· 专家论坛 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.01.01

紧跟时代步伐促进体外循环学科发展

黑飞龙,陈书弘

[关键词]: 体外循环;教育培训;学科发展;标准建设

自苏鸿熙教授首次将人工心肺机引入国内以来,经过几代人的努力,体外循环学科从无到有,不断发展壮大,在心血管手术、一些非心脏手术以及危重症患者的救治中发挥了重要的作用。但目前,随着非体外循环手术的增加、危重患者手术适应证的拓宽、高龄和新生儿手术年龄极限的不断突破,体外循环面临着巨大的挑战。在医学技术飞速发展的今天,体外循环的专业技术人员要想有所作为,就应紧跟时代的步伐,顺应时代的需求,不断推进体外循环学科的发展。

1 重视体外循环临床,不断提高专业技术水平

体外循环临床工作是体外循环专业的根本,任 何时候都必须给予足够的重视。随着硬件设备的更 新、治疗管理理念的提升、临床技术的创新以及理论 体系的完善,体外循环的临床工作得到了不断优化。 首先,体外循环设备的改进,包括膜式氧合器中空纤 维和氧合器内部空间结构的改良,生物材料表面涂 层的优化,监测设备便携自动化以及体外设备的迷 你化等等,使临床操作更加安全有效,减少了患者的 并发症,改善了预后。其次,为了提供更加符合患者 情况的治疗方案,同时满足不同手术的具体需求,在 体外循环的临床实践中应追求更加个体化的"精准 体外循环"理念。在预充方案的选择上,应根据患者 术前的状态选择不同成份及比例的预充液,以纠正 或调整患者的水电解质和酸碱平衡:在体外循环的 实施过程中,温度、流量、压力等的管理方案应随不 同外科医师及不同术式的变化来确定,在保证安全 的前提下充分满足手术的需求。再次,临床技术的 改进和创新,如微创体外循环、选择性脑灌注、区域 灌注、心脑联合灌注、各种超滤技术、免输血技术、血 液分离技术、负压辅助静脉引流以及体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)技术等,

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,心血管疾病国家重 点实验室,体外循环中心 使体外循环技术更加完善。同时,这些技术的进步 有利于保证患者重要脏器的血液灌注,提高了用血 的安全性、科学性和有效性,在很大程度上推动了体 外循环学科的发展。最后,以低温、非搏动、血液稀 释、人工器官支持等为特点的体外循环独特的学科 和治疗应用的理论体系的构建和不断完善,拓展了 学科的专业范围,有利于专业的可持续发展。

2 着眼体外循环教育,探索适应时代要求的培训体系

在我国,从事体外循环的专业技术人员构成复 杂。据 2016 年中国体外循环调查数据显示,目前体 外循环人员组成为医师系列占 67%,技术系列占 9%,护理系列占24%;其中55%为兼职人员,专职仅 占 45%。从业人员构成的复杂性再加上全国开展心 血管手术的医院水平存在巨大差异,造成从事体外 循环工作的人员水平参差不齐。操作人员的素质是 体外循环技术质量控制和标准化的重要组成部分。 目前,在中国生物医学工程学会体外循环分会创立 的培训-考核-认证-监管-服务体系的培育下,体外 循环从业人员的素质正向着标准化的方向逐步提 高。自2005年学会提出建立体外循环专业技术评 估系统和继续教育系统以来,经过十年的努力,体外 循环专业技术的培训管理系统工程已初步建立。 2016年,学会通过完成中国科协"承接政府转移职 能与科技公共服务工程"项目《体外循环技术人员 专业水平评价及规范化培训体系建设》,更是有力地 推进了体外循环培训的规范化。目前,体外循环分 会认定的四个培训基地,在体外循环专业技术人员 的培训中正发挥着积极的作用。此外,为顺应时代 发展的需求,体外循环分会还通过多种方式补充完 善了体外循环人员的教育模式,如利用互联网和新 媒体、《中国体外循环杂志》等构建专业知识的学习 交流平台、定期举办各种专项培训班或学术会议。

3 发展新技术,促进体外生命支持在危重症的应用

目前, ECMO 已成为救治各种原因引起的传统

治疗失败,可逆性心肺功能衰竭的一种暂时性的机 械辅助技术,在急危重症的救治中发挥了关键作用。 在循环支持治疗方面,ECMO 以其操作便捷的特点 广泛应用于各种原因引起的心源性休克辅助支持治 疗,并在等待心脏移植的患者中发挥了重要的过渡 作用。在呼吸支持治疗方面, ECMO 可以使血液充 分氧合并排除 CO,,是机械通气治疗失败后肺功能 替代的主要选择,用于各种原因引起的呼吸衰竭,严 重的呼吸窘迫综合征。体外二氧化碳排除技术以防 止过度通气和气压伤的优势,逐步用于严重上或下 呼吸道梗阻需要体外生命支持的患者。近年来,体 外心肺复苏开始被推荐应用于心搏骤停患者的治 疗,并被证明有利于提高院内和院外患者救治的成 功率以及出院的成活率。目前,体外生命支持技术 (extracorporeal life support, ECLS)并不仅仅局限于 ECMO 技术,其内涵正在进一步扩充。从广义上讲, 连续肾脏替代治疗和人工肝也属于 ECLS 的一部 分,ECLS 技术将会在肾、肝功能支持,内稳态支持以 及细胞功能支持等方面发挥更加广泛的作用。

4 加强行业标准建设,推动体外循环"同质化"发展

在《国家标准化体系建设发展规划(2016年~ 2020年)》、《深化标准化工作改革方案》、《"十三 五"国家科技创新规划》等战略部署和政策规划的 指导下,体外循环专业应积极响应国家的号召,全面 推进业内质量控制和标准化体系的建设,推动专业 的"同质化"发展。首先,应逐步探索制定体外循环 治疗关键技术的临床指南。目前,仅有一些专家共 识为体外循环部分技术的临床应用提供了指导,而 大部分技术的临床有效性和安全性的相关研究仍为 临床经验或 Meta 分析类报道。为确保体外循环技 术实施的质量,制定具有国际水平且符合我国国情 的临床指南的工作应尽快提上日程。其次,体外循 环专业是医学、材料及工程等学科的交叉学科,为合 理配置器材设备,保证临床安全,应建立行业设备器 材配置的团体标准。2017年,根据中国生物医学工 程学会医疗器械标准委员会第三次会议的项目评审 结果,"体外循环技术的器材设备配置标准"已经被 成功立项。希望在技术实施所需的环境及相应配 置、一些必备的设备及耗材、监测设施以及新技术的 应用等方面能尽快出台相关标准,推动不同地域体 外循环团队建设和技术实施的标准化发展。

5 加强学术交流,扩大体外循环专业的业界影响力

为推进"一带一路"建设,坚持经济合作与人文

交流共同推进,促进我国同沿线国家卫生领域的交 流与合作,国家卫生计生委出台了《推进"一带一 路"卫生交流合作三年实施方案(2015-2017)》,鼓 励学术机构、医学院校和民间团体开展教学、科研及 人员交流活动。在"一带一路"政策背景下,"2018 中国体外循环大会"将于2018年8月下旬在中国上 海举行。本次会议内容丰富,是各国间进行学术交 流,了解本专业热点,捕捉最新学术动态的重要平 台,并将对提高我国及亚洲的体外循环专业水平起 到重要作用。近年来,我国的体外循环专业人员还 积极参加亚洲、欧洲、美国、日本等举办的多种国际 性体外循环学术交流活动。体外循环学会也积极同 俄罗斯、日本、韩国、新加坡及我国港澳台地区的体 外循环组织建立紧密的学术交流合作,为促进国际 学术交流搭建平台。全国体外循环学术年会改为每 年一次,便于更及时交流专业进展,更准确评估专业 发展状况:国内区域性的学术交流活动,也在一定范 围内促进了业内人员的学术交流。

6 重视青年培养,为体外循环学科发展提供人才

青年人才是体外循环的未来和希望,学会始终 重视年轻人才的培养。为吸纳更多的优秀青年人 会,学会成立了青年委员会。自成立以来,青委会组 织了多种学术活动,并在国内外的多次学术交流中 展现了青年"体外人"的风采。在当今信息化、网络 化的时代,学会积极利用新媒体资源,建立了青年委 员会微信群,开通了"体外循环青年论坛"微信公众 号并以青年人为主举办了"体外循环通讯"。通过 这些平台,青年人可以实时获取业界的最新动态,讨 论国际国内学术热点问题,快速解决临床实际中遇 到的问题。这些平台的建立充分调动了大家学习的 积极性,拓展了学术视野,丰富了学术交流模式。更 值得一提的是,学会首次与国家卫计委人才交流服 务中心合作,选拔了12名青年学者赴德,在明斯特 大学医学院进行了体外生命支持模拟培训。多种学 术活动的开展,有利于锻炼和培养青年人才的学术 科研能力,促进其快速成长,从而为体外循环学科发 展提供源源不断的人才支撑。

总之,体外循环是一门不断完善与发展的年轻 学科,"体外人"应顺应时代发展的要求,不断提高 临床技能,引进新技术,重视教育培训,加强学术交 流和青年人才培养,共同促进学科的发展,共创体外 循环的美好未来。

> (收稿日期:2018-01-03) (修订日期:2018-01-04)

• 调查研究 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.01.02

中国儿科心脏围手术期体外生命支持技术开展情况

艾雪峰,宫艺其,洪小杨,王 伟,刘晋萍,周成斌,章晓华,赵 喆, 陈 瑾,缪 娜,林 茹,卢 婷,贺 骏,黄国栋

[摘要]:目的 总结中国大陆地区(不包括港澳台)在儿童心脏直视手术围术期开展体外生命支持(ECLS)技术的情况。方法 采用问卷方式,调查全国儿童心内直视手术心肺转流(体外循环)年手术量超过300例的医院在2017年6月30日前儿童心脏直视手术围术期开展ECLS技术的情况。结果 共有43家国内开展儿童心内直视手术的主要医院参与本次问卷调查。其中有30家已开展儿童心脏直视手术围术期的ECLS技术,共使用体外膜肺氧合(ECMO)技术457例,其中儿童(29 d~18岁)ECMO375例(不包括心脏移植),成功撤离229例(61%),成功出院166例(44%);新生儿(1~28 d)实施ECMO77例(不包括心脏移植),成功撤离37例(48%),成功出院25例(32%),ECMO存活率低于儿童,但无明显差异;儿童心脏移植后实施ECMO5例,成功撤离4例(80%),成功出院4例(80%)。使用心室辅助装置(VAD)进行治疗的患儿共39例,其中使用左心室辅助装置(LVAD)治疗的患儿38例,右心室辅助装置(RVAD)1例。结论 我国儿童心脏直视手术围术期应用ECLS技术已有十几年,但地区间、各医院的差异仍较明显,发展水平不均衡。ECLS虽成功率接近国际水平,但总体技术水平与国际相比仍有差距。

[关键词]: 体外生命支持;心内直视手术;儿童;新生儿;体外膜肺氧合;心室辅助装置

Extracorporeal life support in perioperative care of pediatric cardiac surgical patients in China

Ai Xuefeng, Gong Yiqi, Hong Xiaoyang, Wang Wei, Liu Jinping, Zhou Chengbin, Zhang Xiaohua, Zhao Zhe, Chen Jin, Miao Na, Lin Ru, Lu Ting, He Jun, Huang Guodong Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127; Bayi Children's Hospital affiliated to Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100700, China

Corresponding author: Wang Wei, Email: wangwei@scmc.com.cn Hong Xiaoyang, Email: jyhongxy@163.com

[Abstract]: Objective To summarize extracorporeal life support (ECLS) cases in the perioperative period of pediatric cardiac surgery in mainland China (excluding Hong Kong, Macao, Taiwan). Methods A questionnaire survey was conducted to investigate pediatric extracorporeal life support in China before June 30, 2017. Results A total of 43 hospitals in China that carried out children open-heart surgery participated in this questionnaire survey and it covered all hospitals that performed more than 300 open-heart surgeries per year. Among them, ECLS has been undertaken in children who received cardiac surgery in 30 hospitals, most of which located in the more developed regions. The higher the number of operations, the higher the proportion of ECLS employed. A total of 457 cases of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) were used in these hospitals during the children's heart perioperative period. This survey included 375 children (>28 days to ≤18 years) with 229 (61%) cases successfully weaned and 166 (44%) cases survived, and 77 neonates (≤28 days) with 37 (48%) cases successfully weaned and 25 (32%) cases discharged. The neonatal survival

基金项目: 上海市卫生计生委联合攻关项目(3013ZYJB0013);国家自然科学基金项目(81670372)

作者单位:200127 上海,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心胸外科(艾雪峰、宫艺其、王 伟);100700 北京,陆军总医院附属八一儿童医院(洪小杨、赵 喆);100037 北京,中国医学科学院阜外医院(刘晋萍);510080 广州,广东省人民医院(周成斌,章晓华);430022 武汉,武汉亚洲心脏病医院(陈 瑾);100045 北京,首都医科大学附属北京安贞医院(缪娜);310003 杭州,浙江大学医学院附属儿童医院(林 茹);410011 长沙,中南大学湘雅二医院(卢 婷);200032 上海,复旦大学附属儿科医院(贺 骏);510623 广州,广州市妇女儿童医疗中心(黄国栋)

通讯作者: 王 伟. Email: wangwei@scmc.com.cn: 洪小杨. Email: jyhongxy@163.com

rate was significantly lower than that in older children. Five patients were supported with ECMO after heart transplantation with 4 (80%) cases successfully weaned and discharged. A total of 39 cases were supported with ventricular assist device (VAD), with left ventricular assist device (LVAD) in 38 cases and right ventricular assist device (RVAD) in 1 case. **Conclusions** ECLS has been used for decades in China, but the development is uneven and gaps among regions are still obvious. Although the survival rate is acceptable, differences among centers are still considerable and the results are under the international standard.

[Key words]: Extracorporeal life support; Open-heart surgery; Pediatric; Neonates; Extracorporeal membrane oxygenation; Ventricular assist device

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)和心室辅助装置(ventricular assist device, VAD)是体外生命支持(extracorporeal life support, ECLS)技术的重要组成,都可用于严重心衰患者的救治。先天性心脏病患儿行心内直视手术后有一部分患儿会发生药物难以控制的心功能衰竭,需要采用 ECLS 技术以维持机体的血液循环,使心脏获得充分的休息,等待心肌功能的恢复。据体外生命支持组织(Extracorporeal Life Support Organization, ELSO)组织 2016 年统计报告显示,累计因心脏原因使用 ECMO 治疗新生儿 6 475 例、儿童 8 374例,这其中主要是在心脏手术后实施的[1-2]。我国ECLS 技术自本世纪初开始以来尚未进行全国范围的统计。本研究通过问卷调查的形式统计并分析儿科心脏手术围术期 ECLS 技术的使用情况。

1 对象与方法

- **1.1** 研究对象 开放式的对中国大陆地区(不包括港澳台)的医院进行儿科 ECLS 技术开展情况的实名问卷调查,所有参与医院自愿参加。
- 1.2 调查内容 参与单位实名在网上填写问卷。调查问卷内容为 2017 年 6 月 30 日之前在心脏手术围术期开展 ECLS 情况,具体内容包括:年心内直视手术数量、最早开展 ECLS 年份、新生儿(1~28 d) 和儿童(29 d~18 岁)心脏直视手术围手术期开展 EC-MO 和 VAD 总数、成功撤离和成功出院例数、儿童心脏移植术后 ECMO 和 VAD 使用总数、成功撤离和成功出院例数;对未开展 ECLS 的医院,了解未开展 ECLS 原因。
- 1.3 统计分析 使用 SPSS 18.0 对统计结果进行分析。根据年儿童心脏手术数量、儿童心脏围手术期 ECMO 实施数量,不同医院及不同地区进行分类统计,部分结果使用百分率(%)进行描述。统计检验均采用卡方检验,双侧检验 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 参加研究的医院 回收调查问卷 43 份,其中

包括综合医院 19 家,心胸专科医院 6 家,儿童医院/妇儿医院 18 家。全国医院中年儿童心脏手术量超过 300 例的医院全部囊括在内。年儿童心内直视手术量超过 3 000 例和 1 000 例的 10 家医院已全部开展 ECLS 技术,手术量 500~1 000 例的 17 家医院有12 家开展 ECLS 技术(70.6%),手术量 300~500 例的 7 家医院中有 3 家开展了 ECLS 技术(42.9%)。详见表 1。

表 1 我国开展儿童心内直视手术和 ECLS 现状

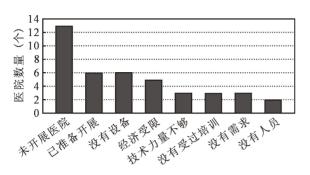
儿童心内直 视手术/年(n)	医院数 (n)	开展/未开展 ECLS 医院(n)	开展比例 (%)
>3 000	3	3/0	100
1001~3 000	7	7/0	100
501~1 000	17	12/5	70.6
301~500	7	3/4	42.9
101 ~ 300	5	4/1	80
≤100	4	1/3	25
合计	43	30/13	69.7

2.2 ECLS 开展情况 参加研究的 43 家医院共 30 家已开展儿童 ECLS 技术,其中 6 家开展 VAD 技术,并且这 6 家同时也开展了儿童 ECMO。儿童中 ECMO 和 VAD 最早开展时间都是 2004 年,截止 2017 年 6 月 30 日共开展 ECMO 例数为 457 例, VAD 为 39 例,其中左心室辅助 38 例,右心室辅助 1 例。详见表 2。

表 2 所调查的医院儿童心脏围手术期开展 ECLS 情况(n)

地区	调查的 医院数	开展 ECMO/ VAD 医院数	ECMO 病例数	VAD 病例数
华北地区	8	5/1	200	1
华南地区	6	4/1	95	1
华东地区	12	8/3	92	36
华中地区	8	8/1	61	1
西南地区	5	3/0	6	0
西北地区	2	1/0	3	0
东北地区	2	1/0	0	0
总计	43	30/6	457	39

未开展 ECLS 技术的 13 家中,有 6 家表示已有设备、技术和人员储备,准备开展,其中有些医院已有成人 ECMO 的经验。其余 7 家没有开展最主要的因素是没有相应设备和经济条件受限,还存在技术储备和人员培训等限制开展的因素,其中有 3 家表示目前尚没有临床需求。见图 1。



注:已准备开展医院是指已配备相关设备,并已有 人员和技术储备的医院。

图 1 未开展的主要原因及医院数量

2.3 ECMO 支持情况 所有 18 岁以下心脏手术围手术期共开展 ECMO 支持 457 例。其中儿童 ECMO 的成功撤离率高于新生儿(P = 0.0345),出院率也高于新生儿,但无统计学差异(P = 0.0562)。见表 3。

表 3 儿科心脏围手术期开展 ECMO 及成功撤离和出院数量

项目	实施 (n)	成功撤离 [n(%)]	出院 [n(%)]
儿童 ECMO	375	229(61)	166(44)
新生儿 ECMO	77	37(48)*	25(32)#
儿童心脏移植	5	4(80)	4(80)
合计	457	270(59)	195(43)

注: *与儿童成功撤离率比较 P = 0.0345; *与儿童出院率比较 P = 0.0562。

2.4 数量最多的 10 家医院 统计中开展 ECMO 例数最多的 10 家医院共开展 ECMO 为 403 例,占统计总量的 88%。其中北京市的中国医学科学院阜外医院、首都医科大学附属北京安贞医院和陆军总医院附属八一儿童医院 3 家合计 185 例;广东省人民医院和广州市妇女儿童医疗中心共开展 91 例;上海市的上海儿童医学中心和复旦大学附属儿科医院合计开展 54 例;湖北省武汉亚洲心脏病医院、浙江大学医学院附属儿童医院、中南大学湘雅二医院分别开展 ECMO 32 例、26 例和 15 例。其中开展例数最多的 124 例,最少的 10 例,撤机率 38.4% ~ 79.8%,

存活率 26.8%~62.1%。

2.5 VAD 支持情况 在 6 家曾经使用 VAD 技术的 医院中仅华东一家医院有成系列左室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD)的病例,达 33 例,占 所有 LVAD 病例的 86.8%。在此 33 例病例中,成功 撤机 22 例(66.7%),出院 16 例(48.5%)。其中一家医院曾经实施右心辅助病例 1 例,但未获得成功。

3 讨论

自从二十世纪七十年代第一次将 ECMO 技术用于儿童心脏手术围术期治疗以来,该技术已有近半个世纪的发展历史。最近十年我国 ECLS 技术也得到了长足的发展,特别是近两年开展的医疗机构和救治的病例数都有明显的增长^[3]。ECMO 已成为国内危重患者救治的重要手段之一,本次调查是为了了解国内大陆地区在儿童危重病例中开展 ECLS 技术的现状,本文统计的是其中心脏手术围手术期 ECLS 开展的情况。

参与本次调查的 43 家医院包含我国年儿童心 内直视手术量排名前十名的十家医院[4],更是囊括 了全国年儿童心内直视手术,即心肺转流手术量超 过 300 例的全部医院[5],能够较完整的反映我国儿 科心脏围手术期 ECLS 发展状况。我国开展 ECLS 技术特别是 ECMO 技术和国外有一个很大的不同, 国内大多数开展该技术的医院都是从心脏手术围术 期开始,而国外使用的病例是以呼吸特别是新生儿 呼吸衰竭病例为主。这和我国心内直视手术技术以 及心肺转流(体外循环)技术已经发展较为成熟有 关。心脏外科手术团队本身就包括外科操作,体外 循环和重症监护人员,仅需相关的理论知识储备和 少量的技术训练即可开展 ECLS 技术。从表 1 也可 以看出,在年儿童心内直视手术超过1000例、500 例和 300 例的医院中, 开展 ECLS 技术的比例分别 为 100%、70.6% 和 42.9%, 具有很明显的梯度, 说明 手术多的医院对 ECLS 的需求愈加迫切,也促进了 ECLS 的开展。由于本研究未能完全覆盖所有心脏 手术的单位,因此年心脏手术量低于300例的医院 的开展比例未能获得。

从地区分布而言,参与本次调查的 43 家医院分布于全国各地,已经开展 ECLS 的 30 家医院主要分布在华北、华东、华南和华中地区,东北、西北和西南地区仅 4 家医院开展了 ECLS 技术。短期内无法开展的医院主要还是因为经济、设备和人员等原因没有开展(见表 2)。ECMO 开展数量排名前十名医院的开展总数占比达到 88%,这其中北京,上海,广州

就占据了7家,开展病例数量占到总例数的72%,明显可以看出我国ECMO技术发展地域分布不平衡,医疗资源主要集中在北上广等经济发达地区。不过即使这10家医院的临床实践结果也有很大的差异,也从一个侧面表明我国ECMO技术在地区间,医院间都存在明显的差异。

本次统计结果显示, 自从 2004 年国内在儿童中 实施 ECMO 和 VAD, 到 2017 年 6 月 30 日, 18 岁以 下儿童心脏手术围术期共实施 ECMO 病例 457 例, 儿童病例的撤离率(61%)优于新生儿(48%)($X^2 =$ 4.682, P = 0.0345); 儿童出院率(44%) 虽高于新生 儿(32%),但两者差异没有统计学意义($X^2 = 3.6449$, P = 0.0562)。根据 2017 年 1 月 ELSO 最新的统计 数据显示, 先天性心脏病儿童 ECMO 后出院率 47%;新生儿的出院率达到39%[2]。据另一份来自 密歇根大学的报道 1973 年至 2010 年总的儿童(含 新生儿)存活率为 44%[6]。可以说,我国儿科心脏 手术围术期 ECMO 开展的生存率尚低于国际水平, 但并无显著差异。结果仍低于国际数据的主要原因 可能是:①我国 ECLS 开展较晚,进入二十一世纪才 开始成规模的发展,尚处于早期阶段:②ECMO设备 特别是治疗费用高昂,医院和相当一部分患者无力 承担相应费用,同时又由于治疗风险高,发生并发症 及后遗症的可能性大,患儿家属信心不足,这些都严 重阻碍了 ECMO 的进一步开展: ③我国一线医疗技 术人才的缺乏,有些医院技术培训不充分,这直接影 响到开展的质量,影响患者的生存率。

本次统计显示,虽然我国几乎同时开展了儿童 VAD 和 ECMO,但至今我国儿童 VAD 的开展较少, 只有上海儿童医学中心成系列的开展了33 例^[7],其 余四家医院都仅个别开展,该项技术还有待于进一 步的推广。

本次的调查研究虽然覆盖面较广,也基本摸清了 ECLS 技术在我国儿科心脏围手术期应用的状况,但并未能对全国已开展儿科 ECLS 的情况进行全面统计,也没有对开展具体原因、不成功病例的影响因素及使用时间与生存率之间关系进行统计分析。

ECLS 在我国开展已经有十多年历史,至今已经有几十家医疗中心在开展,但是地区间,各医院间发展不平衡的情况明显,技术水平与国际同行也存在一定的差距。我国在 ECLS 方面仍然处于起步阶段,还需要进一步进行技术的培训和推广以及相关的科普工作,同时也应考虑建设统一的数据库,对多中心数据进行整合分析,促进 ECLS 技术更好地发

挥应有的作用。

特别致谢(排名不分先后):

福建医科大学附属协和医院(叶建熙);河南省 人民医院(李建朝);昆明市延安医院(王 钊);深 圳市儿童医院(孟保英);西京医院(陈 涛);西安 市儿童医院(刘忠银);青岛市妇女儿童医院(曹 倩):天津市胸科医院(武 婷):河北省儿童医院 (乔建民);安徽省儿童医院(方 炜);湖南省儿童 医院(陈京南):首都医科大学附属北京儿童医院 (赵宇东):天津泰达国际心血管病医院(王试福): 河南省胸科医院(刘建华);江西省儿童医院(黄国 金):南京儿童医院(陈 凤):郑州儿童医院(王 洁、贾英萍);四川大学华西医院(周荣华);武汉协 和医院(李平):郑州大学第一附属医院(黄明 君):深圳市宝安区松岗人民医院(薛立军):济宁 医学院附属医院(刘宏生);中山大学附属第一医院 (荣 健、唐 雯):河北省保定市妇幼保健院(王 欲琦):贵州省人民医院(李 旭):上海市胸科医 院(郭 震):上海市儿童医院(单怡俊):山东省立 医院(许崇恩); 陆军医科大学第二附属医院(刘 梅);重庆医科大学附属儿童医院(徐红珍);广州 军区总医院(王晓莉);哈尔滨二院(李咏梅);盛京 医院(赵 莹)。

参考文献:

- Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, et al. Pediatric Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016
 J]. ASAIO J, 2017, 63(4); 456-463.
- [2] Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016 [J]. ASAIO J, 2017, 63(1):60-67.
- [3] 黑飞龙. 中国体外循环的现状与发展 [J]. 中华医学信息导报, 2016,31(21);15.
- [4] 赵举,黑飞龙.中国生物医学工程学会体外循环分会. 2015 中国心脏外科和体外循环数据白皮书 [J].中国体外循环杂志,2016,14(3):130-132.
- [5] 于新迪, 王伟, 朱德明. 2011年至2015年中国儿童医院心脏 手术的开展情况[J]. 中国体外循环杂志, 2017, 15(1):1-4.
- [6] Gray BW, Haft JW, Hirsch JC, et al. Extracorporeal life support: Experience with 2,000 patients [J]. ASAIO J, 2015, 61 (1):2-7.
- [7] 鲁芳芳, 张蔚, 朱德明,等. 小儿心脏机械辅助循环设备的临床应用及选择 [J]. 中华小儿外科杂志, 2016,37(6):417-421.

(收稿日期:2017-12-20) (修订日期:2018-01-02) · 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.01.03

体外膜肺氧合在新生儿复杂先天性心脏病 术后救治中的效果分析

于新迪,杨寅愉,沈 佳,张明杰,刘玉洁,张 蔚,王 伟,朱德明,徐卓明,张海波

[摘要]:目的 总结体外膜肺氧合(ECMO)技术在新生儿复杂先天性心脏病术后心功能衰竭或心脏骤停中的应用,为进一步提高 ECMO 辅助新生儿的成功率提供依据。方法 回顾性分析 2016 年 9 月至 2017 年 10 月在上海儿童医学中心行先天性心脏病纠治术并实施 ECMO 支持的新生儿临床资料。结果 共 10 例新生儿先天性心脏病术后因心衰或心脏骤停接受 ECMO 辅助治疗,年龄为 2~25 d;体重为 2.60~4.50 kg; ECMO 支持时间是 11~456 h,其中成功撤机 6 例(60%),存活出院 4 例(40%)。死亡 6 例,3 例因各种原因家属主动放弃治疗,3 例为心功能无法恢复撤机失败。并发症以出血、急性肾损伤和感染最为常见。心衰和家属主动放弃治疗为主要死亡原因。结论 对于出现严重心衰或心脏骤停的先天性心脏病术后的新生儿,应及时快速的给予 ECMO 辅助。同时,把握好时机和指征、提高新生儿 ECMO 的管理水平、重视脏器功能的保护以及降低并发症的发生率是提高此类患儿生存率的重要影响因素。

[关键词]: 新生儿;体外膜肺氧合;先天性心脏病;心功能衰竭;心脏骤停

Effect of extracorporeal membrane oxygenation in neonates with complex congenital heart disease after cardiac surgery

Yu Xindi, Yang Yinyu, Shen Jia, Zhang Mingjie, Liu Yujie, Zhang Wei, Wang Wei, Zhu Deming, Xu Zhuoming, Zhang Haibo

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

Corresponding author: Wang Wei, Email: wangwei@scmc.com.cn

[Abstract]: Objective To summarise the clinical application of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in the treatment of heart failure or cardiac arrest after neonatal cardiac surgery to provide a basis for further improvement of the success rate of ECMO. Methods Clinical data of 10 neonates who received ECMO support after cardiac surgery in our center from September 2016 to October 2017 were retrospectively analyzed. Results Ten neonates, aged from 2 to 25 days and weighed between 2.60 to 4.50 kg, with heart failure or cardiac arrest after open heart surgery were supported with ECMO. The duration for ECMO was from 11 to 456 hours. Six (60%) neonates were successfully weaned from ECMO and four (40%) survived to discharge. Among them, Six deaths happened in hospital, including three cases giving up treatment and three cases died of unsuccessful weaning from ECMO due to cardiac dysfunction. Bleeding, acute kidney injury and infection were the most common complications. Heart failure and abandoned treatment were two major causes of death. Conclusions ECMO could provide effective support for neonates with cardiac failure or cardiac arrest after surgery for congenital heart disease. Mastering timing and indications, improving the management of ECMO, emphasizing on the protection of organ function and reducing the incidence of complications are important factors to improve the survival rate.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Congenital heart disease; Cardiac failure; Cardiac arrest

基金项目: 上海市卫生计生委联合攻关项目 (3013ZYJB0013);国家自然科学基金项目(81670372)

作者单位:200127 上海,上海交通大学医学院附属上海儿童 医学中心心胸外科(于新迪、杨寅愉、沈 佳、张明杰、刘玉 洁、张 蔚、王 伟、朱德明、徐卓明、张海波)

通讯作者: 王 伟, Email: wangwei@scmc.com.cn

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 技术是体外生命支持的重要组成部分,在各类危重患者的救治中发挥了非常重要的作用。随着难度系数高、畸形复杂的心脏手术在新生儿中的开展增加, ECMO 辅助高危患儿心脏术后的应用也日益增多[1]。但 ECMO 技术应用在国内新

生儿先天性心脏病(congenital heart disease, CHD) 术后心衰的治疗仍是很少。新生儿心脏手术后较易出现低心排出量综合征(低心排)和心力衰竭,若不能及时救治,将严重威胁患儿生命安全。因此,及时有效的 ECMO 支持对降低死亡率和改善预后非常重要。本研究回顾性分析本中心 2016 年 9 月至2017 年 10 月 10 例 CHD 心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)术后接受 ECMO 治疗新生儿的相关资料,对其临床情况进行分析,总结经验和教训,为进一步提高 ECMO 辅助危重新生儿的成功率提供依据。

1 临床资料与方法

- 1.1 一般资料 2016年9月至2017年10月,在上海儿童医学中心共有10例新生儿 CHD在CPB术后接受了ECMO治疗,占同期新生儿心脏手术的5.88%。其中男8例,女2例;年龄2~25(13.5±7.45)d;体重2.60~4.50(3.45±0.59)kg;病种分布为大动脉转位3例,完全型肺静脉异位连接1例,室间隔缺损合并主动脉弓部畸形(弓缩窄/弓离断)5例,肺动脉闭锁1例,均为CPB术后出现心功能衰竭或心跳骤停而接受ECMO辅助。患儿辅助循环的基本情况见表1。
- 1.2 适应证 因社会因素等的影响,本院尚不能严格参照体外生命支持组织(Extracorporeal Left Support Organization, ELSO)推荐的标准,以下是对本院 10 例接受 ECMO 支持的 CHD 患儿把握的应用指征:在取得监护人知情同意的情况下,除因 4 例心脏骤停对常规心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation,

- CPR)无反应或反应不良实施 ECMO 的新生儿外,3 例是心脏畸形矫正满意但不能脱离 CPB;3 例在使用 ECMO 前的心血管活性肌力药物评分都超过 35 分,且不能维持基本的循环功能。
- 1.3 设备耗材 ECMO 设备和耗材采用 Rotaflow 或 Sarns 离心泵、中空纤维膜式氧合器 (Medos HI-LITE 800LT 婴儿长效型膜式氧合器)、空氧混合器、变温水箱、自制管道及动静脉插管。若患儿在辅助中出现连续 3 h 少尿或无尿、肌酐和尿素氮大于 2倍正常值以及使用腹膜透析效果不佳的情况,则在ECMO 循环管道中接入连续肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 系统。

1.4 患儿管理

- 1.4.1 插管及预充 所有患儿采用经胸插管、静脉-动脉模式在手术室或儿童心脏重症监护室建立循环支持。动脉灌注管置于升主动脉,静脉引流管置于右心房,所有患儿都有左心房插管引流以减轻左心的负荷。ECMO 预充的基础液为乳酸林格液,预充排气后使用浓缩红细胞 150 ml 替换预充的基础液,加入肝素 10 mg(12 500 U=100 mg)、10%葡萄糖酸钙 5 ml 和 5%碳酸氢钠 15 ml,并根据血气结果使用 5%碳酸氢钠调节酸碱度。
- 1.4.2 循环管理 ECMO 治疗目标是采用足够的流量维持全身循环,减少心脏负荷,使心脏休息以恢复功能。所以在 ECMO 初期和维持阶段需要逐渐减少强心药的剂量,维持新生儿患者 120~180 ml/(kg·min)左右的高流量状态,根据病情变化、血流动力学监测情况、乳酸水平、血气结果等适时调整流量,

年龄(d)	体重(kg)	临床诊断	CPR	辅助前状态	辅助时间(h)	脱机	预后
20	4.2	COA/DORV/VSD/ASD	否	低心排	25	否	死亡
2	4.5	TAPVC/AVSD/ASD	否	无法脱离 CPB	11	否	死亡
12	3.2	COA/ASD	是	心脏骤停	456	否	死亡
6	3.5	PA/IVS	是	心脏骤停	102	是	出院
20	2.9	COA/VSD	是	心脏骤停	82	是	出院
11	2.6	TGA/VSD/ASD	否	无法脱离 CPB	139	是	死亡
12	2.7	TGA/IVS/PDA	否	无法脱离 CPB	140	是	死亡
4	3.3	IAA/VSD/ASD/PDA	否	低心排	91	是	出院
25	3.9	TGA/VSD/PDA	否	低心排	50	否	死亡
16	3.6	IAA/VSD/ASD/PDA	是	心脏骤停	68	是	出院

表 1 新生儿 CHD 辅助循环的基本资料

注:CoA; coarctation of aorta, 主动脉弓缩窄; IAA; interruption of aortic arch, 主动脉弓离断; DORV; double outlet of right ventricle, 右室双出口; VSD; ventricular septal defect, 室间隔缺损; ASD; atrial septal defect, 房间隔缺损; TAPVC; total anomalous pulmonary venous connection, 完全性肺静脉异位连接; PA; Pulmonary atresia, 肺动脉闭锁; IVS; interventricular septum, 室间隔; TGA; transposition of the great arteries, 大动脉转位; PDA; patent ductus arteriosus, 动脉导管未闭。

维持平均动脉血压(mean arterial pressure, MAP) 在 40~70 mm Hg 之间,同时持续监测 MAP、中心静脉压、经皮血氧饱和度、血气及尿量等的变化。

- 1.4.3 呼吸监护 所有患儿的呼吸机采用压力调节容量控制+同步间歇指令通气(PRVC+SIMV)模式。降低呼吸机参数,保持低呼吸频率(f)在 10 次/min 左右,潮气量在 $5\sim8$ ml/kg,呼气末正压 $5\sim14$ cmH₂O,氧浓度(FiO₂)为 $30\%\sim40\%$,吸气时间 $0.6\sim0.7$ s,动脉二氧化碳分压维持在 $35\sim45$ mm Hg,防止肺泡塌陷及气压伤的发生。
- 1.4.4 出凝血管理 对于已经脱离 CPB 的患儿,安装 ECMO 前先右房注入肝素 1 mg/kg,对于不能脱离 CPB 的患儿,直接安装 ECMO 后根据活化凝血时间 (activated clotting time, ACT)的检测结果部分中和肝素。

