

· 专家论坛 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.01.01

新时代中国麻醉和体外循环的关系

The cooperation between extracorporeal circulation and anesthesia teams in the new era in China

龙 村

[关键词]: 体外循环;麻醉;合作;加速康复;精准医疗;快通道麻醉;目标导向;多学科协同治疗

[Key words]: Extracorporeal circulation; Anesthesia; Teamwork; Accelerated rehabilitation; Precision medicine; Fast-track anesthesia; Goal orientation; Multidisciplinary collaborative treatment

1 麻醉与体外循环的关系概述

在职责层面,麻醉科医生的职责是保障手术患者安全、为外科提供手术条件;而体外循环科医生的职责主要是保障心脏手术患者安全、为外科提供手术条件,因此,对于需要使用体外循环技术进行支持的手术,尤其是心脏外科手术,麻醉与体外循环的职责和目的高度相似。

在技术层面,现代手术越来越强调有效性和术后患者的生存质量,以体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)为例,ECMO 技术越来越关注手术质量和术后患者的存活率,强调从环境、流程等各个方面来保障患者的安全和生活质量,讲究对手术效果的综合评判,而不是一味追求手术量。

2 加速康复背景下麻醉与体外循环的合作

麻醉学发展使术后加速康复(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念得到了快速推动,ERAS 是指以循证医学证据为基础,以减少手术患者的生理及心理的创伤及应激为目的,通过外科、麻醉、护理、营养等多学科协作,对围手术期的临床路径予以优化,从而减少围术期应激反应及术后并发症、缩短患者住院时间、促进患者康复。ERAS 的核心是以服务患者为中心的诊疗理念,围术期管理举措,包括围手术期口服营养支持、早期拔管、促进胃肠蠕动、防止恶心呕吐、口服非阿片类止痛药、鼓励患者早期下床活动、术中保温、避免补液过量、无需放置鼻胃管、

无需麻醉前用药、无需禁食、无需肠道准备、医患之间充分交流等。大量循证医学证据表明,ERAS 相关路径的实施,有助于提高患者围术期的安全性及满意度,可减少患者 30% 的术后住院时间,从而减少医疗支出,并且不增加术后并发症及再住院率。

在 ERAS 时代背景下,体外循环可以从节约用血的角度来推动 ERAS 的实施。在心脏手术过程中,体外循环系统的介入使患者的循环血量相应增加,人工心肺机的使用及手术操作均可导致不同程度的血液破坏和血液丢失。此外,低温、麻醉、血管活性药物的使用,也会造成不同程度的血液在体内的异常分布,输血的风险、费用和血源的紧张迫使我们正视异体输血问题。如何在体外循环中节约用血在全世界范围内获得了很大关注,以北京阜外医院为例,近几年,本院心脏外科手术数量逐渐增加,但是患者用血量却在不断下降,且心脏手术后患者院内死亡率降低到了 1% 左右,这得益于本院在节约用血中使用了新产品、新措施、新流程,最后达到节约用血的目的。

采用更先进的血液管理技术和严格执行输血指征是做到节约用血的关键。具体措施包括改善血液管理技术如缩短体外循环管路、尽量不用血液预充、使用负压辅助静脉引流术和自体动脉血逆向预充技术、适当应用抗纤溶药物;减少心脏外科手术过程中的失血和围术期的输血量,如尽量减少异体输血、尽量避免血浆的使用、重视自体血液回收等,为了使无输血心脏手术所占比例进一步提高,也要注意加强外科医生的血液保护观念,手术操作尽量规范化,止血操作要彻底;术后加强对凝血功能的监测和保护,术后进行良好的血压控制和液体管理、严格掌握输血指征。通过这一系列贯穿术前、术中、术后的血

作者单位: 100037 北京市 中国医学科学院 中国协和医学院 国家心脏病中心 阜外医院 体外循环中心

液保护措施,达到节约血源、避免输血并发症、减轻患者经济负担和促进患者术后康复的目的。

3 快速通道心脏麻醉理念下麻醉与体外循环的合作

快速通道心脏麻醉(fast-track cardiac anesthesia, FTCA)主要强调通过选择合适的麻醉方法,在心脏手术后,使患者能够尽早(<6 h)拔除气管内导管,从而缩短患者在重症监护病房(ICU)和普通病房的滞留时间,其目的是为了改善患者的预后质量和降低医疗费用,同时 FTCA 理念还可以减小气道和肺的损伤,增加心输出量及肺灌注,对于改善患者的心肌供氧、促进心肺功能恢复和稳定病情是有十分有益的。

以往的心脏手术中,麻醉科医生大部分习惯使用静脉麻醉药物,但是静脉麻醉药物的半衰期长,这会使患者在 ICU 的停留时间相对延长。多项研究结果佐证,应用吸入麻醉药物可以帮助患者实现快速拔管,基于此,北京阜外医院在 FTCA 理念下提出了能否使用吸入麻醉的方式来缩短患者术后恢复进程的想法。快速通道理念对麻醉的要求是既能保证术中足够的麻醉深度、降低应激反应,又能保证术后患者的自主呼吸快速恢复。因而,以吸入麻醉为主、合理复合应用小剂量芬太尼、短效镇静药和短效肌松药的麻醉方案,是解决这一问题的关键。

吸入麻醉药物有一个不可忽视的缺点,那就是造成手术室的气体污染。降低手术室内吸入麻醉药物的暴露浓度,有赖于性能优良的麻醉设备、层流设备、能够置换新鲜气体的空调系统和废气排放系统。北京阜外医院制定并执行规范的手术操作常规使麻醉废气的泄漏最小化,并且设计了良好的麻醉废气清除系统、手术室通风系统以及限制呼吸回路正压和负压变化的装置,同时麻醉设备由有资质的人员定期维护,通过这些措施共同达到保证麻醉废气产生和排放最少的目的。

4 精准医疗理念下麻醉与体外循环的合作

所谓“精准医疗”,是以个体化医疗为基础,随着基因组测序技术快速进步,以及生物信息与大数据科学的交叉应用而发展起来的新型医学概念与医疗模式。其本质是通过基因组、蛋白质组等组学技术和医学前沿技术,对于大样本人群与特定疾病类型进行生物标记物的分析与鉴定、验证与应用,从而精确寻找疾病的原因和治疗的靶点,并对一种疾病不同状态和过程进行精确分类,最终实现对于疾病和特定患者进行个性化精准治疗的目的,提高疾病

诊治与预防的效益。

在麻醉与体外循环的合作中提倡精准医疗理念,是为了通过合理的资源调配、全流程的成本管控,获得效益与耗费之比的最大化,通过将精密仪器、生命科学等先进的现代技术与我国麻醉学发展中优秀的传统经验整合在一起,针对每一位患者的具体病情,正确选择并精确应用适当的治疗方法,大大减少临床实践的不确定性,从而在手术中保证精准的同时将损伤控制到最低,以最小化的医源性损害、最低化的医疗资源耗费去取得最大化的病患的效益,其前景不可限量。

麻醉和体外循环实施精准医疗的内涵主要在于准确的监测和准确的生命机能调控,在精准的监测背景下达到正确的诊断与治疗。以胶体渗透压的调控为例,可以通过先进的医疗技术,监测患者围术期毛细血管渗透压的变化趋势,帮助麻醉医生进行胶体渗透压的临床判断和处理。胶体渗透压的正常值在 18~22 mm Hg 范围内,胶体渗透压增高尤其是高于 30 mm Hg,患者会出现低血压、无痰、少尿等一系列临床症状;而胶体渗透压的降低会导致间质性水肿,在没有精准监测技术的情况下,是很难对此实现精准管理和针对性治疗的。

5 目标导向治疗理念下麻醉与体外循环的合作

根据导向目标的不同,可以将目标导向治疗(goal-directed therapy, GDT)分为三大类,第一类是以血流动力学指标如每搏输出量变异等为目标导向,体现心脏对容量治疗的敏感性,直接反映了循环系统的前负荷状态;第二类是以混合静脉血氧饱和度为目标导向,可以很好地反应组织氧合状态和组织灌注情况,能更加敏感地反应全身组织是否缺氧;第三类是以危重患者代谢监测的重要指标乳酸为目标导向,可以反应组织缺氧的高敏感指标。

麻醉学科强调的 GDT 是目标导向液体治疗,指用既定的目标指导输液、输血及血管药物使用,以维持最佳的血流动力学和组织灌注。GDT 液体治疗可以根据每一位患者的具体情况,采取个体化的补液方案,从而优化患者围术期的血流动力学,保证患者围术期血流动力学的稳定,原则上是最优化心脏前负荷,既可以保证患者微循环的灌注和组织氧供,又可避免因过度补液造成的组织水肿。通过 GDT 液体治疗可以有效改善患者的预后质量、降低不恰当补液造成的并发症发生率、减少患者住院时间。

体外循环科也提出了 GDT,只是其更偏向于氧供和氧耗的平衡,强调以混合静脉血氧饱和度为目

标导向,更关注组织的氧合状态和组织灌注情况,尤其是脑氧饱和度和脑灌注。体外循环的目标导向管理核心控制目标为:患者氧供 $>270\text{ ml}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$ 、氧供与二氧化碳产生比 >5 、脑氧不低于术前基础值的 80%、体外循环中平均动脉压不低于麻醉诱导前 25 mm Hg、尿量维持在 $>0.5\text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。

6 多学科协同治疗理念下麻醉与体外循环的合作

多学科协同治疗(multidisciplinary collaborative therapy, MCT)是指来自多个学科的临床专家团队,围绕同一个患者的某一疾病进行讨论,在综合各学科意见的基础上,为患者提供个体化、连续性、高质量的诊疗方案。这种以患者为中心的现代化诊疗模式,是现代医学发展的重要方向。

MCT 可以整合各学科专业技术的团队优势,使不同专业背景的专家共同为患者量身定做诊疗方案,从而提供专业化、精准化、个体化、规范化和全程、全方位的“一站式”诊疗服务。有利于整合医疗资源,有效避免治疗不足、过度治疗、重复治疗、无效治疗,实现了资源共享,有利于专科人才的培养和学科团队建设,并促进医院相关专业的协同发展。

在体外循环中,体外心肺复苏术(extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR)很好地体现了 MCT 理念,ECPR 是指用体外循环进行心肺复苏,在潜在、可逆的病因能够去除的前提下,对已使用传统心肺复苏不能恢复的自主心律的患者或反复心脏骤停而不能维持自主心律的患者快速实施静脉-动脉体外膜肺氧合(veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, V-A ECMO),为患者提供暂时的循环及

氧合支持的技术。

美国心脏学会发布了“关于改善心脏复苏质量和预后的共识声明”,指出传统的心肺复苏术(cardiopulmonary resuscitation, CPR)的不足在于其只能为心脏和大脑分别提供 10%~30% 和 30%~40% 的正常血液供给。当传统 CPR 数分钟内不能恢复患者心跳骤停后的有效循环时,及时有效的体外生命支持可以利用 ECMO 替代心肺功能,为患者提供心、脑、肝、肾等重要器官的基本灌注,缓解组织缺氧,为抢救患者的生命提供宝贵时间。

7 小 结

体外循环目前面临的窘境是体外循环技术的临床应用范围有限、临床流程有限、临床话语权弱。对于如何提高体外循环医生的话语权这一点,体外循环科医生与麻醉科医生达成了共识,那就是作为一个麻醉科医生或体外循环科医生,必须要具备看懂手术的能力和看出手术问题的能力,并且能就这些问题提出合理的解决方案、还要能估计由这些问题可能引发的危机和并发症,对并发症提出解决方案。只有这样具备统筹全局、为患者方方面面考虑的能力和责任心,麻醉医生和体外循环医生才会有更大的话语权。

本文所提到的新理念、新技术与麻醉科医生和体外循环科医生都密切相关,对此我们需要以更积极的态度去接受,在新时代携手共进,共同提高心脏手术的质量。

(收稿日期:2018-09-10)

(修订日期:2018-09-15)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.01.02

成人心脏术后心源性休克患者接受 体外膜肺氧合辅助的临床结果荟萃分析

邵程程, 王粮山, 王 红, 侯晓彤

[摘要]:目的 本研究旨在通过检索相关文献,系统评价体外膜肺氧合(ECMO)对心脏术后心源性休克(PCS)患者的临床疗效。**方法** 通过搜索 PubMed, Embase 及 Cochrane Library for English 等数据库查找 PCS 行 ECMO 患者的相关研究进行荟萃分析。**结果** 最终选取 14 项观察性研究进行荟萃分析。接受 ECMO 的 PCS 患者的院内死亡率为 66.0% (95% CI 61% ~ 71%)。合并 1 年生存率为 24% (95% CI 19% ~ 30%)。合并中期生存率为 19% (95% CI 10% ~ 34%)。下肢缺血发生合并率为 14% (95% CI 10% ~ 20%)。二次手术发生合并率为 44% (95% CI 21% ~ 70%)。肾功能衰竭发生的合并率为 49% (95% CI 38% ~ 61%)。神经系统并发症发生的合并率为 18% (95% CI 11% ~ 29%)。感染发生的合并率为 23% (95% CI 16% ~ 31%)。大部分纳入的研究表明,年龄>65 岁、ECMO 前或 ECMO 后血乳酸值升高、肾功能不全、ECMO 持续时间长以及神经系统并发症是接受 ECMO 治疗的 PCS 患者院内死亡的危险因素。**结论** 接受 ECMO 治疗的 PCS 患者的短期和中期生存率较低,ECMO 并发症的发生率相对较高,许多危险因素与院内死亡率有关。

[关键词]: 体外膜肺氧合;心脏术后心源性休克;死亡率;并发症;危险因素;荟萃分析;评价;临床结果

Clinical outcomes of adults with postcardiotomy cardiogenic shock undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review and meta-analysis

Shao Chengcheng, Wang Liangshan, Wang Hong, Hou Xiaotong

Center for Cardiac Intensive Care, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: Hou Xiaotong, Email: xt.Hou@ccmu.edu.cn

[Abstract]: Objective This study was designed to investigate the clinical outcomes of adults with postcardiotomy cardiogenic shock undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. **Methods** We searched PubMed, Embase, Cochrane Library and other databases to find out relevant studies of postoperative ECMO patients for meta-analysis. **Results** Fourteen observational studies were selected for final analysis. The pooled mortality rate to hospital discharge was 66.0% (95% CI 0.61, 0.71) in PCS patients receiving ECMO. The pooled 1-year survival rate was 24% (95% CI 0.19, 0.30). The pooled midterm survival rate was 19% (95% CI 0.10, 0.34). The pooled rate of lower limb ischemia was 14% (95% CI 0.10, 0.20). The pooled rate of reoperation was 44% (95% CI 0.21, 0.70). The pooled rate of renal failure was 49% (95% CI 0.38, 0.61). The pooled rate of neurologic complications was 18% (95% CI 0.11, 0.29). The pooled rate of infection was 23% (95% CI 0.16, 0.31). Most of the included studies commonly revealed that age>65 years, pre-ECMO or post-ECMO blood lactate, renal insufficiency, long duration of ECMO, and neurologic complications were risk factors of in-hospital mortality in PCS patients undergoing ECMO. **Conclusion** The short-term and midterm survival rates of PCS patients treated with ECMO were relatively low, and post-ECMO complication rates were relatively high. Many risk factors were related to in-hospital mortality.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Postcardiotomy cardiogenic shock; Mortality rate; Complication; Risk factor; Meta-analysis; Evaluate; Clinical outcome

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1301001)

作者单位:100029 北京,首都医科大学附属北京安贞医院心脏外科危重症中心

通讯作者:侯晓彤,Email:xt.Hou@ccmu.edu.cn

研究显示心脏术后顽固性心源性休克在成人患者发生率为 0.5%~1.5%,早期预后较差^[1]。对于此类患者,体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是短期机械循环辅助的常规选择。

在 ECMO 辅助下,患者心肺功能得以恢复或者过渡到其他后续治疗^[2]。近些年,ECMO 在心脏术后心源性休克(postcardiotomy cardiogenic shock, PCS)的治疗中得到广泛应用。然而,关于 ECMO 能提高 PCS 患者的生存率的证据仍然匮乏。

目前,关于接受 ECMO 治疗的 PCS 患者的研究很少。有 3 项观察性研究的系统回顾和荟萃分析证明应用 ECMO 能够提高患者生存率^[3-5]。这其中的 2 项分析纳入了较少患者,而另一项则未报道中期死亡率及 ECMO 并发症的发生率。因此,关于接受 ECMO 治疗的 PCS 患者的生存结果的研究仍不足。

鉴于 ECMO 对 PCS 患者生存影响方面的研究还很欠缺,本研究旨在通过检索相关文献,系统评价 ECMO 对心脏术后患者的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 研究策略 本项系统回顾及荟萃分析是根据系统评价和荟萃分析的首选报告项目指南进行报道。通过搜索 PubMed, Embase 及 Cochrane Library for English 等数据库查找截止日期为 2018 年 5 月 30 日前的相关文章,检索词包括“extracorporeal membrane oxygenation”, “extracorporeal life support”, “cardiac surgery”和“postcardiotomy”。

1.2 文献纳入标准

1.2.1 人群 人群选取的是发生 PCS 的患者。排除研究人群包括儿童及发生过心脏骤停患者的文献。研究患者人数少于 10 人的文献也被排除。当不同的文献报道的是同一人群的时候,只选取其中最大的研究。

1.2.2 干预 应用 ECMO。

1.2.3 终点 院内死亡率、1 年生存率、中期生存率、PCS 相关并发症及 ECMO 相关并发症。

1.2.4 研究设计 观察性的回顾性队列研究。排除关于事件报道或动物实验的研究。

1.3 数据提取及质量评估 两个作者独立评估选取文献,选出符合纳入标准的所有观察性研究。对于缺失信息或需要详细资料的研究,作者会联系第一作者,以求获许更多信息。通过讨论解决团队内部的分歧。两个作者独立浏览所有合格文献,提取出以下信息:第一作者及发表的年份、背景、设计、研究类型、纳入及排除标准、患者数量、ECMO 持续时间、ECMO 类型、院内死亡率的高风险因素、终点事件。

主要终点事件设定为院内死亡率。次要终点事件包括 1 年及中期生存率、下肢缺血、二次手术、肾衰竭、神经系统并发症及感染。中期生存率定义为

3~5 年生存率。

使用纽卡斯尔渥太华量表的修改版本评估观察性研究的方法学质量^[6]。总分越高表示偏倚风险越低;r5 分(9 分)表明存在较高的偏倚风险。2 名作者独立评估偏倚风险。

1.4 统计分析 使用 R 版本 3.2.3 软件进行数据分析(R Foundation)。结果以 95%置信区间(95%CI)汇集的比例(%)表示。使用 Q 统计量来评估统计学异质性($P < 0.1$ 被认为有统计学差异)和 I^2 检验($I^2 > 50\%$ 表示有显著的统计学差异)。鉴于整个研究的临床和方法学变异范围广泛,故使用随机效应模型。

2 结果

2.1 搜索结果和研究特征 通过计算机文献检索选取 304 项研究,其中 93 项为重复文献,在对标题和摘要进行初步审查后排除 183 项。对其余 28 篇发表的文献进行全文审查,并根据纳入标准进行评估,排除未进行心脏手术 2 篇、儿童患者 2 篇、心脏骤停 1 篇、病例报道 4 篇、重叠 5 篇,最后,确定 14 项研究进行系统评价和荟萃分析^[7-20]。

纳入文献的出版日期介于 2004 年和 2018 年之间,纳入文献均为回顾性研究,自 1991 年 2016 年共包括 2 653(14~1 137)名患者,其中两项为多中心研究^[15-16]。所有研究皆报道了院内死亡率(51%~76%),6 项研究报道了 1 年生存率^[8-9, 12, 15-16, 19],3 项报道了中期生存率^[9, 16, 19],只有 2 项报道了 10 年生存率^[12, 19]。ECMO 模式 13 项研究为静脉-动脉(VA),仅 1 项研究未报告^[19]。9 项研究报道了下肢缺血的发生率^[7, 8-9, 11, 13-14, 16, 18-19],8 项研究报道了二次手术的发生率^[7, 8-9, 11, 13, 16, 19-20],9 项报道了肾衰竭的发生率^[7, 8-11, 13-14, 16-17, 19],10 项报道了神经系统并发症的发生率^[7, 8-11, 13-14, 16-17, 19],7 项报道了感染的发生率^[7, 8, 10-11, 13, 17, 19]。只有 5 项研究的纳入人数>100 人^[7, 9, 16, 18-19],涵盖了本实验几乎 86%的患者。手术方式主要为冠状动脉旁路移植术、瓣膜成形术、主动脉手术和心脏移植。

9 项研究调查了接受 ECMO 的 PCS 患者的院内死亡风险因素^[8-9, 11-14, 16, 18-19]。大部分研究表明,年龄>65 岁、ECMO 前及 ECMO 后的血乳酸值升高、肾功能不全、ECMO 的持续时间长、神经系统并发症都是接受 ECMO 治疗的 PCS 患者的院内死亡风险因素。

2.2 质量评估 因所有的研究都是回顾性分析,故大多数研究的质量评分较低。只有 6 项研究得分介于 6 和 8 之间,表明方法学质量很高^[7, 9, 11-13, 19]。见表 1。

表 1 文献的质量评估

研究	明确定义 研究人群	纳入连续 的患者	接受 ECMO 的 PCS 患者人群的代表性	良好的结 果评估	随访 充分性	初级和二级 预防定义良好	PCS 定义 良好	并发症 定义良好	随访时间 足够长	总分
Doll ^[7]	是	是	是	是	是	是	是	未说明	是	8
Hsu ^[8]	是	未说明	是	未说明	否	是	是	未说明	否	4
Rastan ^[9]	是	未说明	是	是	是	是	是	未说明	是	6
Mikus ^[10]	是	未说明	是	是	否	是	是	未说明	否	5
Slottosch ^[11]	是	未说明	是	是	否	是	是	是	否	6
Unosawa ^[12]	是	未说明	是	未说明	否	是	是	未说明	是	6
Wang ^[13]	是	是	是	是	否	是	是	是	否	6
Wu ^[14]	是	未说明	是	未说明	否	是	是	否	否	4
Santarpino ^[15]	是	未说明	是	未说明	否	是	未说明	是	否	4
Biancari ^[16]	是	未说明	是	未说明	是	是	未说明	否	是	5
Lin ^[17]	是	未说明	是	是	否	是	是	否	否	5
Xie ^[18]	是	否	是	是	否	是	是	否	否	5
Chen ^[19]	是	未说明	是	是	是	是	是	是	否	7
Musial ^[20]	是	未说明	是	未说明	否	是	否	未说明	否	3

注:使用修改后的纽卡斯尔-渥太华量表评估偏倚风险。总分越高表示偏倚风险越低;5 分(9 分)表明存在偏差的高风险。

2.3 终点 累计分析表明,接受 ECMO 的 PCS 患者的合并院内死亡率为 66.0%(95% CI 61.0%~71.0%, $I^2=78.3\%$)。为了评估结果的稳定性,本项研究进行了敏感性分析,显示每项研究的省略没有显著差异,证实结果具有稳定性。

6 项研究($n=1\ 920$)调查了 1 年生存率,合并生存率为 24%(95% CI 19.0%~30.0%, $I^2=75.2\%$),2 项研究($n=665$)报道了中期生存率,合并生存率为 19%(95% CI 10.0%~34.0%, $I^2=92.2\%$)。

14%(95% CI 10.0%~20.0%, $I^2=50.2\%$)的患者发生下肢缺血(6 项, $n=538$)。1 项研究发现,接受股动脉切开 ECMO 支持的 PCS 患者与接受经皮股动脉穿刺 ECMO 支持的患者之间的腿部缺血发生率无显著差异(优势比 1.55,95% CI 0.36~6.56, $P=0.83$)。44%(95% CI 21.0%~70.0%, $I^2=98.8\%$)的患者因出血接受了二次手术(9 项, $n=2\ 273$)。49%(95% CI 38.0%~61.0%, $I^2=95\%$)的患者发生肾衰竭(12 项, $n=2\ 360$)。18%(95% CI 11.0%~29.0%, $I^2=94.1\%$)的患者发生神经系统并发症(10 项, $n=2\ 286$)。23%(95% CI 16.0%~31.0%, $I^2=83.6\%$)的患者发生系统感染(8 项, $n=1\ 652$)。

2.4 出版偏倚 Egger 检验的所有 P 值均 <0.05 。

3 讨论

据作者所知,本项研究是第一个报道接受 ECMO 的 PCS 患者的合并 1 年和中期生存率及 ECMO 并发症发生率的系统回顾和荟萃分析。在本研究中,14 项观察性研究共纳入 2 653 名患者,并证明用

ECMO 治疗的 PCS 患者的短期和中期生存率比较低。此外,ECMO 并发症的发生率相对较高,许多危险因素与院内死亡率有关。

目前,只有 3 项 meta 分析着重于研究 ECMO 在心源性休克患者中的潜在益处^[3-5]。Khorsandi 等人纳入 24 项研究,包括接受 ECMO 的 1 926 例 PCS 患者,发现总院内死亡率为 69.2%^[3],这与本研究相似。然而,该研究并未报道 ECMO 的中期生存结果及 ECMO 并发症发生率。此外,Khorsandi 等人没有评估纳入研究的质量偏倚。Ouweneel 等对包括 235 名急性心肌梗死后 PCS 患者在内的 4 项观察性研究进行了 meta 分析,他们证实 ECMO 与主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump, IABP)相比 30 天存活率增加 33%,但与 TandemHeart 和 Impella 辅助泵比较无差异^[4]。同样,Romeo 等人发现与单用 IABP 相比,ECMO 联合 IABP 能显著降低院内死亡率^[5]。这些发现可能表明接受 ECMO 的 PCS 患者有令人接受的院内结果。尽管如此,Ouweneel 等人和 Romeo 等人纳入了相对较少数量的患者,而且没有研究接受 ECMO 治疗的 PCS 患者。

院内死亡率相对较高仍是 ECMO 的弱点。在本研究中,院内死亡率从 51%到 76%不等,合并的出院死亡率为 66.0%,证实了 ECMO 对三分之一的 PCS 患者中起到了挽救生命的作用。尽管如此,在大多数纳入研究中,院内死亡率超过了 60%。总体而言,尽管设备质量和重症监护管理取得显著进展,但在过去的二十年中,院内死亡率并未明显降低。此外,几项研究表明大约有 60%的患者能够成功脱机,但

是这些患者中有很大的比例在住院期间死亡^[9]。Xie 等人表明,ECMO 期间的神经系统并发症,下肢缺血及 ECMO 撤机后的多器官功能衰竭与院内死亡率独立相关^[18]。因此,器官并发症可能导致撤机患者的死亡,所以临床中应该努力减少并发症的发生。此外,低存活率也可能是由于患者选择不当或缺乏替代技术。

在以前的许多研究中发现 ECMO 与高并发症发病率相关^[21]。本研究显示,肾衰竭是最常见的并发症,肾储备能力下降以及缺氧和低灌注不耐受可能是 PCS 患者肾功能衰竭高发的主要原因。ECMO 期间的早期肾脏替代治疗可能会降低肾功能衰竭的发生率。出血被认为是应用 V-A ECMO 心脏术后患者的重要并发症。本研究显示,近一半患者因出血需要二次手术和大量输血,出血可能与 V-A ECMO 期间肝素化和凝血因子消耗有关。下肢缺血是另一常见并发症。本研究中 14% 的患者发生下肢缺血。其中 1 项研究发现,接受股动脉切开 ECMO 支持的 PCS 患者与接受经皮股动脉穿刺 ECMO 支持的患者之间的腿部缺血发生率无显著差异。然而,更多接受股动脉切开 ECMO 支持的患者接受了远端插管。

最近,许多研究已经建立了死亡率预测模型来预测接受 ECMO 治疗 PCS 的患者的死亡率^[22-24]。SAVE 评分模型提示,慢性肾功能衰竭、ECMO 开始前机械通气时间较长、ECMO 前器官衰竭、ECMO 前心脏停搏、先天性心脏病、较低的脉压及较低的血清碳酸氢盐是与死亡率相关的危险因素。ENCOURAGE 评分模型发现,年龄>60 岁、女性、体质量指数>25 kg/m²、格拉斯哥昏迷评分<6、肌酐>150 μmol/L、乳酸增加和凝血酶原活性<50%是死亡的危险因素。此外,简单评分模型还表明,高乳酸和肾功能障碍是死亡的危险因素。本研究显示,年龄>65 岁、糖尿病、术前肾功能不全、肥胖、logistic EuroSCORE>20%、肺部疾病和 ECMO 前血乳酸增加是接受 ECMO 治疗的 PCS 患者的院内死亡风险因素。

本研究有几处局限性。首先,所有符合条件的研究皆为回顾性研究。本研究设计可能有较低的证据水平,较高的选择偏倚风险和报告偏倚。因此,作者评估了纳入的研究的方法学质量,只有 6 项研究具有较高质量^[25]。Egger 检验的 *P* 值没有显示显著的发表偏倚。其次,所纳入研究的手术术式不同,这可能导致选择性偏倚的风险更大。此外,不同研究中心之间可能存在 PCS 患者 ECMO 支持经验的差异。这些因素可能会影响合并的结果。再次,只有 5 项纳入的患者人数超过 100 人,本研究中约 86% 的

患者来自这 5 项研究,结果似乎也取决于这些研究的数据。然而,本研究的作者进行了敏感性分析,证实了结果的稳定性。

总之,本研究表明接受 ECMO 治疗的 PCS 患者的短期和中期生存率较低,ECMO 并发症的发生率相对较高,应尽可能减少 ECMO 后并发症的发生率,进行前瞻性研究来确认 ECMO 对 PCS 患者的潜在益处。

参考文献:

- [1] Rastan AJ, Dege A, Mohr M, *et al*. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139(2):302-311
- [2] Sakamoto S, Taniguchi N, Nakajima S, *et al*. Extracorporeal life support for cardiogenic shock or cardiac arrest due to acute coronary syndrome[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(1):1-7
- [3] Khorsandi M, Dougherty S, Bouamra O, *et al*. Extra-corporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2017, 12(1):55.
- [4] Ouweeneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, *et al*. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(12):1922-1934.
- [5] Romeo F, Acconcia MC, Sergi D, *et al*. Percutaneous assist devices in acute myocardial infarction with cardiogenic shock: Review, meta-analysis[J]. *World J Cardiol*, 2016, 8(1):98-111.
- [6] Vehmeijer JT, Brouwer TF, Limpens J, *et al*. Implantable cardioverter-defibrillators in adults with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(18):1439-1448.
- [7] Doll N, Kiai B, Borger M, *et al*. Five-year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock [J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77(1):151-157.
- [8] Hsu PS, Chen JL, Hong GJ, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery: predictors of early mortality and outcome from 51 adult patients[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(2):328-333.
- [9] Rastan AJ, Dege A, Mohr M, *et al*. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139(2):302-311.
- [10] Mikus E, Tripodi A, Calvi S, *et al*. CentriMag venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support as treatment for patients with refractory postcardiotomy cardiogenic shock [J]. *ASAIO J*, 2013, 59(1):18-23.
- [11] Slottosch I, Liakopoulos O, Kuhn E, *et al*. Outcomes after peripheral extracorporeal membrane oxygenation therapy for postcardiotomy cardiogenic shock: a single-center experience[J]. *J Surg Res*, 2013, 181(2):e47-e55.

(转第 25 页)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.01.03

成人患者术前终末期肝病模型衍生积分与心脏术后体外膜肺氧合辅助急性肾功能损伤的关系

丁晓晨, 谢海秀, 杨 峰, 侯晓彤

[摘要]:目的 回顾心脏外科术后接受静脉-动脉体外膜肺氧合(V-A ECMO)辅助的成人患者,探寻患者术前终末期肝病模型衍生积分(MELD-XI)与术后急性肾损伤(AKI)是否存在一定联系,以帮助判断V-A ECMO患者的AKI风险及预后。**方法** 回顾本中心2012年至2015年共181例成人心脏外科术后行V-A ECMO辅助的患者,计算术前MELD-XI评分和ECMO辅助后24 h和48 h的AKI发生情况并分析可能的相关性。**结果** 发生AKI患者与无AKI患者在入院基线MELD-XI、ECMO前血乳酸、ECMO辅助24 h和48 h的血清肌酐和尿素氮、应用连续性肾脏替代治疗和出院生存率均存在统计学差异($P < 0.05$);高MELD-XI积分是ECMO辅助48 h发生AKI的危险因素。**结论** 术前基线MELD-XI评分对心脏外科术后接受V-A ECMO患者的AKI风险有预测作用,患者进行V-A ECMO辅助后可及时计算MELD-XI以评估患者发生AKI的风险。

[关键词]: 体外膜肺氧合;急性肾损伤;MELD-XI评分;危险因素;心脏外科;成人

Association of preoperative MELD-XI score with acute kidney injury in adult patients after cardiac surgery treated with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation

Ding Xiaochen, Xie Haixiu, Yang Feng, Hou Xiaotong

Department of Extracorporeal Circulation, Center for Cardiac Intensive Care, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: Hou Xiaotong, Email: xt.Hou@ccmu.edu.cn

[Abstract]: Objective To retrospect the outcomes of postoperative adult patients in our center and to explore whether there was a correlation between the preoperative MELD-XI score and acute kidney injury (AKI) in adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) so as to determine the risk factors of AKI and the prognosis of those patients. **Methods** We reviewed 181 cases of postoperative patients treated with ECMO from 2012 to 2015 in our center. The preoperative MELD-XI score and the morbidity of AKI after 24 h and 48 h of ECMO running were calculated to explore the possible association. **Results** There were statistical differences in baseline MELD-XI score, pre-ECMO serum lactic acid level, serum creatinine and urea nitrogen at 24 h and 48 h of ECMO running, RRT treatment and mortality between patients with AKI and patients without AKI, $P < 0.05$. High MELD-XI score was a predictor of AKI after 48 h of ECMO running. **Conclusion** Preoperative baseline MELD-XI score can be used to predict the risk of AKI for postoperative patients treated with VA-ECMO. We can calculate the baseline MELD-XI score to evaluate their risk of AKI.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Acute kidney injury; MELD-XI; Risk factor; Cardiac surgery; Adult

心脏术后严重心功能不全或心源性休克患者在常规治疗效果不佳的情况下,插管行静脉-动脉体

外膜肺氧合(veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, V-A ECMO)能够提供有效的临时循环支持,目前已得到越来越广泛的重视和应用。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),是V-A ECMO辅助患者的重要并发症和死亡原因,部分患者术后AKI是由心功能不全或心源性休克引起,但也有一部分患者是在术前即伴随轻微肾功能不全或隐匿性的肾功能损害^[1],因此,找到一种能根据患者术前

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1301001);首都临床特色应用研究与成果推广(Z161100000516017)

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

通讯作者: 侯晓彤, Email: xt.hou@ccmu.cn

临床数据以预测患者发生 AKI 可能性的方法具有一定的临床价值。

急性肾损伤网络评分系统(the acute kidney injury network criteria, AKIN)在临床上已经广泛接受并应用,可以诊断 AKI 并对其进行严重程度分级,但并不能在术前预测术后 AKI 的发生。终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分系统最初用于预测门静脉高压患者经颈静脉肝内静脉分流术的预后^[2],并于 2002 年被美国器官分配网确定为肝移植患者供体分配的标准。而衍生积分 MELD-XI(MELD 包括国际标准化比值)^[3]近年来有一些回顾性研究证实可用来预测失代偿性心衰患者心脏移植手术或进行机械循环辅助装置辅助后的肝肾并发症发生及预后^[4-6]。因此本研究拟对北京安贞医院心脏外科术后接受 V-A ECMO 辅助的患者数据进行回顾性分析,探讨患者术前 MELD-XI 评分与术后 AKI 是否存在一定联系,以帮助判断 V-A ECMO 患者的 AKI 风险及预后。

1 资料与方法

1.1 病例纳入 对首都医科大学附属北京安贞医院 2012 年至 2015 年 208 例接受过 V-A ECMO 辅助患者进行回顾性分析,其中儿童患者、入院即接受 V-A ECMO 辅助的患者(包括急性心肌炎和感染中毒性休克)、静脉-静脉-ECMO(V-V ECMO)辅助的患者、术前即存在慢性肾功能不全伴/不伴持续肾脏替代治疗(continuous renal replacement treatment, CRRT)的患者、ECMO 辅助时间小于两天的患者、ECMO 之前即出现 AKI 的患者以及资料有缺失的患者均被排除,最终纳入 181 例。

1.2 一般临床资料 从医院病历系统获得患者的人口学和临床数据,包括年龄、性别、身高、体质量、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、诊断、ECMO 治疗时间、ICU 停留时间、正性肌力药物和血管活性药物用量等;实验室检查指标通过医院数据库查询获得,包括入院时基线状态的血常规指标、血清肌酐(Cr)、血清总胆红素(T-Bil)、尿素氮(BUN)、ECMO 辅助前的血乳酸(Lac)和血管活性药物评分(vasoactive-inotropic score, VIS)、ECMO 辅助 24 h 和 48 h 的血清 Cr、BUN 等,并计算出相应的术前 MELD-XI 积分和 AKIN 分期以判断是否存在 AKI,并将患者分为无 AKI 组和有 AKI 组。研究终点为患者生存出院或院内死亡。

1.3 ECMO 环路及建立 环路由离心泵(Maquet, 德国 & Medtronic, 美国)、膜式氧合器(Maquet 或 Me-

dos, 德国)、股动脉和股静脉插管(Biomedicus Medtronic; Minneapolis, MN, 美国)、变温水箱、空氧混合器以及氧饱和度监测仪组成。所有患者均采用直视下切开放动脉静脉插管方式建立 ECMO 辅助,常规放置股动脉远端灌注管(distal perfusion, DPs)以预防下肢缺血并发症。

1.4 ECMO 管理 调整流量,维持静脉血氧饱和度(SvO_2) $\geq 65\%$,平均动脉压 60~90 mm Hg,膜式氧合器膜后血氧分压 ≥ 300 mm Hg。呼吸机通气均采用保护性肺通气方法,维持静脉血二氧化碳分压($PvCO_2$)35~45 mm Hg。严密监测膜肺工作情况,如果发生血浆渗漏或明显血栓形成等膜肺并发症及时更换膜肺。辅助期间持续泵入肝素,调整泵入速度维持活化凝血时间(activated clotting time, ACT)在 180~220 s 之间。血小板低于 $50 \times 10^9/L$ 时根据情况输注血小板。根据患者情况及时应用主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump, IABP)和 CRRT。

1.5 ECMO 停机指征 使用小剂量正性肌力药物即可维持血流动力稳定;床旁超声心动检查结果提示心脏运动较好,左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)25%~35%。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 20.0 MAC 版统计软件,计量数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料采用 t 检验,两总体方差不齐时采用方差分析;计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义, $P < 0.01$ 认为具有显著性差异。Logistic 回归分析与 AKI 及住院死亡率可能相关的危险因素。

