remodelling [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(3):519-527.

(收稿日期:2015-01-26)

(修订日期:2015-02-02)

· 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.01.17

溶血磷脂酸预处理提高心肌梗死区 移植干细胞存活的实验研究

侯剑峰, 刘学彬, 丛祥凤, 胡盛寿, 陈曦

[摘要]:目的 探讨溶血磷脂酸(LPA)预处理对心肌梗死后间充质干细胞(MSCs)移植早期存活率的影响。**方法** MSCs取自雄性SD大鼠,缺氧无血清条件下LPA预处理MSCs,ELISA法测定培养液中血管内皮生长因子(VEGF)含量。冠状动脉结扎法制作雄性SD大鼠心肌梗死(MI)模型。3周后,经超声筛选合格MI大鼠随机分为3组:①培养基(DMEM)注射组;心肌梗死区细胞培养基注射($n=24$);②MSCs组;心肌梗死区雄性MSCs注射($n=26$);③L-MSCs组($n=27$):心肌梗死区LPA预处理的雄性MSCs注射组,细胞注射量为 2×10^6 。Real time-PCR技术检测SRY基因(Y染色体),TUNEL的方法评价移植细胞凋亡,免疫组化检测毛细血管密度,超声心动图评价心功能。**结果** LPA预处理显著提高了缺氧无血清条件下MSCs的VEGF分泌;与单独MSC移植相比,LPA预处理显著提高了移植MSCs存活率[1 h:(50.93 ± 11.43)% vs. (23.63 ± 2.24)%, $P=0.28$;1 d:(34.96 ± 12.1)% vs. (14.75 ± 1)%, $P=0.31$;1周:(1.38 ± 0.35)% vs. (0.69 ± 0.14)%, $P=0.44$];减少了移植MSCs凋亡,同时促进了局部毛细血管的新生,但没有获得心功能的显著改善。**结论** LPA预处理能够提高移植MSCs存活,增强其旁分泌作用,促进血管的发生,是一种有效地提高MSCs移植存活的策略。

[关键词]: 溶血磷脂酸;干细胞移植;存活;凋亡;心肌梗死;大鼠

Preconditioning by lysophosphatidic acid enhancing early survival of implanted mesenchymal stem cells following myocardial infarction

Hou Jian-feng, Liu Xue-bin, Cong Xiang-feng, Hu Sheng-shou, Chen Xi

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

Corresponding author: Chen Xi, Email: chenxifw@aliyun.com.cn

[Abstract]: Objective To evaluate the effects of lysophosphatidic acid (LPA) preconditioning on early survival of implanted mesenchymal stem cell (MSCs) in rat models of myocardial infarction (MI). **Methods** Male SD rat MSCs were prepared and subjected to hypoxia and serum deprivation. The secretion of vascular endothelial growth factor (VEGF) from MSCs were evaluated by ELISA. MI model was induced by left coronary artery ligation in female SD rats. Three weeks later, the qualified animals were allocated randomly to 3 groups, 1. DMEM group: to receive intramyocardial injection with 30 μ l DMEM, 2. MSCs group: to receive intramyocardial injection with 2×10^6 male rat MSCs, and 3. L-MSCs group: to receive intramyocardial injection with 2×10^6 LPA-preconditioning male MSCs. Cell survival was assayed with quantitative real-time polymerase chain reaction to identify Y chromosome gene and apoptosis was assayed with TUNEL staining. Capillary density was estimated by the immunohistochemistry. The echocardiogram (UCG) was used to evaluate the heart function. **Results** LPA (10 μ M) enhanced VEGF release from MSCs under hypoxia/SD *in vitro*. Compared with MSCs group and DMEM group, although there was no difference in the improved heart function, LPA preconditioning significantly enhanced early cell survival rate by nearly 2-fold (1 hour: $50.93 \pm 11.43\%$ vs. $23.63 \pm 2.24\%$, $P=0.28$; 1 day: $34.96 \pm 12.1\%$ vs. $14.75 \pm 1\%$, $P=0.31$; 1 week: $1.38 \pm 0.35\%$ vs. $0.69 \pm 0.14\%$, $P=0.44$), and decreased the apoptotic percentage of implanted MSCs in infarcted myocardium thus increased the number of newly formed capillaries. **Conclusion** LPA preconditioning could be a novel approach for cell transplantation to enhance the early cell survival and the therapeutic potential.

[Key words]: Lysophosphatidic acid; Stem cell transplantation; Survival; Apoptosis; Myocardial infarction; Rat

基金项目:北京市科技新星计划(Z111107054511080);北京市优秀人才培养计划(2013D009008000004);

协和青年科研基金项目(2013XHQN03)

作者单位:100037北京市,中国医学科学院北京协和医学院国家心血管病中心阜外心血管病医院心血管疾病国家重点实验室

通讯作者:陈曦,Email:chenxifw@aliyun.com.cn

细胞移植已成为心肌梗死治疗的新策略,但是移植后干细胞存活率低极大限制了该策略的疗效。在前期细胞研究中笔者发现:溶血磷脂酸(Ly-sophosphatidic acid, LPA)预处理能够拮抗缺氧无血清(hypoxia and serum deprivation, hypoxia/SD)诱导的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)凋亡^[1]。本研究旨在活体动物水平观察 LPA 预处理对心肌梗后 MSCs 移植早期存活率的影响并对初步探讨可能机制。

