

· 专家论坛 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.02.01

历史是我们书写的

——写在中国第一例体外循环心脏手术六十周年纪念日

朱德明

时光飞逝,岁月荏苒。

上世纪五十年代,苏鸿熙教授夫妇带着变卖家产购买的人工心肺机从美国辗转欧洲回到建设中的新中国。和许多回到祖国的知识分子一样,苏教授在周恩来总理、叶剑英元帅的支持下,全身性地投入到了医疗领域的创新攻关工作中,1958 年 6 月 26 日在第四军医大学附属第一医院成功完成了我国第一例体外循环心内直视室间隔缺损修补手术,开创了我国心外科领域新纪元。这个首例心内直视手术与当时的西德同行比始于同年,距世界第一例心内手术时间仅仅晚了 5 年。如今,此事过去整整六十年,而创下这一记录的苏老今年已经 103 岁高寿,依然关注着我国心脏外科事业的发展。我们向苏鸿熙教授表示崇高的敬意!感谢他为中国心外科及体外循环事业做出的不朽贡献!见图 1。

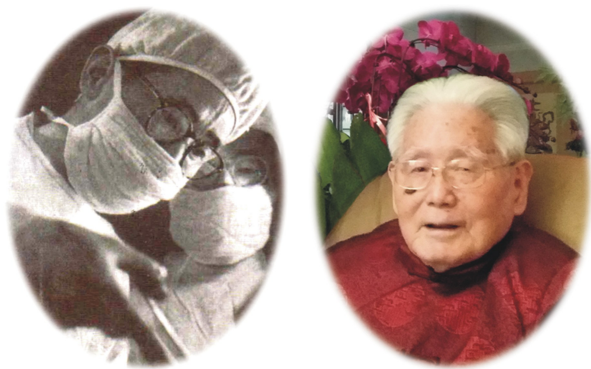


图 1 苏鸿熙教授

几乎与苏老同时完成此类心脏手术的还有上海、北京等地医院的同行,是他们为新中国奠定了心脏外科基石。这些优秀的外科医师同时也是我国体外循环装备与耗材的早期研发者,比如顾恺时、石美鑫、郭加强、李温仁,包括后来的丁文祥、苏肇伉,以

及体外循环界的石慧良、叶椿秀、胡小琴……等老一辈专家教授、科研工作者们,他们呕心沥血,勇于开拓,开发和创造了国产的人工心肺机、氧合器(转碟式、鼓泡式、膜式),并从上海、北京、天津、广州、西安、长春等地纷纷问世,有力地推动了我国体外循环心内直视手术在各地的发展。北京阜外医院成为全国心外科团组培训学习的中心,也是国内手术数量最多、影响力最大的心脏病专科医院。

随着上个世纪 70 年代的改革开放,全国各地三甲医院普遍建立了心胸外科,到二十一世纪目前为止,全国已经有 700 多家医院开展了心脏体外循环手术业务。超过 20 万例的年心脏手术量使我国走在许多发达国家之前,中国成为仅次于美国的全球第二大医疗市场。现今的体外循环事业无论在材料设备、技术水平和管理模式上与 60 年前比较,都有了不可同日而语的巨变。

中国生物医学工程学会体外循环分会(以下简称“学会”)2003 年获得了民政部的正式批准并成立,迄今已有会员 2 000 多人。学会的成立使广大“体外人”有了家的感觉,极大地推动了中国体外循环事业的发展和提高,书写了许多体外循环史上的“第一次”。见图 2。

第一次有了自己的体外循环专业杂志。经国家新闻出版署正式批准于 2003 年创办了《中国体外循环杂志》,并很快在 2004 年成为了“中国科技核心期刊”并保持至今。这是中国唯一的一本心脏体外循环相关专业学术期刊,从创刊起就受到了大家的欢迎。2018 年则从季刊改为双月刊,缩短了发刊周期,扩大了学术影响力,更好的为广大专业人员服务。

第一次有了自己的灌注师注册登记制度。学会建立了体外循环灌注师管理体系,知晓了这支队伍的组成结构,超过 50% 的医生比例是全球唯一。采取了老人老办法,新人新办法,通过登记和考核为国内(含香港地区)专业人员颁发了“体外循环技术合格证”。规定了所有灌注师必须要参加学会组织的

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

学术会议,以学分换取证书的更新资质。

第一次有了自己的本科和继续教育培训基地。学会重视教育,和徐州医学院合作举办了“麻醉系(体外循环方向)的本科班”,编写了大学教科书,负责起临床教学和后期实习,并有了国家承认的带着学士帽毕业的体外循环专业同行。分布在北京、上海、广州多个地区的培训基地也实行了统编教材、同一题库,集中考试,合格发证制度。体外循环专业人员编写多本专业教科书、工具书、临床实用手册,在培养新人、提高从业人员素质上给予了有力的保障。

第一次有了自己的学会网站和国际交流平台。学会建立了网站,通过网络平台进行互动交流,信息共享,完成了全国心脏外科体外循环的每年数据收集和统计,通过白皮书的形式公开发表,成为国内最权威的专业发布,影响深远。积极开展学术交流并将其制度化,多次举办了亚洲、国内、各省市地区间的学术交流大会,邀请国际上和国内的著名专家讲学,传授新技术、新理念。学会还和欧美亚相关专业学会构建合作框架,和日本协会前后签订了两个五年周期的友好交流协议。学会也定期选派体外循环专业人员去国外交流学习或培训。

体制创新引领了学术创新,“体外人”以蓬勃的

朝气,昂扬的斗志,谦逊的姿态不断挑战难点、高点,不但在心脏外科领域使用体外循环技术,也在其他领域如肿瘤治疗、药物中毒、器官移植、气管手术等多学科中得到了应用。体外膜肺氧合(体外生命支持)技术的临床应用引领国内兄弟学会、危重专业的医务人员也来参加培训。通过与 ELSO(体外生命支持组织)的合作,把中国的“体外生命支持”培训工作做得踏踏实实,让这些新技术、新业务造福于患者。现在不但有了归属中国生物医学工程学会旗下的体外循环专业学会,还在中国医师协会下、中国心胸血管麻醉学会下分别建立了体外生命支持分会;一些医院有了独立的体外循环科,也有医院直接建立了“体外生命支持中心”。

第一次……,这些许许多多的“第一次”都是我们“体外人”一步一个脚印走过来的。我们为中国体外循环事业发展取得的成绩而自豪。

第一例手术至今已经一个甲子,而体外循环学会成立不过十五年,我们依旧年轻,还是豆蔻年华,前方的道路还很长,很多事情等待我们去努力。

不忘初心,砥砺前行。

我们“体外人”已经书写了辉煌的历史,我们一定还会更好地书写未来!



图2 中国生物医学工程学会体外循环分会部分记事

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.02.02

体外循环搏动灌注额外附加能量对 血管内皮功能影响的研究

郭 震, 李 欣, 徐凌峰, 常 昕, 李 健, 徐志云

[摘要]:目的 分析心脏手术体外循环中搏动和平流灌注模式下,血流携带能量的大小及对血管内皮细胞功能的影响。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2017 年 7 月本院因单纯心脏二尖瓣病变拟行心脏瓣膜替换或成形手术患者 40 例,随机分为搏动灌注(PP)和平流灌注(NP)两组,通过能量等效压(EEP)和附加血流动力学能量(SHE)计算搏动和平流两种灌注模式在主动脉阻断后即刻、10 min、20 min、30 min 和开放前各时间点血流能量的大小,并检测麻醉诱导后(T1)、主动脉阻断后 30 min(T2)、停机后 30 min(T3)和术后 6 h(T4)内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、白细胞介素(IL)-6、IL-10 和肿瘤坏死因子(TNF)的变化,研究搏动灌注能量传递效率对血管内皮功能和全身炎症反应的影响。**结果** 主动脉阻断后,PP 组各时段 EEP 和 SHE 明显高于 NP 组;ET-1 在 T2 和 T3 时点 PP 明显高于 NP 组;IL-10 在 T2、T3 和 T4 时点 PP 组明显低于 NP 组;组内比较,各细胞因子与基础值(T1)相比均有显著差异;术中尿量 PP 组明显多于 NP 组[(672.71±310.55) ml vs (397.79±171.74) ml];两组肌酐、尿素氮无显著差异。**结论** 与平流模式体外循环相比较,体外循环中采用有效搏动灌注赋予血流更多能量,这些能量作用于血管内皮细胞可能影响内皮因子和炎症因子的分泌。

[关键词]: 体外循环;搏动血流;炎症因子;内皮素-1;一氧化氮

Effect of surplus hemodynamic energy of pulsatile flow on vascular endothelial function during cardiopulmonary bypass

Guo Zhen, Li Xin, Xu Lingfeng, Chang Xin, Li Jian, Xu Zhiyun

Department of Cardiac Surgery, Changhai Hospital, Shanghai Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Xu Zhiyun, Email: zhiyunx@hotmail.com

[Abstract]: Objective To analyze the effect of changes in the magnitude of blood flow energy during pulsatile and non-pulsatile perfusions on vascular endothelial function. **Methods** From January 2017 to July 2017, 40 cases of patients with mitral valve disease scheduled for mitral valve replacement or repair were randomly divided into two groups: pulsatile perfusion (PP) and non-pulsatile perfusion (NP). After aortic occlusion, the magnitude of blood flow energy was calculated using energy equivalent pressure (EEP) and surplus hemodynamic energy (SHE) at time points of 0, 10, 20, 30 minutes after aortic occlusion and before recirculation. The changes in the levels of endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO), interleukin (IL)-6 (IL-6), IL-10 and tumor necrotic factor (TNF) were investigated at time points of anesthetic induction (T1), 30 minutes after aortic occlusion (T2), 30 minutes after CPB (T3) and 6 hours after operation (T4) to investigate the effect of changes in pulsatile flow energy on endothelial function and inflammatory reaction. **Results** The EEP and SHE of PP group were significantly higher than NP group at different time points after aortic occlusion. In PP group, ET-1 measured at T2 and T3 were significantly higher than NP group; IL-10 measured at T2, T3 and T4 were significantly lower than NP group; the intragroup comparison revealed the levels of cytokines were significantly different when

基金项目: 上海市科委医学引导类资助项目(17411971300)

作者单位: 200433 上海,第二军医大学附属长海医院心血管外科(郭 震、徐志云);200030 上海,上海复旦大学附属中山医院心脏外科(李 欣);200030 上海,上海交通大学附属胸科医院心脏大血管外科(郭 震、徐凌峰、常 昕、李 健)

通讯作者: 徐志云, Email: zhiyunx@hotmail.com

compared to the baseline values at T1; the intraoperative urine volume of PP group was significantly higher than NP (672.71 ± 310.55 ml vs 397.79 ± 171.74 ml); there was no significant difference in serum creatinine and urea nitrogen between the two groups. **Conclusion** Pulsatile perfusion provides more blood flow energy during cardiopulmonary bypass and the energy influences the secretion of inflammatory factors from endothelial cells.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Pulsatile flow; Inflammatory factor; ET-1; NO

体外循环技术成功应用于心脏手术已有半个多世纪,随着设备和技术的不断发展,体外循环相关的并发症发生率逐渐降低,并逐渐扩展出心室辅助、体外膜肺氧合以及人工心脏等技术。然而,体外循环作为一种有创的生命支持技术,相关神经系统并发症、凝血功能障碍、重要脏器的灌注不良、全身炎症反应等并发症仍然是术后死亡率的重要影响因素^[1]。这些并发症的发生一定程度上与体外循环中最普遍采用的非生理平流灌注密切相关^[2]。以往不少研究认为搏动比平流血流携带更多能量,这种血流动能进入体内会改善灌注,减轻脏器功能障碍,但平流灌注凭借其安全便捷的优势仍然广泛使用^[3]。搏动灌注有效性评价指标的缺乏和其额外附加血流能量发挥优势的机制不明导致两种灌注模式优劣之争持续存在^[4]。在前期研究中,笔者对如何实现临床有效搏动灌注进行了报告^[5]。因此,本研究选用单纯心脏二尖瓣手术的患者,研究搏动灌注相较平流灌注产生的额外附加能量对血管内皮功能的影响,试图对搏动灌注临床效果做一评价,并对其机理进行初步研究。

1 资料与方法

1.1 患者选择 选取本院 2017 年 1 月至 2017 年 7 月因单纯心脏二尖瓣病变行二尖瓣替换或成形手术的患者 40 例。随机分为搏动灌注 (pulsatile perfusion, PP) 和平流灌注 (non-pulsatile perfusion, NP) 两组,随机化分组方案由 SAS 统计软件产生,采用“信封法”分组。如表 1 所示,两组患者在年龄、身高、体重、体表面积方面均无显著差异 ($P > 0.05$)。排除标准为术前左室射血分数 (ejection fraction, EF) $< 40\%$, 年龄大于 70 岁,同期合并冠心病、房颤及肝肾功能不全、二次手术。

1.2 体外循环与搏动血流的建立 根据前期研究结果,通过升主动脉和上下腔静脉分别插管建立体外循环,利用 4:1 含血停搏液进行心肌保护。心脏完全停搏后按照分组情况进行搏动和平流灌注,流量为 $2.2 \sim 2.6$ L/($m^2 \cdot \min$)。搏动灌注通过滚压泵

表 1 患者基本资料 (n=20)

项目	PP 组	NP 组	P 值
身高 (cm)	164.1 ± 9.8	159.7 ± 7.3	0.068
体重 (kg)	65.4 ± 10.2	62.1 ± 9.5	0.163
体表面积 (m^2)	1.74 ± 0.22	1.71 ± 0.13	0.743
年龄 (岁)	54 ± 9.3	56 ± 11.2	0.262
射血分数 (%)	57.36 ± 5.4	58.71 ± 7.5	
男/女 (n)	9/11	7/13	
诊断: MS/MI (n)	12/8	14/6	
术式: MVR/MVP (n)	16/4	17/3	
体外循环时间 (min)	68 ± 14.9	66 ± 16.3	0.362
主动脉阻断时间 (min)	46 ± 8.2	48 ± 11.4	0.438

注: MS: 二尖瓣狭窄; MI: 二尖瓣关闭不全; MVR: 二尖瓣置换; MVP: 二尖瓣成形。

的变速运动形成搏动血流。搏动参数设置为: 搏动频率 75 次/min, 基础流量 30%; 搏动起始点 30%, 结束点 70% (参数设置详见前期研究^[5])。体外循环选用索林公司 Stockert S5 型人工心肺机 (Sorin Group, Munich, Germany), 美敦力公司 AFFINITY 膜式氧合器 (Medtronic Inc., Minneapolis, USA), 管道微栓滤器均来自宁波菲拉尔公司。

1.3 额外附加能量大小计算 通过 Transonic T402 超声流量计 (Transonic Systems Inc., Ithaca, New York 14850 USA) 测定微栓后流量 (f), Essure Monitoring Kit 压力感受器 (Biosensors International Inc., USA) 测定微栓后压力 (p), 将数据实时导入 PowerLab ML870 (ADInstruments, Bella Vista, NSW 2153, Australia) 数据采集系统, 并通过 labchart (ADInstruments, Bella Vista, NSW 2153, Australia) 软件按照下列公式实时监测和计算能量等效压 (energy equivalent pressure, EEP. $EEP = f \cdot p_{\text{pdt}} / f_{\text{dt}}$, 单位: mm Hg) 和富裕血流动力学能量 [surplus hemodynamic energy, SHE. $SHE = 1332 \times (EEP - MAP)$, 单位: ergs/cm^3]。在主动脉阻断即刻、阻断 10 min、20 min、30 min 和开放前五个时间点计算 EEP 和 SHE。

1.4 内皮因子和炎症因子测定 分别在麻醉诱导后 (T1)、主动脉阻断后 30 min (T2)、停机后 30 min

(T3)、术后 6 h(T4)抽取动脉血检测内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-10 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)。抽取桡动脉血 5 ml,并在 30 min 内 6 000 转离心 8 min 分离血浆后-80℃冷藏,采用酶联免疫吸附法(ELISA 法)测定内皮素 ET-1、IL-6、IL-10、TNF, Griess 试剂法测定 NO。

1.5 统计学方法 统计分析采用 SPSS 16.0 统计分析软件。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间比较采用两样本 *t* 检验。如果方差不齐,则采用秩和检验。组内比较采用重复测量设计的方差分析。计数资料采用卡方检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

血流能量由血流速度和产生的压力形成的流量

压力曲线下的面积计算而得,通过 EEP 和 SHE 两个指标定量测定。研究结果显示,搏动血流携带的能量明显大于平流,微栓后 PP 组 EEP 和 SHE 显著高于 NP 组 1.51~1.60 倍(*P* < 0.05)和 2.02~2.14 倍(*P* < 0.05),组内各时间点无显著性差异(详见表 2),搏动灌注提供了更多的总能量和二倍的额外附加能量。

主动脉阻断 30 min 和停机后 30 min, PP 组 ET-1 明显高于 NP 组,术中各时段与术前无差异,术后 6 h 明显增高,而 NP 组阻断后 30 min 即开始升高;与基础值(T1)相比,PP 和 NP 两组 NO 在停机后 30 min 明显升高,术后 6 h 基本回落至基础值,组间无显著差异;两组 TNF、IL-6 和 IL-10 阻断后较基础值均明显升高, TNF 和 IL-6 组间无显著性差异, IL-10 从阻断后 30 min 至术后 6 h, PP 组明显低于 NP 组,内皮因子和炎性因子结果详见表 3。

表 2 主动脉阻断期间不同时间点两组 EEP 和 SHE 比较结果(*n* = 20, $\bar{x}\pm s$)

项目	组别	阻断即刻	阻断后 10 min	阻断后 20 min	阻断后 30 min	开放前
EEP(mm Hg)	PP 组	223.9±32.8	227.2±37.2	231.8±31.1	224.7±36.9	236.9±35.4
	NP 组	142.3±33.8	147.9±36.2	148.4±34.1	150.6±34.0	148.3±25.7
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
SHE(ergs/cm ³)	PP 组	222 533±47 312	217 675±49 367	221 359±41 598	209 463±51 262	226 874±46 948
	NP 组	107 394±42 019	107 681±45 089	103 471±46 618	106 774±46 616	105 866±36 022
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 各时点内皮因子与炎性因子比较(*n* = 20, $\bar{x}\pm s$)

项目	组别	T1	T2	T3	T4
ET-1(pg/ml)	PP 组	1.32±0.68	1.39±0.66(0.453)	1.42±0.64(0.383)	2.05±0.87(0.021)
	NP 组	1.32±0.46	1.81±0.74(0.023)	2.01±0.93(0.018)	2.39±0.94(0.021)
	<i>P</i> 值	0.839	0.012	0.023	0.132
NO(μmol/L)	PP 组	8.65±4.74	7.37±2.91(0.163)	17.19±6.9(0.015)	6.09±4.4(0.048)
	NP 组	6.53±4.58	6.7±4.47(0.387)	16.68±6.96(0.030)	5.68±3.47(0.039)
	<i>P</i> 值	0.372	0.421	0.198	0.217
TNF-α(pg/ml)	PP 组	4.21±1.01	4.95±1.06(0.021)	7.11±2.61(0.018)	5.1±4.4(0.088)
	NP 组	3.8±2.66	5.2±2.81(0.021)	7.02±4.59(0.012)	5.39±3.25(0.037)
	<i>P</i> 值	0.481	0.376	0.821	0.765
IL-6(pg/ml)	PP 组	19.75±9.27	17.96±2.91(0.433)	31.76±26.66(0.011)	46.06±34.48(0.003)
	NP 组	18.34±0.19	17.71±0.89(0.712)	31.25±15.37(0.009)	39.08±21.26(0.006)
	<i>P</i> 值	0.594	0.892	0.782	0.386
IL-10(pg/ml)	PP 组	3.59±2.25	16.42±11.96(0.003)	242.47±231.05(0.000)	21.27±13.83(0.012)
	NP 组	3.74±2.53	25.6±16.58(0.033)	533.86±415.01(0.000)	40.65±38.55(0.028)
	<i>P</i> 值	0.646	0.023	0.017	0.038

注:括号内为各时间点与组内 T1 比较的 *P* 值。

3 讨论

体外循环中由于全身炎症反应、脏器缺血再灌注损伤、微循环障碍等原因不可避免的会继发术后各种并发症,这一定程度上与平流灌注这种非生理的灌注模式有关。以往的研究认为,搏动血流携带更多的能量,这些额外附加能量可能通过改善微循环、增加脏器血供来改善脏器灌注,但其中机理并不明确^[4]。本研究在确认搏动血流额外附加能量的基础上,分析了血流能量对内皮功能、炎症反应的影响。

血管内皮对调节血管正常的舒缩活性有重要的生理意义,在一定病理条件下,内皮源性收缩与舒张因子的量和活性发生变化,引起血管舒缩功能失调,是引起机体微循环功能障碍的机制之一。ET 和 NO 是最具代表性且相互拮抗的两种物质^[6]。ET 是从内皮细胞分泌的最主要且最长效的内皮收缩因子,广泛分布于神经、内分泌和循环系统,具有强烈的血管收缩作用,也是目前所知唯一能够作用于小于 50 nm 毛细血管的缩血管物质^[7]。ET-1 在细胞因子、缺血、缺氧等应激因素的刺激下迅速合成并分泌入血液,使血管收缩引起外周阻力升高,进一步加重缺氧、内皮细胞损伤、微循环功能障碍。因此,ET-1 含量既反映内皮功能状态,也间接反映了微循环障碍的程度^[8-9]。文献报道,体外循环非搏动灌注患者术中血浆 ET-1 含量持续升高,体外循环结束时达到峰值,与术前或健康者血浆 ET-1 水平差别非常显著,提示非生理性血流和组织缺血再灌注可引起血管内皮细胞的损伤,而高水平 ET-1 可能参与继发性肺动脉高压、血流动力学紊乱和凝血功能障碍^[10-11]。Akira 等研究表明,体外循环术中 ET-1 含量组间差异不明显,但术后 3 h、6 h、9 h 和 18 h 搏动灌注组的 ET-1 含量显著低于非搏动灌注组,提示搏动灌注对内皮细胞损伤较小^[12]。本研究结果表明,非搏动灌注组 ET-1 含量在 T2~T4 各时点均高于 T1,呈持续升高趋势,且在 T2 和 T3 明显高于搏动灌注,提示与搏动灌注组相比,非搏动灌注可能致使脏器灌注不良,处于缺血、缺氧或应激状态,可能引起血管内皮细胞损伤、外周阻力升高和微循环功能障碍。而搏动灌注组在术后 6 h 增高,这种延迟变化现象笔者尚无法解释,有待进一步探讨。

NO 是一种主要由内皮细胞生成,独立存在于血管、心肌和心内膜等部位的内源性血管舒张因子,可

舒张血管平滑肌,扩张微血管,降低血管通透性,增加血流量,对微循环有一定保护作用。但同时又具有介导脏器、组织损伤的细胞毒性作用^[13-14]。体外循环期间高血流冲击、炎症反应、再灌注损伤等均可导致血管内皮细胞不可避免的受损。体外循环时间延长、复温过高,炎性因子和内毒素释放等均可引起诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达,使 NO 释放增加^[15]。本实验结果表明,两组灌注模式在体外循环停机后 30 min NO 含量均迅速升高,术后 6 h 降至术前水平。这可能是机体对炎症反应的应激,体外循环期间机体产生大量的 TNF、IL 等炎性介质诱导 iNOS 表达,NO 的合成和释放增加。

体外循环过程中异物表面接触、缺血再灌注损伤、内毒素释放等因素会促使炎性介质释放,最终引发全身炎症反应综合征,导致脏器功能紊乱、凝血障碍等并发症^[1, 16]。TNF- α 是单核/巨噬细胞、淋巴细胞等激活释放的细胞因子,在炎症反应中起核心作用,是体外循环炎症反应过程中出现最早,最重要的内源性介质之一^[17-18]。可损伤内皮细胞,促进黏附分子表达,刺激其他细胞因子合成,抑制心肌细胞,增强炎症反应,导致脏器损伤^[19]。IL-6 是活化的 T 细胞和成纤维细胞产生的淋巴因子,也是急性反应期反应蛋白合成和炎性细胞积聚的主要因素,可整合早期炎症反应信号,促进炎性因子进一步释放,是反映组织细胞损伤的早期敏感指标^[20]。IL-10 是多细胞源、多功能的细胞因子,调节细胞的生长与分化,参与炎症反应和免疫反应,是目前公认的炎性与免疫抑制因子^[21]。体外循环中组织缺血、缺氧时,IL-10 产生也随之增多,合成晚于致炎因子,具有抑制炎症反应的作用^[22]。本实验结果显示,两组 TNF- α 术中均明显升高,术后 6 h 回落,PP 组回落明显,提示搏动灌注可能更有利于降低术后全身炎症反应。两组 IL-6 和 IL-10 含量在 T2~T4 时间点持续升高,提示两种灌注模式均会激活细胞防御系统。

4 结论

体外循环继发的炎症反应不可避免,与平流灌注相比,采用搏动灌注血流模式可携带更多的额外附加能量,在一定程度上抑制炎症反应,调节内皮功能,改善微循环和脏器灌注,其中的机理尚需进一步探讨。

参考文献:

- [1] Esper SA, Subramaniam K, Tanaka KA. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current strategies for the prevention and treatment of anemia, coagulopathy, and organ dysfunction[J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014,18(2):161-176.
- [2] Salameh A, Kühne L, Grassl M, *et al*. Protective effects of pulsatile flow during cardiopulmonary bypass[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(1):192-199.
- [3] Moazami N, Dembitsky WP, Adamson R, *et al*. Does pulsatility matter in the era of continuous-flow blood pumps[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(8):999-1004.
- [4] Alkan T, Akçevin A, Undar A, *et al*. Benefits of pulsatile perfusion on vital organ recovery during and after pediatric open heart surgery[J]. *ASAIO J*, 2007, 53(6):651-654.
- [5] 郭震, 李欣, 徐凌峰. 有创血压波形监测下体外循环搏动灌注效果初步评价[J]. *中华外科杂志*, 2009,47(23):1801-1804.
- [6] Brettner F, Chappell D, Schwartz L, *et al*. Vascular endothelial dysfunction during cardiac surgery: on-pump versus off-pump coronary surgery[J]. *Eur Surg Res*, 2017, 58(5-6):354-368.
- [7] Bellien J, Iacob M, Monteil C, *et al*. Physiological role of endothelin-1 in flow-mediated vasodilatation in humans and impact of cardiovascular risk factors[J]. *J Hypertens*, 2017,35(6):1204-1212.
- [8] te Velthuis H, Jansen PG, Oudemans-van Straaten HM, *et al*. Circulating endothelin in cardiac operations: influence of blood pressure and endotoxin[J]. *Ann Thorac Surg*, 1996,61(3):904-908.
- [9] Coelho SC, Berillo O, Caillon A, *et al*. Three-Month Endothelial Human Endothelin-1 Overexpression Causes Blood Pressure Elevation and Vascular and Kidney Injury[J]. *Hypertension*, 2018, 71(1):208-216.
- [10] 姜晓芬, 金烈烈, 王明山, 等. 体外循环对血管内皮细胞和内皮素-1 影响的研究[J]. *中国体外循环杂志*, 2003,1(2):75-77.
- [11] Kapoor PM, Subramanian A, Malik V, *et al*. Perioperative endothelin levels in patients undergoing intracardiac repair for tetralogy of Fallot[J]. *J Card Surg*, 2014, 29(5):670-677.
- [12] Sezai A, Shiono M, Nakata K, *et al*. Effects of pulsatile CPB on interleukin-8 and endothelin-1 levels[J]. *Artif Organs*, 2005, 29(9):708-713.
- [13] Burwell LS, Brookes PS. Mitochondria as a target for the cardioprotective effects of nitric oxide in ischemia-reperfusion injury[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2008,10(3):579-599.
- [14] Panthi S, Gautam K. Roles of nitric oxide and ethyl pyruvate after peripheral nerve injury[J]. *Inflamm Regen*, 2017,37(1):20.
- [15] Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies[J]. *Chest*, 1997,112(3):676-692.
- [16] Bronicki RA, Hall M. Cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response: pathophysiology and treatment[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016,17(8 Suppl 1):S272-278.
- [17] Bittar MN, Carey JA, Barnard JB, *et al*. Tumor necrosis factor alpha influences the inflammatory response after coronary surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2006,81(1):132-137.
- [18] de Fontnouvelle CA, Greenberg JH, Thiessen-Philbrook HR, *et al*. Interleukin-8 and tumor necrosis factor predict acute kidney injury after pediatric cardiac surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(6):2072-2079.
- [19] Sethi BS, Kapoor PM, Chauhan S, *et al*. Perioperative levels of tumor necrosis factor- α correlate with outcomes in children and adults with tetralogy of Fallot undergoing corrective surgery[J]. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2014,5(1):38-46.
- [20] Justus G, Walker C, Rosenthal LM, *et al*. Immunodepression after CPB: Cytokine dynamics and clinics after pediatric cardiac surgery - A prospective trial[J]. *Cytokine*, 2017, S1043-4666(17):30085-30086.
- [21] Evora PR, Bottura C, Arcêncio L, *et al*. Key points for curbing cardiopulmonary bypass inflammation[J]. *Acta Cir Bras*, 2016,31 Suppl 1:45-52.
- [22] Allen ML, Hoschitzky JA, Peters MJ, *et al*. Interleukin-10 and its role in clinical immunoparalysis following pediatric cardiac surgery[J]. *Crit Care Med*, 2006,34(10):2658-2665.

(收稿日期:2018-01-14)

(修订日期:2018-01-24)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.02.03

输液加温器在婴幼儿改良超滤保温中的应用

俞瑾, 李帆, 詹海婷, 陈春玲, 韩芳, 马松峰, 郑宏, 王江

[摘要]:目的 评价普通输液加温器在 10 kg 以下婴幼儿改良超滤(MUF)保温中的应用效果。方法 选取体外循环下行先天性心脏病矫治术的 10 kg 以下患儿 42 例,随机分配至常规 MUF 组与输液加温器 MUF 组(H-MUF 组)。H-MUF 组采用普通输液加温器应用于 MUF 管路连接中。比较两组患者术前一般资料,超滤前后红细胞比容(HCT)、血红蛋白(Hb)、鼻咽温度、肛温、停机后止血时间、术后红细胞(RBC)与血浆用量。结果 两组患儿术前一般资料无统计学差异。MUF 后,MUF 组与 H-MUF 组患儿的 HCT 与 Hb 较超滤前均明显提升($P < 0.05$),但两组间无差别($P > 0.05$)。MUF 前,两组患儿的鼻咽温与肛温无统计学差异,但超滤后 MUF 组患儿鼻咽温与肛温均低于超滤前水平($P < 0.05$),也低于 H-MUF 组超滤后水平($P < 0.05$)。MUF 后,H-MUF 组患儿止血时间明显短于 MUF 组($P < 0.05$),H-MUF 组患儿术后血浆用量少于 MUF 组患儿($P < 0.05$),但 RBC 用量两组无统计学差异。结论 利用普通输液加温器实施体外循环 MUF 的保温方法,安全有效,操作简便,有利于婴幼儿心脏手术的体温保护。

[关键词]: 婴幼儿;改良超滤;保温;输液加温器

Application of infusion heater during modified ultrafiltration in infants less than 10 kg undergoing cardiac surgery

Yu Jin, Li Fan, Zhan Haiting, Chen Chunling, Han Fang, Ma Songfeng, Zheng Hong, Wang Jiang

Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang 830054, China

Corresponding author: Wang Jiang, Email: 710985359@qq.com

[Abstract]: Objective To evaluate the effect of ordinary infusion heater during modified ultrafiltration in infants less than 10 kg undergoing cardiac surgery. **Methods** Forty-two cases of infants less than 10 kg who underwent cardiac surgery in our center were selected and divided into routine modified ultrafiltration group (MUF group) and heating modified ultrafiltration group (H-MUF group). In H-MUF group, the infusion heater was installed in pipe connection at the outlet of the ultrafilter. The patients' demographics, HCT, Hb, nasopharyngeal temperature, rectal temperature before and after ultrafiltration were compared between two groups. In addition, hemostasis time and the amount of red blood cells and plasma were also compared. **Results** There were no differences in patients' demographics between the two groups before operation. HCT and Hb in both groups were significantly improved after modified ultrafiltration ($P < 0.05$) compared with pre-ultrafiltration, but no difference was found between the two groups after ultrafiltration. No differences were noted in nasopharyngeal temperature and rectal temperature before ultrafiltration between the two groups, but the temperature in MUF group significantly decreased after modified ultrafiltration ($P < 0.05$), and was lower than H-MUF group after modified ultrafiltration ($P < 0.05$). The hemostasis time of H-MUF group was shorter than MUF group ($P < 0.05$), and the amount of plasma used postoperatively was also less ($P < 0.05$), although there was no difference in red blood cells dosage. **Conclusion** The insulation method of using infusion heater during modified ultrafiltration in infants less than 10 kg undergoing cardiac surgery is safe and effective, which is easy to operate. It offers a number of advantages which are beneficial for body temperature protection in infants undergoing cardiac surgery.

