

## · 专家论坛 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.03.01

## 体外生命支持治疗之模拟教学

赵 举

## 1 历史与发展

文献记载的现代模拟教学可以追溯到上世纪 60 年代,当时为了训练宇航员而设计了适应高空飞行的视觉模拟系统,通过图像合成技术为航天器轨道飞行提供仿真的视觉效果<sup>[1]</sup>。伴随技术进步,1964 年模拟培训就应用于患者行 X-线治疗的模拟教学<sup>[2]</sup>,而后医学领域的模拟教学越来越普及,逐渐应用于不同领域中各类新方法、新技术的开展与推广。

医学模拟教学不仅为受训对象(临床医务人员)提供安全的学习平台,而且可以展现高仿真的医疗服务全景,尤其对急危重症抢救治疗时的团队协作和自信心建立创造了前所未有的训练方法。医学模拟培训正在成为医学教育的标准配置,正在渗透到医学行业的各个方面,受益人群也正在不断发展扩大。

## 2 目的与意义

模拟教学目的明确、形式逼真,讲义系统可以针对临床具体问题设计高仿真场景解决临床实际问题,为初学者提供认识、学习、练习的机会,为有经验者提供进一步巩固、演练的条件,而且为新技术的开展提供了充分学习、交流、协作的安全环境,从而避免了医疗服务学习工作中对患者造成不必要的伤害,实际意义巨大<sup>[3-4]</sup>。

## 3 方法与效果

体外生命支持(extracorporeal life support, ECLS)治疗[包括体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)和体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)]的应用与发展对高仿真模拟培训的需求尤为突出。CPB 作为心血管外科手术患者生命的最后一道防线,任何防线的差错和意外都将直接影响患者的生命和手术预后。尤其年轻医师因

经验缺乏而导致对意外情况的防范与处理存在误区。为了进一步减少 CPB 意外导致的临床不良事件的发生及其不良后果,在规范化的进修学习基础之上,引入生理驱动型“CPB 患者模拟器”可以为 CPB 意外处理提供完全仿真的模拟演练,为广大青年医师创造了一个可以犯错的安全学习平台,再现临床极端意外情况,仿真讲解意外的发生原因、预防措施、处理方法、补救措施,使受训者对整个 CPB 有更加深入全面的认识与理解,从而更加有信心处理临床相关意外,效果显著。

美国体外循环技术协会(American Association for Extracorporeal Circulation Technology, AmSECT)将 CPB 模拟教学作为其规范化培训的必须部分,不仅从设备耗材的设计制造、选择应用等进行现场模拟,而且就临床灾难事件的模拟处理作为学员毕业的考量工具<sup>[5]</sup>。欧洲心血管灌注委员会(European Board of Cardiovascular Perfusion, EBCCP)同样注重 CPB 模拟教学的价值,认为只有依赖模拟教学的全方位培训才能为心血管外科提供完善合格的患者灌注、保证手术的平稳进行与患者的顺利康复<sup>[6]</sup>。我国 CPB 临床人员的培训目前依然缺乏严格完善的教育体系,人员结构复杂,背景层次差异较大,如何更加全面培养 CPB 从业人员依然是专业学术团体及心血管外科团队需要深入考虑和正确面对的问题。

## 4 改良与创新

ECLS 技术的不断成熟使得高级生命支持技术的应用范围正在不断扩展,我们国家在这个方面也紧跟国际步伐。尤其 ECMO 治疗的引进为呼吸和心脏功能不全的患者提供了前所未有的替代方法,使得 ECMO 技术培训迎来了最为广阔的需求。ECMO 场景模拟培训在整个 ECMO 技术推广培训中所处的地位是无可替代的,场景模拟可以为受训者提供与临床高度切合的 ECMO 患者治疗情景。伴随“3G”模拟人的引入和成熟模拟师资团队的配合可以让被培训者体会实际患者在救治过程中的各种反

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

应,结合特殊设计的仿真人造大血管循环系统模拟,实现血管穿刺、动静脉插管置入等复杂临床操作等等。正是依赖仿真的高级模拟教学填补了临床医生与 ECLS 高级技术应用间的鸿沟,为高级 ECLS 技术的临床应用提供了基本保障<sup>[7-8]</sup>。

## 5 整合与未来

中国生物医学工程学会体外循环学会作为最早成立的 ECLS 专业团体,致力于在全国范围内推广 CPB 及 ECMO 技术,不仅积极组织各类学术交流与国际合作,而且引进高仿真“灌注患者模拟器”在全国率先开展 CPB 意外处理模拟教学及 ECMO 场景模拟培训,受到广大临床医务工作者的好评。由于模拟教学所展现的实际效果使得大家对其价值毋庸置疑,因此有关 ECLS 的模拟教学相关研究在我国报道较少,这从另一个方面折射出我国 ECLS 模拟教学团队的缺乏。国际上针对 ECMO 相关的模拟教学研究大多通过细节方法上的改进来评判模拟效果的差异<sup>[8]</sup>。相信伴随国内模拟教学团队的不断壮大、具有我国特色的模拟场景的不断成熟,相关此类模拟教学的对照研究将进一步展现模拟培训的实际效果。

值得强调的是无论模拟教学如何丰富,它也只是医学教育培训中不可或缺的一个部分,全方位的医学培训离不开医学理论基础、试验研究、学术交

流、动物实验、临床经验积累等各种教学提升方法,只有将各类方法充分结合、相互补充,才能实现理想的医学教育培养目标。

## 参考文献:

- [1] Gerhardt L, Johnson AB. Development of visual simulation techniques for astronautical flight training. Volume II. Image assembly techniques of visual simulation of orbiting flight. AMRL TR, 1963, 1-70.
- [2] Siler W, Ritter F, Laughlin JS. Patients simulation in X-ray therapy. Ann N Y Acad Sci. 1964, 115:1038-1048.
- [3] Merkle F. Perfusion education and training in Europe. Perfusion, 2006, 21(1): 3-12.
- [4] Brum R, Rajani R, Gelandt E, *et al*. Simulation training for extracorporeal membrane oxygenation. Ann Card Anaesth, 2015, 18(2):185-190.
- [5] 黑飞龙,龙村. 中国体外循环教育的现状和思考. 中国体外循环杂志, 2014,12(1):1-2.
- [6] 侯晓彤. 完善体外循环继续教育与培训体系. 中国体外循环杂志, 2014,12(1):3-4.
- [7] Johnston L, Williams SB, Ades A. Education for ECMO providers: Using education science to bridge the gap between clinical and educational expertise. Semin Perinatol, 2018, 42(2):138-146.
- [8] Al Disi M, Alsalemi A, Alhomsy Y, *et al*. Revolutionizing ECMO simulation with affordable yet high-fidelity technology. Am J Emerg Med, 2017, 15.

(收稿日期:2018-04-16)

(修订日期:2018-04-27)

## 《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,向作者和专业单位用户免费赠送期刊。

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

## · 教学训练 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.03.02

## 灌注模拟器在体外循环模拟训练中的应用

姜磊, 杨寅愉, 张蔚, 郭铮, 沈佳, 于新迪, 王伟

**[摘要]:**目的 通过使用“Orpheus”灌注模拟设备进行体外循环模拟训练,旨在提高灌注师的基本灌注技能以及应对术中严重意外事件的能力,提升团队合作的意识。方法 8 名具备体外循环临床经验但年资较低(<2 年)的灌注师参与本模拟训练,两人一组,使用“Orpheus”灌注模拟设备设计 4 种不同的体外循环意外场景。指导老师带领每组学员分析讨论意外场景所产生的各种原因及处理方法,并提出预防措施。对学员的临床评估预判、专业知识、操作技术及交流互动各方面的表现进行综合评分。结果 学员们在初次模拟时表现为认识评估不确切,团队协作交流不充分,对手术产生一定影响,评分较低,经过指导老师的教学与指导后再次模拟,各方面表现均有所改善,评分得到了非常显著地提高( $P < 0.01$ )。结论 通过体外循环模拟培训可以有助于提升灌注师的批判性思维技能以及以标准化方式应对严重意外事件的能力。

**[关键词]:** 体外循环;灌注模拟器;模拟培训;不良事件

## Application of "Orpheus" perfusion simulator in simulation training of cardiopulmonary bypass

Jiang Lei, Yang Yinyu, Zhang Wei, Guo Zheng, Shen Jia, Yu Xindi, Wang Wei

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

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

**[Abstract]: Objective** To improve basic perfusion skills of perfusionists and their abilities to deal with serious adverse events during operations and the consciousness of teamwork by using "Orpheus" perfusion simulation equipment. **Methods** Eight perfusion trainees with low experience(<2 years) of cardiopulmonary bypass(CPB) were enrolled in the simulation training and divided into four groups. Four different accidental episodes of CPB were designed using the "Orpheus" perfusion simulator. The instructors led each group of students to discuss the causes and solutions of the unexpected scenes and put forward preventive measures. The clinical assessment, professional knowledge, operational skills and communication of each trainee were evaluated and scored. **Results** During the first simulation, the trainees showed low scores with inaccurate evaluation of adverse event and insufficient teamwork, which led to some bad impacts on the operation. After guidance by the instructors, all scores were significantly improved( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Training of CPB simulation can benefit the perfusionists in skills and abilities of facing critical situations and solving problems by following standardized protocols.

**[Key words]:** Cardiopulmonary bypass; Perfusion simulator; Simulation training; Adverse events

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)作为一种辅助技术,是大多数心脏手术必要的辅助措施,CPB 的安全实施直接影响手术的成功与患者的预后。作为一门高风险的学科,灌注师除了具备扎实的医学知识和熟练专业技术外,还应该具备敏锐的观

察判断力、准确的应急能力和丰富的临床经验,必须确保医护人员所做出的每一个决定、所实施的每一步措施都迅速有效<sup>[1]</sup>。现如今,在许多行业中,模拟培训已被广泛用于提高行业的安全性,如航空公司飞行员,核电站操作员,护士和医生也都使用模拟技术来进行标准化方式培训和紧急情况处理<sup>[2]</sup>。CPB 模拟培训,可以使灌注师在较为真实的临床环境和临床情景下进行 CPB 灌注技术及意外事件应对的训练,并通过模拟监测显示的生理参数做出迅速准确的反应。由于 CPB 过程中存在各种风险,灌注技术的标准化和能力评估及培训是减少医疗事故

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

**作者单位:**200127 上海,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心胸外科

**通讯作者:**王伟,Email: wangwei@scmc.com.cn

和提高医疗质量的关键。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象及方法** 8 名具备 CPB 临床经验但年资较低(<2 年)的灌注师参与本模拟训练的研究。模拟训练于 2017 年 5 月 26 日在上海儿童医学中心进行,一共为 6 个学时,4 个模拟场景,每一个场景由两名学员分别轮流担任灌注师和灌注助理,两名指导老师分别担任外科医生和麻醉医生,来进行 CPB 灌注技术的模拟培训及紧急意外的处理。

### 1.2 设备与耗材

**1.2.1 灌注模拟设备** Orpheus Perfusion Simulator<sup>[3]</sup>是一种由计算机驱动的模拟器,由液压模拟器,电子信号接收设备及运行应用控制程序的计算机组成,并配有 CDI 500 触摸屏显示仪,可以单独安置人工心肺机上。该仪器可显示当前的动脉和静脉血气值,气体流量和氧气浓度以及活化凝血时间(activated coagulation time, ACT)。模拟器的液压部件作为“患者”,可与人工心肺机及心电监护仪连接在一起,以实现实时的 CPB 手术过程及紧急意外情况。由于能够持续模拟心脏手术情况,因此该设备可以更有效地培训灌注师的基本灌注技能以及提高术中应急反应的能力。

**1.2.2 CPB 设备与耗材** 使用 Terumo-Advanced Perfusion System 1 型人工心肺机,并配有平面监测和两路压力监测(一路为心脏停搏液压力监测;一路为动脉端泵压监测,连接于动脉微栓过滤器顶端,泵压 $\geq 250$  mm Hg,泵速自动降低,泵压 $\geq 300$  mm Hg,停泵),Terumo RX-05 膜式氧合器,宁波菲拉尔动脉微栓过滤器,上海儿童医学中心定制儿童型管道(即动脉端为 1/4 英寸管道,静脉端为 3/8 管

道),心脏停搏液管道以及管道钳 8 把。为防止腐蚀模拟设备,使用灭菌水为 CPB 系统预充液,滴入食用红色素,以模拟血液。

**1.3 CPB 场景设计** 模拟患者:男,年龄 3 岁,体重 15 kg,身高 90 cm。诊断:法洛四联症,主动脉瓣轻度反流。手术名称:法四根治手术。全身肝素化,建立 CPB 后开始转流。

**1.3.1 场景一** CPB 中主泵压力增高。CPB 转流开始,出现泵压过高,压力监测报警,主泵停止。

**1.3.2 场景二** CPB 中液平面过低,静脉回流不畅。CPB 转流开始,出现液平面渐进性降低,主泵流量无法维持,液平面监测报警,主泵停止。

**1.3.3 场景三** CPB 中动脉系统进气。CPB 转流开始,动脉系统突然进气。

**1.3.4 场景四** CPB 中氧合器氧合不佳。CPB 转流开始,流量为 100 ml/(kg·min),复查血气及 ACT,一切正常,降温至 32℃,阻断主动脉及上下腔静脉。阻断 25 min 时,指导老师提醒学员目前动脉管路内血液颜色偏暗,血气显示 pH 7.21,氧分压( $PO_2$ ) 54 mm Hg,二氧化碳分压( $PCO_2$ ) 40 mm Hg,动脉氧饱和度( $SaO_2$ ) 80%,红细胞比容(HCT) 0.25, BE -6.7,乳酸(Lac) 4.5 mmol/L。

**1.4 处理方法** 指导老师引导每组学员对所在的场景进行分析与讨论,确定 CPB 转流处于何种阶段,患者处于何种情况。通过讨论,分析每种场景所产生的各种原因及处理方法,及时处理各种意外情况。各场景的原因分析及处理方法见表 1~4。

**1.5 考核指标** 参照 Fouilloux<sup>[4]</sup>制定的 CPB 模拟培训评分标准,由固定的老师对学员的评估判断、专业知识,临床技术操作及交流互动各方面的表现进行综合评分,见表 5。

表 1 CPB 中主泵压力增高的原因分析、处理方法及预防

| 原因分析                | 处理方法                  | 预防                 |
|---------------------|-----------------------|--------------------|
| 1. 动脉插管扭折或贴壁        | 1. 检查管道是否有通畅          | 1. 体外循环开始前先试输少量液体  |
| 2. 动脉插管过细           | 2. 适当减少流量或更换管道        | 2. 根据不同体重和动脉粗细准备管道 |
| 3. 主动脉夹层            | 3. 停机重新插管             | 3. 确保动脉出口畅通        |
| 4. 动脉钳子未开放          | 4. 开放动脉端钳子            | 4. 使用高质量的氧合器和过滤器   |
| 5. 阻断升主动脉时阻断钳夹住动脉插管 | 5. 与术者联系调整插管          | 5. 预充液加肝素,术前检测 ACT |
| 6. 氧合器、过滤器质量问题      | 6. 必要时启用旁路            | 6. 全身充分肝素化         |
| 7. 血液凝固             | 7. 更换氧合器,加大肝素剂量       |                    |
|                     | 8. 如遇停泵,需及时夹闭静脉回流     |                    |
|                     | 9. 泵压持续升高时,启用滤器旁路释放压力 |                    |



表 2 CPB 中液平面过低,静脉回流不畅的原因分析、处理方法及预防

| 原因分析                    | 处理方法                          | 预防                      |
|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 1. 静脉插管不到位(位置和粗细)       | 1. 及时调整,控制动脉流量                | 1. 插管粗细、深度适宜,备好 VAVD*   |
| 2. 管道打折,扭曲              | 2. 及时调整管道                     | 2. 检查管路,理顺管道            |
| 3. 容量不足                 | 3. 补充容量                       | 3. 适当增加预充量              |
| 4. 静脉管道内有大量气体           | 4. 排尽管内气体,疏通管道                | 4. 静脉管道阻断要完全            |
| 5. 心脏出血,回流室路径不畅或回流室位置过低 | 5. 调整好回流室,备好心内吸引              | 5. 回流室位置合理,要高于氧合器       |
| 6. 泵流量不准                | 6. 检查转速,计算流量                  | 6. 体外循环前校准流量,定期维护设备     |
| 7. 储血瓶兜血                | 7. 提高液面或轻轻敲打储血瓶,让兜血尽快回落,严重时更换 | 7. 预充时发现储血瓶兜血需及时更换优质的产品 |
| 8. 过敏                   | 8. 给予抗过敏药物,补液                 |                         |
|                         | 9. 合理使用 VAVD                  |                         |

注:VAVD:负压辅助静脉引流(vacuum assistant venous drainage,VAVD)。

表 3 CPB 中动脉系统进气的原因分析、处理方法及预防

| 原因分析             | 处理方法                        | 预防                   |
|------------------|-----------------------------|----------------------|
| 1. 氧合器排空         | 1. 气体未进入患者体内时,应尽快将管内气体排空    | 1. 保持安全的液面,使用平面监测置   |
| 2. 左心吸引管装反       |                             | 2. 转机前检查吸引管的方向       |
| 3. 泵速突然加快、排空     | 2. 大量气体进入体内时,应进行逆行灌注及脑保护措施* | 3. 体外循环前检查机器运转情况     |
| 4. 膜肺气体出口阻塞      |                             | 4. 确保气体出口畅通          |
| 5. 排气不彻底         |                             | 5. 排气充分              |
| 6. 复温时血温和水温的温差过高 |                             | 6. 复温时,水温和血温的差值应<10℃ |
| 7. 低流量灌注时,动脉端有分流 |                             | 7. 将滤器排气通路关闭         |
| 8. 左心吸引过大,左房吸空   |                             | 8. 心脏跳动时,左心吸引谨慎使用    |
|                  |                             | 9. 转流中集中注意力          |

注:排气及脑保护措施:应立即停止 CPB,采取头低位,迅速降温。分离动、静脉插管与氧合器的连接,排出管路内气体后重建 CPB。患者动脉端大量进气可采用经上腔静脉逆行灌注,可使部分气体从主动脉根部挤出,效果良好,并在必要时结合采用高压氧治疗。在高压氧条件下,血中气体溶解量增加,气泡体积缩小,可缓解气栓对微血管的堵塞,减轻脑水肿,改善脑组织的氧供。

表 4 CPB 中氧合器氧合不佳的原因分析、处理方法及预防

| 原因分析                | 处理方法                            | 预防                          |
|---------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| 1. 气源问题(未接,接反等)     | 1. 前并行时应提醒麻醉调高呼吸机参数,及时停止降温,逐渐还血 | 1. 体外循环前认真检查气源,确保通畅         |
| 2. 气体流量小,氧浓度低       |                                 | 2. 确保气体管道连接正确               |
| 3. 空氧混合器故障          | 停机后寻找原因处理                       | 3. 定期由专业人员检查空氧混合器           |
| 4. 氧合器质量问题:如中空纤维渗透等 | 2. 全转流时,首先应迅速降温,查找原因并做相应处理,     | 4. 根据患者体重,选择适当氧合器           |
| 5. 氧合器选择不当,大体重用小氧合器 | 必要时更换氧合器*                       | 5. 术中注意观察动静脉血颜色,必要时及时查血气    |
|                     |                                 | 6. 根据血气及时调整氧浓度和氧流量,备氧气瓶及氧合器 |

注:氧合器更换:在前并行期间应保温,主动脉阻断期间则降温;增加吸入气氧浓度及通气量,增加患者氧供,同时做好脑保护;及时与外科、麻醉医生及巡回护士沟通,以便配合;寻求帮助,做好物品准备:新的氧合器、无菌手套、管道钳、无菌剪刀、消毒纱布或棉签等,根据液平面和 HCT 决定是否补液或输血。

表 5 学员综合情况评分表(n=8)

| 评分   | 1            | 2 | 3                   | 4 | 5              |
|------|--------------|---|---------------------|---|----------------|
| 评估预判 | 无法判断         |   | 判断不全面               |   | 正确判断           |
| 专业知识 | 缺乏           |   | 基本掌握                |   | 熟练掌握           |
| 临床操作 | 紧张,犹豫不决,不知所措 |   | 知道重要操作步骤,但仍犹豫不决,略紧张 |   | 熟练掌握操作步骤,熟练,流畅 |
| 协作交流 | 无团队交流        |   | 有交流,但有错误或不充分        |   | 交流充分,正确,有团队协作  |

**1.6 统计方法** 应用 SPSS 19 统计学软件进行统计学分析。综合评分采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示、采用配对  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为有显著统计学意义,以  $P < 0.01$  为有非常显著的统计学意义。

## 2 结果

通过使用“Orpheus”灌注模拟设备完成 CPB 的模拟培训,学员们在初次模拟时表现为认识评估不确切,团队协作交流不充分,对患者手术产生一定影响,评分较低,经过指导老师的教学与指导、现场多次训练后再次模拟,各方面表现均有所改善,评分得到了非常显著地提高( $P < 0.01$ ),见表 6。

## 3 讨论

CPB 是一项具有挑战性的临床实践工作,需要经过大量的基础培训来维持精湛的临床技能。其特点是临床突发事件往往发生紧急、演变迅速,而潜在严重的不良事件发生率相对较低。但仅仅靠临床经验的积累已经无法提高灌注师处理紧急意外的能力,而且还会给患者带来危害、甚至危及生命。

Stammers 和 Mejak<sup>[5]</sup>调查了在近 800 家机构进行的大于 65 万次的灌注结果,并报告了 2 000 例患者发生了 CPB 相关的严重不良事件。类似地,在 Jenkins 等人的早期澳大利亚研究中<sup>[6]</sup>,总共死亡或严重并发症的 CPB 相关事件估计约为 2 500 例。对于这些挑战,灌注师需要熟练掌握 CPB 系统的机理和患者的生理,同时也需要有能力和及时将这种理解付诸于临床实践。现如今在许多医学领域从业人员的培训中,现场模拟教学已经被广泛接受,包括外科手术模拟和麻醉模拟,护理教学模拟等<sup>[7-8]</sup>。CPB 模拟培训可以使用“Orpheus”模拟设备完成,为学员提供一个无风险的学习临床知识和技能的条件与环境。通过模拟 CPB 各种意外的场景,学员在不受时间影响、没有压力的情况下,规范地处理各种 CPB 不良事件,并可以定期重复训练,从而提高 CPB 团队的各种危机处理能力,降低 CPB 严重不良后果的发生率。

在本次 CPB 的临床模拟中,要求每个学员在模拟每一个意外场景时,必须要经过讨论,分析每个意外场景可能发生的原因以及处理方法,并且提出有

表 6 综合评分对比(n=8,  $\bar{x}\pm s$ )

| 项目   | 评分    | 场景 1            | 场景 2            | 场景 3            | 场景 4            |
|------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 评估预判 | 初次模拟  | 3.13 $\pm$ 0.25 | 2.88 $\pm$ 0.25 | 3.00 $\pm$ 0.41 | 3.13 $\pm$ 0.48 |
|      | 再次模拟  | 4.38 $\pm$ 0.48 | 4.38 $\pm$ 0.25 | 4.25 $\pm$ 0.29 | 4.38 $\pm$ 0.25 |
|      | $P$ 值 | 0.004           | 0.000           | 0.002           | 0.004           |
| 专业知识 | 初次模拟  | 3.25 $\pm$ 0.29 | 3.00 $\pm$ 0.41 | 2.88 $\pm$ 0.48 | 3.00 $\pm$ 0.41 |
|      | 再次模拟  | 4.25 $\pm$ 0.29 | 4.13 $\pm$ 0.48 | 4.38 $\pm$ 0.25 | 4.38 $\pm$ 0.25 |
|      | $P$ 值 | 0.003           | 0.009           | 0.001           | 0.001           |
| 临床操作 | 初次模拟  | 3.00 $\pm$ 0.41 | 3.25 $\pm$ 0.50 | 2.63 $\pm$ 0.48 | 3.13 $\pm$ 0.48 |
|      | 再次模拟  | 4.50 $\pm$ 0.41 | 4.50 $\pm$ 0.41 | 4.5 $\pm$ 0.41  | 4.63 $\pm$ 0.25 |
|      | $P$ 值 | 0.002           | 0.008           | 0.001           | 0.001           |
| 协作交流 | 初次模拟  | 3.13 $\pm$ 0.41 | 2.88 $\pm$ 0.48 | 3.00 $\pm$ 0.41 | 3.25 $\pm$ 0.29 |
|      | 再次模拟  | 4.75 $\pm$ 0.29 | 4.63 $\pm$ 0.48 | 4.38 $\pm$ 0.25 | 4.50 $\pm$ 0.41 |
|      | $P$ 值 | 0.001           | 0.002           | 0.001           | 0.002           |

效的预防措施。在四个场景的初次模拟中,学员在意外的评估预判、专业知识方面表现的不求甚解,临床操作时犹豫不决,团队协作沟通不充分。但经过指导老师的充分指导和多次训练后,再次模拟时各项能力表现均有显著提高。传统的临床灌注训练完全取决于手术时的实际临床操作经验,与术者及患者的实际互动情况。学员在进行灌注时若无法展示正确的灌注技术或处理意外的措施时,往往会受到指责与批评,影响 CPB 初学者的学习积极性。而且 CPB 意外发生率较低,低年资灌注师更是很难见到,一旦发生处理棘手,甚至危及生命。如何做到正确判断意外发生的原因,掌握正确的处理方法,需要有丰富的临床经验做基石。CPB 模拟教学可以使学员在学习过程中不怕出错,不会因为操作不当而造成患者损伤。当出现错误判断时给予及时纠正,有利于增强记忆,积累临床经验。并且利用模拟系统创造出多种真实的 CPB 意外场景,反复进行各种临床操作技能的训练,从而更好地掌握各种技能操作的要领,提高熟练程度,减少操作不当带来的严重后果以及给患者造成的痛苦和伤害。“Orpheus”模拟设备依靠强大的软件功能,可以自主设置病例,实现完整的 CPB 过程,学员不但可以练习临床技能的训练,而且提高了临床思维能力和独立救治能力。

因医疗团队之间沟通不良而造成的医疗差错已经越来越显现,各专业间的有效沟通和团队合作的具体课程正慢慢进入医疗专业人员的课程<sup>[9-11]</sup>。特别是像在心脏手术等这种高压环境下,各专业人员之间的充分沟通与协作交流显得尤为重要。而 CPB 的意外处理往往需要一个团队共同努力来完成,如氧合器的更换。因此,在模拟中要求每个受训的学员在处理意外过程时要充分地、正确地与团队人员沟通,如此才能积极有效的处理意外情况,同时培养团队精神。在模拟期间,学员们积极展现了医疗专业人员之间的团队合作,以及深知掌握专业知识和相互尊重、相互沟通的重要性,以减少人为错误的机会,提高手术的成功率与改善患者的预后。

目前,我国 CPB 模拟教学尚处于起步阶段,模拟教学还不够完善,模拟训练与临床实际之间还存在距离,但它已经成为 CPB 教育的宝贵工具。通过 CPB 模拟培训可以有助于提升灌注师的批判性思维技能以及以标准化方式应对严重意外事件的能力。

#### 参考文献:

- [1] 龙村,赵举.体外循环和模拟教学[J].中国体外循环杂志, 2016,14(1):1-2.
- [2] Higdon P. Safety lessons from aviation[J].Perfusion, 2005, 20(4):191-193.
- [3] Morris RW, Pybus DA. "Orpheus" cardiopulmonary bypass simulation system [J]. J Extra Corpor Technol, 2007, 39(4):228-233.
- [4] Fouilloux V, Doguet F, Kotsakis A, *et al*. A model of cardiopulmonary bypass staged training integrating technical and non-technical skills dedicated to cardiac trainees [J]. Perfusion, 2015, 30(2):133-139.
- [5] Stammers AH, Mejak BL. An update on perfusion safety: does the type of perfusion practice affect the rate of incidents related to cardiopulmonarybypass [J]? Perfusion, 2001, 16(3):189-198.
- [6] Jenkins OF, Morris R, Simpson JM. Australasian perfusion incidentsurvey [J]. Perfusion, 1997, 12(5):279-288.
- [7] Dutta S, Krummel TM. Simulation: a new frontier in surgical education [J]. Adv Surg, 2006, 40:249-263.
- [8] Cumin D, MerryAF. Simulators for use in anaesthesia [J]. Anaesthesia, 2007, 62(2):151-162.
- [9] Lingard L, Espin S, Whyte S, *et al*. Communication failures in the operating room: an observational classification of recurrent types and effects [J]. Qual Saf Health Care, 2004, 13(5):330-334.
- [10] Wadhera RK, Parker SH, Burkhart HM, *et al*. Is the "sterile cockpit" concept applicable to cardiovascular surgery critical intervals or critical events? The impact of protocol-driven communication during cardiopulmonary bypass [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 139(2):312-319.
- [11] Wiegmann DA, Eggman AA, Elbardissi AW, *et al*. Improving cardiac surgical care: a work systems approach [J]. Appl Ergon, 2010, 41(5):701-712.

(收稿日期:2017-12-15)

(修订日期:2018-01-03)

## · 教学训练 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.03.03

## 医学模拟培训在体外循环临床教学中的应用

高国栋, 赵 举, 胡 强, 杨九光, 段 欣, 刘 刚, 龙 村, 黑飞龙

[摘要]:目的 探讨模拟训练在体外循环临床教学中对提高医师基本技能以及应对体外循环中意外事件能力的培训价值,为临床教学改革和完善提供科学依据。方法 10 名低年资体外循环医师参与本模拟训练,两人一组,使用高仿真体外循环模拟设备设计 5 种不同的体外循环意外场景。指导老师引导每组学员对场景进行分析与讨论,探讨每种场景所产生的原因及处理措施,并提出预防方法。对学员的评估预判、专业知识、临床操作及协作交流进行综合评分。一个月后重复训练并综合评分,与前期评分比较。结果 与首次训练相比较,学员的评估预判能力、专业知识、临床操作及协作交流各方面表现均有所改善,评分得到了极显著地提高( $P < 0.01$ )。结论 体外循环模拟教学可以有助于提升体外循环医师的临床思维、操作技能以及以应对及预防突发意外事件的能力,可取得较为理想的教学效果。

[关键词]: 体外循环;模拟训练;意外事件

## The value of simulation training for cardiopulmonary bypass in clinical teaching

Gao Guodong, Zhao Ju, Hu Qiang, Yang Jiuguang, Duan Xin, Liu Gang, Long Cun, Hei Feilong  
Department of Cardiopulmonary Bypass, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease,  
Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China  
Corresponding author: Hei Feilong, Email: heifeilong@126.com

[Abstract]: **Objective** To investigate whether simulation training for cardiopulmonary bypass (CPB) can improve the basic perfusion skills of perfusionists and their ability to deal with serious adverse events during cardiac operations. **Methods** Ten perfusion trainees with 2 to 3 years experience of CPB were enrolled in the simulations training, including first-time training and re-training one month later. The trainees were divided into five groups. Five different accidental episodes of CPB were designed in the training. Two instructors led each group of the trainees to analyze the causes of the unexpected scenes and discuss the solutions, then put forward preventive measures. The clinical assessment, professional knowledge, operational technique and collaborative communication of each trainee were evaluated and scored. **Results** Compared with the first simulation training of the trainees, the scores of clinical assessment, professional knowledge, operational technique and collaborative communication were significantly improved ( $P < 0.01$ ) when the trainees were re-trained 1 month later. **Conclusion** The simulation training for CPB is beneficial to improve the skills and ability of the perfusionists when they are facing critical situations and dealing with adverse events.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Simulation training; Adverse events

体外循环作为大多数心血管外科手术的必要辅助手段,是术中患者生命的最后一道防线,其安全与否直接影响手术的成功及患者的预后。同时,体外循环是一个高度集约化、高风险的专业,步骤复杂,细节繁多,往往一个细小的环节可造成重大的事故。

因此,体外循环医师不但要具备扎实的医学知识和熟练的专业技术,还要具备敏锐的观察判断力、准确的应急能力及丰富的临床经验,能够迅速有效地处理各种意外。年轻医师往往是体外循环意外发生的高危群体,针对年轻医师体外循环临床教学,尤其是安全事故的预防与处理训练就显得尤为重要。体外循环临床技能教学具有创伤性和危险性,在患者身上学习演练体外循环临床技能不符合实际。医学模拟教学是利用模拟技术创立高仿真模拟患者和临床情景来代替真实患者和真实情景进行临床实践教学的教育方法<sup>[1-2]</sup>,为临床实践操作和医学理论建立

基金项目: 北京协和医学院研究生教育教学改革项目 (10023201600205)

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

通讯作者: 黑飞龙, Email: heifeilong@126.com



了一个过渡的纽带。针对体外循环和模拟教学的特点,笔者设计了体外循环模拟培训,模拟真实的体外循环临床环境和情景,进行体外循环技术和意外事件处理的高仿真模拟训练。本研究旨在探讨体外循环模拟教学在临床教学中针对体外循环操作技能培训的价值,为教学的改革与完善提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 10 名具备 2 至 3 年体外循环临床经验的年轻医师参与本模拟训练的研究。模拟训练一共为 5 个模拟场景,每一个场景均由参与训练的两名学员分别担任灌注师和灌注助理,两名训练指导教师指导体外循环技术模拟培训及意外情况的处理。本研究为自身前后对照研究,包括首次模拟训练及 1 个月后的再次训练。前后模拟场景相同但顺序随机。

1.2 设备及材料

1.2.1 灌注模拟设备 采用 califia perfusion patient simulator 生理驱动型模拟器,该系统系由计算机驱动的液压模拟器、运行控制程序的计算机、控制屏幕、触摸屏显示仪及打印机等组成。触摸屏显示仪可显示体外循环过程中所需的各项指标,如当前患者的各项生命体征,血流动力学指标,动脉和静脉血气值,气体流量和氧气浓度,温度控制,以及活化的凝血时间等,并可进行调节。模拟器的液压部件作为“患者”,可与人工心肺机器及监测仪器连接在一起,以实时模拟并显示体外循环手术过程中的生命体征及相关指标。该系统可以持续模拟心脏手术体外循环情况,有效地培训灌注师的基本灌注技能以及提高术中应急反应的能力。

1.2.2 体外循环设备与耗材 使用 STOCKERT S5 型人工心肺机,并配有平面监测和心脏停搏液压力监测及动脉端泵压监测,MAQUET 7800 膜式氧合器,动脉微栓过滤器(宁波菲拉尔),成人体外循环管道(天津塑料研究所),心脏停搏液管道以及管道钳 5 把。滴入食用红色素的灭菌水为体外循环系统预充液。

1.3 体外循环场景设计

模拟患者:女,62 kg,165 cm。诊断:风湿性心脏病、主动脉瓣反流(大量)、二尖瓣狭窄(重度)并反流(大量),三尖瓣反流(大量)。

手术方式:主动脉瓣置换+二尖瓣置换术+三尖瓣成形术。全身肝素化、体外环路建立后开始体外转流,流量 2.4 L/(min·m<sup>2</sup>)。主要模拟场景如下:

1.3.1 场景 1 高泵压:体外循环转流开始,出现泵压过高,压力监测报警。

1.3.2 场景 2 静脉回流不畅:转流过程中回流室液平面渐进性降低,主泵流量无法维持。

1.3.3 场景 3 进气:主动脉阻断后手术过程中体外循环储血罐液面排空进气,气体进入到动脉微栓过滤器中。

1.3.4 场景 4 氧合器故障:体外循环过程中,指导老师提醒学员目前动脉管路内血液颜色偏暗,血气提示氧合器氧合功能不良。

1.3.5 场景 5 主泵故障:手术过程中主泵突然停泵。

1.4 处理方法 指导老师引导每组学员对当前所在的场景进行分析与讨论,并引申至此场景处于体外循环转流中不同阶段,各种不同意外情况时的处理。通过引导学员讨论,分析每种场景所产生的各种原因及处理方法,并提出预防措施。

1.5 效果评价 参照 Fouilloux<sup>[3]</sup> 制定的体外循环模拟培训评分标准,对学员的评估预判、专业知识、临床操作及协作交流各方面的表现进行综合评分,见表 1。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 16.0 统计学软件进行统计学分析。考核成绩评分采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用配对 t 检验,以  $P < 0.05$  为差异有显著统计学意义。

2 结果

通过体外循环的模拟培训,学员们在初次模拟时表现为认识预估欠准确,团队协作交流欠佳,专业知识不能学以致用,临床操作欠熟练,评分较低,经

表 1 学员综合情况评分表(n=10)

| 评分   | 1            | 2 | 3                   | 4 | 5              |
|------|--------------|---|---------------------|---|----------------|
| 评估预判 | 无法判断         |   | 判断不全面               |   | 正确判断           |
| 专业知识 | 缺乏           |   | 基本掌握                |   | 熟练掌握           |
| 临床操作 | 紧张,犹豫不决,不知所措 |   | 知道重要操作步骤,但仍犹豫不决,略紧张 |   | 熟练掌握操作步骤,熟练,流畅 |
| 协作交流 | 无团队交流        |   | 有交流,但有错误或不充分        |   | 交流充分,正确,有团队协作  |

过模拟训练及指导老师的教学与指导,一个月后再次模拟,以上各方面表现均有明显进步,评分得到了非常显著地提高( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 初次与再次模拟综合评分对比( $n = 10$ )

| 场景 | 初次模拟评分    | 一月后再次模拟评分 | $P$ 值 |
|----|-----------|-----------|-------|
| 1  | 3.22±0.43 | 4.54±0.24 | 0.000 |
| 2  | 3.26±0.37 | 4.58±0.22 | 0.000 |
| 3  | 2.99±0.20 | 4.52±0.29 | 0.000 |
| 4  | 3.13±0.29 | 4.68±0.27 | 0.000 |
| 5  | 3.14±0.24 | 4.51±0.25 | 0.000 |

注:相同场景,相同评分项目,再次模拟与初次模拟评分比较。

### 3 讨 论

随着体外循环技术与学科体系的发展、临床指南的发布以及材料技术的进步,体外循环的安全性得到了很大的提高,但体外循环不良事件的发生率仍偏高,国内外报道为 1/15.6~1/220,导致患者死亡或者严重后果的不良事件为 1/1 453~1/3 220<sup>[4-7]</sup>。体外循环严重不良事件,比如氧合器故障、体外循环动脉进气、体外循环管路破裂、泵功能故障等一旦发生,瞬间风险极大,需要在短时间内快速、正确、有效地进行处理,否则将对患者造成严重后果,甚至危及生命。

因此,提高对此类发生紧急、演变迅速并影响重大的体外循环危机的认识及管理就显得尤为重要。体外循环团队整体处理危机能力的提高仅靠临床经验的积累远远不够,极容易对医患双方造成较大的损失。在这种情况下,体外循环模拟教学训练就非常必要。体外循环模拟教学训练利用各种现代技术和概念,通过在模拟器上模拟体外循环的过程及各种不良事件的场景,为学习者提供一个无风险的学习知识和技能的条件与环境,使受训人员在不受时间、空间等条件影响、没有较大压力的情况下,规范地学习体会体外循环过程,处理各种体外循环不良事件,并可重复训练,从而提高体外循环团队的临床操作能力及各种危机的处理能力,提高体外循环质量,减少体外循环各种严重不良后果的发生<sup>[8-10]</sup>。

在欧美等发达国家,较多心脏中心已成熟开展体外循环模拟训练,主要包括模拟体外循环常规操作过程及各种意外事件的处理<sup>[11-13]</sup>。体外循环常规操作过程的模拟主要为体外循环的建立、管理、撤离等过程及期间的血流动力学、温度、血气等的管理;体外循环不良事件的模拟主要为各种意外的场景,

如静脉回流不畅、动脉气栓、高压报警、管路崩脱、氧合器故障等。我国目前体外循环模拟处于起步阶段,阜外医院已每年数次常规在进修医师及低年资医师中进行体外循环模拟培训;华西医院<sup>[14]</sup>也有体外循环模拟报道,并取得了理想效果。

在阜外医院体外循环临床模拟中,要求参与训练的学员分别担任主机与副机,并在处理问题过程中亲自动手。在每一个意外场景模拟结束后,在指导教师的引导下,充分讨论,分析每个意外场景可能发生的原因,并提出相应的处理措施,如有多种处理方法,则对各种处理方法比较,找出不同情况下的最佳处理方案,最后提出有效的预防措施。在各个场景的初次模拟中,学员的评估预判准确度较差、专业知识不能熟练应用、临床操作犹豫不决甚至手足无措,团队协作沟通不充分。但经过模拟训练并充分学习、讨论后,一个月后再次模拟时学员的各项能力表现均有显著提高(见表 2)。

体外循环模拟训练之所以能够取得较为理想的模拟效果,主要是因高仿真模拟系统可创造出较为真实的体外循环过程及多种体外循环意外场景,通过反复进行各种临床操作过程的强化训练,从而使体外循环医师,尤其是低年资医师更好地掌握各种技能操作的要领,提高熟练程度,减少临床经验不足或操作不当带来的严重后果,在临床实践中减少患者的痛苦和伤害,改善预后。与传统的临床体外循环训练比较,它可以使学员在学习过程中不怕出错,甚至故意出错,通过在错误中学习而得到提高,这是传统临床训练无法做到的。通过不断犯错纠错,在错误中积累经验,提高临床思维能力和独立救治能力,从而在临床实践中提高工作质量。

总之,体外循环模拟教学可取得较为理想的教学效果,通过体外循环模拟培训可以提升体外循环医师的临床思维、操作技能及以标准化方式应对意外事件的处理能力,可成为体外循环临床教学的重要工具并推广应用。不足之处为模拟教学虽然采用模拟人及计算机模拟软件,但与临床实际之间还存在一定的距离,需要进一步提高和改进。

### 参考文献:

- [1] Hamstra SJ, Brydges R, Hatala R, *et al*. Reconsidering fidelity in simulation-based training[J]. Acad Med, 2014, 89(3): 387-392.
- [2] Motola I, Devine LA, Chung HS, *et al*. Simulation in healthcare education: a best evidence practical guide[J]. AMEE Guide No. 82. Med Teach, 2013, 35(10): e1511-1530.