2 结果

2.1 基本资料 患者一般人口学资料及入院基线实验室检查结果见表 1,手术类型见图 1。

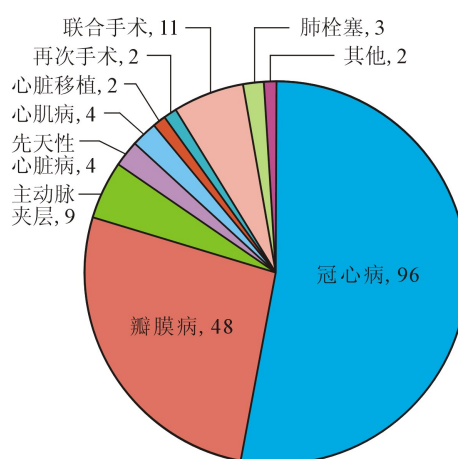


图 1 患者手术类型分布

表 1 患者入院时一般临床资料($\bar{x}\pm s$)

项目	全部 (n=181)	ECMO 辅助 24 h 时			ECMO 辅助 48 h 时		
		无 AKI(n=91)	有 AKI(n=90)	P 值	无 AKI(n=81)	有 AKI(n=100)	P 值
年龄(岁)	55.9±11.6	54.1±11.6	57.6±11.5	0.039	53.9±11.	57.4±12.0	0.040
男[n(%)]	132(78.4)	66(72.5)	66(73.3)	0.518	55(67.9)	77(77)	0.115
身高(cm)	167.3±7.98	167.6±7.9	167.0±8.1	0.618	167.1±8.0	167.5±8.0	0.721
体质量(kg)	68.2±12.5	68.2±12.0	68.2±13.0	0.973	66.7±11.3	69.4±13.3	0.149
体表面积(m ²)	1.77±0.19	1.78±0.18	1.77±0.20	0.881	1.75±0.17	1.79±0.20	0.207
体质量指数(kg/m ²)	24.3±3.6	24.2±3.6	24.3±3.6	0.879	23.9±3.4	24.6±3.7	0.158
入院 Hb(g/L)	137.9±18.1	138.7±19.7	137.0±16.3	0.530	138.4±20.3	137.4±16.2	0.715
入院 Alb(g/L)	39.6±4.6	39.64±4.64	39.6±4.5	0.916	39.6±4.6	39.6±4.6	0.987
入院 LVEF(%)	56.9±11.7	55.5±12.9	58.2±10.2	0.121	55.2±13.0	58.2±10.4	0.084
入院 Cr(μmol/L)	81.3±25.6	83.1±33.6	78.7±15.0	0.310	83.1±34.5	123.8±15.9	0.022
入院 T-Bil(μmol/L)	15.1±9.23	12.5±4.10	17.8±12.0	0.000	12.3±3.76	17.6±11.5	0.000
入院 BUN(mmol/L)	6.25±2.36	6.67±2.85	5.84±1.64	0.018	6.53±2.98	6.03±1.68	0.163

注:Hb;血红蛋白;Alb;血清白蛋白。

表 2 围 ECMO 辅助期资料($\bar{x}\pm s$)

项目	全部 (n=181)	ECMO 辅助 24 h 时			ECMO 辅助 48 h 时		
		无 AKI(n=91)	有 AKI(n=90)	P 值	无 AKI(n=81)	有 AKI(n=100)	P 值
入院 MELD-XI	8.29±1.55	8.03±1.61	8.56±1.46	0.023	7.99±1.60	12.7±2.94	0.000
ECMO 前							
Lac(mmol/L)	9.73±6.11	8.33±5.50	11.1±6.11	0.002	7.95±5.31	11.2±6.36	0.000
VIS(分)	25.7±26.6	23.4±21.8	28.1±30.6	0.239	23.8±22.7	27.3±29.4	0.385
ECMO 辅助时间(d)	5.40±3.59	5.43±3.52	5.37±3.69	0.908	5.35±3.32	5.44±3.82	0.861
住院时间(d)	26.1±14.3	26.6±13.1	25.6±15.5	0.632	28.8±13.6	23.9±14.6	0.022
ECMO 24 h 的							
Cr(μmol/L)	125.5±66.3	84.0±27.4	168.0±67.2	0.000	85.8±29.2	158.2±69.8	0.000
Bun(mmol/L)	9.97±4.43	7.97±2.97	12.0±4.76	0.000	7.95±3.30	11.6±4.57	0.000
ECMO 48 h 的							
Cr(μmol/L)	136.1±79.6	92.8±46.0	180.3±82.2	0.000	78.7±23.0	183.0±78.7	0.000
Bun(mmol/L)	11.5±5.28	9.05±3.70	13.9±5.54	0.000	8.19±2.88	14.1±5.31	0.000
应用 IABP[n(%)]	116(64.1)	59(64.8)	57(63.3)	0.478	53(65.4)	63(63)	0.428
应用 CRRT[n(%)]	69(38.1)	42(46.2)	27(30)	0.018	24(29.6)	45(45)	0.024
出院生存[n(%)]	102(56.4)	58(63.7)	44(48.9)	0.031	57(70.4)	45(45)	0.000

ECMO 辅助 24 h 时有 AKI 组和无 AKI 组在年龄、入院 T-Bil 及入院 BUN 均存在统计学差异($P < 0.05$);ECMO 辅助 48 h 时有 AKI 组和无 AKI 组在年龄、入院 T-Bil 及入院 Cr 均存在统计学差异($P < 0.05$);其余资料均不存在统计学差异。

2.2 ECMO 辅助期间 AKI 情况及结果 辅助 24 h 和辅助 48 h 时,有 AKI 组的入院 MELD-XI 评分、

ECMO 前血清 Lac、ECMO 辅助 24 h 和 48 h 的血清 Cr 和 BUN、应用 CRRT 治疗比率均高于无 AKI 组,出院生存率低于无 AKI 组,均存在统计学差异($P < 0.05$);辅助 48 h 时有 AKI 的患者住院时间较无 AKI 患者更长,存在统计学差异($P < 0.05$),详见表 2。

2.3 危险因素分析 对 ECMO 辅助 24 h、48 h 发生 AKI 及住院死亡的患者分别用 Logistic 回归分析可

能的危险因素,发现年龄和 ECMO 辅助前血清 Lac 浓度是 ECMO 辅助 24 h 发生 AKI 的危险因素,见表 3;年龄、ECMO 辅助前血清 Lac 浓度和入院 MELD-XI 是 ECMO 辅助 48 h 发生 AKI 的危险因素,见表 4;而体质量和辅助前 VIS 则是住院死亡的危险因素,见表 5。

表 3 ECMO 辅助 24 h AKI 相关危险因素分析

项目	OR	95%CI	P 值
年龄	1.047	(1.013~1.081)	0.006
体质量	0.996	(0.941~1.053)	0.876
体质量指数	0.995	(0.820~1.207)	0.960
入院 Cr	0.174	(0.001~39.703)	0.528
入院 T-Bil	2.611	(0.235~28.964)	0.434
入院 BUN	0.823	(0.676~1.001)	0.052
入院 LVEF	1.018	(0.986~1.051)	0.271
ECMO 前 Lac	1.072	(1.010~1.137)	0.022
ECMO 前 VIS	1.000	(0.986~1.014)	0.994
MELD-XI	1.692	(0.599~4.780)	0.321

表 4 ECMO 辅助 48 h AKI 相关危险因素分析

项目	OR	95%CI	P 值
年龄	1.052	(1.015~1.090)	0.005
体质量	1.031	(0.974~1.091)	0.299
体质量指数	0.969	(0.798~1.178)	0.754
入院 Cr	0.174	(0.001~26.260)	0.512
入院 T-Bil	3.267	(0.309~34.487)	0.325
入院 BUN	0.947	(0.791~1.134)	0.554
入院 LVEF	1.025	(0.993~1.058)	0.123
ECMO 前 Lac	1.100	(1.034~1.171)	0.003
ECMO 前 VIS	0.998	(0.985~1.012)	0.803
MELD-XI	1.576	(1.364~1.909)	0.018

表 5 死亡相关危险因素分析

项目	OR	95%CI	P 值
年龄	1.014	(0.986~1.044)	0.325
体质量	0.946	(0.896~0.998)	0.042
体质量指数	1.065	(0.887~1.277)	0.500
入院 Cr	0.038	(0.001~1.298)	0.070
入院 T-Bil	0.327	(0.081~1.325)	0.117
入院 BUN	1.152	(0.973~1.363)	0.100
入院 LVEF	1.007	(0.978~1.037)	0.654
ECMO 前 Lac	1.042	(0.988~1.099)	0.129
ECMO 前 VIS	1.014	(1.001~1.027)	0.031
MELD-XI	1.866	(0.923~3.770)	0.082

3 讨论

AKI 是心脏外科术后 V-A ECMO 辅助的常见并发症之一,也是重要的致死原因之一,有文献报道称发生率可高达 75%^[7],V-A ECMO 辅助期间发生 AKI 的影响因素是多方面的,既与患者心脏术后至 ECMO 辅助前期间的低心排出量综合征、术后感染和肾毒性药物等相关,也与患者术前自身隐匿性肾损害或长期的心功能不全引起的慢性隐匿性肝肾损害相关^[7-10]。而术前的这种潜在高 AKI 发生率的评估和预判在临床上很难预先识别。

用于预测肝移植患者预后的 MELD 评分 $[MELD = 3.58 \ln(T-Bil) + 9.57(Cr) + 11.20 \ln(INR) + 6.43]$ 及其衍生评分 MELD-XI $[MELD-XI = 5.11 \ln(T-Bil) + 11.76 \ln(Cr) + 9.44]$,通过术前肝肾功能指标综合评估患者的肝肾功能状态,积分越高肝肾功能越差,术后发生肝肾并发症的可能性越高。而后者排除了因长期口服抗凝药物造成的国际标准化比值干扰,近年来发现患者基线状态的 MELD-XI 评分可用来预测心衰患者^[11]、置入左心室辅助装置或 V-A ECMO 患者^[12-14]及心脏移植患者^[15]的预后。Murata 等人对普通心脏外科手术患者术前进行回顾研究证实术前 MELD-XI 评分 >12 的患者术后肝脏相关并发症及死亡率均增高^[16],但有关术前 MELD-XI 评分与术后 ECMO 辅助患者 AKI 关系的研究目前还很少,因此笔者利用本院的资料进行了回顾性分析。

通过对本院 2012 年至 2015 年的患者资料回顾分析发现,在 ECMO 辅助后的 24 h 和 48 h,发生 AKI 的患者在年龄、入院 MELD-XI 评分、入院 T-Bil、ECMO 前的血 Lac、ECMO 辅助 24 h 和 48 h 的血清 Cr 和 BUN、应用 CRRT 治疗率均高于无 AKI 患者,而出院生存率低于无 AKI 患者,两者间存在统计学差异。通过对危险因素的分析显示,术前 Cr、BUN 和 T-Bil 与 ECMO 早期 AKI 无相关性,但 MELD-XI 评分是 ECMO 辅助 48 h 发生 AKI 的危险因素,因此笔者认为对于常规心脏外科手术患者,术前 MELD-XI 评分较相对独立的肝肾功能实验室检查指标能更好的反映隐匿性的肝肾脏器损害并预示发生 AKI 的风险。另本研究中发生 AKI 的患者的年龄和 ECMO 前 Lac 水平均高于无 AKI 患者,存在统计学差异,与既往研究的 AKI 危险因素的研究结果一致^[7,17]。在本研究中,MELD-XI 未体现出与患者住院死亡风险的相关性,但患者体质量与术前 VIS 与住院死亡率相关,与本院既往研究结果一致^[18]。

本研究的不足在于是回顾性研究,病例选择和纳入的偏倚无法消除,样本例数也较少,仅对常规心脏外科手术患者进行总体分析,并未对具体病种进行分别比较,因此数据结果具有局限性。进一步的研究除了增加病例数量,还需要分别探寻不同病种的患者的术前 MELD-XI 评分与 AKI 的关系。

4 结 论

术前基线 MELD-XI 评分对心脏外科术后接受 V-A ECMO 患者的 AKI 风险有预测作用,计算 MELD-XI 评分所需要的 T-Bil 和 Cr 为术前常规检查的指标,可以方便快捷的获得患者的 MELD-XI 评分,因此在对患者进行 V-A ECMO 辅助后可及时计算 MELD-XI 以评估患者发生 AKI 的风险。

参考文献:

- [1] Lee SW, YuMY, Lee H, *et al*. Risk factors for acute kidney injury and in-hospital mortality in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. PLoS One, 2015, 10(10):e0140674.
- [2] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, *et al*. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. Hepatology, 2000, 31(4):864-871.
- [3] Heuman DM, Mihai AA, Habib A, *et al*. MELD-XI: A rational approach to 'sickest first' liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy[J]. Liver Transpl, 2007, 13(1):30-37.
- [4] Critsinelis A, Kurihara C, Volkovicher N, *et al*. Model of end-stage liver disease-excluding international normalized ratio(MELD-XI) scoring system to predict outcomes in patients who undergo left ventricular assist device implantation[J]. Ann Thorac Surg, 2018, 106(2):513-519.
- [5] Lebray P, Varnous S, Pascale A, *et al*. Predictive value of liver damage for severe early complications and survival after heart transplantation: a retrospective analysis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2018, pii: S2210-7401(18)30045-7.
- [6] Deo SV, Al-Kindi SG, Altarabsheh SE, *et al*. Model for end-stage liver disease excluding international normalized ratio (MELD-XI) score predicts heart transplant outcomes: evidence from the registry of the united network for organ sharing[J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35(2):222-227.
- [7] Chen YC, Tsai FC, FangJT, *et al*. Acute kidney injury in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. J Formos Med Assoc, 2014, 113(11):778-785.
- [8] Villa G, Katz N, Ronco C. Extracorporeal membrane oxygenation and the kidney[J]. Cardiorenal Med, 2015, 6(1):50-60.
- [9] Antonucci E, Lamanna I, Fagnoul D, *et al*. The impact of renal failure and renal replacement therapy on outcome during extracorporeal membrane oxygenation therapy[J]. Artif Organs, 2016, 40(8):746-754.
- [10] Chen YC, Tsai FC, Chang CH, *et al*. Prognosis of patients on extracorporeal membrane oxygenation: the impact of acute kidney injury on mortality[J]. Ann Thorac Surg, 2011, 91(1):137-142.
- [11] Kim MS, Kato TS, Farr M, *et al*. Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure: application of the MELD scoring system for outcome prediction[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(22):2253-2261.
- [12] Matthews JC, Pagani FD, Haft JW, *et al*. Model for end-stage liver disease score predicts left ventricular assist device operative transfusion requirements, morbidity, and mortality[J]. Circulation, 2010, 121(2):214-220.
- [13] Bonde P, Ku NC, Genovese EA, *et al*. Model for end-stage liver disease score predicts adverse events related to ventricular assist device therapy[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 93(5):1541-1547.
- [14] Yang JA, Kato TS, Shulman BP, *et al*. Liver dysfunction as a predictor of outcomes in patients with advanced heart failure requiring ventricular assist device support: use of the model of end-stage liver disease (MELD) and MELD eXcluding INR (MELD-XI) scoring system[J]. J Heart Lung Transplant, 2012, 31(6):601-610.
- [15] Chokshi A, Cheema FH, Schaeffle KJ, *et al*. Hepatic dysfunction and survival after orthotopic heart transplantation: application of the MELD scoring system for outcome prediction[J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 31(6):591-600.
- [16] Murata M, Kato TS, Kuwaki K, *et al*. Preoperative hepatic dysfunction could predict postoperative mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery: utilization of the MELD scoring system[J]. Int J Cardiol, 2016, 203:682-689.
- [17] 江春景,杨峰,郝星,等. 体外膜肺氧合在冠状动脉旁路移植术后难治性心源性休克的应用研究[J]. 中国体外循环杂志, 2014,12(4):215-218.
- [18] 邢智辰,郝星,杨峰,等. 体外膜肺氧合 141 例临床经验报道[J]. 中国体外循环杂志,2014,11(3):141-144.

(收稿日期:2018-08-23)

(修订日期:2018-09-14)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.01.04

体外膜肺氧合辅助经导管主动脉瓣植入治疗 极低射血分数值的重度主动脉瓣狭窄

刘 洋, 丁 鹏, 程 亮, 金 屏, 唐嘉佑, 姬鹏飞, 金振晓, 俞世强, 杨 剑

[摘要]:目的 探讨体外膜肺氧合(ECMO)辅助经导管主动脉瓣植入(TAVI)治疗极低左室射血分数(LVEF)值重度主动脉瓣狭窄患者的临床应用疗效。方法 2018 年 1 月至 2018 年 10 月, 71 例高龄主动脉瓣狭窄患者接受 TAVI 术, 其中 4 例极低 LVEF 值患者在 ECMO 辅助下完成 TAVI 手术。男性 3 例, 女性 1 例, 年龄 60~74 (68.5±3.2) 岁, 体质量 47~76 (65.4±6.4) kg。患者术前均为主动脉瓣重度狭窄, 术前 NYHA 分级均为 IV 级。所有患者术前均行经胸超声及 CT 血管成像(CTA)检查, LVEF 值分别为 14%, 20%, 17%, 22%。术中全麻及静脉-动脉 ECMO(V-A ECMO)置管辅助下, 3 例行经股动脉 TAVI, 1 例行经心尖 TAVI。术后 3 例在手术室脱离 ECMO 辅助, 1 例 ECMO 辅助下转入 ICU。结果 4 例患者均手术成功, ECMO 转流时间分别为 116 min, 60 min, 38 min, 84 h。瓣膜植入并撤离 ECMO 辅助后, 3 例 LVEF 值回升, 1 例无明显变化。瓣膜植入后最大压差(PGmax)降至 3~7 mm Hg。瓣周返流为 0~4 ml, 4 例患者均无 III 度房室传导阻滞。术后患者胸闷气短等心功能不全表现均明显改善, 无死亡及重要并发症。随访 3~6 个月, 患者症状较前明显改善, B 超提示 LVEF 均有所恢复, 分别为 40%, 42%, 48% 及 38%。与同期常规 TAVI 手术患者相比, 术前 LVEF 值明显较低, 但住院时间、随访 3 个月 LVEF 值无明显差异。结论 ECMO 辅助 TAVI 手术治疗极低 LVEF 值重度主动脉瓣狭窄患者, 能够提高手术安全性, 且预后近期疗效满意。

[关键词]: 体外膜肺氧合; 经导管主动脉瓣植入; 主动脉瓣狭窄; 心功能不全; 左室射血分数; 高龄

TAVI with extracorporeal membrane oxygenation support in patients with severe aortic stenosis and extremely low left ventricular ejection fraction

Liu yang, Ding Peng, Cheng Liang, Jin Ping, Tang Jiayou, Ji Pengfei, Jin Zhenxiao, Yu Shiqiang, Yang Jian
Department of Cardiac Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an
710032, China

Corresponding author: Yang Jian, Email: yangjian@fmmu.edu.cn

[Abstract]: Objective To investigate the clinical efficacy of TAVI with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support in the treatment of severe aortic stenosis with extremely low left ventricular ejection fraction (LVEF). **Methods** From January 2018 to October 2018, 71 cases of patients with aortic stenosis underwent transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in our hospital. Of those patients, four with very low EF underwent TAVI with ECMO support. There were 3 males and 1 female, aged 60-74 (68.5±3.2) years old, weighting 47-76 (65.4±6.4) kg. All patients had severe aortic stenosis. Their heart function grades were all NYHA IV class. All patients underwent transthoracic echocardiography and CTA before procedures, and the EF values were 14%, 20%, 17% and 22%, respectively. With general anesthesia and V-A ECMO through femoral approach, three patients underwent transfemoral TAVI, and one patient underwent transapical TAVI. ECMO was removed in three cases in the operating room, while one patient was transferred to the ICU with ECMO. **Results** All patients discharged from the hospital successfully. The duration of ECMO support was 116 min, 60 min, 38 min, and 84 h, respectively. After valve implantation and withdrawal from ECMO, the maximum pressure gradient (PG-max) decreased to 3-7 mmHg, with the paravalvular regurgitation of 0 to 4 ml. No atrioventricular block was detected. No mortality or severe complications occurred. During 3-6 months' follow-up, the patients' physical conditions improved significantly. The LVEF increased to 40%, 42%, 48% and 38%, respectively at 3-month follow-up. Compared with patients underwent TAVI without

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81500319, 81570231), 陕西省社发攻关课题(2016SF-225, 2015SF-109), 军队后勤科研重大项目(ALJ17J001)

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: 杨 剑, Email: yangjian@fmmu.edu.cn

ECMO support, their preoperative EF was significantly lower, but there was no significant difference in EF at 3-month follow-up.

Conclusion TAVI with ECMO support could improve safety of the procedure and the short-term outcome was reliable in patients with severe aortic stenosis and extremely low EF.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Transcatheter aortic valve implantation; Aortic stenosis; Heart failure; Left ventricular ejection fraction; Advanced age

高龄患者退行性变导致的主动脉瓣狭窄合并症多,外科开胸体外循环下主动脉瓣置换风险较大,特别是对于部分心功能较差患者,外科手术风险极大。对于此类高龄高危主动脉瓣狭窄患者,经导管主动脉瓣植入(transcatheter aortic valve implantation, TAVI)可以作为首选治疗方式^[1-2],术中不需开胸体外循环能够有效降低围术期风险。2017 美国心脏病协会/美国心脏协会(ACC/AHA)指南已将 TAVI 手术作为不能够耐受外科手术的主动脉瓣狭窄患者的 Ia 类推荐治疗方式^[3]。根据 PARTNER IB^[4] 研究结果,对于不能够耐受外科开胸体外循环瓣膜置换手术、较低左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)值患者,TAVI 手术较保守治疗能够明显降低 1 年、3 年全因死亡率,优势明显。但对于 LVEF 值低于 20%、心功能极差的患者,仍不作为 TAVI 手术推荐适应证^[5]。

对于此类患者,采取药物保守治疗预后较差,3 年死亡率大于 85%^[1-2]。而术前行多巴酚丁胺试验评价极低 LVEF 值主动脉瓣狭窄患者储备心功能风险较大。对于此类高龄患者,心脏移植预后仍有争议。根据患者的病理基础,主动脉瓣狭窄解除后,心脏收缩功能有望明显提升,而手术风险主要是围术期心功能较差的问题。因此,将体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)技术应用于 TAVI 手术围术期心肺功能保障,主动脉瓣置换术后狭窄解除,患者心功能和生活质量有望得到改善。本文旨在探讨 ECMO 辅助 TAVI(ECMO-TAVI)治疗极低 LVEF 值重度主动脉瓣狭窄的临床应用疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2018 年 1 月至 2018 年 10 月,71 例高龄主动脉瓣狭窄患者接受 TAVI 术,其中 4 例极低 LVEF 值患者在 ECMO-TAVI 下完成手术。男性 3 例,女性 1 例,年龄 60~74(68.5±3.2)岁,体质量 47~76(65.4±6.4)kg。患者术前均为主动脉瓣重度狭窄,均有 1 年以上双下肢水肿、胸腔积液、食纳差、不能平卧等严重心功能不全病史,术前 NYHA 分级均为 IV 级。所有患者术前均行经胸超声及 CT 血管

成像(CT angiography, CTA)检查,提示均为重度主动脉瓣狭窄,LVEF 值分别为 14%,20%,17%,22%,经强心利尿等纠正心功能治疗,LVEF 未见明显好转。其中 2 例术前行多巴酚丁胺试验提示阳性,1 例提示阴性。2 例术前合并 II 型糖尿病。

1.2 手术方法 手术在杂交手术室进行,患者取仰卧位,术中全麻后行左侧腹股沟上 3~5 cm 切口,显露左侧股动静脉,置管行静脉-动脉(veno-arterial, V-A)-ECMO 连接,静脉注射 1 mg/kg 肝素钠,活化凝血时间(activated clotting time, ACT)目标范围 180~220 s,TAVI 手术球囊扩张前开机,开机流量 3.2~4.0 L/min。ECMO 灌注系统由 Delta 泵(对角线泵 medos)、涂层膜式氧合器(medtronic)、17~19 Fr 涂层股动脉插管(medtronic)、21~23 Fr 涂层股静脉插管(medtronic)组成。

TAVI 手术,经右侧颈静脉穿刺置入 5 Fr 起搏导管(St.Jude)至右室心尖部。右侧桡动脉穿刺置入 6 Fr 血管鞘,150 cm 超滑泥鳅导丝引导下置入 145° 6 Fr 猪尾导管至右或无冠状动脉窦底。3 例右侧腹股沟上 2~3 cm 切口显露股动脉,置入 20 Fr 血管鞘(Gore),右侧股动脉途径置入 AL2 冠脉造影导管,直头导丝引导下跨越狭窄主动脉瓣口置入左心室,交换 260 cm Lunderquist 加硬导丝后,置入 18~23 mm Numed 球囊扩张导管于狭窄主动脉瓣口,180 次/min 快速起搏下,球囊扩张狭窄主动脉瓣。交换输送系统,植入 Venus-A(26 mm,29 mm)主动脉瓣。

1 例经左侧第五肋间锁骨中线外侧 2~4 cm 切口,逐层切开进胸,心尖部心包横切口悬吊心包。心尖部 3-0 proline 线预置直径 1~1.5 cm 六边形荷包。经心尖穿刺置入 16 Fr 血管鞘,150 cm 超滑泥鳅导丝引导下顺行跨越狭窄主动脉瓣,置入 5 Fr MPA 导管至腹主动脉,交换 260 cm Supper Stiff 加硬导丝,沿加硬导丝置入输送系统至主动脉瓣上,经心尖途径植入 J-valve 25 mm 主动脉瓣。

4 例均手术顺利。术后 3 例在手术室逐渐减流量,撤离 ECMO 辅助,1 例 ECMO 辅助下转入 ICU。

1.3 数据采集及统计方法 回顾患者住院资料,记录收集患者术前、术中、术后相关临床数据:术前 B 超及 CTA 检查结果、术中及术后 ECMO 转流相关数

据、手术方式、术中 B 超监测数据、手术时间、ICU 停留时间、住院时间等。术后均行超声心动图检查,评估瓣周漏反流及心室形态改善情况、心功能改善情况以及围手术期死亡率、并发症等指标。术后 1 个月、3 个月、6 个月随访复查超声心动图。

计量数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以率(%)表示。运用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,所有数据经方差齐性检验后采用单因素方差分析或 t 检验,以 $P < 0.05$ 判断差异有无显著性。

2 结 果

2.1 ECMO-TAVI 患者围术期及随访情况 4 例患者在 ECMO 辅助下行 TAVI 手术,均获得手术成功,术后 3 例在手术室逐渐减流量,撤离 ECMO 辅助,1 例 ECMO 辅助下转入 ICU。ECMO 转流时间分别为 116 min,60 min,38 min,84 h。瓣膜植入并撤离 ECMO 辅助后,3 例 LVEF 值回升,1 例无明显变化。瓣膜植入后最大压差(maximum pressure gradient, PG-max)降至 3~7 mm Hg。瓣周返流为 0~4 ml,4 例患者均无Ⅲ度房室传导阻滞。术后患者胸闷气短等心功能不全表现均明显改善,术后住院时间 5~17 d,无死亡及重要并发症。随访 3~6 个月,患者症状较

前明显改善,B 超提示 LVEF 均有所恢复,40%,42%,48%,38%。见表 1。

2.2 ECMO-TAVI 与常规 TAVI 患者预后分析 本组同期完成主动脉狭窄常规(非 ECMO 辅助)TAVI 手术 67 例,ECMO-TAVI 手术患者与同期常规 TAVI 手术患者相比,术前一般情况无明显差异。但 ECMO-TAVI 组患者术前 LVEF 值明显较常规 TAVI 组低。术中手术时间 ECMO-TAVI 组略长,主要与术中全麻后安置 ECMO 转流操作有关。但住院时间及 ICU 停留时间两组并无显著差异。随访 3 个月 ECMO-TAVI 组 LVEF 值较术前明显回升,与常规 TAVI 组并无明显差异。ECMO-TAVI 组患者术后随访期间均存活,常规 TAVI 组术后死亡 3 例。见表 2。

3 讨 论

经导管主动脉瓣置换手术是近年来快速发展的一项新技术,其创伤小、不开胸、不需体外循环心脏停跳的手术方式,对于外科开胸主动脉瓣置换手术风险较大的患者是很好的选择。随着临床研究的不断推进,更多的循证医学证据使得 TAVI 手术适应证不断拓展,外科手术中危甚至低危的患者也有望

表 1 极低 LVEF 值行 ECMO-TAVI 患者围术期临床资料

项目	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4
性别	男	男	男	女
年龄(岁)	60	69	74	72
术前诊断	重度 AS	重度 AS	重度 AS	重度 AS
术前 LVEF 值(%)	14	20	17	22
术前 AS 跨瓣压差(mm Hg)	40	72	68	59
术前多巴酚丁胺试验	---	阴性	阳性	阳性
TAVI 入路	股动脉	股动脉	股动脉	心尖
TAVI 瓣膜型号	Venus A29	Venus A26	Venus A26	J-valve 25
ECMO 入路	左侧股动静脉	左侧股动静脉	左侧股动静脉	左侧股动静脉
ECMO 流量(L/min)	2~3	2~3.5	2~3	2~3
ECMO 辅助时间(min)	116	60	38	5 040
术后即刻 LVEF 值(%)	28	28	26	22
术后跨瓣压差(mm Hg)	3	5	3	7
术后瓣周漏	微量	微量	微量	轻度
术后传导阻滞	无	无	左束支	无
术后住院时间(d)	7	5	5	17
预后	存活	存活	存活	存活
随访 3 个月 LVEF 值(%)	40	42	48	38

注:AS:主动脉瓣狭窄。

表 2 ECMO-TAVI 与常规 TAVI 患者预后资料

项目	ECMO-TAVI (n=4)	常规 TAVI (n=67)	P 值
年龄(岁)	60~74(68.5±3.2)	60~88(69.3±8.5)	0.684
术前 LVEF(%)	14~22(19.1±2.1)	24~52(38.3±5.7)	0.025
手术时间(min)	121~202(158±32)	65~136(82±20)	0.015
ICU 时间(h)	27~168(52±41)	17~120(41±30)	0.548
术后住院时间(d)	5~17(9.2±5.1)	4~18(6.1±5.1)	0.290
随访 3 个月 LVEF 值(%)	38~48(42.1±4.3)	32~55(43.7±5.6)	0.586
手术成功[n(%)]	4(100)	64(95.5)	0.001

逐步纳入适应证范围。但对于心功能不全、病史较长、心功能极差的患者,即便是 TAVI 手术,风险依然很大。而这部分患者由于年龄均较大、合并症多,心脏移植预后仍有很大争议。常规保守药物治疗效果不佳,因此可选择的治疗方式有限,预后较差。

针对主动脉瓣狭窄的 TAVI 手术,术中导丝导管在左心室内操作,特别是快速起搏和球囊扩张过程容易造成对循环状态的影响,造成血流动力学不稳定,给手术带来较大风险^[6]。体外生命支持技术作为循环辅助手段在心脏手术中应用并不少见,因此将该技术应用于 TAVI 术中维护患者术中循环稳定是可选择的有效手段^[7-8]。

常规短时循环辅助手段,包括体外循环、ECMO、主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon counterpulsation, IABP)等理论上均可作为 TAVI 术中循环辅助手段应用。但临床应用, IABP 由于要将反搏球囊留置于降主动脉, TAVI 术中会影响主动脉腔内手术操作过程,因此少有 IABP 在 TAVI 术中应用的报道。体外循环技术应用于 TAVI 术中,主要是在术中出现影响循环稳定的严重并发症时,或需要中转开胸时,紧急建立体外循环,在转流下完成手术操作或处理相关并发症^[9-10]。ECMO 技术应用于 TAVI 术中的优势主要在于其预充量小、肝素化程度低、并发症相对少,可以优先考虑作为预防性应用的循环辅助手段^[11-13]。

预防性在 TAVI 术中应用 ECMO 辅助文献报道很少^[14-16],主要是在术前评估患者术中可能出现严重循环不稳定的情况。对于术前主动脉瓣返流量较大患者, ECMO 辅助可能增加心脏前负荷,应谨慎选择。术中 ECMO 插管位置选择应结合 TAVI 手术需要及患者外周血管条件,在保证 TAVI 手术各入路的情况下灵活选择,同时保证术中 ECMO 流量。同时,由于手术均在杂交手术室进行,可在透视下确认 ECMO 插管位置。本组 4 例患者, ECMO 插管采用左

侧腹股沟切开,显露股动静脉建立 V-A ECMO 连接,术中 3 例采用右侧股动脉为 TAVI 主入路,右侧桡动脉为辅助造影入路,1 例采用经心尖入路, ECMO 术中转流正常,手术均获得成功。由于拟行 TAVI 手术的患者一般术前均行 CTA 检查明确胸腹主动脉及下肢血管入路,有助于在术前规划 ECMO 及 TAVI 手术策略。

本组 4 例患者中有 3 例均在术后即刻脱离 ECMO 辅助,1 例在 ECMO 辅助下返回 ICU 并持续辅助 84 h 后脱机。针对此类极低 LVEF、低流速低压差重度主动脉瓣狭窄患者,指南强调术前对于心室储备功能的评估,主要手段是术前进行多巴酚丁胺等负荷试验,评估患者是否为真性主动脉瓣狭窄引起的 LVEF 值降低。本组 4 例患者有 3 例在术前进行了多巴酚丁胺试验,2 例提示阳性,主动脉瓣跨瓣压差明显升高,1 例提示阴性。但 4 例患者术前超声心动图和 CTA 检查均提示瓣膜重度钙化、增厚、活动减低、交界融合。术中所见,在主动脉瓣球囊预扩张后,瓣叶活动度均增加,瓣口面积增大,跨瓣压差减小,心室收缩功能也有相应改善。在 TAVI 瓣膜植入后,患者瓣膜狭窄解除,3 例经股动脉 TAVI 患者术后即刻 LVEF 值均较术前有明显提升,循环稳定,在手术室脱离 ECMO 辅助。1 例经心尖患者,术后即刻 LVEF 值虽无显著变化,但术后恢复期间也明显升高。因此,对于重度主动脉瓣狭窄患者通过解除瓣膜狭窄应该有助于患者心功能的恢复,术前多巴酚丁胺试验可能并不完全反应患者的心室功能储备情况。近期发表的 TOPAS-TAVI 研究^[17]也提示类似结果,研究对术前 LVEF 值较低的主动脉瓣重度狭窄患者按多巴酚丁胺试验阳性和阴性分为两组,术后随访 1 年中两组 LVEF 值均有显著升高,且 1 年终点时两组 LVEF 值无显著差异,提示心室储备功能与预后心功能恢复无关。因此,对于低流速低压差,极低 LVEF 值的重度主动脉瓣狭窄也可考虑 TA-

VI 手术治疗。

综上所述,对于心功能较差的极低 LVEF 值高龄主动脉瓣狭窄患者,在 ECMO 辅助下行 TAVI 手术,能够提高手术安全性,且预后近期疗效满意。但本研究纳入例数非常有限,且为非随机对照前瞻性研究,对于 ECMO 在 TAVI 术中的应用时机和指征仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] Leon MB, Smith CR, Mack M, *et al*. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(17): 1597-1607.
- [2] Smith CR, Leon MB, Mack MJ, *et al*. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(23): 2187-2198.
- [3] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, *et al*. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(2): 252-289.
- [4] Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, *et al*. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9986): 2485-2491.
- [5] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, *et al*. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the joint task force on the management of valvular heart disease of the european society of cardiology (ESC) and the european association for cardio-thoracic surgery (EACTS) [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42(4): S1-S44.
- [6] Kim EH, Lee SM, Lee JH, *et al*. Unexpected and fatal hemodynamic collapse during transapical transcatheter aortic valve implantation—a case report[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2013, 64(4): 360-362.
- [7] Huang J, Chen P, Hu X, *et al*. Aortic stenosis complicated by cardiogenic shock treated by transcatheter aortic valve replacement with extracorporeal membrane oxygenation: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(33): e11900.
- [8] Makdisi G, Makdisi PB, Wang IW. Use of extracorporeal membranous oxygenator in transcatheter aortic valve replacement[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(16): 306.
- [9] Trenkwalder T, Pellegrini C, Holzamer A, *et al*. Emergency extracorporeal membrane oxygenation in transcatheter aortic valve implantation: a two-center experience of incidence, outcome and temporal trends from 2010 to 2015 [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017. [Epub ahead of print]
- [10] Higuchi R, Tobaru T, Hagiya K, *et al*. Outcomes of patients requiring extracorporeal membrane oxygenation in transcatheter aortic valve implantation: a clinical case series [J]. *Heart Vessels*, 2018, 33(11): 1343-1349.
- [11] Husser O, Holzamer A, Philipp A, *et al*. Emergency and prophylactic use of miniaturized veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in transcatheter aortic valve implantation[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 82(4): E542-E551.
- [12] Drews T, Pasic M, Buz S, *et al*. Elective femoro-femoral cardiopulmonary bypass during transcatheter aortic valve implantation: a useful tool[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145(3): 757-763.
- [13] Makdisi G, Makdisi PB, Wang IW. New horizons of non-emergent use of extracorporeal membranous oxygenator support [J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(4): 76.
- [14] Trenkwalder T, Pellegrini C, Holzamer A, *et al*. Prophylactic ECMO during TAVI in patients with depressed left ventricular ejection fraction [J]. *Clin Res Cardiol*, 2018. [Epub ahead of print]
- [15] Seco M, Forrest P, Jackson SA, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation for very high-risk transcatheter aortic valve implantation [J]. *Heart Lung Circ*, 2014, 23(10): 957-962.
- [16] Singh V, Damluji AA, Mendirichaga R, *et al*. Elective or Emergency Use of Mechanical Circulatory Support Devices During Transcatheter Aortic Valve Replacement [J]. *J Interv Cardiol*, 2016, 29(5): 513-522.
- [17] Ribeiro HB, Lerakis S, Gilard M, *et al*. Transcatheter aortic valve replacement in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis; the TOPAS-TAVI registry[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(12): 1297-1308.

