

青委会国外医学通讯

(内部刊物)

2016

第一期

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

2016 年第 1 期
总第 14 期

青委会国外医学通讯

编辑

周成斌

郭震

目 录

皮质等电位脑电活动在新生儿心脏手术后神经发育中的作用 … (3)

刘晋萍

中国医学科学院阜外医院, 体外循环科

AV 模式体外膜肺氧合相关的左心室血栓形成 … (5)

李平

华中科技大学协和医院心外科体外循环组

体外循环术后结果的一种新评分系统 (QualyP Score) … (7)

彭润生

复旦大学附属中山医院心外科体外循环组

联合标志物在体外循环术后急性肾损伤的诊断… (13)

武婷

天津市胸科医院, 灌注科

体外循环的建立抑制糖尿病患者心肌保护性分子 STAT3 的活化… (15)

杨阳

第四军医大学西京医院, 心血管外科

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

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

目 录

因果 or 相关：ECMO 与急性肾损伤的复杂联系…（17）

赵举

中国医学科学院阜外医院，体外循环科

“减轻氧化应激”有助于理解远端缺血预处理在心脏手术中的作用机制吗？…（20）

彭勤宝，周成斌

广东省心血管病研究所，心外科体外循环

译者简介

刘晋萍
中国医学科学院阜
外医院

原文简介

Laurie Seltzer, Michael F Swartz, Jennifer Kwon, James Burchfiel, Jill M Cholette, Hongyue Wang, Dawn Sweeney, Heather R Adams, Cecilia Meagher, Ron Angona, Ronnie Guillet, and George M Alfieris.

From
The Departments of
Neurology, Surgery,
Pediatrics, Statistics,
Anesthesia, and
Neonatology, University of
Rochester Medical Center,
Rochester, NY.

Correspondence:

Michael F. Swartz, PhD.
University of Rochester
Medical Center, Box
Surg/Cardiac, 601 Elmwood
Ave, Rochester, NY 14642
E-mail: Michael_Swartz@ur
mc.rochester.edu

皮质等电位脑电活动 在新生儿心脏手术后神经发育中的作用

Neurodevelopmental outcomes after neonatal cardiac surgery:
Role of cortical isoelectric activity .

The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Volume 151, Issue 4, April 2016,
Pages 1137-1144

新生儿心脏手术后的神经发育迟缓十分常见，并普遍被认为是术前因素和手术因素共同作用的结果。然而，尽管预防患儿神经损伤的意识在提高，神经发育迟缓机制仍不明确，有效改善术后神经发育情况仍是一个难题。多种监测手段的发明及使用，对减轻术中神经损伤提供帮助，却很难明确描述出监测信息与神经发育情况的关系。有研究者发现，脑电活动与体温下降有一定关系，在复杂先心病术中，会出现一段时间等电位脑电状态，即无脑电活动。作者认为术中脑电图监测记录或许对患儿未来的神经发育结果有预测性参考价值，并通过研究解释、分析脑电图结果与神经发育的关系。

作者纳入出生时间小于 30 天行心脏手术的先心病患儿，进行前瞻性观察研究，排除术前癫痫发作、已知中枢系统损伤和多处心脏外先天性异常的患儿。术前 24 小时，在患儿清醒、无麻醉状态下，获取 30 分钟脑电图基线数据；术中持续监测患儿脑电图和血流动力学情况；术后随访使用文兰适应行为量表 II (Vineland-II) 评估患儿神经发育情况。

作者将脑电图活动及抑制情况分为以下几个等级：(1) 正常水平；(2) 缓慢而持续水平：脑电频率较正常低，但保持连续；(3) 轻度爆发性抑制水平：脑电波间断小于 30 秒；(4) 重度爆发性抑制水平：脑电波间断时间在 31-179 秒之间；(5) 等电位状态：脑电图无波动时间大于 3 分钟。

入组的总计 32 名患儿中, 6 名在随访期间死亡, 2 名失访, 另外排除 3 名患儿, 其父母没能正确的完成调查, 电话随访价值无法确定。21 名患儿全麻后均表现为缓慢而持续的脑电波; 大部分患儿在 CPB 开始时出现典型的轻度爆发性抑制, 其中 10 名患儿 (48%) 在温度降至 32°C 以下时, 发展至重度爆发性抑制, 甚至进一步发展为等电位脑电状态; 多数患儿等电位脑电状态开始于深低温停循环之前, 降温至 $23.2 \pm 3.8^{\circ}\text{C}$ 时。平均动脉压和流量等血流动力学监测结果, 在各阶段相对恒定, 而温度降低成为影响脑电抑制的唯一变量, 降温导致脑电活动抑制, 复温减轻脑电抑制。进一步研究表明, 从等电位脑电状态到重度爆发性抑制的神经电活动恢复现象在复温至 $34.0 \pm 2.4^{\circ}\text{C}$ 出现, 和脑电抑制发展过程比, 恢复

过程偏慢, 故脑电波抑制状态时间较停循环时间明显增加 ($111.1 \pm 50 \text{ min}$ vs $22.3 \pm 17 \text{ min}$, $p < 0.001$)。在平均 5.6 ± 1.0 年的随访中, 作者比较新生儿的脑电活动情况发现, 出现重度爆发性抑制的患儿 Vineland-II 评分往往较低。脑电图无波动状态时间和 Vineland-II 评分呈负相关的关系 ($R = -0.75$, $p = 0.01$, 图 1)。脑电图等电位脑电活动持续时间大于 90 分钟的患儿, Vineland-II 评分最低 (125.0 ± 2.6 vs 81.1 ± 12.7 , $P < 0.01$)。

作者认为, 新生儿术中脑电图等电位状态持续时间和其神经发育情况存在着负相关关系, 尤其是等电位状态持续时间大于 90 分钟的患儿, 其神经发育预后更差, 因此作者认为使用并实时监测脑电图, 将可能有助于改善复杂先天性心脏病患儿神经发育。