(转第 145 页)

## · 教学训练 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.03.04

## SimMan 模拟系统在体外膜肺氧合模拟训练中的应用

胡 强, 杨九光, 高国栋, 段 欣, 黑飞龙, 龙 村, 赵 举

**[摘要]:目的** 通过使用 SimMan 模拟系统进行体外膜肺氧合 (ECMO) 模拟培训,旨在提高 ECMO 团队及成员管理 ECMO 患者和应对突发事件的综合能力。**方法** 230 名学员参与本模拟训练,3~4 名学员一组,使用 SimMan 模拟系统设计 6 种不同的 ECMO 场景。模拟导师带领每组学员分析讨论不同场景所产生的各种原因及应对措施并提出预防方案,对学员的专业知识、临床评估、技术能力及团队协作等各方面的表现进行综合评分。**结果** 学员们在模拟前表现为认识评估不确切,团队协作交流不充分,综合评分低,经过理论培训和模拟导师指导下的场景模拟教学后各方面均表现出明显改善,评分具有非常显著地提升( $P < 0.01$ )。**结论** ECMO 模拟培训可以有效提升 ECMO 团队临床思维能力以及应对突发事件的综合处置能力。

**[关键词]:** 体外膜肺氧合; SimMan 模拟系统; 模拟培训; 不良事件

## Application of SimMan system in simulation courses of extracorporeal membrane oxygenation

Hu Qiang, Yang Jiuguang, Gao Guodong, Duan Xin, Hei Feilong, Long Cun, Zhao Ju

Department of Cardiopulmonary Bypass, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: Zhao Ju, Email: zhaojucpb@163.com

**[Abstract]: Objective** To improve general management level of perfusionists and their ability of dealing with serious adverse events during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) treatment as well as collaboration of team members by using high fidelity simulation courses. **Methods** 230 trainees were involved in the simulation training with 3–4 trainees in each group. Six different scenarios of ECMO were designed using the SimMan system. The instructors led each group of students to analyze and discuss the causes and solutions of the unexpected events and put forward preventive measures. Professional knowledge, clinical assessment, technique capability and team collaboration of each trainee were evaluated and scored. **Results** Before the simulation training, the trainees showed low scores with inaccurate evaluation of adverse events and insufficient teamwork. After training by the instructors using SimMan system, the trainees got significantly improved scores in the 6 different simulated scenarios ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Simulation training of ECMO scenarios can benefit the trainees in general management level and ability to control adverse events in ECMO treatment.

**[Key words]:** ECMO; SimMan system; Simulation courses; Adverse events

随着国内经济水平的发展,以及医疗技术进步,体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 作为一种延续生命的体外支持治疗方法在高危患者的应用日益增多。ECMO 管理人员除了具备扎实医学知识和熟练专业技术外,还应该具备敏锐的观察力、准确的应急能力和丰富的临床经验,必须确保医护人员所做出的每一个决定、所实施的每

一步措施都迅速有效<sup>[1]</sup>。ECMO 对应患者均为危重症患者,ECMO 的安全实施和管理直接影响患者的预后。

伴随医学教育模式的改革,现代医学模拟教学应运而生。以现代计算机技术、模拟仿真技术为标志的医学模拟教学是医学教育模式改革的必经之路。如今在许多医学领域从业人员的培训中,现场模拟教学已经被广泛接受,包括外科手术模拟和麻醉模拟,护理教学模拟等<sup>[2-3]</sup>。由于 ECMO 过程中存在各种风险,ECMO 模拟培训可以使培训者在较为真实的临床环境和临床情景下进行 ECMO 意外事件的培训,并通过模拟监测显示的生理参数,做出迅速准确的反应,从而减少医疗事故,提高医疗质量。

**基金项目:** 北京协和医学院研究生教育教学改革项目 (10023201600205)

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

**通讯作者:** 赵 举, Email: zhaojucpb@163.com



## 1 资料与方法

**1.1 研究对象及方法** 2107 年 8 期共 230 名学员参与本模拟培训的研究。模拟培训两天时间,一共为 6 个模拟场景,每一个场景由 3~4 名学员组成 ECMO 管理团队,两名指导老师分别担任值班医生和患者家属,来进行 ECMO 的模拟培训及突发事件的处理。

### 1.2 设备与耗材

**1.2.1 ECMO 模拟设备** SimMan 模拟系统是一种由计算机控制的模拟设备。该仪器可显示当前的心电图、动脉压、静脉压、脉搏氧饱和度、静脉血氧饱和度和体表温度等。模拟器与 ECMO 设备以及模拟人连接在一起,以实现实时的 ECMO 过程及突发事件。

**1.2.2 ECMO 设备与耗材** 使用 Maquet 离心泵, Maquet 水箱,配有 Medtronic 氧饱和度监测仪, Sechrist 空氧混合仪, Maquet ECMO 套包。使用乳酸林格氏液预充系统。食品级添加颜料用来模拟血液颜色。

**1.3 ECMO 场景设计** 成年男性 ECMO 患者,场景包括:①ECMO 运行过程中静脉进气;②各种原因导致氧合器功能下降需要更换氧合器;③变温设备故障导致患者低体温;④静脉(V)动脉(A)-ECMO 转 VAV-ECMO;⑤VA-ECMO 室颤的处理;⑥VV-ECMO 患者室颤的处理等。

**1.4 处理方法** 指导老师引导每组学员对所在的场景进行分析与讨论,确定 ECMO 患者处于何种情况。通过讨论,分析每种场景所产生的各种原因及处理方法,及时处理各种突发事件。

**1.5 问卷调查** 采用向学员发放问卷调查的形式进行调查评价。问卷内容包括:①开设此课程的必要性,课程的实用性;②对教学的满意程度;③教具使用的满意度;④能否熟练操作;⑤对临床实际操作有无帮助。

**1.6 考核指标** 参照 Fouilloux<sup>[4]</sup> 制定的体外循环模拟培训评分标准,对学员的临床评估、专业知识,

技术操作及交流互动各方面的表现进行综合评分,见表 1。

**1.7 统计方法** 应用 SPSS 19 版本统计学软件进行统计学分析。综合评分采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示、采用配对  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为有显著统计学意义,以  $P < 0.01$  为有非常显著的统计学意义。

## 2 结果

**2.1 问卷反馈** 共收回问卷 230 份,回收率 100%。问卷结果显示:所有学员均认为开设此课程有必要;86.8% 的学生认为该课程在临床实用性方面有明显效果;89.0% 的学生对教学方式方法很满意;81.6% 的学生对教具的使用满意;88.1% 的学生认为该课程对临床实际操作很有帮助;72.1% 的学生认为自己能够熟练操作。

**2.2 模拟训练评分** 通过使用 SimMan 模拟系统完成 ECMO 模拟培训,学员们在模拟前表现为认识评估不确切,团队协作交流不充分,对患者突发事件处理不够及时,评分较低,经过现场模拟培训和指导老师教学指导后,各方面表现均有所改善,评分得到了显著地提高( $P < 0.01$ ),见表 2。

## 3 讨论

ECMO 管理过程中临床突发事件往往发生紧急、演变迅速,而潜在严重的不良事件发生率相对较低。被抢救的患者病情危重,想从实际患者身上培训技能基本不可能,仅仅靠临床经验的积累已经无法提高 ECMO 管理应对突发事件的能力,而且还会给患者带来危害、甚至危及生命。

安全性医疗操作都具有一定的风险性,而医学生未熟悉并熟练掌握的技能直接在病患身上进行操作将增加临床风险。医学伦理学要求提高医生或医学生技术水平不能以经验不足伤害患者为代价<sup>[5]</sup>。模拟教学避免直接作用于患者,使受训者在低风险的环境下处理“患者”、训练技能,在技能培训中占绝对优势,可以不受时间及空间的限制,没有压力地进行练习,避免增加临床风险,符合伦理学要求。

表 1 学员综合情况评分表

| 评分   | 1            | 2 | 3                   | 4 | 5              |
|------|--------------|---|---------------------|---|----------------|
| 评估预判 | 无法判断         |   | 判断不全面               |   | 正确判断           |
| 专业知识 | 缺乏           |   | 基本掌握                |   | 熟练掌握           |
| 临床操作 | 紧张,犹豫不决,不知所措 |   | 知道重要操作步骤,但仍犹豫不决,略紧张 |   | 熟练掌握操作步骤,熟练,流畅 |
| 协作交流 | 无团队交流        |   | 有交流,但有错误或不充分        |   | 交流充分,正确,有团队协作  |



表 2 综合评分对比(n=230)

| 项目   | 名称     | 场景 1      | 场景 2      | 场景 3      | 场景 4      | 场景 5      | 场景 6      |
|------|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 临床评估 | 初次模拟评分 | 3.21±0.12 | 2.93±0.10 | 3.01±0.27 | 3.19±0.27 | 3.22±0.34 | 2.92±0.14 |
|      | 再次模拟评分 | 4.41±0.25 | 4.40±0.13 | 4.50±0.25 | 4.55±0.23 | 4.49±0.29 | 4.60±0.14 |
|      | P 值    | 0.000     | 0.000     | 0.000     | 0.000     | 0.000     | 0.000     |
| 专业知识 | 初次模拟评分 | 3.36±0.22 | 3.00±0.21 | 3.04±0.15 | 2.91±0.20 | 3.30±0.21 | 3.01±0.15 |
|      | 再次模拟评分 | 4.35±0.10 | 4.25±0.28 | 4.35±0.11 | 4.45±0.23 | 4.25±0.16 | 4.15±0.20 |
|      | P 值    | 0.000     | 0.000     | 0.000     | 0.000     | 0.000     | 0.000     |
| 技术操作 | 初次模拟评分 | 3.19±0.29 | 2.82±0.16 | 3.10±0.31 | 2.88±0.35 | 3.24±0.11 | 3.29±0.27 |
|      | 再次模拟评分 | 4.42±0.29 | 4.48±0.40 | 4.51±0.39 | 4.61±0.15 | 4.49±0.20 | 4.51±0.23 |
|      | P 值    | 0.000     | 0.000     | 0.000     | 0.000     | 0.000     | 0.000     |
| 团队协作 | 初次模拟评分 | 3.31±0.36 | 3.25±0.40 | 3.34±0.33 | 3.29±0.28 | 3.30±0.27 | 3.32±0.26 |
|      | 再次模拟评分 | 4.65±0.16 | 4.44±0.25 | 4.60±0.27 | 4.39±0.18 | 4.53±0.23 | 4.54±0.20 |
|      | P 值    | 0.000     | 0.000     | 0.000     | 0.000     | 0.000     | 0.000     |

高仿真模拟设备依靠强大的软件功能,可以自主设置病例,模拟各种 ECMO 意外,学员不但可以练习临床技能的训练,而且提高了临床思维能力和独立救治能力。受训者利用模拟设备的高仿真性、可重复性、操作过程可控性、允许犯错误等特点反复训练达到培养敏捷正确的临床思维、熟练掌握各种技能和体会团队协作精神的目的。

学员在模拟导师带领下,实际感受意外的发生,分析每个场景可能发生的原因以及处理方法,并且提出有效的预防方案。在各个场景的初次模拟中,学员在意外的预判,专业知识方面表现的不甚甚解,操作时犹豫不决,团队沟通不充分。但经过理论培训和模拟导师的细心指导后,各项能力均有显著提高,调查问卷也显示学员认为培训对于临床实际操作能力显著提高。学习的关键在于模拟教学向学生们提供了关于模拟教学后相互讨论的机会,同时也加深了同学们对模拟病例的理解<sup>[6]</sup>。

传统的临床训练完全取决于实际临床操作经验,与上级医生及患者的实际互动情况,而 ECMO 意外发病率较低,低年资医务人员更难见到,一旦发生处理棘手,甚至危及生命。如何做到正确判断意外发生的原因,掌握正确的处理方法,需要有丰富的临床经验。模拟教学可以使学员在学习过程中不怕出错,不会因为操作不当而造成患者损伤。当出现错误判断时给予及时纠正,有利于增强记忆,积累临床经验。并且利用模拟系统创造出多种 ECMO 场景,反复进行各种临床操作技能的训练,从而更好地掌握各种技能操作的要领,提高熟练程度,减少操作不当带来的严重后果以及给患者造成的痛苦和伤害。

因医疗团队之间沟通不良而造成的医疗差错已

经越来越显现,各学科专业间的有效沟通和团队合作的模拟培训正慢慢进入医疗专业人员的课程<sup>[7-9]</sup>。特别是像管理 ECMO 危重患者这种高压环境下,各专业人员之间的充分沟通与协作交流显得尤为重要。而 ECMO 的意外处理往往需要一个团队共同努力来完成,如氧合器的更换、异常停泵等。因此,在模拟中要求每个受训的学员在处理突发事件时要充分正确地与团队人员沟通,才能积极有效的处理突发事件,同时培养团队协作精神。模拟期间,学员们积极展现了医疗专业人员之间团队合作,以及深知掌握专业知识和相互尊重、相互沟通的重要性,以减少人为错误的机会,提高手术的成功率及改善患者的预后。

综上所述,笔者认为 ECMO 模拟培训可以有效提升 ECMO 团队临床思维能力以及应对突发事件的综合处置能力。

模拟教学注重提供真实的临床环境,并且以更符合医学伦理学的方式进行教学。更重要的是,相对于传统教学来讲,模拟教学提供了一个安全的教学环境,减少了初级医务人员在临床实践中发生医疗纠纷和事故的概率。模拟教学较传统授课方法教学效果良好,受训者满意度高。但是医学教育者必须充分认识到,模拟教学只是一种教学手段,其局限性不能完全代替床旁教学。受训者不仅需要在医学人文、职业素养、医学伦理、教育患者等方面的学习,还需要在临床工作中严格培训。

参考文献:

[1] 龙村,赵举. 体外循环和模拟教学[J]. 中国体外循环杂志, 2016,14(1):1-2.

## · 调查研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.03.05

## 2016 年至 2017 年全国儿童医院 心脏外科和体外循环数据解读

于新迪, 王伟, 朱德明

**[摘要]:**目的 总结 2016 年至 2017 年全国各地儿童医院(包括妇儿医院)开展心脏手术和体外循环手术的情况。方法 对收集的 2 年全国儿童医院(包括妇儿医院)中开展心脏手术问卷调查结果进行整理并解读。调查的内容包括年心脏手术数量和年体外循环(ECC)手术数量并按照地区和医院进行排序,氧合器的使用种类和数量,年体外膜肺氧合(ECMO)和心室辅助装置(VAD)的开展以及低年龄、低体重患儿的具体情况。结果 全国小儿的心脏手术数量从 2016 年的 19 308 例,上升到 2017 年的 20 719 例。ECC 手术数量从 2016 年的 15 040 例增长到 2017 年的 16 032 例。体外生命支持(ECLS)技术的开展例数从 2016 年 75 例上升到 2017 年 168 例。各地区、医院间的手术数量差距较大。进口氧合器在市场中占主导地位。我国心脏手术的患儿趋向于低龄化和低体重化。结论 2016 年至 2017 年,我国小儿心脏手术和 ECC 技术在稳定中得以继续发展,但医疗资源的分布不均,导致地区之间的医疗水平存在一定的差异。先天性心脏病的早期手术治疗成为当今儿童心脏外科的发展特点。

**[关键词]:** 体外循环;小儿心脏外科;问卷调查;体外生命支持;先天性心脏病

### The analysis of pediatric extracorporeal circulation and cardiac surgery of children's hospitals in China from 2016 to 2017

Yu Xindi, Wang Wei, Zhu Deming

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

Corresponding author: Zhu Deming, Email: scmccpb1@aliyun.com

**[Abstract]: Objective** To summarize and analyze the data about the development of pediatric cardiac surgery and extracorporeal circulation (ECC) of children's hospitals in China from 2016 to 2017. **Methods** The information was collected from a questionnaire survey of ECC departments of all children's hospitals in China, including the numbers of pediatric cardiac surgery, surgery with ECC, the oxygenator, the extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and the ventricular assist device (VAD). At the same time, the data of the region, the hospitals and children with younger age and lower body weight were sorted and analyzed. **Results** The number of pediatric cardiac surgery increased from 19 308 cases in 2016 to 20 719 cases in 2017, the ECC cases increased from 15 040 to 16 032. The extracorporeal life support system (ECLS) cases increased from 75 to 168. There was a large gap between the numbers of operations among different hospitals and different areas. The imported membrane oxygenators still occupied a dominant position in the market. Patients of pediatric cardiac surgery had younger age and lower body weight in China. **Conclusion** From 2016 to 2017, the pediatric cardiac surgery and ECC developed rapidly and steadily in China, although the medical resources were not well-distributed which led to different levels of medical care quality among different regions. Early surgical treatment of congenital heart disease in infants has become the focus of the development in pediatric cardiac surgery.

**[Key words]:** Extracorporeal circulation; Pediatric cardiac surgery; Questionnaire survey; Extracorporeal life support; Congenital heart disease

基金项目: 上海市公共卫生三年行动计划(GWIV-25)

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体外循环科

通讯作者: 朱德明, Email: scmccpb1@aliyun.com

分别于 2016 年和 2017 年年底向全国开展心脏手术的儿童医院(包括妇儿医院)体外循环负责人发出调查 2016 年及 2017 年全国小儿心脏外科及体外循环(extracorporeal circulation, ECC)手术数据的

通知。本文将最后汇总资料解读。

## 1 调查反馈情况

2016 年给全国 40 家儿童医院发出调查信后收回 39 封(淄博儿童医院因停手术而无数据),2017 年因新增了首都儿研所的数据,收回了 40 封。与 2015 年相比,反馈的医院数多了 1 家,反馈率为 100%。医院数的变化既有新增开展心脏手术的单位,也有因人员变动停止心脏手术的单位。

## 2 研究方法

采集 2016 年至 2017 年年度调查问卷中的小儿心脏手术的相关资料,统计的具体内容包括:年心脏手术数量、年 ECC 手术数量,氧合器使用种类和数量、年体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)和心室辅助装置(ventricular assist device, VAD)的开展情况,并统计出前十名的单位心脏手术和 ECC 数量、以及将儿童医院按照不同地区和手术数量进行分类。

## 3 手术数据

2016 年及 2017 年 40 家儿童医院上报的心脏手术总数分别是 19 308 例和 20 719 例, ECC 下的手术数量是 15 040 例和 16 032 例。与 2015 年相比, 2016 年心脏手术和 ECC 分别增加 542 例(+2.89%)和减少 414 例(-2.68%), 2017 年分别增加 1 980 例(+9.43%)和 578 例(+3.74%)。调查结果反映,除了 2016 年 ECC 手术量略有下降外,其余数据呈现出逐步上升的态势,虽然幅度略滞缓。外科微创封堵手术的推广可能是内科介入以外导致 ECC 手术数增长缓慢的又一影响因素<sup>[1]</sup>。2016 年和 2017 年心脏手术数量内外科共 23 736 例和 29 522 例,其中经内科股动静脉介入封堵的为 4 428 例和 6 854 例,外科经胸介入量为 1 388 例和 1 369 例,外科经股动静脉介入封堵的为 860 例和 580 例。介入手术数量约占全部先天性心脏病手术治疗数的五分之一,体现了各地区微创手术技术水平的提高。

## 4 地区排名

2016 年和 2017 年心脏手术和 ECC 手术数量的地区排名总体趋势和既往一致。心脏手术数据显示:华东地区依旧居首(9 382 例和 10 059 例),和华中(2 971 例和 3 204 例)、华北地区(2 668 例和 2 811 例)列为前三甲,占总数量的 77.80% 例和 77.58%。华南(2 261 例和 2 542 例)、西南地区

(1 162 例和 1 151 例)和西北地区(577 例和 716 例)紧随其后,而东北地区手术数量不足 500 例(为 287 例和 236 例)。ECC 手术数量排序依次为华东(7 350 例和 7 944 例)、华中(2 461 例和 2 326 例)、华北(2 028 例和 2 248 例)、华南(1 625 例和 1 939 例)、西南(1 026 例和 1 030 例)、西北地区(386 例和 432 例)和东北地区(164 例和 113 例)。整体而言,除了西南、华中和东北地区呈现出停滞不前甚至下降的态势,其余地区心脏手术和 ECC 数量均略有增加。由于区域人口总数量、人员的流动性、医疗资源、地理因素以及经济发展等各种因素的影响,不同的地区在手术数量上有明显的不同和一定的差距。

## 5 医院排名

2016 年儿童医院中心心脏手术数量排名前十的医院是:上海儿童医学中心(3 385 例),南京儿童医院(1 205 例),浙江儿童医院(1 200 例),广州妇女儿童医疗中心(1 114 例),上海儿科医院(982 例),北京儿童医院(979 例),江西儿童医院(961 例),郑州儿童医院(887 例),河北儿童医院(863 例),重庆儿童医院(674 例)。与 2015 年相比,浙江儿童医院在名次上升较快,其中上海儿科医院超越河北,提升至第五位。有 7 家医院的手术数量有所增加。有 1 家医院超过 3 000 例/年,有 4 家医院超过 1 000 例/年。

2017 年儿童医院中心心脏手术数量排名前十的医院是:上海儿童医学中心(3 735 例),南京儿童医院(1 283 例),广州妇女儿童医疗中心(1 278 例),浙江儿童医院(1 269 例),江西儿童医院(1 119 例),上海儿科医院(1 002 例),郑州儿童医院(915 例),北京儿童医院(876 例),河北儿童医院(801 例),重庆儿童医院(753 例)。与 2015 年相比,浙江儿童医院上升至第四名,郑州儿童医院提升至第七位。有 8 家医院的手术数量有所增加。有 1 家医院超过 3 000 例/年;超过 1 000 例/年的有 6 家医院,较 2016 年相比增加 2 家。

2016 年 ECC 数量排名前十的医院是:上海儿童医学中心(2 964 例),南京儿童医院(1 007 例),广州妇女儿童医疗中心(872 例),河北儿童医院(806 例),上海儿科医院(796 例),郑州儿童医院(762 例),江西儿童医院(703 例),浙江儿童医院(687 例),重庆儿童医院(628 例),北京儿童医院(572 例)。和 2015 年相比,河北省儿童医院跃升至第四名,上海儿科医院上升到第五名,北京儿童医院跌至第十名。有 6 家医院的 ECC 数量呈现出下降的趋



势。超过 1 000 例/年的医院仅有 2 家。

2017 年 ECC 数量排名前十的医院是:上海儿童医学中心(3 119 例),广州妇女儿童医疗中心(1 025 例),南京儿童医院(1 012 例),浙江儿童医院(881 例),上海儿科医院(790 例),江西儿童医院(779 例),河北儿童医院(731 例),北京儿童医院(726 例),重庆儿童医院(709 例),湖南儿童医院(616 例)。和 2015 年相比,广州妇女儿童医疗中心跃升至第二名,浙江儿童医院上升至第四名,上海儿科医院上升到第五名。而郑州儿童医院跌出前十,取而代之的是湖南儿童医院。有 6 家医院的 ECC 数量呈现出下降的趋势。有 1 家医院超过 3 000 例/年,有 3 家医院超过 1 000 例/年,较 2016 年相比增加 1 家。

2016 年前十名医院的心脏手术量和 ECC 量分别占全国儿童医院总数的 63.45%(12 250 例)和 65.14%(9 797 例),2017 年则分别占总数的 62.89%(13 031 例)和 64.80%(10 388 例),同 2015 年的占比相似。在儿童医院的心脏手术和 ECC 数量的排名中,上海始终占据第一的位置,且和其他医院的数据相差较大,遥遥领先。其中有九家单位保持长期稳定的排头兵的位置,仅因为手术数量的变化,相互间排名前后略有变动。

## 6 全国儿童医院手术数量排队情况

2016 年及 2017 年的数据显示:40 家儿童医院中心脏手术数量始终超过 3 000 例/年的仍然只有 1 家,1 000~3 000 例/年的有 3 家(减少 1 家)和 5 家(增加 1 家),500~1 000 例/年的为 11 家(增加 2 家)和 9 家(同 2015 年),100~500 例/年的为 11 家(减少 4 家)和 13 家(减少 2 家),少于 100 例/年的为 13 家(增加 3 家)和 12 家(增加 2 家)。1 000~3 000 例的范畴在 2017 年出现了一支新生力量。500~1 000 例/年的医院增加了 2 家,100~500 例/年的医院总体上减少的较多,平均为 13 家。而少于 100 例/年的医院比 2016 年略减少(占总数的 30.00%),但较 2015 年(25.64%)增加了 4.36%。

2016 年及 2017 年 ECC 手术数量超过 3 000 例/年的医院有 1 家,1 000~3 000 例/年的为 2 家(减少 1 家),500~1 000 例/年的为 9 家(增加 2 家),100~500 例/年的为 14 家(减少 3 家)和 15 家(减少 2 家),少于 100 例/年的为 14 家(增加 3 家)和 13 家(增加 2 家)。其余梯队数据和 2015 年相同,总体变化不大。数据显示个别医院的数量占所有儿童开展心脏手术医院数量的三分之二以上,而

仍有四分之一左右的医院先天性心脏病手术量不足 100 例/年,说明一部分医院在心脏手术领域依旧处于起步阶段或病源稀少的状态。

## 7 体外生命支持技术

2016 年及 2017 年接受体外生命支持(extracorporeal life support, ECLS)的病例为 75 例和 168 例,其中 ECMO 的数量分别为 71 例和 163 例,VAD 的例数较少(4 例和 5 例)。2016 年 ECMO 技术的使用统计数据仅仅局限于心胸外科和 ECC 专业方面,但 2017 年同时涵盖了急救、中毒等危重医学采用 ECLS 系统救治的病例。我国小儿 ECLS 的病例数量虽有所增长,但基于医疗水平、经济条件和医疗保健政策等多种原因的限制,仍未超过 200 例/年。由于 VAD 产品在中国的注册缺失,导致该技术在我国儿童心脏病治疗中的应用不足<sup>[1]</sup>。ECLS 如此少的患者比例与国际上心脏中心围术期的上机例数并不相似。

## 8 氧合器情况

2016 年至 2017 年全国儿童医院绝大部分 ECC 手术使用膜式氧合器,分别为 14 848 例(98.77%)和 15 747 例(99.93%)。其中进口膜式氧合器占据主导地位,分别为 13 562 例(88.62%)和 14 777 例(93.77%),国产膜式氧合器分别为 1 286 例和 970 例,氧合器的使用情况显示:进口氧合器的使用数量随着手术数量的上升其比例也不断增加,而国产氧合器的数量依旧走弱,占比逐渐下降。国产膜式氧合器作为一个整体,市场占有率远远落后于进口膜式氧合器,其主要原因仍是质量问题,这也体现了我国医疗设备行业的水平和国际上仍存在相当大的差距<sup>[2]</sup>。国产鼓泡肺由于价格低廉仍旧有两家医院依然在使用。

## 9 ECC 的低年龄、低体重化

2016 年至 2017 年的数据显示:早产儿分别为 231 例(1.54%)和 203 例(1.27%),新生儿分别为 1 360 例(9.04%)和 1 121 例(7.01%)。体重低于 5 kg 的患儿分别为 3 550 例和 4 384 例,占总数的四分之一左右(23.60%和 27.35%),其中低于 3 kg 的分别为 510 例(3.40%)和 615 例(3.84%)。从数据可以看出,我国儿童心脏手术的患儿越来越呈现低体重、小月龄。

## 10 总结

### 10.1 2016 及 2017 年心脏手术数量和 ECC 手术数



量总体上以微增长为主。但总体来看增长的幅度较缓慢,主要和以下原因有关:介入治疗和外科杂交技术的创伤相对较小,在简单心脏病的治疗选择中占无可比拟的优势;随着产前检查的普及和对优生优育的认知,小儿先天性心脏病活产儿的数量的下降将必然导致心脏外科的发展后劲趋缓。由于对疾病的认知不足,迁徙就医带来的成本增加和经济负担问题等的限制,一部分应该接受治疗的心脏病患儿由于未能及时治疗而遭到淘汰。综合性医院分流小儿先天性心脏病病例。综上所述,未来小儿心脏外科面临的医疗资源萎缩十分严峻。

**10.2** 近年来我国儿童心脏外科成熟发展,多种复杂的先天性心脏病都能够通过多次手术而得到救治。和往年相同,经济发达、人口基数大、就医资源较丰富的地区手术数量明显偏多。少部分医院承担了大量的小儿心脏外科工作,可见我国各地医疗水平差距尚未得到平衡。

**10.3** ECLS 技术的数量虽然较以往有所增长,但是由于经济条件、医疗水平以及医疗保健政策等多种原因,掣肘了其在我国儿童心脏病治疗中的应用。目前开展例数仍旧偏少,没有反映出临床实际需要<sup>[2]</sup>。微增长也间接说明我国推广专项技术培训

和学术交流的初步效果。相信未来辅助循环的开展和普及对一些危重患者的救治一定会得到更多的重视。

**10.4** 我国小儿心脏手术的患儿越来越低体重和小月龄化,由此体现出对儿童病种复杂化的认知和对手术技术的信心。这对 ECC 的管理和操作提出了更高的要求,对装备耗材和优化管理提出了巨大的挑战<sup>[3]</sup>。但调查中获知,与提高和保证 ECC 质量的有些技术,如脑组织氧饱和度、静脉氧饱和度监测等《中国体外循环指南》硬性指标中规定的技术使用率却严重不达标。因此,未来在质控方面还要给予较大的关注和监督。

感谢各儿童医院提供信息的同志们!

#### 参考文献:

- [1] 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,2015,13(3):129-131.
- [2] 王伟,黑飞龙,朱德明,等. 2004 年至 2013 年中国心脏手术发展情况[J]. 中国体外循环杂志,2014,12(4):193-197.
- [3] 于新迪,王伟,朱德明. 2011 年至 2015 年中国儿童医院心脏手术的开展情况[J]. 中国体外循环杂志,2017,15(1):1-4.

(收稿日期:2018-03-05)

(修订日期:2018-04-20)

(上接第 138 页)

- [3] Fouilloux V, Douget F, Kotsakis A, *et al*. A model of cardiopulmonary bypass staged training integrating technical and non-technical skills dedicated to cardiac trainees[J]. *Perfusion*, 2015, 30(2):133-139.
- [4] Stammers AH, Mejak BL. An update on perfusion safety: does the type of perfusion practice affect the rate of incidents related to cardiopulmonary bypass[J]? *Perfusion*, 2001, 16(3):189-198.
- [5] Charrière JM, Pélissier J, Verd C, *et al*. Survey: retrospective survey of monitoring/safety devices and incidents of cardiopulmonary bypass for cardiac surgery in France[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2007, 39(3):142-157.
- [6] Groenenberg I, Weerwind PW, Everts PA, *et al*. Dutch perfusion incident survey[J]. *Pefusion*, 2010, 25(5):329-336.
- [7] 周荣华,刘斌. 华西医院体外循环不良事件报告的分析[J]. 中国体外循环杂志,2014,12(4):198-200.
- [8] Fouilloux V, Gsell T, Lebel S, *et al*. Assessment of team training in management of adverse acute events occurring during cardiopulmonary bypass procedure: a pilot study based on an animal simulation model (Fouilloux, Team training in cardiac surgery)[J]. *Perfusion*, 2014, 29(1):44-52.

- [9] Soo A, Booth K, Parissis H. Successful management of membrane oxygenator failure during cardiopulmonary bypass -- the importance of safety algorithm and simulation drills[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2012, 44(2):78-80.
- [10] Mendel S. Interdisciplinary Simulation Using the Cardiopulmonary Bypass Simulator (CPBS)[J]? *J Extra Corpor Technol*, 2014, 46(4):300-304.
- [11] Tokaji M, Ninomiya S, Kurosaki T, *et al*. An educational training simulator for advanced perfusion techniques using a high-fidelity virtual patient model[J]. *Artif Organs*, 2012, 36(12):1026-1035.
- [12] Smelt JLC, Phillips S, Hamilton C, *et al*. Simulator Teaching of Cardiopulmonary Bypass Complications: A Prospective, Randomized Study[J]. *J Surg Educ*, 2016, 73(6):1026-1031.
- [13] Morais RJ, Ashokka B, Siau C, *et al*. Simulation of cardiopulmonary bypass management: an approach to resident training[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(5):1387-1392.
- [14] 周荣华,熊际月,秦臻,等. 氧合器更换的体外循环模拟训练意义[J]. 中国体外循环杂志,2015,13(4):213-215.

(收稿日期:2018-02-05)

(修订日期:2018-04-16)

## · 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.03.06

## 氨甲环酸对室间隔缺损患儿围术期的血液保护作用的影响

张 昱, 然 鑒, 石 佳, 崔勇丽, 刘晋萍, 晏馥霞

**[摘要]:目的** 评价氨甲环酸(TXA)对室间隔缺损(VSD)患儿围术期的血液保护作用及对住院费用和死亡率的影响。**方法** 本研究为回顾性病例对照研究。选取本院于2013年7月至2015年6月接受VSD修补术的单纯VSD患儿1 236名。根据术中是否应用TXA被分为两组:对照组( $n=648$ )和TXA组( $n=588$ ),年龄2个月~12岁,ASA分级Ⅱ~Ⅲ级。记录并统计分析患儿主要的围术期出血和输血以及住院费用和死亡率。**结果** 一般线性回归显示两组患者术中出血量的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与对照组比较,TXA组术后出血量显著减少且有统计学意义( $MD:13.52\text{ ml}$ ,  $P<0.001$ );TXA组的红细胞输注量显著降低且有统计学意义( $MD:0.20\text{ U}$ ,  $P<0.001$ );TXA组的血浆输注量显著降低且有统计学意义( $MD:10.21\text{ ml}$ ,  $P<0.001$ )。多元logistic回归显示TXA显著降低患者的红细胞输注率( $OR:0.666$ ,  $P<0.001$ )和血浆输注率( $OR:0.668$ ,  $P=0.001$ ),术中应用TXA为保护因素。两组患者术后机械通气时间、ICU停留时间、术后住院时间、住院总花费、出血而二次开胸的发生率和死亡率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** TXA可降低VSD患儿围术期的出血和输血的风险,对住院费用和住院死亡率没有影响。

**[关键词]:** 氨甲环酸;体外循环;室间隔缺损

## The blood protective effects of tranexamic acid in ventricular septal defect children undergoing cardiac surgery

Zhang Yu, Ran Jun, Shi Jia, Cui Yongli, Liu Jinping, Yan Fuxia

*Department of Anesthesiology, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China**Corresponding author: Yan Fuxia, Email: yanfuxia@sina.com*

**[Abstract]: Objective** To evaluate the effects of tranexamic acid(TXA) on blood protection, in-hospital cost and mortality in pediatric patients undergoing ventricular septal defect(VSD) repair surgery. **Methods** The study was an observational case-control trial. During July 2013 to June 2015, 1236 consecutive patients aged from 2 months to 12 years received VSD repair surgery in Fuwai hospital were enrolled in the study. They were divided into two groups: control group ( $n=648$ ) and TXA group ( $n=588$ ). The pediatric patients' incidences of major perioperative blood loss, any allogeneic transfusion, in-hospital cost and mortality were recorded and analyzed. **Results** General linear regression analysis revealed that there was no significant difference in the intraoperative blood loss between the two groups( $P>0.05$ ). Compared with control group, patients in TXA group were associated with significant decreased postoperative blood loss( $MD:13.52\text{ ml}$ ,  $P<0.001$ ). Compared with control group, TXA significantly reduced the amount of allogeneic red blood cell transfusion ( $MD:0.20\text{ U}$ ,  $P<0.001$ ) and plasma transfusion( $MD:10.21\text{ ml}$ ,  $P<0.001$ ). Multivariate logistic regression analysis revealed that TXA was a protective factor associated with the exposure of allogeneic red blood cell transfusion( $OR:0.666$ ,  $P<0.001$ ) and plasma transfusion( $OR:0.668$ ,  $P=0.001$ ). There was no significant difference in postoperative ICU stay, mechanical ventilation time, postoperative hospital length of stay, reoperation for bleeding, mortality and in-hospital cost between the two groups( $P>0.05$ ). **Conclusion** TXA significantly decreased postoperative blood loss and allogeneic transfusion in VSD patients undergoing cardiac surgery. Moreover, TXA did not affect in-hospital cost and mortality in pediatric patients undergoing VSD repair surgery.