[Key words]: Infants; Modified ultrafiltration; Insulation; Infusion heater

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2017D01C339)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院麻醉科(俞瑾、李帆、詹海婷、陈春玲、郑宏、王江),手术室(韩芳),小儿心外科(马松峰)

通讯作者:王江,Email:710985359@qq.com

随着心脏外科技术的发展与小儿先天性心脏病普查工作的不断扩大化,越来越多的低龄先天性心脏病患儿被及早发现并有希望接受手术治疗康复。10 kg 以下婴幼儿由于低体重、血容量少,对体外循环预充血液稀释的反应最为强烈,即便是全血预充,

也常常造成血液过度稀释、肺水肿、凝血功能紊乱等严重并发症。改良超滤(modified ultrafiltration, MUF)^[1]通过停机后对血液的浓缩,能够有效减轻肺水肿、降低容量负荷,降低血液中的炎性介质,已经在 10 kg 以下婴幼儿体外循环中常规使用。然而,MUF 时由于管路连接与设计方式不同,绝大多数 MUF 未采用保温措施,当超滤时间较长时极易造成患儿体温的下降,不利于凝血功能与术后康复。为此,本研究采用普通输液加温器应用于 MUF 管路连接中,操作方便并能有效在 MUF 中实施保温,效果确切,应用简便。

1 资料与方法

1.1 患儿资料 本研究经新疆医科大学第一附属医院伦理委员会同意(批号:20161210-14),所有患儿均由家属签署知情同意书。选取 2017 年 1 月至 7 月期间在本院行体外循环下先天性心脏病矫治术的患儿 42 例,随机分配至常规 MUF 组(MUF 组)与输液加温器 MUF 组(H-MUF 组),每组各 21 例患儿。纳入标准:体重 ≤ 10 kg,拟在全身麻醉体外循环下行先天性心脏病矫治术。排除标准:年龄大

于 2 岁者,微创心脏手术不需要体外循环支持者,既往有恶性高热家族史患儿。

1.2 体外循环设备及预充 所有患儿体外循环均使用 STOCK-SC 型人工心肺机,膜肺采用 MAQUET 10000 型(VKMO 10000,德国),国产 1/4 管道(东莞,科威)连接,超滤器采用国产中空纤维血液超滤器(东莞,科威,儿童型,0.3 m²)。预充采用复方氯化钠注射液排气后替换为 1.5 U 悬浮红细胞,100 ml 血浆与 50 ml 白蛋白(20%)。输液加温器采用 ANIMEC 进口输血/输液加温器(AM-301-5B0,日本)。

1.3 MUF 与输液加温器连接方法 两组 MUF 均采用 A-V 连接方式,在主动脉与腔静脉回流管之间建立侧路连接,超滤器入口端与动脉管路连接,超滤器出口端与腔静脉管路连接(图 1abc)。H-MUF 组将超滤器出口端的管路使用常规输血器管路替代连接,以延长管道长度,排气后按照输液加温器的凹槽形状嵌入(图 1a)。体外循环预充时,同时对超滤管路进行预充排气,之后绕泵备用(图 1b)。具体连接方式和血流走向见图 2ab。停机后 MUF 过程中流量控制在 10~15 ml/(kg·min),根据血压变化不断调整超滤速度,MUF 时间控制在 10 min 左右。根据滤液量

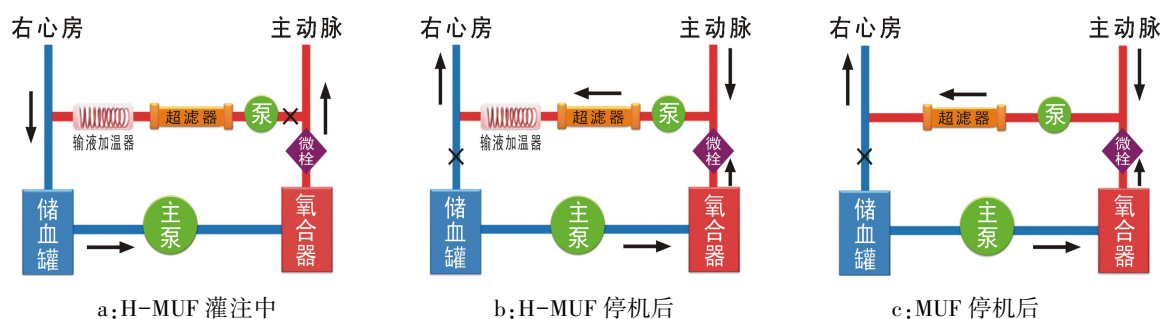


图 1 MUF 与输液加温器连接方法示意图



图 2 MUF 与输液加温器连接方法

使用适度负压(50 mm Hg),同时评估滤出量不断添加复方氯化钠注射液进入储血罐中。超滤过程中,输液加温器的温度设置为 36℃(该型号加温器配置 36℃与 39℃两个档位)(图 2c)。H-MUF 组除应用输液加温器外,其余调节手术室温度、保温毯使用时间等措施均与 MUF 组相同。

1.4 监测与检测指标 于术前、MUF 前后抽取动脉血 2 ml 应用血气分析仪(GEM Premier 3500)测定红细胞比容(hematocrit, HCT)与血红蛋白(hamoglobin, Hb),记录超滤前后鼻咽温度与肛温,停机后止血时间(手术医生开始止血至关闭胸腔的时间)、术后红细胞与血浆用量(Hb<110 g/L 时输红细胞,监测 ACT>140 s 或手术医生判定胸腔引流量较多时领取血浆)。

1.5 统计分析 所有数据统计采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料应用 *t* 检验,计数资料应用卡方检验分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 MUF 组与 H-MUF 组患儿在年龄、体重、术前 HCT、术前 Hb、手术病种、体外循环时间及阻断时间方面的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 超滤前后 HCT、体温与超滤量 MUF 后,MUF 组与 H-MUF 组患儿的 HCT 与 Hb 较超滤前均明显提升,差异有统计学意义($P < 0.05$),但两组间无差别($P > 0.05$)。MUF 前,两组患儿的鼻咽温与肛温无统计学差异,但超滤后 MUF 组患儿鼻咽温与肛温均低于超滤前水平($P < 0.05$),也低于 H-MUF 组超滤后水平($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 其他相关指标 MUF 后,H-MUF 组患儿止血时间明显短于 MUF 组($P < 0.05$),H-MUF 组患儿术后血浆用量少于 MUF 组患儿($P < 0.05$),但红细胞用量两组无统计学差异。见表 3。

表 1 两组患儿一般资料比较($n = 21$)

项目	MUF 组	H-MUF 组	<i>t</i> 值/ χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(月)	8.33±1.42	7.98±1.58	0.76	0.45
体重(kg)	7.53±1.57	7.14±1.63	0.79	0.43
术前 HCT	0.332±0.02	0.330±0.03	0.25	0.80
术前 Hb(g/L)	114.5±23.3	106.8±29.8	0.93	0.36
ASD/VSD/其他(n)	10/10/1	9/10/2	0.386	0.82
体外循环时间(min)	33.27±5.73	31.89±5.51	0.80	0.43
主动脉阻断时间(min)	22.48±3.62	20.99±3.96	1.27	0.21

注:ASD:房间隔缺损;VSD:室间隔缺损。

表 2 两组患儿超滤前后指标比较($n = 21, \bar{x} \pm s$)

项目	MUF 组	H-MUF 组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
转中超滤前 HCT	0.253±0.033	0.246±0.04	0.62	0.54
转中超滤前 Hb(g/L)	76.3±12.0	73.8±11.3	0.70	0.49
MUF 后 HCT	0.351±0.04 *	0.342±0.05 *	0.64	0.52
MUF 后 Hb(g/L)	126.3±18.1 *	133.8±10.9 *	1.63	0.11
超滤前鼻咽温(℃)	37.13±0.86	37.25±0.92	0.44	0.66
超滤前肛温(℃)	37.04±0.58	37.21±0.61	0.93	0.36
超滤后鼻咽温(℃)	35.79±0.31	37.20±0.35	13.82	<0.01
超滤后肛温(℃)	35.88±0.40	37.18±0.38	10.80	<0.01
超滤总量(ml)	425.33±88.72	436.29±79.41	0.42	0.68

注:* 是与转中超滤前比较 $P < 0.05$ 。

表 3 两组患儿其他指标比较($n = 21, \bar{x} \pm s$)

项目	MUF 组	H-MUF 组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
停机后止血时间(min)	15.23±3.55	7.37±2.98	7.77	<0.01
术后红细胞用量(ml)	89.22±25.36	75.82±20.34	1.89	0.07
术后血浆用量(ml)	110.35±15.42	56.48±19.11	10.05	<0.01

3 讨论

MUF 自 1991 年被 Naik 首次报道后^[2],一直被广泛应用于小儿体外循环心脏手术当中。小儿特别是婴幼儿因体重小,预充液带来的血液稀释会严重影响其心肺及全身各系统功能。停机后 MUF 能够在短时间滤出机体内多余水份,提高 HCT、胶体渗透压、凝血因子,起到浓缩血液的作用。多项研究表明,MUF 能够缓解心肌水肿、改善肺功能与肺血管阻力,降低炎症因子,有效处理剩余机血,并对于术后凝血功能具有明显的改善作用^[3-5]。

体外循环后低温会严重影响凝血功能,降低凝血酶活性与血小板黏附功能,并常导致心脏传导减慢、心肌收缩力降低,引发心率减慢及各种心律失常^[6-7]。尽管在小儿心脏手术麻醉中采用了调节手术室温度、保温毯等保温措施,但 MUF 后的温度降低经常被忽略。由于 MUF 在停机后进行,常常会由于与室温间的温差造成患儿核心体温的不断下降。因条件限制,大部分灌注医师不采用任何 MUF 保温措施,通过将患儿温度复温至较高水平再停机超滤,或者提高室温,并且缩短 MUF 时间来延缓患儿体温的下降,然而,将患儿温度复温至较高水平容易引起血管内皮细胞损伤并且不利于体外循环后患儿脑功能恢复;此外,过高的室温会造成术者不适并且不利于感染控制,而超滤时间过短往往会影响到 MUF 的效果。为此,本研究探寻利用普通输液加温器连接于 MUF 管路中,对患儿超滤后体温保持的结果证实该方法操作简便,效果确切。

本研究 H-MUF 组应用普通输血器的管道替换了超滤器出口端管路,以达到延长管路,增加管路与加温器接触面积的效果。H-MUF 组在管路连接上仅增加了一段输血管路(140 mm)便于使用输液加温器,增加了 12.5 ml 预充量,对整体预充量影响轻微。两组患者超滤后 HCT 均较超滤前明显提升,达到了 MUF 的预期效果。结果证实,超滤后 H-MUF 组患儿鼻咽温与肛温均与超滤前水平持平,无明显下降趋势;而普通 MUF 组患儿经相同时间 MUF 后体温明显降低,并且低于正常值,即便是使用保温毯,也很难将温度再复至正常水平,不利于患儿术后的恢复。李刚等^[8]在婴幼儿 MUF 中也曾采用变温方法,但应用的是膜式氧合器自带的变温器,虽然效果确切,但超滤血液又重新经过了膜肺。林剑兵等^[9]也曾采用加温器进行 MUF 保温,但加温器加热原理不同,相比之下,应用普通输液加温器缠绕更为

简便。

此外,虽然 H-MUF 没有进一步减少患儿术后红细胞用量,但明显降低了血浆用量并且减少了创面切口的渗血、缩短了外科医生的止血操作时间。术后 H-MUF 血浆用量减少,可能与超滤后中心体温保护较好,有利于正常凝血功能的恢复有关。因普通输血管壁较体外循环同型号管道薄,故缠绕管道时需防止其打折,应顺其自然弯度连接。本研究所有 42 例患儿 MUF 均顺利完成,无管路打折、管道崩裂等不良事件发生。

综上所述,更换超滤器出口端管路,利用普通输液加温器实施体外循环 MUF 的保温方法,安全有效,操作简便,有利于婴幼儿心脏手术患儿的体温保护。

参考文献:

- [1] Ziyaeifard M, Alizadehasl A, Massoumi G. Modified ultrafiltration during cardiopulmonary bypass and postoperative course of pediatric cardiac surgery. *Res Cardiovasc Med*, 2014, 3(2):e17830.
- [2] Naik SK, Knight A, Elliott MJ. A successful modification of ultrafiltration for cardiopulmonary bypass in children. *Perfusion*, 1991, 6(1): 41-50.
- [3] Kotani Y, Honjo O, Osaki S, *et al*. Effect of modified ultrafiltration on postoperative course in neonates with complete transposition of the great arteries undergoing arterial switch operation. *Circ J*, 2008, 72(9): 1476-1480.
- [4] Harvey B, Shann KG, Fitzgerald D, *et al*. American Society of ExtraCorporeal Technology's International Consortium for Evidence-Based Perfusion and Pediatric Perfusion Committee. International pediatric perfusion practice: 2011 survey results. *J Extra Corpor Technol*, 2012, 44(4): 186-193.
- [5] Mejak BL, Ing RJ, McRobb C, *et al*. Cryoprecipitate and platelet administration during modified ultrafiltration in children less than 10 kg undergoing cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol*, 2013, 45(2):107-111.
- [6] Gong P, Zhang MY, Zhao H, *et al*. Effect of mild hypothermia on the coagulation-fibrinolysis system and physiological anticoagulants after cardiopulmonary resuscitation in a porcine model. *PLoS One*, 2013, 8(6):e67476.
- [7] Oncel MY, Erdevi O, Calisici E, *et al*. The effect of whole-body cooling on hematological and coagulation parameters in asphyxial newborns. *Pediatr Hematol Oncol*, 2013, 30(3): 246-252.
- [8] 李刚, 苟大明, 杜磊, 等. 变温式改良超滤改善婴幼儿心脏手术的预后. *中国体外循环杂志*, 2008, 6(4): 193-196.
- [9] 林剑兵, 郑振雄, 阮秀璇. 常温体外循环联合加温改良超滤对先心病患儿凝血功能的影响. *延边医学*, 2014, 35(12): 210-211.

(收稿日期:2017-12-01)

(修订日期:2018-01-09)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.02.04

优化改良超滤用于婴幼儿心脏手术的临床效果研究

张小贞, 李 刚, 王树伟, 郑惠灵, 刘 洁, 杨巧玲

[摘要]:目的 探讨优化改良超滤技术用于婴幼儿心脏手术的临床效果研究。方法 采集解放军第一五三中心医院 2015 年 12 月至 2016 年 12 月 166 例 8 kg 以下在体外循环下行心脏手术的患儿。用随机数字表法分为 A、B 两组。A 组为对照组,采用经典改良超滤;B 组为实验组,采用优化改良超滤+回输管道剩余机血。比较两组患者的用血量、红细胞比容及术中、术后的临床结果有无差异。结果 166 例患者均顺利完成手术,改良超滤结束后、手术结束后实验组红细胞比容明显高于对照组($P < 0.05$);实验组术后重症监护室留置时间、呼吸机辅助时间低于对照组($P < 0.05$),差异有统计学意义,超滤后实验组患者的红细胞比容在正常范围,基本不再输入异体血,因此实验组超滤后红细胞用量为零。结论 优化改良超滤技术+回输管道剩余机血较经典改良超滤技术可减少库血用量,降低异体输血带来的风险,缓解血源紧张的问题,并且缩短机械通气时间、重症监护室留置时间,降低住院费用。

[关键词]: 优化改良超滤;体外循环;婴幼儿;节约用血

Effect of modified ultrafiltration in infant cardiac surgery

Zhang Xiaozhen, Li Gang, Wang Shuwei, Zheng Huiling, Liu Jie, Yang Qiaoling

Department of Cardiovascular Surgery of People's Liberation Army 153 Central Hospital, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: Yang Qiaoling, Email: xsl_one@126.com

[Abstract]: **Objective** To explore the clinical value of modified ultrafiltration (MUF) technique in saving blood during extracorporeal circulation in infants. **Methods** Cardiac surgery was performed under extracorporeal circulation for 166 infants under 8 kg from December 2015 to December 2016. The infants were randomly divided into group A and group B, while group A is the control group with conventional ultrafiltration and classic improved ultrafiltration, group B is experimental group with MUF. The hematocrit, ultrafiltration volume, blood transfusion, residual blood volume, ventilation assist time, postoperative intensive care unit length of stay were measured in different groups. **Results** There was no statistical difference in hematocrit between the two groups. The total amount of hematocrit and ultrafiltration volume in the experimental group were significantly higher than those in the control group, while the blood transfusion, ventilation time, intensive care unit length of stay were lower than the control group. **Conclusion** MUF technique and autologous blood salvage can reduce the amount of blood transfusion, improve the stability of hemodynamics in infants after cardiac surgery, shorten the intensive care unit stay time, and may reduce hospital costs.

[Key words]: Optimized; Modified ultrafiltration; Extracorporeal circulation; Infants; Blood saving

库血预充是现有婴幼儿心脏手术体外循环(extracorporeal circulation, ECC)常用的技术,但是异体血输注引发的全身免疫反应以及库存血液中的钾离子、乳酸、游离血红蛋白、大量炎性因子和补体片段随贮存时间的延长均有大幅增加。因此,如何减少异体血的使用量成为 ECC 各阶段关注的重点之一,这就要求更加规范、精细的 ECC 管理策略。2015 年 12 月至 2016 年 12 月,笔者对本中心 166 例在 ECC 下行心脏手术的 8 kg 以下患儿分别采用两种改良

超滤(modified ultrafiltration, MUF)技术,观察分析异体血输入量,以达到减少异体血的用量及维持血流动力学稳定的目的。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本实验为前瞻性随机对照单盲实验,经医院伦理委员会讨论通过后实施。选取 8 kg 以下先天性心脏病患儿,采用随机数字表法分为 A 组(对照组)、B 组(实验组),每组 83 例。排除标准:术前红细胞比容(hematocrit, HCT) ≥ 0.50 的紫绀患儿。A 组采用经典 MUF。B 组采用优化 MUF 技术+回输管道机血。

作者单位: 450000 郑州,解放军第一五三中心医院心脏外科
通讯作者: 杨巧玲, Email: xsl_one@126.com

1.2 ECC 技术 患者均采用静脉吸入复合麻醉, Stockert S3 型人工心肺机, 西京国产膜肺, 同款超滤器。采用乳酸林格液预充管道及膜肺进行排气, 加入 20% 人血白蛋白 10~15 g, 根据术前 HCT 值加入适量新鲜浓缩红细胞 1~1.5 U, 后将膜肺及管道内的乳酸林格液全部排出。术中采用浅低温全流量灌注, HCT 维持在 0.24 以上。A 组: 在 ECC 复温期间开始行常规超滤 (conventional ultrafiltration, CUF), 停机后行经典 MUF, 血流方向从主动脉供血管经超滤泵到超滤器再回流至右心房。经典 MUF 管道连接方式见图 1。B 组: 复温期间行 CUF, 停机后行优化 MUF, 流量 10~15 ml/(kg·min), 血流方向从主动脉供血管经超滤泵至超滤器, 经内径为 2 mm 的灌注小辫回输至右心房, 静脉管道内约 70 ml 的血液全部回收至氧合器, 当氧合器内血液降至最低时加入 300 ml 左右乳酸林格液, 超滤同时主泵缓慢还血以补充机体血容量, 至所有血液回输至动脉微栓过滤器时停止超滤, 时间在 8~12 min。拔出静脉插管, 中和鱼精蛋白时, 改变超滤泵的方向, 将管道及超滤器内的机血从主动脉供血管全部回输至患者体内。优化 MUF 管道连接方式见图 2。

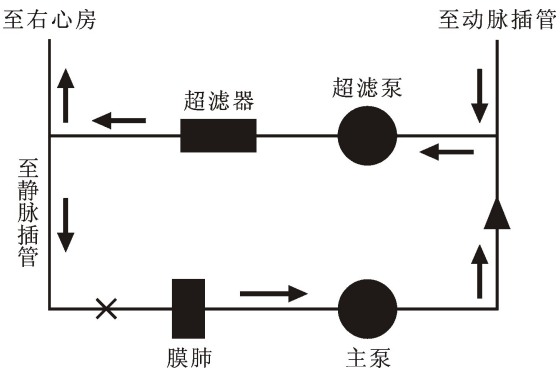


图 1 经典 MUF

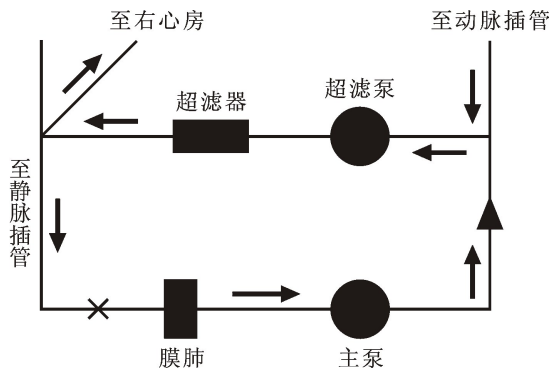


图 2 优化 MUF

1.3 监测指标 分别监测两组患者手术时间、体外循环时间、主动脉阻断时间、改良超滤时间、术中最低鼻咽温、预充库血量、体外循环中用血、超滤量、剩余机血量、停机后尿量, 观察手术开始前、体外循环中、体外循环结束后、超滤结束后、手术结束后和术后 3 h HCT 的变化; 观察术后 ICU 时间、术后住院时间、呼吸机辅助时间、超滤后血浆用量、超滤后红细胞用量、术后使用呋塞米、引流量的变化及术后并发症等指标。

1.4 统计学处理 全部数据采用 SPSS 22.0 软件进行统计学处理, 数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计数数据采用卡方检验, 计量数据采用非参数检验, $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 一般临床资料 两组患者术前性别分布、年龄、体重、诊断等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组病例特点 (n=83)

项目	A 组	B 组	P 值
男 (n)	43	47	0.533
年龄 (月)	6.8±3.9	6.7±3.5	0.862
体重 (kg)	5.8±1.9	5.9±1.9	0.735
室间隔缺损 (n)	45	53	0.207
房间隔缺损 (n)	12	16	0.407
肺动脉狭窄 (n)	6	7	0.773
法洛四联症 (n)	7	9	0.599
其他 (n)	6	6	1

2.2 两组术中数据结果 两组患者手术时长、ECC 时长、主动脉阻断时长、术中最低鼻咽温比较差别无统计学意义 ($P > 0.05$), 实验组 MUF 时间、滤液总量明显高于对照组 ($P < 0.05$), 预充库血量、ECC 中用血、剩余机血和停机后尿量低于对照组 ($P < 0.05$), 差异有统计学意义, 见表 2。

2.3 两组手术前后和 MUF 前后 HCT 结果 两组患者手术开始前 (T0)、ECC 中 (T1)、ECC 结束后 (T2)、术后 3 h (T5) HCT 比较差别无统计学意义 ($P > 0.05$), MUF 结束后 (T3)、手术结束后 (T4) 实验组 HCT 明显高于对照组 ($P < 0.05$), 差异有统计学意义, 见图 3。

表 2 两组病例术中数据 (n=83, $\bar{x}\pm s$)

项目	A 组	B 组	P 值
手术时间 (min)	235±85	215±55	0.073
体外循环时间 (min)	105±60	112±71	0.493
主动脉阻断时间 (min)	50.5±32.5	55.5±34.5	0.338
改良超滤时间 (min)	4±9	11.5±15	<0.001
术中最低鼻咽温 (°C)	30.5±1.35	30.5±1.4	1
预充库血量 (U)	1.65±0.35	1.5±0.5	0.026
体外循环中用血 (U)	0.45±0.15	0.4±0.1	0.012
滤液总量 (ml)	300±213	425±287	0.001
剩余机血量 (ml)	100±99.6	40±94.3	<0.001
停机后尿量 (ml)	75±35	57.5±22.5	<0.001

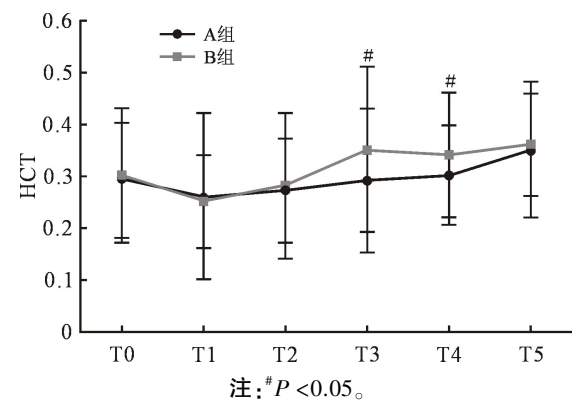


图 3 两组 HCT 比较

表 3 两组患者术后临床结果 (n=85)

项目	A 组	B 组	P 值
ICU 时间 (h)	29.5±5.3	27.6±2.1	0.002
术后住院时间 (d)	7.15±2.1	7.17±1.4	0.942
呼吸机辅助时间 (h)	10.6±3.2	9.5±1.9	0.007
超滤后血浆用量 (ml)	118±38.3	114±36.7	0.493
超滤后红细胞用量 (U)	0.37±5.2	0	—
术后使用呋塞米 (mg/kg)	2.5±6.6	2±7.9	0.636
引流量 (ml)	80±55	70±50	0.222
心律失常 (n)	2	1	1
二次入 ICU (n)	4	1	0.364
二次气管插管 (n)	1	2	1
切口愈合不良 (n)	6	1	0.122
临时起搏器应用 (n)	0	1	1
死亡 (n)	1	0	1

2.4 两组术后 实验组术后 ICU 留置时间、呼吸机辅助时间明显低于对照组 (P < 0.05), 差异有统计

学意义,超滤后实验组患者的 HCT 在正常范围,未再输入异体血,术后住院时间、超滤后血浆用量、术后使用呋塞米及引流量两组比较无统计学差异 (P > 0.05)。两组患者均顺利停机,其中对照组 1 例法洛四联症术后低心排出量综合征患者死亡,无与 ECC 和超滤相关并发症发生。见表 3。

3 讨论

目前婴幼儿先天性心脏病手术趋向低龄、小体质量和高难度复杂的手术,甚至向胎儿的方向发展^[1-2]。这就对心脏外科技术及相匹配的麻醉、ECC、术后监护等管理提出了更高的要求,以确保手术顺利进行,减少术后并发症。使用库血预充仍是传统的 ECC 技术必不可少的,但输血会给先天性心脏病患儿带来诸多不利影响,除了可能导致血液传染病的传播,还会引起术后感染和炎症的发生,机械通气、ICU 停留和住院时间的延长,死亡率以及术后出血风险的增加等等^[3]。另外,当下血液资源的短缺,因备血不足而暂缓择期手术时有发生,如何减少血制品的应用同时降低输血相关并发症的发生,是临床医生所面临的难题^[4],也是 ECC 管理策略各阶段关注的要点。阜外医院通过实施 ECC 管路迷你化等策略来减少预充,从而达到少输血甚至不输血的目的^[5],以缓解“血荒”及减少输血而造成的术后并发症,但该项技术需要团队配合,从改变理念到更新技术需要一个过程。

超滤技术是 ECC 中实现节约用血目的的重要手段,特别是 MUF,可以利用 ECC 管道中的残余血液进一步浓缩,排出体内多余水分,浓缩红细胞与血红蛋白,减少术中术后血制品输入量^[6]。随着技术的不断精进,优化 MUF 将其优点发挥到极致,并有效的处理剩余机血,通过改变超滤泵的方向,将其管道内所有机血在中和鱼精蛋白过程中全部回输至患者体内,充分起到节约用血的目的。本次病例实验组 HCT 在超滤结束后和手术结束后较对照组高,增加了血液中红细胞、血小板及凝血因子的浓度^[7],术后凝血功能改善,且在关胸过程中减少机血的输注,创面渗血减少,大大缩短关胸时间,减少术后出血和血制品的输入量,降低输血相关并发症。另外,因需将管道内所剩机血全部回输,所以超滤时间比对照组长,同时超滤液量较对照组多,有效的减轻肺水肿、改善肺功能,缩短了机械通气时间和 ICU 停留时间,相应的降低住院费用;减轻心肌水肿,改善心室收缩功能和舒张顺应性,维持血流动力学稳定。

ECC 是一种非生理性的血液循环过程,会对机体造成全身炎症反应综合征,同时大量的预充液和异体血的输入更加重对机体的损害,尤其是对于各器官发育不完善、功能不成熟的婴幼儿,就需要更加规范、精细的 ECC 管理方法。优化 MUF 技术虽然极大的发挥了它的优势,但也有其缺点:①延长手术时间,需团队观念上的认可及配合;②超滤泵对主循环造成窃血,影响心输出量及脑供血量,超滤时应严格监控血压及中心静脉压,根据情况调整主泵的流量以维持循环稳定;③造成患者体温下降,超滤时应注意变温水箱(38℃)、手术室房间温度(24℃)等保温设备的使用,以确保患者复温满意(中心温度 35.5℃,鼻咽温度 36.5℃)^[8];④体内水分快速滤出,易造成电解质紊乱,超滤结束后,立即检测血气指标。

在 ECC 心脏手术中,优化 MUF 技术作为节约用血的策略,不是单独存在的,外科医生、麻醉师和灌注师必须在理念上给予认可和支持,且应与其他措施综合应用(如提高麻醉质量、降低机体应激反应、控制性降压;加强外科止血,减少围术期失血;严格掌握输血指征;纤溶酶等药物及血浆代用品的使用等),才能最大限度地减少库血的输入^[6]。

参考文献:

- [1] el-Zein C, Ilbawi MN. Recent advances in neonatal cardiac surgery[J]. World J Surg, 2008, 32(3):340-345.
- [2] Pedersen LM, Pedersen TA, Ravn HB, *et al*. Outcomes of pregnancy in women with tetralogy of Fallot[J]. Cardiol Young, 2008, 18(4): 423-429.
- [3] Iyengar A, Scipione CN, Sheth P, *et al*. Association of complications with blood transfusions in pediatric cardiac surgery patients[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 96(3):910-916.
- [4] 龙村,段欣. 心脏外科手术中节约用血[J]. 中国体外循环杂志, 2012, 10(1):1-2.
- [5] 刘晋萍,冯正义,崔勇丽,等. 低体重患儿围体外循环期实施新节约用血策略的研究[J]. 中国体外循环杂志, 2012, 10(1): 6-9.
- [6] 张鲁英,梁家立,张倩,等. 两种不同超滤技术在二尖瓣置换术中影响输血量的研究[J]. 中国体外循环杂志, 2014, 12(1): 21-23.
- [7] 程伟,萧颖彬,钟前进. 改良超滤在婴幼儿体外循环中的应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(2):152-154.
- [8] 赵举. 小儿改良超滤方法改进与应用扩展[J]. 中国体外循环杂志, 2016, 14(1):62-64.

(收稿日期: 2017-08-31)

(修订日期:2018-01-29)

《中国体外循环杂志》编辑部重要通知

《中国体外循环杂志》经上级批准并备案 2018 年由季刊转为双月刊,每双月 28 日出刊,仍保持 64 页不变。

根据部队管理和上级规定,本刊不再收取版面费、审稿费、广告费等,但仍向作者支付稿费,向作者和读者免费赠送期刊。

本着节约资源和成本的原则,本刊将在 2019 年开始不再免费赠送个人纸质版杂志(作者除外),故请需要本刊的个人读者提供可用的邮箱,杂志编辑部将免费提供 PDF 格式的电子版杂志,或前往“中国生物医学工程学会体外循环分会”网站下载。

为促进学术交流,提高学术影响力及稿件质量,本刊将于每年评选上一年度的优秀论文 6~10 篇并给予一定的奖励。

中国体外循环杂志编辑部

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.02.05

婴幼儿体外循环白蛋白预处理对围术期凝血影响的初步研究

唐显赫, 张建峰, 郭 珊

[摘要]:目的 观察体外循环(CPB)下行简单先天性心脏病(CHD)矫治手术的婴幼儿,经白蛋白预处理管路后对其围术期凝血功能的影响。**方法** 选取6个月~2岁,体重5~8 kg,首次在CPB下行CHD矫治手术的40例患儿,随机分为实验组(D组)和对照组(C组),每组20例。D组在CPB管路晶体预充后加入人血白蛋白10 g循环5 min,C组在CPB 5 min后加入人血白蛋白10 g,选取麻醉诱导后(T1)、出手术室前(T2)两个时点,行常规实验室检查测定血常规、高岭土血栓弹力图(TEG)检测凝血功能。记录患儿术前基本资料、CPB时间、主动脉阻断时间、回重症监护室(ICU)后1 h、2 h、4 h的胸引量、围术期血制品用量、肝素化前及CPB改良超滤(MUF)后血红蛋白(Hb)浓度及血小板(Plt)计数。**结果** C组患儿回ICU后1 h、2 h胸引量平均值高于D组,但无统计学意义;两组患儿围术期血制品用量无统计学差异。同T1时点相比:T2时点的Plt计数显著降低($P<0.01$)且组间比较C组明显低于D组($P<0.05$);T2时点的反应时间(R)凝血时间(K)延长($P<0.05$), α 角、最大振幅(MA)显著缩小($P<0.01$),但组间比较无统计学意义。**结论** 经过CPB手术后,简单CHD患儿凝血因子活性减低、血小板功能下降,但大部分在正常范围内;纤维蛋白原功能降低,略低于正常水平;白蛋白预充管路可缓解血小板数量的下降,有减少术后胸引量的趋势。

[关键词]: 体外循环;白蛋白;凝血;血小板

Effect of albumin coating of circuit on perioperative coagulation in pediatric patients with congenital heart disease

Tang Xianhe, Zhang Jianfeng, Guo Shan

Department of Anesthesia, Tangshan Maternity and Child Care Hospital, Tangshan 063000, China

Corresponding author: Guo Shan, Email: privateconversa@sina.com

[Abstract]: Objective To observe the effect of albumin coating of cardiopulmonary bypass (CPB) circuit on perioperative blood coagulation in pediatric patients with congenital heart disease. **Methods** Forty patients with congenital heart disease from six months to two years old, were enrolled and randomized into two groups: the control group (C) and the design group (D). The D group received the prime with 10 g albumin for 5 minutes before CPB and the C group received the prime with 10 g albumin 5 minutes after the initiation of CPB. Preoperative demographic data, the chest drainage at 1, 2, and 4 hours in ICU, perioperative use of blood were recorded. Kaolin-Activated Thromboelastography and Blood routine were measured after anesthesia induction (T1) and before leaving the operation room (T2). **Results** The median of chest drainage at 1 hour and 2 hours and transfusion of blood products were similar between the two groups. There was significant difference between the C Group and D Group in platelet count reduction ($P<0.05$). The value of R (reaction time) and K (coagulation time) increased in both groups compared with T1 ($P<0.05$), and the value of α deg and MA (attainment of maximum amplitude) significantly decreased ($P<0.01$), but no differences were found between the two groups. **Conclusion** The platelet count reduction can be mitigated by albumin coating before CPB. There is a trend that pediatric patients treated with albumin coating before CPB output less chest drainage.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Human albumin; Blood coagulation; Platelet

作者单位: 063000 唐山, 唐山市妇幼保健院麻醉科(唐显赫), 心胸外科(张建峰); 300457 天津, 泰达国际心血管医院体外循环科(郭珊)

通讯作者: 郭珊, Email: privateconversa@sina.com

早期试验证实:相对于其他胶体,预充液中极少量的白蛋白(0.0375 g/100 ml)就可以减少血小板的损失^[1]; Kamra C等学者^[2]研究指出对于体外循

环(cardiopulmonary bypass, CPB)下冠状动脉旁路移植术患者,加入人血白蛋白(2.5 g)的预充液可明显缓解术后血小板(platelet, Plt)的减少。先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)低体重患儿有其特殊性:术前营养不良者比例较高,同时肾小球滤过率、肾血流量、肾小管的再吸收及排泄功能尚未成熟,使用人工胶体安全剂量低,因此依照本中心常规:低体重患儿 CPB 使用 10 g 人血白蛋白,在保证其安全、维持合适胶体渗透压的情况下,观察人血白蛋白预处理管路对围术期凝血功能的影响,以期对婴幼儿血液保护提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择 经本院伦理委员会同意([2015]-0113-2 号),患儿家属知情,选取年龄 6 个月~2 岁体重 5~8 kg,首次在 CPB 下行 CHD 矫治手术的 40 例患儿。入选标准:房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭、肺动脉瓣狭窄、右室双腔心、右室流出道狭窄。排除标准:术前诊断为法洛四联症及以上病种,心功能Ⅱ级以上,有严重营养不良,肝肾功能、血液生化、凝血功能异常的患儿,拟行胸腔镜下手术的患儿。剔除标准:血栓弹力图(thromboelastograph, TEG)结果显示与临床症状不符的、考虑原因为人为操作不当出现的误差。终止研究标准:晨起体重测量与之前体重差别较大、超出本研究标准的患儿;术中发现病种诊断与术前不符,不适合本研究的;患儿在麻醉诱导期间出现意外,导致患儿病情加重的。按照随机数字表分为实验组(D 组)和对照组(C 组),每组 20 例。

1.2 麻醉方法 两组均采用吸入静脉复合全麻,麻醉后至 CPB 前,以变温毯保温,维持直肠温度在 35~36℃,手术前常规桡动脉和颈内静脉穿刺。麻醉方法标准化,常规麻醉诱导插管,诱导药物使用咪达唑仑 0.1~0.2 mg/kg,芬太尼 5~10 μg/kg、维库溴铵 0.1~0.15 mg/kg;间断给予芬太尼 10~20 μg/kg、维库溴铵 0.2~0.3 mg/kg,咪达唑仑 0.1~0.2 mg/kg。诱导后患者经口插入气管插管,以 50%氧气进行机械通气,潮气量设置为 8~10 ml/kg,维持动脉氧分压>80 mm Hg,动脉二氧化碳分压在 35~45 mm Hg。氨甲环酸总用量 30 mg/kg,以 10 mg/kg 于外科切皮前持续泵入。

1.3 CPB 方法 使用 Stocker-SC 型人工心肺机,非搏动血流灌注。患儿采用国产东莞科威中空纤维膜

式氧合器,非肝素涂层 PVC 管路(天津塑料研究所小小婴儿型),抬高氧合器至其出口高度平行于机器主泵,缩短管路,配合负压吸引。D 组在 CPB 管路晶体预充(复方电解质 500 ml)结束后加入人血白蛋白 10 g(德国贝林 20%人血白蛋白 50 ml/支)循环 5 min,加入琥珀酰明胶 150 ml、去白悬浮红细胞 1 U(150 ml)、肝素 10 mg、氨甲环酸 0.15 g、甘露醇 4 g、碳酸氢钠 1 g,排出多余晶体(350 ml)并再循环 5 min(水箱 37℃、流量 1 L/min、通气血流比 0.5~0.6:1);C 组在 CPB 开始 5 min 后加入人血白蛋白 10 g。采用中度血液稀释[血红蛋白(hemoglobin, Hb) 80~90 g/L],CPB 开始 1 min 后行血液及变温毯降温,水温与体温温差<10℃。在浅中低温(鼻咽温 30~33℃),中、高流量灌注[120~160 ml/(kg·min)]下在鼻咽温低于 33℃时阻断升主动脉,经主动脉根部灌注晶血比 4:1 氧合血高钾心脏停搏液:首次灌注 20~30 ml/kg 体重,每隔 30~40 min 重复灌注 1 次 10~15 ml/kg 体重。心内操作完成后,开始复温,水温与血温的温差<10℃,复温至鼻咽温 37~37.5℃,直肠温度 36~37℃。当心脏节律规则、心肌收缩有力、血压稳定时,逐渐减低灌注流量,停止 CPB,行改良超滤(modified ultrafiltration, MUF),超滤后血红蛋白(Hamoglobin, Hb)浓度达 100~120 g/L。鱼精蛋白、肝素 1:1(1 mg 鱼精蛋白:100 U 肝素)中和后将机器余血交予麻醉师。

1.4 观察指标 记录患儿术前基本资料(性别、月龄、体重、术前诊断)、CPB 时间、主动脉阻断时间;回重症监护室(ICU)后 1 h、2 h、4 h 的胸引量,围术期血制品用量;肝素化前及 MUF 后 Hb 浓度及 Plt 计数。选取麻醉诱导后肝素前(T1)、出手术室前(T2)两个时点,行常规实验室检测血常规、TEG(TEG 5000 型、Haemoscope 公司、美国)检测凝血功能,记录 TEG 检测指标:反应时间(R)、凝血时间(K),α 角、最大振幅(MA 值)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学分析软件,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,组内比较采用重复测量方差分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿的一般资料 两组患儿在性别、月龄、体重、T1 时的 Hb 浓度及 Plt、CPB 时间、主动脉阻断时间等基本情况比较统计学无差异,两组患儿具有可