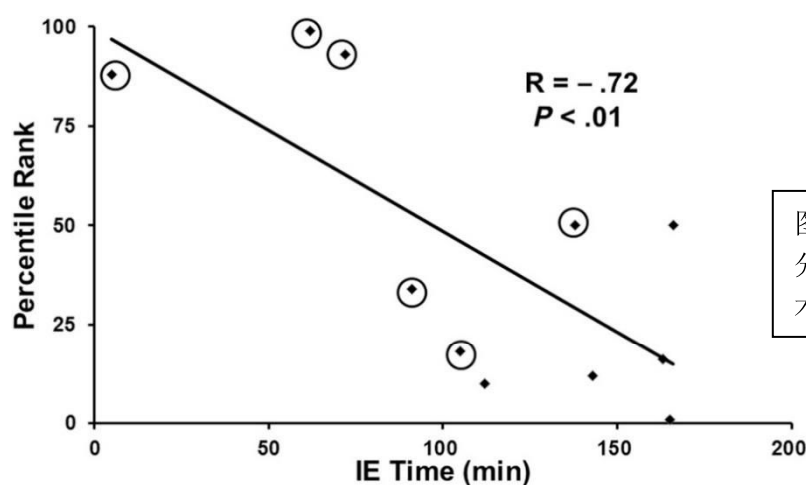


图 1. 等电位时间与神经发育的相关性分析, 圆圈代表接受了双心室心脏手术的新生儿。

译者简介

李平

武汉华中科技大学
协和医院心外科体
外循环组

原文简介

George
Makdisi, Zubair A.
Hashmi, Thomas C.
Wozniak, and I-wen
Wang

From

Department of
Cardiovascular
Surgery, Indiana
University Health,
1801 N Senate Blvd,
MCP 2, Suite 2000,
Indianapolis, IN 46202,
Indiana, USA.

Correspondence:

George Makdisi
Department of
Cardiovascular
Surgery, Indiana
University Health,
1801 N Senate Blvd,
MCP 2, Suite 2000,
Indianapolis, IN 46202,
Indiana, USA.

VA 模式体外膜肺氧合相关的左心室血栓形成

Left ventricular thrombus associated with arteriovenous extra corporeal membrane oxygenation

J Thorac Dis. 2015 Nov; 7(11): E552–E554.

在过去的 20 年里, ECMO 的适应症、应用和结果取得了显著的进步, 它已经成为常规手段难以救治的成人和儿童严重心肺功能衰竭的有效治疗手段。目前, 随着设备的更新换代和经验的积累, ECMO 救治效果也明显改善。本文介绍一例由于左心室膨胀和淤血导致的 ECMO 并发症。

病例报告

19 岁男性, 既往身体健康, 2 周前因疲惫、呼吸困难住进指定医院。开始诊断为流感, 给与达菲抗流感治疗, 后因进行性肺水肿而行气管插管。超声心动图提示 EF 10-15%, 行主动脉内球囊反搏联合强心和升压药物治疗, 疗效不佳, 进行转院。入院后紧急进手术室建立中心置管的 VA-ECMO (患者在麻醉诱导时心脏骤停, 马上行心肺复苏抢救, 紧急开胸行右房、主动脉置管 VA-ECMO)。抗凝治疗在术后第 2 天开始, 但术后第 3 天又回到手术室, 置放左室引流管, 延迟关胸, 术后第 4 天食道超声显示左室一新鲜的 35×50mm 大血栓 (图 1, 2), 给予溶栓处理后消失。患者在术后 14 天心功能完全恢复并成功撤离 ECMO。术后 23 天, 再次发现左心室内血凝块形成 (图 3)。不幸的是患者在心脏骤停后遭受严重的不可逆的缺氧性脑病。CT 扫描提示头颅没有任何血栓栓塞的迹象。最终患者家属选择放弃治疗。

讨论

VA-ECMO 在成人心源性休克或心脏骤停方面提供了卓越的血流动力学支持。既往统计表明, 因心脏骤停、心源性休克、或心脏手术中不能脱离体外循环机而接受 VA-

ECMO 支持患者的生存率在 30%-40%。无论是中心还是外周插管，左心室功能紊乱和膨胀风险都一样存在。因为左室收缩无力，左心室易于淤血而膨胀，左心室内血流缓慢导致心脏内凝血块的形成。理想状态下，经皮房间隔开孔术、开胸放置左

心引流管，或 Impella 心室辅助装置等替代治疗手段可以推荐。抗凝治疗应该尽早进行，避免在心脏内形成血栓，单纯的提高 ECMO 流量可能会预防 ECMO 内血栓形成但不能预防左心系统血栓形成。

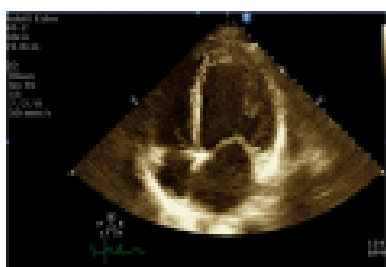


图 1 超声心动图显示 ECMO 刚开始时候左心室舒张期无血栓形成



图 2 超声心动图显示 ECMO 第 5 天时候左心室舒张期巨大血栓形成

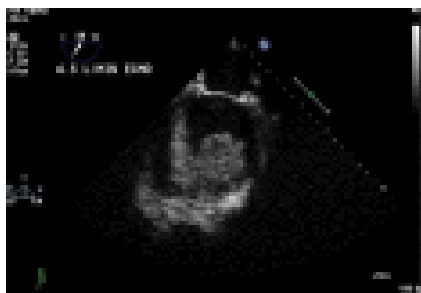


图 3 超声心动图显示 ECMO 第 3 周时候左心室舒张期血栓形成

译者简介

彭润生
上海复旦大学附属
中山医院心外科

原文简介

AS Rubino, S Torrisi, I Milazzo, K Fattouch, R Busà, C Mariani, S D'Aleo, D Giammona, C Sferrazzo and C Mignosa

From
Cardiac Surgery Unit,
A.O.U.
“Policlinico-Vittorio Emanuele”, Ferrarotto Hospital, University of Catania, Catania, Italy

Correspondence:

Antonino S Rubino ,
Cardiac Surgery Unit
A.O.U.
“Policlinico-Vittorio Emanuele” Ferrarotto Hospital University of Catania Via Citelli 95124 CataniaItaly.
Email:
antonio.rubino@hotmail.com

体外循环术后结果的一种新评分系统 (QualyP Score)

Designing a new scoring system(QualyP Score) correlating the management of cardiopulmonary bypass to postoperative outcomes

Perfusion. 2015, Vol. 30(6) 448 –456

多项研究证明在体外循环 (CPB) 期间个体化的指标管理可能更好地改进器官灌注。因此, 依据生理代谢的观点, “目标导向”型的体外循环管理模式日趋流行。然而, 目前现有的科学数据还不足以作为循证指南。本实验旨在评估 CPB 期间的器官灌注质量, 并构建一个评分系统综合评估灌注质量。

入选标准: 年龄 ≥ 18 岁且需主动脉阻断的 CPB 手术。

排除标准: 主动脉夹层手术, 植入心室辅助装置, 心脏移植, 非体外手术, 不阻断主动脉的 CPB 手术, 先天性心脏病, 微创手术, 需要替代治疗的慢性肾功能衰竭以及需要长期吸氧的慢性呼吸功能衰竭。