**[Key words]:** Tranexamic acid; Cardiopulmonary bypass; Ventricular septal defect

基金项目:首都临床特色应用研究(Z131107002213172)

作者单位:100037 北京,中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院麻醉中心(张 昱、石 佳、晏馥霞),成人外科中心(然 鑒),体外循环中心(崔勇丽、刘晋萍)

通讯作者:晏馥霞, Email: yanfuxia@sina.com

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)预充液血液稀释引起的凝血紊乱、全身炎症反应的激活和纤溶亢进,对小儿较成人的影响更为明显,从而造成先天性心脏病患儿围术期大量出血和输血<sup>[1]</sup>。大量出血和异体血制品的输注可增加术后并发症的发生率,如肺部感染、长时间机械通气、医源性感染、术后住院时间延长、医疗资源消耗增加等<sup>[2]</sup>。抗纤溶治疗,包括氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)、氨基己酸和抑肽酶,成为心脏外科手术血液保护策略中重要的一部分,并能有效的降低小儿心脏手术的出血和输血<sup>[3]</sup>。然而一系列证据证实,抑肽酶增加肾功能不全的发生率和总体死亡率,并于 2008 年停用。继而, TXA 成为抗纤溶治疗的主要措施<sup>[4]</sup>。

近年来,一些临床研究和 Meta 分析均已经证实 TXA 可以有效的降低小儿心脏手术出血和输血的风险<sup>[5-7]</sup>。然而,由于临床研究的样本量偏小以及 Meta 分析的数据异质性较大,亚组分析时, TXA 对于非紫绀型先天性心脏病患儿围术期出血没有影响,对输血的影响尚不明确<sup>[7]</sup>。另外, TXA 对于小儿心脏手术费用的影响的报道还很少。因此,本文回顾性研究了阜外医院在 2013 年 7 月至 2015 年 6 月接受室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)修补术的患儿 1 236 例,探讨 TXA 对于 VSD 患儿围术期出血、输血以及住院费用和死亡率的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 本研究是一项回顾性的病例对照研究,选取本院于 2013 年 7 月至 2015 年 6 月接受单纯 VSD 行修补术 1 236 名患者,排除在手术室内拔除气管插管的患儿和年龄小于 1 个月的新生儿。所有患者年龄 2 个月~12 岁, ASA 分级 II~III 级。根据患者术中是否应用 TXA 被分为两组:对照组( $n=648$ )和 TXA 组( $n=588$ )。其中,对照组为患者围术期未接受任何抗纤溶治疗; TXA 组为患者诱导后持续泵注 TXA 总量 50~80 mg/kg 至 CPB 结束。

**1.2 麻醉和 CPB 方法** 所有患儿均无麻醉前用药,入室后肌肉注射氯胺酮 7 mg/kg 和阿托品 0.01 mg/kg 或面罩吸入 8%七氟烷,待患儿睫毛反射消失后开放外周静脉,行静脉诱导和气管插管。麻醉诱导用药为咪达唑仑 0.05~0.1 mg/kg,罗库溴铵 0.6~0.9 mg/kg 和芬太尼 10~20  $\mu$ g/kg 或舒芬太尼 1~2  $\mu$ g/kg,麻醉维持采用静吸复合的平衡麻醉。所有患儿在 CPB 下接受 VSD 修补术,复温期间均行平衡超滤,停机后行改良超滤。鱼精蛋白中和肝素比例为 1:0.8~1,以使术后激活全血凝固时间维持在 120~130 s。

**1.3 观察指标** 术前指标包括性别、年龄、身高和体重。术中指标包括 CPB 时间、CPB 阻断时间、手术时间和术中出血量。术后出血量定义为术后胸腔和纵隔引流量的总和,术后引流量小于 0.5 ml/kg 即可拔除胸腔和纵隔引流管;输注红细胞的指征为血红蛋白浓度低于 100 g/L;输注新鲜冰冻血浆的指征为连续两小时测定血栓弹力图提示凝血因子缺乏;输注血小板的时机则遵从于主治医师的医嘱。出血二次开胸的标准为大量出血 2 h 内胸腔和纵隔引流液超过全身血容量的 10%或有心包填塞的临床指征。其他术后指标包括:术后机械通气时间,术后 ICU 停留时间,术后住院时间、住院总花费和死亡率被记录并分析。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验。符合偏态分布的计量资料用中位数(四分位数)表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料用频数和百分比 [ $n(\%)$ ] 表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher's 确切概率检验。出血量和输血量的比较采用一般线性回归分析,输血率的比较采用多元 logistic 回归分析。其中年龄、体重、CPB 时间、CPB 阻断时间和手术时间为回归分析的协变量。 $P<0.05$  为差异有统计学意义的标准。

## 2 结果

**2.1 一般临床资料** 共纳入 1 236 名接受单纯 VSD 行修补术的患儿,其中,对照组( $n=648$ )和 TXA 组( $n=588$ )。患者的一般临床资料见表 1。两组患者间的性别、年龄、身高和体重差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与对照组比较, TXA 组 CPB 时间( $P=0.020$ )、CPB 阻断时间( $P=0.028$ )和手术时间( $P=0.004$ )显著延长,差异有统计学意义。

表 1 患者的一般临床资料( $\bar{x}\pm s$ )

| 项目             | 对照组<br>( $n=648$ ) | TXA 组<br>( $n=588$ ) | $P$ 值 |
|----------------|--------------------|----------------------|-------|
| 男性 [ $n(\%)$ ] | 363 (56.02)        | 341 (57.99)          | 0.484 |
| 年龄 (岁)         | 2.56 $\pm$ 1.99    | 2.53 $\pm$ 2.00      | 0.794 |
| 身高 (cm)        | 87.70 $\pm$ 17.40  | 87.22 $\pm$ 17.66    | 0.627 |
| 体重 (kg)        | 12.44 $\pm$ 5.09   | 12.28 $\pm$ 5.16     | 0.579 |
| CPB 时间 (min)   | 61.99 $\pm$ 25.01  | 65.31 $\pm$ 24.78    | 0.020 |
| CPB 阻断时间 (min) | 38.23 $\pm$ 19.83  | 40.65 $\pm$ 18.85    | 0.028 |
| 手术时间 (min)     | 140.77 $\pm$ 35.15 | 146.88 $\pm$ 36.71   | 0.004 |



**2.2 出血量和输血量的一般线性回归分析** 两组患者术中出血量的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。TXA 组术后出血量与对照组比较显著减少且有统计学意义。TXA 组的红细胞输注量与对照组比较显著降低。TXA 组的血浆输注量与对照组比较显著降低。两组患者间的血小板输注量差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 输血率的多元 logistic 回归分析** 对照组和 TXA 组红细胞输注率分别为 71.45% 和 62.59%，TXA 显著降低患者的红细胞输注率；对照组和 TXA 组血浆输注率分别为 62.96% 和 54.59%，TXA 显著降低患者的血浆输注率，术中应用 TXA 为保护因素。两组患者间的血小板输注率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

**2.4 术后临床资料** 对照组和 TXA 组的术后机械通气时间、术后 ICU 停留时间、术后住院时间组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。对照组和 TXA 组的平均住院总花费、因出血而二次开胸的发生率和死亡

率两组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 4。

### 3 讨论

大量出血和异体输血是小儿心脏手术后并发症和死亡率增加的独立危险因素。抗纤溶治疗,包括 TXA、氨基己酸和抑肽酶,是减少小儿心脏外科手术出血和输血的重要措施<sup>[3]</sup>。众所周知,抑肽酶是三者之中最为有效的药物,曾得到广泛的应用。然而,由于抑肽酶增加心脏手术围术期不良事件的发生率和死亡率,于 2008 年被停用。抑肽酶停用以来, TXA 得到广泛应用和深入研究。TXA 是一种人工合成的赖氨酸类似物,可与纤溶酶原上的赖氨酸结合位点竞争性结合,从而阻断纤溶酶原的激活,限制其对纤维蛋白的结合水解,从而起到抗纤维蛋白溶解的作用。TXA 亦可以通过防止纤溶酶引起的小血小板激活,进一步发挥其血液保护的作用<sup>[8]</sup>。目前, TXA 成为减少心脏外科围术期出血和异体血输注的主要措施。

表 2 患者的出血量和输血量( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目         | 对照组 (n=648) | TXA 组 (n=588) | P 值    | MD (95%CI)          |
|------------|-------------|---------------|--------|---------------------|
| 术中出血量 (ml) | 56.52±0.86  | 55.98±0.91    | 0.665  | 0.54 (-1.92, 3.01)  |
| 术后出血量 (ml) | 111.39±2.50 | 97.87±2.63    | <0.001 | 13.52 (6.38, 20.64) |
| 红细胞 (U)    | 1.27±0.04   | 1.07±0.04     | <0.001 | 0.20 (0.10, 0.30)   |
| 血浆 (ml)    | 65.13±1.95  | 54.92±2.05    | <0.001 | 10.21 (4.64, 15.78) |
| 血小板 (U)    | 0           | 0.02±0.01     | 0.286  | -0.02 (-0.05, 0.01) |

表 3 患者的输血率[n(%)]

| 项目  | 对照组 (n=648) | TXA 组 (n=588) | P 值    | OR (95%CI)           |
|-----|-------------|---------------|--------|----------------------|
| 红细胞 | 463 (71.45) | 368 (62.59)   | <0.001 | 0.666 (0.524, 0.846) |
| 血浆  | 408 (62.96) | 321 (54.59)   | 0.001  | 0.668 (0.526, 0.847) |
| 血小板 | 0           | 1 (0.17)      | 0.294  | --                   |

表 4 患者的术后临床资料

| 项目              | 对照组 (n=648) | TXA 组 (n=588) | P 值   |
|-----------------|-------------|---------------|-------|
| 术后机械通气时间 (h)    | 4 (3~6)     | 4 (3~6)       | 0.535 |
| 术后 ICU 停留时间 (d) | 1 (1~2)     | 1 (1~2)       | 0.185 |
| 术后住院时间 (d)      | 7 (7~7)     | 7 (7~8)       | 0.235 |
| 住院总花费 (万元)      | 2.86±0.711  | 2.92±0.55     | 0.077 |
| 二次开胸 [n(%)]     | 3 (0.46)    | 1 (0.17)      | 0.365 |
| 死亡 [n(%)]       | 0           | 1 (0.17)      | 0.294 |

本研究是一项大样本的回顾性病例对照研究,共连续纳入 1 236 名单纯 VSD 患儿。排除新生儿由于其血液系统尚未发育成熟,较其他年龄段儿童更易发生出血紊乱<sup>[9]</sup>;排除在手术室拔除气管插管的患儿,由于已有研究证实,超快通道麻醉可以降低小儿心脏手术的住院费用<sup>[10]</sup>,从而减少混杂因素对 TXA 有效性和费用分析的干扰。目前,国际上 TXA 的给药剂量和方案尚无统一标准,本中心患儿诱导后持续泵注总量 50~80 mg/kg TXA 至 CPB 结束。这与美国儿童医院 TXA 在心脏手术中的应用方案类似<sup>[11]</sup>。

本研究发现 TXA 可以有效的降低 VSD 患儿术后的出血量(MD:13.52 ml,  $P < 0.001$ ),围术期红细胞(MD:0.20 U,  $P < 0.001$ )和血浆(MD:10.21 ml,  $P < 0.001$ )的输注量;以及围术期红细胞(OR:0.666,  $P < 0.001$ )和血浆(OR:0.668,  $P = 0.001$ )的输注率。近年来,越来越多的研究已经证实, TXA 可以降低小儿心脏手术围术期的出血和异体血制品输注。然而,Meta 分析的亚组分析显示,由于数据的异质性较大, TXA 对于非紫绀型先天性心脏病患儿围术期的出血没有影响,对输血的影响尚不明确<sup>[7]</sup>。Giordano 等的一项回顾性研究<sup>[12]</sup>,亚组分析 108 名非紫绀型先天性心脏病患儿,发现 TXA 对非紫绀型先天性心脏病患儿围术期异体血制品的输注没有影响;然而, TXA 有降低非紫绀型先天性心脏病患儿围术期红细胞输注量和输注率的趋势。本研究进一步扩大样本量,足够大的样本量得以充分说明 TXA 在 VSD 等非紫绀型先天性心脏病患儿术中应用的有效性,但今后还需前瞻性随机对照研究的探讨。

另外,本研究还发现 TXA 对 VSD 患儿术后机械通气时间、术后 ICU 停留时间、术后住院时间和住院死亡率没有影响,这与 Shimizu 等<sup>[5]</sup>的前瞻性研究和 Giordano 等<sup>[12]</sup>的回顾性研究结果相一致。目前,大量研究已经证实 TXA 可以降低大关节置换术的手术费用<sup>[13]</sup>。然而, TXA 对于小儿心脏手术费用影响的报道还很少。本研究进一步发现, TXA 对于 VSD 患儿接受 VSD 修补术的住院费用没有影响。

本研究观察重点明确,样本量大,但仍存在一定的局限性。首先,本研究为回顾性病例对照研究,虽然应用了回归分析的统计学方法,仍不可避免的存在其他混杂偏倚的干扰;其次,由于中国的特殊国情,血小板的储备量少且花费较高,因此,围术期血小板的输注并不规范。在此,笔者将不把围术期血小板的输注量和输注率作为主要观察指标,仅作参

考提示。

综上所述,本研究为连续入选的大样本回顾性研究,应用回归分析的统计学方法,充分证实了 TXA 可降低 VSD 患儿围术期出血和输血的风险,对住院费用和住院死亡率没有影响。

## 参考文献:

- [1] Grassin-Delye S, Couturier R, Abe E, *et al*. A practical tranexamic acid dosing scheme based on population pharmacokinetics in children undergoing cardiac surgery[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(4):853-862.
- [2] Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, *et al*. Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(22):2133-2144.
- [3] Siemens K, Sangaran DP, Hunt BJ, *et al*. Strategies for prevention and management of bleeding following pediatric cardiac surgery on cardiopulmonary bypass: A scoping review[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2018, 19(1):40-47.
- [4] Koster A, Faraoni D, Levy JH. Antifibrinolytic therapy for cardiac surgery: An update[J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(1):214-221.
- [5] Shimizu K, Toda Y, Iwasaki T, *et al*. Effect of tranexamic acid on blood loss in pediatric cardiac surgery: a randomized trial[J]. *J Anesth*, 2011, 25(6):823-830.
- [6] Basta MN, Stricker PA, Taylor JA. A systematic review of the use of antifibrinolytic agents in pediatric surgery and implications for craniofacial use[J]. *Pediatr Surg Int*, 2012, 28(11):1059-1069.
- [7] Faraoni D, Willems A, Melot C, *et al*. Efficacy of tranexamic acid in paediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42(5):781-786.
- [8] Ng W, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47(4):339-350.
- [9] Lin CY, Shuhaiber JH, Loyola H, *et al*. The safety and efficacy of antifibrinolytic therapy in neonatal cardiac surgery[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0126514.
- [10] 王嵘, 王伟鹏, 李立环. 小儿先天性心脏病快速通道麻醉与常规麻醉的对比研究[J]. *中国微创外科杂志*, 2008, 8(5):419-427.
- [11] Nishijima DK, Monuteaux MC, Faraoni D, *et al*. Tranexamic acid use in united states children's hospitals[J]. *J Emerg Med*, 2016, 50(6):868-874.
- [12] Giordano R, Palma G, Poli V, *et al*. Tranexamic acid therapy in pediatric cardiac surgery: A single-center study[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(4):1302-1306.
- [13] Ramkumar DB, Ramkumar N, Tapp SJ, *et al*. Pharmacologic hemostatic agents in total joint arthroplasty—a cost-effectiveness analysis[J]. *J Arthroplasty*, 2018.

(收稿日期:2018-04-01)

(修订日期:2018-04-23)

## · 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.03.07

## 康斯特保护液与含血停搏液在瓣膜置换并 Cox 迷宫Ⅲ型手术中心肌保护的临床效果

仇冰梅, 张 雷, 孙 磊, 张晓华, 王常田, 许 飏, 吴海卫, 周志强, 申 翼, 李德闽

**[摘要]:**目的 总结康斯特保护液(HTK 液)与含血停搏液在心脏瓣膜置换合并 Cox 迷宫Ⅲ型手术中心肌保护及临床效果。方法 回顾 2015 年 7 月至 2018 年 1 月心脏瓣膜病合并心房纤颤患者同期行 Cox 迷宫Ⅲ型手术治疗的 42 例患者,按其术中心肌保护时采用不同的灌注液分为两组:4:1 含血心脏停搏液组( $n=21$ )和 HTK 液组( $n=21$ )。分别收集术前(T1)、开放升主动脉后 10 min(T2)、术后 24 h(T3)、术后 48 h(T4)心肌酶谱肌酸激酶(CK)、心肌型肌酸激酶同工酶(CKMB)、血清肌钙蛋白 I(cTnI)浓度,以及围术期心律失常发生率、机械通气、ICU 时间、开放升主动脉后、出院前窦性心律恢复情况、术后并发症及预后等情况。结果 全组患者围术期无死亡,平均主动脉阻断时间 HTK 液组比含血停搏液组为( $107.7\pm 10.7$ )min vs( $111.7\pm 11.4$ )min,平均体外转流时间( $171.5\pm 16.3$ )min vs( $169.1\pm 15.5$ )min。HTK 液组患者平均灌注量( $1905\pm 255.9$ )ml,含血停搏液组患者平均灌注( $5.09\pm 0.62$ )次,平均灌注( $3081\pm 369.6$ )ml。两组患者血液中 CK、CKMB、cTnI 浓度在升主动脉开放后均显著升高( $P<0.01$ ),术后 24 h 仍然处于较高水平( $P<0.01$ ),术后 48 h 开始呈下降趋势。HTK 液组 cTnI 浓度在术后 24 h 时间点显著低于含血停搏液组( $P<0.01$ ),在费用上明显高于含血停搏液组为( $1.45\pm 0.21$ )万元 vs( $0.82\pm 0.12$ )万元( $P<0.01$ )。两组术中均无左房出血等并发症,含血停搏液组术后除 1 例出现缺氧性脑功能障碍,经呼吸机支持治疗 1 周及高压氧治疗 2 周后恢复,其余均在术后 24 h 内拔除气管插管。随访两组患者术后生活质量无明显差异。结论 HTK 液与 4:1 含血停搏液在心脏瓣膜病合并心房纤颤患者 Cox 迷宫Ⅲ型手术中都具有较好的心肌保护效果;HTK 液组围术期心肌酶谱指标 cTnI 浓度在术后 24 h 显著低于含血停搏液组,其心肌保护效果优于含血停搏液组。

**[关键词]:** 心脏瓣膜病;心房纤颤;Cox 迷宫Ⅲ型手术;心肌保护;HTK 液;含血停搏液

### The cardioprotective effects of HTK solution and conventional blood cardioplegia in patients with atrial fibrillation undergoing valvular replacement and Cox maze Ⅲ procedure

Qiu Bingmei, Zhang Lei, Sun Lei, Zhang Xiaohua, Wang Changtian, Xu Biao, Wu Haiwei,

Zhou Zhiqiang, Shen Yi, Li Demin

Department of Cardiothoracic Surgery, Jinling Hospital Clinical Medicine School of Nanjing University,  
Jiangsu Nanjing 210002, China

Corresponding author: Li Demin, Email: dr.demin@126.com

**[Abstract]: Objective** To compare the cardioprotective effects and clinical outcomes of HTK solution and conventional blood cardioplegia in patients with atrial fibrillation undergoing valvular replacement and Cox maze Ⅲ procedure. **Methods** From Jan 2015 to Jan 2018, 42 patients in our department undergoing valvular replacement or valvular plasty and Cox maze Ⅲ procedure were reviewed. Patients were divided into two groups according to different cardioplegia and myocardial perfusion methods: 4:1 conventional blood cardioplegia group and HTK group. Serial blood samples were obtained for detecting serum concentrations of creatine kinase (CK), MB isoenzyme of creatine kinase (CKMB), and cardiac troponin I (cTnI). Data of clinical outcomes, such as postoperative mortality, the incidence of arrhythmia and ICU stay, the recovery of sinus rhythm, postoperative complications and prognosis, were also recorded. **Results** There were no deaths in both groups. The volume of blood cardioplegia was  $3081\pm 369.6$ ml, and the frequency was  $5.09\pm 0.62$ , the volume of HTK solution was  $1905\pm 255.9$ ml. There were no significant differences according to postoperative ventilation time, ICU stay and early postoperative life quality between the two groups. The cardiopulmonary bypass cost was significantly higher in

作者单位: 210002 南京, 南京大学医学院附属金陵医院(南京总医院)心胸外科

通讯作者: 李德闽, Email: dr.demin@126.com



HTK group than in blood cardioplegia group ( $1.45 \pm 0.21$  vs  $0.82 \pm 0.12$  ten thousand yuan). HTK group had lower cTnI at 24h after operation compared to blood cardioplegia group. **Conclusion** Both blood cardioplegia and HTK solution have the same clinical outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing valvular replacement and Cox maze III procedure, but HTK may be superior for the recovery of heart function compared to blood cardioplegia.

**[Key words]:** Valvular heart disease; Atrial fibrillation; Cox maze III procedure; Myocardial preservation; HTK solution; Blood cardioplegia

Cox 迷宫 (Cox maze, CM) III 型手术是治疗心房纤颤 (atrial fibrillation, AF) 的金标准<sup>[1]</sup>。目前外科治疗 AF 的主流术式 CM IV 型手术, CM IV 型采用其它能量, 如射频消融、冷冻等取代 CM III 型的切和缝方法, 使手术及操作得以简化<sup>[2]</sup>。但目前主流应用钳夹射频方法并不能确保心房壁完全透壁损伤的可靠性, 临床大组病例报道亦证实 CM III 型手术疗效优于 CM IV<sup>[3-4]</sup>, 但操作相对比较复杂, 难度系数高, 心肌缺血时间较长, 故对心肌保护有更高的要求, 因此, 良好的术中心肌保护至关重要。由于目前国内较少单位开展瓣膜置换同期行 CM III 手术治疗 AF, 因此 HTK 液及含血心脏停搏液两类停搏液在这类心脏手术中心肌保护效果孰优孰劣仍然没有定论, 本文就瓣膜病合并 AF 患者同期行 CM III 手术的心肌保护效果、预后及临床转归作一回顾性总结, 为临床 AF 迷宫手术心肌保护提供一些借鉴。

## 1 资料与方法

**1.1 资料** 回顾 2015 年 7 月至 2018 年 1 月本科心脏瓣膜病合并 AF 同期行体外循环下瓣膜置换+CM III 型手术的 42 名患者进行病例对照研究, 根据术中心肌保护时采用不同的灌注液分为两组: HTK 液组 ( $n=21$ ), 含血停搏液组 ( $n=21$ )。剔除合并严重系统性疾病、二次手术、严重冠心病、高血压和糖尿病的病例。两组患者一般资料见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料的比较 ( $n=21$ )

| 项目         | HTK 液组          | 含血停搏液组          | P 值  |
|------------|-----------------|-----------------|------|
| 男/女 (n)    | 10/11           | 8/13            |      |
| 年龄 (岁)     | $58.2 \pm 9.9$  | $59.6 \pm 8.6$  | 0.62 |
| 体重 (kg)    | $62.8 \pm 14.3$ | $65.7 \pm 11.6$ | 0.42 |
| 左房内径 (mm)  | $53.8 \pm 10.8$ | $54.5 \pm 11.2$ | 0.65 |
| 左室左右径 (mm) | $49.2 \pm 6.3$  | $49.9 \pm 7.8$  | 0.71 |
| EF 值 (%)   | $56 \pm 5.3$    | $59 \pm 3.8$    | 0.45 |
| NAHY 心功能分级 |                 |                 |      |
| II 级 (n)   | 8               | 6               |      |
| III 级 (n)  | 12              | 13              |      |
| IV 级 (n)   | 1               | 2               |      |
| 房颤病程 (年)   | $5.6 \pm 3.2$   | $6.7 \pm 2.9$   | 0.55 |

**1.2 体外循环及心肌保护方法** 所有手术均由同一组术者、麻醉及体外循环医生完成。麻醉为静吸复合全麻, 桡动脉和右锁骨下静脉穿刺置管监测动脉压和中心静脉压。采用美国 Medtronic affinity-541 型膜式氧合器, 预充液组成为 1 500 ml 醋酸林格液, 500 mg 甲泼尼龙, 白蛋白 10~20 g。手术全程使用意大利 Sorin Electa 型血液回收机装置进行血液洗涤和回收, 术中灌注流量  $2.2 \sim 2.4 \text{ L}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$  灌注, 转中红细胞比容 (HCT) 不低于 0.21, 老年患者不低于 0.24, 采用意大利 Sorin BLS 805 超滤器常规超滤。采用胸部正中切口, 升主动脉远端及上、下腔静脉分别插管建立体外循环, 在膈肌返折处分离将下腔静脉管尽可能插向远端。完成右房消融后降温, 当鼻咽温度降至  $32^\circ\text{C}$  阻断主动脉及上、下腔静脉, 主动脉根部灌注冷血停搏液或 HTK 液保护心肌, HTK 液组灌注  $4 \sim 8^\circ\text{C}$  的 HTK 液, 单次灌注剂量为  $30 \text{ ml/kg}$ , 在灌注过程中用吸引管从冠状静脉窦将 HTK 液吸走, 开始灌注压力 100 mm Hg 左右, 心脏停跳后灌注压力减至 50 mm Hg 左右, 灌注总时间为 6~8 min。含血停搏液组 (晶体停搏液配方: 生理盐水 500 ml、10% KCl 40 ml、25%  $\text{MgSO}_4$  2 ml、5%  $\text{NaHCO}_3$  20 ml、普鲁卡因 200 mg) 灌注  $4 \sim 8^\circ\text{C}$  的 4:1 含血停搏液, 首次  $20 \text{ ml/kg}$ , 15~20 min 复灌一次, 剂量为  $10 \text{ ml/kg}$ , 开放升主动脉之前温血灌注 500 ml。迷宫手术操作完毕后行其余心脏手术。所有心内操作结束后排出左心系统气体开放升主动脉, 逐渐复温并停机, 手术结束前右室表面常规放置临时起搏导线, 鱼精蛋白中和肝素, 止血关胸, 安返 ICU。

**1.3 数据采集** 收集记录两组患者术中和术后相关数据, 包括体外循环时间、升主动脉阻断时间、停搏液灌注量、灌注次数和总的灌注时间、开放主动脉后的复苏、复律 (率)、呼吸机辅助时间、ICU 滞留时间、体外循环费用, 术后一周和出院前的心电图、住院期间的并发症, 以及术后三个月的随访情况; 收集术前 (T1)、开放升主动脉后 10 min (T2)、术后 24 h (T3)、术后 48 h (T4) 患者的肌酸激酶 (creatinine kinase, CK)、心肌型肌酸激酶同工酶 (cardiac creatine

kinase isoenzyme, CKMB)、心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 浓度等酶学指标。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 17.0 统计软件学处理, 计数资料采用均数 $\pm$ 标准差 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 非正态分布资料转化为近似正态分布资料后进行统计学处理, 组内采用方差分析和  $q$  检验的统计学方法, 等级资料进行秩和检验, 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者术中一般情况比较** 两组患者的手术方式、体外循环中的一般情况、心肌保护放方法及复苏后状况见表 2。

**2.2 两组患者心肌酶学指标比较** 两组患者血液中 CK、CKMB、cTnI 浓度在 T2 均明显增高, 在 T3 仍然处于较高水平, T4 均呈现下降趋势, 与 T1 比较, 两组均具有统计学差异 ( $P<0.01$ ); HTK 液组在各

监测时间点血生化指标稍低于含血停搏液组, cTnI 浓度在 T3 显著低于含血停搏液组 ( $P<0.01$ )。具体见表 3。

**2.3 两组患者围术期情况比较** 两组患者无术中及术后早期死亡。呼吸机和 ICU 滞留时间、住院期间并发症情况, 以及体外循环费用见表 4。含血停搏液组术后出现缺氧性脑功能障碍 1 例, 呼吸机支持治疗 1 周及高压氧治疗 2 周后恢复。

**2.4 两组患者心律失常发生情况比较** 术后早期: HTK 液组窦性心动过缓 7 例, AF 1 例经胺碘酮药物治疗转为窦性, 出院时 21 例均为窦性心律; 含血停搏液组窦性心动过缓 6 例, AF 2 例, 出院前含血停搏液组 19 例为窦性心律, 2 例仍为房扑心律。术后 3 个月; 随访期间患者无死亡。心电图复查 HTK 液组 AF 复发 1 例, 含血停搏液组 1 例仍为房扑, 其余均为窦性心律。

表 2 两组患者体外循环术中情况的比较 ( $n=21$ )

| 项目                 | HTK 液组            | 含血停搏液组            | P 值   |
|--------------------|-------------------|-------------------|-------|
| 手术方式               |                   |                   |       |
| MVR (n)            | 7                 | 5                 |       |
| MVR+左房血栓清除 (n)     | 2                 | 2                 |       |
| MVR+TVP (n)        | 10                | 11                |       |
| MVR+TVP+左房部分切除 (n) | 1                 | 0                 |       |
| MVR+ AVR (n)       | 0                 | 1                 |       |
| MVR+AVR+TVP (n)    | 1                 | 2                 |       |
| 体外循环时间 (min)       | 171.5 $\pm$ 16.3  | 169.1 $\pm$ 15.5  | 0.63  |
| 升主动脉阻断时间 (min)     | 107.7 $\pm$ 10.7  | 111.7 $\pm$ 11.4  | 0.25  |
| 心肌保护液用量 (ml)       | 1 905 $\pm$ 255.9 | 3 081 $\pm$ 369.6 | <0.01 |
| 灌注次数 (次)           | 1                 | 5.09 $\pm$ 0.62   | <0.01 |
| 总灌注时间 (min)        | 6.7 $\pm$ 0.35    | 9.3 $\pm$ 0.83    | <0.01 |
| 开放升主动脉后自动复跳 (n)    | 17                | 15                |       |
| 开放升主动脉后心律失常 (n)    | 4                 | 6                 |       |
| 停机后复跳率 (%)         | 95.2              | 90.5              |       |
| 停机后起搏心律/自主心律 (n)   | 11/10             | 12/9              |       |

注: MVR: 二尖瓣置换; MVP: 二尖瓣成形; TVP: 三尖瓣成形; AVR: 主动脉瓣置换。

表 3 两组患者 CK、CKMB、cTnI 的比较 ( $n=21, \bar{x}\pm s$ )

| 项目   | CK (U/L)          |                   |      | CKMB ( $\mu$ g/L) |                  |      | cTnI ( $\mu$ g/L) |                  |       |
|------|-------------------|-------------------|------|-------------------|------------------|------|-------------------|------------------|-------|
|      | HTK 液组            | 含血停搏液组            | P 值  | HTK 液组            | 含血停搏液组           | P 值  | HTK 液组            | 含血停搏液组           | P 值   |
| T1   | 66.26 $\pm$ 13.06 | 63.26 $\pm$ 12.24 | 0.45 | 12.57 $\pm$ 1.62  | 11.18 $\pm$ 1.65 | 0.09 | 1.54 $\pm$ 0.07   | 1.54 $\pm$ 0.08  | 0.95  |
| T2   | 1 114 $\pm$ 163.1 | 1 210 $\pm$ 172.3 | 0.07 | 47.42 $\pm$ 7.93  | 46.82 $\pm$ 8.22 | 0.81 | 78.73 $\pm$ 8.19  | 80.19 $\pm$ 6.39 | 0.07  |
| T3   | 1 509 $\pm$ 191.3 | 1 584 $\pm$ 196.2 | 0.22 | 30.81 $\pm$ 2.54  | 31.46 $\pm$ 3.07 | 0.08 | 50.85 $\pm$ 3.19  | 56.45 $\pm$ 4.40 | <0.01 |
| T4   | 115.1 $\pm$ 17.93 | 121.3 $\pm$ 21.69 | 0.06 | 13.93 $\pm$ 1.85  | 13.65 $\pm$ 2.09 | 0.64 | 9.85 $\pm$ 0.79   | 10.13 $\pm$ 1.62 | 0.06  |
| P 值* | <0.01             | <0.01             |      | 0.02              | <0.01            |      | <0.01             | <0.01            |       |

注: \* P 为 T4 与 T1 比较。

表 4 两组研究对象临床转归情况的比较 (n=21)

| 项目           | HTK 液组     | 含血停搏液组     | P 值   |
|--------------|------------|------------|-------|
| 呼吸机辅助时间 (h)  | 22.24±2.32 | 24.36±3.54 | 0.65  |
| ICU 滞留时间 (d) | 2.68±0.87  | 3.03±0.64  | 0.54  |
| 围术期死亡 (n)    | 0          | 0          |       |
| 住院期间并发症情况    |            |            |       |
| 肾衰竭 (n)      | 1 *        | 1          |       |
| 血红蛋白尿 (n)    | 1          | 1          |       |
| 呼吸衰竭 (n)     | 0          | 0          |       |
| 脑功能障碍 (n)    | 0          | 1          |       |
| 术后心律失常 (n)   | 1          | 1          |       |
| 出院时心律失常 (n)  | 0          | 2          |       |
| 随访期间心律失常 (n) | 1          | 2          |       |
| 体外循环费用 (万元)  | 1.45±0.21  | 0.82±0.12  | <0.01 |

注: \* 为行连续肾替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT)。

3 讨 论

AF 在临床上是一种常见的心律失常,在人群中的患病率为 0.5%~1.0%,在重症瓣膜患者中约 45%~60%合并 AF,AF 病程一般都较长,本组患者病程长达 3~9 年,长期的容量负荷以及压力负荷重会导致患者心肌严重受损,心功能严重下降,且伴有不同程度的其他疾病和重要脏器功能不全,如果 AF 持续存在,左心房会失去主动泵血功能,使心输出量减少 20%,另外,由于左心房失去主动泵血的功能导致回流入左心房的血液流速减慢,在左心耳处容易形成血栓,而血栓一旦脱落,则可能导致脑血管栓塞甚至死亡,AF 患者脑中中风发病率是非 AF 患者的 3~5 倍<sup>[5]</sup>。笔者回顾性分析的这些患者一般心功能相对较差,除了瓣膜置换同期还要进行 AF 迷宫手术,手术时间长,出血风险大,需要更长时间的体外循环,心肌保护策略尤为重要。

目前治疗 AF 的方法有射频消融术、冷冻消融术、微波消融术、超声消融术、激光消融术、胸腔镜下外科消融术以及迷宫手术等等。由于 CM III 采用切和缝的方法使其术式复杂,延长了体外转流及主动脉阻断时间,增加了出血的风险性,从而未能普及应用<sup>[6]</sup>。以二尖瓣为主要病变的患者伴发 AF 高达 30%~50%,在原发瓣膜疾病进行手术时若不同期进行 AF 治疗,对其近远期疗效均带来极大的不利影响。新近的美国心脏协会/美国心脏病学会在 AF 治疗指南里对有症状的 AF 患者均建议在接受心脏手术时,应同时进行 AF 治疗<sup>[7]</sup>。目前外科治疗 AF 的主流术式 CM IV 型手术,以射频等能量代替切和缝,术式相对简单,阻断时间也较 CM III 短,但其治

疗二尖瓣合并 AF 术后免除 AF 发生率为 70%~76%<sup>[3-4,8]</sup>,而 CM III 则达 87%~97%<sup>[1,4,8]</sup>,二种术式效果有显著差异。正是由于 CM III 手术相对比较复杂,难度系数高,心肌缺血时间较长,心肌顿抑、心肌细胞凋亡和坏死的发生率大大提高这些特殊原因,这也是笔者选择心脏瓣膜病合并心房 AF 者同期行 CM III 手术治疗的患者纳入研究而剔除了相对简单的 CM IV 手术治疗患者的原因,CM III 手术对心肌保护有更高的要求,因此良好的术中心肌保护至关重要。目前国内极少单位开展瓣膜置换合并 CM III 手术,因此,希望通过回顾对比以期对国内此类手术的心肌保护提供临床经验及使用证据。

选择合适的心肌保护液对于手术的成功和患者的顺利康复都有至关重要的作用,HTK 液是 1975 年由德国 Bretschneider 教授及其同事发明,在 1979 年在低钠微钙的基础上增加了组氨酸/组氨酸盐缓冲系统、 $\alpha$ -酮戊二酸等改良而成,“平衡作用”是 HTK 液的显著特点,它能使血管内腔隙及组织腔隙得到完全灌注,最终导致细胞内外温度、离子、氧代谢的平衡,想达到比较好的灌注效果,必须需要足够的灌注时间和灌注容量<sup>[9]</sup>,心脏需要的灌注量为其重量的 2~3 倍,这也是与其他停搏液相比 HTK 液用量较大的原因,大约 30 ml/kg。研究显示:充分的细胞内外离子平衡需要 3~5 min,细胞内外温度平衡需要 2~4 min,氧代谢平衡需要 5~7 min。因此 HTK 液灌注时间应维持 6~8 min,才能起到较好的心肌保护效果。优点是只需要灌注一次,就可以达到 2~3 h 的心肌保护效果,方便,持久且不影响术者操作,但是费用也比较高。而含血停搏液因手术阻断时间较长,需要多次打断术者操作灌注心肌保护液,对术野



也有一定的影响,优点是价格比较低廉。在保证心肌保护确切的前提下为患者节约费用也是体外循环医生应该考虑的范畴,两种停搏液各有特点,孰优孰劣,目前尚无定论。Sakata<sup>[10]</sup>等对 46 例二尖瓣置换术的患者通过临床试验比较了 HTK 液与含血停搏液的心肌保护作用,结果发现 HTK 液组主动脉开放后心脏自动复跳率高于含血停搏液组,起搏器使用率含血停搏液组高于 HTK 液组,停体外循环时两组正性肌力药物使用无差别。近年来不少临床研究发现,HTK 液的单次灌注心肌保护效果可能并不优于含血停搏液的多次灌注效果。对于胸部大血管手术、瓣膜置换以及其他相对复杂的成人心脏手术,含血停搏液的多次灌注心肌保护效果与 HTK 液的单次灌注心肌保护效果相当。心肌损伤时,CK 增高可能缺乏特异性,因为它还存在于胃肠道和骨骼肌,CKMB 对心肌有更高的敏感性,它在心肌含量相对较高,约占心肌酶的 20%,在心肌损伤后 4~8 h 内就会升高,2~3 天恢复正常<sup>[11]</sup>。cTnI 更敏感,特异性更强,当心肌细胞缺血损伤时迅速释放入血,其浓度变化与心肌缺血的程度呈正相关,是目前为止特异性最强的心肌损伤标志物<sup>[12-13]</sup>,因此同时检测 CK、CKMB 和 cTnI 可以更好的反映心肌损伤程度。本研究发现,两组患者血液中 CK、CKMB、cTnI 浓度在开放升主动脉后 10 min 均明显增高,在术后 24 h 仍然处于较高水平,术后 48 h 均呈现下降趋势,与术前比较,两组均具有统计学差异,HTK 液组围术期心肌酶谱指标较含血停搏液稍低,cTnI 浓度在术后 24 h 显著低于含血停搏液组,说明 HTK 液在心脏瓣膜病合并心房纤颤患者在瓣膜置换和 Cox 迷宫Ⅲ型手术治疗中心肌保护效果略优于含血停搏液组。

两组患者术后均无死亡,均无永久起搏器安装,HTK 液组与含血停搏液组比较呼吸机辅助时间、ICU 停留时间、住院期间并发症、术后房颤复发率等临床转归方面并无显著差异,但是 HTK 液组体外循环费用明显高于含血停搏液组,导致患者最终的住院费用增加,因此在获得较好的心肌保护的前提下为患者节省费用,不增加患者的经济负担也是体外循环医生应该考虑的范畴。

综上所述,HTK 液与含血停搏液在心脏瓣膜病合并心房纤颤患者行瓣膜置换和 Cox 迷宫Ⅲ型手术中心肌酶学指标 cTnI 浓度在术后 24 h 显著低于含血停搏液组,说明 HTK 液心肌保护效果优于含血停搏液,在临床转归方面相似,没有差异。本研究总例数不多,属于小样本回顾性研究,两种心肌保护效果孰优孰劣还需大数据库的进一步考证。

## 参考文献:

- [1] Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, *et al*. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: Long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 126(6):1822-1828.
- [2] Lawrance CP, Henn MC, Damiano RJ Jr. Surgical ablation for atrial fibrillation: techniques, indications, and results [J]. Curr Opin Cardiol, 2015,30(1): 58-64.
- [3] Stulak JM, Suri RM, Burkhart HM, *et al*. Surgical ablation for atrial fibrillation for two decades: Are the results of new techniques equivalent to the Cox maze III procedure[J]? J Thorac Cardiovasc Surg, 2014,147(5):1478-1486.
- [4] 韩劲松,王辉山,汪曾炜,等. Cox 迷宫Ⅲ型手术治疗风湿性二尖瓣病变伴发心房颤动的安全性和有效性[J]. 中华医学杂志,2016,96(13):1011-1015.
- [5] Saposnik G, Gladstone D, Raptis R, *et al*. Atrial fibrillation in ischemic stroke; predicting response to thrombolysis and clinical outcomes [J]. Stroke, 2013,44(1):99-104.
- [6] Stulak JM, Schaff HV. The cardiac surgeon as electrophysiologist [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2016,151(2):298-299.
- [7] January CT, Wann LS, Alpert JS, *et al*. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. Circulation, 2014,130(23):2071-2104.
- [8] Lawrance CP, Henn MC, Miller JR, *et al*. Comparison of the stand-alone Cox-Maze IV procedure to the concomitant Cox-Maze IV and mitral valve procedure for atrial fibrillation[J]. Ann Cardiothorac Surg, 2014, 3(1):55-61.
- [9] Preusse CJ, Gebhard MM, Bretschneider HJ. Myocardial "equilibration processes" and myocardial energy turnover during initiation of artificial cardiac arrest with cardioplegic solution - reasons for a sufficiently long cardioplegic perfusion [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 1981,29(2):71-76.
- [10] Sakata J, Morishita K, Ito T, *et al*. Comparison of Clinical Outcome Between HTK solution and Cold Blood Cardioplegic Solution in Mitral Valve Replacement [J]. J Card Surg,1998,13(1):43-47.
- [11] 李佳春,王加利,高长青,等. 机器人体外循环下心脏手术的心肌灌注方法及效果[J].中国体外循环杂志,2011,9(4):193-195
- [12] Caputo M, Dihmis W, Birdi I, *et al*. Cardiac troponin T and troponin I release during coronary artery surgery using cold crystalloid and cold blood cardioplegia [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 1997, 12(2):254-260.
- [13] Christakis CT, Koch JP, Deemar KA, *et al*. A randomized study of the systemic effects of warm heart surgery[J]. Ann Thorac Surg, 1992,54(3):449-459.