比性,详见表 1。

2.2 不同时点 TEG 检测值的比较 ①R 值:与 T1 比较,两组的 T2 均有不同程度的下降($P < 0.05$),但平均值仍在正常范围内,D 组($P = 0.713$)和 C 组($P = 0.682$)两组组间未见统计学意义。进一步分析可知,出手术室前,60.3%D 组患儿和 61.9%C 组患儿 R 值均在正常范围之内。②K 值:相对于 T1, T2 时点 D 组和 C 组也显著延长($P < 0.05$),平均值略低于正常范围,但 D 组($P = 0.264$)和 C 组($P = 0.307$)两组组间未见统计学意义。③ α 角:相对于 T1, D 组和 C 组 T2 时点 α 角显著缩小($P < 0.01$),平均值低于正常范围,但 D 组($P = 0.401$)和 C 组($P = 0.237$)两组组间未见统计学意义。④MA 值:与 T1 比较,两组的 T2 均有明显下降($P < 0.01$),即 Plt 功能减低,但平均值均在正常范围内, T1 和 T2

时点 D 组($P = 0.612$)和 C 组($P = 0.214$)组间比较未见统计学意义。进一步分析可知,出手术室前, 57.2%D 组患儿和 53.9%C 组患儿 MA 值均在正常范围之内。详见表 2。

2.3 CPB 后的参数比较 ①MUF 后 Hb 浓度:与 T1 时点比较, T2 无统计学差异($P > 0.05$);两组患儿 T2 时点组间比较无统计学意义($P = 0.729$)。②Plt:与 T1 比较,两组的 T2 均明显降低($P < 0.01$),但 T2 时点, C 组的 Plt 下降更为明显,与 D 组组间比较差异有显著性,有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 3。③回 ICU 后 C 组 1 h、2 h 的胸引量平均值高于 D 组,术后出血倾向更为明显,但无统计学意义;回 ICU 后 4 h 胸引量两组患儿无统计学差异。详见表 4。④两组患儿围术期血制品用量无统计学差异。详见表 5。

表 1 两组患儿一般资料比较(n=20)

项目	D 组	C 组	P 值
月龄	9.5±2.4	9.2±3.9	0.750
体重(kg)	6.9±0.9	7.2±0.6	0.318
男/女(n)	6/14	8/12	0.613
T1 Hb(g/L)	111±13	109±14	0.756
T1 Plt($\times 10^9$ /L)	222.8±37.5	230.4±41.1	0.672
CPB 时间(min)	60.1±23.4	49.9±23.9	0.348
主动脉阻断时间(min)	37.4±9.4	31.6±13.9	0.289

表 2 两组患儿 TEG 不同时点检测各值比较(n=20, $\bar{x} \pm s$)

TEG 参数	D 组			C 组		
	T1	T2	P 值	T1	T2	P 值
R(min)	7.1±2.9	8.9±2.0	0.031	7.4±3.2	9.1±1.9	0.044
K(min)	2.7±1.1	5.0±2.4	0.023	2.2±1.0	4.7±1.7	0.016
α 角(deg)	49.7±12.5	39.3±10.8	0.002	54.7±10.9	36.8±10.4	0.004
MA 值(mm)	60.9±4.8	53.5±4.7	0.000	60.1±4.9	50.7±8.1	0.007

注:各值组间比较无显著差异 $P > 0.05$ 。

表 3 两组患儿体外循环后 Hb 及 Plt 数值比较(n=20, $\bar{x} \pm s$)

TEG 参数	D 组			C 组		
	T1	T2	P 值	T1	T2	P 值
Hb(g/L)	111±13	105±8.6	0.413	109±14	106±11	0.876
Plt($\times 10^9$ /L)	222.8±37.5	171.6±21.0	0.004	230.4±41.1	135.9±17.4	0.001

注:Plt C 组 T2 时与 D 组 T2 相比有显著差异 $P = 0.02$ 。

表 4 两组患儿回 ICU 后胸腔引流量($n=20, \bar{x}\pm s$)

回 ICU 后	D 组	C 组	P 值
1 h 胸腔引流量(ml)	14.1±3.6	19.5±7.4	0.06
2 h 胸腔引流量(ml)	25.3±5.4	32.6±7.1	0.10
4 h 胸腔引流量(ml)	31.6±4.9	34.0±3.9	0.862

表 5 两组患儿围术期血制品用量($n=20, \bar{x}\pm s$)

项目	D 组	C 组	P 值
悬浮红细胞(ml)	160.0±50.28	173.5±47.0	0.764
血浆(ml)	43.0±48.5	45.0±43.0	0.923

3 讨 论

CPB 技术的日趋成熟推动了心脏外科发展并减少了术后并发症,但关于人血白蛋白的使用一直存在争议,且 CPB 相关的凝血功能障碍导致术后出血仍无法避免,这对各脏器发育仍不成熟的婴幼儿来说考验更是严峻,如何保护患儿凝血功能是减少 CPB 术后并发症的重中之重。

经研究证实:低白蛋白血症是增加危重患者死亡率和并发症的独立危险因素^[3];2004 年里程碑式的 SAFE(saline versus albumin fluid evaluation)研究结果发表,也明确了作为危重症患者的复苏液人血白蛋白是安全的,不会增加死亡率^[4],本中心低体重及复杂 CHD 患儿,常规使用人血白蛋白。传统凝血检测仅反映凝血全程的某个阶段,不能体现凝血全貌,而 TEG 为全血检测,综合了凝血过程中血浆成分(凝血因子、纤维蛋白)和细胞组分(血小板、红细胞、白细胞)对凝血的贡献^[5];Kah-Lok Chan 等^[6]对 100 名择期手术的患儿及 25 名成人健康志愿者进行高岭土激活剂 TEG 检测,证实 6 个月以上婴幼儿 TEG 参数可参考成人区间;Elizabeth K Sewell 等^[7]对足月生产的 30 名新生儿进行了 TEG 检测,证实出生 30 天内的新生儿 TEG 参数与婴幼儿及成人有所不同。参照国外报道,本研究 TEG 范围参考产品指南。

本研究发现:相对于 T1,T2 时点两组患儿的 R 值延长、K 值升高、 α 角缩小、MA 值降低,这说明经过 CPB 手术,凝血因子活性减低、纤维蛋白原功能变差、血小板功能变弱,患儿处于凝血和抗凝不平衡状态,究其原因因为血液与异物表面接触、毛细血管通透性增加、激活了系统炎性反应,血管内皮损伤,纤

维蛋白积聚,血小板消耗^[8]。两组患儿的 R 值在 T2 时点平均值仍在正常范围内低限,分析原因,入选患儿均为简单 CHD,病情较轻,CPB 时间短、损伤有限,患儿的凝血因子在无外源性补充的情况下可基本正常。两组患儿的 K 值、 α 角在 T2 时点平均值略低于正常范围,分析原因,入选患儿为婴幼儿,肝、肾等重要脏器发育尚不成熟,经 CPB 手术后、纤维蛋白原功能下降,虽经 MUF 将其浓缩,仍略低于正常水平,但这并未导致关胸难度增大或回到 ICU 后需补充血制品(冷沉淀或新鲜冰冻血浆)以减少出血量。两组患儿的 MA 值在 T2 时点平均值仍在正常范围内,分析原因,据报道,当 Plt 低于 $20\times 10^9/L$ 且有相关症状为输注指征^[9],这说明血小板的代偿功能是十分强大的,两组患儿 CPB 后血小板的数量虽然下降,余下的血小板仍能维持基本的凝血功能;但本研究入选的患儿病种相对较轻、CPB 时间短,不能排除在体重低于 5 kg 的婴儿及或复杂 CHD、长时间 CPB 时 MA 值结果出现统计学差异。

两组患儿经 CPB 中悬浮红细胞的使用及 MUF 后进一步血液浓缩,Hb 基本可达到术前水平;Plt 下降到术前水平的 1/3~1/2,相较 D 组,C 组 Plt 明显下降($P=0.02$)。分析原因:CPB 激活了全身炎症反应(systemic inflammatory response, SIRS)、造成血管内皮损伤^[10];而 D 组人血白蛋白先于其它血液成份接触 CPB 中的异物表面,可早期吸附在异物表面,阻止了纤维蛋白原和血小板粘连,保护血管内皮多糖-蛋白质复合物,维持了血管壁完整性,阻止间质水肿,维持微循环的完整性^[11]。Dubniks 等^[12]在大鼠试验中的研究、Blanloeil 等^[13]回顾分析的 1954 年至 2000 年与血液稀释相关文献同样证实了这一

理论。显而易见,人血白蛋白预处理涂抹管路缓解了 SIRS 爆发,减轻了血液破坏,保护了血小板。

该研究两组患儿回 ICU 后 1 h ($P = 0.06$)、2 h ($P = 0.10$) 胸腔引流量虽无统计学显著差异,但也表现出 C 组较 D 组的胸腔引流量增多趋势,但这种趋势尚未达到需要补充血制品(悬浮红细胞、血浆)标准(胸腔引流量 $> 4 \text{ ml/kg}$)。分析原因,血小板数量急剧下降及功能受损是导致 CPB 心脏外科手术后非外科出血的重要原因^[14],而白蛋白对正常凝血机制无影响,并可抑制血小板的激活,通过抗凝血酶 III 加强对 Xa 因子的抑制^[15];相较于 D 组白蛋白早期覆盖异物表面,减少异物对 Plt、白细胞的激活程度^[16]结果就是两组患儿血小板功能平均数虽然仍在正常范围内,但 C 组显著较少的数量,结合血小板功能减低,引起了胸腔引流量增多的趋势。

本研究有以下几点不足:第一,入选患儿病情较轻、CPB 时间相对较短,对围术期凝血功能影响结果有局限性。第二,入选患儿主刀医生非同一人,手术操作和血液保护意识不尽相同,可能会影响到实验结果。第三,由于经费受限,本实验采用的是普通 TEG 检测,未结合肝素酶对比检测以鉴别肝素是否中和完全,仅以抗凝血酶原时间做简单指导。

综上所述,人血白蛋白预处理管路可显著缓解婴幼儿 Plt 数量的下降,有减少术后胸腔引流量的趋势,但这需要更多的病种及病例数进一步研究、考证。

参考文献:

- [1] Palanzo DA, Zarro DL, Montesano RM, *et al*. Albumin in the cardiopulmonary bypass prime: how little is enough[J]. *Perfusion*, 1999, 14(3):167-172.
- [2] Kamra C, Beney A. Human albumin in extracorporeal prime: effect on platelet function and bleeding[J]. *Perfusion*, 2013, 28(6): 536-540.
- [3] Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, *et al*. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(10): 2536-2540.
- [4] Younker J, Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) Investigators (2006). Commentary: Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) Investigators (2006). Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study[J]. *Nurs Crit Care*, 2007, 12(3):168-169.
- [5] Bolliger D, Tanaka KA. Roles of thromboelastography and thromboelastometry for patient blood management in cardiac surgery[J]. *Transfus Med Rev*, 2013, 27(4): 213-220.
- [6] Chan KL, Summerhayes RG, Ignjatovic V, *et al*. Reference values for kaolin-activated thromboelastography in healthy children[J]. *Anesth Analg*, 2007, 105(6):1610-1613.
- [7] Sewell EK, Forman KR, Wong EC, *et al*. Thromboelastography in term neonates: an alternative approach to evaluating coagulopathy[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2017, 102(1):F79-F84.
- [8] Moret E, Jacob MW, Ranucci M, *et al*. Albumin-Beyond Fluid Replacement in Cardiopulmonary Bypass Surgery: Why, How, and When[J]? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 18(3): 252-259.
- [9] Ignjatovic V, Than J, Summerhayes R, *et al*. The quantitative and qualitative responses of platelets in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery[J]. *Pediatr Cardiol*, 2012, 33(1):55-59.
- [10] Hartog CS, Kohl M, Reinhart K, *et al*. A systematic review of Third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed[J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(3):635-645.
- [11] Loeffelbein F, Zirell U, Benk C, *et al*. High colloid oncotic pressure priming of cardiopulmonary bypass in neonates and infants: implications on haemofiltration, weight gain and renal function[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 34(3):648-652.
- [12] Dubniks M, Persson J, Grande PO. Plasma volume expansion of 5% albumin, 4% gelatin, 6% HES 130/0.4, and normal saline under increased microvascular permeability in the rat[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(2): 293-299.
- [13] Blanloeil Y, Trossaert M, Rigal JC, *et al*. Effects of plasma substitutes on hemostasis[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2002, 21(8): 648-667.
- [14] Navickis RJ, Haynes GR, Wilkes MM. Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(1):223-230.
- [15] 白凯,苏肇伉,朱德明. 人体白蛋白和羟乙基淀粉在体外循环围术期应用的若干问题[J]. 《国外医学》麻醉学与复苏分册, 2005, 26(5):268-271.
- [16] 陈良,吕琳,姚婧鑫,等. 白蛋白预处理管路对主动脉弓置换患者血小板功能和凝血功能的影响[J]. 中国体外循环杂志, 2016, 14(3):148-153.

(收稿日期:2017-10-24)

(修订日期:2017-12-11)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.02.06

改良 Morrow 手术治疗肥厚型梗阻性 心肌病的中远期结果

刘 帅,任崇雷,陈 磊,王 嵘,肖苍松,吴 扬,王 瑶,高长青

[摘要]:目的 总结分析改良 Morrow 手术治疗肥厚型梗阻性心肌病(HOCM)中远期随访的临床结果。**方法** 2003 年 3 月至 2014 年 12 月,62 例患者接受外科手术治疗肥厚型梗阻性心肌病,所有患者均行改良 Morrow 手术。患者的平均年龄为 (39.6 ± 15.1) 岁,其中男性 43 例,女性 19 例。所有患者在全麻、中度低温体外循环下行扩大的室间隔心肌切除术(改良 Morrow 术),术中常规行经食管超声心动图(TEE)监测。患者术后每年随访并行超声心动图、心电图检查,通过对比术前、术中、术后一周及随访时 TTE 和心电图结果,评估左心室流出道梗阻解除效果及心律失常的发生。采用 Kaplan-Meier 生存曲线评估患者远期存活率。**结果** 所有 62 例患者住院期间无死亡,均顺利出院,未发生严重并发症(室间隔穿孔、完全性房室传导阻滞等)。超声心动图结果显示术后左室流出道压差(LVOTG)下降幅度较大[(17.0 ± 13.6) mmHg vs (88.1 ± 34.4) mmHg; $P = 0.0000$],术后室间隔厚度较术前有明显的变化[(12.8 ± 4.1) mm vs (28.1 ± 8.8) mm; $P = 0.000$]。术后二尖瓣前叶收缩期前向运动现象以及二尖瓣关闭不全的程度于术前比较明显减轻甚至消失。平均随访 (67.5 ± 47.2) 个月(12~146 个月),随访率 96.7%(60/62)。随访发现 1 例死亡,原因不详,其中仅 8 例患者偶有轻度胸闷或头晕症状,其症状较轻未影响正常工作和生活,余 52 例患者无症状,全部患者的心功能均改善明显。术后 1 年、5 年、10 年的经胸超声(TTE)提示 LVOTG 等超声心动图指标与术后早期无明显差别。术后 1 年存活率 100%,5 年存活率 97.6%,10 年存活率 97.6%。**结论** 改良 Morrow 手术是治疗 HOCM 最有效的方法,可以彻底解除左心室流出道梗阻,无复发,患者症状明显改善或消失,心功能明显改善,远期存活率高。

[关键词]: 肥厚型梗阻性心肌病;改良 Morrow 术;生存率

The mid and long term follow-up of extended septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy

Liu Shuai, Ren Chonglei, Chen Lei, Wang Rong, Xiao Cangsong, Wu Yang, Wang Yao, Gao Changqing

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

Corresponding author: Ren Chonglei, Email: renchonglei301@163.com

[Abstract]: Objective To assess the results of mid and long term clinical follow-up of extended septal myectomy (modified Morrow procedure) for obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HOCM). **Methods** From March 2003 to December 2014, a total of 62 patients (39.6 ± 15.1 years; 43 males and 19 females) received extended septal myectomy under general anesthesia and standard cardiopulmonary bypass (CPB) with moderate systemic temperature. Transesophageal echocardiography (TEE) was performed to evaluate the effect of operation. TTE or TEE, and ECG of pre-operation, intraoperative, post-operation and follow-up visit were performed to assess the effect of left ventricular outflow tract obstruction (LVOTO) at 1, 5, 10 years postoperatively. Kaplan-Meier curve was performed to assess the survival rate. **Results** All patients were discharged without severe complications (iatrogenic ventricular septal defect or complete atrioventricular block). TEE or TTE showed that the mean systolic gradient between the left ventricle and the aorta decreased from (88.1 ± 34.4) mmHg to (17.0 ± 13.6) mmHg ($P < 0.0001$), and thickness of the ventricular septum reduced from (28.1 ± 8.8) mm to (12.8 ± 4.1) mm, ($P < 0.0001$). Mitral regurgitation and SAM were significantly improved or disappeared. The average follow-up time was (67.5 ± 47.2) months (range, 12-146 months) with the completeness of follow-up rate of 96.7% (60/62). During

基金项目:解放军总医院临床科研苗圃基金项目(15KMM18)

作者单位:100853,北京,中国人民解放军总医院心血管外科

通讯作者:任崇雷,Email: renchonglei301@163.com

the follow-up, one patient died from unknown reason. All other patients became completely asymptomatic or had mild dyspnea only. TTE showed that the pressure gradient was maintained at the post-operational level. Long-term survival rate was 100%, 97.6%, 97.6% at 1, 5 and 10 years. **Conclusion** Extended septal myectomy with modified Morrow procedure was an effective method for patients with HOCM. The symptoms and the cardiac function of patients improved significantly after the surgery, and the long-term survival rate was good.

[Key words]: Hypertrophy obstructive cardiomyopathy; Modified Morrow procedure; Myectomy

肥厚型梗阻性心肌病(hypertrophy obstructive cardiomyopathy, HOCM)作为肥厚性心肌病的一种亚型,左室流出道(left ventricular outflow tract, LVOT)梗阻是其最重要病理特征,导致进行性的心功能不全及相关症状。对于药物治疗无效的 HOCM 患者,以室间隔肌肉切除(Morrow 手术)为主的外科治疗由于可以消除左室流出道压差(left ventricular outflow tract gradient, LVOTG)和缓解由于增高的左心室收缩期压力及相关二尖瓣返流(mitral regurgitation, MR)所致的症状,在国外广泛开展,效果满意,手术风险低,在有经验的中心手术死亡率低于 1%^[1]。国外的随访研究表明,心肌切除术后长期生存率与年龄和性别匹配的普通人群相当,在药物难治性 HOCM 患者中与非 HOCM 相似^[2-3]。由于长期疗效令人满意,以 Morrow 手术为主的外科治疗被推荐作为非药物治疗之外的首选方法,被认为是 HOCM 的“金标准疗法”^[1-3]。

国内对于 HOCM 的外科治疗开展并不普及,上个世纪八十年代中期北京阜外医院在国内首先开展室间隔心肌切除术治疗 HOCM,但手术数量在 2011 年才明显增加。阜外医院报道单中心总手术死亡率 1.4%(9/655)^[4],而 2011 年以来手术死亡率为 0.21%(1/469)^[5]。本院自 2003 年开展扩大的室间隔肌肉切除术(改良 Morrow 手术),与心脏专科医院结果一致,亦获得较好的早期结果,无术后早期死亡,二尖瓣前叶收缩期前向运动(the precursors of mitral valve movement before contraction, SAM)现象及相关 MR 在术后明显降低^[6-8]。但国内中远期结果报道较少。本研究回顾性本院单中心行改良 Morrow 术治疗 HOCM 的临床手术资料及中远期随访结果,旨在评估外科治疗 HOCM 的中远期效果,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 连续纳入 2003 年 3 月至 2014 年 12 月在中国人民解放军总医院由单一术者采用改良 Morrow 手术治疗 HOCM 的 62 例患者,其中男性 43 例,女性 19 例,年龄 18~65(39.6±15.1)岁。主要

临床表现为:头晕、晕厥病史($n=36, 58.1\%$),劳力性呼吸困难($n=56, 90.3\%$)。既往史及家族史:曾行化学消融术无效或出现梗阻再复发($n=9, 14.5\%$),家族中曾患肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)($n=11, 17.7\%$)。所有患者均为行药物治疗无效的患者。

1.2 诊断和影像学评估 所有患者超声心动图由专科超声医生进行检查。诊断标准如下:①显著的左心室室壁非对称性肥厚,左心室舒张末期最大室壁厚 ≥ 15 mm;②LVOT 或左心室中部梗阻:静息状态下 LVOT 或左心室中部压差 ≥ 50 mm Hg,或者经药物和运动负荷后 LVOT 或左心室中部压差 ≥ 50 mm Hg;③排除其他可引起心肌肥厚的局部和系统性因素。

1.3 手术方法 全部 62 例患者都采用改良 Morrow 手术。手术均在全麻、中度低温、体外循环下进行,全部患者均为正中开胸,术中常规由同一人员行食道超声(transesophageal echocardiography, TEE)监测,通过冷血心脏停搏液顺行灌注保护心肌。通过主动脉根部低位横切口充分显露出肥厚的室间隔及左室流出道,探查室间隔肥厚部位、肥厚程度及二尖瓣瓣下结构等,在右冠窦最低点下方做一个深入室间隔的切口,然后在左室流出道长轴做一个平行切口,加深两个切口,并尽可能朝心尖部延伸,然后用一个横切口连接两个平行切口,继续应用敷料钳使得这个扩大的横切口朝下延伸到心室内,直到厚的矩形室间隔组织被切除。肥厚的室间隔组织应切除彻底,尽可能增大左室流出道的横截面积。切除的厚度取决于术前室间隔的肥厚程度,切除后的室间隔左室面形成一较宽的“沟槽”^[6-7]。

1.4 随访及统计学方法 主要通过门诊复查或电话随访。术后 1 周、半年、1 年及以后每年常规复查经胸超声心动图,测量 LVOTG、室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)、MR 程度等指标数据,所有数据均记入科室数据库。所有原始数据经过反复核查,通过 SPSS 19.0 的应用对数据进行统计学分析。用平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)或中位数来表示计数资料,进行 t 检验或非参数检验;通过卡方

检验进行计量资料的统计。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。最后用 Kaplan–Meier 曲线对术后 MACCE 事件进行系统分析。

2 结 果

2.1 患者基线特征 全组患者 62 例,其中男性 43 例,女性 19 例,年龄 18~65(39.6±15.1)岁。静息时 LVOTG 为 50~220(88.1±34.4) mm Hg,室间隔厚度为 17~45(28.1±8.8) mm;所有患者均可见典型的 SAM 现象。患者术前状况见表 1 和表 2。

表 1 62 例 HOCM 患者的一般资料	
变量	数值
男性[n(%)]	43(69.3)
女性[n(%)]	19(30.7)
年龄(岁)	39.6±15.1
体重(kg)	65.7±18.7
心功能情况(NYHA 分级)	
Ⅱ级[n(%)]	23(37.1)
Ⅲ级[n(%)]	32(51.6)
Ⅳ级[n(%)]	7(11.3)
术前症状	
劳力性呼吸困难[n(%)]	56(90.3)
头晕/晕厥[n(%)]	36(58.1)
心悸[n(%)]	14(22.6)
胸部不适[n(%)]	6(9.7)
心律失常	
房颤[n(%)]	11(17.7)
左前分支阻滞[n(%)]	8(12.9)
室性早搏[n(%)]	3(4.8)
合并症	
感染性心内膜炎[n(%)]	2(3.2)
室间隔缺损[n(%)]	1(1.6)
冠心病[n(%)]	4(6.5)
心肌桥[n(%)]	6(9.7)
药物治疗	
β-受体阻滞剂[n(%)]	62(100)
钙离子拮抗剂[n(%)]	15(24.2)
家族患 HCM 病史[n(%)]	11(17.7)
化学消融术病史[n(%)]	9(14.5)

2.2 手术早期结果 所有患者手术经过顺利,无手术相关死亡发生,无室间隔穿孔、瓣膜损伤、三度房室传导阻滞等严重并发症,均痊愈出院。所有手术

表 2 62 例 HOCM 患者术前超声数据(n=62)	
超声指标	数值
左房直径(mm)	42.5±7.4
左室舒张末径(mm)	39.2±7.2
室间隔厚度(mm)	28.1±8.8
左室后壁厚度(mm)	16.1±5.6
LVOTG(mm Hg)	88.1±34.4
左室射血分数(%)	74.7±9.0
SAM 现象	
轻度[(n)%]	6(9.7)
中度[(n)%]	30(48.3)
重度[(n)%]	26(41.9)
二尖瓣关闭不全	
轻度[(n)%]	27(43.5)
中度[(n)%]	15(24.1)
重度[(n)%]	4(6.5)

患者中有 13 例(21%)合并其他手术,包括二尖瓣重度关闭不全行二尖瓣置换术(n=4,6.5%);冠状动脉粥样硬化性心脏病同时行冠状动脉旁路移植术(n=4,6.5%);室间隔缺损行室间隔缺损修补术(n=1,1.6%);重度冠状动脉心肌桥行肌桥松解术(n=2,3.2%);感染性心内膜炎累及二尖瓣行赘生物清除+二尖瓣成形术(n=2,3.2%)。术中体外循环时间为:51~129(81.7±21.7) min,主动脉阻断时间为:27~75(52.4±17.9) min,平均 ICU 停留时间为:(2.0±0.5) d。术前心电图提示慢性房颤 11 例,左前分支传导阻滞 8 例。术后无新发房颤发生,完全性左束支或左前分支传导阻滞 20 例,无二度以上传导阻滞发生,室性早搏 4 例,术中 TEE 监测显示:手术结束后 LVOTG(13.4±9.9) mm Hg 较手术开始前(88.1±34.4) mm Hg 下降明显,差异有统计学意义($t = 12.2, P = 0.0000$)。

2.3 手术随访结果 随访时间 12~146(67.5±47.2)个月,末次随访时,有 2 例患者失访,随访率 97.6%(60/62),1 例死亡,具体死亡原因不明(手术前后未发现房颤、室性心律失常等)。52 例患者症状完全消失,8 例患者诉仅有轻度头晕或胸闷症状,不影响正常生活工作。随访期间无新发房颤发生,末次随访时有 24 例患者术后需继续口服小剂量 β-受体阻滞剂治疗。

2.3.1 术后一周复查经胸超声提示:LVOTG(17.0±13.6) mm Hg 较术前(88.1±34.4) mm Hg 下降明显,差异有统计学意义($t = 11.36, P = 0.0000$)。术后 1 年、5 年、10 年 LVOTG 与术后 1 周保持一致。术后

1 周超声心动图示 IVST (12.8 ± 4.1) mm 较术前 (28.1 ± 8.8) mm 明显变薄, 差异有统计学意义 ($t = 9.59, P = 0.000$)。随访期间: 术后 1 年、5 年、10 年室间隔厚度与术后早期保持一致。见图 1。

2.3.2 术后 MR 程度和 SAM 现象明显减轻或消失, 差异有统计学意义。随访期间, 一例患者因“肺心病”致三尖瓣大量反流合并中度 MR, 大部分患者均无 MR 及 SAM 现象。见图 2。

2.3.3 术后患者左房大小较术前明显是减小, 差异有统计学意义, 且术后 1 年、5 年、10 年左房内径(left atrial diameter, LAD)与术后早期保持一致(图 3)。

2.3.4 所有患者心功能均较术前明显改善, 随访期

间 1 例患者合并“肺心病”, 心功能下降为Ⅲ级, 其余患者心功能均与术后早期保持一致或稍有下降, 见图 4。

2.3.5 随访期间, 1 例患者于术后 34 个月死亡, 具体死亡原因不明(手术前后未发现房颤、室性心律失常等), Kaplan-Meier 法计算改良 Morrow 手术术后患者主要不良心脑血管事件(main adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE)事件免除率, 生存曲线分析提示术后 1 年、5 年及 10 年的 MACCE 事件免除率分别为 100%、97.6%、97.6%(图 5)。随访期间无新发房颤、脑卒中、突发性猝死、室性心律失常、心力衰竭等严重并发症发生。

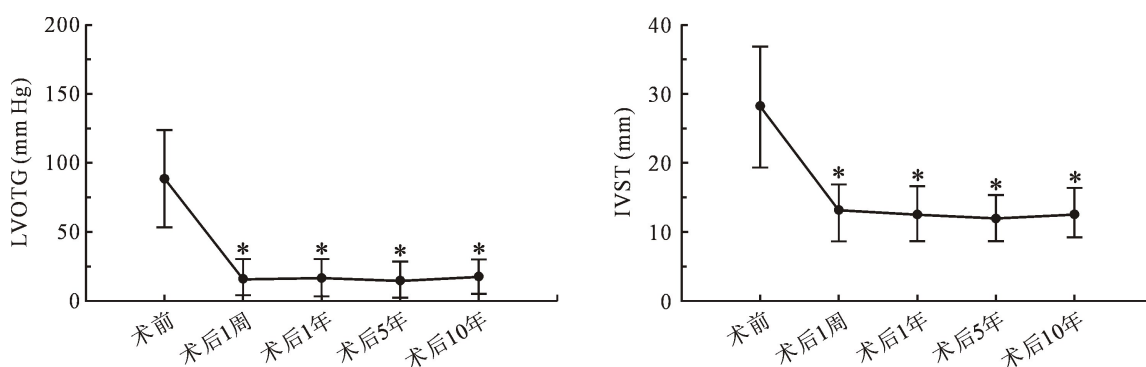


图 1 改良 Morrow 手术患者 LVOTG 和 IVST 的变化

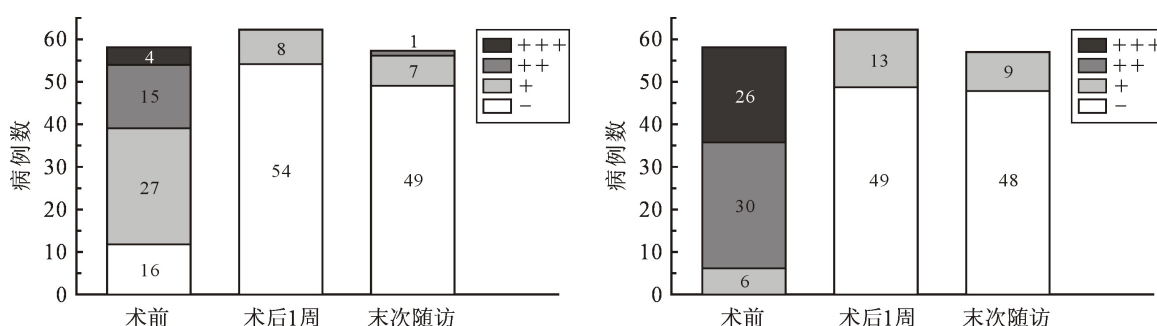
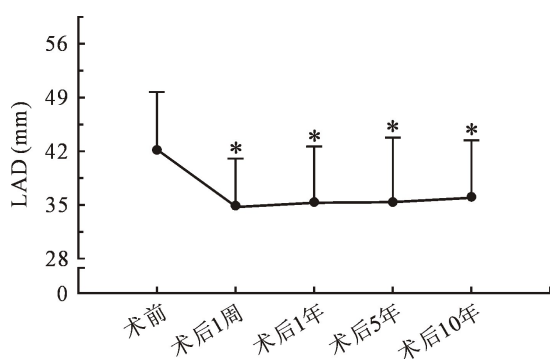


图 2 改良 Morrow 手术患者 MR 和 SAM 现象程度的变化



注: * 表示 $P < 0.05$ 。

图 3 改良 Morrow 手术患者左房内径变化

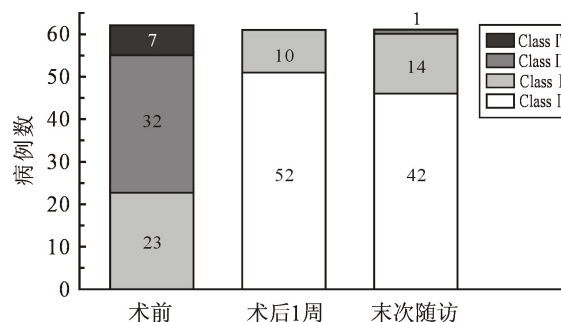


图 4 改良 Morrow 手术患者心功能变化

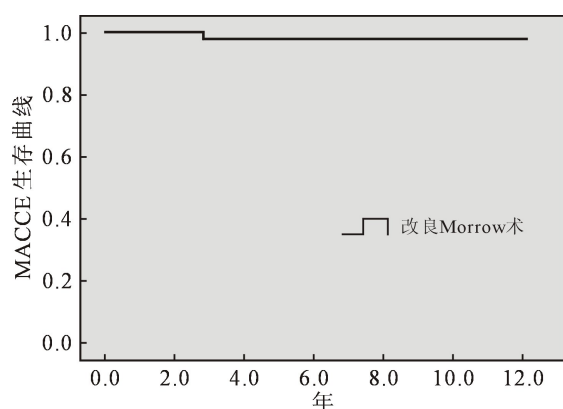


图5 改良 Morrow 手术治疗 HOCM 和 MACCE 事件免除率

3 讨论

国外研究已表明,以扩大的室间隔肌肉切除术为主的外科手术作为治疗 HOCM 的有效手段,可以有效解除 LVOT 梗阻,消除患者症状并改善生活质量,有着极好的早期及远期结果^[1-3]。虽然该项外科手术在国外有经验的中心死亡率已降至极低水平,但由于手术技术要求高,手术开展早期死亡率高,该项手术在我国起步较晚。近年来,该手术在大的心脏中心及医院也逐渐开展并获得了满意的结果,手术早期结果和国外心脏中心相当,但中远期随访结果较少。阜外医院近期报道的室间隔心肌切除术治疗 HOCM 获得良好的中远期生存率,655 例患者平均随访 (30.8±30.9) 个月术后 1 年、5 年、8 年生存率分别为 98.3%、90.5%、88.3%^[4]。本研究平均超过 5 年的随访结果表明,术后 5~10 年的长期存活率达到 97.6%,超过了当今文献报道的研究结果。表明综合性医院虽然总手术量不及心脏专科医院,但由经验丰富的单一术者实施手术也可达到与专科医院一样的手术效果,中远期结果满意。

不对称的室间隔肥厚所致的 LVOT 梗阻是 HOCM 最重要的病理生理表现之一,切除室间隔肌肉彻底疏通 LVOT 是外科手术治疗效果的重要保证。由于 HCM 患者解剖及功能变化不同,使得每个患者需要根据梗阻因素的变化特点进行特别设计个体化手术,恢复 LVOT 功能,从而达到最佳手术效果。有研究^[9]证实,对于 HOCM 的患者在成功的实施室间隔肌肉切除术并完全消除压差后发生晚期的明显的 LVOTG 是十分罕见的,术后症状的复发和术中室间隔肌肉切除不充分导致的残余 LVOT 梗阻密切相关。本研究结果显示,术后患者 LVOTG 及室间

隔厚度均下降明显,且术后 1 年、5 年、10 年 LVOTG 及 IVST 与术后早期保持一致,这也说明术中肥厚室间隔切除彻底, LVOT 通畅无梗阻,术后室间隔无再增生表现,这是患者术后远期效果的重要保证因素之一。

造成 HOCM LVOT 梗阻的另一个主要因素是二尖瓣装置,其形成 LVOT 的后边界。一些中心为了消除二尖瓣 SAM 现象对 LVOT 梗阻的影响,建议在室间隔肌肉切除的同时加上同期二尖瓣手术^[10-11]。但国外大的心脏中心如 Mayo Clinic 和 Toronto 总医院的专家^[12-13]均支持不需要同期处理 MR,认为扩大的室间隔肌肉切除足够消除 MR 及 SAM 现象,而不需要直接的二尖瓣手术。虽然存在几种原发、继发的结构功能畸形,但仅少数二尖瓣需要手术处理。改良 Morrow 术切除室间隔的范围明显扩大,使得血流方向朝向中、前方,远离二尖瓣,从而减轻或消除 SAM 现象,MR 也会随之消失或明显减轻而不需要对二尖瓣做额外的处理。本研究结果也表明,单纯的室间隔肌肉切除可以使 MR 程度和 SAM 现象明显减轻或消失,并在远期随访中保持稳定。这与 Mayo 中心的研究是一致的,其研究也表明,对于 HOCM,充分的室间隔肌肉切除对于 SAM 相关的 MR 是有效的,仅 1.7% 有残余的大于等于 3 级 MR^[12]。

本研究结果还提示,HOCM 患者在室间隔肌肉切除术后 1 周的左房直径较术前明显缩小,随访术后 1 年、5 年、10 年的 LAD 与术后早期保持一致。由于左房扩大是 HOCM 患者舒张功能不全及 MR 的一个显著标志,也预示着发生房颤及心力衰竭等相关并发症的风险增加^[14]。有研究表明,HOCM 患者房颤的发生率是正常人群的 4 倍,并且和心力衰竭及脑卒中的发生以及相关死亡的升高密切相关^[15],且术前 LAD 大于 46 mm 与合并房颤是手术后死亡的独立预测因素^[16]。HCM 的房颤患者发生缺血性脑卒中的比率较窦性心律者高达近 8 倍,达到 20%^[17]。因此,术后 LAD 的减小是反应手术效果的有益支持因素,术后 LAD 保持稳定在一定程度上保证了手术的远期效果。本组患者术前合并房颤 11 例,左房扩大 20 例,手术后左房明显缩小,术后无新发房颤发生,无死亡发生,远期随访结果满意,进一步说明术后 LVOTG 解除后,左房压力降低,直径缩小,左房变小也能降低术后新发房颤及死亡的风险。

总之,本研究结果表明改良 Morrow 手术是治疗 HOCM 确切有效的方法,术后患者症状明显改善或

消失, LVOT 解除彻底, MR 程度和 SAM 现象明显减轻或消失, 远期随访中保持稳定, 获得良好的中远期生存率。本研究为单中心非心脏专科医院的病例回顾性研究, 缺乏前瞻性设计及随机对照性分组, 样本量偏小, 筛选病例及研究结果均存在偏倚, 研究结果不能代表我国的普遍情况。尚需积累病例数量进行进一步研究观察。

参考文献:

- [1] Yacoub MH, Afifi A, Saad H, *et al*. Current state of the art and future of myectomy [J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2017, 6(4): 307-317.
- [2] Woo A, Williams WG, Choi R, *et al*. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2005, 111(16): 2033-2041.
- [3] Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, *et al*. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(3): 470-476.
- [4] 李浩杰, 宋云虎, 朱晓东, 等. 单中心室间隔心肌切除术治疗肥厚型梗阻性心肌病中远期结果分析 [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(6): 573-577.
- [5] Tang B, Song Y, Cui H, *et al*. Prognosis of adult obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients with different morphological types after surgical myectomy [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 12.
- [6] Gao CQ, Ren CL, Xiao CS, *et al*. Extended myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy [J]. *The Heart Surgery Forum*, 2012, 15(5): 12-16.
- [7] 高长青, 任崇雷, 肖苍松, 等. 改良 Morrow 手术治疗梗阻性肥厚型心肌病 [J]. *中华外科杂志*, 2012, 50(5): 434-437.
- [8] 任崇雷, 高长青, 王瑶, 等. 超声心动图在肥厚性梗阻型心肌病外科治疗中的作用 [J]. *中国体外循环杂志*, 2015, 13(1): 25-27.
- [9] Kotkar KD, Said SM, Dearani JA, *et al*. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: the Mayo Clinic experience [J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2017, 6(4): 329-336.
- [10] Krajcer Z, Leachman RD, Cooley DA, *et al*. Septal myotomy-myomectomy versus mitral valvuloplasty in hypertrophic cardiomyopathy. Ten-year follow-up in 185 patients [J]. *Circulation*, 1989, 80(3 Pt 1): 157-64.
- [11] Delmo Walter EM, Javier MF, Hetzer R. Long-term outcome of simultaneous septal myectomy and anterior mitral leaflet retention plasty in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: the Berlin experience [J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2017, 6(4): 343-352.
- [12] Hong JH, Schaff HV, Nishimura RA, *et al*. Mitral regurgitation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: implications for concomitant valve procedures [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(14): 1497-504.
- [13] Weissler-Smir A, Adler A, Rakowski H. MV surgery as adjunct to surgical myectomy for obstructive HCM: less is more than enough [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(4): 1505-1508.
- [14] Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, *et al*. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(6): 1036-1043.
- [15] Quintana E, Cox JL. Surgical management of atrial fibrillation at the time of septal myectomy [J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2017, 6(4): 386-393.
- [16] 伍熙, 崔颢, 王婧金, 等. 梗阻性肥厚型心肌病合并心房颤动的临床特征及危险因素 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(3): 184-187.
- [17] Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, *et al*. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2001, 104(21): 2517-2524.