所有病人的基础资料以及术中术后数据都记录在机构数据库中。

(a) 术中数据: 再次手术; 手术类型 (CABG, 瓣膜手术, CABG+瓣膜手术, 其他); 预充量; CPB 时间; 阻断时间; CPB 期间最低温度; 是否停循环; CPB 期间使用超滤; 输 RBC 的量; CPB 期间动脉乳酸浓度峰值; CPB 期间 Hb 最低值和 Hct 最低值; 动静脉血中 O_2 和 CO_2 的量。

(b) 术后指标 (术后三天内): 乳酸峰值; 肾功能 (sCr 峰值; eGFR 最低值; AKI 分期; 是否需要透析); 肺功能 (PaO_2/FiO_2 最低值; 机械通气时间; 呼吸衰竭, 满足以下任一条件: 机械通气 $>48h$, 再次气管插管或者拔管后无创机械通气+持续气道正压 (CPAP) ($PaO_2/FiO_2 < 200mmHg$

时且排除气胸、胸腔积液、肺栓塞等其他原因引起的呼吸衰竭); 住院期间死亡。

每 20 分钟做一次血气(PH 稳态)。根据 Ranucci¹ 等估算 O₂ 和 CO₂ 的各氧代谢参数。(见图 1)

研究目的和评分设计

此研究的主要目的是设计一个评分系统, 用于估计 CPB 术后的不良反应, 即 QualyP 评分。

根据既往研究, 此评分包含 10 部分。包括: CPB 期间乳酸峰值; VCO_{2i} 峰值; DO_{2i}/VCO_{2i}; VCO_{2i}/VO_{2i} 峰值; CPB 时间; 阻断时间; 是否停循环; CPB 期间是否超滤; 输 RBC 的量(见表 1)

主要的结局指标包括: 术后酸中毒(术后 3 天内, 任一乳酸值 >3mmol/L); 肾衰竭分期(AKIN1-2-3); 呼吸衰竭; 死亡率。

结 果

患者一般情况, 术前基本信息以及手术资料见表 2。

平均 QualyP 评分为 4.8±2.6 (0-10)。187 名患者中, 有 78 名患者(41.7%) 术后乳酸浓度峰值>3mmol/L。有 11 种自变量与术后

乳酸浓度有统计学意义, 其中 QualyP 评分是术后乳酸的独立预测指标(OR 1.595, 95% CI 1.356-1.876, AUC=0.780, sensibility 98.7%; specificity 98.2%) (表 3)。所有患者中有 49 名(26.2%)诊断为 AKI I 期, 但是没有发现与其统计相关的因素; 其中 16 名患者(8.6%)为 AKI II 期, QualyP 评分是独立预测指标(OR 1.268, 95% CI 1.018-1.581, AUC=0.647, sensibility 93.8%; specificity 89.5%), 截取阈值为 2。模型的 C 统计量为 0.836。11 名患者(5.9%)为 AKIN III 期, QualyP 评分是独立预测指标(OR 1.848, 95% CI 1.230-2.778, AUC=0.794, sensibility 90.0%; specificity 49.1%), 切割的阈值为 5。模型的 C 统计量为 0.902(见表 4), 其中 21 名患者(11.2%)出现呼吸衰竭, QualyP 评分表现为独立预测指标(OR 1.526, 95% CI 1.123-2.073, sensibility 95.2%; specificity 89.2%), 截取阈值为 2(见表 5)。住院死亡率为 3.7%, Qualy 是一个独立预测指标(OR 1.497, 95% CI 1.054-2.127, sensibility 85.7%; specificity 50.6%), 截取阈值为 5。在不包含 QualyP 评分的模型中 PerfSCORE 也是一独立预测指标(见表 6)。

$DO_{2i}[\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2] = 10 \times \text{pump index}[\text{L}/\text{min}/\text{m}^2] \times \text{arterial } O_2 \text{ content} [\text{mL}/100 \text{ mL}];$

$VO_{2i}[\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2] = 10 \times \text{pump index}[\text{L}/\text{min}/\text{m}^2] \times (\text{arterial} - \text{venous } O_2 \text{ content}) [\text{mL}/100 \text{ mL}];$

$\text{Oxygen content}[\text{mL}/100 \text{ mL}] = \text{Hb} [\text{mg}/\text{dL}] \times 1.34 \times \text{SO}_2(\text{arterial/venous}) [\%] + \text{pO}_2(\text{arterial/venous}) [\text{mmHg}] \times 0.003.$

$VCO_{2i} [\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2] = (\text{eCO}_2[\text{mmHg}] \times \text{gas flow into the oxygenator} [\text{L}/\text{min}] \times 10000) / (760 \times \text{body surface area})$

图 1.各氧代谢参数

表 1. QualyP 评分：数值及引用文献

类别	0	1	2
CPB 期间乳酸峰值 (mmol/L)	<3	≥3	-
VCO _{2i} 峰值 (ml/min/m ²)	<60	≥60	-
DO _{2i} /VCO _{2i} 峰值	≥5	<5	-
VCO _{2i} /VO _{2i} 峰值	<0.9	≥0.9	-
CPB 时间 (min)	<126	127-177	>177
主动脉阻断时间 (min) *	<90	91-131	>131
CPB 期间最低温度 (°C) *	34-36	28-33	<28
停循环	No	Yes	-
CPB 期间超滤	No	Yes	-
输 RBC 量	0	1-2	>2

*分析数据来源于前 100 名患者。0=持续到中位数时间; 1=从中位数持续到一个标准差的时间; 2=持续到超过一个标准差的时间。

表 2.患者一般情况，术前基本信息以及手术资料

类别	n=187
年龄 (y)	64.2±13.2
性别 (M)	114 (61.0%)
身高 (cm)	163.6±9.1
体重 (Kg)	72.1±12.7
BSA (m ²)	1.80±0.19
BMI (Kg/m ²)	26.9±4.0
吸烟或曾有吸烟史	70 (37.4%)
COPD 史	32 (17.2%)
高血压病史	134 (71.7%)
糖尿病史 (任意类型)	52 (27.8%)
慢性肾功能衰竭病史 (术前不需要透析)	19 (10.2%)
曾有心脑血管意外史	14 (7.5%)
周围血管病变病史	21 (11.2%)
不稳定心绞痛	23 (12.3%)
术前 90 天内有心梗病史	19 (10.2%)
术前 90 天以上心梗病史	30 (16.0%)
曾有冠脉成形/支架植入术史	20 (10.7%)
NYHA class 3/4	94 (50.3%)