ECMO 期间使用肝素抗凝[3~30 U/(kg·h)], 定时监测出凝血指标,维持 ACT 在 160~180 s,活化 部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)在 50~70 s 之间。根据出血部位及出血量及时开胸止血或局部压迫止血。输注新鲜冰冻血浆、凝血酶原复合物、单采血小板或少浆红细胞混悬液,维持血小板水平>80×10°/L,红细胞比容 0.35~0.40,纤维蛋白原>1.5 g/L。如出血严重,给予重组凝血 VII 因子。同时定时仔细观察离心泵及管道内有无附壁血栓形成并给予相应处理。

- 1.4.5 撤机 定期监测胸片、超声心动图和头颅 B 超来评估心肺脑等重要脏器的功能。待心功能有明显恢复后考虑撤离 ECMO,增加强心药物剂量和恢复呼吸机设置,在保证患儿循环和内环境稳定的前提下逐渐降低流量,当患儿对辅助流量的要求低于0.3 L/min 左右时尝试停机,如血压下降≥30%,则暂缓撤机,反之则撤离 ECMO。
- **1.5** 统计学处理 所有数据采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差(\bar{x} ± s)表示,生存组与死亡组组间计量资料比较采用独立样本 t 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

10 例接受辅助支持的 CHD 病例,除因心脏骤停

4 例和未成功脱离 CPB 3 例实施 ECMO 的患儿外,3 例术后出现持续性低心排的患儿辅助前的心血管活性肌力药物评分都已超过 35 分,且不能维持基本的循环功能,存在不能纠正的酸中毒等情况。所有患者的乳酸浓度都超过 5 mmol/L,有 7 例超过 15 mmol/L。支持时间是 11~456(116.71±120.27)h,其中成功撤机为 6 例,总撤机率 60%,最终存活出院为 4 例,总存活率为 40%。术后出现心脏骤停的为 4 例,撤机 3 例(75%),存活 3 例(75%);术中无法脱离 CPB 直接转换为 ECMO 的为 3 例,撤机 2 例(66.67%),存活 1 例(33.33%);低心排 3 例,2 例患儿分别在辅助了 25 h 和 50 h 时家属放弃继续治疗,撤机 1 例(33.33%),无存活。

本研究中成功脱机后死亡的 2 例患儿的直接死亡原因均为心泵功能衰竭。在未脱机死亡的 4 例患儿中,有1 例为残余解剖问题导致心功能无法恢复,3 例是家属主动放弃治疗(1 例是因为辅助中气道出血和肾衰,较辅助前相比虽然得到明显改善但未痊愈;1 例是因为无法承担医疗费用;1 例是因为脱机时发生意外)。生存组与死亡组在 CPB时间、主动脉阻断时间和 ECMO 时间未见统计学差异。见表 2。

10 例患儿在 ECMO 辅助期间出现了不同类型的并发症,主要分为机械和机体并发症。机械并发症:支持期间出现氧合器氧合不良的为 1 例(10%);离心泵前后管道发现附壁血栓的为 1 例(10%),给予更换相应管道。机体并发症主要有:10 例中有 7 例(70%)新生儿发生出血事件,均因不同程度的手术切口渗血导致二次或多次开胸,其中神经系统并发症(脑室出血) 1 例(10%)和气道出血 1 例(10%);5 例(50%)出现少尿甚至无尿、肌酐和尿素氮增高等急性肾功能损伤的症状,且因腹膜透析效果不良而使用 CRRT,其中 2 例存活,3 例死亡;感染2 例(20%),肝功能异常 1 例(10%)。

3 讨论

ECMO 辅助已经成为 CHD 手术后严重心功能 衰竭的治疗手段之一。目前,随着小儿心脏手术水平 的不断提高,先天性心脏畸形的手术年龄不断降低,

	表 2	两组患者术后 ECMO 时间比较(x±s)
--	-----	-------------------	-----	---

项目	CPB 时间(min)	升主动脉阻断时间(min)	ECMO 时间(h)
生存组(n=6)	133.67±51.19	71.33±6.81	85.75±14.38
死亡组(n=4)	181.50 ± 109.21	90.67±70.06	136.83±165.99
P 值	0.44	0.35	0.12

难度不断增加,虽然畸形纠治满意,但仍有 0.6%~2%的病例术后出现药物难以控制的心衰,需要 ECLS 技术来维持循环,从而等待心功能恢复或心脏 移植^[2]。

本组病例中都为复杂 CHD,如大动脉转位、肺静 脉异位引流、室间隔缺损合并主动脉弓部发育畸形 和室间隔完整的肺动脉闭锁等,在术前均已有不同 程度的缺氧和心脏负荷加重,如果得不到及时的手 术治疗,新生儿期死亡率非常高。由于新生儿未成 熟心肌的顺应性差,功能储备低,而心脏手术中 CPB 的使用又加重了心肌损伤,术后心肌会有一过性水 肿,进一步降低心功能,同时又因为新生儿心脏对强 心药物敏感度低等因素,导致新生儿术后心衰的发 生率较高。这种情况常出现在心脏术后第一天内, 若及时给予 ECMO 支持辅助,可明显改善患者预后, 提高患儿存活率[3]。近年来国外一些心脏中心报道 的儿童机械辅助的存活率已达到50%以上[4],婴幼 儿给予 ECMO 支持的存活率为 45%^[5]。本组 10 例 新生儿顺利撤机率为60%,存活率达到40%。可以 看出,CHD 术后出现严重心衰的新生儿,及时应用 ECMO 辅助可以有效给予心脏支持,为受损的心功 能提供了恢复的机会。

ECMO 技术能为心脏骤停的危重患儿迅速提供 有效的循环支持,保证重要脏器的氧供,所以正确掌 握辅助的时机,是成功抢救对常规 CPR 技术反应不 佳的心肺骤停患者的关键因素。2017年7月 ELSO 最新数据显示:新生儿 ECMO 辅助心肺复苏(ECMO -cardiopulmonary resuscitation, ECPR) 共 1 613 例, 撤 机 1 089 例(67.51%),出院 666 例(41.29%)。也有 研究统计儿童 ECPR 的撤机率在 70%~80%, 存活率 在 30%~50% [6]。但截止 2017 年 6 月 30 日,我国国 内大陆地区(不包括港澳台)ECPR 的新生儿共 23 例,撤机10例(43.48%),出院6例(26.09%)。由此 可见国内儿科的 ECPR 的开展很少。本组 4 例患儿 的心跳骤停均是在术后 24 h 内发生, ECPR 的撤机 率和存活率为75%(3例)。因此,对出现心脏骤停 的患儿进行及时有效的心肺复苏,快速建立 ECMO, 能提高此类患儿生存率。

ECMO 过程中或撤机后的并发症一直是患者死亡的主要原因之一,因此及时恰当的处理并发症也是 ECMO 支持治疗成功的关键因素。本组患儿的术后并发症以创面出血(7例)、急性肾损伤(5例)和感染(2例)最为常见。研究表明,心脏术后 ECMO早期胸腔出血和大量异体输血是 ECMO 失败的重要原因[7]。由于新生儿的凝血功能处于不成熟、不完

善的阶段,出血是机械辅助中最常见的并发症,主要 为手术创面、抗凝、凝血因子消耗造成的活动性出血 和广泛渗血,严重的患儿需立即开胸止血。减少出 血发生最主要的方法是预防,辅助过程中尽量避免 侵入性操作,同时积极监测凝血指标并对症处理。 另外,在抗凝过程中较难维持患儿机体内部的凝血 稳态,且新生儿辅助的绝对流量偏低,所以氧合器内 容易出现血栓,3/8 和 1/4 管道转换的接头处会引起 血液湍流,是管道内栓子形成的主要位置[8]。急性 肾损伤是 ECMO 支持过程中的常见并发症。肝肾等 终末器官的保护直接影响 ECMO 辅助的患儿预 后[9]。由于 CPB 术后患儿的全身炎症反应、心功能 严重受损、大剂量正性肌力药物的使用、ECMO 早期 的出血对血流动力学稳定的影响等多种因素的共同 作用导致了急性肾损伤,特别是经历长时间 CPR 的 患儿肾损伤更为明显。根据具体情况酌情使用 CRRT 手段,能够降低肾脏不可逆性损伤的程度并改 善愈后。感染是常见并发症之一,手术操作、延迟关 胸状态、异体输血、各种置管和 ECMO 非生物材料的 影响等因素使得感染的发生率明显增加。ECMO 患 者的抗感染策略主要为联合使用抗生素以及在整个 过程中注意无菌操作[10]。ECMO 期间的各种并发症 都可能是影响患儿预后的原因,因此,为提高 ECMO 支持患儿的生存率,在把握应用时机和临床管理水 平的同时必须减少相关并发症的发生率。

本组资料显示,患者死亡的主要原因之一(3/6 例)是心脏功能衰竭。Agarwal^[11]等报道:约四分之 一的不能脱离 ECMO 的小儿 CHD 术后存在残存心 脏病变,如不能及时诊断和处理,患者难以康复。所 以若外科手术对心脏畸形矫治不全,ECMO 的优越 性则难以体现。本组患者中心脏畸形纠正不满意的 1 例患者虽然辅助时间长达两周之久,但还是无法成 功脱离辅助循环的支持。因此 ECMO 开始前应全面 评估患者心功能的可恢复性,避免无效辅助的发生。 另外,本组病例脱离 ECMO 的 6 例中有 2 例是在脱 机后 8~9 h 因严重低心排而死亡,考虑可能是脱机 过早、患儿的心功能尚未得到完全的恢复,说明脱机 时机的恰当评估和掌握是 ECMO 支持治疗成功的又 一重要条件。但因新生儿的绝对流量低,无法完全 严格按照成人的标准将流量降到30%再准备撤机, 所以至今没有新生儿撤机的标准操作和参考流程, 这是新生儿 ECMO 支持治疗不同于儿童和成人的难 点之一。另有1例患儿死于撤离机械辅助时发生的 意外,在监护室床边拔除左房插管时,由于左房荷包 线断裂导致短时间内大量出血。所以撤机时刻仍需 谨慎,为减少感染和不良事件的发生率,最好在手术室内进行。同时,经济问题也是阻碍 ECMO 顺利发展的原因之一。其中1 例患儿辅助了 25 h 后仍然无自主心率,另外1 例由于术前基础情况较差,虽然辅助过程中心功能逐渐恢复,肾功能和气道出血得到明显改善但并未痊愈。此2 例未脱机患儿的家属主要在面对高治疗风险的压力、无法预知的治疗效果,最主要是无力承担相对的高额费用,不得已在ECMO 运作一段时间后无奈的选择放弃治疗。目前,我国的医保费用还不能完全包括 ECMO 费用,有些患者甚至处于全自费状态,这也是制约国内儿科生命支持技术发展的主要因素之一。

总之,ECMO 是一项重要且有效的生命支持技术。随着医疗科技发展,对于出现严重心功能衰竭的 CHD 患儿,及时快速的 ECMO 辅助,可以维持血流动力学稳定,保证组织的氧供,提供有效的心肺支持,从而提高新生儿复杂 CHD 纠治术后的生存率。应提高新生儿心脏 ECMO 支持的管理水平,高度重视主要脏器功能的保护,努力降低并发症的发生率,以提高辅助支持的存活率。

参考文献:

- [1] Delmo Walter EM, Alexi-Meskishvili V, Huebler M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for intraoperative cardiac support in children with congenital heart disease [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2010, 10 (5):753-758.
- [2] Chang AC, McKenie ED. General principles of mechanical circulatory support [A]. In; Chang AC, Towbin JA. Eds. Heart failure

- in children and young adults [M]. Elsevier, 2006. 635-651.
- [3] 刘颖悦,洪小杨,周更须,等. 体外膜肺氧合在儿童先天性心脏病术后心功能衰竭救治中的应用[J]. 中国体外循环杂志,2016,14(1):42-45.
- [4] Shah SA, Shankar V, Churchwell KB, et al. Clinical outcomes of 84 children with congenital heart disease managed with extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery [J]. ASAIO J, 2005, 51(5): 504-507.
- [5] Safi L, Hollenberg SM. Extracorporeal membrane oxygenation to the rescue[J]. Crit Care Med, 2013,41(7):1805-1806.
- [6] Alsoufi B, Awan A, Manlhiot C, et al. Results of rapid-response extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in children with refractory cardiac arrest following cardiac surgery [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2014, 45(2);268-275.
- [7] Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, et al. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study[J]. Crit Care, 2013, 17(2): R73.
- [8] 鲁芳芳,张蔚,朱德明,等. 小儿心脏机械辅助循环设备的临床应用及选择[J]. 中华小儿外科杂志,2016,37(6):417-421.
- [9] Costello JM, Cooper DS, Jacobs JP, et al. Intermediate-term outcomes after paediatric cardiac extracorporeal membrane oxygenation --what is known (and unknown) [J]. Cardiol Young, 2011, 21 Suppl 2;118-123.
- [10] Vogel AM, Lew DF, Kao LS, et al. Defining risk for infectious complications on extracorporeal life support [J]. J Pediatr Surg, 2011, 46(12): 2260-2224.
- [11] Agarwal HS, Hardison DC, Saville BR, et al. Residual lesions in postoperative pediatric cardiac surgery patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support [J]. J Thorac Cardio-vasc Surg, 2014, 147(1): 434-414.

(收稿日期:2017-12-13) (修订日期:2018-01-02)

(上接第20页)

- [17] Trachiotis GD, Weintraub WS, Johnston TS, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with advanced left ventricular dysfunction. [J]. Ann Thora Surg, 1998, 66(5):1632-1639.
- [18] Lorusso R, Gelsomino S, Carella R, et al. Impact of prophylactic intra-aortic balloon counter-pulsation on postoperative outcome in high-risk cardiac surgery patients: a multicentre, propensityscore analysis[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2010, 38(5):585-591.
- [19] Wyse RK, Taylor KM. Using the STS and multinational cardiac surgical databases to establish risk-adjusted benchmarks for clinical outcomes[J]. Heart Surg Forum, 2002, 5(3):258-264.
- [20] Cohen M, Ferguson JJ 3rd, Freedman RJ Jr, et al. Comparison of outcomes after 8 vs 9.5 French size intra-aortic balloon coun-

- terpulsation catheters based on 9,332 patients in the prospective Benchmark registry [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2002, 56 (2):200-206.
- [21] Soltero ER, Petersen NJ, Earle NR, et al. Long-term results of coronary artery bypass grafting in patients with ischemic cardiomyopathy; the impact of renal insufficiency and noncardiac vascular disease[J]. J Card Fail, 2005, 11(3);206-212.
- [22] Sekine S, Kuribayashi R, Sakurada T, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with depressed left ventricular function: Operative results and long-term follow-up[J]. Surg Today, 1992, 22(4):301-304.

(收稿日期:2017-10-24) (修订日期:2017-10-31) · 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.01.04

体外膜肺氧合联合主动脉内球囊反搏 治疗对危重患者的影响

周伯颐,楼 松,龙 村,于 坤,吉冰洋,刘晋萍,黑飞龙

[摘要]:目的 探讨体外膜肺氧合(ECMO)联合主动脉内球囊反搏(IABP)治疗对危重患者预后的影响。方法 回顾分析 2010年1月至2014年12月期间67例接受ECMO治疗的成人患者,根据患者是否接受IABP治疗分为单纯ECMO组与ECMO+IABP组,比较两组临床预后情况。结果 两组患者在ECMO时间、ICU时间、呼吸机时间、死亡率方面无统计学差异,ECMO+IABP组溶血发生率增高。结论 ECMO联合IABP治疗不会增加患者的死亡率,可能会增加溶血的发生率。

「关键词]: 体外膜肺氧合;主动脉内球囊反搏;并发症;死亡率

Combining extracorporeal membrane oxygenation with intra – aortic balloon pump for the treatment of critically ill adult patients

Zhou Boyi, Lou Song, Long Cun, Yu Kun, Ji Bingyang, Liu Jingping, Hei Feilong
Department of Cardiopulmonary Bypass, State key laboratory of Cardiovascular Medicine, Fuwai Hospital,
National Center for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical
College, Beijing 100037, China

Corresponding author: Hei Feilong, Email: heifeilong@126.com

[Abstract]: Objective To summarize and analyze early outcomes of 67 consecutive extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cases performed in Fuwai Hospital, and to interrogate the effects of combining extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO) with intra-aortic balloon pump(IABP) on the treatment of critically ill adult patients. Methods We retrospectively analyzed 67 adult patients who received ECMO treatment from January 2010 to December 2014. The patients were divided into ECMO group and combined ECMO and IABP group and their outcomes were compared. Results Forty-two patients were in ECMO group, with the mortality of 38.1% while 25 patients were in combined ECMO and IABP group, with the mortality of 48%. More hemolytic cases were observed in combined group (28% vs 4.8%, P = 0.011). Conclusions Combined ECMO and IABP treatment does not increase mortality in patients, but it may increase the incidence of hemolysis.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Intra-aortic balloon pump; Complications; Mortality

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)作为一种有效的心肺支持手段,可使患者心肺得到充分休息,功能恢复,或者为器官移植赢得时间,目前已成为心脏外科危重症的重要治疗手段[1]。主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump, IABP)通过提高主动脉根部舒张压增加冠脉血供,同时降低收缩压减轻左室后负荷,减少心肌氧耗,为心功能恢复提供帮助^[2]。ECMO期间产生的平流灌注使主动脉根部压力减低,冠脉血供减少;同

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

通讯作者: 黑飞龙, Email: heifeilong@ 126.com

时平流灌注也不符合生理,不利于组织微循环。而 IABP 虽然可以增加冠脉血供却不能代替心肺做功。 理论上来说 ECMO 与 IABP 联合应用恰好可以达到 优点互补。本研究回顾分析阜外医院 5 年内成人 ECMO 患者,评估 ECMO 联合 IABP 治疗是否较单纯 ECMO 治疗改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料 自 2010 年 1 月至 2014 年 12 月共 5 年期间 67 例接受 ECMO 治疗的成人患者。根据患者是否同时接受 IABP 治疗分为单纯 ECMO 组和 ECMO+IABP 组。其中单纯接受 ECMO 治疗的患者 42 人,平均年龄(45.69±16.96)岁;接受

ECMO+IABP 治疗的患者 25 人,平均年龄(51.44±10.67)岁。

本研究属于观察性研究,不改变现有诊疗方法, 所分析的资料不涉及任何患者隐私,因此不需要取 得患者的知情同意。

1.2 ECMO 系统 67 名患者均为 VA(动脉静脉) ECMO,其中 59 人经股动脉、股静脉建立 ECMO,8 人(单纯 ECMO 组 6 人,ECMO+IABP 组 2 人)经右心房、股动脉建立 ECMO。ECMO 设备:均使用离心泵血液驱动,膜式氧合器串联于系统中,流量探头、氧饱和度及红细胞比容探头(Bio-Probe Flow Transducer Medtronics,Minneapolis,MN)和静脉负压监测接头。膜肺包括美敦力(Medtronic Minimax Plus Oxygenator,Medtronic Inc,Minneapolis,USA)及优斯特拉(Jostra Quadrox,Maquet cardiopulmonary AG,Germany)膜肺。全套 ECMO 系统,包括插管、循环管道、膜肺及离心泵头均为肝素涂抹(Carmeda BioActive Surface,Carmeda,Upplands Vasby,Sweden)。

1.3 IABP 系统 所有接受 IABP 治疗的患者均经股动脉穿刺,放置 7.5 F,40 ml 球囊 Percor STAT-DL导管 (Datascope Corp. Fairfield, NJ, USA)连接至Datascope 泵,球囊放置于距左锁骨下动脉以远 1~2 cm 处。IABP 使用心电触发或压力触发。

1.4 统计处理 所有数据采用 SPSS 20.0 进行统计

学分析。采用 PP 图进行正态性检验。符合正态分布的计量资料以均值±标准差(\bar{x} ±s)表示,非正态分布的计量资料以中位数(25%~75%)百分位表示。两组间计量资料的比较采用 t 检验。计数资料以频数表示,比较采用卡方检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

单纯接受 ECMO 治疗的患者 42 人,接受 ECMO +IABP 治疗的患者 25 人。患者基本情况见表 1。所有患者存活 39 人,死亡 28 人,ECMO 前情况见表 2。单纯 ECMO 组中 5 人未接受外科手术,3 人为 2 次手术患者,ECMO+IABP 组 1 人未接受外科手术,无二次手术患者。两组患者接受手术情况见表 3。

单纯 ECMO 组与 ECMO+IABP 组临床转归见表 4。两组间不具有统计学差异。

在并发症方面,单纯 ECMO 组 2 人发生溶血, ECMO+IABP 组 7 人发生溶血,两组具有统计学差异(4.8% vs 28%, P=0.011)。其他并发症如出血、感染、血栓、下肢并发症、DIC 等两组均无统计学差异。见表 5。

两组在输入红细胞、血浆,血小板等血制品方面 均不具有统计学差异。见表 6。

指标	单纯 ECMO 组(n=42)	ECMO+IABP 组(n=25)	P 值
年龄(岁)	45.69±16.96	51.44±10.67	0.133
≥60 岁(n)	9	6	0.807
体重(kg)	62.27±10.83	65.56 ± 12.04	0.253
男(n)	32	18	0.703
术前左室舒张末容积(mm)	51.46±14.53	50.60 ± 10.83	0.845
术前			0.093
心梗病史(n)	2	5	
冠心病(n)	7	9	
瓣膜性心脏病(n)	7	2	
心肌病(n)	14	10	
主动脉夹层(n)	0	2	
其他(n)	14	2	
实验室检查基础值			
AST(IU/L)	23.0(18.0~32.0)	21.0(18.0~38.5)	0.290
ALT(IU/L)	22.0(15.8~30.8)	21.0(18.0~25.5)	0.586
TBIL (µmol/L)	32.34±19.50	32.74 ± 17.28	0.938
白蛋白(g/L)	41.31±5.80	40.33±4.53	0.473
Cre(µmol/L)	96.87±24.34	91.45±51.94	0.564
Bun(μmol/L)	8.73±3.66	7.70±4.17	0.291

表1 患者的一般临床资料

注:AST:天冬氨酸转氨酶:ALT:丙氨酸转氨酶:TBIL:总胆红素:Cre:肌酐:Bun:尿素氮。

表 2 患者 ECMO 前情况

项目	存活组(n=39)	死亡组(n=28)	P 值
乳酸(mmol/L)	9.4±5.8	13.2±6.2	0.02
心肺复苏[n(%)]	2(5.1)	6(21.4)	0.06
平均动脉压(mm Hg)	59 ± 13	59±18	0.95
正性肌力药物评分	38 ± 86	24±19	0.47

注:正性肌力药物评分[μg/(kg/min)]=(多巴胺+多巴酚丁胺+肾上腺素)×100%+去甲肾上腺素×100%+米力农×15%。

表 3 单纯 ECMO 组与 ECMO+IABP 组手术情况

指标	单纯 ECMO 组(n=42)	ECMO+IABP 组(n=25)	P 值
手术			0.239
主动脉置换术(n)	0	2	
冠状动脉旁路移植术(n)	7	9	
取栓术(n)	1	0	
心包剥离术(n)	2	0	
瓣膜置换术(n)	7	2	
心脏移植术(n)	14	10	
先天性畸形矫治术(n)	6	1	
未手术(n)	5	1	
二次手术(n)	3	0	0.086
CPB 时间(min)	270.69 ± 123.23	322.78±138.31	0.137
阻断时间(min)	117.00±77.13	105.93±69.17	0.647

表 4 单纯 ECMO 组与 ECMO+IABP 组临床转归

指标	单纯 ECMO 组 (n=42)	ECMO+IABP 组 (n=25)	P 值
ECMO 时间(min)	110.43±61.04	126.02±57.04	0.304
ICU 时间(h)	326(193~714)	253(140~486)	0.265
呼吸机时间(h)	252(125~445)	202(104~282)	0.294
死亡率[n(%)]	16(38.1)	12(48)	0.427

表 5 单纯 ECMO 组与 ECMO+IABP 组并发症(n)

指标	单纯 ECMO 组 (n=42)	ECMO+IABP 组 (n=25)	P 值
出血	16	13	0.267
感染	13	5	0.328
血栓	1	2	0.551
下肢并发症	3	5	0.138
溶血	2	7	0.011
氧合器渗漏	2	1	1.000
肾功能不全	4	2	1.000
肝功能不全	5	2	0.704
神经系统并发症	2	2	0.626
MODS	4	3	1.000
DIC	0	1	0.373
高胆红素血症	2	1	1.000
消化道出血	3	3	0.664

注:MODS:多脏器功能衰竭。

表 6 单纯 ECMO 组与 ECMO+IABP 组输血制品

指标	单纯 ECMO 组 (n=42)	ECMO+IABP组 (n=25)	P 值
输红细胞(U)	27.43±22.26	29.36±31.52	0.770
输血浆(ml)	3 380.48±2 934.77	3 443.60±3 428.39	0.937
输血小板(U)	6(2~8)	5(3~10)	0.576

3 讨论

ECMO 作为一种对心肺功能有效的支持治疗手段,越来越得到心脏外科的重视。心脏术后难以纠正的低心排、低氧血症、心律失常、心跳骤停、不能脱机等情况下, ECMO 支持治疗显得尤为重要^[1]。IABP 是目前最常用的机械辅助循环装置,在急性左心功能不全的治疗中发挥重要作用^[3-4]。对于一部分仅靠 IABP 支持仍然不能维持满意的血流动力学状况的患者,联合应用 ECMO 治疗可取得较好的疗效^[5-6]。

在本研究中 ECMO+IABP 组患者在 ECMO 时间、ICU 时间、呼吸机时间、死亡率方面与单纯 ECMO 组无统计学差异,说明 IABP 联合 ECMO 治疗并没有改善患者预后,同时也没有增加患者的死亡率。由此笔者认为联合治疗在重症患者中的应用是安全

的。对于 ECMO+IABP 组预后没有优于单纯 ECMO 组,分析可能与以下原因有关:首先,早期一部分患 者在 ECMO 和 IABP 联合应用的适应证和时机选择 上标准不同。在治疗的选择方面,当心功能衰竭严 重到一定程度时,药物治疗效果不满意,此时考虑使 用机械辅助循环,而目前对于机械辅助循环的选择 还没有统一的标准。一般来说左心功能不全,不能 脱离体外循环或者循环不稳定的患者,如果自身心 脏有一定功能,应首选 IABP 辅助,改善冠脉血流和 减轻左心室壁张力,单纯 IABP 效果不佳时则考虑联 合 ECMO 治疗。对于以肺动脉高压,低氧血症为主 要症状需要右心系统支持的患者,应首选 ECMO 治 疗,改善患者低氧血症,同时减轻右室负荷。对于心 功能严重受损的患者,应先行 ECMO 辅助,辅助后舒 张压仍较低的患者应及时联合 IABP, 以增加冠脉的 灌注,降低左室后负荷,改善血流动力学情况[7-8]。 其次,本研究中 ECMO+IABP 组患者可能由于单纯 ECMO 治疗或单纯 IABP 治疗不能满足循环要求才 接受联合治疗,这意味着 ECMO+IABP 组患者在接 受机械辅助循环前病情较单纯 ECMO 组患者病情重 预后差。另外在其他相关的临床研究中,ECMO 联 合 IABP 治疗的患者院内死亡率一般高达 42.3%和 56.3% [8-9], 在本研究中 ECMO+IABP 组患者院内死 亡率 48%,与目前文献报道基本一致。

在临床诊疗过程中,任何机械辅助循环都是双 刃剑,在改善循环的同时会有发生并发症的可能。 目前文献报道的 ECMO 联合 IABP 治疗的主要并发 症包括:出血、感染、肾功能衰竭、下肢缺血、卒 中[7-9]。本研究中发现 ECMO+IABP 组主要的并发 症包括:出血52%、溶血28%、感染20%、下肢并发症 20%。并发症的早期发现、早期处理对于提高患者院 内存活率应该具有重要意义。在与单纯 ECMO 治疗 组的比较中, ECMO+IABP 组的溶血发生率增高。 ECMO 技术复杂,支持时间长,因此常会发生各种并 发症。溶血本身也是 ECMO 常见并发症之一[10]。 而 IABP 常见并发症主要为:下肢缺血、置管困难、误 入静脉、球囊破裂、腹膜后血肿、管路漏气、机械故障 等。临床鲜有 IABP 造成溶血的报道。在临床记录 溶血发生时,主要参照游离血红蛋白水平,本研究在 ECMO+IABP 组溶血发生率较单纯 ECMO 组增高 (28% vs 4.8%, P = 0.011), 笔者考虑可能两种机械 辅助循环的联合应用会在一定程度上增加血液破 坏,但并无明确证据显示破坏程度增加会增加血制

品的使用。这也在一定程度上证明两者的联合治疗 是安全有效的。

ECMO 和 IABP 均为有创性操作,出血是二者常见的并发症。在笔者的研究中发现,ECMO+IABP 组与单纯 ECMO 组相比出血的发生率增加,但两组间无统计学差异(52% vs 38%, P = 0.267)。在使用血制品方面,ECMO+IABP 组的红细胞、血浆、血小板使用量也没有明显的增高。由此笔者推断两者联合应用并未增加患者出血的发生率,同时也没有增加血制品的使用。

本研究为回顾性研究且病例数较少本身具有一定的局限性。关于 ECMO 联合 IABP 治疗的时机、适应证选择和并发症的预防以及早期处理未来需要更多的前瞻性研究进一步探讨。

参考文献:

- [1] 黑飞龙,楼松,龙村,等.体外膜肺氧合治疗回顾分析[J].中国体外循环杂志.2010,8(1):4-7.
- [2] Kantrowitz A. Origins of intraaortic balloon pumping. Ann Thorac Surg, 1990, 50(4):672-674.
- [3] Di Russo GB, Martin GR. Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac disease: no longer a mistaken diagnosis [J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu, 2005,34-40.
- [4] Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, et al. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(5):838– 846.
- [5] Phillips SJ, Zef RH, Kongtahwom C, et al. Benefits of combined balloon pumping and percutaneous cardiopulmonary bypass [J]. Ann Thorac Surg, 1992, 54(5):908-910.
- [6] Lazar HL, Treanor P, Yang XM, et al. Enhanced recovery of ischemic myocardium by combining percutaneous bypass with intraaortic balloon pump support [J]. Ann Thorac Surg, 1994, 57 (3):663-667.
- [7] 于坤,龙村,李景文,等. 主动脉内球囊反搏联合体外膜肺氧合的临床应用[J]. 心肺血管病杂志 2010,29(6)480-485.
- [8] Ma P, Zhang Z, Song T, et al. Combining ECMO with IABP for the treatment of critically Ill adult heart failure patients [J]. Heart Lung Circ, 2014, 23(4):363-368.
- [9] Gass A, Palaniswamy C, Aronow WS, et al. Peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in combination with intra – aortic balloon counterpulsation in patients with cardiovascular compromise [J]. Cardiology, 2014, 129(3):137-143.
- [10] Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal Life Support Registry Report 2004[J]. ASAIO J, 2005, 51(1):4-10.

(收稿日期:2017-08-17)

(修订日期:2018-01-02)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.01.05

冠状动脉粥样硬化性心脏病伴轻度左心功能不全患者 围术期应用主动脉内球囊反搏早中期结果分析

何潇一,王 嵘,高长青,龚志云,成 楠

[摘要]:目的 研究分析冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)伴轻度左心功能不全患者接受冠状动脉旁路移植术(CABG)围术期应用主动脉内球囊反搏(IABP)的早中期结果,为其围术期应用 IABP 提供临床依据。方法 回顾性分析 1995 年 5 月至 2014 年 7 月在解放军总医院心血管外科接受 CABG 的 CAD 伴轻度左心功能不全患者。按围术期是否应用 IABP 分为 IABP 组和非 IABP 组。比较两组术前左心功能、欧洲心脏手术风险评估系统(EuroSCORE II)预测死亡率与在院死亡率。对在院死亡的主要危险因素进行 logistic 回归分析。比较两组患者围术期及术后近远期生存率和主要不良心脑血管事件(MAC-CEs)免除率。结果 共有 480 例患者纳入研究,IABP 组 44 例,非 IABP 组 436 例。IABP 组术前左心室射血分数低于非 IABP 组,EuroSCORE II 预测死亡率高于非 IABP 组。术后两组在院死亡率无差异。Logistic 回归分析结果显示 IABP 植入、近期心肌梗死、术前危急状态、重症监护室(ICU)天数、术后室颤是在院死亡的独立危险因素。两组患者中期生存率无统计学差异,IABP 组 MACCEs 发生率随着时间推移逐渐高于非 IABP 组。结论 围术期应用 IABP、近期心肌梗死、术前危急状态、术后室性心律失常、ICU 天数为接受 CABG 的 CAD 伴轻度左心功能不全患者在院死亡的独立危险因素,其中围术期应用 IABP 是降低在院死亡率保护因素,达到应用指征时积极应用能取得良好的近中期效果,但其积极应用同时增加了患者气管插管时间、ICU 天数和近中期 MACCEs 发生率。

[**关键词**]: 主动脉内球囊反搏;冠状动脉粥样硬化性心脏病;左心功能不全;冠状动脉旁路移植术;围术期;生存率;主要不良心脑血管事件

Early and mid-term results of perioperative intra-aortic balloon pumping in patients with coronary artery disease and mild left ventricular dysfunction

He Xiaoyi, Wang Rong, Gao Changqing, Gong Zhiyun, Cheng Nan Department of Cardiovascular Surgery, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China Corresponding author: Gao Changqing, Email: gaochaq301@gmail.com

[Abstract]: Objective To analyze the early and mid-term outcomes of perioperative application of intra-aortic balloon pumping (IABP) in coronary artery disease (CAD) patients with mild left function insufficiency undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) in a single centre. Methods Clinical data of patients with CAD and mild left ventricular dysfunction who underwent CABG between May 1995 to July 2014 in our department were retrospectively analyzed. The patients were divided into IABP group and non IABP group according to the perioperative application. Preoperative left ventricular ejection fraction (LVEF), EuroSCORE II predicted mortality and in-hospital mortality were noted. Logistic regression analysis was performed to reveal the major risk factors of death. The postoperative 7-year survival rate and freedom from MACCEs were compared between the two groups. Results A total of 480 patients were included in the study, 44 patients in IABP group and 436 patients in non-IABP group. Preoperative LVEF in IABP group was lower than that in non-IABP group. The EuroSCORE II predicted mortality of IABP group was higher than non-IABP group. There was no difference in in-hospital mortality between the two groups. Logistic regression analysis showed that perioperative IABP implantation, recent myocardial infarction (MI), preoperative critical status, days of ICU stay, postoperative ventricular fibrillation (VF) were the independent risk factors of in-hospital death. Perioperative IABP implantation is associated with reduced in-hospital mortality. There was no difference in the mid-term survival rate between the two groups. But the incidence of MACCEs in IABP group

基金项目: 国家重点研发计划资助(项目编号 2016YFC1301400)

作者单位: 100853 北京,解放军总医院心血管外科[何潇一(硕士研究生)]

通讯作者: 高长青, Email: gaochaq301@gmail.com

was higher than non-IABP group. **Conclusions** Perioperative IABP implantation, recent MI, preoperative critical status, postoperative VF, ICU days were the independent risk factors for CAD with mild left ventricular dysfunction patients undergoing CABG. Perioperative IABP implantation is a protective factor in reducing in-hospital mortality. Application of IABP may achieve good early and mid—term effects, but it may also increase the ventilation time, ICU days and the incidence of mid—term MACCEs.