1 资料与方法

1.1 实验动物与方法 实验动物为 SPF 级 Sprague-Dawley (SD) 大鼠,均由北京市维通利华实验动物技术有限公司提供,6~8 周龄,体重 260~280 g。MSCs 取自雄性 SD 大鼠,缺氧无血清条件下 LPA 预处理第 3 代 MSCs,移植前 4',6-二脒基-2-苯基吲哚盐酸(4',6-diamidino-2'-phe-nylindole, DAPI)标记。采用冠状动脉结扎法建立心肌梗死模型;3 周后,使用超声心动图筛选大鼠心肌梗死模型(左心室短轴缩短率<30%,左心室射血分数<60%)将存活大鼠 90 只随机分为三组,每组 30 只完成第二次手术^[2]:① 培养基(DMEM)注射组:心肌梗死区细胞培养基注射 30 μ l (n=24);② MSCs 组:心肌梗死区雄性 MSCs 单点注射(n=26),细胞注射量为 2×10^6 /只;③ L-MSCs 组(n=27):心肌梗死区 LPA 预处理的雄性 MSCs 单点注射,细胞注射量为 2×10^6 /只。

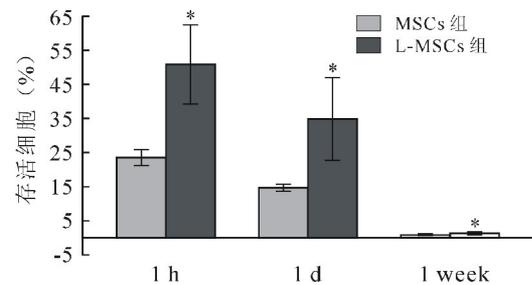
1.2 观察指标 ELISA 法测定培养液中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)含量。移植后 1 h、1 d、1 周,Real-time PCR 定量 Y 染色体基因(sex determining region on Y, SRY)评价细胞存活,SRY 基因的引物序列为:上游引物:5'-CATCGAAGGGTTAAAGTGCCA-3',下游引物:5'-ATAGTGTGTAGGTTGTTGTC-3'^[2];移植后 1 天采用脱氧核苷酸转移酶介导的脱氧三磷酸尿苷缺口末端标记法(TUNEL)检测心肌组织中移植后 MSCs 凋亡情况;移植后 1 周,免疫组化检测血小板/内皮细胞黏附分子-1(platelet/endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)(CD31)评价毛细血管密度,超声心动图评价心脏功能。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 13.0 软件包进行统计学分析,计量数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, $\alpha = 0.05$ 为显著性检验水准。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)含量 Hypoxia/SD 条件下随着培养时间的延长,各组培养液上清中 VEGF 含量随时间延长呈增加趋势,LPA(10 μ M)处理的 L-MSCs 组培养液上清中 VEGF 的含量在各个检测时间点(1 h, 3 h, 6 h, 12 h)均显著高于单纯培养的 DMEM 组,具体结果如表 1 所示。

2.2 Real-time PCR 定量 SRY 基因 所有细胞和心肌组织提取的 DNA 质量完好,OD₂₆₀/OD₂₈₀ 比值均在 1.7~1.9 之间。在 DMEM 组中没有检测到 SRY 基因。如图 1 所示:SRY 基因扩增曲线平行性好,每次扩增曲线之间相差 3.3 个 Ct 值左右,根据 Ct 值和雄性 MSCs 细胞数之间建立的标准曲线,标准曲线方程为:Y=-3.51x+16.91;相关系数 R² = 0.9992。通过 SRY 基因标准曲线建立的方程计算存活细胞数,细胞移植 1 h,L-MSCs 组存活细胞比例约为最初移植总数的(50.93 \pm 11.43)%,其大约为 MSCs 组存活细胞数目的两倍(23.63 \pm 2.24)%,(P=0.011),移植后 1 d 和 1 周,L-MSCs 组存活的 MSCs 比例 1 d:(34.96 \pm 12.1)% vs. (14.75 \pm 1)%(P=0.037);1 周:(1.38 \pm 0.35)% vs. (0.69 \pm 0.14)%(P=0.042),均高于 MSCs 组。



注:不同时间点移植细胞的存活率(%)比较。

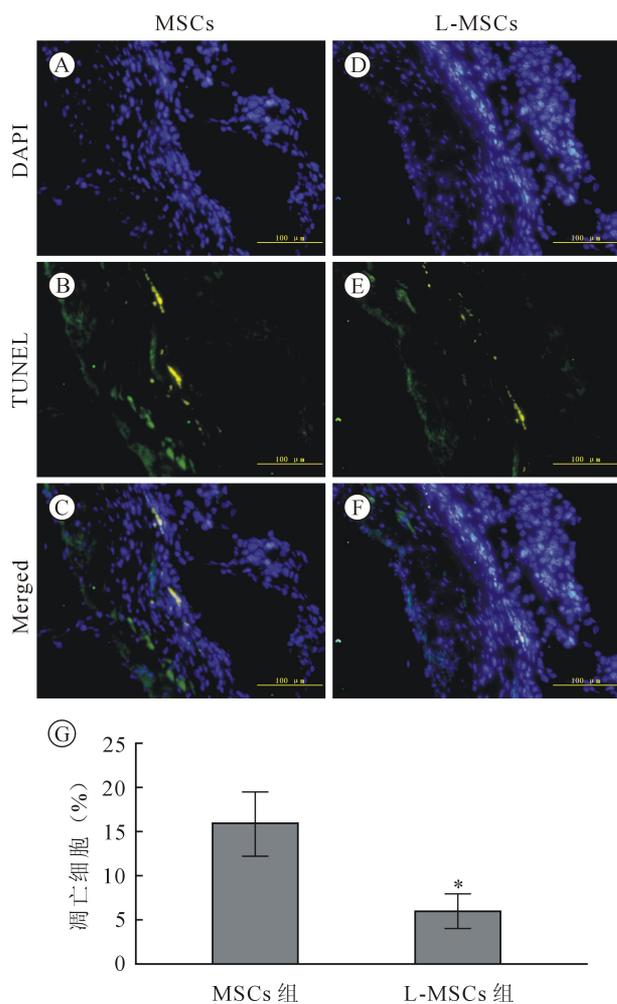
图 1 Real-time PCR 定量分析 MSCs 移植后存活率

表 1 不同时间点培养液上清中 VEGF 含量(n=30, $\bar{x} \pm s$)