(收稿日期:2018-11-08)

(修订日期:2018-11-19)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.01.05

活化凝血时间和活化部分凝血活酶时间在成人体外膜肺氧合支持期间抗凝的作用探讨

尹小雪, 刘德林, 刘 远, 王敏娜, 刘 威, 程 丽, 张奇峰, 叶 钢

[摘要]:目的 在成人体外膜肺氧合 (ECMO) 治疗期间,活化凝血时间 (ACT) 已成为抗凝检测的主要指标,本研究回顾了 ECMO 治疗期间 ACT 与活化部分凝血活酶时间 (APTT) 两种监测指标的相关性。**方法** 在 ECMO 治疗期间应用肝素抗凝的患者纳入到本研究,主要的研究终点是配对的 ACT 及 APTT 的关系。**结果** 22 例患者纳入到本研究,皮尔森 (Pearson) 分析显示 ECMO 治疗期间,总体 ACT 与 APTT 呈弱相关性 ($r=0.114$, $P=0.003$), 静脉-静脉 (V-V) ECMO 治疗期间,二者呈弱相关 ($r=0.229$, $P=0.001$), V-V ECMO 治疗期间 APTT (51.1 ± 27.5) s, ACT (196.1 ± 35.7) s, 静脉-动脉 (V-A) ECMO 患者 APTT (46.1 ± 27.7) s, ACT (205.4 ± 33.1) s, 两组间 ACT 差异有统计学意义 ($P=0.013$), APTT 差异无统计学意义。此外,试验分析了非生存组与生存组血小板的变化,非生存组血小板数量明显降低 ($P<0.001$)。**结论** ECMO 治疗期间 ACT 与 APTT 两种指标呈弱相关性,不同 ECMO 治疗模式凝血指标存在差异,危重患者血小板数量明显下降,且与预后相关。

[关键词]: 体外膜肺氧合;活化凝血时间;活化部分凝血活酶时间;抗凝;血小板

The function of activated clotting time and activated partial thromboplastin time during extracorporeal membrane oxygenation in adults

Yin Xiaoxue, Liu Delin, Liu Yuan, Wang Minna, Liu Wei, Cheng Li, Zhang Qifeng, Ye Gang

The Emergent Intensive Care Unit, BeiJing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China

Corresponding author: Ye Gang, Email: steelye@126.com

[Abstract]: Objective Activated clotting time (ACT) has been the preferred monitoring index in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) patients for long. This retrospective study sought to evaluate the relationship between activated clotting time (ACT) and activated partial thromboplastin time (APTT) when they were used to monitor anticoagulation in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). **Methods** Patients administered with heparin during ECMO were included in this study. The primary endpoint was the relationship between paired ACT and APTT samples. **Results** Twenty-two patients who met the criteria for the study were included. Pearson analysis found weak correlation between ACT and APTT ($r=0.114$, $P=0.003$), and weak correlation between ACT and APTT was also founded in patients who benefited from venovenous ECMO ($r=0.229$, $P=0.001$). The levels of APTT (51.1 ± 27.5 s) and ACT (196.1 ± 35.7 s) in V-V ECMO group were different from those in V-A ECMO group (46.1 ± 27.7 s for APTT and 205.4 ± 33.1 s for ACT, respectively) with a statistical difference in ACT ($P=0.013$). Compared with survivors, platelet count declined significantly ($P<0.001$) in nonsurvivors. **Conclusion** There was a weak correlation between ACT and APTT in patients supported with ECMO. The coagulation indices of different ECMO modes were different. Platelet count declined significantly during the treatment of ECMO in critical patients and was related to their prognosis.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Activated partial thromboplastin time; Activated clotting time; Anticoagulation; Platelet

目前体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 已经广泛用于治疗难治的、危及生命的心脏及呼吸系统疾病,虽然近些年技术已经越

来越成熟,但是出血与血栓的并发症仍很高^[1-2],其中致死性的出血与血栓发生率占到 10%~33%^[3]。由于血液和细胞成分暴露于非生物膜的 ECMO 管路,导致了炎症和血栓的形成^[4-6],因此 ECMO 治疗期间需要肝素抗凝治疗,严密的监测凝血指标是预防并发症的必要手段。目前可用于监测肝素抗凝效

作者单位: 101100 北京,首都医科大学附属北京潞河医院急诊监护室

通讯作者: 叶 钢, Email: steelye@126.com

果的有部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、活化凝血时间(activated clotting time, ACT)、抗 Xa 因子活性、血栓弹力图等。而 ACT 作为一种快速的、不受地域限制、能时时在床边获得结果的监测手段已经广泛应用于 ECMO 凝血监测,国外曾有报道 ACT 与 APTT、抗 Xa 因子活性无明确相关性^[7-8]。

本研究旨在比较成人 ECMO 治疗期间用不同方法监测的凝血指标的相关性,回顾了配对的 ACT 与 APTT 的关系,以及不同 ECMO 模式下凝血指标的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾 2017 年 7 月到 2018 年 6 月就诊于首都医科大学附属北京潞河医院 EICU 的 24 名严重心肺功能衰竭需要 ECMO 治疗的成年患者,使用 ECMO 机器为 SORIN STOCKERT SCPC (Sorin Group USA Inc),在建立 ECMO 治疗前给予患者 50 U/kg 的负荷剂量肝素,ECMO 管路预充成功后行经皮插管术,静脉-静脉(veno-venous, V-V)ECMO 患者一般选取右侧股静脉为引流管,右侧颈内静脉作为灌注通路,引流管顶端一般位于右心房与上腔静脉连接处,灌注插管放置于肝静脉水平。静脉-动脉(veno-arterial, V-A)ECMO 选取左侧股动脉为灌注通路,右侧股静脉引流静脉血,静脉引流管放置于右心房水平。置管前 B 超评估患者血管情况,依据患者血管内径选取灌注和引流插管型号,穿刺成功后,置入鞘管及导丝,行床旁 X 线片检查确定导丝位置正确,扩皮后放入灌注和引流插管,ECMO 治疗期间持续给予普通肝素泵入使 ACT 目标范围维持在 180~220 s,每 6 h 抽取血样行 ACT 与 APTT 检测,根据 ACT 范围调整肝素用量,ACT 抽取后立即在床旁进行检测,使用机器是北京凯迈医疗设备技术中心的活化凝血时间测试仪(MD-125),检测仪每月行质控监测,APTT 血液样本留取后即刻送往医院检验中心进行检测。

排除标准:①ECMO 治疗前已有明确出血表现,未用肝素抗凝;②患者 24 h 内死亡。

主要观察终点:在肝素抗凝期间配对的 ACT 与 APTT 的关系;以及不同 ECMO 治疗模式下 ACT 与 APTT 的变化;其次还观察了 ECMO 治疗期间生存组(n=11)与非生存组(n=11)血小板及凝血相关指标的变化。

1.2 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理,相关数据资料先进行方差齐性分析,符合正

态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,连续变量资料采用方差分析方法,两个连续变量之间相关性分析采用皮尔森(Pearson)检验,计数资料采用例数(百分比)描述, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

观察期间有 24 人符合 ECMO 治疗指征,其中 1 人因家属放弃治疗 24 h 内死亡,另外 1 人因合并严重的消化道出血未用肝素抗凝被排除。22 人纳入到本研究,其中 11 例存活,11 例死亡。死亡原因 1 例为脑出血,1 例为致命性消化道出血,4 例为心源性休克,5 例为重症感染导致多器官功能衰竭。患者基本的人口学信息见表 1。

行 V-V ECMO 治疗的患者有 13 人,占 59%,其中 11 人是肺炎导致的重度呼吸窘迫综合征,1 例肺栓塞,1 例免疫病导致的肺泡出血综合征;V-A ECMO 治疗 9 人,占 41%,爆发性心肌炎 2 例,急性心肌梗死致心源性休克 7 例,平均 ECMO 治疗时间 13 d。ECMO 治疗中明确出血患者有 4 人,占 18.1%,其中 3 人行胃镜检查证实为消化道溃疡出血,1 人死亡,另 1 人经头颅 CT 检查证实为颅内出血,死亡。ECMO 治疗期间明确有静脉血栓形成的 1 人,经床旁 B 超检查显示为深静脉血栓形成。见表 1。

表 1 患者基本信息(n=22)

项目	数据
年龄(岁)	56±18
性别	
男性[n(%)]	14(64)
女性[n(%)]	8(36)
ECMO 病因	
呼吸衰竭[n(%)]	13(59)
心脏疾病[n(%)]	9(41)
ECMO 平均持续时间(d)	13±12.5
APACHE II 评分	25±7
基础血小板($\times 10^9/L$)	128±79
ACT(s)	200.1±34.8
APTT(s)	48.3±27.7
ECMO 治疗中并发症	
出血[n(%)]	4(18.1)
血栓[n(%)]	1(4.5)

注:APACHE II 评分:急性生理与慢性健康评分。

研究观察到不同 ECMO 治疗模式下 ACT 与 APTT 数值存在差异。研究中 V-V ECMO 患者共留取 772 对配对的 ACT 与 APTT, V-A ECMO 支持患者中留取 214 对指标,两组间 ACT 比较显示差异有

统计学意义($P=0.013$), APTT 比较差异无明显统计学意义($P=0.095$)。见表 2。

表 2 不同 ECMO 模式辅助中 ACT 与 APTT 数值比较($\bar{x}\pm s$)

项目	V-V ECMO (n=13)	V-A ECMO (n=9)	F 值	P 值
ACT(s)	196.1±35.7	205.4±33.1	6.288	0.013
APTT(s)	51.1±27.5	46.1±27.7	2.795	0.095

ECMO 治疗期间生存组与非生存组患者比较, 血小板计数在非生存组患者明显降低, 两组比较差异有明显统计学意义($P<0.001$); 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)值在两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$); ACT 与 APTT 值在两组间比较结果无统计学意义($P=0.314$, $P=0.311$)。见表 3。

表 3 ECMO 治疗中生存组与非生存组凝血指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	生存组 (n=11)	非生存组 (n=11)	F 值	P 值
ACT(s)	198.18±32.55	200.93±30.20	1.014	0.314
APTT(s)	46.33±24.85	48.28±24.44	1.028	0.311
PT(s)	14.85±3.47	13.50±2.32	7.689	0.006
PLT($\times 10^9/L$)	106.50±47.71	58.86±52.84	16.155	0.000

注: PLT 血小板计数。

研究中共留取 986 对配对的 ACT 与 APTT, 总体数据之间行皮尔森相关性检验显示二者呈弱相关($r=0.114$, $P=0.003$) (图 1), V-V ECMO 支持的患者留取 772 对, V-A ECMO 支持下的患者留取 214 对, 不同模式下两组之间行皮尔森相关性检验显示 V-V ECMO 中二者呈弱相关性($r=0.229$, $P=0.001$) (图 2)。V-A ECMO 支持下两者行皮尔森相关性检验显示数据间无明确相关性($r=0.093$)。

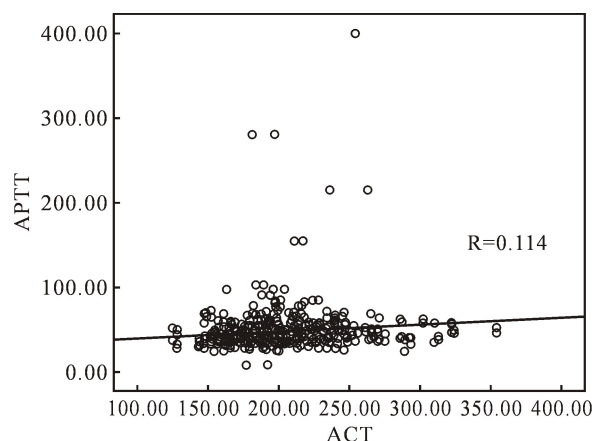


图 1 ECMO 患者 ACT 与 APTT 相关性

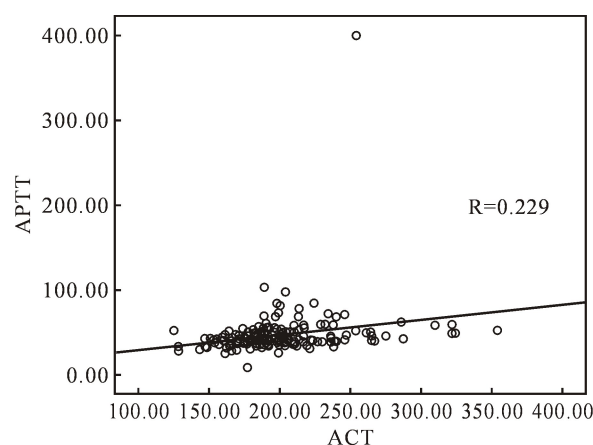


图 2 V-V ECMO 患者 ACT 与 APTT 相关性

3 讨论

目前 ACT 与 APTT 的监测已广泛应用于 ECMO 治疗的患者, 2013 年体外生命支持组织的一项调查显示, 已注册的 ECMO 治疗中心约 97% 使用 ACT 作为凝血监测的手段, 94% 的中心除 ACT 外同时监测 APTT^[9]。ACT 的监测需要将全血与一种激活剂例如白陶土混合, 从而获得全血激活凝固时间。血小板激活、血液稀释、凝血系统的激活、低体温均会影响 ACT 的准确性。APTT 是通过血浆进行测试反应内源性凝血途径的指标, 影响 APTT 的因素包括昼夜变化、收集管中高浓度的枸橼酸钠、凝血因子缺乏和消耗性凝血疾病。

S Atallah 等观察到配对的 ACT 与 APTT 无明确相关性, 而 APTT 与肝素剂量呈更好的线性关系^[10], 因此, 以 ACT 作为凝血达标的标准, 可能会加重出血的风险。而 David Cunningham 等则发现标准化的 ACT 与 APTT 呈现适当的相关性^[11]。笔者希望 ACT 达到的抗凝效果, 是较基础 APTT 数值适当延长, 既可以预防血栓, 也能降低出血的风险, 本研究是根据 ACT 数值适当调整肝素的用量, 预期 APTT 会与 ACT 能呈现很好的相关性, 但本研究观察到配对的 ACT 与 APTT 虽然有相关性, 但是 R 值只有 0.114, 二者的一致性非常差, 行亚组分析显示 V-V ECMO 支持下两者呈现出弱相关, V-A ECMO 并未观察到上述现象, 可能与样本量不足相关, 本身 ECMO 的运行就可以激发体内的炎症反应同时影响血小板的功能, 如果患者合并低体温, 低纤维蛋白原都会影响 ACT 的准确性, 这可能是导致该结果的原因。在亚组分析中显示 V-A ECMO 与 V-V ECMO 两组间 ACT 数值比较存在差异, V-A ECMO 支持下

的 ACT 偏长,血小板激活可以影响 ACT 数值,需 V-A ECMO 支持的患者多数需要抗血小板药物,从而抑制了血小板的活性,此外 V-A ECMO 支持时间相对较短,可能是导致两亚组间存在差异的原因。

在并发症的比较中发现出血的患者为 18.1%,致命性出血 2 人,均死亡,而明确血栓的患者只有 1 人,也许在 ECMO 运行期间有些微小血栓并未观察到,但血栓的形成并未影响患者预后,这也提示笔者目标 ACT 的管理是否可适当降低,因为患者一旦发生出血,病死率会显著增加。研究还需要进一步扩大样本量来比较二者的关系,ACT 的目标范围也需要得到进一步的验证。

本研究还观察到存活组患者血小板数值明显高于死亡组患者,曾有文献^[12]报道 ECMO 的运行血小板数量会减少,可能与内外凝血系统激活、血小板消耗、机械性损伤、血液稀释等有关。Daryl Glick 等曾统计 ECMO 运行期间肝素的使用使血小板减少症的发生机率达到 19%^[13],影响血小板数量的因素有很多种,本研究中死亡组更低血小板数值可能与以下因素相关:患者病情危重,炎症反应更剧烈;危重患者 ECMO 运行时间较长,血小板消耗多;危重患者输血的机率更高,以上因素都有可能减少血小板计数^[14],但 ECMO 本身对血小板数量和功能的影响还需进一步的研究来论证。此外,本研究发现与生存组比较,非生存组患者 PT 也延长,有统计学意义,PT 是反应外源性凝血途径较为灵敏的指标,一般小剂量肝素并不会延长 PT,死亡组患者 PT 延长可能与凝血系统功能紊乱相关。本研究中纳入的患者数有限,而且并未阐明 ACT、APTT 与肝素之间的关系,后期还需要进一步扩大样本量来分析二者之间以及二者与肝素之间的关系。

参考文献:

- [1] Nguyen T, Musick M, Teruya J. Anticoagulation monitoring during extracorporeal membrane oxygenation: is anti-factor xa assay (heparin level) a better test[J]? *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(2): 178-179.
- [2] Stocker CF, Horton SB. Anticoagulation strategies and difficulties in neonatal and paediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)[J]. *Perfusion*, 2016, 31(2): 95-102.
- [3] Bolliger D, Zenklusen U, Tanaka KA. Point-of-care coagulation management algorithms during ECMO support: are we there yet [J]? *Minerva Anesthesiol*, 2016, 82(9): 1000-1009.
- [4] Ontaneda A, Annich GM. Novel surfaces in extracorporeal membrane oxygenation circuits[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 321
- [5] Coughlin MA, Bartlett RH. Anticoagulation for Extracorporeal Life Support: Direct Thrombin Inhibitors and Heparin [J]. *ASAIO J*, 2015, 61(6): 652-655.
- [6] Eytan D, Bitterman Y, Annich GM. VV extracorporeal life support for the Third Millennium: will we need anticoagulation[J]? *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 5): S698-S706.
- [7] Maul TM, Wolff EL, Kuch BA, *et al*. Activated partial thromboplastin time is a better trending tool in pediatric extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2012, 13(6): e363-e371.
- [8] Bembea MM, Schwartz JM, Shah N, *et al*. Anticoagulation monitoring during pediatric extracorporeal membrane oxygenation[J]. *ASAIO J*, 2013, 59(1): 63-68.
- [9] Bembea MM, Annich G, Rycus P, *et al*. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(2): e77-e84.
- [10] Atallah S, Liebl M, Fitousis K, *et al*. Evaluation of the activated clotting time and activated partial thromboplastin time for the monitoring of heparin in adult extracorporeal membrane oxygenation patients[J]. *Perfusion*, 2014, 29(5): 456-461.
- [11] Cunningham D, Besser MW, Giraud K, *et al*. Agreement between ACT and aPTT during extracorporeal membrane oxygenation shows intra-and inter-individual variation[J]. *Perfusion*, 2016, 31(6): 503-507.
- [12] Casan J, Andrews RK, Gardiner EE, *et al*. Mechanisms of platelet dysfunction in patients with implantable devices [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2018, 44(1): 12-19.
- [13] Glick D, Dzierba AL, Abrams D, *et al*. Clinically suspected heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Crit Care*, 2015, 30(6): 1190-1194.
- [14] Esper SA, Levy JH, Waters JH, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation in the adult: a review of anticoagulation monitoring and transfusion[J]. *Anesth Analg*, 2014, 118(4): 731-743.

(收稿日期:2018-10-16)

(修订日期:2018-11-27)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.01.06

经股动静脉体外膜肺氧合下肢 并发症的防治及管理策略

郭 剑, 卢安东, 苗莉霞, 闵 凯

[摘要]:目的 总结分析经股动脉-静脉体外膜肺氧合(V-A ECMO)期间,下肢缺血及血栓并发症的防治及管理策略。**方法** 回顾性分析本院 2014 年 5 月至 2018 年 3 月,因循环衰竭行 V-A ECMO 辅助治疗的 22 例患者的临床资料,分析下肢远端灌注及并发症情况。**结果** 22 例 V-A ECMO 辅助治疗患者中 13 例成功脱机(59.1%)。2014 年至 2016 年均常规经股浅动脉放置远端灌注管(17 例);2017 年至今常规不放置远端灌注管,后根据临床情况及下肢超声血流决定是否放置(共 5 例,未放置 3 例,后放置 2 例),其中 3 例发生下肢肿胀,经调整后好转;花斑 2 例,在超声引导下置远端灌注管后好转,无 1 例发生下肢缺血坏死。**结论** V-A ECMO 是治疗急性循环衰竭的重要手段之一,下肢并发症对其预后影响较大。根据病情及辅助检查,合理安置远端灌注,做好抗凝及远端流量管理,减少致残率,提高 V-A ECMO 成功率及患者生存质量。

[关键词]: 体外膜肺氧合;下肢并发症;远端灌注;缺血;静脉血栓

Prevention and management strategy of lower extremity complications after extracorporeal membrane oxygenation via femoral artery and vein

Guo Jian, Lu Andong, Miao Lixia, Min Kai

Department of Cardiovascular Surgery, 940th Hospital of Joint Logistic Support Force, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: Lu Andong, Email: lad12230904@126.com

[Abstract]: Objective To summarize the prevention and management strategy of lower extremity ischemia and thrombotic complications during femoral arteriovenous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). **Methods** Clinical data of 22 patients with ECMO (V-A mode) assisted treatment for circulatory failure from May 2014 to March 2018 were analyzed retrospectively. The distal end of lower extremity perfusion and complications of those patients were also analyzed. **Results** Of the 22 patients, 13 cases were successfully weaned from ECMO (59.1%). During 2014 and 2016, a distal perfusion cannula was routinely placed through superficial femoral artery (17 cases); from 2017 to present, distal perfusion cannulation was not routinely placed, and the placement was decided according to the clinical situation and lower extremity ultrasound blood flow (Of five cases, three were not cannulated whereas two were cannulated thereafter). Among them, three patients suffered from lower extremity swelling. There were two cases of macula, which improved after the distal perfusion tube was placed under the guidance of ultrasound, and no lower limb ischemia or necrosis occurred. **Conclusion** ECMO plays an important role in the treatment of acute circulatory failure. Lower extremity complications have great impacts on the prognosis. According to the conditions of patients, rational placement of distal perfusion, anticoagulant and distal flow management are needed to reduce the rate of disability and to improve the success rate of ECMO and the life quality of patients.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Lower extremity complication; Distal perfusion; Ischemia; Venous thrombosis

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)作为一种可经皮置入的机械循环辅助技术,具有置入方便、不受地点限制、可同时提供双心室联合呼吸辅助和价格相对低廉等优点,近年来开始应用于常规生命支持无效的各种急性循环和/或呼吸衰竭^[1]。但 ECMO 治疗期间,涉及方面多,

支持时间长,ECMO 并发症是导致失败的主要原因之一。建立经股静脉-动脉(veno-arterial, V-A) ECMO 辅助治疗,下肢缺血的并发症占 1.5%~21%,由于下肢血管内插管的置入,血液分流导致肢体供血障碍、回流不畅,出现下肢的缺血或坏死^[2]。杜中涛^[3]等报道,经股动脉插管建立 ECMO 严重下肢缺血发生率为 8.7%。在另一项回顾性临床研究中也表明,应用股动脉常规安置 ECMO 导致下肢缺血的发生率高达 20%,严重者需要截肢^[4]。因此,股

作者单位: 730050 兰州,联勤保障部队第九四〇医院心血管外科

通讯作者: 卢安东, Email: lad12230904@126.com

动静脉插管建立 ECMO 辅助后,应定期密切观察下肢远端血供情况,积极预防缺血并发症的发生^[5]。本科自 2014 年 5 月至 2018 年 3 月经股动静脉建立的 V-A ECMO 辅助治疗的患者 22 例,无 1 例影响预后的下肢并发症出现,效果满意,现将 V-A ECMO 治疗期间下肢并发症的防治及管理经验总结如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 院 2014 年 5 月至 2018 年 3 月经股动静脉建立 V-A ECMO 抢救危重症心脏患者共 22 例,男性 13 例,女性 9 例;年龄在 16~67(48.2±12.7)岁,体质量 48~72(60.2±6.9)kg;22 例均为股动静脉插管,其中瓣膜置换术后 16 例;主动脉夹层术后 2 例;冠状动脉旁路移植术后 2 例;病毒性心肌炎 2 例。安装地点:手术室 3 例,ICU 19 例。

1.2 置管方法及手术操作

1.2.1 插管方式 插管从初始的切开改进到半切开直视穿刺,再到现在的经皮穿刺置管。2014 年~2016 年 17 例患者均在成功置入股动静脉插管后,常规置入 8 Fr 动脉插管做股浅动脉远端灌注管,连接于 V-A ECMO 环路,以保证置管侧下肢的灌注;2017 年至今 5 例患者采用单腔深静脉置管或 5~6 Fr 血管鞘做灌注管,灌注管常规用生理盐水 2~3 h 冲管一次,保持通畅。

1.2.2 手术操作 切开时沿股动脉走向纵向切开皮肤,分离组织,以暴露股动脉鞘,分离时动作要轻柔,不得使用剪刀等锐利器械,以防损伤血管和神经,在股动脉上预置荷包线,在直视下将插管置入股总动脉。经皮穿刺置管均采用超声引导。

1.3 远端灌注分流 为了避免置管侧下肢缺血、肿胀、坏死,在同侧股动脉远端股浅动脉上置入远端灌注管,连接于 V-A ECMO 环路动脉侧分支,做股浅动脉远端灌注,以改善置管侧下肢的灌注。

2 结果

2.1 临床资料及 V-A ECMO 辅助情况 全组 22 例患者进行 V-A ECMO 治疗时间 63~326(166.1±58.1)h。6 例进行心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)。13 例顺利脱机,脱机率 59.1%;出院 4 人,出院率 18.2%。其中病毒性心肌炎脱机率 100%,出院率 50%;心跳骤停 1 例,脱机率 100%,出院率 0%;心脏术后 18 例,脱机 9 人,脱机率 50%,出院率 27.8%。

2.2 下肢并发症情况 2014 年至 2016 年期间,本科行 V-A ECMO 治疗的 17 例常规安置股浅动脉远

端灌注管患者,发生肿胀 3 例;1 例下肢深静脉血栓,加强抗凝并局部按摩,3 d 后好转;余 2 例超声未见明显血栓,考虑奢灌,采取部分夹闭远端灌注管,降低远端灌注管分支的流量,次日好转。2017 年至今的 5 例未常规放置远端灌注管,其中出现花斑 2 例,均急诊在超声引导下穿刺置股浅动脉顺行灌注管后好转;3 例发生下肢肿胀,经调整后好转。全组均无下肢坏死、无截肢及筋膜间隙综合征发生。

3 讨论

与常规体外循环技术相比,ECMO 由于技术复杂、辅助时间长,并发症的发生率也相对较高,严重并发症甚至导致治疗失败,直接影响 ECMO 的临床预后^[6],应用期间下肢缺血若处理不当,不尽快恢复供血,肢体坏疽会恶化,不但有截肢的风险,更会引起机体代谢紊乱,多脏器功能衰竭而危及生命。因此,在 V-A ECMO 治疗期间,并发症的预防和处理对患者的预后至关重要。

3.1 V-A ECMO 启用时间及应用指征 研究表明在 V-A ECMO 救治过程中,V-A ECMO 建立时机是影响预后的危险因素,尤其是在心脏骤停患者中实施 V-A ECMO,快速建立 V-A ECMO,恢复患者有氧灌注,是影响其预后的关键^[7-9]。进行 V-A ECMO 支持的前提是患者的病变是可逆的,一旦指征明确应尽早建立 V-A ECMO。V-A ECMO 的应用指征有:①外科手术矫治彻底,无明显活动性出血。②难治性低心排量综合征。③心脏指数低于 2.2 L/(m²·min)达 3 h 以上。④无法脱离体外循环。⑤心脏术后严重低氧血症(氧合指数<100 mm Hg,呼气末正压>10 cmH₂O)。⑥代谢性酸中毒,BE>-5 mmol/L 达 3 h 以上。⑦尿量少于 0.5 ml/(kg·h)持续 6 h。

3.2 V-A ECMO 运行期间的管理 Kasirajan^[10] 认为,V-A ECMO 时,外周血管插管技术的重点,是防止肢体缺血性损伤。因此,置管和拔管操作必须细致、轻柔,防止内膜损伤继发局部血栓形成或动脉硬化斑块掀起导致的前向血流受阻,V-A ECMO 撤除,如需缝合股动静脉,应予血管横行全层持续缝合,避免管腔狭窄。活化凝血时间(activated clotting time,ACT)和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)监测是 V-A ECMO 运行期间重要的监测指标,只有严密的监测和精确的抗凝管理,及时补充肝素,出血和血栓相关并发症可大大减少^[11-13]。ACT 值可控制在 150~180 s 的范围,APTT 维持在 40~60 s^[14]。V-A ECMO 流量的管理上,初期由于血压低,血管活性药物剂量大,

全身器官灌注不足,组织缺氧严重,所以,以高流量灌注,泵血流量为理想心输出量的 80%,维持静脉血氧饱和度在 70%以上,动脉氧饱和度 95%以上,循环逐步稳定后,平均动脉压持续保持在 60 mm Hg 以上,开始减少血管活性药物的用量,再根据每日心脏彩超、胸片、血乳酸水平、酸碱平衡、血常规、生化及患者的全身状况,可逐渐降低流量,如流量降至患者理想心输出量的 20%,使用小剂量正性肌力药物即可维持血流动力学稳定,氧合满意,心脏超声提示心脏运动较好,左室射血分数 $\geq 40\%$,即可考虑停机^[15]。至患者理想心输出量的 20%~30%,观察 1~2 h,如患者循环稳定则停机拔管。在流量逐渐减少的同时,应及时监测 ACT、APTT 和血栓弹力图,及时上调肝素的剂量,以免抗凝不足引发血栓的形成。V-A ECMO 期间还应加强营养支持,积极抗感染治疗。本科出院率低于体外生命支持组织报道的相关数据,分析原因主要为上机时机偏晚:本组病例血乳酸平均 18.7 mmol/L,高于安贞医院所报道的相关数据(血乳酸 11.3 mmol/L)。

3.3 下肢并发症 股静脉-股动脉插管 V-A ECMO 辅助发生下肢并发症的原因大致有三方面:缺血性坏死、奢灌、下肢静脉血栓。本科的常规管理及处理措施有以下几点体会。

3.3.1 插管位置的选择与建立 股动静脉表浅、易暴露,插管建立通道快,拔除容易,相关并发症少,对肢端的供血方便观察,已成为急救插管的首选插管方式。Belohlavek^[16]等比较了股动脉和锁骨下动脉插管辅助循环的效果,股动脉插管比锁骨下动脉插管对冠状动脉的灌注效果更好。一般情况下,成人股动静脉插管进行 ECMO 辅助时,均能获得满意的 V-A ECMO 辅助流量。插管时尽量避开放动脉向股浅、股深动脉的分叉处。具体位置在腹股沟韧带下 1~2 cm 处的股总动脉,动脉管插入 10~15 cm。插管类型和型号的选择,除根据患者的年龄、身高、体质量和辅助支持的要求选择使用外,最主要是根据彩色多普勒血流超声评价需置管的相应血管的直径,一般选择置入的管道的直径是需置管血管的 80%,管道与血管周围留有一定的间隙,可以保证下肢远端的血供。减少下肢缺血的发生。

3.3.2 远端灌注的判断 定时观察皮肤的颜色、温度、足背动脉搏动情况及有无肿胀、发白、花斑等情况。每班测量 1 次大腿和小腿围,为确保每次测量的准确性,从置管成功后,首次测量,并分别于大腿中段和小腿围最粗处做一标记,每次测量后记录于特护记录上,便于及时发现变化,及早处理。如出现

下肢肿胀、皮温低、脚趾发黑,应尽早行彩色多普勒血流超声监测下肢血流,如低于正常值,就可以考虑放置远端灌注管;如测得股浅动脉流量高于正常值,下肢肿胀,经超声排除下肢静脉血栓后考虑为奢灌,采取部分夹闭远端灌注管,降低远端灌注管分支的流量,减轻肿胀。

3.3.3 股浅动脉顺行灌注管的放置 彩色多普勒超声对下肢静脉血栓诊断敏感性较高,无创、准确率高,在外周血管的应用现已成为临床首选的常规检查。2017 年后,本科常规在彩色多普勒血流超声的引导下,在 V-A ECMO 动脉插管远端股浅动脉上采用穿刺置管术,置入单腔深静脉置管或 6 Fr 血管鞘做灌注管,连接于 V-A ECMO 环路动脉侧分支,做股浅动脉远端灌注,以改善置管侧下肢灌注。

3.3.4 放置后的处理 严密观察下肢肿胀及足背动脉搏动情况,定时用彩色多普勒血流超声监测下肢血流,2~3 h 用生理盐水对股浅动脉远端灌注管冲洗 1 次,保证灌注管的通畅。为了便于冲洗,单腔深静脉置管或血管鞘末端连接一个三通延长管,每次冲管之前,必须先回抽 2~3 ml 血液,将灌注管内停滞的血液抽出,弃去,避免灌注管内的血液已形成的微血栓,被推注入下肢血管内再次形成血栓。操作前必须严密无菌操作,防止感染,同时检查管道接口的严密性,防止管道脱开,造成空气栓塞。

3.3.5 其他 下肢血栓治疗仪的应用、患肢的按摩及保温可预防或治疗下肢深静脉血栓,压力治疗的疗效普遍被认为优于药物治疗。但在 V-A ECMO 患者治疗期间应慎用,首先因患肢有股动静脉置管,治疗仪没有办法彻底消毒,易引发感染。再之,反复的治疗,绑取,易造成置管的脱落。V-A ECMO 治疗期间可进行适当的按摩和保温,避免因局部制动、血流相对缓慢而导致的静脉血栓。

4 结 论

V-A ECMO 是一项重症救治技术,可作为急性可逆性循环衰竭的挽救措施,伴随 ECMO 中心的成熟和经验的增加,越来越多的患者受益。V-A ECMO 管理中,下肢并发症是影响预后的并发症之一,本科采用股动静脉插管的选择和位置、远端灌注的判断、股浅动脉顺行灌注管的放置及放置后的处理等一系列下肢并发症防治综合策略,效果良好,无下肢致残、致死并发症发生。

参考文献:

[1] 中国医师协会体外生命支持专业委员会. 成人体外膜氧合循

- 环辅助专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(12): 886-894.
- [2] Biderman P, Kagan I, Jakobishvili Z, *et al.* Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Isr Med Assoc J*, 2016, 18(1): 61-62.
- [3] 杜中涛, 邢家林, 刘锋, 等. 经股动脉插管建立体外膜肺氧合严重下肢缺血危险因素分析[J]. 中国体外循环杂志, 2013, 11(3): 150-153.
- [4] Foley PJ, Morris RJ, Woo EY, *et al.* Limb ischemia during femoral cannulation for cardiopulmonary support[J]. *J Vasc Surg*, 2010, 52(4): 850-853.
- [5] Ranney DN, Benrashid E, Meza JM, *et al.* Vascular complications and use of a distal perfusion cannula in femorally cannulated patients on extracorporeal membrane oxygenation[J]. *ASAIO J*, 2018, 64(3): 328-333.
- [6] Loforte A, Marinelli G, Musumeci F, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation support in refractory cardiogenic shock: treatment strategies and analysis of risk factors[J]. *Artif Organs*, 2014, 38(7): E129-E141.
- [7] Almond CS, Gauvreau K, Canter CE, *et al.* A risk-prediction model for in-hospital mortality after heart transplantation in US children[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(5): 1240-1248.
- [8] Stub D, Bernard S, Pellegrino V, *et al.* Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial)[J]. *Resuscitation*, 2015, 86: 88-94.
- [9] Abrams D, Combes A, Brodie D. Extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary disease in adults[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt A): 2769-2778.
- [10] Kasirajan V, Simmons L, King J, Technique to prevent limb ischemia during peripheral cannulation for extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Perfusion*, 2002, 17(6): 427-428.
- [11] Panigada M, E Iapichino G, Brioni M, *et al.* Thromboelastography-based anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation: a safety and feasibility pilot study[J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1): 7.
- [12] Aubron C, DePuydt J, Belon F, *et al.* Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1): 97.
- [13] Combes A, Bacchetta M, Brodie D, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in adults[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2012, 18(1): 99-104.
- [14] Agerstrand CL, Burkart KM, Abrams DC, *et al.* Blood conservation in extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(2): 590-595.
- [15] 卢安东, 郭剑, 苗莉霞, 等. 心脏术后体外膜肺氧合支持临床应用探讨[J]. 中国体外循环杂志, 2017, 15(2): 100-104.
- [16] Belohlavek J, Mlcek M, Huplych M, *et al.* Coronary versus carotid blood flow and coronary perfusion pressure in a pig model of prolonged cardiac arrest treated by different modes of venoarterial ECMO and intraaortic balloon counter-pulsation[J]. *Crit Care*, 2012, 16(2): R50.

(收稿日期: 2018-06-27)

(修订日期: 2018-07-09)

(上接第 7 页)

- [12] Unosawa S, Sezai A, Hata M, *et al.* Long-term outcomes of patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock[J]. *Surg Today*, 2013, 43(3): 264-270.
- [13] Wang JG, Han J, Jia YX, *et al.* Outcome of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for patients undergoing valvular surgery[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63924.
- [14] Wu MY, Tseng YH, Chang YS, *et al.* Using extracorporeal membrane oxygenation to rescue acute myocardial infarction with cardiopulmonary collapse: the impact of early coronary revascularization[J]. *Resuscitation*, 2013, 84(7): 940-945.
- [15] Santarpino G, Ruggieri VG, Mariscalco G, *et al.* Outcome in patients having salvage coronary artery bypass grafting[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(8): 1193-1198.
- [16] Biancari F, Dalen M, Perrotti A, *et al.* Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation after coronary artery bypass grafting: results of a multicenter study[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 241: 109-114.
- [17] Lin TW, Tsai MT, Hu YN, *et al.* Postoperative extracorporeal membrane oxygenation support for acute type a aortic dissection[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(3): 827-833.
- [18] Xie HX, Yang F, Jiang CJ, *et al.* Predictors of in-hospital mortality in adult postcardiotomy cardiogenic shock patients successfully weaned from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2017, 97(12): 929-933.
- [19] Chen SW, Tsai FC, Lin YS, *et al.* Long-term outcomes of extracorporeal membrane oxygenation support for postcardiotomy shock[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 154(2): 469-477.
- [20] Musial R, Ochonska K, Proc A, *et al.* Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation as cardiogenic shock therapy support in adult patients after heart surgery[J]. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska*, 2017, 14(1): 32-36.
- [21] Zhong Z, Jiang C, Yang F, *et al.* Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support in patients undergoing aortic surgery[J]. *Artif Organs*, 2017, 41(12): 1113-1120.
- [22] Schmidt M, Burrell A, Roberts L, *et al.* Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: The survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(33): 2246-2256.
- [23] Muller G, Flecher E, Lebreton G, *et al.* The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after V-A ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(3): 370-378.
- [24] Peigh G, Cavarocchi N, Keith SW, *et al.* Simple new risk score model for adult cardiac extracorporeal membrane oxygenation: Simple cardiac ECMO score[J]. *J Surg Res*, 2015, 198(2): 273-279.
- [25] Wang L, Li B, Liu C, *et al.* Short- and medium-term effects of combined mitral valve surgery and coronary artery bypass grafting versus coronary artery bypass grafting alone for patients with moderate ischemic mitral regurgitation: a meta-analysis[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(6): 1578-1586.