[Key words]: Intra-aortic balloon pumping; Coronary artery disease; Left ventricular dysfunction; Coronary artery bypass grafting; Perioperative period; Survival rate; Major adverse cardiac or cerebrovascular events

缺血性心脏病是导致左心功能不全的首要原 因[1-3],心肌梗死后心肌细胞的丢失或慢性缺血引 起的心肌"冬眠"及"顿抑"均可导致左心功能不全。 主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pumping. IABP)可以增加冠状动脉供血[4-5],减少左心室负 荷[6],改善供氧需求的平衡,减少了缺血区的大小 和减少心肌细胞死亡。这一作用可以为左心室功能 提供短暂的支持,防止因心肌缺血导致的左心功能 衰竭,使冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG) 围术期死亡率降低[7-8]。许多研究 证实[7-10]对于冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary artery disease, CAD) 伴重度左心功能不全患者[左室 射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 35%或<30%]行 CABG 能取得良好效果,2011 年美 国心脏协会/美国心脏病学会指南根据几项随机对 照试验结果推荐重度左主干、LVEF<30%以及再次 外科血运重建手术等高危患者提前应用 IABP 可降 低手术死亡率(Ⅱa)[11-12]。虽然重度左心功能不全 围术期应用 IABP 已经成为共识,但却忽略了 LVEF 小于正常但却没有达到<35%的患者群体,这类患者 在临床上比例大,由于其心功能低于正常,其手术死 亡率也高于心功能正常患者[13-14],对于这类患者围 术期是否应该应用 IABP,尚没有统一的建议,这导 致许多中心的医生对于这类患者只能凭经验进行相 关处置。本研究对 CAD 伴轻度 (LVEF = 36% ~ 50%) 左心功能不全患者行 CABG 围术期应用 IABP 的近中期结果进行分析,为其临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 患者和分组 收集 1995 年 5 月至 2014 年 7 月在解放军总医院心血管外科单一术者行 CABG 的患者,入组患者均经冠状动脉造影明确诊断为 CAD,术前 LVEF 均在 35%~50%。按围术期是否应用IABP 分为 IABP 组和非 IABP 组。全部患者运用EuroSCORE(欧洲心脏手术风险评估系统)小组提供的网络计算工具(http://www.euroscore.org/calc.html)计算 EuroSCORE II 预测死亡率。术后患者通过电话、信件及门诊或住院复查实现随访,随访患者

需行胸片、心电图、超声心动图、CT血管造影等 检查。

- 1.2 IABP 应用指征及停机指征
- 1.2.1 术前应用 三支血管病变,满足以下两项者:术前 LVEF≤50%;左主干狭窄>90%;三支主要冠状动脉狭窄>95%(前降支、右冠状动脉、回旋支);静脉应用硝酸甘油不能终止的心绞痛发作;近期心肌梗死(<7天)或心梗后导致的机械并发症;经皮冠状动脉介入术治疗失败;心源性休克;频发室性心律失常。
- 1.2.2 术中及术后应用 满足下列任意一项者:体外循环手术术中停机失败 1 次以上;大剂量血管活性药应用,包括多巴胺用量>10 μg/(kg·min);同时用两种血管活性药的情况下血压进行性下降;术后顽固性低心排出量综合征,心脏指数<2.0 L/(m²·min),平均动脉压<50 mm Hg,左房压>20 mm Hg,中心静脉压>15 mm Hg;术后急性心肌梗死;恶性室性心律失常;尿量<0.5 ml/(kg·h);乳酸持续上升,动脉血气氧饱和度持续下降。
- 1.3 统计分析 使用 SPSS 22.0 软件进行分析。使用率、百分比描述一般资料,计量资料使用±标准差 $(\bar{x}\pm s)$ 或四分位间距表示;计数资料选择频数、百分比表示;两组计量资料采用 t 检验,分类资料采用卡方检验;将在院死亡的潜在危险因素纳入 logistics 回归模型进行多因素分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

- 2.1 基线资料 共有 480 例患者纳入研究, IABP 组 44 例,非 IABP 组 436 例, IABP 应用率为 9.167%。两组在吸烟、近期心梗、肺动脉压>30 mm Hg、术前 LVEF、心功能分级Ⅲ/Ⅳ级(NYHA class Ⅲ/Ⅳ)、术前 危急状态、非择期手术、体外循环手术、EuroSCORE Ⅱ预测死亡率等方面存在统计学差异。见表 1。
- **2.2** 术后结果 IABP 组在术后气管插管时间和术后 ICU 天数均高于非 IABP 组患者(P < 0.001)。两组术后 LVEF 无统计学差异(P = 0.540)。5 例患者在院死亡,IABP 组 1 例,非 IABP 组 4 例。两组患者

表1 两组基线资料

	从1 内组至以贝尔	T		
项目	IABP (n = 44)	# IABP(n=436)	P 值	
年龄(岁)	62.243±9.220	60.432±10.747	0.222	
女性[n(%)]	6(13.636)	53(12.156)	0.776	
吸烟[n(%)]	17(38.636)	243 (55.734)	0.030	
高血压[n(%)]	27(61.364)	234(53.670)	0.329	
糖尿病[n(%)]	11(25.000)	139(31.881)	0.348	
高脂血症[n(%)]	5(11.364)	80(18.349)	0.247	
肌酐>200 μmol/L[n(%)]	1(2.273)	6(1.376)	0.636	
外周血管疾病[n(%)]	3(6.818)	25(5.734)	0.770	
脑血管疾病[n(%)]	5(11.364)	62(14.220)	0.602	
慢性肺病[n(%)]	2(4.545)	12(2.752)	0.501	
近期心梗[n(%)]	18(40.909)	94(21.560)	0.004	
肺动脉压>30 mm Hg[n(%)]	8(18.182)	19(4.358)	< 0.001	
左主干病变[n(%)]	6(13.636)	69(15.826)	0.703	
三支血管病变[n(%)]	37(84.091)	351(80.505)	0.565	
动脉瘤 [n(%)]	11(25.000)	80(18.349)	0.283	
术前 LVEF[n(%)]	41.474±3.569	43.434±3.669	< 0.001	
NYHA 分级 III/N[n(%)]	30(68.182)	182(41.743)	< 0.001	
CCS*4级[n(%)]	2(4.545)	7(1.606)	0.171	
术前危急状态[n(%)]	14(31.818)	10(2.294)	< 0.001	
非择期手术[n(%)]	16(36.364)	29(6.651)	< 0.001	
体外循环[n(%)]	39(88.636)	325(74.541)	0.037	
吻合口数(n)	2.682±0.883	2.734±0.914	0.718	
EuroSCORE II 预计死亡率(%)	5.684	1.969	< 0.001	

注: * CCS: 加拿大心血管协会分级。

在院死亡率没有显著性差异(P=0.383)。见表 2。

对在院死亡的潜在危险因素进行 logistic 回归分析,得出 IABP 植入、近期心肌梗死、ICU 天数、术前危急状态、术后室颤是在院死亡的独立危险因素,围术期 IABP 植入是降低在院死亡的保护因素。见表 3。

表 2 两组术后结果

项目	IABP (n = 44)	# IABP (n=436)	P 值
术后 LVEF(%)	46.455±8.165	47.165±7.231	0.540
气管插管时间(min)	70.722±57.924	21.984±21.025	< 0.001
ICU 天数(d)	6.891±3.516	3.881±2.045	< 0.001
术后房颤[n(%)]	6(13.64)	46(10.55)	0.530
术后室颤[n(%)]	11(25.00)	59(13.53)	0.040
在院死亡率[n(%)]	1(2.273)	4(0.917)	0.383

表 3 两组院内死亡主要影响因素的 logistic 回归分析

变量	OR	95%CI	P 值
IABP	0.011	(0.000, 0.258)	0.0052
近期心梗	6.754	(1.363, 33.476)	0.0193
ICU 天数	1.410	(1.135, 1.752)	0.0019
术前危急状态	21.261	(3.199, 141.287)	0.0016
术后室颤	11.483	(2.255, 58.469)	0.0033

2.3 随访结果 平均随访时间为(49.014 ±23.141) 个月,最长者为 88.77 个月,随访成功率 95.33%, 458 例患者进行生存分析,随访患者死亡 7 例,均为非 IABP 组患者见表 4。两组患者生存率无统计学差异(P=0.8938),见图 1;随着时间推移,IABP 组MACCEs 发生率逐渐高于非 IABP 组(P<0.0001),见图 2。

		方情况	

项目	IABP (n=40)	非 IABP (n=418)	P值
存活			0.8938
1年随访(%)	100	99.77±0.23	
3年随访(%)	96.43±3.51	98.90±0.56	
5年随访(%)	96.43±3.51	96.99±1.10	
7年随访(%)	96.43±3.51	94.42±1.83	
免于 MACCEs			< 0.001
1年随访(%)	97.73±2.25	100	
3年随访(%)	86.45±5.71	98.52±0.66	
5年随访(%)	78.09±7.65	95.62±1.34	
7年随访(%)	66.81±9.90	93.98±1.76	

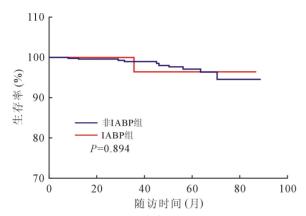


图 1 两组患者生存率 Kaplan-Meier 曲线

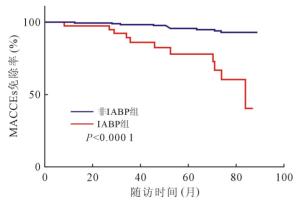


图 2 两组患者 MACCEs 免除率 Kaplan-Meier 曲线

3 讨论

本研究中的主要发现有:①IABP 组 EuroSCORE II 预测死亡率高于非 IABP 组,提示 IABP 组术前有更严重的疾病状态,但术后两组在院死亡率无统计学差异,提示围术期应用 IABP 能降低在院死亡率;②IABP 组在院死亡率均低于 EuroSCORE II 预测死亡

率,同时实际死亡率也远低于同类研究报道^[15-16]。IABP 组实际死亡率较预测死亡率下降了 60.01%。提示 IABP 能降低在院死亡率且本中心对 CAD 合并心功能不全患者行 CABG 救治效果好,死亡率低,手术指征及相关经验值得推荐;③对在院死亡的主要影响因素做 logistic 回归分析,调整混杂因素影响后得出近期心肌梗死,术前危急状态,术后室性心律失常,围术期应用 IABP 是死亡的独立危险因素,其中围术期应用 IABP 是保护性因素,可降低在院死亡率。④两组中期生存率无统计学差异,但随着时间推移,IABP 组 MACCEs 发生率逐渐高于非 IABP 组。

许多研究证明,对包括重度心功能不全患者在 内的高危患者围术期应用 IABP 能取得良好的术后 结果[8-9,11-12],但一直对心功能低于正常范围,却对 未严重到 LVEF≤35%的患者人群没有作出明确应 用指导,这类人群主要指 LVEF 在 36%~50%范围内 的轻度左心功能不全患者,这类患者在临床中所占 比例大,但对于这类患者围术期应用 IABP 不同医生 的处理均不相同。本中心在应用 IABP 时主张积极 应用,主要体现在对于三支病变患者术前 LVEF 只 要低于50%,达到上述指征的另外一项即应用。由 于本中心将多数中心应用 IABP 的参考范围由 LVEF <35%调整到了<50%,也因此获得了更多 LVEF 在 36%~50%区间范围内的应用 IABP 的患者。本研究 发现对术后应用的患者,除了血流动力学不稳定,考 虑到患者术前心功能较差,对于术后循环差,尿量 少,血气指标不满意的患者给予积极预防性植入,应 用结果是满意的。

本研究中 IABP 组 EuroSCORE Ⅱ 预测死亡率 高,LVEF低,术前状态更危重,但术后死亡率与非 IABP 组无统计学差异, 且术后死亡率与 EuroSCORE Ⅱ预测死亡率相比下降了60.01%,低于同类研究报 道[15-17],都提示了应用 IABP 能够降低在院死亡率。 logistic 回归分析得出 IABP 应用是院内死亡的保护 性因素,说明积极应用可降低在院死亡率,并且提示 本中心手术及围术期治疗策略值得借鉴。笔者建议 对于 LVEF 减低的患者进行积极手术治疗,以心绞 痛为主要表现者在急性心肌缺血发作时应尽早使用 IABP 缓解心肌缺血并实施手术,避免导致严重且不 可逆的心肌损害。以心力衰竭为主要表现但血流动 力学稳定者,心肌在术中经历缺血再灌注打击,术后 早期心功能有可能进一步恶化导致血流动力学不稳 定,因此积极使用 IABP 辅助循环、减轻心脏负荷及 对血管活性药物的依赖至关重要。对于该类患者, 充分的 IABP 及呼吸机辅助可有效降低心肺功能负

担,利用漂浮导管及无创心排血量监测等手段全面 掌握患者血流动力学状态,动态床旁超声检查了解 心脏功能恢复情况,合理使用血管活性药物及抗心 律失常药物维持血流动力学稳定,均是治疗低心排 出量综合征及恶性心律失常等严重心源性并发症的 有效措施。

虽然本中心 IABP 的应用范围较其他中心扩大, 但并没有增加 IABP 在院并发症的发生率,44 例应 用 IABP 患者均未出现相关并发症,并发症发生率低 于 Lorusso 同类研究的 2.5% [18] 和 Benchmark 注册研 究显示的 6.5% [19-20]。与本中心医师熟练掌握 IABP 相关应用技术和指征相关。术前应用者因发生急性 进展性心梗或是在行冠脉介入检查或治疗过程中出 现药物不能控制的心绞痛。术中应用的患者多因术 前心功能差,转机时间长,心功能需要大剂量正性肌 力药物维持,术前即计划在停体外循环时即应用 IABP 支持帮助撤离体外循环。术后应用者多为低 心排出量和 CABG 的围术期心梗。本中心对 IABP 相关操作有严格的质量控制,比如严格无菌操作,预 防感染,充分固定管路,患者体位相对固定,半卧位 时不超过 45°。严密观察植入 IABP 肢体动脉的搏 动、皮肤温度、颜色及腿围大小,并与对侧进行比较, 定期检查患者有无出血倾向,如穿刺部位出血及血 肿、皮下瘀斑、口鼻出血及生命体征不稳、血红蛋白 持续下降、需要输血的大出血等,根据情况调整抗凝 药物剂量。这些都可能在减少 IABP 相关并发症方 面起了重要作用。

对两组患者进行随访,失访率为 4.67%,出院后死亡患者 7 例,均为非 IABP 组患者。两组患者 1 年、3 年、5 年、7 年生存率无统计学差异,随访结果满意,生存率高于其他研究报道^[13, 21-22],提示 IABP 应用对中期生存情况没有影响。随着时间推移,IABP 组 MACCEs 发生率逐渐高于非 IABP 组,这可能是由于 IABP 组术前具有更为危重的疾病状态所致。

本研究属于单中心回顾性研究,存在其固有的选择偏倚等非随机对照试验的缺陷。研究终点事件死亡病例相对较少,对 logistics 回归分析、Kaplan – Meier 生存分析产生影响。今后将在研究中不断扩大样本量。

参考文献:

- [1] Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease [J]. Circulation, 1998, 97(3):282-289.
- [2] Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United

- States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) [J]. Am Heart J, 2005, 149(2):209-216.
- [3] Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association [J]. Circulation, 2016, 133(4): e38-360.
- [4] Leinbach RC, Buckley MJ, Austen WG, et al. Effects of intraaortic balloon pumping on coronary flow and metabolism in man [J]. Circulation, 1971, 43(5 Suppl);77-81.
- [5] Swank M, Singh HM, Flemma RJ, et al. Effect of intra-aortic balloon pumping on nutrient coronary flow in normal and ischemic myocardium[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1978, 76 (4):538-544.
- [6] Iakobishvili Z, Behar S, Boyko V, et al. Does current treatment of cardiogenic shock complicating the acute coronary syndromes comply with guidelines [J]? Am Heart J, 2005, 149(1):98-103.
- [8] Parissis H, Soo A, Al Alao B. Intra aortic balloon pump (IABP): from the old trends and studies to the current "extended" indications of its use[J]. J Cardiothorac Surg, 2012, 7(1): 128.
- [9] McDonough R, Ohman EM. The use of aortic counterpulsation in United States: what can we learn from administrative databases [J]? Am Heart J, 2014, 168(3):237-238.
- [10] Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, et al. Results and predictors of early and late outcome of coronary artery bypass grafting in patients with severely depressed left ventricular function [J]. Ann Thorac Surg, 2007, 84(3):808-816.
- [11] Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2011, 124(23):e652-735.
- [12] Christenson JT, Licker M, Kalangos A. The role of intra-aortic counterpulsation in high-risk OPCAB surgery: a prospective randomized study. [J]. J Card Surg, 2003, 18(4):286-294.
- [13] Soliman Hamad MA, Tan ME, van Straten AH, et al. Long-term results of coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction[J]. Ann Thorac Surg, 2008, 85(2):488-493
- [14] Lavana JD, Fraser JF, Smith SE, et al. Influence of timing of intraaortic balloon placement in cardiac surgical patients[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 140(1):80-85.
- [15] Urban PM, Freedman RJ, Ohman EM, et al. In-hospital mortality associated with the use of intra-aortic balloon counterpulsation
 [J]. Am J Cardiol, 2004, 94(2):181-185.
- [16] Zhang L, Gao CQ, Li BJ, et al. Effects of peri-operative intraaortic balloon pump support in high EuroSCORE patients undergoing cardiac surgery. [J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2011, 31(4):730-733.

(转第11页)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.01.06

3D 胸腔镜技术在二尖瓣手术中的应用

浮志坤,张向立,王立成,朱勇锋,杨 恒,杜 鹏,刘 奇

[摘要]:目的 总结同期 3D 胸腔镜下二尖瓣手术和常规开胸二尖瓣手术的临床经验,探讨 3D 胸腔镜在二尖瓣手术中的应用。方法 对比分析郑州市第七人民医院心脏外科 2014 年 1 月至 2016 年 12 月期间所有接受 3D 胸腔镜技术治疗(n=35)和常规开胸手术治疗(n=127)的二尖瓣病变患者临床资料,35 例 3D 胸腔镜患者中男 12 例、女 23 例,年龄 12~54(21.2±19.5)岁;体重 32.2~76.5(40.3±16.4)kg。其中二尖瓣狭窄 13 例,二尖瓣关闭不全 7 例,二尖瓣狭窄并关闭不全 15 例,术前心功能Ⅱ级 21 例,Ⅲ级 14 例。均采用胸壁 3 孔入路,建立外周体外循环,阻断升主动脉,顺灌冷心脏停搏液行心肌保护完成手术。常规组患者总计 127 例,男 53 例、女 74 例,年龄 32~66(47.2±14.6)岁,体重 36.2~80.7(65.3±17.9)kg。其中二尖瓣狭窄 42 例,二尖瓣关闭不全 23 例,二尖瓣狭窄并关闭不全 62 例,术前心功能Ⅱ级 73 例,Ⅲ级 54 例。均采用正中开胸建立体外循环,阻断升主动脉,顺灌冷心脏停搏液行心肌保护完成手术。结果 35 例患者术后早期无死亡(30 天内),手术并发症 2.9%(1/35)。对比常规组体外循环时间、主动脉阻断时间、手术操作时间、体外循环预充量、术后呼吸机辅助时间、并发症发生率、病死率没有明显差异(P>0.05),术后 ICU 滞留时间、围术期引流量、红细胞输注率、住院时间有明显差异(P<0.05)。存活患者术后随访 6~38(10.5±12.7)个月,无明显瓣膜返流及瓣膜功能障碍,心功能 I~Ⅱ级。结论 3D 胸腔镜技术在二尖瓣手术微创外科治疗中安全可靠,对机体创伤小、恢复快,美容效果好,临床前景广阔。

[关键词]: 3D 胸腔镜;二尖瓣手术;微创手术

The application of 3D thoracoscope technology in mitral valve surgery

Fu Zhikun, Zhang Xiangli, Wang Licheng, Zhu Yongfeng, Yang Heng, Du Peng, Liu Qi Department of Cardiovascular surgery, Seventh People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450012, China

[Abstract]: Objective To summarize clinical experience of mitral valve surgery under thoracoscope and conventional thoracotomy mitral valve surgery in the same period and to discuss the application of 3D thoracoscope in mitral valve surgery. Methods Cardiac surgical cases between January 2014 and December 2016 were retrospectively analyzed in our hospital. A total of 35 patients with mitral valve disease underwent treatment of 3D thoracoscope technology during the period including 23 male and 12 female, aged 12–54 (21.2±19.5) years and weighed 32.2–76.5 (40.3±16.4) kg. 13 patients had mitral stenosis, 7 cases with mitral insufficiency, 15 cases with mitral stenosis and insufficiency. The preoperative heart function of 21 cases was under class II while 14 cases under class III. A total of 127 patients underwent conventional surgery, including 53 male and 74 female aged 32–66(47.2±14.6) years with the body weight of 36.2–80.7(65.3±17.9) kg. Mitral stenosis was seen in 42 cases, mitral insufficiency in 23 cases and 62 cases of mitral stenosis and insufficiency. 73 patients' preoperative heart function was under class II while 54 cases under class III. Results No early postoperative death (within 30 days) occurred in thoracoscopic group. Surgical complications were seen in 2.9% (1/35) of patients. Compared with conventional group, no significant difference was found in extracorporeal circulation time, aorta cross-clamping time, operation duration, postoperative complications and mortality (P>0.05). Postoperative ICU stay time, drainage volume, red blood cell transfusion, length of hospital stay showed significant difference (P<0.05). Postoperative ICU stay time, drainage volume, red blood cell transfusion, length of hospital stay showed significant difference (P<0.05). Postoperative ICU stay time, drainage volume, red blood cell transfusion, length of hospital stay showed significant difference (P<0.05). Postoperative iCU stay time, drainage volume, red blood cell transfusion, length of hospital stay showed sig

[Key words]: 3D thoracoscope; Mitral valve surgery; Minimally invasive surgery

基金项目: 郑州市科技攻关项目(20150093)

作者单位: 450012 郑州,郑州市第七人民医院心外科

随着心脏外科技术发展,越来越多心脏外科患者选择创伤小、美容效果好的胸腔镜手术(video-assisted thoracoscopic surgeury, VATS)^[1]。然而传统的VATS 存在手术视野失真,手术操作学习曲线长等

缺点,在传统 VATS 基础上应用于临床的 3D VATS 技术,即保留了其传统优势,又提供了类似于开放手术的 3D 视野,使术者操作更加准确、安全^[2]。现将本科 2014年1月至 2016年12月行 3D VATS 技术治疗和同期行常规手术治疗的二尖瓣病变患者临床资料进行对比分析,以探讨 3D VATS 在二尖瓣手术中的应用效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料 行 3D VATS 技术治疗二尖瓣病变患者总计 35 例,年龄 12~54(21.2±19.5)岁,体重32.2~76.5(40.3±16.4)kg。常规开胸手术患者总计127 例,年龄 32~66(47.2±14.6)岁,体重 36.2~80.7(65.3±17.9)kg。所有患者术前均完善心电图、超声心动图、胸部 X 线片和胸部 CT。

1.2 手术方法

- 1.2.1 患者术中体位与手术入路 两组患者均仰卧位,采用静脉复合麻醉,后背贴置体外除颤板,放置食道超声。3D VATS 组右肩背垫高 20~30°左右,右上肢上抬固定手于头侧。成人采用双腔气管插管,镜下胸内操作时行单肺通气;小儿采用单腔气管插管,术中减小潮气量、增加呼吸频率。胸壁做 3 个孔(1~2 cm)安置保护套。第一操作孔位于右胸骨旁第 3 肋间,第二操作孔位于右腋中线第 4 肋间,第三孔腔镜插入孔位于右腋前线第 5 肋间。常规开胸组采用胸骨正中切口进胸。
- 1.2.2 建立体外循环和心肌保护 3D VATS 组游 离右侧股动、静脉。静脉肝素化,经股动脉切开插入 股动脉插管。股静脉插入双极股静脉插管,尖端一级引流口位于上腔静脉,二级引流口位于下腔静脉。经第二操作孔在主动脉根部插入灌注针,降温后阻 段升主动脉,灌注心肌保护液。常规开胸组予以升主动脉、上下腔静脉插管建立体外循环,升主动脉放置灌注针,降温后阻断升主动脉,灌注冷血高钾心肌保护液。
- 1.2.3 心脏操作 3D VATS 组于右侧膈神经上缘 2 ~3 cm 处平行切开心包予以悬吊。阻闭上、下腔静脉后,平行房间沟切开右房,左房切口经房间隔或房间沟进行;房壁切口缝合牵引线两针,显露心内结构;经房间隔放置左心引流管,二尖瓣置换间断缝合植入人工瓣膜,二尖瓣成形的患者术中间断缝合植入二尖瓣人工成形环。对于合并三尖瓣关闭不全的患者,同期行三尖瓣成形手术。停止左心吸引,头低位,左心房切口缝闭前鼓肺排气;按摩心脏排气,开放升主动脉,心脏复跳。如果出现室颤通过胸外电

击除颤。

常规开胸组采用右房及房间隔切口,探查二尖瓣病变,二尖瓣置换的患者予以切除二尖瓣,连续缝合植入人工瓣膜;二尖瓣成形患者间断缝合植入人工成形环,探查三尖瓣,对于三尖瓣关闭不全患者同期行三尖瓣成形术。排气方法同 3D VATS 组。

- 1.2.4 体外循环的撤离 两组患者均于心脏切口缝合完毕、彻底止血后考虑脱机。停机后食道超声评估二尖瓣有无明显返流及瓣周漏,无异常后将双腔气管插管更换成单腔气管插管,清除呼吸道痰液,双肺充分膨胀。术毕于胸腔镜切口置胸腔闭式引流管。常规开胸组放置心包及胸骨后引流管。
- 1.3 统计方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,所有计量资料均以均数±标准差(\bar{x} ±s)表示,统计方法采用配对 t 检验,计数资料采用卡方检验, P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

- **2.1** 患者一般临床资料 两组患者间年龄、病种、心功能、手术方式对比无统计学差异(*P* >0.05),见表 1。
- 2.2 患者术后资料 3D VATS 组 35 例患者术后早期无死亡(30 天内),手术并发症 2.9%(1/35)。对比常规开胸组 127 例患者的体外循环时间、主动脉阻断时间、手术操作时间、体外循环预充量、术后呼吸机辅助时间、并发症发生率、病死率没有明显差异(P>0.05),术后 ICU 滞留时间、围术期引流量、住院时间有明显差异(P<0.05)。存活患者术后随访6~38(10.5±12.7)个月,无明显瓣膜返流及瓣膜功能障碍,心功能 I~ II 级。详见表 2。

3 讨论

国内最早 VATS 体外循环下心脏手术在 2000 年由西京医院完成^[3],最早是局限于简单的先天性心脏病治疗。随着技术的进步,国内部分中心相继报道用于治疗心脏瓣膜病、心脏肿瘤及再次心脏瓣膜手术的治疗,而且临床对比传统手术其并发症及死亡率均明显降低^[4-6]。与传统的开胸手术方式相比,VATS 具有切口小、减少机体创伤、避免胸廓畸形等优势。但传统的 VATS 技术是在平面结构的视觉下操作,存在手术视野的失真,手术操作学习曲线较长的缺点。2011 年 3D VATS 技术应用于胸心外科手术,不但拥有传统的 VATS 技术优势,而且其手术野更清晰、明亮度较传统 VATS 有明显提高。使组织器官及其图像立体投放到视野中,不仅使术者

表1 二尖瓣病变患者基本资料(n)

项目	3D VATS组(n=35)	常规开胸组(n=127)	X ² 值	P 值
男/女	12/23	53/74	0.633	0.559
病种			0.392	0.822
狭窄	13	41		
关闭不全	7	23		
狭窄并关闭不全	15	62		
心功能			0.072	0.789
Ⅱ级	21	73		
Ⅲ级	14	54		
手术				0.780*
置换	30	111		
成形	5	16		

注: *采用 Fisher 精确检验。

表 2 3D VATS 组和常规开胸组术后疗效对比

项目	3D VATS 组(n=35)	常规开胸组(n=127)	P 值
体外循环时间(min)	95~185(137.24±28.54)	87~172(129.80±27.42)	0.161
主动脉阻断时间(min)	86~142(118.31±17.22)	75~137(112.21±16.65)	0.059
手术操作时间(min)	112~197(142.26±29.53)	104~198(138.25±33.54)	0.522
体外循环预充量(ml)	1 200~1 800(1 545.46±136.87)	1 250~2 000(1 585.42±142.32)	0.140
术后呼吸机辅助时间(h)	6.28~14.33(9.55±3.62)	7.65~15.22(10.15±3.27)	0.349
术后 ICU 滞留时间(h)	12.50~32.17(20.45±9.12)	16.48~36.92(28.58±10.51)	< 0.005
围术期引流量(ml)	200~1 172(550.78±234.79)	290~1 452(672.36±218.34)	< 0.005
红细胞输注[%(n)]	28.57(10/35)	52.76(67/127)	< 0.005
并发症发生率[%(n)]	2.9(1/35)	3.9(5/127)	1.000 *
手术病死率[%(n)]	0	1.57(2/127)	1.000 *
住院时间(d)	$5 \sim 13(8.41 \pm 2.41)$	12~23(15.92±3.74)	< 0.001

注: *采用 Fisher 精确检验。

操作变得简单,学习曲线缩短,同时为年轻医师的培养也提供了良好的技术支持^[7-8]。特别是在术者拥有传统的 VATS 操作基础后,在 3D 的影像下手术的操作准确性会进一步提高,同时死亡率及相关并发症的发生率也会明显的降低。本组患者中无死亡得益于笔者前期的传统的 VATS 手术基础,以及麻醉和体外循环的术中配合。

3D VATS 技术与常规开胸手术的体外循环时间、主动脉阻断时间、手术操作时间、体外循环预充量、术后呼吸机辅助时间、并发症发生率、病死率没有明显差异(P>0.05),表明该技术应用于二尖瓣手术来讲安全性可靠。术后 ICU 滞留时间和住院时间较前缩短,有统计学差异(P<0.05)。围术期血液制品应用相关风险及数量降低,红细胞的输注率

28.57% vs 52.76%,与 Matzelle 等^[9]报道的结果相似。患者围术期的相关并发症降低,利于患者术后的恢复,降低整体的住院周期。

在临床应用中要严格掌握适应证,主要是以右心系统的先天性心脏病和二尖瓣病变为主。除了传统的手术禁忌证以外还包括:①体重<15 kg 或过度肥胖者;②严重胸廓畸形;③术侧胸腔广泛粘连者;④严重的血管病变,包括腹主动脉、髂动脉或股动脉疾病,或严重的主动脉粥样硬化、升主动脉内径>40 mm,主动脉缩窄、动脉导管未闭者;⑤合并冠脉病变者[10]。因此,术前常规对患者行胸部 X 线和 CT 检查,充分评估入路胸腔和升主动脉的情况,对于长期抽烟、高血压病、糖尿病、高脂血症患者进一步予以股动脉超声评估,排除局部狭窄或癍块形成,避免灌

注管插管时出现动脉损伤,降低并发症的发生。术中选择合适的股静脉插管是保证安全、顺利进行手术的保障,对于股静脉插管的选择参考徐学增[11]报道的标准:体重 15~30 kg 患者通常选用 18 Fr/20 Fr插管,30~60 kg 选用 24 Fr/29 Fr插管,体重 60 kg 以上应用 30 Fr/33 Fr插管,插管时要轻柔,必要时以导丝引导,避免暴力导致静脉损伤。在儿童满足静脉引流时经右房再插入一根上腔静脉插管,利于静脉充分的回流,保证术野的清晰,减少术中操作的时间及副损伤。

术者要注意精细操作,注意相关并发症的防治。 笔者建议从房间隔或房间沟入路,应缝置房间隔牵 引线充分显露;如部分瓣环暴露不清,可以在瓣叶上 缝合牵引线由助手控制角度,有利于缝合。术中采 用间断缝合的方式缝合瓣环,采用推结器进行打结 植入瓣膜或人工瓣环。术野持续二氧化碳吹气至关 闭心腔,配合适当的体位排除心室内残留气体,降低 脑血管意外的发生。术后充分排气,持续主动脉根 部引流至鱼精蛋白中和肝素。主动脉灌注荷包也是 导致出血的原因,采用 Osmancik P^[12]报道的双荷包 技术,以带垫片缝合线缝合两道,避免打结时出现局 部血肿及出血。对于术中发现胸膜粘连、动静脉畸 形、主动脉钙化、出血无法处理或合并复杂畸形时, 应及时改为胸骨正中切口手术,避免不良事件发生。

随着微创理念的发展,在科技和社会需求的推动下,微创手术治疗二尖瓣疾病必将是心脏外科发展的趋势^[13-14]。国外多数心脏中心采用机器人辅助外科系统^[15],国内最早由解放军总医院报道^[16]的机器人微创手术治疗心脏病,但治疗病种及技术仍在逐步的探索中,同时由于该设备昂贵也限制其未能广泛开展。而 3D VATS 技术因经济及技术优势在我国逐渐开展,本研究对比发现其在微创治疗二尖瓣疾病中安全可靠,对机体创伤小、恢复快,美容效果好,临床应用前景广阔。同时也要在临床工作中加强基础技术的锻炼,不断总结相关经验,保证手术的质量,使更多患者受益。

参考文献:

- [1] 袭洁,马增山,孙厚荣,等.200 例全胸腔镜心脏手术的体外循环管理[J].中国体外循环杂志,2016,14(2):83-86.
- [2] Storz P, Buess GF, Kunert W, et al. 3D HD versus 2D HD; surgical task efficiency in standardized phantom tasks [J]. Surg Endosc, 2012, 26(5):1454-1460.
- [3] 俞世强,徐学增,易蔚,等. 全胸腔镜微创心脏手术单中心临床 经验[J]. 中国体外循环杂志, 2016,14(2): 87-90.
- [4] 张志刚,张晓慎,李伦明,等. 全胸腔镜下左心房黏液瘤切除 15 例[J]. 中国心血管病研究,2014,12(1):53-55.
- [5] 贾宝成,程云阁,兰怀,等. 胸腔镜辅助下主动脉瓣置换术临床 分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2015,22(4):385-387.
- [6] 钟执文,雷迁,张晓慎,等. 胸腔镜再次心脏瓣膜手术的体外循环管理[J].实用医院临床杂志,2016,13(1):16-19.
- [7] 赵晨,骆金华,陈亮,等. 3D 胸腔镜技术在胸心外科教学中的应用与研究[J].中国高等医学教育,2016,(9):87-88.
- [8] 于修义,姜杰,耿国军,等. 3D 电视胸腔镜肺占位病变切除术 [J].中国微创外科杂志,2014,14(4):359-361.
- [9] Matzelle SJ, Murphy MJ, Weightman WM, et al. Minimally invasive mitral valve surgery using single dose antegrade custodiol cardioplegia [J]. Heart Lung Circ, 2014, 23(9); 863–868.
- [10] Wang F, Li M, Xu X, et al. Totaiiy thoracoscopic surgical closure of atrial septal defect in small children [J]. Ann Thorac Surg, 2011, 92(1): 200-203.
- [11] 徐学增,石广永,陈亚武,等. 全胸腔镜下先天性心脏病手术 1281 例[J].中华胸心血管外科杂志, 2012, 28(4):195-197.
- [12] Osmancik P, Budera P, Zdarska J, et al. Electrophysiological findings after surgical thoracoscopic atrial fibrillation ablation [J]. Heart Rhythm, 2016, 13(6):1246–1252.
- [13] Watanabe G, Ishikawa N. Use of barbed suture in robot-assisted mitral valvuloplasty [J]. Ann Thorac Surg, 2015, 99(1): 34-35.
- [14] 李鸿浩,刘雪梅,昝懿恒,等. 达芬奇机器人手术系统在我国胸心外科应用的科学性和伦理学系统评价[J].中国胸心血管外科临床杂志,2014,21(3):380-388.
- [15] 贺清,金屏,俞世强,等.完全胸腔镜技术在中国心脏外科领域的发展现状[J].中国胸心血管外科临床杂志,2017,24(1):65-68.
- [16] 高长青,杨明,王刚,等. 全机器人不开胸心脏手术 4 例[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2007,23(1):19-21.

(收稿日期:2017-09-18)

(修订日期:2017-11-06)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.01.07

经皮股静脉插管在微创主动脉瓣置换术中的应用效果

王现强,王 德,刘凯飏,孙志强,田美策,吉冰洋,胡盛寿

[摘要]:目的 研究经皮股静脉插管在胸骨上段切口微创主动脉瓣置换术中的应用效果。方法 回顾性分析中国医学科学院阜外医院心脏外科 2012 年 5 月至 2017 年 1 月的 65 例胸骨上段切口行主动脉瓣置换术的病例资料。根据术中静脉引流的插管方式,分为股静脉组(n=26)和右心耳组(n=39)。收集两组患者术前、术中资料及术后早期结果进行分析,对比两种插管方式的手术效果。结果 两组均无住院期间死亡。股静脉组因主动脉根部出血二次开胸 1 例,插管局部无并发症,术后无股静脉血栓或肺栓塞发生。右心耳组术中转为常规切口 1 例,术后出现少量瓣周漏 1 例。两组均无其它重大并发症。两组间体外循环时间、阻断时间、手术时间、呼吸机使用时间、ICU 停留时间、住院费用、术后住院时间、出血量、输血率等均无显著统计学差异。结论 经皮穿刺股静脉插管在胸骨上段切口微创主动脉瓣置换术中的应用是安全有效的,可以替代常规的经右心耳插管,尤其在右心耳显露困难或有更高美容要求的患者更为适用。

[关键词]: 主动脉瓣置换术;微创性;股静脉插管;安全性

Effects of percutaneous femoral venous cannulation in minimally invasive aortic valve replacement

Wang Xianqiang, Wang De, Liu Kaiyang, Sun Zhiqiang, Tian Meice, Ji Bingyang, Hu Shengshou Department of Cardiovascular Surgery, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China Corresponding author: Hu Shengshou, Email: fw1956@ aliyun.com

[Abstract]: Objective To study the effect of percutaneous femoral venous cannulation in aortic valve replacement (AVR) through upper hemisternotomy. Methods This was a retrospective study of 65 consecutive AVR patients through upper hemisternotomy between May 2012 and January 2017 at Fuwai Hospital. The patients were divided into femoral vein group (n = 26) and right auricle group (n = 39). Outcomes of the two groups were compared to study the effects of different cannulation methods. Results There was no in-hospital death in the two groups. There was a reoperation for bleeding in the femoral vein group, but no complications at the catheter site and no thrombosis in the femoral vein or pulmonary embolism happened. In the right auricle group, there was an intraoperative convertion to conventional sternotomy due to perivalvular leakage. No other severe complications were observed in both groups. There was no significant difference in cardiopulmanary bypass time, aortic cross-clamp time, operation time, mechanical ventilation time, length of ICU stay, hospitalization costs, length of postoperative hospital stay, blood loss and blood transfusion rate between the two groups. Conclusions Percutaneous femoral venous cannulation is safe and feasible in AVR through upper hemisternotomy. This method is a useful alternative to the right auricle cannulation for patients whose right auricle is difficult to expose or those who are concerned about the cosmetic result.