组别	1 h	3 h	6 h	12 h
DMEM 组(ng/L)	31.3 \pm 2.5	47 \pm 2.6	67.3 \pm 4.7	109.6 \pm 3.5
L-MSCs 组(ng/L)	35 \pm 3.1*	61 \pm 3.6*	84.7 \pm 3.1*	148.3 \pm 7.1*

注:与对照组比较 * P < 0.05

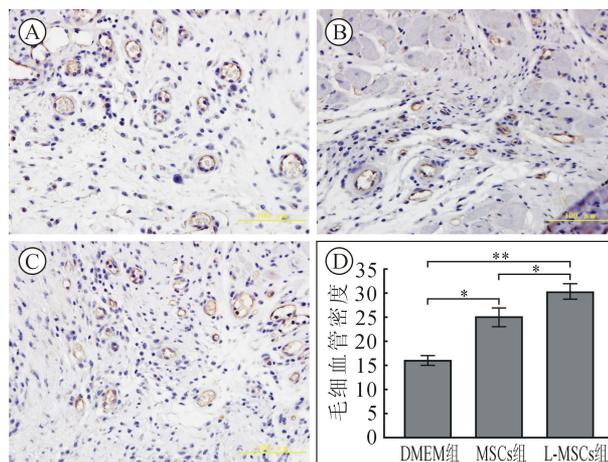
2.3 细胞凋亡 细胞移植后 1 d,组织冰冻切片经荧光显微镜镜检在移植区域内可以发现如图 2 所示:移植的 MSCs 由于 DAPI 标记而发出蓝色荧光,在 DMEM 组中未见标记细胞,TUNEL 阳性的细胞发出黄绿色荧光。细胞移植后 1 d,L-MSCs 组 TUNEL 阳性的凋亡细胞的比例明显低于 MSCs 组(6±2)% vs. (16±3.61)% ($P = 0.024$)。



注:(A, D) DAPI 标记后的 MSCs 在移植区被荧光激发后细胞核呈蓝色;(B, E) TUNEL⁺标记的 MSCs 在移植区被荧光激发后呈细胞核黄绿色;(C, F) 合并影像(G);移植后 1 d 两组细胞凋亡率比较。

图 2 TUNEL 法检测细胞移植后 1 d 两组 MSCs 凋亡发生率

2.4 新生毛细血管密度 如图 3 所示,细胞移植后 1 周,DMEM 组、MSCs 组、L-MSCs 组心肌缺血区的毛细血管密度分别为(16.33±2.52)个/0.2 mm²、(25.0±3.61)个/0.2 mm²和(31.33±3.06)个/0.2 mm²,MSCs 组新生毛细血管密度显著高于 DMEM 组 ($P = 0.034$),这种显著提高的局部毛细血管新生现象在 L-MSCs 组被强化(vs.DMEM 组, $P = 0.008$; vs. MSCs 组, $P = 0.044$)。



注:D:细胞移植后 1 周三组心肌梗死区及梗死边带区新生毛细血管密度比较。

图 3 新生毛细血管密度计数

2.5 心功能评价 细胞移植后 1 周对各个实验组进行超声心动图检测评价心功能。如表 2 所示,L-MSCs 组的左室射血分数和左室短轴缩短率高于 MSCs 移植组和 DMEM 注射组;L-MSCs 组左室收缩末径和左室舒张末径较其他两组也获得了改善的趋势,但是,以上数值的改善均未获得统计学意义。

3 讨论

本研究旨在心肌梗死动物模型中探究 LPA 预处理对移植 MSCs 存活的影响,主要发现有:① 在缺氧无血清条件下,LPA 能够促进 MSC 分泌 VEGF;② LPA 预处理在 MSCs 移植到缺血心肌后不同的时间

表 2 三组超声心动图左心室功能指标比较(n=30, $\bar{x} \pm s$)

组别	左心室射血分数(%)	左心室短轴缩短率(%)	左心室收缩末径(mm)	左心室舒张末径(mm)
DMEM 注射组	43.3±2.1	17.8±3.4	4.9±0.6	6.8±1.8
MSC 移植组	45.2±2.8	20.3±3.3	4.8±0.6	6.3±1.4
L-MSCs 组	48.7±3.6	23.9±4.6	4.6±0.3	5.9±1.1