术前强心药	2 (1.1%)
EuroSCORE II	3.12±3.88
基础血肌酐浓度 (mg/dL)	1.1±0.6
基础血肌酐清除率 (ml/min/1.73m ²)	78.6±27.4
基础血红蛋白量 (g/dL)	12.9±1.7
基础 HCT (%)	38.9±4.7
基础 OI 值 (PaO ₂ /FiO ₂) (mmHg)	395.8±106.2
再次手术	9 (4.8%)
冠状动脉搭桥 (CABG)	46 (24.6%)
瓣膜手术	78 (41.7%)
CABG+瓣膜手术	32 (17.1%)
其他手术	32 (17.1%)
预冲量 (ml)	941.8±197.4
CPB 时间 (min)	121.4±47.9
AoX 时间 (min)	88.7±39.2
CPB 期间最低温度 (°C)	31.8±2.7
停循环	18 (9.6%)
CPB 期间尿量 (ml)	1046.8±772.7
CPB 期间超滤	9 (4.8%)
输 RBC 量	0.3±0.7
动脉血乳酸峰值 (mmol/L)	2.0±1.2
CPB 期间 Hb 最低值 (g/dl)	7.2±1.2
CPB 期间 Hct 值 (%)	21.2±3.1
DO _{2i} 最低值 (ml/min/m ²)	270.4±37.3
VO _{2i} 最低值 (ml/min/m ²)	54.5±15.2
VCO _{2i} 峰值 (ml/min/m ²)	68.1±24.1

表 3. 术后酸中毒的多元模型

类别	单变量 <i>p</i>	多变量 <i>p</i>	OR	95% CI
EuroSCORE II	.002	.006	1.197	1.052–1.361
CPB 时间	<.001	.035	1.017	1.001–1.034
AoX 时间	<.001	.605		
CPB 期间输 RBC 量	.018	.280		
NIDDM	.044	.105		
血脂代谢紊乱	.041	.659		
手术类型：其他	.003	.871		
停循环	.001	.117		
RQ 峰值	.023	.369		
PerfSCORE	<.001	.164		
QualyP Score	<.001	<.001	1.595	1.356–1.876

表 4 术后 AKIN 2-AKIN 3 的多元模型

类别	单变量 <i>p</i>	多变量 <i>p</i>	OR	95% CI
AKIN 2				
年龄	.002	.008	1.119	1.029–1.216
基础 Hb	.011	.054		
基础 Hct	.040	.553		
QualyP 评分	.043	.034	1.268	1.018–1.581
BSA	.026	.194		
CPB 期间 Hb 最低值	.023	.334		
CPB 期间 Hct 最低值	.031	.358		
PerfSCORE	.108			
AKIN 3				
IDDM	.038	.897		
PCI/支架植入史	.010	.077		
CABG+瓣膜手术史	.003	.052		
基础 sCr	.001	.001	27.575	3.617–210.237
QualyP 评分	.002	.003	1.848	1.230–2.778
EuroSCORE II	.006	.815		
基础 eGFR	.005	.928		
CPB 时间	.001	.584		
AoX 时间	.002	.001	1.031	1.012–1.051
PerfSCORE	.061			

表 5，术后呼吸衰竭的多元模型

类别	单变量 <i>p</i>	多变量 <i>p</i>	OR	95% CI
肥胖	.018	.006	7.138	1.762–28.913
IDDM	.047	.755		
慢性肾功能衰竭	.001	.014	6.075	1.432–25.777
不稳定心绞痛	.022	.079		
近期心梗史	.006	.018	7.268	1.413–37.393
年龄	.047	.181		
EuroSCORE II	.001	.250		
PerfSCORE	.006	.503		
QualyP 评分	.004	.007	1.526	1.123–2.073
CPB 期间超滤	.005	.979		
CPB 时间	<.001	.001	1.041	1.017–1.067
AoX 时间	.009	.044	.970	.942–.999
CPB 期间输 RBC 量	.024	.288		

表 6 术后死亡率的多元模型

类别	单变量 <i>p</i>	多变量 <i>p</i>	OR	95% CI
年龄	.009	.036	1.221	1.031-1.472
EuroSCORE II	.002	.089		
QualyP 评分	.007	.024	1.497	1.054-2.127
CPB 期间超滤	<.001	.002	39.530	3.907-399.966
CPB 期间输 PRCs 量	.037	.480		
PerfSCORE	.002	.034	1.695	1.041-2.757
CPB 时间	.044	.390		
CPB 期间 Hb 最低值	.018	.947		
CPB 期间 Hct 最低值	.029	.838		
DO _{2i} 最低值	.040	.759		
VO _{2i} 最低值	.042	.987		

译者简介

武婷
天津市胸科医院灌
注科

原文简介

John Richard Prowle
Paolo Calzavacca
Elisa Licari

From
Department of
Intensive Care, Austin
Hospital, Melbourne,
Australia

Correspondence:

John Richard Prowle
Department of
Intensive Care, Austin
Hospital, Melbourne,
Australia.

Address
correspondence to Prof.
Rinaldo Bellomo,
Department of
Intensive Care, Austin
Health, 145 Studley
Road, Heidelberg,
Victoria 3084,
Australia, Tel:
61394965992, Fax:
61394963932,
rinaldo.bellomo@austin.org.au. Present
address: Adult Critical
Care Unit, The Royal
London Hospital, Barts
Health NHS Trust,
London, UK.

联合标志物在体外循环术后急性肾损伤的诊断

Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury
after cardiopulmonary bypass.

Ren Fail. 2015 April; 37(3): 408–416.

急性肾损伤（AKI）是体外循环心脏手术后常见的严重并发症，早期诊断和干预可改善患者预后。RIFLE 分层诊断标准将 AKI 分为如下 5 级：风险期（Risk, R），损伤期（Injury, I），衰竭期（Failure, F），失功能期（Loss, L）及终末期肾病（ESRD）。由于 CPB 术后 AKI 发生的病理生理机制比较复杂，目前尚未完全明确，单一的生物标志物尚达不到早期和快速的诊断，仅局限于预测低级别病变（风险期 AKI）。传统的血清和尿液检测指标（如血 BUN、Scr 等）对早期 AKI 的诊断不敏感且缺乏特异性，易丧失最佳治疗时机。多种新型生物学标志物联合检测能较大幅度地校正偏差，提高 AKI 早期诊断的准确性，对预防 AKI 的发生、发展具有重要的临床价值。

不同的标志物在损伤后不同时间点显示了不同的预测价值。尿 α/π -谷胱甘肽-S-转移酶（ α -GST、 π -GST）、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（NGAL）、尿肝型脂肪酸结合蛋白（L-FABP）在 CPB 术后 6 小时达峰值，可作为反应肾小管损伤的敏感指标。尿铁调素（Hepcidin）和血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂（Cys-C）可作为术后 24 小时内肾小球滤过率（GFR）较为理想的内源性标志物，且这两项标志物更有助于预测高级别 AKI（RIFLE $\geq$ I）。在 CPB 术后不同时期联合检测反映肾小管损伤和 GFR 变化的生物学标志物可较早预测 AKI 的发生。本研究运用受试者工作特征（ROC）曲线及曲线下面积（AUC）评价联合生物学标志物诊断 AKI 准确性较单一标志物显著提高，其中具备统计学意义的组合包括：术后 6 小时尿 NGAL 或 π -GST