(收稿日期: 2018-07-02)

(修订日期: 2018-07-13)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.01.07

体外循环心脏手术中脑组织氧饱和度最低值与术后认知功能障碍相关性分析

常 昕, 郭 震, 施 丹, 徐 花, 邹良建

[摘要]:目的 分析体外循环心脏手术中脑组织氧饱和度($rScO_2$)最低值与术后认知功能障碍(POCD)的相关性,并观察 POCD 的相关危险因素。**方法** 109 例心脏手术患者术中维持 $rScO_2$ 在 80% 基础值且绝对值 55% 以上。观察术中的 $rScO_2$ 最低值,并记录体外循环时间、主动脉阻断时间、术中血红蛋白最低值、术中悬浮红细胞输入量、术后机械通气时间、ICU 停留时间、术后住院天数、是否接收肾脏替代治疗及重要并发症。于术前 1 天及术后第 4 天做认知功能评估两项测试,其中任何一项术前减术后之差 ≥ 4 分定义为 POCD。**结果** 88 例患者完成了术后评估测试,其中 25 例(28.4%)发生 POCD。术中的 $rScO_2$ 最低值与 POCD 相关。受教育程度是影响术后认知功能评估完成的危险因素。**结论** 术中 $rScO_2$ 最低值与 POCD 相关, $rScO_2$ 的最佳范围仍需进一步研究以明确。

[关键词]: 体外循环;心脏手术;术后认知功能障碍;脑氧饱和度;认知功能评估;危险因素

Association between cognitive dysfunction after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass and the intraoperative lowest level of regional cerebral oxygen saturation

ChangXin, Guo Zhen, Shi dan, Xu Hua, Zou Liangjian

*Department of Cardiovascular Surgery, Changhai Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200030, China**Corresponding author: Zou Liangjian, Email: dr_zoulj@126.com*

[Abstract]: Objective To investigate whether the lowest regional cerebral oxygen saturation ($rScO_2$) value during cardiopulmonary bypass (CPB) was associated with postoperative cognitive dysfunction (POCD) and to evaluate the risk factors of POCD. **Methods** The $rScO_2$ levels of 109 patients undergoing elective cardiac valve surgery were maintained during operation, with the baseline value greater than 80% and the absolute value higher than 55%. The lowest value of $rScO_2$ was recorded, together with the duration of CPB, aortic crossclamp time, the lowest hemoglobin value, red blood cell transfusion, postoperative mechanical ventilation time, postoperative ICU stay, postoperative hospital stay, CRRT treatment and major organ complications. Two tests of cognitive assessment were conducted the day before surgery and at the 4th day after the surgery. POCD was diagnosed if the decrease of cognitive score after the surgery was greater than 4 in any item of the two tests. **Results** In the 88 patients who finished the whole test schedule, 25 (28.4%) developed POCD. The lowest $rScO_2$ value during surgery was associated with POCD. The ability to perform the tests was impacted by educational level. **Conclusion** During cardiac surgery, the lowest $rScO_2$ value was associated with POCD. However, further research was needed to confirm the optimal $rScO_2$ safety range to reduce the incidence of POCD.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Cardiac surgery; Postoperative cognitive dysfunction; Cerebral oxygen saturation; Cognitive function assessment; Risk factor

神经系统并发症是影响心脏手术预后的重要因素,其临床表现可以从轻微的认知障碍到严重的脑

卒中^[1]。据报道,心脏术后认知功能障碍(postoperative cognitive deficit, POCD)的发生率从 33%~83% 不等^[2]。各研究所使用的 POCD 定义尚未统一,但各研究结果显示发生率都不低^[3]。POCD 对住院时间、生活质量、患者的生活自理和自助康复有明显影响^[4-5]。POCD 的原因是多方面的,增加 POCD 风险

作者单位: 200433 上海,海军军医大学附属长海医院心血管外科[常昕(研究生),邹良建];200030 上海,上海交通大学附属胸科医院心外科(常昕、郭震、施丹、徐花)

通讯作者: 邹良建, Email: dr_zoulj@126.com

的术前因素包括:心脏病的病因和严重程度、糖尿病及神经系统病史;术中因素包括:低血压和微栓,这两种因素实际上都造成了脑低灌注和低氧^[6-10]。

一些研究表明,术中神经监测如近红外光谱(near-infrared spectroscopy, NIRS)局部脑组织氧饱和度(rScO₂)监测有助于预防 POCD,减少住院时间与花费,减轻重要器官损伤^[11-12]。然而,也有研究未发现低 rScO₂与 POCD 相关^[13]。不一致结果的原因可能是研究使用的评估测试不同,POCD 的定义不同,以及患者群体的年龄差异等。

本研究旨在观察在 rScO₂ 正常范围内,术中 rScO₂ 最低值是否与 POCD 有关,同时分析其他与 POCD 相关的危险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 7 月至 2017 年 11 月上海市胸科医院行择期体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)下心脏瓣膜手术的成年(年龄>18 岁)患者为研究对象。排除标准:急诊手术、中枢神经系统病史、精神病史、颈动脉狭窄>60%、术前认知功能障碍者、不能听、说普通话。采集患者一般资料,包括:年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、受教育程度(年)、合并症(高血压,糖尿病,肾功能不全)、是否为再次手术。

1.2 麻醉及 CPB 患者入手术室后行常规心脏手术麻醉监测,包括心电图、脉搏血氧饱和度、脑电双频指数、经桡动脉测有创动脉压。麻醉诱导通过外周静脉给予丙泊酚(血浆靶浓度 1~2 μg/ml)、咪达唑仑(0.05 mg/kg)、舒芬太尼(1 μg/kg)、维库溴铵(0.1~0.2 mg/kg);右美托咪定持续给予[0.5 μg/(kg·h)]。气管插管后经颈内静脉穿刺置入三腔导管,麻醉维持药物通过中心静脉给予。麻醉维持期间,通过调整分钟通气量使呼气末二氧化碳分压(P_{ET}CO₂)维持在 30~40 mm Hg。

CPB 回路由美敦力 Affinity NT 氧合器(Medtronic, Minneapolis, MN, USA)、迈柯唯动脉微栓过滤器(Maquet, Rastatt, Germany)及管道(一次性 CPB 管道包,宁波菲拉尔医疗用品有限公司,宁波)组成,使用 Stockert 5 型或 C 型人工心肺机(Stockert, Freiburg, Germany)。采用浅低温平流灌注,维持鼻咽温 34.5~35.0℃,膀胱温 34.5~35.5℃。CPB 灌注流量 2.2~2.8 L/(min·m²)。CPB 中维持动脉血氧分压 150~250 mm Hg, PaCO₂ 35~45 mm Hg, 维持平均动脉压(mean arterial pressure, MAP) 50~80 mm Hg, 混合静脉血氧饱和度(SvO₂) 大于 75%。

1.3 NIRS 监测 通过 NIRS(近红外组织血氧参数无损监测仪 EGOS-600, 苏州爱琴生物医疗电子有限公司, 苏州)监测 rScO₂。患者入室后, 3 L/min 面罩吸氧, 在手术台上仰卧位时将两个 NIRS 探头固定于前额皮肤, 左右各一, 3 min 后记录 rScO₂ 读数, 作为基础值。术中维持 rScO₂ 的范围: 绝对值在 55% 以上且基础值的 80% 以上。手术结束后停止监测, 回顾监测仪数据, 记录患者 rScO₂ 最低值。最低值须为该水平数值持续 1 min 以上。

1.4 POCD 评估 评估的测试包括简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)^[14]。术前 1 天测试评分作为基础值, 术后第 4 天再次测试。参与测试的研究者经过有相关经验神经内科医生指导与培训, 在研究前经过 20 例以上训练, 测试时维持环境安静不受他人干扰。为避免生物节律的影响, 测试均在上午 8~12 点进行。

由于 MMSE 与 MoCA 得分与受教育程度的关系密切, 因此评估分数需按受教育程度调整。术前行 MMSE 测试取得基础值时同时作为筛查: 文盲组(未受教育)17 分, 小学组(教育年限≤6 年)20 分, 中学组 22 分, 大学组 24 分, 相应受教育程度如得分低于以上标准的患者从研究中去除。MoCA 测试时若受试者受教育年限<12 年, 在测试结果上加 1 分, <9 年加 2 分, 以此校正受教育程度的偏倚。两项测试中任何一项术前减术后之差≥4 分, 在本研究中定义为 POCD。

如术后第 4 天患者仍然机械通气, 或血流动力学不稳定, 或在测试当中由于疲惫等不适而不得不停止测试, 均归为“不能完成评估测试”。

1.5 术中及术后临床资料 记录 CPB 时间、主动脉阻断时间、术中血红蛋白(hemoglobin, Hb)最低值、术中悬浮红细胞(red blood cell, RBC)输入量、术后机械通气时间、术后 ICU 停留时间、术后住院天数、是否接收连续肾替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)。按照表 1 为脑、肾、心、肺四个器官系统定义是否有重要并发症^[15]。

1.6 统计分析 采用 SPSS 20.0 进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用随机 *t* 检验, 参数为 *t* 值; 计数资料以例数(百分比)表示, 组间比较采用卡方检验, 参数为卡方值; 术后机械通气时间、术后 ICU 时间、术后住院时间以中位数, 四分卫间距表示, 组间比较采用非参数检验 Mann-Whitney U 检验, 参数为 *Z* 值。POCD 的危险因素分析及

表 1 重要并发症定义

器官	重要并发症定义
脑	脑卒中
肾	48 h 内血清肌酐浓度增加>27 μmol/L
心	在 ICU 内心指数<2.5 L/(min·m ²)持续 2 h 以上和/或肾上腺素输入>0.5 mg/h 和/或多巴胺输入>25 mg/h, 和/或米力农输入>1.2 mg/h。
肺	机械通气时间>12 h 或需要二次气管插管

未能完成评估测试的危险因素分析采用二分类 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

共有 121 例拟纳入研究,有 12 例在术中改变术式,因此最终有 109 例纳入研究。有 1 例住院死亡,1 例发生脑卒中。有 21 例(19.3%)患者未完成术后测试,完成测试的 88 例中有 25 例(28.4%)患者发生

POCD。术中没有患者的 rScO₂ 低于绝对值 55%或基础值的 80%。患者术前一般情况见表 2,POCD 患者与非 POCD 患者术前各指标无显著差异。

POCD 患者与非 POCD 患者的术中 rScO₂ 最低值及其他术中、术后指标比较见表 3,两组患者的术中 rScO₂ 最低值、术后机械通气时间、术后 ICU 时间、术后住院时间、重要并发症发生率有显著差异($P < 0.05$)。POCD 的危险因素分析采用二分类 Logistic 回归分析(表 4),显示 rScO₂ < 57% 是 POCD 发生的危险因素($P < 0.05$)。

根据患者是否完成了术后评估测试,分为“完成组”与“未完成组”,两组的围术期临床资料见表 5。两组间年龄、受教育程度、术后机械通气时间、术后 ICU 时间、术后住院时间有显著差异($P < 0.05$)。未能完成术后评估测试的危险因素分析采用二分类 Logistic 回归分析(表 6),显示受教育程度是影响术后评估完成的危险因素($P < 0.05$)。

表 2 完成测试的两组患者术前一般资料

项目	POCD 组(n=25)	非 POCD 组(n=63)	参数	P 值
男[n(%)]	17(68.0)	41(65.1)	0.068	0.794
女[n(%)]	8(32)	22(34.9)		
年龄(岁)	59.68±14.31	57.41±13.38	0.703	0.484
BMI(kg/m ²)	21.12±2.49	21.14±2.21	-0.039	0.969
并发症				
糖尿病[n(%)]	9(36.0)	21(33.3)	0.057	0.812
肾功能损伤[n(%)]	1(4.0)	5(7.9)	0.037	0.812
高血压[n(%)]	13(52.0)	30(47.6)	0.137	0.711
是否为再次手术[n(%)]	2(8.0)	5(7.9)	0.000	1.000
术前 rScO ₂ (%)	62.91±4.64	62.06±4.74	0.737	0.463
术前 MMSE 评分	28.71±1.06	28.60±1.43	0.338	0.736
术前 MoCA 评分	27.10±1.87	27.56±1.77	-1.061	0.291

表 3 POCD 患者与非 POCD 患者的术中 rScO₂ 最低值及其他术中、术后指标比较

项目	POCD 组(n=25)	非 POCD 组(n=63)	参数	P 值
术中 rScO ₂ 最低值(%)	57.67±3.53	59.32±3.81	-1.811	0.043
术中 Hb 最低值(g/L)	84.0±10.1	85.2±9.1	-0.535	0.594
CPB 时间(min)	113.67±34.32	120.39±45.69	-0.632	0.529
主动脉阻断时间(min)	80.67±34.96	79.05±44.91	0.154	0.878
输入 RBC[n(%)]	5(23.8)	17(19.3)	0.025	0.874
术后机械通气时间(h)	(37,19)	(24,9)	-4.288	0.000
术后 ICU 时间(d)	(56,53)	(31,14)	-4.659	0.000
术后住院时间(h)	(15,12)	(9,8)	-3.527	0.000
CRRT[n(%)]	1(4.8)	6(6.8)	0.000	1.000
重要并发症[n(%)]	13(61.9)	33(37.5)	4.140	0.042

表 4 POCD 危险因素的 Logistic 回归分析

项目	POCD 发生率(%)	P 值	OR	95%CI
年龄<65 岁/≥65 岁	27.3/30.3	0.989	0.993	0.341~2.894
术前 rScO ₂ <65%/≥65%	36.1/11.1	0.070	4.636	0.882~24.360
术中 rScO ₂ 最低值≥57%/<57%	14.7/43.1	0.035	3.907	1.227~10.903
CPB 时间<120 min/≥120 min	32.7/23.1	0.414	0.475	0.079~2.841
主动脉阻断时间<90 min/≥90 min	29.5/25.9	0.626	1.633	0.227~11.742
术中 Hb 最低值≥80 g/L/<80 g/L	28.3/28.6	0.652	0.653	0.102~4.161
是/否 RBC 输入	35.3/26.8	0.911	1.129	0.135~9.470
术后机械通气时间<48/≥48(h)	28.4/28.6	0.124	8.844	0.551~141.921
是/否 CRRT	16.7/29.3	0.052	0.033	0.001~1.031
有/无重要并发症	30.3/27.3	0.768	1.194	0.369~3.864

表 5 完成与未完成测试两组患者的临床资料比较

	完成测试组(n=88)	未完成测试组(n=21)	参数	P 值
性别			0.567	0.451
男[n(%)]	58(65.9)	12(57.1)		
女[n(%)]	30(34.1)	9(42.9)		
年龄(岁)	58.06±13.61	65.48±8.42	3.169	0.003
教育程度			14.421	0.000
≥12(年)[n(%)]	65(73.9)	7(33.3)		
<12(年)[n(%)]	23(26.1)	14(66.7)		
BMI(kg/m ²)	21.14±2.28	20.67±2.82	-0.799	0.426
并发症				
糖尿病[n(%)]	30(34.1)	7(33.3)	0.004	0.947
肾功能损伤[n(%)]	6(6.8)	1(4.8)	0.000	1.000
高血压[n(%)]	43(48.9)	12(57.1)	0.465	0.495
再次手术[n(%)]	7(8.0)	4(19.0)	1.239	0.266
术前 rScO ₂ (%)	62.06±4.74	62.91±4.64	0.737	0.463
术中 rScO ₂ 最低值(%)	59.32±3.81	57.67±3.53	-1.811	0.073
术前 MMSE 评分	28.60±1.43	28.71±1.06	0.338	0.736
术前 MoCA 评分	27.56±1.77	27.10±1.87	-1.061	0.291
术中 Hb 最低值(g/L)	85.2±9.1	84.0±10.1	-0.535	0.594
CPB 时间(min)	120.39±45.69	113.67±34.32	-0.632	0.529
主动脉阻断时间(min)	79.05±44.91	80.67±34.96	0.154	0.878
输入 RBC[n(%)]	17(19.3)	5(23.8)	0.025	0.874
术后机械通气时间(h)	(24,9)	(37,19)	-4.288	0.000
术后 ICU 时间(h)	(31,14)	(56,53)	-4.659	0.000
术后住院时间(d)	(9,8)	(15,12)	-3.527	0.000
CRRT[n(%)]	6(6.8)	1(4.8)	0.000	1.000
有重要并发症[n(%)]	33(37.5)	13(61.9)	4.140	0.042

表 6 术后评估完成情况影响因素的 Logistic 回归分析

项目	未能完成测试组发生率 (%)	P 值	OR	95%CI
年龄<65 岁/≥65 岁	15.4/25.0	1.000	1.000	0.252~3.966
男/女	17.1/23.1	0.205	0.424	0.112~1.598
受教育程度≥12 年/<12 年	9.7/37.8	0.001	10.877	2.778~2.593
术前 rScO ₂ ≥65%/<65%	25.0/16.4	0.105	0.260	0.051~1.326
术中 rScO ₂ 最低值≥57%/<57%	9.8/29.5	0.105	2.745	0.923~16.518
CPB 时间<120 min/≥120 min	22.2/15.2	0.998	0.000	0.000
主动脉阻断时间<90 min/≥90 min	17.6/22.9	0.998	>999.9	0.000
术中 Hb 最低值≥80 g/L/<80 g/L	18.9/20.0	0.674	0.587	0.049~7.015
是/否 RBC 输入	22.7/18.4	0.702	1.793	0.090~35.534
术后机械通气时间<48 h/≥48 h	16.5/41.7	0.375	2.971	0.268~32.935
是/否 CRRT	14.3/19.6	0.110	0.055	0.002~1.918
有/无重要并发症	28.3/12.7	0.075	3.839	0.872~16.900

3 讨论

本研究为观察性研究,其主要发现是:对于体外循环心脏瓣膜手术,当术中 rScO₂维持在绝对值在 55%以上且基础值的 80%以上时,术后第 4 天 POCD 发生率为 22.9%;术中 rScO₂最低值与 POCD 显著相关,rScO₂<57%是 POCD 发生的危险因素;受教育程度低是导致术后难以完成认知功能评估测试的因素。

随着心脏手术技术的进步,对围术期管理的要求也不断提高。受到关注的不仅是死亡和重要脏器功能衰竭这样的严重并发症,轻微甚至难以察觉的并发症日益得到重视。神经系统并发症与心脏手术预后密切相关。据报道,POCD 的发生率为 33%~83%^[2]。各研究所使用的 POCD 定义尚不统一,在 Newman 等的研究中,将 POCD 定义为术后评分比基础值下降 20%,其结果为患者出院时 POCD 发生率为 53%,6 周后 36%,6 个月后 24%,5 年后 42%^[3]。实际上,POCD 并没有得到相应的重视,很大一部分原因是人们认为 POCD 是暂时的、可逆的。然而,POCD 患者的对住院时间、生活质量、生活自理、自助康复有明显影响^[4-5]。有研究表明,与 POCD 相关的因素有心脏疾病类型和严重程度、糖尿病史、神经系统病史、围术期低血压和微栓^[6-10]。这些因素都造成了脑部氧供不足。一些研究表明,术中用 NIRS 实时监测 rScO₂,避免低氧,有助于预防 POCD,减少住院时间与花费,减轻重要器官损伤^[11-12]。冠状动脉旁路移植术中使用 NIRS 监测 rScO₂的降低与认知功能障碍、其他神经系统并发症和住院时间延长有关^[16-18]。然而,也有研究未发现低 rScO₂与 POCD 相

关^[13]。不一致的结果的原因可能是使用的评估测试不同,POCD 的定义不同,患者群体的年龄不同等。

术后认知功能的评估通过一系列测试取得结果^[19],这些评估包括了空间执行能力、命名、记忆、注意、语言流畅、抽象思维、延迟记忆、定向能力的测试^[20]。然而这些已在欧美得到认可的测试多数没有中文版本。一项对亚洲范围使用的认知功能评估测试的调查研究表明,中国、日本、韩国、印度、马来西亚等国家与欧美的评估系统有较大差别,只选择其中个别有本国语言版本者,有些国家另有本国的评估测试^[14]。MMSE 和 MoCA 是国际上应用较广范的两个测试,有中文版本,是国内最常选用的认知功能评估测试,其敏感性和特异性都较高^[21-23]。根据国内相关研究,将 POCD 定义为两项测试中任何一项术前减术后之差≥4 分^[23]。实际上,目前在国际上 POCD 仍没有统一的定义,这是 POCD 发生率高高低不一的重要原因之一^[20]。本研究的 POCD 发生率为 28.4%,与其他研究的结果^[2-3,18]有差距,很可能是所用测试不同所导致。

与 POCD 不严格定义类似,rScO₂的正常值也是一个范围。其影响因素有生产商的不同检测技术,患者的年龄、Hb 浓度等^[24]。由于基础值范围较宽,正常值难以定义,临床上对 rScO₂的参考多依赖于患者本人的基础值。以往研究将最低值定义为 80%基础值同时绝对值 50%^[25],为提高安全性,本研究将绝对值低限定为 55%。在本研究中,没有患者于术中 rScO₂低于 80%基础值或绝对值 55%,无患者需采取处理措施,然而仍有 POCD 的发生。原因可能有以下三个方面。首先,此 rScO₂低限值在个体化方面

可能仍有不足,因此即使在此“正常范围”内,仍发现 $rScO_2$ 最低值与 POCD 相关。第二,影响认知功能的因素除 $rScO_2$ 还有其他因素,但在本研究的回归分析中,尚未发现所分析因素中有 POCD 的危险因素。第三,术中中枢神经系统损伤的机制有很多,NIRS 可以实时反映一部分,如缺血、缺氧,但不是全部。例如,炎性损伤也是中枢神经系统损伤的机制之一^[7]。另外,NIRS 只监测额叶灌注情况,当全脑各区域灌注不一致时,NIRS 不能反映其他区域的灌注不足。

在 POCD 危险因素的回归分析中,没有分析术后 ICU 时间和术后住院时间,因为它们与 POCD 可能互为因果。在本研究的组间比较中,术后 ICU 时间和术后住院时间确实有显著的组间差异,其他研究者也有同样的结果^[18,26-27]。另外,POCD 的危险因素分析也没有分析受教育程度。MMSE 与 MoCA 评分都与受教育程度有关,并分别通过受教育程度进行了研究对象的筛选和评分校正。研究者认为评估分数已消除了受教育程度的偏倚,因此不再加入该因素形成干扰。Schoen J 等在其对术后谵妄的研究中也是同样的理念^[28]。而在对是否能够完成评估测试的分析中,观察了受教育程度的影响。回归分析显示受教育程度是与能否完成术后第 4 天评估测试的相关因素。

本研究的局限性是没有做术后近红外光谱监测,而术后 1~5 d 内由于血流动力血不稳定有可能发生低灌注;另外尚无长期随访评估。

综上,在体外循环心脏瓣膜手术中,将 $rScO_2$ 维持在绝对值 55% 以上且基础值的 80% 以上时, $rScO_2$ 最低值与 POCD 相关。 $rScO_2$ 的安全低限仍需进一步研究以明确。

参考文献:

- [1] Moerman A, De Hert S. Cerebral oximetry: the standard monitor of the future[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015, 28(6): 703-709.
- [2] Scott JP, Hoffman GM. Near-infrared spectroscopy: exposing the dark (venous) side of the circulation [J]. *Paediatr Anaesth*, 2014, 24(1): 74-88.
- [3] Moerman A, De Hert S. Cerebral oximetry: the standard monitor of the future[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015, 28(6): 703-709.
- [4] Zheng F, Sheinberg R, Yee MS, *et al*. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients: a systematic review[J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(3): 663-676.
- [5] Ghosh A, Elwell C, Smith M. Review article: cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress[J]. *Anesth Analg*, 2012, 115(6): 1373-1383.
- [6] Harilall Y, Adam JK, Biecard BM, *et al*. The effect of optimising cerebral tissue oxygen saturation on markers of neurological injury during coronary artery bypass graft surgery[J]. *Heart Lung Circ*, 2014, 23(1): 68-74.
- [7] Cooper RJ, Selb J, Gagnon L, *et al*. A systematic comparison of motion artifact correction techniques for functional near-infrared spectroscopy[J]. *Front Neurosci*, 2012, 6:147.
- [8] Colak A, Borojevic M, Bogovic A, *et al*. Influence of intraoperative cerebral oximetry monitoring on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, prospective study [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47(3): 447-454.
- [9] Sanchez-de-Toledo J, Chrysostomou C, Munoz R, *et al*. Cerebral regional oxygen saturation and serum neuromarkers for the prediction of adverse neurologic outcome in pediatric cardiac surgery [J]. *Neurocrit Care*, 2014, 21(1): 133-139.
- [10] Ono M, Joshi B, Brady k, *et al*. Cerebral blood flow autoregulation is preserved after continuous-flow left ventricular assist device implantation [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(6): 1022-1028.
- [11] Steppan J, Hogue CW Jr. Cerebral and tissue oximetry [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2014, 28(4): 429-439.
- [12] Sorensen H, Secher NH, Siebenmann C, *et al*. Cutaneous vasoconstriction affects near-infrared spectroscopy determined cerebral oxygen saturation during administration of norepinephrine [J]. *Anesthesiology*, 2012, 117(2): 263-270.
- [13] Ono M, Joshi B, Brady K, *et al*. Risks for impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass and postoperative stroke [J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(3): 391-398.
- [14] Rosli R, Tan MP, Gray WK, *et al*. Cognitive assessment tools in asia: a systematic review [J]. *Int Psychogeriatr*, 2016, 28(2): 189-210.
- [15] Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, *et al*. Cognitive function after sevoflurane-vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial [J]. *Br J Anaesth*, 2011, 106(6): 840-850.
- [16] Hahn GH, Hyttel-Sorensen H, Petersen SM, *et al*. Cerebral effects of commonly used vasopressor-inotropes: a study in newborn piglets [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63069.
- [17] Brassard P, Pelletier C, Martin M, *et al*. Influence of norepinephrine and phenylephrine on frontal lobe oxygenation during cardiopulmonary bypass in patients with diabetes [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(3): 608-617.
- [18] Ono M, Brown C, Lee JK, *et al*. Cerebral blood flow autoregulation is preserved after hypothermic circulatory arrest [J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(6): 2045.
- [19] Moerman A, Denys W, De Somer F, *et al*. Influence of variations in systemic blood flow and pressure on cerebral and systemic oxygen saturation in cardiopulmonary bypass patients [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 111(4): 619-626.
- [20] de Tournay-Jette E, Dupuis G, Bherer L, *et al*. The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25(1): 95-104.

(转第 40 页)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.01.08

重症冠状动脉粥样硬化性心脏病患者体外循环下 心脏不停跳冠状动脉旁路移植术早期结果分析

胡延磊, 茹江江

[摘要]:目的 研究并探讨体外循环不停跳冠状动脉旁路移植术(CABG)在重症冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)治疗中的临床疗效及安全性。**方法** 选择 2014 年 1 月至 2017 年 10 月期间本院行传统体外循环停跳 CABG 与体外循环不停跳 CABG 的重症冠心病患者各 50 例进行回顾性研究,分别设置为停跳组、不停跳组,比较两组患者的桥血管数量、体外循环时间、呼吸机通气时间、ICU 停留时间、住院时间、心肌肌钙蛋白水平、心功能指标、并发症发生率、死亡率。**结果** 不停跳组的桥血管数量少于停跳组($P < 0.05$),其体外循环时间、呼吸机通气时间、ICU 停留时间、住院时间均短于停跳组($P < 0.05$)。两组治疗后的肌钙蛋白(cTn)I、cTnT 均较治疗前显著降低($P < 0.05$),而在治疗后,不停跳组的 cTnI、cTnT 均低于停跳组($P < 0.05$)。两组治疗后的左室射血分数、6 min 步行距离均较治疗前显著提高($P < 0.05$),其 N 末端脑钠肽前体较治疗前显著降低($P < 0.05$),而在治疗后,不停跳组的左心射血分数、6 min 步行距离大于停跳组($P < 0.05$),其 NT-proBNP 低于停跳组($P < 0.05$)。不停跳组的并发症发生率低于停跳组($P < 0.05$),其死亡率也低于停跳组($P < 0.05$)。**结论** 采用体外循环不停跳 CABG 治疗重症冠心病可有效改善患者心功能,促进病情恢复,还可减少并发症,有利于改善预后。

[关键词]: 冠状动脉粥样硬化性心脏病;体外循环;心脏不停跳;冠状动脉旁路移植术;心功能;重症

Analysis of early results of beating heart coronary artery bypass grafting in patients with severe coronary heart disease undergoing cardiopulmonary bypass

Hu Yanlei, Ru Jiangjiang

Department of Cardiology, Chest Hospital in Henan Province, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: Ru Jiangjiang, Email: rjj1999@126.com

[Abstract]: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of coronary artery bypass grafting (CABG) on the beating heart with cardiopulmonary bypass (CPB) in the treatment of severe coronary artery disease. **Methods** From January 2014 to October 2017, 50 patients with severe coronary heart disease underwent traditional CPB coronary artery bypass grafting or CPB coronary artery bypass grafting on the beating heart were retrospectively studied. The number of graft vessels, CPB time, mechanical ventilation time, the ICU stay, the hospitalization time, cardiac troponin levels, cardiac function indexes, complication incidence and the mortality were compared between the two groups. **Results** The number of graft vessels in the beating group was less than that in the arrest group ($P < 0.05$). CPB time, mechanical ventilation time and the duration of ICU stay were shorter than those in the arrest group ($P < 0.05$). After the treatment, the levels of cTnI and cTnT in the two groups were significantly lower than those before the treatment ($P < 0.05$). However, the cTnI and cTnT in the beating group were lower than those in the arrest group ($P < 0.05$). The 6-minute walking distance and the left ventricular ejection fraction (LVEF) in both groups were significantly higher than those before the treatment ($P < 0.05$), while the N-terminal brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) significantly decreased after the treatment ($P < 0.05$). The 6-minute walking distance and the left ventricular ejection fraction in the beating group was higher than those in the arrest group ($P < 0.05$), while its NT-proBNP was lower ($P < 0.05$). The incidence of complications in the beating group was lower than that in the arrest group ($P < 0.05$), and the mortality was also lower ($P < 0.05$). **Conclusion** Cardiopulmonary bypass coronary artery bypass grafting on the beating heart can effectively improve the heart function, promote the recovery, reduce complications and improve the prognosis of severe coronary artery disease.

[Key words]: Coronary artery disease; Cardiopulmonary bypass; Heart beating; Coronary artery bypass grafting; Heart function; Critical illness

作者单位: 450000 郑州,阜外华中心血管病医院(河南省人民医院心脏中心)(胡延磊); 450000 郑州,河南省胸科医院(茹江江)
通讯作者: 茹江江, Email: rjj1999@126.com

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是一种由冠状动脉脂质长期堆积引起的动脉病变,随着人口老龄化趋势的加剧,冠心病发病率不断增高,重症冠心病患者也不断增多^[1-3]。冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)是临床上治疗重症冠心病的主要手段,以往多采取体外循环心脏停跳 CABG,近年来,体外循环不停跳技术在 CABG 中逐渐得到应用^[4-5],本研究旨在探讨体外循环不停跳 CABG 在重症冠心病治疗中的临床疗效及安全性,为此,针对本院行传统体外循环停跳 CABG 与体外循环不停跳 CABG 的重症冠心病患者各 50 例进行回顾性研究。

1 资料与方法

1.1 研究资料 选取本院行传统体外循环停跳 CABG 与体外循环不停跳 CABG 的重症冠心病患者各 50 例,均符合本研究入组标准:①经冠脉造影检查诊断为冠心病,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 35%,明确为重症冠心病;②具备 CABG 指征;③术前签署知情同意协议;④临床资料保存完整。排除合并肝肾功能不全、心律失常等患者。

两组患者资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),研究有可比性,资料具体如下:停跳组男性 28 例、女 22 例,年龄 51~72 (61.43±10.07) 岁,心功能Ⅲ级 3 例、Ⅳ级 47 例,急性心肌梗死有 35 例,二次 CABG 11 例;不停跳组男性 27 例、女 23 例,年龄 50~74 (61.98±10.56) 岁,心功能Ⅲ级 5 例、Ⅳ级 45 例,急性心肌梗死有 36 例,二次 CABG 12 例。见表 1。

1.2 方法 停跳组实施传统体外循环停跳 CABG,气管插管全身麻醉,胸骨正中切口,注射 3 mg/kg 肝素钠,选择主动脉、右心房双腔管建立体外循环,在体外循环心脏停跳后,阻断升主动脉,同时经升主动脉根部顺灌、经冠状静脉窦逆灌 1:4 冷血含钾停搏液,显露靶血管,采用 7-0 缝线对远端进行缝合,再于主动脉根部打孔,采用 6-0 缝线对近端进行缝合。

不停跳组在体外循环不停跳下行 CABG,麻醉、开胸和体外循环建立同停跳组,部分严重左主干病变患者或左乳内动脉流量少者同时选择大隐静脉作为桥血管。缓慢开放静脉引流,在体外循环心脏不停跳情况下,维持动静脉血流平衡,血流量为 30~50 ml/(kg·min),血压为 90/60 mm Hg,红细胞比容为 0.22~0.30,采用侧壁钳将升主动脉阻断,于升主动脉前侧壁打孔,采用 6-0 缝线进行近端缝合,采用 10 号线对心包悬吊 2~3 针,采用 Octopus 固定器对靶血管进行固定,将冠状动脉切开,置入冠脉血管内分流栓,采用 7-0 缝线进行远端缝合。

术后 6 h,如患者未出现过多引流液,则开始采用低分子肝素进行抗凝处理。

两组患者的手术主刀医师与助手均为同一团队。

1.3 观察指标 比较两组患者的桥血管数量、体外循环时间、呼吸机通气时间、ICU 停留时间、住院时间、心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)水平、心功能指标、并发症发生率、死亡率, cTnI、cTnT,心功能指标包括 LVEF、N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、6 min 步行距离(6 min 步行试验主要是指根据患者 6 min 内步行总距离对患者的心功能进行判断,患者心功能越好,则步行距离越长),采集空腹静脉血液,离心处理后,采用全自动生化分析仪测定 cTnI、cTnT、NT-proBNP;LVEF 采用彩色多普勒超声测定。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件处理数据,计数资料比较行 χ^2 检验,计量资料比较行 t 检验,分别以例(%)、平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, $P < 0.05$,则有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术中、术后情况比较 不停跳组的桥血管数量少于停跳组($P < 0.05$),其体外循环时间、呼吸机通气时间、ICU 停留时间、cTn 恢复时间、住院时间均短于停跳组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组一般资料比较(n=50)

项目	停跳组	不停跳组	t/χ^2 值	P 值
男/女(n)	28/22	27/23	0.040	0.841
年龄(岁)	61.43±10.07	61.98±10.56	0.267	0.790
心功能Ⅳ级(n)	47	45	0.544	0.461
急性心肌梗死(n)	35	36	0.049	0.826
二次 CABG(n)	11	12	0.057	0.812

表 2 两组术中、术后情况比较(n=50)

项目	停跳组	不停跳组	t 值	P 值
桥血管数(n)	3.12±0.56	2.63±0.42	4.950	0.000
体外循环时间(min)	115.63±18.42	89.47±12.69	8.270	0.000
呼吸机通气时间(h)	22.35±6.90	15.56±5.21	5.553	0.000
ICU 停留时间(d)	3.45±1.12	2.17±0.89	6.327	0.000
住院时间(d)	12.31±3.47	8.96±2.75	5.350	0.000

表 3 两组心功能指标比较(n=50, $\bar{x} \pm s$)

项目	分组	停跳组	不停跳组	t 值	P 值
cTnI(μg/L)	治疗前	0.059±0.024	0.055±0.022	0.869	0.387
	治疗后	0.037±0.015	0.023±0.014	4.825	0.000
	t 值	5.497	8.677	—	—
	P 值	0.000	0.000	—	—
cTnT(μg/L)	治疗前	0.029±0.011	0.027±0.010	0.951	0.344
	治疗后	0.019±0.008	0.012±0.006	4.950	0.000
	t 值	5.199	9.095	—	—
	P 值	0.000	0.000	—	—
LVEF(%)	治疗前	38.42±2.87	38.29±2.91	0.225	0.823
	治疗后	43.17±3.02	49.36±3.65	9.239	0.000
	t 值	8.062	16.769	—	—
	P 值	0.000	0.000	—	—
NT-proBNP(μg/L)	治疗前	491.42±59.43	489.27±58.91	0.182	0.856
	治疗后	413.26±41.65	358.32±29.67	7.597	0.000
	t 值	7.616	14.038	—	—
	P 值	0.000	0.000	—	—
6 min 步行距离(m)	治疗前	149.53±38.65	150.78±37.82	0.163	0.871
	治疗后	200.49±52.47	259.41±67.54	4.871	0.000
	t 值	5.529	9.923	—	—
	P 值	0.000	0.000	—	—

2.2 两组心功能指标比较 两组治疗后的 cTnI、cTnT 均较治疗前显著降低($P < 0.05$), 其 LVEF、6 min 步行距离均较治疗前显著提高($P < 0.05$), 其 NT-proBNP 较治疗前显著降低($P < 0.05$), 而在治疗后, 不停跳组的 cTnI、cTnT 均低于停跳组($P < 0.05$), 其 LVEF、6 min 步行距离均大于停跳组($P < 0.05$), 其 NT-proBNP 低于停跳组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组并发症和死亡率比较 不停跳组的并发症总发生率低于停跳组($P < 0.05$), 其死亡率也低于停跳组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组并发症和死亡率比较[n=50, n(%)]

项目	停跳组	不停跳组	X ² 值	P 值
肺部感染	3(6)	1(2)	1.042	0.307
肾功能损害	4(8)	1(2)	1.895	0.169
心律失常	2(4)	0(0)	2.041	0.153
总发生率	9(18)	2(4)	5.005	0.025
死亡率	4(8)	0(0)	4.167	0.041

3 讨 论

冠心病是一种常见的心血管疾病, 主要是由冠

状动脉血管发生粥样硬化病变导致血管狭窄、阻塞,进而导致心肌细胞发生缺血缺氧反应甚至坏死,临床表现以典型胸痛、心绞痛为主^[6-8]。重症冠心病的病情更加严重,随着冠心病发病率的增高,重症冠心病也逐渐增多,这类患者如未能得到及时治疗,很可能会发生休克、心力衰竭,甚至发生心源性猝死,对其生命安全构成严重威胁,因此,临床上需对重症冠心病予以积极治疗^[9-10]。

CABG 是临床上治疗重症冠心病的主要手段,传统手术方法是在体外循环心脏停跳后,但由于体外循环容易引起炎症反应和缺血再灌注损伤,患者往往无法耐受心脏停跳打击,易引发并发症,如肺部感染、肾损害、心律失常等,严重时甚至会引发死亡^[11-12]。近年来,心脏不停跳技术逐渐被应用到体外循环 CABG 中,可有效吻合冠脉血管,实现血管完全再通,还可有效缩短体外循环时间,避免因体外循环过久而引起炎症反应,有利于维持数种心肌内环境稳定,降低手术风险,安全性可靠^[13-15]。体外循环不停跳 CABG 通过采用左乳内动脉搭前降支,采用静脉桥或左桡动脉对升主动脉和靶血管进行吻合,可形成血管序贯桥,进而促使血流灌注有效恢复,快速改善心肌缺血状况,恢复心肌血流灌注^[16-17]。此外,临床上还有部分 CABG 选择非体外循环不停跳技术,但该术式对手术技术的要求较高,手术操刀者必须拥有熟练的手术技术和丰富的 CABG 经验,且其手术适应证相对严格,不适用于前降支位于心肌内者、严重左主干狭窄者、冠脉狭窄远端靶血管直径不足 1.2 mm 者、左室扩大者、合并二尖瓣或主动脉瓣等瓣膜病变者。

本研究发现,不停跳组的体外循环时间、呼吸机通气时间、ICU 停留时间、住院时间均短于停跳组 ($P < 0.05$),其 cTnI、cTnT、NT-proBNP 均低于停跳组 ($P < 0.05$),LVEF、6 min 步行距离大于停跳组 ($P < 0.05$),且不停跳组的并发症发生率、死亡率均低于停跳组 ($P < 0.05$),这充分说明采用体外循环不停跳 CABG 治疗重症冠心病的疗效优于传统体外循环心脏停跳 CABG,且体外循环不停跳 CABG 的安全性可靠,手术风险更低,对患者预后的改善效果较好,这主要是因为重症冠心病患者血管病变相对严重,在术中血管暴露相对困难,容易出现血液循环不稳情况,无法保证其血管吻合质量,也无法保证其桥血管完全血管化,而实施体外循环不停跳 CABG 可将患者心脏放血至低负荷状态,以减轻其心肌耗耗,同时维持机体搏动灌注状态,便于暴露血管,使主刀医师对靶血管进行固定,还可保证桥血管的完全血

管化和血管吻合质量。本研究结果与肖巍等人^[18]的研究结果基本一致,在该研究中,体外循环不停跳 CABG 患者的心功能指标(如 LVEF)在手术后高于常规手术组患者,说明体外循环不停跳 CABG 可有效改善患者心功能。

综上所述,采用体外循环不停跳 CABG 治疗重症冠心病可有效改善患者心功能,促进病情恢复,还可减少并发症,有利于改善预后。而为了更好地保证体外循环不停跳 CABG 的手术效果,还应做好术前准备、术中血流量及血压管理、术后抗凝处理工作。

参考文献:

- [1] Schulze CJ, Castro MM, Kandasamy AD, *et al*. Doxycycline reduces cardiac matrix metalloproteinase-2 activity but does not ameliorate myocardial dysfunction during reperfusion in coronary artery bypass patients undergoing cardiopulmonary bypass [J]. Crit Care Med, 2013,41(11):2512-2520.
- [2] Serraino GF, Marsico R, Musolino G, *et al*. Pulsatile cardiopulmonary bypass with intra-aortic balloon pump improves organ function and reduces endothelial activation [J]. Circ J, 2012,76(5):1121-1129.
- [3] 陈德峰,张健,叶海峰,等. 左心功能低下患者体外循环心脏不停跳与非体外循环冠脉搭桥的对比研究[J]. 中国心血管病研究, 2013,11(1):16-19.
- [4] Drenger B, Fontes ML, Miao Y, *et al*. Patterns of use of perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass: Effects on in-hospital morbidity and mortality [J]. Circulation, 2012,126(3):261-269.
- [5] 孙阿雨,赵智伟,葛建军,等. 急诊不停跳冠状动脉旁路移植术在冠心病介入失败后的应用[J]. 安徽医科大学学报, 2016,51(12):1857-1859.
- [6] 权晓强,程兆云,孙俊杰,等. 并行体外循环下不停跳冠状动脉旁路移植术在冠状动脉左主干病变中的应用价值[J]. 中华医学杂志, 2013,93(32):2545-2548.
- [7] 陈祥舟,刘梅,肖颖彬,等. 体外循环冠状动脉旁路移植术中采用微量晶体停搏灌注法与不停跳法的心肌保护效果比较[J]. 中国体外循环杂志, 2015,13(2):94-98.
- [8] 蔡巍巍,陈兴澎,王亚宏,等. 48 例高危冠心病体外循环辅助下不停跳冠状动脉搭桥术的临床分析[J]. 中国心血管病研究, 2013,11(9):657-659.
- [9] Petrie MC, Jhund PS, She L, *et al*. Ten-Year Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting According to Age in Patients With Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction: An Analysis of the Extended Follow-Up of the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) [J]. Circulation, 2016,134(18):1314-1324.
- [10] 陈德祥. 体外循环不停跳冠状动脉旁路移植术治疗重症冠心病的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2017,10(6):140-141.

