

## · 专家论坛 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.02.01

## 从实践中发现问题和寻找答案

## ——大血管外科体外循环进步的原动力

## Raising questions and finding answers from practice

## - Power force of development of extracorporeal circulation in aortic surgery

李 欣

[关键词]: 体外循环;大血管外科;组织灌注;脏器保护;方法;技术;更新

[Key words]: Extracorporeal circulation; Macrovascular surgery; Tissue perfusion; Organ protection; Method; Technology; Update

任何一位初踏入工作岗位的体外循环 (extracorporeal circulation, ECC) 专业人员接触大血管外科,都会有些共同感受:手术时间长,ECC 要求高,“浴血奋战”的场景比比皆是,而且术后并发症多。作为心血管外科的重点和难点,大血管外科仍有很多问题需要我们去寻求解决方案。我国大血管手术整体水平已经日渐与国际同步,专科技术的改进和原创的临床成果已经惠及国内病患,并得到了国际同行的认可。连续几年全国 ECC 调查报告数据显示,在当前心外科年度手术病例保持稳定增长态势下,全国和各地区都表现了大血管手术数量快速增长的趋势。大血管手术的 ECC 技术,已经成为我国 ECC 从业人员都必须掌握的基本技能。在原有基础上,新的大血管外科手术适应证和技术的发展带来了新的问题,如胸主动脉腔内修复 (thoracic endovascular aortic repair, TEVAR) 等技术,都对 ECC 技术形成新的要求。这里将总结归纳出大血管外科 ECC 技术涉及的几类关键问题和实践方向。

## 1 ECC 灌注整体效果与目标导向理念的临床实践

临床 ECC 技术发展到今天,组织灌注是否满意的问题是通过以下三点基础体系来解决:①基于患者体重与体表面积的灌注流量标准;②基于血压高低的组织灌注监测;③基于动静脉血气监测为代表的组织代谢与内环境监测。这个基础体系保证了大部分患者的 ECC 基本质量,同时也存在着各种困扰,比如有效灌注压的高低对临床转归的影响众说

纷纭,其核心问题是均一标准无法应对组织灌注的个体化差异而导致的实际组织灌注的需求。在此背景下,来自危重症专业针对严重感染患者的目标导向治疗,即基于全身氧供目标为导向的临床治疗策略及其临床效果给予我们很大启发,使得近年来“目标导向 ECC”在国际上获得越来越多的认可。在相对危重的大血管外科 ECC 实践中也获得了初步的满意效果。该方法以预防性保证全身氧供为目标,将传统灌注压管理等有机地结合在临床实践中。其实施细节并不是复杂高深的技术手段,而是临床实践思路的一个改进,即使是在基层医院也可以做到。为此,我们是否可以拿出自己的数据来验证该策略的临床有效性?

## 2 ECC 的脏器保护效果与实践方法的更新

大血管外科围术期脏器保护涉及的核心内容包括:病变及手术操作累及脏器的血供与缺血保护、术中的心肌保护方法、血液保护之凝血与抗凝管理,以及病变与手术过程导致的全身炎症反应应对策略等。比较典型的范例是,当学习 ECC 基础理论和概念时,往往对  $\alpha$  稳态和 pH 稳态在 ECC 中的生理作用简单记忆为  $\alpha$  稳态不扩张脑血管, pH 稳态扩张脑血管。但在成人大血管手术中,造成中枢神经系统损伤的风险因素难道只有缺血缺氧吗?而实践经验和临床数据告诉我们,在成人心外科手术中,包括大血管手术,脑血管栓塞的风险不亚于缺血缺氧的风险,如果单纯考虑扩张脑血管有可能增加或加重脑血管栓塞的风险。因此,在为患者选择任何一种保护策略时,应该清醒的认识到该方法的利弊和主要矛盾。

作者单位: 200032 上海,复旦大学附属中山医院心外科

大血管外科多采用近红外脑氧饱和度(nir cerebral oxygen saturation, NIRS)监测脑是否缺血缺氧。但应注意,NIRS 监测脑氧依然存在个体差异,临床除了连续观察脑氧绝对值外,还应将麻醉诱导前的脑氧指标作为基础值参考。同时 NIRS 技术对于术中肢体缺血,甚至脊髓缺血的监测意义也获得越来越多的关注。将 NIRS 技术与监测血压动态变化结合,观察脑血流自我调节机制的完整性,已经成为当前神经系统保护的热点内容。

当前大血管外科手术过程中的心肌保护,为了方便外科手术的流畅进行,同时保证稳定的心肌保护效果,采用间隔灌注时间长的心脏停搏液已经有多年实践经验。近年来,国际国内都开始尝试用 del Nido 心脏停搏液进行心肌保护,并取得了初步成果。但在临床实践中仍需要回答新的方法与传统方法的优劣以及针对患者的个体化应用方案等基本问题。

### 3 ECC 管理需适应新的手术方法和技术

我们这一代 ECC 专业人员都亲历见证全弓象

鼻手术在国内的推广应用,也见证了血管外科介入技术的发展,关于血管外科介入技术可能取代传统开放手术的声音不绝于耳。但应看到,介入方法依然有很大的局限性,原有方法,如主动脉夹层患者全弓象鼻支架术、TEVAR 等的后续治疗,或者因感染、出血等一系列并发症的发生,均使得行开放手术的患者在当前和可预见的未来会越来越多。这类患者实行开放手术的创伤和风险之大可谓心血管外科的极致。此类手术国内仅有少部分中心可以开展,也处于砥砺前行过程中。如何安全的对此类患者实施 ECC,做好脊髓保护和腹腔脏器保护是一项巨大的挑战。

作为 ECC 专业人员,必须认识到,大血管外科 ECC 技术目前还存在诸多问题需要解决,需要开放的眼光,充分学习和了解外科、麻醉、重症医学等领域基础研究和循证医学的最新成果,从实践中用科学的方法去寻找答案,不断更新实践方法,才能不断推动大血管外科 ECC 技术的进步。

(收稿日期:2019-04-01)

(修订日期:2019-04-02)

(上接第 83 页)

- [2] Benedetto U, Mohamed H, Vitulli P, *et al*. Axillary versus femoral arterial cannulation in type a acute aortic dissection; evidence from a meta-analysis of comparative studies and adjusted risk estimates[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2015, 48(6): 953-959.
- [3] Tsiouris A, Elkinany S, Ziganshin BA, *et al*. Open seldinger-guided femoral artery cannulation technique for thoracic aortic surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 101(6): 2231-2235.
- [4] El-Sayed Ahmad A, Risteski P, Papadopoulos N, *et al*. Minimally invasive approach for aortic arch surgery employing the frozen elephant trunk technique[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2016, 50(1): 140-144.
- [5] Malaisrie SC, Barnhart GR, Farivar RS, *et al*. Current era minimally invasive aortic valve replacement; techniques and practice [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 147(1): 6-14.
- [6] Waterford SD, Rastegar M, Juan V, *et al*. Aortic Hemiarch Replacement through a j-shaped lower partial sternotomy [J]. Tex Heart Inst J, 2015, 42(6): 582-584.
- [7] Deschka H, Erler S, Machner M, *et al*. Surgery of the ascending

- aorta, root remodelling and aortic arch surgery with circulatory arrest through partial upper sternotomy: results of 50 consecutive cases[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2013, 43(3): 580-584.
- [8] Totaro P, Carlini S, Pozzi M, *et al*. Minimally invasive approach for complex cardiac surgery procedures [J]. Ann Thorac Surg, 2009, 88(2): 462-466.
- [9] 郭震,徐凌峰,常昕,等. Stanford-A 型主动脉夹层外科治疗的动脉插管策略及评价——附 85 例报道[J]. 中国体外循环杂志,2014(1):37-42.
- [10] Baek WK, Kim YS, Lee M, *et al*. Axillary artery cannulation in acute aortic dissection; a word of caution[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 101(4): 1573-1574.
- [11] Dieberg G, Smart NA, King N. Minimally invasive cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cardiol, 2016, 223: 554-560.

(收稿日期:2018-09-27)

(修订日期:2018-10-23)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.02.02

## 双分支主动脉弓覆膜支架全弓置换 治疗急性 Stanford A 型主动脉夹层的临床疗效

俞 波, 刘振华, 翟蒙恩, 段维勋, 金振晓, 任 凯, 李步滢, 俞世强

**[摘要]:**目的 探讨双分支主动脉弓覆膜支架全弓置换治疗急性 Stanford A 型主动脉夹层的安全性和有效性。方法 本院心脏外科于 2013 年 12 月至 2015 年 2 月连续收集 21 例行双分支主动脉弓覆膜支架全弓置换治疗的急性 Stanford A 型主动脉夹层,并通过术后 CT 血管成像(CTA)结果评价其有效性,主要包括:双分支支架是否成功释放到位、有无移位、内漏以及支架周围假腔是否形成完全血栓。安全性评价主要是患者术后 1 年死亡率。术后 6 个月进行第一次随访,之后每年随访一次。结果 21 例急性 Stanford A 型主动脉夹层患者均成功植入双分支主动脉弓覆膜支架。院内死亡率为 4.8%,术后复查 CTA 未见双分支支架血管狭窄、扭曲及移位,无内漏及支架相关新发血管破口。所有主动脉弓部分支血管观察到假腔消失以及真腔恢复。平均随访时间为(38.2±12.5)月。结论 双分支主动脉弓覆膜支架全弓置换治疗急性 Stanford A 型主动脉夹层安全有效,该方法简化了手术操作,减少了内漏发生率。

**[关键词]:** 双分支支架;急性主动脉夹层;Stanford A 型;全弓置换;安全性;有效性

### Clinical efficacy of total arch replacement with double-branched stent graft for acute Stanford type A aortic dissection

Yu Bo, Liu Zhenhua, Zhai Meng'en, Duan Weixun, Jin Zhenxiao, Ren Kai, Li Buning, Yu Shiqiang  
Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an  
710032, China

Corresponding author: Yu Shiqiang, Email: shiqiangyu210@126.com

**[Abstract]: Objective** To investigate the safety and effectiveness of total arch replacement with double-branched aortic arch coated stent graft for acute Stanford type A aortic dissection. **Methods** From December 2013 to February 2015, our department collected 21 cases of acute Stanford type A aortic dissection treated with total arch replacement with double-branched aortic arch coated stent graft. The effectiveness was evaluated by postoperative CTA results to examine the position of the stents and if there was any displacement, endoleak or thrombosis in the false lumen. The safety evaluation mainly referred to the 1-year mortality postoperatively. The first follow-up was performed 6 months postoperatively, and annually thereafter. **Results** 21 patients with acute Stanford type A aortic dissection were successfully implanted with double-branched aortic arch coated stents. The total in-hospital mortality rate was 4.8%. There was no double-branched stent stenosis, distortion and displacement after the operations, or the endoleak and stent-related incisions. False lumen disappearance and true lumen recovery were observed in all branches of the aortic arch. The mean follow-up time was 38.2±12.5 months. **Conclusion** The novel double-branched stent graft was proved to be safe and effective for total arch replacement with acute Stanford type A aortic dissection. This method simplified the surgical procedures and reduced the incidence of endoleak.

**[Key words]:** Double-branched stent; Acute aortic dissection; Stanford type A aortic dissection; Total arch replacement; Safety; Effectiveness

急性主动脉夹层(acute aortic dissection, AAD)是一种高危致死性的大血管疾病。症状出现后未接

受治疗的 AAD 患者每小时的死亡率为 1%~2%<sup>[1]</sup>。目前,尚无有效药物可以延缓或是控制 AAD 的发展。Stanford A 型 AAD 首选手术治疗已经成为一种共识。国际急性主动脉夹层注册研究(International Registry of Acute Aortic Dissection, IRAD)报道<sup>[2]</sup>, A 型 AAD 是临床上最常见类型,约占 67%。86% A 型

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1301900);国家自然科学基金(81470411)

作者单位:710032 西安,空军军医大学西京医院心脏外科

通讯作者:俞世强,Email:shiqiangyu210@126.com

AAD 患者接受了外科手术治疗。但对于累及弓部分支血管的复杂 A 型 AAD 的手术方式的选择依然存在很大争议,临床医师也一直在努力寻求更好的手术策略。

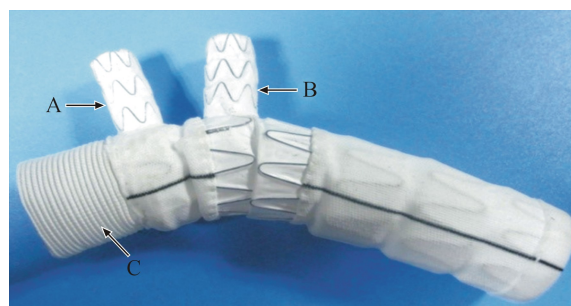
目前临床上常用升主动脉和全弓置换及支架象鼻手术的方式治疗累及弓部分支血管的复杂 A 型 AAD,这种手术方式可以彻底消除主动脉弓部夹层,同时使降主动脉近心端假腔闭塞或血栓化,显著减少二次手术和夹层破裂的风险。国内的“孙氏手术”(全主动脉弓替换+支架象鼻手术)术式已经成为主动脉弓部置换的经典术式,已被同行广泛接受和认同<sup>[3-5]</sup>。但手术时需要分别吻合弓部三个分支血管,尤其是在吻合左锁骨下动脉时,其位置深,显露、吻合和止血较为困难,也容易造成临近的喉返神经损伤。近年来兴起的治疗累及弓部的 A 型 AAD 的“三分支支架”联合象鼻支架技术取得了良好的临床效果<sup>[6-7]</sup>,但部分患者无名动脉存在解剖异常,分支支架植入后,容易出现移位或是内漏。本科针对 A 型 AAD 主动脉弓部解剖和病变特点,采用可调型双分支覆膜支架(Xuper 主动脉术中覆膜支架系统,先健公司,深圳),它由主体覆膜支架(放在降主动脉内)和双分支覆膜支架(左锁骨下动脉和左颈总动脉)组成,在手术中经升主动脉切口,采用导入的方法,将主体覆膜支架和双分支覆膜支架同时释放在降主动脉腔内和弓部所相应的分支血管腔内(左锁骨下动脉和左颈总动脉),无名动脉与近心端人工血管直接缝合,达到重建主动脉弓,消除弓部和降主动脉近端内腔破口的作用。此术式将原全弓置换和支架象鼻手术的四个血管吻合口减少成只需一个吻合口,显著缩短了手术操作时间和相应的体外循环时间,显著减少了出血量,也避免了术中喉返神经的损伤,同时避免了无名动脉异常解剖导致的分支支架移位或是内漏的发生,减少了术后并发症的发生,有利于患者术后尽快恢复。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究共收集 21 例 Stanford A 型 AAD,其中,男性 18 例,女性 3 例,年龄 28~62 岁( $48.6\pm 8.5$ )岁。21 例患者均有突发胸背痛的症状,其中,13 例突发胸痛,6 例突发背痛,2 例合并胸痛背痛;既往高血压病史 17 例,2 例糖尿病史,6 例有心包积液,4 例有中度至重度主动脉瓣反流;所有病例经 CT 血管成像(CT angiography, CTA)检查确诊,且夹层均累及主动脉弓部;升主动脉直径:28~70 ( $48.4\pm 11.8$ )mm,主动脉弓部直径:26~43 ( $32.2\pm 4.7$ )

mm,胸主动脉直径:29~42 ( $35.5\pm 3.2$ )mm,腹主动脉(肾动脉平面)直径:19~43 ( $23.7\pm 4.3$ )mm。

**1.2 材料** 本研究采用的 Xuper 主动脉术中覆膜支架系统由深圳先健科技有限公司设计,主要由可调式主动脉弓血管支架和可控释放的输送系统两大部分组成。血管支架由近端人工血管、镍铁合金裸支架和聚四氟乙烯(poly tetra fluoro ethylene, PTFE)覆膜组成(见图 1)。近端涤纶人工血管缝合在血管支架近端,在可调式主动脉弓血管支架主体近端衔接传统涤纶人造主动脉弓血管,便于近端的手术操作。血管支架由 1 个主体和 2 个分支血管支架构成,主体支架对应人体主动脉弓部位的大动脉,分支支架分别对应主动脉弓上左颈总动脉以及左锁骨下动脉分支血管。支架结构具有良好的弯曲性和贴壁性,各个分支可自由摆动,以适应临床中主动脉弓解剖形态个体差异性的问题。同时可以保证主体大动脉和各个分支血管供血的通畅。可调式主动脉弓血管支架根据人体主动脉弓部位分支血管的直径可选用不同的规格尺寸。可调式主动脉弓血管支架上 2 个分支的直径、长度、间距和主动脉弓 2 个分支血管对应好,可保证 2 个分支血管供血的通畅。裸支架通过一体成型技术包被在 PTFE 覆膜中,即通过采用自行开发的“三明治”式覆膜技术,将金属骨架全部包覆 PTFE 膜中间,避免金属与血管的直接接触,可降低血栓形成风险,并促进血管内皮爬覆。支架为自膨式支架。同时,双分支主动脉弓覆膜支架主体远端采用锥度设计,以适应胸降主动脉渐细的解剖结构,减少支架主体对血管的过度扩张,避免远端再次出现夹层破口。



注:A:左颈总动脉分支;B:左锁骨下动脉分支;  
C:人工血管。

图 1 双分支支架结构

**1.3 手术方法** 常规消毒铺单,所有患者均在全麻下,分别测量上下肢动脉血压,正中开胸,游离右无名动脉,全身肝素化,股动脉、腋动脉插管,切开心

包,上下腔静脉插管,右上肺静脉插左心引流管,转机降温,鼻咽温  $28^{\circ}\text{C}$  阻闭升主动脉,在主动脉弓病变血管近端的位置横行切开,左右冠脉开口直接灌注冷血停搏液,清除夹层血栓及内膜片,探查主动脉瓣、窦部及升主动脉(其中夹层累及右冠窦 5 例,近端 Bentall 手术 13 例,升主动脉置换 8 例)。鼻咽温降至  $19.7\sim 24.5(22.9\pm 1.8)^{\circ}\text{C}$ ,膀胱温  $21.9\sim 26.7(24.5\pm 1.6)^{\circ}\text{C}$ ,头低位,头部置冰帽,阻闭股动脉及无名动脉近端。将无名动脉根部横行切开,用血管阻断钳将切开的无名动脉根部阻断,并将主动脉弓上的无名动脉开口位置用缝线缝合。选择经腋动脉行脑灌注,灌注流量  $10\text{ ml}/(\text{min}\cdot\text{kg})$ ,开放升主动脉,探查主动脉弓降部及三支头臂血管(根窦部破口 9 例,升主动脉破口 6 例,同时伴有弓部内膜破口 6 例,夹层均累及弓降部及头臂血管,无名动脉内径增粗 4 例)。根据术前 CTA 测量及术中探查,测量主动脉弓真腔直径,选用合适的主动脉术中覆膜支架系统。将支架沿主动脉弓方向置入弓降部及降主动脉,并将分支置入对应左颈总动脉及左锁骨下动脉(见图 2),支架近端与人工血管行端端吻合并固定,恢复股动脉灌注,左心排气,同时无名动脉与人工血管分支行端端吻合,心脏复跳。用自体升主动脉壁及心包包裹升主动脉人工血管并与右心房建立内引流。复温,辅助后停机,鱼精蛋白中和肝素,常规关胸,返回 ICU,按心血管术后常规处理。出院时及 6 个月后复查 CTA,观察支架有无内漏,移位,假腔闭合血栓形成情况。

## 2 结果

21 例 Stanford A 型 AAD 患者均成功将双分支

支架释放进入降主动脉腔内和主动脉弓部相应的分支血管腔内(左锁骨下动脉和左颈总动脉),支架释放及手术过程顺利。9 例患者保留了主动脉根部,其中主动脉瓣修复术 8 例。13 名患者进行了 Bentall 手术,其中 11 名患者采用了 Valsalva 移植手术。手术时间  $271\sim 394(335.2\pm 45.4)\text{ min}$ 。体外循环的时间为  $160\sim 281(210.2\pm 32.4)\text{ min}$ ,主动脉阻断时间为  $60\sim 120(94.9\pm 18.0)\text{ min}$ ,选择性脑灌注和深低温停循环时间为  $18\sim 46(27.0\pm 10.4)\text{ min}$ 。术后引流量为  $130\sim 1\,045(372.6\pm 251.0)\text{ ml}$ 。术中输血量  $460\sim 1\,280(568.2\pm 182.3)\text{ ml}$ 。术后机械通气支持时间为  $15\sim 28(18.3\pm 7.3)\text{ h}$ ,重症监护室停留时间为  $1\sim 5(2.2\pm 1.2)\text{ d}$ 。未见出血并发症,亦无患者需要二次手术止血。

术后 CTA 显示:21 例 Stanford A 型 AAD 患者行双分支支架全弓置换术后,所有双分支支架均充分打开和扩张。所有患者支架无内漏、移位及扭曲。支架腔内血流通畅,主动脉分支血管未见阻塞或狭窄。未见夹层腔扩大,主动脉直径较术前明显缩小,升主动脉直径:  $24\sim 43(35.4\pm 5.7)\text{ mm}$ ,主动脉弓部直径:  $26\sim 36(29.5\pm 4.1)\text{ mm}$ ,胸主动脉直径:  $29\sim 40(34.5\pm 3.7)\text{ mm}$ ,腹主动脉(肾动脉平面)直径:  $16\sim 37(21.4\pm 3.9)\text{ mm}$ 。(见图 3)。

## 3 住院死亡率及随访

**3.1 住院死亡率** 1 例患者在住院期间死亡(院内死亡率为 4.8%),该患者术前被诊断为急性肾功能不全,术后出现血钾升高和严重的肾功能衰竭,透析治疗无效,死亡原因为手术后第 10 天出现多器官功能衰竭,呼吸心跳骤停。

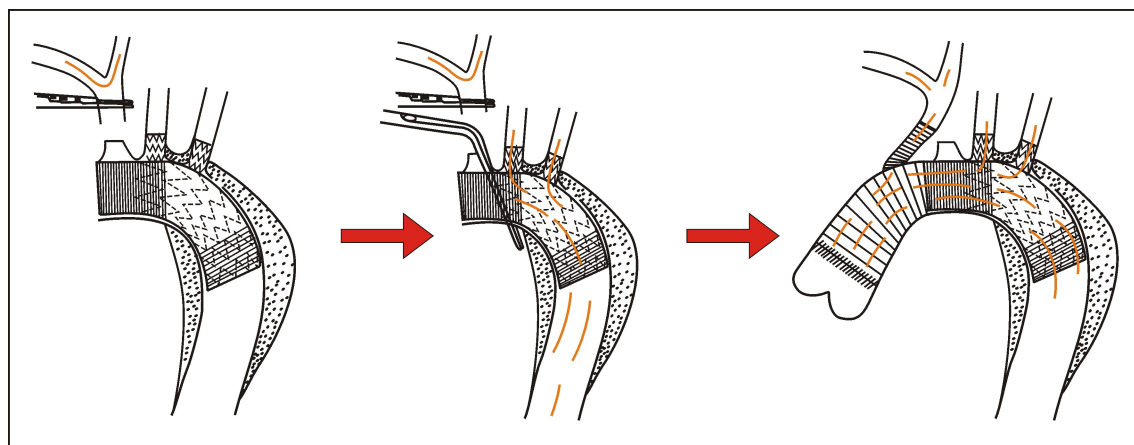
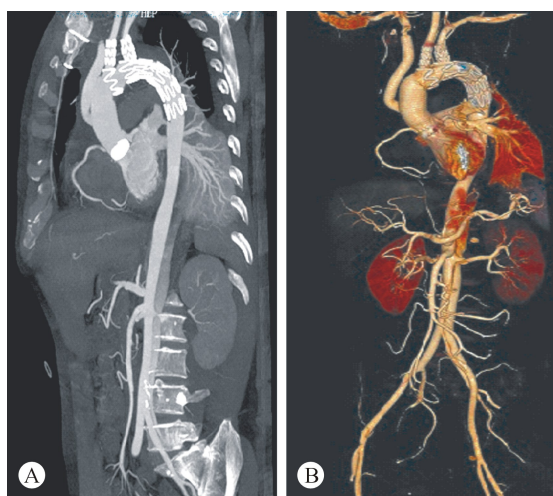