点(1 h, 1 d, 1 周)明显增强了移植细胞存活;③ 移植 LPA 预处理的 MSCs 在移植后 1 周促进了血管的新生。

研究发现心肌梗死区细胞移植后,由于缺血、失巢凋亡以及炎症反应等因素,大部分细胞在移植后数天之内发生死亡,限制了 MSCs 的治疗作用^[3]。Muller-Ehmsen 等人用 Real-time PCR 的方法对移植后供体细胞的存活情况作了研究,结果发现在大鼠慢性缺血性心肌病模型中移植的 MSCs 在移植后 1 h 左右时,存活率为(25.8 ± 15)% ,移植 2 d 后,存活率为(27.6 ± 8.3)% ,而移植 5 d 后,存活率仅存(4.6 ± 3.9)%^[4]。在本研究中, MSCs 移植 1 h 后, Real-time PCR 方法检测到(23.63 ± 2.24)% 的细胞存活;移植 1 d 和 1 周后,分别还有(14.75 ± 1)% 和(0.69 ± 0.14)% 的细胞存活;进一步研究发现, LPA 预处理显著提高了移植 MSCs 的存活,约为单纯移植 MSCs 存活的 2 倍左右。

在本细胞实验中发现 LPA 通过能够拮抗 Hypoxia/SD 条件诱导的凋亡作用促进细胞存活^[1]。已有研究表明,移植到心肌梗死区的供体细胞的凋亡高峰在移植后 1 d 左右,而在 1 周之后很少再有细胞凋亡的发生^[5]。因此,本研究选择了移植后 1 d 作为检测时间点, TUNEL 检测比较移植到缺血心肌的 MSCs 的凋亡情况发现: MSCs 移植 1 d 后,大约一半的移植细胞由于凋亡而丢失,这一结果与 Nakamura 等人的研究结果相似^[6];而 LPA 预处理后,这种凋亡现象的发生明显少于 MSCs 组,结合本实验的 Real-time PCR 数据,可以初步推断 LPA 预处理在体内对 MSCs 也产生了抗凋亡作用进而促进了移植细胞的存活。

MSCs 移植后的旁分泌效应,特别是促进局部血管新生作用是其改善梗死后心脏功能的重要机制之一^[7]。在本研究发现 LPA 预处理的 MSCs 在缺氧无血清处理后,能够分泌比单纯缺氧无血清处理更多的 VEGF;同时,在心肌梗死边带区, LPA 预处理组移植的 MSCs 获得了更多的新生毛细血管。笔者分析主要原因是由于更多存活的 MSCs 能够释放更多的细胞因子和血管活性因子^[8]。但是,与既往研究结果不同^[9],在本实验中并未获得与 MSCs 移植有关的心功能改善,分析其原因,认为选择了 1 周作为心

功能评价时间点,移植的 MSCs 很难在短暂的时间内迅速发挥其疗效;此外,本研究为减少细胞移植后经针道的细胞丢失选择单点注射,在单个点内能够移植的细胞数量有限,也会影响移植疗效。

总之,本研究初步证实: LPA 预处理能够显著提高移植 MSCs 的存活率,促进了移植区毛细血管密度的增加。迅速有效地提高梗死区 LPA 含量或者使用 LPA 类似功能的药物将会是一种新的有效地抗移植 MSCs 凋亡的治疗策略,其对临床提供了重要的理论依据。

参考文献:

- [1] Chen J, Baydoun AR, Xu R, *et al.* Lysophosphatidic acid protects mesenchymal stem cells against hypoxia and serum deprivation-induced apoptosis [J]. *Stem Cells*, 2008, 26(1): 135-145.
- [2] Zhang H, Hou JF, Shen Y, *et al.* Low level laser irradiation precondition to create friendly milieu of infarcted myocardium and enhance early survival of transplanted bone marrow cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(7): 1975-1987.
- [3] Matar AA, Chong JJ. Stem cell therapy for cardiac dysfunction [J]. *Springerplus*, 2014, 3:440.
- [4] Muller-Ehmsen J, Krausgrill B, Burst V, *et al.* Effective engraftment but poor mid-term persistence of mononuclear and mesenchymal bone marrow cells in acute and chronic rat myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 41(5): 876-884.
- [5] Zhang M, Methot D, Poppa V, *et al.* Cardiomyocyte grafting for cardiac repair: graft cell death and anti-death strategies [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2001, 33(5): 907-921.
- [6] Nakamura Y, Yasuda T, Weisel RD, *et al.* Enhanced cell transplantation; preventing apoptosis increases cell survival and ventricular function [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(2): H939-947.
- [7] Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, *et al.* Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms [J]. *Circulation*, 2004, 109(12): 1543-1549.
- [8] Haider KH, Ashraf M. Preconditioning approach in stem cell therapy for the treatment of infarcted heart [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2012, 111: 323-356.
- [9] 李佳丹, 易军, 陈江, 等. 脂肪来源的间充质干细胞对大鼠心肌梗死后心功能的保护作用 [J]. *中国体外循环杂志*, 2014, 12(1): 54-57.

(收稿日期: 2014-10-23)

(修订日期: 2014-11-15)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.01.18

体外循环红细胞损伤的原因、表现及危害

周玉姣(综述), 于 坤(审校)

[关键词]: 红细胞;体外循环;溶血;亚损伤

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)期间由于各种非生理因素的影响导致红细胞损伤,不仅使血液携氧能力下降,而且红细胞破坏后产生的大量游离血红蛋白(free hemoglobin, FHb)不仅耗竭它们的清除蛋白,同时也造成一系列临床后果,比如体循环和肺循环血管阻力增加、凝血功能改变、血小板功能障碍、肾小管损伤,并且增加死亡率^[1]。CPB 中即时溶血是红细胞损伤最严重的形式,这种即时损伤表现为细胞膜破裂、细胞内的血红蛋白释放到血浆中。除此之外,损伤在溶血阈值以下可能引起亚致死性损伤,而红细胞的亚致死性损伤表现为红细胞脆性增加、变形能力降低、形态学变化及流变性能的改变,红细胞寿命大大缩短,这些受损的红细胞在体内可出现延迟性溶血^[2]。本文就 CPB 致红细胞损伤的原因、损伤的表现及评价指标、对机体的危害作一综述。