(收稿日期:2017-10-12)

(修订日期:2018-01-24)



## · 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.03.08

门冬氨酸钾镁在心血管外科术中  
及术后保护作用的荟萃分析

曹芳芳, 张海涛, 周宏艳, 杜雨, 张永辉, 王冀

**[摘要]:**目的 评价门冬氨酸钾镁注射液(PMA)在心血管外科围术期(术中及术后)的保护作用效果。方法 计算机检索 Cochrane 图书馆、MEDLINE、Pubmed、Highwire、EMBase、CSJD、CBM、CNKI 等中外生物医学数据库,收集关于 PMA 在心血管外科围术期应用的随机对照试验。按 Cochrane 系统评价方法,评价所纳入研究的文献质量,并提取有效数据后采用 RevMan 5.3 软件进行荟萃分析。结果 纳入 13 项研究,共计 808 例患者,荟萃分析显示:心血管外科围术期给予 PMA 治疗组与对照组相比,PMA 组总的心律失常明显减少( $RR=0.49, 95\%CI:0.26\sim0.92, P=0.03$ ),其中包括房性早搏( $RR=0.11, 95\%CI:0.03\sim0.38, P=0.0006$ )、室性早搏( $RR=0.08, 95\%CI:0.02\sim0.41, P=0.002$ )、窦性心动过速( $RR=0.33, 95\%CI:0.18\sim0.63, P=0.0006$ )、室上性心动过速( $RR=0.54, 95\%CI:0.35\sim0.82, P=0.004$ )发生率明显降低,患者的低心排出量综合征发生率明显降低( $RR=0.37, 95\%CI:0.17\sim0.80, P=0.01$ ),自动复跳率明显升高( $RR=1.52, 95\%CI:1.32\sim1.75, P<0.00001$ );同时,房颤发生率( $RR=0.73, 95\%CI:0.51\sim1.05, P=0.09$ )、室颤( $RR=1.13, 95\%CI:0.82\sim1.58, P=0.43$ )、心肌缺血( $RR=0.78, 95\%CI:0.23\sim2.61, P=0.69$ )发生率,术后死亡率( $RR=0.00, 95\%CI:0.06\sim0.06, P=1.00$ ),两组比较差异无统计学意义。结论 心血管外科围术期中应用 PMA 治疗可减少围术期心律失常、增加自动复跳率及降低低心排出量综合征的发生,发挥镁离子与钾离子的双重保护作用。

**[关键词]:** 门冬氨酸钾镁;心血管外科;Meta 分析

Protective effects of potassium magnesium aspartate during perioperative period  
of cardiac surgery: a meta-analysis

Cao Fangfang, Zhang Haitao, Zhou Hongyan, Du Yu, Zhang Yonghui, Wang Ji

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

Corresponding author: Zhang Haitao, Email: boy8672@163.com

**[Abstract]: Objective** To assess the effects of potassium magnesium aspartate (PMA) on perioperative protection in cardiac surgery. **Methods** Electronic databases including Cochrane library, MEDLINE, Pubmed, Highwire, EMBase, CSJD, CBM and CNKI were searched. A meta-analysis of all randomized controlled trials (RCTs) comparing PMA group with control group in perioperative period of cardiac surgery was performed. Study selection and meta-analysis were conducted according to the Cochrane Handbook for systematic reviews. Data were extracted from these trials by 3 reviewers independently and analyzed by RevMan 5.3 software. **Results**

A total of 13 RCTs including 808 patients were assessed in this study. Compared with control group, the incidence of arrhythmia in PMA group was significantly decreased ( $RR=0.49, 95\%CI:0.26\sim0.92, P=0.03$ ), including atrial premature beats ( $RR=0.11, 95\%CI:0.03\sim0.38, P=0.0006$ ), premature ventricular contractions ( $RR=0.08, 95\%CI:0.02\sim0.41, P=0.002$ ), sinus tachycardia ( $RR=0.33, 95\%CI:0.18\sim0.63, P=0.0006$ ), and supraventricular tachycardia ( $RR=0.54, 95\%CI:0.35\sim0.82, P=0.004$ ). The incidence of low cardiac output was significantly decreased ( $RR=0.37, 95\%CI:0.17\sim0.80, P=0.01$ ), and the auto-rebeat rate of heart was significantly higher ( $RR=1.52, 95\%CI:1.32\sim1.75, P<0.00001$ ). However, there was no significant difference between the two groups in the incidences of atrial fibrillation ( $RR=0.73, 95\%CI:0.51\sim1.05, P=0.09$ ), ventricular fibrillation ( $RR=1.13,$

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院外科 SICU

通讯作者: 张海涛, Email: boy8672@163.com

95% CI:0.82-1.58,  $P=0.43$ ), myocardial ischemia (RR=0.78, 95% CI:0.23-2.61,  $P=0.69$ ) and postoperative mortality (RR=0.00, 95% CI: 0.06-0.06,  $P=1.00$ ). **Conclusion** Perioperative application of PMA in cardiovascular surgery can reduce perioperative arrhythmia, increase the rate of auto-rebeat and reduce the occurrence of low cardiac output, indicating PMA plays a dual role in magnesium and potassium ion protection.

[Key words]: Potassium magnesium aspartate; Cardiovascular surgery; Meta-analysis

心血管外科术后约 15%~40% 的患者会发生心律失常,尤其是心房颤动(房颤)<sup>[1-2]</sup>,室性心律失常约 0.41%~1.40%<sup>[3]</sup>,多与心肌损伤相关,也会造成术后自动复跳率下降、低心排出量综合征发生等,心律失常的诱发因素中电解质失衡(低钾、低镁)很常见。成人心血管外科术后心律失常治疗专家共识指出<sup>[4]</sup>:心血管外科术后早期血钾应该控制在 4.0~5.0 mmol/L,应用镁剂可以减少房性期前收缩的发生,补钾同时适当补充镁剂可减少术后房颤的发生。然而,钾镁的电生理作用必须是钾和镁进入心肌细胞内才能实现,目前研究表明,门冬氨酸钾镁(potassium magnesium aspartate, PMA)可以快速补充细胞内的钾镁离子,提供细胞能量,激活细胞功能,治疗心脏疾病并提高生存率<sup>[5]</sup>。门冬氨酸与细胞具有很强的亲和力,可作为镁离子的载体,使镁离子快速进入细胞内,发挥电生理作用。同时钾镁联合抗心律失常药物可以提高房颤的转复率,并且降低抗心律失常药物的不良反应。

心血管外科围术期系统性应用 PMA 的研究不多,国内研究较国外多,且围术期的保护作用结果不完全统一。本研究旨在通过荟萃分析的方法,综合目前的研究,对 PMA 在心血管外科围术期的保护作用做一系统评价。

## 1 资料与方法

**1.1 文献检索** 查阅 1993 年 1 月至 2018 年 2 月发表的关于 PMA 在心血管外科围术期应用的随机对照试验。计算机检索 Cochrane 图书馆、MEDLINE、Pubmed、Highwire、EMBase、维普中文科技期刊全文数据库(CSJD)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)。英文检索词包括:potassium magnesium aspartate, magnesium, cardiac surgery, arrhythmia。中文检索词包括:门冬氨酸钾镁,镁,心血管外科,心律失常。

### 1.2 文献筛选

**1.2.1 纳入标准** ①研究 PMA 注射液在心血管外科围术期应用的随机对照试验;②干预措施为试验组采用 PMA 注射液的治疗,对照组给予标准疗法或安慰剂;③文献需提供患者结局指标如总心律失常

发生率(包括房颤、室颤、房性早搏、室性早搏、窦性心动过速、室上性心动过速各自发生率)、24 h 低心排出量综合征发生率、心脏自动复跳率、心肌缺血发生率、死亡率,文献中包含上述指标中的任何一项均可纳入。

**1.2.2 排除标准** ①无对照组试验;②个案报道;③提供信息不完整的、重复发表的文献;④以摘要形式发表或未正式发表的文献;

**1.2.3 数据提取** 两名评价者对入选的文献进行独立筛选。有分歧的通过讨论或由第三位研究者决定是否纳入研究。提取内容包括试验的基本信息、各结局指标等数据。

**1.3 文献质量评价** 按照 Cochrane 协作网系统评价手册来评价纳入文献的质量,包括:随机方法、分配隐藏、盲法实施、结果数据的完整性(失访和退出),用 Jadad 评分进行说明,分数为 1~3 分为低质量,4~7 分为高质量。

**1.4 统计学方法** 采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。先对纳入研究进行异质性检验,检验水准为  $\alpha=0.1$ 。若研究间没有统计学异质性( $P>0.1$ ,  $I^2<50\%$ ),用固定效应模型进行 meta 分析;如有统计学异质性( $P<0.1$ ,  $I^2>50\%$ ),分析原因,并进行亚组分析。对无临床异质性而有统计学异质性的研究,采用随机效应模型。否则采用描述性分析。计数资料采用相对危险度(RR)为疗效分析统计量,各效应量均给出其 95%CI。

## 2 结果

**2.1 纳入研究的基本情况** 本研究严格按照检索策略检索,经过 3 名研究者通过仔细阅读文章标题和摘要排除不相关文献、再阅读全文,查到 PMA 注射液在心血管外科围术期应用的研究最相关的文献 45 篇,剔除 1 篇综述,动物实验 2 篇,前瞻性观察研究 2 篇,回顾性研究 1 篇,5 篇病例报道,排除非纳入标准的 21 篇,最终筛选出符合标准的文章 13 篇(表 1),PMA 在心脏外科围术期应用的总共 808 例患者。纳入研究试验的一般情况见表 1、表 2。11 篇研究对照组采用标准治疗方法,2 篇研究行安慰剂治疗。

表 1 纳入研究文献的基本特征 (n=13)

| 纳入研究<br>(作者名)        | 时间<br>(年) | 试验/对照<br>(n) | 平均年龄(岁)     |             | 对照                     | 随机方法 | 分配隐藏 | 盲法 | 失访/退出 | Jadad 评分 |
|----------------------|-----------|--------------|-------------|-------------|------------------------|------|------|----|-------|----------|
|                      |           |              | 试验          | 对照          |                        |      |      |    |       |          |
| Wulf <sup>[6]</sup>  | 1993      | 105/102      | 60±9        | 58±9        | KCl                    | UC   | UC   | UC | 描述    | 4        |
| 郑慧 <sup>[7]</sup>    | 1996      | 50/50        | 5~50        | 6~40        | KCl+MgCl <sub>2</sub>  | UC   | UC   | UC | 描述    | 4        |
| Ji <sup>[8]</sup>    | 2006      | 20/20        | 59.4±7.6    | 55.8±8.5    | KCl                    | Y    | UC   | UC | 描述    | 5        |
| Piper <sup>[9]</sup> | 2007      | 43/45        | 66±8        | 68±9        | KCl                    | Y    | UC   | Y  | 描述    | 6        |
| 王喆妍 <sup>[10]</sup>  | 2008      | 10/10        | 52±7.5      | 54±6.5      | KCl                    | UC   | UC   | UC | 描述    | 4        |
| 刘明政 <sup>[11]</sup>  | 2008      | 20/20        | 62.3±4.5    | 59.4±6.2    | KCl                    | UC   | UC   | UC | 描述    | 4        |
| 张亮 <sup>[12]</sup>   | 2009      | 25/25        | 59.3±12.5   | 62.4±7.7    | KCl                    | UC   | UC   | UC | 描述    | 4        |
| 王伟 <sup>[13]</sup>   | 2009      | 155/125      | 44.8±8.2    | 41.2±6.7    | KCl+ MgSO <sub>4</sub> | Y    | UC   | Y  | 描述    | 6        |
| 胡雁东 <sup>[14]</sup>  | 2009      | 25/25        | 41.55±11.37 | 40.68±12.91 | 安慰剂                    | UC   | UC   | UC | 描述    | 4        |
| 赵东 <sup>[15]</sup>   | 2010      | 115/105      | 52.6±14.2   | 53.3±14     | KCl                    | UC   | UC   | UC | 描述    | 4        |
| 辛连峰 <sup>[16]</sup>  | 2011      | 25/25        | 55.28±11.99 | 51.5±12.64  | KCl                    | Y    | UC   | UC | 描述    | 5        |
| 刘醒帅 <sup>[17]</sup>  | 2013      | 30/30        | 59.3±12.5   | 62.5±7.9    | KCl                    | UC   | UC   | UC | 描述    | 4        |
| 郭海平 <sup>[18]</sup>  | 2014      | 80/80        | 63±9        | 62±10       | 安慰剂                    | UC   | UC   | UC | 描述    | 4        |

注: Y=是, N=无, UC=不清楚。

表 2 纳入研究文献的 PMA 使用情况 (n=13)

| 纳入研究                 | 纳入标准          | 给药方式          | 疗程     | 观察指标   |
|----------------------|---------------|---------------|--------|--------|
| Wulf <sup>[6]</sup>  | 体外循环心脏手术      | 加入 Thomas 停搏液 | 术中     | abcj   |
| 郑慧 <sup>[7]</sup>    | 体外循环心脏手术      | 静脉滴注及停搏液给药    | 术前术中术后 | eghij  |
| Ji <sup>[8]</sup>    | 体外循环 CABG 手术  | 停搏液给药         | 术中     | abij   |
| Piper <sup>[9]</sup> | 择期 CABG 手术    | 静脉滴注          | 术后     | ab     |
| 王喆妍 <sup>[10]</sup>  | 心脏瓣膜手术        | 加入停搏液         | 术中     | ahik   |
| 刘明政 <sup>[11]</sup>  | CABG 手术       | 加入常规停搏液中      | 术中     | aijk   |
| 张亮 <sup>[12]</sup>   | CABG 手术       | 静脉注射          | 术中     | abcefk |
| 王伟 <sup>[13]</sup>   | 慢性风湿性心脏病      | 静脉注射          | 术后     | ac     |
| 胡雁东 <sup>[14]</sup>  | 心脏瓣膜手术        | 静脉注射          | 术中     | i      |
| 赵东 <sup>[15]</sup>   | 择期行心脏手术       | 静脉输注          | 术后 3 d | abdefg |
| 辛连峰 <sup>[16]</sup>  | 择期行心脏手术       | 静脉输注          | 术中     | abi    |
| 刘醒帅 <sup>[17]</sup>  | 择期行常温 CABG 手术 | 静脉输注          | 术中     | a      |
| 郭海平 <sup>[18]</sup>  | 初次接受 CABG 手术  | 静脉输注          | 术后 3 d | ab     |

注: CABG: 冠状动脉旁路移植术; a: 心律失常发生率; b: 房颤发生率; c: 室颤发生率; d: 房性早搏发生率; e: 室性早搏发生率; f: 窦性心动过速发生率; g: 室上性心动过速发生率; h: 低心排发生率; i: 心脏自动复跳率; j: 心肌缺血发生率; k: 术后死亡率。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 总心律失常发生率 研究比较了 PMA 在心血管外科围术期的保护作用, 根据给药方式不同进行了亚组分析, 5 项研究在心脏停搏液中给药, 比较试验组与对照组心律失常总的发生率, 各研究间存在统计学异质性 (  $P = 0.0003$ ,  $I^2 = 81%$  ), 采用随机效应模型, 结果显示, PMA 注射液治疗组与对照组相比, 患者的总的心律失常无明显差异 (  $RR = 0.35$ ,  $95\%CI: 0.11 \sim 1.16$ ,  $P = 0.09$  )。7 项研究经静脉给药, 各研究间存在统计学异质性 (  $P = 0.0007$ ,  $I^2 =$

74% ), 采用随机效应模型, 结果显示, PMA 注射液静脉给药治疗组与对照组相比, 患者的总的心律失常明显减少 (  $RR = 0.49$ ,  $95\%CI: 0.26 \sim 0.92$ ,  $P = 0.03$  )。

2.2.2 房颤发生率 2 项研究在心脏停搏液中给药, 比较试验组与对照组房颤发生率, 各研究间存在统计学异质性 (  $P = 0.04$ ,  $I^2 = 77%$  ), 采用随机效应模型。结果显示, PMA 注射液治疗组与对照组相比, 患者的房颤无明显差异 (  $RR = 0.64$ ,  $95\%CI: 0.13 \sim 3.09$ ,  $P = 0.58$  )。5 项研究经静脉给药, 比较试验组与对

照组房颤的发生率,各研究间不存在统计学异质性( $P=0.13, I^2=44\%$ ),采用固定效应模型。结果显示,PMA 注射液静脉给药治疗组与对照组相比,患者的房颤发生率无明显差异( $RR=0.73, 95\%CI:0.51\sim1.05, P=0.09$ )。

**2.2.3 室颤发生率** 2 项研究比较了试验组与对照组室颤的发生率,各研究间无统计学异质性( $P=0.24, I^2=29\%$ ),采用固定效应模型。结果显示,PMA 注射液治疗组与对照组相比,患者的室颤发生率无明显差异( $RR=1.13, 95\%CI:0.82\sim1.58, P=0.43$ )。

**2.2.4 房性早搏发生率** 2 项研究比较了试验组与对照组房性早搏的发生率,各研究间无统计学异质性( $P=0.26, I^2=20\%$ ),采用固定效应模型。结果显示,PMA 注射液治疗组与对照组相比,患者的房性早搏发生率明显降低( $RR=0.11, 95\%CI:0.03\sim0.38, P=0.0006$ )。

**2.2.5 室性早搏发生率** 3 项研究比较了试验组与对照组室性早搏的发生率,各研究间无统计学异质性( $P=0.90, I^2=0\%$ ),采用固定效应模型。结果显示,PMA 注射液治疗组与对照组相比,患者的室性早搏发生率明显降低( $RR=0.08, 95\%CI:0.02\sim0.41, P=0.002$ )。

**2.2.6 窦性心动过速发生率** 2 项研究比较了试验组与对照组窦性心动过速的发生率,各研究间无统计学异质性( $P=1, I^2=0\%$ ),采用固定效应模型。结果显示,PMA 注射液治疗组与对照组相比,患者的窦性心动过速发生率明显降低( $RR=0.33, 95\%CI:0.18\sim0.63, P=0.0006$ )。

**2.2.7 室上性心动过速发生率** 2 项研究比较了试验组与对照组室上性心动过速的发生率,各研究间无统计学异质性( $P=0.59, I^2=0\%$ ),采用固定效应模型。结果显示,PMA 注射液治疗组与对照组相比,患者的室上性心动过速发生率明显降低( $RR=0.54, 95\%CI:0.35\sim0.82, P=0.004$ )。

**2.2.8 低心排出量综合征发生率** 2 项研究比较了试验组与对照组低心排出量综合征的发生率,各研究间无统计学异质性( $P=0.86, I^2=0\%$ ),采用固定效应模型。结果显示,PMA 注射液治疗组与对照组相比,患者的低心排出量综合征发生率明显降低( $RR=0.37, 95\%CI:0.17\sim0.80, P=0.01$ )。

**2.2.9 自动复跳率** 6 项研究比较了试验组与对照组的自动复跳率,各研究间无统计学异质性( $P=0.42, I^2=0\%$ ),采用固定效应模型。结果显示,PMA 注射液治疗组与对照组相比,患者的自动复跳率明显升高( $RR=1.52, 95\%CI:1.32\sim1.75, P<0.00001$ )。

**2.2.10 心肌缺血发生率** 4 项研究比较了试验组与对照组的心肌缺血发生率,各研究间有统计学异质性( $P=0.12, I^2=52\%$ ),采用随机效应模型。结果显示,PMA 注射液治疗组与对照组相比,患者的心肌缺血发生率无明显差异( $RR=0.78, 95\%CI:0.23\sim2.61, P=0.69$ )。

**2.2.11 术后死亡率** 2 项研究比较了试验组与对照组的术后死亡率,各研究间无统计学异质性( $P=1.00, I^2=0\%$ ),采用固定效应模型。结果显示,PMA 注射液治疗组与对照组相比,患者的术后死亡率无明显差异( $RR=0.00, 95\%CI:0.06\sim0.06, P=1.00$ )。

### 3 讨论

$K^+$ 是细胞内第一位阳离子,心血管外科围术期通常更注重补充  $K^+$ ,可以稳定和恢复细胞的静息电位和动作电位,避免低钾血症造成心肌兴奋性、自律性的升高发生围术期心律失常。同时  $Mg^{2+}$ 是细胞内第二位阳离子,参与体内 200 多种酶的必需金属辅酶,激活钠-钾 ATP 酶,促进  $K^+$ 进入细胞,促进糖原和高能磷酸酯物质生成,缺镁时心肌的兴奋性和自律性也会升高,故易发生心律失常,除了直接作用外,缺镁也可通过引起低钾血症而导致心律失常,因此补充  $Mg^{2+}$ 也至关重要。

$Mg^{2+}$ 在心血管外科围术期应用的作用已有明确证据支持,2013 年 Arsenault KA 的 Cochrane 荟萃分析<sup>[19]</sup>显示,21 项研究中,围术期应用  $Mg^{2+}$ 治疗可明确降低术后房颤、室上性心律失常的发生,不影响死亡率与再住院率,可能机制为增加了心房的有效不应期。Shiga T<sup>[20]</sup>报道心外科预防性应用  $Mg^{2+}$ 可减少室上性、室性心律失常的发生(减少了 48%),显示出  $Mg^{2+}$ 对心血管外科围术期的心肌保护作用。

门冬氨酸作为载体,转运  $Mg^{2+}$ 进入细胞,同时可转化为草酰乙酸,参与三羧酸循环,参与和促进鸟氨酸循环,解氨毒。本荟萃分析中,围术期自停搏液给药与经静脉给予 PMA 治疗,都发挥了心肌保护作用,PMA 治疗组与对照组相比,PMA 组总的心律失常明显减少,其中包括房性早搏、室性早搏、窦性心动过速、室上性心动过速发生率明显降低,患者的低心排发生率明显降低,自动复跳率明显升高;同时,房颤发生率、室颤、心肌缺血发生率,术后死亡率,两组比较差异无统计学意义。本研究中房颤发生率与先前单用  $Mg^{2+}$ 荟萃分析结果不同<sup>[19]</sup>,可能与使用 PMA 的例数少有关。

PMA 的主要作用在于可改善细胞的能量代谢,提升线粒体琥珀酸脱氢酶和细胞色素氧化酶的活



性,增加 ATP 生成,增强心脏的抗缺氧能力,并对胞膜  $\text{Na}^+\text{K}^+-\text{ATP}$  酶活性具有明显的促进效应,促进  $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  进入细胞<sup>[21]</sup>。同时,PMA 对心律失常的保护机制可能涉及其抗氧化应激效应,抗氧化损伤机制可能主要和  $\text{Mg}^{2+}$  相关,铁离子过负荷是机体氧化应激的最重要原因之一,铁离子催化氧化反应生成羟自由基,后者是机体最主要的损伤性氧自由基,而铁离子的过负荷目前被认为主要经由 L 型钙通道介导, $\text{Mg}^{2+}$  恰是该通道的天然阻滞剂<sup>[22]</sup>,能显著改善冠心病心绞痛和冠心病心律失常患者机体的氧化应激态,降低脂质氧化损伤程度,并对频发早搏有良好的治疗效应。本研究表明 PMA 同样可以作为心血管外科围术期很好的保护。

本研究的局限性包括:纳入研究数量有限,各自的 Jadad 评分不高,且各纳入研究干预措施不太相同,如围术期给予方法不同,自停搏液给药与经静脉给予虽然各自做了亚组分析,但仍存在偏倚。另外国外研究较少,需更多证据的循证医学支持。

#### 参考文献:

- [1] Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 135(12): 1061-1073.
- [2] Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, *et al*. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(8): 793-801.
- [3] Sapin PM, Woelfel AK, Foster JR. Unexpected ventricular tachyarrhythmias soon after cardiac surgery[J]. *Am J Cardiol*, 1991, 68(10): 1099-1100.
- [4] 中国心脏重症心律失常专家委员会. 成人心血管外科术后心律失常治疗专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(7): 627-632.
- [5] 王斌. 门冬氨酸钾镁与胺碘酮联合治疗急性心肌梗死室性心律失常的临床效果评价[J]. *中国医药指南*, 2017, 15(26): 88-89.
- [6] Wulf H, Schulzeck S, Petry A, *et al*. Potassium substitution during coronary surgery:  $\text{K}^+(\text{+})-\text{Mg}^{2+}(\text{+})-\text{aspartate}-\text{complex}$  (Inzolen) versus potassium chloride[J]. *Anaesthesiol Reanim*, 1993, 18(6): 158-163.
- [7] 郑慧, 林有光, 李逸芬, 等. 门冬氨酸钾镁在心脏手术中的应用[J]. *中华心血管病杂志*, 1996, 24(1): 31-32.
- [8] Ji B, Liu J, Liu M, *et al*. Effect of cold blood cardioplegia enriched with potassium-magnesium aspartate during coronary artery bypass grafting[J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2006, 47(6): 671-675.
- [9] Piper SN, Kiessling AH, Suttner SW, *et al*. Prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery using a potassium-magnesium-aspartate solution (Inzolen)[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 55(07): 418-423.
- [10] 王喆妍, 骆璇, 王东进, 等. 门冬氨酸钾镁在心脏瓣膜置换体外循环术中的心肌保护作用[J]. *现代医学*, 2008, 36(6): 437-439.
- [11] 刘明政, 吉冰洋, 王古岩, 等. 门冬氨酸钾镁在冠状动脉旁路移植术中对心肌的保护作用[J]. *中国体外循环杂志*, 2008, 6(1): 12-14.
- [12] 张亮, 卿恩明, 蔡垣星, 等. 门冬氨酸钾镁与氯化钾对非停跳冠状动脉旁路移植术围术期心律失常作用的比较[J]. *心肺血管病杂志*, 2009(3): 159-161.
- [13] 王伟, 吴蔚, 何萍, 等. 门冬氨酸钾镁对风湿性心脏病患者瓣膜置换术后心律失常和心功能的改善[J]. *第三军医大学学报*, 2009, 31(23): 2384-2386.
- [14] 胡雁东, 梁晋彬, 宋晋华, 等. 心脏瓣膜置换手术应用门冬氨酸钾镁极化液对心脏复跳的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2009, 7(6): 656-657.
- [15] 赵东, 王振国, 李培军, 等. 门冬氨酸钾镁对心脏手术患者术后心律失常的预防和治疗作用[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(8): 843-845.
- [16] 辛连峰, 赵聚钊, 薛玉良. 门冬氨酸钾镁在体外循环心内直视术中应用效果的临床观察[J]. *天津医药*, 2011, 39(1): 73-74.
- [17] 刘醒超, 赵丽云, 卢家凯, 等. 门冬氨酸钾镁在不停跳冠状动脉旁路移植术中对心肌的保护作用[J]. *心肺血管病杂志*, 2013(2): 197-199.
- [18] 郭海平, 赵成秀, 靳振生, 等. 门冬氨酸钾镁在预防不停跳冠状动脉旁路移植术后心房纤颤发生的作用[J]. *心脏杂志*, 2014, 26(1): 67-69.
- [19] Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, *et al*. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 31(1): CD003611.
- [20] Shiga T, Wajima Z, Inoue T, *et al*. Magnesium prophylaxis for arrhythmias after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Med*, 2004, 117(5): 325-333.
- [21] 彭克军, 王秋林, 吴琛珩, 等. 门冬氨酸钾镁对肝细胞代谢的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2005, 24(3): 215-219.
- [22] Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, *et al*. L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy[J]. *Nat Med*, 2003, 9(9): 1187-1194.

(收稿日期: 2018-02-05)

(修订日期: 2018-03-12)

## · 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.03.09

## 慢性缩窄性心包炎行心包剥脱术的预后及危险因素:单中心二十年经验

李汉美,佟明汇,王巍,杨研,董超

**[摘要]:目的** 本研究旨在报道本院缩窄性心包炎患者行心包剥脱术后的远期随访结果,并分析影响预后的危险因素。**方法** 回顾性分析自 1997 年 1 月至 2016 年 12 月在阜外医院因慢性缩窄性心包炎行心包剥脱术共 297 例患者的临床资料,对所有患者进行术后随访及统计分析。**结果** 患者年龄在 3.7~83(41.8±16.1)岁,女性患者 81 例(27.3%),NYHA 心功能Ⅳ级 41 例(13.8%),术前合并房颤 140 例(47.1%),既往接受过心包剥脱术 70 例(23.6%),结核性心包炎有 182 例(61.3%),特发性心包炎有 99 例(33.3%)。本次手术剥脱完全者 281 例(94.6%),体外循环下手术 48 例(16.2%),21 例患者同期接受了二尖瓣或三尖瓣手术。手术死亡 13 例,手术死亡率 4.4%(其中非体外循环下手术 249 例,死亡 7 例,死亡率 2.8%;体外循环下手术 48 例,死亡 6 例,死亡率 12.5%)。平均随访 55.7 月,失随访 38 例(12.8%),随访中死亡 13 例。手术时年龄、术前房颤及再次心包剥脱术是影响患者主要不良心脑血管事件的危险因素,而再次心包剥脱术是影响患者远期生存率的唯一独立危险因素 OR=4.03(1.5~10.5)。**结论** 缩窄性心包炎行心包剥脱术治疗安全有效,再次心包剥脱术是影响预后的独立危险因素。

**[关键词]:** 慢性缩窄性心包炎;心包剥脱术;预后;危险因素

## Prognosis of pericardiectomy in patients with constrictive pericarditis and its associated risk factors: single center's 20-year experience

Li Hanmei, Tong Minghui, Wang Wei, Yang Yan, Dong Chao

Department of Cardiac Surgery, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease,  
Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China  
Corresponding author: Dong Chao, Email: fwhdc@sina.com

**[Abstract]: Objective** Pericardiectomy is associated with poor survival and its long term prognosis remains unclear. We aimed to review the 20 years of experience on pericardiectomy in our center and to investigate the prognosis and risk factors after pericardiectomy in patients with constrictive pericarditis. **Methods** Preoperative clinical and imaging characteristics were evaluated in 297 consecutive patients with chronic constrictive pericarditis who underwent pericardiectomy between January 1997 to December 2016. Demographic comorbidity, operative data, and follow-up outcomes were analyzed. **Results** Patients were aged 3.7–83 years old (41.8±16.1). There were 81 females (27.3%). Etiology included idiopathic (n=99, 33.3%), postoperative (n=4, 1.3%), postradiation (n=2, 0.7%), and tuberculosis (n=182, 61.3%). Complete pericardiectomy was performed in 281 patients. There were 13 perioperative deaths. The 5-year, 10-year, 20-year survival rates were 89.5%, 88.4% and 84.1%, respectively. 195 patients (65.7%) remained event free by the end of follow-up. Multivariate Cox analysis showed that re-do pericardiectomy (hazard ratio 4.03 (1.5–10.5),  $P=0.01$ ) was the risk factor for increased long-term mortality. Age ( $P<0.01$ , HR: 1.02 (1.01–1.04)), preoperative atrial fibrillation ( $P<0.01$ , HR: 2.28 (1.40, 3.71)), re-do pericardiectomy ( $P=0.02$ , HR: 1.92 (1.1–3.3)) emerged as risks of long-term event-free survival. **Conclusion** Re-do pericardiectomy was an independent risk factor of poor prognosis after pericardiectomy. Complete pericardiectomy is a safe and reliable treatment for patients with constrictive pericarditis.

**[Key words]:** Chronic constrictive pericarditis; Pericardiectomy; Prognosis risk factors

慢性缩窄性心包炎(chronic constrictive pericarditis,

CCP)是心包炎患者常见的转归,由于慢性炎症导致心包增厚粘连,使心室舒张受限而产生一系列循环障碍<sup>[1]</sup>。内科治疗仅能暂时减轻症状,外科手术松解形成狭窄的心包组织是唯一有效的治疗手段<sup>[2]</sup>。目前该类手术的报道一般样本例数较少,或时间跨

作者单位: 100037 北京,中国医学科学院 北京协和医学院  
国家心血管病中心 阜外医院成人外科中心  
通讯作者: 董超, Email: fwhdc@sina.com

度大,而且缺乏远期随访的结果<sup>[3]</sup>。本研究的目的旨在报道本院 CCP 患者行心包剥脱术后的长期预后,并分析影响预后的危险因素。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 回顾性分析阜外医院 1997 年 1 月至 2016 年 12 月因 CCP 行心包剥脱术患者,最终共 297 例患者被纳入分析,其中年龄在 3.7~83 (41.8±16.1) 岁,女性患者 81 例(27.3%),对其进行随访,分析其术前、术后的临床资料。

**1.2 诊断** CCP 的症状主要是右心功能不全、体循环淤血和浆膜腔积液的表现。最常见的体征包括颈静脉怒张、肝大、下肢浮肿、心脏搏动减弱或消失,触诊时心脏的搏动明显弱于正常。心电图可见全导联 QRS 波低电压和 ST-T 段低平。胸片具有鉴别诊断意义的征象是心包钙化。超声心动图主要表现为深吸气时下腔静脉萎陷率小于 50%或更低,组织多普勒二尖瓣环舒张速度加快,瓣环中央大于瓣环侧壁处。CT 可以精确地显示心包增厚的程度和范围。心脏磁共振成像通过核磁心脏电影多切面、多角度显示心脏的活动情况,让手术医生在术前即知道心脏受束缚的程度和部位。

**1.3 手术方法** 所有患者均采用胸部正中切口开胸,尽量在常温下行心包剥脱术,剥离困难及合并需同期处理的瓣膜病变时则需建立体外循环。术中特殊要求是必须贴好胸壁上的体外除颤电极板,以便一旦剥脱术中电刀引颤心脏后能迅速除颤。标记好髂血管,应对可能需要的心包剥脱之前的体外循环插管。皮肤消毒按照冠状动脉旁路移植术准备,以防术中出现冠状动脉损伤。心包剥脱的顺序应该遵从逆流方向的原则,先开放流出道,然后是心室窝部,接着是房室环,最后是心房和上、下腔静脉的左侧。先左心后右心。多数患者的剥脱范围都要超过双侧膈神经脊柱侧,心尖部位需完全剥脱;房室沟及腔静脉入口处的纤维性缩窄环必须松解。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计处理。连续变量用平均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表达,分类变量采用百分比表达。具有正态分布的计量资料组间均值比较采用 t 检验,率的比较采用卡方检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者的基础资料** 297 例患者平均年龄(41.8±16.1)岁,女性为 81 (27.3%)。按病因学分类,结核病 182 例(61.3%),不明病因的 99 例(33.3%),

心脏介入治疗或心胸外科手术后 11 例(3.7%),创伤后 3 例(1.0%),放射治疗后 2 例(0.7%)。病程为(8.3±10.2)年。见表 1。

表 1 患者的基础资料(n=297)

| 项目               | 数值        |
|------------------|-----------|
| 年龄(岁)            | 41.8±16.1 |
| 女性[n(%)]         | 81(27.3)  |
| 病因               |           |
| 结核[n(%)]         | 182(61.3) |
| 放疗后[n(%)]        | 2(0.7)    |
| 特发性[n(%)]        | 99(33.3)  |
| 外科术后[n(%)]       | 11(3.7)   |
| 创伤后[n(%)]        | 3(1.0)    |
| NYHA 心功能Ⅳ级[n(%)] | 41(13.8)  |
| 心房颤动[n(%)]       | 140(47.1) |
| 左室射血分数(%)        | 59.4±7.9  |
| 左室舒张末期径(mm)      | 40.8±6.2  |
| 左房内径(mm)         | 45.8±10.6 |
| 再次心包剥脱[n(%)]     | 70(23.6)  |
| 病程(年)            | 8.3±10.2  |

**2.2 围术期资料** 共纳入 297 例患者,接受 298 次心包剥脱手术,其中剥脱完全者 281 例(94.6%),体外循环下手术 48 例(16.2%),其中 16 例阻断升主动脉,平均阻断时间(72.7±35.2)min。手术死亡 13 例,手术死亡率 4.4%(其中非体外循环下手术 249 例,死亡 7 例,死亡率 2.8%;体外循环下手术 48 例,死亡 6 例,死亡率 12.5%)。见表 2。

**2.3 随访结果** 对全部患者进行随访,平均随访 55.7 月,失随访 38 例(12.8%),随访中死亡 13 例。总体 5 年及 10 年免于主要不良心脑血管事件(main adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE)生存率分别为 65%及 59.7%。5 年累积生存率 90.1%,10 年 89.2%。见图 1。

根据患者确诊 CCP 病程而分组:①<5 年(n=158);②≥5 年(n=139),比较组间远期免于 MACCE 累积生存率,存在组间差异,病程长于 5 年的患者,其 10 年免于 MACCE 生存率较病程较短的患者明显下降[(47.0±5.3)% vs (71.1±4.5)% ,Log-rank  $P < 0.001$ ]。见图 2。

根据患者术前心房颤动(atrial fibrillation, AF)情况分为 AF 组(n=140)及无 AF 组(n=157),两组患者 10 年免于 MACCE 累积生存率存在组间差异,术前合并 AF 的患者 MACCE 生存率明显较低[(47.8±5.8)% vs (68.9±4.6)% ,log-rank<0.001]。见图 3。

表 2 围术期资料[ (n=297) ,n(%) ]

| 项目        | 数值           |
|-----------|--------------|
| 体外循环      | 48(16.2)     |
| 阻断升主动脉    | 16(5.4)      |
| 钙化        | 206(69.4)    |
| 完全剥脱      | 281(94.6)    |
| 住院死亡      | 13(4.4)      |
| 全因死亡      | 26(8.8)      |
| 整体 MACCE  | 102(34.3)    |
| 并发症总发生率   | 22.2(66/297) |
| 低心排及心功能不全 | 41(13.8)     |
| 呼吸功能不全    | 14(4.7)      |
| 术后出血      | 8(2.7)       |
| 膈肌麻痹      | 7(2.4)       |
| 肾功能衰竭     | 4(1.3)       |
| 中枢神经系统并发症 | 3(1.0)       |
| 永久性脑卒中    | 2(0.7)       |
| 循环衰竭      | 2(0.7)       |
| 多脏器功能衰竭   | 1(0.3)       |
| 败血症       | 1(0.3)       |