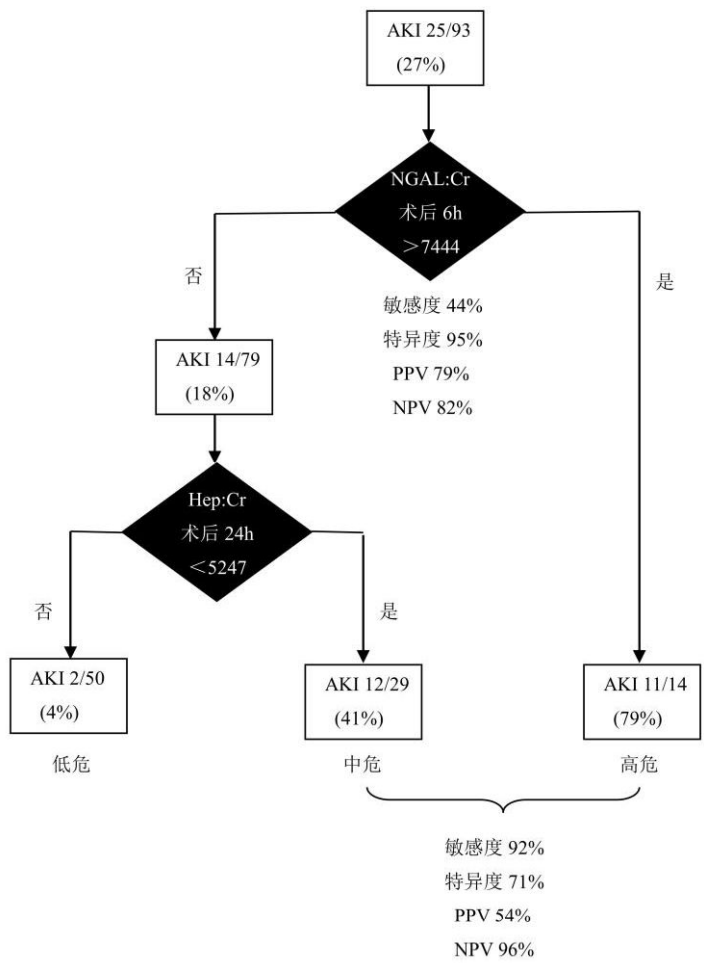
联合术后 24 小时尿铁调素或血 Cys-C, 即 π -GST+ Heparidin、NGAL+ Heparidin、 π -GST+ Cys-C。

然而在改进 AKI 风险分层方面, 联合标志物检测相较于单个特异标志物并未呈现出明显优势作用。经分类回归树 (CART 结构分析法) 分析筛选, 仅一种组合对于 AKI 风险预测有应用价值, 即经尿肌酐校正后的 NGAL (术后 6h) 联合尿铁调素 (术后 24h)。若术后 6h NGAL/UCr 比值

高于临界值, 则判定为高危患者, 若在正常范围内则进行术后 24h Heparidin/UCr 比值检测, 如结果低于临界值, 则判定为中危患者, 高于临界值则判定为低危患者, 这类患者基本可排除 AKI 诊断。

综合以上两方面, 联合多种生物学标记物有助于精确指导临床对 AKI 的早期诊断, 未来应致力于探索更加高效的以肾小管损伤和 GFR 功能变化为靶点的标志物组合。

图 1 CART 结构分析法与 AKI 风险分层



译者简介

赵阳¹, 李天²

1. 第四军医大学西京医院, 心血管外科
2. 第四军医大学生物医学工程系

原文简介

Khurram Owais, MD,
Thomas Huang, BA,
Feroze Mahmood

From
Departments of
Anesthesiology, Surgery,
and Bioinformatics and
Systems Biology at Beth
Israel Deaconess Medical
Center, Harvard Medical
School, Boston,
Massachusetts; and
Division of
Cardiothoracic Surgery,
Alpert Medical School of
Brown University, Rhode
Island Hospital,
Providence, Rhode Island

Correspondence:

Robina Matyal, MD, Beth
Israel Deaconess Medical
Center, 1 Deaconess
Road, CC 470, Harvard
Medical School, Boston,
MA 02215;
e-mail: rmatyal1@bidmc.
harvard.edu

体外循环的建立抑制糖尿病 患者心肌保护性分子 STAT3 的活化

Cardiopulmonary Bypass Decreases Activation of the Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) Pathway in Diabetic Human Myocardium.

Ann Thorac Surg, 2015. 100(5): p. 1636-45

心脏手术中体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 的建立在一定程度上会增加糖尿病患者心肌氧化应激和凋亡水平。相比于非糖尿病患者, 糖尿病患者心肌对缺氧缺血的耐受能力差, 术后死亡率是非糖尿病患者的 2-6 倍。信号转导和转录活化蛋白 (STAT3) 是人体内一种具有保护功能的多肽转录因子, IL-6、瘦素和神经肽 Y 等多种细胞因子或激素均可促进 STAT3 磷酸化 (pSTAT3), 抑制心肌凋亡和纤维化水平, 促进血管生成以发挥心脏保护作用, 因此 CPB 下 STAT3 的活化对接受心脏手术的糖尿病患者具有极大治疗潜能 (图 1)。动物实验已证实高血糖可抑制 STAT3 活性, 很好地解释了糖尿病患者心脏手术后更易受缺血损伤, 但仍缺乏相应的人体研究直接证明 CPB 通过抑制 STAT3 对心脏造成损伤。

作者对 41 名糖尿病患者 (uncontrolled diabetes, UD) 与 39 非糖尿病患者 (nondiabetic, ND) 进行对照研究, 取血清和右心房组织作蛋白印迹、免疫组化和微点阵序列分析, 通过比较 CPB 下 UD 和 ND 组心肌的 Janus kinase (JAK)/STAT3 表达水平来证明 STAT3 是否能发挥心脏保护作用。

结果显示: 相比于 ND 组, UD 组 JAK2 和 pSTAT3 水平明显下降 ($p < 0.05$), 而凋亡蛋白 p-Bcl2/Bcl2 和 caspase 3 水平明显上升 ($p < 0.05$), 抗凋亡蛋白 Mcl-1、Bcl-2 和 p-Akt 水平明显下降 ($p < 0.05$)。UD 组 IL-6 受体、促凋亡

p-STAT1 和 caspase 9 水平明显升高 ($p=0.05$)。蛋白印迹示 CPB 后的 ND 组瘦素水平明显升高 ($p<0.05$)。相比于 CPB 前的 UD 组, CPB 后的 UD 组氧化应激标志物 NF- κ B 水平明显升高。