[Key words]: Aortic valve replacement; Minimally invasive; Femoral vein catheter; Safety

随着外科观念和技术的进步,微创化已经成为 主动脉瓣膜外科发展的主要趋势,不仅要找到创伤 更小的手术方式,还要保证与传统手术相同的疗效

作者单位:100037 北京,北京协和医学院,中国医学科学院,国家心血管病中心,阜外医院心血管外科(王现强、王 德、刘凯飏、孙志强、田美策、胡盛寿),体外循环科(吉冰洋)通讯作者:胡盛寿,Email;fw1956@ aliyun.com

与安全性。自上世纪 90 年代起,全世界众多心脏外科中心对微创主动脉瓣手术进行了不断地探索和研究^[1-6],目前已经为众多的心脏外科医生所接受,并成为一项日益成熟的技术得到推广和普及。其中,胸骨上段切口是目前应用最为广泛的微创主动脉瓣手术人路,适合于几乎所有单纯主动脉瓣甚至部分升主动脉的手术,近几年国外几个较大规模的研究报道了良好的近远期结果^[7-9]。另外,为尽可能地

减小手术切口和手术创伤同时又能获得最佳的手术 视野,体外循环的建立可采用各种不同的插管部位 和不同的组合方式。本研究主要探讨经皮股静脉插 管在胸骨上段微创切口主动脉瓣置换术中的应用。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性纳入中国医学科学院阜外 医院心脏外科 2012 年 5 月至 2017 年 1 月的全部胸 骨上段切口行主动脉瓣置换术的病例资料,共计 65 例。根据术中静脉引流的插管方式,分为股静脉组 (n=26) 和右心耳组(n=39)。股静脉插管指经皮 穿刺的方式经股静脉将二阶梯式引流管插入右心 房;右心耳插管指在右心耳缝合荷包线直视下插入 心房引流管。所有人选患者均在体外循环下行主动 脉瓣置换术。收集两组患者术前、术中资料及术后 早期结果进行对比分析。

1.2 手术方法

- 1.2.1 术前准备及麻醉 患者采取仰卧位,常规单腔气管插管,贴体表除颤电极片,消毒范围包括双侧股动静脉插管位置。术前置入经食道超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)探头备用。手术在全身麻醉,浅低温体外循环下进行。开胸后静脉注射肝素 400 U/kg,测量活化凝血时间(activated coagulation time, ACT)>410 s 开始体外循环,转机过程中每 1 h 追加肝素 200 U/kg。
- 1.2.2 手术操作 皮肤切口位于胸骨中线上段,长 度 6~8 cm。自上而下纵行劈开胸骨至第 3 或第 4 肋间处向右侧横断,使胸骨切口近似呈反"L"形。 纵行剪开心包并悬吊,充分暴露升主动脉及主动脉 根部。右心耳组采用常规的升主动脉-右心房插管 建立体外循环。股静脉组采用升主动脉插管,经皮 股静脉穿刺插管建立体外循环。根据患者体重选择 合适的静脉套管,通常是 20~24 F。经股静脉穿刺 置入导丝,在TEE 引导下进入上腔静脉,应用阶段 式扩张导管逐步扩张皮下组织及股静脉。套管经皮 沿导丝置入右心房后尖端在 TEE 引导下插入上腔 静脉,必要时可以经切口按压上腔静脉协助引导静 脉套管的进入,静脉引流管的顶端要部分进入上腔 静脉内。体外循环开始后,股静脉引流应用负压(< 40 mm Hg)辅助引流装置,心脏引空后经右上肺静 脉放左心引流管。阻断升主动脉后用 4:1 的含血 冷停搏液灌注,单纯主动脉瓣狭窄的患者采用主动 脉根部直接灌注,对存在主动脉瓣关闭不全的患者, 则切开主动脉后经冠状动脉开口分别进行灌注,之

后每间隔 30 min 灌注一次,同时心包腔内放冰屑降温。心脏停跳后,通过一个斜行的主动脉切口进行标准的主动脉瓣置换术,手术器械与操作过程同常规主动脉瓣手术相同。心内充分排气后,开放升主动脉阻断钳,TEE 监测瓣膜及心脏功能良好、心腔内无残留气体,可以撤除体外循环。鱼精蛋白中和后,常规止血关胸。如果是经股静脉插管,在拔出引流管后,需要对股静脉穿刺部位压迫止血 15~20 min,以免造成局部血肿或术后出血。

- 1.2.3 术后处理 术后处理与常规主动脉瓣置换术相同,包括拔除气管插管、引流管、起搏导线等操作,药物治疗以及术后并发症的预防和处理原则也均相同。对于股静脉插管的患者,术后需局部加压包扎,沙袋压迫6h。术后监测腿围、颜色、温度,观察有无血肿、出血、血栓、动静脉瘘、肺栓塞等并发症。必要时行股静脉超声或肺动脉 CT 检查进行排除。
- 1.3 研究指标 研究指标包括住院死亡、心、脑、肾、肺等重大并发症、体外循环时间、阻断时间、手术时间、呼吸机使用时间、ICU 停留时间、术后住院时间、住院费用、出血量、输血率等。
- 1.4 统计分析应用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学分析。计量资料用独立样本 t 检验进行分析,以均数±标准差(\bar{x} ±s)表示;计数资料用卡方检验(Chisquare)检验进行分析,以百分率表示。P<0.05 认为差别有统计学意义。

2 结 果

共入选 65 例患者,其中股静脉组 26 例,右心耳组 39 例。全部患者均在体外循环下,经胸骨上段小切口行主动脉瓣置换术,其中 3 例同期行升主动脉成形术,1 例行主动脉根部加宽术,1 例行胸腺肿物切除术。两组间基线资料比较无显著统计学差异,见表 1。

两组均无住院期间死亡、肾功能衰竭、神经系统并发症、再次气管插管、III 度房室传导阻滞、插管局部并发症、股静脉血栓或肺栓塞等重大并发症。股静脉组因主动脉根部出血二次开胸1例(3.8%);右心耳组术中转为常规切口1例,术后出现少量瓣周漏1例(2.6%)。

两组间体外循环时间、阻断时间、手术时间、呼吸机使用时间、ICU停留时间、住院费用、术后住院时间、出血量、输血率等均无显著统计学差异,见表2。

	股静脉组(n=26)	右心耳组(n=39)	t 值/X ² 值	P值(2-tailed)
年龄(岁)	55.2±14.4	55.4±13.9	0.054	0.957
体重(kg)	67.6±10.0	68.3±13.8	0.239	0.812
男/女(n)	16/10	27/12	0.412	0.521
吸烟史[n(%)]	12 (46.2)	17 (43.6)	0.042	0.839
高血压[n(%)]	10 (38.5)	18 (46.2)	0.376	0.540
糖尿病[n(%)]	3 (11.5)	3 (7.7)	0.275	0.600
高脂血症[n(%)]	7 (26.9)	14 (35.9)	0.574	0.448
血肌酐(μmol/L)	75.3±12.9	75.7±18.4	0.098	0.922
脑血管病史[n(%)]	1 (3.8)	1 (2.6)	0.086	0.769
心衰史[n(%)]	4 (15.4)	7 (17.9)	0.073	0.787
房颤[n(%)]	1 (3.8)	0 (0.0)	1.523	0.217
左室射血分数(%)	60.1±7.2	61.9±8.7	0.029	0.383
左室舒张末内径(mm)	57.9±11.5	58.0±9.8	0.878	0.977
单纯主动脉瓣狭窄[n(%)]	8 (30.8)	11 (28.2)	0.050	0.824
单纯主动脉瓣返流[n(%)]	10 (38.5)	16 (41.0)	0.043	0.836
狭窄合并返流[n(%)]	8 (30.8)	12 (30.8)	0.000	1.000
二瓣化畸形[n(%)]	12 (46.2)	15 (38.5)	0.380	0.538
机械瓣/生物瓣(n)	17/9	22/17	0.524	0.469

表 1 两组患者基线资料比较

表 2 两组围术期结果的比较

	股静脉组(n=26)	右心耳组(n=39)	t 值/X ² 值	P值(2-tailed)
输异体红细胞 [n(%)]	4 (15.4)	6 (15.4)	0.000	1.000
24 h 出血量(ml)	208.1±142.5	291.2±226.8	1.660	0.102
体外循环时间(min)	94.1±40.9	85.2±27.6	-1.049	0.298
阻断时间(min)	67.5±31.7	60.9 ± 16.9	-1.092	0.279
手术时间(min)	210.5±50.3	188.7±44.5	-1.838	0.071
ICU 停留时间(h)	51.2±24.1	54.1±29.5	0.416	0.679
呼吸机使用时间(h)	14.7±4.5	17.9±9.7	1.586	0.118
术后住院天数(d)	8.0±2.7	10.8±21.1	0.677	0.501
住院费(万元)	10.4±2.5	9.5±2.2	-1.561	0.124

3 讨论

本研究的结果表明,经皮穿刺股静脉插管在微创主动脉瓣置换术中的应用是安全的,无明显操作相关并发症,也未影响手术效果。与常规的右心耳插管相比,术后并发症及相关指标无显著统计学差异。股静脉组手术时间、体外循环及阻断时间均稍高于右心耳组,可能与早期几例股静脉插管操作不熟练有关,但无统计学显著差异。股静脉组住院费

用也稍高于右心耳组,与股静脉插管本身收费较高有关,但也未形成统计学显著差异。因此,经胸骨上段切口的微创主动脉瓣置换术,可以应用经皮股静脉插管代替右心耳插管,能够获得更大的手术操作空间。同时,切口内没有静脉插管,可以将切口做得更小,达到更高的美容效果。尤其是对右心耳显露困难者更为适用,如右心耳位置较低或升主动脉扩张向右压迫右心耳的病例。国外报道经胸骨上段切口行再次主动脉瓣置换手术,采用股静脉插管,不用

游离右心耳,减少手术操作和难度[9-10]。

经皮股静脉插管操作较为简单,在导丝和 TEE 的引导下,操作更为安全可靠。这项技术比切开股 静脉插管更方便快捷,减少不必要的操作和创伤。 但有几点细节需要注意:①穿刺位置在腹股沟韧带 下方 2 cm, 股动脉内侧 1 cm 处。可以在肝素化之前 留置穿刺针,以免肝素化后误穿股动脉止血困难。 ②股静脉应用负压(<40 mm Hg)辅助引流装置,用 较细插管即可达到满意的引流效果,减少了插管过 粗对股静脉的损伤。③如果经皮穿刺股静脉置管困 难,不要反复扩张或粗暴插管,以免撕裂股静脉造成 严重并发症。这种情况下可以把扩张导管放置在股 静脉内止血,局部做切口暴露股静脉,直视下进行插 管。④股静脉引流管的顶端要达到上腔静脉入口 处,否则会影响引流效果。⑤术后穿刺点需要压迫 止血,否则可能造成局部出血或血肿。压迫位置应 该在皮肤穿刺点上方约 2 cm 处(即股静脉上穿刺点 的位置)才能起到良好的效果。

虽然本组病例无明显并发症,但经皮股静脉插管仍有一些潜在的并发症。股静脉插管后可能会造成局部出血、血肿,髂静脉或下腔静脉破裂出血,腹膜后血肿,术后血管内血栓甚至肺栓塞等。因此,术中操作需要规范、轻柔,不能有任何暴力操作,有困难者需及时切开插管或换另一侧插管。术后严密观察有无并发症,必要时可以行股静脉超声或肺动脉CT检查,如发现问题需要积极处理。

本研究存在一些局限性:①非随机对照研究,研究资料存在选择性偏倚,会影响研究结果。②单中心研究,且术者均为经验丰富的外科医生,该技术能否推广普及还需要更多的研究来验证。③本研究例数较少,该技术的安全性和效果还需要大样本量的研究来证实。

总之,本研究的结果表明,经皮穿刺股静脉插管 在胸骨上段切口微创主动脉瓣置换术中的应用是安 全有效的,可以替代常规的经右心耳插管,尤其在右 心耳显露困难或有更高美容要求的患者更为适用。

参考文献:

- [1] Furukawa N, Kuss O, Aboud A, et al. Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement; matched propensity score analysis of 808 patients [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2014, 46(2):221-226.
- [2] Gilmanov D, Farneti PA, Ferrarini M, et al. Full sternotomy versus right anterior minithoracotomy for isolated aortic valve replacement in octogenarians: a propensity-matched study [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2015, 20(6):732-741.
- [3] Hassan M, Miao Y, Maraey A, et al. Minimally Invasive Aortic Valve Replacement: Cost-Benefit Analysis of Ministernotomy Versus Minithoracotomy Approach[J]. J Heart Valve Dis, 2015, 24 (5):531-539.
- [4] Glauber M, Gilmanov D, Farneti PA, et al. Right anterior minithoracotomy for aortic valve replacement: 10-year experience of a single center[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 150(3): 548-556.
- [5] DalénM, Biancari F, Rubino AS, et al. Aortic valve replacement through full sternotomy with a stented bioprosthesis versus minimally invasive sternotomy with a sutureless bioprosthesis [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2016, 49(1):220-227.
- [6] Shehada SE, Elhmidi Y, Mourad F, et al. Minimal access versus conventional aortic valve replacement: a meta-analysis of propensity-matched studies[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017, 25(4):624-632.
- [7] Johnston DR, Atik FA, Rajeswaran J, et al. Outcomes of less invasive J-incision approach to aortic valve surgery [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 144(4):852-858.
- [8] Merk DR, Lehmann S, Holzhey DM, et al. Minimal invasive aortic valve replacement surgery is associated with improved survival: a propensity-matched comparison [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2015, 47(1):11-17.
- [9] Tabata M, Umakanthan R, Cohn LH, et al. Early and late outcomes of 1000 minimally invasive aortic valve operations [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2008, 33(4):537-541.
- [10] Tabata M, Khalpey Z, Shekar PS, et al. Reoperative minimal access aortic valve surgery: minimal mediastinal dissection and minimal injury risk [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 136(6): 1564-1568.

(收稿日期:2017-12-31) (修订日期:2018-01-10) · 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.01.08

冷冻消融迷宫术治疗瓣膜病合并 心房颤动的围术期管理

肖 雄.韩劲松.王辉山.尹宗涛.祝 岩.韩宏光.金 岩

[摘要]:目的 总结冷冻消融迷宫手术治疗瓣膜病合并心房颤动(房顫)的围术期管理经验。方法 选取 2015 年 10 月至 2017 年 6 月在沈阳军区总医院住院行冷冻消融迷宫术治疗瓣膜病合并房颤的患者 65 例,其中男性 24 例,女性 41 例,年龄 $37 \sim 71(58.33 \pm 9.01)$ 岁,房颤病程 $0.5 \sim 240(48.86 \pm 74.46)$ 月,左房内径 $34 \sim 59(49.09 \pm 5.93)$ mm。结果 全部患者无围术期死亡,术中主动脉阻断时间 $44 \sim 159(92.40 \pm 30.58)$ min,体外循环时间 $101 \sim 229(156.60 \pm 35.57)$ min,术中出血 $200 \sim 600(340.00 \pm 76.38)$ ml,呼吸机辅助时间 $15 \sim 48(23.29 \pm 11.22)$ h,监护室停留时间 $16 \sim 96(41.57 \pm 31.41)$ h。电复律治疗 7 例(10.77%),临时起搏治疗 27 例(41.54%),无永久起搏器植入患者。出院时,窦性心律 42 例(64.62%),心房扑动 11 例(16.92%),心房颤动 12 例(18.46%)。结论 充分的术前准备,准确熟练的操作,良好的心肌保护,密切的心律监测及心律失常的积极防治,依据漂浮导管的指导治疗,详细的出院指导,对于患者围术期管理至关重要。

[关键词]: 心房颤动;冷冻消融迷宫术;围术期

The perioperative care for Cox Maze prodecure using cryoablation in treatment of atrial fibrillation associated with valvular heart disease

Xiao Xiong, Han Jinsong, Wang Huishan, Yin Zongtao, Zhu Yan, Han Hongguang, Jin Yan The Fourth Military Medical University, xi'an 710032; Department of Cardiovascular Surgery, General Hospital of Shenyang Military Area Command, Shenyang 110016, China Corresponding author: Wang Huishan, Email: huishanwang@hotmail.com

[Abstract]: Objective To summarize the experience of perioperative care for Cox Maze prodecure using cryoablation in treatment of atrial fibrillation (AF) associated with valvular heart disease. Methods Clinical data of 65 patients who underwent Cox Maze prodecure using cryoablation in our center between October 2015 and June 2017 were retrospectively analyzed. There were 24 male and 41 female patients with the age of 37–71(58.33±9.01) years. The AF duration was 0.5–240(48.86±74.46) months, and the left atrial diameter was 34–59(49.09±5.93) mm. Results There was no perioperative death. The aortic-clamp time was 44–159(92.40±30.58) min, and the cardiopulmonary bypass time was 101–229(156.60±35.57) min. The bleeding volume was 200–600(340.00±76.38) ml. The assisted mechanical ventilator time was 15–48(23.29±11.22) h, and the ICU stay time was 16–96(41.57±31.41)h. Seven patients (10.77%) received cardioversion, and 27 patients (41.54%) received temporary pacemaker implantation but none required permanent pacemaker. At discharge, there were 42 patients (64.62%) in sinus rhythm, eleven patients (16.92%) in atrial flutter rhythm, and 12 patients (18.46%) in atrial fibrillation rhythm. Conclusions Sufficient preoperative preparation, accurate and skilled operation, appropriate myocardial protection, closely monitoring of the heart rhythm, active precaution and therapy of postoperative arrhythmia, treatment directed by Swan–Ganz catheter and detailed discharge instruction are critical for the successful Cox Maze prodecure using cryoablation in treatment of atrial fibrillation associated with valvular heart disease.

[Key words]: Artial fibrillation; Cox Maze prodecure using cryoablation; Perioperative

基金项目: 辽宁省自然科学基金(20170540977)

作者单位:710032 西安,第四军医大学研究生院(肖 雄); 110016 沈阳,沈阳军区总医院心血管外科(肖 雄、韩劲松、 王辉山、尹宗涛、祝 岩、韩宏光、金 岩)

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

心房颤动(房颤)是临床中较为常见的一种心律失常,全世界约超过3000万人罹患房颤^[1],房颤易引起栓塞,需长期抗凝治疗,因而又增加出血的风险,病残率及病死率高,对患者个人及社会整体危害

较大。迷宫Ш型手术能够有效治疗房颤,是世界范围内房颤外科治疗中公认的"金标准"^[2-5]。然而,该术式操作复杂,体外循环时间较长,对患者创伤较大,近年来,以冷冻替代"切与缝"的改良迷宫手术在国际上逐渐兴起,但国内鲜有报道,由于冷冻消融创伤较小,体外循环手术时间较短,自开展已取得较满意的疗效^[6-7]。本院在国内较早开展冷冻消融迷宫术治疗瓣膜病合并房颤,现对围术期管理经验进行总结,报告如下。

1 资料和方法

- 1.1 临床资料 筛选 2015 年 10 月至 2017 年 6 月在本院行瓣膜手术同时行冷冻消融迷宫手术的 65 例患者,其中男性 24 例,女性 41 例,年龄 37~71 (58.33±9.01)岁,房颤病程 0.5~240 (48.86±74.46)月,左房内径 34~59 (49.09±5.93)mm。退行性瓣膜病 15 例,风湿性瓣膜病 50 例。合并高血压 13 例,脑梗塞 13 例,糖尿病 9 例,乳腺癌手术史 1 例,肾切除 1 例,阑尾切除 1 例,胃溃疡 1 例,胆囊炎 1 例。患者术前行动态心电图及超声心动图检查,房颤的确诊根据动态心电图结果,根据房颤病程对房颤进行分类,房颤病程≤7 d 为阵发性房颤,房颤病程>7 d 为持续性房颤,房颤病程>1 年为长程持续性房颤。
- 1.2 手术方法 静脉吸入复合麻醉后,于颈内静脉 置入漂浮导管,胸骨正中切口。体外循环插管选择 升主动脉、上、下腔静脉,全身肝素化,常规转流,降 温,阻断上、下腔静脉。在并行循环下,先行右侧消 融线路,横行切开右心房体部,在上、下腔静脉口平 行房间隔嵴以-70℃进行冷冻90 s,操作时避免损伤 窦房结,沿切口方向在三尖瓣环3点钟位置冷冻90 s,切除右心耳后,在右房体部及三尖瓣环 10 点钟位 置冷冻90 s。阻断升主动脉,灌注停搏液。待心脏 停止搏动后,再行左侧消融线路,在终嵴下方 1 cm 处,与终嵴保持平行切开左房,将房间隔横行切开, 上至左房顶,下至左房体部环绕肺静脉行左房隔离, 注意避开冠状静脉窦。分别在左房后壁靠近下肺静 脉处及左房隔离区域下缘至二尖瓣瓣环中点处冷冻 90 s。闭合左心耳,仔细缝合心房各切口。根据患 者瓣膜病变行相应瓣膜手术,手术完毕,常规在右室 表面缝合起搏导线。具体瓣膜手术类型见表 1。

表1 65 例患者行瓣膜手术类型(n=65)

手术方法	[n(%)]
二尖瓣置换(MVR)	36(55.38)
二尖瓣成形(MVP)	9(13.85)
MVR+主动脉瓣置换(AVR)	20(30.77)
同期手术	
三尖瓣成形(TVP)	29(44.62)
冠状动脉旁路移植(CABG)	7(10.77)
左房血栓清除术	6(9.23)

- 1.3 术后处理 返回监护室后,呼吸机辅助,持续 心电监护,通过漂浮导管(Swan-Ganz 导管)监测心 输出量(cardiac output, CO)、体循环阻力指数(systemic circulation resistance index, SVRI)、左房压(left atrium pressure, LAP)及肺动脉毛细血管楔压(pulmonary artery capillary wedge pressure, PACWP)等血 液动力学指标,调整血管活性药物用量,待患者恢复 意识,循环指标稳定,肌力良好,逐步脱离呼吸机辅 助。严密监测心律及心率变化,如心律恢复窦性且 心率较快,给予β受体阻滞剂治疗;如患者出现房 性心律失常,给予胺碘酮持续静脉泵入,进食后改为 口服,直至心律恢复窦性;如药物治疗无效或出现快 速心室率,则行同步电复律治疗;如心率缓慢,停用 胺碘酮或β受体阻滞剂,给予临时起搏治疗。常规 给予华法林抗凝治疗,密切监测国际标准化比值 (International Normalized Ratio, INR)维持在2~2.5 之间。转出监护室后,继续监测心律及心率变化,出 院前再次复查动态心电图及超声心动图,出院后定 期随访。
- 1.4 观察指标 主动脉阻断时间、体外循环时间,呼吸机辅助时间、监护室停留时间、起搏器应用率、同步电复律比例、房性心律失常、二次开胸、低心排出综合征等并发症发生率;出院时窦性转复率;超声心动图测量指标:左房内径(left atrial diameter, LAD)、左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左室的张末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD)、左室舒张末期容积(left ventricular end diastolic volume, LVEDV)、左室收缩末期容积(left ventricular end systolic volume, LVESV),检测仪器为 Philips iE33 超声诊断仪,所有检查均由同一人完成。
- **1.5** 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行统计学数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{\mathbf{x}}$ ±s)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;分类计数资料以率

表示;非正态分布计量资料比较采用非参数检验,以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

全部65例患者均顺利完成手术,无围术期死 亡, 术中主动脉阻断时间 44~159(92.40±30.58) min,体外循环时间 101~229(156.60±35.57) min,术 中出血 200~600(340.00±76.38) ml, 呼吸机辅助时 间 15~48(23.29±11.22)h, 监护室停留时间 16~96 (41.57±31.41)h。术后二次开胸止血 2 例(3.08%), 均非心房切口出血引起。7例(10.77%)行同步电 复律治疗,临时起搏治疗27例(41.54%),无永久起 搏器植入患者。无新发脑梗塞,无肾功能不全、无低 心排出量综合征发生。本组患者出院时,窦性心律 42 例(64.62%),心房扑动 11 例(16.92%),心房颤 动 12 例(18.46%)。出院时行超声心动图检查,与 术前相比 LAD 明显减少(P<0.01), LVEDD、LV-EDV 明显减少(P < 0.05), 差异有统计学意义。 LVESD、LVESV 及左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF) 变化不明显(P>0.05),差 异无统计学意义,见表2。

3 讨论

冷冻消融手术利用液氮降低探头温度,对心肌组织进行冷冻,短时间内使心肌细胞发生不可逆性的坏死,相比于射频消融,冷冻技术能保证心内膜表面平整度,降低术后形成血栓的风险,减少围术期并发症^[6]。本组患者均顺利出院,无围术期死亡,现针对围术期管理经验归纳以下要点。

3.1 术前管理 全部患者行动态心电图及超声心动图检查,确保诊断明确,对心功能较差的患者,积极给予正性肌力药及血管活性药,加强利尿,适当补液,维持电解质平衡,尽可能改善心功能。开展早期应严格把握手术适应证,对于有以下情况的患者尽

量不做冷冻消融治疗:①动态心电图显示心率<40 次/min 或长 R-R 间歇;②LVEF<40%;③房颤病程>30年;④LAD>60 mm。

3.2 术中要点

3.2.1 全迷宫线路 为提高房颤治疗效果,术中必须严格按照迷宫Ⅲ型手术线路进行消融^[9],并且要准确把握冷冻的程度及范围,保证既能使心肌产生透壁性坏死,又不对周围组织产生副损伤,尤其避免损伤窦房结及冠状静脉窦,这就要求术者进行系统而规范的学习。

3.2.2 心肌保护 由于迷宫手术体外循环时间较长,良好的心肌保护至关重要[10],尽可能减少主动脉阻断时间及体外循环时间,每隔 20 min 间断灌注,灌注时要充分,当心脏表面温度降低且冠状静脉窦流出血液呈鲜红色,表明灌注效果良好。此外,充分的心内排气对于心肌保护尤为重要,尤其是对于二尖瓣成形手术的患者,术中为达到满意的手术效果,需反复进行注水试验,导致左心室内产生较多气泡,外科医生应特别重视,否则会形成冠脉气栓,进而引起恶性心律失常,甚至心脏骤停,导致停机困难[11]。本组患者术中充分排气,均自动复跳,顺利停机。

3.3 术后处理

3.3.1 心律监测与处理 由于按全迷宫手术线路进行消融,可能会改变心房内原有折返的传导;另外,术后的炎症反应同样可能改变心肌动作电位的有效不应期;而且术后早期瘢痕形成不够彻底,微小折返仍在相邻切口间传导;这些均会导致术后早期出现暂时性的房性心律失常^[12]。术后应严密监测心律及心率变化,若患者心律恢复窦性,但心率偏快,可以应用β受体阻滞剂。若患者出现房性心律失常,给予胺碘酮静脉治疗。若药物无效或出现快速心室率,行同步电复律治疗。本组共7例患者行电复律治疗,复律前后配合胺碘酮治疗,均顺利转复

	发星 不能与田原	元的超产心场包比较(II=	05,x±s)	
指标	术前	出院	<i>t</i> 值	P 值
LAD(mm)	49.09±5.93	44.54±6.54	4.159	< 0.001
LVEDD(mm)	46.94±5.63	45.00±5.28	2.025	0.045
LVESD(mm)	33.37±4.73	32.34±4.42	1.283	0.202
LVEDV(ml)	105.92±28.92	96.03±26.20	2.044	0.043
LVESV(ml)	47.32±15.47	43.45±15.40	1.432	0.155
LVEF	0.55 ± 0.04	0.55 ± 0.03	-0.098	0.922

表 2 术前与出院时超声心动图比较(n=65, x±s)

窦性心律。由于术中冷冻范围及程度较难准确把握,容易对周围组织产生离散损伤,如果发生窦性心动过缓、房室传导阻滞以及缓慢结性心律,应尽快行临时起搏治疗,确保起搏导线与起搏器连接准确,定期检查起搏器工作情况,保证备用电池良好。如果行临时起搏治疗超过3周,估计窦房结或房室结功能难以恢复,应考虑置入永久性起搏器。本组共27例患者行临时起搏治疗,无永久起搏器植入病例。本组患者出院时,窦性心律转复率为64.62%,根据本院前期采用双极射频治疗瓣膜病合并房颤的经验[13],随着术后时间延长,患者窦性转复率可逐步提高。

- 3.3.2 漂浮导管指导治疗 通过 Swan-Ganz 导管对血液动力学指标进行监测,可以帮助医生准确判断患者心功能及容量情况,为术后心功能的维持及容量管理提供重要指导。术中常规放置 Swan-Ganz 导管,以便术后获取到 CO、PACWP、SVRI、LAP 等指标,当同期行三尖瓣瓣环植入手术时,导管置入较困难,通常由术者采取术中手指引导的方法,将导管引入肺动脉口。另外,床旁心脏超声检查也是一种较好的有效评估术后心脏功能及循环容量的无创方法,应积极利用。依据上述两种方法指导治疗,本组患者术后均无低心排出量综合征发生。
- 3.4 出院指导 出院前均需再次复查动态心电图,对房性心律失常患者建议继续口服胺碘酮治疗1~3个月,直至恢复窦性心律;若患者为房扑或房颤心律且心室率较快,则行同步电复律治疗。出院后定期门诊复查胸部 X 线片、心电图、超声心动图,化验凝血酶原时间与 INR,及时调整华法林用量^[8]。

4 局限性

本研究尚存在不足之处:首先,本试验为回顾性 分析且样本量有限,容易产生偏倚;其次,全部患者 行冷冻消融迷宫术的同时均行相应的瓣膜手术;最 后,本研究中手术操作并非由同一人完成,这些均会 对结果产生影响。

综上,充分的术前准备、准确熟练的操作、良好的心肌保护、密切的心律监测、心律失常的积极防治、依据漂浮导管的治疗、详细的出院指导,是冷冻消融迷宫手术治疗房颤围术期处理的关键。

参考文献:

- [1] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study[J]. Circulation, 2014, 129(8): 837-847.
- [2] Stulak JM, Suri RM, Burkhart HM, et al. Surgical ablation for atrial fibrillation for two decades; are the results of new techniques equivalent to the Cox maze III procedure[J]? J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 147(5); 1478-1486.
- [3] Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991, 101(4):569
 –583.
- [4] Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. Five-year experience with the maze procedure for atrial fibrillation [J]. Ann Thorac Surg, 1993,56(4):814-823.
- [5] Stulak JM, Sundt TM 3rd, Dearani JA, et al. Ten-year experience with the Cox-maze procedure for atrial fibrillation; how do we define success[J]? Ann Thorac Surg, 2007,83(4):1319-1324.
- [6] Jeong DS, You JH, Jeon CS, et al. Impact of ablation duration on rhythm outcome after concomitant maze procedure using cryoablation in patients with persistent atrial fibrillation[J]. J Cardiothorac Surg, 2017,12(1):60.
- [7] Watkins AC, Young CA, Ghoreishi M, et al. Prospective assessment of the CryoMaze procedure with continuous outpatient telemetry in 136 patients [J]. Ann Thorac Surg, 2014, 97(4):1191-1198
- [8] 王辉山,汪曾炜,尹宗涛,等. Cox 迷宫Ⅲ手术治疗心脏瓣膜病 合并持续性房颤[J]. 中华胸心血管外科杂志,2015,31(12):743-747.
- [9] Stulak JM, Dearani JA, Sundt TR, et al. Superiority of cut-and-sew technique for the Cox maze procedure; comparison with radio-frequency ablation [J]. J Thorac Cardiovase Surg, 2007,133(4): 1022-1027
- [10] 王古岩,王越夫,昌克勤,等.二尖瓣置换术中同期行房颤射频消融术的麻醉和围术期管理[J].中国体外循环杂志,2011,9
- [11] 韩劲松,王辉山,尹宗涛,等. 二尖瓣人工腱索移植术的近中期 疗效[J]. 中华医学杂志,2013,93(34):2730-2732.
- [12] 韩劲松,王辉山,汪曾炜,等.人工瓣环置人和迷宫Ⅲ型手术治疗退行性二尖瓣环扩张伴发心房颤动[J].中国组织工程研究,2015,19(52):8522-8528.
- [13] 王辉山,汪曾炜,李新民,等. 141 例心脏手术同期施行双极射 频迷宫手术治疗心房颤动[J]. 中华胸心血管外科杂志,2009, 25(6):371-374.

(收稿日期:2017-12-18) (修订日期:2017-12-27) · 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.01.09

右美托咪定对体外循环下心内直视手术患者 外周血单核细胞信号通路的影响

罗 琳.魏 晓.李美霞

[摘要]:目的 评价右美托咪定对体外循环(CPB)下心内直视手术患者外周血单核细胞 Toll 样受体(TLRs)/髓样分化因子(MyD)88/核转录因子(NF)-κB信号通路的影响。方法 择期在 CPB 下行心脏瓣膜置换术患者 90 例,年龄 30~64 岁,体重 45~68 kg, ASA 分级 II 或 III 级,NYHA 心功能分级 II 或 III 级,左室射血分数>50%,采用随机数字表法分为 3 组(n=30):右美托咪定组 1(D1 组)、右美托咪定组 2(D2 组)和对照组(C组)。D1 组和 D2 组分别在麻醉诱导前静脉泵注右美托咪定 0.5 μg/kg 和 1.0 μg/kg 负荷量,随后分别以 0.2 μg/(kg·h)和 0.4 μg/(kg·h)速率输注至术毕,C组则以等容量生理盐水代替。分别在麻醉诱导前(T0)、CPB后 1 h(T1)、3 h(T2)、5 h(T3)、12 h(T4)和 24 h(T5)这6个时间点采集血标本,采用流式细胞仪检测外周血 CD14*单核细胞 TLR2、TLR4 和 NF-κB的表达量及 MyD88的平均荧光强度;采用 ELISA 法检测血浆中肿瘤坏死因子一α(TNF-α)浓度。结果 与 T0 比较,三组患者在 T1~T5 时外周血 CD14*单核细胞 TLR2、TLR4 和 NF-κB 阳性表达率及MyD88 荧光强度,血浆中 TNF-α 浓度均增高(P<0.05);与 C组比较,D1 和 D2 组在 T1~T5 时外周血 CD14*单核细胞 TLR2、TLR4 和 NF-κB 阳性表达率及MyD88 荧光强度,血浆中 TNF-α 浓度均降低(P<0.05);与 D1 组比较,D2 组在 T1~T5 时外周血 CD14*单核细胞 TLR2、TLR4和 NF-κB 阳性表达率及 MyD88 荧光强度,血浆中 TNF-α 浓度均降低(P<0.05);结论 右美托咪定减轻 CPB 下心内直视手术患者全身炎症反应且呈剂量依赖,其机制与抑制 TLRs/MyD88/NK-κB 信号通路的激活有关。

[关键词]: 右美托咪定:体外循环:Toll 样受体:髓样分化因子 88:核转录因子 κB

Effect of dexmedetomidine on TLRs/MyD88/NF-kB signal pathway in patients undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass

Luo Lin, Wei Xiao, Li Meixia

Department of Anesthesiology, Haikou Municipal Hospital, Haikou 570208, China

[Abstract]: Objective To evaluate the effect of dexmedetomidine on TLRs/MyD88/NF κ B signaling pathway in patients undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass (CPB). Methods Ninety patients aged 30–64 years, of American Society of Anesthesiologists physical status II or III (New York Heart Association classification II or III), with the left ventricular ejection fraction>50%, scheduled for elective cardiac valve replacement surgery with CPB, were divided into three groups (n = 30 each) using a random number table: dexmedetomidine group one (group D1), dexmedetomidine group two (group D2) and control group (group C). In group D1 and D2, a 0.5 μ g/kg (group D1) and 1.0 μ g/kg (group D2) bolus dose of dexmedetomidine were administered before the induction of anesthesia, followed by a 0.2 μ g/(kg · h)(group D1) and 0.4 μ g/(kg · h)(group D2) infusion until the end of operation, while in group C equal volume of normal saline was infused instead of dexmedetomidine. Before anesthesia induction (T0), at 1 h, 3 h, 5 h, 12 h, and 24 h (T1–T5) after termination of CPB, blood samples were collected to detect the expression levels of toll—like receptor 2 and 4(TLR2,4), myeloid differentiation factor 88(MyD88) and nuclear factor KappaB(NF κ B) in peripheral blood CD14 $^+$ mononuclear cells using flow cytometry and to measure the concentrations of tumor necrosis factor—alpha (TNF κ C) in plasma by enzyme—linked immunosorbent assay. Results Compared with group C, the expression levels of TLR2,4, MyD88 and NF κ C in peripheral blood and CD14 $^+$ mononuclear cells were significantly decreased, the concentrations of TNF κ C were significantly decreased at 1 h, 3 h, 5 h, 12 h, and 24 h (T1–T5) after termination of CPB in group D1 and group D2 (P<0.05). Compared with group D1, the expression levels of TLR2,4, MyD88 and NF κ B in peripheral blood and CD14 $^+$ mononuclear cells were significantly decreased,

基金项目:海南省自然科学基金(817385)

作者单位: 570208 海口,海口市人民医院(中南大学湘雅医学院附属海口医院)麻醉科(罗 琳、魏 晓、李美霞)

the concentrations of TNF- α were significantly decreased at 1 h, 3 h, 5 h, 12 h, and 24 h (T1-T5) after termination of CPB in group D2 (P < 0.05). **Conclusions** The mechanism by which dexmedetomidine reduces inflammatory responses is related to inhibition of the activation of TLRs/MyD88/NF- κ B signaling pathway in a dose-dependent manner in patients undergoing cardiac surgery under CPB.