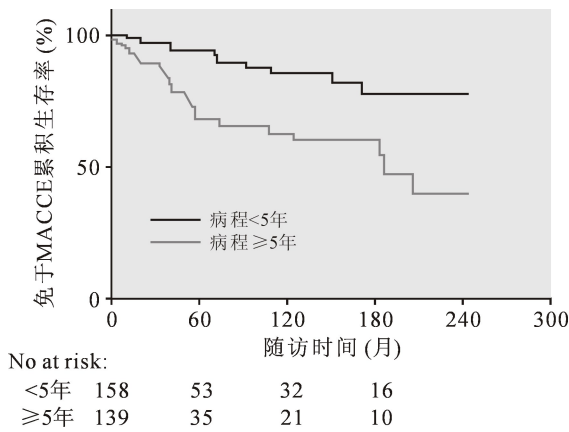


图 2 根据病程时长评估患者远期预后情况

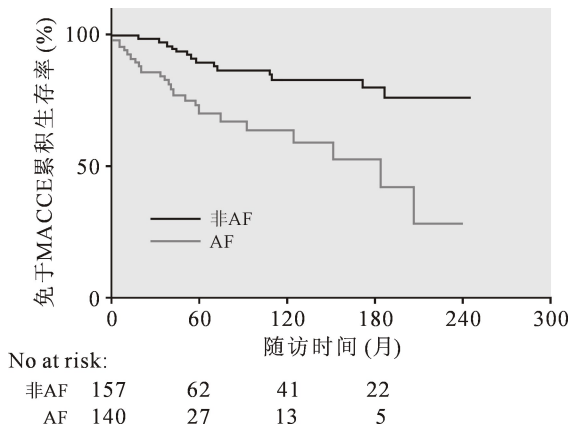


图 3 根据术前 AF 情况评估患者远期预后情况

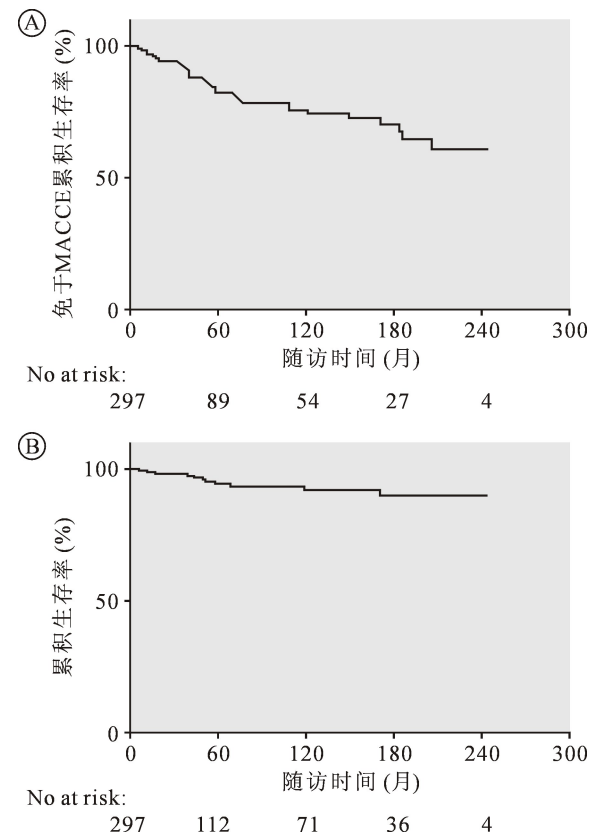


图 1 患者远期随访的预后情况

根据患者首次 (n=227) 和再次 (n=70) 接受心包剥脱手术分组,远期免于 MACCE 生存率存在组间差异,再次心包剥脱术的患者 10 年免于 MACCE 的生存率明显较低[ (28.6±7.7)% vs (67.7±3.8)%,log-rank<0.001]。见图 4。

根据患者使用体外循环 (n=48) 和未用体外循环者 (n=249) 分组,虽然患者的远期免于 MACCE 生存率的组间差异未及统计学差异[ (60.9±3.8)% vs (51.0±10.4)%,log-rank=0.339],但使用体外循环的心包剥脱患者较不停跳手术患者的 10 年累积生存率明显较低[ (76.2±7.2)% vs (91.7±2.3)%,log-rank=0.001]。见图 5。

单因素分析显示年龄、术前房颤及再次剥脱术是影响患者 MACCE 事件的影响因素,进一步行多因素回归分析显示:再次剥脱术是影响患者生存率的唯一独立危险因素 OR=4.03 (1.5-10.5)。见表 3。



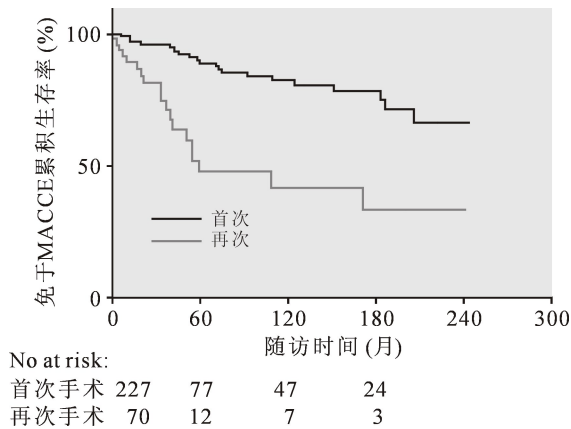


图 4 根据首次和再次手术情况评估患者远期预后

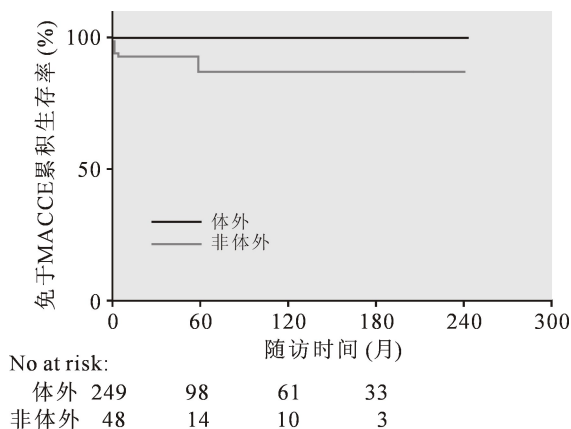


图 5 根据术中体外循环使用情况评估患者远期预后

表 3 远期随访患者发生 MACCE 的多因素分析

| 变量       | 比值比 (95%CI)       | P 值   |
|----------|-------------------|-------|
| 年龄       | 1.02 (1.01, 1.04) | <0.01 |
| 术前心房颤动   | 2.28 (1.40, 3.71) | <0.01 |
| 再次心包剥脱   | 1.92 (1.10, 3.30) | 0.02  |
| 病程大于 5 年 | 1.38 (0.80, 2.20) | 0.20  |

3 讨论

CCP 是因炎症累及心包的脏层和壁层,导致其纤维化和疤痕化,发生心包粘连、增厚、钙化和挛缩,限制心室的舒张,致心室舒张功能受损的一类疾病。作为 CCP 的主要有效治疗手段,心包剥脱术是最早被认知并成功开展的体外循环手术。1921 年法国人 Hallopeau 首次报道了心包剥脱手术成功个例,1926 年德国医生报道了一组心包剥脱手术病例<sup>[4]</sup>。1948 年吴英恺在国内成功地完成了心包炎患者的心包剥脱手术<sup>[5]</sup>。目前国际上此手术的大宗病例报道仅来源于少数大的心脏中心,此病的手术死亡率和并发症发生率仍然明显高于一般心脏手术<sup>[6]</sup>。

国内外经验都显示,在非大型心脏外科中心接受心包剥脱手术的患者,仍然有相当数量的患者因心包缩窄需要接受再次心包剥脱,而在有经验的大型心脏外科中心接受过心包剥脱的 CCP 患者则罕有这种情况。这说明 CCP 进行彻底的心包剥脱的确存在一定的技术难度。

左侧开胸入路进行心包剥脱手术目前已较少被采用。这种手术入路唯一的、理论上的优点是方便对心室后壁的心包也进行剥脱。它的主要问题,一是增加对右房室沟和心脏膈面右侧病变处理的困难,二是紧急情况时建立体外循环时难度大,三是无法处理可能合并的房室瓣返流。2015 年欧洲心脏协会关于心包疾病的指南中写明<sup>[2]</sup>,应该避免使用左侧开胸入路进行 CCP 的心包剥脱,因为这种入路无法彻底剥脱心包。除外 1 例初次手术的患者选用左侧开胸外,全部患者均使用胸骨正中切口。

本组病例中,有相当比例的患者有既往心包剥脱手术史。患者之所以接受再次心包剥脱,唯一的原因是之前的心包剥脱手术没有达到心包剥脱手术的首要目标,即:尽可能完全地解除异常心包对心脏活动的束缚,尽可能减少将来可能发生的心包缩窄的组织学基础。彻底的心包剥脱手术后,心包缩窄的组织学基础消失,所谓的“心包再缩窄”在理论上已经变为不可能。2015 年欧洲心脏协会的指南也指出<sup>[2]</sup>,应该尽量彻底剥脱心包,避免部分剥脱。那种左侧开胸只剥脱心尖部心包和正中开胸只剥脱右室前壁心包的心包剥脱手术使患者需要接受再次心包剥脱手术的风险增加。本组做过的心包剥脱手术的患者,无论本次手术是第一次、第二次还是第三次,只有 1 例接受了再次心包剥脱。

Cho 等分析了 41 例再次心包剥脱的患者<sup>[7]</sup>,他们发现该组患者 5 年的生存率为 49%,两次手术间隔时间短的患者生存率明显优于间隔长的患者 (73% vs 29%,  $P = 0.032$ )。这可能是与间隔时间长的患者心肌受损和心室舒张功能影响更为明显有关。本中心的结果与上述研究相似,病程大于 5 年的患者生存率及免于 MACCE 的几率明显较病程短于 5 年的患者低。所以,在患者出现症状并明确诊断为 CCP 时,应尽早手术治疗,以减少心功能受损情况,改善预后。

多数研究均发现年龄是影响患者行心包剥脱术的危险因素<sup>[8-9]</sup>,年龄大的患者手术风险高,且远期生存率低。本中心的结果也显示年龄高的患者生存率及免于 MACCE 的几率低,但是多因素回归分析发现只有再次心包剥脱才是影响预后的独立危险因

素。这可能是因为高龄患者容易合并其他影响预后的因素,其预后差与其他因素有关。

放射性心包缩窄多发于放疗后 5~10 年,心包剥脱手术只能解决心包对心脏的束缚,不能改善心肌纤维化对心脏舒张功能的损害。美国 Johns Hopkins 的经验也证明<sup>[10]</sup>,放射性心包炎接受心包剥脱的患者,其远期生存率明显低于其他病因的患者。因此,放射线导致的 CCP 被有些作者称为无法手术的疾病<sup>[11]</sup>。心脏移植已经用于此疾病的治疗<sup>[12]</sup>,阜外医院亦有报道<sup>[13]</sup>。本组 297 例患者,只有 2 例为放射性治疗后的患者,术中剥离困难,术后患者症状改善不明显。由于该组患者中放射性治疗术后的患者比例较少,难以进行统计学分析。

大组的报道显示,使用体外循环是 CCP 心包剥脱手术的主要风险因素之一<sup>[14]</sup>。对于单纯 CCP 进行心包剥脱手术,体外循环下,对于层次不清的部位进行剥脱更有把握,对于左室侧、后壁进行剥脱时不用再顾忌搬动心脏对循环的影响。有了体外循环的后备,剥脱过程中无法控制的出血将不至于产生严重后果。另外,体外循环优势还在于可以迅速调整患者的血容量和电解质平衡。使用体外循环,患者术前的高血容量可以被有效地消除。体外循环的劣势有两个,一是损伤本已不正常的凝血功能,二是在炎症亚急性期的患者有发生感染播散及栓塞的风险。笔者的原则是尽量避免使用体外循环,但必须做好体外循环的准备。这也和目前的指南意见完全一致<sup>[2]</sup>。对于有轻度心内病变的患者,手术医生一定要反复权衡将非体外循环下单纯心包剥脱手术扩大为心包剥脱加体外循环下心内病变矫治带来的利弊。如果必须这样做,笔者的策略也是先在非体外循环下完成心包剥脱,继而完成术中经食道超声心动图检查,最后进行体外循环下心内病变矫治,尽量缩短体外循环和心脏停跳时间。本组患者中,共有 48(16.2%)例患者在体外循环下接受手术,其中的 17 例为单纯心包剥脱,手术死亡 2 例,另外 31 例为心包剥脱合并心内其他病变矫治,手术死亡 4 例,死亡率分别为 12.5%,11.8%和 12.9%。

综上所述,心包剥脱术是治疗慢性 CCP 的唯一安全有效的手段,手术应尽可能地完全剥离,去除其病理基础,减少行二次手术的可能。年龄、术前房颤及再次剥脱术是影响患者 MACCE 事件的危险因素,多因素回归分析显示再次剥脱术是影响患者生存率的唯一独立危险因素。

## 参考文献:

- [1] Syed FF, Schaff HV, Oh JK. Constrictive pericarditis—a curable diastolic heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(9):530–544.
- [2] Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, *et al*. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(7):587–610.
- [3] Tokuda Y, Miyata H, Motomura N, *et al*. Outcome of pericardiectomy for constrictive pericarditis in Japan: a nationwide outcome study[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(2):571–576.
- [4] Kirklin/Barratt-Boyes. *Cardiac Surgery*. Third Edition. Printed in the United States of America. 2003. 1779–1795.
- [5] 吴英恺, 黄国俊. 缩窄性心包炎的外科治疗. *中华外科杂志* [J]. 1953, 1(3):183–191.
- [6] Busch C, Penov K, Amorim PA, *et al*. Risk factors for mortality after pericardiectomy for chronic constrictive pericarditis in a large single-centre cohort[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 48(6):e110–116.
- [7] Cho YH, Schaff HV, Dearani JA, *et al*. Completion pericardiectomy for recurrent constrictive pericarditis: importance of timing of recurrence on late clinical outcome of operation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(4):1236–1240.
- [8] Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K, *et al*. Constrictive pericarditis: etiology and cause-specific survival after pericardiectomy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(8):1445–1452.
- [9] Porta-Sanchez A, Sagrista-Sauleda J, Ferreira-Gonzalez I, *et al*. Constrictive pericarditis: etiologic spectrum, patterns of clinical presentation, prognostic factors, and long-term follow-up[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2015, 68(12):1092–1100.
- [10] George TJ, Arnaoutakis GJ, Beaty CA, *et al*. Contemporary etiologies, risk factors, and outcomes after pericardiectomy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(2):445–451.
- [11] Davis M, Witteles RM. Radiation-induced heart disease: an under-recognized entity[J]? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2014, 16(6):317.
- [12] Saxena R, Joyce LD, Daly RC, *et al*. Cardiac transplantation for radiation-induced cardiomyopathy: the mayo clinic experience[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(6):2115–2121.
- [13] Zhuang XF, Yang YM, Sun XL, *et al*. Late onset radiation-induced constrictive pericarditis and cardiomyopathy after radiotherapy: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(5):e5932.
- [14] Gopaldas RR, Dao TK, Caron NR, *et al*. Predictors of in-hospital complications after pericardiectomy: a nationwide outcomes study[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145(5):1227–1233.

(收稿日期: 2018-04-11)

(修订日期: 2018-04-23)

## · 临床研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.03.10

## 体外循环心血管手术后苏醒延迟的危险因素分析

宋辛叶, 栾 永

**[摘要]:目的** 探讨体外循环(CPB)心血管手术后苏醒延迟的发生率及危险因素。**方法** 回顾分析 2014 年 1 月至 2015 年 12 月大连医科大学附属第一医院心外科手术的 637 例患者的临床资料。将患者麻醉结束后意识恢复时间 $>12$  h 定义为苏醒延迟,统计苏醒延迟的发生率;采用单因素  $t$  检验、 $X^2$  检验及 logistic 回归分析影响 CPB 心血管手术后麻醉苏醒延迟的危险因素及独立危险因素。**结果** 共 66 例苏醒延迟,发生率为 10.4%。苏醒延迟的危险因素单因素分析结果显示:年龄( $P<0.01$ )、术前血尿素水平( $P<0.01$ )、血肌酐水平( $P<0.01$ )、CPB 时间( $P<0.01$ )、升主动脉阻断时间( $P<0.01$ )、最低鼻咽温度( $P<0.01$ )、手术时间( $P=0.02$ )、二次开胸止血( $P<0.01$ )、输血( $P<0.01$ )是心血管手术后发生苏醒延迟的危险因素。Logistic 多因素回归分析结果显示:年龄 $>60$  岁( $P<0.01$ )、术前血尿素水平高( $>9$  mmol/L)( $P<0.01$ )、输红细胞( $P<0.01$ )是导致 CPB 手术后发生苏醒延迟的独立危险因素。**结论** CPB 心血管手术后苏醒延迟的发生与多种因素相关,年龄 $>60$  岁、术前血尿素水平高( $>9$  mmol/L)、输红细胞是导致 CPB 手术后发生苏醒延迟的独立危险因素。术前积极进行内科治疗,改善肾脏功能,选择适宜的手术方式及改进手术操作以缩短手术时间,减少术中出血等均是预防苏醒延迟的重要措施。

**[关键词]:** 体外循环;全身麻醉;苏醒延迟;危险因素

## Risk factors of delayed recovery after cardiopulmonary bypass surgery

Song Xinye, Luan Yong

Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China

Corresponding author: Luan Yong, Email: cclyyly@163.com

**[Abstract]: Objective** To investigate morbidity and risk factors of delayed recovery after cardiopulmonary bypass surgery. **Methods** We retrospectively analyzed clinical data of 637 patients who underwent cardiovascular surgery in the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University from January 2014 to December 2015. The delayed recovery was defined as that the recovery time of consciousness after anesthesia was longer than 12 hours. Risk factors were evaluated by univariate analysis and multivariate logistic regression analysis. **Results** Univariate analysis showed that age ( $P<0.01$ ), preoperative blood urea nitrogen( $P<0.01$ ), preoperative serum creatinine ( $P<0.01$ ), cardiopulmonary bypass time ( $P<0.01$ ), the aortic clamping time ( $P<0.01$ ), the lowest nasopharyngeal temperature ( $P<0.01$ ), operation time ( $P=0.02$ ), rethoracotomy for hemostasis ( $P<0.01$ ), blood transfusion ( $P<0.01$ ) were risk factors of delayed recovery after cardiovascular surgery. Logistic regression analysis showed that age $>60$  ( $P<0.01$ ), preoperative blood urea nitrogen level ( $>9$  mmol/L) ( $P<0.01$ ), blood transfusion ( $P<0.01$ ) were independent risk factors of delayed recovery after cardiopulmonary bypass surgery. **Conclusion** Multiple factors may result in delayed recovery after cardiopulmonary bypass. Age $>60$ , preoperative blood urea nitrogen level ( $>9$  mmol/L), blood transfusion were independent predictors. Preoperative medical treatment to improve renal function, proper surgical procedure, shortening of the operation time and reducing bleeding during operation are important measures to prevent delayed recovery.

**[Key words]:** Cardiopulmonary bypass; General anesthesia; Delayed recovery; Risk factor

患者的麻醉苏醒情况不仅是手术后气管拔管的主要评估指标之一<sup>[1]</sup>,也是对心血管手术后神经系统损伤早期诊断最便捷、最重要的观察指标之

一<sup>[2]</sup>。苏醒延迟常导致患者机械通气时间和重症监护时间延长,增加其它系统并发症发病率,甚至导致患者死亡,也给患者及家属带来巨大经济负担。因此,明确影响患者苏醒延迟的危险因素,帮助及时觉醒对接受心脏手术的患者极为重要。近年来,越来越多的学者开始关注这一问题,但目前为止,导致

作者单位: 116011 大连,大连医科大学附属第一医院麻醉科  
[宋辛叶(硕士研究生)]

通讯作者: 栾 永, Email: cclyyly@163.com



心血管术后苏醒延迟的危险因素尚不明确。本研究对 2014 年 1 月至 2015 年 12 月间在本院接受体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)心血管手术患者进行回顾性分析,探讨麻醉苏醒延迟的发生率及危险因素,以期有助于心血管手术后麻醉苏醒延迟的预防及早期识别。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 回顾性研究 2014 年 1 月至 2015 年 12 月在本院心外科接受全身麻醉 CPB 心血管手术的成年患者,排除患有精神疾病的患者、术前意识状态不佳的患者、资料不全影响判断者。共 637 例。

**1.2 研究方法** 所有患者均实施心脏手术的常规监测,包括心电图、脉搏血氧饱和度、呼气末二氧化碳、桡动脉血压、中心静脉压、经食道超声心动图、心输出量等监测。诱导用药包括咪唑安定、舒芬太尼、依托咪酯和顺式阿曲库铵。麻醉维持用舒芬太尼、咪达唑仑、丙泊酚、顺式阿曲库铵和七氟烷。切口闭合后,停止输注维持用药。术后,所有患者均带气管插管转移到心脏 ICU,机械通气支持,术后采用丙泊酚镇静至次日早晨。护士对患者的意识和神经系统状态进行定期记录。可以合作,并配合口头指令的患者被认为意识状态已经恢复。麻醉结束后 12 h 意识仍未恢复的病例被认为是苏醒延迟。各种术中和术后的变量收集如下:年龄、性别、身高、体重、体重指数(body mass index, BMI)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、是否为二次手术、血红蛋白、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(glutamic

pyruvic transaminase, ALT)、CPB 时间、主动脉阻断(aortic crossclamp, ACC)时间、手术类型、血乳酸含量、CPB 中最低鼻咽温度、手术时间、是否输血及二次开胸止血等。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS 22.0 版本统计软件进行数据处理,所有计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,计数资料采用百分率表示。计量资料的比较采用 student-t 检验,计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。采用 Logistic 回归分析影响因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** 本试验共纳入了 637 例病例,其中 66 例苏醒延迟,发生率为 10.4%。表 1 比较了正常组( $n = 571$ )与苏醒延迟组( $n = 66$ )的术前临床资料,苏醒延迟组患者年龄偏大,且 Cr 和 BUN 平均水平高于苏醒正常组患者,而性别、身高、体重、BMI、LVEF、乳酸两组相比无明显差异。见表 1。

637 例病例中接受冠状动脉旁路移植手术(coronary artery bypass grafting, CABG)的有 118 例,接受瓣膜置换手术(valve replacement, VR)的有 362 例,同时接受 CABG+VR 的有 16 例,接受大血管手术的有 73 例,其中接受选择性脑灌的 39 例,深低温停循环的 2 例,接受其它手术的患者有 68 例:包括房间隔缺损修补术 36 例,室间隔缺损修补术 11 例,心房肿物切除术 11 例,法洛四联症矫治术 3 例,心内膜垫缺损修补术 2 例,动脉导管切断缝合术 2 例,左室流出道疏通术 1 例,右室流出道狭窄矫治术 2 例。苏醒延迟组中,接受其它手术的患者仅有 1 例,发生率为 1.5%,远小于总体发生率(10.4%)。见表 2。

表 1 术前两组患者的临床资料比较

| 项目                               | 正常组( $n = 571$ )   | 延迟组( $n = 66$ )    | $t$ 值/ $\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------|
| 男性[ $n(\%)$ ]                    | 308(53.9)          | 39(59.1)           | 0.63              | 0.43  |
| 年龄(岁)                            | 58.56 $\pm$ 11.70  | 67.39 $\pm$ 9.99   | 5.89              | <0.01 |
| 身高(cm)                           | 1.67 $\pm$ 0.83    | 1.67 $\pm$ 0.82    | 0.15              | 0.89  |
| 体重(kg)                           | 68.29 $\pm$ 11.83  | 68.72 $\pm$ 14.16  | 0.27              | 0.79  |
| BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )    | 24.46 $\pm$ 3.56   | 24.53 $\pm$ 3.54   | 0.16              | 0.88  |
| AST(U/L)                         | 27.73 $\pm$ 27.90  | 39.76 $\pm$ 75.73  | 1.28              | 0.21  |
| ALT(U/L)                         | 28.61 $\pm$ 28.24  | 36.00 $\pm$ 54.37  | 1.09              | 0.28  |
| 血红蛋白(g/L)                        | 136.02 $\pm$ 19.05 | 137.06 $\pm$ 21.16 | 0.42              | 0.68  |
| BUN(mmol/L)                      | 6.89 $\pm$ 2.92    | 9.13 $\pm$ 4.41    | 4.03              | <0.01 |
| CREA( $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) | 75.04 $\pm$ 37.94  | 100.20 $\pm$ 71.87 | 2.8               | <0.01 |
| LVEF(%)                          | 54.48 $\pm$ 8.52   | 54.14 $\pm$ 8.23   | 0.31              | 0.76  |
| 乳酸(mmol/L)                       | 1.41 $\pm$ 0.80    | 1.56 $\pm$ 1.06    | 1.43              | 0.15  |



表 2 两组患者所经历的手术术式比较[ n( % ) ]

| 项目      | 正常组( n=571 ) | 延迟组( n=66 ) | t 值/X <sup>2</sup> 值 | P 值  |
|---------|--------------|-------------|----------------------|------|
| CABG    | 103( 18.03 ) | 15( 22.73 ) | 0.862                | 0.35 |
| VR      | 324( 56.7 )  | 38( 57.6 )  | 0.18                 | 0.9  |
| CABG+VR | 13( 2.3 )    | 3( 4.5 )    | 1.244                | 0.27 |
| 大血管手术   | 64( 11.2 )   | 9( 13.6 )   | 0.344                | 0.59 |
| 深低温停循环  | 2( 0.35 )    | 0           | 0.232                | 0.63 |
| 选择性脑灌   | 39( 6.8 )    | 7( 10.6 )   | 1.259                | 0.26 |
| 其它手术    | 67( 11.7 )   | 1( 1.5 )    | 6.479                | 0.01 |

表 3 手术相关因素的比较

| 项目               | 正常组( n=571 ) | 延迟组( n=66 )   | t 值/X <sup>2</sup> 值 | P 值   |
|------------------|--------------|---------------|----------------------|-------|
| CPB 时长( min )    | 121.24±41.46 | 140.35±48.92  | 3.48                 | <0.01 |
| ACC 时长( min )    | 82.66±34.69  | 96.55±34.94   | 3.08                 | <0.01 |
| 最低鼻咽温度( ℃ )      | 28.47±2.20   | 27.58±2.30    | 3.125                | <0.01 |
| 手术时长( min )      | 267.42±80.00 | 296.97±100.45 | 2.307                | <0.01 |
| 二次手术[ n( % ) ]   | 20( 3.5 )    | 3( 4.5 )      | 0.185                | 0.67  |
| 开胸止血[ n( % ) ]   | 7( 1.2 )     | 4( 6.1 )      | 8.15                 | <0.01 |
| 血栓[ n( % ) ]     | 24( 4.2 )    | 3( 4.5 )      | 0.017                | 0.90  |
| CNS 病史[ n( % ) ] | 21( 3.7 )    | 5( 7.6 )      | 2.404                | 0.30  |
| 输红细胞悬液[ n( % ) ] | 157( 27.5 )  | 37( 56.1 )    | 22.792               | <0.01 |

注: CNS( central nervous system, 中枢神经系统) 病史包括脑梗死、脑出血、帕金森病。

表 4 心血管手术后发生苏醒延迟的多因素分析结果

| 项目              | S.E.  | Wald  | Exp( B ) | 95% EXP( B ) 可信区间 |       | P 值   |
|-----------------|-------|-------|----------|-------------------|-------|-------|
|                 |       |       |          | 下限                | 上限    |       |
| 年龄>60 岁         | 0.298 | 15.17 | 3.19     | 1.78              | 5.73  | <0.01 |
| BUN>9 mmol/L    | 0.332 | 8.90  | 2.70     | 1.40              | 5.15  | <0.01 |
| CREA>110 μmol/L | 0.429 | 0.59  | 1.39     | 0.60              | 3.22  | 0.44  |
| CPB>140 min     | 0.406 | 0.03  | 0.93     | 0.42              | 2.06  | 0.85  |
| ACC>90 min      | 0.378 | 0.28  | 1.22     | 0.58              | 2.57  | 0.59  |
| 手术时间>350 min    | 0.38  | 0.69  | 1.37     | 0.65              | 2.89  | 0.41  |
| 输血              | 0.294 | 7.30  | 2.21     | 1.24              | 3.95  | <0.01 |
| 开胸止血            | 0.698 | 3.33  | 3.58     | 0.91              | 14.07 | 0.07  |
| 最低鼻咽温度          | 0.309 | 0.00  | 0.99     | 0.54              | 1.81  | 0.97  |

年龄(  $P < 0.01$  )、术前 BUN 水平(  $P < 0.01$  )、Cr 水平(  $P < 0.01$  )、CPB 时间(  $P < 0.01$  )、ACC 时间(  $P < 0.01$  )、最低鼻咽温度(  $P < 0.01$  )、手术时间(  $P = 0.02$  )、二次开胸止血(  $P < 0.01$  )、输血(  $P < 0.01$  )是心血管手术后发生苏醒延迟的危险因素。见表 1 和表 3。

Logistic 回归模型的最终分析结果, Cr、ACC 时间、最低鼻咽温度、手术时间、CPB 时间、二次开胸止

血和其它术式统计学上不再有显著性, 最终年龄、BUN、是否输红细胞这 3 个变量被确定为显著影响苏醒延迟发生的独立危险因素。见表 4。

### 3 讨 论

意识恢复是一个连续的过程, 目前对全身麻醉后苏醒延迟并没有一个统一的定义。为尽量排除麻醉药物残留对苏醒延迟的同时尽量降低对灵敏度的

影响,参考国内外相关资料<sup>[3-5]</sup>,将麻醉结束后 12 h 意识仍未恢复的病例认为是苏醒延迟。CPB 心血管手术后苏醒延迟涉及因素较多,外科、麻醉、CPB 及患者自身等都可能影响苏醒时间,其确切机制尚不明确。各种原因造成的脑组织损伤、麻醉药物代谢异常、机体内环境紊乱等则可能是引起患者苏醒延迟的直接原因。造成脑组织损伤的原因有很多,脑栓塞、内环境紊乱、高热、低氧血症、脑水肿致颅内高压等原因均能导致暂时性或永久性脑损伤。CPB 过程中,炎症反应的发生能够引起脑组织水肿<sup>[6]</sup>;滚压泵对人工管道的碾轧可能产生异物微栓、人工血管放置和拔除过程、复温时若水温与血温相差 10℃ 以上也可能导致气栓的发生<sup>[7]</sup>,可导致脑血管栓塞,对脑组织造成损伤。麻醉药物代谢异常的原因可能是患者的基础状况如年龄、性别、肝肾功能等因素导致其药代动力学的变化。老年患者一方面对阿片类、苯二氮卓类等全身麻醉药的敏感性增加,另一方面中枢神经系统功能进行性下降,意识恢复往往较为缓慢。机体内环境紊乱的原因可能是手术创伤及 CPB 本身和它所导致的炎症反应、内分泌变化、低温、血液稀释、人工材料及心脏停搏液的应用等所导致的强烈的应激。这项回顾性研究中,笔者尽量排除麻醉药物代谢的影响,重点讨论患者术前的基线资料与围手术期的治疗措施,发现年龄大、术前 BUN 水平较高、输红细胞是心脏手术后麻醉苏醒延迟的独立危险因素。

高龄(年龄>60 岁)是苏醒延迟的独立危险因素,老年患者麻醉药物的表观分布容积、清除率、血浆蛋白结合率均有不同程度下降,导致药物在血浆中游离浓度增加<sup>[3]</sup>,因此,与年轻人相比,要达到同样的麻醉深度,老年人需要的静脉或吸入麻醉药物的用量多有不同程度的下降<sup>[8]</sup>。随着年龄的增长,影响大脑意识恢复的区域解剖和功能上均会发生变化<sup>[9]</sup>,老年人群不仅合并基础疾病多、器官功能减退,药代动力学特性和对麻醉药物反应也会发生改变<sup>[10]</sup>,另外,老年人血管顺应性降低,对 CPB 中的平流灌注、低灌注耐受性差,同等条件下更容易出现神经系统损伤,这些因素均增加了苏醒延迟发生的风险。

尽管此前大部分研究认为男性苏醒延迟的风险要显著高于女性<sup>[3,11-12]</sup>,本研究中性别在苏醒延迟上的差异并没有显著性。女性恢复更快可能与她们对麻醉药物的敏感性较低有关<sup>[3]</sup>;雌性激素也被认为在两性麻醉恢复的差异中起到一定作用,故这种性别的差异可能主要体现在麻醉药物代谢上,而本研究中患者术后带气管插管转移到心脏 ICU 后,采

用丙泊酚镇静至次日早晨停止镇静后 12 h 仍未苏醒的病例被定义为苏醒延迟,这个过程已尽可能排除麻醉药物的干扰,这可能是性别对本研究中苏醒延迟的发生率不具有显著影响的原因。

本研究结果提示与 CREA 相比,BUN 检查可能对苏醒延迟有更强的预测作用,术前 BUN>9 mmol/L 为苏醒延迟的独立危险因素。最近有研究认为 BUN 检查对肾脏灌注、相关血流动力学变化和神经激素激活的敏感性更高,可能对心脏衰竭、急性心肌梗死患者的死亡风险有着较强的预测作用<sup>[13-14]</sup>,相关研究发现,BUN 水平升高也与主动脉和心脏手术后不良结局相关<sup>[15]</sup>。BUN 虽然只是一种常规检查却能够反映出与患者心肾功能相关的临床状态,CPB 中平流灌注、低温、低血压可能使术前已存在 BUN 水平异常的患者肾功能进一步降低,导致患者对麻醉药物的药效学、药代动力学发生变化,这也解释了为什么较高的 BUN 水平在一定程度上会导致心血管手术患者的麻醉苏醒延迟风险升高。

心血管手术涉及多种术式,不同术式间创伤大小、手术时程及患者病理生理基础均可能存在较大差别。就苏醒延迟而言,单因素检验结果提示仅“其它手术”组内存在统计学差异。可能与“其它手术”组的患者平均年龄较轻、手术操作相对简单、病程短、合并其它基础疾病少等因素有关。尽管主动脉弓部手术被认为有额外的增加脑部并发症的风险<sup>[4-5]</sup>,但本研究并未发现主动脉弓部手术与其它术式在苏醒延迟的发生率上有统计学意义,尽管目前最佳脑保护方式仍存在争论<sup>[16]</sup>,但分析其原因可能与行主动脉弓部手术时额外给予的脑保护措施(头部冰帽降温、CPB 过程中给予甲泼尼龙、甘露醇等)有关。

本研究中单因素分析提示 CPB 时间( $P<0.01$ )、ACC 时间( $P<0.01$ )、最低鼻咽温度( $P<0.01$ )、手术时间( $P=0.02$ )、二次开胸止血( $P<0.01$ )均与苏醒延迟相关,但 Logistic 多因素回归分析认为这些都不是导致苏醒延迟的独立危险因素。有研究认为发生脑部并发症的风险会随着 CPB 时间的延长而增加,这和炎性因子释放增多,血液破坏和有关器官缺血-再灌注损伤加剧有关<sup>[17]</sup>。但也有研究<sup>[18]</sup>显示,目前并没有证据证明 CPB 及 CPB 时间的长短会对心脏手术后患者的意识恢复过程产生影响,CPB 时间长对麻醉苏醒的影响可能来自于 CPB 期间给予患者的麻醉药物,而非 CPB 本身的影响。本研究中,CPB 时间长的患者发生苏醒延迟的风险会增高,但 CPB 时间并非导致 CPB 心血管手术后苏醒延迟

的独立危险因素。ACC 时间长往往是由于手术操作较为复杂,这些患者往往病情重,手术操作复杂,需要更低的鼻咽温度、CPB 时间、手术时间,这些因素交互在一起,并不具有独立意义。故本研究结果认为苏醒延迟组的 CPB 时间、ACC 时间、手术时间,虽然都显著高于正常组,但却并非是苏醒延迟的独立危险因素的原因可能与患者的术前病变重,手术操作复杂,术前基础状态差,术中止血困难等因素有关。

本研究结果提示输红细胞是苏醒延迟的独立危险因素,而术前的血色素状况对苏醒延迟的发生没有统计学意义。分析其原因可能有以下两方面:一方面心血管手术的患者中,术前合并有充血性心力衰竭的患者较多,这些患者体液量较大,术中虽然有血液损失,但经过利尿、超滤后血红蛋白水平足以维持组织器官氧供,不需要输红细胞;另一方面与术前贫血相比,术中、术后持续的失血可能对苏醒延迟的发生影响更大。众所周知,输红细胞会对机体造成很大影响,输红细胞不只可以引发各种微栓子的形成,而且大量快速输血可导致内环境紊乱和中心体温降低,从而影响脑的供血及代谢,研究表明,术中输红细胞会对 CABG 手术患者的预后造成不利影响<sup>[19]</sup>。此外,围术期需要大量输血的往往是病变重、CPB 时间长、术中出血多、创面广泛渗血、止血困难、术后引流多的患者。这些患者脑组织低灌注及栓子栓塞的机会较其它患者明显增加,易发生苏醒延迟。

综上所述,年龄、术前 BUN 水平,是否输红细胞可能是影响全身麻醉下心血管手术患者苏醒延迟的独立危险因素。那些年龄大,BUN 水平升高,以及输红细胞的患者发生麻醉苏醒延迟的风险更大。CPB 心血管手术后苏醒延迟的发生与多种因素相关,术前积极进行内科治疗,改善肾脏功能,选择适宜的手术方式及改进手术操作以缩短手术时间,减少术中出血等均是预防苏醒延迟的重要措施。

#### 参考文献:

- [1] Royston D. Patient selection and anesthetic management for early extubation and hospital discharge: CABG [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1998, 12(6): 11-19.
- [2] Fabregas N, Bruder N. Recovery and neurological evaluation [J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2007, 21(4): 431-447.
- [3] Tsai HJ, Chen CC, Chang KY. Patients and surgery-related factors that affect time to recovery of consciousness in adult patients undergoing elective cardiac surgery [J]. J Chin Med Assoc, 2011, 74(8): 345-349.
- [4] 崔辉敏. 主动脉弓部手术后苏醒延迟的危险因素分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2013, 20(2): 163-167.
- [5] 董媛媛, 杨许丽, 王喆妍. 深低温停循环主动脉弓部手术后苏醒延迟危险因素分析 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2015, 36(3): 204-208.
- [6] Deng C, Zhai Z, Wu D, *et al.* Inflammatory response and pneumocyte apoptosis during lung ischemia - reperfusion injury in an experimental pulmonary thromboembolism model [J]. J Thromb Thrombolysis, 2015, 40(1): 42-53.
- [7] Martin JF, Melo RO, Sousa LP. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery [J]. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2008, 23(2): 245-255.
- [8] Matsuura T, Oda Y, Tanaka K, *et al.* Advance of age decreases the minimum alveolar concentrations of isoflurane and sevoflurane for maintaining bispectral index below 50 [J]. Br J Anaesth, 2009, 102(3): 331-335.
- [9] Kelz MB, Sun Y, Chen J, *et al.* An essential role for orexins in emergence from general anesthesia [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(4): 1309-1314.
- [10] Anastasian ZH, Ornstein E, Heyer EJ. Delayed arousal [J]. Anesthesiol Clin, 2009, 27(3): 429-450.
- [11] Myles PS, McLeod AD, Hunt JO, *et al.* Sex differences in speed of emergence and quality of recovery after anaesthesia: cohort study [J]. BMJ, 2001, 322(7288): 710-718.
- [12] Buchanan FF, Myles PS, Leslie K, *et al.* Gender and recovery after general anesthesia combined with neuromuscular blocking drugs [J]. Anesth Analg, 2006, 102(1): 291-297.
- [13] Aronson D, Hammerman H, Beyar R, *et al.* Serum blood urea nitrogen and long-term mortality in acute ST-elevation myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2008, 127(3): 380-385.
- [14] Gotsman I, Zwas D, Planer D, *et al.* The significance of serum urea and renal function in patients with heart failure [J]. Medicine (Baltimore), 2010, 89(4): 197-203.
- [15] Aragon D, Clancy R, Sole ML, *et al.* Variables influencing patients' outcomes after elective aortic reconstruction surgery [J]. Am J Crit Care, 2000, 9(4): 279-287.
- [16] Misfeld M, Leontyev S, Borger MA, *et al.* What is the best strategy for brain protection in patients undergoing aortic arch surgery? A single center experience of 636 patients [J]. Ann Thorac Surg, 2012, 93(5): 1502-1508.
- [17] Kazui T, Washiyama N, Muhammad BA, *et al.* Total arch replacement using aortic arch branched grafts with the aid of antegrade selective cerebral perfusion [J]. Ann Thorac Surg, 2000, 70(1): 3-8.
- [18] Tsai HJ, Chen CC, Chang KY. Patients and surgery-related factors that affect time to recovery of consciousness in adult patients undergoing elective cardiac surgery [J]. J Chin Med Assoc, 2011, 74(8): 345-349.
- [19] Rungtatscher A, Milani E, Covajes C, *et al.* Blood transfusions may impair endothelium-dependent vasodilatation during coronary artery bypass surgery [J]. Microvasc Res, 2017, 112: 109-114.