尽管该研究在分子水平上第一次阐明了体外循环的建立能抑制糖尿病患者心肌保护性分子 STAT3 的活化, 对糖尿病患者心肌造成损伤。但该研究仍有许多不足, 如研究中 ND 组受试者年龄偏大、术中 CPB 和横跨钳闭时间过长及仅对右心室的心肌组织进行相关指标检测。此外, 作者回顾资料发现一些阿片类、七氟

烷等麻醉剂的使用能促进 STAT3 的活化, 减轻 CPB 下接受心脏手术的患者缺血损伤, 表明 CPB 下选择合适的 STATs 激动剂可活化患者体内的心肌保护通路, 发挥心肌保护作用。综上, 相比于 ND 患者, CPB 的建立抑制 UD 患者体内 JAK2/STAT3 通路的活化, 通过增强凋亡和氧化应激水平对心脏造成损伤。因此对于这一内在机制的阐明有助于我们更好的理解 CPB 下 STAT3 的心肌保护作用, 对减轻心脏手术中糖尿病患者的心肌损伤具有极大的治疗意义。

译者简介

赵举
阜外医院体外循环科

原文简介

Daniel J. Kilburen
Kiran Shekar
John F. Fraser.

From
Critical Care Research
Group, The Prince
Charles Hospital, 627
Rode Road, Chermide,
Brisbane, QLD 4032,
Australia

Correspondence:

Correspondence should
be addressed to John F.
Fraser:
john
fraser@health.qld.gov.
au

因果 or 相关：ECMO 与急性肾损伤的复杂联系

The Complex Relationship of Extracorporeal Membrane Oxygenation and Acute Kidney Injury: Causation or Association?

BioMed Research International, Volume 2016: Epub 2016 Feb 24.

体外膜肺氧合（Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO）正在被越来越多地应用于心肺功能衰竭的患者，尽管缺乏结论性的证据，但 ECMO 显示出可以减少此类患者的死亡率。虽然 ECMO 并不是决定性的治疗手段，但其临时性的生命支持使得重要器官得到良好灌注，从而为原发疾病相关的治疗提供了潜在的治疗机会。伴随 ECMO 适应症的不断扩展，许许多多的危重症治疗中心都在实施 ECMO 治疗，尽管如此，原发病进展导致的并发症和死亡率依然居高不下，而且医源性因素也在其中发挥了重要作用。血栓和出血就是 ECMO 期间最常见并且非常严重的医源性并发症，同样，急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）在 ECMO 患者中也很常见，其发生率高达 70%-85%，而且 ECMO 期间并发 AKI 与患者死亡率相关，有文献报道死亡率可高达 80%。AKI 可能存在于 ECMO 治疗之前或之后，但是有关 AKI 发生的时间点及其危险因素的问题却缺乏澄清。来自澳大利亚的 John F. Fraser 教授及其团队就此问题回顾分析了 190 篇 ECMO 与 AKI 相关文献，希望找到二者的复杂联系。该综述从以下几个方面做了对比分析。

一、ECMO 技术及灌注策略

暨 VA ECMO 与 VV ECMO 的相关基本介绍（略）。

二、ECMO 相关肾损伤：传统定义是否使用

传统 AKI 以肾脏突然失去功能进一步导致氮质代谢产

物聚集、细胞外容量潴留和电解质紊乱为特征的综合表现。最近，对 AKI 的定义也发生了改变，目前较为广为接受的标准包括 RIFLE 和 AKIN 标准（见表 1），前者每个字母分别代表 risk, injury, failure, loss, end stage；后者是修订后的急性肾损伤网络（revised acute kidney injury network）标准。对于 ECMO，这些标准在 RIFLE 的类失功（class-failure）阶段和 AKIN 3 期时显示出较好的早期预后判定与死亡独立相关因素。尽管如此，有关 RIFLE 和 AKIN 标准在 ECMO 期间应用的合理性以及对 ECMO 相关肾损伤（ECMO associated kidney injury, EAKI）认识的局限性依然需要进一步相关研究。

三、EAKI 的病理生理

显然，EAKI 的病理生理学特征是复杂、多因素，同时具有时间依赖性并有可能具有协同效应。就目前的相关研究而言，认为 EAKI 与下列因素相关：

- 1、系统炎症反应（Systemic Inflammatory Response.）
- 2、肾脏大循环或微循环障碍（Renal Macro/Microcirculatory Dysfunction）
- 3、缺血-再灌注损伤，溶血及氧化应激（Ischaemia-Reperfusion Injury, Haemolysis, and Oxidative

Stress）

4、其他因素（Other）

四、研究 ECMO 相关肾损伤的方法

决定是否存在 AKI 的方法可以划分为如下几大类：（表 2）

- 1、生理与生物化学
- 2、影像学
- 3、组织学或免疫组化学
- 4、生物标记物评价

五、生物标记物在 EAKI 中的潜在作用

对于需要 ECMO 支持的患者，生物标记物（biomarkers）或许是决定 ECMO 辅助对肾脏功能具有保护作用或损害打击的重要工具。而且，通过生物标记物的监测可能对早期诊断评估的循证分层（evidence-based risk stratification）、AKI 监控、ECMO 期间肾保护措施的应用或终止具有指导意义的。

六、研究 EAKI 的实验室模型

ECMO 患者复杂、多变、多因素相互作用的特点使得临床相关研究面临巨大挑战。在大型动物体内模拟 ECMO 过程可以提供有价值的信息，有助于详尽、系统性的研究临床问题，是 ECMO 相关病理生理变化的有意义的研究方法。



非常遗憾，目前报道研究 EAKI 的文献相对有限，而且相关 ECMO 患者肾损伤期间采用 RIFLE/AKIN 标准评判的文献也很匮乏。当前 ECMO 患者 AKI 的高发生率与 AKI 相关死亡率被认为是不可接受的。或许 EAKI 的存在是一种必然，但同时 ECMO 治疗对肾脏功能的保护又同

为可能。深度理解患者-装置（Patient-Device）间相互作用对正常肾脏功能的改变是至关重要的，同时这也是减少 EAKI 最根本的道路。这方面的研究可以通过在体动物（羊）模型的建立提升对 ECMO 病理生理改变的理解，从而优化流程，改善临床结果。