(收稿日期: 2018-03-07)

(修订日期: 2018-03-13)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.02.07

冠状动脉粥样硬化性心脏病并中度二尖瓣反流行 单纯冠状动脉旁路移植术疗效分析

王潇磊, 任崇雷, 王 嵘, 高长青

[摘要]:目的 分析冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)合并中度缺血性二尖瓣反流(IMR)患者行单纯冠状动脉旁路移植术(CABG)术后疗效及影响因素。**方法** 回顾性分析 2002 年 6 月至 2012 年 9 月解放军总医院 63 例接受单纯 CABG 外科治疗的冠心病合并中度 IMR 患者临床资料,其中男 49 例,女 14 例;年龄 41~83(63.1±9.2)岁。根据末次随访超声心动图结果,将患者分为无反流组(二尖瓣无反流+微量反流)与残余反流组(二尖瓣少至中量反流),其中无反流组 39 例(男 31 例、女 8 例),年龄(62.9±8.5)岁;反流组 24 例(男 18 例、女 6 例),年龄(63.3±10.4)岁。收集患者术前、术后出院时及随访的超声心动图结果,记录术后残余 IMR 程度,检测术后左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)以评估患者左心室重构的逆转;并且记录术后并发症、心功能及生活质量改善情况等。对两组患者数据进行比较及影响因素。**结果** 住院期间死亡 1 例,死于术后低心排出量综合征。超声心动图检查提示:全组患者均未出现 IMR 程度进一步加重,术后 IMR 面积与术前比较明显下降;术后 LVEDD 与术前比较明显减小[(48.0±5.8)mm vs (54.6±5.54)mm, $P < 0.01$];LVEF 较术前显著升高[(45.3±9.9)% vs (41.3±8.4)%, $P < 0.01$]。全组随访 5~15 年,随访期间死亡 18 例(6 例为心源性死亡,余 12 例为非心源性死亡),失访 6 例,共有效随访 56 例(88.9%)。无反流组术后 LVEDD 较残余反流组更小($P = 0.041 < 0.05$);术后 LVEDD 是术后存在 IMR 的危险因素。**结论** 对于冠心病合并中度 IMR 患者,单纯 CABG 术远期疗效好,术后 LVEDD 是影响术后 IMR 的危险因素。

[关键词]: 缺血性二尖瓣反流;冠心病;冠状动脉旁路移植术;心脏手术。

Long-term effect of isolated coronary artery bypass grafting in the treatment of coronary artery disease with moderate ischemic mitral regurgitation

Wang Xiaolei, Ren Chonglei, Wang Rong, Gao Changqing

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

Corresponding author: Gao Changqing, Email:gaochq301@hotmail.com

[Abstract]: Objective To analyze the long-term effect of isolated coronary artery bypass grafting (CABG) in the treatment of coronary heart disease with moderate ischemic mitral valve regurgitation (IMR) and its influencing factors. **Methods** Clinical data of the 63 patients with coronary heart disease and moderate IMR who underwent isolated CABG in our hospital from June 2002 to September 2012 including 49 males and 14 females with their mean age of 63.1±9.2 years were collected and analyzed. Patients were divided into no regurgitation group (no or trace amount of mitral regurgitation) and residual regurgitation group (mild to moderate amount of mitral regurgitation) according to the results of transthoracic echocardiography (TTE) at the end of follow-up. TTE data, complications, cardiac function and life quality were collected immediately after operation, at discharge from hospital, 3 months, 6 months, 1 year postoperatively and every year after operation. **Results** One patient died in hospital of low cardiac output after surgery. The postoperative mitral regurgitation area decreased significantly after operation. Left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) decreased significantly (54.6±5.54 mm vs 48.0 mm±5.8 mm, $P < 0.01$). Left ventricular ejection fraction (LVEF) was significantly higher than that before the operation (41.3±8.4% and 45.3±9.9%, $P < 0.01$). The patients were followed up for 5 to 15 years. Eighteen patients died

项目项目: 总后勤部保健专项课题(14BJZ19)

作者单位: 100853 北京,解放军总医院心血管外科

通讯作者: 高长青, Email:gaochq301@hotmail.com

during the follow-up period, 6 patients were lost to follow-up and 56 were followed up effectively (88.9%). Multivariate analysis showed that postoperative LVEDD is a risk factor affecting the long-term survival. **Conclusion** The treatment of coronary artery disease with moderate IMR by CABG alone is effective and has good long-term efficacy. The postoperative LVEDD may affect the long-term survival.

[Key words]: Ischemic mitral regurgitation; Coronary artery disease; Coronary artery bypass grafting; Cardiac surgery

缺血性二尖瓣反流 (ischemic mitral regurgitation, IMR) 是继发于缺血性心脏病或心肌梗死的二尖瓣反流。鉴于 IMR 患者二尖瓣和瓣下结构本身无明确器质性病理病变, IMR 通常被理解为一种功能性的病变。有报道指出, 心肌梗死患者中出现 IMR 的发生率高达 13%~50%^[1-2], 且约 10% 的患者有中等程度以上的二尖瓣反流^[3-4], 在临床中尤为常见。伴有 IMR 的冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 常累及多支病变, 目前在外科手术中对 IMR 的治疗观点包括单纯冠状动脉旁移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 和 CABG 联合二尖瓣置换术 (mitral valve replacement, MVR) 或二尖瓣成形术 (mitral valvuloplasty, MVP)。对冠心病伴轻度 IMR 可暂不处理, 重度 IMR 应同期行二尖瓣手术治疗已得到广泛认同, 但对中度 IMR 的处理策略仍有较大争议^[5-6]。本研究回顾性分析解放军总医院心血管外科接受单纯 CABG 治疗冠心病合并中度 IMR 患者 63 例病历资料并进行随访, 以评价该术式的治疗效果, 旨在为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料和分组 自 2002 年 6 月至 2012 年 9

月接受单纯 CABG 治疗冠心病合并中度 IMR 全患者共 63 例, 其中男性 49 例, 女性 14 例, 年龄 41~83 (63.1±9.2) 岁。入选及排除标准: 术前诊断为冠心病伴有三支病变, 有明确的手术指征, 且术前超声心动图提示中度 IMR 患者, 所有 IMR 为瓣环扩大 (Carpentier I 型), 乳头肌移位、瓣叶活动受限 (Carpentier III b 型) 或两者兼有。排除风湿性、退行性、损毁性等其他原因的二尖瓣关闭不全以及其他需同期手术一并处理的病变。

全组患者均行单纯 CABG 术, 体外循环下行 CABG (on pump CABG, ONCAB) 56 例, 非体外循环下行 CABG (off pump CABG, OPCAB) 7 例; 术中处理 4 支靶血管共 17 例, 处理 3 支靶血管共 33 例, 处理 2 支靶血管共 10 例, 处理 1 支靶血管共 3 例。住院期间死亡 1 例, 失访 6 例, 有效随访 57 例; 根据末次随访时的超声结果将患者分为无反流组 (二尖瓣无反流+微量反流) 与残余反流组 (二尖瓣少至中量反流)。无反流组 39 例, 其中男 31 例、女 8 例, 年龄 (62.9±8.5) 岁; 残余反流组 24 例 (男 18 例、女 6 例), 年龄 (63.3±10.4) 岁。两组患者术前和术中临床资料见表 1。两组术前心功能分级、术前左室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic dimension,

表 1 单纯 CABG 患者围术期临床资料

因素	无反流组 (n=39)	残余反流组 (n=24)	P 值
男/女 (n)	31/8	18/6	0.677
年龄 (岁)	62.9±8.5	63.3±10.4	0.900
心功能分级 (NYHA)	2.38±0.75	2.50±0.83	0.469
术前 LVEDD (mm)	54.5±4.9	54.7±6.5	0.892
术前 LVEF (%)	41.4±8.2	41.1±8.9	0.915
体外循环时间 (min)	85.3±42.6	82.0±42.5	0.769
主动脉阻断时间 (min)	55.2±27.9	59.5±32.8	0.583
OPCAB [n (%)]	4 (10.3)	3 (12.5)	0.783
围手术期 IABP 应用 [n (%)]	7 (17.9)	4 (16.7)	0.896
心梗病史 [n (%)]	27 (69.2)	17 (70.8)	0.893
伴有室壁瘤 [n (%)]	6 (15.39)	1 (4.17)	0.169
高血压病史 [n (%)]	9 (23.1)	6 (25.0)	0.862
糖尿病病史 [n (%)]	14 (35.9)	8 (33.3)	0.836

LVEDD) 及左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、年龄、性别、体外循环时间、围手术期主动脉球囊反搏使用率、伴随室壁瘤、合并高血压糖尿病等合并症等差异均无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 入手术室后全身麻醉,常规正中胸骨切口,根据病情稳定程度和血管病变情况决定获取血管移植物的类型。根据患者冠脉病变及心功能、麻醉后血流动力学循环等,决定行 OPCAB 或 ONCAB。ONCAB 手术时经根部顺行灌注冷晶体心脏停搏液,首先吻合梗塞相关血管,然后吻合其他主要血管,在心脏停搏下用 7-0 prolene 线连续缝合完成全部远端吻合口,开放升主动脉,心脏复跳后,部分钳夹升主动脉用 6-0 prolene 线完成近端吻合。OPCAB 开胸后同时游离大隐静脉及乳内动脉,切开冠状动脉,血管远端吻合口采用 7-0 prolene 行连续吻合;近端用 6-0 prolene 连续缝合于升主动脉。

1.2.2 监测指标 收集记录患者术前、术后出院时及随访的超声心动图结果。超声心动图均由同一专职医师负责检查。术前心脏超声测定 IMR 程度,用彩色反流面积和左心房面积之比表示,≤ 5%为微量(1+),5%~20%为轻度(2+),20%~40%为中度(3+),>40%为重度反流(4+)。依照美国心脏病学会/美国心脏协会/美国心脏超声心动图学会制定的指南,二尖瓣中度反流应至少满足 1 条标准:有效反流面积 0.2~0.4 cm²,每搏反流量 30~60 ml,腔静脉收缩宽度 3~7 mm 以及 IMR 指数 30%~70%^[5]。术前患者在静息状态下经胸超声心动图评估 IMR 程度,示患者均为中度 IMR,记录患者术前 LVEF、LVEDD 等,术中则应用经食管超声心动图明确二尖瓣的异常。记录术后残余二尖瓣反流 (mitral regurgitation, MR) 程度,检测术后 LVEDD、LVEF 以评估患者左心室重构的逆转;并且记录术后并发症、心功能及生活质量改善情况等。

1.2.3 随访方法 随访通过电话、信件、门诊或住院

复查等方式实现,随访截止时间为 2017 年 12 月 25 日。随访指标为随访患者的一般情况,心功能分级,并行经胸超声心动图检查。记录患者主要的心、脑血管事件,包括死亡、卒中、再次心脏手术、心律失常、新发心肌梗死、因心衰再次入院等。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以率或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后结果 出院前复查超声心动图,MR 面积与术前比较明显下降,MR 无进展至中量以上患者,其中 15 例无 MR,24 例为微量反流,24 例为少到中量反流。全组术后 LVEDD 与术前比较明显减小 (*t* = 11.0, *P* < 0.01);LVEF 较术前显著升高 (*t* = 3.584, *P* < 0.01)。见表 2。

2.2 随访结果 全组 63 例患者,住院期间死亡 1 例,死于术后低心排出量综合征,其余患者术后恢复良好,均未出现严重围手术期并发症。随访 5~15 年,平均 9.4 年,失访 6 例,共有效随访 56 例。随访期间死亡 18 例,其中 6 例为心源性死亡,无返流组 4 例(10.2%),返流组 2 例(8.3%),两组无统计学差异,余 12 例为非心源性死亡。随访过程中全组无进展至中度以上反流患者。其中超声心动图示二尖瓣无反流 17 例(29.8%),微量反流 18 例(31.6%),少至中量反流 22 例(38.6%),无严重心、脑血管事件、新发心肌梗死、因心衰再次入院等发生。

2.3 术后 MR 疗效的影响因素分析 与残余反流组相比,无反流组术后 LVEDD 更小 (*P* < 0.05)。见表 2。

3 讨论

冠心病合并中度 IMR 在外科手术中并不少见,特别是发生心肌梗死后的患者。这些患者的首选治

表 2 患者手术前后心脏超声比较($\bar{x} \pm s$)

项目	LVEDD(mm)			LVEF(%)		
	术前	术后	<i>P</i> 值	术前	术后	<i>P</i> 值
无反流组(n=39)	54.5±4.9	47.1±5.3	<0.01	41.4±8.2	46.4±10.4	<0.01
残余反流组(n=24)	54.7±6.5	49.7±6.1*	<0.01	41.1±8.9	43.5±8.7	0.187
全组(n=63)	54.6±5.5	48.0±5.8	<0.01	41.3±8.4	45.3±9.9	<0.01

注:与无反流组比较**P* < 0.05。

疗策略尚未建立。有许多观察性研究支持增加二尖瓣修复会为 CABG 术带来更多益处^[7-9],而部分专家学者反驳这些益处^[10-12],2014 年的美国心脏瓣膜病指南指出,增加二尖瓣成形术可能是有益的,但证据是有争议的^[6]。本研究对行单纯 CABG 的此类患者进行分析和观察二尖瓣功能恢复以及心肌重塑情况。结果表明该术式的疗效是可靠的,完成再血管化术后患者心功能水平有明显提高,二尖瓣功能有不同程度的恢复,无反流进一步加重的情况出现,且生活质量良好。有文献指出^[13],成功的血运重建后,患者左心室大小的减小,二尖瓣闭合力的增加,乳头肌同步性的改善以及下层心肌的收缩力增强,这些对于 IMR 患者的二尖瓣功能恢复都是有利的。这也有力地支持了笔者的研究结果。本组患者 IMR 程度均为中度,单纯血运重建即可达到预期疗效。IMR 属于 CAD 的继发病变,其冠脉病变普遍较严重,常合并冠脉多支病变及左心功能障碍。外科血运重建作为治疗缺血性心脏病合并左心功能不全患者的良好手段,可以在改善心脏血供后,使二尖瓣的功能性关闭不全将得以纠正,术后左心功能改善明显^[14-15]。

对于高龄、合并多支冠脉病变及中度 IMR 的患者而言,同期二尖瓣外科操作会增加围手术期风险。在随机缺血性二尖瓣评估(Randomized Ischemic Mitral Evaluation, RIME)试验中^[16],合并二尖瓣中度关闭不全的患者接受 CABG 加 MVP 后最大耗氧量(主要终点)在 1 年时即有更大的改善,左心室收缩末期容积指数,MR 容量和血浆 B 型利钠肽减少量也有显著改变,但这些获益对长期临床结果的影响还尚未确定。但与单纯 CABG 术相比,CABG 加 MVP 明显增加了手术时间、围手术期输血量、带管时间以及 ICU 入住时间,手术风险相对增大。在 Michler 等人^[17]对中度 IMR 进行随机对照的临床研究结果显示,单纯 CABG 组患者与合并手术(CABG+MVP)组相比对左心室可逆性的重构无明显差异。尽管单纯 CABG 组患者术后出现中度以上 MR 的几率更大,但是这并没有导致更高的死亡率、主要不良心脑血管事件发生率、严重不良事件发生率(包括心力衰竭)以及再入院率。而合并手术组,由于增加了二尖瓣修复会使手术方式更加复杂,术中体外循环时间、主动脉阻断时间、术后住院时间均延长,血栓事件风险增加,严重神经系统并发症明显较高。此外,二尖瓣手术由于暴露需要不可避免的增加了心房切口,

从而还增加了术后发生室上性心律失常以及血栓事件的发生率。因此,对于中度 IMR 由于同期行二尖瓣干预获益不大却增加手术风险,这也从另一方面支持本组的单纯 CABG 手术策略。

本研究结果还显示,全组患者术后 LVEDD 与术前比较明显较小,说明左室心肌重构对二尖瓣功能状态影响明显,心功能状态恢复、左心室减小有利于二尖瓣功能的恢复,同时二尖瓣功能良好也进一步促进心功能状态的稳定。进一步从该结果推测,对于二尖瓣中度以上关闭不全患者,二尖瓣手术是改善患者左心室功能并使左心室进一步缩小的有效治疗^[18],增加二尖瓣成形术是有必要的。而对于中度及中度以下的 IMR,通过术后有效的循环容量管理等药物治疗,如适量利尿剂的摄入,使 LVEDD 降低,心腔缩小,从而改善心室重构,可能会对该类患者术后恢复产生积极影响。这也进一步提示,虽然术后 LVEDD 对术前治疗策略无指导意义,但是可作为术后监测指标用于指导早期干预治疗及评估预后。

本研究为回顾性研究,缺乏前瞻性设计及随机性分组,样本量偏小,无法达到完全盲法及获得患者术后连续的超声心动图资料,所以结果存在一定偏倚。因此,还需增大样本量,设计随机对照研究来进一步分析单纯 CABG 术治疗冠心病合并中度 IMR 的近远期效果及其影响因素。此外,左心室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD)作为评估二尖瓣手术指征的重要超声数据指标,较 LVEDD 更能敏感地反应心室重构变化,本研究作为回顾性研究,超声心动图资料缺失,尤其是缺少手术前后的 LVESD 数据也是研究的不足之一。

综上所述,对于中度的 IMR 患者,单纯行 CABG 治疗可有效改善心肌运动,有利于心室重构,有助于二尖瓣功能恢复,中远期随访效果满意;术后 LVEDD 是影响术后 MR 的危险因素,可能影响手术远期效果,可指导早期干预治疗及评估预后。

参考文献:

- [1] Kuwahara E, Otsuji Y, Iguro Y, *et al*. Mechanism of recurrent/persistent ischemic/functional mitral regurgitation in the chronic phase after surgical annuloplasty: importance of augmented posterior leaflet tethering[J]. *Circulation*, 2006,114(1 Suppl):1529-534.
- [2] Filsoufi F, Castillo JG, Rahmanian PB, *et al*. Remodeling annuloplasty using a prosthetic ring designed for correcting type-IIIb ischemic mitral regurgitation[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2007,60(11):

- 1151-1158.
- [3] Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, *et al*. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation[J]. *Circulation*, 2005,111(3): 295-301.
- [4] Perez de Isla L, Zamorano J, Quezada M, *et al*. Functional mitral regurgitation after a first non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: contribution to congestive heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2007,28(23):2866-2872.
- [5] American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease); Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, *et al*. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006,48(3):e1-148.
- [6] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, *et al*. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017,70(2):252-289.
- [7] Bax JJ, Braun J, Somer ST, *et al*. Restrictive annuloplasty and coronary revascularization in ischemic mitral regurgitation results in reverse left ventricular remodeling[J]. *Circulation*, 2004,110(11 Suppl 1):II103-108.
- [8] Aklog L, Filsoufi F, Flores KQ, *et al*. Does coronary artery bypass grafting alone correct moderate ischemic mitral regurgitation [J]? *Circulation*, 2001,104(12 Suppl 1):I68-75.
- [9] Deja MA, Grayburn PA, Sun B, *et al*. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial[J]. *Circulation*, 2012,125(21):2639-2648.
- [10] Castleberry AW, Williams JB, Daneshmand MA, *et al*. Surgical revascularization is associated with maximal survival in patients with ischemic mitral regurgitation: a 20-year experience[J]. *Circulation*, 2014,129(24):2547-2556.
- [11] Kang DH, Kim MJ, Kang SJ, *et al*. Mitral valve repair versus revascularization alone in the treatment of ischemic mitral regurgitation[J]. *Circulation*, 2006,114(1 Suppl):I499-503.
- [12] Milano CA, Daneshmand MA, Rankin JS, *et al*. Survival prognosis and surgical management of ischemic mitral regurgitation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2008,86(3):735-744.
- [13] Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, *et al*. Time course of functional recovery of stunned and hibernating segments after surgical revascularization[J]. *Circulation*, 2001,104(12 Suppl 1):I314-318.
- [14] 申磊磊, 王嵘, 高长青, 等. 不同血运重建方式治疗复杂冠状动脉病变合并左心功能不全的围术期疗效比较[J]. *南方医科大学学报*, 2016,36(3):327-331.
- [15] 王嵘, 高长青, 肖苍松, 等. 外科血运重建治疗缺血性心脏病合并左心功能不全的早期结果及其影响因素[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2015,22(10):954-960.
- [16] Chan KM, Punjabi PP, Flather M, *et al*. Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial[J]. *Circulation*, 2012,126(21):2502-2510.
- [17] Michler RE, Smith PK, Parides MK, *et al*. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation [J]. *N Engl J Med*, 2016,374(20):1932-1941.
- [18] 尚亮, 姜胜利, 任崇雷, 等. 二尖瓣关闭不全合并巨大左心室外科治疗效果[J]. *中国体外循环杂志*, 2015,13(1):29-32.

(收稿日期: 2018-01-09)

(修订日期: 2018-03-07)

· 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.02.08

七氟烷对体外循环下 双瓣膜置换术患者心肌的保护作用

丁孟瑶, 武 勇

[摘要]:目的 探究体外循环下双瓣膜置换术中使用七氟烷对心肌保护的作用。方法 选取 2015 年 4 月到 2017 年 4 月在本院体外循环下行双瓣膜置换术的 23 例患者为研究对象。采用随机数法将所有患者分为观察组和对照组。观察组有 12 例患者,手术过程中采用七氟烷进行麻醉维持;对照组有 11 例患者采用丙泊酚进行麻醉维持。记录所有患者手术前(S0)、体外循环前(S1)、体外循环后(S2)、进入 ICU 时(A0)、ICU 6 h(A6)、12 h(A12)的平均动脉压(MAP)、心脏指数(CI)、心率(HR)、每搏指数(SVI)、中心静脉压(CVP)、心脏自动复跳率等指标。并收集所有患者 S0、A0、A6、A12、ICU 24 h(A24)、ICU 48 h(A48)时的静脉血,测定血清肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CKMB)和 C 反应蛋白(CRP)的浓度水平。比较两组患者各时段、各项指标水平的差异。结果 两组患者的 MAP、HR、CVP 在各时段内差异均不具有统计学意义($P>0.05$);但是观察组患者在 S2 和 A0 的 CI、SVI、心脏自动复跳率均明显高于对照组,具有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者进入 ICU 室后各时段的血清 cTnI、CKMB 和 CRP 的浓度水平均低于对照组,具有统计学意义($P<0.05$)。结论 体外循环下双瓣膜置换术中使用七氟烷能够有效的保护患者的心功能,减轻手术后心肌细胞的损伤,降低血清 cTnI、CKMB 和 CRP 的释放量,有效的保护心肌,效果显著。

[关键词]: 七氟烷;体外循环;双瓣膜置换术;心肌保护

The myocardial protection of sevoflurane in patients undergoing cardiac double valve replacement

Ding Mengyao, Wu Yong

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

Corresponding author: Wu Yong, Email:18961325621@163.com

[Abstract]: Objective To explore the myocardial protection of sevoflurane in patients undergoing cardiac double valve replacement. **Methods** From April 2015 to April 2017, 23 patients scheduled for cardiac double valve replacement in our hospital were selected as the research objects. By using the random number method, all patients were divided into observation group and control group. In observation group of 12 patients, surgery was performed with sevoflurane anesthesia whilst propofol anesthesia was given in control group of 11 patients. Mean arterial pressure (MAP), cardiac index (CI), heart rate (HR), stroke volume index (SVI), and central venous pressure (CVP) were recorded before surgery (S0), before extracorporeal circulation (S1) and after extracorporeal circulation (S2), entering the ICU (A0), 6 and 12 hours after entering the ICU (A6 and A12). Serum troponin I (cTnI), creatine kinase MB (CKMB), and C reactive protein levels were tested before the operation (S0), entering the ICU (A0), and (A6) 6 h, 12 h (A12), 24 h (A24), 48 h (A48) after entering the ICU. **Results** MAP, HR, and CVP were similar between the two groups of patients at each point ($P>0.05$). CI, SVI, and heart rhythm recovery were significantly higher in observation group than in control group ($P<0.05$) after S2 and A0, while serum troponin I (cTnI) creatine kinase MB (CKMB) and C reactive protein levels were lower than in control group, ($P<0.05$). **Conclusion** Using sevoflurane can effectively protect the patient's heart function, reduce the damage of myocardial cells during cardiac double valve replacement surgery.

[Key words]: Sevoflurane; Extracorporeal circulation; Cardiac double valve replacement; Myocardial protection

作者单位: 222000 江苏省连云港市第一人民医院麻醉科

通讯作者: 武勇, Email:18961325621@163.com

心脏瓣膜置换术患者受到体外循环、创伤、麻醉等影响,心肌严重缺血,心肌代谢失常,心肌细胞受损,心肌结构和功能往往发生严重的再灌注损伤,最

终出现恶性心律失常,心功能出现抑制^[1]。心脏手术心肌保护好坏直接关系到手术的成败^[2]。因此,探索有效的心肌保护措施,改善患者术后心肌缺血状况极为必要。有研究表明吸入麻醉药能够有效避免心肌遭遇不可复性缺血-再灌注损伤,减轻手术对患者心肌细胞的损坏程度,改善患者的心肌功能,促进心肌恢复^[3]。七氟烷存在剂量依赖性心脏功能抑制作用,进而减少心肌氧耗,有利于维持缺血心肌氧供平衡,起到保护心肌的作用^[4]。本研究以本院 2015 年 4 月到 2017 年 4 月收治的在体外循环下行双瓣膜置换术的患者为研究对象,探究体外循环下双瓣膜置换术中使用七氟烷对心肌保护的作用。

1 材料与方法

1.1 研究对象 2015 年 4 月到 2017 年 4 月共有 23 例患者在体外循环下行双瓣膜置换术。所有患者均签署知情同意书,年龄大于等于 50 岁患者在术前均进行冠状动脉造影排除冠状动脉狭窄,之前均没有心脏病手术史,不合并有严重的其他脏器疾病或慢性疾病,未发生不稳定心绞痛、心力衰竭等状况。采用随机数法将所有患者分为观察组和对照组。观察组有 12 例患者,男 7 例,女 5 例;年龄分布在 35~73 (48.31±1.5) 岁;ASA 分级为 II 级到 III 级。对照组 11 例患者男 6 例,女 5 例;年龄分布在 34~73 (48.34±1.4) 岁;ASA 分级为 II 级到 III 级。所有患者在性别、年龄、ASA 分级状况等一般资料方面不具有统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的一般资料和术前用药情况

项目	对照组 (n=11)	观察组 (n=12)	P 值
男/女 (n)	6/5	7/5	0.855
年龄 (岁)	48.34±1.4	48.31±1.5	0.961
BMI (kg/m ²)	24±2	23±2	0.244
EF (%)	59±4	58±5	0.604
术前用药情况			
β 受体阻滞剂 (n)	1	2	0.244
CCB (n)	1	1	0.387
ACEI (n)	2	1	0.561
利尿剂 (n)	2	2	0.556

注:EF:射血分数;BMI:体重指数;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;CCB:钙离子通道阻滞剂。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 手术前所有患者进行心电图、心率、血常规等检查,并对所有患者进行扩血管、强心、

利尿等治疗改善心脏功能状况。确定无异常状况后送患者进入手术室,对患者进行面罩吸纯氧,保持 6 L/min;连接心电图监测患者的各项生命指标的变化情况。手术过程中实时监测患者的平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)、心指数 (cardiac index, CI)、心率 (heart rate, HR)、每搏指数 (stroke volume index, SVI)、中心静脉压 (central venous pressure, CVP) 等指标。准备就绪后开放患者的静脉通路,给予 2 mg 咪达唑仑和 2%利多卡因进行局部麻醉,在左侧桡动脉处进行穿刺和置管,监测患者的动脉血压变化情况。

两组患者的麻醉诱导方式相同,均采用静脉注射 1 μg/kg 的舒芬太尼、0.2 mg/kg 的依托咪酯和 0.3 mg/kg 的顺式阿曲库铵的方式进行麻醉诱导。在脑电双频指数 (electroencephalogram, BIS) 达到 45 后经口明视气管内插管连接麻醉机对患者进行持续机械通气,氧浓度调节至 80%,新鲜气体流量保持在 2 L/min,将呼气末二氧化碳 ($P_{ET}CO_2$) 浓度维持在 35 mm Hg,气道压维持在 12 mm Hg。患者进入麻醉状态后对患者实施右颈内静脉穿刺置管术,对患者的 CVP 进行检测。

麻醉诱导后对患者进行麻醉维持,观察组采用七氟烷;对照组采用丙泊酚。观察组患者在麻醉诱导完成后让患者吸入七氟烷,体外循环期间通过氧合器吹入七氟烷,根据 BIS 值调节七氟烷的吸入浓度在 1%~3%,体外循环期间低温时吸入的七氟烷浓度一般在 1%左右,复温后吸入浓度增加,整个术期持续泵注 0.15 mg/(kg·h) 顺式阿曲库铵和 1 μg/(kg·h) 舒芬太尼。整个手术过程使用 BIS 对患者的麻醉深度进行监测,将其维持在 45 左右。对照组在诱导后和体外循环期间一直采用连续微量泵注射丙泊酚的方式进行麻醉维持,泵注剂量根据 BIS 值调节,整个术期持续泵注 0.15 mg/(kg·h) 顺式阿曲库铵和 1 μg/(kg·h) 舒芬太尼。对照组麻醉深度监测方法、体外循环方式、手术方法与观察组相同。

两组患者的麻醉师、手术操作都由同一组医师完成。

1.2.2 手术及体外循环方法 在患者的胸骨正中位置进行常规切口使心脏暴露,切开心包将其悬挂于皮肤上。然后给患者注射肝素钠注射液 300 IU/kg,保证激活凝血时间 (activated coagulation time, ACT) 超过 480 s 后采用上、下腔静脉和升主动脉插管建立体外循环,选择乳酸林格液作为体外循环预充液,选用含血高钾 (25 mmol/L) 心脏停搏液进行

心肌保护。常规双瓣置换手术期间将患者的体温降至 28~30℃。

1.3 观察指标 统计并记录所有患者手术前(S0)、体外循环前(S1)、体外循环后(S2),进入 ICU 时(A0)、进入 ICU 6 h(A6)、12 h(A12)的各项血流动力学指标:MAP、CI、HR、SVI、CVP;统计手术时间、体外循环时间、主动脉阻断时间、心脏自动复跳率、ICU 带管时间和出现严重并发症或死亡情况,收集患者 S0、A0、A6、A12、进入 ICU 24 h(A24)、48 h(A48)六个时段的静脉血,采用免疫分析法测定血清心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CKMB)和 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)的浓度水平。

1.4 统计学方法 对于两组患者的治疗结果的相关数据使用 SPSS 21.0 统计学软件处理,计数单位和计量单位分别使用%和 $\bar{x} \pm s$ 表示,对两组的数据比较结果采用 χ^2 、 t 检验, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料及术前用药 两组患者的一般资料和术前用药无显著差异($P > 0.05$),具有可比性(表 1)。手术均正常进行,术后恢复良好。

2.2 两组患者各项血流动力学指标 两组患者的

MAP、HR、CVP 在各时段变化都比较平稳,无显著差异($P > 0.05$),不具有统计学意义;S0、S1 两组患者的 CI、SVI 也比较稳定,没有明显差异,S2 对照组患者的 CI、SVI 迅速下降且在 A0 时仍然很低;而观察组患者的 CI、SVI 始终比较稳定,在 S2 和 A0 两个时间段的 CI、SVI 明显高于对照组($P < 0.05$),具有统计学意义。见表 2。

2.3 两组患者术中一般情况和术后并发症比较 两组患者手术时间、体外循环时间、主动脉阻断时间和 ICU 带管时间无显著差异($P > 0.05$),不具有统计学意义;两组均未出现严重并发症和死亡;观察组在开放升主动脉后有 11 例患者心脏自动恢复跳动,心脏自动复跳率为 91.67%,对照组仅有 6 例患者心脏自动恢复跳动,心脏自动复跳率为 54.55%。观察组明显高于对照组($P < 0.05$)具有统计学意义。见表 3。

2.4 两组患者不同时间段生化指标水平比较 两组患者 S0 的 cTnI、CKMB 和 CRP 浓度水平均很低, cTnI 浓度低于有效检测值无法检出,且两组间差异不明显($P > 0.05$),具有可比性。

两组患者在 A0 后 cTnI 浓度水平逐渐提高,在 A24 后达到最高水平, A48 后有所下降,其中观察组患者的手术后的 cTnI 浓度水平整体上升幅度较小,而对照组患者手术后的 cTnI 浓度水平整体上升

表 2 两组患者各项血流动力学指标对比($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	S0	S1	S2	A0	A6	A12
MAP(mm Hg)	对照组(n=11)	76±4	75±3	76±4	79±6	80±5	81±5
	观察组(n=12)	77±6	77±6	79±6	80±6	82±5	82±5
	P 值	0.646	0.331	0.177	0.693	0.349	0.637
HR(次/min)	对照组(n=11)	87±12	87±11	88±12	89±12	93±13	92±11
	观察组(n=12)	86±14	86±12	87±10	88±8	91±8	90±9
	P 值	0.857	0.838	0.830	0.815	0.658	0.637
CVP(mm Hg)	对照组(n=11)	9±3	10±2	10±2	11±3	11±2	11±2
	观察组(n=12)	9±3	9±3	11±2	12±2	11±2	12±2
	P 值	1.000	0.362	0.244	0.354	1.000	0.244
CI[L/(m ² ·min)]	对照组(n=11)	2.7±0.4	2.8±0.4	2.4±0.1	2.5±0.1	2.8±0.3	3.0±0.2
	观察组(n=12)	2.7±0.3	2.7±0.4	2.9±0.1	2.9±0.1	3.1±0.4	3.2±0.4
	P 值	1.000	0.556	0.001	0.001	0.056	0.150
SVI[ml/(beat·m ²)]	对照组(n=11)	29±4	29±4	24±1	25±1	30±4	31±3
	观察组(n=12)	28±3	28±4	29±1	30±1	31±3	32±3
	P 值	0.503	0.556	0.001	0.001	0.502	0.434