1 CPB 致红细胞损伤的原因

1.1 RBC 的机械性损伤 Simmonds 最新研究表明适当的剪切力有助于提高红细胞变形性^[3]。血液经由机械泵、人工肺、微栓滤器、超滤器以及插管管路等组成的体外管路循环系统时,血液持续暴露于非生理性的湍流流场和高剪切力的区域,红细胞由于碾压、撞击、剪切、压差等原因会造成损伤^[4]。影响机械泵和人工肺溶血的因素包括合成材料、结构构型、流场速度、应力分布、驱动方式、暴露时间等参数^[5]。泵管或动脉插管内径过细、泵管压的松紧或位置不当、微栓滤器滤网孔径过细导致的剪切应力过高也会增加血细胞的破坏。大多研究表明血泵内红细胞受到破坏引起溶血主要与受到的切应力(主要是雷诺切应力)和受力时间有关^[4-6],Yen JH 等最近的研究表明红细胞周围的湍流黏性剪切应力造

成溶血的阈值低于单纯的雷诺切应力^[7]。流量恒定的情况下,泵管或动脉插管的内径越细,泵的转速越快,主动脉末端的动脉血流速越快,所受的剪切力越大,对红细胞的损伤就越严重。CPB 时间越长,对红细胞的机械损伤也越严重。

1.2 人工材料的生物相容性 机体自身循环系统完整的内皮是具有完全生物相容性的表面。当血液与人工材料接触后可引起一定程度的防御系统激活,如补体系统激活反应中过敏毒素 C3a 和 C5a 的释放。循环耗材材料是否符合医用材料溶血试验要求和细胞毒性试验要求、材料表面粗糙度、是否疏水性人工表面、有无生物涂层等直接关系到材料的血液相容性,影响其溶血率^[8-9]。

1.3 低温 CPB 多采用低温技术,Millerl 等人研究了温度对溶血的影响,通过研究红细胞在 0℃ 到 30℃ 时红细胞的诱导溶血,发现低温红细胞由于硬脆性具有更大的溶血率。此外,还有少数为冷抗体型的免疫性溶血性贫血,如果体温低于 30℃,可使人体冷抗体反应性增强,引起明显的溶血^[10]。

1.4 负压 CPB 中负压辅助引流和左、右心吸引会使血细胞暴露于负压环境,正常红细胞外形为双凹圆盘状,对负压较敏感,尤其当负压大于 1/3 大气压时,对红细胞的损伤更大,可能引起红细胞爆裂^[11]。

1.5 气血接触 CPB 气血直接接触和气泡周围血细胞的高剪切力会导致血液的机械损伤,氧合器储血室祛泡过程产生的高剪切力会再次使气泡周围血细胞受到损伤;另一方面气血直接接触还会激活补体系统造成血细胞激活和损伤^[12]。

1.6 炎症反应 心脏手术及 CPB 开始后,血浆系统及血细胞即被 CPB 中各种非生理状况所激活,造成播散性炎症细胞活化,引发“瀑布”样级联反应,导致全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。红细胞为双凹圆盘状,细胞膜与血浆接触面积是机体细胞中最大者,红细胞不停地流经各组织的微循环时又需随时变形,这些

作者单位: 100037 北京,中国协和医科大学中国医学科学院阜外心血管病医院体外循环科[周玉姣(研究生)]

通讯作者: 于坤, Email: yुकunfw@163.com

结构和功能特点使红细胞在炎性介质的攻击中受损的程度远比其它细胞严重。自由基是机体正常代谢产物,同时也是一种极具破坏性的炎性介质,可攻击细胞膜的膜性结构,发生脂质过氧化反应。目前已知 CPB 中氧自由基等炎性介质的增加是 CPB 过程中造成红细胞损伤的重要非物理性因素^[11]。

1.7 库血的使用 库血在保存中,血细胞继续消耗血液中的营养成分,排出代谢产物、维持生存状态,但是在这一过程中,红细胞悬液随着贮存时间的延长,细胞内的能量和 ATP 消耗导致红细胞形态发生变化,其膜结构的改变以及对阳离子主动转运功能受阻,细胞变形,脆性增加,容易发生溶血,2 周后, Fhb 高于正常范围(40 mg/L)^[13]。

2 体外循环致红细胞损伤的表现及评价指标

2.1 即时溶血 溶血是指红细胞破裂,血红蛋白逸出到血浆中。CPB 期间多种因素会对红细胞造成损伤导致溶血,血清 Fhb 是反映溶血最直接的评价指标。目前研究一般用标准溶血指数(NIH)作为溶血破坏的重要衡量指标^[14],它代表血泵在单位时间内泵出 100 L 比容标准化血液后所产生的 Fhb 克数,单位为 mg/L,计算公式为: $NIH = \Delta Fhb \times V \times [(100 - Hct/100) \times [100 / (Q \times T)]]$,式中, ΔFhb 为测试时间间隔内 Fhb 的增量值(mg/L); V 为总循环容量(L); Hct 为红细胞比容; Q 为血泵流量(L/min); T 为测试间隔时间(min)。大量研究表明 Fhb 浓度在 CPB 中和 CPB 后升高^[14]。转流时间越长,溶血发生越严重, Fhb 释放量越多。