图 2 双分支主动脉弓覆膜支架手术简要示意图



注:A:CTA;B:CTA 三维成像。

图3 术后 CTA 和 CTA 三维成像

**3.2 随访** 除 1 例患者在随访期间失访,排除术后死亡 1 例,其余 19 例患者随访至研究结束(2017 年 2 月)。随访时间为 15~42( $35.2 \pm 2.1$ )个月。所有随访患者均接受了 CTA 检查,随访 CTA 显示:19 例 A 型 AAD 双分支支架全弓置换术后,所有双分支支架均充分打开和扩张。无支架移位,扭曲。支架腔内血流通畅,主动脉分支血管未见阻塞或狭窄。主动脉壁和双分支支架移植物之间未观察到内漏发生。所有主动脉弓部分支血管均观察到假腔消失和真腔恢复。分别在隆突,横膈膜和肠系膜上动脉水平等三处观察假腔血栓形成率。隆突水平:出院前有 16 名患者(84.2%)假腔血栓形成,随访期间有 18 名患者(94.7%)假腔血栓形成,与出院前该水平的血栓形成率相比显著增加;横膈膜水平,出院前有 11 例患者(57.9%)假腔血栓形成,随访期间有 14 例患者(73.6%)假腔完全血栓形成,与出院前该水平的血栓形成率相比显著增加;肠系膜上动脉水平,出院前 6 例(31.6%)假腔血栓形成,随访期间 9 例(47.4%)假腔完全血栓形成,与出院前该水平的血栓形成率相比显著增加。

随访期间,未发现支架移位、扭曲,内漏或支架诱发的内膜新破口(stent-induced new rupture, SINE)、休克、脑梗死、截瘫和逆撕形成新的夹层等严重并发症,无患者需要再次手术,无患者发生死亡,患者均恢复正常活动。

#### 4 讨论

近几十年来,A 型 AAD 的外科手术治疗技术取得了飞速发展,但其外科手术死亡率仍然较高。根据国际上两个最大型的 IRAD 和德国急性 A 型主动

脉夹层注册研究(German Registry for Acute Aortic Dissection Type A, GERAADA)报道称,A 型 AAD 手术治疗的死亡率为 5%~26%<sup>[1,8-9]</sup>。尤其是累及范围广泛的 A 型 AAD 的外科治疗是主动脉夹层手术的难点,已成为心血管外科研究领域的热点。

传统的象鼻技术是开放性全弓置换治疗 A 型 AAD 的经典术式<sup>[10]</sup>。冷冻象鼻技术在临床已经得到广泛推广和应用,并且取得了良好的临床治疗效果<sup>[11]</sup>。近年来,采用血管腔内修复联合开放式外科手术的“杂交手术”取得了良好的临床治疗效果<sup>[12]</sup>。Moulakakis 等<sup>[13]</sup>回顾了杂交手术的安全性、有效性,并证实了杂交手术用于开放式修复 A 型 AAD 是安全有效的。最近,Chakos 等<sup>[14]</sup>比较了杂交手术与传统象鼻手术修复 A 型 AAD 的效果,结果显示:与传统象鼻手术患者相比,杂交手术患者的生存率更高。但是,象鼻技术和杂交手术的术后相关并发症,如脑损伤、脊髓损伤、肾功能衰竭、心脏并发症和肺部感染的发生率依然较高。

2002 年,国内孙立忠教授在象鼻技术的基础上设计了一种新型带四分支移植物,提出用这种带支架象鼻改良全弓置换技术治疗 A 型 AAD,证实了此技术是治疗 A 型 AAD 的有效方法,并获得了良好的长期预后<sup>[3,15-16]</sup>。目前,在中国“孙氏手术”术式已经成为治疗累及范围广泛的 A 型 AAD 的经典术式,并得到广泛的推广和应用。截至 2013 年底,已有 8 000 多例 A 型 AAD 患者接受了“孙氏手术”治疗<sup>[3]</sup>。但“孙氏手术”对术者要求较高,操作难度大,手术时间长,手术时需要分别吻合弓部三个分支血管,尤其是左锁骨下动脉位置深,显露、吻合和止血困难,也容易造成临近的喉返神经损伤。近年来,陈良万教授团队应用改良的三分支支架全弓置换技术治疗 A 型 AAD,取得了令人满意的临床效果<sup>[17-19]</sup>。这种新颖的手术技术显著缩短了手术时间。然而,由于无名动脉的解剖变异,三分支支架全弓置换技术治疗 A 型 AAD 时,支架容易出现移位,且内漏的发生率相对较高。

本研究针对上述术式的缺陷及局限性,应用了双分支支架全弓置换技术治疗 A 型 AAD。Xuper 主动脉术中覆膜支架系统的输送系统是可调的,可以实现精确释放,支架移植物可以更好地粘附到主动脉弓和 2 个弓部分支血管,无名动脉切口的近端主动脉弓与人工血管吻合,并且支架移植物的远端部分覆盖有聚乙烯膜以防止血管受损。将支架移植物置于降主动脉,主动脉弓和 2 个弓部分支血管中,可以使手术时间和体外循环时间缩短,出血量减少,能

避免损伤喉返神经,提高了手术的安全性和有效性。近端主动脉弓和无名动脉与人工血管吻合,以减少内漏的发生。此外,支架设计为可随着彼此靠近的分支自由摆动,以提供与 2 个相邻弓部分支血管之间适配距离以及原始弓部分支血管的不同直径的良好匹配。主支架移植物是锥形的,以适应胸段降主动脉的解剖结构。分支支架的远端是锥形的,以减少远离分支血管的分支的过度膨胀。锥形设计可以避免 SINE 的发生。双分支支架全弓置换技术用于临床 A 型 AAD 治疗的院内死亡率为 4.8%,出院前未发生与双分支支架相关的并发症(如内漏、SINE、脏器灌注不良、休克、脑梗、残余夹层、截瘫等)。随访 CTA 显示:所有双分支支架均充分打开和扩张。无支架移位、扭曲。支架腔内血流通畅,主动脉分支血管未见阻塞或狭窄。主动脉壁和双分支支架移植物之间未观察到内漏发生。所有主动脉弓部分支血管均观察到假腔消失和真腔恢复。在隆突或气管分叉,膈肌和肠系膜上动脉水平的假腔血栓形成率高于出院前。

本研究的初步结果表明:双分支支架全弓置换技术治疗 A 型 AAD 是安全有效的。但本研究存在很大的局限性。一是在单个中心进行,样本量偏小,不具有代表性,真正的临床效果仍需要大样本量的支持。二是随访平均时间仅为(38.2±12.5)个月,需要进一步的长期随访来证实该技术的临床效果。

#### 参考文献:

- [1] Berretta P, Patel HJ, Gleason TG, *et al*. IRAD experience on surgical type a acute dissection patients; results and predictors of mortality[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2016, 5(4): 346-351.
- [2] Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, *et al*. Insights from the international registry of acute aortic dissection: a 20-year experience of collaborative clinical research[J]. *Circulation*, 2018, 137(17): 1846-1860.
- [3] Ma WG, Zhu JM, Zheng J, *et al*. Sun's procedure for complex aortic arch repair: total arch replacement using a tetrafurcate graft with stented elephant trunk implantation[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2013, 2(5): 642-648.
- [4] 孙立忠,李建荣. 我国 Stanford A 型主动脉夹层诊疗进展与挑战[J]. *浙江医学*, 2017, 39(19): 1630-1632.
- [5] 吴怡锦,熊卫萍,曾嵘,等. 孙氏手术治疗急、慢性 Stanford A 型主动脉夹层疗效的病例对照研究[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2018, 25(5): 401-405.
- [6] 李明,张志刚,刘筠,等. 三分支主动脉弓覆膜支架与传统手术治疗 A 型主动脉夹层的效果比较[J]. *中国体外循环杂志*, 2014, 12(4): 241-244.
- [7] 侯艳婷,陈良万,吴锡阶,等. 中度低温在急性 A 型主动脉夹层急诊手术中的应用[J]. *中国体外循环杂志*, 2018, 16(1): 38-40.
- [8] Bekkers JA, Raap GB, Takkenberg JJ, *et al*. Acute type a aortic dissection: long-term results and reoperations[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 43(2): 389-396.
- [9] Conzelmann LO, Weigang E, Mehlhorn U, *et al*. Mortality in patients with acute aortic dissection type a: analysis of pre- and intra-operative risk factors from the german registry for acute aortic dissection type a (GERAADA)[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 49(2): e44-e52.
- [10] Tanaka A, Estrera AL. Elephant trunk; argument for all arches[J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 20(4): 322-326.
- [11] Takagi H, Umemoto T, ALICE Group. A meta-analysis of total arch replacement with frozen elephant trunk in acute type a aortic dissection[J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2016, 50(1): 33-46.
- [12] Joo HC, Youn YN, Ko YG, *et al*. Comparison of open surgical versus hybrid endovascular repair for descending thoracic aortic aneurysms with distal arch involvement[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(6): 3548-3557.
- [13] Moulakakis KG, Mylonas SN, Markatis F, *et al*. A systematic review and meta-analysis of hybrid aortic arch replacement[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2013, 2(3): 247-260.
- [14] Chakos A, Jbara D, Yan TD, *et al*. Long-term survival and related outcomes for hybrid versus traditional arch repair—a meta-analysis[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2018, 7(3): 319-327.
- [15] Sun L, Qi R, Zhu J, *et al*. Total arch replacement combined with stented elephant trunk implantation: a new "standard" therapy for type a dissection involving repair of the aortic arch[J]? *Circulation*, 2011, 123(9): 971-978.
- [16] Chen Y, Ma WG, Zheng J, *et al*. Total arch replacement and frozen elephant trunk for type a aortic dissection after bentall procedure in marfan syndrome[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(4): 2377-2387.
- [17] Chen LW, Dai XF, Wu XJ, *et al*. Ascending aorta and hemiarch replacement combined with modified triple-branched stent graft implantation for repair of acute debakey type i aortic dissection[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(2): 595-601.
- [18] Chen LW, Lu L, Dai XF, *et al*. Total arch repair with open triple-branched stent graft placement for acute type a aortic dissection: experience with 122 patients[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(2): 521-528.
- [19] Chen LW, Wu XJ, Dai XF, *et al*. A self-adaptive triple-branched stent graft for arch repair during open type a dissection surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(5): 1278-1283.

(收稿日期:2018-11-08)

(修订日期:2018-11-26)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.02.03

# Stanford A 型主动脉夹层手术 中不同脑灌注方式的脑保护效果研究

孙 煦, 朱悦倩, 安 静, 任 云, 姚 昊

**[摘要]:目的** 在 Stanford A 型主动脉夹层手术中,不同脑灌注方式对患者脑保护的临床效果进行对比分析。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2018 年 5 月期间在本院手术的 149 例急性 Stanford A 型主动脉夹层患者,根据术中脑灌注方式分为两组,A 组( $n=102$ )采用经右侧腋动脉顺行脑灌注(ACP)行脑保护,R 组( $n=47$ )经上腔静脉逆行脑灌注(RCP)行脑保护。对两组患者术前一般情况、手术时间、体外循环时间、主动脉阻断时间、停循环时间、脑灌注时间、术后清醒时间、机械通气时间、监护室停留时间、输血量、短暂性神经功能障碍、永久性神经功能障碍等进行比较。**结果** 与 A 组比较,R 组停循环时间、脑灌注时间明显较长( $P<0.05$ );而两组在其他方面的比较均无统计学意义( $P\geq 0.05$ )。**结论** RCP 与 ACP 均能为 Stanford A 型主动脉夹层手术提供有效的脑保护,临床效果无明显差异。

**[关键词]:** 主动脉夹层;顺行脑灌注;逆行脑灌注;脑保护

## Cerebral protective effects of different cerebral perfusion methods in Stanford A aortic dissection surgery

Sun Xu, Zhu Yueqian, An Jing, Ren Yun, Yao Hao

The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Nanjing 210000, China

Corresponding author: Yao Hao, Email: yaohao@njmu.edu.cn

**[Abstract]: Objective** The clinical effects of different cerebral perfusion methods on patients with Stanford A aortic dissection were compared and analyzed. **Methods** A retrospective analysis of 149 patients with acute Stanford A aortic dissection in our hospital from January 2016 to May 2018 was performed. Patients were divided into two groups according to intraoperative cerebral perfusion methods. Group A ( $n=102$ ) used antegrade cerebral perfusion (ACP) for brain protection, while group R ( $n=47$ ) used retrograde cerebral perfusion (RCP). General condition of the two groups, time of the operations, time of cardiopulmonary bypass (CPB), interruption time of the aorta, time of deep hypothermic circulatory arrest, time of cerebral perfusion, awakening time after the operations, time of mechanical ventilation, length of ICU stay, the amount of blood transfusion, and incidences of temporary neurological dysfunction (TND) and permanent neurological dysfunction (PND) were compared between the groups. **Results** Compared with group A, time of deep hypothermia and cerebral perfusion in group R was significantly longer ( $P<0.05$ ), but other parameters of the two groups showed no statistical significance ( $P\geq 0.05$ ). **Conclusion** Both RCP and ACP can provide effective cerebral protection for Stanford A aortic dissection surgery, and their clinical effects are not significantly different.

**[Key words]:** Aortic dissection; Antegrade cerebral perfusion; Retrograde cerebral perfusion; Cerebral protection

Stanford A 型主动脉夹层弓部手术因需要在停循环的状态下行,术后神经系统并发症发生率高,术中对脑保护有极高的要求。目前最常用的脑保护方式分别是经右侧腋动脉顺行脑灌注(antegrade cerebral perfusion, ACP)和经上腔静脉逆行脑灌注(retrograde cerebral perfusion, RCP),但是对于哪种

方式可以提供更好的脑保护仍然存在争议。在这个回顾性研究中,选择本院 2016 年 1 月至 2018 年 5 月期间收治的 149 例急性 Stanford A 型主动脉夹层手术患者,观察两种脑保护方式的临床效果及安全性,并进行对比分析,现报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾分析 2016 年 1 月至 2018 年 5 月期间本院手术的急性 Stanford A 型主动脉夹层患

作者单位: 210000 南京,南京医科大学第二附属医院

通讯作者: 姚 昊, Email: yaohao@njmu.edu.cn

者,排除有脑血管疾病史、昏迷或意识不清、肿瘤、肾功能不全、术前有明显脏器灌注不良、二次心脏手术、术中意外情况延长手术时间、年龄大于 70 岁等因素后,共有 149 例患者入选。所有手术均由同一组医生完成,根据术中脑灌注方式的不同分为顺灌组(A 组)和逆灌组(R 组)。两组在年龄、性别、体重、高血压、糖尿病病史等方面比较差异均无统计学意义( $P \geq 0.05$ ),详见表 1。

## 1.2 方法

**1.2.1 麻醉方法** 所有患者均采用静-吸复合全身麻醉,常规行中心静脉压、左侧桡动脉和左侧股动脉血压监测。根据情况使用艾司洛尔、消旋山莨菪碱、去甲肾上腺素、麻黄碱等药物调控血压和心率,维持循环稳定。患者入室后即行无创脑氧饱

度(regional cerebral oxygen saturation,  $rSO_2$ )监测并标好基线,维持  $rSO_2$  数值大于 55%,且术中数值不低于术前基线的 80%。术中根据脑电双频指数(bispectral index, BIS)调整麻醉深度,维持 BIS 值在 40~60 之间。体外循环期间常规给予 5 cm  $H_2O$  的气道压力行静态膨肺,恢复机械通气前需吸痰、膨肺,机械通气恢复后使用呼气末正压通气(positive end expiratory pressure, PEEP),压力为 5~10 cm  $H_2O$ ; 主动脉开放前半小时给予多巴胺、米力农、去甲肾上腺素、尼卡地平等药物静脉持续泵入,体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)停机后给予血小板、冷沉淀、重组人凝血因子 VIIa、人纤维蛋白原、凝血酶原复合物、新鲜冰冻血浆等改善凝血功能,同时输注悬浮红细胞以及自体洗涤红细胞等。

表 1 两组患者一般资料及围术期情况

| 项目                 | A 组(n=102)     | R 组(n=47)     | P 值    |
|--------------------|----------------|---------------|--------|
| 年龄(岁)              | 50.3±10.6      | 52.5±7.9      | 0.490  |
| 性别                 |                |               | 0.751  |
| 男[n(%)]            | 94(92.1)       | 44(93.6)      |        |
| 女[n(%)]            | 8(7.8)         | 3(6.4)        |        |
| 体重(kg)             | 75.3±11.1      | 73.6±9.8      | 0.369  |
| 高血压[n(%)]          | 75(73.5)       | 35(74.4)      | 0.904  |
| 糖尿病[n(%)]          | 11(9.8)        | 4(8.5)        | 0.668  |
| 手术方式               |                |               |        |
| Bentall+孙氏手术[n(%)] | 73(71.6)       | 34(72.3)      | 0.922  |
| 升主动脉替换+孙氏手术[n(%)]  | 25(24.5)       | 11(23.4)      | 0.884  |
| David+孙氏手术[n(%)]   | 4(3.9)         | 2(4.3)        | 0.923  |
| 同期行 CABG[n(%)]     | 10(9.8)        | 5(10.6)       | 0.875  |
| 手术时间(h)            | 7.7±1.8        | 7.5±1.5       | 0.509  |
| CPB 时间(min)        | 190.2±28.8     | 188.7±22.6    | 0.753  |
| 主动脉阻断时间(min)       | 131.7±19.3     | 133.4±17.8    | 0.610  |
| 停循环时间(min)         | 15.3±4.4       | 25.8±3.1      | <0.001 |
| 脑灌注时间(min)         | 20.5±2.7       | 25.8±3.1      | <0.001 |
| 术后清醒时间(h)          | 8.1±3.2        | 8.3±3.5       | 0.731  |
| 机械通气时间(h)          | 43.8±12.1      | 45.1±10.4     | 0.526  |
| 监护室停留时间(d)         | 7.7±2.4        | 7.3±1.9       | 0.316  |
| TND[n(%)]          | 29(28.4)       | 13(27.6)      | 0.922  |
| PND[n(%)]          | 4(3.9)         | 2(4.2)        | 0.923  |
| 总输血量(ml)           | 3 370.0±393.0  | 3 435.0±431.0 | 0.364  |
| 红细胞悬液(ml)          | 1 282.3±215.8  | 1 306.4±243.6 | 0.368  |
| 血浆(ml)             | 1 080.1±163.06 | 1 108.0±135.9 | 0.313  |
| 冷沉淀(ml)            | 490.3±88.3     | 504.7±116.7   | 0.412  |
| 血小板(ml)            | 517.2±127.5    | 516.0±109.0   | 0.956  |

注:Bentall 手术:主动脉根部替换术+左右冠状动脉开口移植术;孙氏手术:全主动脉弓替换+支架象鼻手术;David 手术:保留主动脉瓣的主动脉根部替换术;CABG:冠状动脉旁路移植术;TND:短暂性神经功能障碍即指术后发生脑卒中或者昏迷,体格检查可以查及阳性定位体征,颅脑 CT 和(或)磁共振等影像学检查亦可以发现阳性病灶;PND:永久性神经功能障碍即指术后发生神经错乱、躁动、谵妄、反应迟钝或一过性帕金森样发作等症状,但无局灶性神经定位体征,CT 和(或)磁共振等影像学检查亦不能发现阳性病灶。

**1.2.2 手术及 CPB 方法** A 组患者行右侧腋动脉和右心房插管开始 CPB,鼻温降至 25℃、膀胱温 28℃ 左右时阻断无名动脉,开始选择性 ACP。首先植入降主动脉支架血管,将四分叉血管与降主动脉支架血管吻合,吻合完毕后从四分叉血管分支处插入一根 24 Fr 主动脉插管进行远端灌注,恢复全身循环。将左颈总动脉与四分叉血管吻合后,即可恢复双侧脑灌注并复温,在复温过程中将四分叉血管依次与无名动脉、左锁骨下动脉、升主动脉进行吻合。

R 组患者行右侧股动脉、右心房插管开始 CPB,同时在上腔静脉插入 14 Fr 金属直角管作 RCP 用。待鼻温降至 25℃、膀胱温 28℃ 左右时,开始停循环行 RCP,RCP 过程中维持上腔静脉压力低于 25 mm Hg。植入降主动脉支架血管,将四分叉血管依次与降主动脉支架血管、左颈总动脉、无名动脉吻合,吻合完毕后停 RCP,通过四分叉血管分支处插入一根 24 Fr 主动脉插管,与股动脉插管同时进行灌注,恢复全身循环、复温。在复温过程中将四分叉血管依次与左锁骨下动脉、升主动脉进行吻合。

两组患者在停循环前 5 min 开始使用纯氧供氧,增加血液氧分压和血液溶解氧,并在脑灌注过程中将水箱温度维持在 13~15℃,持续脑部降温,为停循环期间机体组织尤其是脑组织提供尽可能多的氧供,避免脑缺氧的发生。

选择性 ACP 流量开始为 5 ml/(kg·min),如 rSO<sub>2</sub> 值波动 ≤20% 基础值、脑部温度下降,保持脑灌注流量不变至 ACP 结束;如 rSO<sub>2</sub> 值 <80% 基础值、脑部温度无下降趋势,缓慢增加脑灌注流量至 10 ml/(kg·min),如 rSO<sub>2</sub> 值提高至基础值 80% 及脑部温度有下降趋势维持脑灌注流量至 ACP 结束;如 rSO<sub>2</sub> 值及脑部温度无改善则提醒外科医生将选择性 ACP 转变为 RCP。

RCP 流量起始亦为 5 ml/(kg·min),维持上腔静脉压 ≤25 mm Hg,如 rSO<sub>2</sub> 值波动 ≤20% 基础值、脑部温度下降,保持脑灌注流量不变至 RCP 结束;如 rSO<sub>2</sub> 值 <80% 基础值、脑部温度无下降趋势,缓慢增加脑灌注流量直至上腔静脉压 25 mm Hg,如 rSO<sub>2</sub> 值提高至基础值 80% 及脑部温度有下降趋势维持脑灌注流量至 RCP 结束;如 rSO<sub>2</sub> 值及脑部温度无改善则提醒外科医生将 RCP 转变为选择性 ACP。

心肌保护均为一次性灌注 HTK(康斯特)液,灌注量为 30 ml/kg,总量不超过 2 000 ml,灌注时间为 8 min。在复温过程中,始终维持高流量均匀复温,保持水温与血液温度之差 <5℃,鼻咽温与膀胱温之差 ≤3℃,尽可能避免机体氧供需失衡。

**1.3 统计学方法** 所有数据均采用 SPSS 13.0 处理,计量资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,计数资料采用例数(百分比)表示。组间比较采用独立样本 *t* 检验,本研究中涉及到的年龄、性别的匹配、一般人群特征描述以及临床特征分布等通过 Pearson's  $\chi^2$  检验或 student's *t* 检验进行统计分析。 $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

所有患者均顺利完成手术。与 A 组比较,R 组的停循环时间、脑灌注时间明显延长( $P < 0.05$ );而在其他方面的比较均无统计学意义( $P \geq 0.05$ )。详见表 1。A 组术后死亡 3 例,2 例死于术后多脏器功能衰竭,1 例死于顽固性心律失常。R 组术后死亡 2 例,均死于多脏器功能衰竭。其余患者均顺利出院。

## 3 讨论

Stanford A 型主动脉夹层患者发病 48 h 内的死亡率超过 50%,每小时死亡率增加 1%<sup>[1]</sup>。患者明确诊断,术前无需严格禁食,入院需立刻维持合适心率、血压,尽快完善各种术前检查并手术。此类手术十分复杂,因有深低温停循环(deep hypothermia circulatory arrest,DHCA)过程,术后神经系统并发症高达 20.5%~31.7%<sup>[2]</sup>。中枢神经系统保护是任何主动脉弓部手术矫治的基石,中枢神经系统并发症是导致患者死亡的主要因素之一,因此术中做好脑保护措施尤为重要。多年来,人们提出了许多方案以期降低主动脉弓部手术神经系统并发症发生率和患者死亡率,目前争论的关键点主要是 CPB 方式、温度管理和脑灌注管理<sup>[3]</sup>。

在 Stanford A 型主动脉夹层手术中,目前国内使用经右腋动脉 ACP 较多。该种灌注方式被认为是一种符合生理、有效的脑灌注技术,并且技术容易掌握。但是术中使用 ACP 易出现栓子,损伤血管和臂丛神经,且外科操作较复杂。对术前合并右侧锁骨下动脉夹层、迷走右侧锁骨下动脉的患者,则无法使用 ACP 方式进行脑灌注。上腔静脉逆行脑灌注技术于 1980 年由 Mills<sup>[4]</sup> 等首次应用于脑部大量气栓的患者排除气栓。1987 年 Ueda 等<sup>[5]</sup> 将其用于主动脉弓手术并获得成功,随后获得推广。因 RCP 不符合生理,技术难以掌握,国内一般较少使用。但是相比较起 ACP,RCP 无手术禁忌证,适用于任何情况。其在应用过程中仅仅因受上腔静脉压力的影响,灌注流量受到限制,但这并不完全影响其脑保护效果。且有报道认为该技术并不能增加手术患者的短暂脑