表 3 两组患者术中一般情况和术后并发症

项目	对照组 (n = 11)	观察组 (n = 12)	P 值
手术时间 (min)	262.36±25.36	258.25±23.25	0.689
体外循环时间 (min)	153.45±41.35	148.35±33.25	0.745
主动脉阻断时间 (min)	104.95±19.78	101.11±16.75	0.620
ICU 带管时间 (h)	17±2	16±3	0.362
心脏自动复跳 [(n)%]	6 (54.55)	11 (91.67)	0.042
严重并发症和死亡 (n)	0	0	1.000

幅度较大。两组患者进入 ICU 室后的各时间段的 cTnI 浓度水平差异显著 ($P < 0.05$), 具有统计学意义。

两组患者在进入 ICU 室后 CKMB 浓度水平迅速提高,但是随着时间的延长逐渐呈下降趋势,其中观察组患者在进入 ICU 室后各时间段的 CKMB 浓度水平相对较低,而对照组患者进入 ICU 后各时间段的 CKMB 浓度水平相对较高。两组间各时点差异显著 ($P < 0.05$),具有统计学意义。

两组患者在进入 ICU 室后 CRP 浓度水平逐渐升高,在 A24 后达到最高水平,在 A48 后有所下降。观察组患者各时段的 CRP 浓度水平明显低于对照组,差异显著 ($P < 0.05$),具有统计学意义。具体情况见表 4。

3 讨论

瓣膜置换术需要在体外循环下进行,在手术期间以人工心肺代替患者心肺,保证患者的正常的气流交换和血液循环。体外循环应用于瓣膜置换术由来已久,其技术不断改进,对人体的损伤也不断减轻^[5-8]。但是受阻断主动脉、使用麻醉剂、温度发生变化、手术创伤、人工瓣膜植入后心肌重构等因素的

影响,患者心肌受损仍较为严重。

临床研究发现吸入麻醉药可以对心肌起到良好的保护作用^[9],近年来,关于这方面的研究逐渐增多,大量研究数据表明,吸入麻醉药能够有效减少手术操作对心肌的损伤^[10]。七氟烷是一种常用的吸入式麻醉药,1968 年由 Regan 合成,随后广泛应用于医学当中^[11]。七氟烷具有抑制心脏功能、减少心肌氧耗的作用,从而起到保护心肌的作用^[12-15]。七氟烷是一种对人体气管刺激较小的一种麻醉药,人体吸入七氟烷后,麻醉药物通过钾离子通道使线粒体基质发生膨胀,而线粒体是细胞有氧呼吸的重要场所,线粒体膨胀能够有效保护心肌细胞,减少手术过程中由于心肌缺血引发的心肌细胞的死亡,进而起到保护心肌作用^[16]。

血清肌钙蛋白复合体由三个亚基共同组成,即血清 cTnC、cTnI、cTnT^[17]。cTnC 作为钙离子结合部分,能够有效调节因钙离子依赖性造成的肌肉收缩;cTnT 能在一定程度上反映人体的心肌受损水平,但是敏感性差;血清 cTnI 是肌动蛋白抑制亚基,能够对心肌损伤做出灵敏反应,在胞浆内有少量游离的 cTnI,一旦心肌发生损伤,胞浆内游离的血清 cTnI 就会迅速释放到血液循环当中,人体内的血清 cTnI 浓度迅速上升,在 24 h 内达到最高值,通常 2~4 d 后逐渐恢复正常^[18]。因此血清 cTnI 浓度水平是评估人体心肌受损程度的重要指标,血清 cTnI 浓度水平越高人体心肌受损越严重。

CKMB 作为一种二聚体,是由两个亚基单位:B 单体和 M 单体结合形成的一种混合型同工酶,主要分布在心肌和骨骼肌当中的线粒体及细胞浆当中。CKMB 的生物活性与肌酸激酶分子一致,但在结构方面具备一定差异。正常人血清中肌酸激酶混合型

表 4 两组患者不同时间段的 cTnI、CKMB 和 CRP 浓度水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	S0	A0	A6	A12	A24	A48
cTnI (ng/ml)	对照组 (n = 11)	0	2.05±0.13	2.49±0.24	2.90±0.28	3.66±0.15	2.46±0.28
	观察组 (n = 12)	0	1.43±0.15	1.57±0.27	1.75±0.13	1.99±0.20	1.43±0.25
	P 值	/	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
CKMB (μ/L)	对照组 (n = 11)	3±2	74±2	66±5	58±5	46±5	22±2
	观察组 (n = 12)	3±2	55±3	47±6	42±4	32±3	16±1
	P 值	/	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
CRP (mg/L)	对照组 (n = 11)	0.2±0.1	1.30±0.21	6.69±0.49	13.10±1.13	19.27±2.52	12.54±1.08
	观察组 (n = 12)	0.2±0.1	0.62±0.14	2.54±0.27	8.21±1.04	10.13±2.01	8.24±1.42
	P 值	/	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

同工酶含量少于总活性的 5%。但是一旦心肌受损导致心肌细胞凋亡或坏死,心肌线粒体和细胞浆中的肌酸激酶就会被释放到心肌细胞之外,血浆中的肌酸激酶混合型同工酶会在 2 h 左右迅速升高,通常 2~4 d 后会恢复正常。正因为 CKMB 对心肌损伤,尤其是心肌缺血具有较高的灵敏性,所以成为心肌受损检测的一项重要指标^[19]。

不可否认,体外循环下双瓣膜置换术过程中的手术操作、手术环境、药物刺激、患者的病情状况都会对患者的心肌造成损害。本研究观察组和对照组两组患者的基本资料方面差异不具有统计学意义,而且麻醉及手术都由同一组医师进行,保证了手术条件、手术环境、手术操作的一致性,两组患者的唯一差异只是麻醉维持方式不同,观察组采用七氟烷进行麻醉维持,对照组采用丙泊酚进行麻醉维持,因此本研究中七氟烷和丙泊酚是唯一导致两组患者心肌受损水平不同的因素。

本研究中两组患者手术前 cTnI、CKMB 和 CRP 水平均较低,但是由于手术过程中心肌缺血对心肌损害严重,在手术后患者的心肌受损各项指标表现逐渐明显,进入 ICU 后患者的 cTnI、CKMB 和 CRP 水平迅速升高。cTnI 水平不断升高,48 h 后有所下降,在这一过程中观察组患者的 cTnI 水平虽然较手术前明显升高,但是上升水平明显低于对照组。两组患者的 CKMB 水平在进入 ICU 室后都迅速提高,其后都呈现下降趋势,但是观察组患者在进入 ICU 后各时间段的 CKMB 水平都低于对照组。CRP 在进入 ICU 后其水平也都明显提高,但是观察组患者其上升水平明显较对照组患者缓慢的多。这些数据表明七氟烷麻醉能够对患者的心肌起到有效的保护作用。

综上所述,对体外循环下行双瓣置换术的患者采用吸入七氟烷进行麻醉维持能够更好的稳定患者的 CI 和 SVI,起到良好的心肌保护作用,降低血清 cTnI、CKMB 和 CRP 的释放量。

参考文献:

- [1] Bulte CS, van den Brom CE, Loer SA, *et al*. Myocardial blood flow under general anaesthesia with sevoflurane in type 2 diabetic patients: a pilot study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13:62.
- [2] 姚前进, 秦元旭, 王更富. 再次心肌灌注法在心脏手术心脏复苏困难时的应用[J]. *中国医师进修杂志*, 2010, 33(33):4-5.
- [3] Dakir A, Ramalingam B2, Ebenezer V, *et al*. Efficacy of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss during Maxillofacial Trauma Surgery - A Pilot Study[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(5): ZC06-8.
- [4] Breuer T, Emontzpohl C, Coburn M, *et al*. Xenon triggers pro-inflammatory effects and suppresses the anti-inflammatory response compared to sevoflurane in patients undergoing cardiac surgery[J]. *Crit Care*, 2015, 19:365.
- [5] 黄景贤.七氟烷心肌保护作用研究进展[J]. *中国药物评价*, 2015,32(6):347-351.
- [6] 郭训,李恒,刘玉妍,等. 七氟烷吸入麻醉对婴幼儿心脏手术围术期心肌损伤标志物的影响[J]. *中国体外循环杂志*, 2014, 12(2):103-105.
- [7] 陈勤,余丹,游嘉,等. 七氟烷预处理对心脏瓣膜置换术患者炎症反应及心肌组织 GSK3 β 、STAT5A 表达的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(7):747-752.
- [8] 白栓成,邢钢,王君艳. 七氟烷和丙泊酚对体外循环患者心肺功能的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2014, 18(24):19-21.
- [9] 陈京伟,严飞,霍强,等. 心脏瓣膜置换后早期住院患者死亡因素分析[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(53):9145-9150.
- [10] 宋建祥,张亚军,吴纪祥,等. 成人心脏瓣膜置换术后低心排的危险因素分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 19(23):195-196.
- [11] 秦燕,何崎,刘丹凤. 右美托咪定对老年患者全髋关节置换术七氟烷麻醉苏醒期躁动的影响[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2015, 25(7):20-22.
- [12] 丁杰,史宏伟,胡小菊,等. 二尖瓣置换术患者左心室整体及局部节段心肌收缩功能的初步量化研究[J]. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(9):855-858.
- [13] 覃琴,谢红,殷明,等. 细胞外信号调节激酶通路介导的自噬对七氟烷后处理大鼠心肌缺血再灌注的保护机制[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(8):859-863.
- [14] 韦武利,王奇,向敏峰,等. 老年心脏瓣膜置换术患者早期死亡的相关因素[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(3):670-671.
- [15] 谢秋媚,黄建华,孙岸灵. 七氟烷和丙泊酚对单肺通气下行食管癌根治术患者炎症反应及肺功能的影响[J]. *现代医院*, 2014, 14(12):17-20.
- [16] 胡章乐,王晓晨. 冠状动脉栓塞[J]. *临床与病理杂志*, 2014, 34(2):216-221.
- [17] 马栋,杜习翔,赵洁. 血清肌钙蛋白检验[J]. *中外健康文摘*, 2011, 8(2):106-107.
- [18] 朱德明,龙村,黑飞龙. 2014 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*, 2015, 11(3):129-131.
- [19] 朱德明,龙村,黑飞龙. 2013 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*, 2014, 11(3):129-131.

(收稿日期:2017-09-12)

(修订日期:2018-01-26)

· 临床经验 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.02.09

清醒体外膜肺氧合在心外科围术期的应用

邓 丽, 张国伟, 杨 慧, 迟 超, 陈 月, 刘宏宇

[摘要]:目的 回顾性分析清醒体外膜肺氧合(ECMO)在心脏外科围术期应用的临床效果。方法 自 2013 年 12 月至 2017 年 11 月哈医大一院心外科共有 6 名患者应用清醒 ECMO 进行循环呼吸支持。收集所有患者人口统计学资料、病史、存活率、ECMO 辅助参数等临床资料进行回顾性分析和总结。结果 6 名清醒 ECMO 患者(心脏移植过渡等待供体患者 1 例,心脏移植术后右心衰 4 例,成人房间隔缺损修补术后急性左心衰 1 例)全部采用静脉-动脉(V-A)模式并常规放置股动脉远端灌注管(7 F 鞘管),除建立和撤除 ECMO 支持系统外,全程保持清醒状态,经口进食。ECMO 辅助后循环呼吸改善,6 例患者全部顺利脱机,脱机率 100%,但最终成活出院 4 例,成活率 66%,2 例心脏移植术后患者脱机后死于感染性休克。3 例(50%)患者术后存活超过 1 年。结论 心脏外科围术期使用清醒 ECMO 是安全、有效、可行的。患者的选择以及对 ECMO 的耐受力、ECMO 的辅助时间以及良好的团队合作是保证清醒 ECMO 成功的重要因素。

[关键词]: 清醒 ECMO;心脏外科;围手术期;心衰

A retrospective study of "Awake" extracorporeal membrane oxygenation during perioperative period in cardiac surgery

Deng Li, Zhang Guowei, Yang Hui, Chi Chao, Chen Yue, Liu Hongyu

Department of Cardiovascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University,
Harbin 150001, China

Corresponding author: Liu Hongyu, Email: hylu1963@163.com

[Abstract]: Objective To retrospectively analyze the clinical effect and experience of awake ECMO support during cardiac surgery perioperative period. **Methods** Medical records from 6 patients, who underwent awake ECMO at our center during perioperative period from December 2013 to November 2017, were retrospectively analyzed. Data including demographics, medical history, baseline conditions, survival, and ECMO parameters were collected. **Results** Six patients who underwent awake ECMO perioperatively (five cases of heart transplantation, one case of acute left heart failure after ASD repair and pulmonary hypertension) remained conscious and able to oral intake food during ECMO support except for initiation and/or decannulation of ECMO. All 6(100%) patients were successfully weaned off ECMO. Four (66%) patients survived to discharge while 2 heart transplantation cases died of septic shock after weaning, and 3(50%) patients survived for one year after discharge. **Conclusion** Awake ECMO is an effective, feasible and safe strategy for extracorporeal life support perioperatively in cardiac surgery patients. The essential factors for the successful use of awake ECMO include patient selection, tolerance, timing of ECMO, and good teamwork for patient management.

[Key words]: Awake extracorporeal membrane oxygenation; Cardiac surgery; Perioperative period; Heart failure

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)作为一种有效的生命支持手段近些年来已经广泛应用于心脏手术围术期的心肺支持。随着技术的成熟,有些 ECMO 中心开始尝试“清醒”ECMO 的运转与管理,除建立/撤除 ECMO 系统外,

ECMO 患者无需气管插管,全程意识清楚并保留自主呼吸。虽然“清醒”ECMO 存在诸多好处,但由于例数少、经验还不成熟,故对于患者的选择和 ECMO 中的一些特殊管理还缺乏经验,因此,作者总结了本中心“清醒”ECMO 的一些临床数据和经验,以供同行参考。

基金项目: 国家临床重点专科建设项目

作者单位: 150000 黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学附属第一医院心血管外科

通讯作者: 刘宏宇, Email: hylu1963@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料与 ECMO 管理方法 自 2013 年 12 月至 2017 年 11 月哈医大一院心外科共有 6 名患者

使用清醒 ECMO (Sorin machine; Maquet Quadrox-i Adult) 进行循环呼吸支持,其中心脏移植过渡等待供体患者 1 例,心脏移植术后右心衰 4 例;成人房间隔缺损 (atrial septal defect, ASD) 修补术后急性左心衰 1 例。6 名清醒 ECMO 患者全部采用右侧股静脉-股动脉 (FV-FA) 模式并常规放置股动脉远端灌注管 (7 F 鞘管),股动脉插管 17~21 Fr,股静脉双极插管 26~30 Fr (Medtronic, USA) 除建立和撤除 ECMO 支持系统外,全程保持清醒状态,经口进食,温度维持在 36~36.5℃,流量维持在 2.5~4.0 L/min,全血激活凝固时间 (activated coagulation time, ACT) 维持在 160~200 s,红细胞比容 (hematocrit, HCT) >0.30,转流过程中根据具体情况调节内环境,稳定血流动力学,6 例患者乳酸 (lactic acid, Lac) 值 48 h 后均降到 5 mmol/L 以下。有 3 例心脏移植患者因尿少及容量负荷同时使用连续性肾替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 治疗,1 例心脏移植患者同时使用 (intra-aortic balloon pump, IABP) 辅助支持心功能。具体临床资料见表 1。

表 1 患者围术期基本临床资料 (n=6)

项目	数值
心脏移植围术期心脏支持 (n)	5
成人 ASD 术后肺高压 (n)	1
女/男 (n)	3/3
年龄 (岁)	41.33±12.58
体重 (kg)	61.75±15.57
ECMO 辅助时间 (h)	262.17±239.11
ECMO 起始 Lac (mmol/L)	13.17±2.64
ECMO 48 h 后 Lac (mmol/L)	3.55±0.88
使用 CRRT [n (%)]	3 (50)
使用 IABP [n (%)]	1 (17)
输红细胞 (U)	16±7.59
输血小板 (U)	80±35.77
输血浆 (ml)	866.67±575.04
输冷沉淀 (U)	8.33±7.53
并发症	
血红蛋白尿 (n)	2
远端灌注管堵塞 (n)	1
ECMO 血栓形成 (n)	5
血培养阳性 (n)	4
肺炎 (n)	3

清醒 ECMO 支持期间,患者面罩吸氧,流量 2~

3 L/min,定时雾化吸入,翻身拍背,高半卧位等体位疗法,同时行临床心理介入辅导。ECMO 脱机过程根据心脏超声和血管活性药物情况采用 1/3~1/4 流量递减法,辅助流量达到该患者辅助最大流量的 20% 可以考虑试脱机。

1.2 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件,计数资料以率表示,计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。

2 结果

ECMO 辅助后循环呼吸改善,6 例患者全部顺利脱机,脱机率 100%,但最终成活出院 4 例,成活率 66%,2 例心脏移植术后患者脱机后,感染控制不佳,最终死于感染性休克。3 例 (50%) 患者术后存活超过 1 年。ECMO 辅助时间 118~744 (262.17±239.11)h。ECMO 辅助期间患者心肺功能和血流动力学都有不同程度的改善,正性肌力药物用量不同程度的减少,Lac 下降。ECMO 支持患者中 3 例使用 CRRT,1 例使用 IABP。ECMO 期间出现不同程度的并发症,具体见表 1。

3 讨论

3.1 清醒 ECMO 的益处和弊端 ECMO 作为一种心肺支持手段目前已经广泛应用于心脏手术围术期、心源性休克、呼吸衰竭以及各种类型的需要心肺支持的急诊、重症患者中^[1]。既往大部分 ECMO 病例中通常使用机械辅助通气用于呼吸支持,随着 ECMO 技术的日益成熟以及对机械通气并发症的逐渐认识,很多中心开始尝试清醒 ECMO,并从中获益^[2]。清醒 ECMO 不需要使用机械通气,避免了相关机械通气并发症例如气压伤、气道感染、有利于膈肌的正常运动和维持良好的胸腔内负压,促进静脉回流和淋巴回流。患者保留自主呼吸和咳嗽反射,有利于降低肺部感染发生率,减少肺不张、促进肺功能的恢复同时减少镇静药物的使用以及相关神经系统并发症的发生。清醒 ECMO 可以允许患者有一定的自由活动空间、卧位或高半卧位的体位利于肺功能的恢复,患者自由讲话,可以表达自己的情感、意愿有利于减少应激性创伤所带来的情感意识障碍。患者经口进食并配合做一些肌肉收缩训练运动,避免了长时间卧床导致的肌肉萎缩、深静脉血栓形成以及褥疮的发生,同时也有利于减少胃肠道出血、腹胀,维持消化系统的正常运转^[3-4]。但是,如果患者不能配合治疗,情感意识存在障碍,这些都不利于血流动力学的稳定和临床医疗安全(导致各种

重要医疗管路的移位或者崩脱),所以能否进行清醒 ECMO 除了患者氧合满意并且具有稳定的血流动力学外,患者是否具有良好的意识和情感心理,是否可以遵从医嘱是一个非常重要的考量指标^[5]。

3.2 清醒 ECMO 的患者选择 ①患者基础条件良好,没有严重的肺部疾病以及心、脑、肝、肾等脏器并发症。在本组 6 例患者中,5 例为心脏移植术后(含 1 例等待心脏移植的患者),1 例为成人 ASD 术后急性左心衰,这些患者基础条件都比较好,没有很严重的脏器并发症,应用 ECMO 后循环很快得到改善,Lac 下降,血流动力学稳定(血管活性药物应用剂量不大)。建立 ECMO 支持后,可以很快脱机呼吸机辅助通气,进入到清醒 ECMO 阶段。患者不能有活动性出血、或较多渗血以及心包/胸腔积液,否则清醒活动会增加切口出血和呼吸循环的不稳定性。②患者无严重的意识、情感和心理障碍。本组患者均在术前都经过细致的临床宣教,ECMO 支持后及时进行临床心理介入和疏导,同时所有患者均入住 ICU 单间,有家人陪护,情感意识较好、配合医疗工作,没有发生管路打折、移位等危险情况。对于重症患者以及情感意识欠佳的患者是否适合清醒 ECMO,目前尚无经验,但是从安全角度讲不建议。③插管的方式可以作为是否进行清醒 ECMO 的指标考虑因素之一。一般来说颈内插管比较适合清醒 ECMO,国外很多文献报告的清醒 ECMO 采用颈内插管居多^[6],不影响患者四肢活动、可以下地行走,实现真正的清醒 ECMO,但是国内成人 ECMO 插管基本上都是股动脉静脉,这种插管方式限制了下肢的活动。对于儿童或者小儿 ECMO 而言,大多 ECMO 支持采用的是颈内插管,只要患儿配合医疗也可以行清醒 ECMO^[7]。

3.3 清醒 ECMO 的管理和抗凝 清醒状态下对于温度的管理要严格维持在 36~36.5℃,低体温患者出现不适感,高体温增加氧消耗。保证血制品的应用,ECMO 下血液的破坏增加,术后渗血以及消耗都会使 HCT 下降,患者合并使用 CRRT 或者 IABP 对红细胞、血小板的破坏程度增加。虽然有研究证实^[8-10]ECMO 的支持时间与血小板数值的下降不完全呈正相关(但影响血小板的功能),但体外循环手术、疾病的状态(感染、发热、DIC……)和药物等等影响血小板数量的变化,加上 CRRT 等辅助设备明确可以导致血小板数量的减少,因此,应密切关注血小板的数量与功能。清醒 ECMO 对氧的需求要高于镇静状态,为保证充足的携氧应维持 HCT 不低于 0.30,同时适当补充凝血因子、血浆以及血小板维

持凝血系统在稳定的状态内,减少相关出血并发症,移植患者以及其它患者尽量使用去白细胞和辐照血(灭活淋巴细胞),血小板尽量输入配型血小板(抗血小板抗体阴性,避免再次输入血小板无效),减少输血相关免疫反应,预防输血相关移植物抗宿主病^[11-12]。ECMO 流量在辅助开始的时候要高一些,充分减轻心脏负荷,保证机体灌注,改善氧合;后期循环稳定,Lac 下降,在保证循环和氧合稳定的基础上流量宁低勿高,减少血液破坏。ACT 抗凝应维持中度水平,避免管路和氧合器过多血栓形成,影响氧合效果和增加血液破坏^[13]。本组 ECMO 患者中有 5 例氧合器出现了血栓,但没有影响氧合效果,故未更换。2 例出现血红蛋白尿(较轻),给予对症处理后好转,未出现严重后果,氧合器和管路也未更换。1 例下肢远端灌注管堵塞(ECMO 支持下等待移植患者),分析原因可能是由于行心脏移植手术,术后未及时冲管导致管路堵塞,插管侧下肢查体没有出现灌注不足表现,夹闭该管路。肺炎 3 例,胸片尚可,血气分析以及患者氧合症状未受严重影响,可自主排痰,因此常规对症处理,没有行机械通气。血培养阳性 4 例,常规对症处理。CRRT 连接在 ECMO 管路上,可减少穿刺点以及维持另侧下肢的活动^[14]。

3.4 重视监测和人文心理管理 重视清醒 ECMO 患者生命体征以及各种医疗管路的监测与护理^[15]。患者可能无意识的做出一些危险动作影响管路、插管的安全性,也会因活动影响桡动脉压力以及中心静脉压数值的准确性,对临床治疗产生干扰。患者由于长时间卧床(短则 3~5 天,长则半月余),不免出现情绪和心理波动,突发的精神、心理状况以及疾病会影响医疗安全,造成不可挽回的损失,因此要注意看护。

4 结 论

虽然本组的病例表明在心脏外科围术期使用清醒 ECMO 是安全、有效、可行的,但是想要获得好的临床结果,仍有很多细节的事情需要去考虑,例如患者的选择、心理精神状态的评估以及患者对 ECMO 的耐受力、ECMO 的辅助时间以及良好的团队合作,这些都是保证清醒 ECMO 成功的重要因素。

参考文献:

- [1] Esper SA. Extracorporeal membrane oxygenation [J]. Adv Anesth, 2017, 35(1): 119-143.

(转第 110 页)

· 临床经验 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.02.10

心脏手术中严重鱼精蛋白过敏的救治

叶家欣, 徐 航, 熊剑秋, 骆 璇, 陈 杨, 葛 敏, 王东进

[摘要]:目的 总结心脏手术应用鱼精蛋白中和肝素所致严重循环抑制病例的救治经验。方法 回顾本中心 2015 年 1 月至 2017 年 10 月间, 心脏手术中输注鱼精蛋白中和肝素后出现严重循环抑制的病例资料, 分析其临床特点及发生鱼精蛋白毒性反应的影响因素。结果 共有 5 例患者在术中出现了严重的循环抑制, 都发生于输注鱼精蛋白后 15~25 (19.2) min; 其中 2 例经心脏按摩和血管活性药的应用后好转, 3 例重新肝素化后建立体外膜肺氧合辅助循环。全组 5 例患者全部抢救成功。结论 鱼精蛋白过敏反应所导致的严重循环抑制为突发事件且往往危及生命, 必要的预防和及时有效处理是成功挽救患者生命的关键。

[关键词]: 鱼精蛋白; 体外循环; 体外膜肺氧合; 心内直视手术

Clinical experience with management of circulatory collapse after protamine injection during cardiac surgery

Ye Jiaxin, Xu Hang, Xiong Jianqiu, Chen Yang, Ge Min, Wang Dongjin

Department of Cardiothoracic Surgery, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University

Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Wang Dongjin, Email: glyy1234@aliyun.com

[Abstract]: Objective To summarize clinical experience with the management of circulatory collapse after protamine injection during open heart operation under cardiopulmonary bypass. **Methods** Clinical data of patients with circulatory collapse after protamine injection from January 2015 to October 2017 were obtained and analyzed. **Results** Fives cases of circulatory collapse occurred at 15 to 25 min after protamine was given (mean 19.2 min) during open heart operations. Two cases became stable after immediate cardiac massage and injection of vasoactive medicine while the other four received re-heparinization and re-extracorporeal circulation. All the patients were saved. **Conclusion** Circulatory collapse induced by protamine cannot be predicted. Prophylaxis and effective management are important to save life.

[Key words]: Protamine; Cardiopulmonary bypass; Extracorporeal membrane oxygenation; Open heart operation

鱼精蛋白是一种从鱼类成熟精巢组织中提取的强碱性阳离子多肽, 能有效拮抗肝素的抗凝作用, 广泛应用于心脏外科体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 过程中。国内报导鱼精蛋白过敏反应发生率为 2.7%~5.8%, 中重度反应者死亡率为 20%, 严重反应死亡率可达 70%。国外报导过敏反应的发生率 0.06%~10.7%, 严重反应的发生率为 0.13%^[1-2]。

本中心在 2015 年 1 月至 2017 年 10 月间, 成人心脏手术中共发生 5 例严重鱼精蛋白过敏, 均抢救

成功, 现总结经验如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 1 月至 2017 年 10 月, 共发生严重鱼精蛋白过敏 5 例, 均为男性, 年龄 48~77 岁, 体重 79~87 kg, 其中主动脉夹层 (Stanford A 型) 4 例, 重度主动脉瓣狭窄 1 例。

1.2 手术方式 所有患者均在气管插管和静脉复合麻醉下进行手术操作, 全身肝素化后开始体外转流。术中肝素化初始剂量 3 mg/kg, 激活凝血时间 (activated clotting time, ACT) > 480 s。术中监测 ACT 值, 如 ACT 值 < 480 s 追加肝素。体外循环结束时将鱼精蛋白从中心静脉缓慢推注, 用量为初始肝素剂量的 1.2 倍。并根据 ACT 值追加鱼精蛋白,

基金项目: 南京市卫生科技项目医药项目 (YKK15071); 南京市卫生青年人才计划项目 (QRX17131)

作者单位: 210008 南京, 南京大学附属鼓楼医院心胸外科监护室

通讯作者: 王东进, Email: glyy1234@aliyun.com

使 ACT 值恢复或接近生理值。患者手术方式和 CPB 时间,以及升主动脉阻断时间等信息详见表 1。

1.3 过敏表现 本组患者严重鱼精蛋白过敏是在注射过程中(微量泵泵入) 15~25(19.2) min 内发生,5 例均出现血压迅速下降,右心室膨胀,心率减慢甚至发生恶性心律失常,伴有突发的呼吸道阻力升高,1 例出现心肌收缩乏力,4 例出现肺动脉压升高,2 例出现气道大量浆液性渗出,4 例出现氧合明显下降。

1.4 抢救处理和后续治疗 立即停止鱼精蛋白给药,给予去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺静脉输注,并予加压通气及心脏按摩。待心脏搏动好转,血压回升后继续静脉持续给予肾上腺素[0.15~0.3 μg/(kg·min)],去甲肾上腺素[0.6~1.0 μg/(kg·min)],多巴胺[3~8 μg/(kg·min)],2 例给予垂体后叶素 5~8 U/h 及米力农[0.38~0.5 μg/(kg·min)],并给予钙剂和小剂量地塞米松。术后患者均转入心外重症监护室继续治疗,呼吸机辅助通气,未苏醒时使用间歇正压通气,恢复自主呼吸后使用同步间歇指令通气或双水平气道正压通气模式,潮气量 6~8 ml/kg,同时监测心率、心律、血压、经皮氧饱和度、尿量,并予床旁胸片了解肺血及心影情况,3 例给予留置 Swan-Ganz 漂浮导管,监测心输出量。床旁超声心动图检查以了解心脏搏出等情况。

2 结 果

2 例在上述处理后趋于平稳,另有 3 例在短时间内无明显好转,其中 1 例肝素化后二次转机,3 例均重新肝素化后采用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO)技术,辅助循环后顺利撤机。4 例给予连续肾替代治疗(continuous kid-

ney substitution treatment,CRRT),其中 1 例行血浆置换清除肝素。5 例患者严重过敏反应均抢救成功。

最终,2 例患者因急性主动脉夹层导致术前意识丧失,术后持续昏迷,最终判定脑死亡。1 例患者因主动脉夹层出现下肢并发症,双侧小腿出现筋膜综合征,行切开减压,后家属要求转至当地医院继续治疗。见表 2。

3 讨 论

鱼精蛋白是从雄鲑鱼和鲱鱼生殖腺中提取的,富含精氨酸,呈强碱性^[3]。鱼精蛋白可以与肝素分子中的聚戊糖序列牢固结合,解离肝素与抗凝血酶Ⅲ的复合物,是肝素唯一的拮抗剂。鱼精蛋白是行心脏手术撤离 CPB 的关键,也是恢复正常生理循环的重要环节,但其引发的过敏反应也时有报道,包括低血压、心率减慢、气道阻力升高、肺动脉压力增加等。主要分 4 型:Ⅰ型:快速给药反应,动脉或静脉给药时所出现的短暂血压下降,对有低血容量和左心功能不全者更易发生。Ⅱ型:过敏样反应,可再分为过敏毒素反应,即刻过敏反应,迟发过敏样反应。Ⅲ型:灾难性肺血管痉挛反应,在少量鱼精蛋白注射后便可即刻发生,之前可无鱼精蛋白接触史,对有肺动脉高压和肺循环异常者尤易发生。Ⅳ型:延迟性非心源性肺水肿型。表现为气管内溢出大量粉红色泡沫痰^[4]。各型鱼精蛋白过敏反应临床表现可交错存在,但血压下降是共同的,以收缩压下降程度,又分为轻度,收缩压下降小于 30 mm Hg,中度为收缩压下降 30~50 mm Hg,及重度反应指收缩压下降大于 50 mm Hg。其发生机制公认的有:①和抗体结合产生Ⅰ型变态反应;②激活免疫系统。一旦发生

表 1 患者一般临床资料(n=5)

编号	A	B	C	D	E
年龄(岁)	48	77	37	70	54
诊断	主动脉夹层 (stanford A)	重度 主动脉瓣狭窄	主动脉夹层 (stanford A)	主动脉夹层 (stanford A)	主动脉夹层 (stanford A)
手术方式	升主动脉置换+ 全弓降主动脉 支架植入	主动脉瓣+ 二尖瓣置换+ 三尖瓣成形	升主动脉置换+全弓 置换+降主动脉 支架植入	升主动脉置换+ 全弓降主动脉 支架植入	升主动脉置换+ 弓降主动脉 支架植入
体重(kg)	85	87	79	85	75
发生时间*(min)	17	15	20	19	25
CPB 时间(min)	234	242	216	161	216
升主动脉阻断时间(min)	95	204	136	105	159
停循环(min)	-	-	-	28	26
输血(ml)	950	2 275	2 770	4 850	3 202

注:发生时间是指给予鱼精蛋白后至发生过敏反应的时间。

表 2 患者术后临床情况和转归(n=5)

编号	A	B	C	D	E
CVP(mm Hg)	16	6	12	32	10
肺动脉压(mm Hg)	26/18	34/21	—	42/34	—
PCWP(mm Hg)	21	11	—	—	—
CO(L/min·m ²)	2.9	5.9	—	2.0	—
CI(L/min)	1.4	2.9	—	1.1	—
S _p O ₂ (%)	96	95	100	96	98
S _v O ₂ (%)	41	—	—	40	—
术后第一天乳酸(mmol/L)	16.1	7.2	6	>20	10.7
PO ₂ /FiO ₂	196.8	77.9	156.3	163.8	—
术中二次转机	是	否	否	否	否
ECMO/辅助时间(h)	是/134	否/—	否/—	是/91.5	是/68
CRRT	是/血浆置换	是	是	是	否
过敏转归	好转	好转	好转	好转	好转
最终转归	脑死亡	好转	自动出院	好转	脑死亡

注:CVP:颈内静脉的中心静脉压力;PCWP:肺动脉楔压;CO:心输出量;CI:心指数;S_pO₂:脉搏血氧饱和度;S_vO₂:混合静脉血氧饱和度;PO₂/FiO₂:氧合指数。

不良反应,不再使用是最重要的,也可使用肝素结合鱼精蛋白以抗过敏。目前有少数研究提出使用比伐卢定替代肝素^[5-6],避免发生鱼精蛋白的不良反应,但心脏手术方面仍未获得大样本临床研究支持,目前肝素使用仍是心脏手术中使用抗凝药物的主流。

鉴于此,总结预防措施如下:术前详细询问药物过敏史,包括有无鱼类、海鲜、胰岛素(低鱼精蛋白胰锌胰岛素、中性鱼精蛋白胰岛素)过敏史,输精管切除术,有无鱼精蛋白接触史。有过敏倾向的高危患者,使用前给予地塞米松、钙剂^[7],适当加深麻醉深度。采取外周静脉微量泵入法给药。对于心功能差或肺高压者,可考虑经由主动脉或左房注入,能避免对心肌直接抑制作用。使用时,缓慢给药,观察血压、心率、呼吸,有条件可监测气道压可以预警不良反应^[8]。合理用量,反复监测 ACT,避免鱼精蛋白过量。

一旦发生不良反应后的抢救措施:①立即停止使用鱼精蛋白,给予肝素拮抗,必要时重建体外循环。②应用血管活性药物维持循环,改善脏器灌注。③应用激素及抗组织胺类药物抗过敏治疗。④适当补液。⑤尤为重要的一点是绝不再次使用鱼精蛋白。对于中、重度过敏反应的患者,上述措施仍不能缓解的,应立即心脏按压,重新给予肝素,建立 CPB 或 ECMO 辅助循环,ECMO 可以有效支持循环呼吸,在鱼精蛋白不良反应的抢救治疗中显示出明显的优势^[9]。仔细止血,酌情给予凝血因子、冷沉淀、新鲜冰冻血浆、人凝血酶原复合物、血小板、人重组 VII 因子等凝血物质,静脉推注维生素 K1、6-氨基己酸等止血药,改善机体凝血状态,还可局部给予子

宫纱条或止血材料填塞等方法,减少创面渗血。必要时可行 CRRT 治疗,并可实施血浆置换,补充凝血物质,减少体内肝素水平,清除炎性介质,减轻心脏前负荷。

参考文献:

[1] 吴红兵,王志维,程栋梁,等. 心内直视手术中鱼精蛋白毒性反应的发生及处理[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2007,14(3): 230-231.

[2] 方万香,何庚戌,陈连武,等. 心脏手术鱼精蛋白过敏反应的治疗经验[J]. 中国体外循环杂志,2010,8(1): 39-40.

[3] 刘倩,李震,张媛,等. 不同来源硫酸鱼精蛋白原料药的质量研究[J]. 中国药学杂志,2017,52(16):1451-1455.

[4] 谢安,魏蔚. 鱼精蛋白的应用现状及存在的问题[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2016,23(1): 78-82.

[5] Dyke CM, Smedira NG, Koster A, et al. A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: the EVOLUTION-ON study [J]. J Thorac Cardiovasc Surg,2006, 131(3): 533-539.

[6] Parodi G, Migliorini A, Valenti R, et al. Comparison of bivalirudin and unfractionated heparin plus protamine in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention (from the Antithrombotic Regimens and Outcome [ARNO] trial) [J]. Am J Cardiol, 2010,105(8):1053-1059.