(收稿日期: 2017-10-19)

(修订日期: 2017-12-06)

## · 临床经验 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.03.11

## 心脏直视手术的体外循环意外事件探讨

喻 翔, 杜 磊

[摘要]:目的 探讨心脏直视手术中发生体外循环(CPB)意外的原因及对策。方法 回顾性分析近 2 年内 4 792 例心脏直视手术病历资料,其中 CPB 意外 14 例,发生率 0.29%。结果 14 例意外事件中,设备故障 6 例,药物反应 1 例,人为因素 7 例,经及时对症处理,12 例治愈,2 例死亡。结论 人为因素成为心脏直视手术中 CPB 意外事件发生的主要原因。因此加强医务人员培训及责任心教育对降低 CPB 意外的发生率具有重要的帮助。

[关键词]: 心脏手术;体外循环;意外

## Analysis of cardiopulmonary bypass accidents and failure in cardiac surgery

Yu Xiang, Du Lei

Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Du Lei, Email: 2296566345@qq.com

[Abstract]: **Objective** To explore the causes and countermeasures of cardiopulmonary bypass accidents in open heart surgery. **Methods** A retrospective analysis of 4792 cases of open heart surgery in recent 2 years was performed, including 14 cases of cardiopulmonary bypass accidents. **Results** The incidence rate was 0.29%. These accidents reported 6 episodes of equipment failure, 1 episode of severe protamine allergy and 7 episodes caused by human factors. Two episodes resulted in death with causes of cerebral infarction and MODS. **Conclusion** Human factors were the main cause of cardiopulmonary bypass accidents in open heart surgery. Therefore it is of great help to strengthen the training of staff and the education in responsibility to reduce the incidence of cardiopulmonary bypass accidents.

[Key words]: Open heart surgery; Cardiopulmonary bypass; Accident

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)是心脏直视手术的重要组成部分,安全有效的机体灌注为心脏直视手术保驾护航。CPB 系统复杂,潜在风险高,虽然现在设备日臻完善,灌注技术不断提升,仍然不能保证在 CPB 过程中做到万无一失。纵然增加了各种保障措施(如液面监测、压力报警、气泡监测),但仍有 5%~10%的医院有不同程度的 CPB 意外事故报道<sup>[1]</sup>。一旦意外发生,可对患者造成严重后果,甚至威胁生命,死亡率为 18%~24%<sup>[2]</sup>。本文将对四川大学华西医院近 2 年间出现的 CPB 不良事件进行总结分析,以期引起相关医务人员警醒。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 本院于 2016 年 1 月至 2017 年 10 月在 CPB 下共行心内直视手术 4 792 例,其中男性 2 656 例,女性 2 136 例;年龄 15 d~76 岁,体重 3~

90 kg,手术类型见表 1。

表 1 一般病例资料

| 手术类型     | 例数    |
|----------|-------|
| 瓣膜置换     | 2 769 |
| 瓣周漏修补    | 4     |
| 左房部分切除   | 6     |
| 心脏肿瘤摘除   | 65    |
| 心包剥脱     | 45    |
| 冠状动脉旁路移植 | 199   |
| 乏式窦瘤破裂纠治 | 20    |
| 升主动脉替换   | 6     |
| Bentall  | 206   |
| Wheat's  | 6     |
| 肺动脉栓塞摘除  | 12    |
| 主动脉夹层矫治  | 13    |
| 先天性心脏病矫治 | 1 435 |
| 心脏移植     | 6     |

**1.2 CPB 方法** 本组病例均在气管插管静脉复合全麻下行心内直视手术,经升主动脉或股动脉和上

作者单位: 610041 成都,四川大学华西医院体外循环

通讯作者: 杜 磊, Email, 2296566345@qq.com



下腔静脉或右心房静脉插管,停循环手术选择性脑灌注插管;根据病情严重程度与手术方式选择不同温度的转流方式。术中使用 Sarns 8000、Stocket III、Stocket S5 型人工心肺机;Medtronic 系列、小儿 Dideco 等进口膜肺及国产科威鼓泡肺。预充基础液为佳乐施(琥珀酰明胶注射液)、乳酸林格液,加入肝素抗凝,根据患者术前情况,加入适量红细胞悬液、20%人血白蛋白或者血浆等,保持术中红细胞比容在 0.20~0.30;预充液选择包括 5%碳酸氢钠、抗生素、速尿、甘露醇等。术中根据活化凝血时间(activated clotting time,ACT)和血气检测结果给予肝素和补充电解质;主动脉阻断时,经主动脉根部、冠脉切开顺行灌注或者冠状静脉窦逆行灌注 1:4(1 份晶体,4 份氧合血,婴幼儿则反之)的冷含血心肌保护液;复温后给予 25%甘露醇 2.5 ml/kg,并开始常规超滤,复跳后加入 10%葡萄糖酸钙 2.0 g(婴幼儿酌减)及调整内环境稳定;停 CPB 后,婴幼儿需行改良超滤 10~15 min。

**1.3 回顾分析** 回顾 4 792 例 CPB 过程中发生的意外事件,并对其发生原因、处理方法、预后情况等予以分析。

## 2 结果

在 4 792 例 CPB 过程中,共发生 14 例 CPB 意外事件,占同期 CPB 例数的 0.29%(14/4 792);其中男性 9 例,女性 5 例,年龄 25 d~65 岁,体重 3.8~81 kg。其中,2 例患者于术后一天发生脑梗塞及多器官功能衰竭而死亡。意外事件主要为设备故障、患者因素、体外循环不当管理、外科操作失误及沟通不良等所引起。其中,CPB 不当管理、外科操作失误及沟通不良等可归结为人为因素。

### 2.1 设备故障

**2.1.1 心肺机、变温水箱故障 2 例** 1 例为泵压控制面板故障,无法显示正常泵压,且导致了主泵突然停转,立即拿出手摇柄维持转流,然后重启泵压控制面板,仍然无法显示正常泵压且不能正常转流后,关闭主机电源,重启人工心肺机后方可转流。另 1 例系变温水箱温度调控失灵,在全弓置换过程中,因水箱温度与之前温度相差过大( $>10^{\circ}\text{C}$ ),导致其无法正常运转,重启无效,遂立即更换变温水箱。

**2.1.2 微栓过滤器故障 4 例** 4 例均为成人,其中 2 例在 CPB 开始后出现泵压异常升高,最高达 220 mm Hg,而血压维持在 50 mm Hg 左右,检查管路无异常,调整插管位置也无明显变化。遂夹闭微栓过滤器,将其旁路打开,泵压恢复至正常范围。1 例在

CPB 前和 1 例在 CPB 后出现微栓过滤器渗漏,且有逐步加大的趋势,遂即刻更换。

**2.2 患者因素** 鱼精蛋白严重过敏反应 1 例,在 CPB 停机后,缓慢推注鱼精蛋白时(鱼精蛋白和肝素的中和比例为 1.2:1),发生肺动脉高压危象,血压由 103/62 mm Hg 迅速降至 40/22 mm Hg,此时测得肺动脉压力为 97/65 mm Hg。立即给予甲泼尼龙 40 mg、皮囊纯氧反复加压通气治疗后血压恢复至 95/60 mm Hg,肺动脉压力降至 40/20 mm Hg 左右,患者术后恢复良好。

### 2.3 医源因素

**2.3.1 CPB 不当管理导致的意外 3 例** ①1 例在主动脉开放后,主动脉根部倒吸排气的过程中,灌注师未按正常操作规程开放倒吸管钳,导致管路接头处漏血,及时发现打开管钳,恢复排气过程。②1 例在 CPB 开机后泵压较高,达到 300 mm Hg,检查管路无异常,更换插管泵压无变化。最后灌注师检查主泵控制器发现设置管径为 1/4 与实际管径 3/8 不符,导致实际流量高于显示流量,故而泵压升高,更改管径后泵压恢复正常。③1 例在改良超滤中,灌注师将储血室排空,管路进气,遂立即停止改良超滤排气。

**2.3.2 外科操作失误导致的意外 2 例** ①1 例二尖瓣成形术,在外科医生行股动脉插管成功后,灌注师检查测压球内有液面波动且压力值与动脉平均压值接近。股静脉插管成功后转流,流量 4.4 L/min、泵压 220 mm Hg。外科医生开胸后发现主动脉颜色异常,怀疑夹层形成。后经超声论证属实,发现右冠状动脉也有撕裂,拟行全弓置换手术。患者术后循环不稳并发多器官功能衰竭于第二天死亡。②1 例因插管位置和管径的原因,出现引流不充分,储血罐液面不能维持。灌注师逐步加入晶体液使患儿胶体渗透压降低,导致小儿在术中出现颜面部及全身水肿,发现后立即行血液浓缩、利尿后患儿逐步改善。

**2.3.3 沟通不良导致的意外 1 例** 由外科医生与灌注师未进行有效沟通引起。在改良超滤结束后 3 min,患儿出现血压下降、室颤心率、心脏空瘪。检查原因发现一线灌注师将患儿血液从改良超滤管路放入血袋,共计 200 ml 左右。遂重新推注肝素,开始 CPB 辅助,患儿预后良好,无不良反应发生。分析原因如下:外科医生此次拔管流程与以往不同,先拔了动脉管且没有将静脉管路钳夹,说话声音也较小,一线灌注师只听见回收二字,误将心脏血液放空,所幸恢复良好,顺利出院。

**2.3.4 其他原因** 1 例房颤行二尖瓣置换、血栓清除的患者,CPB 前洗手护士将心内吸引接头错接到

白色吸引管(心外吸引管道)。在 CPB 中,外科医生发出将心内吸引泵停止的信息,灌注师停止黄色吸引泵以便外科取血栓。实际上心内吸引接头连接白色吸引泵一直处于工作状态,导致大量细小血栓吸入储血室中,堵塞膜肺氧合器。灌注师发现泵压升高、血压低,外科医生反应回心血量非常多再加一个吸引器,储血室液面也不断升高且有溢出趋势,与外科医生沟通需停循环更换膜肺。此时,头部置冰帽,加用激素 80 mg,10 min 后恢复循环。术后患者因大面积脑梗、多器官功能障碍死亡。

### 3 讨论

1980 年国外文献报道北美 CPB 相关的意外发生率为 0.38%<sup>[3]</sup>,而国内早期 CPB 意外的发生率为 1.32%<sup>[4]</sup>。四川大学华西医院的 CPB 意外的总体发生率虽然不是很高,但 CPB 本身就会对患者造成一定的损伤,如果发生意外则危及生命。因此,必须予以高度重视。本院 CPB 意外以人为因素、设备因素较为主要。现就其原因与对策探讨如下:

**3.1** 随着医学技术的不断发展,高新技术不断涌现,CPB 意外的发生率和种类也在不断变化。上世纪九十年代及以前,国外 CPB 意外的发生主要与机械设备故障、动脉管路进气、鱼精蛋白反应、术中低灌注等有关<sup>[5]</sup>;而国内主要与机械设备落后、人工心肺机功能低下、灌注师技术经验不足等有关<sup>[6]</sup>。进入 20 世纪,CPB 设备不断革新换代,灌注师技术经验不断提高,CPB 管理不断完善,其意外的发生率明显降低,带来的不良后果有所减轻。从本院意外事件来看,人为因素 0.15% (7/4 792) 已成为目前导致意外发生的最为严重因素。究其原因如下四点:①粗心大意,如忘记开钳、管路接错等;②专业知识与实践经验不足,如插管位置不适;③沟通不充分,如误放血;④劳动强度大,疲惫松懈。诚然,在良好的 CPB 管理和质量控制下,很多意外是可以避免的。针对这些情况,本院 CPB 组也采取了如下措施:①每周定期针对本院医生、进修医生、规培学员的理论授课;②每月两次的 CPB 医学模拟教学,利用各种现代技术和概念,再现临床医学工作场景,为学习者提供一个无风险的学习临床知识和技能的条件与环境<sup>[7]</sup>。目前,国内很多医院因客观条件所限制,无法开展模拟教学,故到上级单位进修学习显得尤为重要。多学科的模拟教学活动为心脏手术相关人员(CPB 人员、外科医生、麻醉师、手术室护士)处理 CPB 意外提供了极大的帮助,值得其他同行借鉴;③加强继续教育,每年根据情况选派 1~2 名灌注师出国学习,鼓励在职学习,提升学历学位。使其

提高责任心,具有扎实的理论知识、娴熟的操作技能、敏捷而快速的反应能力。能根据不同病种及术中的具体意外情况,采取相应的处置措施,加强其处理能力;④根据心脏手术间数量,适当提高灌注师配比(本院目前配比为 1:1.5),减轻其临床工作负荷;⑤建议中国生物医学工程学会体外循环分会加强执业资格准入制度,以保证临床安全。

**3.2** 在 CPB 意外情况中,以氧合器的排空所造成的危害最大,其病残率与死亡率都高达 28.57%<sup>[8]</sup>。控制气体栓塞,重点在于预防。而本院鲜有氧合器排空的情况发生,具体原因分述如下:①系统、规律的 CPB 进气模拟培训,以增强灌注师的处置能力与重视程度;②完善的监测手段,如液平面检测、动脉管路气泡监测等;③充足的人力资源,每个手术间常规配备 2 名灌注一线医生和 1 名灌注二线医生,随时紧盯液平面,确保 CPB 过程中患者安全;④精炼简洁的转前检查表,使得检查工作方便快捷。总之,要运用一切手段防止此类意外的发生,降低其发生率。一旦发生,重点针对神经系统的救治,当即头低位,头部置冰帽局部降温,提高血压及心输出量,维持较高的灌注压。必要时行上腔静脉脑逆行灌注,延长辅助通气时间,合理使用血管活性药。

**3.3** 在本组 CPB 意外事件中,设备故障与患者自身原因亦成为主要原因之一。其中,1 例微栓渗漏于术前发现,未影响转流,这要求灌注师在转流前仔细检查,特别注意双人核查(灌注一线装机后检查一次,灌注二线开机前检查一次)确保万无一失<sup>[8]</sup>。对于心肺机和水箱的突发故障,应加强机器的日常维护和保养,比如定期清洁、消毒。鱼精蛋白过敏反应机理目前尚不十分清楚,其发生也难以预料,一旦发生及时对症处理。给予皮囊加压过度通气治疗,以降低肺循环阻力,常规推注葡萄糖酸钙,重者予以糖皮质激素抗过敏治疗。根据患者具体情况,决定是否重建 CPB。虽然在本组病例中,没有出现氧合器故障,但需灌注师引起高度重视,氧合不良术前难以察觉,一旦发生,在排除其他情况下,应立即予以更换。

CPB 一旦发生意外事件,轻者导致损伤,重则危及患者生命。所以术前应制定详细的转流计划与相关应急预案和处置流程,术中良好的灌注管理、规范的操作及有效的沟通,将 CPB 对患者的损害程度降至最低<sup>[10]</sup>。平时应加强医务人员的业务培训,提升其临床能力与责任心,加上高质量的机械设备与充分的术前准备,为患者顺利渡过手术保驾护航。

### 参考文献:

(转第 192 页)

## · 临床经验 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.03.12

# 急性 A 型主动脉壁内血肿 的手术时机选择与围术期管理

史 艺, 黑飞龙, 顿耀军, 于存涛, 钱向阳, 郭宏伟, 田 川, 孙晓刚

**[摘要]:目的** 探讨急性 A 型主动脉壁内血肿的外科临床治疗经验。**方法** 选择阜外医院 2012 年 1 月 1 日至 2017 年 1 月 1 日外科治疗急性 A 型血肿患者 80 例,其中男性 50 例,女性 30 例;术前升主动脉 CTA 测量值示:主动脉直径( $50.3\pm 10.3$ ) mm,血肿厚度( $15.9\pm 6.4$ ) mm;术中出现心包填塞并发症 16 例,一过性意识丧失 6 例,休克 4 例,急性肾功能不全 3 例;合并 Stanford B 型主动脉夹层 15 例。术前平均等待时间( $3.4\pm 2.4$ ) d。术后均采用主动脉 CTA 检查评估疗效,持续随访 7~74 个月,中位随访时间 21 月。**结果** 急诊手术 38 例,择期手术 42 例。手术方式包括:升主动脉及全弓置换手术 51 例,其中杂交全弓手术 19 例;升主动脉及部分主动脉弓替换 29 例。体外循环时间( $137.1\pm 40.2$ ) min,主动脉阻断时间( $74.5\pm 27.3$ ) min。院内死亡率 2.5% (2/80),均为急诊病例。术后呼吸机时间( $37.8\pm 65.9$ ) h。出院病例随访无死亡患者,术后 CTA 结果提示无继发主动脉夹层等严重并发症。**结论** 急性 A 型血肿的手术时机应该根据不同的病理特点进行选择急诊或择期手术;合并 Stanford B 型主动脉夹层的患者需要积极急诊外科手术;对高龄、术前合并肾功能不全等高危因素患者采用中度低温体外循环下杂交全弓技术能获得良好临床疗效。

**[关键词]:** 主动脉壁内血肿;体外循环;手术时机

## The timing of surgery and perioperative management for acute type A aortic intramural hematoma

Shi Yi, Hei Feilong, Dun Yaojun, Yu Cuntao, Qian Xiangyang, Guo Hongwei, Tian Chuan, Sun Xiaogang  
Department of Vascular Surgery, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease,  
Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China  
Corresponding author: Sun Xiaogang, Email: xiaogangsun2006@vip.sina.com

**[Abstract]: Objective** To summarize the clinical experience of acute type A aortic intramural hematoma. **Methods** 80 cases of acute type A intramural hematoma treated in Fuwai Hospital from January 1, 2012 to January 1, 2017 were retrospectively reviewed. There were 50 males and 30 females. The diameter of ascending aorta and the thickness of hematoma measured according to preoperative CTA scan was  $50.3\pm 10.3$  mm and  $15.9\pm 6.4$  mm, respectively. 16 cases (20.0%) were presented with serious complications, including pericardial tamponade ( $n=16$ ), transient loss of consciousness ( $n=6$ ), shock ( $n=4$ ) and acute renal injury ( $n=3$ ). 15 cases (18.8%) had concomitant Type B aortic dissection at admission. The waiting time for operation was  $3.4\pm 2.4$  days. The curative effect was evaluated by CTA scan after the operation. The follow-up was available for all patients after discharge. The follow-up timespan ranged from 7 to 74 months, with the median follow-up time of 21 months. **Results** 38 cases (47.5%) received emergency operations, and the remaining 42 cases (52.5%) received elective operations. The procedures included ascending aorta and total arch replacement in 51 cases (hybrid total arch replacement in 19 cases) and ascending aorta and partial aortic arch replacement in 29 cases. The time of cardiopulmonary bypass and the occlusion time of the aorta was  $137.1\pm 40.2$  minutes and  $74.5\pm 27.3$  minutes, respectively. Two patients, both of whom were emergency cases, died after the operations in hospital, with an in-hospital mortality of 2.5%. The ventilation time was  $37.8\pm 65.9$  hours. The survivors were followed up after discharge, and the postoperative CTA results showed no serious complications such as secondary aortic dissection. **Conclusion** The timing of operation for acute type A hematoma should be

基金项目:北京市科技计划项目(2014-BKJ04)

作者单位:100037 北京,中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院血管外科中心

通讯作者:孙晓刚,Email: xiaogangsun2006@vip.sina.com



selected according to different pathological characteristics. Emergency or selective operation should be identified. Patients with type B aortic dissection should also be operated on emergently. Patients with risk factors such as advanced age and renal dysfunction can achieve good prognosis by using hybrid total arch replacement with moderate hypothermia under cardiopulmonary bypass.

[Key words]: Aortic intramural hematoma; Cardiopulmonary bypass; Surgical opportunity

主动脉壁内血肿 (intramural hematoma, IMH) 是急性主动脉综合征 (acute aortic syndrome, AAS) 一种非常重要的类型, 它的发生率为 AAS 总量的 10%~30%<sup>[1-3]</sup>, 其症状与经典的主动脉夹层非常相似。随着影像技术的进步, IMH 诊断的准确率显著提高, 对其临床认识也逐渐加深。但是, 对急性 A 型 IMH 的手术时机尚存争议, 本文通过对急性 A 型 IMH 外科疗效进行分析, 进一步总结手术时机的选择和围术期管理经验。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 阜外医院从 2012 年 1 月 1 日至 2017 年 1 月 1 日, 总计完成 80 例急性 A 型 IMH 外科手术治疗, 男 50 例, 女 30 例 (临床特点详见表 1)。急性 A 型 IMH 定义为<sup>[4]</sup>: ①发病 2 周以内; ②累及升主动脉及主动脉弓; ③主动脉计算机断层扫描 (computed tomographic angiography CTA) 及心脏超声显示主动脉壁呈新月形或出现环形高衰减区域, 厚度 $\geq 5$  mm; ④主动脉 CTA 结果显示主动脉腔内没有内膜片飘动及假腔形成; ⑤排除穿透性溃疡征象 (主动脉 CTA 结果显示)。所有患者均为急诊入院病例, 入院后 6 h 内完成主动脉 CTA 及心脏超声等检查。

术前升主动脉 CTA 测量值显示: 升主动脉直径 (50.3 $\pm$ 10.3) mm, 血肿厚度 (15.9 $\pm$ 6.4) mm; 升主动脉直径大于 $\geq 50$  mm (36 例) 或血肿最大厚度 $\geq 11$  mm (65 例); 合并 Stanford B 型主动脉夹层 15 例。术前并发症包括: 心包积液 47 例, 其中 16 例出现不同程度心包填塞征象; 中量以上胸腔积液 19 例; 出现一过性意识丧失 6 例, 低血容量性休克 4 例, 腹部并发症 14 例 (包括: 急性肝功能不全 4 例, 淀粉酶增高 2 例, 严重腹胀 1 例, 恶心呕吐 7 例); 急性肾功能不全 3 例。

**1.2 手术方法** 手术采用气管插管静脉复合麻醉, 常规放置 Swan-Ganz 导管, 监测左侧桡动脉压、足背动脉压及右侧颈内静脉压, 同时监测鼻咽温和膀胱温。所有患者均行右侧股动脉及腋动脉插管建立体外循环。根据患者临床特点及病变累及的部位选择不同体外循环方式及手术方式: 血肿累及升主动脉及主动脉弓则采用深低温 (20~22℃) 停循环下

表 1 急性 A 型主动脉壁内血肿患者临床特点 (n=80)

| 项目                 | 数值               |
|--------------------|------------------|
| 基本特征               |                  |
| 年龄 (岁)             | 59.0 $\pm$ 11.3  |
| 男性 [n(%)]          | 50 (62.5)        |
| 糖尿病 [n(%)]         | 11 (13.8)        |
| 高血压 [n(%)]         | 78 (97.5)        |
| 血脂异常 [n(%)]        | 13 (16.3)        |
| 吸烟史 [n(%)]         | 28 (35.0)        |
| 症状持续时间 (d)         | 14.8 $\pm$ 10.8  |
| 初始症状               |                  |
| 胸痛 [n(%)]          | 54 (67.5)        |
| 腹痛 [n(%)]          | 11 (13.8)        |
| 背痛 [n(%)]          | 15 (18.8)        |
| 一过性意识丧失 [n(%)]     | 6 (7.5)          |
| 血流动力学结果            |                  |
| 收缩压 (mm Hg)        | 129.2 $\pm$ 18.5 |
| 舒张压 (mm Hg)        | 77.1 $\pm$ 15.1  |
| 心率 (次/min)         | 80.3 $\pm$ 10.0  |
| 影像学结果              |                  |
| 升主动脉直径 (mm)        | 50.3 $\pm$ 10.3  |
| 血肿厚度 (mm)          | 15.9 $\pm$ 6.4   |
| 实验室结果              |                  |
| 总胆固醇 (mmol/L)      | 3.1 $\pm$ 1.3    |
| C 反应蛋白 (mg/L)      | 14.4 $\pm$ 5.3   |
| 肌酐 ( $\mu$ mmol/L) | 90.7 $\pm$ 33.7  |
| 超声检查结果             |                  |
| 左室射血分数 (%)         | 53.3 $\pm$ 19.6  |
| 左室舒张期末径 (mm)       | 48.2 $\pm$ 6.0   |

升主动脉+全主动脉弓置换, 体外循环下沿主动脉长轴切开升主动脉, 经左右冠状动脉直接灌注停搏液保护心肌。清除主动脉壁内血肿后切除病变升主动脉, 停循环下切除病变主动脉弓并行人工血管替换; 对于血肿累及升主动脉及主动脉弓, 同时存在高龄、脑血管病变等无法耐受深低温停循环患者采用中度低温 (28~30℃) 体外循环下杂交全主动脉弓置换术, 体外循环下切除病变升主动脉及部分升主动脉弓, 完成人工血管替换, 然后切断无名动脉、左颈



总动脉和左锁骨下动脉分别与人工血管分支吻合,再行 X 线引导下经股动脉覆膜支架植入覆盖弓部病变或弓部以远主动脉夹层破口;对血肿主要累及升主动脉,弓部未被累及或病变较轻患者采用浅低温( $32\sim 35^{\circ}\text{C}$ )体外循环下行升主动脉及部分主动脉弓置换术。如合并血肿累及主动脉瓣交界致瓣膜关闭不全则行主动脉瓣交界悬吊成形、保留主动脉瓣的主动脉根部成形术(David 技术)或主动脉瓣置换;如血肿致冠脉开口内膜剥脱则行内膜固定术。

**1.3 统计学分析** 所有计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )表示,计数资料以 N(%)表示。

## 2 结果

80 例中急诊手术 38 例,择期手术 42 例;单纯升主动脉或升主动脉+部分主动脉弓人工血管置换手术 29 例;升主动脉+全主动脉弓置换手术 32 例;杂交全主动脉弓置换手术 19 例;合并 CABG 5 例,Bentall 手术 5 例,David 手术 1 例。体外循环时间( $137.1\pm 40.2$ )min,主动脉阻断时间( $74.5\pm 27.3$ )min。术后住院死亡 2 例,手术死亡率 2.5%;术后急性肾功能不全 2 例(其中 1 例肾功能不全原因为主动脉-主动脉壁分流通路-右心房漏,因分流量大,术后 3 d 出现急性肾功能衰竭,急诊行漏口介入封堵术及床旁血液过滤治疗,术后 21 d 痊愈出院),均行血液过滤治疗后痊愈;严重肺部感染行气管切开 1 例,经抗感染治疗+呼吸机辅助治疗后痊愈。2 例死亡病例均为合并 Stanford B 型夹层患者,急诊手术治疗:1 例升主动脉及全弓置换手术后合并严重肝功能衰竭,消化道出血,于术后 10 d 死亡;另 1 例升主动脉+部分弓替换术后早期出现右心功能不全,继发多脏器功能衰竭,于术后 16 d 死亡。全组患者术后呼吸机使用时间( $37.8\pm 65.9$ )h,住院时间( $14.5\pm 8.3$ )d。

78 例生存出院者均进行门诊和电话随访。所有患者均于术后 12 个月行主动脉 CTA 复查,6 例患者于术后 1 年 CT 复查完成后失访,随访率 92.3%。随访期间无死亡及严重并发症。本组患者随访 7~74 个月,中位随访时间 21 个月。11 例患者术后随访期间仍有间断胸背痛,但程度较术前显著减轻,所有随访患者 CT 复查均显示主动脉无新发主动脉夹层,残存血肿区域无进展。

## 3 讨论

IMH 通常被认为是 AAS 的组成部分,作为急性主动脉夹层的过渡形态,其特点是影像学检查上没

有发现撕裂的内膜和真假腔的交通。急性 A 型 IMH 的发生率占 AAS 的 5%~27%<sup>[5-7]</sup>。A 型 IMH 短期预后结果差,常常由于血肿进展导致主动脉内膜破裂形成夹层,或形成巨大主动脉瘤被迫外科手术治疗<sup>[8-9]</sup>。目前,有通过影像学研究提出 IMH 是主动脉夹层变异类型的观点,并且报道从高分辨率 CT 中发现内膜破口,进一步提出 IMH 本身就是“血栓性夹层”的观点<sup>[10]</sup>。本组病例在术前 CTA 检查中均无明确内膜破口,术中探查发现升主动脉及主动脉弓部内膜破口有 67 例(83.75%)。

当前对 A 型 IMH 的手术时机仍存有争议:指南指出<sup>[11-12]</sup>:对出现并发症的急性 A 型 IMH 按照 Stanford A 型主动脉夹层应急诊手术,但是对于无并发症的患者没有明确方案。日本和韩国的文献<sup>[13-14]</sup>报道对急性 A 型 IMH 的患者采用药物保守治疗+及时手术的治疗策略取得良好疗效,有 40%~61.4%的患者血肿可以自行吸收,但是,有研究对 A 型 IMH 合并夹层的患者采用药物治疗的疗效提出质疑,采取该方案的患者死亡率 25.8%~40%<sup>[13,15]</sup>;同期采取限期手术( $\leq 8$  d)治疗手术死亡率 10.9%<sup>[16]</sup>;而采取急诊手术治疗的患者的死亡率为 0。IRAD 等<sup>[15-16]</sup>报道证实,对研究中纳入的合并主动脉夹层患者,采取急诊外科手术治疗成功率极高,但是经过等待观察则死亡率显著上升。本组患者在手术时机的选择上以药物治疗+及时手术治疗方案为基础,对急诊手术的指征进行适当调整:①对有并发症出现的患者采用急诊手术治疗;②对合并主动脉夹层患者采用急诊手术。在本组 80 例病例研究中出现并发症心包填塞 16 例(同时合并出现一过性意识丧失 6 例,低血容量性休克 4 例,急性肾功能不全 3 例)患者均行急诊手术治疗;同时对合并 Stanford B 型夹层 15 例也行急诊外科治疗。2 例死亡病例均为合并 Stanford B 型主动脉夹层的急诊手术患者。

对于没有出现并发症且不合并夹层的 A 型 IMH 手术时机需根据影像学结果进一步细化判定。当前,CT 可以准确测量主动脉直径和主动脉壁血肿的厚度<sup>[17-19]</sup>,并且较多研究提出把术前主动脉直径 $\geq 50$  mm,血肿厚度 $\geq 11$  mm 作为临床预后不佳的危险因素<sup>[20-21]</sup>。笔者把上述标准作为重要的手术参考但是并不局限于该标准,对于经过规范的药物治疗但是症状无明显改善患者,即使没有达到上述指标亦应及时进行手术治疗;本组患者主动脉直径( $50.3\pm 10.3$ )mm,血肿厚度( $15.9\pm 6.4$ )mm,达到上述标准(主动脉直径 $\geq 50$  mm 或血肿厚度 $\geq 11$  mm)

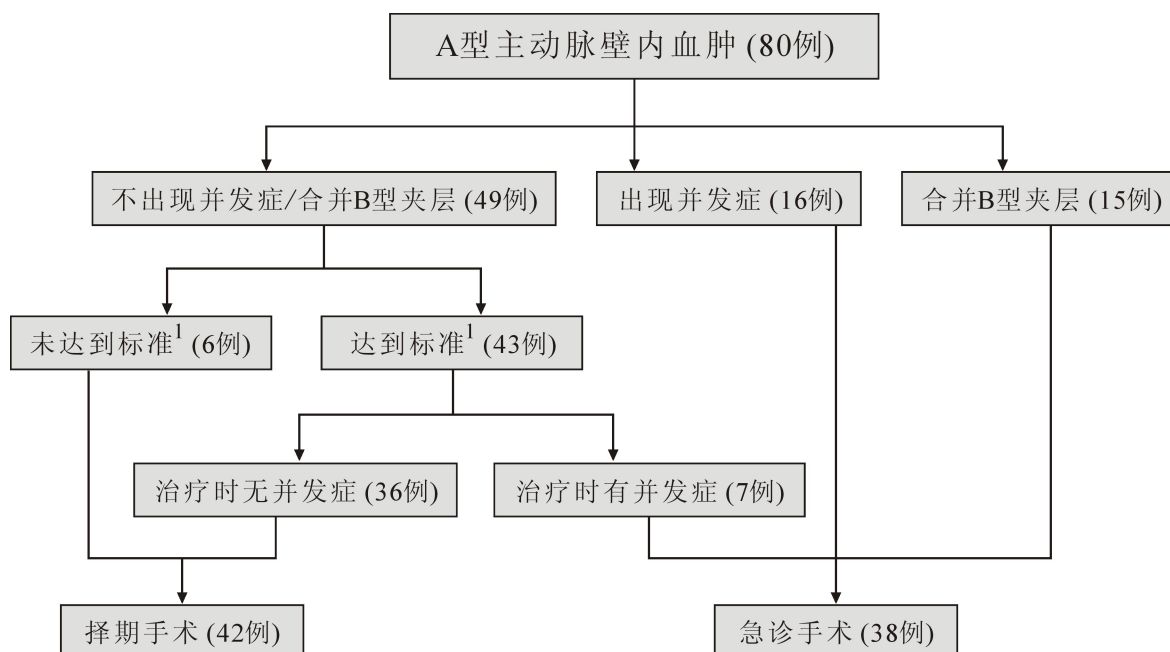


图 1 A 型主动脉壁内血肿诊治路线图

的 43 例,其中 7 例患者观察期间出现并发症转为急诊手术治疗;未达到上述标准的 6 例患者在接受保守治疗后因症状无缓解而行择期外科手术治疗。详见图 1。

本组血肿累及升主动脉及主动脉弓行升主动脉及全主动脉弓置换手术 51 例,其中采用深低温( $20^{\circ}\text{C} \sim 22^{\circ}\text{C}$ )停循环全主动脉弓置换 32 例,中度低温( $28^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ )杂交全主动脉弓置换术 19 例;血肿主要累及升主动脉,弓部病变较轻患者 29 例于浅低温( $32^{\circ}\text{C} \sim 35^{\circ}\text{C}$ )下行升主动脉及部分主动脉弓置换术。全组体外循环时间( $137.1 \pm 40.2$ ) min,主动脉阻断时间( $74.5 \pm 27.3$ ) min;采用深低温停循环技术患者停循环时间( $16.7 \pm 10.3$ ) min。对高龄患者、术前合并脑血管病变、肾功能不全以及复杂病变的 19 例患者采用中度低温体外循环下杂交全弓技术,有效避免了深低温停循环引起重要脏器灌注不足导致的术后并发症,术后无院内死亡及严重并发症,取得良好手术疗效。

#### 参考文献:

- [1] Yamada T, Tada S, Harada J. Aortic dissection without intimal rupture; diagnosis with MR imaging and CT [J]. *Radiology*, 1988, 168(2):347-352.
- [2] Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Petersen B, *et al*. Intramural hemorrhage of the thoracic aorta. Diagnostic and therapeutic implications [J]. *Circulation*, 1995, 92(6):1465-1472.
- [3] Harris KM, Braverman AC, Gutierrez FR, *et al*. Transesophageal

- echocardiographic and clinical features of aortic intramural hematoma [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997, 114(4):619-626.
- [4] Song JK. Diagnosis of aortic intramural hematoma [J]. *Heart*, 2004, 90(4):368-371.
- [5] Alomari IB, Hamirani YS, Madera G, *et al*. Aortic intramural hematoma and its complications [J]. *Circulation*, 2014, 129(6):711-6.
- [6] Wilson SK, Hutchins GM. Aortic dissecting aneurysms: causative factors in 204 subjects [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1982, 106(4):175-180.
- [7] Kazerooni EA, Bree RL, Williams DM. Penetrating atherosclerotic ulcers of the descending thoracic aorta: evaluation with CT and distinction from aortic dissection [J]. *Radiology*, 1992, 183(3):759-765.
- [8] von Kodolitsch Y, Csosz SK, Koschik DH, *et al*. Intramural hematoma of the aorta: predictors of progression to dissection and rupture [J]. *Circulation*, 2003, 107(8):1158-1163.
- [9] Moriyama Y, Yotsumoto G, Kuriwaki K, *et al*. Intramural hematoma of the thoracic aorta [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1998, 13(3):230-239.
- [10] 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.
- [11] 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):2873-2926.

(转第 192 页)

## · 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.03.13

## 褪黑素减轻心肌缺血再灌注损伤的新机制

张 彬, 翟蒙恩, 李凯峰, 李步滢, 刘振华, 陈正希, 江丽青, 梁宏亮, 段维勋, 金振晓, 俞世强

**[摘要]:**目的 研究褪黑素抗心肌缺血再灌注损伤的新分子机制。方法 H9c2 细胞在接受模拟缺血再灌注损伤前,用不同浓度褪黑素(Mel)(10  $\mu\text{mol/L}$ 、50  $\mu\text{mol/L}$ 、100  $\mu\text{mol/L}$ )预处理 12 h。分别用 CCK-8 法检测各实验组细胞活力,酶活性测定法检测细胞中丙二醛(MDA)含量、超氧化物歧化酶(SOD)活性,DHE 荧光探针检测细胞中活性氧(ROS)的含量,Fluo-4 AM 荧光探针检测细胞内钙离子浓度,Western blot 法检测衰老标记蛋白 30(SMP30)及凋亡与氧化应激相关蛋白的表达水平,免疫荧光染色检测细胞 SMP30 表达量。转染 siRNA 抑制 SMP30 的表达,进一步探究 SMP30 分子是否介导 Mel 的保护作用。结果 Mel 预处理可显著提高再灌注损伤后细胞活力,降低细胞凋亡相关蛋白的表达;降低细胞中 MDA 含量,增强 SOD 活性及抗氧化应激相关蛋白表达量,减少 ROS 的产生;并可显著上调 SMP30 的表达,降低细胞内钙离子浓度,而使用 SMP30 siRNA 明显逆转 Mel 的上述保护作用(均  $P < 0.05$ )。结论 Mel 通过激活 SMP30 分子,增强细胞抗氧化应激能力,减轻细胞钙超载,进而减少细胞凋亡和坏死,最终改善心肌细胞缺血再灌注损伤。

**[关键词]:** 褪黑素;缺血再灌注损伤;衰老标记蛋白 30;氧化应激;凋亡

## New mechanism in the protective effects of melatonin against myocardial ischemia reperfusion injury

Zhang Bin, Zhai Meng'en, Li Kaifeng, Li Buqing, Liu Zhenhua, Chen Zhengxi, Jiang Liqing,

Liang Hongliang, Duan Weixun, Jin Zhenxiao, Yu Shiqiang

Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Shaan'xi Xi'an 710032, China

Corresponding author: Yu Shiqiang, Email: yushiq@fmmu.edu.cn

**[Abstract]: Objective** To study the new molecular mechanism in the protective effects of melatonin (Mel) against myocardial ischemia reperfusion injury. **Methods** The cultured H9c2 cells were pretreated with Mel (10, 50, 100  $\mu\text{mol/L}$ ) for 12 h and then subjected to simulated ischemia reperfusion (SIR). Cell viability was detected by CCK-8 kit, and the intracellular malondialdehyde (MDA) content, superoxide dismutase (SOD) activity were assessed by enzyme activity determination methods. Dihydroethidium (DHE), a fluorescence probe, was used to detect the presence of reactive oxygen species (ROS). Fluo-4 AM, a  $\text{Ca}^{2+}$  fluorescence probe, was used to measure the intracellular calcium concentration. The expression levels of senescence marker protein-30 (SMP30), apoptosis-related and oxidative stress-related proteins were detected by western blot and immunofluorescent staining. SMP30 siRNA was administered to further study the role of SMP30 in the protective process of Mel. **Results** Mel pretreatment significantly improved the cell viability and down-regulated the expression of apoptosis-related proteins in SIR-treated H9c2 cells ( $P < 0.05$ ). In addition, the intracellular MDA content and ROS production were largely reduced after Mel supplementation, with markedly up-regulated expression of SOD activity and anti-oxidative stress-related proteins ( $P < 0.05$ ). Furthermore, Mel pretreatment obviously increased the expression and immunofluorescent intensity of SMP30, as well as reducing the intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration. However, these protective effects of Mel mentioned above were all markedly attenuated by SMP30 siRNA transfection ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Mel pretreatment can protect against SIR-induced oxidative stress, calcium overload and apoptosis on H9c2 cells via enhancing SMP30 expression.