神经功能障碍发生率及住院时间<sup>[6]</sup>。

在本次回顾性研究中,术中判断 ACP 是否有效主要通过以下两个方面:①在 ACP 过程中,变温水箱温度设定在 13~15℃持续降温,鼻咽温度能够持续下降。②rSO<sub>2</sub>值维持不低于基线的 80%并且数值在 50 以上。判断 RCP 是否有效主要通过以下四个方面<sup>[7]</sup>:①主动脉弓部三个分支动脉血管持续有暗红色血液流出;②在 RCP 过程中,变温水箱温度设定在 13~15℃持续降温,鼻咽温度能够持续下降。③ rSO<sub>2</sub>值维持不低于基线的 80%并且数值在 55 以上。④维持上腔静脉压力不超过 25 mm Hg。RCP 的流量取决于上腔静脉压,当 RCP 压超过 35 mm Hg 时,不但不增加脑血流,反而可能增加脑水肿以及术后神经系统并发症的风险。笔者认为无论是 ACP 还是 RCP,只有同时满足各自上述条件,才能说明脑灌注是有效的。

Stanford A 型主动脉夹层手术中,目前公认的术中脑保护最有效的措施就是脑部低温、脑持续灌注和尽可能的缩短 DHCA 的时间。并且已有研究证实,深低温对凝血系统打击很大,增加出血风险、输血量、手术时间和再次开胸止血的几率<sup>[8]</sup>。在术中使用 rSO<sub>2</sub>监测技术,通过增加脑灌注流量,降低脑灌注血液温度或改变脑灌注方式,维持 rSO<sub>2</sub>值不低于基线的 80%并且数值在 55 以上。通过该技术,可以准确的观察脑氧饱和度变化趋势,提供危急值预警并提前作出处理,在把控好停循环个体化安全时间的同时,有效的缩短深低温时间,减轻了深低温对于凝血功能的影响。

在本次研究中发现虽然与 A 组比较,R 组的停循环时间、脑灌注时间明显延长( $P < 0.05$ ),而脑保护的临床效果却无明显差异。分析可能的原因有以下几点:①无论是使用了哪种脑灌注方式进行脑保护,都严格遵循了其对应的有效标准;②已有研究表明,RCP 能排出弓部血管气体、固体栓子以及 DHCA 期间体内蓄积的有毒代谢产物,并且能够供氧和能量底物<sup>[9]</sup>;③RCP 避免了阻断钳对主动脉弓部三支血管的机械性损伤造成的栓子脱落并发症的发生;④复温过程中,相比较 A 组而言,R 组上下半身同时灌注,复温更快更均匀,并不延长甚至可以缩短总 CPB 时间。

已有研究表明,影响神经系统预后的变量很多,术前因素包括紧急状态、主动脉剥离、动脉粥样硬化、糖尿病、脑血管病史、肾功能不全等;手术因素包括插管方式和策略、酸/碱管理、DHCA 持续时间、温度管理和脑灌注技术等<sup>[10]</sup>。因此,很难证明一种技术相对于另一种技术在脑保护效果上的优越性。在

本次研究中,虽然设定了排除标准,尽可能的避免了一些可能导致术后神经系统并发症的影响因素,但是仍然存在一定的局限性。本研究是回顾性单中心研究,样本数量偏小,并且患者术前等待时间各不相同,在脑灌注方式上更依赖于外科医生临时的选择,这些可能会对本研究的结果产生一定的影响。

总而言之,在 Stanford A 型主动脉夹层手术中,无论使用 ACP 还是 RCP 进行脑保护,都能收到良好的临床效果。RCP 依然是主动脉弓部手术中脑保护方式的一个重要选择,尤其是合并右侧迷走锁骨下动脉的主动脉夹层患者,使用 RCP 更加方便快捷,脑保护效果满意且不增加患者神经系统并发症和死亡率。

## 参考文献:

- [1] Howard DP, Baneljee A, Fairhead JF, *et al.* Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and pre-morbid risk factor control: 10-year results from the oxford vascular study[J]. *Circulation*, 2013, 127(20): 2031-2037.
- [2] Liu H, Chang Q, Zhang H, *et al.* Predictors of adverse outcome and transient neurological dysfunction following aortic arch replacement in 626 consecutive patients in china [J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26(2): 172-178.
- [3] Collet S, Barrailler S, Gueraaia RA, *et al.* Spontaneous healing of life-threatening iatrogenic type A aortic dissection [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(2): e78-e80.
- [4] Milewski RK, Pacini D, Moser GW, *et al.* Retrograde and antegrade cerebral perfusion: results in short elective arch reconstructive times[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(5): 1448-1457.
- [5] Campbell-Lloyd AJ, Mundy J, Pinto N, *et al.* Contemporary results following surgical repair of acute type A aortic dissection (AAAD): a single centre experience [J]. *Heart Lung Circ*, 2010, 19(11): 665-672.
- [6] Angeloni E, Melina G, Refice SK, *et al.* Unilateral versus bilateral antegrade cerebral protection during aortic surgery: an updated meta-analysis[J]. *Ann Thorac surg*, 2015, 99(6): 2024-2031.
- [7] 姚昊,邵峻,於文达,等. 深低温停循环上腔静脉逆行脑灌注在主动脉弓部手术中的应用[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2015, 7(6): 774-777.
- [8] 崔勇丽,王子珩,孙晓刚,等. 急性主动脉夹层的凝血功能特点及围术期变化[J]. *中国现代普通外科进展*, 2013, 16(6): 476-479.
- [9] 陈锁成,丁国文,施益军,等. 上腔静脉逆行灌注脑保护技术在 DeBakey I 型夹层主动脉瘤手术中的应用[J]. *中国体外循环杂志*, 2012, 10(1): 41-44.
- [10] 刘红,常谦,张海涛,等. 深低温停循环术后短暂神经系统功能不全的危险因素分析[J]. *中国体外循环杂志*, 2012, 10(2): 65-68.

(收稿日期:2018-07-23)

(修订日期:2018-09-13)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.02.04

## 康斯特保护液与含血停搏液在 David 及全弓置换支架象鼻手术中心肌保护的临床效果

仇冰梅, 孙磊, 张雷, 张晓华, 王常田, 吴海卫, 周志强, 申翼, 李德闽

**[摘要]:**目的 探讨康斯特保护液(HTK液)与含血停搏液在深低温停循环(DHCA)下行 David 手术及全弓置换支架象鼻手术中心肌保护的临床效果。方法 回顾性分析 2016 年 1 月至 2018 年 11 月在本院行该手术的 38 例患者,按其心肌保护时采用不同的灌注液分为两组:HTK 液组( $n=19$ )和 4:1 含血心脏停搏液组( $n=19$ )。分别收集术前(T1)、开放升主动脉后 10 min(T2)、术后 24 h(T3)、术后 48 h(T4)心肌酶谱肌酸激酶(CK)、血清肌钙蛋白 I(cTnI)、心肌型肌酸激酶同工酶(CKMB)浓度,术后机械通气时间、ICU 时间,术后并发症及预后等情况。结果 两组围术期各 2 例患者出现死亡,其中 2 例死于多脏器功能衰竭,1 例死于神经系统并发症,1 例死于继发腹主动脉破裂出血。含血停搏液和 HTK 液两组转机时间、阻断时间、停循环时间无统计学差异,停搏液用量两组有差异。两组患者血液心肌酶谱浓度在升主动脉开放后及术后 24 h 均显著升高( $P<0.01$ ),术后 48 h 开始呈下降趋势,CK 浓度在 T2、T4 时间点 HTK 液组显著低于含血停搏液组( $P<0.05$ ),CKMB 浓度在 T3 时间点 HTK 液组显著低于含血停搏液组( $P<0.05$ ),cTnI 浓度在 T3、T4 时间点 HTK 液组显著低于含血停搏液组( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ),两组患者费用有差异( $P<0.01$ )。结论 两种心肌保护液都具有较好的心肌保护作用,CK 浓度在 T2、T4 时间点、CKMB 浓度在 T3 时间点、cTnI 浓度在 T3、T4 时间点 HTK 液组显著低于含血停搏液组( $P<0.05$ ),从心肌酶谱数值上其心肌保护效果优于含血停搏液组。

**[关键词]:** 深低温停循环;主动脉夹层;David 手术;全弓置换支架象鼻术;心肌保护;HTK 液;含血停搏液

## Cardioprotective effects of HTK solution and conventional blood cardioplegia in patients with aortic dissection undergoing David and total arch replacement combined with stented elephant trunk implantation

Qiu Bingmei, Sun Lei, Zhang Lei, Zhang Xiaohua, Wang Changtian, Wu Haiwei, Zhou Zhiqiang, Shen Yi, Li Demin,

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

Corresponding author: Zhou Zhiqiang zq\_zhou@163.com

**[Abstract]: Objective** To compare the cardioprotective effects and clinical outcomes of HTK solution and conventional blood cardioplegia in patients with aortic dissection undergoing David and total arch replacement combined with stented elephant trunk implantation under DHCA. **Methods** From January 2016 to November 2018, data of 38 patients in our department undergoing the surgery were reviewed. Patients were divided into HTK group ( $n=19$ ) and 4:1 conventional blood cardioplegia group ( $n=19$ ) according to different cardioplegia and myocardial perfusion methods. Serial blood samples were collected for detection of serum concentrations of creatine kinase (CK), cardiac troponin I (cTnI), MB isoenzyme of creatine kinase (CKMB). Data of clinical outcomes including postoperative mortality, complications, ICU stay, postoperative complications and prognosis were also recorded. **Results** There were two deaths in each group during perioperative period. Among them, two patients died of multiple organ failure, one patient died of neurological complications, one died of secondary abdominal aortic rupture hemorrhage. There was no statistical difference in the duration of CPB time, aortic cross clamp time, and deep hypothermic circulatory arrest time. The solution volume and perfusion frequency of cardioplegia in two groups showed significant difference. Serum myocardial enzymes in both groups increased significantly after opening

作者单位: 210002 南京,南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)心胸外科(仇冰梅、孙磊、张雷、张晓华、王常田、吴海卫、申翼、李德闽),麻醉科(周志强)

通讯作者: 周志强, Email: zq\_zhou@163.com

of the aorta and 24 hours after the operation ( $P < 0.01$ ), but began to decrease at 48 hours postoperatively. The concentration of CK in HTK group was significantly lower than that in blood cardioplegia group at T2 and T4 ( $P < 0.05$ ), and the concentration of CKMB in HTK group was significantly lower than that in blood cardioplegia group at T3 ( $P < 0.05$ ). At T3 and T4, the concentration of cTnI in HTK group was significantly lower than that in blood cardioplegia group ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). Costs of the two groups were significantly different ( $P < 0.01$ ). There was no significant difference in quality of life between the two groups after hospital discharge. **Conclusion**

Both cardioprotective solutions have good myocardial protective effects. Myocardial protective effect of HTK solution group is better than that of blood cardioplegia group in myocardial zymogram values.

**[Key words]:** Deep hypothermic circulatory arrest; Aortic dissection; Total arch replacement combined with stented elephant trunk implantation; Myocardial preservation; HTK solution; Blood cardioplegia

主动脉夹层(aortic dissection, AD)是一种由于病理、解剖或血流动力学原因导致主动脉内膜中层破裂,主动脉血流通过内膜撕裂的破口进入主动脉壁,使内膜剥离形成真假两腔,严重威胁生命的一种心血管疾病。AD 常继发于马凡综合征、高血压疾病、主动脉瓣二叶畸形伴升主动脉瘤样扩张等。AD 发病急骤、病情危重复杂、进展迅速、极易出现心包填塞,早期每小时病死率高达 1%~2%<sup>[1]</sup>。但由于该疾病保守治疗死亡率高且预后不佳等特点,因此,外科手术为目前治疗此类疾病较为有效的治疗方式<sup>[2]</sup>。深低温停循环(deep hypothermic circulatory arrest, DHCA)下行 David 及全弓置换支架象鼻手术复杂、阻断时间长、难度高、风险大,术中及围术期尤其主动脉阻断及停循环期间更应加强脏器功能的支持保护,因此采取更为理想的心肌保护方法最大限度的保护心肌、减轻心肌缺血再灌注损伤至关重要<sup>[3]</sup>。目前临床上常用的心脏停搏液为 4:1 含血停搏液,临床效果也得到广泛认可,但对于阻断时间较长的复杂的心血管手术需要多次重复灌注,加重心肌水肿,含血停搏液中的白细胞能引起炎症反应并促进心肌缺血再灌注损伤,在深低温下冷血灌注时红细胞功能丧失也会导致冠状动脉毛细血管堵塞。因此 HTK 液及含血心脏停搏液两类停搏液在这类心脏手术中心肌保护效果孰优孰劣仍然没有定论,本文就 DHCA 下行 David 及全弓置换支架象鼻手术的心肌保护效果、预后及临床转归作一回顾性总结,为临床大血管手术心肌保护提供一些借鉴。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 回顾 2016 年 1 月至 2018 年 11 月中 38 例诊断为 Stanford A 型 AD 并在 DHCA 下行 David 及全弓置换支架象鼻手术的患者,其中男性 33 例,女性 5 例,年龄 28~65 岁,所有患者术前检查心肌酶学正常,无心肺肝肾等功能障碍,无凝血功能障碍,所有手术均由同一组手术医生、体外循环医师及麻醉医师完成。按其心肌保护时采用不同的灌注

液分为两组:HTK 液组( $n=19$ )和 4:1 含血心脏停搏液组( $n=19$ )。两组患者在性别、年龄、体重等方面无统计学差异,具有可比性,两组患者一般资料见表 1。

表 1 两组患者术前一般临床资料比较( $n=19$ )

| 项目                    | HTK 液组     | 含血停搏液组      | P 值  |
|-----------------------|------------|-------------|------|
| 男/女( $n$ )            | 17/2       | 16/3        |      |
| 年龄(岁)                 | 43.88±8.23 | 47.13±10.91 | 0.54 |
| 体重(kg)                | 75.63±7.58 | 75.50±11.34 | 0.98 |
| 心功能 I/II/III 级( $n$ ) | 14/3/2     | 15/3/1      |      |
| 高血压 I/II/III 级( $n$ ) | 2/13/4     | 1/14/4      |      |

**1.2 体外循环及心肌保护方法** 采用 Medtronic affinity-541 型膜式氧合器(美国),预充液成分为 1 500 ml 醋酸林格液,1 500 mg 甲泼尼龙(预充 1 000 mg,恢复循环 500 mg),白蛋白 40 g。手术全程使用 Sorin Electa 型血液回收机(意大利)装置进行血液洗涤和回收,转机中红细胞比容(HCT)不低于 0.21,老年患者不低于 0.24,采用 Sorin BLS 805 超滤器(意大利)进行常规超滤以及零平衡超滤。采用单泵双管灌注,右腋动脉或无名动脉与 8 mm 人造血管吻合及上、下腔静脉插管建立体外循环(避免腔房管 HTK 液全部吸回),右上肺静脉插入左心引流管。ACT 480 s 以上开始转机,转机即开始降温,鼻咽温 32℃时减流量。阻断升主动脉,主动脉根部灌注 HTK 液或冷血停搏液保护心肌,HTK 液组灌注 4~8℃的 HTK 液,单次灌注剂量为 2 000 ml,根据手术情况,如果阻断时间超过 150 min,复灌 500 ml,为避免 HTK 液进入血液循环引起血液稀释及低血钠等电解质紊乱,在灌注过程中用吸引管从冠状静脉窦将 HTK 液吸走,开始灌注压力维持稍高一些 100 mm Hg 左右,心脏停跳后灌注压力可减至 50 mm Hg 左右,灌注总时间为 6~8 min。含血停搏液组(晶体停搏液配方:生理盐水 500 ml、5% NaHCO<sub>3</sub> 20 ml、

25%  $\text{MgSO}_4$  2 ml、10% KCl 40 ml、普鲁卡因 200 mg) 灌注 4~8℃ 的 4:1 含血停搏液,首次灌注量为 20 ml/kg,灌注压力为 120~150 mm Hg,15~20 min 复灌一次,剂量为 10 ml/kg,灌注压力同前,开放升主动脉之前温血灌注 500 ml。心脏停跳后根部 David 手术的同时继续降温并在头部放置冰帽。待鼻咽温将至 22℃,膀胱温 25℃ 时,分别阻断弓部三大分支,停止下半身循环,通过无名动脉进行选择性的脑灌,流量 5~10 ml/(min·kg),灌注压力左侧桡动脉压力 > 15 mm Hg。待四分叉人造血管远端与术中支架吻合完毕后,将另外一个动脉泵管连接四分叉人造血管的一支恢复下半身循环,待左颈总动脉吻合完毕且混合静脉血氧饱和度达 85% 以上开始缓慢均匀复温。弓部及根部处理完毕后待鼻咽温 32℃ 以上时开放升主动脉,调整血气电解质,检查无出血后停机,给予鱼精蛋白,止血关胸,返回 ICU 进行监护。

**1.3 数据收集** 分别收集患者术前的一般资料,术中的体外循环时间和心肌停搏液灌注情况,以及术后呼吸机辅助时间、ICU 时间和并发症等;收集术前 (T1)、开放升主动脉后 10 min (T2)、术后 24 h (T3)、术后 48 h (T4) 心肌酶谱肌酸激酶 (creatin kinase, CK)、血清肌钙蛋白 I (troponin, cTnI)、心肌型肌酸激酶同工酶 (creatin kinase isoenzyme, CK-MB) 浓度等数据。

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

## 2 结果

**2.1 两组患者术中一般情况比较** 两组患者阻断

后灌注停搏液心脏停跳良好,术中均无心电活动。两组患者体外循环中一般情况比较见表 2。

**2.2 两组患者心肌酶学指标比较** 两组患者血液心肌酶谱浓度在升主动脉开放后及术后 24 h 均显著升高 ( $P < 0.01$ ),术后 48 h 开始呈下降趋势,CK 浓度在 T2、T4 时间点 HTK 液组显著低于含血停搏液组 ( $P < 0.05$ ),CKMB 浓度在 T3 时间点 HTK 液组显著低于含血停搏液组 ( $P < 0.05$ ),cTnI 浓度在 T3、T4 时间点 HTK 液组显著低于含血停搏液组 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ),具体见表 3。

**2.3 两组患者临床转归** 两组各 1 例出现多脏器功能衰竭死亡,含血停搏液组术后出现神经系统并发症 1 例,经积极治疗后患者仍未苏醒,最后家属放弃治疗;HTK 液组术后第 2 天 1 例患者继发腹主动脉破裂出血死亡,不能脱离体外循环及严重低氧血症行 ECMO 辅助各 1 例,分别于术后第 3 天及第 5 天顺利脱离体外膜肺氧合,其他均顺利出院。见表 4。

## 3 讨论

AD 的患者在主动脉瓣和瓣环大小正常时,一般近端做升主动脉置换保留主动脉瓣处理,常用手术方式有 David I 型手术方法 (再植入法)、Yacoub 或者 David II 型手术方法 (主动脉窦重塑术)。近几年对于这类主动脉瓣正常的患者本科常用的术式为 David I,此种保留主动脉瓣的术式患者术后生活质量大大提高,但 David 手术及其复杂精细,对术者有较高的要求,手术时间长,心肌缺血时间长,平均在 150 min 左右,因此良好的术中心肌保护至关重要。目前国内外在 David 及全弓置换加术中降主动脉支架植入术中心肌保护研究较少,本文也希望通过此研究为临床此类手术心肌保护提供一些新的证据。

表 2 两组患者体外循环术中情况的比较 (n=19)

| 项目              | HTK 液组      | 含血停搏液组      | P 值    |
|-----------------|-------------|-------------|--------|
| 体外循环时间 (min)    | 207.1±25.99 | 210.9±22.81 | 0.77   |
| 升主动脉阻断时间 (min)  | 155.8±23.54 | 151.8±30.6  | 0.74   |
| 停循环时间 (min)     | 26.25±5.70  | 27.13±4.19  | 0.66   |
| 停搏液用量 (ml)      | 2 167±250   | 2 944±390.9 | <0.001 |
| 灌注次数            | 1           | 5.78±0.67   | <0.001 |
| 总灌注时间 (min)     | 6.68±0.44   | 11.56±0.88  | <0.001 |
| 开放升主动脉后自动复跳 (n) | 16          | 17          |        |
| 开放升主动脉后心律失常 (n) | 3           | 2           |        |

表 3 两组 CK、CKMB、cTnI 的比较 (n = 19,  $\bar{x} \pm s$ )

| 时间 | CK (U/L)    |             |      | CKMB (μg/L) |             |      | cTnI (μg/L) |            |       |
|----|-------------|-------------|------|-------------|-------------|------|-------------|------------|-------|
|    | HTK 液组      | 含血停搏液组      | P 值  | HTK 液组      | 含血停搏液组      | P 值  | HTK 液组      | 含血停搏液组     | P 值   |
| T1 | 65.57±13.21 | 63.00±13.13 | 0.62 | 11.66±1.31  | 11.18±1.66  | 0.26 | 1.54±0.06   | 1.53 ±0.09 | 0.81  |
| T2 | 1 115±149   | 1 225±173.2 | 0.02 | 48.28±7.79  | 47.34±8.48  | 0.76 | 79.99±7.54  | 84.88±6.10 | 0.08  |
| T3 | 1 535±172.1 | 1 614±173   | 0.23 | 30.77±2.66  | 32.96±2.76  | 0.03 | 50.61±3.25  | 56.24±4.58 | <0.01 |
| T4 | 117.3±17.79 | 135.1±22.69 | 0.02 | 13.91±1.95  | 13.56 ±2.10 | 0.58 | 9.89±0.82   | 10.75±1.29 | 0.03  |

注:T2、T3、T4 各指标与 T1 相比显著升高, P <0.01。

表 4 两组研究对象临床转归情况的比较 (n = 19)

| 项目             | HTK 液组     | 含血停搏液组     | P 值   |
|----------------|------------|------------|-------|
| 呼吸机辅助时间 (h)    | 50.9±20.59 | 54.2±23.79 | 0.66  |
| ICU 滞留时间 (d)   | 3.80±1.69  | 4.30±1.57  | 0.36  |
| 围术期死亡 (n)      | 2          | 2          |       |
| 住院期间并发症情况      |            |            |       |
| 肾衰竭 (n)        | 1 *        | 2 *        |       |
| 多脏器功能衰竭 (n)    | 1          | 1          |       |
| 血红蛋白尿 (n)      | 2          | 3          |       |
| 呼吸衰竭 (n)       | 1          | 0          |       |
| 神经系统并发症 (n)    | 0          | 1          |       |
| 继发腹主动脉破裂出血 (n) | 1          | 0          |       |
| 体外循环费用 (万元)    | 1.58±0.23  | 0.93±0.15  | <0.01 |

注: \* 为连续肾替代治疗。

汪源<sup>[4]</sup>等 Meta 分析显示:HTK 液单次灌注可以达到 2~3 h 的心肌保护这一特点对微创心血管手术及阻断时间长的心脏手术助益很大。对这类手术保证持续的清晰术野尤其重要,因此在此类手术中 HTK 液彰显出了突出的优势,有效避免了血灌对术野清晰度的干扰,中间不需要打断术者操作,微创手术术野暴露空间较小,插管多有不便,多次灌注无疑增加困难和风险,单次灌注可明显减少特殊插管导致的并发症<sup>[5-6]</sup>。对于阻断时间较长的手术 HTK 液基本灌注一次就可以满足需要。HTK 液和含血停搏液各有特点,根据不同手术的特点选择合适的心肌保护液对于手术的成功和患者的顺利康复都有至关重要的作用。HTK 液是 1975 年由德国 Bretschneider 教授及其同事发明,拥有强大的组氨酸/组氨酸盐缓冲系统、同时添加了 α - 酮戊二酸等改良而成,“平衡作用”是 HTK 液的显著特点,它能使血管内腔隙及组织腔隙得到完全灌注,最终导致细胞内外温度、离子、氧代谢的平衡,想达到比较好的灌注效果,必须保证足够的灌注时间和灌注容量,心脏需要的灌注量为其重量的 2~3 倍,这也是与其他停搏液相比

HTK 液用量较大的原因,大约 30 ml/kg。研究显示:充分的细胞内外离子平衡需要 3~5 min,细胞内外温度平衡需要 2~4 min,氧代谢平衡需要 5~7 min。因此 HTK 液灌注时间应维持 6~8 min,才能起到较好的心肌保护效果,HTK 液相对较长的灌注时间和诱导时间这一特点不适用于阻断时间较短的心脏手术,优点是只需要灌注一次,就可以达到 2~3 h 的心肌保护效果,方便,持久且不影响术者操作,但是费用也比较高。HTK 液适合于阻断时间 2 h 以上的手术,而含血停搏液因手术阻断时间较长,需要多次打断术者操作灌注心肌保护液,对术野也有一定的影响,且多次灌注极易出现高血钾、心肌细胞水肿并且增加冠脉开口处的损伤风险<sup>[8]</sup>。优点是价格比较便宜。在保证心肌保护确切的前提下为患者节约费用也是体外循环医生应该考虑的范畴,两种停搏液各有特点,孰优孰劣,目前尚无定论。心肌损伤时,仅仅检测到 CK 增高可能因它还存在于胃肠道和骨骼肌中而缺乏特异性。CKMB 对心肌有更高的敏感性,它在心肌含量相对较高,约占心肌酶的 20%,在心肌损伤后 4~8 h 内就会升高,2~3 天恢复正常<sup>[9]</sup>。

cTnI 则更为敏感,特异性更强,当心肌细胞缺血损伤时迅速释放入血,其浓度变化与心肌缺血的程度呈正相关,是目前为止特异性最强的心肌损伤标志物<sup>[9-11]</sup>。因此,同时检测 CK、CKMB 和 cTnI 可以更好的反映心肌损伤程度。笔者选择 CK、CKMB、cTnI 浓度作为心肌损伤程度的观察指标发现,两组患者血液中 CK、CKMB、cTnI 浓度在开放升主动脉后 10 min、24 h 均明显增高,术后 48 h 均呈现下降趋势,与术前比较,两组均具有统计学差异。CK 浓度在开放升主动脉后 10 min、术后 24 h HTK 液组显著低于含血停搏液组,CKMB 浓度在术后 48 h HTK 液组显著低于含血停搏液组,cTnI 浓度在术后 24 h、48 h HTK 液组显著低于含血停搏液组,说明 HTK 液在 DHCA 下行 David 及全弓置换支架象鼻手术中心肌保护效果优于含血停搏液组。