[7] 李亚军,黄磊,张林,等. 小儿体外循环手术中钙剂对鱼精蛋白过敏的预防[J]. 中国保健营养,2017,27(17):37-38.

[8] 周碧云,喻红辉,沈敏,等. 气道压力在判断体外循环鱼精蛋白过敏反应中的价值[J]. 临床外科杂志,2015,23(10):770-772.

[9] 龙村,冯正义,刘晋萍,等. 心脏术后体外膜式氧合器支持治疗的临床应用[J]. 中国体外循环杂志, 2005, 3(4):230-232.

(收稿日期:2017-11-06)

(修订日期:2018-01-18)

· 临床经验 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.02.11

常温体外循环在复杂腹主动脉瘤治疗中的应用

罗 宽,朱志成,许日昊,续晋宇,李 博,柳克祥,张曙东

[摘要]:目的 总结常温体外循环(ECC)在复杂腹主动脉瘤(AAA)开放手术中的应用经验。方法 自 2011 年 09 月至 2016 年 09 月,吉林大学第二医院心血管外科行复杂腹主动脉瘤开放手术 12 例,其中动脉瘤累及腹腔干、肠系膜上动脉或双侧肾动脉 6 例,限制型破裂性 AAA 2 例,开放型破裂性 AAA 4 例。记录手术时间、ECC 时间、阻断时间、住院时间、并发症等。结果 8 例患者平均手术时间(9.2 ± 1.4)h,ECC 时间(107.5 ± 30.9)min,腹主动脉阻断时间(79.7 ± 26.3)min,住院天数(20.8 ± 4.9)d,4 例利用 ECC 管路输血,术后 1 例患者因感染出现多脏器衰竭死亡;其余 11 例患者均痊愈出院。结论 常温 ECC 下的复杂腹主动脉瘤开放手术,能保证重要脏器的血供,维持术中良好的血流动力学,手术效果良好。

[关键词]: 复杂腹主动脉瘤;常温体外循环;人工血管

Application of normothermic cardiopulmonary bypass in the treatment of complex abdominal aortic aneurysm

Luo Kuan, Zhu Zhicheng, Xu Rihao, Xu Jinyu, Li Bo, Liu Kexiang, Zhang Shudong

Department of Cardiovascular Surgery, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China

Corresponding author: Liu Kexiang, Email: kxliu64@hotmail.com

[Abstract]: **Objective** To summarize the experience of application of normothermic cardiopulmonary bypass in open surgery of complex abdominal aortic aneurysms. **Methods** From September 2011 to September 2016, 12 patients with complex abdominal aortic aneurysm underwent open surgery at the Second Hospital of Jilin University. Aneurysm involving the celiac, superior mesenteric artery or bilateral renal artery was found in six cases. Ruptured aneurysm was seen in another six cases, including two cases of limited rupture and four open ruptures. Operation time, ECC time, aortic occlusion time, length of hospital stay and incidence of complications were recorded. **Results** Eight patients underwent surgery with a mean operation time of (9.2 ± 1.4) h, ECC time of (107.5 ± 30.9) min, abdominal aorta occlusion time of (79.7 ± 26.3) min and hospital stay of (20.8 ± 4.9) days. Another four patients used ECC pipelines for blood transfusion. One patient suffered from multiple organ failure after infection and eventually died of septic shock. The remaining 11 patients were cured and discharged. **Conclusion** The surgical application of normothermic cardiopulmonary bypass in the treatment of complex abdominal aortic aneurysms can ensure the blood supply of vital organs and maintain stable intraoperative hemodynamics. The operation effect is good.

[Key words]: Complex abdominal aortic aneurysms; Normothermic cardiopulmonary bypass; Blood vessel prosthesis

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)在 60 岁以上的人群中发病率高达 4%,动脉瘤破裂是其主要死亡原因^[1]。目前,治疗腹主动脉瘤的方式主要有三种:传统开放手术、覆膜支架腔内修复术、杂交手术。随着外科技术与理念的不断进步以及手术器械、设备的不断改进,覆膜支架腔内修复术已越来越多的被应用于各类腹主动脉瘤,但对于累

及腹腔干、肠系膜上动脉、双侧肾动脉,开放型破裂,或动脉瘤紧邻肾动脉的复杂腹主动脉瘤,开放手术仍具有不可替代的地位。常温体外循环(extracorporeal circulation, ECC)下开放手术可以保证良好的脏器灌注和循环的稳定,对于提升手术成功率和减少术后并发症有重要的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 自 2011 年 09 月至 2016 年 09 月,吉林大学第二医院常温 ECC 辅助下行复杂腹主动脉瘤开放手术 12 例(男性 8 例,女性 4 例),均经主

基金项目:吉林省医疗卫生服务能力建设项目

作者单位:130041 长春,吉林大学第二医院心血管外科[罗宽(心血管外科研究生)]

通讯作者:柳克祥,Email: kxliu64@hotmail.com

动脉血管造影 (CT angiography, CTA) 明确诊断, 射血分数 (ejection fraction, EF) $54 \sim 68 (63.7 \pm 5.6) \%$, 主要并发症为高血压; 年龄 $40 \sim 73 (59.3 \pm 9.7)$ 岁; 体重 $50 \sim 90 (62.2 \pm 12.1)$ kg。合并高血压病患者 7 例。6 例动脉瘤累及腹腔干、肠系膜上动脉或双侧肾动脉; 6 例为破裂性腹主动脉瘤, 其中 2 例为限制型, 破入腹膜后, 因动脉瘤临近肾动脉而无法直接于肾动脉以下阻断主动脉, 余 4 例为开放型, 破入腹腔, 入院时腹部膨隆, 血压持续下降, 均急诊行手术治疗。见表 1。

1.2 ECC 方法 使用 Stockert S5 型人工心肺机及 Stockert III 型变温水箱; 采用阜外型成人 ECC 管道、宁波成人型微栓过滤器、Terumo-18 膜肺及 Terumo HC-11 超滤器。常规预充复方乳酸林格氏液、万汶及乌司他丁 50 万 U, 使预充总量为 1 800~2 000 ml, 晶胶比接近 0.6 : 1, 氧合器内常规加入肝素 4 000 U。转中根据血气变化给予 25% 硫酸镁、10% 氯化钾、10% 葡萄糖酸钙、5% 碳酸氢钠、乌司他丁 50 万 U、抗生素、白蛋白等, 必要时加入血浆及红细胞悬液。

1.3 麻醉方法 本组麻醉均采用常规静脉复合麻醉方式, 以咪唑安定、芬太尼、维库溴铵维持麻醉。穿刺右侧桡动脉、左侧足背动脉、颈内静脉等行术中压力监测, 常规经食管放置超声探头, 定期复查血气分析。

1.4 手术及 ECC 管理 12 例均在全身麻醉、常温 ECC 辅助下行腹主动脉置换术, 术中采用常规超滤及平衡超滤技术。具体步骤: ①6 例动脉瘤累及重要腹腔动脉, 行双腔气管插管, 右侧斜卧位 60° , 行左侧第 7 肋及腹直肌旁的胸腹联合切口, 体内肝素化 (1 mg/kg) 后, 于左侧股动脉、股静脉建立 ECC, 活化凝血时间 $>480 \text{ s}$ 后开始转机, 保温、心脏不停跳, 变温水箱维持鼻咽温 $36.5 \sim 37^\circ\text{C}$ 、肛温 $35.5 \sim 36.5^\circ\text{C}$ 。取四分支人工血管行端-侧吻合, 依次阻断、离断、吻合

腹腔干、肠系膜上动脉、右肾动脉及左肾动脉, 最后行人工血管与腹主动脉端端吻合。②2 例限制型破裂性 AAA, 手术路径及 ECC 建立同上, 于肠系膜上动脉、肾动脉之间阻断主动脉, 以 $1\,500 \text{ ml/min}$ 左右的常温血液灌注双侧肾动脉及下肢动脉。③4 例开放型破裂性 AAA, 建立 ECC 通路后于动静脉管路之间建立桥路连接, 行腹部正中切口, 右心系统回收出血并通过人工心肺机及桥路连接向静脉回输, 维持循环稳定。④术中通过控制股静脉回流量维持上肢平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) 在 $90 \sim 100 \text{ mm Hg}$, 下肢 MAP 维持在 $50 \sim 80 \text{ mm Hg}$ 。根据血气分析的 pH 值和 BE 值调整酸碱平衡, 定期观测红细胞比容 (hematocrit, HCT) 值并加入红细胞悬液以维持 HCT 于 $0.24 \sim 0.30$, 超滤采用常规超滤联合平衡超滤, 维持胶体渗透压 $18 \sim 24 \text{ mm Hg}$, 通常超滤液约 $1\,500 \sim 4\,500 \text{ ml}$, 最终停机时 HCT 约 0.30。

2 结 果

手术时间 (9.2 ± 1.4) h, ECC 时间 $60 \sim 144 (107.5 \pm 30.9) \text{ min}$, 腹主动脉阻断时间 $40 \sim 120 (79.7 \pm 26.3) \text{ min}$, 引流量 (399.6 ± 201.3) ml, 术后住院时间 (20.8 ± 4.9) d, 常规超滤联合平衡超滤, 超滤液量 $1\,500 \sim 4\,500 \text{ ml}$ 。4 例开放型破裂性 AAA 经 ECC 管路输血后循环稳定而未转机。全部患者血流动力学稳定, 安返病房。术后早期 (30 d) 死亡 1 例, 该患者为炎性假性动脉瘤, 术后因感染出现多脏器衰竭, 最终因感染性休克死亡。有 4 例术前存在肌酐升高的患者, 术后出现肾功能不全, 经持续肾替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 后均好转出院。所有患者均未出现呼吸、消化、神经系统并发症。出院患者随访 1 年, 均生存良好, CTA 检查显示各重建血管血流通畅。见表 2。

表 1 患者术前临床资料 (n=12)

分组	患者 (n)	特殊情况	高血压 (n)	瘤体最大径 (cm)	收缩压 (mm Hg)	血红蛋白 (g/L)
累及腹腔动脉	6	1 例破裂	3	6.4 ± 1.6	132.8 ± 15.1	125.6 ± 19.1
破裂性动脉瘤	6					
限制型	2	1 例炎性	2	7.6 ± 1.6	99.0 ± 12.7	101.0 ± 32.5
开放型	4	腹部膨隆	2	8.3 ± 1.9	72.5 ± 11.7	68.8 ± 19.1

表 2 患者术中及术后情况 ($\bar{x} \pm s$)

分组	手术时长 (h)	ECC 时间 (min)	24 h 引流量 (ml)	术后住院时长 (d)	肾功能不全 (n)
胸腹联合切口 (n=8)	9.2 ± 1.4	107.5 ± 30.9	399.6 ± 201.3	20.8 ± 4.9	2
腹部正中切口 (n=4)	6.7 ± 2.1	0	174.0 ± 140.0	25.2 ± 11.1	2

3 讨论

复杂腹主动脉瘤的开放手术具有术野直观、效果确切、技术成熟等优点,但对外科医生的手术技巧及 ECC 专业技术人员的水平有着较高的要求。本研究应用常温、ECC 的方法取得了较好的治疗效果,现总结如下:

3.1 流量与引流 本组患者采用股-股转流的 ECC 方法,常温血液以 1 500~1 800 ml/min 灌注腹腔干、肠系膜上动脉、双侧肾动脉及下肢动脉,或 1 500 ml/min 左右灌注双侧肾动脉及下肢动脉,根据需要适当调整流量大小。术中调整静脉回流量以调控上肢 MAP,通过减少静脉回流量以提升上肢 MAP,维持上半身循环血流动力学稳定,避免大脑等器官灌注不足导致的损伤,上肢 MAP 维持在 90~100 mm Hg,避免吻合口出血,下肢 MAP 维持在 50~80 mm Hg,维持下肢及腹腔脏器的供血。所有病例均采用股动脉插管建立 ECC,灌注效果良好,但应注意的是部分患者的动脉瘤累及了股动脉,插管过程中可能在局部形成夹层,造成假腔灌注或动脉瘤破裂,在灌注压力较大、上下肢 MAP 严重不符时尤应注意鉴别排除,避免严重并发症的发生。

3.2 心功能保护 全组患者均无冠心病等心脏器质性并发症,EF(63.7±5.6)%,但维持上半身循环的稳定同样需要精准的 ECC 管理。常规行经食道超声心动图,术前可明确患者心脏运动状态及心室充盈情况,对于破裂性腹主动脉瘤失血情况的评估有一定的帮助,转中可对上下腔静脉、心房、心室持续或间断监测,根据其血液充盈情况及心脏运动变化,可以对上半身循环情况有直观、实时的了解,通过调整静脉回流量改善心脏充盈情况。术中为了防止过分挤压心脏,导致心功能不全的发生,常规给予正性肌力药物多巴胺 3~5 μg/(kg·min),防止心脏骤停,维持上半身循环的稳定。此外,维持酸碱平衡和纠正离子紊乱对心功能的维护同样重要,通过复查的血气分析可以进行调整。

3.3 精准手术选择 腹主动脉瘤累及腹腔干、肠系膜上动脉、双侧肾动脉等腹腔动脉的开放手术有着较高的并发症发生率和早期死亡率,截瘫、肾功能衰竭、肠缺血坏死等是常见并发症,属于高危手术类型,国外有文献报道术后早期死亡率为 3%~6%、致残率为 1.4%~4%、肾衰竭发生率为 5.4%~8.8%,其中年龄、中风、肺部疾病、心脏并发症、肾脏并发症对死亡率影响明显^[2-3]。本研究认为手术方法的精准选择非常关键,若主动脉附壁血栓较少、管壁无明显

钙化,可应用侧壁钳行胸主动脉侧壁与人工血管近心端的吻合,再依次离断各腹腔动脉并同四分支相吻合,极大地简化了手术步骤并最大程度地减小了对循环的影响,有效避免了动脉灌注产生的损伤,上半身循环足够稳定时甚至无需转机,条件允许下应尽量应用该方法;若附壁血栓较重,则需完全阻断主动脉并灌注各腹腔动脉,尽可能缩短缺血时长。

3.4 肾脏保护 在 ECC 过程中全身炎症反应、渗透压的改变可导致肾功能损伤^[4],肾脏或内脏的缺血时间是术中影响预后的唯一因素^[5],虽然曾有冷晶体液间断灌注进行肾保护的报道^[6],但目前常温血液肾血流灌注仍是主流方法。尽管低温可能有助于降低肾脏代谢水平,但低温对炎症反应的作用具有时限性^[7],含氧的常温血液持续灌注肾脏,可有效减少肾脏的再灌注损伤并避免随后的器官功能障碍,更加符合肾脏的生理状态,而冷晶体灌注容易增加循环容量负荷,降温效果也不理想,仅三分之一达到了目标低温^[6],甚至可能出现肾脏及周围组织的损伤或系统性低温,增加了肺炎、败血症等感染机率^[8]。本组 4 例术后出现肾功能不全的患者,术前均有肌酐升高,而术前肌酐正常者均未出现肾功能不全,说明采用常温血液持续灌注,灌注效果良好,肾脏保护效果满意。此外,术后肾功能不全的出现和术前肾功能损伤关系密切,因此,术后一旦发生肾功能不全应立即行 CRRT 治疗,尽早行 CRRT 治疗可有效避免肾功能进一步损伤,利于肾功能恢复。

3.5 血液保护 研究显示破裂性腹主动脉瘤的手术死亡率高达 48%^[9]。患者多死于失血性休克及其引起的多脏器衰竭,及时且有效的止血、输血对挽救患者生命、维持循环稳定极为重要。目前,主要的应对方法是压迫腹主动脉、血管内置入球囊导管阻断腹主动脉或开腹后直接钳夹腹主动脉,但国内有研究表明死亡率仍高达 40%~45%^[10]。本研究采用急诊手术于右侧股动脉、股静脉建立 ECC 通路,并于动静脉管路之间建立桥路连接,开腹后右心系统回收出血,并通过动静脉管路之间的桥路连接向人体静脉回输的输血的方法,保证了输血速率、输血量的易控性,对维持患者血流动力学的稳定十分有效,可替代急危重患者缓慢的静脉通路输血,避免输库血引起的血液性传染病^[11],且一旦患者出现循环不稳定可立即转机,保证手术的顺利进行。4 例开放型破裂性腹主动脉瘤的患者经此方法输血后均循环稳定而未转机,手术效果良好,是一种简单有效的方法。

在常温 ECC 辅助下行复杂腹主动脉瘤的开放手术是安全、有效的技术,通过外科和 ECC 医生的

精准配合,在完成手术操作的同时做好重要脏器的保护,维持内环境的稳定是手术成功的重要保证。

参考文献:

- [1] Rodella LF, Rezzani R, Bonomini F, *et al*. Abdominal aortic aneurysm and histological, clinical, radiological correlation[J]. *Acta Histochemica*, 2016, 118(3):256-262.
- [2] Coselli JS, Bozinovski J, Lemaire SA. Open surgical repair of 2286 thoracoabdominal aortic aneurysms[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(2):S862-864.
- [3] Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, *et al*. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations[J]. *J Vasc Surg*, 1993, 17(2):357-368.
- [4] 石秋霞, 韩丹诺, 贾明, 等. 体外循环心脏手术后急性肾损伤的危险因素分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(4):452-455.
- [5] Deery SE, Lancaster RT, Baril DT, *et al*. Contemporary outcomes of open complex abdominal aortic aneurysm repair[J]. *J Vasc Surg*, 2016, 63(5):1195-1200.
- [6] Köksoy C, Lemaire SA, Curling PE, *et al*. Renal perfusion during thoracoabdominal aortic operations: cold crystalloid is superior to normothermic blood[J]. *Ann Thorac Surg*, 2002, 73(3):730-738.
- [7] 孙宁宁, 王世端. 体外循环中炎症反应机制与防治[J]. *青岛大学医学院学报*, 2016(1):115-118.
- [8] Geurts M, Macleod MR, Kollmar R, *et al*. Therapeutic hypothermia and the risk of infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(2):231-242.
- [9] Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR, *et al*. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair[J]. *Br J Surg*, 2002, 89(6):714-730.
- [10] 叶财盛, 李松奇, 李晓曦, 等. 腹主动脉瘤破裂的处理及预后分析[J]. *中华普通外科杂志*, 2007, 22(5):338-340.
- [11] 谢屹红, 沈社良, 郑嘉寅, 等. 自体血液回输用于体外循环心脏手术的有效性、安全性及性价比[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(1):9-11.

(收稿日期: 2017-11-20)

(修订日期: 2018-01-26)

(上接第 103 页)

- [2] Biscotti M, Gannon WD, Agerstrand C, *et al*. Awake extracorporeal membrane oxygenation as bridge to lung transplantation: A 9-year experience[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(2):412-419.
- [3] Langer T, Santini A, Bottino N, *et al*. "Awake" extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): pathophysiology, technical considerations, and clinical pioneering[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1):150.
- [4] Hermens JA, Braithwaite SA, Platenkamp M, *et al*. Awake ECMO on the move to lung transplantation: serial monitoring of physical condition[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(5):707-708.
- [5] Javidfar J. The challenges faced with early mobilization of patients on extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(1):161-163.
- [6] Kearns SK, Hernandez OO. "Awake" extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplant[J]. *AACN Adv Crit Care*, 2016, 27(3):293-300.
- [7] Schmidt F, Jack T, Sasse M, *et al*. "Awake veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation" in pediatric cardiogenic shock: A single-center experience[J]. *Pediatr Cardiol*, 2015, 36(8):1647-1656.
- [8] Wu B, Gong D, Xu B, *et al*. Decreased platelet count in patients receiving continuous veno-venous hemofiltration: a single-center retrospective study. *PLoS One*, 2014, 9(5):e97286.
- [9] Abrams D, Baldwin MR, Champion M, *et al*. Thrombocytopenia and extracorporeal membrane oxygenation in adults with acute respiratory failure: a cohort study[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(5):844-852.
- [10] Saini A, Hartman ME, Gage BF, *et al*. Incidence of platelet dysfunction by thromboelastography - platelet mapping in children supported with ECMO: A pilot retrospective study[J]. *Front Pediatr*, 2015, 3:116.
- [11] Chakrabarty R, Das SS. Successful surgical procedure in a patient of aplastic anemia with platelet refractoriness, using cross-match compatible platelets[J]. *Asian J Transfus Sci*, 2017, 11(2):192-194.
- [12] Wozniak MJ, Sullo N, Qureshi S, *et al*. Randomized trial of red cell washing for the prevention of transfusion-associated organ injury in cardiac surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2017, 118(5):689-698.
- [13] Buckvold SM, Kinsella JP. Bleeding and thrombosis in pediatric extracorporeal membrane oxygenation. Can we improve anticoagulation strategies[J]? *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(6):676-677.
- [14] Yetimakman AF, Tanyildiz M, Kesici S, *et al*. Continuous renal replacement therapy applications on extracorporeal membrane oxygenation circuit[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2017, 21(6):355-358.
- [15] Sommer W, Marsch G, Kaufeld T, *et al*. Cardiac awake extracorporeal life support-bridge to decision[J]. *Artif Organs*, 2015, 39(5):400-408.

(收稿日期: 2017-12-26)

(修订日期: 2018-01-23)

· 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.02.12

离体灌注新型去垢剂用于组织工程人工肺构建实验

马金辉, 于洁, 乔叶菁, 侯陈玮, 陈书弘, 黑飞龙

[摘要]:目的 评价一种新型去垢剂十二烷基醚硫酸钠(SLES)经主支气管途径用于制备脱细胞肺支架的效果,并自制简易生物反应器来评价种植细胞的效果,探索构建组织工程人工肺的可行性。方法 取SD大鼠肺,利用Langendorff系统经主支气管灌注0.1%SLES等溶剂制备脱细胞肺支架,在支架内种植A549细胞,生物反应器内培养3 d,评价指标包括HE染色、DAPI染色、DNA含量测定。结果 经主支气管途径灌注SLES可以有效的去除肺内细胞,无残留的细胞及细胞核,DNA含量去除率达到96.27%,种植A549细胞培养3 d,细胞在支架内均匀生长,DNA含量达到正常肺的64.67%。结论 新型去垢剂SLES可以制备出较为理想的脱细胞肺支架,自制的生物反应器可以有效地促进种植细胞的生长。

[关键词]: 组织工程;人工肺;去垢剂;生物反应器;脱细胞支架

In vitro perfusion experimental studies using a novel detergent for constructing tissue engineering artificial lung

Ma Jinhui, Yu Jie, Qiao Yeru, Hou Chenwei, Chen Shuhong, Hei Feilong

Department of Cardiopulmonary Bypass, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, National Center for Cardiovascular Diseases, Beijing 10037, China

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

[Abstract]: Objective To evaluate the function of decellularized rat lung scaffolds prepared by a novel detergent sodium lauryl ether sulfate (SLES) given through the trachea, and the effect of cell reseeded by a simple bioreactor we designed. **Methods** SD rat lungs were harvested and perfused with 0.1% SLES through the trachea using Langendorff. The decellularized lung scaffolds were seeded with A549 cells and cultured in a bioreactor for 3 days. The scaffolds were evaluated via HE staining, DAPI staining and DNA quantification. **Results** Native lung cells were effectively removed by perfusing SLES through the trachea. There were no residual cells and cell nuclei. More than 96.27% of DNA was removed. The distribution of A549 cells in the SLES scaffolds was well-proportioned after 3 days of cultivation. DNA content of cellular scaffolds increased to 64.67% of native lungs. **Conclusion** The ideal decellularized lung scaffolds can be prepared by using a novel detergent SLES. The bioreactor designed by us can effectively promote the growth of seed cells.

[Key words]: Tissue engineering; Artificial lung; Detergent; Bioreactor; Decellularized scaffold

急性、慢性肺损伤均可能导致终末期肺病。对终末期肺病患者来说,肺移植是唯一有效的治疗方式。然而,由于供体缺乏,仅有不到20%的患者有机会进行肺移植手术,而且需要长期服用免疫抑制剂,10年的死亡率超过60%^[1]。组织工程人工肺基于脱细胞肺支架,种植宿主自体细胞,在未来有望提供一种理想的供体来源^[2]。灌注去垢剂法制备脱

细胞肺支架,已经被证明可以有效的去除肺内细胞,同时最大程度的保留细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白^[3]。灌注途径主要有经主肺动脉和经主支气管两种^[4],目前,经支气管途径受到越来越多的关注。本研究经支气管途径灌注一种新型去垢剂制备脱细胞支架,有望提供一种简便、有效的脱细胞方法。同时制备一种简易的生物反应器来种植种子细胞,为细胞的有效种植奠定研究基础。

1 材料与方法

1.1 动物与设备 清洁级 Sprague-Dawley (SD) 雄性大鼠 18 只, 200~220 g, 购于阜外医院实验动物中心, 实验通过医院动物伦理会批准。Langendorff 灌

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31370993);北京协和医学院研究生创新基金(2017-1002-02-03)

作者单位: 10037 北京,北京协和医学院,中国医学科学院阜外医院体外循环中心,国家心血管中心,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

流系统(北京众实迪创科技发展有限公司),蠕动泵(kamoer),组织匀浆仪(Roche),冷冻干燥机(Labconco),光学显微镜及激光扫描共聚焦显微镜(Leica),全自动细胞计数仪(赛默飞),HL-2 恒流泵(上海沪西分析仪器厂)。

1.2 主要试剂 十二烷基醚硫酸钠(sodium lauryl ether sulfate, SLES)(河北万冶化工股份有限公司),肺泡 II 型上皮细胞(A549 细胞, ATCC), 6-二脒基-2-苯基吡啶(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)及 F12K 培养基(Sigma), DNA 提取试剂盒(Qiagen), DAPI 封片剂(北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 取材与分组 18 只 SD 大鼠,腹腔内注射 3% 戊巴比妥钠溶液(150 mg/kg),麻醉满意后快速打开胸腔,心、肺、支气管整体切除。随机分为 3 组($n=6$):正常肺组,不经任何处理;脱细胞肺支架组($n=6$):灌注去垢剂,制备脱细胞肺支架;种植细胞肺组($n=6$):脱细胞肺支架种植 A549 细胞,在生物反应器中培养 3 d。

1.3.2 脱细胞肺支架的制备 经主支气管插入 16 G 灌注头,心肺团悬吊至 langendorff 操作台。保持灌注压力为 20 cmH₂O, 25℃。分别灌注:①肝素化(10 U/ml)的去离子水 15 min。②去垢剂:0.1% SLES 溶液 2 h,去离子水清洗 15 min。③1% Triton X-100 10 min,去离子水清洗 15 min。④1 mol/L 的氯化钠溶液 1 h,去离子水清洗 15 min。⑤含抗生素(青霉素 G 500 U/ml,链霉素 500 μg/ml)的 PBS 清洗 2 h。将制备的脱细胞肺支架置入磷酸盐平衡盐水(phosphate buffer saline, PBS)中,4℃ 保存备用。

1.3.3 脱细胞效果评价 HE 染色:正常肺和脱细胞支架组织,4%的多聚甲醛固定 48 h,常规脱水、包埋、切片 5 μm,按常规行 HE 染色。光镜下拍照。

DAPI 染色:正常肺和脱细胞肺支架组织的石蜡切片,68℃,45 min,常规脱蜡至水;含 DAPI 的封片剂直接滴加在标本上,5 min 后封片,共聚焦显微镜下拍照。

DNA 定量检测:正常肺组织和脱细胞支架组织,经冷冻干燥机干燥,各称取 25 mg,剪碎,匀浆,蛋白酶 K 20 μl 消化过夜。按照 DNA 试剂盒说明书提取 DNA。在分光光度计 260 nm 下读取数值,计算出 DNA 浓度,单位为 ng/mg。

1.3.4 简易生物反应器的制作及细胞种植 自制的简易生物反应器主要由蠕动泵、主容器和循环管路组成。通过主支气管循环灌注培养基,能够保证均匀地不停地传输细胞营养物质。脱细胞肺支架在

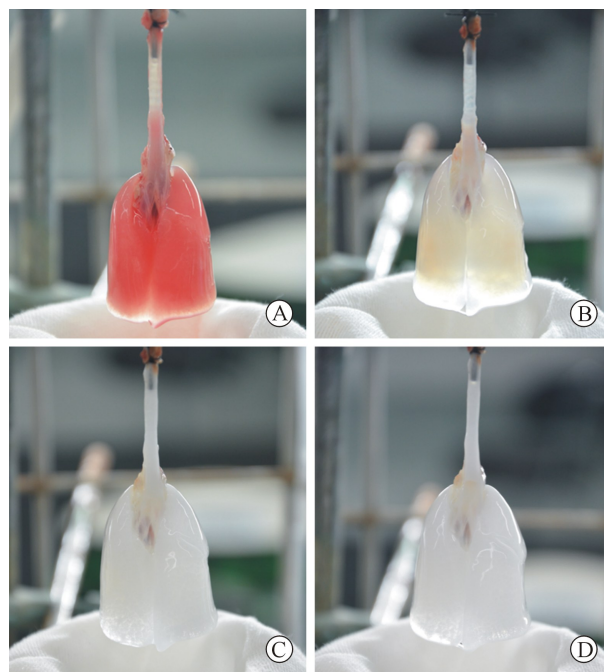
细胞种植前用无菌 PBS 液冲洗 30 min。A549 作为种子细胞,培养、提取、计数,将 40×10^6 个细胞稀释到 10 ml 的 F12K 完全培养基(加 10% 胎牛血清,1% 青霉素/链霉素,2 mmol L-谷氨酰胺,1 mmol 非必需氨基酸),用注射器把细胞经主支气管注入到支架内。支架在培养基中静置 2 h。支架连接生物反应器,在 37℃、95% O₂、5% CO₂ 的细胞培养箱中培养,培养基的容量约 100~150 ml,循环速度设定为 5 ml/min,每 24 h 更换 1 半培养基^[5]。整个过程在无菌操作平台进行。

1.3.5 种植效果的评价 在细胞种植 3 d 后, PBS 冲洗肺支架,常规行 HE 染色、DAPI 染色、DNA 定量检测。

1.4 统计方法 采用 SPSS 19.0 进行统计分析, DNA 数据结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为有显著性差异,作图采用 GraphPad Prism 6 软件。

2 结果

2.1 脱细胞过程大体观察 正常肺灌注 0.1% SLES 溶液 2 h 后接近半透明(图 1C),全部灌注完成后,制备的脱细胞肺支架更加透明,肺内肺泡结构清晰可见(图 1D)。整个脱细胞过程,肺的形态结构变化轻微。



注:A:正常肺;B:灌注 0.1% SLES 1 h 后;
C:灌注 0.1% SLES 2 h 后;D:制备的脱细胞肺支架。

图 1 脱细胞肺支架的制备

2.2 简易生物反应器 主容器采用 250 ml 蓝口瓶, 循环管路采用一次性输液器, 蓝口瓶的瓶口设有通风孔, 整个循环过程可以维持一个相对无菌、封闭的环境。见图 2。

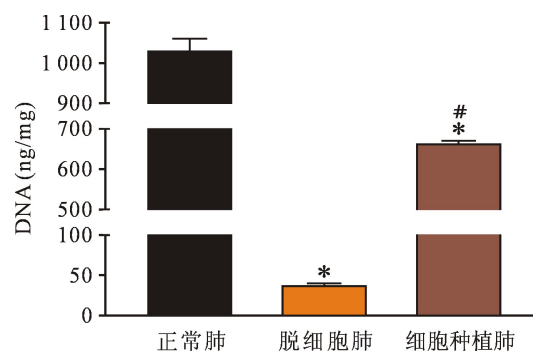


图 2 自制生物反应器

2.3 HE 染色、DAPI 染色观察 正常肺内布满细胞 (图 3A,D), 经过脱细胞后, 可以看到脱细胞肺支架内完全无残留的细胞 (图 3B), 甚至无任何细胞核和细胞碎片 (图 3E)。经过种植 A549 细胞后, 可见 A549 细胞在脱细胞肺内均匀生长、浸润 (图 3C,F)。

2.4 DNA 含量 DNA 结果分析显示, 与正常肺相比, 脱细胞肺支架内的 DNA 含量显著下降 ($n=6, P<0.01$); 与脱细胞肺支架相比, 种植 A549 细胞后的肺内 DNA 含量明显上升 ($n=6, P<0.01$), 但仍未达到正常肺的水平, 有显著性差异 ($n=6, P<0.01$)。正常肺组 ($1\ 030.20\pm30.27$) ng/mg, 脱细胞肺支架组 (38.42 ± 2.45) ng/mg, 种植细胞肺组 (662.27 ± 7.58)

ng/mg, 见图 4。



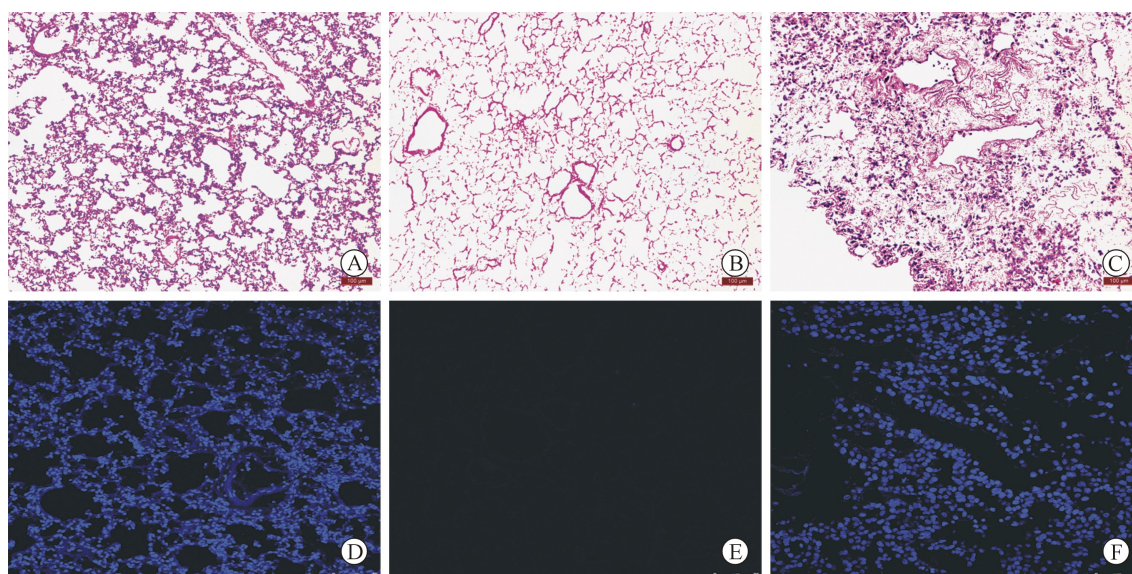
注: 与正常肺相比, SLES 肺支架内的 DNA 含量明显降低 (* $P<0.01$); 与 SLES 肺支架相比, 种植细胞肺内的 DNA 含量明显增高 (* $P<0.01$), 但仍未达到正常肺水平 (* $P<0.01$)。

图 4 DNA 定量分析结果 ($n=6$)

3 讨论

构建组织工程人工肺首先通过脱细胞获得无细胞的肺支架, 其次为了避免排斥反应, 利用宿主的骨髓间充质干细胞、脂肪干细胞、诱导多潜能干细胞等诱导分化为各种肺内细胞, 最后在可以维持肺的循环灌注和通气功能, 模拟肺内环境的生物反应器内进行培养, 形成一个具有气体交换功能的人工肺^[6], 旨在为肺移植患者提供一种器官来源, 具有很大的临床研究价值。

制备组织工程人工肺的第一步是获得脱细胞肺支架, 保留完整的生化成分、微循环结构、三维结构^[7]。但是用于脱细胞的传统的去垢剂如脱氧胆



注: A: 正常肺; B: 脱细胞肺支架; C: 种植细胞肺; D: 正常肺, E 为脱细胞肺支架, F 为种植细胞肺。

图 3 HE 染色 (比例尺 100 μm) 和 DAPI 染色 (比例尺 75 μm)

酸钠(SDC)、十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)和 3-[3-(胆酰胺丙基)二甲氨基]丙磺酸内盐都作用较强^[8-10], ECM 蛋白破坏严重^[11], 使脱细胞肺支架丧失了一定的结构和功能, 影响细胞化和血管化; 同时, 呼吸膜破坏严重, 气体交换能力难以维持。

SLES 是一种新型去垢剂, 和 SDS 均属于阴离子去垢剂, 头部带亲水性负电荷, 可以溶解细胞质、细胞核、细胞膜。但是 SLES 含有乙氧基($C_2H_5O^-$), 使得化学特性比 SDS 温和。此外, SLES 具有优良的去污能力、生物降解性和低温性能。2015 年, Kawasaki 首次报道了 SLES 用于心脏的脱细胞, 显示出很好的脱细胞效果^[12]。本课题组前期对比了经主肺动脉灌注 SDS 与 SLES 进行肺的脱细胞, 结果显示 SLES 不仅能有效地去除肺内细胞, ECM 蛋白保留的更加完整, 皮下移植实验显示 SLES 肺支架具有更好的组织相容性和血管形成能力, 对于肺脏这种结构疏松的器官可能使用 SLES 更加适合^[13]。

langendorff 系统已经被证明可以有效地用于脱细胞肺支架的制备^[14-15]。本研究中, 笔者利用 langendorff 系统经主支气管对 SD 大鼠肺离体灌注 SLES, 取得了良好的脱细胞效果, HE 染色、DAPI 染色显示无残留的细胞及细胞核, DNA 含量小于 50 ng/mg, DNA 去除率达到 96.27%, 完全达到了组织工程学要求^[16]。有研究表明, 与经主肺动脉灌注相比, 经主支气管灌注制备的脱细胞肺支架在机械性能上也没有统计学差异^[17], 但是后者操作更加简捷、DNA 含量更低、毛细血管网络保留的更加完整^[18], 这对于维持气血屏障的完整性和促进生物人工肺的再细胞化和功能化至关重要^[19]。

生物反应器通过模拟肺脏的生理状态, 使种子细胞更加有效地到达肺远端区域, 实现脱细胞肺支架的细胞化, 体内移植后可以避免裸支架形成血栓和呼吸膜纤维化, 从而使气体交换更加有效。笔者参考文献^[20]设计的这款简易生物反应器, 通过循环灌注培养基, 实现种子细胞的黏附、增殖和迁移。可以看到 A549 细胞可以在脱细胞肺支架内均匀、快速的生长、浸润, 培养 3 d 后 DNA 含量就达到了正常肺的 64.67%。

本研究中使用的生物反应器未能提供机械通气, 与维持肺的生理状态内环境尚有一定差距。有研究表明, 维持通气功能可以避免肺部萎缩, 有助于维持肺的顺应性、抵抗力、弹力等, 保证营养物质灌注到肺内毛细血管网络, 但是体外模拟肺实现通气功能还存在巨大的挑战^[21]。虽然没有提供通气功

能, 但是通过循环灌注培养基可以实现人工肺的初步基本构建。最近有学者对可进行气体交换的生物反应器进行探索, 取得了一定的进展^[22-23]。

本研究报道了经支气管途径灌注 SLES 制备脱细胞肺支架的具体方法, 并通过生物反应器验证了种子细胞在这种脱细胞肺支架上的种植效果。相信, 随着组织工程学和再生医学的不断发展, 组织工程人工肺一定能不断完善, 最终应用于临床。

参考文献:

- [1] Valapour M, Skeans MA, Smith JM, *et al*. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Lung[J]. Am J Transplant, 2017, 17 Suppl 1:357-424.
- [2] Calle EA, Leiby KL, Raredon MB, *et al*. Lung regeneration: steps toward clinical implementation and use[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2017, 30(1):23-29.
- [3] Scarritt ME, Pashos NC, Bunnell BA. A review of cellularization strategies for tissue engineering of whole organs[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2015, 3:43.
- [4] Wang Z, Wang Z, Yu Q, *et al*. Comparative study of two perfusion routes with different flow in decellularization to harvest an optimal pulmonary scaffold for recellularization[J]. J Biomed Mater Res A, 2016, 104(10):2567-2575.
- [5] Scarritt ME, Pashos NC, Motherwell JM, *et al*. Re-endothelialization of rat lung scaffolds through passive, gravity-driven seeding of segment-specific pulmonary endothelial cells[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2018, 12(2):e786-e806.
- [6] Farre R, Otero J, Almendros I, *et al*. Bioengineered Lungs: A Challenge and An Opportunity[J]. Arch Bronconeumol, 2018, 54(1):31-38.
- [7] Nonaka PN, Uriarte JJ, Campillo N, *et al*. Lung bioengineering: physical stimuli and stem/progenitor cell biology interplay towards biofabricating a functional organ[J]. Respir Res, 2016, 17(1):161.
- [8] Price AP, England KA, Matson AM, *et al*. Development of a decellularized lung bioreactor system for bioengineering the lung: the matrix reloaded[J]. Tissue Eng Part A, 2010, 16(8):2581-2591.
- [9] Ott HC, Clippinger B, Conrad C, *et al*. Regeneration and orthotopic transplantation of a bioartificial lung[J]. Nat Med, 2010, 16(8):927-933.
- [10] Petersen TH, Calle EA, Zhao L, *et al*. Tissue-engineered lungs for in vivo implantation[J]. Science, 2010, 329(5991):538-541.
- [11] Petersen TH, Calle EA, Colehour MB, *et al*. Matrix composition and mechanics of decellularized lung scaffolds[J]. Cells Tissues Organs, 2012, 195(3):222-231.
- [12] Kawasaki T, Kirita Y, Kami D, *et al*. Novel detergent for whole organ tissue engineering[J]. J Biomed Mater Res A, 2015, 103(10):3364-3373.