[Key words]: Dexmedetomidine; Cardiopulmonary bypass; Toll-like receptor; MyD88; NF-κΒ

在心脏直视手术中,体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB) 一旦建立, 机体不可避免地面临多方 面打击,迅速激活机体体液及细胞免疫,通过 Toll 样 受体(toll-like receptor, TLRs) 2、TLR4 信号传导通 路,导致核转录因子-κB(nuclear factor KappaB,NFκB)激活,产生并释放多种促炎细胞因子,启动炎症 的"级联"反应,诱发全身性炎症反应综合征(svstemic inflammatory response syndrome, SIRS),甚至多 器官功能衰竭[1-2]。研究发现右美托咪定对机体免 疫功能有调节作用[3],可降低 CPB 下心脏直视手术 患者血浆中的炎性细胞因子水平,减轻 CPB 诱发的 全身炎症反应[4]。本研究拟评价右美托咪定对 CPB 下心内直视手术患者外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC) TLRs/髓样分化 因子(myeloid differentiation factor, MyD88)/NF-κB 信号通路的影响,进一步探讨右美托咪定的抗炎 机制。

1 资料与方法

- 1.1 一般资料 本研究已获本院医学伦理委员会 批准[2016-(伦审)-029],并与患者签署知情同意 书。选取择期在 CPB 下行心脏瓣膜置换术的患者 90 例,年龄 30~64 岁,体重 45~68 kg, ASA 分级 Ⅱ 或Ⅲ级,NYHA 心功能分级Ⅲ或Ⅲ级,左室射血分数 >50%,既往无心脏手术史,无严重哮喘病史,无肺部 慢性疾病史,无肝肾器质性病变,无窦性心动过缓、 重度房室传导阻滞或病态窦房结综合征。采用随机 数字表法分为 3 组(n=30):右美托咪定组 1(D1 组)、右美托咪定组 2(D2 组)和对照组(C组)。
- 1.2 麻醉方法 人室前 30 min 肌肉注射东莨菪碱 0.01 mg/kg、吗啡 0.1 mg/kg。人室后面罩吸氧,开放外周静脉通道,监测 ECG、BP 及脉搏氧饱和度 (SpO₂),局麻下行桡动脉穿刺置管术,监测有创动脉血压。D1 组和 D2 组分别在麻醉诱导前静脉泵注右美托咪定 0.5 μg/kg 和 1.0 μg/kg 负荷量,随后分别以 0.2 μg/(kg·h)和 0.4 μg/(kg·h)速率输注至术毕,C 组则以等容量生理盐水代替。麻醉诱导:静脉注射咪唑安定 0.04 mg/kg,舒芬太尼 1~2μg/kg,依托咪酯 0.1~0.2 mg/kg,罗库溴铵 0.6 mg/kg。麻醉诱导后行气管内插管术,连接 Dräger Primus

麻醉机(德尔格 Dräger 德国),行机械通气,呼吸机参数设置:潮气量 6~8 ml/kg、呼吸频率 10~12 次/min、吸呼比 1:2、吸入氧浓度 60%,维持呼气末二氧化碳分压 35~45 mm Hg。右颈内静脉穿刺置管监测中心静脉压。术中吸入 1%~2%七氟烷,静脉输注丙泊酚 2~4 mg/(kg·h)、舒芬太尼 1~2 μg/(kg·h)和罗库溴铵 5~6 μg/(kg·min)维持麻醉,BIS 值维持 40~60。术中监测鼻咽温度和直肠温度。静脉输注多巴胺 2~10 μg/(kg·min)和硝酸甘油 0.2~1.0 μg/(kg·min),维持血流动力学平稳(心率及平均动脉压波动幅度不超过基础值的20%)。

- 1.3 CPB 选取胸部正中切口,切开心包前颈内静脉注射肝素 3 mg/kg,待全身肝素化(活化凝血时间>480 s)后常规行主动脉及上、下腔静脉插管,建立CPB。CPB采用 stocker SC 型心肺机和美敦力膜式氧合器进行中度低温心肺转流术。CPB 均以醋酸林格液加聚明胶肽注射液预充,非搏动性灌注,保持灌注流量在 60~80 ml/(kg·min),维持灌注压在40~60 mm Hg, CPB 期间采用 α 稳态维持酸碱、电解质平衡。使用 Stockert 型变温水箱控制血温,血流降温至鼻咽温度 28~32℃,降温速度均为 0.5~1.0℃/min,复温速度为 1℃/(3~5 min)。CPB 结束后,用鱼精蛋白中和肝素(1~1.5:1),止血,关胸。术毕患者带气管导管转入 ICU。
- 1.4 观察指标 分别在麻醉诱导前(T0)、CPB 后 1 h(T1)、3 h(T2)、5 h(T3)、12 h(T4)和 24 h(T5)这 6 个时间点采集桡动脉血 6 ml,取 4 ml 血用淋巴细胞分离液按密度梯度离心法分离 PBMC,加 Trizol置-70℃冰箱保存。待标本收集齐以后,复苏 PB-MC,用 PBS 液稀释细胞密度为 2×10°/L,取细胞悬浮液 100 μl,加入 20 μl CD14-PC5 标记 PBMC,加入 10 μl TLR2 抗体(Anti-Human CD282)和 10 μl TLR4 抗体(Anti-Human CD284),4℃下避光孵育 25 min,经震荡离心后再加入 30 μl NK-κB 抗体(Alexa Fluor 687 Mouse anti-NK-κBp65),4℃避光静置 50 min,定容待测。另取细胞悬浮液 100 μl,加入 20 μl CD14-PC5 标记 PBMC,先后加入 5 μl MyD88 一抗(anti-MyD88 antibody)和 5 μl MyD88 二抗(Rat Anti-Mouse IgG2a-PE),4℃下避光孵育

30 min,同时制备同型对照样本待测。使用流式细胞仪(FACSCanto 美国 BD) 检测,用 CXP Cytometer 流式细胞仪分析软件分析 CD14 $^+$ PBMC TLR2、TLR4 和 NK-κB 的阳性表达率,以及 MyD88 的平均荧光强度。另 2 ml 血室温下放置 2 h,4 $^+$ C 2 500 r/min 离心 15 min,留取分离血浆,置于-70 $^+$ C 冰箱保存待测。用 ELISA 法检测血清中肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor-alpha,TNF-α)浓度。为消除 CPB 时血液稀释对结果的影响,用 Tavlor 公式校正,校正值=实测值×麻醉诱导前红细胞比容 (hematocrit,HCT)/取样时 HCT。

1.5 统计分析 采用 SPSS16.0 软件进行分析,正态分布的计量资料以均数±标准差(\bar{x} ±s)表示,重复测量设计的计量资料比较采用重复测量设计的方差分析,各实验组间比较用方差分析,两两比较用LSD法,计数资料比较采用 X^2 检验,(P<0.05)为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般结果 经单因素方差分析,3 组患者年龄、性别比例、ASA 分级比例、左室射血分数、体重、主动脉阻断时间、CPB 时间和手术时间比较差异无统计学意义(*P* >0.05)。见表 1。

- 2.2 各组不同时间点 CD14⁺ PBMC 比较 与 T0 比较,三组患者在 T1~T5 时 CD14⁺ PBMC TLR2 阳性表达率水平增高(P < 0.05);与 C 组比较,D1 组和 D2 组患者在 T1~T5 时 CD14⁺ PBMC TLR2 阳性表达率降低(P < 0.05);与 D1 组比较,D2 组患者在 T1~T5 时 CD14⁺ PBMC TLR2 阳性表达率降低(P < 0.05)。见表 2。
- 2.3 三组患者不同时点 CD14⁺ PBMC TLR4 阳性表达率的比较 与 T0 比较, 三组患者在 T1~T5 时 CD14⁺ PBMC TLR4 阳性表达率增高(*P* < 0.05); 与 C 组比较, D1 组和 D2 组患者在 T1~T5 时 CD14⁺ PBMC TLR4 阳性表达率降低(*P* < 0.05); 与 D1 组比较, D2 组患者在 T1~T5 时 CD14⁺ PBMC TLR4 降低(*P* < 0.05)。见表 3。
- 2.4 三组患者不同时点 CD14⁺ PBMC NF-κB 阳性表达率的比较 与 T0 比较,三组患者在 T1~T5 时 CD14⁺ PBMC NF-κB 阳性表达率增高(P < 0.05);与 C组比较,D1 组和 D2 组患者在 T1~T5 时 CD14⁺ PBMC NF-κB 阳性表达率降低(P < 0.05);与 D1 组比较,D2 组患者在 T1~T5 时 CD14⁺ PBMC NF-κB 阳性表达率降低(P < 0.05)。见表 4。
- **2.5** 三组患者不同时点 CD14⁺ PBMC MyD88 荧光 强度的比较 与 T0 比较,三组患者在 T1~T5 时

项目	D1 组	D2 组	C 组	F 值	P 值
男/女(n)	17/13	11/18	14/16	2.082(X ² 值)	0.353
年龄(岁)	48±10	47±10	49±8	0.22	0.80
ASA 分级比例 I I / II (n)	13/17	16/14	19/11	2.411(X ² 值)	0.300
左室射血分数(%)	58±5	58±4	59±5	0.06	0.99
体重(kg)	54±6	58±7	56±7	3.47	0.36
主动脉阻断时间(min)	75±5	74±7	73±5	1.71	0.19
CPB 时间(min)	108 ± 11	106±12	103 ± 13	1.49	0.23
手术时间(min)	191±11	187 ± 13	188±10	1.19	0.31

表 1 三组患者一般情况和手术情况各指标的比较(n=30)

表 2 三组患者不同时点 CD14⁺ PBMC TLR2(n=30, x±s)

项目	D1 组	D2 组	C 组	F值	P 值
T0	0.81±0.05	0.79±0.07	0.79±0.06	0.518	0.597
T1	3.38 ± 0.23^{ab}	$2.02 \pm 0.24^{\rm abc}$	4.54±0.31 ^a	684.623	< 0.001
T2	$4.81\!\pm\!0.40^{\rm ab}$	$3.84 \pm 0.27^{\rm abc}$	5.68±0.41 ^a	186.952	< 0.001
T3	5.98 ± 0.30^{ab}	$4.53 \pm 0.42^{\rm abc}$	6.51 ± 0.38^{a}	224.242	< 0.001
T4	4.79 ± 0.32^{ab}	$4.16 \pm 0.26^{\mathrm{abc}}$	5.15±0.29 ^a	89.665	< 0.001
T5	4.15 ± 0.25^{ab}	$3.72 \pm 0.25^{\rm abc}$	4.56±0.31 ^a	72.791	< 0.001
F值	1 689.324	1 598.619	1 944.763		
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001		

注:与T0时比较, *P<0.05;与C组比较, bP<0.05;与D1组比较, P<0.05。

项目	D1 组	D2 组	C 组	F值	P 值
TO	0.95±0.03	0.96±0.02	0.96±0.03	0.328	0.721
T1	3.54 ± 0.37^{ab}	$1.88{\pm}0.22^{\rm abc}$	4.67 ± 0.29^{a}	649.734	< 0.001
T2	4.76 ± 0.29^{ab}	$2.97 \pm 0.24^{\rm abc}$	5.88±0.31 ^a	812.995	< 0.001
Т3	6.25 ± 0.29^{ab}	$3.93{\pm}0.29^{\mathrm{abc}}$	7.73 ± 0.30^{a}	1 240.778	< 0.001
T4	$5.10 \pm 0.24^{\rm ab}$	$3.03\!\pm\!0.27^{\rm abc}$	6.15 ± 0.34^{a}	930.911	< 0.001
Т5	4.08 ± 0.27^{ab}	$1.97 \pm 0.27^{\rm abc}$	5.07±0.32 ^a	908.067	< 0.001
F值	2 116.420	1 108.279	3 440.292		
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001		

表 3 三组患者不同时点 CD14⁺ PBMC TLR4 阳性表达率的比较(n=30,%,x±s)

注:与T0时比较, *P<0.05;与C组比较, *P<0.05;与D1组比较, *P<0.05。

表 4 三组患者不同时点 CD14⁺ PBMC NF-κB 阳性表达率的比较(n=30,%,x±s)

项目	D1 组	D2 组	C 组	F 值	P 值
ТО	0.29±0.04	0.30±0.03	0.29±0.03	0.565	0.546
T1	$3.23{\pm}0.43^{\rm ab}$	$1.57 \pm 0.27^{\rm abc}$	6.31±0.37 ^a	1 299.977	< 0.001
T2	$5.37 \pm 0.39^{\rm ab}$	$2.55{\pm}0.34^{\mathrm{abc}}$	9.49±0.38ª	2 604.258	< 0.001
T3	8.25 ± 0.33^{ab}	$4.24 \pm 0.36^{\mathrm{abc}}$	12.27±0.44 ^a	3 343.472	< 0.001
T4	$8.80 \pm 0.39^{\rm ab}$	$4.81 \pm 0.37^{\rm abc}$	13.74±0.48 ^a	3 430.694	< 0.001
T5	$7.57{\pm}0.45^{\rm ab}$	$3.97{\pm}0.38^{\rm abc}$	11.75±0.47 ^a	2 407.816	< 0.001
F值	3 514.969	1 876.924	7 153.617		
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001		

CD14⁺ PBMC MyD88 荧光强度水平增高(P < 0.05); 与 C 组比较,D1 组和 D2 组患者在 T1~T5 时 CD14⁺ PBMC MyD88 荧光强度水平降低(P < 0.05);与 D1 组比较,D2 组患者在 T1~T5 时 CD14⁺ PBMC MyD88 荧光强度水平降低(P < 0.05)。见表 5。

2.6 三组患者不同时点血浆中 TNF- α 浓度的比较 与 T0 比较,三组患者在 T1~T5 时血浆中 TNF- α 浓度均升高(P<0.05);与 C 组比较,D1 组和 D2 组 患者在 T1~T5 时血浆中 TNF- α 浓度降低(P<0.05); 与 D1 组比较,D2 组患者在 T1~T5 时血浆中 TNF- α 浓度降低(P<0.05)。 见表 6。

3 讨论

本研究参照文献[5-6]选择分别在麻醉诱导前静脉泵注右美托咪定 0.5 和 1.0 $\mu g/kg$ 负荷量,随后分别以 0.2 $\mu g/(kg \cdot h)$ 和 0.4 $\mu g/(kg \cdot h)$ 速率输注至手术结束,术中维持血流动力学稳定。

CPB 通过多种细胞信号转导途径激发炎症反应。CPB 可导致机体释放内源性危险信号,比如热休克蛋白(heat shock protein, HSP)、坏死细胞、氧自由基等^[7],它们可结合并激活细胞膜上的 TLR2、TLR4,启动细胞内信号转导通路,使 NF-κB 激活并

表 5 三组患者不同时点 CD14⁺ PBMC MyD88 荧光强度的比较(n=30, x±s)

项目	D1 组	D2 组	C 组	F值	P 值
ТО	10.87±1.43	10.92±1.27	10.72±1.14	0.212	0.818
T1	15.77 ± 1.42^{ab}	13.93 ± 1.32^{abc}	18.67 ± 1.08^a	103.158	< 0.001
T2	17.65 ± 1.46^{ab}	$15.11\!\pm\!1.24^{\rm abc}$	21.62±1.06 ^a	198.027	< 0.001
T3	19.72 ± 1.46^{ab}	$16.97 \pm 1.28^{\rm abc}$	23.65 ± 1.59^a	185.479	< 0.001
T4	18.56 ± 1.48^{ab}	$14.98 \pm 1.31^{\mathrm{abc}}$	21.09±0.95 ^a	163.812	< 0.001
T5	16.72 ± 1.41^{ab}	12.06 ± 1.31^{abc}	19.11±1.01 ^a	223.783	< 0.001
F值	5 605.621	2 266.100	6 268.185		
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001		

项目	D1 组	D2 组	C 组	F值	P 值
Т0	26.04±2.36	24.90.±2.99	25.37±2.76	1.323	0.272
T1	33.07±2.70	26.81±2.61	35.20±2.58	81.917	< 0.001
T2	37.52±3.24	28.48±2.17	43.92±4.29	161.101	< 0.001
T3	44.12±2.08	32.80±2.22	50.91±3.36	366.215	< 0.001
T4	41.16.±2.29	30.58.±2.19	45.82±3.23	267.509	< 0.001
T5	39.31±2.17	29.35±2.15	41.19±3.04	224.017	< 0.001
F值	575.411	300.647	727.627		
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001		

表 6 三组患者不同时点血浆中 TNF- α 浓度的比较 $(n=30,\bar{x}\pm s)$

注:与T0时比较, *P<0.05;与C组比较, *P<0.05;与D1组比较, *P<0.05。

转移到细胞核内,诱导特异 mRNA 的产生,从而转录、产生和释放各种炎性细胞因子,故 TLRs/MyD88/NF-κB 信号通路的激活在 CPB 所诱发的全身炎症反应中起关键作用^[8]。TNF-α 是参与全身炎症反应中最重要的炎性介质,其启动瀑布式炎症级联反应,可活化各种炎性细胞释放白细胞介素,激活凝血系统和补体系统,对脏器损伤起关键性作用^[9]。本研究中证实,与 TO 比较,三组在 CPB 后(T1~T5)外周血 CD14⁺ PBMC TLR2、TLR4 和 NF-κB 阳性表达率和 MyD88 荧光强度水平均增高,而且血浆中 TNF-α浓度升高,提示 CPB 激活了 TLRs/MyD88/NF-κB 信号通路.诱发全身炎症反应。

右美托咪定是高选择性 α,肾上腺素受体激动 剂,具有镇静、镇痛、抗焦虑及交感神经抑制等作用。 近年研究发现右美托咪定不仅对感染引起的炎症反 应具有抗炎作用[10],而且在缺血-再灌注损伤和休 克中也具有抑制炎性因子的作用,对心、脑和肾脏等 具有器官保护作用[11]。本研究发现,与 C 组比较, D1 组和 D2 组患者在 T1~T 5 时血浆中 TNF-α 浓度 降低;与D1组比较,D2组患者在T1~T5时血浆中 TNF-α浓度降低。提示右美托咪定可降低血浆中炎 性细胞因子的水平,减轻 CPB 所诱发的全身炎症反 应,且此效应与剂量相关。本研究结果表明,与C组 比较,D1 组和 D2 组患者在 T1~T 5 时 CD14+ PBMC TLR2、TLR4 和 NF-κB 阳性表达率和 MyD88 荧光强 度水平均降低;与 D2 组比较, D2 组患者在 T1~T 5 时 CD14+ PBMC TLR2、TLR4 和 NF-κB 阳性表达率 和 MyD88 荧光强度水平均降低,提示右美托咪定可 通过抑制 TLRs/MvD88/NF-кB 信号通路激活,降低 血浆中 TNF-α 浓度,且此抑制作用与剂量相关。

综上所述,右美托咪定减轻 CPB 下心内直视手术患者全身炎症反应且呈剂量依赖,其机制与抑制

TLRs/MyD88/NK-κB 信号通路的激活有关。

参考文献:

- [1] 孙宗全,陈新忠,向道康,等. 体外循环围术期单核细胞 CD14 及脂多糖受体表达变化[J].华中科技大学学报(医学版), 2005,34,(1):48-51.
- [2] 沈社良,钱江,谢屹红,等. 右美托咪定对体外循环心脏手术病 人脑损伤的影响[J].中华麻醉学杂志,2015,35(11):1321-
- [3] Ueki M, Kawasaki T, Habe K, et al. The effects of dexmedetomidine on inflammatory mediators after cardiopulmonary bypass [J]. Anaesthesia, 2014,69(7):693-700.
- [4] 倪婷婷, 严敏, 郁丽娜, 等. 右美托咪定对体外循环下心脏手术后 患者预后的影响[J].中华麻醉学杂志,2016,36(7);785-789.
- [5] 王先学,潘道波,邓恢伟,等. 右美托咪定对体外循环心脏手术 病人心肌缺血再灌注损伤的影响; meta 分析[J]. 中华麻醉学 杂志,2016,36(2);136-139.
- [6] 郭文龙,宋畅. 不同剂量右美托咪定对妇科腹腔镜手术围术期炎症因子的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(4):343-346.
- [7] Asea A, Rehli M, Kabingu E, et al. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4[J]. J Biol Chem, 2002, 277(17): 15028–15034.
- [8] 郎志斌,邱林,赵亮,等. 盐酸戊乙奎醚对体外循环下法洛四联 症根治术患儿心肌 TLR4/NF-κB 信号通路的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2017,37(4):411-416.
- [9] 郑羡河,李玉红,张昌锋,等. 右美托咪定对腹腔镜手术患者术后肺功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(5):555-557.
- [10] Bulow NM, Colpo E, Pereira RP, et al. Dexmedatomidine decreases the inflammatory response to myocardial surgery under mini—cardiopulmonary bypass [J]. Braz J Med Biol Res, 2016, 49 (4):62-65.
- [11] Xiang H, Hu B, Li Z, et al. Dexmedetomidine controlssystemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway [J].Inflammation, 2014,37(5):1763-1770.

(收稿日期:2017-11-17) (修订日期:2017-12-12) · 临床经验 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.01.10

中度低温在急性 A 型主动脉夹层急诊手术中的应用

侯艳婷,陈良万,吴锡阶,李虔桢,董 疑,张 蕙

[摘要]:目的 探讨中低温(28℃)下在急性 A 型主动脉夹层的临床效果。方法 回顾 2015 年 5 月至 2016 年 3 月 50 例 急性 A 型主动脉夹层累计弓部的患者,急诊手术中应用三分支支架重建主动脉弓修复手术,术中选择性脑灌注采用右腋下动脉插管和左颈总动脉腔内置管方法进行单侧合并双侧脑灌注;统计体外循环时间、主动脉阻断时间、选择性脑灌注时间、间断停循环时间及术后神经系统相关并发症。结果 体外循环时间(135.36±18.07)min,主动脉阻断时间为(53.82±14.64)min,选择性脑灌注(8.92±1.58)min,总的停循环(4.47±1.7)min。48 例术后 24 h 内完全清醒;2 例早期并发间歇性精神障碍,出院前恢复正常;死亡 5 例(10%),其中 2 例,分别于术后第 4 天、第 6 天出现脑出血,最终死亡;1 例因败血症并发多器官功能衰竭临床死亡;2 例术前肾功能不全,术后肾功能未恢复且并发全身感染后多脏器功能不全死亡;其余均恢复良好,顺利出院。结论 对于急性 A 型主动脉夹层在采用新型三分支支架手术治疗时,由于其间断停循环及选择性脑灌注时间较短,中度低温(28℃)可满足其需要。

[关键词]: 体外循环;中度低温;间断停循环;选择性脑灌注

Application of moderate hypothemia in emergency operation of acute type A aortic dissection

Hou Yanting, Chen Liangwan, Wu Xijie, Li Qianzhen, Dong Yi, Zhang Hui Department of Cardiac Surgery, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China Corresponding author: Chen Liangwan, Email: chenliangwan@tom.com

[Abstract]: Objective To estimate the clinical effect of moderate hypothermic circulation arrest in acute type A aortic dissection (AAD). Methods Fifty patients with acute type AAD that involved aortic arch received aortic arch reconstruction with triple—branched stent graft. Selective bilateral cerebral perfusion was achieved via right axillary artery and left carotid artery intubation. The cardiopulmonary bypass time, aortic cross clap time, selective cerebral perfusion time, circulatory arrest time, and postoperative neurologaical complications were recorded. Results Cardiopulmonary bypass time was 135.36±18.07 minutes, and aortic cross clamp time was 53.82±14.64 minutes. Selective cerebral perfusion time was 8.92±1.58 minutes, and total arrest time was 4.47±1.7 minutes. Forty—eight patients resuscitated within 48 hours. Two patients suffered temporary neurologic dysfunction, but they recovered before hospital discharge. Two patients died of cerebral hemorrhage 4 and 6 days postoperatively. One patient died of septicemia and multiple organ failure. Two patients with preoperative acute renal failure died of postoperative multiorgan failure. Conclusions Moderate hypothermia circulatory arrest is safe in the surgery of acute type AAD with triple—branched stent graft. The procedure can shorten selective cerebral perfusion and circulatory arrest time.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Moderate temperature; Discontinuous arrest; Selection cerebral perfusion

急性 A 型主动脉夹层是心血管外科的危重疾病,病情凶险,保守治疗死亡率较高,外科治疗为首选[1]。急性 A 型主动脉夹层多累计弓部,对于弓部处理有利于夹层治疗的远期效果,但是常需要深低温停循环。对于弓部重建,国内多采用孙立忠教授

作者单位: 350001 福州,福建医科大学附属协和医院心血管 外科

通讯作者: 陈良万, Email: chenliangwan@ tom.com

支架"象鼻"手术,该术式特点在于使用四分支人工血管和支架"象鼻"技术来重建主动脉弓部^[2-3],但其弓部操作时间较长,体外循环中鼻咽温需要降至(19.8±1.5)℃进行选择性脑灌注^[4];不同于孙氏手术,近几年本中心采用三分支支架血管治疗累及弓部的急性 A 型主动脉夹层患者^[5-6],由于在处理主动脉弓部时间的明显缩短,故术中将鼻咽温降至28℃时,进行单侧合并双侧选择性脑灌注及间断停循环,术后脑部并发症较少,效果良好,现汇报如下。

1 资料与方法

- 1.1 一般资料 回顾 2015 年 5 月至 2016 年 3 月 50 例急性 A 型主动脉夹层累计弓部的患者中男 38 例,女 12 例,年龄 32~68 岁,术前合并高血压有 42 例,糖尿病 3 例,急性肾功能不全 5 例,术前合并肺部感染 15 例。
- 1.2 手术和麻醉方法 单纯性三分支支架植入 5 例,同期行主动脉窦部成形加升主动脉替换术 40 例,其中行主动脉瓣置换术 5 例,采用常规静脉吸入复合麻醉,左桡动脉及左下肢足背动脉穿刺,监测上、下肢动脉血压。
- 1.3 体外循环方法 采用 Stockert Ⅲ型人工心肺机, 美敦力 Affnity 成人膜式氧合器、动脉过滤器、成人体 外循环套包和超滤器以及血液停搏液灌注装置等。

CPB 预充液使用复方氯化钠、人血白蛋白、碳酸氢钠、肝素、甲泼尼龙等。

通过右腋动脉和股动脉及上下腔静脉建立体外 循环,经右上肺静脉插左心引流管,维持平均动脉压 在 65~80 mm Hg, 术中血气采用 α 稳态, 维持酸碱 平衡。在体外循环降温过程中充分游离无名动脉和 左颈总动脉。鼻咽温降至 32~34℃时,升主动脉近 端上阻断钳,切开升主动脉,经左右冠状动脉开口间 断灌注冷血心脏停搏液保护心肌。先进行主动脉近 端操作,重建后主动脉根部断端与直型人工血管相 吻合。当鼻咽温降至 28℃、肛温<30℃时,且近端完 成后,再次于根部灌注冷血停搏液,并头置冰帽,给 予甲泼尼龙 15 mg/kg,夹闭股动脉插管,流量降低 至 10~15 ml/kg,血气采用 pH 稳态,红细胞比容 (hematocrit, HCT) 0.20 以上; 先经右腋动脉进行选 择性单侧脑灌注,并根据术中回血情况,若术中回血 较多情况影响操作时,给予间断停循环;沿主动脉小 弯侧延长主动脉切口至左锁骨下动脉对侧,将三分 支支架血管置入主动脉弓和近端胸降主动脉真腔 内,并将其分支支架血管依次置入左锁骨下动脉、左 颈总动脉和无名动脉,开放支架,并予左颈总动脉置 入动脉灌注管,同时行左颈总动脉灌注及右腋动脉 选择性双侧脑灌注,并将人造血管远端与三分支架 血管近端吻合,充分排气,开放股动脉,恢复全身冷 灌注 3~5 min, 待混合静脉氧饱和度上升至 70%以 上后再进行复温,并在复温时给予甲泼尼龙 15 mg/ kg,温度上升<0.5℃/min,控制水温与鼻咽温差< 10℃, 术中根据血气结果调整酸碱和电解质浓度, 进行及时超滤,鼻咽温升至 36.5℃,直肠温度> 35℃,血气,电解质满意,血流动力学稳定可逐步脱 离体外循环。

2 结果

50 例患者全部采取中度体温(28℃)体外循环,体外循环时间(135.36±18.07)min,主动脉阻断时间(53.82±14.64)min,选择性单侧合并双侧脑灌注(8.92±1.58)min,总停循环(4.47±1.7)min,15 例患者开放后出现心室颤动,给予除颤后均恢复自主心跳,其中48 例术后24 h 内完全清醒,术后早期有2 例并发间歇性精神障碍,出院前恢复正常;2 例并发重症肺部感染重新气管插管;1 例出现败血症并发多器官功能衰竭临床死亡;2 例术后分别于第4天、第6天出现脑出血自动出院,2 例术前肾功能不全,术后肾功能未恢复且并发全身感染后多脏器功能不全死亡;其余均恢复良好,顺利出院。

3 讨论

主动脉夹层起病急,病情凶险,发展迅速,保守治疗病死率高,一经确诊,常需急诊手术治疗^[1]。本组 50 例均行急诊手术,急性 A 型主动脉夹层的外科治疗需在体外循环下进行,与常规体外循环相比,夹层动脉瘤的体外循环要求更高,常需要在深低温下停循环及选择性脑灌注,由于采用三分支支架血管置入技术进行主动脉弓及其分支重建修复^[5-6],使得弓部重建简化了手术及创伤,其体外循环、停循环、选择性脑灌的时间大大减少,本中心尝试将鼻咽温降至 28℃(肛温<30℃)时,进行选择性脑灌注及间断停循环,术后效果满意。

3.1 术中温度选择 温度选择在对于主动脉夹层 术中选择性脑灌注和间断停循环的体外循环至关重 要,温度过高或过低都可能对机体有损害,若温度过 高可能导致体外循环术后的脑损害,温度过低导致 体外循环过程中降温-复温的时间延长,对术中的 凝血功能产生影响,增加相关风险等。温度过低也 有可能引起术中降温和复温不均匀导致术中脑血流 和代谢不匹配,引起术后神经系统并发症:由于术中 行三分支支架血管置入,在进行重建主动脉弓部时, 因采用了选择性脑灌注,总的停循环时间均较短,故 考虑采用 28℃进行体外循环管理。目前有文献报 道,在夹层手术中,中度低温下下半身停循环对低位 脏器术后的恢复未造成显著影响[7],术后也未发生 脊髓功能障碍[8-9]。在本组手术中,下半身停循环 时间较短,术后笔者进行随访发现术前无肝肾功能 不全及脊髓功能障碍,术后也未发现明显的肝肾功 能损害及脊髓功能障碍。

- 3.2 术中温度的管理 本组病例中均予股动脉及 右腋动脉插管进行动脉灌注,使体外管理中降温过 程平稳及更均匀,鼻咽与肛温温差<5℃。充分利用 手术室温度,体表变温毯及水箱等综合降温措施,使 得在降温过程中,鼻咽温与肛温温差缩小,在鼻咽温 降至28℃时,停止鼻咽温继续降温,并将肛温降至< 30℃,在完成近端操作后,进行远端操作时,先经右 腋动脉进行选择性单侧脑灌注,并根据术中回血情 况,间断停循环,主要时机是在探查主动脉弓部时和 三分支支架置入远端时,当三分支支架血管依次置 入左锁骨下动脉、左颈总动脉和无名动脉时,开放支 架,并予左颈总动脉置入动脉灌注管,同时行左颈总 动脉灌注及右腋动脉选择性双侧脑灌注:术中总的 停循环及脑灌注的时间较短,且术中予冰帽,既能使 脑温度续降,又能使温度保持在较高水平,远端操作 完毕,开放动脉,进行冷复灌,其可能缓解脑血流-代谢不匹配,缓解脑高温状态[10],不少于 5 min,随 后进行均匀缓慢复温,使温度上升<0.5℃/min,控制 水温与鼻咽温差<10℃[10]。
- 3.3 脑保护 在夹层手术中,合适的温度选择也有 不同的文献报道,其主要是与脑保护相关,目前脑保 护仍是巨大的挑战,有报道夹层术后其住院死亡率 可能与术中脑保护有关[11]。已有大量的研究表明 神经系统的损害程度与停循环的时间长短密切相 关。深低温以降低大脑代谢率来减少脑缺血所造成 的神经损伤,但由于手术时间长,体外循环低温导致 复温及降温时间延长,激活炎症反应,造成凝血功能 及其他器官功能障碍等[12]。本组病例在术中的停 循环和选择性脑灌注时间均较短,与术后神经系统 损害较少有关。有文献报道称成人中度低温停循环 择性脑灌注时,在一定时间内,5 ml/(kg · min)和 10 ml/(kg·min) 大脑灌注流量均可满足临床需 要[13],但由于术中左锁骨下动脉未阻断,可能有一 部分分流,且本组夹层患者大部分长期合并高血压 病史,其可能合并脑血管病变,导致脑的自主调节能 力下降,但由于其均在急诊下行手术治疗,术前未 行头部核磁共振成像检查,未了解大脑 Willis 环 是否完整性,术中可能大部分依赖于灌注流量和灌 注压,故本院术中使用间断单侧合并双侧脑灌注,采 用 10~15 ml/(kg·min)进行选择性脑灌注;有报告 甲泼尼龙其可能在维持细胞膜的稳定性,对于减轻 脑水肿有一定疗效,故本组术中预充和停循环及选 择性脑灌注中使用甲泼尼龙:在停循环前予以冰帽 降低患者的脑代谢:复温时用甘露醇进行渗透性利 尿,降低血液黏滞度,改善肾皮质的血流量,减轻脑

水肿,可能减轻术后神经系统的并发症^[14]。本组病例均为同一组外科医师进行手术,其手术操作熟练且时间较短,采用 28℃选择性脑灌注和间断停循环也仅限于手术操作相对熟练者。有文献报道,28℃选择性脑灌注可以有很好的大脑的自动调节,这种调节作用可能在 28℃以下消失,其可能与脑水肿相关^[15]。使用深低温脑灌注温度 22~25℃脑保护方法,可能导致脑奢灌的风险增加^[16],因此,这也是本组手术采用温度 28℃行三分支手术治疗的原因之一。

总之,本组病例提示 A 型主动脉夹层患者在中低温(28℃)下间断停循环及右腋动脉及左颈总动脉选择性脑灌下行三分支支架是可行的,由于术中时间短,加上术中合适的温度管理及脑保护,中低温(28℃)是可满足患者需要,但对于停循环及选择性脑灌注时间长的病例,更低的温度可能更适合。

参考文献:

- Fuster V, lp JH. Medical aspects of acute aortic dissection. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1991, 3(3):219-224.
- [2] 孙立忠,刘志刚,常谦,等. 主动脉弓替换加支架"象鼻"手术 治疗 Stanford A 型主动脉夹层[J].中华外科杂志,2004,42 (13):812-816.
- [3] Sun LZ, Qi RD, Chang Q, et al. Surgery for acute type A dissection using total arch replacement combined with stented elephant trunk implantation: experience with 107 patients [J]. J Thoeac Cardiovasc Surg, 2009,138(6): 1358-1362.
- [4] 缪娜,侯晓彤,刘瑞芳,等. 应用孙氏手术治疗主动脉夹层的体外循环管理策略[J].中国体外循环杂志,2010,8(2):72-74.
- [5] Chen LW, Dai XF, Lu L, et al. Extensive primary repair of the thoracic aorta in acute type a aortic dissection by means of ascending aorta replacement combined with open placement of triple – branched stent graft: early results. Circulation, 2010, 122(14): 1373-1378.
- [6] Chen LW, Lu L, Dai XF, et al. Total arch repair with open triple-branched stent graft placement for acute type A aortic dissection: experience with 122 patients [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 148(2):521-528.
- [7] Kamiya H, Hagl C, Kropivnitskaya I, et al. The safety of moderate hypothermic lower body circulatory arrest with selective cerebral perfusion: a propensity score analysis. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 133(2):501-509.
- [8] Strauch JT, Lauten A, Spielvogel D, et al. Mild hypothermia protects the spinal cord from ischemic injury in a chronic porcine model. Eur J Cardiothorac Surg, 2014, 25(5), 708-715.
- [9] Etz CD, Luehr M, Kari FA, et al. Selective cerebral perfusion at 28 degrees C--is the spinal cord safe? Eur J Cardiothorac Surg, 2009, 36(6):946-955.