有实验表明血小板(Plt)与 Fhb 一样亦呈同步线性增加,且二者有明显的相关性^[15]。Plt 增加是因为电阻式全自动血细胞计数仪在计数血小板时与其体积有一定关系,当血液中血细胞碎片的体积与血小板相近时,这些血细胞碎片就会被记录。因此,这时的 Plt 实质上反映的是包括血细胞碎片的数量。这表明 Plt 计数也能反映血细胞的损伤。

血浆中的 Fhb 可与结合珠蛋白(Hp)结合后被输送至肝脏分解。Hp 的主要功能是结合 Fhb,形成稳定的 Hp-Hb 复合物, Hp-Hb 复合物因分子量大,不能通过肾小球滤膜而经尿液排出,可阻止亚铁血红素的漏失并防止溶血导致的肾脏受损。当血浆中增高的 Fhb 超过结合珠蛋白的结合能力时,剩余的 Fhb 少部分与血浆中的血结素结合;一部分转变为高铁血红蛋白,与血浆中清蛋白结合形成高铁血红蛋白清蛋白;大部分通过肾脏排泄,形成血红蛋白尿。增高的 Fhb 形成大量的非结合胆红素滞留血

液中,超过肝细胞的摄取、结合与排泌能力,出现黄疸。

2.2 红细胞的亚损伤 受到损伤的红细胞一部分可能立即发生破裂溶血,一部分仍可保持细胞的完整性。溶血指数反映的是血泵对红细胞的直接损伤,即红细胞破损的数量,不能反映红细胞亚损伤及其程度,也无法预知 CPB 术后 24 h 内出现的延迟性溶血的严重程度。但是,转流血泵的亚致死性损伤比即时红细胞损伤更为严重,因为当有 1 个红细胞发生破损溶血的同时,可有 500 个红细胞发生细胞膜变化,术后 24 h 延迟性溶血量可达即时溶血的 5 倍^[15]。1977 年, Sutura 提出红细胞亚损伤的概念,即红细胞没有破裂,细胞内的血红蛋白通过微孔漏到血浆中^[16]。

对 CPB 红细胞形态学的观察可以看到^[15],转流前样本中棘球红细胞很少,但转中各样本中可看到许多不同程度的变形红细胞。电镜观察显示,红细胞亚损伤主要表现为,细胞膜皱缩、出现棘突或是膜的伸展,形成棘突细胞和裂解。红细胞膜下是一个网状结构的膜骨架蛋白,在短暂的外力下可改变状态,但持续的外力可使膜骨架蛋白之间重新连接,从而使红细胞永久变形。变形的红细胞其可变形性减低,稳定性差,在一定的外力下易破碎,在体内也极易被肝和脾的巨噬细胞捕捉和破坏。因此,红细胞形态学的改变是发生延迟性溶血的基础。

对于变形红细胞数的定量,可以以每百个红细胞中棘球红细胞数目作为定量指标之一^[16]。因为棘球红细胞是亚损伤最严重的红细胞,所以棘球红细胞计数不失为一个评价红细胞亚损伤的客观指标。但是,棘球红细胞仅占变形红细胞的 1/2~1/3,因此,这一指标有一定的局限性。与 HFb、Plt 一样,棘球红细胞计数随着转流时间的延长而呈逐渐增加,说明转流时间越长,红细胞亚损伤就越严重,术后的延迟性溶血也就越严重。

长时间 CPB 还会造成红细胞的变形性降低^[1,3,17]。红细胞的变形性是指红细胞在体内能根据流畅的情况和血管的直径来改变其形状的能力。这种变形性是影响血液表观黏滞度、决定血液的流动性、红细胞寿命以及体内微循环有效灌注的重要因素之一。变形性降低使微循环灌注减少、组织缺氧、血液黏滞度增加、红细胞寿命缩短,易发生破裂溶血。也是衡量红细胞亚损伤的指标之一。

Sakota D 等人^[18]发现旋转式血泵在红细胞的机械损伤中对老化细胞有选择性损伤。他们用红细胞平均体积(MCV),红细胞平均血红蛋白量

(MCH), 红细胞平均血红蛋白浓度 (MCHC) 定量分析旋转式血泵对红细胞的亚损伤。亚溶血损伤因为血红蛋白逐渐从变薄的细胞膜微孔中漏出而致细胞内血红蛋白浓度降低。因此, MCV (增大)、MCHC (减小) 以及溶血指数提供了对红细胞选择性损伤的有用信息, 而 MCH (减小) 反映了红细胞的亚损伤。因此, 与没有经过剪切作用的对照组血液相比 MCV 增加, MCHC 减小。较脆弱的细胞受到血泵的剪切力发生溶血的阈值较低而被自然清除。细胞越老化, 其体积越小, 同时细胞内血红蛋白浓度由于细胞内液的丢失而增加, 变形性较差, 脆性较大, 它们对剪切力的抵抗力较差, 能被剪切力很快破坏, 留下体积较大、血红蛋白浓度较高的年轻细胞。因此, 转机过程中, MCV 增加, MCHC 减小。

3 对机体的危害

红细胞损伤造成的贫血和红细胞变形能力不仅会使血液携氧能力下降, 微循环障碍, 组织缺氧等一系列问题, 而且红细胞破坏后产生的大量 Fhb 本身对机体具有直接毒性^[19]。Fhb 可引起自由基的产生和脂质过氧化反应, 从而导致组织损伤。Fhb 能氧化亚麻酸、低密度脂蛋白等。对机体的损伤主要表现在以下几方面