(转第 128 页)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.02.13

深低温间断停循环的脑保护研究进展

刘铭月, 吉冰洋

[关键词]: 深低温间断停循环; 深低温停循环; 脑损伤; 脑保护

深低温停循环 (deep hypothermia circulatory arrest, DHCA) 是一种特殊的体外循环技术, 是在深度低温条件下阻断全身循环, 为心脏外科医生提供一个相对无血的手术野, 保证手术的顺利进行^[1]。尽管引起组织损伤的 DHCA 持续时限仍然存在争议, 但 DHCA 时间延长与神经损伤和不良预后相关。据统计, 当停循环时间超过 40 分钟时, 择期手术术后中风的发生率为 12%, 显著的神经功能不全发生率则高达 25%^[2]。对先天性心脏病矫治术后的小儿, 最常见的并发症是影响其生活质量的神经发育障碍^[3]。间断 DHCA (DHCA with intermittent perfusion, I-DHCA) 作为 DHCA 的改良方式, 每阻断全身循环一定时间后恢复全身全流量转流, 依次阻断循环恢复循环进行, 保证包括脑在内的机体多器官的血供^[4]。其临床实践已有 40 余年, 应用于肺动脉血栓内膜剥脱术、小儿复杂先天性心脏病矫治术等缺血时间较长、无血术野要求较高的手术^[1]。与常规的不间断 DHCA (uninterrupted DHCA, UI-DHCA) 相比, 即便停循环的总时长超过 60 分钟, I-DHCA 对手术死亡率及院内死亡率并无影响^[5], 还可减轻脑微血管结构的损伤, 促进脑组织代谢的恢复, 改善神经系统预后^[6]。本文将对 I-DHCA 与 DHCA 中脑保护机制的研究进展进行综述。

1 DHCA 时脑组织的病理生理改变

1.1 神经细胞损伤机制 在低温和缺氧条件下, 细胞坏死和凋亡是引起神经细胞损伤的主要机制^[7], 且多发生于大脑皮质、海马和纹状体。随着缺血时间延长, ATP 耗竭使细胞膜上的 Na^+/K^+ 泵功能不

全, Ca^{2+} 积聚于细胞内激活蛋白酶和脂酶, 促进神经细胞坏死的发生, 在组织学上表现为细胞核固缩、细胞质肿胀与炎性细胞浸润^[8]。细胞凋亡是引起 DHCA 后神经细胞损伤的另一重要因素, Ditsworth 等^[9]证实神经细胞凋亡起始于再灌注 8 小时后, 并可持续数天。在此期间, 由 caspase 3 和 caspase 8 介导的外源性细胞程序性死亡发生活跃, 且激活内源性细胞程序性死亡的细胞色素 c 和凋亡相关因子 (factor associated suicide, Fas), 在 DHCA 后的 1~4 小时内释放明显增多。

此外, 神经元极度活跃引发的细胞瀑布级联反应, 也可造成神经细胞损伤^[7]。有研究报道^[10], DHCA 使脑组织内兴奋性氨基酸如谷氨酸、天冬氨酸释放增加, 突触后膜再摄取兴奋性氨基酸增多使细胞膜去极化, 大量 Ca^{2+} 进入缺血细胞, 激活一氧化氮 (nitric oxide, NO) 合酶引起神经调质 NO 过量生成, 破坏线粒体功能, 最终导致神经细胞死亡。应用 N-甲基-D-天冬氨酸 (n methyl d aspartate, NMDA) 受体拮抗剂 MK-801, 可显著减少 NO 合成前体 L-谷氨酸的生成及神经细胞凋亡的发生, NO 抑制剂 (7-nitroindazole) 预处理也可减轻 DHCA 后神经元凋亡。

1.2 脑能量代谢改变 深低温虽然可以减少能量物质的消耗^[11], 但合并缺血发生时, 脑组织代谢及脑细胞能量变化与 DHCA、低流量灌注的选择相关^[7]。通过磷-31 核磁共振光谱评估缺血时脑代谢状态, 并测量高能磷酸化合物浓度和细胞内 pH 值发现, 无论是停循环还是 5 ml/(kg·min) 低流量灌注, 都会造成高能磷酸化合物的大量消耗和细胞内明显的酸中毒。而 10 ml/(kg·min) 低流量灌注时, 则可维持脑组织较高的高能量磷酸盐浓度和正常的细胞内 pH 值。

另外, DHCA 时 ATP 水平的恢复速率与脑缺血时间成反比。在最初将脑皮质温度降至 $(16.6 \pm$

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81270384)

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: 吉冰洋, Email: jibingyang@fuwai.com

3.5)℃时,放射性同位素标记的 ATP 半衰期为 13.3 分钟,随着缺血时间延长,尤其在 UI-DHCA 时间超过 40 分钟时,其消耗速度增快,甚至接近常温停循环时 3.8 分钟的半衰期。这将增加神经元损伤的风险,甚至破坏突触的传导功能,发生神经细胞坏死^[12]。

2 I-DHCA 与脑保护

2.1 I-DHCA 恢复全身循环时间的确定 I-DHCA 应用的关键在于确定最佳停循环和恢复全身循环时间。脑组织缺氧时,糖酵解生成的乳酸增多,加重对缺血大脑的损伤,适宜的停循环时间促进神经细胞功能的恢复。早期动物实验发现^[13],直肠温度为 15℃时停循环 100 分钟,每停循环 25 分钟后按 50 ml/(kg·min)流量全身灌注 5 分钟。可减轻脑水肿,增加脑氧合血红蛋白浓度,且术后神经行为和组织学评分均优于 UI-DHCA。相应的临床研究也表明^[8],直肠温度为 18℃时,在停循环后的第一个 20 分钟机体维持有氧代谢,30 分钟后即转变为无氧代谢。当停循环 20 分钟后再恢复全身循环 10 分钟,可维持 90%的动脉血氧饱和度,恢复脑氧合血红蛋白浓度至转流前水平,并完全消除氧债。因此在深低温 18℃时,最佳停循环时间不宜超过 20 分钟,且恢复全身循环时间需保证完全抵消氧债^[14]。

2.2 I-DHCA 脑保护机制 I-DHCA 主要通过改善脑组织氧供需平衡和减轻神经细胞损伤,发挥脑保护作用。动物实验中发现^[15],应用 I-DHCA 停循环 60 分钟,每停 15 分钟后全身转流 1 分钟,其酸中毒程度和脑矢状窦氧饱和度较 DHCA 组有显著改善,并能促进脑组织氧代谢率(cerebral metabolism rate of oxygen, CMRO₂)恢复正常。Schultz 等^[5]进一步研究证实,I-DHCA 的脑保护作用还取决于间断灌注时的流量,再灌注流量为 80 ml/(kg·min)时,可为包括脑组织在内的全身多器官提供充分的氧供,明显改善机体氧合,同时抑制细胞外多巴胺释放的过量增加,以减轻缺氧时其对神经元的破坏。另外,应用血液间断灌注时,脑组织氧合效果明显优于应用血液代用品间断灌注^[15]。

在分子水平上,I-DHCA 可减少促凋亡蛋白如 caspase 的释放,抑制促凋亡途径的发生,并促进 bcl-2 等抗凋亡蛋白的表达,从而减轻神经细胞凋亡^[7]。电镜下比较脑超微结构变化^[15],I-DHCA 组微循环床无明显改变,未见细胞基底膜增厚,神经

元、血管内皮细胞及星形胶质细胞形态正常,而在 UI-DHCA 组脑血管内皮细胞、星形胶质细胞及其细胞器严重水肿,血管塌陷及神经元细胞周围大量空泡形成。此外,脑组织超微结构变化和 CMRO₂之间的相关性表明,CMRO₂的降低程度可作为 DHCA 后神经损伤的标志,在长时间的复杂先天性心脏病矫治术中,通过氩气间隙技术监测 CMRO₂可作为脑保护的策略之一^[16]。

2.3 I-DHCA 对术后神经功能的影响 对缺血时间较长的手术,I-DHCA 可降低术后神经系统并发症的发生。经历长时间 UI-DHCA 的小儿患者,更易发生术后神经功能紊乱和运动发育延迟,且术后智商水平与 UI-DHCA 持续时间呈反比^[17]。Pizarro^[18]等比较在 1 岁行先天性心脏病矫治术时分别应用 UI-DHCA 或 I-DHCA 的婴儿,在 2 岁时的神经发育状况,提出与不超过 45 分钟的 UI-DHCA 相比,I-DHCA 尽管延长停循环的总时间,但对小儿神经发育预后的影响二者无明显差异。有学者分析,这是由于先天性心脏病患儿疾病的严重程度及患儿本身因素,而非 DHCA 的应用及其持续时间,是 14 个月龄内进行单心室重建手术神经发育预后的独立危险因素^[19]。

对成人而言,Morsolini 等^[20]通过脑近红外光谱技术,确定肺动脉血栓内膜剥脱术患者的间断灌注时长。发现 I-DHCA 不仅有助于术后呼吸功能的恢复、缩短机械通气时间和减轻术后感染,在延长总停循环时间的前提下,还可降低舞蹈样动作、躁动、清醒延迟等术后短暂性神经功能不全的发生。近期,有研究提出对老年患者采用中低温 I-DHCA,并缩短每次停循环时长以改善终末器官的灌注^[21]。对于这一灌注策略,仍然存在争议^[16]。

3 结 语

I-DHCA 在间断灌注期间通过提供代谢底物维持氧供需平衡,减轻包括脑组织在内的多器官缺血性结构损伤。与长时间 UI-DHCA 相比,I-DHCA 不仅可以延长停循环的总时间,还可降低术后神经系统并发症的发生。对于肺动脉血栓内膜剥脱术、小儿复杂先天性心脏病矫治术等缺血时间长、无手术野要求较高的心血管手术,I-DHCA 既是灌注技术,也是有效的脑保护策略。因此,确定 I-DHCA 恢复循环的最佳时间,以增强包括脑在内的机体多器官对缺血再灌注损伤的耐受性,是 I-DHCA 脑保护创

新和有效的研究方向。

参考文献:

- [1] Hu Z, Wang Z, Ren Z, *et al* . Similar cerebral protective effectiveness of antegrade and retrograde cerebral perfusion combined with deep hypothermia circulatory arrest in aortic arch surgery: a meta-analysis and systematic review of 5060 patients[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(2): 544-560.
- [2] Centofanti P, Barbero C, D'Agata F, *et al* . Neurologic and cognitive outcomes after aortic arch operation with hypothermic circulatory arrest[J]. *Surgery*, 2016, 160(3):796-804.
- [3] Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, *et al* . Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2012, 126(9):1143-7216.
- [4] Foley LS, Yamanaka K, Reece TB. Arterial cannulation and cerebral perfusion strategies for aortic arch operations[J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 20(4):298-302.
- [5] Mayer E, Jenkins D, Lindner J, *et al* . Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(3):702-710.
- [6] Schultz S, Antoni D, Shears G, *et al* . Brain oxygen and metabolism during circulatory arrest with intermittent brief periods of low-flow cardiopulmonary bypass in newborn piglets[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 132(4): 839-844.
- [7] Chau KH, Ziganshin BA, Elefteriades JA. Deep hypothermic circulatory arrest: real-life suspended animation[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2013, 56(1):81-91.
- [8] Amir G, Ramamoorthy C, Riemer RK, *et al* . Neonatal brain protection and deep hypothermic circulatory arrest: pathophysiology of ischemic neuronal injury and protective strategies[J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 80(5):1955-1964.
- [9] Ditsworth D, Priestley MA, Loepke AW, *et al* . Apoptotic neuronal death following deep hypothermic circulatory arrest in piglets[J]. *Anesthesiology*, 2003, 98(5):1119-1127.
- [10] González-Ibarra FP1, Varon J, López-Meza EG. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action[J]. *Front Neurol*, 2011;2:4.
- [11] Chen EP, Leshnower BG. Temperature management for aortic arch surgery[J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 20(4): 283-288.
- [12] Ziganshin BA, Elefteriades JA. Deep hypothermic circulatory arrest[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2013, 2(3): 303-315.
- [13] Shimura H, Masuch M, Immaki M, *et al* . Evaluation of cerebral pathologic changes and long-term behavioral disorder after deep hypothermic circulatory arrest in dogs[J]. *Inter Cardiovasc Thorac Surg*, 2003, 2(4):466-471.
- [14] Dumfarth J, Ziganshin BA, Tranquilli M, *et al* . Cerebral protection in aortic arch surgery: hypothermia alone suffices[J]. *Tex Heart Inst J*, 2013, 40(5):564-565.
- [15] Langley SM, Chai PJ, Miller SE, *et al* . Intermittent perfusion protects the brain during deep hypothermic circulatory arrest[J]. *Ann Thorac Surg*, 1999, 68(1):4-13.
- [16] Durandy Y. Rationale for implementation of warm cardiac surgery in pediatrics[J]. *Front Pediatr*, 2016, 4:43.
- [17] Hirsch JC, Jacobs ML, Andropoulos D, *et al* . Protecting the infant brain during cardiac surgery: a systematic review[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(4):1365-1373.
- [18] Pizarro C, Sood ED, Kerins P, *et al* . Neurodevelopmental outcomes after infant cardiac surgery with circulatory arrest and intermittent perfusion[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(1):119-124.
- [19] Newburger JW, Sleeper LA, Bellinger DC, *et al* . Early developmental outcome in children with hypoplastic left heart syndrome and related anomalies: the Single Ventricle Reconstruction Trial[J]. *Circulation*, 2012, 125(17):2081-2091.
- [20] Morsolini M, Nicolardi S, Milanesi E, *et al* . Evolving surgical techniques for pulmonary endarterectomy according to the changing features of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients during 17-year single-center experience[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(1):100-107.
- [21] Song SW, Yoo K, Shin YR, *et al* . Effects of intermittent lower body perfusion on end-organ function during repair of acute DeBakey type I aortic dissection under moderate hypothermic circulatory arrest[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 44(6):1070-1074.

(收稿日期: 2018-01-23)

(修订日期: 2018-03-06)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.02.14

体外循环手术后肾脏损伤的临床研究进展

李艳丽,高晴云,张成鑫,汪洋,陶静,刘海渊,葛圣林

[关键词]: 心脏外科;体外循环;肾功能损伤;标记物

心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)即体外循环技术作为心脏大血管外科中不可或缺的辅助手段,为心脏大血管外科的发展和进步提供重要的支持。但是,与此同时,由于 CPB 的特殊性以及相应的局限性,使得手术中和术后与之相关的并发症发病率逐渐增加。其中,肾脏损伤是 CPB 术后常见且严重的并发症,其对于患者病情预后意义非常重要。本文对于 CPB 术后肾脏损伤的机制以及相关的诊疗进展进行如下综述。

1 机制

1.1 CPB 生理学 CPB 由于自身的特殊性使得其在术中表现出不同于其他外科手术的生理学特点,包括炎症反应和血液稀释等。在 CPB 术中强调持续血气监测实时了解内环境的状态并及时针对异常变化予以干预。

首先,CPB 预充过程中所配制的预充液为无细胞成分,故 CPB 术中会导致血液稀释,红细胞比容(hematocrit, HCT)水平降低。CPB 过程中出现的血液稀释降低红细胞的携氧能力增加肾脏的缺血风险^[1]。当 HCT 低于 0.21 时,血液稀释对于 CPB 术后肾功能损伤具有统计学意义^[2]。在降温阶段,血液黏稠度和 HCT 均处于下降趋势,肾脏灌注压持续降低,上述机制的联合作用导致肾髓质氧供量急剧减少,而增加动脉血氧浓度仅能部分缓解氧供不足的情况。其次,CPB 过程中血管波动性消失,其对于血流动力学产生影响而且可能导致微血栓形成。CPB 辅助循环到患者自体循环恢复的过渡时期血流动力学稳定性容易受到干扰。低心排出量状态易造成全身脏器的低灌注以及肾脏的血供不足。同时,CPB 系统中的泵,氧合器,引流导管和超滤装置对于红细胞均会造成破坏并增加血浆游离血红蛋

白的水平^[3],血浆游离血红蛋白水平在 CPB 操作期间增加,这与术后早期肾小管损伤之间存在相关性,并且是进展为肾功能不全的独立相关因素^[4]。主要原因在于游离血红蛋白能够催化自由基生成并参与肾脏集合管系统中 Tamms Horsfall 糖蛋白的合成,进而降低循环中结合珠蛋白水平并对于肾脏产生破坏效应。此外,游离血红蛋白抑制一氧化氮的作用导致肾脏小动脉血管收缩^[5-7]。有研究表明,在风险因素和 CPB 时间相似的前提下,CPB 术后肾功能损伤的患者在 CPB 结束时,游离血红蛋白的水平是对照组的 2 倍^[8]。再次,体温变化在 CPB 对于肾脏血流动力学和氧供/氧耗的影响中也发挥重要作用,低温能够改变血管收缩状态,血液黏稠度,肾小球滤过率(glomerular filtration ratio, GFR)和肾脏代谢功能^[9]。而在复温过程中,肾脏由于代谢需求量增加,对于缺氧环境尤为敏感。Newland 等^[10]的研究中,以接受冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)或是瓣膜置换以及成形的患者为对象,分别设定复温温度为 36℃, 36.5℃ 和 37℃ 予以观察,结果表明,高温灌注,即复温温度超过 37℃ 可以作为术后肾脏功能损伤的独立预测因子。不过,浅低温(34~37℃)以及中低温(28~30℃)设置也并未能够改善 CABG 术后肾功能损伤的发病率^[11-12]。这也说明复温程序在 CPB 中的必要性并且也验证低温灌注增加肾脏血管的阻力^[13]。

此外,CPB 系统与血液的直接接触导致体内炎症转录因子水平的上调,包括白介素(interleukin, IL)-6, IL-8 以及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等,其所诱导的炎症反应对于肾小管和上皮细胞均造成破坏^[14-16]。而且在细胞因子和炎性介质的作用下,有研究表明,在 CPB 术后,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio)和肾功能损伤之间存在相关性^[17]。同时,由于在 CPB 术中出现血液稀释,HCT 水平降低,输血则成为重要的改善手段。然而,Karkouti 等^[18]指出,

作者单位: 230001 合肥,安徽医科大学第一附属医院心脏大血管外科

通讯作者: 葛圣林, Email: aydgs1@sina.com

每单位输血量使得 CPB 术后肾功能损伤发病率增加 10%~20%。Khan 等^[19]的研究中发现,CPB 术中输血超过两单位的患者肾功能损伤的发病率显著升高。不过,上述两项研究由于随机化对照以及相关变量的限制,无法最终确定输血与肾功能损伤之间的相关性。

1.2 缺血缺氧和再灌注损伤 肾脏的灌注机制非常复杂且具有高度的调控性。CPB 过程中血管无波动性且对于肾皮质和髓质之间的流量平衡状态调节并不满意。肾皮质灌注量增加反而会由于髓质的高氧耗导致皮髓质交界区血供不足^[20]。而皮髓质交界区和外部髓质的肾单位对于缺血再灌注损伤尤为敏感^[2,15,21]。肾脏缺氧的主要机制系肾脏的氧供和氧耗出现失衡^[22]。肾脏的氧供主要取决于肾脏的血流量,而氧耗则是取决于 GFR^[23]。因此,肾脏血流量和 GFR 之间的动态变化是造成肾脏功能损伤的主要因素。氧化应激是缺血再灌注过程中主要的心肌损伤机制,同时其也被认为能够导致肾脏功能损伤。CPB 过程中缺血再灌注损伤加剧氧化炎症反应从而促使循环中游离铁含量增加。游离铁对于肾小管上皮细胞功能产生影响包括破坏细胞增殖以及诱导自由基损伤。此外,缺血再灌注损伤消耗细胞内高能磷酸盐,诱发钙沉积,氧自由基生成,细胞因子活化进而导致上皮细胞损伤进而造成肾脏自调节功能缺失,对于缩血管药物和一氧化氮的敏感度下降^[15,22]。

1.3 CPB 术后肾脏损伤风险因素 术前因素分析中,年龄、性别、术前肾功能状态、心脏射血分数、急诊手术和糖尿病可以作为主要风险因素^[24]。除此以外,患者于术前所接受的药物因素也对于 CPB 术后的肾功能状态产生影响。回顾性研究指出,术前接受血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素 II 受体阻滞剂治疗的患者 CPB 术后肾功能损伤的发病率显著升高^[25-27]。而与之形成对比的是,在 CPB 下行 CABG 的患者中,ACEI 因素却与术后肾功能损伤的发病率呈负相关^[28]。而对于术前给药他汀类和阿司匹林治疗的患者,其在 CPB 术后的肾功能损伤未见有显著统计学意义^[29-31]。

CPB 术中和术后存在多种风险因素被证实与 CPB 术后肾脏功能损伤具有相关性。首先,在 CPB 术中红细胞的破坏具有显著意义。CPB 术中游离血红蛋白或是游离肌红蛋白释放入血以及瓣膜置换、输血等机械性破坏因素均会导致红细胞膜稳定性被减弱。CPB 的红细胞破坏效应随着 CPB 运行

时间的延长而加剧。其次,Chiravuri 等^[31]指出,低龄、重复多次阻断以及手术时间延长与术后肾脏损害或是功能衰竭存在相关性。再次,CPB 术中的尿量水平也被发现与肾脏功能损伤之间具有关联性。有研究指出,术中尿量低于 4 ml/(kg·h)患者中术后肾功能损伤的发病率显著增加具有统计学意义,由此可见,CPB 术中尿量对于术后肾脏功能损伤具有预测效应。此外,包括乳酸水平和心脏疾病的类型与 CPB 术后的肾脏损伤之间也存在相关性,CPB 术中乳酸最大浓度超过 6 mmol/L,以及紫绀型先天性心脏病患儿行 CPB 手术后肾脏功能损伤的发病率显著增加且具有统计学意义^[32]。除常规手术外,对于复杂性心脏手术中风险因素的评估也有所报道。在全主动脉弓选择性脑灌注深低温停循环的大血管手术中(25℃),术后肾脏功能损伤组相比较于非损伤组,手术时间、CPB 时间、停循环时间以及脑流量灌注时间均显著延长^[33]。其中,停循环时间超过 60 min 以及术前患者合并基础慢性肾脏疾病是主动脉大血管 CPB 术后并发肾脏功能损伤的独立因素。此外,Kahli 等^[34]在 CABG 患者中进行肾脏功能评估中发现,相比较于传统的方式,生长分化因子 15 更能够有效预测冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 CPB 手术的肾脏功能的预后结局。

术后管理过程中,ICU 时间延长的潜在风险也不容忽视。Ruf 等^[35]在婴幼儿 CPB 手术中和术后使用肾脏近红外分光光谱仪评估局部血氧定量和急性肾功能损伤发展之间的关系中发现,术后 24 小时高乳酸水平、24 小时低静脉血氧饱和度、低血压以及大剂量血管升压药物均是具有意义的风险因素。

2 诊疗

2.1 肾功能损伤标记物 相关标记物在肾功能损伤的诊疗中具有极为关键的作用。目前,血肌酐和尿素氮是常规的肾功能检测指标,但是二者在敏感度和特异性方面均存在一定的限制性,使得其在应用方面的价值受到影响。因此,近年来新型简易经济的标记物逐渐被发掘并用于 CPB 术后早期肾功能损伤的诊断中,包括中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL),肝脏型脂肪酸(L-type fatty acid-binding protein, L-FABP)和胱抑素 C(cystatin C, Cys C)等。当前的研究多围绕 CPB 术后上述标记物之间比以及和常规肾功能指标之间的效应对比,并由此了解其在 CPB 术后对于预测肾功能损伤的优势。其中,在 NGAL 和 L-FABP 的对比性研究中发现,

CPB 术后即刻,对比于非肾功能损伤组,肾功能损伤组中 L-FABP 显著升高,而在术后 3 小时,两项指标均显著升高。但是由于 NGAL 在术后 3 小时的受试者工作特征曲线面积显著高于 L-FABP,故前者对于诊断 CPB 术后早期肾功能损伤意义更大^[36]。在与肌酐的对比研究中,NGAL 提前数小时至数天能够体现出 CPB 术后肾功能损伤状态^[37]。Fatina 等在儿科心血管手术的研究中发现,NGAL 在 CPB 术后 2 小时即显著升高且持续至术后 24 小时,由此可见,NGAL 可以作为 CPB 术后早期肾脏功能损伤较为理想的标记物^[38]。Seitz 等^[39]的研究中,将 NGAL 和 Cys C 在 CPB 术后对于肾脏损伤评估的敏感度和特异性进行对比,结果发现,相比较于 NGAL,Cys C 在 CPB 术后肾脏损伤的预测效应方面更具优势,CPB 术后 2 小时 Cys C 水平达到 0.995 mg/L 时,急性肾功能损伤的结局基本明确。Herbert 等^[40]对于 1 岁以内先天性心脏病患儿的 CPB 术后以 NGAL 为参照,将肌酐和 Cys C 的敏感度和特异性进行对比,结果显示,在 NGAL 阳性的肾脏损伤病例中,相比较于肌酐,Cys C 的特异性具有显著优势。在 Cys C 与肌酐的对比研究中发现,Cys C 的预测效应不如肌酐显著且水平变化的时间滞后于肌酐,但是 Cys C 水平异常的急性肾功能损伤患者中不良预后的发生率更高^[41]。此外,部分细胞炎性因子如 IL-6 和 IL-8 也被证实在 CPB 术后肾功能损伤的预测中发挥不同程度的作用^[42-43]。除新近的检测标记物外,较为传统的检测指标仍然发挥着一定的作用,如尿蛋白测试,虽然是肾功能评估的早期手段,但是由于其操作成本低且结果易于获取,所以在临床实践中也占据重要的地位。不过,在队列研究中发现,各年龄组患儿中尿蛋白水平无显著差异,仅在更为年少的患儿中有所升高^[44]。上述的研究群体主要集中于儿科患者,各种标记物针对成人患者的临床意义还需要相关研究材料支持。在目前的临床实践中,不同标记物的联合应用正逐渐成为趋势。

2.2 防治 近年来,远端缺血预处理(remote ischemic preconditioning, RIPC)的概念被广泛提及。心脏外科手术的不良预后主要与术中心肌损伤相关,因此,多项研究着眼于通过 RIPC 方式降低心肌损伤和缺血的发病率。Zarbock 等^[45]在临床研究发现,经 RIPC 组的患者术后 72 小时内肾功能损伤的发病率显著低于对照组。RIPC 对于 2 期和 3 期肾功能损伤的控制效果更为显著。另外,在 CPB 术中利用超滤装置将过量液体排出体外改善心肺功能。

维持较高水平的灌注压力,肾脏自调节功能通常在灌注压力降至 80 mm Hg 左右时启动。为避免血液的过度稀释,CPB 术中 HCT 维持在 0.24 以上。

治疗方面,营养支持的重要性显而易见,肾功能损伤患者治疗期间所需的目标能量为 20~30 kcal/(kg·d)^[46]。如果病情严重需要进行持续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT),则有必要以补充蛋白的形式予以提供高能量摄取^[47]。肾功能损伤患者需要严格控制葡萄糖的摄取量以避免高血糖,Oezkur 等^[48]的研究中发现,高血糖水平合并糖化血红蛋白(HbA1c)超过 6.0%时,CABG 术后肾功能损伤的发病率显著增加。肾功能重度受损患者接受 CRRT 治疗有利于纠正高钾血症以及酸中毒并代谢体内过剩液体。在临床研究中,对于 CPB 术后肾功能损伤患者早期进行 CRRT 治疗能够降低死亡率并缩短住院时间^[49]。此外,相比较于间断的肾替代治疗,CRRT 的优势在于维持血流动力学的稳定性^[50]。

药物层面,促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)主要在肾脏中合成,作用在于调节造血功能。除造血功能调节功能外,EPO 还被发现具有通过抗氧化、抗炎症和抗凋亡效应防止缺血再灌注损伤的效应,其是改善肾脏损伤的代表成分^[51-52]。Kim 等^[53]在诱导麻醉后静脉予以重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rhEPO)- α 给药,剂量 300 IU/kg,对照组则是同时予以等量生理盐水。然而,结果表明,rhEPO 单一给药并未降低术后肾脏功能损伤的发病率,分析原因在于样本量并不充分进而导致肾脏损伤发病率低于预期,而其次 rhEPO 组中患者合并糖尿病,而糖尿病则能够拮抗 rhEPO 对于组织的保护效应^[54-55]。另外,万汶的使用对于研究结果产生干扰,因为羟乙基淀粉溶液易于加重肾脏功能恶化^[56]。Liu 等^[57]的研究表明,5 000 U/kg 的 rhEPO 预处理可以有效调节选择性 Ca^{2+} 通道瞬时受体电位阳离子通道蛋白 6 及其信号传导通路活化 T 细胞核转录因子 1 在肾小球中的表达水平进而控制 CPB 肾脏功能损伤^[58]。在 CABG 患者的随机对照双盲研究中,以等量 rhEPO 和生理盐水进行预处理,术前三天剂量为 200 U/kg,术中为 100 U/kg,观察结果显示,rhEPO 的预处理组中患者尿 NGAL 水平显著降低临床预后得以改善^[58]。

此外,较为常用的是非洛多泮,作为选择性多巴胺受体激动剂,其低剂量使用时能够在不改变血压的情况下改善肾脏灌注。Caimmi 等^[60]研究中分别在 CPB 过程中以及术后早期予以小剂量非洛多泮

0.1~0.3 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 观察肾脏功能的改善效应。结果显示,对于拟行手术治疗的肾脏功能受损患者,非洛多泮静脉用药有助于改善术后肾功能。

其它辅助药物方面的评估研究中,Narin 等^[61]提出在 CPB 过程中多巴胺 $[2 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})]$ 联合甘露醇(1 g/kg)使用对于预防术后肾功能不良事件效果更为理想。动物 CPB 模型中发现,提取于绿色蔬菜中的萝卜硫素具有良好的抗炎效应。其对于 CPB 术后肾脏功能的保护机制主要是抑制淋巴细胞中的炎性反应信号通路^[62]。右美托咪定由于能够有效抑制超氧化物歧化酶活性,因此,其在 CPB 术中以及术后使用均能取得满意的肾脏保护作用^[63-64]。不过,部分药物的疗效并未达到预期水平。Le 等^[65]对于 CPB 术后 6 小时患者予以重组人脑钠肽(recombinant human B-type natriuretic peptide, rhBNP)静脉用药,剂量 0.0075~0.01 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,持续 72 h,结果显示,相比较于对照组, rhBNP 组患者的 CPB 术后肾脏功能得到显著改善,但是两者间的预后无统计学差异。不过,对于 CPB 中常规药物乌司他汀,其在肾脏保护中的效应并未得到肯定。在术前肾功能正常的患者接受主动脉瓣置换手术中,分别在诱导麻醉后,CPB 转流开始时以及停机后予以乌司他汀给药,其中转流开始时给药 40 万单位,而诱导麻醉和停机时均给药 30 万单位,结果显示,乌司他汀对于 CPB 术后肾功能的改善不具有统计学意义^[66]。

3 展望

总而言之,肾脏损伤是 CPB 手术常见的并发症。如何在 CPB 过程中采取有效的肾脏保护是当前 CPB 领域中的热点问题。多种药物和技术手段的相继应用极大程度缓解肾脏功能损伤与破坏。但是,其中存在的问题也不容忽视,如药物是否存在不良反应,CPB 时间和温度的控制在特定环境中是否能够执行,部分手段还处于动物实验阶段尚不完善等。远期还需要针对 CPB 肾脏损伤更为微观的层面开展,对于损伤的分子甚至基因机制进行有效的研究以期进一步控制 CPB 相关损伤的发生。

参考文献:

- [1] Haase M, Bellomo R, Story D, *et al.* Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(1):153-160.
- [2] Rosner MH, Portilla D, Okusa MD. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies[J]. *J Intensive Care Med*, 2008, 23(1):3-18.
- [3] Billings FT 4th, Yu C, Byrne JG, *et al.* Heme oxygenase-1 and acute kidney injury following cardiac surgery[J]. *Cardiorenal Med*, 2014, 4(1):12-21.
- [4] Vermeulen Windsant IC, Snoeijs MG, Hanssen SJ, *et al.* Hemolysis is associated with acute kidney injury during major aortic surgery[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(10):913-920.
- [5] Loebl EC, Baxter CR, Curreri PW. The mechanism of erythrocyte destruction in the early postburn period[J]. *Ann Surg*, 1973, 178(176):681-686.
- [6] Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, *et al.* Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a pigment nephropathy[J]? *Contrib Nephrol*, 2007, 156:340-353.
- [7] Keene WR, Jandl JH. The sites of hemoglobin catabolism[J]. *Blood*, 1965, 26(6):705-719.
- [8] Billings FT 4th, Ball SK, Roberts LJ 2nd, *et al.* Postoperative acute kidney injury is associated with hemoglobinemia and an enhanced oxidative stress response[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 50(11):1480-1487.
- [9] Sgouralis I, Evans RG, Gardiner BS, *et al.* Renal hemodynamics, function, and oxygenation during cardiac surgery performed on cardiopulmonary bypass: a modeling study[J]. *Physiol Rep*, 2015, 3(1):e12260.
- [10] Newland RF, Baker RA, Mazzone AL, *et al.* Rewarming Temperature During Cardiopulmonary Bypass and Acute Kidney Injury: A Multicenter Analysis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(5):1655-1662.
- [11] Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, *et al.* Effects of mild hypothermia and rewarming on renal function after coronary artery bypass grafting[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(2):489-495.
- [12] Swaminathan M, East C, Phillips-Bute B, *et al.* Report of a substudy on warm versus cold cardiopulmonary bypass: changes in creatinine clearance[J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72(5):1603-1609.
- [13] Lazenby WD, Ko W, Zelano JA, *et al.* Effects of temperature and flow rate on regional blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass[J]. *Ann Thorac Surg*, 1992, 53(6):957-964.
- [14] Hudson C, Hudson J, Swaminathan M, *et al.* Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery[J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2008, 12(4):320-330.
- [15] Stafford-Smith M, Patel UD, Phillips-Bute BG, *et al.* Acute kidney injury and chronic kidney disease after cardiac surgery[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2008, 15(3):257-277.
- [16] Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations[J]. *Anesth Analg*, 1997, 85(4):766-782.
- [17] Kim WH, Park JY, Ok SH, *et al.* Association between the neutrophil/lymphocyte ratio and acute kidney injury after cardiovascular surgery[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(43):e1867.
- [18] Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(51):i29-i38.