(转第 53 页)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.01.09

体外循环中动脉路白细胞滤除对心脏手术后患者肺功能影响的随机对照研究

罗琳, 王丹, 李美霞, 陈梅珠

[摘要]:目的 评估体外循环(CPB)中动脉路白细胞(WBC)滤除对心脏手术后患者肺功能的影响。方法 择期 CPB 下行心脏瓣膜置换术患者 40 例,其中男 21 例,女 19 例,年龄 22~65 岁,ASA 分级 II 或 III 级,采用随机数字表法分为 2 组(n=20):对照组和试验组。对照组不使用 WBC 滤器,试验组在泵后动脉滤器前串连一个 WBC 滤器,复温前开放 WBC 滤器旁路,复温开始后关闭旁路并开始滤过外周血中的 WBC,直到 CPB 结束。分别采集患者 CPB 转机前(T1),主动脉开放后 10 min(T2),CPB 结束时(T3),CPB 结束后 12 h(T4)、24 h(T5)体内动脉血各 5 ml,检测血液中 WBC、中性粒细胞(NEU)计数和血清中肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素-6(IL-6)、血清丙二醛(MDA)和过氧化物歧化酶(SOD)含量;同时记录各时点呼吸参数、动脉血气,计算肺静态顺应性(Cstat)、氧合指数(OI)、呼吸指数(RI);比较两组术后机械通气时间、ICU 停留时间、氧饱和度下降率、肺感染发生率和住院时间。结果 与对照组比较,试验组在 T3~T5 时血中 WBC 及 NEU 计数明显减低($P<0.05$);试验组在 T2~T5 时血清 TNF- α 、IL-6、MDA 浓度和 RI 均降低,血清 SOD 浓度增高($P<0.05$);试验组在 T3~T5 时 Cstat、OI 增高($P<0.05$);试验组在术后机械通气时间、ICU 停留时间缩短,术后氧饱和度下降率均降低($P<0.05$)。结论 CPB 中动脉路 WBC 滤除可通过减少血液中活化的 WBC,减轻全身炎症反应,改善患者肺功能。

[关键词]: 白细胞滤器;体外循环;全身炎症反应;肺功能;心脏手术;瓣膜置换

Effects of leukocyte depletion from the arterial line during cardiopulmonary bypass on postoperative pulmonary function

Luo Lin, Wang Dan, Li Meixia, Chen Meizhu

Department of Anesthesiology, Haikou Municipal People's Hospital (Affiliated Haikou Hospital, Central South University Xiangya School of Medicine), Haikou 570208, China

[Abstract]: Objective To evaluate the effects of leukocyte depletion in the arterial line during cardiopulmonary bypass on postoperative pulmonary function in patients after cardiac surgery. **Methods** Forty patients aged 22–65 yr, with American Society of Anesthesiologists Physical Status II or III, scheduled for elective cardiac valve replacement surgery with CPB, were divided into two groups (n=20 each) by using a random number table. In experimental group (group LD), blood was filtered with a leukocyte depleting filter placed in the arterial line of the CPB circuit since the start of rewarming until the termination of CPB. Blood samples were taken before CPB (T1), ten minutes after aortic unclamping (T2), at the end of CPB (T3), 12 and 24 h after T3 (T4–5) to examine blood components and serum levels of TNF- α , IL-6, MDA and SOD. Meanwhile respiratory ventilation parameters and blood gas analyses were also recorded to calculate the static pulmonary compliance (Cstat), oxygenation index (OI) and respiratory index (RI). The mechanical ventilation time, ICU stay time, incidence of oxygen desaturation and pulmonary infection were compared between the two groups after surgery. **Results** Compared with control group (group C), WBC and NEU counts significantly decreased at T3–5 in group LD ($P<0.05$). The serum concentrations of TNF- α , IL-6, MDA and RI significantly decreased at T2–5, while the SOD concentrations increased at T2–5 ($P<0.05$). Cstat and OI increased at T3–5 in group LD ($P<0.05$), while the mechanical ventilation time, ICU stay time significantly decreased in group LD ($P<0.05$). **Conclusion** An arterial line leukocyte depletion during cardiopulmonary bypass can inhibit inflammatory responses and improve the postoperative pulmonary function after cardiopulmonary bypass.

[Key words]: Leukocyte depletion; Cardiopulmonary bypass; Systemic inflammatory response; Pulmonary function; Cardiac surgery; Valve replacement

基金项目: 海南省自然科学基金(817385)

作者单位: 570208 海口市,海口市人民医院(中南大学湘雅医学院附属海口医院)麻醉科(罗琳,王丹,李美霞,陈梅珠)

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)使得心脏手术得以安全实施,然而 CPB 引起的非感染性全身炎症反应(systemic inflammatory response, SIR)是患者术后发生各种并发症甚至死亡的重要原因^[1]。在 CPB 诱发的炎症反应中,白细胞(white blood cell, WBC)的激活,黏附和释放起着非常重要的作用,活化的 WBC 具有化学趋化性,可释放氧自由基和一些特殊的酶导致广泛的肺损伤,并且反应迅速,在 CPB 所致的炎性肺损伤中起极其关键的作用^[2-3]。WBC 滤过技术是用非药物方法滤除循环血液中活化的 WBC,从而减轻 CPB 诱发的全身炎症反应,减轻肺的急性炎症和肺水肿^[4],但是能否确实减轻患者术后肺损伤,减少相关并发症及改善预后,目前仍存争议^[5],本研究旨在评估 CPB 中动脉路 WBC 滤除对心脏手术后患者肺功能的影响,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究已获本院医学伦理委员会批准[2016-(伦审)-031],并与患者签署知情同意书。连续纳入心脏瓣膜置换术患者 40 例,年龄 22~65 岁,体质量指数 17~29,ASA 分级 II 或 III 级, NYHA 心功能分级 II 或 III 级,左室射血分数>50%,既往无心脏手术史,无慢性肺部疾病史,无感染性疾病和免疫系统疾病史,肝肾功能未见异常。采用随机数字表法分为 2 组(n=20):对照组(C 组)和试验组(LD 组)。

1.2 麻醉方法 入室前 30 min 肌肉注射东莨菪碱 0.01 mg/kg、吗啡 0.1 mg/kg。入室后开放外周静脉通道,监测心电图、血压及脉搏氧饱和度(SpO₂),桡动脉穿刺置管,监测有创动脉血压。麻醉诱导:静脉注射咪达唑仑 0.05 mg/kg,芬太尼 10~20 μg/kg,依托咪酯 0.2~0.3 mg/kg,维库溴铵 0.1 mg/kg。麻醉诱导后行气管内插管术,连接 Dräger Primus 麻醉机(德尔格 Dräger 德国)。呼吸机参数设置:吸入氧浓度 80%、呼吸频率 10~12 次/min、吸呼比 1:2、潮气量 6~8 ml/kg,使呼吸末二氧化碳分压维持在 35~45 mm Hg。术中静脉输注丙泊酚 4~8 mg/(kg·h)、芬太尼 10~20 μg/(kg·h)和维库溴铵 0.02~0.04 kg/min 维持麻醉,BIS 值维持 40~60。静脉输注多巴胺 2~10 μg/(kg·min)和硝酸甘油 0.2~1.0 μg/(kg·min),维持血流动力学稳定。右颈内静脉穿刺置管监测中心静脉压,术中监测鼻咽温度和直肠温度。

1.3 CPB 方法 选取胸部正中切口,切开心包前静

脉注射肝素 3 mg/kg,全身肝素化,待活化凝血时间(activated coagulation time, ACT)>480 s 后常规主动脉及上、下腔静脉插管,建立 CPB。CPB 均采用醋酸林格氏液加聚明胶肽预充,使用 stocker SC 型心肺转流机、Medtronic 膜式氧合器和 Stockert III 型变温水箱,非搏动性灌注,保持灌注流量在 2.2~2.6 L/(min·m²),维持灌注压在 50~80 mm Hg,CPB 期间采用 α 稳态维持酸碱、电解质平衡。

1.4 干预措施 C 组不使用 WBC 滤器,LD 组在泵后动脉滤器前串连一个 WBC 滤器(Pall LG6 型, Pall 公司,美国),复温前开放 WBC 滤器旁路,复温开始后关闭旁路并开始滤过外周血中的 WBC,直到 CPB 结束。

1.5 标本采集与检测 分别采集患者 CPB 转机前(T1),主动脉开放后 10 min(T2),CPB 结束时(T3),CPB 结束后 12 h(T4)、24 h(T5)体内动脉血各 5 ml,检测血液中 WBC 计数、中性粒细胞(neutrophil, NEU)计数和血清中肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-6、血清丙二醛(malonyldialdehyde, MDA)和过氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量:用酶联免疫 ELISA 法检测血清 TNF-α、IL-6 和 IL-10 血清浓度(上海酶联生物科技有限公司),用硫代硫酸钠法测定 MDA 浓度(南京建成生物工程研究所),黄嘌呤氧化酶法测定 SOD 活性(南京建成生物工程研究所)。同时记录各时点呼吸参数、动脉血气,计算肺静态顺应性(calculate the static lung compliance, Cstat)、氧合指数(oxygenation index, OI)、呼吸指数(respiratory index, RI)。

1.6 统计学方法 正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,重复测量设计的计量资料比较采用重复测量设计的方差分析,两组间比较用独立样本的 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。采用 SPSS 23.0 统计软件, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般结果 两组患者的一般情况和术中资料比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05);与对照组比较,试验组患者术后的机械通气时间、ICU 停留时间均缩短;血氧饱和度下降率较低,差异均有统计学意义(*P* < 0.05);两组患者术后肺感染发生率和住院时间比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

2.2 两组患者不同时点血液中 WBC、NEU 计数及血清中炎症细胞因子浓度的比较 与 T1 比较,两组患者在 T2~T5 时点血液中 WBC、NEU 计数和血清

表 1 两组患者临床资料 (n=20)

项目	对照组	试验组	t 值/x ² 值	P 值
年龄(岁)	46.70±12.14	47.45±11.83	-0.198	0.844
性别 男/女(n)	12/8	9/11	0.902	0.342
体质量指数(kg/m ²)	25.20±3.02	24.40±3.71	0.975	0.459
ASA 分级Ⅱ/Ⅲ(n)	13/7	15/5	0.476	0.490
左室射血分数(%)	59.45±5.64	58.35±4.64	0.674	0.505
主动脉阻断时间(min)	75.15±5.33	73.90±5.07	0.760	0.452
CPB 时间(min)	108.40±12.32	106.10±14.33	0.544	0.589
手术时间(min)	191.75±11.63	189.05±11.12	0.724	0.473
剩余机血回输量(min)	958.00±104.91	925.50±118.74	0.917	0.365
机械通气时间(h)	9.03±1.48	8.03±1.04	2.461	0.019
ICU 停留时间(h)	31.04±3.06	27.82±2.70	3.534	0.001
住院时间(d)	21.25±3.02	19.55±2.91	1.811	0.078
氧饱和度下降[n(%)]	12(60.0)	4(20.0)	5.104	0.024
肺感染[n(%)]	3(15.8)	2(10.0)	0.004	0.951

TNF- α 、IL-6、MDA 浓度均升高,血清 SOD 浓度降低($P<0.05$);与对照组比较,试验组患者在 T2~T5 时血中 WBC 及 NEU 计数明显减低($P<0.05$),试验组在 T2~T5 时血清 TNF- α 、IL-6、MDA 浓度均降低,血清 SOD 浓度增高($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者不同时点肺功能的比较 与 T1 比较,两组患者在 T2~T5 时点 Cstat 和 OI 均降低,而 RI 则增高($P<0.05$);与对照组比较,试验组患者在 T3~T5 时点 Cstat 和 OI 均增高($P<0.05$),试验组患者在 T2~T5 时点 RI 均降低($P<0.05$),见表 3。

3 讨论

CPB 诱发机体产生的 SIR 是患者术后并发多脏器功能障碍和死亡的重要原因,其中激活的 WBC 尤其是 NEU 起着非常关键的作用^[6]。研究发现 WBC 的激活是 CPB 术后机体损伤的始作俑者,围术期 WBC 特别是 NEU 水平的增高,与患者术后并发症的发生率及死亡率密切相关^[7]。WBC 为机体内重要的炎性细胞,激活后可与血管内皮黏附并发生脱颗粒作用,从而释放各种炎性介质,参与炎症反应和机体的损伤,并可涉及到多个器官,导致多器官功能不全,为肺损伤的关键病理过程^[8]。几乎所有 CPB 手术患者,术后均有不同程度的肺功能减退,活化的 WBC 黏附于肺毛细血管的内皮,并释放髓过氧化物酶和氧自由基等破坏肺的超微结构,使得肺毛细血管通透性增高,导致组织液外渗和间质水肿,从而影响肺的通气和换气功能^[9-10]。由于 WBC 的激活途

径广,其对机体的损伤机制复杂,一种药物仅能阻断一个或两个病理过程,目前临床尚无一种满意的药物能有效的抑制 CPB 导致的 SIR,减少患者术后的并发症^[11]。CPB 中使用 WBC 滤器的思路是早期排除活化的 WBC,从而预防其对机体的损害,WBC 滤膜能够机械去除活化的 WBC,减轻炎症反应,从根本上消除活化 WBC 对机体的有害作用。

TNF- α 是炎症级联反应的启动因子,在 CPB 诱发的 SIR 和肺损伤中起引导作用;IL-6 是促炎细胞因子,对炎性刺激最为敏感,是组织损伤的早期敏感指标;MDA 是膜脂质发生过氧化反应的终产物,会引起蛋白质、核酸等生命大分子的交联聚合,且具有细胞毒性;SOD 是机体防御氧自由基损伤的抗氧化酶,可反映机体清除氧自由基的能力^[12]。本研究发现,与 T1 比较,两组患者在 T2~T5 时点血液中 WBC、NEU 计数和血清 TNF- α 、IL-6、MDA 浓度均升高,血清 SOD 浓度降低($P<0.05$),提示在 CPB 过程中血液与异体表面接触后激发了炎症的级联反应。本研究在试验组,CPB 前于泵后动脉滤器前串连一个 Pall LG6 型 WBC 滤器(Pall 公司,美国),复温前开放 WBC 滤器旁路,复温开始后关闭旁路并开始滤过外周血中的 WBC,直到 CPB 结束。发现在 T2~T5 时血中 WBC 及 NEU 计数明显减低($P<0.05$),提示 WBC 滤器有效滤除了活化的 WBC 和 NEU;在 T2~T5 时血清 TNF- α 、IL-6、MDA 浓度均降低,血清 SOD 浓度增高($P<0.05$),提示 WBC 滤器可降低血浆中的炎性因子水平,减轻 CPB 诱发的

表 2 两组患者各时点 WBC、NEU 计数、血清 TNF- α 、IL-6、MDA、SOD 浓度的比较 (n=20, $\bar{x}\pm s$)

指标	分组	T1	T2	T3	T4	T5	F 值*	P 值*
WBC 计数($10^9/L$)	对照组	5.58 $\pm$ 1.58	8.83 $\pm$ 1.26	10.92 $\pm$ 1.40	12.80 $\pm$ 2.31	13.85 $\pm$ 2.34	155.458	<0.001
	试验组	5.35 $\pm$ 1.23	8.26 $\pm$ 1.56	9.36 $\pm$ 1.62	10.11 $\pm$ 1.69	10.73 $\pm$ 1.82	138.603	<0.001
	t 值	0.535	1.282	3.271	4.206	4.711		
	P 值	0.596	0.208	0.002	<0.001	<0.001		
NEU 计数 ($10^9/L$)	对照组	3.53 $\pm$ 1.50	5.73 $\pm$ 1.62	7.48 $\pm$ 1.61	8.86 $\pm$ 1.61	9.77 $\pm$ 1.57	1140.569	<0.001
	试验组	3.40 $\pm$ 1.22	5.35 $\pm$ 1.22	6.15 $\pm$ 1.22	6.88 $\pm$ 1.16	7.53 $\pm$ 1.17	529.873	<0.001
	t 值	0.312	0.837	2.956	4.468	5.117		
	P 值	0.757	0.408	0.005	<0.001	<0.001		
TNF- α (ng/L)	对照组	26.10 $\pm$ 4.65	30.28 $\pm$ 4.44	38.12 $\pm$ 4.78	34.01 $\pm$ 4.80	32.33 $\pm$ 4.62	106.969	<0.001
	试验组	25.23 $\pm$ 3.56	27.38 $\pm$ 3.44	33.33 $\pm$ 3.29	30.61 $\pm$ 4.28	27.04 $\pm$ 4.38	188.678	<0.001
	t 值	0.666	2.317	3.690	3.369	3.717		
	P 值	0.509	0.026	0.001	0.002	0.001		
IL-6(ng/L)	对照组	15.39 $\pm$ 2.09	37.90 $\pm$ 5.45	57.18 $\pm$ 6.11	47.01 $\pm$ 6.77	36.16 $\pm$ 6.27	207.808	<0.001
	试验组	14.72 $\pm$ 2.43	29.97 $\pm$ 4.25	41.37 $\pm$ 6.33	32.16 $\pm$ 5.58	23.02 $\pm$ 6.11	116.083	<0.001
	t 值	0.929	5.135	8.039	7.569	6.717		
	P 值	0.359	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
MDA(μ mol/L)	对照组	4.11 $\pm$ 0.33	7.93 $\pm$ 0.67	9.02 $\pm$ 1.21	6.69 $\pm$ 0.74	5.01 $\pm$ 0.82	292.194	<0.001
	试验组	4.05 $\pm$ 0.43	6.11 $\pm$ 0.87	7.15 $\pm$ 1.08	5.79 $\pm$ 1.01	4.22 $\pm$ 0.53	195.254	<0.001
	t 值	0.528	7.462	5.154	3.245	3.589		
	P 值	0.601	<0.001	<0.001	0.002	0.001		
SOD(U/L)	对照组	46.14 $\pm$ 6.22	39.17 $\pm$ 5.33	35.41 $\pm$ 5.87	38.52 $\pm$ 5.55	40.58 $\pm$ 5.64	217.490	<0.001
	试验组	45.12 $\pm$ 7.26	43.28 $\pm$ 6.50	40.11 $\pm$ 5.93	43.78 $\pm$ 7.26	45.73 $\pm$ 6.65	45.182	<0.001
	t 值	0.477	-2.183	-2.520	-2.578	-2.641		
	P 值	0.636	0.035	0.016	0.014	0.012		

注: * F 值 * P 值是与 T1 比较。

表 3 两组患者各时点 Cstat、OI 和 RI 的比较 (n=20, $\bar{x}\pm s$)

指标	分组	T1	T2	T3	T4	T5	F 值*	P 值*
Cstat(ml/cmH ₂ O)	对照组	25.43 $\pm$ 1.46	18.34 $\pm$ 1.65	16.47 $\pm$ 1.51	19.26 $\pm$ 1.59	22.49 $\pm$ 2.40	201.264	<0.001
	试验组	24.96 $\pm$ 1.79	19.16 $\pm$ 2.13	17.84 $\pm$ 1.67	20.97 $\pm$ 1.31	24.65 $\pm$ 2.87	228.458	<0.001
	t 值	0.909	-1.352	-2.721	-3.709	-2.590		
	P 值	0.369	0.185	0.010	0.001	0.014		
OI	对照组	415.99 $\pm$ 21.09	357.95 $\pm$ 19.65	339.06 $\pm$ 17.99	369.37 $\pm$ 17.12	405.12 $\pm$ 19.31	777.075	<0.001
	试验组	422.87 $\pm$ 20.79	368.88 $\pm$ 18.74	353.33 $\pm$ 18.83	383.19 $\pm$ 18.85	420.33 $\pm$ 17.08	449.150	<0.001
	t 值	-1.039	-1.800	-2.451	-2.428	-2.640		
	P 值	0.305	0.080	0.019	0.020	0.012		
RI	对照组	0.56 $\pm$ 0.02	0.74 $\pm$ 0.02	0.83 $\pm$ 0.03	0.73 $\pm$ 0.05	0.61 $\pm$ 0.04	452.835	<0.001
	试验组	0.55 $\pm$ 0.03	0.72 $\pm$ 0.02	0.81 $\pm$ 0.02	0.69 $\pm$ 0.04	0.57 $\pm$ 0.03	496.522	<0.001
	t 值	1.237	2.546	3.693	2.456	3.244		
	P 值	0.224	0.015	0.001	0.019	0.002		

注: * F 值 * P 值是与 T1 比较。

炎症反应。

Cstat 是反映肺顺应性的指标,数值越大顺应性越好。OI 是反映肺换气功能的指标,数值越大,肺换气功能越好。RI 是反映肺弥散功能的指标,可较准确的反映肺损伤程度,数值越高,肺弥散功能越差,肺损伤越严重^[13]。本研究中发现,与 T1 比较,两组患者在 T2~T5 时点 Cstat 和 OI 均降低,而 RI 则增高 ($P < 0.05$),表明 CPB 后不同时间点均对患者的肺功能产生影响。与对照组比较,试验组患者在 T3~T5 时点 Cstat 和 OI 均增高 ($P < 0.05$),试验组患者在 T2~T5 时点 RI 均降低 ($P < 0.05$),提示 WBC 滤器可通过滤除活化的 WBC 减轻 SIR 来提高肺的顺应性,改善肺的换气和弥散功能。而且术后试验组患者机械通气时间明显短于对照组,ICU 停留时间也明显短于对照组,血氧饱和度下降率也低于对照组,进一步证明了 CPB 中滤除活化的 WBC 能够改善患者肺功能,缩短患者机械通气时间和 ICU 停留时间。

综上所述,体外循环中动脉路 WBC 滤除可通过减少循环血液中活化的 WBC,减轻 SIR,改善患者肺功能。

参考文献:

- [1] 黎笔熙,朱水波,殷桂林,等. 盐酸戊乙奎醚对体外循环心脏手术患者全身炎症反应的影响[J]. 中国体外循环杂志,2016,14(4):222-225.
- [2] McDonald CI, Fraser JF, Coombes JS, *et al*. Oxidative stress during extracorporeal circulation[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2014, 46(6): 937-943.
- [3] 倪海峰,肖颖彬. 体外循环患者 T 淋巴细胞转录因子 T-bet 和 GATA3 的表达变化及意义[J]. 中华危重病急救医学,2017,

29(12):1107-1111.

- [4] Fujii Y. The potential of the novel leukocyte removal filter in cardiopulmonary bypass [J]. Expert Rev Med Devices, 2016, 13(1):5-14.
- [5] McQuilten ZK, Andrianopoulos N, van de Watering L, *et al*. Introduction of universal prestorage leukodepletion of blood components, and outcomes in transfused cardiac surgery patients[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 150(1): 216-222.
- [6] 胡金晓,王会颖,龙村,等. 经白细胞滤器过滤后剩余机血的变化及输注后对患者炎症反应的影响[J]. 中国体外循环杂志,2014,12(2):96-98.
- [7] 曾祥君,吴岳恒,种朋贵,等. 老年瓣膜置换术患者体外循环对 TNF- α 、IL-6 与中性粒细胞水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2017,37(11):2743-2744.
- [8] 吴彬,胡金晓,楼松,等. 白细胞滤器对体外循环剩余机血成分及炎性细胞因子影响的随机对照研究[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2014,21,(2):147-150.
- [9] 曾庆玲,唐培佳,徐月秀,等. 乌司他丁在婴幼儿体外循环时的抗炎和肺功能的保护作用[J]. 中国循环杂志,2014,29(10):819-822.
- [10] 杨玉齐,徐红亮,范顺阳,等. 不同预处理库存悬浮红细胞对婴幼儿体外循环后炎症因子水平及肺功能的影响[J]. 中华胸心血管外科杂志,2016,32(6):334-338.
- [11] Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, *et al*. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery[J]. N Engl J Med, 2015, 372(11): 997-1008.
- [12] Xiang H, Hu B, Li Z, *et al*. Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. Inflammation, 2014, 37(5): 1763-1770.
- [13] 郑澍河,李玉红,张昌峰,等. 右美托咪定对腹腔镜手术患者术后肺功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2017,37(5):555-557.

(收稿日期:2018-07-23)

(修订日期:2018-09-05)

(上接第 31 页)

- [21] 何建明. 蒙特利尔认知评估表与简易精神状态检查评定老年人轻度认知功能障碍的比较[J]. 中华老年医学杂志,2010,29(6):510-511.
- [22] Ziad S.Nasreddine, 高晶. 蒙特利尔认知评估量表:一个检测轻度认知功能障碍和早期痴呆的工具[J]. 中华神经科杂志,2012,45(2):135-137.
- [23] 李兴,闻大翔,陈杰,等. 老年患者术后认知功能障碍发生率及相关因素的多中心研究[J]. 临床麻醉学杂志,2009,25(8):652-654.
- [24] Fudickar A, Peters S, Stapelfeldt C, *et al*. Postoperative cognitive deficit after cardiopulmonary bypass with preserved cerebral oxygenation: a prospective observational pilot study[J]. BMC Anesthesiol, 2011, 11:7.
- [25] Hori D, Everett AD, Lee JK, *et al*. Rewarming rate during cardiopulmonary bypass is associated with releasing of glial fibrillary

acid protein[J]. Ann Thorac Surg, 2015, 100(4): 1351-1358.

- [26] Vedovelli L, Padalino M, D'Aronco S, *et al*. Glial fibrillary acidic protein plasma levels are correlated with degree of hypothermia during cardiopulmonary bypass in congenital heart disease surgery[J]. Interact CardioVasc Thorac Surg, 2017, 24(3): 436-442.
- [27] Hagen OA, Hoiseth LO, Roslin A, *et al*. Impact of norepinephrine on regional cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2016, 30(2): 291-296.
- [28] Schoen J, Meyerrose J, Paarmann H, *et al*. Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial[J]. Crit Care, 2011, 15(5): R218.

(收稿日期:2018-01-23)

(修订日期:2018-03-20)

· 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.01.10

黄连素激活核因子 E2 相关因子/血红素氧合酶-1 增强内皮细胞抗过氧化氢损伤

王 臻, 丁 慧, 杨 瑞

[摘要]:目的 探讨核因子 E2 相关因子(Nrf2)/血红素氧合酶-1(HO-1)是否参与黄连素(BBR)介导人脐静脉内皮细胞(HUVECs)抗过氧化氢(H_2O_2)引起的凋亡以及潜在的机制。方法 不同浓度 BBR(5 和 10 $\mu\text{mol/L}$)预处理细胞 12 h 后,应用 H_2O_2 (200 $\mu\text{mol/L}$, 4 h)构建细胞损伤模型, CCK-8 法检测细胞活性; TUNEL 标记凋亡细胞; DCFH-DA 检测细胞活性氧(ROS)水平; 免疫荧光法标记 Nrf2 细胞内的分布情况; Western blot 法检测 Nrf2/HO-1 通路和凋亡相关蛋白含量。此外, 应用干扰核糖核酸(siRNA)特异性阻断 Nrf2/HO-1 后, 重复上述检测。结果 相对于对照组, H_2O_2 降低细胞活性, 增加细胞凋亡及 ROS 水平($P < 0.05$)。不同浓度的 BBR 有效抑制上述变化, 且呈“剂量依赖性”($P < 0.05$)。同时, BBR 进一步促进 H_2O_2 导致的 Nrf2 核内移位及 HO-1 表达增加($P < 0.05$)。应用 siRNA 不仅可以显著抑制 Nrf2/HO-1 的活化, 而且明显逆转 BBR 对 HUVECs 的保护作用($P < 0.05$)。结论 BBR 通过激活 Nrf2/HO-1 通路, 增强 HUVECs 清除 ROS 的能力, 从而发挥抗 H_2O_2 损伤的作用。

[关键词]: 黄连素; 核因子 E2 相关因子/血红素氧合酶-1; 人脐静脉内皮细胞; 活性氧; 凋亡

Protective effects of Berberine on H_2O_2 -induced endothelial cell death through Nrf2/HO-1 pathway

Wang Zhen, Ding Hui, Yang Rui

Department of anesthesiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

Corresponding author: Yang Rui, Email: yangrui20008@163.com

[Abstract]: Objective To investigate whether berberine (BBR) could protect human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) against H_2O_2 -induced injury by activating nuclear factor erythroid 2-related factor 2/ heme oxygenase-1 (Nrf2/ HO-1) signaling pathway. **Methods** After pretreated with BBR (5 and 10 $\mu\text{mol/L}$) for 12 h, HUVECs cells were then insulted by H_2O_2 (200 $\mu\text{mol/L}$) for additional 4 h. The cell viability was evaluated by CCK-8 analysis. The apoptotic cells were measured with TUNEL staining. The cellular reactive oxygen species (ROS) was detected by DCFH-DA. The distribution of Nrf2 in cells was marked by immunofluorescence. Western blotting was used to analyze the proteins expression of Nrf2/HO-1 signaling pathway. Additionally, the detections above were repeated after Nrf2 siRNA treatment. **Results** Compared with control group, H_2O_2 decreased cell activity and increased apoptosis and ROS levels in HUVECs ($P < 0.05$). Different concentrations of BBR (5 and 10 $\mu\text{mol/L}$) effectively inhibited the changes above in a dose-dependent manner ($P < 0.05$). Meanwhile, BBR further enhanced the translocation of Nrf2 from cytoplasm to nucleus and the expression of HO-1, which was induced by H_2O_2 injury ($P < 0.05$). Nrf2 siRNA not only significantly inhibited the activation of Nrf2/HO-1, but also obviously reversed the protective effects of BBR on HUVECs ($P < 0.05$). **Conclusion** BBR promotes the ability of HUVECs to scavenge ROS by activating the Nrf2/HO-1 pathway in H_2O_2 -induced injury.

[Key words]: Berberine; Nuclear factor erythroid 2-related factor 2/ heme oxygenase-1;
Human umbilical vein endothelial cell; Reactive oxygen species; Apoptosis

伴随着全球人口的老龄化, 衰老相关性疾病

(特别是累及循环系统的) 正日益威胁着人类健康^[1]。内皮细胞在维持脉管系统稳态中具有关键作用^[2]。一旦暴露于有害因素, 内皮细胞将产生一系列改变, 统称为内皮功能障碍^[3], 这也是许多心血管疾病的(如动脉粥样硬化, 高血压和心力衰竭)发

基金项目: 陕西省科技研究发展计划 (2012K13-02-23)

作者单位: 710068 西安, 陕西省人民医院麻醉科(王 臻、丁慧、杨 瑞)

通讯作者: 杨 瑞, Email: yangrui20008@163.com

展的主要病理基础^[4-5]。研究表明,氧化应激和内皮功能之间存在相互作用,活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加则会导致内皮功能障碍^[6]。核因子 E2 相关因子(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是重要的抗氧化应激酶,主要通过调节血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)发挥作用^[7]。黄连素(berberine, BBR, 图 1A)是黄连的主要活性异喹啉生物碱成分,具有多效药理活性,包括抗菌、抗生素、抗炎和抗氧化特性^[8],特别是对心血管系统也有保护作用^[9]。现已证明,BBR 通过激活 Nrf2/HO-1 发挥神经保护^[10-11]及抗内毒素性休克^[12]的功效,然而对内皮细胞的作用未见报道。本研究采用人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)为研究对象,利用过氧化氢(H₂O₂)构建氧化应激条件下的凋亡损伤模型,观察 BBR 对其的保护作用及 Nrf2/HO-1 所扮演的角色,旨在为揭示 BBR 介导 HUVECs 抗氧化应激损伤提供新的理论基础。

1 材料与方法

1.1 主要材料和仪器 HUVECs 细胞株(美国); CCK-8 试剂盒(上海);细胞 ROS 检测试剂盒(上海);末端标记法(TUNEL)(德国);DAPI(美国);RPMI-1640 培养基和胎牛血清(美国);BBR 和青-链霉素双抗混合液(100×)(北京);细胞核蛋白与细胞浆蛋白抽提试剂盒(江苏);Nrf2 和 HO-1 抗体(美国);Cy3 标记的山羊抗兔 IgG 二抗(西安);核纤层蛋白 B(Lamin B)和 β -肌动蛋白(β -actin)抗体以及 Nrf2 siRNA(美国);辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠和羊抗兔二抗(北京);3111 型 CO₂ 细胞培养箱(美国);SpectraMax M5 型多功能酶标仪(美国);FV10i 激光共聚焦显微镜(日本);ChemiDoc XRS+(Universal Hood II)型 Western blot 蛋白分离及成像系统(美国)。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 HUVECs 培养于含 10%胎牛血清及 1%双抗混合液的 RPMI-1640 培养基中,培养条件为 37℃、CO₂ 体积分数 5%的饱和湿环境。隔天换液,待细胞生长达 90%左右传代(0.25%胰酶)。取对数生长期的细胞为实验对象,达 80%左右后给予干预。

1.2.2 实验分组和药物处理 实验分为以下 4 组:①Control 组;②H₂O₂ 处理组;③H₂O₂ + L-BBR(5 μ mol/L)组;④H₂O₂ + H-BBR(10 μ mol/L)组。根据之前的研究构建 H₂O₂ 损伤模型^[13]。BBR 溶于二甲亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)中,4℃保存,用时

以 RPMI-1640 培养基稀释成工作液(DMSO 浓度低于 1%),根据分组预处理 12 h。

1.2.3 细胞活力测定 以 0.5×10⁵个/孔的密度于 96 孔板中接种细胞,每组设 5 个复孔。分别给予不同处理,弃去培养基,PBS 洗 3 次。倒置显微镜观察后,每孔加入 100 μ l 的 RPMI-1640 和 10 μ l 的 CCK-8 试剂,37℃孵育 2 h 后,于 450 nm 波长处测定吸光值。

1.2.4 细胞凋亡检测 以 0.5×10⁵个/孔的密度于 24 孔板内制作细胞爬片,并给予不同处理后,4%的多聚甲醛室温固定 15 min,并用含 1%的 Triton X-100 溶液进行细胞破膜 10 min。严格按照试剂盒步骤对细胞进染色。50%甘油封片后用计算随机 10 个视野中的细胞凋亡率(凋亡率%=绿色细胞数/蓝色细胞数×100%)。

1.2.5 ROS 含量测定 按照 1:1 000 比例用无血清培养液稀释 DCFH-DA(二氯荧光素),使其终浓度为 10 μ mol/L。取一定量的上述工作液覆盖于处理后的细胞爬片,37℃避光孵育 30 min。于 488 nm 激发波长和 525 nm 发射波长处,测定荧光强度,单纯 DCFH-DA 溶液用做调零,Image J 分析结果,空白处理组的值设为“1”,各组值与之相后比表示。

1.2.6 荧光染色 调整细胞密度为 0.5×10⁵个/ml,接种至装有盖玻片的 24 孔板中。常规培养,待细胞稳定,并给予药物处理。弃去培养基,4%多聚甲醛室温固定 15 min,1%的 TritonX-100 破膜 15 min,5%的牛血清白蛋白封闭 30 min,PBS 洗 3 次,加入一定比例稀释的 Nrf2 抗体(1:200),4℃过夜。随后,PBS 洗 3 次,加入 Cy3 标记的山羊抗兔 IgG 二抗(1:200),室温避光孵育 30 min,DAPI 复染细胞核 10 min,封片后用激光共聚焦显微镜下观察染色结果,并用 Image J 分析结果。

1.2.7 细胞转染 严格按照试剂说明书,对细胞进行操作,转染 48 h 后,Western blot(免疫印迹法)检测目的蛋白的表达情况^[14]。

1.2.8 Western blotting 分析 细胞处理后,预冷的 PBS 洗 3 次,并用清洁的细胞刮收集,高速离心并尽可能洗净上清液。根据操作手册步骤提取细胞核蛋白液。分别定量后,高温变性,行 SDS-PAGE(聚丙烯酰胺凝胶电泳),将蛋白质转移至硝酸纤维素膜上,加入含 5%脱脂奶粉的 TBST(洗涤缓冲液)中,室温封闭 1.5 h,分别用一定浓度的一抗(Nrf2、HO-1 和 β -actin 为 1:1 000)4℃孵育过夜。加入相应的二抗(1:5 000)室温孵育 1.5 h,电化学发光法显影,并用软件分析蛋白的相对表达量。

1.3 统计学方法 所有实验操作均重复 3 次。以

SPSS 13.0 统计软件行统计分析,实验结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm SD$)表示。采用单因素方差分析(one-way ANOVA)比较差异,进一步采用 LSD 法组间比较。 $P<0.05$ 说明有统计学意义。