表 1 RIFLE 和修订后 AKIN 标准

AKIN criteria*			RIFLE criteria^		
Stage	Creatinine	Urine output	Stage	Creatinine or GFR	Urine output
1	Increase of >0.3 mg/dL or 0.5–2 times (baseline)	<0.5 mg/kg/hr for >6 hr	Risk	sCr increase $\times 1.5$ (baseline) or GFR decrease >25%	<0.5 mg/kg/hr for >6 hr
2	2-3 times (baseline)	Anuria for 12 hr or <0.5 mg/kg/hr for >12 hr	Injury	sCr increase $\times 2.0$ (baseline) or GFR decrease >50%	<0.5 mg/kg/hr for 12 hr
3	RRT or level of 4.0 mg/dL with an acute increase of 0.5 mg/dL	<0.3 mg/kg/hr for 24 hr	Failure	sCr increase $\times 3.0$ (baseline) or GFR decrease >75% or 4.0 mg/dL with an acute increase of 0.5 mg/dL	<0.5 mg/kg/hr for 12 hr
			Loss	Persistent AKI (loss of renal function >4 weeks)	
			ESKD	End stage kidney disease >3 months	

* Renal assessment time window up to 48 hours.
^ Renal assessment time window up to 7 days.

表 2 潜在研究 EAKI 的方法例举

Physiological	Biochemical
Urine output (UO) Blood pressure (BP), cardiac output (CO), and central venous pressure (CVP) Renal blood flow (RBF), renal vascular conductance (RVC) Renal artery transit-time flow probes with oximetry Urine oxygen tension	Serum/urine creatinine (sCr, uCr), blood urea nitrogen (BUN), and serum potassium (K+) Fractional excretion of sodium/urea (FeNa/FeUrea) Creatinine clearance (CC), RIFLE and AKIN Red cell distribution width (RDW), bilirubin, haptoglobin, hepcidin, and plasma/urine albumin Cockcroft-Gault equation (eGFR), fluorescence-based measured GFR (mGFR) assay, and FITC-sinistrin excretion
Radiological	Histological
Renal ultrasound + Doppler Contrast-enhanced ultrasound (CEU) Near infrared spectroscopy (NIR)	General—hematoxylin and eosin stain (H&E) Fibrosis/collagen—Masson's trichrome Protein—periodic acid-Schiff (PAS) reagent Lipofuscin—Schmorl's stain, iron—Perl's stain, and other: deposits, casts, and necrosis
Immunohistochemistry/other	Novel biomarkers (serum/urine)
Neutrophils, macrophages—anti-CD68, Myofibroblasts—anti- α -smooth muscle actin (SMA) Apoptosis quantification—cleaved caspase-3 Nitric oxide synthase, pimonidazole, and Pd phosphorescence Syndecan-1, endocan, and selectin Transmission electron microscopy with ruthenium red, ferritin, lanthanum, and cupromeronic blue stain	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), Cystatin C (CystC), kidney injury molecule (KIM-1), IL-6, and IL-18 N-acetyl-glucosaminidase (NAG), renal-liver type fatty acid binding protein (L-FABP) Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7), and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) Syndecan-1, endocan, and selectin F ₂ -isoprostanes and isofurans

译者简介

彭勤宝, 周成斌
广东省人民医院
广东省心血管病研究所, 体外循环科

原文简介

Funda Yildirim, MD,*
Ihsan Iskesen, MD,*
Adnan Taner Kurdal,
MD,* Tulun Ozturk,
MD,† Fatma Taneli,
MD,‡ Ceyhan
Gozukara, MD,‡ and
Alper Ozbakkaloglu,
MD*

From
Department of
*Cardiovascular
Surgery, †Anesthesiol-
ogy; and
‡Biochemistry, Celal
Bayar University,
School of Medicine,
Manisa, Turkey.

Correspondence:

Ihsan Iskesen, MD,
Celal Bayar Uni-
versitesi Tıp Fakultesi,
Kalp Damar Cerrahisi
ABD, Manisa, Turkey.
E-mail:
iskesen@yahoo.com

“减轻氧化应激”有助于理解远端缺血预处理在心脏手术中的作用机制吗？

Is “Attenuation of Oxidative Stress” Helpful to Understand the Mechanism of Remote Ischemic Preconditioning in Cardiac Surgery?

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Vol 30, No 1 (February), 2016: pp 134–140

体外循环(CPB)冠脉搭桥手术(CABG)过程中产生的活化氧簇(ROS)及氧自由基在心肌缺血再灌注损伤(IR)中扮演重要角色。超氧化物歧化酶(SOD), 谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和过氧化氢酶可减轻ROS和氧自由基造成的损害, 已成为研究氧化应激反应的标志物。远端缺血预处理(RICP)是对某一组织或器官提供短暂的、可重复的、无害的缺血再灌注处理, 从而减轻另外一个器官或组织在此之后的缺血再灌注损害现象。作者采用前瞻性随机对照研究, 探讨CABG手术患者的下肢RICP处理是否能减轻CPB引起的ROS(监测SOD、GPx、MDA水平)介导的氧化应激反应和心肌缺血再灌注损伤[监测心肌肌钙蛋白-T, (hs-cTnT)]。

选取2012年1月至2014年2月在作者单位大学附属医院心外科接受择期体外循环下CABG术患者397例。排除标准为: 严重的左心功能不全(LVEF<30%和左室舒张末>16mmHg), 心肌梗死4周内, 肺部疾病(预测1秒用力呼气量[FEV1]<40%), 肾功能不全(血清肌酐>1.5mg/dL)或者肝功能不全(总胆红素>1.2mg/dL), 使用格列本脲治疗糖尿病患者(优降糖能抑制由RICP产生心脏保护作用), 年龄>75岁, 体重>100kg, 体质指数大于35 kg/m², 严重的外周血管疾病(任一侧的踝肱指<0.9), 白细胞计数>10000/mm³, 术前一周感染, 术前一个月内吸烟, 术前使用抗生素、倍他洛克、糖皮质激素、阿司匹林、非甾体类抗炎药、别嘌醇、氢醌磺酸钙、曲美他嗪、己酮可可碱、

尼可地尔等对氧化应激和缺血再灌注有影响的药物。最后符合入选标准的患者只有 60 位，随机分成研究组（S 组）和对照组（C 组）。患者、ICU 医护、生化分析师不知分组情况。

麻醉后、手术开始前，将宽 15cm 的袖带置于患者左侧大腿根部并连接重启装置，袖带上方用一毛巾予以覆盖，以遮挡气囊充气、放气情况。对照组气囊一直处于非充气状态，实验组连续采用 3 次缺血再灌注刺激，每次气囊充气至 200 mmHg（超过动脉收缩压）诱发缺血并维持 5 分钟，然后迅速放气恢复 5 分钟灌注血流，在左脚拇指使用血氧饱和度仪验证充气阶段血流是否被阻断良好。该过程由一名非研究参与者的麻醉人员执行并记录病人相关数据。