3.1 对循环系统的影响 研究表明 Fhb 具有收缩血管作用, 血管内皮舒张因子结构的一部分来自于—氧化氮 (NO)。在血液里, NO 可与血红蛋白结合, 形成亚硝基血红蛋白后便失去活性。输入 Fhb 后, 可引起明显的血压升高, 心排出量下降。其主要机制在于 NO 被清除后, 体循环和肺循环阻力都升高。有实验表明在使用琥珀酸水杨酸交联的血红蛋白溶液 (DCHs) 后, 羊的体循环阻力增加 43.9%, 肺循环阻力增加 204.2%^[20]。而微循环方面, 用血红蛋白载氧溶液高容量或等容量置换血液, 可导致小动脉收缩及红细胞流动速度加快。

3.2 对神经系统的影响 Regan 等^[21] 报道在体外条件下 Fhb 对脊髓神经元和皮质神经元有毒性作用, 且和时间及浓度呈正相关, 这种毒性作用主要是通过 Fhb 产生氧自由基造成的。自由基清除剂 U83836E 可显著减轻血红蛋白引发的神经元毒性作用。另外薛海龙等^[22] 观察不同浓度 Fhb 对体外培养大鼠嗅鞘细胞 (olfactory ensheathing cells, OECs) 存活的影响, 结果显示各组细胞活力随血红蛋白浓度的升高而降低, 各 Fhb 组细胞死亡比例随血红蛋白浓度增加而升高。证明了 Fhb 对 OECs 有毒性作用且随浓度的增加而增加。

3.3 Fhb 对肾功能的影响 急性肾损伤在心脏手术术后的患者中发生率是 40%, 1% 的患者需要透析, 其中一个主要的原因就是 CPB 导致的溶血^[1,23]。过多的 Fhb 是一种内源性毒素, 可致急性肾小管坏死。血红蛋白一方面引起肾内氧化应激而损伤肾小管上皮细胞, 另一方面形成肾小管内管型, 造成肾小管梗阻^[23]。血红蛋白还可抑制—氧化氮, 引起肾内血管收缩及缺血。上述原因致肾小球滤过率下降, 表现为少尿或无尿。随着肾功能减退, 临床上出现一系列尿毒症表现。

3.4 对免疫系统的影响 离体研究发现, 在双向混合淋巴细胞反应体系中加入 Fhb 后, 由于其可被抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 吞噬清除, 削弱提呈细胞对抗淋巴细胞异常抗原的能力, 且随着 Fhb 浓度的增加, APC 的提呈功能被抑制, 淋巴细胞转化率下降达 50%。说明 Fhb 会影响 APC 的提呈功能, 抑制淋巴细胞的转化功能, 从而导致巨噬细胞的杀伤功能受到明显的抑制, 这将造成患者术后机体特异性的抗感染能力下降^[24]。

小儿、重症、复杂大手术及体外膜肺氧合支持的患者, 溶血的程度较大, 而且这些患者对不能清除的红细胞成分的毒性作用特别敏感。

4 小结

CPB 很多因素会造成红细胞的损伤, 这种损伤作用包括即时损伤和亚损伤。红细胞损伤不仅导致贫血和氧输送效率下降, 还会影响重要脏器功能。根据以上对红细胞破坏因素的总结, 积极采取各种措施在各个环节上加强对红细胞的保护, 不但可以减少异体血的应用, 还可以有效改善患者预后。

参考文献:

- [1] Kameneva MV, Undar A, Antaki JF, *et al*. Decrease in red blood cell deformability caused by hypothermia, hemodilution, and mechanical stress: factors related to cardiopulmonary bypass [J]. *ASAIO*, 1999, 45(4):307-310.
- [2] Watanabe N, Sakota D, Ohuchi K, *et al*. Deformability of red blood cells and its relation to blood trauma in rotary blood pumps [J]. *Artif Organs*, 2007, 31 (5):352-358.
- [3] Simmonds MJ, Atac N, Baskurt OK, *et al*. Erythrocyte deformability responses to intermittent and continuous subhemolytic shear stress [J]. *Biorheology*, 2014, 51(2-3):171-185.
- [4] Goubergrits L, Affeld K. Numerical estimation of blood damage in artificial organs [J]. *Artif Organs*, 2004, 28(5):499-507.
- [5] Quinlan NJ, Dooley PN. Models of flow-induced loading on blood cells in laminar and turbulent flow, with application to cardiovascular device flow [J]. *Ann Biomed Eng*, 2007, 35(8):1347-1356.