2 结果

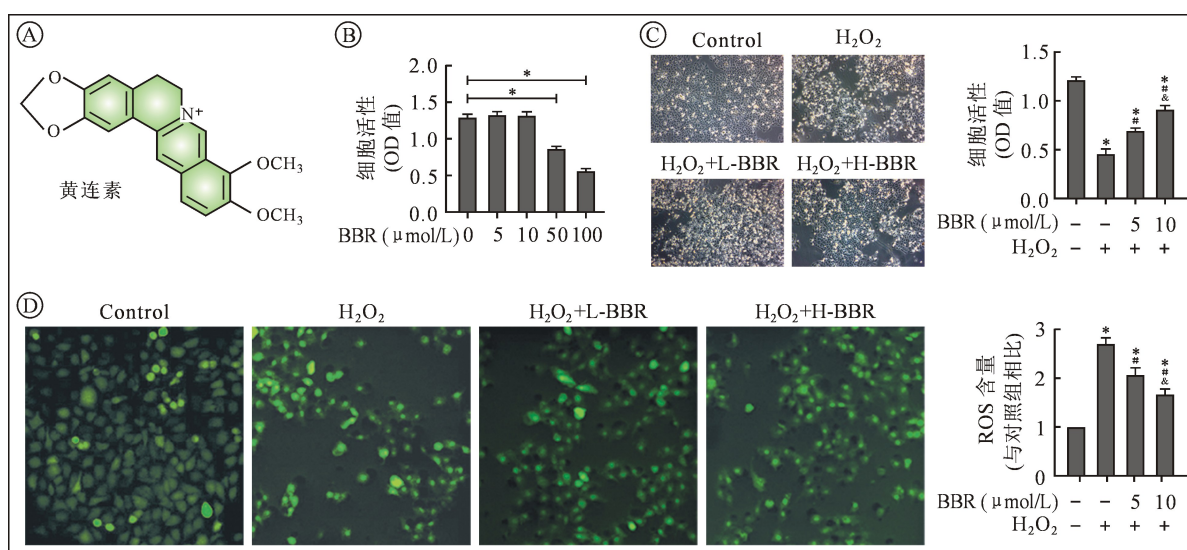
2.1 BBR 对 H_2O_2 诱导 HUVECs 损伤后细胞活力及 ROS 的影响 实验结果显示,不同浓度 BBR(5、10、50、100 $\mu\text{mol/L}$)处理 HUVECs 细胞 24 h 后,CCK-8 检测发现,BBR 在浓度剂量超过 50 $\mu\text{mol/L}$ 时,各组吸光度(optical density, OD)显著降低($P<0.05$),提示 BBR 对细胞产生毒性作用,因此选择 5 和 10 $\mu\text{mol/L}$ 用于后续实验(图 1B)。 H_2O_2 明显抑制 HUVECs 增殖,与对照组相比,细胞表现为变圆、碎裂、折光性增强,并可见大量悬浮体;BBR 预处理 12 h 有效缓解上述损伤情况($\times 200$,图 1C)。CCK-8 结果进一步提示,模型组细胞活性明显降低,BBR 干预增加各损伤组的 OD 值,并呈“剂量依赖性”,以 10 $\mu\text{mol/L}$ H-BBR 组作用最为明显($P<0.05$,图 1C)。此外,如图 1D 所示, H_2O_2 提高 HUVECs 中 ROS 的水平,表现为绿色荧光亮度增加,BBR 预处理则显著降低其表达含量($P<0.05$,图 1D)。以上结果提示,BBR 对 H_2O_2 诱导的 HUVECs 损伤具有一定的保护作用。

2.2 BBR 对 H_2O_2 诱导 HUVECs 损伤后细胞凋亡的

影响 TUNEL 染色显示, H_2O_2 (200 $\mu\text{mol/L}$)处理 4 h 后, HUVECs 中绿色荧光所占的比例明显增加(图 2),应用 BBR(5 和 10 $\mu\text{mol/L}$)预处理 12 h 有效降低细胞凋亡率,差异具有统计学意义($P<0.05$,图 2),说明 BBR 能显著抑制 H_2O_2 诱导 HUVECs 发生细胞凋亡。

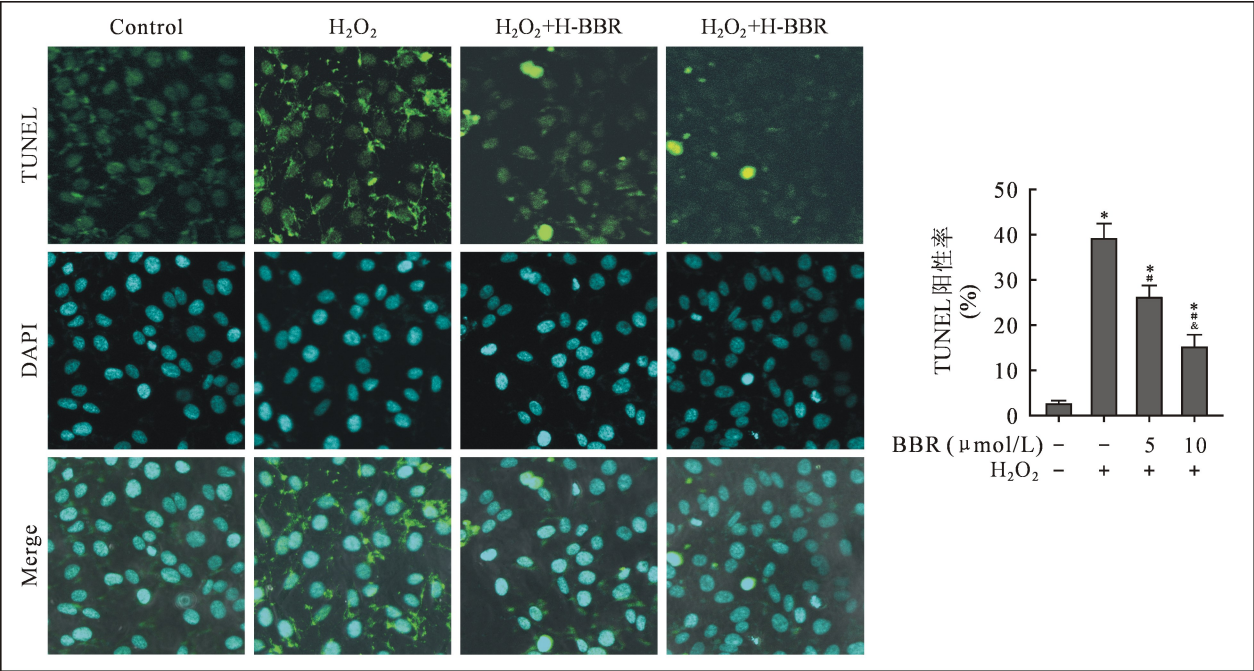
2.3 BBR 对 H_2O_2 诱导 HUVECs 损伤后细胞 Nrf2/HO-1 通路的影响 Nrf2/HO-1 是重要的细胞抗氧化应激调控通路,参与多种疾病病理过程^[7]。本研究显示, H_2O_2 作用后, HUVECs 中 Nrf2/HO-1 通路被部分激活,表现为 Nrf2 的荧光信号核内转移;BBR 处理后, Nrf2 转位进一步增强($P<0.05$,图 3)。Western blot 检测同时证实, H_2O_2 增加 Nrf2 在核内的表达,并降低其在细胞质内的含量;BBR 处理后趋势更加明显。此外,作为 Nrf2 重要的下游蛋白, HO-1 在 H_2O_2 作用下明显上调, BBR 则进一步提高其水平($P<0.05$,图 4)。以上结果证明, BBR 可以有效激活 H_2O_2 诱导 HUVECs 损伤过程中 Nrf2/HO-1 通路的活性。

2.4 抑制 Nrf2 对 BBR 保护 HUVECs 抗 H_2O_2 损伤的影响 为了探讨 Nrf2/HO-1 在 BBR 介导 HUVECs 抗 H_2O_2 损伤中的作用,实验应用 Nrf2 siRNA 预先降低 Nrf2 的活性。结果显示,①单纯 Nrf2 siRNA 对 HUVECs 未见明显毒性($P>0.05$,图 5A)。在细胞核及细胞质水平, Nrf2 siRNA 均能显著降低



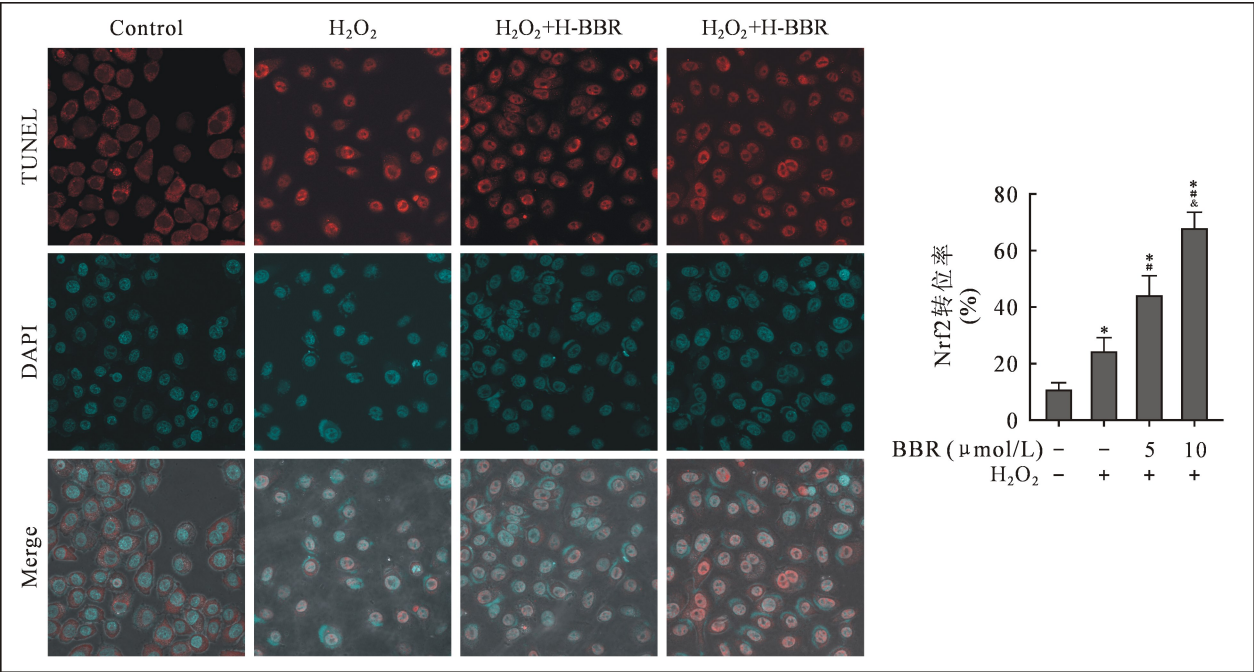
注: A 为 BBR 分子结构; B 为不同浓度 BBR(5、10、50 和 100 $\mu\text{mol/L}$)对 HUVECs 的毒性作用; C 为不同浓度 BBR(5 和 10 $\mu\text{mol/L}$)对 H_2O_2 诱导 HUVECs 损伤后细胞形态($\times 200$)及各组活性检测结果统计学图; D 为不同浓度 BBR(5 和 10 $\mu\text{mol/L}$)对 H_2O_2 诱导 HUVECs 损伤后细胞 ROS 变化及各组检测结果统计学图。标尺代表 50 μm 。* $P<0.05$, 与对照组相比; # $P<0.05$, 与 H_2O_2 组相比; & $P<0.05$, 与 H_2O_2 +L-BBR(5 $\mu\text{mol/L}$)组相比。

图 1 不同浓度 BBR 对 H_2O_2 诱导 HUVECs 损伤后细胞活力及 ROS 的影响



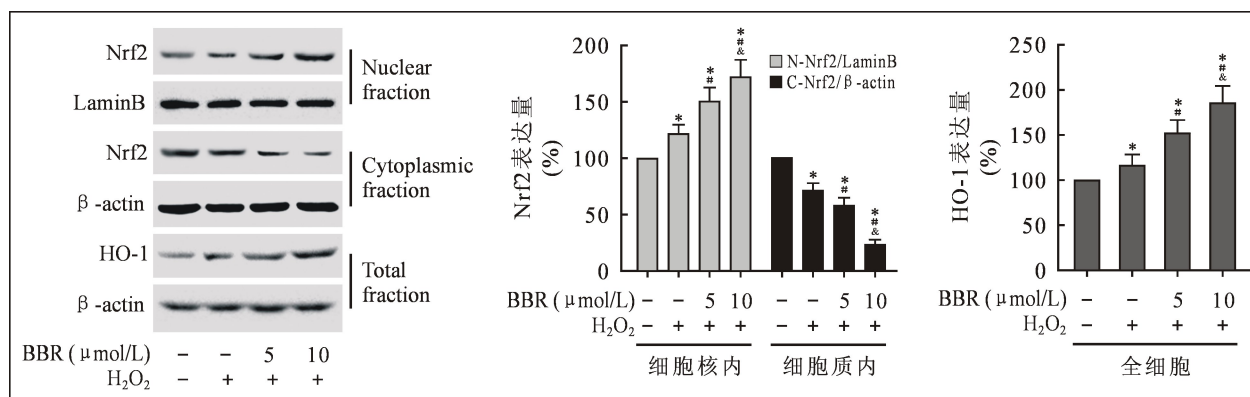
注:左图为 TUNEL 荧光染色镜下照片,绿色荧光代表凋亡细胞,蓝色荧光代表细胞核,标尺代表 50 μm ;右图为细胞凋亡率统计学分析图。* $P < 0.05$,与对照组相比;# $P < 0.05$,与 H_2O_2 组相比;& $P < 0.05$,与 $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{L-BBR}$ (5 $\mu\text{mol/L}$) 组相比。

图 2 不同浓度 BBR 对 H_2O_2 诱导 HUVECs 损伤后细胞凋亡的影响



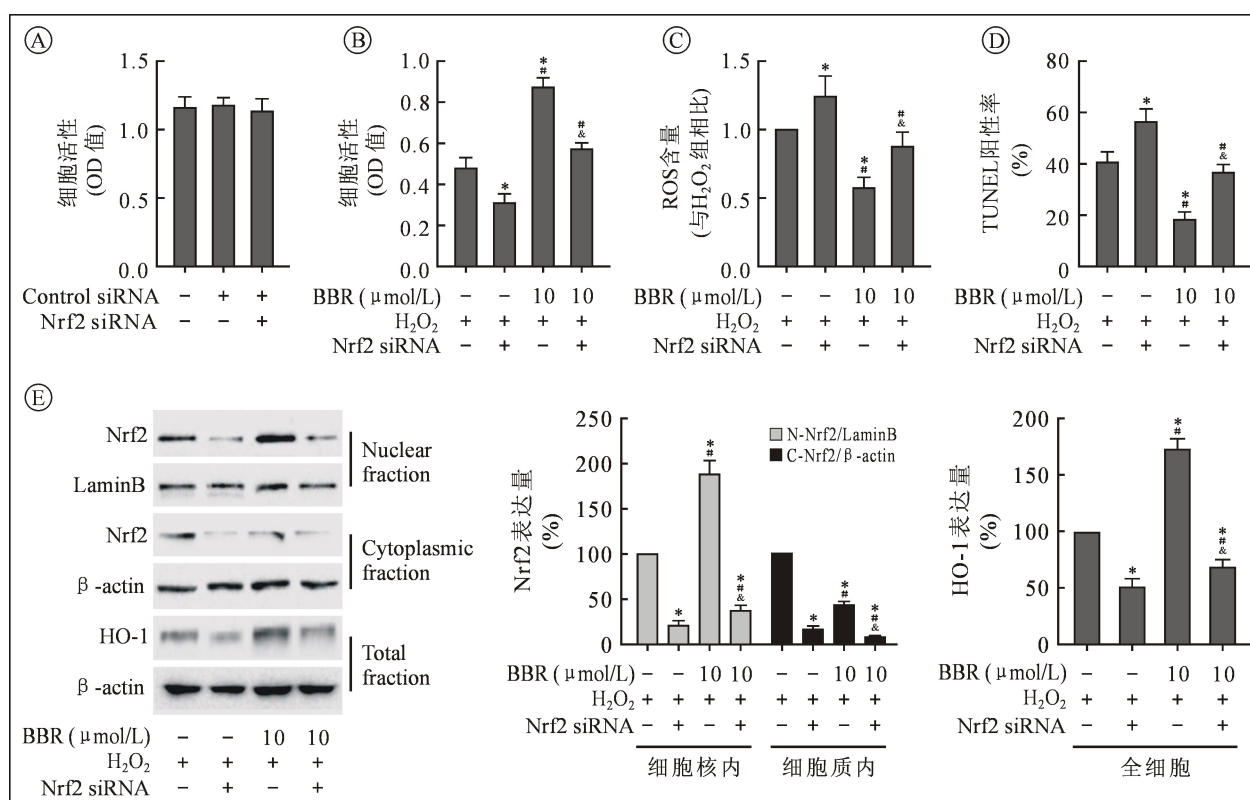
注:左图为 Nrf2 荧光染色镜下照片,红色荧光标记细胞内 Nrf2 蛋白,蓝色荧光代表细胞核,标尺代表 50 μm ;右图为细胞 Nrf2 转移率统计学分析图。* $P < 0.05$,与对照组相比;# $P < 0.05$,与 H_2O_2 组相比;& $P < 0.05$,与 $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{L-BBR}$ (5 $\mu\text{mol/L}$) 组相比。

图 3 不同浓度 BBR 对 H_2O_2 诱导 HUVECs 损伤后细胞 Nrf2 分布的影响



注:左图为各组细胞中 Nrf2 和 HO-1 关键蛋白的典型条带,右图为 Nrf2 和 HO-1 蛋白变化的统计学分析图。* $P < 0.05$, 与对照组相比;# $P < 0.05$,与 H₂O₂ 组相比;§ $P < 0.05$,与 H₂O₂+L-BBR (5 μmol/L) 组相比。

图 4 不同浓度 BBR 对 H₂O₂ 诱导 HUVECs 损伤后细胞 Nrf2 和 HO-1 表达的影响



注:①为单纯 Nrf2 siRNA 对细胞活性的影响;联合 BBR 和 H₂O₂ 处理后,②为各组细胞活性分析图,③为各组细胞裂解液中 ROS 活性分析图,④为各组细胞凋亡率变化分析图,⑤为各组细胞中 Nrf2 及 HO-1 关键蛋白的变化。* $P < 0.05$,与 H₂O₂ 组相比;# $P < 0.05$,与 H₂O₂+Nrf2 siRNA 组相比;§ $P < 0.05$,与 H₂O₂+H-BBR (10 μmol/L) 组相比。

图 5 抑制 Nrf2 对 BBR 保护 HUVECs 抗 H₂O₂ 损伤的影响

Nrf2 表达含量 ($P < 0.05$, 图 5⑤)。抑制 Nrf2 活化后, H₂O₂ 的损伤作用明显增强。如图 5①所示, 相对于 H₂O₂ 处理组, H₂O₂+Nrf2 siRNA 组 OD 值更低 ($P < 0.05$, 图 5②); ②细胞 ROS 活性更强 ($P < 0.05$, 图 5③); ③细胞 TUNEL 阳性率更高 ($P < 0.05$, 图 5④)。同时, 降低 Nrf2 活性有效逆转了 BBR 对 H₂O₂

损伤 HUVECs 后的保护作用, 表现在 H₂O₂+BBR+Nrf2 siRNA 处理组中 OD 值降低 ($P < 0.05$, 图 5②)、细胞 ROS 活性增强 ($P < 0.05$, 图 5③)、凋亡率升高 ($P < 0.05$, 图 5④)。此外, Western blot 结果显示, 联合应用 BBR 和 Nrf2 siRNA 可以进一步减少 Nrf2 及下游 HO-1 的表达程度 ($P < 0.05$, 图 5⑤)。

上述结果揭示,抑制 Nrf2 通路可以明显降低 BBR 对 H_2O_2 诱导 HUVECs 损伤的保护作用。

3 讨论

血管内皮细胞是心血管系统重要的组成部分,其损伤后可导致炎性细胞浸润、血管平滑肌增殖等病理状态,这是多种疾病的发病基础^[4]。氧化应激反应是指机体组织或细胞内的氧自由基生成增加或清除减少,导致 ROS 在体内或细胞内蓄积从而引起的氧化损伤过程^[15]。生理条件下,氧自由基和机体相应的清除功能处于动态平衡,如果抗氧化系统作用减弱,就会产生氧化活性物堆积,可以引起内皮功能障碍^[16-17]。有效的逆转上述过程是治疗相关疾病,并提高患者生存率的有效途径。因此,探索新型的抗内皮细胞氧化应激损伤方法以及潜在的调控机制,成为目前该领域研究的热点。

BBR 又称小檗碱,是从毛茛科植物(如黄连、黄柏、三颗针)的根茎中提取的活性碱成分,它具有多种药理学作用,包括抗菌、抗糖尿病、抗癌活性等^[8]。近年来,BBR 对心血管系统疾病转归的影响受到了广泛的重视。Zhao 等人^[18]的研究结果证实,BBR 通过调控内质网应激相关蛋白显著降低缺血再灌注损伤后的心肌梗死面积,改善心脏功能,并抑制心肌细胞凋亡和应激反应。此外研究发现,BBR 疗法通过腺苷酸活化蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白途径抑制心肌自噬和细胞凋亡,部分缓解术后患者的心肌损伤^[19]。重要的是,研究表明,BBR 对高脂、高糖诱导的血管内皮细胞损伤具有保护作用,其机制与调控一氧化氮分泌以及细胞外信号调节激酶通路有关。综上,BBR 具有广泛的药理学作用以及多种分子调控机制,在心血管系统疾病的治疗过程中发挥大的作用;然而,其对不同因素诱导的内皮细胞损伤的保护机制仍需深入研究。因此,本实验以常用的氧化应激诱导剂 H_2O_2 构建 HUVECs 损伤模型,探讨 BBR 对其保护作用。结果显示, H_2O_2 (200 $\mu\text{mol/L}$) 处理 4 h,引起细胞活性降低和细胞凋亡。结合 DCFH-DA 检测发现,上述过程中伴随着大量 ROS 产生,这与之前的研究相一致^[13, 20]。不同浓度的 BBR (5 和 10 $\mu\text{mol/L}$) 呈“剂量依赖性”地有效清除细胞内 ROS 含量,进一步降低凋亡率,以增加细胞活性,说明 BBR 通过抑制氧化应激反应介导 HUVECs 抗 H_2O_2 损伤过程。

Nrf2 属于碱性亮氨酸拉链转录激活因子家族成员,是体内分布广泛、作用最强的抗氧化应激活性蛋

白^[21]。生理情况下,Nrf2 通常与细胞质内的 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1 (Kelch-like ECH-associated protein-1, Keap1) 结合,由胞内的泛素化途径进行降解,以保持 Nrf2 处于低水平的非活化状态^[22]。一旦细胞受到损伤,Nrf2 自身会发生磷酸化,随后 Nrf2 与 Keap1 解离,Nrf2 向细胞核内移位,后与抗氧化应激反应元件作用,启动下游抗氧化或抗炎蛋白的表达^[23]。HO-1 是由 Nrf2 调节的重要抗氧化蛋白,参与血管多种疾病的发生与发展^[24]。Chen 等发现外源性给予黄芩苷可以通过激活 Nrf2 及其下游分子降低高血糖引起的 HUVECs 氧化应激损伤反应^[25]。重要的是,BBR 可以激活 Nrf2/HO-1,减轻细胞氧化应激损伤,介导神经保护^[11, 26]或者肝保护^[27]过程。上述发现强烈提示,BBR 可能通过类似的机制在 HUVECs 损伤中发挥作用。本实验中, H_2O_2 诱导 HUVECs 损伤后,细胞内 Nrf2 核转位明显增强,下游 HO-1 蛋白表达增加。说明 Nrf2/HO-1 参与氧化应激导致的 HUVECs 损伤,这种激活可能是细胞的内在保护机制。应用 BBR 预处理则进一步提高上述保护效应,提示 BBR 可能通过 Nrf2/HO-1 活化发挥保护作用。此外,特异性 siRNA,不仅有效抑制目标及其下游蛋白 HO-1 的表达和活化,而且明显减弱 BBR 对 HUVECs 的保护作用,提示 BBR 部分通过上调 Nrf2/HO-1 介导 HUVECs 抗 H_2O_2 诱导的氧化应激损伤。

综上所述,BBR 具有明显的 HUVECs 保护作用,该作用一定程度上与激活 Nrf2/HO-1 信号通路,并进而提高细胞清除 ROS 的能力,以减轻氧化应激诱导的凋亡有关(图 6);然而,BBR 保护 HUVECs 的具体作用机制尚未完全阐明,仍需深入研究。

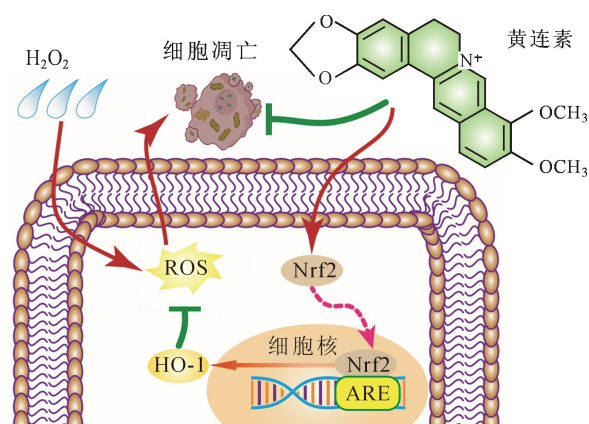


图 6 黄连素激活 Nrf2/HO-1 介导内皮细胞抗 H_2O_2 损伤机制的模式图

参考文献:

- [1] Paneni F, Diaz Canestro C, Libby P, *et al.* The aging cardiovascular system; understanding it at the cellular and clinical levels [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(15): 1952-1967.
- [2] Forstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. Circ Res, 2017, 120(4): 713-735.
- [3] Eelen G, de Zeeuw P, Treps L, *et al.* Endothelial cell metabolism [J]. Physiol Rev, 2018, 98(1): 3-58.
- [4] Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium; pathophysiological basis and clinical perspectives [J]. Physiol Rev, 2011, 91(1): 327-387.
- [5] 郭震, 李欣, 徐凌峰, 等. 体外循环搏动灌注额外附加能量对血管内皮功能影响的研究 [J]. 中国体外循环杂志, 2018, 16(2): 67-71.
- [6] Drummond GR, Selemidis S, Griendling KK, *et al.* Combating oxidative stress in vascular disease; NADPH oxidases as therapeutic targets [J]. Nature reviews Drug discovery 2011, 10(6): 453-471.
- [7] Kloska D, Kopacz A, Piechota-Polanczyk A, *et al.* Nrf2 in aging - Focus on the cardiovascular system [J]. Vascu pharmacol, 2019, 112: 42-53.
- [8] Wang K, Feng X, Chai L, *et al.* The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects [J]. Drug Metab Rev, 2017, 49(2): 139-157.
- [9] Allijn IE, Czarny BMS, Wang X, *et al.* Liposome encapsulated berberine treatment attenuates cardiac dysfunction after myocardial infarction [J]. J Control Release, 2017, 247: 127-133.
- [10] Hsu YY, Tseng YT, Lo YC. Berberine, a natural antidiabetes drug, attenuates glucose neurotoxicity and promotes Nrf2-related neurite outgrowth [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 272(3): 787-796.
- [11] Zhang C, Li C, Chen S, *et al.* Berberine protects against 6-OH-DA-induced neurotoxicity in PC12 cells and zebrafish through hormetic mechanisms involving PI3K/AKT/Bcl-2 and Nrf2/HO-1 pathways [J]. Redox Biol, 2017, 11: 1-11.
- [12] Mo C, Wang L, Zhang J, *et al.* The crosstalk between Nrf2 and AMPK signal pathways is important for the anti-inflammatory effect of berberine in LPS-stimulated macrophages and endotoxin-shocked mice [J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(4): 574-588.
- [13] Han J, Pan XY, Xu Y, *et al.* Curcumin induces autophagy to protect vascular endothelial cell survival from oxidative stress damage [J]. Autophagy, 2012, 8(5): 812-825.
- [14] Niu T, Xuan R, Jiang L, *et al.* Astaxanthin induces the Nrf2/HO-1 antioxidant pathway in human umbilical vein endothelial cells by generating trace amounts of ROS [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(6): 1551-1559.
- [15] Eelen G, de Zeeuw P, Simons M, *et al.* Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature [J]. Circ Res, 2015, 116(7): 1231-1244.
- [16] 刘斌, 彭军. 氧化应激和肺动脉高压血管重构 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(6): 539-542.
- [17] Poer JS, Min W, Bradley JR. Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death [J]. Annu Rev Pathol, 2009, 4: 71-95.
- [18] Zhao GL, Yu LM, Gao WL, *et al.* Berberine protects rat heart from ischemia/reperfusion injury via activating JAK2/STAT3 signaling and attenuating endoplasmic reticulum stress [J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(3): 354-367.
- [19] Qing Y, Dong X, Hongli L, *et al.* Berberine promoted myocardial protection of postoperative patients through regulating myocardial autophagy [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105: 1050-1053.
- [20] Mantzaris MD, Bellou S, Skiada V, *et al.* Intracellular labile iron determines H2O2-induced apoptotic signaling via sustained activation of ASK1/JNK-p38 axis [J]. Free Radic Biol Med, 2016, 97: 454-465.
- [21] Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2013, 53: 401-426.
- [22] Taguchi K, Fujikawa N, Komatsu M, *et al.* Keap1 degradation by autophagy for the maintenance of redox homeostasis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(34): 13561-13566.
- [23] Yamamoto M, Kensler TW, Motohashi H. The KEAP1-NRF2 system: a thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis [J]. Physiol Rev, 2018, 98(3): 1169-1203.
- [24] Paine A, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, *et al.* Signaling to heme oxygenase-1 and its anti-inflammatory therapeutic potential [J]. Biochem Pharmacol, 2010, 80(12): 1895-1903.
- [25] Chen G, Chen X, Niu C, *et al.* Baicalin alleviates hyperglycemia-induced endothelial impairment 1 via Nrf2 [J]. J Endocrinol, 2018. [Epub ahead of print]
- [26] Yerra VG, Kalvala AK, Sherkhane B, *et al.* Adenosine monophosphate-activated protein kinase modulation by berberine attenuates mitochondrial deficits and redox imbalance in experimental diabetic neuropathy [J]. Neuropharmacology, 2018, 131: 256-270.
- [27] Mahmoud AM, Hozayen WG, Ramadan SM. Berberine ameliorates methotrexate-induced liver injury by activating Nrf2/HO-1 pathway and PPARγ, and suppressing oxidative stress and apoptosis in rats [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 94: 280-291.

(收稿日期: 2018-09-17)

(修订日期: 2018-11-19)

· 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.01.11

四氢姜黄素对 H9c2 细胞缺血再灌注损伤的影响及机制研究

冯建梅,冯建宇,吴 岩,翟蒙恩,冯 笑,金振晓,曹 磊

[摘要]:目的 探究四氢姜黄素(THC)预处理能否减轻 H9c2 细胞缺血再灌注损伤(IRI)并探究其相关机制。**方法** H9c2 细胞置于缺血液中处理 1 h,再更换至正常 DMEM 细胞培养基中 4 h 模拟在体心肌 IRI。缺血液处理前 24 h 加入 THC。将培养细胞分为以下 4 组:对照(Control)组;THC 预处理(THC)组;模拟缺血再灌注(SIR)组;THC+SIR(THC+SIR)组。再灌注 4 h 后检测各组 H9c2 细胞活力、活性氧(ROS)产量、丙二醛(MDA)含量、超氧化物歧化酶(SOD)与谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性、凋亡率、Bax、Bcl-2 和 Caspase-3 蛋白表达情况。**结果** 与 SIR 组相比,THC 可明显增加细胞活力、Bcl-2 表达、SOD 与 GSH-Px 活力;降低凋亡率、Bax 与 Caspase-3 表达、ROS 产量和 MDA 含量(均 $P < 0.05$)。**结论** THC 预处理可通过降低氧化应激和凋亡,最终减轻 H9c2 细胞 IRI。

[关键词]: 四氢姜黄素;细胞;缺血再灌注损伤;凋亡;氧化应激;预处理

Protective effects of tetrahydrocurcumin on myocardial ischemia reperfusion injury of H9c2 cells

Feng Jianmei, Feng Jianyu, Wu Yan, Zhai Meng'en, Feng Xiao, Jin Zhenxiao, Cao Lei

Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China; Department of Cardiology, Xi'an Electric Power Center Hospital, Shaanxi Electric Power Company, Shaanxi Xi'an 710032, China

Corresponding author: Jin Zhenxiao, Email: 13571921011@163.com

Cao Lei, Email: lelegou1982@163.com;

[Abstract]: Objective To investigate the protective effects and underlying mechanisms of tetrahydrocurcumin (THC) pretreatment on ischemia reperfusion injury (IRI) of H9c2 cells. **Methods** To mimic the in vivo ischemia reperfusion model, H9c2 cells were exposed to an ischemic buffer for 1 h followed by serum-free DMEM for 4 h. Prior to this procedure, cells were treated with or without THC. They were divided into four groups: Control group, THC group, SIR group and SIR+THC group, respectively. Four hours after the reperfusion, cell viability, reactive oxygen species (ROS) production, malonaldehyde (MDA) content, activities of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) as well as the expression levels of Bax, Bcl-2 and Caspase-3 were measured in each group. **Results** Compared with SIR group, THC pretreatment increased the cell viability, the expression of Bcl-2 and the activities of SOD and GSH-Px in H9c2 cells. In addition, THC also significantly decreased the apoptotic ratio, the expression of Bax and Caspase-3, ROS production and MDA content. **Conclusion** THC pretreatment could effectively attenuate myocardial IRI by reducing SIR-induced oxidative stress and apoptosis.