- [19] Khan UA, Coca SG, Hong K, *et al*. Blood transfusions are associated with urinary biomarkers of kidney injury in cardiac surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(2):726-732.
- [20] Ricksten SE, Bragadottir G, Redfors B. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2013, 17(2):221.
- [21] Garwood S. Cardiac surgery-associated acute renal injury: new paradigms and innovative therapies [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2010, 24(6):990-1001.
- [22] Evans RG, Ince C, Joles JA, *et al*. Haemodynamic influences on kidney oxygenation: the clinical implications of integrative physiology [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2013, 40(2):106-122.
- [23] Evans RG, Harrop GK, Ngo JP, *et al*. Basal renal oxygen consumption and the efficiency of oxygen utilization for sodium reabsorption [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(5):F551-F560.
- [24] Kumar A, Ba SM. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury[J]. *Anesthesiology*, 2011, 114(4):964-970.
- [25] Bandeali SJ, Kayanim WT, Lee VV, *et al*. Outcomes of preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(7):919-923.
- [26] Miceli A, Capoun R, Fino C, *et al*. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on clinical outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(19):1778-1784.
- [27] Arora P, Rajagopalam S, Ranjan R, *et al*. Preoperative use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(5):1266-1273.
- [28] Benedetto U, Sciarretta S, Roscitano A, *et al*. Preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitors and acute kidney injury after coronary artery bypass grafting[J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 86(4):1160-1168.
- [29] Lewicki M, Ng I, Schneider AG. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for preventing acute kidney injury after surgical procedures requiring cardiac bypass[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (3):CD010480.
- [30] Myles PS, Smith JA, Forbes A, *et al*. For the ATACAS Investigators of the ANZCA clinical trials network. Stopping vs continuing aspirin before coronary artery surgery [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(8):728-737.
- [31] Chiravuri SD, Riegger LQ, Christensen R, *et al*. Factors associated with acute kidney injury or failure in children undergoing cardiopulmonary bypass: a case-controlled study [J]. *Pediatr Anesth*, 2011, 21(8):880-886.
- [32] Reyes-Flandes EN, Herrera-Landero A, Bobadilla-González P, *et al*. Risk factors associated with postoperative acute renal failure in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery [J]. *Rev Chil Pediatr*, 2017, 88(2):209-215.
- [33] Nota H, Asai T, Suzuki T, *et al*. Risk factors for acute kidney injury in aortic arch surgery with selective cerebral perfusion and mild hypothermic lower body circulatory arrest [J]. *Interact CardioVasc Thorac Surg*, 2014, 19(6):955-961.
- [34] Kahli A, Guenancia C, Zeller M, *et al*. Growth differentiation factor-15 (GDF-15) levels are associated with cardiac and renal injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e105759.
- [35] Ruf B, Bonelli V, Balling G, *et al*. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case-control study [J]. *Crit Care*, 2015, 19:27.
- [36] Moriyama T, Hagihara S, Shiramomo T, *et al*. Comparison of three early biomarkers for acute kidney injury after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass [J]. *J Intensive Care*, 2016, 4:41.
- [37] Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, *et al*. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study [J]. *Crit Care*, 2007, 11(6):R127.
- [38] Fadel FI, Abdel Rahman AM, Mohamed MF, *et al*. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury after cardio-pulmonary bypass in pediatric cardiac surgery [J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(2):250-255.
- [39] Seitz S, Rauh M, Gloeckler M, *et al*. Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: biomarkers for acute kidney injury after congenital heart surgery [J]. *Swiss Med Wkly*, 2013, 143:w13744.
- [40] Herbert C, Patel M, Nugent A, *et al*. Serum cystatin C as an early marker of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive acute kidney injury resulting from cardiopulmonary bypass in infants with congenital heart disease [J]. *Congenit Heart Dis*, 2015, 10(4):E180-E188.
- [41] Spahillari A, Parikh CR, Sint K, *et al*. Serum cystatin C- versus creatinine-based definitions of acute kidney injury following cardiac surgery: a prospective cohort study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(6):922-929.
- [42] Miklaszewska M, Korohoda P, Zachwieja K, *et al*. Serum interleukin 6 levels as an early marker of acute kidney injury in children after cardiac surgery [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2013, 22(3):377-386.
- [43] Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, *et al*. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(22):2301-2309.
- [44] Sanchez-Bayle M, Rodriguez-Cimadevilla C, Asensio C, *et al*. Urinary albumin excretion in Spanish children. Nino Jesus Group [J]. *Pediatr Nephrol*, 1995, 9(4):428-430.
- [45] Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, *et al*. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery [J]. *JAMA*, 2015, 313(21):2133-2141.
- [46] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4):c179-184.

- [47] Brochard L, Abroug F, Brenner M, *et al*. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement; Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient; an international consensus conference in intensive care medicine[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(10):1128-1155.
- [48] Oezkur M, Wagner M, Weismann D, *et al*. Chronic hyperglycemia is associated with acute kidney injury in patients undergoing CABG surgery—a cohort study[J]. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2015, 15:41.
- [49] Liu Y, Davari-Farid S, Arora P, *et al*. Early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury after cardiac surgery; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(3):557-563.
- [50] Leite TT, Macedo E, Pereira SM, *et al*. Timing of renal replacement therapy initiation by AKIN classification system[J]. *Crit Care*, 2013, 17(2):R62.
- [51] Moore E, Bellomo R. Erythropoietin (EPO) in acute kidney injury[J]. *Ann Intensive Care*, 2011, 1(1):3.
- [52] Shen Y, Wang Y, Li D, *et al*. Recombinant human erythropoietin pretreatment attenuates heart ischemia-reperfusion injury in rats by suppressing the systemic inflammatory response[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(5):1595-1597.
- [53] Kim JH, Shim JK, Song JW, *et al*. Effect of erythropoietin on the incidence of acute kidney injury following complex valvular heart surgery: a double blind, randomized clinical trial of efficacy and safety[J]. *Critical Care*, 2013, 17(5):R254.
- [54] Ghaboura N, Tamareille S, Ducluzeau PH, *et al*. Diabetes mellitus abrogates erythropoietin-induced cardioprotection against ischemic-reperfusion injury by alteration of the RISK/GSK-3 β signaling[J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(1):147-162.
- [55] Jensen RV, Stottrup NB, Kristiansen SB, *et al*. Release of a humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients[J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(5):285.
- [56] Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, *et al*. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care[J]. *New Engl J Med*, 2012, 367(20):1901-1911.
- [57] Liu X, Zhang T, Xia W, *et al*. Recombinant human erythropoietin pretreatment alleviates renal glomerular injury induced by cardiopulmonary bypass by reducing transient receptor potential channel 6 - nuclear factor of activated T-cells pathway activation[J]. *J Thorac Cardiovas Surg*, 2013, 146(3):681-687.
- [58] Tasanarong A, Duangchana S, Sumransurp S, *et al*. Prophylaxis with erythropoietin versus placebo reduces acute kidney injury and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients undergoing cardiac surgery: a randomized, double-blind controlled trial[J]. *BMC Nephrology*, 2013, 14:136.
- [59] Oh SW, Chin HJ, Chae DW, *et al*. Erythropoietin Improves Long-Term Outcomes in Patients with Acute Kidney Injury after Coronary Artery Bypass Grafting[J]. *J Korean Med Sci*, 2012, 27(5):506-511.
- [60] Caimmi PP, Pagani L, Micalizzi E, *et al*. Fenoldopam for Renal Protection in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2003, 17(4):491-494.
- [61] Narin EB, Oztekin I, Oztekin S, *et al*. The pharmacological protection of renal function in patients undergoing cardiac surgery[J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(5):1057-1061.
- [62] Nguyen B, Luong L, Naase H, *et al*. Sulfuraphane pretreatment prevents systemic inflammation and renal injury in response to cardiopulmonary bypass[J]. *J Thorac Cardiovas Surg*, 2014, 148(2):690-697.
- [63] Zhai M, Kang F, Han M, *et al*. The effect of dexmedetomidine on renal function in patients undergoing cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass: A double-blind randomized controlled trial[J]. *J Clin Anesth*, 2017, 40:33-38.
- [64] Ji F, Li Z, Young JN, *et al*. Post-Bypass Dexmedetomidine Use and Postoperative Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(10):e77446.
- [65] Le S, Xiao J, Li W, *et al*. Continuous administration of recombinant human B-type natriuretic peptide can improve heart and renal function in patients after cardiopulmonary bypass surgery[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(3):692-701.
- [66] Oh SY, Kim JC, Choi YS, *et al*. Effects of ulinastatin treatment on myocardial and renal injury in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2012, 62(2):148-153.

(收稿日期: 2017-09-25)

(修订日期:2018-01-23)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.02.15

主动脉壁内血肿的再认识

陈正希(综述),俞世强(校稿)

[关键词]: 急性主动脉综合征;主动脉壁内血肿;主动脉夹层

急性主动脉综合征(acute aortic syndrome, AAS)是一种累及主动脉的致死性大血管疾病,以急性的胸背部疼痛为主要临床表现的临床综合征。主动脉综合征分为三类:主动脉夹层(aortic dissection, AD)、穿透性溃疡(penetrating aortic ulcer, PAU)与主动脉壁内血肿(intramural hematoma, IMH)。IMH是发生于主动脉血管壁中层的血肿,无可视内膜撕裂口,主动脉壁厚度 >5 mm呈环形或星月型增厚,且与主动脉管腔无直接交通^[1]。IMH最早于1920年被Krukenberg尸检时所发现,描述其为“没有内膜破口的夹层”。近年来,随着诊疗技术的发展,该病的检出率不断增加,研究人员对于IMH的了解越来越深入,下面将对主动脉IMH的研究现状做一综述。

1 壁内血肿的概述

1.1 病因学 目前,关于IMH的具体机制尚不完全明确,主要有以下三种观点:①最经典的理论认为是主动脉中层的滋养血管破裂出血形成血肿并向外扩张,其内膜没有破裂,没有与主动脉血管腔形成直接的联系,但是这一理论尚未被科学所验证^[2]。②动脉粥样硬化斑块形成,主动脉壁薄弱,形成小溃疡破裂,形成血肿^[3]。③还有观点认为IMH与夹层之间的区别尚存在争议,其认为IMH其实就是一种特殊的血栓性夹层。通过现在的影像学技术下可以发现一些IMH中有溃疡样突起(ulcer-like projection, ULP)和血栓。他们认为因现代技术比较局限、夹层

血栓机化及极其微小的主动脉溃疡从而导致内膜的破口尚未被发现^[4-5]。从病理上看两者还是有区别的,从动脉壁的断层切面来看,IMH的中膜外层要比夹层的中膜外层要薄,血肿的形成导致了血管壁的薄弱,这可能可以解释为什么IMH有着较高的破裂风险^[6-7]。

1.2 分型 IMH与AD临床症状较为类似,其临床分型来源于AD的Stanford分型。根据病变累及的部位可分为Stanford A型与B型。病变累及升主动脉和/或主动脉弓的为Stanford A型,其他仅累及降主动脉及远端的IMH为Stanford B型。

1.3 临床表现 AAS在主要临床表现上较为相似、难以区分,有80%的患者以急性的胸部和/或背部切割样、撕裂样痛疼痛为主要症状^[8]。与夹层的患者相比,IMH的患者有着更为严重的初期疼痛,但是晕厥、急性肾功能不全、声音嘶哑、前脊髓疼痛综合征、缺血性下肢痛、脉搏短绌、主动脉瓣关闭不全较AD患者更为少见^[9]。与AD相比,IMH一般不会出现转移性或扩展性胸痛。如出现复发性胸痛,则预示着IMH进展为AD或即将破裂^[10]。

1.4 影像学 影像学的特征在IMH的诊断和治疗中起着非常重要的作用。通过影像学的检查,可以区分IMH、AD与PAU。常用的确诊方式主要有超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)与磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)。与AD相比,IMH最大的区别就在于没有可以证明的血肿与主动脉腔之间的血流通道。由于在IMH中缺乏真腔内的血流通讯,传统的主动脉造影无法诊断这种潜在的致命疾病。CT与MRI增强扫描在夹层中可以看到假腔中的增强高信号,而在IMH中假腔呈现低信号^[11-17]。

2 高危型IMH

2.1 Stanford分型 不同的Stanford分型对于IMH的风险不同,确立IMH的类型对于疾病的治疗与预

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1301900);国家自然科学基金(81570230, 81470415, 81570232, 81470411);西京医院学科助推计划(XJZT14203);陕西省科技统筹创新工程计划项目(2015KTCL-03-04);陕西省自然科学基金(2014JM4106);陕西省科学技术研究发展计划项目(2015SF104)

作者单位: 710032 西安,空军军医大学西京医院心脏外科

通讯作者: 俞世强, Email: yushiq@fmmu.edu.cn

后有着很重要的意义。由于 A 型与 B 型 IMH 在解剖学方面有较大差异, A 型 IMH 比 B 型在心包、胸腔积液的发生, 进展为 AD, 动脉瘤形成, 主动脉破裂和死亡的发生等方面风险率更高^[18-19]。

2.2 主动脉直径 IMH 患者主动脉的最大直径可以预测不良事件的发生率, 包括进展为 AD、紧急手术、破裂和死亡^[20]。Sawaki 与 Song 等^[21-22]研究表明当主动脉直径超过 48~55 mm 时, Stanford A 型 IMH 的患者发生不良后果的风险较高。对于 B 型 IMH 的患者, Sueyoshi 等认为最大主动脉直径超过 40 mm 时风险较高, Park 等认为是 41 mm 而 Evangelista A 则认为是 45 mm, 患者风险较高^[23-25]。主动脉直径在多个研究中可证明其独立于其他潜在危险因素来预测不良事件的发生, 更小的最大主动脉直径可以预测 IMH 的预后更好。

2.3 IMH 的厚度 保守治疗的 IMH 患者数据表明, 随着 CT 测量的血管内血肿厚度的增加, 血肿完全吸收的可能性降低以及疾病进展、并发症发生的风险增加。Sueyoshi 等^[21, 26-27]研究认为血肿厚度大于 10 mm 会导致患者出现并发症风险增加, 这个临界值不同的报道有所不同, 总体在 10~16 mm 之间。相对来说, 血肿厚度小于 10 mm, 预期 30 天内发生并发症的风险降低。

2.4 ULP 近年来, ULP 相关的患者出现了大量的并发症。Sueyoshi 和 Bosma 等^[28-29]的研究表明, ULP 最常见的不良事件是动脉瘤的发展, 即可能发生在早期(30 天的诊断期)也可发生在后期随访期。ULP 与穿透性溃疡不同, 它通常在最初的 CT 中未被发现, 但在后续成像中被识别出来。此外, 与穿透性溃疡不同的是, ULP 在没有动脉粥样硬化疾病的患者中依然可能被发现。尽管许多人认为 ULP 代表了一种新的内膜连续性中断, 但另一些人则认为, ULP 可能是一种已经存在的内膜缺陷, 在最初的成像中, 由于假腔的血栓形成, 以及真假腔之间缺乏流动通讯, 在最初的成像中无法看到。ULP 的平均发生时间可从急性事件发展后的 2.4 到 17.8 个月出现。Kitai 和 Schlatter 等^[30-31]认为 ULP 的存在可以预测其他危险因素的并发症, 无论这些 ULP 是在最初的评估中确定的, 还是作为后续评估的新发现。更大的 ULP 直径和深度可导致并发症风险增加, 尤其当它位于升主动脉或主动脉弓处时, 常常会发生上述相关并发症。尤其是 ULP 直径 10~20 mm 和深度 5~10 mm 的患者有着更高的并发症风险。

2.5 壁间血池 壁间血池与 ULP 不同, 其与主动脉腔之间既没有可见的直接交通也没有微小的联

系。壁间血池发生在降主动脉的可能性更高, 其有时被称为主动脉分支动脉破裂或主动脉分支动脉瘤, 因为其通常与肋间、腰椎或支气管动脉有明显的连接^[32-33]。在冠状或矢状面重建的图像上, 可以看到一组内血池, 这一发现被 Wu 等^[32]研究证实并被称为中国剑环征。薄层 CT 的持续检测可以提高壁间血池与分支动脉甚至与主动脉腔相连的发现率。现在对壁间血池的研究有限, 预后的意义尚不明确。目前的文献报道, 壁内血池似乎并没有增加 IMH 进展的风险, 提高需要急诊手术或死亡的机率, 但是更有可能导致血肿的不完全吸收。较大的 IMH 在不完全吸收的情况下, 与分支动脉有可见连接的血池和那些与血管有明显连接的患者, 可能会随着时间的推移而生长, 从而需要进行血管内栓塞治疗^[28, 34]。

2.6 胸膜、心包积液 IMH 相关的胸膜和心包积液的数据反馈有分歧, 这可能与引起胸膜和心包积液的原因众多有关, 而与患者的 IMH 无关。Choi 和 Evangelista 等^[35-36]的研究证实 IMH 患者相关的胸膜和心包积液的发生与不良结果发生率呈正相关, 有胸腔积液、心包积液或主动脉周围的血肿增加了病情发展与死亡的风险。Sawaki 和 Song 等^[21, 37]的研究认为 IMH 患者相关的胸膜和心包积液的发生与不良事件的发生没有统计学意义。

3 IMH 的治疗及转归

3.1 A 型 IMH 治疗措施与转归 由于 A 型的 IMH 更加靠近外膜, 其比 AD 有着更高的破裂率, 在出现症状 8 天内有 30%~40% 的 A 型 IMH 直接进展为 AD^[7, 38]。美国和欧洲人群 A 型 IMH 发病率为 4%~11%, 与美国和欧洲人群相比, 亚裔的人群 A 型 IMH 发病率更高, 约为 28%~32%^[22, 39-40]。目前, A 型 IMH 的治疗方式仍有很大的争议, 日本与韩国的学者主张对单纯 A 型 IMH 应行保守治疗, 其认为药物保守治疗有效率与手术无明显差别, 手术治疗多用于高危型 IMH 患者。欧美及我国学者认为鉴于 A 型 IMH 的高破裂率, 转化为 AD 的高风险率, 内科保守治疗的高死亡率, 推荐对于 A 型 IMH 患者进行积极的外科急诊手术, 手术能够有效的降低患者的死亡率, 提高 5 年生存率^[41-44]。对于 A 型 IMH, 由于解剖学因素, 胸主动脉腔内修复(thoracic endovascular aortic repair, TEVAR)的适应证比较有限, 一般用于逆行、ULP 位于降主动脉的血肿, 通过封闭 ULP 来达到治疗目的, 以防止支架对主动脉弓及重要分支大血管的影响。另外还用于那些年龄大不能

耐受开放性手术的患者或者用于有术后并发症的 IMH。对于一般的 A 型 IMH 依然建议常规的经典开放性手术治疗^[45-46]。

A 型的 IMH 初始治疗美国 2011 指南推荐急诊的开放性手术 IIA(C)、日本 2011 指南推荐药物保守治疗 IC、欧洲 2014 指南推荐急诊开放性手术治疗 IC。对于 A 型 IMH 的指南未区分复杂性与非复杂性 IMH, Mussa 和 Rozado 等^[47-48]提出复杂性 A 型 IMH 推荐开放性手术治疗 IIA(C), 非复杂性 A 型 IMH 推荐药物保守治疗 IIA(C)。

3.2 B 型 IMH 治疗措施与转归 B 型 IMH 比起 A 型 IMH 预后要好。B 型 IMH 死亡率(4%)与 A 型 IMH (7%~27%) 相比更低, 发生心脏并发症更少。B 型 IMH 主要治疗方式有内科保守治疗和介入治疗。介入治疗因其创伤小, 效率高的优势已逐渐替代传统的开胸手术, 实验证明介入术后安全有效, 与手术相比早期并发症少、长期的收益高^[49]。研究表明 B 型 IMH 的 30 天死亡率约为 3.9%, 3 年因主动脉事件死亡率, 保守治疗为 5.4%, 开放性手术为 23.2%, 介入手术为 7.1%^[50]。Nienaber 和 Sueyoshi 等^[51-52]提出 TEVAR 可以作为开放式手术的有效替代方式。对于 B 型的 IMH 来说, TEVAR 的适应证较广, 尤其是对于上述讨论的含有各种危险因素的患者。在这其中又以 ULP 的患者最为适宜, 由于 ULP 可提供动脉压或血流至假腔, 通过 TEVAR 可封闭 ULP 与 IMH 的联系, 减少或停止了假腔的动脉血流, 阻止 IMH 的进一步增大, 促进主动脉的优化重建, 促进血肿的吸收。

对于非复杂性 B 型 IMH, 美国、日本与欧洲都是 IC 推荐药物保守治疗。对于复杂性 B 型 IMH 美国心脏病学会基金会(American College of Cardiology Foundation, ACCF)-T 夹层与日本循环协会(Japanese Circulation Society, JCS)-夹层, 均建议采取相关手术措施 IIA(C), 欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)-夹层, 推荐 TEVAR 治疗 IIA(C)^[48]。

4 我国 IMH 研究现状

我国现在对于 IMH 的研究大都遵循美国与欧洲的指南。虽然说日本有自己的指南并且亚裔人群在人种上更为相近, 按理应借鉴日本的指南, 但是 Ho 2011 年^[40]的研究表明了药物治疗转归和死亡率更接近于欧美人群。其原因可能于不同国家纳入患者的标准不同, ACCF 及 ESC 临床上把 AAS 分为了 AD、IMH 与 PAU。但是 JCS 在临床上并无明确

的 IMH 概念, 其对于 IMH 的概念仅限于血肿没有破口, 这是否无形中缩小了临床上对于 IMH 的认识, 从而导致了差异的存在^[48]。

我国的大多数学者均认同欧美学者的观点, 认为 A 型 IMH 是个动态发展的疾病, 有血肿吸收痊愈的可能, 但大部分患者在血肿吸收过程中有出现病情进一步加重的可能。A 型的 IMH 应进行急诊的外科手术治疗, 保守治疗应用于单纯的 IMH, 但即使保守治疗也应密切关注并做好随时手术的准备^[53]。对于破口位于降主动脉的 A 型 IMH 合并 B 型 AD 的患者 TEVAR 也有着很好的疗效^[54]。对于 B 型的 IMH, 保守治疗是首选, 但对与复杂性 IMH 的选择应使用 TEVAR 治疗, 其有效性和安全性已被大多数机构所认同^[55-57]。未来 IMH 的发展方向是介入与微创, 仍需大样本的研究和广大医务工作者的共同努力。

参考文献:

- [1] Erbel R, Aboyans V, Boileau C, *et al*. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases; Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(41): 2897-2898.
- [2] Goldberg JB, Kim JB, Sundt TM. Current understandings and approach to the management of aortic intramural hematomas [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 26(2): 123-131.
- [3] Eggebrecht H, Plicht B, Kahlert P, *et al*. Intramural hematoma and penetrating ulcers: indications to endovascular treatment [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009, 38(6): 659-665.
- [4] Uchida K, Imoto K, Karube N, *et al*. Intramural haematoma should be referred to as thrombosed-type aortic dissection [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 44(2): 366-369.
- [5] Gutschow SE, Walker CM, Martínez-Jiménez S, *et al*. Emerging concepts in intramural hematoma imaging [J]. *Radiographics*, 2016, 36(3): 660-674.
- [6] Uchida K, Imoto K, Takahashi M, *et al*. Pathologic characteristics and surgical indications of superacute type A intramural hematoma [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79(5): 1518-1521.
- [7] Harris KM, Braverman AC, Eagle KA, *et al*. Acute aortic intramural hematoma: an analysis from the International Registry of Aortic Dissection [J]. *Circulation*, 2012, 126(11 Suppl 1): S91-96.
- [8] Maraj R, Rerkpattanapipat P, Jacobs IE, *et al*. Meta-analysis of 143 reported cases of aortic intramural hematoma [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86(6): 664-668.
- [9] Kaji S, Akasaka T, Horibata Y, *et al*. Long-term prognosis of patients with type A aortic intramural hematoma [J]. *Circulation*, 2002, 106(12 Suppl 1): I248-252.
- [10] Kotani Y, Toyofuku M, Tamura T, *et al*. Validation of the diag-

- nostic utility of D-dimer measurement in patients with acute aortic syndrome [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2017, 6(3): 223–231.
- [11] Cecconi M, Chirillo F, Costantini C, *et al.* The role of transthoracic echocardiography in the diagnosis and management of acute type A aortic syndrome [J]. *Am Heart J*, 2012, 163(1): 112–118.
- [12] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(3): 233–270.
- [13] Flachskampf FA, Wouters PF, Edvardsen T, *et al.* European Association of Cardiovascular Imaging Document reviewers: Erwan Donal and Fausto Rigo. Recommendations for transoesophageal echocardiography: EACVI update 2014 [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(4): 353–365.
- [14] Agricola E, Slavich M, Bertoglio L, *et al.* The role of contrast enhanced transesophageal echocardiography in the diagnosis and in the morphological and functional characterization of acute aortic syndromes [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014, 30(1): 31–38.
- [15] Sueyoshi E, Onizuka H, Nagayama H, *et al.* Clinical importance of minimal enhancement of type B intramural hematoma of the aorta on computed tomography imaging [J]. *J Vasc Surg*, 2017, 65(1): 30–39.
- [16] Nagpal P, Khandelwal A, Saboo SS, *et al.* Modern imaging techniques: Applications in the management of acute pathologies [J]. *Postgrad Med J*, 2015, 91(1078): 449–462.
- [17] Hallinan JT, Anil G. Multi-detector computed tomography in the diagnosis and management of acute aortic syndromes [J]. *World J Radiol*, 2014, 6(6): 355–365.
- [18] Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Peterson B, *et al.* Intramural hemorrhage of the thoracic aorta: diagnostic and therapeutic implications [J]. *Circulation*, 1995, 92(6): 1465–1472.
- [19] Sueyoshi E, Matsuoka Y, Sakamoto I, *et al.* Fate of intramural hematoma of the aorta: CT evaluation [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 1997, 21(6): 931–938.
- [20] Lee YK, Seo JB, Jang YM, *et al.* Acute and chronic complications of aortic intramural hematoma on follow-up computed tomography: incidence and predictor analysis [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2007, 31(3): 435–440.
- [21] Sawaki S, Hirate Y, Ashida S, *et al.* Clinical outcomes of medical treatment of acute type A intramural hematoma [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2010, 18(4): 354–359.
- [22] Song JK, Yim JH, Ahn JM, *et al.* Outcomes of patients with acute type A aortic intramural hematoma [J]. *Circulation*, 2009, 120(21): 2046–2052.
- [23] Sueyoshi E, Sakamoto I, Uetani M, *et al.* CT analysis of the growth rate of aortic diameter affected by acute type B intramural hematoma [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 186(6 suppl 2): S414–S420.
- [24] Park G, Ahn J, Kim D, *et al.* Distal aortic intramural hematoma: clinical importance of focal contrast enhancement on CT images [J]. *Radiology*, 2011, 259(1): 100–108.
- [25] Evangelista A, Dominguez R, Sebastia C, *et al.* Long-term follow-up of aortic intramural hematoma: predictors of outcome [J]. *Circulation*, 2003, 108(5): 583–589.
- [26] Sueyoshi E, Imada T, Sakamoto I, *et al.* Analysis of predictive factors for progression of type B aortic intramural hematoma with computed tomography [J]. *J Vasc Surg*, 2002, 35(6): 1179–1183.
- [27] Wu MT, Wang YC, Huang YL, *et al.* Intramural blood pools accompanying aortic intramural hematoma: CT appearance and natural course. *Radiology*, 2011, 258(3): 705–713.
- [28] Sueyoshi E, Matsuoka Y, Imada T, *et al.* New development of an ulcerlike projection in aortic intramural hematoma: CT evaluation [J]. *Radiology*, 2002, 224(2): 536–541.
- [29] Bosma MS, Quint LE, Williams DM, *et al.* Ulcerlike projections developing in noncommunicating aortic dissections: CT findings and natural history [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(3): 895–905.
- [30] Kitai T, Kaji S, Yamamuro A, *et al.* Detection of intimal defect by 64-row multidetector computed tomography in patients with acute aortic intramural hematoma [J]. *Circulation*, 2011, 124(11 Suppl): S174–178.
- [31] Schlatter T, Auriol J, Marcheix B, *et al.* Type B intramural hematoma of the aorta: evolution and prognostic value of intimal erosion [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2011, 22(4): 533–541.
- [32] Wu MT, Wu TH, Lee D. Multislice computed tomography of aortic intramural hematoma with progressive intercostal artery tears: the Chinese ring-sword sign [J]. *Circulation*, 2005, 111(5): e92–93.
- [33] Williams DM, Cronin P, Dasika N, *et al.* Aortic branch artery pseudoaneurysms accompanying aortic dissection. I. Pseudoaneurysm anatomy [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2006, 17(5): 765–771.
- [34] Ferro C, Rossi UG, Seitun S, *et al.* Aortic branch artery pseudoaneurysms associated with intramural hematoma: when and how to do endovascular embolization [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36(2): 422–432.
- [35] Choi SH, Choi SJ, Kim JH, *et al.* Useful CT findings for predicting the progression of aortic intramural hematoma to overt aortic dissection [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2001, 25(2): 295–299.
- [36] Evangelista A, Dominguez R, Sebastia C, *et al.* Prognostic value of clinical and morphologic findings in short-term evolution of aortic intramural haematoma: therapeutic implications [J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(1): 81–87.
- [37] Song JM, Kim HS, Song JK, *et al.* Usefulness of the initial non-invasive imaging study to predict the adverse outcomes in the medical treatment of acute type A aortic intramural hematoma [J]. *Circulation*, 2003, 108(suppl 1): II324–328.
- [38] Estrera A, Miller C 3rd, Lee TY, *et al.* Acute type A intramural hematoma: analysis of current management strategy [J]. *Circulation*, 2009, 120(11 Suppl): S287–291.
- [39] Evangelista A, Eagle KA. Is the optimal management of acute

- type a aortic intramural hematoma evolving [J]? *Circulation*, 2009, 120(21):2029-2032.
- [40] Ho HH, Cheung CW, Jim MH, *et al.* Type A aortic intramural hematoma: clinical features and outcomes in Chinese patients [J]. *Clin Cardiol*, 2011, 34(3):E1-5.
- [41] Choi YJ, Son JW, Lee SH, *et al.* Treatment patterns and their outcomes of acute aortic intramural hematoma in real world: multicenter registry for aortic intramural hematoma [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14:103.
- [42] Sandhu HK, Tanaka A, Charlton-Ouw KM, *et al.* Outcomes and management of type A intramural hematoma [J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2016, 5(4): 317-327.
- [43] Uchida K, Imoto K, Takahashi M, *et al.* Pathologic characteristics and surgical indications of superacute type A intramural hematoma [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 79(5): 1518-1521.
- [44] Michel S, Hagl C, Juchem G, *et al.* Type A intramural hematoma often turns out to be a type A dissection [J]. *Heart Surg Forum*, 2013, 16(6): E351-352.
- [45] White C, Lapietra A, Santana O, *et al.* Endovascular treatment of an acute ascending aortic intramural hematoma [J]. *Int J Surg Case Rep*, 2014, 5(3): 126-128.
- [46] Roselli EE, Idrees J, Greenberg RK, *et al.* Endovascular stent grafting for ascending aorta repair in high-risk patients [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(1): 144-154.
- [47] Mussa FF, Horton JD, Moridzadeh R, *et al.* Acute aortic dissection and intramural hematoma: A systematic review [J]. *JAMA*, 2016, 316(7): 754-763.
- [48] Rozado J, Martin M, Pascual I, *et al.* Comparing American, European and Asian practice guidelines for aortic diseases [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(Suppl 6): S551-560.
- [49] Ye K, Qin J, Yin M, *et al.* Acute Intramural Hematoma of the Descending Aorta Treated with Stent Graft Repair Is Associated with a Better Prognosis [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(10): 1446-1453.
- [50] Evangelista A, Czerny M, Nienaber C, *et al.* Interdisciplinary expert consensus on management of type B intramuralhaematoma and penetrating aortic ulcer [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47(2): 209-217.
- [51] Nienaber CA, Kische S, Rousseau H, *et al.* Endovascular repair of type B aortic dissection long-term results of the randomized investigation of stent grafts in aortic dissection trial [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6:407-416.
- [52] Sueyoshi E, Nagayama H, Hashizume K, *et al.* Computed tomography evaluation of aortic remodeling after endovascular treatment for complicated ulcer-like projection in patients with type B aortic intramural hematoma [J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(3):693-699.
- [53] 陆华, 颜涛, 王晓武, 等. A 型主动脉壁间血肿的单中心治疗分析 [J]. *心血管外科杂志*, 2014, 3(2): 74-76.
- [54] 朱健, 郗二平, 朱水波, 等. 腔内修复术治疗破口位于降主动脉合并逆撕性壁间血肿的主动脉夹层 [J]. *中华血管外科杂志*, 2016, 1(2): 93-96.
- [55] 吴烈明, 杨镛, 杨国凯, 等. Stanford B 型主动脉壁间血肿腔内治疗和保守治疗的比较 [J]. *中国血管外科杂志*, 2016, 8(2): 124-126.
- [56] 李浩, 王志伟, 化召辉, 等. 无溃疡样变 Stanford B 型主动脉壁间血肿的治疗 [J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2016, 2(6): 471-474.
- [57] 刘刚, 郑德志, 陈彧, 等. 主动脉壁间血肿的诊断与治疗 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2014, 21(5): 690-692.

(收稿日期: 2018-01-13)

(修订日期: 2018-02-24)

(上接第 114 页)

- [13] Ma J, Ju Z, Yu J, *et al.* Decellularized rat lung scaffolds using sodium lauryl ether sulfate for tissue engineering [J]. *ASAIO J*, 2017.
- [14] Weymann A, Patil NP, Sabashnikov A, *et al.* Perfusion-decellularization of porcine lung and trachea for respiratory bioengineering [J]. *Artif Organs*, 2015, 39(12): 1024-1032.
- [15] 黑飞龙, 周建业, 罗富良, 等. 灌注法大鼠全肺脏脱细胞基质支架的建立 [J]. *北京生物医学工程*, 2013, 32(1): 17-21.
- [16] Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(12): 3233-3243.
- [17] Urbano JJ, da Palma RK, de Lima FM, *et al.* Effects of two different decellularization routes on the mechanical properties of decellularized lungs [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0178696.
- [18] Tsuchiya T, Mendez J, Calle EA, *et al.* Ventilation-Based Decellularization System of the Lung [J]. *Biores Open Access*, 2016, 5(1): 118-126.
- [19] Dorrello NV, Guenthart BA, O'Neill JD, *et al.* Functional vascularized lung grafts for lung bioengineering [J]. *Sci Adv*, 2017, 3(8): e1700521.
- [20] Panoskaltis - Mortari A. Bioreactor development for lung tissue engineering [J]. *Curr Transplant Rep*, 2015, 2(1): 90-97.
- [21] Petersen TH, Calle EA, Colehour MB, *et al.* Bioreactor for the long-term culture of lung tissue [J]. *Cell Transplant*, 2011, 20(7): 1117-1126.
- [22] Ghaedi M, Mendez JJ, Bove PF, *et al.* Alveolar epithelial differentiation of human induced pluripotent stem cells in a rotating bioreactor [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(2): 699-710.
- [23] Engler AJ, Le AV, Baevova P, *et al.* Controlled gas exchange in whole lung bioreactors [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2017.

(收稿日期: 2018-01-04)

(修订日期: 2018-01-18)