- [6] Down LA, Papavassiliou DV, O'Rear EA. Significance of extensional stresses to red blood cell lysis in a shearing flow[J]. *Ann Biomed Eng*, 2011, 39(6): 1632-1642.
- [7] Yen JH, Chen SF, Chern MK, *et al*. The effect of turbulent viscous shear stress on red blood cell hemolysis[J]. *J Artif Organs*, 2014, 17(2): 178-185.
- [8] Ohta Y, Otsuka C, Okamoto H. Changes in surface roughness of erythrocytes due to shear stress; atomic force microscopic visualization of the surface microstructure[J]. *J Artif Organs*, 2003, 6(2): 101-105.
- [9] 陈新, 云忠, 谭建平. 材料表面处理对心内式血泵的生物相容性改善[J]. *表面技术*, 2005, 34(3): 61-64.
- [10] Miller MW, Church CC, Labuda C, *et al*. Biological and environmental factors affecting ultrasound-induced hemolysis *In vitro*: 5. Temperature[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2006, 32(6): 893-904.
- [11] 胡强, 龙村. 体外循环中血红蛋白尿的发生和防治[J]. *中国体外循环杂志*, 2005, 3(2): 120-122.
- [12] Baskurt OK, Meiselman HJ. Red blood cell mechanical stability test[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2013, 55(1): 55-62.
- [13] Relevy H, Koshkaryev A, Manny N, *et al*. Blood banking-induced alteration of red blood cell flow properties[J]. *Transfusion*, 2008, 48(1): 136-146.
- [14] 云忠, 向闯, 石芬. 血泵溶血的研究进展[J]. *生物医学工程研究*, 2011, 30(3): 194-198.
- [15] 徐嗣卫, 丁敏君, 陈芳. 滚压泵离体长时间转流对红细胞损伤的研究[J]. *中国生物医学工程学报*, 2004, 25(6): 562-565.
- [16] Sutera SP, Gardner RA, Boylan CW, *et al*. Age-related changes in deformability of human erythrocytes[J]. *Blood*, 1985, 65(2): 275-282.
- [17] Nakamura M, Bessho S, Wada S. Analysis of red blood cell deformation under fast shear flow for better estimation of hemolysis[J]. *Int J Numer Method Biomed Eng*, 2014, 30(1): 42-54.
- [18] Sakota D, Sakamoto R, Sobajima H, *et al*. Mechanical damage of red blood cells by rotary blood pumps; selective destruction of aged red blood cells and subhemolytic trauma[J]. *Artif Organs*, 2008, 32(10): 785-791.
- [19] 吴波, 方国恩. 游离血红蛋白主要测定方法及输入过量对机体影响的研究进展[J]. *实用医药杂志*, 2008, 25(5): 612-615.
- [20] Roche CJ, Dantsker D, Alayash AI, *et al*. Enhanced nitrite reductase activity associated with the haptoglobin complexed hemoglobin dimer; functional and antioxidative implications[J]. *Nitric Oxide*, 2012, 27(1): 32-39.
- [21] Regan RF, Guo Y. Toxic effect of hemoglobin on spinal cord neurons in culture[J]. *Neurotrauma*, 1998, 15(8): 645-651.
- [22] 薛海龙, 罗娜, 杨浩, 等. 游离血红蛋白对体外培养成年大鼠嗅鞘细胞存活的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2007, 6(1): 9-12.
- [23] Moussavian MR, Slotta JE, Kollmar O, *et al*. Hemoglobin induces cytotoxic damage of glycine-preserved renal tubules[J]. *Transpl Int*, 2007, 20(10): 884 - 894.
- [24] 骆群, 张献清, 刘景汉. 游离血红蛋白抑制淋巴细胞转化功能的研究[J]. *第四军医大学学报*, 2005, 26(14): 1324-1326.

(收稿日期: 2015-01-05)

(修订日期: 2015-01-19)

(上接第 24 页)

- [2] Tassani P, Barankay A, Haas F, *et al*. Cardiac surgery with deep hypothermic circulatory arrest produces less systemic inflammatory response than low-flow cardiopulmonary bypass in newborns[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 123(4): 648-654.
- [3] 龙村. 体外循环学. 北京: 人民军医出版社, 2004. 193-197.
- [4] Yokobori S, Frantzen J, Bullock R, *et al*. The use of hypothermia therapy in traumatic ischemic/reperfusional brain injury: review of the literatures[J]. *Ther hypothermia temp manag*, 2011, 1(4): 185-192.
- [5] Puskas JD, Stringer A, Hwang SN, *et al*. Neurocognitive and neuroanatomic changes after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting; Long-term follow-up of a randomized trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(5): 1116-1127.
- [6] Clifton GL, Valadka A, Zygun D, *et al*. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(2): 131-139.
- [7] Suleiman MS, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open - heart surgery; the importance of anaesthetics[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(1): 21-33.
- [8] Maruna P, Lindner J, Kunstyr J, *et al*. Plasma prohepcidin as a negative acute phase reactant after large cardiac surgery with a deep hypothermic circulatory arrest[J]. *Physiol Res*, 2009, 58(6): 827-833.
- [9] Maruna P, Vokurka M, Lindner J. Prohepcidin and Hepsidin in Acute Phase Reaction Accompanying Large Cardiac Surgery[J]. *Inflammatory Diseases - Immunopathology, Clinical and Pharmacological Bases*. Rijeka: In Tech, 2012, 239-252.
- [10] Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, *et al*. Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass; participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury[J]. *Can J Anaesth*, 1993, 40(11): 1016-1021.
- [11] 毛斌, 王晓龙, 周啸, 等. 白介素在先天性心脏病合并肺动脉高压围术期的变化[J]. *心肺血管病杂志*, 2000, 19(2): 105-107.
- [12] 吴英达. 麻醉对围术期细胞因子平衡的影响. *国外医学麻醉与复苏分册*, 2001, 21(1): 16-18.
- [13] 程光存, 严中亚, 吴一军, 等. 大血管手术中的体外循环管理[J]. *心肺血管病杂志*, 2011, 30(4): 319-22.
- [14] Clifton GL, Valadka A, Zygun D, *et al*. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(2): 131-139.
- [15] Hall R. Identification of inflammatory mediators and their modulation by strategies for the management of the systemic inflammatory response during cardiac surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, 27(5): 983-1033.

(收稿日期: 2014-09-19)

(修订日期: 2015-01-07)