[Key words]: Tetrahydrocurcumin; Cell; Myocardial ischemia reperfusion injury; Apoptosis; Oxidative stress; Pretreatment

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81570231)

作者单位: 710038 西安,空军军医大学唐都医院麻醉科(冯建梅);710032 西安,空军军医大学西京医院心血管外科(冯建宇、吴 岩、翟蒙恩、冯 笑、金振晓);710032 西安,西安电力中心医院心内科(曹 磊)

通讯作者: 金振晓, Email: 13571921011@163.com

曹 磊, Email: lelegou1982@163.com

以冠状动脉支架和冠状动脉旁路移植术为主的再灌注技术在临床上已经广泛应用,但冠状动脉粥样硬化性心脏病仍然是世界上多数国家致死的主要原因之一^[1]。及时恢复缺血区域血流是减少心肌组织损伤最有效的方案之一,但缺血心肌组织恢复血流后,活性氧(reactive oxygen species, ROS)随之大量产生,继而加重心肌细胞凋亡和坏死,这种现象

称为心肌缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)^[2]。清除缺血再灌注过程中产生的过量自由基是减轻心肌 IRI 的有效策略之一。四氢姜黄素(tetrahydrocurcumin, THC)是姜黄素在体内的主要代谢物之一,具有多种药理作用,如抗炎、抗氧化和心肌保护作用^[3-5]。但 THC 是否能够减轻心肌细胞 IRI 尚未见报道且机制不明。本研究拟于离体细胞水平观察 THC 预处理对于 H9c2 细胞系 IRI 保护作用并初步探究其可能机制。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 主要试剂 THC、二甲基亚砷(dimethylsulfoxide, DMSO)、脱氧葡萄糖、连二硫酸钠、乳酸、羟乙基哌嗪乙硫磺酸(2-hydroxyethyl, HEPES)、蛋白酶抑制剂、磷酸酶抑制剂(Sigma 公司);抗 β -actin、Bax、Bcl-2、Caspase-3 抗体(CST 公司);羊抗兔、兔抗鼠二抗(北京中杉金桥公司);二喹啉甲酸(BCA)法蛋白定量试剂盒(Pierce 公司);ROS 含量检测试剂盒(Invitrogen 公司);胎牛血清(Gibco 公司);DMEM(Dulbecco's modified Eagle medium)培养液(Hyclone 公司);CCK-8 细胞毒性检测试剂盒(七海生物公司);丙二醛(malonaldehyde, MDA)试剂盒、超氧化物歧化酶(superoxide dimutase, SOD)试剂盒、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)试剂盒(南京建成生物工程研究所)。

1.1.2 细胞培养 H9c2 细胞系购自美国标准菌库(American Type Culture Collection, ATCC),细胞培养方法如前所述^[6]。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞模型的建立 如前所述^[7],缺血液配方为:10 mmol 脱氧葡萄糖、137 mmol 氯化钠、12 mmol 氯化钾、0.49 mmol 氯化镁、0.9 mmol 二水氯化钙、0.75 mmol 连二硫酸钠、20 mmol 乳酸以及 4 mmol HEPES(羟乙基哌嗪乙磺酸),缺血液 pH 为 6.5。用缺血液处理 H9c2 细胞 1 h,而后置于正常 DMEM 无血清的细胞培养基中 4 h 以模拟在体 IRI。

1.2.2 实验分组及给药方式 将正常培养的 H9c2 细胞随机分为以下 4 组:对照(Control)组:整个实验阶段, H9c2 细胞均用 DMEM 处理;THC 预处理组: H9c2 细胞先给予 THC 6 h,继而给予 DMEM 处理 4 h;模拟缺血再灌注(SIR)组: H9c2 细胞先给予 DMEM 预处理 6 h,继而缺血液处理 1 h,再灌注液处理 4 h;THC+SIR 组: H9c2 细胞先给予 THC 预处理 6 h,继而缺血液处理 1 h,再灌注液处理 4 h。

1.2.3 细胞活力测定 H9c2 细胞模拟再灌注后 4 h,吸出细胞培养液,用无菌 PBS 清洗 3 次;每孔内加入 100 μ l DMEM 和 10 μ l 的 CCK-8 试剂,避免加样时产生气泡影响读数;将培养板继续在 37℃、5% CO₂的孵箱中孵育 2 h;用酶标仪测定 450 nm 波长处的吸光度值。认定正常组细胞活力为 100%,各实验组的吸光度值为正常组的相对值。

1.2.4 氧化应激水平检测 DCFH-DA(二氯荧光素)染色检测各组 H9c2 细胞 ROS 产量,具体方法如前所述^[8]。按照 1:9 的比例用生理盐水制备成细胞蛋白匀浆。严格按照试剂盒说明书检测 MDA 含量、SOD 与 GSH-Px 活性。

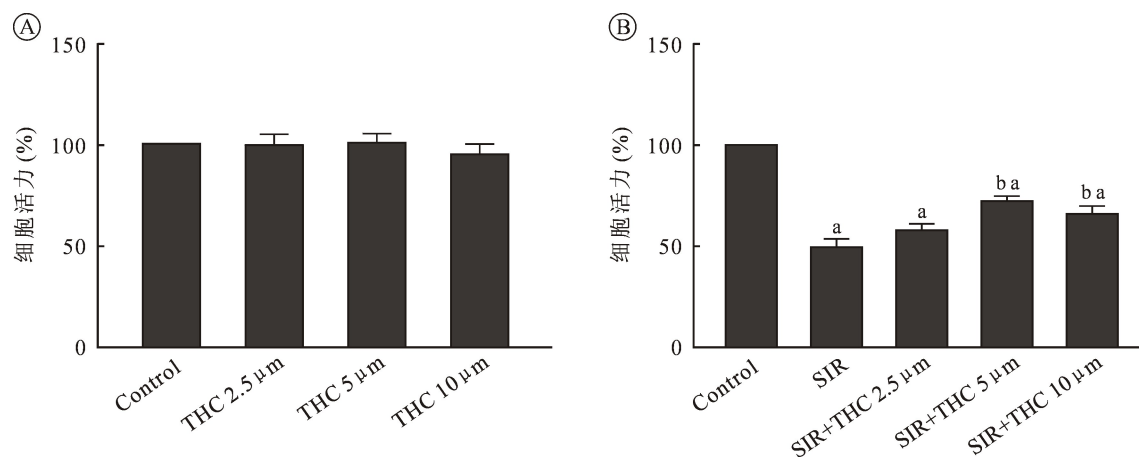
1.2.5 Bax、Bcl-2 和 Caspase-3 蛋白表达测定 实验结束后提取各组细胞蛋白样品,提取方法如前所述^[9]。用 BCA 蛋白定量试剂盒检测各组样品蛋白浓度。在电泳加样孔内加入等量蛋白质(40 μ g),10%Bis/Tris 凝胶分离蛋白,并用湿转法将蛋白转移到 PVDF(聚偏氟乙烯)膜上;5%脱脂牛奶封闭 PVDF 膜 2 h;孵育抗 Bcl-2(1:1 000 稀释)、Bax(1:1 000 稀释)、Caspase-3(1:1 000 稀释)和 β -actin(1:1 000 稀释)抗体,4℃过夜;TBST 洗涤 3 次,8 min/次;室温孵育相应二抗(1:5 000 稀释)1.5 h;TBST 洗涤 3 次,8 min/次。使用 BioRad 成像系统检测蛋白质条带并使用 Image Lab 软件定量。

1.3 统计分析 用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计分析,实验数据均以均数 $\pm$ 标准误($\bar{x}\pm$ SEM)表示;差异显著性检验采用单因素方差分析,两组间差异比较用 LSD-t 检验。 $P<0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

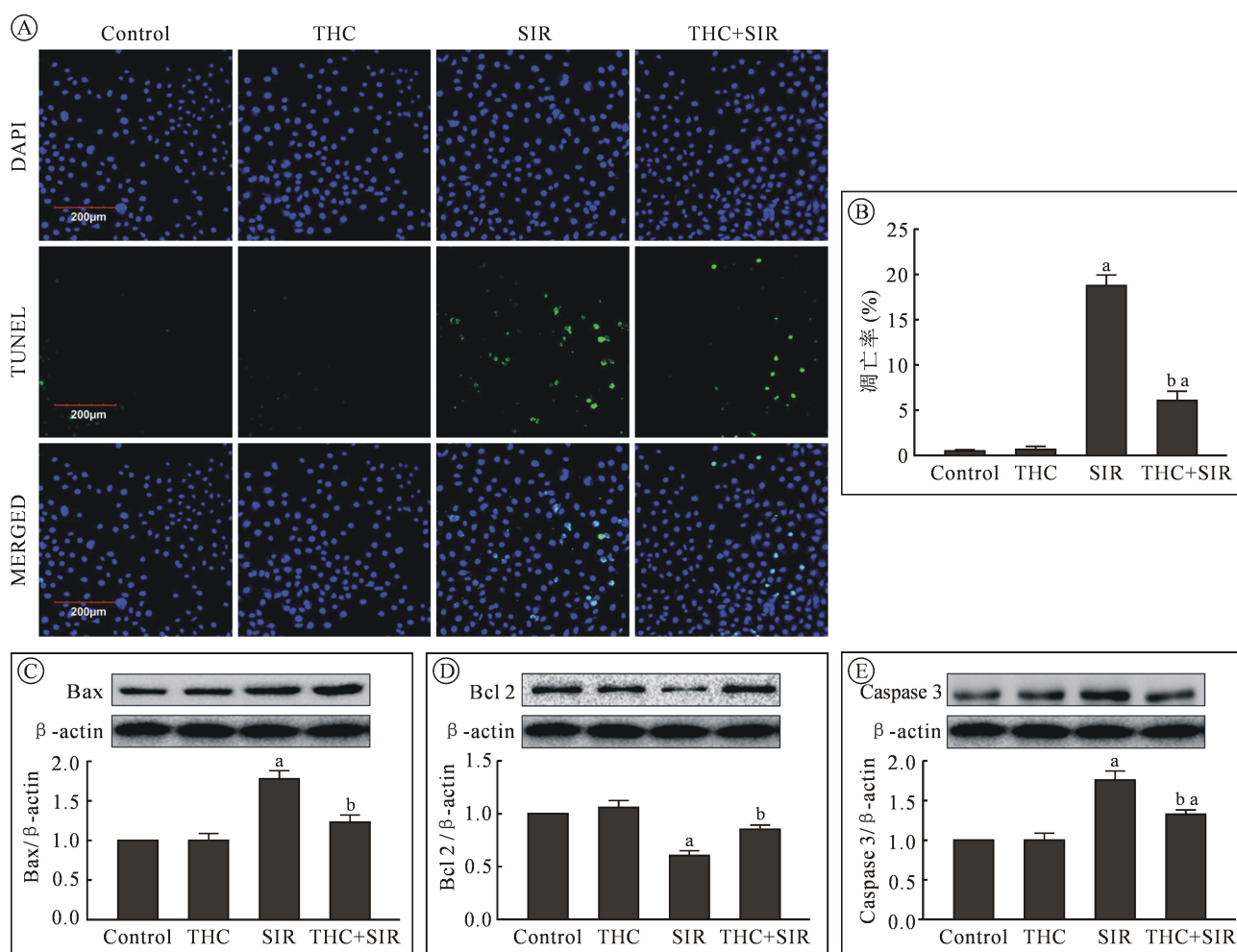
2.1 THC 预处理呈剂量依赖性地改善 H9c2 细胞缺血再灌注后细胞活力 首先笔者检测了不同浓度 THC 对正常细胞的细胞活力的影响。结果显示,THC 给药剂量为 2.5 μ mol、5 μ mol、10 μ mol 时对正常 H9c2 细胞的细胞活力无明显影响($P>0.05$,见图 1A)。与 Control 组细胞相比,SIR 组细胞活力明显降低($P<0.05$)。与 SIR 组相比,THC 预处理可明显增加细胞活力,且呈剂量依赖性,THC 给药 5 μ mol 时保护作用最佳($P<0.05$,见图 1B)。因此,下一步着重探讨 5 μ mol 剂量 THC 的抗 H9c2 细胞 IRI 作用及相关机制。

2.2 THC 预处理明显降低 SIR 后 H9c2 细胞凋亡率、Bax 与 Caspase-3 表达,增加 Bcl-2 表达 凋亡是心肌细胞 IRI 过程中的主要表现之一。笔者通过 TUNEL 染色检测了各组 H9c2 细胞凋亡率。TUNEL



注:a:与对照组比较 $P < 0.05$; b:与 SIR 组比较 $P < 0.05$ 。

图 1 THC 预处理对 H9c2 细胞缺血再灌注后细胞活力的影响



注:200×; a:与对照组比较 $P < 0.05$; b:与 SIR 组比较 $P < 0.05$ 。

图 2 THC 预处理对 H9c2 细胞缺血再灌注后凋亡率、Bax、Bcl-2 和 Caspase-3 表达的影响

染色阳性(绿色)细胞为凋亡细胞,DAPI 染色阳性(蓝色)细胞为全部细胞。结果显示,与 Control 组细胞相比,SIR 组细胞凋亡率明显增加($P < 0.05$)。THC 预处理可以显著降低 SIR 后细胞凋亡率($P <$

0.05)。单纯给予 THC 对正常细胞凋亡率无明显影响($P > 0.05$,见图 2(A)~(B))。

此外,笔者进一步检测了凋亡相关蛋白 Bax、Bcl-2 和 Caspase-3 的表达情况。Bax 和 Caspase-3

是促凋亡关键分子,而 Bcl-2 为抗凋亡关键分子。Western blot 结果显示,与 Control 组细胞相比,SIR 组细胞 Bax 和 Caspase-3 表达量明显增加,而 Bcl-2 表达量明显降低($P < 0.05$)。与 SIR 组细胞相比,THC 预处理可明显增加 Bcl-2 表达并降低 Bax 和 Caspase-3 表达($P < 0.05$)。单纯给予 THC 对正常细胞 Bax、Bcl-2 和 Caspase-3 的表达量无明显影响($P > 0.05$,见图 2C~E)。

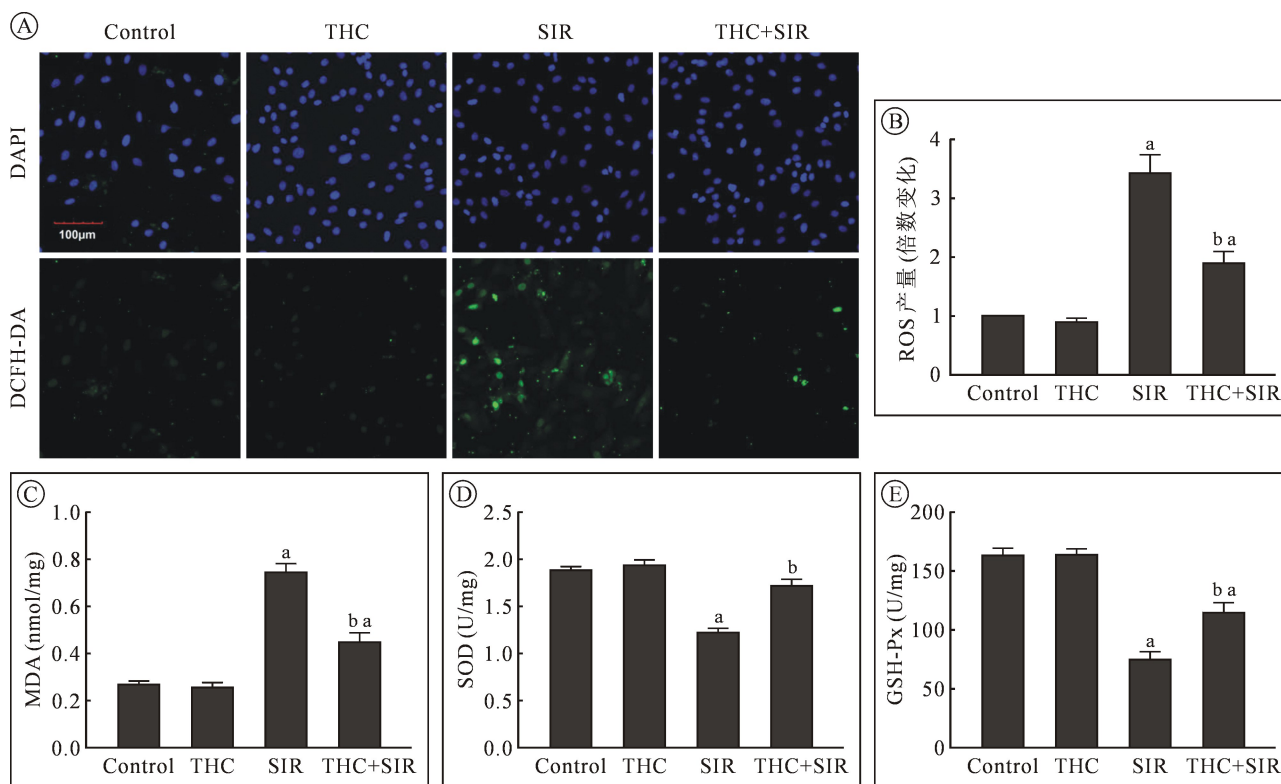
2.3 THC 预处理可降低 SIR 后 H9c2 细胞 ROS 产量和 MDA 含量 缺血再灌注过程中 ROS 的过量产生是导致心肌损伤的关键因素。H9c2 细胞再灌注后 4 h 笔者通过 DCFH-DA 染色检测了各组细胞 ROS 产量。结果显示,与 Control 组细胞相比,SIR 组细胞 ROS 产量明显增加($P < 0.05$)。与 SIR 组细胞相比,THC 预处理可以明显降低 SIR 后 H9c2 细胞内 ROS 含量($P < 0.05$)。过量 ROS 可导致脂质过氧化,引起细胞膜和细胞器的损害,进而导致凋亡。MDA 是脂质过氧化的标志性分子。笔者发现,与 Control 组细胞相比,SIR 组细胞 MDA 含量明显增加($P < 0.05$)。与 SIR 组细胞相比,THC 预处理可以明显降低 SIR 后 H9c2 细胞内 MDA 含量($P < 0.05$)。单纯给予 THC 对于正常细胞内 ROS 产量和

MDA 含量无明显影响($P > 0.05$,见图 3A~C)。

2.4 THC 预处理可增加 SIR 后 H9c2 细胞 SOD 与 GSH-Px 活性 机体内部有多种抗氧化酶来对抗自由基对组织细胞的损害。其中,SOD 与 GSH-Px 是机体清除自由基的关键酶。笔者检测了缺血再灌注后 H9c2 细胞内 SOD 与 GSH-Px 活性变化。结果显示,与 Control 组细胞相比,SIR 组细胞 SOD 与 GSH-Px 活性明显下降($P < 0.05$)。与 SIR 组细胞相比,THC 预处理可以明显增强 SIR 后 H9c2 细胞内 SOD 与 GSH-Px 活性($P < 0.05$)。单纯给予 THC 对于正常细胞内 SOD 与 GSH-Px 活性无明显影响($P > 0.05$,见图 3D~E)。

3 讨论

缺血性心肌损伤是常见的心血管病之一,其致死率和致残率较高^[1]。心肌缺血发生后,及时恢复缺血区域血流是减少心肌组织损伤最有效的方案之一,但缺血心肌组织恢复血流后,ROS 随着大量产生,引起脂质过氧化继而加重细胞凋亡和坏死,这种现象称为心肌 IRI^[2]。大量研究证实,氧化应激和凋亡在心肌 IRI 的病理过程中发挥了重要作用^[2, 10],因此,寻找有效治疗方案抑制缺血再灌注



注:300×;a:与对照组比较 $P < 0.05$;b:与 SIR 组比较 $P < 0.05$ 。

图 3 THC 预处理对 H9c2 细胞缺血再灌注后 ROS、MDA、SOD 与 GSH-Px 的影响

过程中氧化应激和凋亡一直是国内外基础与临床研究的热点。

THC 是姜黄素在体内的主要代谢产物之一,具有抗氧化、抗凋亡等多种生物学活性。Xiang 等^[11]研究发现,THC 可通过调节 FOXO 转录因子抑制氧化应激反应从而发挥延长寿命的作用。Gao 等^[12]发现,THC 可以通过激活自噬,抑制氧化应激诱导的脑组织凋亡,改善神经功能并降低脑水含量,最终发挥抗创伤性脑损伤作用。Wei 等^[13]进一步证实,THC 主要通过激活 Nrf2 信号通路抑制脑细胞凋亡,减轻创伤性脑损伤。Song 等^[14]通过在体和离体研究证实,THC 可以缓解肾脏组织氧化应激反应,抑制凋亡关键分子 Caspase3 的激活,抑制凋亡,进而改善顺铂引起的肾脏损害。近年来研究发现,THC 处理也是缓解脏器 IRI 的有效措施之一。Lin 等^[15]证实,THC 通过调节细胞外信号调节激酶抑制 GRASP65 磷酸化发挥抗脑 IRI 作用。值得注意的是,也有报道指出,THC 可改善缺血再灌注引起的心脏损伤。Ali 等^[16]通过大鼠心肌缺血再灌注模型发现,与假手术组相比,心肌缺血再灌注组大鼠发生大面积心肌梗死、脂质过氧化增高、过氧化氢酶抗氧化活性下降、谷胱甘肽减少。而 THC 处理可以明显改善上述改变。但 THC 是否直接作用于心肌细胞尚无相关报道。由于 H9c2 细胞被广泛应用于心肌 IRI 相关研究^[7,9],因此本研究采用 H9c2 细胞探究 THC 的保护作用及具体作用机制。

如前所述,氧化应激反应是导致心肌 IRI 的重要启动因素^[2]。H9c2 细胞再灌注 4 h 后,笔者首先检测了 H9c2 细胞内 ROS 产量,结果显示 THC 能够有效抑制 SIR 后 H9c2 细胞 ROS 产生。MDA 是 ROS 过量产生引起脂质过氧化的主要产物之一,通过检测其含量,笔者发现,THC 处理可以明显降低 H9c2 细胞缺血再灌注后 MDA 含量。SOD 是体内抗氧化酶之一,可以将过量的过氧化物还原为过氧化氢^[17-18]。GSH-Px 可将过氧化氢还原为水以及将脂质氢过氧化物还原为相应醇类^[19]。通过检测 H9c2 细胞缺血再灌注后 SOD 与 GSH-Px 活性,笔者首次证实,THC 能够提高 SOD 与 GSH-Px 活性,增强细胞抗氧化应激能力。

细胞凋亡是一种由基因控制的细胞自主的有序的死亡形式,对多细胞生物的发育和存活至关重要。线粒体途径细胞凋亡是凋亡的主要方式之一,是细胞应对线粒体 DNA (mtDNA) 损伤、生长因子剥夺、热休克、缺氧和内质网应激等多种刺激的反应^[20]。研究发现,ROS 与线粒体途径的激活密切相关。线

粒体是细胞内 ROS 产生的最主要部位,线粒体衍生的 ROS 能够损害线粒体内成分,例如 mtDNA,导致其产生氧化应激损伤。线粒体 DNA 损伤会损害参与电子传递链蛋白质的生成,导致呼吸链功能的破坏,ROS 的产生进一步增加,继发线粒体膜电位的丧失和 ATP 合成受损。这些事件通过线粒体途径最终导致细胞凋亡^[21]。通过 TUNEL 染色和凋亡相关蛋白表达水平检测,笔者首次证实,THC 能够明显抑制 H9c2 细胞缺血再灌注后凋亡情况。THC 抗凋亡作用的发挥可能与其清除 ROS 的作用有关。

综上所述,本研究从 H9c2 细胞水平首次证实 THC 预处理能够明显改善心肌 IRI,其主要作用机制为抑制缺血再灌注引起的细胞氧化应激反应和细胞凋亡。本课题将促进 THC 治疗 IRI 进一步作用及机制研究,并为临床上应用 THC 治疗缺血性心脏病患者提供了新的理论依据。

参考文献:

- [1] Fordyce CB, Gersh BJ, Stone GW, *et al*. Novel therapeutics in myocardial infarction: targeting microvascular dysfunction and reperfusion injury[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(9): 605-616.
- [2] Sun M S, Jin H, Sun X, *et al*. Free radical damage in ischemia-reperfusion injury: an obstacle in acute ischemic stroke after re-vascularization therapy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 3804979.
- [3] Yuan J, Liu R, Ma Y, *et al*. Curcumin attenuates airway inflammation and airway remodeling by inhibiting NF- κ B signaling and COX-2 in cigarette smoke-induced COPD mice[J]. *Inflammation*, 2018, 41(5): 1804-1814.
- [4] Nakmareong S, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, *et al*. Tetrahydrocurcumin alleviates hypertension, aortic stiffening and oxidative stress in rats with nitric oxide deficiency[J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(4): 418-425.
- [5] Kukongviriyapan U, Apaijit K, Kukongviriyapan V. Oxidative stress and cardiovascular dysfunction associated with cadmium exposure: beneficial effects of curcumin and tetrahydrocurcumin [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2016, 239(1): 25-38.
- [6] Zhai M, Li B, Duan W, *et al*. Melatonin ameliorates myocardial ischemia reperfusion injury through SIRT3-dependent regulation of oxidative stress and apoptosis [J]. *J Pineal Res*, 2017, 63(2): 12419.
- [7] Yang Y, Duan W, Lin Y, *et al*. SIRT1 activation by curcumin pretreatment attenuates mitochondrial oxidative damage induced by myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65: 667-679.
- [8] Huang CC, Chen KL, Cheung CH, *et al*. Autophagy induced by cathepsin S inhibition induces early ROS production, oxidative DNA damage, and cell death via xanthine oxidase [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65: 1473-1486.

- [9] Zhai M, Liu Z, Zhang B, *et al.* Melatonin protects against the pathological cardiac hypertrophy induced by transverse aortic constriction through activating PGC-1 β : In vivo and in vitro studies [J]. *J Pineal Res*, 2017, 63(3):12433.
- [10] Badalzadeh R, Mokhtari B, Yavari R. Contribution of apoptosis in myocardial reperfusion injury and loss of cardioprotection in diabetes mellitus[J]. *J Physiol Sci*, 2015, 65(3):201-215.
- [11] Xiang L, Nakamura Y, Lim YM, *et al.* Tetrahydrocurcumin extends life span and inhibits the oxidative stress response by regulating the FOXO forkhead transcription factor[J]. *Aging (Albany NY)*, 2011, 3(11):1098-1109.
- [12] Gao Y, Zhuang Z, Gao S, *et al.* Tetrahydrocurcumin reduces oxidative stress-induced apoptosis via the mitochondrial apoptotic pathway by modulating autophagy in rats after traumatic brain injury[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3):887-899.
- [13] Wei G, Chen B, Lin Q, *et al.* Tetrahydrocurcumin provides neuroprotection in experimental traumatic brain injury and the nrf2 signaling pathway as a potential mechanism [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2017, 24(6):348-355.
- [14] Song KI, Park JY, Lee S, *et al.* Protective effect of tetrahydrocurcumin against cisplatin-induced renal damage: in vitro and in vivo studies[J]. *Planta Med*, 2015, 81(4):286-291.
- [15] Lin B, Yu H, Lin Y, *et al.* Suppression of GRASP65 phosphorylation by tetrahydrocurcumin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury via ERK signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5):4775-4780.
- [16] Ali MS, Mudagal MP, Goli D. Cardioprotective effect of tetrahydrocurcumin and rutin on lipid peroxides and antioxidants in experimentally induced myocardial infarction in rats[J]. *Pharmazie*, 2009, 64(2):132-136.
- [17] Tao R, Vassilopoulos A, Parisiadou L, *et al.* Regulation of Mn-SOD enzymatic activity by Sirt3 connects the mitochondrial acetylome signaling networks to aging and carcinogenesis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(10):1646-1654.
- [18] Tao R, Coleman MC, Pennington JD, *et al.* Sirt3-mediated deacetylation of evolutionarily conserved lysine 122 regulates Mn-SOD activity in response to stress[J]. *Mol Cell*, 2010, 40(6):893-904.
- [19] DeHaan JB, Crack PJ, Flentjar N, *et al.* An imbalance in antioxidant defense affects cellular function: the pathophysiological consequences of a reduction in antioxidant defense in the glutathione peroxidase-1 (Gpx1) knockout mouse [J]. *Redox Rep*, 2003, 8(2):69-79.
- [20] Orrenius S, Gogvadze V, Zhivotovsky B. Calcium and mitochondria in the regulation of cell death [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(1):72-81.
- [21] Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(12):2977-2992.

(收稿日期:2017-07-12)

(修订日期:2018-08-27)

(上接第 35 页)

- [11] 沈立, 杨文钢, 黄日太, 等. 并行循环下不停跳冠状动脉旁路移植术在冠心病患者中的应用[J]. *中国心血管病研究*, 2015, 13(5):449-452.
- [12] Cakir H, Gur O, Ege T, *et al.* Comparison of the efficacy of the cardiac hypothermia and normothermia to myocardial damage in coronary artery bypass graft surgery with systemic normothermic cardiopulmonary bypass[J]. *J Cardiovasc Surg*, 2013, 54(3):397-401.
- [13] 胡佳心, 阮新民, 林宇, 等. 停跳与不停跳冠状动脉搭桥术临床结果及短期随访比较分析: 附 233 例报告[J]. *分子影像学杂志*, 2015, 38(3):200-204.
- [14] 钟卫权, 张阳春, 谢兴, 等. 微创不停跳冠脉搭桥术 34 例临床分析[J]. *中外医学研究*, 2014, 12(22):44-45.
- [15] 孙耀光, 佟宏峰, 欧阳小康, 等. 80 岁及以上老年冠心病患者非体外循环冠状动脉旁路移植术手术的疗效[J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35(11):1168-1171.
- [16] Erkut B, Dag O, Kaygin MA, *et al.* On-pump beating-heart versus conventional coronary artery bypass grafting for revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction: Early outcomes[J]. *Can J Surg*, 2013, 56(6):398-404.
- [17] Wu YC, Su TW, Zhang JF, *et al.* Coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents in patients with severe coronary artery disease and diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis [J]. *J Diabetes*, 2015, 7(2):192-201.
- [18] 肖巍, 张健群, 赵岩岩, 等. 体外循环不停跳冠状动脉搭桥在心功能低下患者手术中的应用[J]. *心肺血管病杂志*, 2012, 31(4):467-470.

(收稿日期:2018-01-17)

(修订日期:2018-05-15)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.01.12

体外膜肺氧合期间机体免疫系统变化的研究进展

Research progress in changes of immune system during extracorporeal membrane oxygenation

张巧妮, 吉冰洋

[关键词]: 体外膜肺氧合; 免疫反应; 炎症反应; 补体系统; 细胞因子; 吞噬细胞; 内皮细胞; 凝血系统; 接触系统

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Immune response; Inflammatory reaction; Complement system; Cytokines; Phagocyte; Endothelial cell; Clotting system; Contact system

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是一项为严重心肺功能不全的患者提供短期生命支持的技术,能部分代替心脏的泵血功能及肺的氧合功能,等待器官功能恢复,或提供桥接治疗^[1]。近年来,ECMO在危重患者中的应用越来越广泛,除传统的急性心功能衰竭及呼吸衰竭外,还拓展至体外心肺复苏、肺移植和心脏移植等领域^[2-3]。虽然,全球体外生命支持组织(Extracorporeal Life Support Organization, ELSO)数据显示,ECMO的存活率呈上升趋势,但肾损伤、感染、出血等相关并发症的发生也不容忽视^[4]。ECMO相关并发症很大程度上与患者免疫系统功能异常有关,特别是新生儿与儿童更容易出现免疫功能异常^[5]。本文旨在对ECMO期间机体免疫系统的变化作一综述。

1 补体系统

补体系统广泛参与机体微生物防御反应与免疫调节,但也可介导免疫病理损伤。补体系统共有三条激活途径:经典途径、旁路途径、凝集素途径^[6],其是发生固有免疫的起始阶段。补体系统激活后会产生过敏毒素与攻膜复合物(terminal complement complex, TCC),二者能够激活中性粒细胞与单核细胞、增强趋化作用、产生各种细胞因子,导致嗜碱性粒细胞及肥大细胞释放组胺,引起一系列的炎症反应^[7]。

ECMO期间,血液与生物材料接触后即可激活

补体系统。有研究检测ECMO患者血液标本,发现ECMO开始后1h左右,补体激活标志物C3a、Bb、Sc5b-9、TCC等即可达到峰值^[8]。动物研究也发现,ECMO中补体激活,影响肠屏障功能,致肠道内细菌移位,引起ECMO相关炎症反应综合征^[9]。有体外研究也证实,血液与生物材料接触后,补体系统、凝血系统、白细胞等都被激活,血中补体激活产物明显增加^[10]。相比于非肝素涂层管路,ECMO系统中应用肝素涂层管路,会增强补体激活途径的关键调控因子(如H因子)的抑制作用,可以明显抑制补体系统活化^[11]。

2 细胞因子

ECMO期间发生机体免疫反应,产生促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子,二者之间失去平衡,导致严重的炎症反应与器官功能衰竭。目前,众多研究试图通过检测ECMO患者体内细胞因子的变化,发现能够独立预测临床结局的生物标志物。

2.1 白介素(interleukin, IL)-6 体内IL-6主要发挥着促炎作用。其能够诱导T细胞的表达与活化、B细胞的分化、其他细胞因子(如IL-2)的表达^[12]。有研究表明,ECMO期间IL-6持续性上升,提示其可能扮演着重要角色^[5,13]。Risnes等共纳入22名ECMO患者,发现IL-6在存活组和死亡组之间存在差异:存活组IL-6能迅速(2d之内)下降至正常,但死亡组IL-6始终保持在高水平直至死亡($P < 0.05$)。因此,ECMO辅助2~3d后,早期检测IL-6水平可能作为一项临床结局预测标志物^[14]。

2.2 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) TNF- α 是一种促炎因子。主要由活化的单核巨噬细胞产生,其通过对血管内皮细胞与内皮

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[张巧妮(研究生)]

通讯作者: 吉冰洋, Email: jibingyang@fuwai.com

性白细胞的直接作用,进而引发一系列免疫反应,如激活中性粒细胞、促进内皮细胞表达黏附分子、增加凝血酶生成等^[15]。于坤等纳入 42 例成人 ECMO 患者,观察到存活组患者体内 TNF- α 水平在 ECMO 建立 24 h 后开始逐步下降,至撤机前明显低于死亡组(两组比较 $P < 0.05$)。这提示可能与患者心功能恢复或有效的临床抗炎治疗有关。此研究认为,若出现持续高水平的炎性因子往往提示患者预后不良^[16]。

2.3 IL-8 IL-8 是一种主要的促炎因子。其可以激活中性粒细胞,也是中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、T 细胞的趋化物。两项 ECMO 动物实验研究证实,ECMO 开始 2 h 内,体内 IL-8 迅速升高,且 24 h 内保持在较高水平^[5,17]。但尚未有研究证明 IL-8 可以作为一项 ECMO 患者的临床结局标志物。

2.4 IL-10 IL-10 是一种抗炎因子。体内 IL-10 最主要的来源是单核巨噬细胞和 T 辅助细胞,其能够抑制单核巨噬细胞释放炎性介质,且能增加抗炎性因子释放。一项纳入 23 名 ECMO 患者的研究发现,IL-10 可以作为判断 ECMO 预后相关的标志物,其准确度为 91.3%。ECMO 起始时,低水平的 IL-10 与不良预后有关^[18]。但是在另外两项研究中,并未观察到 IL-10 等抗炎介质水平明显升高,因此有学者分析,这是因为抗炎因子的作用机制相当复杂,不同情形下可能会发生抗炎与促炎作用的转变^[16,19]。

3 吞噬细胞

吞噬细胞包括中性粒细胞、单核细胞及巨噬细胞。ECMO 期间中性粒细胞激活会受到多种因素影响。中性粒细胞一旦激活会发生脱颗粒现象,释放细胞毒性酶,如中性粒细胞弹性蛋白酶、髓过氧化物酶及溶菌酶等,并且其还能通过“呼吸爆发”机制,释放细胞毒性活性氧,经血液循环迁移至组织,引起 ECMO 期间的器官损伤^[20]。

有实验室研究通过检测 L-selectin (CD62L)、CD18 整合素、中性粒细胞来源弹性蛋白酶等,发现 ECMO 长时间与合成材料接触导致吞噬细胞激活,进而发生炎症反应。但激活的吞噬细胞并不黏附于体外管道系统,可能多黏附于患者血管内皮细胞或聚集于组织内^[21]。另一项关于 ECMO 对中性粒细胞功能的影响的前瞻性研究,通过测定吞噬指数等指标表明,ECMO 辅助 5 d 后,中性粒细胞的吞噬作用和细胞内杀伤作用并未受到影响^[22]。

4 内皮细胞

血管内皮细胞虽未与管道直接接触,但在 EC-

MO 免疫炎性反应中仍发挥着关键作用。血液在 ECMO 系统中循环产生的细胞因子[如 TNF- α 、IL-1 β 等]、补体激活产物等,能够使大量内皮细胞激活,导致黏附分子表达增加,从而引起中性粒细胞释放细胞毒性酶与氧自由基,增加活化中性粒细胞的募集、黏附、移行,最终造成 ECMO 相关的终末器官损伤^[23]。

5 凝血系统

凝血过程的发生有三条途径:内源性凝血途径、外源性凝血途径、共同途径^[24]。除了在凝血机制中的作用,凝血酶还在炎性反应中发挥重要作用:凝血酶对多形核白细胞与单核细胞具有直接趋化作用,并且它是肥大细胞的有效激活剂。凝血酶还能够激活内皮细胞,增加其表达 P 选择素,从而导致中性粒细胞黏附与活化。此外,凝血酶能够直接激活中性粒细胞表达炎性细胞因子^[25]。

有研究检测凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、抗凝血酶 III 等,结果都表明在 ECMO 过程中,无论是内源性凝血系统还是外源性凝血系统均被激活,凝血因子(如 V 因子、II 因子、IX 因子等)水平降低,抗凝血酶 III 水平上升,凝血时间延长,并且纠正效果较缓慢,甚至有的因子(如 V 因子)在 24 h 后仍然处于低水平^[26-27]。

凝血酶、补体激活物等能够激活血小板,释放其颗粒性内容物,包括趋化因子、蛋白酶、黏附因子、生长因子、血管生成因子等^[28]。ECMO 期间除了血小板计数下降,血小板的黏附和集聚功能也会出现衰退^[29]。另外有研究结果显示,血浆 β -TG 水平在 ECMO 开始 72 h 后明显下降,GMP-140 水平在 ECMO 开始 12 h 后明显升高(与基础值比较差异有统计学意义),提出 β -TG 和 GMP-140 可以作为 ECMO 期间血小板活化的标志物^[27,30]。

凝血系统与其他系统的相互作用:①中性粒细胞或单核细胞与血小板之间会发生相互作用,导致相互激活,在血栓形成中发挥潜在作用。活化的血小板还能促进白细胞聚集(主要是单核细胞),导致白细胞分泌促炎性细胞因子增加,单核细胞表达组织因子^[22]。因此有学者试图通过白细胞靶向药物的管理以减少血栓形成。②补体系统和凝血系统也会发生相互作用:XIIa 因子和激肽释放酶能够裂解 C1s,从而启动补体经典途径。凝血酶能激活 C3、C5、C6、B 因子,激肽释放酶能裂解 C5 和 B 因子,XIIa 能裂解 C3。凝血酶对 C3、C5 的作用也许能够解释血浆中 C3a 和 C5a 高水平的原因^[31]。

6 接触系统

接触系统由一些血浆蛋白组成,包括Ⅻ因子、Ⅺ因子、高分子量激肽原(high molecular weight kininogen, HMWK)、激肽释放酶原(prekallikrein, PK)等。其通过接触反应启动内源凝血途径,并与激肽、纤溶和补体等系统相联系。血液与体外管道接触后导致Ⅻ因子裂解成Ⅻa 因子和Ⅻf 因子。Ⅻa 因子使 PK 转变成活化的激肽释放酶, HMWK 转变成缓激肽。激肽释放酶能够激活中性粒细胞。缓激肽能够刺激一氧化氮、TNF- α 、IL-10 的释放^[32]。

7 总结

综上, ECMO 期间患者免疫功能的变化相当复杂,此过程包含补体系统激活、大量促炎性因子产生、吞噬细胞激活、细胞毒性产物释放、内皮细胞损伤以及凝血系统与免疫系统产生相互作用等。免疫反应除引起组织或脏器损伤,但也是机体通过内在机制来对抗外源性伤害的自我保护过程,所以难以定论 ECMO 中的免疫反应究竟是有害或有益。目前,成人 ECMO 期间免疫功能改变的前瞻性研究仍然较少,且尚无明确的能够独立预测 ECMO 结局的生物学指标,这是未来亟待研究的一个方向。

参考文献:

- [1] Blum JM, Lynch WR, Coopersmith CM. Clinical and billing review of extracorporeal membrane oxygenation[J]. Chest, 2015, 147(6): 1697-1703.
- [2] Mosier JM, Kelsey M, Raz Y, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department: history, current applications, and future directions[J]. Crit Care, 2015, 19: 431.
- [3] Schechter MA, Ganapathi AM, Englum BR, et al. Spontaneously breathing extracorporeal membrane oxygenation support provides the optimal bridge to lung transplantation[J]. Transplantation, 2016, 100(12): 2699-2704.
- [4] Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, et al. Extracorporeal life support organization registry international report 2016 [J]. ASAIO J, 2017, 63(1): 60-67.
- [5] McIlwain RB, Timpa JG, Kurundkar AR, et al. Plasma concentrations of inflammatory cytokines rise rapidly during ECMO-related SIRS due to the release of preformed stores in the intestine [J]. Lab Invest, 2010, 90(1): 128-139.
- [6] Leshner AM, Nilsson B, Song WC. Properdin in complement activation and tissue injury[J]. Mol Immunol, 2013, 56(3): 191-198.
- [7] Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, et al. Complement system part II: role in immunity [J]. Front Immunol, 2015, 6: 257.
- [8] Graulich J, Sonntag J, Marcinkowski M, et al. Complement activation by in vivo neonatal and in vitro extracorporeal membrane oxygenation[J]. Mediators Inflamm, 2002, 11(2): 69-73.
- [9] Kurundkar AR, Killingsworth CR, McIlwain RB, et al. Extracorporeal membrane oxygenation causes loss of intestinal epithelial barrier in the newborn piglet [J]. Pediatr Res, 2010, 68(2): 128-133.
- [10] Weber M, Steinle H, Golombek S, et al. Blood-contacting biomaterials: in vitro evaluation of the hemocompatibility [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2018, 6: 99.
- [11] Perkins SJ, Fung KW, Khan S. Molecular interactions between complement factor h and its heparin and heparan sulfate ligands [J]. Front Immunol, 2014, 5: 126.
- [12] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 6(10): a016295.
- [13] Yimin H, Wenkui Y, Jialiang S, et al. Effects of continuous renal replacement therapy on renal inflammatory cytokines during extracorporeal membrane oxygenation in a porcine model [J]. J Cardiothorac Surg, 2013, 8: 113.
- [14] Risnes I, Wagner K, Ueland T, et al. Interleukin-6 may predict survival in extracorporeal membrane oxygenation treatment [J]. Perfusion, 2008, 23(3): 173-178.
- [15] Michaud M, Balardy L, Moulis G, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases [J]. J Am Med Dir Assoc, 2013, 14(12): 877-882.
- [16] 高国栋, 龙村, 胡强, 等. 体外膜肺氧合支持治疗中炎症因子变化的意义 [J]. 心肺血管病杂志, 2015, 34(4): 270-273.
- [17] Passmore MR, Fung YL, Simonova G, et al. Inflammation and lung injury in an ovine model of extracorporeal membrane oxygenation support [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 311(6): L1202-L1212.
- [18] Hong TH, Kuo SW, Hu FC, et al. Do interleukin-10 and superoxide ions predict outcomes of cardiac extracorporeal membrane oxygenation patients [J]? Antioxid Redox Signal, 2014, 20(1): 60-68.
- [19] 段大为, 李彤, 卢宇杰, 等. 体外膜肺氧合中犬肿瘤坏死因子、白介素 8 及白介素 10 的变化 [J]. 心肺血管病杂志, 2010, 29(5): 412-414.
- [20] Kruger P, Saffarzadeh M, Weber AN, et al. Neutrophils: Between host defence, immune modulation, and tissue injury [J]. PLoS Pathog, 2015, 11(3): e1004651.
- [21] Graulich J, Walzog B, Marcinkowski M, et al. Leukocyte and endothelial activation in a laboratory model of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) [J]. Pediatr Res, 2000, 48(5): 679-684.
- [22] Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, et al. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology [J]. Crit Care, 2016, 20(1): 387.
- [23] Charbonney E, Wilcox E, Shan Y, et al. Systemic angiopoietin-1/2 dysregulation following cardiopulmonary bypass in adults [J]. Future Sci OA, 2017, 3(1): FSO166.