**[Key words]:** Melatonin; Ischemia reperfusion injury; Senescence marker protein-30; Oxidative stress; Apoptosis

基金项目: 国家自然科学基金(81570230, 81570231, 81770373)

作者单位: 710032 西安,空军军医大学西京医院心血管外科

通讯作者: 俞世强, Email: yushiq@fmmu.edu.cn

随着发病率逐年攀升,缺血性心脏病严重威胁着人类健康<sup>[1]</sup>,主因冠脉血流供应减少,导致心肌细胞营养物质供应不足,影响心脏正常的能量代谢。目前,随着急诊溶栓、急诊冠脉介入治疗和冠状动脉



旁路移植手术等缺血再灌注技术的广泛应用,部分急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者能得到及时的再灌注治疗。然而,在恢复血流供应后,缺血心肌组织损伤在某些情况下反而进一步加重,导致大量心肌细胞死亡,严重影响心脏功能及其预后,这种现象被称为心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MI/RI)<sup>[2-3]</sup>。深入研究 MI/RI 发病机理,探索保护心肌的新靶点及药物是目前心血管保护领域亟待解决的问题。

褪黑素(Melatonin, Mel)是一种由松果体分泌的吲哚类激素,具有改善睡眠、抗免疫、抗衰老和抗肿瘤等广泛的生物学效应<sup>[4]</sup>。许多研究证实,褪黑素在高血压、动脉粥样硬化、MI/RI、心肌肥厚等多种心血管疾病中发挥重要的保护作用<sup>[5]</sup>。同时,有研究报道衰老标记蛋白 30(senescence marker protein-30, SMP30)作为一种新型钙结合蛋白,参与调节体内细胞增殖及多种生理代谢过程,近年来也发现其在抗氧化应激、抗炎、抗凋亡等细胞保护作用中扮演重要角色<sup>[6-7]</sup>,但其是否介导 Mel 抗 MI/RI 尚不清楚。为此,本研究采用 H9c2 细胞模拟缺血再灌注(simulated ischemia reperfusion, SIR)损伤模型,深入探究 Mel 减轻 MI/RI 新机制,为今后 Mel 用于缺血性心脏病及其并发症的治疗提供新的理论依据和实验基础。

## 1 主要材料和实验方法

**1.1 细胞株及主要试剂** H9c2 细胞(ScienCell 公司,美国); Mel,超氧化物阴离子荧光探针(二氢乙锭, dihydroethidium, DHE)(Sigma-Aldrich 公司,美国);钙离子荧光探针(Fluo-4 AM)(Thermo Fisher Scientific 公司,美国);丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)(南京建成生物工程研究所);CCK-8 细胞毒性检测试剂盒(上海七海复泰生物科技有限公司); anti-SMP30 和 anti-gp91<sup>phox</sup> 抗体(Santa Cruz 公司,美国); anti-Bcl2、anti-Bax、anti-cleaved caspase 3 抗体(Cell Signaling 公司,美国); anti-β-actin 抗体(CMCTAG 公司,美国);辣根过氧化物酶标记的羊抗兔、羊抗鼠和驴抗羊 IgG 二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司)。

**1.2 主要实验仪器** 灭菌型 CO<sub>2</sub> 细胞培养箱(Thermo);激光扫描共聚焦显微镜和倒置显微镜(Olympus);高速低温离心机(Eppendorf);Western blot 电泳、转膜及凝胶成像设备(Bio-Rad);酶标仪(SpectraMax)。

**1.3 H9c2 细胞培养及 SIR 模型的建立** H9c2 培养用含 10%胎牛血清的完全培养液在 37℃, 5%CO<sub>2</sub> 培养箱内培养。SIR 通过使用缺血血液培养实现:待各组细胞贴壁并生长到一定密度后,弃掉培养液,加入缺血液(含 CaCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O 0.9 mmol/L、MgCl<sub>2</sub> 0.49 mmol/L、NaCl 137 mmol/L、KCl 12 mmol/L、4-羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES) 4 mmol/L、脱氧葡萄糖 10 mmol/L、连二亚硫酸钠 0.75 mmol/L、乳酸钠 20 mmol/L, pH 值调至 6.5)避光置于 37℃, 5% CO<sub>2</sub> 的孵箱内培养 45 min,模拟缺血过程结束后更换正常培养液在孵箱中继续培养 4 h 完成再灌注。

**1.4 SMP30 siRNA 的转染** 将 H9c2 细胞按 1.0 × 10<sup>6</sup>/孔接种于 6 孔板上,贴壁生长 24 h,待细胞密度达 50%融合时进行转染。转染操作按 lipofectamine 3000 试剂说明书进行。转染前 4 h 吸净含血清的普通培养液,换成 2 ml 不含血清的细胞培养基(dulbecco's modified eagle medium, DMEM)培养液。转染结束后继续进行相应给药及 SIR 处理。实验分组如下:①Con:对照组;②SIR 组;③Mel+SIR 组:药物预处理加 SIR 损伤组;④siSMP30+Mel+SIR 组:抑制 SMP30 表达后,再进行药物处理及 SIR 组;⑤ siSMP30+SIR 组:单纯抑制 SMP30 表达后,进行 SIR 损伤组。

**1.5 DHE 荧光探针检测活性氧(reactive oxygen species, ROS)含量** 待各组细胞处理结束后,吸净培养液,用磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffer saline, PBS)清洗 3 次,加入含有 DHE 染液(5 μmol/L)的无血清培养液避光在培养箱中继续孵育 30 min,进行荧光探针装载,随后用无血清的培养液洗涤细胞 3 次,立即用酶标仪检测各孔外直径(outside diameter, OD)值(535 nm 波长下吸光度值)指示细胞内 ROS 含量。

**1.6 Fluo-4 AM 荧光探针检测胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度** Ca<sup>2+</sup> 荧光探针 Fluo-4 AM 负载细胞时需用无 Ca<sup>2+</sup> 培养液(NaCl 135 mmol/L、KCl 2 mmol/L、MgCl<sub>2</sub> 2 mmol/L、HEPES 10 mmol/L、葡萄糖 4 g/L)稀释成工作浓度 5 μmol/L。待各组细胞处理结束后,吸净培养液,用 PBS 漂洗 3 次,向细胞中加入 Fluo-4 AM 工作液,避光 37℃ 孵育 30 min。弃去荧光探针,更换新的无 Ca<sup>2+</sup> 培养液,避光 37℃ 继续孵育 30 min。以酶标仪检测各孔 OD 值(Ex/Em: 494/506 nm 波长下吸光度值)指示细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度。

**1.7 细胞活力检测** 将 H9c2 细胞接种在 96 孔板上,待各组细胞处理结束后,向每孔内加入 10 μl 的 CCK-8 反应液,避光在培养箱内继续孵育 2 h,用酶标仪检测各孔 OD 值(450 nm 波长下吸光度值)指示细胞活力。



**1.8 Western blot 检测细胞相关蛋白表达水平** 收集处理结束后的各组细胞,加入裂解液、蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂混合物,置于冰上充分裂解,并对细胞裂解上清进行蛋白定量。各组蛋白经聚丙烯酰胺变性凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)分离,并用湿转法转移到聚偏二氟乙烯膜(polyvinylidene fluoride, PVDF 膜)上,5%脱脂牛奶室温封闭 2 h 后,分别孵育在 SMP30(1:500)、gp91<sup>phox</sup>(1:500)、 $\beta$  细胞淋巴瘤/白血病基因 2(B-cell lymphoma, Bcl2)(1:1 000)、Bcl2 相关 X 蛋白(Bcl2-Associated X, Bax)(1:1 000)、裂解半胱天冬酶 3(cleaved caspase 3)(1:1 000)、 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)(1:4 000)抗体中 4℃ 过夜。洗膜缓冲液(tris Buffered saline with tween, TBST)洗脱 3 次,加入对应辣根过氧化物酶标记的羊抗兔、羊抗鼠和驴抗羊 IgG 二抗,室温孵育 2 h, TBST 洗脱 3 次,通过 Bio-Rad 照相系统采集照片,用 ImageLab 软件对其进行分析,以  $\beta$ -actin 作为内参,分别检测各蛋白表达情况。

**1.9 统计学分析** 用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计分析,实验数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示;多组间数据比较采用方差分析(ANOVA),若总体差异显著,再以  $t$  检验分析相应两组间的显著性差异。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

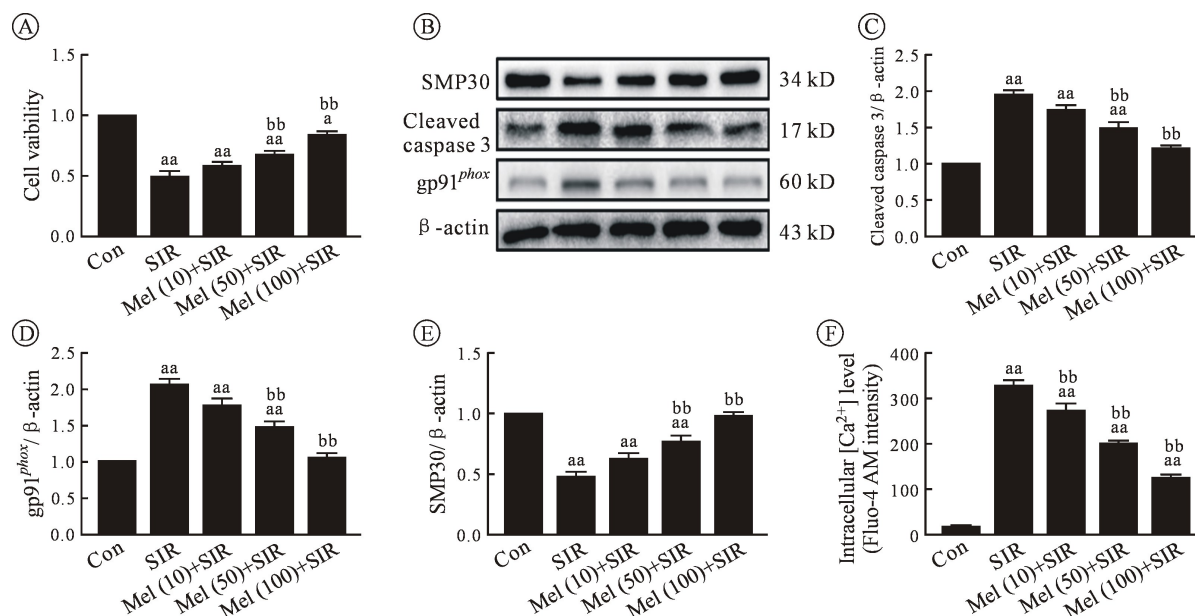
## 2 结果

### 2.1 Mel 呈剂量依赖性的减轻 H9c2 细胞 SIR 损伤

与 Con 组相比, SIR 处理后 H9c2 细胞的存活率显著降低( $P<0.05$ ); Mel 预处理可提高 SIR 损伤后 H9c2 细胞的存活率,其中 Mel 浓度为 100  $\mu\text{mol/L}$  作用效果最明显( $P<0.05$ )。同时,与 Con 组相比, SIR 损伤显著上调了凋亡蛋白 cleaved caspase 3 和氧化应激标志蛋白 gp91<sup>phox</sup> 的表达( $P<0.05$ ); Mel 预处理可抑制 SIR 损伤后 H9c2 细胞凋亡蛋白 cleaved caspase 3 和氧化应激标志蛋白 gp91<sup>phox</sup> 的表达,其中 Mel 浓度为 100  $\mu\text{mol/L}$  时作用效果最明显( $P<0.05$ ),后续实验均采用此浓度进行药物预处理。见图 1A~D。

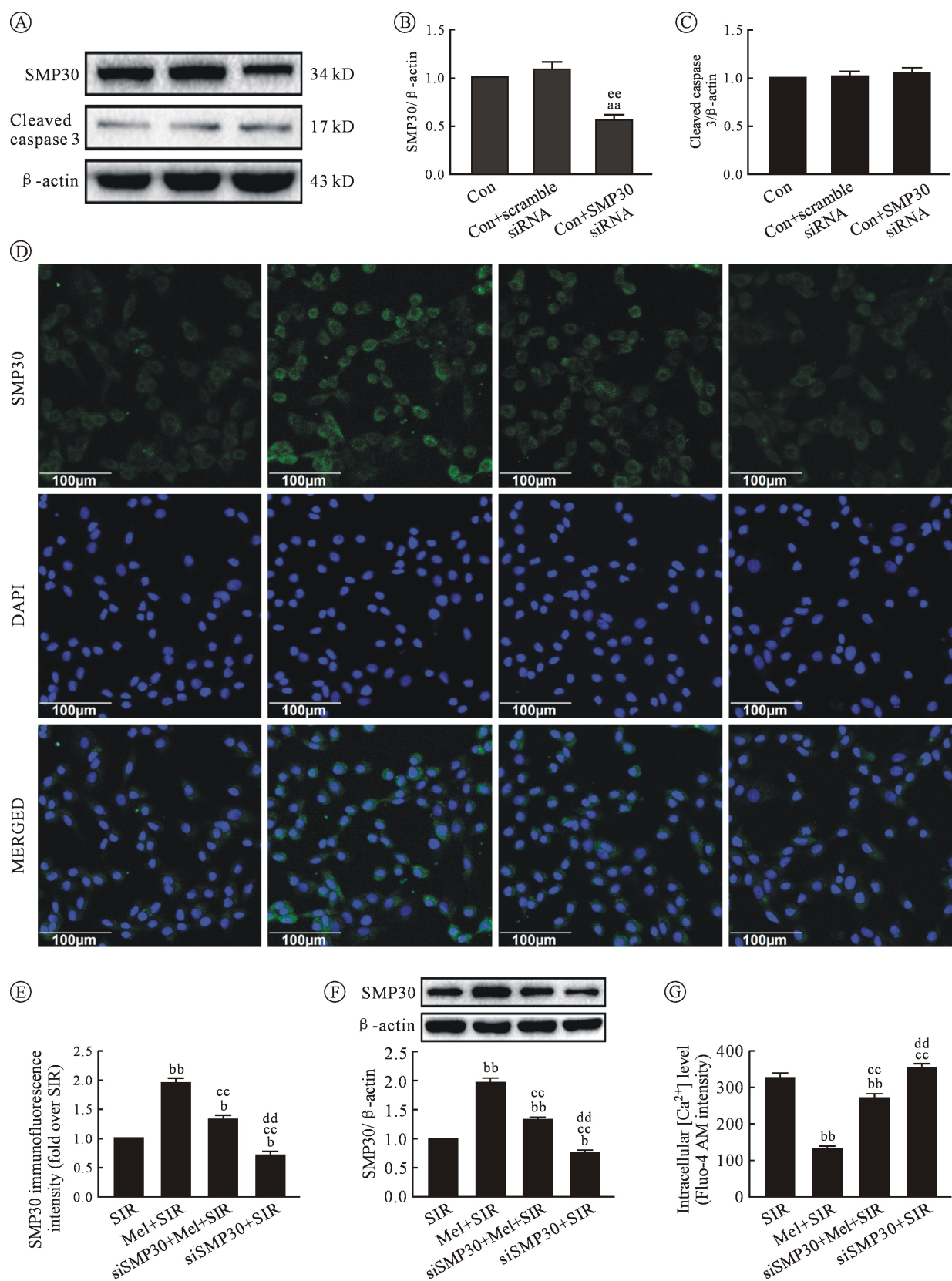
**2.2 Mel 可显著增强 SIR 损伤后 SMP30 蛋白的表达,减轻细胞钙超载** 首先笔者检验了 siRNA 的干扰效率,发现 SMP30 siRNA 可以显著降低细胞 SMP30 蛋白的表达,但对细胞凋亡通路无明显影响,除外了 siRNA 本身对细胞的影响(图 2A~C)。与 Con 组相比, SIR 损伤后 H9c2 细胞 SMP30 蛋白表达量显著降低,细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度显著升高,经 Mel 预处理可呈剂量依赖性的提高 SMP30 的表达量,降低  $\text{Ca}^{2+}$  浓度,且 Mel 浓度为 100  $\mu\text{mol/L}$  时作用效果最明显( $P<0.05$ );免疫荧光染色也发现 Mel 预处理可显著提高 SMP30 的表达,用 SMP30 siRNA 抑制 SMP30 分子的表达后,可逆转 Mel 的上述作用( $P<0.05$ )。见图 1E~F;图 2D~G。

**2.3 SMP30 介导 Mel 抗凋亡作用减轻 H9c2 细胞 SIR 损伤** 抑制 SMP30 蛋白表达后发现,与 Mel+SIR 组相比, siSMP30+Mel+SIR 组细胞皱缩明显增多,脱



注: <sup>a/aa</sup>与 Con 相比  $P<0.05/0.01$ ; <sup>b/bb</sup>与 SIR 组相比  $P<0.05/0.01$ 。

图 1 不同浓度 Mel( $\mu\text{mol/L}$ )对 SIR 损伤后细胞的保护作用及胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度及 SMP30 表达量的影响



注: <sup>aa</sup>与 Con 相比  $P < 0.01$ ; <sup>b/bb</sup>与 SIR 组相比  $P < 0.05/0.01$ ; <sup>c/cc</sup>与 Mel+SIR 组相比  $P < 0.05/0.01$ ;

<sup>d/dd</sup>与 siSMP30+Mel+SIR 组相比  $P < 0.05/0.01$ ; <sup>ee</sup>与 Con+scramble siRNA 相比  $P < 0.01$ ; Mel 浓度 100 μmol/L。

图 2 SMP30 siRNA 抑制 SMP30 表达后对细胞内  $Ca^{2+}$  浓度及 SMP30 表达量的影响

落增加,细胞活力明显下降;同时细胞抗凋亡蛋白 Bcl2 表达显著下降,凋亡蛋白 Bax、cleaved caspase 3 表达显著增加( $P < 0.05$ )。与 SIR 组相比,siSMP30+Mel 组细胞形态和 Bcl2、Bax、cleaved caspase 3 蛋白表达无明显变化( $P > 0.05$ )。见图 3。

**2.4 SMP30 介导 Mel 抗氧化应激作用减轻 H9c2 细胞 SIR 损伤** 抑制 SMP30 蛋白表达后发现,与 Mel+SIR 组比,siSMP30+Mel+SIR 组细胞中 SOD 活性显著降低,MDA 含量、ROS 生成量及 gp91<sup>phox</sup> 表达量均显著增加( $P < 0.05$ )。与 SIR 组比,siSMP30+SIR 组对 H9c2 细胞中 MDA 含量、SOD 活性、ROS 生成量、gp91<sup>phox</sup> 表达量均没有显著影响( $P > 0.05$ )。见图 4。

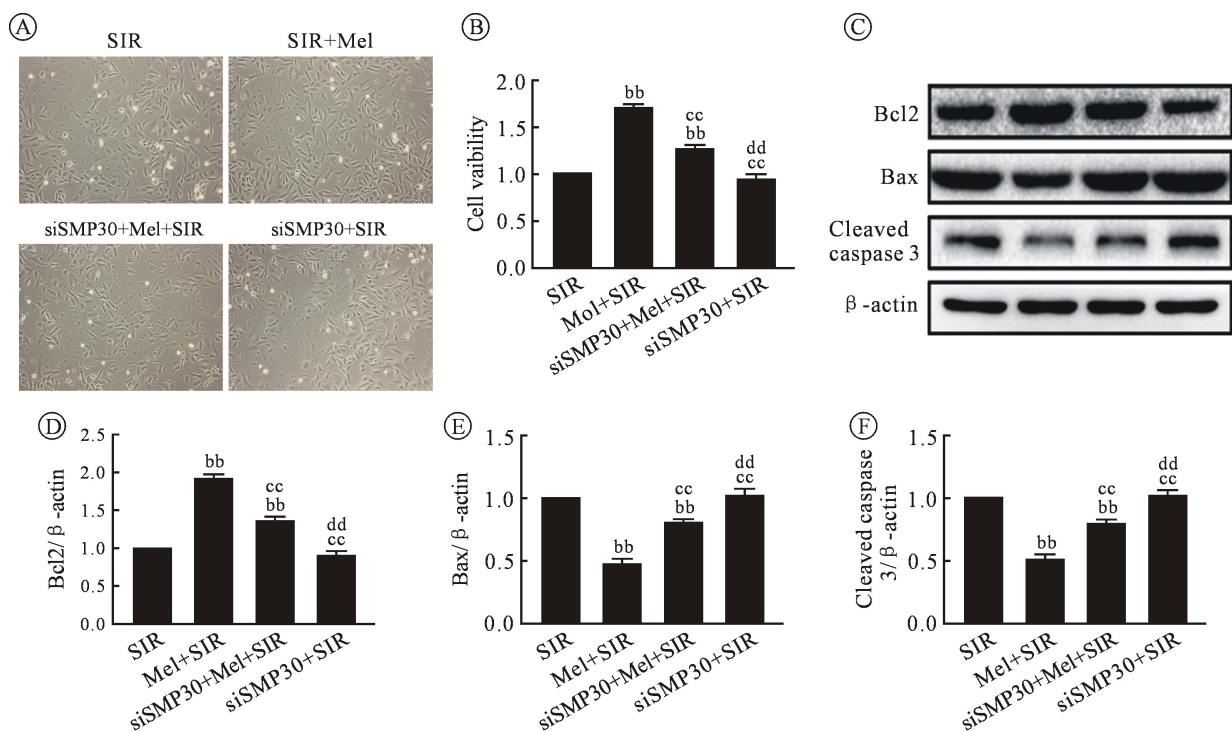
### 3 讨论

本研究通过离体细胞实验首次发现,Mel 预处理可激活 SMP30 信号,增强细胞的抗氧化应激能力,减轻细胞内钙超载,进而减少细胞凋亡和坏死,最终改善心肌细胞缺血再灌注损伤。本实验结果为完善 Mel 在 MI/RI 中的保护作用提供了新的实验依据,为其进一步的临床应用奠定了理论基础。

近年来,缺血性心脏病严重地威胁着人群健康,其治疗核心是重新恢复缺血心肌的血液供应。然而通过对先前缺血心肌实行血流恢复后,在某种情况

下又会加重再灌注损伤症状,包括心肌细胞功能异常和细胞死亡。MI/RI 形成是一个多因素、多步骤的复杂过程,其发生机制尚不完全清楚。有大量文献显示 MI/RI 的发生可能与细胞内钙超载、氧自由基的产生、中性粒细胞浸润、能量代谢障碍、血管内皮细胞功能障碍及心肌细胞凋亡等因素密切相关<sup>[8-10]</sup>。而氧化应激和钙超载是其中两个重要的损伤因素,寻找减轻氧化应激和钙超载的有效措施来改善 MI/RI 显得尤为重要。

心肌细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  主要储存于肌浆网和线粒体内,并且静息状态下胞浆内游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度很低。心肌细胞缺血后,无氧代谢使组织间液和细胞内 pH 下降,激活  $\text{Na}^+$  通道、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换体和  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  同向转运体,胞内  $\text{Na}^+$  浓度增加;同时,缺血期细胞线粒体受损,导致能量供应障碍,  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶活性降低,也造成胞内  $\text{Na}^+$  浓度增加。再灌注时,膜上反向钠钙交换体( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger, NCX) 被广泛激活,导致胞外  $\text{Ca}^{2+}$  大量、快速进入心肌细胞,加之细胞膜通透性增加,再灌注时  $\text{Ca}^{2+}$  顺着浓度梯度大量内流,最终形成胞内钙超载<sup>[11-12]</sup>。以往研究发现,SMP30 在细胞调控中扮演多种角色,能够维持机体多种细胞内的钙稳态。并且有报道称,在 SMP30 高表达的肝细胞内,SMP30 可能通过调控胞

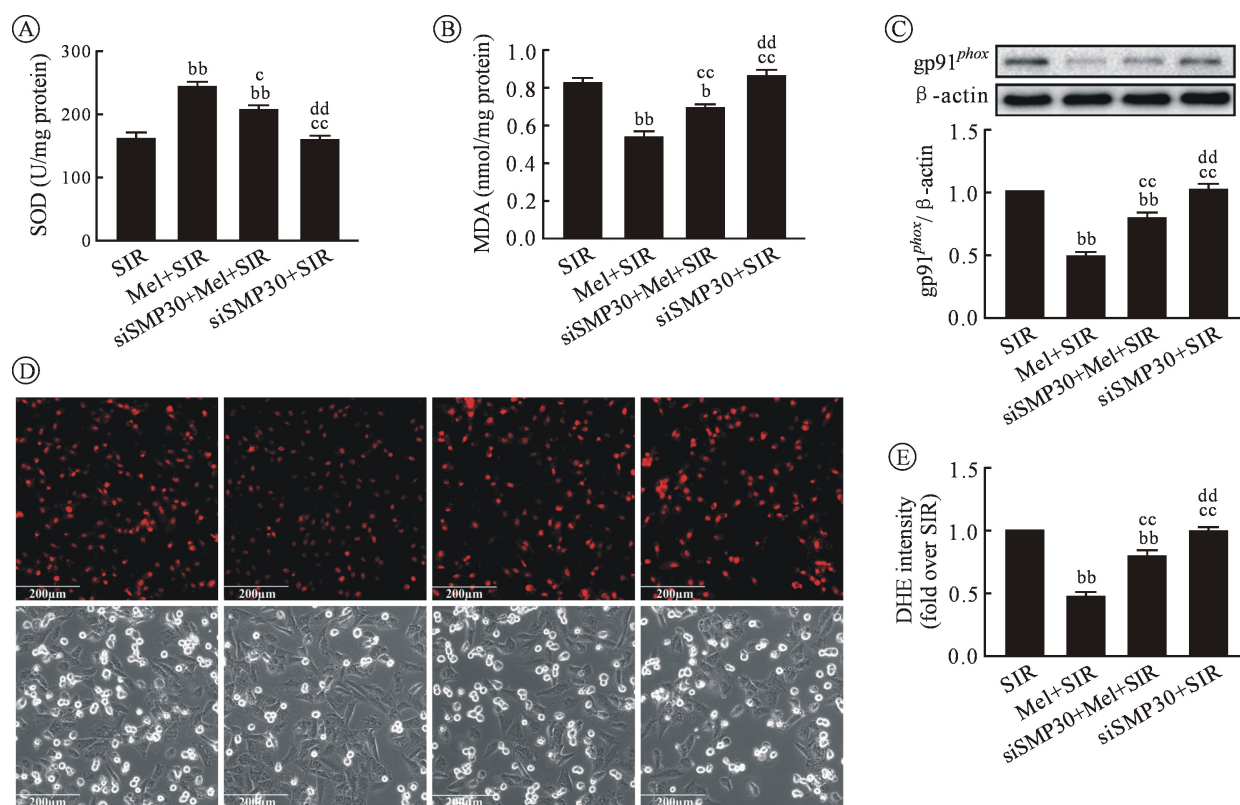


注: <sup>b/bb</sup>与 SIR 组相比  $P < 0.05/0.01$ ; <sup>c/cc</sup>与 Mel+SIR 组相比  $P < 0.05/0.01$ ;

<sup>d/dd</sup>与 siSMP30+Mel+SIR 组相比  $P < 0.05/0.01$ ; Mel 浓度 100  $\mu\text{mol/L}$ 。

图 3 SMP30 siRNA 抑制 SMP30 表达后对相关蛋白凋亡指标的影响





注: <sup>b/bb</sup>与 SIR 组相比  $P < 0.05/0.01$ ; <sup>c/cc</sup>与 Mel+SIR 组相比  $P < 0.05/0.01$ ;

<sup>d/dd</sup>与 siSMP30+Mel+SIR 组相比  $P < 0.05/0.01$ ; Mel 浓度 100 μmol/L。

图 4 SMP30 siRNA 抑制 SMP30 表达后对氧化应激相关指标的影响

膜  $\text{Ca}^{2+}$  泵, 增强胞内  $\text{Ca}^{2+}$  外流进而减轻细胞损伤<sup>[13]</sup>。本研究同样发现, 在 SIR 损伤后, 细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度显著升高, Mel 预处理可显著促进 SMP30 的表达, 继而降低胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 减轻细胞损伤; 然而, 用 SMP30 siRNA 抑制 SMP30 表达可逆转 Mel 的保护作用, 表明 Mel 可能通过激活 SMP30 信号, 减轻胞内钙超载, 进而改善细胞缺血再灌注损伤。

氧化应激与 MI/RI 的关系近年来也被大量的研究证实。当心肌细胞缺血、缺氧时, ROS 清除系统功能降低, 生成系统活性增强, 一旦恢复组织血液供应和氧供, ROS 反而会进一步产生并急剧堆积, 以不同方式造成细胞急性或慢性损伤<sup>[14-15]</sup>。Mel 作为内源性的吡啶类激素, 具有强效抗氧化应激作用, 在肠、肝脏、心脏、脑等多种器官的缺血再灌注损伤实验中发挥保护性作用<sup>[16-19]</sup>, 其作用机制包括清除自由基、降低一氧化氮合酶和一氧化氮生成、保护线粒体功能、抑制细胞凋亡等。此外, 作为一种衰老相关蛋白, SMP30 会随着机体的衰老在多种组织器官中表达量逐渐下降。除了在调节细胞内钙稳态中扮

演重要角色, SMP30 的抗氧化作用也在多种动物模型和细胞系中得到验证<sup>[7, 20]</sup>, 并且能够通过抑制一氧化氮合酶、蛋白激酶和蛋白磷酸酶的活性以及促进 Bcl2、Akt 的表达来减轻细胞凋亡<sup>[21]</sup>。然而, SMP30 能否介导 Mel 的抗氧化应激与凋亡的作用未见报道, 在本研究中, 笔者发现, 缺血再灌注损伤后, 细胞活力下降, SMP30 蛋白表达量下调, 凋亡通路相关蛋白表达上调, 氧化应激水平上升。Mel 预处理可以逆转上述效应的发生, 发挥减轻缺血再灌注损伤的作用, 而 Mel 的抗氧化应激与抗凋亡作用均可被 SMP30 siRNA 抵消, 进一步验证了 SMP30 可介导 Mel 对 H9c2 细胞的保护作用。

综上所述, SMP30 分子可作为 Mel 新的作用靶点, 来介导其发挥减轻 MI/RI 的作用。

#### 参考文献:

- [1] Barquera S, Pedroza-Tobias A, Medina C, *et al*. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease [J]. Arch Med Res, 2015, 46(5): 328-338.
- [2] Schulze CJ, Wang W, Suarez-Pinzon WL, *et al*. Imbalance be-



- tween tissue inhibitor of metalloproteinase-4 and matrix metalloproteinases during acute myocardial [ correction of myoctardial ] ischemia-reperfusion injury [ J ]. *Circulation*, 2003, 107 ( 19 ) : 2487-2492.
- [ 3 ] da Silva de Souza AC, Borges SC, Beraldi EJ, *et al* . Resveratrol reduces morphologic changes in the myenteric plexus and oxidative stress in the ileum in rats with ischemia/reperfusion injury [ J ]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60 ( 11 ) : 3252-3263.
- [ 4 ] 杨金保, 陈文生. 褪黑素与心血管疾病关系的研究进展 [ J ]. *心脏杂志*, 2017, 29 ( 5 ) : 601-604.
- [ 5 ] 李先明, 秦涛. 褪黑素在心血管疾病中的研究进展 [ J ]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2016, 4 ( 14 ) : 7-9.
- [ 6 ] Maruyama N, Ishigami A, Kondo Y. Pathophysiological significance of senescence marker protein-30 [ J ]. *Geriatr Gerontol Int*, 2010, 10 Suppl 1 : S88-S98.
- [ 7 ] Marques R, Maia CJ, Vaz C, *et al* . The diverse roles of calcium-binding protein regucalcin in cell biology: from tissue expression and signalling to disease [ J ]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71 ( 1 ) : 93-111.
- [ 8 ] Piper HM, Meuter K, Schafer C. Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury [ J ]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75 ( 2 ) : S644-S648.
- [ 9 ] Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning [ J ]. *Physiol Rev*, 1999, 79 ( 2 ) : 609-634.
- [ 10 ] Bonaventura A, Montecucco F, Dallegri F. Cellular recruitment in myocardial ischaemia/reperfusion injury [ J ]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46 ( 6 ) : 590-601.
- [ 11 ] 孔令恒, 刘哲, 张建英, 等. 心肌缺血-再灌注-钙超载损伤的基础与临床研究 [ J ]. *中国体外循环杂志*, 2015, 13 ( 4 ) : 253-256.
- [ 12 ] 乔钰惠, 孟增慧, 郭丽君, 等. 心肌缺血再灌注损伤的机制和治疗 [ J ]. *基础医学与临床*, 2015, 35 ( 12 ) : 1666-1671.
- [ 13 ] Fujita T, Shirasawa T, Maruyama N. Expression and structure of senescence marker protein-30 (SMP30) and its biological significance [ J ]. *Mech Ageing Dev*, 1999, 107 ( 3 ) : 271-280.
- [ 14 ] Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept [ J ]. *Redox Biol*, 2015, 6 : 524-551.
- [ 15 ] Kaminski KA, Bonda TA, Korecki J, *et al* . Oxidative stress and neutrophil activation--the two keystones of ischemia/reperfusion injury [ J ]. *Int J Cardiol*, 2002, 86 ( 1 ) : 41-59.
- [ 16 ] Ates B, Yilmaz I, Geckil H, *et al* . Protective role of melatonin given either before ischemia or prior to reperfusion on intestinal ischemia-reperfusion damage [ J ]. *J Pineal Res*, 2004, 37 ( 3 ) : 149-152.
- [ 17 ] Kang JW, Koh EJ, Lee SM. Melatonin protects liver against ischemia and reperfusion injury through inhibition of toll-like receptor signaling pathway [ J ]. *J Pineal Res*, 2011, 50 ( 4 ) : 403-411.
- [ 18 ] Yu L, Sun Y, Cheng L, *et al* . Melatonin receptor-mediated protection against myocardial ischemia/reperfusion injury: role of SIRT1 [ J ]. *J Pineal Res*, 2014, 57 ( 2 ) : 228-238.
- [ 19 ] Kilic U, Yilmaz B, Reiter RJ, *et al* . Effects of memantine and melatonin on signal transduction pathways vascular leakage and brain injury after focal cerebral ischemia in mice [ J ]. *Neuroscience*, 2013, 237 : 268-276.
- [ 20 ] Misaka T, Suzuki S, Miyata M, *et al* . Deficiency of senescence marker protein 30 exacerbates angiotensin II-induced cardiac remodeling [ J ]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99 ( 3 ) : 461-470.
- [ 21 ] Yamaguchi M. The anti-apoptotic effect of regucalcin is mediated through multisignaling pathways [ J ]. *Apoptosis*, 2013, 18 ( 10 ) : 1145-1153.

(收稿日期: 2017-12-13)

(修订日期: 2018-03-05)

(上接第 141 页)

- [ 2 ] Dutta S, Krummel TM. Simulation: a new frontier in surgical education [ J ]. *Adv Surg*, 2006, 40 : 249-263.
- [ 3 ] Cumin D, Merry AF. Simulators for use in anaesthesia [ J ]. *Anaesthesia*, 2007, 62 ( 2 ) : 151-162.
- [ 4 ] Fouilloux V, Douget F, Kotsakis A, *et al* . A model of cardiopulmonary bypass staged training integrating technical and non-technical skills dedicated to cardiac trainees [ J ]. *Perfusion*, 2015, 30 ( 2 ) : 133-139.
- [ 5 ] 王曼曼, 林硕, 陈燕铭, 等. 在医学教育中应用和推广模拟医学教学 [ J ]. *高校医学教学研究(电子版)*, 2013, 3 ( 3 ) : 1-3.
- [ 6 ] Fanning RM, Gaba DM. The role of debriefing in simulation-based learning [ J ]. *Simul Healthc*, 2007, 2 ( 2 ) : 115-125.
- [ 7 ] Lingard L, Espin S, Whyte S, *et al* . Communication failures in the operating room: an observational classification of recurrent types and effects [ J ]. *Qual Saf Health Care*, 2004, 13 ( 5 ) : 330-334.
- [ 8 ] Wadhwa RK, Parker SH, Burkhart HM, *et al* . Is the "sterile cockpit" concept applicable to cardiovascular surgery critical intervals or critical events? The impact of protocol-driven communication during cardiopulmonary bypass [ J ]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139 ( 2 ) : 312-319.
- [ 9 ] Wiegmann DA, Eggman AA, Elbardissi AW, *et al* . Improving cardiac surgical care: a work systems approach [ J ]. *Appl Ergon*, 2010, 41 ( 5 ) : 701-712.

(收稿日期: 2018-02-28)

(修订日期: 2018-05-07)

## · 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.03.14

## 无血预充大鼠体外循环模型的建立

李 健, 郭 震, 路丽明, 李 欣

**[摘要]:目的** 建立稳定可重复的无血预充大鼠体外循环模型。**方法** 15 只成年雄性 SD 大鼠,水合氯醛腹腔麻醉,14 G 套管针行气管插管,呼吸机维持通气;自制前端带侧孔 16 G 套管针穿刺右颈外静脉置管作静脉引流,20 G、24 G、24 G 套管针分别穿刺右颈总动脉、左股动脉、左股静脉置管作动脉灌注、血压监测、静脉补液。采用无血预充,自体血液经小动物膜式氧合器进行气体交换,维持体外循环 60 min。监测体外循环开始前、过程中、结束后的血流动力学并进行血气分析。**结果** 连续 15 只大鼠建立模型过程中,头 3 只外科操作失败死亡,后 12 只大鼠体外循环模型成功建立,体外循环中及停机后生命体征稳定,存活时间超过 1 天。**结论** 成功建立无血预充大鼠体外循环微创模型,为进一步探究体外循环相关损伤机制和保护措施提供了可靠动物平台。

**[关键词]:** 体外循环;动物模型;大鼠

## The establishment of an extracorporeal circulation rat model with exsanguine priming

Li Jian, Guo Zhen, Lu Liming, Li Xin

Department of Cardiovascular Surgery, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University,  
Shanghai 200030, China

Corresponding author: Li Xin, Email: leex21@hotmail.com

**[Abstract]: Objective** To establish an extracorporeal circulation (ECC) rat model with the advantage of stabilization and repeatability. **Methods** Fifteen adult male Sprague-Dawley rats received anesthesia induction with chloral hydrate by intraperitoneal administration and maintained mechanical ventilation by transoral endotracheal intubation using a 14G catheter. A homemade multi lateral orifice 16G catheter was cannulated in the right jugular vein for venous drainage. The right carotid artery, left femoral artery and left femoral vein were respectively cannulated for arterial inflow, blood pressure monitoring and fluid infusion, by 20G, 24G, 24G catheters. The circuits were primed without blood, the autologous blood was oxygenated in the small animal special purposed oxygenator. The ECC lasted for 60 minutes. Hemodynamic parameters and blood analysis were monitored before ECC, during ECC and after ECC. **Results** The first 3 of 15 rats died during the progress of establishment of ECC, the rest 12 rats survived more than 1 day, whose hemodynamic parameters and blood analysis in different time points were in accord with normal standard. Vital signs of the 12 rats were stable after the termination of ECC. **Conclusion** The ECC rat model with exsanguine priming was successfully established.