所有患者采用相同的麻醉管理，气管插管机械通气。胸骨正中切口，升主动脉插管，右心房使用静脉二极管，开展中低温（30-32℃）体外循环，使用高钾含血停跳液主动脉根部顺行性灌注。维持转流期间氧分压在 150-250mmHg，流量维持在 2.4 L/MIN/m²。CPB 结束后鱼精蛋白中和。所有患者使用乳内动脉行左前降支搭桥，其余使用大隐静脉搭桥，

在 3 个不同时间（T0：麻醉诱导前；T1：主动脉开放 1 分钟；T2：主动脉开放 15 分钟）从患者的左侧

桡动脉连续采集血样监测 SOD、GPx、MDA 水平，在以下 4 个时点（T0：麻醉诱导前；T3：缝皮后 1 小时；T4：缝皮后 6 小时；T5：术后 24 小时）采集血氧，监测 hs-cTnT 水平。

结果显示两组患者血流动力学参数无差异，均未使用 IABP 辅助，术后呼吸机时间、ICU 停留时间、住院时间无差异（表 1）；围术期未出现死亡或严重的术后并发症。经过精心筛选过的两组病人，排除可能的干扰因素，作者发现经过 RICP 处理过的研究组于时点 T3 和 T4 的 hs-cTnT 水平显著低于对照组（图 2），推测 RICP 处理对心肌再灌注损伤是有保护作用的。作为氧自由基清除剂的 SOD 在时点 T2 的升高（图 3）间接反映了氧化应激反应可能与保护作用机制有关联，但 GPx 和 MDA 水平在两组患者的任一时点比较没有显著差异。

在很多实验室，通过监测超氧阴离子，羟自由基或过氧化氢的水平能部分反映氧化应激反应对心肌细胞的不良影响。作者通过临床上心肌缺血再灌注过程的研究，显示 RICP 操作简便，对血流动力学影响较小，并且提升内源性抗氧化酶如 SOD 的水平，有助于减轻氧化应激反应。因此提出“减轻氧化应激”有助于理解 RICP 在心脏手术中的作用机制这一命题。然而 RICP 对心肌缺血再灌注

的具体作用机制还不清楚。译者认为，RICP 预处理后单纯 SOD 的显著变化只能部分说明氧化应激的减弱与心肌保护存在关联，对于作者提出的命

题还需要后续的深入研究加以证实；不过从临床的角度出发，RICP 技术可行。

Table 1. Perioperative Characteristics of Isolated CABG Surgery Patients.

	Group S	Group C
Number of patients	30 (24 male)	30 (25 male)
Mean age (years)	63 ± 2	63 ± 2
Body mass index	26.3 ± 0.8	27.4 ± 1.1
Cross-clamp time (min)	41 ± 3	38 ± 3
Diabetes mellitus	9 (45%)	8 (40%)
Euroscore II	4 ± 0.4	4 ± 0.4
Grafts per patient	2 ± 0.2	2 ± 0.1
Blood products (units)	1.1 ± 0.2	0.8 ± 0.1
Intubation time (h)	10.2 ± 0.8	11.1 ± 0.8
Intensive care stay (d)	1.7 ± 0.1	1.9 ± 0.3
Hospital stay (d)	6.6 ± 0.4	6.9 ± 0.4

NOTE. Control group, group C (n=30); study (remote ischemic preconditioning) group, group S (n = 30); p > 0.05 for all characteristics.

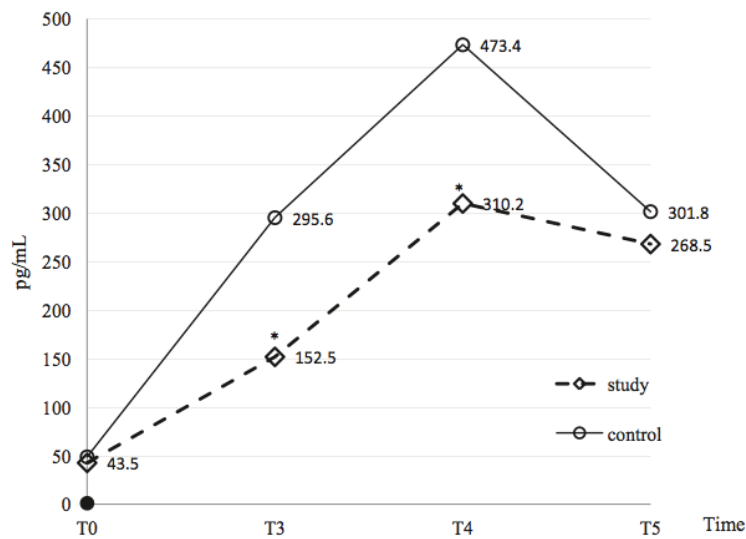


Fig. 2. hs-cTnT levels in radial artery blood samples taken from isolated CABG surgery patients in control group (group C, n = 30) and study (RIPC) group (group S, n = 30) at baseline (T0), 1 hour after skin closure (T3), 6 hours after skin closure (T4), and 24 hours postoperatively (T5); *p < 0.05.

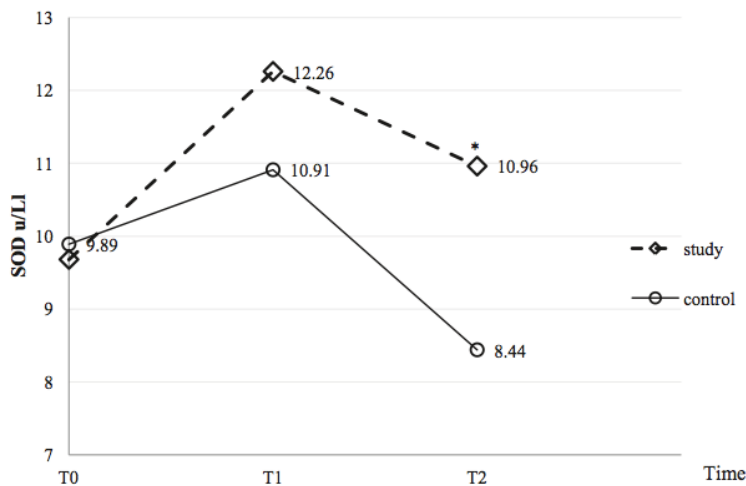


Fig. 3. SOD levels in radial artery blood samples taken from isolated CABG surgery patients in control group (group C, n = 30) and study (RIPC) group (group S, n = 30) at baseline (T0), 1 minute after release of cross-clamp (T1), and 15 minutes after release of cross-clamp (T2); *p < 0.05.