两组患者围术期各 2 例出现死亡,HTK 液组与含血停搏液组比较呼吸机辅助时间、ICU 停留时间、住院期间并发症等临床转归方面并无显著差异,但是 HTK 液组体外循环费用明显高于含血停搏液组。

综上所述,在 DHCA 下行 David 及全弓置换支架象鼻手术中围术期心肌酶学指标 HTK 液组优于含血停搏液组,说明 HTK 液心肌保护效果优于含血停搏液,但在临床转归方面相似,没有差异。本研究总例数不多,属于小样本回顾性研究,两种心肌保护效果孰优孰劣还需大数据库的进一步考证。

#### 参考文献:

- [1] Wu Z, Ruan Y, Chang J, *et al*. Angiotensin II is related to the acute aortic dissection complicated with lung injury through mediating the release of MMP9 from macrophages[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(3): 1426-1436.
- [2] Liu W, Wang B, Wang T, *et al*. Ursodeoxycholic acid attenuates acute aortic dissection formation in angiotensin II-infused apolipoprotein e-deficient mice associated with reduced ros and increased nrf2 levels[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 38(4): 1391-1405.
- [3] Camarda JA, Harris SE, Hambrook J, *et al*. Abnormal mitral valve anatomy in d-transposition of the great arteries: anatomic characterization and surgical outcomes[J]. Pediatr Cardiol, 2013, 34(1): 70-74.
- [4] 汪源,周璞,周曼玲,等. HTK 液与高钾停搏液在成人心脏手术中心肌保护效果的荟萃分析[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2017, 46(4): 484-488.
- [5] Matzelle SJ, Murphy MJ, Weightman WM, *et al*. Minimally invasive mitral valve surgery using single dose antegrade custodiol cardioplegia[J]. Heart Lung Circ, 2014, 23(9): 863-868.
- [6] Patel N, Delaney E, Turi G, *et al*. Custodiol HTK cardioplegia use in robotic mitral valve[J]. J Extra Corpor Technol, 2013, 45(2): 139-142.
- [7] Wiedemann D, Schachner T, Bonaros N, *et al*. Impact of cold ischemia on mitochondrial function in porcine hearts and blood vessels[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(11): 22042-22051.
- [8] Viana FF, Shi WY, Hayward PA, *et al*. Custodiol versus blood cardioplegia in complex cardiac operations: an australian experience[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2013, 43(3): 526-531.
- [9] 李佳春,王加利,高长青,等. 机器人体外循环下心脏手术的心肌灌注方法及效果[J]. 中国体外循环杂志, 2011, 9(4): 193-195.
- [10] 张蔚,于新迪,沈佳,等. 三种心肌保护液在儿童心脏手术中的应用观察[J]. 中国体外循环杂志, 2016, 14(1): 12-15.
- [11] 康邦国. 经皮冠状动脉介入治疗联合依达拉奉治疗 ST 段抬高型急性心肌梗死再灌注损伤的临床观察[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(11): 1729-1731.

(收稿日期:2018-11-08)

(修订日期:2018-11-27)

## · 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.02.05

## 单一胸骨上段小切口行全弓置换手术的体外循环管理

刘 宇, 石 云, 张 旭, 高 妍, 姜 辉, 王辉山

**[摘要]:目的** 探讨采用单一胸骨上段第 4 肋间小切口行主动脉弓部置换手术的体外循环管理的可行性与安全性。**方法** 回顾分析 2016 年 5 月至 2018 年 4 月共 153 例行主动脉弓部置换手术的患者,其中男性 115 例,女性 38 例。根据手术方式分为胸骨上段小切口组(UHS 组,  $n=73$ )和传统切口组(FS 组,  $n=80$ )。UHS 组采用经单一胸骨上段第 4 肋间小切口完成手术;FS 组采用胸骨正中切口完成手术,记录两组围术期各种参数。**结果** 两组患者均顺利完成手术,术中 UHS 组停循环时间显著长于 FS 组[( $34.9 \pm 8.2$ ) min vs. ( $32.5 \pm 6.0$ ) min,  $P < 0.05$ ];术后呼吸机辅助时间( $31.3 \pm 8.7$ ) h vs. ( $42.9 \pm 10.2$ ) h,  $P < 0.05$ ]和 ICU 停留时间[( $51.3 \pm 19.2$ ) h vs. ( $71.2 \pm 29.8$ ) h,  $P < 0.05$ ]UHS 组显著少于 FS 组。其余各临床指标两组间无显著差异。**结论** 经胸骨上段小切口行主动脉弓部置换手术的体外循环管理安全、可行,该手术可能有利于患者术后尽快恢复。

**[关键词]:** 微创;胸骨上段小切口;主动脉全弓置换;体外循环

## Management of cardiopulmonary bypass for total arch replacement through upper hemisternotomy approach

Liu Yu, Shi Yun, Zhang Xu, Gao Yan, Jiang Hui, Wang Huishan

Department of Cardiovascular Surgery, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China

Corresponding author: Wang Huishan, Email: huishanw@126.com

**[Abstract]: Objective** To evaluate the feasibility and safety of cardiopulmonary bypass management for total arch replacement through upper hemisternotomy approach. **Methods** 153 patients (115 males and 38 females) undergoing total arch replacement surgery were included in this study. They were divided into UHS group and FS group according to the selection of incisions (UHS group: upper hemisternotomy, FS group: sternotomy). Perioperative characteristics were recorded. **Results** All cases were successfully undertaken. The time of circulatory arrest in UHS group was significantly longer than that in FS group ( $34.9 \pm 8.2$  min vs.  $32.5 \pm 6.0$  min,  $P < 0.05$ ). However, the time of ventilation ( $31.3 \pm 8.7$  h vs.  $42.9 \pm 10.2$  h,  $P < 0.05$ ) and the length of ICU stay ( $51.3 \pm 19.2$  h vs.  $71.2 \pm 29.8$  h,  $P < 0.05$ ) were significantly shorter in UHS group compared with those in FS group. There was no difference between the two groups in other perioperative characteristics. **Conclusion** Management of cardiopulmonary bypass for the procedure of total arch replacement through upper hemisternotomy approach is safe and feasible. Total arch replacement surgery through upper hemisternotomy approach may benefit patients' recovery.

**[Key words]:** Minimally invasive; Upper hemisternotomy approach; Total arch replacement; Cardiopulmonary bypass

Stanford A 型夹层病变累及范围广、病情重,全主动脉弓置换是治疗 Stanford A 型夹层的重要手术方式,常见的体外循环动脉插管方式为经腋动脉和(或)股动脉插管<sup>[1-3]</sup>,整个手术需要 2~3 个手术切口,给患者造成较大的创伤。经胸微创小切口行全主动脉弓置换手术可以减少手术创伤,目前此技术相关国际报道较少<sup>[4-7]</sup>。本研究主要为了探讨胸

骨上段小切口行全主动脉弓置换手术体外循环的可行性和安全性,报道如下:

### 1 资料与方法

**1.1 患者资料** 回顾性分析 2016 年 5 月至 2018 年 4 月共 153 例 Stanford A 型主动脉夹层行主动脉弓部手术的患者,其中男性 115 例,女性 38 例;年龄 28~71 岁。全部病例行 CT 血管成像(CT angiography, CTA)确诊,术前行超声心动图(ultrasonic cardiogram, UCG)检查明确主动脉瓣病变、是否合并心包填塞等,具体临床资料见表 1。2016 年 5 月至 2017 年 5 月手术患者采用单一胸骨正中切口完成手

基金项目: 2016 年全军医学科技青年培育项目(16QN056)

作者单位: 110016 沈阳,北部战区总医院心血管外科(刘宇,石云,张旭,高妍,姜辉,王辉山)

通讯作者: 王辉山; Email: huishanw@126.com

表 1 患者一般临床资料

| 项目                     | UHS 组 (n=73) | FS 组 (n=80) | P 值   |
|------------------------|--------------|-------------|-------|
| 年龄(岁)                  | 50.7±11.0    | 52.6±9.8    | 0.260 |
| 男性[n(%)]               | 59(80.8)     | 56(70.0)    | 0.122 |
| 体重(kg)                 | 79.9±14.8    | 76.6±13.6   | 0.151 |
| 射血分数                   | 0.58±0.08    | 0.57±0.11   | 0.525 |
| NYHA III 级或 IV 级[n(%)] | 14(19.2)     | 19(23.8)    | 0.492 |
| 急诊手术[n(%)]             | 7(9.6)       | 9(11.3)     | 0.737 |
| 糖尿病[n(%)]              | 5(6.8)       | 1(2.5)      | 0.198 |
| 高血压[n(%)]              | 65(89.0)     | 62(77.5)    | 0.058 |
| 高血脂[n(%)]              | 2(2.7)       | 5(6.3)      | 0.299 |
| 术前低氧血症[n(%)]           | 2(2.7)       | 0(0)        | 0.136 |
| 马凡综合征[n(%)]            | 6(8.2)       | 9(11.3)     | 0.511 |

术(传统切口组,FS 组);2017 年 5 月至 2018 年 4 月手术患者采用单一胸骨上段小切口完成手术(胸骨上段小切口组,UHS 组)。排除标准:神经系统功能障碍和脑血管病变急性期;合并冠心病、二尖瓣中-重度病变以及先天性心脏病等需要同期正中开胸手术的患者。两组患者由同一手术团队完成手术,包括:手术医师、麻醉医师、灌注医师、监护医师等。

**1.2 手术和体外循环方法** 全部患者均采用静吸复合麻醉,监测双侧上肢和一侧下肢血压,脑氧饱和度,鼻咽温、直肠温。UHS 组手术切口均采用单一胸骨上段小切口:胸骨上窝至右侧第四肋间,正中劈胸骨,至第四肋间向右横断胸骨,呈“J”型;FS 组手术切口采用常规胸骨正中切口。游离无名动脉、左颈总动脉、左锁骨下动脉、无名动脉插弯头动脉插管,右心房插静脉二级插管建立体外循环并降温。阻断升主动脉诱导心脏停搏后进行主动脉近端手术(Bentall、升主动脉置换等),直肠温降至 30℃以下阻断左锁骨下动脉、左颈总动脉、无名动脉及降主动脉远端并停循环,通过无名动脉进行单侧选择性脑灌注(维持脑氧饱和度不低于基础值的 20%),依次进行象鼻支架置入、左颈总动脉-4 分支人工血管吻合、人工血管-主动脉近端吻合、左锁骨下动脉及无名动脉-人工血管吻合。其中,左颈总动脉吻合完成恢复双侧脑灌注时开始复温,人工血管-主动脉近端吻合完成开放升主动脉,手术操作完成、循环稳定后停体外循环。经剑突下至心包腔内置入 1 根引流管,钢丝固定胸骨,逐层缝合切口。

**1.3 资料采集** 记录患者术前、术中及术后各种临床资料,包括:年龄、性别、体重、既往病史、体外循环时间、主动脉阻断时间、呼吸机辅助时间、ICU 停留时间等。围术期急性肾衰竭的定义为血肌酐增至基

线的 300%或肾小球滤过率下降>75%;尿量<0.3 ml/(kg·h)时间超过 24 h 或无尿 12 h。围术期输血的定义为围术期输注异体红细胞、血浆、冷沉淀、血小板等血制品。

**1.4 统计学方法** 数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用卡方检验。*P* <0.05 差异具有统计学意义。

2 结果

两组患者术前各项参考指标无统计学差异。术中体外循环时间、主动脉阻断时间两组无显著差异,UHS 组停循环时间显著长于 FS 组(*P* <0.05)。术后各观察指标中,呼吸机辅助时间和 ICU 停留时间,UHS 组均显著少于 FS 组(*P* <0.05);胸腔引流量、二次开胸、二次气管插管、神经系统并发症、死亡率等观察指标两组均无显著差异。见表 2。

3 讨论

微创手术技术由于可以减小手术创伤、减轻患者的负担和痛苦,但会增加手术及体外循环管理的难度。既往研究表明胸骨上段小切口手术与传统手术相比有更好的术后效果<sup>[8]</sup>,但这些手术多局限在主动脉瓣手术、主动脉根部手术以及主动脉半弓手术等。经胸骨上段小切口行主动脉全弓置换手术,特别是经单一胸骨上段小切口完成上述手术未见国内外报道。

股动脉和腋动脉插管是主动脉弓部手术的常用插管部位<sup>[9]</sup>。股动脉插管的主要优势在于技术相对简便,但其存在导致夹层逆行扩大、假腔供血、不利于脑灌注等缺点;腋动脉插管的优势在于不易出现

表 2 患者术中和术后临床资料表

| 项目                 | UHS 组 (n=73) | FS 组 (n=80) | P 值   |
|--------------------|--------------|-------------|-------|
| 体外循环时间 (min)       | 174.4±31.4   | 185.5±70.0  | 0.215 |
| 主动脉阻断时间 (min)      | 103.4±31.9   | 101.3±24.9  | 0.643 |
| 停循环时间 (min)        | 34.9±8.2     | 32.5±6.0    | 0.039 |
| 选择性脑灌注时间 (min)     | 46.1±10.5    | 42.3±5.9    | 0.005 |
| 双侧选择性脑灌注 [n(%)]    | 6(8.2)       | 4(5.0)      | 0.421 |
| 呼吸机辅助时间 (h)        | 31.3±8.7     | 42.9±10.2   | 0.000 |
| ICU 停留时间 (h)       | 51.3±19.2    | 71.2±29.8   | 0.000 |
| 胸引量 (ml)           | 1 765±692    | 2 013±862   | 0.053 |
| 围术期输血 [n(%)]       | 64(87.7)     | 68(85.0)    | 0.632 |
| 二次开胸 [n(%)]        | 3(4.1)       | 2(2.5)      | 0.576 |
| 二次气管插管 [n(%)]      | 2(2.7)       | 3(3.8)      | 0.726 |
| 短暂性神经系统功能障碍 [n(%)] | 5(6.8)       | 7(8.8)      | 0.662 |
| 永久性神经系统功能障碍 [n(%)] | 2(2.7)       | 2(2.5)      | 0.926 |
| 急性肾功能衰竭 [n(%)]     | 1(1.4)       | 0           | 0.294 |
| 术后多脏器功能衰竭 [n(%)]   | 0            | 1(1.3)      | 0.338 |
| 住院死亡率 [n(%)]       | 3(4.1)       | 5(6.3)      | 0.552 |

远端肢体缺血、避免逆行血栓及夹层扩大、方便进行脑灌注等,其缺点是可能造成臂丛神经损伤,同时若存在右迷走锁骨下动脉变异的患者如处理不当可能引起灾难性后果<sup>[10]</sup>。两组患者均采用无名动脉插管作为首选的动脉插管位置,由于腋动脉起源于无名动脉的分支—右锁骨下动脉,所以无名动脉插管具有腋动脉插管的大部分优点,同时避免了臂丛神经损伤的缺点。无名动脉插管存在的主要问题是术中分离较困难、在单一胸骨上段小切口手术中占据术野空间;同时无名动脉内径较细,传统插管观念不能满足插管需求。笔者的解决方法是:对于大部分可进行无名动脉插管的患者,选择 18 Fr 或 20 Fr 的弯头动脉插管,弯头朝向心脏,选择较小的插管主要为了避免插管堵塞无名动脉管腔导致向头部的血流不足。对于无名动脉无法插管的患者,选择左颈总动脉、右颈总动脉、右锁骨下动脉作为动脉灌注管,采用人造血管做端侧吻合替代直接插管以解决上述血管内径较小的问题。此外,18 Fr 或 20 Fr 的动脉插管对于大体重患者来说相对较小,体外循环初期可能出现流量无法满足氧供需求。因此,对于体重较大的患者,并行期间需要在维持部分心脏射血功能基础上全身降温,待温度达到体外循环流量可以满足氧供需要时再阻断升主动脉、进行后续手术。

传统的心脏手术需正中切开胸骨,胸廓完整性被破坏,术后机械通气时间长,可增加肺部感染发生率,采用胸骨上段小切口减少了胸骨及纵膈区域的

损伤,保留了胸骨的部分完整性,减轻了术后疼痛,减少了肺部并发症发生几率,同时具有良好的美容效果。Gudrun Dieberg 等研究发现:小切口手术能明显减少机械通气时间、ICU 停留时间和总住院时间<sup>[11]</sup>。本组病例 UHS 组术后呼吸机辅助时间[(31.3±8.7) min vs. (42.9±10.2) min,  $P<0.05$ ]、ICU 停留时间[(51.3±19.2) min vs. (71.2±29.8) min, 均显著少于 FS 组( $P<0.05$ ),与前述研究结果一致。然而,胸骨上段小切口手术野暴露受限,增加手术难度,特别是开展此技术初期,降主动脉处理时间较长,可能由此导致停循环和脑灌注时间延长。由于延长时间有限,本组病例并不支持胸骨上段小切口手术会对脑保护产生不良影响,两组病例术后神经系统并发症发病率无显著差异也印证此观点。

综上所述,经胸骨上段第 4 肋间小切口行主动脉弓置换手术的体外循环管理可以参考单一胸骨正中切口的体外循环管理模式,该切口行主动脉弓部手术并不增加体外循环管理的难度,此方法安全、可行。同时,经胸骨上段第 4 肋间小切口行主动脉弓置换手术可能有利于患者尽快恢复。由于本组病例样本数少,随访时间较短,对于手术安全性和远期效果的评估仍需更为深入的随访和研究。

参考文献:

[1] Sabashnikov A, Heinen S, Deppe AC, *et al*. Axillar or aortic cannulation for aortic repair in patients with stanford a dissection [J]? Ann Thorac Surg, 2016, 102(3): 787-794. (转第 66 页)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.02.06

## 经食道超声心动图指导下 全胸腔镜二尖瓣成形手术的新理念

赵琳, 李华, 孟欣, 石广永, 陈亚武, 郭春霞, 徐学增

**[摘要]:**目的 探讨全胸腔镜经食道超声心动图(TEE)指导下二尖瓣成形手术的疗效。方法 2015 年 5 月至 2018 年 6 月对西京医院 346 例二尖瓣关闭不全患者开展了 TEE 指导下全胸腔镜二尖瓣成形手术。男性 148 例,女性 198 例。年龄 9~67(44.6±12.4)岁,体重 32~89(47.4±16.5)kg。手术采用股动脉、股静脉插管建立外周心肺转流、阻断升主动脉,冷血心脏停搏液顺行灌注行心肌保护,完全胸腔镜下行二尖瓣成形手术及相关手术。结果 346 例二尖瓣成形患者中 337 例植入成形环,9 例未植入成形环。其中非风湿类病变手术一次转机成形成功 308 例(94.5%),风湿类病变一次转机成形成功 15 例(75%)。术后 TEE 及出院前复查心脏超声提示二尖瓣未见明显狭窄或反流,无二尖瓣收缩期前向运动(SAM 征)。253 例患者获得随访,随访时间 2~37(22±7)月。随访期间无死亡,二尖瓣复发中度关闭不全 6 例,1 例患者二尖瓣成形后 17 个月行二次手术。结论 全胸腔镜下 TEE 指导下二尖瓣成形手术,提高了手术精度,避免了外科医生对病变性质、范围、严重程度的误判,降低了手术难度,疗效确切,临床可积极应用。

**[关键词]:** 全胸腔镜;经食道心脏超声;二尖瓣关闭不全;二尖瓣成形;微创心脏手术

## Novel concept of total thoracoscopic mitral valve repair under the guidance of transesophageal echocardiography

Zhao Lin, Li Hua, Meng Xin, Shi Guangyong, Chen Yawu, Guo Chunxia, Xu Xuezheng

Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China

Corresponding author: Xu Xuezheng, Email: xxzlihua@126.com

**[Abstract]: Objective** To investigate the efficacy of total thoracoscopic mitral valve repair under the guidance of transesophageal echocardiography (TEE). **Methods** From May 2015 to June 2018, 346 patients (148 males and 198 females) with mitral valve insufficiency underwent total thoracoscopic mitral valve repair under the guidance of TEE in our hospital. The average age was 44.6±12.4 years old (9 to 67 years old). The average body weight was 47.4±16.5 kg (32 to 89 kg). Mitral valve repair was performed using thoracoscopy, and cardiopulmonary bypass was established via the femoral artery and vein. The ascending aorta was clamped with long tailor-made forceps and the myocardium protection was achieved by intracoronary perfusion of cold blood cardioplegia. **Results** Of the 346 patients with mitral valve repair, annuloplasty ring was implanted in 337 patients (97.7%). Cardiopulmonary bypass was successfully established in 308 non-rheumatic cases (success ratio, 94.5%) and 15 rheumatic cases (success ratio, 75%). Mitral valve stenosis, regurgitation and systolic anterior motion (SAM) were not detected by postoperative TEE and echocardiography before hospital discharge. Two hundred and fifty-three patients were followed up for 2 to 37 (22±7) months. There was no death during postoperative follow-up. Six patients had moderate mitral regurgitation, and one patient underwent redo surgery 17 months after the operation. **Conclusion** Total thoracoscopic mitral valve repair under the guidance of TEE improves the precision and efficacy of the operation, avoids misjudgment about the the feature, extent and severity of the lesion, and reduces the difficulty of the surgery, which could be safely applied in clinical practice.