(转第47页)

• 基础研究 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.01.11

不同温度糖氧剥夺对人神经母细胞瘤细胞表达 小泛素样修饰蛋白化相关蛋白的影响

吕若宁,童媛媛,刘晋萍

[摘要]:目的 观察缺血缺氧状态下不同低温对人神经母细胞瘤细胞(SHSY5Y)表达小泛素样修饰蛋白(SUMO)化相关蛋白的影响,探讨 SUMO 化在深低温停循环(DHCA)过程中对人神经系统的保护作用。方法 在 18%、26%、30%、37% 环境中进行 4 h 缺氧的细胞与正常培养细胞对比,观察细胞缺氧后形态,微板法检测再灌注 24 h 后培养液中乳酸脱氢酶(LDH)水平,WesternBlot 检测缺氧后 UBC9、SUMO1、SUMO2/3 水平及再灌注 24 h 后 caspase −3 水平,qPCR 检测缺氧后 UBC9 的 mRNA表达情况。结果 LDH 检测结果示,糖氧剥夺(OGD)4 h 使 LDH 漏出量显著增加,低温可减少 LDH 漏出(P < 0.05, n = 6)。Western Blot 结果显示,与 37% OGD 组相比,低温干预可上调结合态 SUMO1 表达,温度越低表达量越高,18% 组明显高于 30% 组(P < 0.05, n = 6),但 18% 组与 26% 组差异无统计学意义(P > 0.05, n = 6);低温干预可同时上调结合态及游离态 SUMO2/3表达(P < 0.05, n = 6),但与 37% OGD 组相比,并不额外增加 SUMO2/3 蛋白结合游离比(P > 0.05, n = 6);OGD 和低温对 UBC9蛋白表达影响均不显著(P > 0.05, n = 6);OGD 和低温对 UBC9蛋白表达影响均不显著(P > 0.05, n = 6);QGD 和低温对 UBC9蛋白表达影响均不显著(P > 0.05, n = 6);包含和低温对 UBC9蛋白表达影响均不显著(P > 0.05, n = 3)。结论 细胞遭受缺血缺氧时,低温可增加 SUMO 蛋白整体表达水平,提高 SUMO1 蛋白结合能力,提高神经细胞抗缺血缺氧耐受能力。短时间缺血缺氧情况下,26% 和 30% 的神经保护作用与 18%深低温效果相近。

[关键词]: 体外循环;深低温停循环;脑保护;低温

Effect of different temperatures on the expression of sumoylation related protein in SHSY5Y cells under oxygen-glucose deprivation

Lv Ruoning, Tong Yuanyuan, Liu Jinping

Department of Cardiopulmonary Bypass, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China Corresponding author: Liu Jinping, Email; jinpingfw@ Hotmail.com

[Abstract]: Objective To investigate how temperature affects SHSY5Y cells expressing sumoylation related protein under hypoxic-ischemic stress. Methods The SHSY5Y cells were exposed to oxygen-glucose deprivation (OGD) with different temperature (18°C, 26°C, 30°C, 37°C). The morphological change was observed by inverted microscope. Expression of UBC9 was detected by qPCR and western blot, and sumoylation related protein SUMO1 and SUMO2/3 was detected by western blotting at the time we ended oxygen deficit. 24 hours after reperfusion, LDH and caspase-3 released in cell culture supernatant were detected by western blotting. Results LDH was significantly higher after 4 hours OGD, and hypothermia reduced LDH released in culture than that in 37°C group. Western blotting results showed hypothermia could up-regulate SUMO1-conjugated expression, which was significantly different between 18°C and 30°C (P < 0.05, n=6), but not between 18°C and 26°C (P > 0.05, n=6). Hypothermia increased the ratio of conjugated and free SUMO1 (P < 0.05, n=6); on the other hand, hypothermia up-regulated expression of both SUMO2/3-conjugated and SUMO2/3-free. OGD increased the ratio of conjugated and free state of SUMO2/3 (P < 0.05, n=6). There was no significant difference in UBC9 expression between experimental group and control group (P > 0.05, n=6). After 4 hours of OGD and 24 hours reperfusion, caspase-3 protein level increased and hypothermia reduced the expression of caspase-3 (P < 0.05, n=6). OGD and hypothermia

项目基金: 国家自然科学基金(81370351)

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,阜外心血管病医院小儿体外循环科[吕若宁(研究生)]

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

did not affect UBC9 mRNA expression (P > 0.05, n = 3). Conclusions Nervous cells express fewer SUMO1 and SUMO2/3 protein when lacking nutrition, low temperature could protect nervous cells possibly by global SUMOylation, especially through enhanced level of conjunctive capacity of SUMO1. No difference of protective effect was found in 26°C, 30°C and 18°C after 4 hours OGD.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Deep hypothermic circulatory arrest; Cerebral protection; Hypothermia

深低温停循环(deep hypothermic circulatory arrest, DHCA)是复杂先天性心脏病矫治手术中的关键技术,虽然近年来选择性脑灌注的应用一定程度增强脑保护效果,但 DHCA 的患者术后神经系统并发症仍高达 8%~26%^[1-2]。DHCA 期间的低温可确保患者脑部代谢维持在较低水平,延长大脑缺血耐受时间。然而深低温本身具有一定副作用并且会增加降温复温所需的体外循环时间,可能增加术后神经系统并发症风险,临床工作中对于停循环温度的选择存在较大争议^[3]。小泛素样修饰蛋白(small ubiquitin-like modifier, SUMO)是一种通过对翻译后蛋白进行修饰,从而发挥调节作用的小分子蛋白质^[4-5]。研究发现,SUMO 化是诱导大脑产生缺血缺氧耐受的关键环节,过表达 SUMO1 或 SUMO2/3可增强细胞对缺血缺氧的耐受能力^[6]。

目前为止,尚缺乏从体外循环角度对不同停循环温度影响神经细胞 SUMO 化方面的研究。人神经母细胞瘤细胞(SHSY5Y)是一种分化程度较低的肿瘤细胞,其细胞形态、生理生化功能类似于正常神经细胞,在人类神经系统疾病方面的基础研究应用广泛。本实验以糖氧剥夺(oxygen glucose deprivation,OGD)模拟停循环时缺血缺氧的状态,观察 4 h不同程度低温干预对缺血缺氧状态下 SHSY5Y 细胞表达 SUMO 化相关蛋白的影响,并于再灌注 24 h 后观察细胞凋亡情况,从 SUMO 化这一小分子水平探讨不同停循环温度对神经系统的保护作用。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和仪器 RPMI1640 培养基、胰酶、优级胎牛血清(Gibco 公司); BCA 蛋白定量试剂盒、超敏电化学发光(electrochemiluminescence, ECL)试剂盒(碧云天生物科技公司);UBC9 抗体、SUMO2+3抗体、SUMO1 抗体、caspase-3 抗体、β-actin 抗体(abcam 公司); Talent 荧光定量检测试剂盒(天根生化科技(北京)有限公司);乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)检测试剂盒(南京建成);1300A型 1374 生物安全柜、HERAcell150 二氧化碳培养箱、Sorvall SF16R 低速离心机(Thermo 公司);Infinite M200pro 光栅型多功能酶标仪(Tecan 公司);

FCE 型化学发光成像系统(美国 Protein Simple 公司);7500 荧光实时定量聚合酶链式反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)仪(ABI公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与实验分组 本实验所用细胞购自北京协和细胞资源中心,解冻复苏后使用 RPMI 1640 完全培养液(含 14%灭活胎牛血清,1%双抗),以 3×10⁵/ml 种于 25 cm²细胞培养瓶,在 37℃、5% CO₂细胞培养箱中培养,待细胞融合度至 80%左右时,以 1:3 比例传代,培养 10 d 后,选取对数生长期细胞进行试验,实验所用细胞均介于 C10 至 C15 代。

本实验在不同温度环境中对 SHSY5Y 细胞进行 4 h 的 OGD,根据体外循环常用温度管理策略,将实验细胞分为对照组、37℃ OGD 组、26℃ OGD 组和 18℃ OGD 组^[7]。

- 1.2.2 低温 OGD 模拟离体人神经细胞 DHCA 模型 缺氧体系由厌氧产气袋和密封培养罐组成,厌氧产气袋可在 0.5~1 h 内吸收氧气,将培养罐中含氧量降至 0.1%,营造缺氧环境^[8]。SHSY5Y 细胞培养至融合度 80%左右时,以 3×10⁵/ml 铺于 35 mm 培养皿或六孔板中,在 37℃、5% CO₂培养箱中静置培养使细胞贴壁,24 h 后用 PBS 缓冲液冲洗两次,更换无糖 RPMI 1640 培养液 2 ml,置于密封培养罐内进行不同温度的缺氧处理。缺氧 4 h 后,更换培养液恢复正常培养 24 h。
- 1.2.3 Western Blot 检测蛋白水平 取 OGD 结束时及再灌注 24 h 细胞,进行 Western Blot 检测。细胞铲子铲下培养皿上的细胞,离心后用 Complete Lysis—M 蛋白裂解液裂解细胞提取蛋白质,BCA 法测定蛋白浓度。取 20 μg 蛋白质上样,电泳,转膜。5%脱脂奶粉封闭液室温封闭 1 h,一抗孵育过夜,次日用洗膜缓冲液(Tris Buffered Saline with Tween-20,TBST)洗膜三次后,二抗孵育 1 h,再用 TBST 缓冲液洗膜三次,加 ECL 电发光液,化学发光成像仪中显影。操作中使用的抗体分别为 UBC9 兔抗人单克隆抗体(1:5000),SUMO2/3 兔抗人单克隆抗体(1:5000),SuMO1 兔抗人单克隆抗体(1:5000),β-actin 兔

抗人单克隆抗体 $(1:5\ 000)$,辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗 $(1:5\ 000)$ 。

1.2.4 培养液上清 LDH 含量测定 细胞干预结束后,取上清液,4℃离心,按 LDH 含量检测试剂盒说明书方法在酶标板上样,在波长 450 nm 处测吸光度,BCA 法检测蛋白质上清液蛋白浓度,计算 LDH 含量。1.2.5 RT-qPCR 测定 UBC9 的 mRNA 表达 取 OGD 4 h 结束后细胞,弃上清,按总 RNA 提取试剂盒方法提取总 RNA,无 RNA 酶水(Rnase-free 水)14 μl、cDNA 第一链合成预混 Mix 5 μl、RNA 模板 1 μl 配成 20 μl 逆转录体系,梯度 PCR 仪设置程序"42℃ 15 min,95℃ 3 min"进行逆转录,所得 cDNA根据 Talent 荧光定量检测试剂盒进行荧光定量 qPCR。根据 qPCR 反应的溶解曲线评价引物特异性并记录各样本的 Ct 值,计算 2-△△□结果为样本mRNA 相对表达量。

GAPDH 引物: forward 5'-GAGAAGGCTGGGGCTCATTTGCA-3',

reverse 5' –TTGGCCAGGGGTGCTAAGCAGT–3', $% \left(\frac{1}{2}\right) =\frac{1}{2}\left(\frac{1}{$

UBC9 引物:forward 5'-ATGGAGGAAAGACCACCCATTTG-3', reverse 5'-CCACGGAGTCCCTTTCTTTCC-3'

1.3 统计学分析 采用 SPSS 23 统计学软件,计量 资料用(x±s)表示,组间显著性差异采用方差分析 法检验,组间两两比较用 LSD(Least Significant Difference)和 SNK(Student-Newman-Keuls)法, *P* < 0.05 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 缺血再灌注损伤细胞效果

- 2.1.1 形态学观察 光学显微镜相位差模式下观察,可见正常培养的 SHSY5Y 细胞呈梭型或多边形,形态饱满、较为透亮;OGD 使细胞缩小、变圆并聚集成团,细胞内可见暗色空泡,且 OGD 温度越高,细胞形态变化越明显(见图 1)。
- 2.1.2 OGD 4 h 再灌注 24 h 后细胞培养液上清LDH 浓度 培养液 LDH 浓度测定结果显示,与对照组相比,各实验组 LDH 漏出均明显增多(P < 0.05,n=6),其中 37℃ OGD 组 LDH 漏出明显较低温组增多(P < 0.05,n=6),而低温干预组中 30℃组 LDH 漏出明显少于 18℃及 26℃组(P < 0.05,n=6)(见图 2)。
- **2.1.3** OGD 4 h 再灌注 24 h 后 Caspase -3 蛋白表达情况 Western Blot 结果显示:与对照组相比,37℃ OGD 组 Caspase -3 蛋白表达水平明显增高(P < 0.05, n=6),低温干预下调 Caspase -3 表达(P < 0.05, n=6),见图 3。

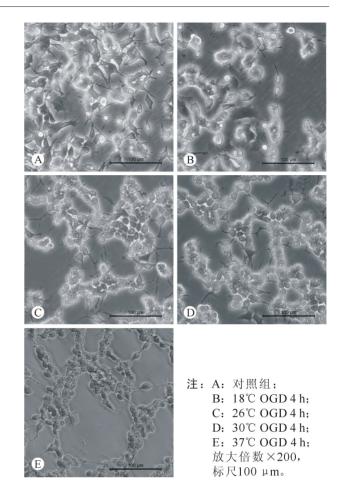
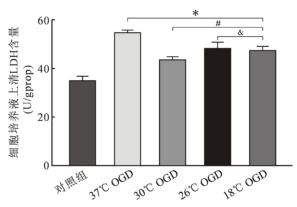


图 1 SHSY5Y 细胞正常培养及 OGD 干预后细胞状态

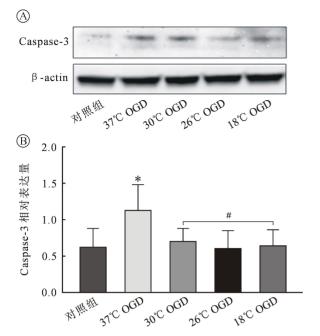


注 *此四组各自与对照组比较 P < 0.05; *此三组各自与 37℃组比较 P < 0.05; *此两组各自与 30℃组比较 P < 0.05。

图 2 微板法检测 OGD/再灌注后细胞培养液上清中 LDH 漏出情况(n=6)

2.2 温度对 SUMO 相关蛋白表达的影响

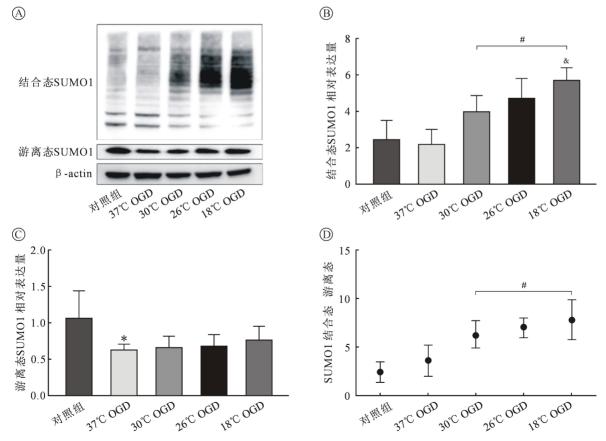
2.2.1 SUMO1 蛋白表达情况 Western Blot 结果显示: OGD 损伤 4 h 后,结合态 SUMO1 蛋白表达水平变化无统计学意义(P > 0.05, n = 6),低温干预上调结合态 SUMO1 蛋白表达(P < 0.05, n = 6),且温度



注 A: Western blot; B: Caspase -3 蛋白质相对表达量。* 此组与对照组比较 P < 0.05; * 此三组与 37 $^{\circ}$ 组比较 P < 0.05。

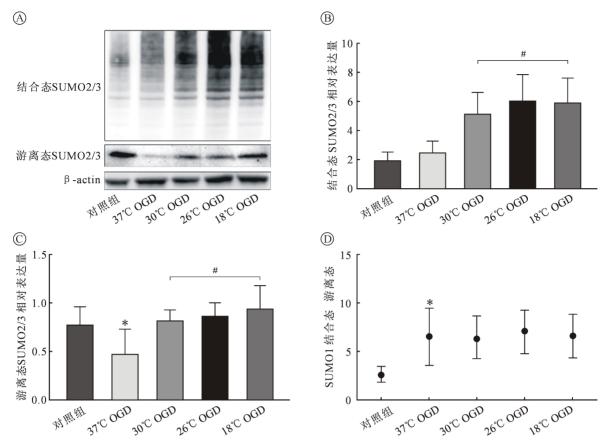
图 3 不同温度 OGD 的 SHSY5Y 细胞 Caspase-3 蛋白表达情况

2.2.2 SUMO2/3 蛋白表达情况 Western Blot 结果显示:OGD 损伤 4 h 后,结合态 SUMO2/3 蛋白表达水平变化无统计学意义(P > 0.05,n=6),低温干预上调结合态 SUMO2/3 蛋白表达(P < 0.05,n=6),各低温组组间差异无统计学意义(P > 0.05,n=6);OGD 损伤 4 h 后,游离态 SUMO2/3 蛋白表达水平降低(P < 0.05,n=6),低温干预上调游离态 SUMO2/3 蛋白表达(P < 0.05,n=6),各低温组组间差异无统计学意义(P < 0.05,n=6),各低温组组间差异无统计学意义;OGD 使 SUMO2/3 结合态与游离态比值增加(P < 0.05,n=6),增加低温干预后 SUMO2/3 结合态与游离态比值变化无统计学意义(见图 5)。



注 A:Western blot;B:结合态 SUMO1 的蛋白质相对表达量;C:游离态 SUMO1 的蛋白质相对表达量;D:SUMO1 结合态/游离态比例。*此组与对照组比较 P < 0.05; *此三组与 37℃组比较 P < 0.05。

图 4 不同温度下 OGD 的 SHSY5Y 细胞 SUMO1 蛋白表达情况



注 A: Western blot; B: 结合态 SUMO2/3 的蛋白质相对表达量; C: 游离态 SUMO2/3 的蛋白质相对表达量; D: SUMO2/3 结合态/游离态比例。* 此组与对照组比较 P <0.05; * 此三组与 37℃组比较 P <0.05。
 图 5 不同温度下 OGD 的 SHSY5Y 细胞 SUMO2/3 蛋白表达情况

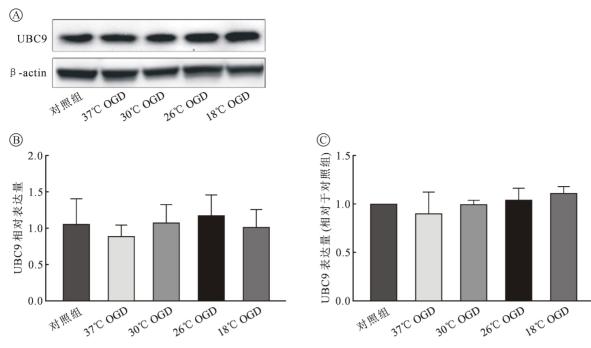
2.3.3 UBC9 蛋白表达情况 Western Blot 结果示,与对照组相比,OGD 干预 4 h 后 UBC9 蛋白表达水平差异无统计学意义,且低温组 UBC9 蛋白表达水平变化无统计学差异(P > 0.05, n = 6)(见图 6A 和图 6B)。qPCR 结果与 Western Blot 结果一致,各组UBC9 的 mRNA 表达水平无统计学差异(P > 0.05, n = 3)(见图 6 C)。

3 讨论

DHCA条件下的大脑与哺乳动物冬眠时所处环境相似,均为低温、缺血、缺氧状态,且都需经历复温、再灌注环节,但动物大脑却可耐受这些变化,未遭致神经系统损伤。对冬眠期地松鼠和非冬眠期地松鼠脑组织的检测发现,冬眠期动物脑组织 SUMO 化水平和 UBC9(SUMO 化过程唯一的结合酶)表达显著升高,提示 SUMO 化可能参与哺乳动物冬眠期缺血耐受的调控^[9]。他们的研究还发现,单纯低温可增加 SUMO1 结合蛋白的表达,低温预处理可增强细胞对 OGD 的耐受能力。基于以上背景,本实验

选择神经系统病理状态研究常采用的 SHSY5Y 细胞,依据体外循环手术常见管理策略设定温度梯度及干预时间,有针对性的研究温度对 SUMO 化的影响。

本研究发现,三种损伤指标结果均说明,低温确实可减轻缺血缺氧造成的细胞损伤,但浅低温、中低温及深低温的细胞保护作用差异并不大。形态学方面,细胞缩小、聚集、内含暗色空泡均为损伤性形态改变,低温干预的温度越低缺血缺氧期细胞形态学改变越小。LDH 多存在于细胞质内,细胞死亡或细胞膜受损时,会释放到细胞外。OGD 后细胞培养液中 LDH 含量增加,但低温干预降低培养液中 LDH 水平。但笔者发现,中低温组培养液中 LDH 含量最少,这可能与复温时剧烈的温度改变,增加细胞膜损伤有关。从凋亡蛋白 Caspase-3 结果看,经历 37℃缺氧的细胞,凋亡蛋白表达明显增高,而低温可减少细胞凋亡。值得一提的是,Caspase-3 蛋白在刚结束OGD 时表达量极低难以检测,于再灌注期间逐渐升高,至复氧 24 h 时可充分表达。



注 A:Western blot;B:UBC9 蛋白质相对表达量;C:qPCR 测定 UBC9 mRNA 相对表达量。 图 6 不同温度下糖氧剥夺的 SHSY5Y 细胞 UBC9 蛋白表达情况

而 SUMO 化相关蛋白的表达方面的结果显示,在缺 血缺氧条件下,营养物质缺乏,常温状态下神经细胞 SUMO1、SUMO2/3蛋白表达量总体呈减少趋势,且 缺血缺氧对 SUMO1 结合状况影响较小,但可增加 SUMO2/3 结合率,这一结果与 Hochrainer^[10]等人 2015年动物实验结论相符。另一方面,低温对 SU-MO1 蛋白影响较大,可显著增加结合态 SUMO1 蛋 白表达量及 SUMO1 蛋白结合率,温度越低影响越 大,但26℃和18℃间差异不显著;且低温可进一步 增加 SUMO2/3 结合蛋白的表达量,但温度梯度的影 响不明显。Western Blot 结果显示缺血缺氧和低温 干预后 UBC9 变化均不显著,为验证这一结果可靠 性,笔者又通过 RT-qPCR 在 mRNA 水平检测了 UBC9 表达,结果与 Western Blot 一致,提示低温促 进 SUMO 蛋白结合的作用,可能不通过 UBC9 蛋白 表达量变化体现,而是与 UBC9 蛋白或 SUMO 蛋白 的位置变动有关。

SUMO 化是一种可逆的内源性调节过程,通过对翻译后的功能性蛋白进行修饰,参与蛋白质相互作用、信号转导、核转位、维持基因组稳定和抗泛素化等多种生物学功能调节过程^[4]。许多研究结果显示,结合态 SUMO 蛋白可保护细胞抵抗缺血缺氧损伤,减少结合态 SUMO 蛋白,增加 OGD 后细胞死亡率^[11-13]。Wang^[14]等人的动物实验表明,低温可引起 UBC9 蛋白向细胞核内转移,SUMO2/3 蛋白由

游离态转化为结合态在细胞核内积聚,发挥主动的神经保护作用。以往多数观点肯定了 SUMO 化的保护作用,但最近也有研究显示,缺血再灌注时期, SUMO 特异性蛋白酶的去 SUMO 化作用也可减少细胞死亡^[15]。SUMO 化的作用与其修饰的功能性蛋白密切相关,其最终效果以保护性为主,但不乏涉及一些损伤性调节通路,不同细胞、不同培养方式、在体离体都有可能对 SUMO 化检测产生一定影响^[16-17]。

本实验由于条件限制,无法控制降温复温速度,导致温度变化过快,未能完全模拟 DHCA 的温度变化过程。但结果可初步证实,低温可增加 SUMO 蛋白总体表达水平,促进 SUMO1 蛋白结合能力,提高神经细胞抗缺血缺氧耐受能力。短时间缺血缺氧情况下,中低温和浅低温的神经保护作用可能不比深低温效果差。在外科医生技术纯熟的情况,可考虑将停循环温度提升至中低温,在缩短体外循环时间的同时,可达到与深低温相近的神经保护效果。少数外科操作用时短的术式,甚至可以考虑将停循环温度调整至浅低温。

参考文献:

[1] Li B, Hu X, Wang Z. The neurologic protection of unilateral versus bilateral antegrade cerebral perfusion in aortic arch surgery with deep hypothermic circulatory arrest: A study of 77 cases
[J]. Int J Surg., 2017, 40:8-13.

- [2] 许海雁. 主动脉夹层全弓置换术脑部并发症的预防及护理 [J]. 实用临床医药杂志. 2017;14(21).
- [3] Luehr M, Baehet J, Mohr FW, et al. Modem temperature management in aortic arch surgery; the dilemma of moderate hypothermia [J]. Eur J Cardiothorae Surg, 2014, 45(1):27-39.
- [4] Feligioni M, Nistico R. SUMO: a (oxidative) stressed protein [J]. Neuromolecular Med, 2013, 15(4):707-719.
- [5] Droescher M, Chaugule VK, Pichler A. SUMO rules: Regulatory concepts and their implication in neurologic functions [J]. Neuromol Med, 2013, 15(4):639-660.
- [6] Lee YJ, Castri P, Bembry J, et al. SUMOylation participates in induction of ischemic tolerance [J]. J Neurochem, 2009, 109 (1):257-267.
- [7] Wu Y, Xiao L, Yang T, et al. Aortic arch reconstruction: deep and moderate hypothermic circulatory arrest with selective antegrade cerebral perfusion [J]. Perfusion, 2017, 32(5):389-393.
- [8] 杨轶,麦丽萍,吴岳恒,等.安宁包缺氧体系用于构建乳鼠心肌细胞缺氧/复氧损伤模型的研究[J].岭南心血管病杂志. 2013;19(4):498-501.
- [9] Lee YJ, Miyake S, Wakita H, et al. Protein SUMOylation is massively increased in hibernation torpor and is critical for the cytoprotection provided by ischemic preconditioning and hypothermia in SHSY5Y cells [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27(5): 950-962.
- [10] Hochrainer K, Jackman K, Benakis C, et al. SUM02/3 is associated with ubiquitinated protein aggregates in the mouse neocortex after middle cerebral artery occlusion [J]. J Cereb Blood Flow

- Metab, 2015, 35(1):1-5.
- [11] Datwyler AL, Lättig-Tünnemann G, Yang W, et al. SUMO2/3 Conjugation is an Endogenous Neuroprotective Mechanism [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2011, 31(11):2152-2159.
- [12] Lee YJ, Mou Y, Maric D, et al. Elevated global SUMOylationin Ubc9 transgenic mice protects their brains against focal cerebral ischemic damage [J]. PLoS One, 2011, 6(10):e25852.
- [13] Cimarosti H, Ashikaga E, Jaafari N, et al. Enhanced SUMOylation and SENP-1 protein levels following oxygen and glucose deprivation in neurones [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012, 32 (1):17-22.
- [14] Wang L, Ma Q, Yang W, et al. Moderate hypothermia induces marked increase in levels and nuclear accumulation of SUMO2/3conjugated proteins in neurons [J]. J Neurochem, 2012, 123 (3):349-359.
- [15] Zhang H, Wang Y, Zhu A, et al. SUMO-specific protease 1 protects neurons from apoptotic death during transient brain ischemia/reperfusion [J]. Cell Death Dis, 2016, 7(11):e2484.
- [16] Yang W, Sheng H, Wang H. Targeting the SUMO pathway for neuroprotection in brain ischaemia [J]. Stroke Vasc Neurol, 2016, 1(3):101-107.
- [17] Peters M, Wielsch B, Boltze J. The role of SUMOylation in cerebral hypoxia and ischemia [J]. Neurochem Int, 2017, 107:66– 77.

(收稿日期:2017-11-10) (修订日期:2017-12-20)

(上接第40页)

- [10] Grigore AM, Grocott HP, Mathew JP, et al. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery[J]. Anesth Analg, 2002, 94(1):4-10.
- [11] Sinatra R, Melina G, Pulitani I, et al. Emergency operation for acute type A aortic dissection; neurologic complications and early mortality. Ann Thorac Surg, 2001,71(1):33-38.
- [12] Kamiya H, Hagl C, Kropivnitskaya I, et al. The safety of moderate hypothermic lower body circulatory arrest with selective cerebral perfusion: a propensity score analysis. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 133(2):501-509.
- [13] 贾在申,孙志全,谢海秀,等.成人中度低温停循环手术中不同选择性脑灌注流量对脑氧饱和度的影响[J].临床麻醉学杂

- 志,2015,31(1):5-8.
- [14] Fisher AR, Jones P, Barlow P, et al. The influence of mannitolon renal function during and after open-heart suegery[J]. Perfusion, 1998, 13(3):181-186.
- [15] Shum-Tim D, Tchervenkov CI, Jamal AM, et al. Systemic steroid pretreatment improves cerebral protection after circulatory arrest[J]. Ann Thorac Surg, 2001,72(5):1465-1471.
- [16] Ehrlich MP, McCullough JN, Zhang N, et al. Effect of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in the pig. Ann Thorac Surg, 2002,73(1):191-197.

(收稿日期:2017-11-20) (修订日期:2017-12-11)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.01.12

体外循环对小儿内分泌系统的影响

童媛媛,刘晋萍

[关键词]: 内分泌系统;体外循环;小儿

内分泌系统是由内分泌腺和分散存在于某些组织器官中的内分泌细胞组成的一个体内信息传递系统,它与神经系统紧密联系,相互配合,共同调节机体的各种功能活动,维持内环境的相对稳定。内分泌系统分泌的激素调节机体的新陈代谢、生长发育、生殖和免疫等过程。体外循环(cardiopulmonary bypass,CPB)是一种非生理循环,异物接触、缺血、低温、手术创伤等因素影响,使机体的激素分泌产生一系列变化。研究 CPB 期间这些激素浓度的变化规律,可为使用人工合成激素的必要性及剂量提供理论依据,指导临床更好的调节机体内环境的稳态,提高围术期对患儿的管理,达到更好的预后。与成人相比,小儿尤其是婴幼儿代谢系统的不成熟,很多腺体仍处于生长发育阶段,单一根据成人的研究结果来指导小儿是不安全合理的。

1 应激类激素

CPB 是一种非生理的过程, CPB 期间机体创伤 反应增强、炎症系统被激活、循环管道对机体产生影响, 首先激发机体应激反应, 心脏病手术应激反应的 大小变化多端, 受患者的年龄、低温的程度、CPB 时间与深低温停循环、麻醉方式的影响。

1.1 儿茶酚胺类激素 包括肾上腺素、去甲肾上腺素及多巴胺,应激反应中,前两者发挥主要作用,提高机体的警觉,减少应激产生的伤害。使心肌收缩力加强、兴奋性增高,传导加速,心输出量增多。

CPB 手术期间肾上腺素、去甲肾上腺素显著增高^[1]。Yamashita 测定了 9 名心脏病 CPB 患儿的血浆肾上腺与去甲肾上腺素浓度,与成人组相比较,婴幼儿组儿茶酚胺类激素增高更显著^[2]。Sun 等研究

基金项目: 国家自然科学基金(81370351)

作者单位: 10037 北京,北京协和医学院,中国医学科学院,

阜外心血管病医院体外循环科(童媛媛,刘晋萍)

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

得出心脏手术中儿茶酚胺的分泌呈年龄相关性,年 龄越小的小儿血清儿茶酚胺类水平越高,原因可能 是:代谢系统的不成熟或重新摄取或两者同时存在 导致在恢复血流灌注后血中儿茶酚胺迅速增高[3]。 Firmin 发现 CPB 降温期间, 虽然有血液稀释、低血 压及非搏动性灌注等对机体而言的极强刺激因素存 在,但由于低温对交感-肾上腺系统的抑制,使儿茶 酚胺没有过于升高;而在 CPB 复温阶段, 随温度不 断升高,交感神经活性逐步恢复, 机体应激反应较 降温期及低温期明显增强,血浆儿茶酚胺水平大辐 增高[4]。Mori 等研究发现搏动组中去甲肾上腺素 的升高受到抑制,搏动性灌注会抑制机体的儿茶酚 胺类应激反应[5]。Naguib 等前瞻性随机双盲研究, 研究麻醉方式对应激反应的影响,在此项队列研究 中,低芬太尼组(10 mg/kg)有最强烈的应激反应、 更多的不良凝血事件和液体输入,高芬太尼组(25 mg/kg)可降低应激反应的程度^[6]。

1.2 皮质醇

1.2.1 CPB 中分泌变化 机体突然受到强烈刺激时,通过下丘脑引起血中促肾上腺皮质激素浓度迅速升高,糖皮质激素大量分泌,可直接作用于心肌组织,增加心排出量,可使血容量维持正常,加强儿茶酚胺的缩血管作用,并增加肾素一血管紧张素 II 的生成,因而有维持正常心血管功能和血压的作用。CPB 开始前机体内就有皮质醇水平的增高,CPB 期间因为低温和血液稀释作用减少了内分泌腺体的血流且由于氧合器导致的激素变性,皮质醇浓度没有变化,在复温和恢复自主血流时,皮质醇浓度再次增高[7]。是否采用搏动性灌注对皮质醇的分泌不产生影响[8],与 CPB 及深低温停循环时间也无关[9]。

1.2.2 治疗争议 目前常在 CPB 围术期使用人工合成类固醇激素,但往往造成严重的消化道出血等副作用,尤其是婴幼儿,有时甚至危及生命。许多儿童先天性心脏手术接受围手术期糖皮质激素治疗,其

目的是减少术后炎症和 CPB 后毛细血管渗漏综合 征。在新生儿、婴幼儿、小儿的围术期管理中,皮质 醇的应用方法和效果也不尽相同。Graham 等人进 行的一项前瞻性研究中,将实验组36例新生儿采用 双倍剂量分别于术前 8 h 和术中给药[10];32 例新生 儿仅术中使用,每次使用剂量均为30 mg/kg。结果 实验组术前促炎细胞因子水平降低,抗炎细胞因子 水平增高,但效果并不能持续至术后,双倍剂量不能 改善患儿的术后炎症标记物的表达。已有的三项关 于婴幼儿的研究提示,先天性心脏病手术后补充糖 皮质激素可能有益,即可以减轻低心排出量综合征、 机体的炎症反应、减少左室短轴缩短率、正性肌力药 物评分及液体的需求、改善氧合及插管时间[11-13]。 Mukhtar 等人证实手术期间使用地塞米松,会降低 心率及平均动脉压及应激反应的标志激素,皮质醇、 儿茶酚胺类、血糖,提示术中使用地塞米松会降低外 科手术和 CPB 之后的血流动力学和神经内分泌反 应[14]。然而 Pasquali 等人在一项多中心回顾性研 究中再次提出,并未在使用皮质醇的患者中发现益 处,且很有可能与增加的发病率有关,尤其是在低风 险的患儿[15]。目前对于皮质醇在围术期的应用及 剂量还存在争议,需要更进一步完善相关研究以指 导临床。

2 主要血糖调节激素

由于胰岛素的抵抗、升糖激素(胰高血糖素、糖皮质激素、儿茶酚胺类激素、生长激素等)的分泌增加及强烈的应激反应等因素的存在,患儿会出现显著的血糖增高。Kucera等研究发现低温循环期间会出现显著的高血糖,并一直持续到手术结束,甚至是术后1h,血糖水平在术后17h恢复至正常[16]。Floh等人回顾分析了平均年龄在2.7岁、平均体重是12.6kg的299名患儿,其中85%发生高血糖,CPB后6h比例达到最高[17]。高血糖会带来全身各器官系统的损害,与成人不同的是,在先天性心脏病患儿中,糖尿病患者显著低于成年人,儿童糖原储备能力弱,糖异生酶缺乏,加上手术禁食、疾病等影响,高血糖或低血糖都会发生,两种情况均会导致患儿不良的临床结局。

2.1 胰岛素

2.1.1 胰岛素抵抗 胰岛素抵抗指胰岛素在促进组织细胞摄取和利用葡萄糖时,需要超常量的胰岛素才能引起正常量反应的一种状态。Floh 等人做的一项单中心回顾性研究中,患儿手术后血浆胰岛素

水平增高,但胰岛素/血糖比值降低,提示血糖的增高可能与胰岛素抵抗有关。炎性介质如白介素(interleukin,IL)-6、肿瘤坏死因子α会单独或者协同作用导致胰岛素抵抗,通过抑制胰岛素的信号传导机制,降低胰岛素的敏感性并促进游离脂肪酸的形成^[17]。脂连蛋白是脂肪细胞分泌的生理活性物质,能激活、提升人体对胰岛素的敏感性,减轻炎症的作用,在 CPB 期间脂连蛋白显著下降,脂连蛋白下降与炎症及胰岛素抵抗标志物成明显的负相关^[18]。

2.1.2 高血糖治疗争议及进展 Vlasselaers 团队首 先对 CPB 患者采用严格的血糖控制,结果死亡率降 低了3.1%,可能与减少了致死性的神经系统和肺脏 损坏,或者与降低炎症有关;在小儿患者采用严格的 血糖控制可能会降低继发器官的非恢复性损伤及重 要器官的缺血再灌注损伤:于此同时所有患者中有 四分之一发生了低血糖反应,导致患儿远期神经系 统的损害[19]。但是在一项多中心随机对照研究中 纳入了1369例重症患儿,694人采用严格的血糖控 制,675人行传统的血糖治疗。在严格血糖控制组严 重低血糖发生率更高(7.5% vs 1.5%, P < 0.0001),严 格的血糖控制不会导致主要的不良事件,但低血糖 事件发生率会增加,低血糖事件会增加远期神经 系统的并发症及死亡率,提出传统的控制血糖的 技术是有效的,不需要施行严格的血糖控制[20]。 De Betue 等人认为既然胰岛素使用与否难以平衡, 于是尝试对患儿输入低于临床实践中标准的葡萄糖 浓度,患儿分成两组,一组接受4h低糖[2.5 mg/ (kg・min)] 另一组输入标准糖[5.0 mg/(kg・ min)],结果减少输葡萄糖会降低术后高血糖的发 生,但不会导致低血糖或蛋白质代谢会促进肝糖原 的酵解,提议减少在术中输葡萄糖,从而减少对胰岛 素的使用及术后高血糖血症的发生[21]。另有研究 提出 CPB 之后会出现代谢解偶联,即同时存在高血 糖血症与高乳酸血症,患者分为使用胰岛素的治疗 组和未使用胰岛素的治疗组,胰岛素治疗组高血糖 持续时间短,但是两组高乳酸血症转归时间、辅助通 气时间、住院时间、再入院与再手术比例都没有显著 差异,提示 CPB 之后高血糖解偶联的高乳酸血症不 需要特殊的治疗,可以自发痊愈[22]。目前的研究结 果提示,轻度高血糖可能对患儿预后有利,在不同年 龄组儿童中会有不同的标准,需要更深入的研究并 制定指南。

2.2 胰高血糖素 胰高血糖素是一种由胰脏胰岛 α-细胞分泌的激素,对维持血糖的平衡具有重要的

作用。Yao 等人对 13 例患儿进行回顾性观察性研究得出 CPB 期间胰高血糖素没有变化^[23], Lichtenberg 对 9 名体重低于 10 kg 的患儿中观察再次证实了此结论^[24]。Mori 测定搏动性灌注对碳水化合物代谢的影响,总共 40 例患儿(20 例搏动组、20 例非搏动组),两组间胰高血糖素无显著差异^[5]。