(转第 60 页)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.01.13

体外膜肺氧合联合连续性肾脏替代治疗的研究进展

Research progress in extracorporeal membrane oxygenation combined with continuous renal replacement therapy

高 玲, 徐文红

[关键词]: 体外膜肺氧合;连续性肾脏替代治疗;急性肾损伤;管路连接;监护

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Continuous renal replacement therapy; Acute kidney injury; Tube connection; Nursing

随着体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)技术在临床的应用,急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)成为其主要并发症之一,据报道 ECMO 患者中 AKI 的发生率可高达 70%~85%^[1]。ECMO 和连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)联合使用能够发挥各自优势,有可能使需要生命支持的危重患者从中受益。本文围绕 ECMO 联合 CRRT 的基本概念、意义、联合方法、应用效果及护理现状进行综述,以期临床实践提供理论借鉴。

1 ECMO 联合 CRRT 的意义

1.1 ECMO 技术 ECMO 是指将血液从体内引到体外,经膜肺氧合后再用泵将血灌入体内,可进行长时间心肺支持的一种技术^[2]。其本质是一种改良的体外循环,主要是针对一些休克甚至是呼吸循环衰竭的患者,通过对呼吸循环功能较长时间的有效辅助,维持机体内环境和血流动力学的相对稳定,为心肺功能的恢复赢得宝贵时间。ECMO 有两种模式,即 V-A ECMO 和 V-V ECMO。V-A ECMO 是静脉-动脉 ECMO,即通过颈内静脉或股静脉插管,经上下腔静脉至右心房,将血引出后氧合,最后回输至动脉血管。V-A ECMO 主要用于支持循环功能,同时也有辅助呼吸功能的作用。而 V-V ECMO 是静脉-静脉 ECMO,同样是指通过颈内静脉或股静脉插管,但血引出氧合后回输至静脉血管,主要用于支持呼吸功能。ECMO 适应证主要是严重的急性心肺功能衰竭经治疗无效,必须给予呼吸及循环功能的支

持以保障生命安全的状态,如心脏术后、重症心肌炎、急性心肌梗死导致的心源性休克、急性肺栓塞、重度急性呼吸窘迫综合征、移植或心室辅助过渡治疗、肺移植术前后的呼吸支持、无心跳的供体支持等^[3]。

1.2 CRRT CRRT 是指所有连续 24 h 及以上、缓慢清除水分和溶质的治疗方式的总称^[4]。

1.3 ECMO 联合 CRRT 的意义 在 ECMO 辅助过程中,急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和液体超负荷(overload fluid, OF)是常见的并发症^[4]。据报道,AKI 在重症患者中的发生率是 51%^[5],而在 ECMO 患者中发生率可高达 70%~85%^[1]。有学者提出 ECMO 相关肾损伤的概念,主要是由于 ECMO 通路的存在及不同模式下置入技术的差异,导致了 ECMO 相关肾损伤的发生^[6]。其发生机制主要与全身炎症反应、肾脏大循环或微循环障碍、缺血-再灌注损伤、溶血及氧化应激、体外循环持续时间的增加及原发疾病的影响有关^[7]。OF 则多继发于 AKI 或不合理的容量治疗。AKI 与 OF 可相互继发,且与多脏器功能障碍和死亡率增高密切相关。

2017 年血液净化急诊临床应用专家共识中提出,CRRT 是 ECMO 辅助中 AKI 和 OF 的有效治疗手段,其在充分心肺功能支持治疗的基础上,清除毒素和炎性介质,维护内环境的稳态^[4]。显然,ECMO 和 CRRT 联合治疗,可以发挥各自的优势。2012 年体外生命支持组织的一项调查结果显示,ECMO 同期进行 CRRT 治疗的适应证主要是:OF(43%)、AKI(35%)、OF 预防(16%)、电解质紊乱(4%)和其他(2%)^[8]。有文献报道,ECMO 辅助的患者中有 50%~60%需要进行 CRRT 治疗^[9-10]。

总结来看,ECMO 联合 CRRT 治疗的意义就是

作者单位: 100853 北京,解放军总医院第一医学中心心血管外科

发挥各自优势,有效容量控制,减少并发症,提高成功率。

2 ECMO 与 CRRT 管路连接方式

ECMO 与 CRRT 联合治疗必然涉及到 2 套环路之间的连接方式问题,这也是研究中关注的重点。从目前的文献报道来看,主要有三种连接方式:分别置管、在环路中加一个超滤器、将 CRRT 机连接到环路中^[11-12]。分别置管是指 ECMO 和 CRRT 分别选择两个不同位置进行置管穿刺,这样必然会增加出血、感染的机会和风险,且花费昂贵^[13]。而且由于 CRRT 滤器需要使用较大剂量的抗凝剂,还增加了抗凝管理的难度^[14]。而直接将超滤器连接到环路中虽然可以节约成本和减少超滤液的使用量,但此方法会产生超滤器的分流,而且不能显示环路的压力或者准确控制超滤量,从患者身体超滤出的液体要精确称重或者用量杯测量。虽然简单经济,但却容易发生滤器堵塞或凝固,且不易被及时发现^[15]。而第三种方式是将 CRRT 机直接连接到环路中,这种方式可以显示压力并且精确地控制超滤量,因此得到了广泛应用。

然而,将 CRRT 机直接连接到 ECMO 环路中也存在一些缺点。由于 ECMO 环路内的压力不是生理状态,因此,在高 ECMO 流量下 CRRT 机连接后其管路入口处和出口处血流压力是偏离安全范围的^[1]。ECMO 与 CRRT 连接的原则是保证患者所需的 ECMO 流量下,维持 CRRT 管路压力在可运转的报警范围以内。CRRT 的压力与 ECMO 的血流速度相关,当 ECMO 的血流量改变可以改变这些压力,进而进一步影响 CRRT 管路的压力,CRRT 管路过高的压力会使 CRRT 停止运转,导致治疗中断。解决这个问题主要有三种方法:调整报警界限范围、降低 ECMO 血流量和改变 ECMO 与 CRRT 的连接方式。比较来看,调整报警界限存在安全隐患,降低血流量又很受限,改变连接方式成为重点关注的问题。

在 CRRT 机与 ECMO 环路的连接方式上,不同研究者进行了不同的探索。有学者报道可将 CRRT 入口端(动脉)连接在泵后,将 CRRT 出口端(静脉)连接在动力泵后、膜肺前(泵后膜肺前)^[16]。Ricci 等^[17]报道 CRRT 入口端连接在泵后,而出口端在泵前(泵后泵前)。Ayse 等^[18]总结了三年在儿科监护室应用 ECMO 的经验,认为将 CRRT 入口端和出口端直接连接到 ECMO 管路泵前是安全和有效的(全部泵前)。2017 年有学者^[19]进行了一项体外实验模拟 ECMO 的运行,管路中充满水,将 CRRT 旁路引

血端连接到 ECMO 管路的泵后或膜肺后,回血端连接在泵前,分别监测泵前、泵后、膜后和 CRRT 旁路中的压力,结果发现在一定的流量下环路压力和旁路压力均可维持在安全压力范围内。这是目前较少见的关于两套环路连接时安全压力的研究,证明了泵后泵前连接方式的安全性,这也为今后的研究提供借鉴。

3 ECMO 联合 CRRT 的应用现状

3.1 应用时机 目前 ECMO 患者接受 CRRT 的时机不尽相同^[8],大多数研究结果倾向于早期应用可能获益。李呈龙^[20]等回顾了心脏术后行 ECMO 辅助并应用 CRRT 的患者 29 例,根据 KDIGO 急性肾损伤临床实践指南确定最佳应用指征,将患者分成指征前 CRRT 组以及指征后 CRRT 组,结果显示指征前 CRRT 组其住院病死率要远低于指征后 CRRT 组(42.9% vs. 80%),说明在心脏术后 ECMO 辅助患者,在发生 AKI 的早期进行 CRRT,可能改善患者预后。2017 年血液净化急诊临床应用专家共识中^[4]也指出,ECMO 辅助患者均处于至少一个脏器功能衰竭的状态。如果合并肾功能不全,AKI 1 期的患者就应及早行 CRRT 治疗,防止继发的多脏器功能衰竭。

3.2 应用效果 关于 ECMO 联合 CRRT 应用效果尚无明确结论。国内王大鹏等^[21]总结了肺移植术后早期严重原发性移植失功患者两者联合应用的治疗效果,发现其能够提供有效的呼吸循环支持,促进心、肺、肾功能的恢复。比利时学者回顾性分析了 135 名 ECMO 辅助的重症患者,按照是否伴发 AKI 及接受 CRRT 分为三组(没有发生 AKI 组,发生 AKI 但未接受 CRRT 组,发生 AKI 且接受了 CRRT 组),发现应用 CRRT 治疗并未增加患者从 ECMO 辅助开始到患者出院的死亡率^[22]。可见,尽早应用可能会使患者受益。

然而,2014 年发表的一篇系统评价中纳入了 19 篇文献,探讨了 ECMO 联合 CRRT 的作用效果,得出的结论是两者联合在液体平衡和电解质管理方面安全而有效,但是联合组有更高的病死率和更长的 ECMO 辅助时间^[12]。笔者分析认为,造成这一结果可能是由于研究对象病情不同,CRRT 治疗本身只是患者病情恶化的一个反映,间接与病死率和 ECMO 辅助时间有关。因此二者联合是否能影响病死率尚不得而知。

4 ECMO 联合 CRRT 的护理进展

目前,关于 ECMO 联合 CRRT 患者的管理并没

有很好的循证证据支持,临床实践的差异性也较大^[8],大多基于医务人员自身经验、设备情况及专家意见。护理方面文献研究仍然以回顾性研究、个案报道多见。

4.1 监护方面 万娜等^[23]总结了 12 例重症肺炎患者 ECMO 联合 CRRT 的护理经验,认为在治疗期间需要护理人员严密观察患者的生命体征及各化验指标变化,应从管路管理、血流动力学监测、液体管理、抗凝管理、呼吸功能监测等多方面着手精细化管理流程,严防并发症的发生。龚娜等^[24]报道了使用 ECMO 联合 CRRT 抢救多脏器功能衰竭患者的经验,认为血栓形成和感染是多脏器功能衰竭患者实施 ECMO 联合 CRRT 最严重的并发症,应该重点关注。有学者^[25]回顾性分析了 ECMO 联合 CRRT 在小儿中的应用,发现 CRRT 机直接连接到 ECMO 环路上的方式容易导致小儿溶血^[26],这可能是由于 ECMO 和 CRRT 治疗的血流速度和压力存在巨大差异造成的。因此建议应用时要重视患儿游离血红蛋白的监测。

4.2 管理方面 有研究报道了组成专职的“ECMO 医护团队”,且所有组员均经过 1 个月专业理论及技能培训且经过考核合格,具备独立操作和处理突发事件的能力才开展工作的经验^[27]。这可能也将是今后发展的方向。有学者^[28]提到使用工作核检表来帮助护士进行 ECMO 联合 CRRT 监护过程中的观察和管理,取得较好效果。这可能主要与该项技术应用时监护的指标多而复杂、护士容易疏漏有关,工作核检表将有助于护士连续观察和记录病情。国外研究者^[29]做了 ECMO 辅助下 AKI 患者行 CRRT 治疗的个案报道,重点讨论了 ECMO 和 CRRT 管路的连接问题,建议制定标准的管路连接方案以确保患者安全。可见,CRRT 和 ECMO 管路连接方式的选择可能是当前临床面临的主要问题之一,在今后的研究中应该给与更多关注。

4.3 其他 临床护士在 ECMO 联合 CRRT 护理的工作中进行了一些探索。高永霞等^[30]在现有的 ECMO 管路上基础上设计了多功能 ECMO 循环系统,即在 ECMO 动静脉管路上分别连接血液净化的引血和回血管路分支,一是实现利用 ECMO 管路同时进行血液氧合和血液净化治疗,减少了患者再次穿刺的痛苦和出血和感染的风险;二是将血氧传感器探头安置在动脉循环管路或静脉循环管路上,实时监测血液氧合前后血液中的氧分压。这也为今后管路的设计提供思路。

5 总结

ECMO 联合 CRRT 治疗的意义在于能够发挥各自优势,进行有效的容量控制,减少并发症以提高救治成功率。在 ECMO 与 CRRT 的三种连接方式中,临床上以 CRRT 机接入 ECMO 环路的方式为主,其中“泵后泵前”连接的安全性得到证实;两者联合应用在液体管理和容量控制方面效果肯定,但对于患者病死率的影响结论不一;护理方面的研究以回顾性研究、个案报道为主,主要集中在监护和管理方面,建议今后的研究能够针对某一具体问题开展更多的试验性研究,以更好地指导临床。

参考文献:

- [1] Askenazi DJ, Selewski DT, Paden ML, *et al*. Renal replacement therapy in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(8): 1328-1336.
- [2] 龙村. 体外膜肺氧合的临床应用现状和发展趋势[J]. 内科急危重症杂志, 2013, 19(3): 132-134.
- [3] Abrams D, Combes A, Brodie D. Extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary disease in adults[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(25Pt A): 2769-2778.
- [4] 血液净化急诊临床应用专家共识组. 血液净化急诊临床应用专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(1): 24-36.
- [5] Luo X, Jiang L, Du B, *et al*. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients[J]. Crit Care, 2014, 18(4): R144.
- [6] Kilburn DJ, Shekar K, Fraser JF. The complex relationship of extracorporeal membrane oxygenation and acute kidney injury: causation or association[J]? BioMed Res Int, 2016, 2016: 1094296.
- [7] 边帆, 戚宇岸. 体外膜肺氧合相关急性肾损伤研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2017, 37(4): 638-641.
- [8] Fleming GM, Askenazi DJ, Bridges BC, *et al*. A multicenter international survey of renal supportive therapy during ECMO: the kidney intervention during extracorporeal membrane oxygenation (KIDMO) group[J]. ASAIO J, 2012, 58(4): 407-414.
- [9] Kielstein JT, Heigen AM, Beutel G, *et al*. Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(1): 86-90.
- [10] Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, *et al*. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study[J]. Crit Care, 2013, 17(2): R73.
- [11] Seczynska B, Krolikowski W, Nowak I, *et al*. Continuous renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation in patients treated in medical intensive care unit: technical considerations[J]. Ther Apher Dial, 2014, 18(6): 523-534.
- [12] Chen H, Yu RG, Yin NN, *et al*. Combination of extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review[J]. Crit Care, 2014,

- 18(6): 675.
- [13] Rubin S, Poncet A, Wynckel A, *et al*. How to perform a haemodialysis using the arterial and venous lines of an extracorporeal life support[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(4): 967-968.
- [14] 缪惠洁, 张育才. 体外膜肺氧合下连续性肾替代治疗的难点和对策[J]. *中国小儿急救医学*, 2018, 25(5): 321-325.
- [15] 周益平, 史婧奕, 王斐, 等. 连续性肾替代治疗联合体外膜肺氧合救治儿童心肺衰竭的疗效观察[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(5): 336-341.
- [16] Seczyńska B, Królikowski W, Nowak I, *et al*. Continuous renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation in patients treated in medical intensive care unit; technical considerations[J]. *Ther Apher Dial*, 2014, 18(6): 523-34.
- [17] Ricci Z, Ronco C, Picardo S. CRRT in series with extracorporeal membrane oxygenation in pediatric patients[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(5): 469-470.
- [18] Yetimakman AF, Tanyildiz M, Kesici S, *et al*. Continuous Renal Replacement Therapy Applications on Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuit[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2017, 21(6): 355-358.
- [19] Suga N, Matsumura Y, Abe R, *et al*. A safe procedure for connecting a continuous renal replacement therapy device into an extracorporeal membrane oxygenation circuit[J]. *J Artif Organs*, 2017, 20(2): 125-131.
- [20] 李呈龙, 王红, 阮彩霞, 等. 心脏术后体外膜肺氧合患者肾替代治疗应用时机回顾性观察研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2015, 34(12): 916-920.
- [21] 王大鹏, 陈静瑜, 许红阳, 等. 体外膜肺氧合联合连续肾脏替代疗法在肺移植术后严重原发性移植失功治疗中的应用[J]. *中华移植杂志(电子版)*, 2015, 9(4): 170-173.
- [22] Antonucci E, Lamanna I, Fagnoul D, *et al*. The impact of renal failure and renal replacement therapy on outcome during extracorporeal membrane oxygenation therapy[J]. *Artif Organs*, 2016, 40(8): 746-754.
- [23] 万娜, 张春艳, 贾燕瑞. 12 例重症肺炎患者体外膜氧合联合连续肾脏替代治疗的护理[J]. *护理学报*, 2015, 22(14): 44-47.
- [24] 龚娜, 王静, 杨琼, 等. 无肝素法体外膜肺氧合联合连续肾脏替代疗法抢救脏器功能衰竭患者的护理[J]. *护士进修杂志*, 2015, 30(10): 915-916.
- [25] 邹文艳, 黄继红. 小儿体外膜肺氧合与连续肾替代疗法一体化支持的管理体会[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(5): 515-518.
- [26] de Tymowski C, Augustin P, Houissa H, *et al*. CRRT connected to ECMO: managing high pressures[J]. *ASAIO*, 2017, 63(1): 48-52.
- [27] 吕桂兰, 章璐, 黄丽璇, 等. 组合式体外膜肺氧合联合连续性血液净化治疗多器官功能衰竭患者的护理[J]. *解放军护理杂志*, 2014, 31(18): 46-48.
- [28] 桑宝珍, 黄永贵. 标准化护理程序在实施体外膜肺氧合术中的应用[J]. *护理研究*, 2011, 25(7): 1905-1906.
- [29] Garwood C, Sandoval CP, Wonnacott R, *et al*. Continuous renal replacement therapy: case vignettes[J]. *AACN Adv Crit Care*, 2017, 28(1): 64-73.
- [30] 高永霞, 宋燕波, 张劲松, 等. 多功能体外膜肺氧合循环管道的设计与应用[J]. *中华现代护理杂志*, 2017, 23(8): 1157-1158.

(收稿日期:2018-05-14)

(修订日期:2018-05-31)

(上接第 56 页)

- [24] Guerrero B, Lopez M. Overview of the coagulation system and laboratory tests for its study[J]. *Invest Clin*, 2015, 56(4): 432-454.
- [25] Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis[J]. *Thromb Res*, 2017, 149: 38-44.
- [26] Bembea MM, Annich G, Rycus P, *et al*. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(2): e77-e84.
- [27] 赵成秀, 李彤, 段大为, 等. 长时间体外膜肺氧合转流凝血系统变化的研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2010, 29(5): 415-417.
- [28] Kamykowski J, Carlton P, Sehgal S, *et al*. Quantitative immunofluorescence mapping reveals little functional coclustering of proteins within platelet α -granules[J]. *Blood*, 2011, 118(5): 1370-1373.
- [29] Saini A, Hartman ME, Gage BF, *et al*. Incidence of platelet dysfunction by thromboelastography - platelet mapping in children supported with ECMO: a pilot retrospective study[J]. *Front Pediatr*, 2016, 3: 116.
- [30] Chung JH, Yeo HJ, Kim D, *et al*. Changes in the levels of beta-thromboglobulin and inflammatory mediators during extracorporeal membrane oxygenation support[J]. *Int J Artif Organs*, 2017, 40(10): 575-580.
- [31] Amara U, Flierl MA, Rittirsch D, *et al*. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems[J]. *J Immunol*, 2010, 185(9): 5628-5636.
- [32] Long AT, Kenne E, Jung R, *et al*. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(3): 427-437.

(收稿日期:2018-11-15)

(修订日期:2018-12-06)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.01.14

心脏骤停患者心肺复苏后神经系统的评估和监测

Evaluation and monitoring of nervous system after cardiopulmonary resuscitation in patients with cardiac arrest

吴远斌,李双磊,吴 扬,龚志云,王 嵘,高长青

[关键词]: 心脏骤停;心肺复苏;神经功能;脑电监测;脑损伤;预后;生物标志物;影像学检查

[Key words]: Cardiac arrest; Cardiopulmonary resuscitation; Neurological function; Electroencephalogram monitoring; Brain injury; Prognosis; Biomarker; Imaging examination

数据表明美国院外心脏骤停(cardiac arrest, CA)的发生率为110.8/10万,生存率为10.6%^[1]。尽管CA患者救治措施的不断优化,然而,仅仅不到1/3幸存者神经功能恢复^[2]。欧洲注册数据显示,院外CA的发生率为80/10万,10%患者存活至出院,仅有5%可以获得完全的神经功能恢复^[3]。在中国每年有超过50万人发生CA,而出院生存率只有1.3%,获得良好神经功能恢复的只占10.2%^[4]。CA后缺血缺氧性脑病是制约患者存活率的关键因素。长久以来对脑保护策略的探索从未止步,目前诱导低温治疗是唯一被证实可以改善患者神经功能预后提高生存率的措施^[5-7]。自主循环恢复后昏迷的患者神经功能评估与预后判断是临床决策的重要依据。然而神经功能维护策略尚且未形成统一的治疗标准,因此,深入探讨CA后缺血缺氧脑损伤的机制,神经功能预后判断指标以及神经功能维护的方法,对于改善患者预后具有重要意义。

1 CA后缺血缺氧对脑损伤的作用机制

缺血缺氧性脑病是导致CA患者死亡和神经功能预后不良的主要原因。缺血缺氧脑损伤的病理生理机制十分复杂,目前研究认为缺血缺氧后脑损伤机制包括两方面:CA后脑血流灌注停止造成的原发性损伤;以及心肺复苏后脑血流灌注恢复造成的二次损伤(即缺血-再灌注损伤)。

1.1 原发性损伤机制 大脑耗氧量占全身的20%~25%,是对缺氧缺血最敏感的器官。CA后的数分钟内,神经细胞先是能量耗竭线粒体功能异常,继而细胞水肿最后细胞坏死、凋亡。在这个病理生理过程

中,神经细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵功能障碍,细胞内钙超载以及细胞自噬和凋亡的激活等扮演着重要的角色。

1.2 继发性损伤机制 继发性神经功能损伤通过复杂的病理生理机制作用产生。①微血管功能障碍引发脑水肿:血管内皮功能不全,血脑屏障破坏,微血栓形成,造成脑部微循环血流灌注不足,氧供不足。②自由基损害:神经细胞再灌注后自由基大量生成,激活细胞裂解酶,导致神经元的坏死和凋亡。③细胞内钙超载:激活神经元内多种蛋白酶和脂肪酶,破坏神经元的结构和功能,引发神经元的坏死和凋亡。④兴奋性氨基酸细胞毒作用:脑组织在缺血、缺氧时,谷氨酸的释放增多,过度激活谷氨酸受体而发生细胞毒性作用。

2 神经电生理监测

神经电生理监测可以直接反映神经元活性,诱导低温治疗对检测结果几乎没有影响,可提供连续生理信号,用以指导临床决策。

2.1 连续脑电监测(continuous electroencephalogram monitoring, cEEG) cEEG是基于不同的波形特征对神经功能进行评估的,可提高CA复苏后昏迷患者早期预后判断水平。如出现电静息(没有可识别的脑电活动)、低电压(振幅小于20 μV)、爆发抑制和癫痫样放电,预示不良的神经功能结局^[8]。Farid对CA复苏后昏迷患者的研究认为爆发抑制和非惊厥性癫痫用于神经功能预后判断的敏感度和特异度均达到了100%,cEEG展现出良好运用前景^[9]。

2.2 振幅整合脑电图(amplitude integrated electroencephalogram, aEEG) aEEG是一种基于波幅分析的神经功能监测方法。其在CA复苏后昏迷的患者中有较高的早期阳性和阴性预测价值。Kazuhiro回顾

研究分析了 70 名接受低温治疗的院外 CA 患者,结果显示患者自主循环恢复 24 h 内用连续正常的脑电波形预测神经功能预后良好的敏感度和特异度均很高^[10]。

2.3 脑电双频指数(Bispectral index,BIS) BIS 是公认的麻醉深度监测方法,同时对于神经功能监测具有很高的阳性预测价值^[11]。一项前瞻性研究表明,CA 患者自主循环恢复后 24 h,用 BIS=0 判断神经功能预后不良的阳性预测值为 100%,阴性预测值为 55%^[12]。

2.4 诱发电位(evoked potential,EP) EP 可识别不同神经功能通路损伤情况,结果不易受镇静剂和人体内环境变化影响。体感诱发电位(somatosensory evoked potential,SSEP)的研究最为深入,不但可用于低温治疗复温后神经功能的监测,还可以在低温治疗期间进行监测。刺激正中神经后检测不到双侧 N20 波形,则提示患者神经功能预后不良,且在不同的时间点进行观测,结果具有高度一致性^[13-14]。脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential,BAEP)也受到研究人员的关注,Fabio 等人对 65 名患者研究后发现 BAEP 判断神经功能预后不良的敏感性为 60%,特异度为 71%,但其单独作为预后判断指标的价值还有限^[15]。

2.5 脑细胞电生理监测 脑细胞电生理监测可以评估丘脑皮层的网络的完整性,同时可以从细胞层次研究心肺复苏后缺血缺氧脑损伤和脑保护机制^[16]。主要包括局部场电位信号和单个/多单元电位信号,尚需对其临床运用价值进一步验证^[8]。

3 生物标志物

3.1 神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase,NSE) NSE 目前广泛用于评估 CA 复苏后昏迷患者神经功能预后。Nielsen 的研究^[17]表明持续升高的 NSE 水平是神经功能预后不良的强预测因子,同时论证了目标温度管理无论是 33℃ 或者 36℃,对其检测水平影响不大。但是对于判断神经功能预后的截断值还没有定论:韩国仁济大学的数据显示,用 31.03 μg/L 作为 NSE 在 CA 后昏迷 48 h 神经功能预后判断的截断值敏感度为 83.9%,特异度达 96.9%^[18]。Claire Roger 的研究^[19]提示 CA 后 72 h NSE 大于 28.8 μg/L 患者 6 个月的神经功能预后差,ROC 曲线下面积为 0.92。NSE 是评价心脏骤停后神经学结果的公认的生物标志物,但其可靠性受到样本的储存和测量方法的影响^[20],通过对其检测方法和样本采集方案进一步规范有助于今后的推广应用。

3.2 S-100β S-100β 是一种反映脑损伤的血清标志物,可在早期有效评估神经功能预后,敏感度特异度优于 NSE^[21]。Stammet 等人对 687 名患者的研究表明低温治疗目标温度的设定不影响 S-100β 的临床相关性,最佳的预测时间窗是在 CA 后 24 h 内^[22]。由于 S-100β 用于判断神经功能预后的截断值(cut-off point)波动范围较大,其检测结果的标准化和通用性还有待进一步规范^[23]。

3.3 Tau 蛋白 Tau 蛋白是一种分布在中枢神经系统内的糖蛋白,其水平升高与 CA 患者的不良神经功能预后密切相关。Mattson 证实了 Tau 蛋白与 CA 后 6 个月的不良预后相关,预后不良组的血清 Tau 蛋白均值水平为 38.5 ng/L 而神经功能预后良好组的血清 Tau 蛋白均值水平为 1.5 ng/L。其预测效能比 NSE 更佳,提示在今后的临床实践中要注意这一指标的应用价值^[24-25]。

3.4 微小 RNA 微小 RNA(microRNA)在循环血中的含量变化与心肺复苏后昏迷患者的神经功能预后的相关性已有报道^[26-28]。Devaux 在研究中发现,循环血中低水平的 miR-122-5p 与神经功能预后不良相关。通过进一步的多变量回归分析显示 miR-122-5p 可以作为心肺复苏后患者的独立预测因子^[29]。除此之外 miR-21、miR-124、miR-208b 和 miR-499-5p 等 miRNA 在循环血中的含量变化与 CA 后的神经功能预后的相关性也得到阐明^[30]。

4 神经影像学检查

4.1 电子计算机断层扫描(computerized tomography,CT) CT 用于 CA 复苏后昏迷患者评估,不仅可以提供脑水肿等神经功能不良预后指标,还可以排除由于颅内出血等造成 CA 的原因。评价方法为计算基底节区的灰质白质比(gray matter to white matter ratio,GWR)^[30]。研究证实,在接受低温治疗的 CA 患者中,GWR<1.16 预示神经功能的不良结局。另一项研究证实在 CA 后 24 h 内行颅脑 CT 检查,GWR<1.22 预示神经功能的不良结局。GWR 用于预后评估的临界值受头颅 CT 完成的时间和患者的治疗方案的影响尚无统一的标准。

4.2 磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI) MRI 对于缺血缺氧性脑损伤的检出更为敏感。扩散加权成像(diffusion-weighted imaging,DWI)可早期发现缺血性脑损伤,其中表观弥散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)降低与不良神经功能预后密切相关,研究^[31]证实 ADC 值在 10% 的脑容量中低于 $650 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$,预示不良神经功能预后。弥

散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)中全脑白质各向异性分数(white matter anisotropic fraction, WWM-FA)在 CA 患者神经功能预后评价中有很高的特异度。一项多中心研究^[32]发现,若 WWM-FA 值低于 0.91,判断不良神经功能预后的敏感度为 89.7%,特异度为 100%。通过 ROC 曲线比较, WWM-FA 的判断准确性高于其他的成像模式。

5 神经系统查体

神经系统查体是评价 CA 后昏迷患者预后的重要依据^[33],判断的指标包括脑干反射(角膜反射消失,瞳孔对光反射消失),运动反射(对疼痛刺激无运动反应或者出现异常伸肌运动反应)以及是否发生肌阵挛。

5.1 双侧瞳孔对光反射 自主循环恢复后 72 h 双侧瞳孔对光反射消失是神经功能预后不良的强预测因子,特异性高。自主循环恢复后 72 h 角膜反射消失预示神经功能预后不良,然而自主循环恢复后 72 h 角膜反射存在对于神经功能预后良好判断阳性预测值仅为 60%。值得注意的是,引入诱导低温治疗后,角膜反射和瞳孔对光反射仍可作为预后评价的良好指标,但是运动反射受到镇静、镇痛和肌松药物等的影响,不能在早期有效地应用于预后判断^[34]。

5.2 格拉斯哥昏迷指数评分(Glasgow coma index score, GCS-M) GCS-M 评分被用于神经功能预后评估,评分 ≤ 2 ,提示预后不良,敏感度可达 92%,但存在假阳性率高的问题,尚不能作为一个独立的评判因素,必须与其他指标联合评判^[35]。

5.3 肌阵挛的发生 肌阵挛的发生在诸多研究中都证实能够很好地判断不良神经功能预后,不论是在诱导低温治疗阶段或是已经复温的转态,然而,也有研究报道发生过肌阵挛的患者也有最终神经功能恢复的报道^[36]。

6 展望

心脏骤停复苏后神经功能评估方法各有优势与不足。神经系统查体以其简便易行特点,仍将成为临床评估的基础,然而在诱导低温治疗条件下其预测效能大为降低。影像学检查也受制于检测的时限性,无法提供患者病情动态信息,必须结合其他指标综合判断。血清标记物的检测操作方便,但各个机构检测方法和参考值范围尚无统一标准,还未全面推广。临床 EEG 可对患者的神经功能变化进行连续多参数数字化分析,克服人为评判的主观干扰,早期可实现对患者的神经功能预后的准确评估。今后

要在人群中对其效能进行进一步论证,提高评估的准确性,更好服务于临床实践。

心肺复苏后昏迷患者的准确评估与精心维护极大改善其总体生存率和神经功能预后。角膜反射、瞳孔对光反射仍然作为临床评估的基础,具有很高的效能。EEG 以其床旁操作的便捷性,直接反映神经功能的敏感性,数据量化处理的准确性必然会更广泛地运用在临床实践中。生物标记物的检测的逐步标准化将推动其更广泛的使用和提升其预测效能。单模式策略评估的准确性有一定的局限性,采取多模态的联合评价方法,整合临床查体,电生理检查,生物标记物检测和神经影像学信息可提供更具敏感度和特异度的决策依据。相信随着科学研究与临床实践的进展心肺复苏后昏迷患者的预后将会有质的飞跃。

参考文献:

- [1] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, *et al*. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2018, 137(12): e67–e492.
- [2] Dragancea I, Horn J, Kuiper M, *et al*. Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33°C versus 36°C: results from a randomised controlled clinical trial[J]. *Resuscitation*, 2015, 93: 164–170.
- [3] Grasner JT, Lefering R, Koster RW, *et al*. Euroca one—27 nations, one Europe, one registry: a prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe[J]. *Resuscitation*, 2016, 105: 188–195.
- [4] Du L, Ge B, Ma Q, *et al*. Changes in cardiac arrest patients, temperature management after the publication of 2015 AHA guidelines for resuscitation in China[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16087.
- [5] Arrich J, Holzer M, Havel C, *et al*. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2: CD004128.
- [6] Schenone AL, Cohen A, Patarroyo G, *et al*. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a systematic review/meta-analysis exploring the impact of expanded criteria and targeted temperature[J]. *Resuscitation*, 2016, 108: 102–110.
- [7] Kalra R, Arora G, Patel N, *et al*. Targeted Temperature Management After Cardiac Arrest: Systematic Review and Meta-analyses[J]. *Anesth Analg*, 2018, 126(3): 867–875.
- [8] Deng R, Xiong W, Jia X. Electrophysiological monitoring of brain injury and recovery after cardiac arrest[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 25999–26018.
- [9] Sadaka F, Doerr D, Hindia J, *et al*. Continuous electroencephalogram in comatose postcardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia: outcome prediction study[J]. *J Intensive Care Med*, 2015, 30(5): 292–296.
- [10] Sugiyama K, Kashiura M, Akashi A, *et al*. Prognostic value of the recovery time of continuous normal voltage in amplitude-integrated

- electroencephalography in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia: a retrospective study[J]. *J Intensive Care*, 2016, 4: 25.
- [11] Stamat P, Collignon O, Werer C, *et al*. Bispectral index to predict neurological outcome early after cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2014, 85(12): 1674-1680.
- [12] Eertmans W, Genbrugge C, Vander Laenen M, *et al*. The prognostic value of bispectral index and suppression ratio monitoring after out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study[J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1): 34.
- [13] Endisch C, Storm C, Ploner CJ, *et al*. Amplitudes of SSEP and outcome in cardiac arrest survivors: a prospective cohort study[J]. *Neurology*, 2015, 85(20): 1752-1760.
- [14] DeFelice A, Bargellesi S, Linassi F, *et al*. The potential role of pain-related SSEPs in the early prognostication of long-term functional outcome in post-anoxic coma[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2017, 53(6): 883-891.
- [15] DeSantis P, Lamanna I, Mavroudakos N, *et al*. The potential role of auditory evoked potentials to assess prognosis in comatose survivors from cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2017, 120: 119-124.
- [16] Wu D, Xiong W, Jia X, *et al*. Short- and long-latency somatosensory neuronal responses reveal selective brain injury and effect of hypothermia in global hypoxic ischemia [J]. *J Neurophysiol*, 2012, 107(4): 1164-1171.
- [17] Stamat P, Collignon O, Hassager C, *et al*. Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33°C and 36°C[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(19): 2104-2114.
- [18] Choi S, Park K, Ryu S, *et al*. Use of S-100B, NSE, CRP and ESR to predict neurological outcomes in patients with return of spontaneous circulation and treated with hypothermia[J]. *Emerg Med J*, 2016, 33(10): 690-695.
- [19] Roger C, Palmier L, Louart B, *et al*. Neuron specific enolase and glasgow motor score remain useful tools for assessing neurological prognosis after out-of-hospital cardiac arrest treated with therapeutic hypothermia[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2015, 34(4): 231-237.
- [20] Rundgren M, Cronberg T, Friberg H, *et al*. Serum neuron specific enolase - impact of storage and measuring method[J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7: 726.
- [21] Mortberg E, Zetterberg H, Nordmark J, *et al*. S-100B is superior to NSE, BDNF and GFAP in predicting outcome of resuscitation from cardiac arrest with hypothermia treatment[J]. *Resuscitation*, 2011, 82(1): 26-31.
- [22] Stamat P, Dankiewicz J, Nielsen N, *et al*. Protein S100 as outcome predictor after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33°C and 36°C[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 153.
- [23] Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, *et al*. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the european resuscitation council and the european society of intensive care medicine [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(12): 1816-1831.
- [24] Mattsson N, Zetterberg H, Nielsen N, *et al*. Serum tau and neurological outcome in cardiac arrest[J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(5): 665-675.
- [25] Randall J, Mortberg E, Provuncher GK, *et al*. Tau proteins in serum predict neurological outcome after hypoxic brain injury from cardiac arrest: results of a pilot study[J]. *Resuscitation*, 2013, 84(3): 351-356.
- [26] Devaux Y, Dankiewicz J, Salgado-Somoza A, *et al*. Association of circulating microRNA-124-3p levels with outcomes after out-of-hospital cardiac arrest: a substudy of a randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(3): 305-313.
- [27] Devaux Y, Salgado-Somoza A, Dankiewicz J, *et al*. Incremental value of circulating MiR-122-5p to predict outcome after out of hospital cardiac arrest[J]. *Theranostics*, 2017, 7(10): 2555-2564.
- [28] Stamat P, Goretti E, Vausort M, *et al*. Circulating microRNAs after cardiac arrest[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(12): 3209-3214.
- [29] Gul SS, Huesgen K, Wang KK, *et al*. MicroRNAs as potential prognosticators of neurological outcome in out-of-hospital cardiac arrest patients[J]. *Biomark Med*, 2017, 11(12): 1113-1123.
- [30] Lee BK, Jeung KW, Lee HY, *et al*. Combining brain computed tomography and serum neuron specific enolase improves the prognostic performance compared to either alone in comatose cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia[J]. *Resuscitation*, 2013, 84(10): 1387-1392.
- [31] Hirsch KG, Mlynash M, Eyngom I, *et al*. Multi-center study of diffusion-weighted imaging in coma after cardiac arrest[J]. *Neurocrit Care*, 2016, 24(1): 82-89.
- [32] Velly L, Perlberg V, Boulier T, *et al*. Use of brain diffusion tensor imaging for the prediction of long-term neurological outcomes in patients after cardiac arrest: a multicentre, international, prospective, observational, cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(4): 317-326.
- [33] Sharshar T, Citerio G, Andrews PJ, *et al*. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. report of an ESICM expert panel[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(4): 484-495.
- [34] Solari D, Rossetti AO, Carteron L, *et al*. Early prediction of coma recovery after cardiac arrest with blinded pupillometry[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(6): 804-810.
- [35] Okada K, Ohde S, Otani N, *et al*. Prediction protocol for neurological outcome for survivors of out-of-hospital cardiac arrest treated with targeted temperature management [J]. *Resuscitation*, 2012, 83(6): 734-739.
- [36] Lybeck A, Friberg H, Aneman A, *et al*. Prognostic significance of clinical seizures after cardiac arrest and target temperature management[J]. *Resuscitation*, 2017, 114: 146-151.

(收稿日期:2018-12-11)

(修订日期:2018-12-20)