**[Key words]:** Totally thoracoscopic surgery; TEE; Mitral insufficiency; Mitral valvuloplasty; Minimally invasive cardiac surgery

**基金项目:** 国家重点研发计划(2016YFC1301900,2016YFC1301902)

**作者单位:** 710032 西安,空军军医大学第一附属医院心血管外科(赵琳、石广永、陈亚武、徐学增),超声科(孟欣);710051 西安,中国人民解放军第九八六医院驻空军工程大学中心校区门诊部(李华);710054 西安,中国人民解放军第九八六医院驻空军工程大学信息与导航学院门诊部(郭春霞)

**通讯作者:** 徐学增, Email: xxzlihua@126.com

二尖瓣关闭不全 (mitral insufficiency, MI) 是临床上较常见的心脏瓣膜疾病,相对于临床手术多采用瓣膜置换术,二尖瓣成形术由于远期效果的优势已成为治疗 MI 的首选方式<sup>[1-2]</sup>。自西京医院于 2000 年成功开展全胸腔镜下心脏外科手术以来<sup>[3]</sup>,该技术发展迅速,手术适应证不断扩大,全胸腔镜二尖瓣成形术逐渐被心脏外科医师所采纳应用。但以往由于 MI 病变的复杂个体化差异,大部分二尖瓣成形概率低于 85%。经食管超声心动图 (transesophageal echocardiography, TEE) 是目前 MI 外科修补不可缺少的诊断和监测手段<sup>[4]</sup>。本院经过早期实践,总结了全胸腔镜 TEE 指导下二尖瓣成形术。回顾行分析 2015 年 5 月至 2018 年 6 月 346 例全胸腔镜下二尖瓣成形术,探讨全胸腔镜 TEE 指导下二尖瓣成形手术的疗效。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 回顾性分析 2015 年 5 月至 2018 年 6 月西京医院单中心 346 例 TEE 指导下全胸腔镜二尖瓣成形手术的患者资料。男性 148 例,女性 198 例。年龄 9~67 (44.6±12.4) 岁,体重 32~89 (47.4±16.5) kg。包括中重度 MI (退行性变 294 例、细菌性内膜炎 12 例,先天性心脏病合并前瓣脱垂 9 例) 326 例,风湿性心脏病 20 例;合并三尖瓣中重度关闭不全 123 例,心房颤动 87 例,左心房血栓 2 例。其中单纯后瓣脱垂 168 例,前瓣脱垂 67 例,前后瓣脱垂 53 例,交界脱垂 21 例,Barlow 17 例,瓣叶穿孔 3 例。

**1.2 术前准备** 均根据病史、体征、心电图、胸部 X 线平片、心脏彩色超声等检查明确诊断及积极术前准备,术前常规行股动、静脉超声检查,排除血管病变或畸形,并排除胸腔镜手术不能处理的合并畸形和病变,合并永存左上腔时,做好术中体外循环插管准备。其中术前心脏超声包括经胸心脏超声检查和 TEE (清醒状态下)。男性 55 岁以上 (女性 50 岁以上) 常规行冠状动脉造影术。

**1.3 手术方法** 根据患者体重,采用单腔或双腔气管内插管,静吸复合麻醉。患者取仰卧位,右侧垫高 20~30°,右上肢抬高并固定手于头侧。麻醉后,再次行 TEE 检查。作右侧腹股沟长 1.5 cm 纵切口,分离股动脉、静脉。股动脉插供血管,股静脉插双极引流管至上、下腔静脉,对于体重小的患儿或采用右心房、股静脉分别插上、下腔静脉插管。右胸壁作 3 个 1~2 cm 孔,保持正三角形分布,通过相应大小的切口保护套进胸腔。第 1 孔位于右胸骨旁第 3 肋间,第 2 孔位于右腋中线第 4 肋间,第 3 孔位于右腋前

线第 5 肋间。第 1、2 孔为操作孔,第 3 孔为腔镜插入孔。确定右膈神经的位置,于右膈神经前 3 cm 做心包切口,自下腔静脉根部到升主动脉切开心包。心包缝 2 针涤纶线分别牵引到第 2、3 孔。心脏暴露不完全,可再增加胸腺牵引线。心外吸引器拨开或压右心耳,以显露主动脉根部及上腔静脉,开始体外循环后,套带法阻断上、下腔静脉。于升主动脉根部缝荷包,插冷灌注针入升主动脉,特制的长阻闭钳经第 2 孔阻闭升主动脉,冷晶体 (含血) 停搏液顺行灌注,心脏停跳满意后,经房间隔或房间沟入路,行全胸腔镜下二尖瓣成形手术及相关手术。

**1.4 随访** 本组所有患者术后通过门诊及电话随访,了解心功能恢复情况,并口服华法林抗凝治疗 1 年,定期检测凝血功能,维持国际标准化比值在 2.0~2.5;术后 3 个月,6 个月,12 个月、18 个月复查心脏彩超和心电图。随访截止时间为 2018 年 6 月。

**1.5 统计方法** 采用 SPSS 13.0 统计软件,数据用均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。

## 2 结果

**2.1 手术情况** 本组 346 例患者中,337 例植入成形环 (硬质全环),9 例未植入成形环。其中非风湿类病变手术一次转机成形成功 308 例 (94.5%),风湿类病变一次转机成形成功 15 例 (75%)。同期行房颤冷冻消融术 87 例,三尖瓣成形环植入 112 例,所有房颤患者均行左心耳闭合术。术后 TEE 及出院前复查心脏超声提示二尖瓣未见明显狭窄或反流,无二尖瓣前叶收缩期前向运动 (systolic anterior motion, SAM) 征。

**2.2 手术指标** 平均心肺转流时间 (87±14) min,平均主动脉阻断时间 (64±25) min,平均手术时间 (2.3±0.7) h,平均术后 ICU 停留时间 (27±4) h,平均机械通气辅助时间 (11±4) h,平均术后胸腔引流量 (430±211) ml,平均术后住院时间 (9.2±3.1) d,住院死亡 3 例,均为术前较低射血分数 (ejection fraction, EF) 值、心功能不良者,患者术后出现低心排量综合征。

**2.3 随访结果** 全组中 253 例患者获得随访,随访时间 2~37 (22±7) 月。随访期间无死亡,二尖瓣复发中度关闭不全 6 例,1 例患者二尖瓣成形后 17 个月行二次手术,均为前 100 例二尖瓣成形患者中出现。

## 3 讨论

经胸腔镜行心脏外科手术开始于 20 世纪 90 年代初,同时电视胸腔镜在心脏外科中的应用被认为是微创心脏外科时代的开始。自本世纪初西京医院

也开展了全胸腔镜心脏外科手术,十几年来国内胸腔镜下的微创心脏外科手术亦得到迅速发展,手术适应证不断扩大,据统计全国已有四十余家医院开展胸腔镜下心脏手术,均取得满意效果。全胸腔镜心脏外科手术具有较多的优越性,即在保证手术效果的前提下,以最大可能减少创伤、减轻术后疼痛、缩短术后恢复时间、降低手术费用、符合美容要求。

MI 是临床上较常见的心脏瓣膜异常,根据病因分为原发性和继发性。原发性 MI(又称为二尖瓣黏液样变性、二尖瓣退行性变),也称为 Barlow's 综合征,特征主要为瓣叶冗长松弛<sup>[5]</sup>。继发性 MI 主要由严重的感染性心内膜炎、风湿性心脏病、结缔组织病、缺血性病变等疾病引起。无论是原发性还是继发性的病因均可引起二尖瓣瓣环、瓣叶、腱索、乳头肌及房室壁的解剖结构或功能异常,使反流加剧<sup>[6-9]</sup>。目前,二尖瓣成形术是治疗除缺血性病变的 MI 的首选方式,二尖瓣成形术能够更好的保存左心室结构和功能状态,减少心内膜炎、血栓栓塞及抗凝相关出血等并发症的发生,可改善患者远期生存率。根据不同原因的 MI,常见二尖瓣成形术式有交界折叠术、腱索缩短、瓣叶三角形切除、后叶矩形切除、人工腱索重建术、缘对缘技术等<sup>[5, 10-11]</sup>。二尖瓣成形手术需遵循两个原则:①恢复二尖瓣瓣叶良好的对合,保证前、后瓣叶有足够的对合面积;②矫正扩张的二尖瓣瓣环,避免瓣环进一步扩大。二尖瓣成形没有固定的手术模式,因此,术前准确的超声检查评估和术中术者的分析判断是手术成功的前提和保障。

以往二尖瓣成形术中采用的是经二尖瓣行左心室注水试验观察,探查二尖瓣脱垂和反流情况,利用测瓣器选择二尖瓣成形环大小。但是全麻状态下全身血流重新分布,其心脏状态与生理状态存在很大的差异。因此,评估二尖瓣脱垂和反流及选择瓣环尺寸上会有误差。TEE 是目前 MI 外科修复不可缺少的诊断和监测手段。本组所有患者均行门诊 TEE 检查(清醒状态下),TEE 更直观、更立体的显示二尖瓣叶和二尖瓣环的固有解剖结构,能全方位实时立体评估瓣膜病变程度、瓣叶柔韧度、腱索瓣下情况、反流情况等,并利用二尖瓣定量分析软件可获得二尖瓣前、后瓣叶面积及长度、瓣环纤维三维长度、瓣环高度、脱垂高度及反流容积等参数<sup>[4, 12-16]</sup>。本组所有患者均由心外科医生和心脏超声医生共同完成,术前进行评估制定手术方案,包括二尖瓣瓣环大小、人工腱索重建数量、处理脱垂部位等手术措施。二尖瓣瓣环大小的选定是依据 TEE 测量的二尖瓣前、后瓣叶长度及瓣环纤维三维长度进行确定。人

工腱索重建位置与数量依据 TEE 测定的二尖瓣反流面积、脱垂部位和断裂的腱索进行确定。术中麻醉下行 TEE 检查,对比分析与门诊 TEE 检查的差异。术中手术探查情况,与 TEE 检查结果对比分析,进一步优化手术方案。以往心脏外科医生术中采用的是经二尖瓣行左心室注水试验观察,初步评价成形效果,如果注入相应左心室容积的生理盐水后,左心室膨胀满意,二尖瓣瓣口对合良好,无明显反流或只有少量反流则可停止体外循环,但由于此时心脏处于静止状态与生理状态有一定的差异,评估反流会有误差。术后 TEE 评价成形效果,确定有无反流或有无狭窄。

TEE 精确的提供二尖瓣瓣环、瓣叶、腱索、乳头肌及房室壁的解剖结构或功能等信息及数据,方便术者能更完善的评估 MI,提高成形概率。同时,全胸腔镜下二尖瓣成形术,为术者及超声医生提供清晰放大的手术视野,精确地暴露二尖瓣瓣膜及瓣下结构,超声医生即刻修正诊断误差,分析原因,提高精确诊断水平,有助于评估制定手术方案。

综上所述,TEE 指导下全胸腔镜二尖瓣成形手术新理念,对于新开展并想尽早缩短学习曲线,短时间达到 95% 成形概率的大心脏中心是安全可靠、效果确切的,值得临床尽早普及。

## 参考文献:

- [1] Remenyi B, Webb R, Gentles T, *et al*. Improved long-term survival for rheumatic mitral valve repair compared to replacement in the young[J]. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2013, 4(2):155-164.
- [2] Dreyfus GD, Dulguerov F, Marcacci C, *et al*. "Respect when you can, resect when you should": a realistic approach to posterior leaflet mitral valve repair[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(5): 1856-1866.
- [3] 程云阁,蔡振杰,俞世强,等. 电视胸腔镜下修补房间隔缺损 1 例[J]. *第四军医大学学报*, 2000, 21(7): S202.
- [4] Gripari P, Mapelli M, Bellacosa I, *et al*. Transthoracic echocardiography in patients undergoing mitral valve repair: comparison of new transthoracic 3D techniques to 2D transoesophageal echocardiography in the localization of mitral valve prolapse[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2018, 34(7): 1099-1107.
- [5] Tomsic A, Hiemstra YL, van Brakel TJ, *et al*. Outcomes of valve repair for degenerative disease in patients with mitral annular calcification[J]. *Ann Thoracic Surg*, 2019, 107(4): 1195-1201.
- [6] Madesis A, Tsakiridis K, Zarogoulidis P, *et al*. Review of mitral valve insufficiency: repair or replacement[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6 Suppl 1: S39-S51.
- [7] Kawamoto N, Fujita T, Fukushima S, *et al*. Functional mitral stenosis after mitral valve repair for type II dysfunction: determinants and impacts on long-term outcome[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 54(3): 453-459. (转第 120 页)

## · 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.02.07

## 经导管主动脉瓣植入术后二尖瓣反流改善的临床研究

金 屏,王建浩,赖盛伟,刘 洋,徐臣年,李兰兰,金振晓,杨 剑

**[摘要]:目的** 探讨主动脉瓣狭窄伴二尖瓣反流患者行经导管主动脉瓣植入术(TAVI)治疗后,二尖瓣反流改善的临床效果。**方法** 回顾性研究 2018 年 1 月至 11 月于西京医院接受 TAVI 治疗高危主动脉瓣狭窄伴二尖瓣反流患者 16 例,患者心脏功能分级(NYHA 分级)均在Ⅲ级以上,行 TAVI 治疗后,观察患者术后瓣膜位置、跨瓣压差、瓣口面积、二尖瓣反流量变化情况。**结果** TAVI 术后 1 月,二尖瓣反流量由术前的( $11.8\pm 3.4$ )ml 减少到术后( $3.0\pm 1.2$ )ml。**结论** TAVI 在治疗主动脉瓣狭窄的同时对二尖瓣反流具有改善作用。

**[关键词]:** 主动脉瓣狭窄;二尖瓣反流;经导管主动脉瓣置换术;体外循环

## Clinical study of mitral regurgitation after transcatheter aortic valve implantation

Jin Ping, Wang Jianhao, Lai Shengwei, Liu Yang, Xu Chennian, Li Lanlan, Jin Zhenxiao, Yang Jian

Department of Cardiovascular 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 effect of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) on the treatment of aortic stenosis with mitral regurgitation. **Methods** From January to November of 2018, 16 patients with high-risk aortic stenosis were treated by TAVI in our Hospital. Their cardiac function was all above NYHA class 3. Mitral regurgitation was observed before and after TAVI treatment. **Results** After TAVI, the mitral regurgitation decreased from ( $11.8\pm 3.4$ ) ml to ( $3\pm 1.2$ ) ml. **Conclusion** TAVI can improve mitral regurgitation. It should be the preferred treatment for selected patients.

**[Key words]:** Aortic valve stenosis; Mitral regurgitation; Transcatheter aortic valve replacement; Cardiopulmonary bypass

主动脉瓣狭窄是常见的心脏瓣膜病,多为老年退行性变<sup>[1]</sup>。体外循环下主动脉瓣膜置换术是此疾病的经典治疗方法<sup>[2-3]</sup>。而高龄、体质差等患者难以耐受外科手术及体外循环。2002 年经导管主动脉瓣植入(transcatheter aortic valve implantation, TAVI)开启了微创治疗主动脉瓣狭窄的时代,是一种安全有效的治疗方法,指南推荐不适合传统外科开胸置换主动脉瓣的患者可以选择 TAVI 治疗<sup>[4]</sup>。严重主动脉瓣狭窄(aortic stenosis, AS)患者常合并有二尖瓣反流(mitral regurgitation, MR)。而对于合并 MR 并行 TAVI 治疗的患者,MR 通常不予处理,TAVI 术后对 MR 产生影响少有研究报道。本研究针对 AS 合并 MR 这一临床常见疾病,探讨 TAVI 手术对 MR 的影响。

**基金项目:** 国家重点研发计划(2016YFC1101000)

**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

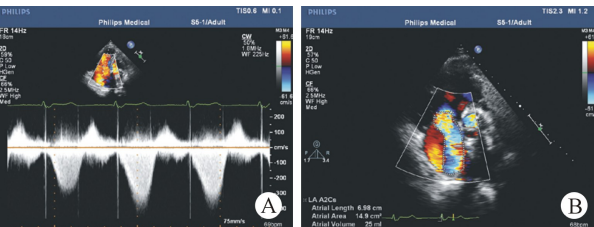
## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 16 例 AS 患者,其中男 10 例,女 6 例,年龄( $66.5\pm 11.3$ )岁,术前心功能均为Ⅲ级以上(NYHA 分级),均伴有不同程度的继发性 MR,MR 量( $11.8\pm 3.4$ )ml,患者详细资料见表 1。全组患者术前均进行了经胸超声心动图及经食道超声心动图进行明确诊断(图 1),CT 血管成像(CT angiography, CTA)辅助术前评估及手术模拟(图 2)。

**1.2 TAVI 治疗** 全麻后,按体重 1 mg/kg 静脉注射肝素化,观察活化凝血时间(activated clotting time, ACT)是否大于 480 s 以及是否有血凝块等,给予患者保暖。在患者右侧腹股沟处做 2 cm 切口,依次切开皮肤、皮下组织,显露右侧股动脉,穿刺置入 6 Fr 股动脉鞘管;右侧桡动脉穿刺置入 5 Fr 桡动脉鞘管,逆行 5 Fr 猪尾巴导管造影;右侧颈静脉置入 6 Fr 起搏器导管鞘管,调试起搏导管至右心室心尖处;泥鳅导丝引导 AL2 导管至主动脉根部,置换 2.6 m 直

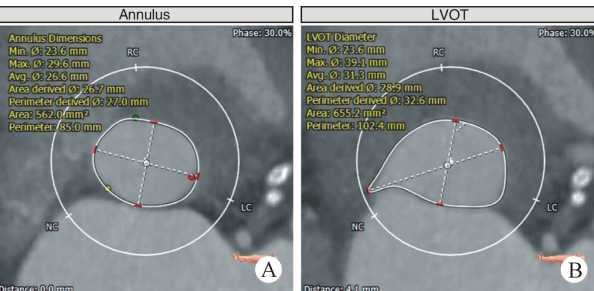
表 1 AS 患者资料表(n=16)

| 项目             | 数据        |
|----------------|-----------|
| 男/女(n)         | 10/6      |
| 年龄(岁)          | 66.5±11.3 |
| 术前心功能(NYHA 分级) |           |
| Ⅲ级(n)          | 5         |
| Ⅳ级(n)          | 11        |
| 瓣叶分型           |           |
| 三叶瓣(n)         | 5         |
| Type 0 型(n)    | 7         |
| Type 1 型(n)    | 4         |
| MR 量(ml)       | 11.8±3.4  |



注:A:主动脉瓣跨瓣压差及流速;B:MR 影像。

图 1 术前超声心动图检查结果

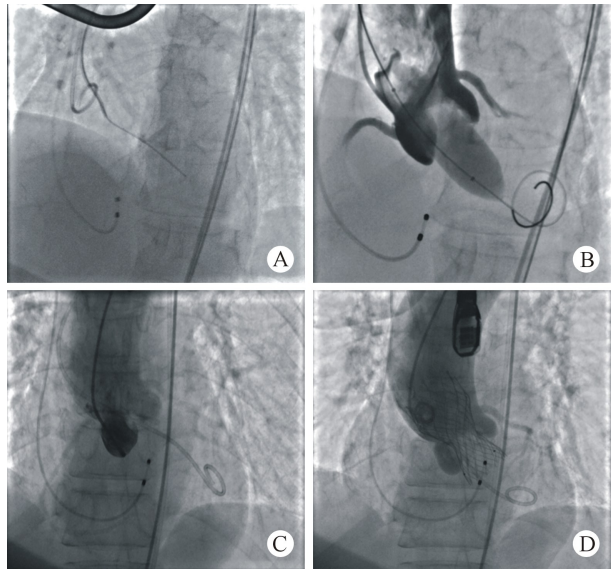


注:A:CTA 测量主动脉瓣瓣环周长及面积,作为选用瓣膜大小的参考;B:CTA 测量主动脉瓣长短径

图 2 术前 CTA 影像评估

头泥鳅导丝引导 AL2 导管成功通过主动脉瓣狭窄瓣口;置入 20 Fr 主动脉鞘管,将 AL2 导管交换以带弯 lunderquist 导丝并留置于左心室内,撤出 AL2 导管,送入 Z-MED II 主动脉扩张球囊,在起搏心率 120~180 次/min 条件下扩张主动瓣;数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)造影显示主动脉瓣,观察瓣环是否扩张,经食道超声监测心功能以及瓣膜反流情况。根据术前 CTA 评估及球囊扩张测定选择相应型号 Venus-A 支架瓣膜,退出球囊后瓣膜输送系统沿着 lunderquist 导丝跨越主动脉瓣口至瓣环水平,根据造影确定位置,起搏心率 120~

180 次/min,调整瓣膜位置准确释放,造影显示瓣膜位置是否良好,观察患者血压,食道超声监测主动脉支架瓣膜位置、瓣叶开闭情况,确认正常后,退出瓣膜输送系统,观察血流动力学情况。见图 3。患者送监护室继续观察,病情稳定后转回普通病房。16 例患者术前、术中及术后血流动力学情况见表 2。



注:A:导丝跨过主动脉瓣;B:球囊扩张狭窄主动脉瓣;C:造影显示球囊扩张后主动脉瓣;D:瓣膜释放后造影显示瓣膜位置良好。

图 3 术中 DSA 显示球囊扩张及瓣膜释放过程

表 2 患者 TAVI 术中部分参数(n=16,  $\bar{x}\pm s$ )

| 项目                        | 术前              | 术后(即刻)        |
|---------------------------|-----------------|---------------|
| 主动脉瓣瓣口面积( $\text{cm}^2$ ) | $0.8\pm 0.2$    | /             |
| 流速( $\text{cm/s}$ )       | $350\pm 40.8$   | $155\pm 42.0$ |
| 跨瓣压差(mm Hg)               | $59.1\pm 2.2$   | $5.3\pm 0.9$  |
| LVEF(%)                   | $35.7\pm 8.0$   | $52.3\pm 9.2$ |
| MR 量(ml)                  | $11.8\pm 3.4^*$ | $3.0\pm 1.2$  |

注:LVEF:左室射血分数;\* :全麻后( $10.4\pm 3.0$ )ml。

1.3 统计分析 应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。术前与术后二尖瓣反流量比较应用配对  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

16 例 AS 合并 MR 患者均进行了 TAVI 手术,围手术期患者血流动力学稳定,手术时间为( $131.5\pm 26.8$ )min, DSA 照射时间为( $21.0\pm 8.0$ )min,2 例患者应用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation,

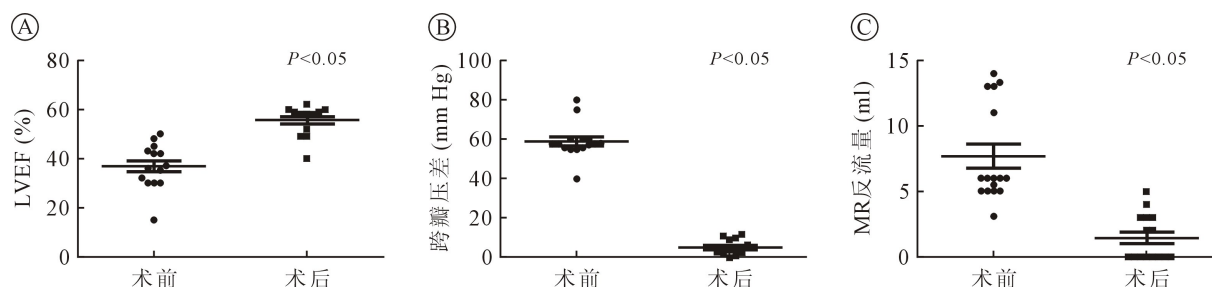
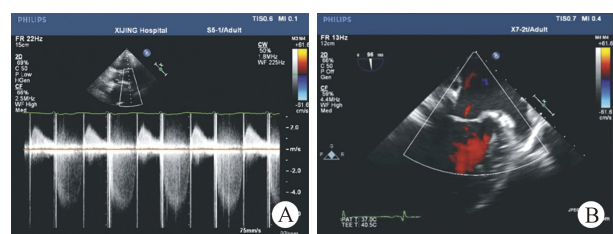


图 4 术前、术后患者心功能与血流动力学变化

ECMO) 辅助。患者住院时间 ( $10.8 \pm 4.5$ ) d, 术后 1 个月随访心脏缩小, LVEF 值 ( $60.2 \pm 10.3$ )%, MR 量 ( $3.0 \pm 1.2$ ) ml。见图 4~5。目前 16 位患者均在密切随访中。



注: A: 超声结果显示介入主动脉瓣位置良好;  
B: 二尖瓣反流量减少。

图 5 第 12 例患者术后经食管超声检查结果

### 3 讨论

TAVI 是主动脉瓣疾病介入微创治疗的新方法。自 2002 年问世至今, 已经被指南推荐作为 AS 患者的治疗方法。然而, 临床上有相当比例的患者合并有小左心室、低 LVEF 值等进行 TAVI 手术的高风险因素。欧洲心脏杂志的一项研究显示, 当 LVEF 低于 30% 时, 接受手术患者的比例低至 3%。而据统计, 保守治疗的患者年病死率高达 10%~20%, 其 10 年并发症发生率和病死率也不容乐观。如何为此类极高危患者寻找一种安全有效的治疗方法始终是心血管领域的一个难题<sup>[5]</sup>。

严重 AS 患者常合并有 MR。在行外科主动脉瓣置换术的同时置换二尖瓣会显著增加死亡率, 尤其对于老年患者 (院内死亡率为 5%~12.5%)。对于手术高危的老年人, 目前指南推荐 TAVI 治疗<sup>[3,6]</sup>。而对于这些合并 MR 的老年患者行 TAVI 治疗, MR 通常不予处理。国外研究报道接受 TAVI 手术的中高危患者, 那些术前存在 MR 的患者, 术后反流程度明显改善 (变为轻或中度,  $P < 0.001$ )。研究同时发现, 主动脉瓣面积的改变与 MR 程度的改善有显著的相关<sup>[7]</sup>。TAVI 术后如果仍存在较严重

的 MR, 则会影响远期预后。部分患者可以行经导管二尖瓣夹合术 (MitraClip) 的治疗, 而对于不适宜行 MitraClip 治疗的患者, 可行经导管二尖瓣置换术<sup>[8]</sup>。而对于 TAVI 手术是否会影响二尖瓣瓣环结构, 有研究分析发现 TAVI 术后二尖瓣瓣环结构基本没受影响<sup>[9]</sup>。

本研究所纳入的 16 例患者, 均成功植入主动脉瓣膜, 术后即刻经食道超声发现主动脉瓣狭窄状况缓解, 二尖瓣反流均有不同程度的减少, 结果表明 TAVI 对于 AS 合并 MR 的患者 MR 的改善作用。患者术后 1 月超声复查结果, 瓣膜位置良好, 血流动力学稳定, EF 值较术前明显改善, 肯定了 TAVI 手术短期治疗效果。

综上, TAVI 手术的出现, 对于高危主动脉瓣疾病患者, 提供了一种安全、有效的治疗选择。对于术前合并有 MR 的主动脉瓣狭窄患者行 TAVI, 术后能够一定程度改善 MR 情况。然而, TAVI 技术在国内的临床应用处于起步阶段, TAVI 针对中国老年高危主动脉瓣疾病治疗的远期疗效仍需要长期随访的多中心经验以及前瞻性的临床研究。

### 参考文献:

- [1] Kuhn EW, Madershahian N, Rudolph TK, *et al*. Catheter insertion via extracorporeal membrane oxygenation cannula during transcatheter aortic valve implantation [J]. Thorac Cardiovasc Surg Rep, 2016, 5(1): 41-43.
- [2] 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.
- [3] 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, 2018, 92(1): 149-156.
- [4] Zegri-Reiriz I, de Alarcon A, Munoz P, *et al*. Infective endocarditis in patients with bicuspid aortic valve or mitral valve prolapse [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(24): 2731-2740.