3 水盐调节激素

- 3.1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosteronesystem, RAAS) RAAS 是人体内 重要的体液调节系统,既存在于循环系统中,也存在 于血管壁、心脏、中枢、肾脏和肾上腺等组织中,共同 参与对靶器官的调节。CPB 会导致 RAAS 的激活, CPB 期间激活 RAAS 的因素有平均动脉压降低、失 血、主动脉阻断、心房排空,以及器官血流重新分布、 交感肾上腺系统兴奋和儿茶酚胺分泌增多等,这些 均使肾血管收缩、肾灌注压和肾血流量降低,刺激入 球小动脉压力感受器或肾神经,促使肾素释放而激 活 RAAS。Bourgeois 等发现先天性心脏病患儿术前 肾素活性正常,术中显著升高,术后 12 d 仍会有显 著的增高,6~8周才恢复正常[25]。下丘脑-肾上腺 系统的活性及 RAAS 的活性在复温阶段达到最高 峰,随后逐渐降低。深低温 CPB 比常温 CPB 对神 经激素调节的影响更显著,可能是由于大血管的血 流骤停对外周代谢产生的影响[26]。
- 3.2 抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH) 又 称血管升压素,由下丘脑的视上核和室旁核的神经 细胞分泌。其主要作用是提高远曲小管和集合管对 水的通透性,促进水的吸收,是尿液浓缩和稀释的关 键性调节激素。外科手术中,低血压、疼痛、外科刺 激、血浆渗透压降低和缺氧等使 ADH 的释放增加, CPB 开始一过性的血容量降低和左心引流使左房 减压容量减少这两种因素也可能是导致 ADH 升高 的原因,最重要的影响 ADH 水平的原因是 CPB 中 儿茶酚胺分泌量的增加,ADH及儿茶酚胺互相加强 其血管收缩作用,导致重度血管收缩。Mastropietro 等研究中小儿术前 ADH 浓度为 1~7 ng/L,与水合、 渗透压及镇静状态有关, CPB 之前平均浓度为 4.6 ng/L^[27], CPB 期间 ADH 水平升高 7.3 倍^[28], ADH 在 CPB 结束后一直保持较高水平, 术后 48 h 才逐渐 恢复至正常水平^[29]。在一些心脏病患儿中, ADH 基线水平低下,在CPB之后不受血流动力学和血浆 渗透压影响,保持低水平,ADH 的变化并不能用血 流动力学或渗透压的改变来解释,患儿存在的个体

异质性,导致 ADH 相对不足,并不会导致术后低血 压或血流不稳定事件发生率的增加,但可作为外源 性补充 ADH 最佳目标人群^[27]。

3.3 钠尿肽系统 钠尿肽具有强大的排钠、利尿、 扩张血管、降血压、抑制 RAAS 及交感神经兴奋性的 活性以及参与免疫反应等作用,成员有心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)、C型钠尿肽和 D型钠尿 肽,最重要的是 ANP,心脏手术 CPB 过程中,麻醉、 应激反应、心房的牵拉刺激、机械损伤均会对钠尿肽 系统的分泌产生影响。心脏手术婴儿在 CPB 期间 和之后 ANP 浓度显著增加, ANP 的释放是一个适 当的保持机体稳态的反应,术后早期损伤释放增加 对机体有重要保护作用^[30], 术后 ANP 浓度增加, 但 钠尿肽系统的生理活性降低,可能与 CPB 期间低 温,心脏无血液循环或者基础病有关[31-32]。温度对 ANP 分泌会产生影响,与常温 CPB 相比,低温及缺 血再灌注时升高更加显著[33]。BNP 的变化与 CPB 时间有关,外科手术对心肌功能与心肌壁压力的影 响导致 BNP 增加[34]。

4 生长发育相关激素

4.1 甲状腺素-甲状旁腺素

4.1.1 甲状腺素 由甲状腺分泌,受下丘脑-垂体-甲状腺轴的调节,促进机体的生长发育并影响代 谢反应。甲状腺产生3种不同的激素:T4、T3和 RT3, T3 的功效是 T4 的 3~5 倍, RT3 没有生物学 效应。T3 主要是由 T4 在肝脏和肾脏中脱碘产生, 仅 10%~20%由甲状腺分泌,T4 的脱碘作用有严格 的激素和代谢调节。①变化规律:应激反应在促甲 状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)分泌并 未增加的情况下减少了 T4 向 T3 的转换,并增加了 RT3的合成,这种反应被称为是甲状腺功能正常的 病态综合征。婴幼儿有别于成人,除有 T3 下降外, T4 亦有下降,故可称为低 T3、T4 综合征。成人一般 术后 5 d 恢复到术前正常水平, 而在婴幼儿 T3、T4、 FT3、FT4和TSH术后5d仍明显低于术前正常水 平,在婴幼儿甲状腺功能抑制更加严重,持续时间 长,恢复慢。CPB期间甲状腺激素异常的影响因素 主要为以下原因:血液稀释、药物、低温和增高的炎 性介质浓度。患儿心脏手术越复杂并因此有更长的 灌注时间,术后甲状腺激素水平就越低^[35]。Babazadeh 等一项基于 132 例年龄小于 15 岁的患儿的研 究,分析了 2010 年 1 月至 11 月在伊朗 Rajaie 中心 施行开胸心脏手术的患儿,甲状腺激素水平的降低与正性肌力药物及心脏病的类型有显著的联系^[36]。在非搏动性灌注和波动性灌注组中,TSH,总T3、T4,FT3、FT4水平都较手术前显著降低,CPB期间和之后血浆的甲状腺激素浓度会显著降低,但是较于非搏动性灌注来说搏动性灌注可能有一个保护性的作用,因其可能减少炎性细胞因子的活动性^[37]。②甲状腺功能正常性病态综合征治疗:动物实验及临床研究发现,在心肌缺血及CPB后给予小剂量T3可增加心肌收缩力,增加心输出量,降低体循环及肺循环阻力,并且不明显增加心肌耗氧量,从而改善低心排出量综合征,有助于患者度过术后危险期。TRICC研究针对小于两岁的小儿的研究,发现术后常规补充T3并不能使常规患儿获益,但在高危组中可能有预防作用^[38]。

- 4.1.2 甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH) PTH 由甲状旁腺主细胞分泌,主要调节体内的钙磷代谢,分泌主要受血浆 Ca²+浓度的调节。Robertie 等研究发现婴幼儿都会在体外循环开始后因管道预充而出现血钙降低,低血钙会促进机体产生 PTH,在婴幼儿(小于等于 24 个月)中上升更高,在小儿中也会有增高,但是没有婴幼儿中敏感迅速^[39]。CPB 期间发生了明显的低钙、低镁血症。钙-镁-甲状旁腺反射轴基本正常,但是呈滞后现象,钙离子的升高,PTH 起了很大的作用,但是总钙浓度的恢复需要更长的时间^[40]。
- 4.2 生长激素 腺垂体细胞分泌的一种肽类激素,主要生理功能是促进神经组织以外的所有其他组织生长;促进机体合成代谢和蛋白质合成;促进脂肪分解;对胰岛素有拮抗;抑制葡萄糖利用而使血糖升高等。Malatinsky观察了10例行中低温CPB的患儿,手术开始后转机,生长激素有轻微的增高,CPB期间,继续增高,CPB后复温期间,显著增高。在复温期间激素浓度的升高,可能与复温后恢复腺体的血液灌注有关[7]。Bialkowski对33名患儿探讨体重和灌注温度对激素分泌的影响得出生长激素在两组间CPB期间显著增高,在2h内会下降至基线水平,之后会有轻微的增高[41]。毛争春等发现在心脏手术后输入重组生长激素可以减轻术后疲劳综合征程度,有助于患儿早日脱离呼吸机,改善患儿营养状况,较快达到正氮平衡[41]。
- **4.3** 性激素 是一种甾体类激素,通过调节蛋白质、糖和脂肪等三大营养物质和水、盐等代谢,为生命活动供给能量,维持代谢的动态平衡,与生长激

素、甲状腺激素协同作用促进生长发育。

Trotter 分别测定了 18 例患儿在不同时期 IL-8、IL-10 及孕激素水平,所有患儿围手术期间三种 分子都有显著地升高,IL-10 在女性患儿中升高更 加显著。性激素有免疫调节功能,在体外可促进抗 炎细胞因子 IL-10 的作用。在接下来的动物实验中 服用孕激素阻断因子,可能会帮助说明性别和性激 素在 CPB 中发挥的炎症作用[42]。Heckmann 前瞻 性研究了心脏手术和非心脏手术下性激素的不同变 化,得出性激素在青春期前的小儿心脏病手术后的 代谢中有重要的作用[43]。实验模型和临床研究中 提示性腺激素有神经保护性质,在将来可能用于心 脏手术后治疗[44]。在动物危重病例模型中,雌激素 可通过线粒体受体阻止细胞凋亡和炎症反应,阻止 氧化应激,稳定细胞膜。孕激素也有同样的降低脑 损伤后脑水肿的作用。在心脏手术中,雌激素会促 进肺血管的舒张,减轻低氧等导致的血管收缩作用, 可能有降低肺脉高压的作用[45-46]。

参考文献:

- [1] Wood M, Shand DG, Wood AJ. The sympathetic response to profound hypothermia and circulatory arrest in infants [J]. Can Anaesth Soc J, 1980, 27(2):125-131.
- [2] Yamashita M, Wakayama S, Matsuki A, et al. Plasma catecholamine levels during extracorporeal circulation in children [J]. Can Anaesth Soc J. 1982, 29(2):126-129.
- [3] Sun LS, Du F, Schechter WS, et al. Plasma neuropeptide Y and catecholamines in pediatric patients undergoing cardiac operations [J]. Thorac Cardiovasc Surg., 1997, 113(2):278-284.
- [4] Firmin RK, Bouloux P, Allen P, et al. Sympathoadrenal function during cardiac operations in infants with the technique of surface cooling, limited cardiopulmonary bypass, and circulatory arrest[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1985, 90(5):729-735.
- [5] Mori A, Tabata R, Nakamura Y, et al. J Cardiovasc Surg(Torino). Effects of pulsatile cardiopulmonary bypass on carbohydrate and lipid metabolism[J]. J Cardiovasc Surg(Torino), 1987, 28 (6):621-626.
- [6] Naguib AN, Tobias JD, Hall MW, et al. The role of different anesthetic techniques in altering the stress response during cardiac surgery inchildren: a prospective, double-blinded, and randomized study [J]. Pediatr Crit Care Med, 2013, 14(5):481-490.
- [7] Malatinsky J, Vigas M, Jezova D, et al. The effects of open heart surgery on growth hormone, cortisol and insulin levels in man. Hormone levels during open heart surgery [J]. Resuscitation, 1984, 11(1-2):57-68.
- [8] Pollock EM, Pollock JC, Jamieson MP, et al. Adrenocortical hormone concentrations in children during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow[J]. Br J Anaesth, 1988, 60(5): 536-541.

- [9] Gajarski RJ, Stefanelli CB, Graziano JN, et al. Adrenocortical response in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and circulatory arrest [J]. Pediatr Crit Care Med, 2010, 11(1):44-51.
- [10] Graham EM, Atz AM, McHugh KE, et al. Preoperative steroid treatment does not improve markers of inflammation after cardiac surgery in neonates: results from a randomized trial[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 147(3):902-908.
- [11] Ando M, Park IS, Wada N, et al. Steroid supplementation: a legitimate pharmacotherapy after neonatal open heart surgery [J]. Ann Thorac Surg., 2005, 80(5):1672-1678.
- [12] Suominen PK, Dickerson HA, Moffett BS, et al. Hemodynamic effects of rescue protocol hydrocortisone in neonates with low cardiac output syndrome after cardiac surgery [J]. Pediatr Crit Care Med, 2005, 6(6):655-659.
- [13] Robert SM, Borasino S, Dabal RJ, et al. Postoperative Hydro-cortisone Infusion Reduces the Prevalence of Low Cardiac Output Syndrome After Neonatal Cardiopulmonary Bypass [J]. Pediatr Crit Care Med, 2015, 16(7):629-636.
- [14] Mukhtar AM, Obayah EM, Hassona AM. The use of dexmedetomidine in pediatric cardiac surgery [J]. Anesth Analg, 2006, 103 (1):52-56.
- [15] Pasquali SK, Hall M, Li JS, et al. Corticosteroids and outcome in children undergoing congenital heart surgery: analysis of the Pediatric Health Information Systems database [J]. Circulation, 2010, 122(21):2123-2130.
- [16] Kucera V, Vavrinec J, Dvorak P, et al. The effect of heart surgery during extracorporeal circulation and deep hypothermia on glucose metabolism in infants and young children [J]. Cesk Pediatr, 1989, 44(10):588-591.
- [17] Floh AA, Manlhiot C, Redington AN, et al. Insulin resistance and inflammation are a cause of hyperglycemia after pediatric cardiopulmonary bypass surgery [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 150(3):498-504.
- [18] Cao Y, Yang T, Yu S, et al. Relationships of adiponectin with markers of systemic inflammation and insulin resistance in infants undergoing open cardiac surgery [J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013;187940.
- [19] Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study[J]. Lancet, 2009, 373(9663):547-556.
- [20] Macrae D, Grieve R, Allen E, et al. A Randomized Trial of Hyperglycemic Controlin Pediatric Intensive Care [J]. N Engl J Med, 2014, 370(2):107-118.
- [21] De Betue CT, Verbruggen SC, Schierbeek H, et al. Does a reduced glucose intake preventhyperglycemia in children early after cardiac surgery? a randomized controlled crossover study[J]. Crit Care, 2012, 16(5):R176.
- [22] Palermo RA, Palac HL, Wald EL, et al. Metabolic uncoupling following cardiopulmonary bypass[J]. Congenit Heart Dis, 2015, 10(6):E250-257.
- [23] Yao SC. Clinicalstudy on changes in insulin, C-peptide and glucagon during cardiopulmonary bypass[J]. Zhonghua Wai Ke Za

- Zhi, 1991, 29(3):178-179.
- [24] Lichtenberg RC, Zeller WP, Goto M, et al. Lactic acid changes during and after hypothermic cardiopulmonary bypass in infants [J]. J Lab Clin Med, 1993, 121(5):697-705.
- [25] Bourgeois BD, Oberhansli I, Rouge JC, et al. Changes in ventricular size and plasma renin activity after cardiac surgery in children [J]. Br Heart J, 1980, 44(3):297-303.
- [26] Litasova EE, Malygina AN, Evnina II, et al. Hormonal regulation during cardiac surgery operations on the "dry" heart [J]. Anesteziol Reanimatol, 1994, (2):50-53.
- [27] Mastropietro CW, Rossi NF, Clark JA, et al. Relative deficiency of arginine vasopressin in children after cardiopulmonary bypass [J]. Crit Care Med, 2010, 38(10):2052-2058.
- [28] Yamashita M, Ishihara H, Kudo M, et al. Plasma vasopressin response to extracorporeal circulation in children [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1984, 28(3):331-333.
- [29] Morrison WE, Simone S, Conway D, et al. Levels of vasopressin in children undergoing cardiopulmonary bypass [J]. Cardiol Young, 2008, 18(2):135-140.
- [30] Pfenninger J, Shaw S, Ferrari P, et al. Atrial natriuretic factor after cardiac surgerywith cardiopulmonary bypass in children [J]. Crit Care Med, 1991, 19(12):1497-1502.
- [31] Costello JM, Backer CL, Checchia PA, et al. Alterations in the natriuretic hormone system related to cardiopulmonary bypass in infants with congestive heart failure [J]. Pediatr Cardiol, 2004, 25(4):347-353.
- [32] Seghaye MC, Duchateau J, Bruniaux J, et al. Endogenous nitric oxide production and atrial natriuretic peptide biological activity in infants undergoingcardiac operations [J]. Crit Care Med, 1997, 25(6):1063-1070.
- [33] Brancaccio G, Michielon G, Di Donato RM, et al. Atrial natriuretic factor in normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass[J]. Perfusion, 2004, 19(3):157-162.
- [34] Costello JM, Backer CL, Checchia PA, et al. Effect of cardiopulmonary bypass and surgical intervention on the natriuretic hormone system in children [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 130(3):822-829.
- [35] Saatvedt K, Lindberg H, Geiran OR, et al. Thyroid function during and after cardiopulmonary bypassin children [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1998, 42(9):1100-1103.
- [36] Babazadeh K, Tabib A, Eshraghi P, et al. Non-thyroidal illness syndrome and cardiopulmonarybypass in children with congenital heart disease [J]. Caspian J Intern Med, 2014, 5(4):235-242.
- [37] Akcevin A, Alkan-Bozkaya T, Qiu F, et al. Evaluation of Perfusion Modes on Vital Organ Recoveryand Thyroid Hormone Homeostasis in Pediatric Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass [J]. Artif Organs, 2010, 34(11);879-884.
- [38] Portman MA, Slee A, Olson AK, et al. Triiodothyronine Supplementation in Infants and ChildrenUndergoing Cardiopulmonary Bypass (TRICC) A MulticenterPlacebo - Controlled Randomized Trial: Age Analysis [J]. Circulation, 2010, 122 (11 Suppl): S224-233.

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.01.13

体外膜肺氧合在过敏性休克治疗中的应用进展

陈书弘(综述),黑飞龙(审校)

[关键词]: 体外膜肺氧合;过敏性休克;心室辅助装置

过敏性休克是一种严重的过敏反应,发病急骤,可出现导致威胁生命的呼吸循环衰竭,患者病情危重。目前,过敏性休克的一线治疗用药是肾上腺素^[1]。其他治疗方法包括抗组胺药、类固醇激素、垂体后叶素等药物治疗以及容量补充。但是,这些现有的治疗方法仍缺乏充分的证据支持^[2]。当过敏性休克导致急性的呼吸循环功能衰竭时,传统治疗方法常常难以发挥有效的治疗作用。体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)技术能部分替代心脏的泵血功能以及肺脏的氧合功能,可以使患者的心脏和肺脏得到充分的休息。目前,有学者尝试将 ECMO 支持用于过敏性休克的治疗,为这类危重患者的救治提供了一种新的选择。

1 ECMO 概述

- 1.1 ECMO 模式 根据血液引流和回输的途径不同,ECMO 一般分为两种类型,即从静脉引出静脉注入的静脉一静脉(V-V)ECMO 和从静脉引出动脉注入的静脉-动脉(V-A)ECMO。其中,V-V ECMO 仅对呼吸功能有支持作用,而 V-A ECMO 对呼吸和循环功能均有支持作用。
- 1.2 ECMO 在过敏性休克中的应用指南 世界过敏组织 2015 年过敏性反应指南指出[1],对于具有威胁生命的过敏性休克、心血管衰竭及心搏骤停的患者, ECMO 在患者的恢复中可起到关键作用。

过敏性休克发生时,组胺、5-羟色胺、血小板活性因子等炎性介质的释放使毛细血管扩张,血浆外渗,引起有效循环血容量不足,往往导致循环衰竭。V-A ECMO 可提供有效的心功能支持,常被用于过敏性休克的治疗。当循环功能衰竭患者具有以下表现时,可以考虑行 V-A ECMO 辅助:心脏指数

作者单位: 100037 北京,北京协和医学院 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,体外循环科

通讯作者: 黑飞龙, Email: heifeilong@ 126.com

- (cardiac index,CI) < 2 L/($\min \cdot m^2$) 持续 3 h;代谢性酸中毒:碱缺失(BD) > 5 \min L 持续 3 h;低血压:新生儿平均动脉压<40 \min Hg,婴幼儿<50 \min Hg,儿童<60 \min Hg 持续 3 h;少尿:尿量<0.5 \min ($\ker kg \cdot h$) 持续 3 h^[3]。
- 1.3 V-A ECMO 常用的置管位置 在使用 V-A ECMO 进行循环辅助时,静脉插管的途径有^[4]:①右心房;②股静脉;③颈静脉;④其他。动脉插管的途径有:①主动脉;②股动脉;③腋动脉;④颈动脉;⑤其他。
- 1.4 ECMO 的并发症 ECMO 并发症分为 ECMO 相关的机械并发症和患者的机体并发症两大部分。高国栋等^[5]的研究显示, ECMO 机械并发症主要有氧合器渗漏(28.4%)、氧合器置换(27.5%)及管路血栓(20.6%)等; 机体并发症主要有出血和渗血(32.7%)、肾功能不全(28.3%)、溶血(14.0%)、感染(13.1%)、神经系统并发症(11.2%)、肢体远端缺血(8.4%)及多器官功能衰竭(5.6%)等。此外,随着使用时间的延长, ECMO 相关并发症的发生率和死亡率也随之增加。

2 ECMO 在过敏性休克治疗中的应用

当难治性的过敏性休克采用常规复苏治疗失败时,V-A ECMO 常常能够提供有效的循环呼吸支持,在患者的复苏治疗中可发挥关键的辅助治疗作用。

- 2.1 输液致过敏性休克 Felton 等^[6]报道一例 43 岁的患者在接受静脉输注葡萄糖酸钙和磷酸钾治疗后,出现严重的过敏性反应。发生了严重的低氧血症,右心衰竭及肺动脉高压,采用传统的治疗方法无效后,使用 ECMO 进行心肺支持。3 天后,患者成功撤除 ECMO,8 天后,由 ICU 转入普通病房,14 天后,痊愈出院。
- **2.2** 麻醉药致过敏性休克 Weiss^[7]等报道一例 61 岁的患者,在使用丙泊酚进行全身麻醉诱导后出现

了严重低血压、无脉性电活动等过敏性休克的表现。 经 20 min 的心肺复苏抢救无效后,经股静脉-股动脉建立 V-A ECMO,进行心肺支持,同时,经开腹减压术治疗由过敏引起的组织水肿导致的腹部筋膜室综合征,患者呼吸循环功能显著改善,恢复良好。

- 2.3 消毒剂致过敏性休克 Wang 等^[8]报道一例 54岁的患者,在置人双氯苯双胍乙烷包裹的中心静脉导管后突然发生过敏性休克,心搏骤停,紧急施行心肺复苏,效果不佳,在液体治疗及肾上腺素治疗的基础上,建立 V-A ECMO 支持,治疗 4 天后,顺利撤除 ECMO,患者于 5 周治愈。
- 2.4 造影剂致过敏性休克 徐承义等[9-11]报道了的一例 50 岁因碘帕醇造影剂致过敏性休克,心跳呼吸骤停的患者,抢救中应用肾上腺素等血管活性药物,持续有效胸外按压,大剂量甲泼尼龙冲击治疗,机械通气以及主动脉内球囊反搏术后,经股动脉一股静脉行 V-A ECMO 支持治疗,4 天后撤除 ECMO。此后患者恢复良好,顺利出院。对于造影剂致过敏性休克,常规心肺复苏无效的病例,ECMO 可发挥有效的治疗作用。
- 2.5 抗菌素致过敏性休克 林茹等^[12]报道了一例 9岁8个月因支气管炎输注头孢噻肟钠时发生过敏性休克的患儿。在常规扩容、肾上腺素、甲泼尼龙等药物治疗和机械通气治疗无效后,采用 V-A ECMO 支持治疗,经左股动脉-右颈静脉置管 ECMO 治疗65小时后,患儿成功脱离 ECMO,15 天后治愈出院,未发生并发症。

3 过敏性休克治疗中 ECMO 模式的转换与选择

ECMO 模式的选择应当与患者病理生理状态的改变相适应,给患者提供合适的心肺功能支持,以满足患者心、脑,以及全身各系统在病情危重状态下的代谢需求。当原有支持模式不能满足治疗要求时,要及时的转换和调整 ECMO 支持模式。

Chan-Dominy 等^[13]报道一例 12 岁的患儿在使用 V-V ECMO 治疗急性过敏反应导致的哮喘持续状态时,出现了严重的循环功能衰竭,所以换为外周股动脉、股静脉置管的 V-A ECMO 对其心肺功能进行同时支持治疗。随后,由于上下半身出现差异性低氧血症,导致了脑供氧不足,又开胸经右心房——主动脉置管,改为中央 V-A ECMO 模式。支持 6 天后,患儿成功脱离了机械支持治疗,26 天后顺利出院,未出现神经系统并发症。

4 过敏性休克治疗中心室辅助装置(ventricular assist device, VAD)与 ECMO 支持的优缺点

VAD 是一种将血液由心脏引出直接泵入动脉系统部分或全部代替心室做功的人工机械装置[14-16]。由于过敏性休克所致的急性循环衰竭往往是可逆的,因此 VAD 有利于患者心功能的恢复,临床也有使用的报道。Averin 等[17] 报道了一例 15岁的患儿因室性心动过速使用胺碘酮治疗时出现了严重的过敏性休克并引发了急性心室功能障碍,立即对其施行紧急的胸骨切开术,在左上肺静脉和左心房连接处以及升主动脉分别置管,进行左心功能的替代治疗。60小时后,患儿成功脱离机械支持设备。患儿出院后心脑功能正常,未遗留后遗症。

对于过敏性休克所致的急性循环衰竭,VAD对患者心功能的恢复是有利的。但由于 VAD 与 EC-MO 机械辅助的原理不尽相同,所以各有其优缺点^[18-19]。与 ECMO 相比,VAD 只是循环支持,没有氧合器进行呼吸支持,只能起到心室辅助支持作用,而且必须在手术室通过开胸手术建立,操作复杂,危险性较大,治疗地点也受限,治疗费用昂贵,但 VAD的优点是可以安全支持的时间更长,可达数月或一年以上。总的来说,ECMO 建立方便,费用较低,能同时进行循环呼吸支持,因此在过敏性休克的治疗应用中优越性更为突出。

5 展望

虽然过敏性休克发病迅急,病情危重,但其引起的循环呼吸系统衰竭在早期为可逆性过程。及早使用 ECMO 为发生心肺衰竭的过敏性休克患者提供有效的心肺支持,使患者的心脏和肺脏得到充分的休息,有利于患者心肺功能的恢复,可以明显提高患者的治愈率,减少后遗症的发生。

目前,ECMO用于过敏性休克治疗的报道较少,治疗时机的把握,ECMO模式的选择以及具体的治疗策略还有待进一步的探索,相信随着临床经验的不断积累,ECMO支持将会成为难治性过敏性休克的有效救治手段。

参考文献:

- [1] Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines [J]. World Allergy Organ J, 2015, 8(1):32.
- [2] Dunser MW, Torgersen C, Wenzel V. Treatment of anaphylactic shock; where is the evidence [J]? Anesth Analg, 2008, 107 (2):359-361.

- [3] 龙村,李欣,于坤.现代体外循环学[M].北京:人民卫生出版 社,2017.769.
- [4] 龙村.体外膜肺氧合循环支持专家共识[J].中国体外循环杂志,2014,12(2):65-67.
- [5] 高国栋,龙村,黑飞龙,等. 107 例体外膜肺氧合并发症回顾分析[J].心肺血管杂志,2010,29(4);296-300.
- [6] Felton TW, McCormick BA, Finfer SR, et al. Life-threatening pulmonary hypertension and right ventricular failure complicating calcium and phosphate replacement in the intensive care unit[J]. Anaesthesia, 2006, 61(1):49-53.
- [7] Weiss GM, Fandrick AD, Sidebotham D. Successful rescue of an adult with refractory anaphylactic shock and abdominal compartment syndrome with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation and bedside laparotomy [J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2015, 19(1):66-70.
- [8] Wang ML, Chang CT, Huang HH, et al. Chlorhexidine-related refractory anaphylactic shock; a case successfully resuscitated with extracorporeal membrane oxygenation [J]. J Clin Anesth, 2016, 34:654-657.
- [9] 徐承义,苏晞,宋丹,等. 体外膜肺氧合成功抢救碘帕醇对比剂致过敏性休克1例的体会[J]. 内科急危重症杂志,2014,20(5):355-356.
- [10] 周莹. 一例体外膜肺氧合成功抢救碘帕醇对比剂致过敏性休克的护理体会[J].护士进修杂志,2014,29(19):1822-1824.
- [11] Zhang ZP, Su X, Liu CW. Cardiac arrest with anaphylactic shock; a successful resuscitation using extracorporeal membrane oxygenation[J]. Am J Emerg Med, 2015, 33(1):130.

- [12] 林茹,张晨美,谈林华等. 体外膜肺氧合在儿科危重病急救中的应用[J]. 中华儿科杂志,2012,50(9):649-652.
- [13] Chan-Dominy AC, Anders M, Millar J, et al. Extracorporeal membrane modality conversions [J]. Perfusion, 2015, 30(4): 291-294.
- [14] Roehm B, Vest AR, Weiner DE. Left ventricular assist devices, kidney disease, and dialysis [J]. Am J Kidney Dis, 2017, S0272-6386(17):31013-31022.
- [15] Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes [J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(5):595-602.
- [16] Nair N, Gongora E. Reviewing the use of ventricular assist devices in the elderly: where do we stand today [J]? Expert Rev Cardiovasc Ther, 2018, 16(1): 11-20.
- [17] Averin K, Lorts A, Connor C. Anaphylactic shock after amiodarone infusion resulting in haemodynamic collapse requiring a temporary ventricular assist device [J]. Cardiol Young, 2015, 25 (1):164-166.
- [18] Dobrilovic N, Lateef O, Michalak L, et al. Extracorporeal membrane oxygenation bridges inoperable patients to definitive cardiac operation [J]. ASAIO J, 2017.
- [19] Van Dorn CS, Aganga DO, Johnson JN. Extracorporeal membrane oxygenation, Berlin, and ventricular assist devices: a primer for the cardiologist [J]. Curr Opin Cardiol, 2018, 33(1):87-94.

(收稿日期:2017-12-25) (修订日期:2018-01-03)

(上接第52页)

- [39] Robertie PG, Butterworth JF 4th, Prielipp RC, et al. Parathyroid hormone responses to marked hypocalcemia in infants and young children undergoing repair of congenital heart disease [J]. Am Coll Cardiol, 1992, 20(3):672-627.
- [40] 李德强, 阎德民, 谭镔, 等. 钙、镁及甲状旁腺激素在心肺转流期间的动态变化[J]. 临床麻醉学杂志, 2002,18(2):68-69
- [41] Bialkowski J, Rubi J, Valino JM, et al. Glucose metabolism in children undergoing extracorporeal circulation: its correlation with weight and the degree of hypothermia [J]. Rev Esp Cardiol, 1997, 50(11):782-789.
- [42] Trotter A, Muck K, Grill HJ, et al. Gender-related plasma levels of progesterone, interleukin-8 and interleukin-10 during and aftercardiopulmonary bypass in infants and children [J]. Crit Care, 2001, 5(6):343-348.
- [43] Heckmann M, d'Uscio CH, de Laffolie J, et al. Major cardiac surgery induces an increase in sex steroids in prepubertal children

- [J]. Steroids, 2014, 81:57-63.
- [44] Wigginton JG, Pepe PE, Idris AH. Rationale for routine and immediateadministration of intravenous estrogen for all critically ill and injuredpatients [J]. Crit Care Med, 2010, 38 (10 Suppl): S620-629.
- [45] Hsieh YC, Frink M, Hsieh CH, et al. Downregulation of migration inhibitory factor is critical for estrogen-mediatedattenuation of lung tissue damage following trauma-hemorrhage[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007, 292(5); L1227-1232.
- [46] Ang S, Zheng R, Hu S, et al. Mechanism of cardiac depression after trauma – hemorrhage: increased cardiomyocyte IL – 6 and effect of sex steroids on IL-6 regulation and cardiac function[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287(5):H2183-2191.

(收稿日期:2016-12-23) (修订日期:2017-01-20)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.01.14

体外二氧化碳去除技术在 呼吸系统危重症患者中的应用

侯陈玮,黑飞龙

[关键词]: 二氧化碳去除;体外膜肺氧合;急性呼吸衰竭;呼吸窘迫综合征;慢性阻塞性肺疾病;肺移植;重症

呼吸系统危重症如急性呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrom, ARDS)、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pumonary disease, COPD)急性加重等,病情危重,死亡率高,严重威胁患者的生命^[1-2]。

针对这类患者,目前尚无确切的治疗方法[3], 除了积极处理诱发因素、药物治疗、液体治疗等方法 外,临床上较多使用的是呼吸支持治疗。常用的呼 吸支持治疗技术包括无创通气(non-invasive ventilation, NIV) 和有创机械通气(invasive mechanical ventilation, IMV), 可有效的改善低氧血症。但这类 治疗方法常会产生一些副作用,如通气相关的肺损 伤(ventilator-induced lung injury, VILI)[4]。 因此, 肺保护性通气策略(protective lung ventilating strategy,PLVS)应运而生,其通过低潮气量通气,减轻 VI-LI,从而改善患者的预后[5]。但研究表明,该治疗方 式中所致的高碳酸血症和呼吸性酸中毒,对患者的 恢复会也产生不利影响[6]。近来,体外二氧化碳去 除(extracorporeal carbon dioxide removal, ECCO, R) 作为一种基于肺外气体交换的人工肺辅助治疗技 术,在对患有严重高碳酸血症的呼吸系统危重症患 者的临床治疗中正得到越来越多的关注。

1 ECCO₂R

1.1 ECCO₂R 基本原理 ECCO₂R 是利用人工肺, 通过肺外气体交换的方式对患者进行呼吸支持。体 内的血液从股动脉或颈内静脉被引出体外,通过人 工肺,过高的二氧化碳经弥散作用被清除,血液再被

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,心血管疾病国家重点实验室,体外循环中心

通讯作者: 黑飞龙, Email: heifeilong@126.com

输送回体内。ECCO₂R 设备包括插管、人工肺、和/或驱动泵。根据支持的原理不同,ECCO₂R 技术可以分为静脉-静脉(V-V)模式和动脉-静脉(A-V)模式。

V-V 模式的 $ECCO_2R$ 技术原理和 V-V 模式的体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)原理相似。A-V 型 $ECCO_2R$ 技术则无需血流驱动装置,仅靠体内心脏自身泵的作用驱动血液通过人工肺,但为了保证机体血流动力学的平稳,满足外周组织灌注,患者平均动脉压一般需控制在 70 mm Hg 以上,动静脉压力差大于 60 mm Hg,心脏指数高于 3 L/(min·m²)。

1.2 ECCO₂R 的技术进展 呼吸系统危重症患者, 通常会存在血流动力学不平稳,或合并有心衰,因此限制了 ECCO₂R 技术的应用。但随着设计理念和材料学的进步,ECCO₂R 技术的使用更加简便,且对循环的干扰更小,越来越多的医疗中心开始尝试在临床中应用这种技术。

ECCO₂R 技术安全性明显提升。ECCO₂R 的主要目的是排除体内 CO₂,对流量的要求比 ECMO 低很多,因此血液破坏减轻^[7];驱动系统目前更多采用离心泵和轴流泵,比起之前的蠕动泵,血液损伤程度减低;采用经皮插管,显著减少了出血并发症;系统涂层技术的应用使生物相容性提高,出凝血风险降低,输血及其相关并发症也随之降低^[8-9]。此外,人工肺采用了聚甲基戊烯中空纤维,提高了换气效率,减少了血浆渗漏,延长了使用寿命。

ECCO₂R 技术效能不断提升。每升血液可含500 ml CO_2 ,人体每分钟产生的 CO_2 是 200~250 ml,因此理论上只要调控人工肺的通气量和氧浓度、保证产生足够的 CO_2 弥散梯度,0.5 L/min 的流量就可充分的去除机体所产生的 CO_2 。尽管有报道认为

300~500 ml/min 流量的 $ECCO_2R$ 就可以替代 50% 的呼吸的功能,但 CO_2 的清除率还要取决于 CO_2 的浓度、血红蛋白的浓度以及中空纤维交换膜的效力等,因此,这个流量下的 $ECCO_2R$ 实际只能去除机体生产 CO_2 的 25%左右 [8-10],目前,已有研究探索如何提高 CO_2 的去除效率 [11]。

2 ECCO₂R 在 ARDS 的应用

- 2.1 ARDS 的治疗概况 治疗 ARDS,目前主流的做法是机械通气。机械通气常会造成 VILI^[12],并继发产生炎性介质,损伤肺外器官。PLVS 被证明可以提高患者的预后^[5],不过,研究表明虽然应用了PLVS,肺损伤仍然存在,进一步减少潮气量可显著减少 VILI^[13],这些优点使 ECCO₂R 作为一种 ARDS 患者的辅助性治疗成为可能。
- 2.2 ECCO, R 在 ARDS 治疗的应用 ECCO, R 的概 念首先由 Zapol 等人提出[14]。 Kolobow 等[15]提出使 用体外呼吸支持让肺脏得到休息.从而缓解 VILI。 Gattinoni 等[16]研究表明,在ARDS 患者应用 ECCO。R 可有效减少气压伤。Terragni 等[17] 发现, 虽然对 ARDS 的患者实施了 PLVS(<6 ml/kg),但还是会 三分之一以上的患者发生 VILI。作者采用联合 ECCO,R,将潮气量继续降至4 ml/kg,以降低 VILI 的发生,结果显示炎性因子产生明显减少。Bein 等[18]对比了 ARDS 患者采用 6 ml/kg 潮气量与 ECCO₂R+3 ml/kg 潮气量的治疗效果,结果显示严 重低氧血症的患者应用 ECCO2R 后会明显缩短机械 通气时间。Moss 等[19] 研究认为, ARDS 患者应用 ECCO₂R治疗后,患者吸气压持续降低。Fitzgerald 等[20]认为 ARDS 患者应用 ECCO₂R 是可行的,结合 低潮气量通气,可以缩短脱机时间,但能否提高生存 率尚待进一步研究。尽管目前 ECCO,R 还是一种探 索中的临床技术,但对于期待减轻 ARDS 患者治疗 中的 VILI 发生, ECCO, R 将是一种很有前景的辅助 通气技术。