**[Key words]:** Extracorporeal circulation; Animal model; Rat

由于临床上接受心脏外科体外循环手术患者体质差异,基础病变及外科、麻醉的多重因素影响,使得去除临床其他干扰因素,单独研究体外循环的损

伤作用及探索机体保护措施相关研究受到很大局限。同时受到伦理学限制,研究者们无法轻易就可能的临床干预措施对临床患者进行前瞻性随机对照研究。因此,建立稳定可靠、可以模拟临床体外循环过程的动物实验模型显得尤为重要。

大鼠价格低廉、具有与人的心血管解剖相似、针对大鼠成熟研究手段丰富等优点,逐渐受到研究者的青睐,成为建立体外循环动物模型的首选。经回顾近十几年来国内外体外循环大鼠模型建立经验,发现既往模型存在外科操作较复杂、预充量较大等问题,因此本研究拟对大鼠体外循环模型建立的相

**基金项目:** 上海市科学技术委员会医学引导类科研计划项目(17411971300)

**作者单位:** 200030 上海,上海交通大学附属胸科医院心外科[李 健(硕士研究生)],体外循环室(郭 震);200030 上海,上海交通大学医学院,上海市免疫研究所(路丽明);200030 上海,复旦大学附属中山医院心外科(李 欣)

**通讯作者:** 李 欣,Email: leex21@hotmail.com

关外科技术进行改良,并减少预充量,实现安全无血预充,探索大鼠体外循环模型安全有效的建立方法。

## 1 研究对象及方法

**1.1 实验动物** 选取体重在 350~450 g 的成年雄性 SD 大鼠 15 只,大鼠由上海交通大学附属胸科医院动物实验中心提供,并由上海交通大学附属胸科医院动物伦理委员会审核通过。

**1.2 材料物品** 整个大鼠体外循环系统由蠕动泵(中国 kamoer 公司)、泵管道(20 cm 长内径 2.4 mm 的硅胶管道)、小动物膜式氧合器(中国科威公司)、储血罐、连接管道组成,其中储血罐和连接管道分别选用临床上常用的 10 ml 注射器针筒与输液器管道制作。其他试验材料包括恒温水浴箱(中国奥尔科特公司),多导生理监护仪(荷兰 Philip 公司),1 ml、2 ml、50 ml 一次性注射器(中国康德莱公司),手术缝线(美国强生公司);14 G、16 G、20 G、24 G 套管穿刺针(美国 Becton Dickinson 公司);乳酸林格注射液(中国济民公司),琥珀酰明胶注射液(佳乐施©,美国贝朗公司),碳酸氢钠注射液(中国回音必公司)。

### 1.3 实验方法

**1.3.1 准备与麻醉** 术前 12 h 禁食,术前 2 h 禁水。称重,按体重 5 ml/kg 腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉诱导。

用乳酸林格液 6 ml、琥珀酰明胶注射液 6 ml、碳酸氢钠注射液 1 ml 比例共 13 ml 进行管道预充,预充完毕后储血罐内约 2 ml 液体。将管道没入 37 °C 恒温水浴箱中。

使用一次性 2 ml 注射器针筒自制开口器,尾端部加工成为楔形。楔形前端角度约为 25°,前端处理光滑,以防刮伤大鼠口腔内黏膜组织。导管顶端和底端长度根据大鼠体重可相应修改。手术区域备皮、碘伏消毒、铺无菌单,将大鼠妥善固定与手术板上。大鼠头朝向术者,用橡皮筋将大鼠上门齿固定于手术板头端的钉子上,倾斜手术板约 20°。大鼠头侧稍微垫高,左手用眼科镊子夹持纱布包裹鼠舌并轻微向外牵拉出口腔。插入开口器使口腔张开,将光源引入口腔,右手持插管,向上轻压大鼠舌根部,即能看到大鼠的声门随呼吸开启与闭合,趁声门打开瞬间迅速将气管导管插入气道,退出管芯,确定插管位置。如不在气道内,应立即拔管,稍后重插。插管位置无误后,用胶带固定气管插管并连接小动物呼吸机行机械通气。潮气量设置为 10 ml/kg,呼

吸频率 60 次/min,吸入纯氧,氧气流量 1 L/min。根据动脉血气调整呼吸机参数,使 PaCO<sub>2</sub> 保持在 35~45 mm Hg。根据大鼠麻醉深度实际情况进行麻醉维持,10% 水合氯醛 0.5 ml 或 1 ml 间断腹腔注射。

**1.3.2 外科操作** 左股部沿股血管走形做 1.5 cm 皮肤切口,游离左股动脉与左股静脉。在股动脉与股静脉下预置 4-0 丝线,可在穿刺血管时用来牵拉保持张力,置管完成后也可直接打结进行插管的固定。股动静脉均以 24 G 套管针穿刺置管,动脉血管由于压力较高,穿刺前先用血管夹夹闭近端,穿刺成功后松开血管夹完成置管,丝线打结牢固固定。股动脉连接换能器监测平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)及采血,MAP 维持在 70~90 mm Hg;股静脉连接输液器进行补液及推注肝素。从左股动脉采血 0.5 ml 行血气分析,根据体重以 500 IU/kg 从左股静脉套管缓慢推注肝素。

于右颈部旁开正中 0.5 cm 做一 1.5 cm 斜行切口,钝行游离右颈外静脉与右颈总动脉。在右颈外静脉与右颈总动脉下预置 4-0 丝线,以自制头端带多个侧孔的 16 G 套管针穿刺右颈外静脉,使头端进入右心房,固定,排气后连接静脉回流管。以 20 G 套管穿刺针穿刺右颈总动脉,使头端进入主动脉,固定,排气后连接灌注管道。见图 1、2。

**1.3.3 体外循环过程** 使储血罐与大鼠保持 30 cm 高度以便于重力引流。管道及监护仪连接完毕后打开静脉引流端开关,使大鼠静脉血经右颈外静脉缓慢引流至储血罐。当监护仪上动脉血压波形消失时,开始体外循环转机。

灌流流量逐渐增加至 100~150 ml/(kg·min),保持 MAP 稳定于 70~90 mm Hg,达到最大流量后停止机械通气,小动物膜式氧合器中通入纯氧,氧流量 1~2 ml/min,保持肛温在 36.5~38.3 °C。体外循环转流 30 min 时从左股动脉采血 0.5 ml 行血气分析,根据血气结果调整呼吸机参数。保证储血罐液体量在 2 ml 以上。

**1.3.4 停机与拔管** 转流 60 min 逐渐减小灌注流量,当监护仪上动脉血压出现波形时恢复机械通气,参数同前,流量减小至 1~2 ml/min 时停机。

从左股动脉采血 0.5 ml 行血气分析。将所有进行插管的血管结扎,用 4-0 丝线进行皮肤切口的缝合。自主呼吸恢复后拔出气管插管,改用自制面罩(50 ml 注射器针筒)给予大鼠面罩吸氧,氧流量 0.5 ml/min,直至大鼠自主意识恢复。放回鼠箱,供水,通风,保暖。



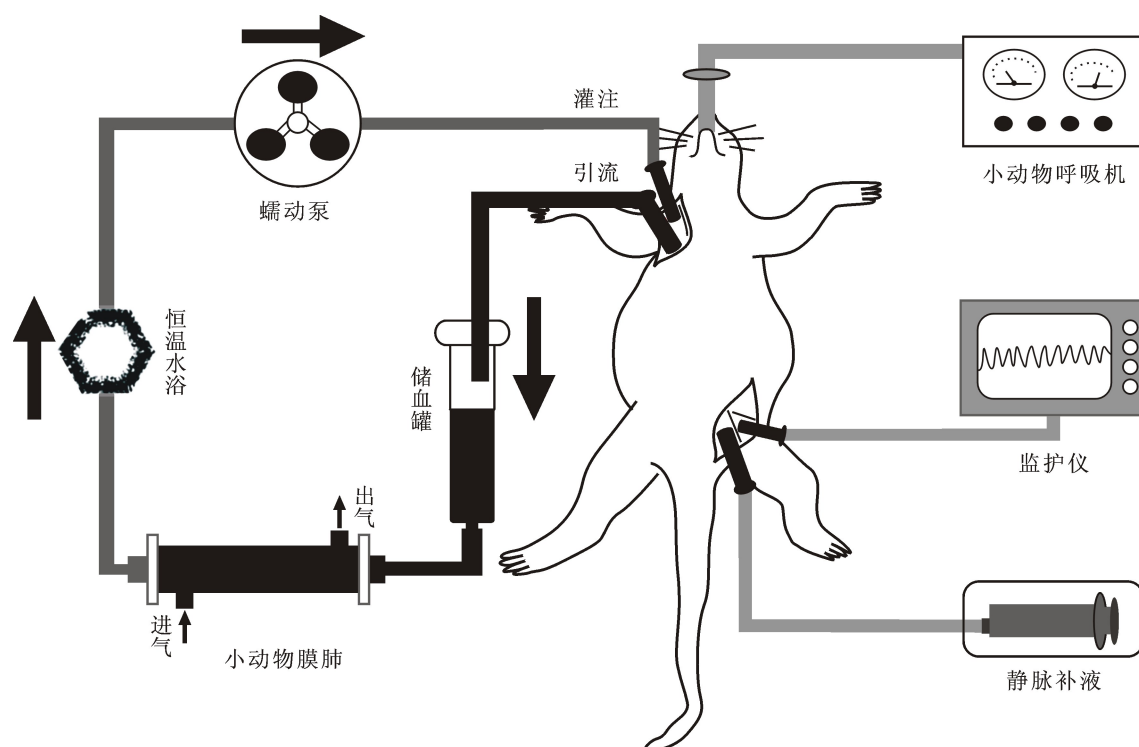


图 1 大鼠体外循环组成示意图

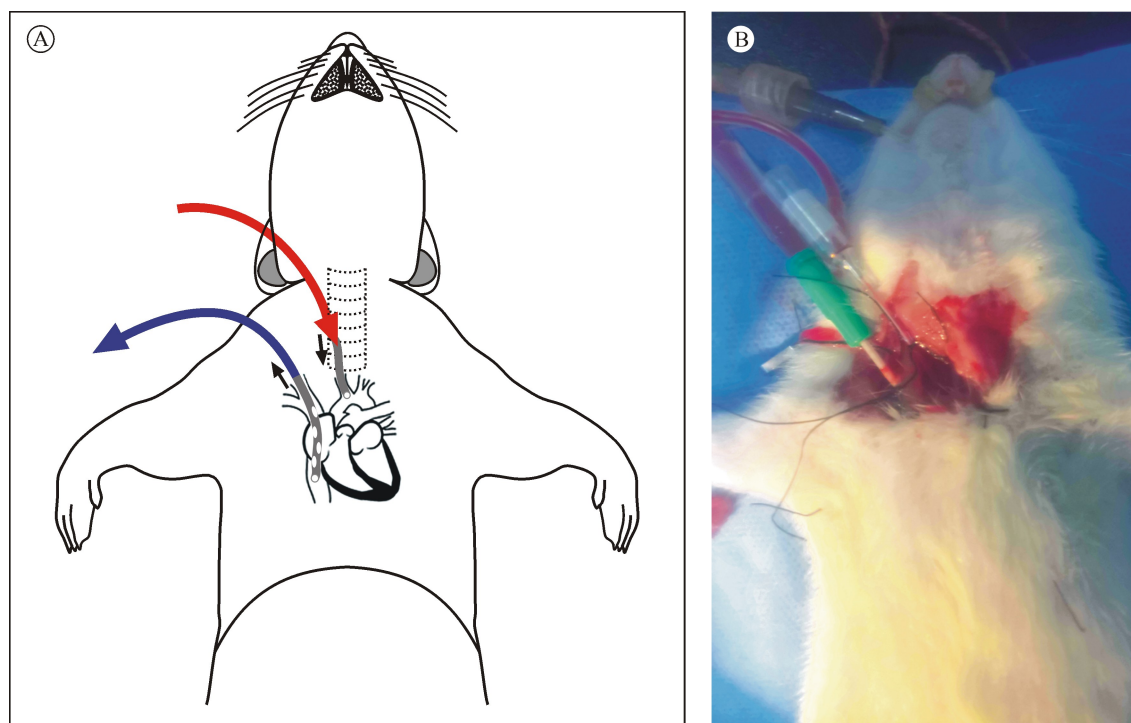


图 2 右颈总动脉插管与右颈外静脉插管

## 2 结果

**2.1 基本资料比较** 早期 3 只大鼠在外科准备阶段死亡而失败。分析失败的主要原因在于:游离右

颈总动脉由于刺激到了伴行的右侧迷走神经引起迷走反射,影响了血流动力学的稳定;右颈静脉插管时穿破血管壁,导致无法补救的失血死亡;右颈静脉插管头端没有放在右心房处,引流不畅,体外循环无法

维持。随后 12 只大鼠顺利完成体外循环建立及转流,停机后拔除气管插管,恢复自主呼吸、自主运动、反射,在水食充足及通风环境下存活超过 1 天。

**2.2 存活情况** 12 只大鼠顺利停体外循环。血流动力学稳定后拔股动、静脉插管,自主呼吸恢复后拔气管插管,并用自制面罩给予吸氧。大鼠恢复意识及运动后放回鼠笼,保暖通风,喂食、水。术后 24 h 再次观察大鼠存活情况,12 只大鼠均可正常活动,精神状态如常,反应灵敏,手术切口无活动性出血,四肢末端颜色无紫绀。

**2.3 血流动力学及血气** 存活大鼠整个体外循环时间 60 min,大鼠 MAP 在体外循环过程中有所降低,在体外循环结束后逐渐恢复,大鼠血气基本维持在正常水平,见表 1。

3 讨论

大鼠由于体格小,进行外科操作需要熟悉解剖并进行一定程度的练习。本研究在总结国内外大鼠体外循环模型后,结合自身实验条件及相关设备进行了改良。

**3.1 麻醉与气管插管** 合适的麻醉深度是顺利进行气管插管的前提。麻醉过浅,过度牵拉舌体会引起大鼠挣扎抵抗,插管过程会引起大鼠强烈应激反应,呕吐反射明显,呼吸节律紊乱,声门关闭,增加插管难度;麻醉过深则容易引起大鼠发生呼吸抑制,如不能尽快完成气管插管开始机械通气,容易导致大鼠死亡。吸入麻醉是近年来的麻醉方式,易于控制麻醉深度。本研究采用 10% 水合氯醛麻醉,得到了良好的麻醉效果,但需注意避免将药物注入大鼠实质性脏器引起动物死亡。

合适的体位有助于气管插管顺利操作,既往研究<sup>[1]</sup>认为将大鼠固定于 15~20° 倾斜的手术板较为合适。若倾斜角度超过 30°,由于大鼠受自身重力下坠牵拉膈部引起疼痛造成大鼠挣扎,容易导致拉伸扭曲,增加插管难度。本研究中插管时大鼠手术板与桌面角度保持在 20°,插管时不影响插管操作。

既往报道气管插管方式有盲插法、经口直视插管法、颈部切口插管法、钢丝引导插管法等等,盲插法成功率较低,容易损伤气道,切开插管会对气管及喉部组织造成损伤,因而无创插管的方法较为推崇,但是大鼠呼吸频率快、口腔狭小、声门位置较高较难暴露,因而笔者根据报道<sup>[2]</sup>制作了大鼠口腔撑开器,能够较好的暴露大鼠声门。本研究采用的大鼠平均体重在 400 g 左右,采用 14 G 套管针作为气管插管,可以获得满意通气效果。

**3.2 外科操作** 大多数已报道的大鼠体外循环模型不需要正中开胸中心插管,而是采用外周血管插管。动静脉插管被认为是大鼠体外循环流量得以保证的最重要一环,而右颈外静脉插管又是大鼠体外循环模型决定成败的一个关键步骤。右颈外静脉、右上腔静脉、右心房壁均菲薄,且右颈外静脉汇入右上腔静脉过程中有两次迂曲,故对插管技术要求很高。插管一旦失败出现静脉破裂,将会不可避免的大鼠失血死亡,无法补救。本研究通过前期预实验,总结出几点经验可以提高插管成功率:①通过前期预实验精确估计从右颈外静脉到右心房的插管深度并在插管上提前做好距离标记;②熟练掌握使用穿刺套管针的方法,包括穿刺角度、穿刺后旋转斜面、套管进入血管后尽快退出穿刺针芯;③熟悉大鼠血管解剖,穿刺过程中顺血管走形置管。由于大鼠有两条上腔静脉,因而体外循环结束后结扎右颈外静脉不会造成大脑一侧静脉回流不畅<sup>[3]</sup>。本研究静脉插管采用头端带多个侧孔的 16 G 套管作为静脉插管,可以较轻松完成插管,套管头端插入右心房可以获得满意流量。

灌注血管选择右颈总动脉有三个优点:经右颈总动脉插管至主动脉弓可以很好的模拟临床手术情况;大鼠具有完整的 Willis 脑基底动脉环<sup>[4]</sup>,体外循环结束后结扎一侧颈总动脉不会影响大鼠存活;大鼠右颈总动脉与右颈外静脉解剖位置适宜,可以在颈部做单一切口完成两条血管的游离,避免了使用尾动脉或股动脉增加切口,不利于大鼠术后存活于

表 1 大鼠体外循环模型血流动力学及血气变化 (n=12,  $\bar{x}\pm s$ )

| 项目          | MAP (mm Hg) | pH        | 红细胞比容 (HCT)  | PaO <sub>2</sub> (mm Hg) | PaCO <sub>2</sub> (mm Hg) |
|-------------|-------------|-----------|--------------|--------------------------|---------------------------|
| 体外循环前       | 90.42±3.75  | 7.39±0.01 | 0.420±0.009  | 131.33±7.70              | 38.59±0.59                |
| 体外循环 30 min | 67.17±3.69  | 7.33±0.01 | 0.311±0.007  | 176.92±9.65              | 36.84±0.65                |
| 体外循环 60 min | 59.58±1.51  | 7.33±1.01 | 0.2962±0.006 | 177.25±5.50              | 37.48±0.40                |
| 体外循环结束后     | 79.25±3.08  | 7.32±0.01 | 0.293±0.007  | 176.33±9.23              | 37.49±0.57                |

恢复。但颈总动脉与迷走神经伴行,游离过程中需注意动作轻柔,避免暴力操作刺激迷走神经,引起迷走反射,影响大鼠血流动力学稳定,增加大鼠死亡风险。本研究采用 20 G 套管作为动脉插管,可以较轻松完成插管,并且可以达到满意的灌注流量。

大鼠动脉血压检测血管通路及静脉输液血管通路选择左股动脉及左股静脉,股静脉血管壁菲薄且分支较多,游离过程需小心操作。

**3.3 体外循环管理** 静脉引流不足经常是限制流量的原因。本研究采用静脉重力引流,储血罐与大鼠保持 30 cm 高度差,虹吸作用满意。当引流不足时,可以轻柔调整插管位置,以获得最佳引流。

本研究中最大灌注流量在 100~120 ml/min,虽然没有能够实现全流量,但是可以模拟基本的临床体外循环,且大鼠 MAP 稳定保持在 60~90 mm Hg,术后可以存活至 1 天以上。

预充量较小,总共在 13 ml 左右,最大限度的避免了血液稀释,并做到无血预充,在完成体外循环过程的同时能够保证大鼠术后存活。

**3.4 改良与问题** 插管技术对于大鼠体外循环模型建立成功与否是最重要的。本研究中静脉血引流、动脉灌注、动脉压监测、静脉补液的完成均需应用到插管技术。通常需要三到四根血管建立血管通路,在体外循环中完成动脉灌注、静脉引流、动脉血压监测等。常用的动脉血管有颈总动脉、股动脉、尾正中动脉,常用的静脉血管有颈外静脉、股静脉。既往大鼠手术体外循环模型通常起码要做三个部位的切口进行血管游离穿刺置管。切口数量多会延长操作时间并影响大鼠术后恢复。本研究中大鼠模型建立为了缩短操作时间,减少大鼠手术创伤,仅在右颈部与左股部两处做皮肤小切口。游离右颈总动脉、右颈外静脉、左股动脉、左股静脉分别用作动脉灌注、静脉引流、动脉

压检测、静脉补液。术中轻柔、谨慎操作,妥善插管固定,手术效果满意。此外也精简了体外循环管道,减少了预充量,减轻血液稀释。

本研究利用腹腔注射进行麻醉,麻醉深度不易控制,会出现体外循环过程中需要追加麻醉药物或体外循环结束后大鼠不能及时苏醒的问题;缩短体外循环管道虽然减少了预充量,但是没入恒温水箱中的管道较短,不能很快的达到目标温度;大鼠右颈部与左股部均需进行两支血管的穿刺置管固定,空间较小,操作过程中需要十分小心,一定程度上减慢了操作速度。

综上,本研究成功建立了易于操作、稳定可重复的无血预充微创大鼠体外循环模型,并且可以很好地模拟临床体外循环相关病理生理过程,可用于进一步研究体外循环手术围术期的全身炎症反应及多脏器损伤的病理生理机制;大鼠与人的同源性高,分子生物学检测手段丰富,可以更为全面深入的探究体外循环炎症反应过程发生的机制机理,为临床上进一步寻求预测及治疗策略提供帮助。

#### 参考文献:

- [1] Lizio R, Westhof A, Lehr CM, *et al*. Oral endotracheal intubation of rats for intratracheal instillation and aerosol drug delivery[J]. *Lab Anim*, 2001, 35(3): 257-260.
- [2] 叶明霞, 孔利佳. 直视下行大鼠气管插管的方法比较[J]. *中国比较医学杂志*, 2013, 23(3): 49-52.
- [3] Grocott HP, Mackensen GB, Newman MF, *et al*. Neurological injury during cardiopulmonary bypass in the rat[J]. *Perfusion*, 2001, 16(1): 75-81.
- [4] Sato Y, Laskowitz DT, Bennett ER, *et al*. Differential cerebral gene expression during cardiopulmonary bypass in the rat: evidence for apoptosis[J]? *Anesth Analg*, 2002, 94(6): 1389-1394.

(收稿日期:2018-03-09)

(修订日期:2018-04-28)



## · 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.03.15

## 自体血小板分离技术在心血管手术应用进展

王 惠(综述),黑飞龙(审校)

[关键词]: 自体血小板分离技术;富血小板血浆;心血管手术;血液保护

心血管手术创伤大、操作复杂,多数需要肝素抗凝和体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)支持,因此心血管手术往往伴随着围手术期失血和异体输血的高风险。在美国每年外科手术大约需要 1 500 万单位的浓缩红细胞,其中心脏手术的用量占全国总用血量的 10%~15%<sup>[1]</sup>。随着心血管外科手术量和复杂程度的增加,心血管手术的用血需求逐年增加,临床用血日益紧张。同时,患者在输注异体血制品时面临着感染肝炎、艾滋病等病毒的风险,在术中输注异体血制品越多,患者术后发生感染、急性肾功能衰竭和呼吸功能衰竭的机率越高<sup>[2]</sup>。Paone G 等学者的研究显示 CPB 冠状动脉旁路移植患者围手术期即使只输注 1 到 2 个单位红细胞,仍会显著增加术后 ICU 停留时间和死亡率<sup>[3]</sup>。为了缓解血源紧缺的局面和改善患者预后,需要更安全积极有效的血液保护措施。自体血小板分离技术(autologous plateletpheresis, APP)是在患者肝素化之前将部分全血引出体外,分离为贫血小板血浆(platelet poor plasma, PPP)、富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)和浓缩红细胞(red blood cells, RBC),在体外循环结束鱼精蛋白中和肝素后,将 PRP 回输,避免体外循环对血小板的破坏来达到目的的一种血液保护技术。近年来,对这一技术的认识不断深入,包括血液破坏和保护的病理生理机制、技术操作的方式、时机的把握、临床效果的评价,都有了新的进步,现将这一领域的进展综述如下。

## 1 CPB 引起血小板损伤的机制

CPB 后有部分患者会出现持续性非外科性出血,这是多种因素造成凝血功能障碍,通常与血液稀释、凝血因子消耗、血小板数量和功能异常、纤维蛋白溶解亢进等因素相关。CPB 不但会使血小板的数

量下降,破坏血小板的形态,而且对血小板的黏附和聚集功能也有影响。CPB 时间越长,血小板受损的程度越重<sup>[4-5]</sup>。

**1.1 与非生物材料直接接触** 在 CPB 过程中血液不可避免与 CPB 管道、插管、氧合器和滤器等非生物材料直接接触,血小板黏附于人工材料的表面,直接导致血液中的血小板数量减少。血小板黏附引起血小板变形、激活和功能受损。

**1.2 气血直接接触** 鼓泡式氧合器在 CPB 转流中使气体和血液直接接触产生气泡和涡流,产生高剪切力损伤血细胞。使用膜式氧合器的原理是通过带微孔的膜进行气血交换,避免了血液和气体的直接接触可减轻血小板损伤,鼓泡式氧合器已基本淘汰。

**1.3 机械应力** 血液经过机械泵、人工肺、微栓滤器、超滤器、插管和体外循环管路时,血流持续暴露于非生理学湍流流场和高剪切力区域,血细胞由于受到挤压、撞击、剪切和压差的原因,导致血小板形态受损、数量下降和功能降低。CPB 过程中机械应力损伤红细胞,红细胞破坏后释放出的 ADP 可进一步激活血小板<sup>[6]</sup>。

**1.4 肝素—鱼精蛋白复合体** 肝素是心血管手术 CPB 过程中标准的抗凝药物,CPB 结束后需要鱼精蛋白中和肝素的抗凝作用。肝素—鱼精蛋白复合体与血小板作用会导致血小板数量下降和血小板功能抑制,且 CPB 的时间越长,这种现象越明显。CPB 中血小板数量在鱼精蛋白中和肝素后降至最低点,同时出现血小板功能下降<sup>[7]</sup>。

**1.5 低温影响** 机体体温降低可抑制血小板功能和凝血因子的活性,造成纤维蛋白溶解亢进。已有研究证实相比常温 CPB,低温 CPB 会更大程度损伤血小板功能<sup>[8]</sup>。

**1.6 系统炎症反应综合征** CPB 过程中血液与非生物材料表面接触、缺血再灌注损伤和内毒素释放是系统炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的主要诱因。SIRS 过程中,大量的炎性介质(如  $C_{3a}$ 、 $C_{5-9}$  等)释放,免疫系统激

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

通讯作者:黑飞龙,Email: heifeilong@126.com

活,血小板激活<sup>[9]</sup>。

## 2 APP

**2.1 APP 的原理** APP 是通过离心技术来分离全血的各种成分,目前临床上常用的装置是血细胞分离机和具有血小板分离功能的自体血液回收机。其主要部分由血液采集管道、离心杯、血液成分收集袋、抗凝药物和机器硬件等构成。APP 的主要原理是血液中的各种血细胞成分存在比重差异,通过离心杯离心,将新鲜全血中各种血细胞成分分层。通过血小板分离程序,经过两次离心,分离出 PRP、PPP 和 RBC<sup>[1]</sup>。PPP 和 RBC 酌情回输给患者,PRP 则被保留到鱼精蛋白中和肝素之后回输给患者。通过 APP 技术在 CPB 前把循环系统中部分血小板分离出一部分,在 CPB 开始前保存起来,避免 CPB 对血小板损伤,在 CPB 结束后的止血过程中回输给患者,让更多功能正常的血小板参与止血过程,达到血小板数量和功能双重保护的作用。

**2.2 APP 的方法** 在麻醉诱导完成后全身肝素化前经中心静脉导管采集新鲜全血,中心静脉导管的体外开口端与机器的血液收集管道连接,枸橼酸葡萄糖溶液(acid citrate dextrose, ACD)抗凝。采集全血速度宜控制在每分钟 50~100 ml。在首个分离循环完成到回输 PPP 和 RBC 之前,缺失的血容量只能通过晶体或胶体液弥补,这一过程可能会影响患者血流动力学的稳定,特别心功能较差的患者存在较大风险,需要监测更多的血流动力学指标(如中心静脉压、心脏指数、每搏量指数和全身血管助力指数),增加血管活性药物的使用<sup>[10]</sup>。每一轮分离程序完成分离出来的 RBC 和 PPP 需要根据患者的血容量、血红蛋白浓度和血流动力学情况选择即时输回或术后再回输给患者,保证患者血液正常的携氧能力及血液动力学稳定。有研究报道在回输含有枸橼酸盐抗凝剂的血制品过程中患者有可能出现枸橼酸盐反应相关的血流动力学不稳定,处理方法为给予葡萄糖酸钙,患者经对症处理症状均可改善,无相关的不良事件报道<sup>[1]</sup>。PRP 分离提取操作过程中应严格无菌,制备的 PRP 在室温下轻震动保存以防血小板聚集。

## 3 PRP 的血小板质量评价

APP 的血液保护作用是否有效的关键在于分离所得的血小板数量和功能。分离保存的血小板数量越多,血小板功能越好,回输后越能在止血过程中发挥作用。由于机器的分离效率和从麻醉诱导到 CPB 开始之间的时间是相对有限的,分离大量血小板非

常困难。目前对于达到明显血液保护效果需要采集新鲜全血的数量、分离血小板数量和功能尚无统一的意见。2011 版美国胸外科医师学会(Society of Thoracic Surgeons, STS)和心血管麻醉医师学会(Society of Cardiovascular Anesthesiologists, SCA)联合发布的血液保护临床实践指南中指出:PRP 血小板含量至少为  $3 \times 10^{11}/L$ ,或者不少于 28% 的循环血小板总量(血小板估计值 = 估计血容量  $\times$  术前血小板计数)才能提供理想的止血效果<sup>[1]</sup>。提取的 PRP 中的血小板功能是否有效是 APP 发挥血液保护功能的关键之一。如果术前患者服用抗血小板药物,将影响 APP 的效果。APP 过程中,抗凝剂、血液采集和离心过程、储存条件和离体时间均会影响 PRP 的血小板质量。如果出现了血小板激活和死亡,会降低 APP 的有效性和安全性,所以评价 PRP 的血小板质量十分重要<sup>[11]</sup>。目前临床上常用的测定血小板质量的实验室方法有血小板变形程度测定、血小板黏附和聚集功能检测、流式细胞仪检测血小板的表面活化标志(PAC-1、CD62p 和 CD63 等)和凋亡相关生物学变化(血小板线粒体跨膜电位的变化和磷脂酰丝氨酸的外翻表达)、蛋白免疫印迹和酶分析方法检测凋亡相关蛋白(半胱天冬酶 3 蛋白、抗凋亡蛋白 Bcl-2 家族、凋亡蛋白 Bax 等)、血栓弹力图等<sup>[12]</sup>。这些方法既可用于分析心血管术后异常出血的原因,也可用于评价 PRP 的血小板功能是否正常。

## 4 APP 的禁忌证和适应证

APP 的禁忌证为血流动力学不稳定、血小板数量小于  $50 \times 10^9/L$ 、低蛋白血症(血清总蛋白低于 60 g/L)、低血容量、凝血功能紊乱、感染、恶性肿瘤等<sup>[13]</sup>。APP 的适应证目前尚有争议。有学者认为使用 APP 的适应证为:患者计划自体输血但是自身情况不允许、深低温停循环等复杂手术预计 CPB 时间长,出血风险大的患者<sup>[14-15]</sup>。2011 年美国胸外科医师学会/美国心血管麻醉医师协会更新血液保护临床指南中指出如果收集到 PRP 中血小板足够,术中使用 APP 联合多种血液保护方法可以使高危患者获益,证据等级(class II a, level A)<sup>[1]</sup>。

## 5 APP 在临床中的应用效果

随着现代输血技术的发展,APP 逐渐应用于临床。国际微创心胸外科学会在 2011 年的血液保护共识中推荐使用 APP(class II a, level A),认为其临床收益大于风险<sup>[16]</sup>。Alberts M<sup>[17]</sup>等学者研究了 42 例复杂的心胸外科手术(二次瓣膜置换加冠状动脉

旁路移植术、深低温停循环血管手术及肺动脉血栓切除术)行 APP 的患者。PRP 中血小板数量  $4.5 (3.9 \sim 5.0) \times 10^{11}/L$ , 认为分离循环大于 2 次以上即可得到足够数量的血小板, 减少术后异体血小板的使用量。Zhou SF<sup>[18]</sup> 等学者对回顾性研究了 685 例深低温停循环下行升主动脉加全弓置换的患者中, 有 287 例使用了 APP, 平均采血量 15 ml/kg, 术后较对照组输血量显著减少, 降低了患者机械通气时间及 ICU 停留时间, 减少了中风的发生率, 但两组患者的住院死亡率无显著差异。Al-Rashidi F 等<sup>[19]</sup> 学者在 18 名行 ROSS 手术的成人患者使用了 APP 联合抑肽酶, 对照组为 19 名未使用 APP 患者。自体血小板采集量占为全身循环血小板总数的 25%, APP 联合抑肽酶组患者总的输血量 and 需要输血的患者数都明显减少, 显著降低围手术期的输血风险。Carless PA 等<sup>[20]</sup> 学者的一项纳入了 22 项临床研究, 包括 1 589 患者的荟萃分析, 结果显示使用 APP 可减少择期成人手术围手术期输注异体 RBC 的患者比例。

但并非所有的研究都支持 APP 血液保护效果。Ford SM 等<sup>[11]</sup> 学者设计的一项前瞻性随机对照实验中, 研究对象为 54 名冠状动脉旁路移植术和心脏瓣膜手术患者, 两组患者在失血量、血制品输注和血小板计数上没有统计学差异。考虑原因是 PRP 组的小血小板分离过程中血小板功能受损, 影响了其血液保护的效果。van der Wal MT 等<sup>[21]</sup> 学者设计了一项包含 104 名患者的随机对照研究, 手术方式为冠状动脉移植术或主动脉瓣置换, 入选患者随机分为三组, 第一组为 CPB 前放血组; 术中未行分离血小板, CPB 结束后回输全血。第二组 APP 组。第三组为对照组。第一组和第二组采集全血量约 10 ml/kg, 研究结果三组之间的围术期出血量、异体输血量 and 术后短期并发症并无显著性差异, 作者分析其血液保护效果不明显的原因可能为术前采血量不足。

## 6 小结

综上所述, 如果 APP 中收集到 PRP 中血小板数量和功能有保证, 其在 CPB 的心血管手术中的血液保护效果是明确的。但是临床中应用 APP 技术的适应证及规范化操作流程尚待规范; 且全血采集的过程有一定的风险, 会影响到患者血流动力学的稳定, 需要多种血流动力学监测设备和经验丰富的麻醉医师维持循环稳定, 自体血小板分离设备和一次性耗材费用较高, 分离血小板过程需要一定的时间, 这些客观因素都影响了该项技术在临床上的广泛开

展。如何最大程度的简化技术流程, 降低技术难度, 安全有效的应用 APP 技术, 发挥其血液保护功能, 使出血的高危患者获益, 还需要进一步的探索和研究。

## 参考文献:

- [1] Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, *et al*. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines [J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(3):944-982.
- [2] Tauriainen T, Kinnunen EM, Laitinen I, *et al*. Transfusion and blood stream infections after coronary surgery [J]. *Interact Cardiovasc Thorac surg*, 2018, 26(2):325-327.
- [3] Paone G, Herbert MA, Theurer PF, *et al*. Red blood cells and mortality after coronary artery bypass graft surgery: an analysis of 672 operative deaths [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(5):1583-1589.
- [4] Mishra PK, Thekkudan J, Sahajanandan R, *et al*. The role of point-of-care assessment of platelet function in predicting postoperative bleeding and transfusion requirements after coronary artery bypass grafting [J]. *Ann Card Anaesth*, 2015, 18(1):45-51.
- [5] Khalaf Adeli E, Mostafa Alavi S, Alizadeh-Ghavidel A, *et al*. Perioperative changes in platelet count and function in patients undergoing cardiac surgery [J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2017, 31:37.
- [6] Olsson A, Alfredsson J, Ramstrom S, *et al*. Better platelet function, less fibrinolysis and less hemolysis in re-transfused residual pump blood with the ringer's chase technique—a randomized pilot study [J]. *Perfusion*, 2018, 33(3):185-193.
- [7] Romlin BS, Soderlund F, Wahlander H, *et al*. Platelet count and function in paediatric cardiac surgery: a prospective observational study [J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113(5):847-854.
- [8] Bonding Andreassen J, Hvas AM, Ravn HB. Marked changes in platelet count and function following pediatric congenital heart surgery [J]. *Paediatr Anaesth*, 2014, 24(4):386-392.
- [9] Paparella D, Parolari A, Rotunno C, *et al*. The effects of steroids on coagulation dysfunction induced by cardiopulmonary bypass: A steroids in cardiac surgery (SIRS) trial substudy [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 29(1):35-44.
- [10] 魏海燕, 史宏伟, 鲍红光, 等. 急性血小板分离对心脏直视手术患者血流动力学的影响 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(19):5887-5890.
- [11] Ford SM, Unsworth-White MJ, Aziz T, *et al*. Platelet pheresis is not a useful adjunct to blood-sparing strategies in cardiac surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2002, 16(3):321-329.
- [12] Panicia R, Priora R, Liotta AA, *et al*. Platelet function tests: a comparative review [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 11:133-148.
- [13] Everts PA, Knappe JT, Weibrich G, *et al*. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2006, 38(2):174-187.
- [14] Boldt J. Acute platelet-rich plasmapheresis for cardiac surgery



- [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1995, 9(1):79-88.
- [15] Christenson JT, Reuse J, Badel P, *et al*. Plateletpheresis before redo CABG diminishes excessive blood transfusion[J]. Ann Thorac Surg, 1996, 62(5):1373-1378.
- [16] Menkis AH, Martin J, Cheng DC, *et al*. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the international society for minimally invasive cardiothoracic surgery (ISMICS) 2011[J]. Innovations (Phila), 2012, 7(4):229-241.
- [17] Alberts M, Bandarenko N, Gaca J, *et al*. Reduced use of allogeneic platelets through high-yield perioperative autologous plateletpheresis and reinfusion[J]. Transfusion, 2014, 54(5):1348-1357.
- [18] Zhou SF, Estrera AL, Miller CC 3rd, *et al*. Analysis of autologous platelet-rich plasma during ascending and transverse aortic arch surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 95(5):1525-1530.
- [19] Al-Rashidi F, Bhat M, Pierre L, *et al*. Acute plateletpheresis and aprotinin reduces the need for blood transfusion following Ross operation [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2007, 6(5):618-622.
- [20] Carless PA, Rubens FD, Anthony DM, *et al*. Platelet-rich-plasmapheresis for minimizing peri-operative allogeneic blood transfusion[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 16(3):CD004172.
- [21] van der Wal MT, Boks RH, Wijers-Hille MJ, *et al*. The effect of pre-operative blood withdrawal, with or without sequestration, on allogeneic blood product requirements [J]. Perfusion, 2015, 30(8):643-649.

(收稿日期: 2018-04-11)

(修订日期: 2018-04-23)

(上接第 172 页)

- [1] Graves K. Perfusion safety in Europe: managing risks, learning from mistakes[J]. Perfusion, 2005, 20(4):209-215.
- [2] 黑飞龙. 体外循环教程[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2011, 538.
- [3] Stoney WS, Alford WC Jr, Burrus GR, *et al*. Air embolism and other accidents using pump oxygenators[J]. Ann Thorac Surg, 1980, 29(4):336-340.
- [4] 徐新根. 体外循环和辅助循环[M]. 沈阳: 辽宁科技出版社. 1986. 168.
- [5] Mejak BL, Stammers A, Rauch E, *et al*. A retrospective study on perfusion incidents and safety devices. Perfusion, 2000, 15(1):51-61.
- [6] 凌庆, 张剑平, 潘守敬, 等. 1713 例体外循环中意外和紧急处理[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 1995, 2(1):41.
- [7] 龙村, 赵举. 体外循环和模拟教学[J]. 中国体外循环杂志, 2016, 14(1):1-2.
- [8] 段大为, 陈德凤, 张铁柱, 等. 体外循环意外的发生率及危害程度分析[J]. 生物医学工程与临床, 2001, 5(1):33.
- [9] van der Zee MP, Koene BM, Mariani MA, *et al*. fatal air embolism during cardiopulmonary bypass: analysis of an incident and prevention measures. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2014, 19(5):875-877.
- [10] Kurasz M. Perfusion safety: new initiatives and enduring principles[J]. Perfusion, 2010, 26(Suppl 1):6-14.

(收稿日期: 2018-01-09)

(修订日期: 2018-01-29)

(上接第 176 页)

- [12] Mussa FF, Horton JD, Moridzadeh R, *et al*. Acute Aortic Dissection and Intramural Hematoma: A Systematic Review[J]. JAMA, 2016, 316(7):754-763.
- [13] Kaji S, Akasaka T, Katayama M, *et al*. Long-term prognosis of patients with type B aortic intramural hematoma[J]. Circulation, 2003, 108 Suppl 1:II307-311.
- [14] 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.
- [15] Hata M, Hata H, Sezai A, *et al*. Optimal treatment strategy for type A acute aortic dissection with intramural hematoma[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 147(1):307-311.
- [16] Booher AM, Isselbacher EM, Nienaber CA, *et al*. Ascending thoracic aorta dimension and outcomes in acute type B dissection (from the International Registry of Acute Aortic Dissection [IRAD])[J]. Am J Cardiol, 2011, 107(2):315-320.
- [17] Mohr-Kahaly S, Erbel R, Kearney P, *et al*. Aortic intramural hemorrhage visualized by transesophageal echocardiography: findings and prognostic implications[J]. J Am Coll Cardiol, 1994, 23(3):658-664.
- [18] Murray JG, Manisali M, Flamm SD, *et al*. Intramural hematoma of the thoracic aorta: MR image findings and their prognostic implications[J]. Radiology, 1997, 204(2):349-355.
- [19] Macura KJ, Szarf G, Fishman EK, *et al*. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging in assessment of acute aortic syndromes[J]. Semin Ultrasound Ct Mr, 2003, 24(4):232-254.
- [20] Kaji S, Nishigami K, Akasaka T, *et al*. Prediction of progression or regression of type A aortic intramural hematoma by computed tomography[J]. Circulation, 1999, 100(19 Suppl):II281-286.
- [21] 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.

(收稿日期: 2018-03-26)

(修订日期: 2018-04-09)