(转第 94 页)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.02.08

## 全胸腔镜与正中开胸二尖瓣成形手术治疗 二尖瓣关闭不全病变的病例对照研究

陈亚武, 李 华, 石广永, 赵 琳, 郭春霞, 徐学增

**[摘要]:目的** 通过对照全胸腔镜与常规正中开胸下二尖瓣成形手术的围手术期创伤、术后康复以及手术的近期效果, 进一步探讨全胸腔镜下二尖瓣成形手术治疗二尖瓣关闭不全病变的安全性、可靠性和优越性。**方法** 回顾性研究 2015 年 2 月至 2017 年 5 月于本中心实施的二尖瓣成形手术 226 例患者的临床资料。按照手术方式将患者分为两组: 完全胸腔镜组, 完全胸腔镜下二尖瓣成形术 127 例, 男 55 例, 女 72 例, 均成功完成手术, 无中转正中开胸病例; 正中开胸组, 经正中胸骨切口二尖瓣成形手术 99 例, 男 40 例, 女 59 例。收集两组患者围术期参数、术后预后相关临床指标及近期随访情况并进行比较。**结果** 226 例患者均成功接受手术, 在关胸时间 ( $P < 0.01$ ), 术后呼吸机辅助呼吸时间 ( $P < 0.05$ ), ICU 停留时间 ( $P < 0.01$ ), 围术期失血量 ( $P < 0.01$ ), 术后镇痛药物使用情况 ( $P < 0.01$ ), 术后引流管拔出时间 ( $P < 0.01$ ), 引流量 ( $P < 0.01$ ), 切口范围 ( $P < 0.01$ ), 并发症的发生 ( $P < 0.05$ ) 等方面完全胸腔镜组均优于正中开胸组, 并且差异有统计学意义。两组在手术时间、体外循环时间、主动脉阻断时间、术后 3 个月射血分数值、术后随访二尖瓣反流情况差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 本组表明全胸腔镜下二尖瓣成形手术治疗二尖瓣关闭不全病变安全有效, 与传统正中开胸手术相比, 全胸腔镜手术可以显著减少围术期失血量, 明显缩短关胸时间、术后呼吸机辅助呼吸时间、ICU 停留时间、术后引流管拔出时间、术后镇痛药物使用等, 并且随访结果也证实了在手术疗效方面, 全胸腔镜手术与正中开胸效果相当, 值得临床推广。

**[关键词]:** 全胸腔镜; 正中开胸; 体外循环; 二尖瓣成形术; 围手术期; 随访; 疗效

### Comparison of mitral valve repair through minimally invasive and sternotomy approaches: a retrospective cohort study

Chen Yawu, Li Hua, Shi Guangyong, Zhao Lin, Guo Chunxia, Xu Xuezeng

Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China

Corresponding author: Xu Xuezeng, Email: xxzlihua@126.com

**[Abstract]: Objective** This study was to evaluate the safety, reliability and prevalence of total thoracoscopic mitral valve repair by comparing the related indexes of trauma, postoperative rehabilitation and short-term outcomes with sternotomy approach. **Methods** We retrospectively collected data of 226 patients undergoing mitral valve repair at our department between February 2015 and May 2017. Of these 226 patients, 127 patients undergoing total thoracoscopic mitral valve repair (55 male and 72 female) and 99 patients (40 male and 59 female) undergoing mitral valve repair through median sternotomy. Indicators on postoperative recovery and the short term follow-up outcomes were collected and analyzed. **Results** All 226 patients had successful operations. Total thoracoscopic surgery showed evident advantages compared with median sternotomy surgery in aspects of sternal closure time ( $P < 0.01$ ), intraoperative blood loss ( $P < 0.01$ ), mechanical ventilation time ( $P < 0.01$ ), intensive care unit stay ( $P < 0.01$ ), use of analgesic drug ( $P < 0.01$ ), drainage tube removal time ( $P < 0.01$ ), secondary debridement ( $P < 0.01$ ), incision length ( $P < 0.01$ ) and incidence of complications ( $P < 0.01$ ). However, there was no difference between the two groups in operation time, CPB time, and aortic cross-clamp time. Left ventricle ejection fraction and mitral regurgitation were the same between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Our experience

**基金项目:** 国家重点研发计划(2016YFC1301900, 2016YFC1301902)

**作者单位:** 710032 西安, 空军军医大学第一附属医院(西京医院)心血管外科(陈亚武、石广永、赵琳、徐学增); 710051 西安, 中国人民解放军第九八六医院驻空军工程大学中心校区门诊部(李华); 710054 西安, 中国人民解放军第九八六医院驻空军工程大学信息与导航学院门诊部(郭春霞)

**通讯作者:** 徐学增, Email: xxzlihua@126.com

showed that total thoracoscopic mitral valve repair was a safe and effective procedure. Total thoracoscopic surgery reduces operative trauma, and intensive care unit stay. The short-term clinical outcomes of total thoracoscopic mitral valve are non-inferior to median sternotomy.

**[Key words]:** Total thoracoscopic cardiac surgery; Median sternotomy cardiac surgery; Cardiopulmonary bypass; Mitral valve repair; Perioperative period; Follow-up; Curative effect

在临床上,以二尖瓣反流为主的二尖瓣病变是非常常见的,组成二尖瓣瓣器结构的瓣叶、腱索、瓣环、乳头肌或者心室壁,以上任何结构的异常均可导致二尖瓣的关闭不全。临床上将二尖瓣关闭不全按瓣叶的运动功能不同分为 3 型。I 型:二尖瓣瓣叶活动及位置正常,其关闭不全与瓣叶的穿孔和瓣环的扩大有关;II 型:二尖瓣瓣叶脱垂,乳头肌或腱索异常(过长、缺如、断裂等);III 型:瓣叶运动受限,包括乳头肌正常而腱索缩短,乳头肌发育不良或缺如。随着医学技术的不断进步及外科医生知识及水平的提高,目前二尖瓣成形手术已成为治疗二尖瓣关闭不全病变的首选治疗手段,二尖瓣成形手术使患者在后期的生活水平方面有了更高的提升,也同时体现出了二尖瓣成形手术比二尖瓣置换手术的明显优越性,值得进一步推广。从二尖瓣成形手术发展至今,临床上已有正中开胸、经胸小切口、胸腔镜辅助下的二尖瓣成形术,而在全胸腔镜下的二尖瓣成形手术只是国内近几年开展的一种手术方式。胸腔镜手术因为创伤小、切口小、不需要纵行劈开胸骨,术后并发症少、恢复快而逐渐被人们所接受。在此背景下,国内全胸腔镜心脏手术于 2000 年初在第四军医大学西京医院首次开展<sup>[1]</sup>,通过心外科医生的探索,取得了很大的进步,标志着国内微创心脏外科时代的到来。与传统正中开胸手术相比较,完全胸腔镜下二尖瓣成形术的安全、可靠性,以及是否存在一定优越性,目前尚缺乏高质量统计学的数据。笔者通过回顾性研究 2015 年 2 月至 2017 年 5 月于本中心实施的二尖瓣成形手术 226 例患者的临床资料,旨在进一步探讨全胸腔镜二尖瓣成形术的可行性、安全有效性及优越性。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料和分组** 本研究回顾性地收集了 2015 年 2 月至 2017 年 5 月在本科行二尖瓣成形手术 226 例患者的临床资料。患者在入院后完善心脏彩超、心电图等相关检查,明确诊断,年龄大于 55 岁常规行冠状动脉造影检查。术前常规完善血常规、肝功能、肾功能、凝血功能、血脂、血糖、胸部 X 线片、肺功能等术前检查。拟行手术为二尖瓣成形术,根据手术方式分为全胸腔镜及正中开胸两组。全胸

腔镜组 127 例患者,男 55 例,女 72 例。127 例中退行性病变 114 例,其中瓣叶脱垂占 109 例;感染性心内膜炎 13 例。正中开胸组 99 例,男 40 例,女 59 例,99 例中退行性二尖瓣病变 90 例,其中二尖瓣脱垂 76 例;感染性心内膜炎 9 例;术中行二尖瓣成形 74 例,行二尖瓣成形并三尖瓣成形术 25 例。两组的病患资料在年龄、体重、性别等基本资料方面的差异上无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。在二尖瓣病种分类情况方面,两组患者也无统计学差异,见表 2。

表 1 两组患者基本资料比较

| 观察项目                    | 胸腔镜组<br>(n=127) | 开胸组<br>(n=99) | P 值               |
|-------------------------|-----------------|---------------|-------------------|
| 男/女(n)                  | 72/55           | 59/40         | 0.07 <sup>a</sup> |
| 年龄(岁)                   | 57.42±9.94      | 58.79±9.02    | 0.14 <sup>b</sup> |
| 体重(kg)                  | 61.91±9.22      | 58.72±6.99    | 0.12 <sup>c</sup> |
| 身高(cm)                  | 162.6±9.5       | 161.3±9.8     | 0.34 <sup>c</sup> |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.9±3.5        | 21.7±4.5      | 0.49 <sup>c</sup> |
| NYHA 心功能分级              | 2.3±0.8         | 2.4±0.7       | 0.43 <sup>b</sup> |
| 高脂血症[n(%)]              | 16(12.5)        | 12(12.1)      | 0.57 <sup>a</sup> |
| 高血压[n(%)]               | 11(8.7)         | 9(9.0)        | 0.60 <sup>a</sup> |
| 糖尿病[n(%)]               | 12(9.4)         | 8(8.3)        | 0.90 <sup>a</sup> |
| 肾功能不全[n(%)]             | 3(2.3)          | 2(2.0)        | 0.37 <sup>a</sup> |
| 吸烟史[n(%)]               | 20(15.7)        | 16(16.1)      | 0.57 <sup>a</sup> |
| 脑血管病史[n(%)]             | 11(8.7)         | 8(8.1)        | 0.75 <sup>a</sup> |
| COPD[n(%)]              | 12(9.4)         | 9(9.1)        | 0.68 <sup>a</sup> |
| 术前 LVEF 值(%)            | 54.6±98.3       | 53.2±10.1     | 0.52 <sup>c</sup> |
| EF 值<0.30[n(%)]         | 5(3.9)          | 3(3.0)        | 0.56 <sup>a</sup> |
| EuroSCORE II            | 6.2(4.1~9.7)    | 6.1(2.3~8.3)  | 0.18 <sup>b</sup> |

注:COPD;慢性阻塞性肺症;LVEF:左室射血分数;EuroSCORE II:欧洲心脏手术风险评估系统;a:卡方检验;b:独立样本 Kruskal-Wallis 检验;c:t 检验。

表 2 两组患者二尖瓣病种对比

| 项目          | 胸腔镜组<br>(n=127) | 开胸组<br>(n=99) | P 值                |
|-------------|-----------------|---------------|--------------------|
| 二尖瓣退行性病变(n) | 114             | 90            | 0.449 <sup>a</sup> |
| 感染性心内膜炎(n)  | 13              | 9             |                    |
| 后瓣脱垂[n(%)]  | 78(71.55)       | 59(77.63)     | 0.239 <sup>a</sup> |
| 前瓣脱垂[n(%)]  | 31(28.44)       | 17(22.36)     |                    |

注:a:卡方检验。

**1.2 手术方法** 完全胸腔镜组采用右肩垫高 30 度仰卧位;全麻状态,单腔封堵管气管插管,术中采用左肺通气,右肺间断通气,便于显露心脏术野,在体循环腔静脉阻断后停止机械通气;手术切口:右侧胸骨旁第三肋间 1~2 cm 切口(主要操作孔),右侧腋前线第四肋间 1~2 cm 切口(辅助操作孔),右侧腋中线第五肋间 1~2 cm 切口(腔镜孔)。体外循环动脉插管(17~21 Fr)置于股动脉,经股静脉置双极静脉插管(24~29 Fr),阻断腔静脉后缝合灌注针荷包,主动脉置入冷灌注针,阻断升主动脉,冷血或冷晶体心脏停搏液顺行灌注心脏停跳,在中度低温心脏停搏状态下进行二尖瓣叶修复。瓣膜处理包括楔形切除、前后瓣叶心包加宽、人工腱索植入为主,同时合并二尖瓣环修复二尖瓣瓣器结构。人工腱索长度一般采用打水测试判断,二尖瓣瓣环大小术前依赖于超声的综合判断。二尖瓣瓣环后瓣缝合开始于前外纤维三角,终止于后内纤维三角。前瓣环 Prolene 线连续缝合。如不合并三尖瓣成形则采用左房入路,如合并三尖瓣成形则采用右房入路,成人四腔切面中三尖瓣瓣环直径>35 mm 即采用三尖瓣成型环。术毕注水实验,无反流可关闭心脏切口,排气复跳,术中食道超声检查手术效果。正中开胸组呈完全仰卧位,传统方式建立体外循环,心脏停搏后行二尖瓣瓣膜修复。二尖瓣瓣叶的处理也包括瓣叶楔形切除、前后瓣叶加宽、人工腱索植入。三尖瓣成型环的植入参考标准直径是否大于 35 mm,术毕打水测试,无反流可复跳,术中食道超声检测手术结果。

**1.3 观察指标** 临床分析的主要指标包括:体外循环时间、主动脉阻断时间、手术时间、关胸时间、围手术期失血量、切口范围、ICU 呼吸机辅助呼吸时间、ICU 停留时间、术后镇痛药物使用情况、术后引流管拔出时间、引流量、并发症、术后三个月左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)值以及术后二尖瓣反流情况。

**1.4 统计学分析** 统计处理采用 SPSS 13.0 统计软件包,数据均行方差齐性检验,方差不齐采用非参数统计,并发症比较用 Fisher 精确检验,技术资料比较用卡方检验。体外循环时间、主动脉阻断时间、辅助时间、关胸时间、出血量、呼吸机辅助呼吸时间、ICU 停留时间、术后引流管拔出时间、术后镇痛药物使用情况以及引流量采用非参数统计方法比较,正态分布数据资料分析采用  $t$  检验。 $P < 0.05$  认为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 二尖瓣成形术两组手术创伤相关指标及并发

症对比 胸腔镜组切口小、美观,最大限度的保留了患者胸廓的完整性,骨性结构不受任何破坏,并且在关胸时间、出血量方面较传统正中开胸手术显著缩短或减少,而整体手术时间方面,两组存在差异且有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 3。完全胸腔镜下二尖瓣成形手术组出现皮下气肿 3 例,肾功能衰竭透析 1 例,肺部感染 2 例。正中开胸手术组术后出现心功能衰竭死亡 1 例,伤口愈合不良 8 例,肺不张 2 例,二次开胸止血 5 例。全胸腔镜手术组并发症例数明显少于传统正中开胸组。见表 3。

表 3 两组二尖瓣成形手术创伤指标比较

| 观察项目         | 胸腔镜组<br>(n=127) | 开胸组<br>(n=99) | P 值                |
|--------------|-----------------|---------------|--------------------|
| 切口范围(cm)     | 1.53±0.28       | 19.01±5.58    | <0.01 <sup>c</sup> |
| 体外循环时间(min)  | 104.03±21.38    | 107.93±19.51  | 0.27 <sup>c</sup>  |
| 主动脉阻断时间(min) | 61.36±11.76     | 63.42±19.04   | 0.35 <sup>c</sup>  |
| 辅助时间(min)    | 34.75±9.82      | 35.22±8.2     | 0.28 <sup>c</sup>  |
| 关胸时间(min)    | 11.01±7.82      | 45.21±7.02    | <0.01 <sup>c</sup> |
| 出血量(ml)      | 122.21±10.45    | 209.34±25.33  | <0.01 <sup>c</sup> |
| 并发症[n(%)]    | 6(4.72)         | 16(16.16)     | <0.01 <sup>a</sup> |
| 手术时间(min)    | 158.29±45.33    | 201.54±38.63  | <0.01 <sup>c</sup> |

注:a:卡方检验;c: $t$  检验。

**2.2 两组术后恢复相关指标对比** 手术后呼吸机辅助时间、ICU 停留时间、术后引流管拔出时间、镇痛药使用以及引流量方面两组均存在明显差异,且差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 4。

**2.3 两组临床预后比较** 完全胸腔镜组在术后 3 个月有 12 例病患反流>5 ml,术后 1 年有 23 例病患反流>3 ml。正中开胸组在术后 3 个月有 9 例患者反流>3 ml,术后 1 年有 18 例患者反流存在,并且反流>5 ml。在术后疗效方面,两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 5。

## 3 讨论

二尖瓣成形术与二尖瓣置换术是治疗二尖瓣关闭不全的两种主要术式<sup>[2]</sup>。目前普遍认为二尖瓣成形术能更好地保存左心室功能,减少心内膜炎、血栓栓塞和抗凝相关出血等并发症的发生,并可改善远期生存率,其在血流动力学、术后并发症和长期预后方面均优于瓣膜置换术<sup>[3-5]</sup>。因此,二尖瓣成形术受到越来越多患者和心脏外科医生的青睐。传统的胸骨前正中入路行二尖瓣成形术,因其要锯开胸

表 4 两组术后恢复相关指标比较

| 观察项目           | 胸腔镜组 (n=127) | 开胸组 (n=99)   | P 值                |
|----------------|--------------|--------------|--------------------|
| 呼吸机辅助时间(h)     | 22.27±8.56   | 28.96±15.18  | <0.01 <sup>c</sup> |
| ICU 停留时间(h)    | 45.05±13.91  | 60.39±16.18  | <0.01 <sup>c</sup> |
| 术后引流管拔除时间(h)   | 35.38±12.29  | 51.18±16.27  | <0.01 <sup>c</sup> |
| 术后镇痛药使用情况      |              |              | <0.01 <sup>a</sup> |
| 使用(n)          | 36           | 68           |                    |
| 未使用(n)         | 91           | 31           |                    |
| 引流量(ml)        | 251.05±30.12 | 377.21±40.25 | <0.01 <sup>c</sup> |
| 术后 3 个月 LVEF 值 | 0.514±0.072  | 0.499±0.077  | 0.43 <sup>c</sup>  |

注:a.卡方检验;c. t 检验。

表 5 两组二尖瓣成形术治疗效果对比

| 观察项目                    | 胸腔镜组 (n=127) | 开胸组 (n=99)  | P 值                |
|-------------------------|--------------|-------------|--------------------|
| 术后 3 月反流>3 ml[ n( % ) ] | 12( 9.44 )   | 9( 9.09 )   | 0.404 <sup>a</sup> |
| 术后 1 年反流>3 ml[ n( % ) ] | 23( 18.11 )  | 18( 18.18 ) | 0.489 <sup>a</sup> |

注:a:卡方检验。

骨,破坏胸廓的稳定性,手术创伤大、失血多,术后恢复慢,且并发症发生率较高,已逐渐被微创二尖瓣成形术取代。微创二尖瓣成形术包括胸骨部分切开、右胸小切口、胸腔镜辅助右胸小切口、全胸腔镜或机器人辅助、经皮介入二尖瓣成形术等<sup>[6]</sup>。国外较多地进行机器人辅助二尖瓣成形术<sup>[7]</sup>,国内由于经济水平相对落后和微创技术学习曲线相对较长的原因,大多进行右胸小切口或胸腔镜辅助右胸小切口二尖瓣成形术。进入 2000 年以后,本中心胸腔镜手术技术逐渐开展,由简单病种逐渐向复杂病种过渡。手术技术的日趋完善,给众多患者带来了创伤更小、痛苦更轻的手术方式。目前,微创心脏外科手术逐渐被越来越多的专业人员所认可,但由于全腔镜下心脏手术操作困难,大范围临床应用并未普及。胸腔镜心脏手术的优点:①手术切口小,整个手术仅仅依靠胸骨旁第三肋间、腋前线第四肋间两个主要操作孔及腋中线第五肋间腔镜孔(每个操作孔约 1~2 cm)即可完成全程手术;②切口小,肋间切口入路进入胸腔,肋骨及胸骨未破坏;③术后恢复快,痛觉明显减少,减少伤口感染、胸骨切开风险;④患者在后期的工作、生活当中,无论在心理或是生理、生活舒适度方面得到了更高的提升,避免了巨大手术瘢痕带来的心理压力<sup>[8-9]</sup>。

本研究病例均成功完成手术,两组在心内手术操作无明显区别,在二尖瓣成形术过程当中,均采用了瓣叶楔形切除、瓣叶加宽、缘对缘缝合、人工腱索植入以及成型环的应用等手术方法。该研究对于

早期二尖瓣成形手术的部分病例并未纳入,是考虑到全胸腔镜下二尖瓣成形手术具备相应学习曲线,并不是任何术者刚开始就能达到较高的手术技术要求。回顾研究结果表明:全胸腔镜下二尖瓣成形手术的治疗效果与正中开胸组并无明显差异,疗效两组相当。笔者认为全胸腔镜下心脏手术在经历了 18 年的发展后,术者在不断的技术提升过程中,手术操作的速度即使不能达到开胸手术的速度,也已经不会有很大程度的差距。虽然胸腔镜心脏手术,外表美观,但实际心脏内部操作较开胸组无本质差别,其看似操作困难,使用器械较长,对手术步骤、技巧要求高,但是若术者手术技能达到一定熟练程度,其主动脉阻断时间可与开胸直视下手术时间相近。手术并发症方面,完全胸腔镜下二尖瓣成形手术组出现皮下气肿 3 例,肾功能衰竭透析 1 例,肺部感染 2 例,正中开胸手术组术后出现心功能衰竭死亡 1 例,伤口愈合不良 8 例,肺不张 2 例,二次开胸止血 5 例。胸腔镜组在手术过程当中采用右侧胸廓入路,右肺萎陷,术后的并发症更多的跟肺部脏器相关,包括肺气肿及肺不张,术后应加强呼吸道管理,鼓励患者咳嗽、排痰以促进肺部复张。而伤口二次清创的发生机率,完全胸腔镜组明显较正中开胸组减少,再次印证了保持患者骨性结构的优越性,伤口甲级愈合率明显增高,并且患者术后的痛觉明显降低,在早期恢复咳嗽、排痰及呼吸道的保护方面,全胸腔镜组有一定优势,而这种优势对患者的恢复是至关重要的,避免了肺部感染等危险因素,所以,全胸腔镜下

二尖瓣成形术的微创切口不仅仅是表面意义的微创性切口。而在手术创伤指标与开胸组相比,体外循环时间、升主动脉阻断时间两组无明显差异。手术时间、关胸时间、出血量全胸腔镜组较正中开胸组明显减少,且差异有统计学意义。胸腔镜组切口明显减小,切口隐蔽、美观,手术创伤小,不伤及胸骨。术后恢复指标与开胸组相比,呼吸机辅助呼吸时间、术后引流量、镇痛药物使用情况以及 ICU 停留时间均优于开胸组,两组数据存在明显差异,且有统计学意义。

因此,胸腔镜心脏手术,其安全、可靠性有多方面的优势,这和多家临床研究数据结果相似。全胸腔镜下二尖瓣成形手术有如下体会:①明确诊断,患者不能合并严重胸膜粘连;②术中操作谨慎、轻柔,防止手术过程严重副损伤;③术者具备扎实的外科技术基础,较长时间腔镜手术技术的学习过程<sup>[10-11]</sup>。

综上所述,完全胸腔镜下二尖瓣成形手术安全,切口隐蔽、美观,术后并发症少,恢复快,尤其对于老年患者,保证了胸骨原始完整性,值得临床推广。但由于本研究样本量相对少,观察时间短,仍需要进一步研究来证实。

#### 参考文献:

- [1] 贺清,金屏,俞世强,等. 完全胸腔镜技术在中国心脏外科领域的发展现状[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2017,24(1): 65-68.
- [2] Dreyfus GD, Dulguerov F, Marcacci C, *et al*. "Respect when you can, resect when you should": a realistic approach to posterior leaflet mitral valve repair[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 156(5): 1856-1866.
- [3] Tomsic A, Hiemstra YL, van Brakel TJ, *et al*. Outcomes of valve repair for degenerative disease in patients with mitral annular calcification[J]. Ann Thorac Surg, 2019, 107(4): 1195-1201.
- [4] Madesis A, Tsakiridis K, Zarogoulidis P, *et al*. Review of mitral valve insufficiency: repair or replacement[J]. J Thorac Dis, 2014, 6 Suppl 1: S39-S51.
- [5] Remenyi B, Webb R, Gentles T, *et al*. Improved long-term survival for rheumatic mitral valve repair compared to replacement in the young[J]. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2013, 4(2): 155-164.
- [6] Cao C, Gupta S, Chandrakumar D, *et al*. A meta-analysis of minimally invasive versus conventional mitral valve repair for patients with degenerative mitral disease[J]. Ann Cardiothorac Surg, 2013, 2(6): 693-703.
- [7] Lehr EJ, Rodriguez E, Stevens LM, *et al*. Robotic-assisted cryosurgical treatment of atrioventricular node reentrant tachycardia[J]. Innovations (Phila), 2011, 6(2): 126-128.
- [8] 俞世强,徐学增,易蔚,等. 全胸腔镜微创心脏手术单中心临床经验[J]. 中国体外循环杂志,2016,14(2): 87-90.
- [9] 张泽伟. 室间隔缺损外科微创介入手术述评[J]. 中国医师杂志, 2015, 17(2): 161-163.
- [10] 易定华,俞世强,徐学增,等. 我国胸腔镜微创心脏手术技术操作规范专家共识(征求意见稿第二版)[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2016,23(4): 315-318.
- [11] Xu X, Yu S, Wang W, *et al*. Totally thoracoscopic surgical correction of total anomalous pulmonary venous connection[J]. Ann Thorac Surg, 2010, 90(1): 272-273.