3 ECCO, R 在 COPD 的应用

3.1 COPD 的治疗概况 COPD 的急性加重常会继发急性高碳酸血症呼吸衰竭(acute hypercapnia respiratory failure, AHRF),针对这类情况,目前标准的治疗措施是 NIV,然而约有 40%的患者情况比较危重,需要气管内插管和 IMV,这常会导致死亡率增加^[21]。对于 COPD 急性加重并发 AHRF 的患者,

 $ECCO_2R$ 可能是一种预防 NIV 失败,且避免 IMV 使用的较好治疗措施。

3.2 ECCO, R 在 COPD 治疗中的应用 ECCO, R 的 应用,可以增加接受 NIV 治疗的 COPD 患者 CO,的 清除率,因此可以降低呼吸频率、呼气末正压和动态 肺膨胀,从而减少 VILI。避免 IMV 和气管内插管, 可减少镇静类药物使用及其副作用的发生。Pisani 等[22]研究表明,ECCO,R应用后,呼吸频率降低,呼 吸肌做功减少,进而降低动脉二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide, PaCO2)。Kluge 等[23]研究 了 A-V ECCO, R 也称无泵体外肺辅助(pumpless extracorporeal lung assist, PECLA) 在 COPD 患者中应 用的效果,PECLA 应用 24 小时之后可以明显减少 患者体内的 PaCO, 的水平并提高患者体内的 pH 值,90%患者避免了气管内插管和IMV。Burki 等[24]研究 ECCO,R 对于继发高碳酸血症 COPD 患 者的治疗效果,全部20例患者的高碳酸血症和呼吸 性酸中毒都得到了有效缓解,其中9例患者避免了 IMV。Del Sorbo 等[25] 将 ECCO, R 技术用于治疗 NIV 治疗失败的高危风险 COPD 患者,结果表明 ECCO₂R 不仅可以改善呼吸型酸中毒,也可避免气 管插管,与传统治疗组相比,患者插管风险和住院死 亡率明显降低。Abrams 等[26]在 5 例 COPD 急性加 重的患者中应用 ECCO, R 48 小时, 并在 IMV 24 小 时后成功拔除气管插管,所有患者均存活。尽管多 数研究认为 ECCO, R 在 COPD 的治疗中是有效的, 但也有不同观点, Braune 等[27]的研究结果认为, 虽然 56%患者在应用 ECCO, R 后可避免 IMV, 但这些患者 可能会产生较多并发症,影响患者的预后。ECCO,R 确实能够避免 NIV 失败患者接受 IMV 治疗,并有效 缓解 COPD 的急性加重,降低气管插管率和死亡率, 但确切的疗效还有待于临床经验的进一步积累。

4 ECCO, R 在肺移植的应用

- **4.1** 肺移植的概况 肺移植患者在等待供体肺的过程中,常会出现急性加重的气体交换障碍,需要气管插管机械通气治疗。然而,气管插管患者的生存率远低于没有气管插管的患者^[28]。此时,应用 ECCO₂R 来有效避免气管插管,从而减少 VILI、通气相关肺炎等副作用对于肺移植成功尤为重要。
- **4.2** ECCO₂R 在肺移植的应用 Schellongowski 等^[29] 在 20 例需要进行肺移植的患者中应用 ECCO₂R,结果表明,在应用 ECCO₂R 的最初 12 小时内,ECCO₂R 技

术确实可改善这类患者体内的高碳酸血症和酸中毒的情况。在经过 $4\sim11$ 天 $ECCO_2R$ 支持治疗后,19 例(95%)患者成功接受了肺移植,院内生存率高达 75%。Collaud^[30] 研究表明,在进行肺移植之前,应用 $ECCO_2R$ 的患者生存率明显改善。

5 展望

尽管目前 ECCO₂R 还是一种探索中的临床技术,但对无严重低氧血症的 ARDS 患者、急性加重的 COPD 患者、以及肺移植的患者来说,是一个非常理想的辅助治疗措施。

目前,ECCO₂R临床应用还较少,治疗时机的把握、支持模式的选择、并发症的防治以及具体治疗策略的确立还有待进一步的探索,相信随着临床经验的不断积累,ECCO₂R将会成为一种很有前景的辅助通气治疗技术。

参考文献:

- [1] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries [J]. JAMA, 2016, 315(8):788-800.
- [2] Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, et al. Causes and timing of death in patients with ARDS[J]. Chest, 2005, 128(2):525– 532.
- [3] Duggal A, Ganapathy A, Ratnapalan M, et al. Pharmacological treatments for acute respiratory distress syndrome: systematic review[J]. Minerva Anestesiol, 2015, 81(5):567-588.
- [4] Serpa Neto A, Filho RR, Rocha LL, et al. Recent advances in mechanical ventilation in patients without acute respiratory distress syndrome[J]. F1000prime Reports, 2014, 6:115.
- [5] Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(2):160– 166.
- [6] Tasker RC, Peters MJ. Combined lung injury, meningitis and cerebral edema: how permissive can hypercapnia be[J]? Intensive Care Med, 1998, 24(6):616-619.
- [7] Cove ME, MacLaren G, Federspiel WJ, et al. Bench to bedside review: Extracorporeal carbon dioxide removal, past present and future[J]. Critical Care, 2012, 16(5):232.
- [8] Morimont P, Batchinsky A, Lambermont B. Update on the role of extracorporeal CO(2) removal as an adjunct to mechanical ventilation in ARDS[J]. Crit Care, 2015, 19:117.
- [9] Florchinger B, Philipp A, Klose A, et al. Pumpless extracorporeal lung assist: a 10-year institutional experience [J]. Ann Thorac Surg, 2008, 86(2):410-417.
- [10] Camporota L. Barrett N. Current applications for the use of extra-

- corporeal carbon dioxide removal in critically Ill patients [J]. Biomed Res Int., 2016, 9781695.
- [11] Zanella A, Castagna L, Salerno D, et al. Respiratory Electrodialysis. A Novel, Highly Efficient Extracorporeal CO2 Removal Technique [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(6):719 -726.
- [12] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults [J]. Lancet, 1967, 2(7511):319-323.
- [13] Grasso S, Stripoli T, De Michele M, et al. ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(8):761 -767.
- [14] Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study[J]. JAMA, 1979, 242(20):2193-2196.
- [15] Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson TA, et al. Control of breathing using an extracorporeal membrane lung[J]. Anesthesiology, 1977, 46(2):138-141.
- [16] Gattinoni L, Agostoni A, Pesenti A, et al. Treatment of acute respiratory failure with low-frequency positive-pressure ventilation and extracorporeal removal of CO₂[J]. Lancet, 1980, 2(8189): 292–294.
- [17] Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, et al. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection; role of extracorporeal carbon dioxide removal [J]. Anesthesiology, 2009, 111 (4):826 – 835.
- [18] Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al. Lower tidal volume strategy (approximately 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO2 removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(5):847-856.
- [19] Moss CE, Galtrey EJ, Camporota L, et al. A Retrospective Observational Case Series of Low-Flow Venovenous Extracorporeal Carbon Dioxide Removal Use in Patients with Respiratory Failure [J]. ASAIO J, 2016, 62(4):458-462.
- [20] Fitzgerald M, Millar J, Blackwood B, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for patients with acute respiratory failure secondary to the acute respiratory distress syndrome; a systematic review[J]. Critical Care, 2014, 18(3);222.
- [21] Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(2):152–159.
- [22] Pisani L, Fasano L, Corcione N, et al. Effects of Extracorporeal CO2 Removal on Inspiratory Effort and Respiratory Pattern in Patients Who Fail Weaning from Mechanical Ventilation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(11):1392-1394.
- [23] Kluge S, Braune SA, Engel M, et al. Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation [J]. Intensive Care Med, 2012, 38(10):1632-1639.

(转第64页)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.01.15

体外膜肺氧合治疗免疫功能异常患者的研究进展

陈良,龙村,楼松

[关键词]: 体外膜肺氧合;免疫功能异常

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 是体外循环(extracorporeal circulation, ECC) 技术范围的扩大和延伸的典型范例, 是治疗顽 固性心肺功能衰竭的有效手段[1-2]。免疫功能异常 患者常见有两类,一是免疫性疾病:包括自身免疫性 疾病(如系统性红斑狼疮)和原发性免疫缺陷病(如 慢性肉芽肿疾病);二是继发性免疫功能异常:如肿 瘤放化疗之后的患者:另外,一些哮喘患者,因长期 使用激素也会出现免疫抑制。长期以来,医学界认 为 ECMO 治疗免疫功能异常的患者是不合理的,而 肿瘤曾被认为是 ECMO 使用的禁忌证。但随着 EC-MO 相关技术的发展及管理策略的提高, ECMO 适 应证在不断拓宽,随着 ECMO 治疗成功病例的不断 报道,ECMO治疗小儿难治性呼吸衰竭已经没有绝 对的禁忌证[3]。现就 ECMO 治疗免疫功能异常患 者的进展做简要综述。

1 肿瘤

基于目前的研究,肿瘤患者使用 ECMO 有两种情况,一是 ECMO 作为肿瘤(主要是胸肺部肿瘤或颈部肿瘤)手术过程中的辅助手段,为患者提供氧合功能。二是在癌症患者合并难治性心和/或肺功能障碍时,ECMO 作为一种治疗方法,为自身心肺功能恢复提供时间。临床工作中,应根据实际病情,尽量选择静脉-静脉(V-V)ECMO,毕竟静脉-动脉(V-A)ECMO 相对于前者有增加插管处出血、下肢缺血和栓塞等风险。

Smith 等人^[4]首次报道了 2 例 ECMO 辅助下行 气管乳头状瘤切除术的成人患者:第 1 例是 46 岁声 带乳头状瘤男性肥胖患者,人院前发生 2 次心脏

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[陈良(研究生)]

通讯作者: 楼 松, Email: lousongfw@163.com

骤停,经胸部 CT 发现气管隆突上 2.5 cm 处可见 2.3 cm×2.8 cm 气管内肿块,几乎完全阻塞气管,在全身麻醉联合 V-V ECMO 下成功实施肿块切除术;第 2 例为 57 岁气管乳头状瘤男性肥胖患者,合并严重的支气管扩张和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、高血压、糖尿病、慢性肾脏疾病,曾因肿瘤少量出血阻塞气管,并发缺氧性心脏骤停,在 V-V ECMO 辅助下成功实施肿块切除术后顺利出院。ECMO 此时最大的优势在于在保证手术视野清晰且不被干扰的情况下提供气体交换,特别是对于严重肥胖的、气道梗阻的患者获益更大。

Felten 等人[5]报道了1例纵膈肉瘤患者,因肿 瘤巨大,麻醉师不能确定在插管后仍能维持气道通 畅,为安全起见,决定联合 V-A ECMO 进行气体交 换,保证充分的氧合,最后成功实行肉瘤切除术。值 得一提的是,奥地利 Lang 的医疗小组[6]的研究结果 更让人鼓舞,他们系统回顾分析了从 2001 年至 2010 年 V-A ECMO 支持下行胸部恶性肿瘤切除术 的 9 名患者, 平均年龄(54.8±7.5) 岁, 其中 7 名为非 小细胞型肺癌,1名为类癌,1名为滑膜肉瘤。使用 ECMO 的原因包括复杂气道、支气管重建术(5名)、 降主动脉切除术(2名)、下腔静脉切除术(1名);4 名患者采用中心型插管,4名采用外周型插管,而另 外 1 名为联合插管;转机平均时间为(110±19) min, 仅1例患者出现 ECMO 并发症:左侧腹股沟淋巴 瘘。除1名患者因严重肝损伤而死亡外,其他患者 均顺利出院。院外随访发现,3个月、5年的生存率 为分别为 88.9% 和 76.7%。作者认为 V-A ECMO 是复杂胸部手术体外循环安全有效的替代方法。 Lei 等学者[7]在 V-A ECMO 辅助下,对 1 名支气管 鳞状上皮细胞癌肺切除术后患者成功实施隆突切除 成形术。该患者为55岁男性,术前曾化疗接近10 个月,频繁出现咳血、气短,经支气管镜检查发现左 气管黏膜粗糙伴有出血,病理证实为腺鳞癌,考虑患者随时会出现窒息或猝死,不可能耐受长期的治疗,最后医疗小组决定在 V-A ECMO 支持下行隆突切除成形术,术后 10 天出院。另外,有文献^[8]也报道了 V-A ECMO 可成功应用于急性完全气道梗阻的恶性肿瘤患者:该患者为 39 岁男性,右腿成骨性肉瘤肺转移,因肿瘤压迫右主支气管近端出现严重呼吸困难后晕厥,自行恢复后急诊入院,经气管插管后发现通气受阻,血流动力学不稳定,立即辅助 V-A ECMO 治疗,成功行支气管镜肿瘤切除术。

临床中,肿瘤患者因病情发展或放化疗会出现一些心肺并发症,如心脏毒性损伤、肺部感染、放射性肺炎、肿瘤相关的肺功能减退等等,其中约 15% 患者发生急性呼吸衰竭而入住 ICU 治疗,死亡率高达 50% [9]。常规治疗方法包括高频振荡通气(high frequency oscillation ventilation, HFOV)、激素、吸入一氧化氮等可明显改善呼吸衰竭,但对于上述治疗方法无效的急性呼吸衰竭,可考虑使用 ECMO。数据显示 ECMO 治疗恶性肿瘤患儿的肺功能衰竭是合理可行的 [10]。

ECMO 除应用于实体肿瘤外,也可应用于白血病患者。白血病治疗技术快速发展使白血病危重病患者生存率不断提高[11],其中,80%以上的淋巴母细胞白血病患儿可长期存活,而长期的激素治疗和联合化疗引起骨髓抑制、中性粒细胞减少和免疫损伤,容易引发感染导致严重呼吸衰竭,是造成死亡的主要因素之一,需要一种有效的治疗手段。令人鼓舞的是,随着 ECMO 技术和经验的改善,其治疗范围已经扩展到白血病所致的难治性呼吸衰竭,甚至是感染性休克。理论上 ECMO 能增加院内感染的风险,特别是免疫功能异常的患者更是如此,所以ECMO 治疗此类患者存在很大的医疗和道德挑战。

Meister 和他的研究团队^[12]报道了 4 名白血病患儿,在住院期间发生了严重急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS), 3 名患者使用了 V-V ECMO,1 名使用 A-V ECMO;其中 2 名患儿存活;同时白血病患者凝血功能异常及治疗期间使用抗凝药物增加了出血风险,4 名患者 EC-MO 治疗期间输血量都增加,而且是多成分输血。Li 等人^[13]报道了 2 例急性淋巴细胞白血病合并感染性休克患者,经 V-A ECMO 治疗后成功出院。第 1 例患者为 13 岁女性患者,血培养为大肠杆菌和热带念珠菌感染,经积极抗感染,调整抗生素后,患者出现感染性休克和呼吸衰竭,使用 V-A ECMO 治疗 3

天后好转。第2例为21岁男性,外周干细胞移植术 后6个月发生严重尿路感染,后出现感染性休克和 室颤,心肺复苏 38 min 后开始 ECMO 治疗,5 天后 顺利出院。值得一提的是, Gorjup 医疗小组[14]则报 告了1名病情极其凶险的急性淋巴细胞白血病患 者,其在经过3次化疗后出现了中心静脉置管的葡 萄球菌感染,很快发展成感染性休克和 ARDS,经传 统方法治疗后,氧合仍不能改善的情况下行 V-V ECMO 治疗;因长期化疗造成严重骨髓抑制,后者又 引起凝血功能异常,患者出现了胃肠道出血、肺出血 和插管处出血,导致了严重的出血性休克,立即停用 肝素,在监测活化凝血时间和部分凝血活酶时间的 基础上,输入大量止血药和血制品,更换3次膜 肺,ECMO 连续工作 42 天,停机后再使用 Nova 肺行 体外二氧化碳清除(extracorporeal carbon dioxide removal, ECCO₂R); 住院 57 天后成功出院, 1 年随访 肺功能未见明显异常。结合以上病例,研究者[12]认 为儿童白血病引起的败血症、中性粒细胞减少症、血 小板减少症不是 ECMO 治疗的绝对禁忌证,对于合 适的患儿,早期治疗是成功的关键。

ECMO 治疗成人恶性血液病患者的效果也很明显。最近,Wolfforth 和他的团队^[15]报告了一组 EC-MO 治疗成年恶性血液病合并急性肾衰的患者。研究者回顾分析该医疗中心 14 名患者(平均年龄 32岁),血液病包括恶性或高度恶性非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、急性髓性白血病、多发性骨髓瘤;3名患者接受 V-A ECMO,其余患者行 V-V ECMO 治疗,其中 5 名患者在 ECMO 治疗期间第一次化疗。结果显示,所有的患者均出现血小板减少,5 例患者出现大出血,ECMO 支持平均为 8.5 天,院内生存率为 50%,随访 36 个月后所有患者均存活。由此可见,对于合适的恶性血液病患者,ECMO 可明显改善患者长期存活率。

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 是恶性血液病患者治疗的重要手段,但总体来说, ECMO 治疗 HSCT 患儿的呼吸衰竭效果较差^[16],同时也是该领域争议的热点之一^[17-18]。最近, Di Nardo等人^[19]整理了从 1991 到 2012 年体外生命支持组织(Extracorporeal Life Support Organization, ELSO) 中 ECMO 治疗的病例, 筛选出年龄<18 岁的 HSCT 共 29 名患者, 其中 V-A ECMO 17 例, V-V ECMO 11 例, 3 名患者 V-A ECMO 转换成 V-V ECMO; ECMO 治疗平均时间为 7.7 天。结果显示 ECMO 治疗期间死亡率高达 79%, 出院率

仅为10%,死亡原因主要是多器官功能衰竭,严重的出血;由此可见,ECMO治疗HSCT心肺衰竭的成功率不高,甚至低于血液病和肿瘤患者。但研究者也指出,随着近年来HSCT存活率的提高,ECMO治疗HSCT心肺衰竭成功率会不断改善。

Gow 小组^[20]的研究以 ELSO 数据库为基础, 所 以其结果具有一定代表性。他们收集了从 1992 年 至 2008 年注册的 ECMO 病例,筛选出年龄>21 岁恶 性肿瘤或 HSCT 的患者 72 名,其中 47 人(65%)为 实体肿瘤,包括胸部、胸腹部、内分泌、乳腺、生殖泌 尿等多个系统等不同种类的肿瘤,21人(30%)为恶 性血液病患者,包括白血病和淋巴瘤,剩余4名 (6%)患者接受了 HSCT 治疗。ECMO 主要用于治 疗呼吸功能衰竭(75%)的患者和少量心功能衰竭 患者(14%), V-A ECMO 和 V-V ECMO 比例大致相 同。最后72名患者共23人出院(32%)。统计分析 表明 ECMO 治疗肿瘤患者肺功能衰竭的死亡率相 对较高,治疗心功能衰竭效果较好,使用 ECMO 之 前的严重异常呼吸参数意味着患者预后差。死亡率 与性别、年龄、ECMO 类型、ECMO 持续时间、肿瘤类 型等因素无关。ECMO治疗期间,平均每个患者出 现 4 个并发症, 相对于非肿瘤患者而言, 胃肠道出 血、溶血、肾脏功能不全、透析、酸碱平衡紊乱的发生 率比较高;另外,在细菌培养证实感染的患者中,恶 性肿瘤患者的死亡率是非肿瘤患者死亡率的 2.97 倍(P=0.047)。虽然 ECMO 治疗肿瘤患者呼吸衰 竭的死亡率比其他患者要高,但总体治疗的有效性 已经超出了人们的先前的预期。

ELSO 注册数据库中,ECMO 治疗呼吸衰竭的生存率高达 60%,而肿瘤患者只有 33%,之所以差别这么大,有学者^[20]指出这主要是因为肿瘤疾病进展或/和放化疗药物的损害而导致肺功能储备明显下降。此研究提醒 ECMO 医疗小组在把握适应证时,尽量选择肺功能储备良好的肿瘤患者,会增加治疗的成功率,治疗期间一旦出血感染提示患者预后差。同时,ECMO 治疗的并发症和预后明显相关,肿瘤患者因年龄、疾病、治疗措施等因素使其更易发生继发性感染、出血等并发症,可明显降低患者生存率。所以 ECMO 治疗肿瘤患者心肺功能衰竭还有很多问题需要解决^[20]。

2 自身免疫性疾病

自身免疫性疾病是免疫系统对自身机体的成份 发生免疫反应,造成损害而引发疾病。患者常服用

糖皮质激素或细胞毒性药物造成免疫功能异常,会 引起中性粒细胞减少,细胞因子分泌、免疫应答功能 紊乱。而 ECMO 会引起全身炎症反应,刺激细胞因 子合成,故很多医生普遍认为上述患者的 ECMO 治 疗是没有意义,甚至是有害的;还有一种担心是 ECMO 会影响白细胞抗感染的能力,特别是在免疫 功能异常的患者,造成感染难以控制[21]。而事实 是,早在20多年前,研究者[22]通过比较正常状态下 的新生儿和 ECMO 治疗期间新生儿的嗜中性粒细 胞活性发现,ECMO 反而增加了吞噬细胞的活性和 细胞内吞噬能力,即使是 ECMO 治疗 5 天也是如 此:只是此研究并未引起人们足够的重视。后来 Bizzarro 等研究者[23]证实患者持续的感染与吸附于体 外管道和插管的细菌有关,而其吸附的细菌和真菌 完全可以清除。所以 Dalton 医疗小组[21] 认为是 ICU 中患者中性粒细胞减少症的严重程度和持续的 时间与感染的风险和预后有关,而不是 ECMO 的治 疗本身。

有文章指出 ECMO 治疗慢性肉芽肿疾病(chronic granulomatous disease, CGD) 患者呼吸衰竭效果 欠佳,3 例患者均死亡[24-25]。但 Madden 等人[26]报 道了第1例 ECMO 成功治疗 CGD 急性呼吸衰竭的 患者,作者认为积极的诊断和治疗策略是成功的关 键。现在人们已经意识到 CGD 可分为很多亚型,其 病情的严重性是不同的,一些遗传性变型是可以长 期存活,而对于 X 染色体变型的 CGD 不再是 ECMO 治疗的禁忌证。ECMO治疗Wegener's 肉芽肿患者 ARDS 合并肺出血时也很成功[27-28], Rigby MR 等学 者[29]报告了1例自身免疫性 Wegener's 血管炎8 岁患儿,长期口服激素类药物,因上呼吸道感染入 院,诊断为"坏死性肺炎",3天后因低氧血症气管插 管行 HFOV, 因气管内出现新鲜血凝块, 低氧血症难 以纠正,遂行 V-V ECMO 治疗后成功出院。Hohenforst-Schmidt 小组^[30]则报道了1例更复杂的 Wegener's 肉芽肿患者:64 岁老年女性合并肾功能和 肺功能衰竭,入院即开始激素治疗,患者呼吸困难持 续加重,行气管插管辅助呼吸,气管内每小时可引流 出约 200 ml 的血液,调整呼吸机参数,提高吸氧浓 度至100%,低氧血症仍持续不缓解,但患者心脏功 能良好,未使用正性肌力药物。决定使用 V-V EC-MO 治疗,间断使用血浆置换和血液滤过,ECMO 治 疗6天后咳血消失,10天后停机。出院17个月后 随访患者呼吸功能正常。上述病例不但证明免疫功 能异常患者可以使用 ECMO,同时证明了在密切监 测凝血的情况下,完全可以控制出血和凝血之间的平衡,改善患者预后。

另外,对于巨噬细胞综合征、系统性红斑狼疮合并肺出血等其他自身免疫性疾病的心肺衰竭患者,均有 ECMO 治疗成功的病例报道^[31-32]。

3 哮喘或哮喘持续状态

哮喘不同于上述提及的免疫性疾病,它是机体 受抗原物质刺激后引起的病理性免疫反应。很多患 者因长期使用糖皮质激素类药物,免疫功能受到不 同程度的抑制。虽然哮喘治疗措施取得了很大的进 步,但难治性哮喘的发病率仍然比较高,即使采用机 械通气后,死亡率仍高达 7%^[33]。总体来说, ECMO 治疗哮喘的病例相对较少: Newth 及研究团队[34]利 用国家儿童健康和人类发展研究所(National Institute of Child Health & Human Development, NICHD) 的协作儿科急救护理研究网络的数据库,系统回顾 了从 2005 年 1 月 1 日至 2009 年 12 月 31 日 8 个三 级儿科重症监护病房中1~18 岁患者哮喘的 261 个 病例,其中只有 3 名(<1%) 患儿使用 V-A ECMO (转机时间中位数为 139 h)。ECMO 使用率和 EL-SO 注册的数据基本一致:1986 年至 2007 年仅有 64 名儿童使用 ECMO 治疗哮喘[35]。然而 ECMO 治疗 难治性哮喘持续状态比呼吸机更有独特的优势,它 不会引起致命性通气不足或气道损伤,特别是在常 规治疗无效的、致命性哮喘时获益更大; Tonan 等 人[36]报道了1名11岁女性哮喘患儿,经积极药物 和呼吸机辅助呼吸治疗后,高碳酸血症和低氧血症 难以纠正,且出现肾功衰竭和高钾血症(7.3 mmol/ L);使用 V-V ECMO 治疗 4 天后撤机,顺利出院,且 并未出现 ECMO 并发症。近年来也出现了一些 EC-MO 治疗成人哮喘的成功病例。Brenner K 和同事 们[37]去年报道了使用 ECCO, R 技术成功治疗 2 例 成人顽固性哮喘患者, ECCO₂R 除不用氧合外,与 ECMO 没有本质的区别,而且前者正是因为后者的 技术的提高而不断发展,作者在结论中强调,如果患 者哮喘对最佳的药物和机械通气治疗反应欠佳,特 别是体外技术发展成熟的今天,应尽快使用 ECMO 或 ECCO, R 改善患者临床状态, 提高救治成功率。 Iwamoto 研究小组^[38]报道了1 例哮喘持续状态患 者。治疗初始阶段,按照指南使用足量糖皮质激素、 氨茶碱、硫酸镁等药物,并使用呼吸机辅助呼吸,患 者哮喘曾出现好转,但突然出现心脏骤停,成功心肺 复苏后,为避免病情进一步恶化,治疗小组使用了 V -V ECMO,在转机 1 小时后,患者高碳酸血症和呼吸性酸中毒明显改善,2 天后成功撤机,并未出现出血、气压伤、神经损伤等并发症,10 余天后顺利出院。除病例报道外,Zabrocki 等研究者回顾性系统分析提示 ECMO 治疗哮喘持续状态成功率高达83%^[39],所以 ECMO 可以作为哮喘常规治疗无效的替代疗法。但目前关于 ECMO 治疗难治性哮喘还没有一个规范的指南,使用 ECMO 的最佳时机还需要进一步研究^[32]。

需说明的是,ECMO 撤机时机和使用 ECMO 时机一样有时是很难把握的,特别是治疗免疫功能异常的患者,当出现了大量颅内出血或者难治性多器官功能衰竭,很明显是撤机的指征;但对于那些病情没有改变的"稳定"的患者,决定何时停机确实比较困难,因为预测器官不可逆损伤或判断治疗无效的因素都不明确,临床医生只能根据患者的实际病情,结合家属和伦理法律的要求综合判断停机的指征[21]。

ELSO 的注册数据表明,ECMO 治疗新生儿的呼吸衰竭存活率达到 77%,而成人也达到 53%以上,CESAR 试验(conventional ventilation or eCMO for severe adult respiratory failure) 结果和 ECMO 治疗H1N1A 型禽流感所致的急性呼吸衰竭的成功率令人鼓舞,ECMO 治疗呼吸衰竭的适应证在不断扩大^[40]。

4 小 结

对于免疫功能异常的患者,临床医生之所以认为其使用 ECMO 治疗是不合理的,主要有两个原因:一是认为此类患者生存可能性小或者即使生存,生活质量也不高;二是担心 ECMO 治疗免疫功能异常的患者会增加出血和感染的风险。但客观事实是人们对 ECMO 治疗类似患者的效果知之甚少,所以上述担心大部分情况下仅仅是一种推测[41]。考虑到目前治疗免疫功能异常患者病例数相对较少和免疫功能异常患者其疾病本身的特殊性,且在适应证选择、ECMO 管理方面缺乏足够的经验,所以应用ECMO 必须谨慎,但随着 ECMO 技术的发展和经验的积累,ECMO 必将成为该领域心肺功能支持的重要方法,在危重症救治中发挥更重要的作用。

参考文献:

[1] 黑飞龙,楼松,龙村,等. 体外膜肺氧合治疗回顾分析[J].中国 体外循环杂志,2010,8(1):4-8.

- [2] 龙村. 体外膜肺氧合循环支持专家共识[J]. 中国体外循环杂志,2014,12(2):65-67.
- [3] Gail Annich, William Lynch, Graeme MacLaren, et al. ECMO: Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care [M]. 4th.The United States of America: Extracorporeal Life Support Organization, 2012. 274.
- [4] Smith IJ, Sidebotham DA, McGeorge AD, et al. Use of extracorporeal membrane oxygenation during resection of tracheal papillomatosis [J]. Anesthesiology, 2009,110(2): 427-429.
- [5] Felten ML, Michel-Cherqui M, Puyo P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation use for mediastinal tumor resection [J]. Ann Thorac Surg, 2010, 89(3):1012.
- [6] Lang G, Taghavi S, Aigner C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support for resection of locally advanced thoracic tumors [J]. Ann Thorac Surg, 2011,92(1): 264-270.
- [7] Lei J, Su K, Li XF, et al. Ecmo-assisted carinal resection and reconstruction after left pneumonectomy [J]. J Cardiothorac Surg, 2010, 20(5): 89.
- [8] Willms DC, Mendez R, Norman V, et al. Emergency bedside extracorporeal membrane oxygenation for rescue of acute tracheal obstruction [J]. Respir Care, 2012, 57(4): 646-649.
- [9] Azoulay E, Schlemmer B. Diagnostic strategy in cancer patients withacute respiratory failure [J]. Intensive Care Med, 2006, 32 (6):808-822.
- [10] Gow KW, Heiss KF, Wulkan ML, et al. Extracorporeal life support for support of children with malignancy and respiratory or cardiac failure: the Extracorporeal Life Support experience [J]. Crit Care Med, 2009,37(4):1308-1316.
- [11] Azoulay E, Mokart D, Pene F, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium—a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(22):2810-2818.
- [12] Meister B, Zelger B, Kropshofer G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a rescue therapy for leukemic children with pulmonary failure [J]. Br J Haematol, 2010,148(1):126-131.
- [13] Li MJ, Yang YL, Huang SC, et al. Successful extracorporeal membrane oxygenation support patients with malignancy and septic shock [J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 57(4): 697.
- [14] Gorjup V, Fister M, Noc M, et al. Treatment of sepsis and ARDS with extracorporeal membrane oxygenation and interventional lung assist membrane ventilator in a patient with acute lymphoblastic leukemia [J]. Respir Care, 2012, 57 (7): 1178 – 1181.
- [15] Wohlfarth P, Ullrich R, Staudinger T, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with hematologic malignancies and severe acute respiratory failure [J]. Crit Care, 2014,18(1):R20.
- [16] Gow KW, Wulkan ML, Heiss KF, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for support of children after hematopoietic stem cell transplantation; the Extracorporeal Life Support Organization experience [J]. J Pediatr Surg., 2006, 41(4): 662-667.

- [17] Di Nardo M, Locatelli F, Di Florio F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to allogeneic T-cell depleted hematopoietic stem cell transplantation in infants with severe combined immune deficiency; is it feasible [J]? Intensive Care Med, 2014,40(10);1600-1601.
- [18] Hsiao LT, Chung FP, Chiou TJ, et al. The limitations of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Intensive Care Med, 2014, 40(12):1971-1972.
- [19] Di Nardo M, Locatelli F, Palmer K, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric recipients of hematopoietic stem cell transplantation; an updated analysis of the Extracorporeal Life Support Organization experience [J]. Intensive Care Med, 2014, 40(5): 754-756.
- [20] Gow KW, Lao OB, Leong T, et al. Extracorporeal life support for adults with malignancy and respiratory or cardiac failure: The Extracorporeal Life Support experience [J]. Am J Surg, 2010, 199 (5): 669-675.
- [21] Dalton HJ. Extracorporeal membrane oxygenation in the 21st century: a decade of change [J]. Pediatr Crit Care Med, 2011, 12 (6):692-693.
- [22] DePuydt LE, Schuit KE, Smith SD. Effect of extracorporeal membrane oxygenation on neutrophil function in the neonate [J]. Crit Care Med, 1993, 21(9): 1324-1328.
- [23] Bizzarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA, et al. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults [J]. PediatrCrit Care Med, 2011,12(3): 277– 281
- [24] Gupta A, Mckean M, Haynes S, et al. Chronic granulomatous disease presenting as fulminant Aspergillus pneumonitis; a lethal combination [J]? PediatrCrit Care Med, 2009, 10(4);e43-45.
- [25] Ameratunga R, Woon ST, Vyas J, et al. Fulminant mulch pneumonitis in undiagnosed chronic granulomatous disease: a medical emergency [J]. Clin Pediatr (Phila), 2010, 49 (12): 1143-1146
- [26] Madden JL, Schober ME, Meyers RL, et al. Successful use of extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure in a patient with chronic granulomatous disease [J]. J Pediatr Surg, 2012, 47(5):E21-23.
- [27] JosephM, Charles AG. Early extracorporeal life support as rescue for Wegener granulomatosis with diffuse alveolar hemorrhage and acute respiratory distress syndrome: a case report and literature review [J]. Pediatr Emerg Care, 2011, 27(12):1163-1166.
- [28] Barnes SL, Naughton M, Douglass J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation with plasma exchange in a patient with alveolar hemorrhage secondary to Wegener's granulomatosis [J]. Intern Med J, 2012, 42(3): 341-342.
- [29] Rigby MR, Kamat P, Vats A, et al. Controlling intrathoracic hemorrhage on ECMO: help from Factor VIIa and Virchow [J]. Perfusion, 2013, 28(3): 201-206.
- [30] Hohenforst-Schmidt W, Petermann A, Visouli A, et al. Successful application of extracorporeal membrane oxygenation due to

- pulmonary hemorrhage secondary to granulomatosis with polyangiitis [J]. Drug Des DevelTher, 2013, 24(7); 627-633.
- [31] Rossetti E, Bianchi R, Chiusolo F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in a 10-year-old girl with macrophage activation syndrome [J]. Paediatr Anaesth, 2012, 22(9): 937-938.
- [32] Patel JJ, Lipchik RJ. Systemic Lupus-Induced Diffuse Alveolar Hemorrhage Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Report and Review of the Literature [J]. J Intensive Care Med, 2014, 29(2):104-109.
- [33] National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma; full report 2007. Accessed July 23, 2010, at http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf.
- [34] Newth CJ, Meert KL, Clark AE, et al. Fatal and near-fatal asthma in children; the critical care perspective [J]. J Pediatr, 2012, 161(2): 214-221.
- [35] Hebbar KB, Petrillo-Albarano T, Coto-Puckett W, et al. Experience with use of extracorporeal life support for severe refractory status asthmaticus in children [J]. Crit Care, 2009, 13 (2): R29.
- [36] Tonan M, Hashimoto S, Kimura A, et al. Successful treatment of severe asthma associated plastic bronchitis with extracorporeal

- membrane oxygenation [J]. J Anesth, 2012, 26(2): 265-268.
- [37] Brenner K, Abrams DC, Agerstrand CL, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for refractory status asthmaticus: experience in distinct exacerbation phenotypes [J]. Perfusion, 2014, 29(1): 26-28.
- [38] Iwamoto T, Ikeda K, Nakajima H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation is indicated for status asthmaticus refractory to maximal conventional therapy [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2013,110(4):300-301.
- [39] Zabrocki LA, Brogan TV, Statler KD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure; survival and predictors of mortality [J]. Crit Care Med, 2011, 39(2): 364–370.
- [40] Joseph M, Charles AG. Early extracorporeal life support as rescue for Wegener granulomatosis with diffuse alveolar hemorrhage and acute respiratory distress syndrome: a case report and literature review [J]. Pediatr Emerg Care, 2011,27(12):1163-1166.
- [41] Gail Annich, William Lynch, Graeme MacLaren, et al. ECMO: Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care [M]. 4th. The United States of America: Extracorporeal Life Support Organization, 2012.527-530.

(收稿日期:2016-06-04) (修订日期:2016-08-31)

(上接第58页)

- [24] Burki NK, Mani RK, Herth FJF, et al. A novel extracorporeal CO(2) removal system; results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD[J]. Chest, 2013, 143 (3):678-686.
- [25] Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C, et al. Extracorporeal Co2 removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control[J]. Critical Care Med, 2015, 43(1):120-127.
- [26] Abrams DC, Brenner K, Burkart KM, et al. Pilot study of extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate extubation and ambulation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease
 [J]. Ann Am Thorac Soc, 2013, 10(4):307-314.
- [27] Braune S, Sieweke A, Brettner F, et al. The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for a-

- cute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(9): 1437-1444.
- [28] Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(7):763-768.
- [29] Schellongowski P, Riss K, Staudinger T, et al. Extracorporeal CO2 removal as bridge to lung transplantation in life-threatening hypercapnia [J]. Transpl Int, 2015, 28(3):297-304.
- [30] Collaud S, Benden C, Ganter C, et al. Extracorporeal Life Support as Bridge to Lung Retransplantation: A Multicenter Pooled Data Analysis [J]. Annals Thorac Surg, 2016, 102(5):1680-1686

(收稿日期:20018-01-04) (修订日期:2018-01-11)