(收稿日期:2018-11-19)

(修订日期:2019-01-03)

(上接第 89 页)

- [5] Janszky I, Gemes K, Ahnve S, *et al*. Invasive procedures associated with the development of infective endocarditis[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(24): 2744-2752.
- [6] Uehara K, Minakata K, Saito N, *et al*. Use of extracorporeal membrane oxygenation in complicated transcatheter aortic valve replacement[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 65(6): 329-336.
- [7] Dolmatova E, Moazzami K, Cocke TP, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation in transcatheter aortic valve replacement[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2017, 25(1): 31-34.
- [8] Chiu P, Fearon WF, Raleigh LA, *et al*. Salvage extracorporeal membrane oxygenation prior to "bridge" transcatheter aortic valve replacement[J]. J Card Surg, 2016, 31(6): 403-405.
- [9] Vergnat M1, Levack MM, Jackson BM, *et al*. The effect of surgical and transcatheter aortic valve replacement on mitral annular anatomy[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 95(2): 614-619.

(收稿日期:2018-11-20)

(修订日期:2019-01-25)

## · 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.02.09

中低温停循环取出经导管主动脉瓣植入术中  
脱落移位瓣膜的体外循环管理

彭勤宝, 孟维朋, 官莉, 刘亚湘, 郑少忆

**[摘要]:目的** 回顾并总结中低温停循环取出经导管主动脉瓣植入术(TAVI)术中脱落瓣膜 1 例的体外循环管理经验。**方法** 采用股动脉插管,心肺转流开始后快速降温至鼻咽温 25℃,负压辅助快速超滤,用 Delnido 冷停搏液灌注升主动脉使膨胀支架部分回缩,停循环下切开升主动脉取出移位瓣膜同时经冠状静脉窦逆行灌注心脏停搏液保护心肌,阻断主动脉后恢复循环并重新灌注 HTK 液后行外科主动脉瓣置换。**结果** 手术顺利,体外循环时间 126 min,主动脉阻断时间 61 min,停循环时间 5 min,术后 9 h 清醒,呼吸机时间 25 h,ICU 停留时间 5 d,术后 14 d 康复出院。**结论** TAVI 术中瓣膜脱落且瓣膜支架存留于升主动脉导致无法阻断者可行短暂低温停循环取出,采用灵活的超滤、心肌保护等体外循环技术,做好各种应对方案有利于手术安全实施。

**[关键词]:** 经导管主动脉瓣置换;体外循环;瓣膜脱落;中低温;停循环;主动脉瓣置换

## Cardiopulmonary bypass management of removal of the migrated prosthetic valve during transcatheter aortic valve implantation under moderate hypothermic circulatory arrest

Peng Qinbao, Meng Weipeng, Guan Li, Liu Yaxiang, Zheng Shaoyi

Department of Cardiovascular surgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: Zheng Shaoyi, Email: shaoyi\_zsy@sohu.com

**[Abstract]: Objective** To review and summarize the experience of cardiopulmonary bypass (CPB) management in one case of emergency removal of migrated prosthetic valve on a failed transcatheter aortic valve implantation (TAVI). **Methods** CPB was established by femoral artery cannulation. The patient was rapidly cooled to a nasopharyngeal temperature of 25 °C as soon as CPB initiated. Efficient ultrafiltration assisted by negative pressure was also applied. Cold Del Nido cardioplegic solution was used to irrigate the ascending aorta in order to make the stent contract to some degree, then the ascending aorta was cut under circulatory arrest and the migrated valve was removed. The cardioplegia was administered via retrograde perfusion via coronary sinus. The circulation restarted when the ascending aorta was clamped and surgical aortic valve replacement was performed after redosing cardioplegia with HTK solution. **Results** The operation was successfully performed. CPB time was 126 min, and aortic cross clamp time was 61 min, and circulatory arrest time 5 min. The patient woke up 9 h postoperatively. The ventilation time was 25 h and the ICU stay was 5 d. The patient was fully recovered and discharged 14 days later. **Conclusion** The migrated valve and stent can be removed under moderate hypothermic circulatory arrest in a short time while the aortic cross clamp procedure can not be implemented. Applying CPB techniques such as rapid ultrafiltration, cardioprotection in a flexible manner and making the skillful counter measures with preparation are beneficial to the safety of the patients in emergency cases.

**[Key words]:** Transcatheter aortic valve implantation; Cardiopulmonary bypass; Valve migration; Moderate hypothermic; Circulatory arrest; Aortic valve implantation

经导管主动脉瓣植入(transcatheter aortic valve implantation, TAVI)作为外科手术禁忌及高危患者

的有效治疗手段,其创伤小,恢复快,应用日益增多<sup>[1]</sup>。接受 TAVI 的患者多为高龄、体质较差或合并多种高危因素,加之操作手术难度高,各类高危并发症偶有发生<sup>[2]</sup>,有文献报道瓣膜移位的发生率为 0.8%至 5.6%<sup>[3]</sup>,一旦发生需使用抓捕器重新释放瓣

基金项目:广州市科技计划项目(201804010067)

作者单位:510515 广州,南方医科大学南方医院心血管外科

通讯作者:郑少忆,Email:shaoyi\_zsy@sohu.com

膜或使用“瓣中瓣”技术处理<sup>[4]</sup>,应急预案的顺利施行需整个团队通力合作做保障<sup>[5]</sup>。本例患者术中发生瓣膜移位后使用上述方案后效果不佳,需行外科处理,其体外循环配合有特殊之处,现总结经验如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 患者,女,69岁,55公斤,主因“发现主动脉瓣狭窄2月余”入院,超声心动图示“左房(LA)51 mm,左室(LV)44 mm,右房(RA)41 mm,右室(RV)32 mm,主动脉(AO)27 mm,室间隔厚度(IVSd)12 mm,左室后壁舒张期厚度(VPWd)7 mm,E/A比值37/29,左室射血分数(LVEF)60%,(FS)46%;主动脉瓣增厚、钙化,右冠瓣与无冠瓣粘连,瓣叶开放明显受限,瓣口最大开放面积0.95 cm<sup>2</sup>,关闭对合欠佳,可见0.5 mm未闭间隙”。其余检查示血常规:白细胞 $9.34 \times 10^9/L$ ,血红蛋白93 g/L,血小板计数 $274 \times 10^9/L$ ;血生化:白蛋白36.8 g/L,肌酐62 μmol/L,C反应蛋白16.63 mg/L,降钙素<0.020 ng/ml;凝血功能:凝血酶原时间10.9 s,部分凝血酶时间39.1 s;尿便常规、电解质、血脂、心梗指标、脑钠肽、D-二聚体、术前四项大致正常。术前诊断为主动脉瓣增厚、钙化并狭窄(重度)及关闭不全(轻度),贫血(轻度)。多学科会诊中心外科医师初测美国胸外科学会危险评分结果为3分,属低危组,建议首选外科手术,但患者强烈要求TAVI为首选方案,择日手术。

## 1.2 手术经过

**1.2.1 TAVI手术经过** 患者气管插管静吸复合全身麻醉,右颈内静脉留置6 Fr鞘管供植入临时起搏电极备用;Seldinger法穿刺右股动脉留6 Fr鞘管,送猪尾导管至无冠窦,左股动脉预置两把PRO-GLIDE缝合线后留置8 Fr鞘管,更换为20 Fr长鞘送至腹主动脉内,6 Fr Amplatzer L1造影管过主动脉瓣后交换为另一猪尾导管,测得左室-主动脉收缩末峰值平均压力阶差43 mm Hg,经预塑形的LANDscape导丝送18 mm numed球囊成功跨瓣,180次/min起搏右室下扩张主动脉瓣口,同时造影见左冠开口通畅,经右股动脉送入6 Fr JL 3.5指引导管,衔接左冠,送入BMW导丝至左前降支(left anterior descending, LAD),经导丝预置放4.0/16 mm PP支架于LAD作为备用保护,更换为23 mm启明VENUS-A+带瓣膜主动脉瓣支架(杭州启明医疗器械有限公司),顺利到达主动脉瓣口,120~140次/min起搏辅助下精确定位后序贯释放,释放后后退球囊,植入瓣膜脱入主动脉内,经股动脉送入单环抓捕器固定瓣

膜,回撤预置入LAD的PP支架至指引导管后撤出,固定双股动脉及左桡动脉鞘管,生命体征尚可,转心外科手术。

**1.2.2 心外科手术经过** 患者仰卧气管插管静吸复合全身麻醉、全身肝素化后经左侧股动脉鞘管交换导丝置入20 Fr插管(常州康心),上下腔静脉插管建立体外循环,转流后降温至25℃,于升主动脉灌注4℃的Delnido心脏停搏液(DN液)并加用冰盐水浸泡30 s以上以便支架回缩,切开右心房,于冠状静脉窦置入14 Fr逆灌管(爱德华),停循环,逆行灌注停搏液同时切开主动脉取出带瓣膜主动脉支架,修补升主动脉-无名动脉交界处损伤内膜后重新阻断并经左、右冠状动脉口直接灌注HTK停搏液(德国),置换生物瓣膜,术毕安返ICU。

**1.3 体外循环配合** 使用Stockert V型人工心肺机,MAQUET-BMU40连续血气监测系统,索林Inspire 6 Fr膜肺,东莞科威管道套包,Maquet-HC60超滤器,米道斯心肌保护装置(双泵),复方电解质溶液及佳乐施预充,晶胶比为1:2,静态预充量100 ml,由于患者术前贫血,转流前测得动脉血气红细胞比容(HCT)为0.22,采用EXCEL体外循环电子记录平台<sup>[6]</sup>,输入相应资料计算转流后经血液稀释HCT为0.18,紧急申请5单位红细胞输注,超滤器废液端连接负压吸引系统,调节负压为-50 mm Hg,转流开始后迅速降温并行快速超滤,转流至第30 min内共滤除3 000 ml滤液,HCT提升至0.26,鼻咽温25.6℃,停循环,完全夹闭主动脉输送管,部分控制静脉回流,开放再循环旁路以2 L/min流量自循环为停跳装置供血,逆灌DN液800 ml至心电停止,5 min后恢复循环,行主动脉阻断后顺行灌注HTK液2 000 ml,转流至第96 min开放主动脉,心脏自动复跳,126 min顺利停机。

## 2 结果

手术顺利,体外循环时间126 min,主动脉阻断时间61 min,停循环时间5 min,转流中液体总入量为5 790 ml,总出量为7 500 ml,其中超滤液6 200 ml,快速超滤时间累计45 min。患者术后胸液引流量290 ml,9 h后清醒,呼吸机时间25 h,ICU停留时间5 d,术后14 d康复出院,围术期HCT及血清乳酸(Lac)水平见表1。

## 3 讨论

**3.1 灌注方式及停搏液的选择** 升主动脉支架存留使得灌注针及阻断钳无法预置使用,考虑到外科

表 1 患者围术期 HCT 及血清乳酸水平

| 记录时点         | 转流前  | 停循环前 | 心脏复流 | 转流结束 | 入 ICU 即刻 | ICU 后 6 h | ICU 后 12 h | ICU 后 24 h |
|--------------|------|------|------|------|----------|-----------|------------|------------|
| HCT          | 0.22 | 0.25 | 0.26 | 0.25 | 0.27     | 0.25      | 0.31       | 0.29       |
| Lac (mmol/L) | 0.4  | 1.3  | 1.2  | 1.5  | 0.8      | 3.2       | 2.7        | 1.7        |

医师在停循环开始即刻需立即切开主动脉取出异物,无暇顾及左右冠脉口直接灌注操作,选择 DN 液+逆行灌注技术既简化台上操作又能提供心肌保护,文献报道对于接受主动脉瓣置换手术的低危患者,此方式有利于心脏快速停搏于舒张期且效果与其他方式相当<sup>[7]</sup>。本例采用即时混合型的 DN 液(晶:血=4:1)灌注系统,一是压缩系统静态预充量减少血液稀释对该贫血患者带来的不良影响;二是即时混合的 DN 液保证占比 20% 动脉血的“新鲜”程度,使底物、能量、氧含量、低温效应最大化(低温灌注主动脉)<sup>[8]</sup>,但单剂量的 DN 液在成人瓣膜术的心肌保护时间有限制<sup>[9]</sup>,推荐在 90 min 内(本例阻断 96 min),超时建议加灌<sup>[8]</sup>。因此,在停循环结束后立即阻断主动脉使用 HTK 液灌注,目的是为了给外科操作(探查是否有术中其余部位损伤)提供更充裕的时间,优化手术流畅度加速手术进程。

**3.2 快速超滤及全程血气监测的应用** 超滤器废液端连接负压可增加超滤过程的跨膜压,从而提高滤水速度<sup>[10]</sup>,本例中采用此举在转流中快速提升 HCT 并维持至 0.25 以上,利用 BMU40 系统实施以氧输送为目标导向的体外循环管理,文献报道推荐转流中 HCT 水平最低维持在 0.235 以上方可获得临床效益<sup>[11]</sup>,同时满足了 DN 液成份中 4:1 稀释血液 HCT>0.06 的要求<sup>[12]</sup>,发挥其最佳心肌保护效应。良好的氧输送可保证转流期间重要脏器的有效灌注,表 1 可见围术期患者乳酸水平不高,术后早期恢复良好。

4 结 论

TAVI 术中瓣膜脱落且瓣膜支架存留于升主动脉导致无法阻断者可行短暂低温停循环取出,采用灵活的超滤、心肌保护等体外循环技术,紧密的团队合作及做好各种应对方案有利于手术安全实施。

参考文献:

[1] 王媛,田艳蒙,牛冠男,等. 对《2017 年美国成人主动脉瓣狭窄

患者行经导管主动脉瓣置换术临床决策路径专家共识》的认识[J]. 中国循环杂志,2018,33(3):290-292.

[2] 张慧平,艾虎,孙福成. 经导管主动脉瓣置换术并发症的诊治进展[J]. 中国循环杂志,2017,32(2):203-206.

[3] Genereux P, Head SJ, Van Mieghem NM, *et al.* Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(25): 2317-2326.

[4] Fassa AA, Himbert D, Vahanian A. Mechanisms and management of TAVR-related complications[J]. Nat Rev Cardiol, 2013, 10(12): 685-695.

[5] 许钊,邱静萱,朱达,等. 70 例心尖入路经导管主动脉瓣植入术患者的麻醉管理[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2018,25(8):701-706.

[6] 彭勤宝,刘亚湘,毛向辉,等. 基于 Excel 宏及函数构建的体外循环电子记录模块[J]. 中国体外循环杂志,2018,16(4):236-240.

[7] Koeckert MS, Smith DE 3rd, Vining PF, *et al.* Del nido cardioplegia for minimally invasive aortic valve replacement[J]. J Card Surg, 2018, 33(2): 64-68.

[8] 张开天,曹勇,刘超,等. Del Nido 心脏停搏液在成人瓣膜置换术中的应用和疗效分析[J]. 中国体外循环杂志,2018,16(4):200-205.

[9] Tam DY, Fremes SE. Del nido cardioplegia: a one stop shot for adult cardiac surgery [J]? J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 155(3): 1019-1020.

[10] Gravlee GP, Davis RF, Stammers AH, 等. 姚尚龙,龙村,译. 体外循环原理与实践[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:88-89.

[11] de Somer F, Mulholland JW, Bryan MR, *et al.* O<sub>2</sub> delivery and CO<sub>2</sub> production during cardiopulmonary bypass as determinants of acute kidney injury: time for a goal-directed perfusion management [J]? Crit Care, 2011, 15(4): R192.

[12] Ginther RM Jr, Gorney R, Forbess JM. Use of del nido cardioplegia solution and a low-prime recirculating cardioplegia circuit in pediatrics[J]. J Extra Corpor Technol, 2013, 45(1): 46-50.

(收稿日期:2018-12-14)

(修订日期:2019-01-03)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.02.10

## 血清补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 水平与慢性心力衰竭的相关性分析

张 冰, 杨 勇, 孙 阳, 谭延振, 冯 攀, 王 倩, 张正斌, 朱丽雯, 金振晓, 段维勋, 俞世强, 易 蔚, 易定华

**[摘要]:**目的 探讨血清补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 (CTRP3) 浓度水平与瓣膜性心脏病 (VHD) 和扩张型心肌病 (DCM) 所合并的心力衰竭的相关性。**方法** 选取的病例是由 2016 年 11 月至 2017 年 1 月本院收治的 59 例 VHD 和 DCM 导致的心力衰竭患者, 患者心功能均为美国纽约心脏病协会 (NYHA) 分级 II ~ IV 级, 另选取 50 例同期来院的健康体检者作为健康对照组。收集两组患者一般临床资料, 采用酶联免疫吸附法测定入院时采集的患者血清中 CTRP3 的浓度, 进行统计学分析比较两组 CTRP3 的水平, 并比较不同 NYHA 分级、不同病因所导致的心力衰竭患者的血清 CTRP3 水平, 分析血清 CTRP3 水平与血清 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 浓度和左室射血分数 (LVEF) 值的相关性。**结果** 病例组患者血清 CTRP3 浓度较对照组显著升高, 且 NYHA 心功能分级等级越高, 血清 CTRP3 浓度越高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。心衰患者血清 CTRP3 水平与血清 NT-proBNP 水平呈线性正相关, 与 LVEF 值呈线性负相关, 有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。DCM 患者血清 CTRP3 水平较 VHD 患者高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 慢性心力衰竭患者血清 CTRP3 水平显著升高, 且随心衰程度加重而升高, 不同病因导致的心衰血清 CTRP3 升高程度也存在差异。

**[关键词]:** 慢性心力衰竭; 补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3; 血浆 N 末端 B 型利钠肽原; 左室射血分数

### Correlation analysis between serum CTRP3 level and chronic heart failure

Zhang Bing, Yang Yong, Sun Yang, Tan Yanzhen, Feng Pan, Wang Qian, Zhang Zhengbin,

Zhu Liwen, Jin Zhenxiao, Duan Weixun, Yu Shiqiang, Yi Wei, Yi Dinghua

Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China

Corresponding author: Yi Wei, Email: yiwei@fmmu.edu.cn

**[Abstract]: Objective** To investigate the relationship between serum CTRP3 level and heart failure in patients with valvular heart disease (VHD) or dilated cardiomyopathy (DCM). **Methods** A total of 59 patients with heart failure caused by VHD or DCM admitted to our hospital from November 2016 to January 2017 were selected. The heart function of the patients was New York Heart Association (NYHA) class 2-4. Another 50 healthy people were selected as the control group. Clinical data of the two groups were collected. Concentration of CTRP3 in the serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Patients with heart failure under different NYHA classes and from different causes were compared respectively. Serum CTRP3 levels were analyzed for correlation with serum NT-proBNP concentrations and left ventricular ejection fraction (LVEF) values. **Results** Serum CTRP3 levels in patients were significantly higher than those in the control group. The patients under higher NYHA classes had higher serum CTRP3 levels ( $P < 0.05$ ). There was a linear positive correlation between serum CTRP3 level and serum NT-proBNP level in patients with heart failure, but a linear negative correlation with LVEF ( $P < 0.05$ ). Serum CTRP3 levels in DCM patients were significantly higher than those in VHD patients ( $P < 0.05$ ). Serum CTRP3 levels in DCM patients were higher than those in VHD patients, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum CTRP3 levels in patients with chronic heart failure significantly increased with the severity of heart failure. There were also differences in the degree of CTRP3 elevation caused by heart failure with different causes.

**[Key words]:** Chronic heart failure; CTRP3; NT-proBNP; Left ventricular ejection fraction

**基金项目:** 国家重点研发计划 (2016YFC1301900), 西京医院学科助推计划 (XJZT14J01), 陕西省科技新星计划 (2017KJXX-56)

**作者单位:** 710032 西安, 空军军医大学西京医院心血管外科 (张 冰, 杨 勇, 谭延振, 冯 攀, 张正斌, 金振晓, 段维勋, 俞世强, 易 蔚, 易定华), 710032 西安, 空军军医大学西京医院老年病科 (孙 阳), 266071 青岛, 青岛特勤疗养中心营养科 (王 倩), 712046 咸阳, 陕西中医药大学 (朱丽雯)

**通讯作者:** 易 蔚, Email: yiwei@fmmu.edu.cn

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是指心脏在长期受到损伤因素的刺激下,结构发生改变而发生供血功能不足的一组临床综合征。CHF 是各种心脏病的终末阶段,如瓣膜性心脏病、心脏病、缺血性心脏病、高血压性心脏病等。一般均有代偿性心脏扩大或肥厚及其他代偿机制参与,这种通过心脏结构改变代偿心功能不足的心肌重构过程是慢性心力衰竭的主要病理基础<sup>[1-2]</sup>。近年来,慢性心力衰竭的发病率不断增高,尽早诊断和及时遏止慢性心力衰竭进展仍然是一个亟待解决的问题。

补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3(C1q and tumor necrosis factor-related protein 3, CTRP3)是 CTRP 超家族成员,在体内脂肪细胞中分泌较多,心肌细胞也有分泌<sup>[3]</sup>。目前 CTRP3 在心血管疾病保护方面的研究非常广泛,先前的研究证实 CTRP3 能够通过抗凋亡、舒张血管和促血管生成的机制发挥抗心肌缺血再灌注损伤、保护血管的作用<sup>[4]</sup>,CTRP3 过表达也在抗心肌纤维化和重构方面发挥重要的作用,从而延缓缺血损伤导致的心功能不全进展<sup>[5]</sup>。由此可见,CTRP3 可能参与慢性心力衰竭的发生或发展,而此前对于 CTRP3 和慢性心力衰竭之间是否存在联系尚无报道。本研究拟采用病例对照研究的方法,探究血清 CTRP3 浓度与 CHF 之间的临床相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 基本病例资料** 本次研究病例组选择 2016 年 11 月至 2017 年 1 月西京医院心血管外科收住院的 59 例慢性心力衰竭患者,男性 36 例,女性 23 例,平均年龄( $57.91 \pm 1.185$ )岁。病例组( $n=59$ )所有患者按美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级均为 II~IV 级。排除标准:同时患有严重的肝脏及肾脏相关疾病和合并其他重要器官的功能不全等;合并其他急性心脏疾病者例如急性心肌梗死、缩窄性心包炎、心源性休克等;合并恶性肿瘤、血液系统疾病、各种病原体感染、自身免疫性疾病等;近期服用过心脏毒性药物、抗感染药物等可能对本次研究产生影响的药物;不签署知情同意书者。对照组( $n=50$ )是选取同时期来本院体检的健康人员共 50 例,男性 28 例,女性 22 例,对照组成员均无心力衰竭、高血压、高血脂、糖尿病、感染、心血管事件等疾病且心电图检查正常。所有研究对象对本次研究知情并签署知情同意书,且本次研究已通过院伦理委员会审核批准(XJYYLL-2014387)。收集记录所有研究对象的性别、年龄、身高、体重、血压、心脏彩超结果等一

般临床资料。

**1.2 标本的采集与检测** 病例组成员于住院后第 2 天清晨、对照组成员于体检当天,空腹采集静脉血 5 ml,6 h 内将 5 ml 全血以 3 000 r/min 离心 10 min,吸取上层血浆部分分装于 1.5 ml 的环氧树脂管中,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中 CTRP3 的水平(ELISA 试剂盒货号:E-EL-H5523c,武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司),其余部分送空军军医大学第一附属医院检验科检测血常规、肝肾功能、血糖、血脂、心肌酶谱、心肌损伤四项等。

**1.3 观察指标** 比较病例组与对照组两组血清 CTRP3 水平,比较研究不同 NYHA 分级、瓣膜性心脏病(valvular heart disease, VHD)和扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)不同病因组间的血清 CTRP3 水平,分析血清 CTRP3 水平与血清血浆 N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal B natriuretic peptide, NT-proBNP)和左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)值之间的相关性。

**1.4 统计学处理** 本次研究选择 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析,用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示测得的计量资料数据,计数资料结果表示为四格表形式;采取  $t$  检验的方法比较两组计量资料数据之间的差异,采用  $\chi^2$  检验的方法比较两组计数资料数据之间的差异;采用 Pearson 直线相关分析法分析 CTRP3 与各血清学检测指标浓度的相关性。认定  $P < 0.05$  代表差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 基本资料比较** 将病例组和对照组之间临床基本资料进行比较,基本资料包括年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、收缩压、舒张压、血糖,比较所得差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),病例组与对照组之间具有可比性,详情见表 1。

**2.2 血清 CTRP3 浓度比较** 病例组血清 CTRP3 平均水平为( $33.64 \pm 2.123$ ) $\mu\text{g/L}$ ,对照组血清 CTRP3 平均水平为( $20.92 \pm 1.2$ ) $\mu\text{g/L}$ ,病例组血清 CTRP3 水平显著高于对照组( $P < 0.001$ ),差异有统计学意义。

**2.3 不同心功能分级血清 CTRP3 浓度比较** 根据 NYHA 分级将病例组划分为 II 级( $n=20$ )、III 级( $n=22$ )和 IV 级( $n=17$ ),与健康对照组血清 CTRP3 水平进行比较,比较结果见表 2。结果显示, NYHA 心功能分级等级越高,血清 CTRP3 浓度越高,且三组间两两比较差异均具有统计学意义。

**2.4 不同病因血清 CTRP3 浓度比较** 根据病因不同将病例组划分为 VHD( $n=35$ )和 DCM( $n=24$ )两

表 1 患者基本资料比较

| 基本资料                     | 对照组 (n=50)   | 病例组 (n=59)  | 统计值            | P 值    |
|--------------------------|--------------|-------------|----------------|--------|
| 男/女 (n)                  | 28/22        | 36/23       | $\chi^2=0.281$ | 0.477  |
| 年龄 (岁)                   | 60.66±1.171  | 57.91±1.185 | $t=1.352$      | 0.1793 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 22.67±0.398  | 23.56±0.398 | $t=1.491$      | 0.1386 |
| 收缩压 (mm Hg)              | 118.6±1.427  | 115.8±2.437 | $t=0.8514$     | 0.3481 |
| 舒张压 (mm Hg)              | 70.16±0.871  | 67.84±1.445 | $t=0.941$      | 0.3489 |
| 血糖 (mmol/L)              | 4.848±0.1559 | 4.842±0.083 | $t=0.033$      | 0.9737 |

注: BMI: 体质质量指数。

表 2 不同心功能分级血清 CTRP3 浓度比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

|                  | CTRP3 (μg/L) | t 值   | P 值    |
|------------------|--------------|-------|--------|
| 对照组 (n=50)       | 20.92±1.20   |       |        |
| 心功能 II 级 (n=20)  | 26.05±2.51   | 2.076 | 0.0417 |
| 心功能 III 级 (n=22) | 36.69±3.55   | 2.401 | 0.0211 |
| 心功能 IV 级 (n=17)  | 48.30±4.55   | 2.044 | 0.0482 |

注: P 值代表本组与前一组血清 CTRP3 浓度之间差异。

表 3 不同病因血清 CTRP3 浓度比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

|              | CTRP3 (μg/L) | t 值   | P 值    |
|--------------|--------------|-------|--------|
| 对照组 (n=50)   | 20.92±1.2    |       |        |
| VHD 组 (n=35) | 30.11±2.61   | 3.523 | <0.001 |
| DCM 组 (n=24) | 45.64±3.53   | 3.616 | <0.001 |

注: P 值代表本组与前一组血清 CTRP3 浓度之间差异。

组,并对各组血清 CTRP3 水平进行比较,比较结果见表 3。DCM 组患者的血清 CTRP3 水平显著高于 VHD 患者,差异具有统计学意义。

**2.5 血清 CTRP3 水平与 NT-proBNP、LVEF 值的相关性分析** 将病例组 59 例患者血清 CTRP3 水平与 NT-proBNP 和 LVEF 值进行 Pearson 相关性分析,结果显示,血清 CTRP3 浓度与血清 NT-proBNP 浓度呈线性正相关,与 LVEF 值呈线性负相关,详情见表 4。

表 4 血清 CTRP3 与 NT-proBNP、LVEF 值相关性分析

| 变量             | 测量值         | CTRP3  |       |
|----------------|-------------|--------|-------|
|                |             | R 值    | P 值   |
| Pro-BNP (ng/L) | 4 079±780.9 | 0.362  | 0.006 |
| LVEF (%)       | 39.79±1.51  | -0.432 | 0.001 |

注:  $P<0.01$ ,血清 CTRP3 浓度与 NT-proBNP、LVEF 值之间存在显著的相关性。

### 3 讨论

CHF 是由于各种损伤因素导致的心脏供血功

能障碍,引起全身各器官供氧障碍,从而导致一系列临床表现的综合征。由于 CHF 的临床表现没有特异性,其严重程度与临床表现往往不完全相关,而且 CHF 仍然在不断地进展<sup>[6-7]</sup>。LVEF 是心脏收缩功能的指标之一,不同程度的 LVEF 反映了心衰患者心功能不全的程度,但是也不能完全准确地衡量病情严重程度。心衰生物标志物的发现以及临床上的广泛应用,为心力衰竭的筛查、诊断、治疗和判断预后提供了重要辅助手段<sup>[8]</sup>。临床上 BNP 和 NT-proBNP 已经成为临床诊断心力衰竭和预后判断的金标准之一。但 BNP 和 NT-proBNP 水平受到不同人年龄、性别、肥胖、合并用药及肾脏方面疾病等影响,说明其作为诊断心衰的定量标记物亦有其局限性及不稳定性<sup>[9]</sup>。临床上亟待发现更为特异和敏感的血清学指标用于辅助临床诊断和监测 CHF。CTRP3 是目前研究比较热门的对心血管功能具有保护作用的分子,但是目前对于 CTRP3 是否参与 CHF 的病程以及发挥怎样的作用都尚无报道。

本研究通过病例对照研究的方法,对 59 例 CHF 患者的病例组和 50 例健康对照组的血清 CTRP3 浓度进行统计学分析对比,结果表明病例组 CTRP3 浓度 $[(33.64\pm 2.123)\mu\text{g/L}]$ 水平显著高于对照组 $[(20.92\pm 1.2)\mu\text{g/L}]$ ,具有统计学意义,提示血浆 CTRP3 浓度与 CHF 之间有一定的临床相关性。将病例组按 NYHA 心功能分级分为 II 级组、III 级组和 IV 级组,结果表明心功能分级越高,CTRP3 浓度水平越高,各组间差异具有统计学意义。为进一步判断血清 CTRP3 浓度水平与 CHF 严重程度的相关性,笔者利用 Pearson 相关检验对血清 CTRP3 浓度分别与血清 NT-proBNP 浓度和 LVEF 值进行分析,结果发现血清 CTRP3 浓度与血清 NT-proBNP 浓度呈显著正相关关系,而与 LVEF 值呈负相关关系,表明 CHF 患者 CTRP3 水平随着心功能不全程度的加重而升高。另外,在对不同病因患者血清中,CTRP3 浓度也存在显著差异,DCM 患者血清 CTRP3 浓度

水平明显高于 VHD 患者。说明不同发病机制导致的心力衰竭对 CTRP3 的合成和分泌可能有不同程度的影响。

在各种疾病的损伤因素刺激下,心脏为维持正常供血功能,会发生一系列代偿性改变,包括神经内分泌调节以及心肌细胞结构等多方面的改变。但是当损伤因素持续存在或很严重,人体本身无法代偿这种损伤时,心脏功能无法维持正常水平,发生心功能不全,最终进展为心力衰竭。心力衰竭与炎症和重构、氧化应激损伤、心肌细胞肥厚和凋亡等病理过程密切相关<sup>[10-11]</sup>。CTRP3 是脂联素(adiponectin)的同源异构物,两者拥有相似的分子结构,都以同源三聚体作为基本结构单位<sup>[12]</sup>。而且体外研究证实,CTRP3 能够调节脂联素的分泌与释放,当 CTRP3 含量增高,脂联素的分泌也增多且存在剂量依赖性<sup>[13]</sup>。两者对心血管系统的多个方面的保护作用也有一致性,包括通过抗炎、抗氧化应激的作用保护缺血损伤后的心肌<sup>[3, 14]</sup>。CTRP3 过表达也在抗心肌纤维化和重构方面也发挥重要的作用<sup>[5]</sup>。大量临床研究证实,在心力衰竭患者血清中脂联素水平显著升高,且随着心功能分级升高而升高<sup>[15]</sup>。而且血清脂联素水平与血清 NT-proBNP 水平呈线性正相关关系,与 LVEF 值呈线性负相关<sup>[16]</sup>。这些研究结果与本研究中心力衰竭患者血清中 CTRP3 浓度水平的分析具有一致性,因此笔者认为在心力衰竭患者体内,CTRP3 与脂联素作用可能也存在着一定的相互作用关系,仍需进一步实验验证。

各种心脏疾病的终末改变都是心力衰竭,常见的心脏疾病包括缺血性心脏病、高血压性心脏病、VHD 和心肌病等,但是不同病因导致的心力衰竭机制却是不同的,不同病因心力衰竭患者血清 BNP 水平也有显著差别<sup>[17]</sup>。BNP 主要由左心室心肌细胞合成和分泌,主要生理作用为利尿、排钠、扩张血管、降低血压等,当左心室功能不全,心肌细胞机械牵张发生改变时,可刺激 BNP 及另一种神经激素 NT-proBNP 释放入血。心力衰竭发生时两者血浆浓度相应升高,但检测血浆 NT-proBNP 比 BNP 更容易且稳定<sup>[18]</sup>。DCM 一般以左心室或双心室扩大伴收缩功能障碍、容量负荷增加为主要特征,从而导致左心室壁牵拉严重,促进 BNP 和 NT-proBNP 的大量合成和释放,而 VHD 中,不同瓣膜病变导致心脏不同部位扩张,血清 BNP 和 NT-proBNP 水平可能存在差异。有研究证实,DCM 导致的心力衰竭患者血清 BNP 的水平要高于 VHD 所导致的心衰患者<sup>[19]</sup>。而在本研究中,心衰患者血清 CTRP3 水平与血清

NT-proBNP 水平呈线性正相关关系,因此笔者推测不同病因导致的心力衰竭患者血清 CTRP3 浓度之间的显著差异可能与血清 BNP 浓度相关。

综上所述,CHF 患者的血清 CTRP3 水平较健康人显著升高,且随着心功能衰竭严重程度增加而升高,同时与血清 NT-proBNP 水平和 LVEF 值呈线性相关,DCM 导致的心力衰竭患者血清 CTRP3 水平高于 VHD 导致的心力衰竭患者。提示 CTRP3 参与了 CHF 发生和发展,将有可能为 CHF 病情诊断、监测和预后提供一个辅助血清学指标,同时也要考虑不同病因。笔者也将进一步研究 CTRP3 在 CHF 发生发展过程中发挥的作用,为 CTRP3 进入临床应用提供更可靠的依据。

#### 参考文献:

- [1] Braunwald E. Research advances in heart failure: a compendium [J]. Circ Res, 2013, 113(6): 633-645.
- [2] 韩额尔德木图,马月宏,王海燕,等. 慢性心衰的病理生理及发病机制研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(12): 1349-1352.
- [3] Yi W, Sun Y, Yuan Y, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3, a newly identified adipokine, is a novel antiapoptotic, proangiogenic, and cardioprotective molecule in the ischemic mouse heart[J]. Circulation, 2012, 125(25): 3159-3169.
- [4] Yang Y, Li Y, Ma Z, et al. A brief glimpse at CTRP3 and CTRP9 in lipid metabolism and cardiovascular protection [J]. Prog Lipid Res, 2016, 64: 170-177.
- [5] Wu D, Lei H, Wang JY, et al. CTRP3 attenuates post-infarct cardiac fibrosis by targeting smad3 activation and inhibiting myofibroblast differentiation[J]. J Mol Med (Berl), 2015, 93(12): 1311-1325.
- [6] Genet M, Lee LC, Baillargeon B, et al. Modeling pathologies of diastolic and systolic heart failure[J]. Ann Biomed Eng, 2016, 44(1): 112-127.
- [7] Katz AM, Rolett EL. Heart failure: when form fails to follow function[J]. Eur Heart J, 2016, 37(5): 449-454.
- [8] Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(12): 2442-2450.
- [9] Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review[J]. Heart Fail Rev, 2014, 19(4): 453-470.
- [10] Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling[J]. Nat Rev Cardiol, 2014, 11(5): 255-265.
- [11] Tham YK, Bernardo BC, Ooi JY, et al. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets [J]. Arch Toxicol, 2015, 89(9): 1401-1438.

(转第 106 页)

## · 调查报告 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.02.11

## 糖皮质激素在低温停循环手术中应用的多中心研究的前期调查

闫姝洁, 李勇男, 楼松, 吉冰洋

**[摘要]:目的** 了解甲基泼尼松龙在低温停循环手术中应用的多中心随机安慰剂对照试验 (SMART) 各子中心主动脉全弓置换术 (TAR) 术中糖皮质激素的应用现状、终点指标发生率以及体外循环管理策略的异同, 为 SMART 试验和国内其它中心研究的开展提供依据。**方法** 向 9 个中心的 SMART 研究负责人发放 SMART 试验前期调查问卷, 包括围术期激素应用的种类、剂量和时机、终点指标的发生率和体外循环管理策略 (涉及温度管理、选择性脑灌注和神经保护药物)。**结果** 9 个中心 TAR 手术术后 30 天死亡率为 2.3%~8%, 糖皮质激素使用存在差异, 体外循环管理普遍采取下半身中低温停循环+选择性脑灌注的策略, 脑灌注的方式及监测手段、温度管理、神经保护药物的用药剂量时机也存在差异。**结论** 甲基泼尼松龙在低温停循环手术中的应用存在差异, 本研究可作为 SMART 研究实验设计、样本量计算、终点指标选取的依据。

**[关键词]:** 主动脉全弓置换术; 糖皮质激素; 基泼尼松; 低温停循环; 随机对照试验

### A survey of current practice in cardiopulmonary bypass management during total arch replacement: a pilot study of methylprednisolone during hypothermic circulatory arrest

Yan Shujie, Li Yongnan, Lou Song, Ji Bingyang

Department of Extracorporeal Circulation and Cardiovascular Surgery, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: Ji Bingyang, Email: jibingyang@fuwai.com

**[Abstract]: Objective** To investigate current practice of glucocorticoids application, incidence of endpoints and strategies of cardiopulmonary bypass management during total arch replacement in centers participating in methylprednisolone in hypothermic circulatory arrest study (SMART) to establish a basis for SMART and other multi-center studies in future. **Methods** The pilot study questionnaire was designed and sent to leaders of the nine centers of SMART, including information on glucocorticoids application, incidence of endpoints and strategies of cardiopulmonary bypass management (temperature management strategy, selective cerebral perfusion and neuroprotective drugs) during total arch replacement. **Results** The 30-day mortality in the participating centers ranged from 2.5% to 8%. Moderate hypothermic circulatory arrest and selective cerebral perfusion were generally applied. The utilization of methylprednisolone varied. **Conclusion** There was controversy in utilization of glucocorticoid in total arch replacement surgery with hypothermic circulatory arrest. The study provided basis of the trial design, sample size calculation, and endpoints selection of the SMART study.

**[Key words]:** Total arch replacement; glucocorticoid; Methylprednisolone; Hypothermic circulatory arrest; Randomized controlled study

目前,糖皮质激素在低温停循环手术中的使用存在争议,部分单位术中予以 30 mg/kg 甲基泼尼松龙,但其依据来源于动物实验,缺乏循证医学证据。笔者拟联合 8 家单位开展多中心、随机、安慰剂对照

的临床研究 (methylprednisolone in hypothermic circulatory arrest study, SMART), 以评价甲基泼尼松龙在低温停循环手术中的临床效果。常见的成人低温停循环手术包括主动脉全弓置换术 (total arch replacement, TAR) 以及肺动脉内膜剥脱术, SMART 研究对象为 TAR 术,术中大脑、脊髓、肾脏、消化道等重要脏器面临缺血打击,围术期死亡率高,风险大。目前各个中心报道的 TAR 术后 30 天死亡率为

作者单位: 100037 北京,北京协和医学院中国医学科学院  
阜外医院体外循环科

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

6%~20%<sup>[1-3]</sup>,根据 STS 数据库的资料<sup>[4]</sup>,术后永久神经功能损害(permanent neurologic defect, PND)发生率 11%、脊髓损伤 2.9%、肾功能损伤 18%、术后延迟拔管 53%。但国内很少报道 TAR 的死亡率及相关并发症发生率,且尽管此前有 TAR 术中激素使用的调查研究,但并未涉及激素使用的种类、剂量和用法,且 TAR 术中体外循环管理也可能存在差异,术中管理的差异可能对 SMART 研究结局终点产生影响,为调查 SMART 研究子中心 TAR 术后死亡率及并发症发生率、术中激素使用情况及体外循环管理现状,笔者进行此调查研究,作为 SMART 研究的设计、样本量计算和终点指标选取的基础,此外也可为今后其它相关临床研究的开展提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 本调查以邮件形式,于 2017 年 9 月至 10 月发放收集。调查问卷包括 29 个问题,涵盖该中心 TAR 手术量、术式,住院 30 天死亡率和并发症发生率,围术期糖皮质激素使用情况,术中灌注策略、温度管理、其它脑保护用药。部分调查结果信息在本文中隐去。

## 2 结果

**2.1 调查单位特征和术后死亡率** 以地域区分,9 个单位包括华北 1 家,华中 1 家,华东 3 家,华南 3 家,西北 1 家。全年心脏及大血管手术的手术量>5 000 例的单位 2 家,3 000~5 000 例 3 家,1 000~3 000 例 1 家,<1 000 例 2 家。以 TAR 手术例数区分(特指全弓象鼻人工血管置换术,不包括杂交去分支手术),年手术量>150 例 5 家,100~150 例 1 家,50~100 例 1 家,20~50 例 2 家。各单位急诊手术占比存在差异,6 家单位急诊手术占 10%~30%,1 家单位占 50%~70%,2 家单位为>70%。对于年 TAR 手术量>100 例的单位,住院 30 天死亡率为 2.3%~8%。

**2.2 术式及动脉插管方式** 9 个单位的大多数采用四分叉人工血管全弓置换+象鼻支架手术,部分单位

对于少部分(<25%)患者采用 Y-graft 人工血管全弓置换+象鼻支架手术。动脉插管部位选择见表 1。

**2.3 糖皮质激素应用情况** 8 家单位应用糖皮质激素,1 家单位不应用糖皮质激素。

7 家单位采用甲基泼尼松龙,给药剂量 30 mg/kg 5 家、500 mg 1 家、100~200 mg 1 家。1 家单位使用地塞米松 100 mg。给药时机也有差异,2 家单位于麻醉诱导时单次给药,6 家单位分两次给药,第一次于麻醉诱导时或于预充液中,第二次于停循环前、恢复循环前或复温时给药。

5 家单位术后继续使用糖皮质激素,采用甲基泼尼松龙、地塞米松或氢化可的松,剂量和用法也不同。见表 2。

**2.4 其它神经保护药物** TAR 术中采用的神经保护药物包括糖皮质激素、甘露醇、吸入麻醉药、丙泊酚、硫酸镁等。6 家单位应用甘露醇,应用剂量不一(0.5~5 g/kg),给药时机也不统一(预充、恢复循环后、复温前及复温至核心温度 28℃)。此外,还有 3 家单位采用七氟烷、地氟烷,1 家单位应用硫酸镁、丙泊酚、精氨酸作为神经保护药物。见表 2。

表 2 各单位 TAR 神经保护药物(n=9)

| 名称     | 单位数 |
|--------|-----|
| 糖皮质激素  |     |
| 甲基泼尼松龙 | 7   |
| 地塞米松   | 1   |
| 甘露醇    | 6   |
| 吸入麻醉药  | 3   |
| 其它     | 7   |

**2.5 选择性脑灌注(selective cerebral perfusion, SCP)方式** 2 家单位于术前常规评估脑 Willis 环,评估方法为经颅多普勒超声检查或脑血管成像。9 家单位多采用顺行性脑灌注(antegrade cerebral perfusion, ACP),其中 6 家采用单侧脑灌注,右腋动脉

表 1 各单位 TAR 动脉插管选择(n=9)

| 动脉插管部位  | 75%~100% | 50%~74% | 25%~49% | 1%~24% | 不采用 |
|---------|----------|---------|---------|--------|-----|
| 股动脉(n)  | 6        |         | 1       | 2      |     |
| 右腋动脉(n) | 6        | 2       | 1       |        |     |
| 无名动脉(n) |          | 1       | 1       | 5      | 2   |
| 升主动脉(n) |          |         | 1       | 2      | 6   |

或无名动脉插管;3 家单位采用双侧脑灌注,左锁骨下或左颈总插管;1 家单位部分手术使用单侧脑灌注,部分采用双侧脑灌注。灌注流量绝大多数单位 5~10 ml/(kg·min),1 家单位为 10~20 ml/(kg·min)。各单位 SCP 压力监测位置存在较大差异,包括左桡动脉、颞动脉、腋动脉插管侧路、主泵压;3 家单位也会使用逆行脑灌注(retrograde cerebral perfusion,RCP),均采用上腔静脉插管,灌注流量 5~10 ml/(kg·min),均于上腔静脉测压;压力范围存在差异,3 家中心分别为 <25 mm Hg,25~40 mm Hg,25~30 mm Hg。9 家中心均在脑灌时采用前额部监测脑氧近红外光谱(near-infrared photoacoustic spectroscopy,NIRS)。见表 3。

表 3 各单位选择性脑灌注方法(n=9)

| 名称            | 单位数 |
|---------------|-----|
| 术前评估 Willis 环 |     |
| 评估(n)         | 2   |
| 部分评估(n)       | 1   |
| 不评估(n)        | 6   |
| 脑灌注           |     |
| ACP(n)        | 9   |
| 单侧(n)         | 7   |
| 双侧(n)         | 3   |
| RCP(n)        | 3   |
| 神经监测          |     |
| NIRS(n)       | 9   |
| 脑电双频指数(n)     | 6   |
| 脑电图(n)        | 1   |
| 脑阻抗监测(n)      | 1   |

**2.6 温度管理** 9 家单位采用鼻咽温联合膀胱温和/或直肠温监测脑温和机体核心温度,4 家单位具备氧合器出口血温监测条件。7 家单位采用脑部局部低温保护。停循环+SCP 温度目标 6 家单位为 25~28℃,3 家单位为 21~24℃。9 家单位选择脑温 36~37.5℃,核心温度 34~36.5℃作为停机温度。9 家单位均设有防止脑温过高的鼻咽温上限温度,3 家单位为 37℃,2 家单位为 37.5℃,4 家单位>37.5℃。见表 4。

3 讨论

本调查研究作为 SMART 研究的前期研究,首先再次显示了糖皮质激素在 TAR 手术中的应用存在差异。

表 4 各单位 TAR 温度管理 (n=9)

| 名称         | 单位数 |
|------------|-----|
| 温度监测位点     |     |
| 鼻咽温(n)     | 9   |
| 直肠温(n)     | 5   |
| 膀胱温(n)     | 6   |
| 氧合器出口(n)   | 4   |
| 静脉回流处(n)   | 1   |
| 停循环温度      |     |
| 25~28℃(n)  | 6   |
| 21~24℃(n)  | 3   |
| 脑部局部低温     |     |
| 不采用(n)     | 2   |
| 冰帽(n)      | 6   |
| 双侧颈动脉冰敷(n) | 1   |
| 复温目标       |     |
| 鼻咽温        |     |
| 37.5℃(n)   | 1   |
| 37℃(n)     | 3   |
| 36.8℃(n)   | 1   |
| 36.5℃(n)   | 1   |
| 36℃(n)     | 3   |
| 膀胱/直肠温     |     |
| 36.5℃(n)   | 1   |
| 36℃(n)     | 3   |
| 35.5℃(n)   | 1   |
| 35℃(n)     | 2   |
| 34℃(n)     | 1   |
| 体温过高报警     |     |
| 鼻咽温        |     |
| 38.5℃(n)   | 1   |
| 38℃(n)     | 2   |
| 37.5℃(n)   | 2   |
| 37℃(n)     | 3   |
| 氧合器出口      |     |
| 39℃(n)     | 1   |
| 37℃(n)     | 3   |

2013 年,国内一项 TAR 围术期管理的调查研究也显示(56 个中心),48.1%的中心使用强的松<sup>[6]</sup>。该研究的母研究(纳入国际 105 中心)显示,40%~50%的中心使用强的松<sup>[7]</sup>。但是这两个研究均未调查糖皮质激素应用的剂量与时机。

动物实验显示糖皮质激素(30 mg/kg)应用于深低温停循环可减轻炎性因子、脑血管渗出、减轻脑损伤并具有脑保护意义<sup>[8-9]</sup>。但是其临床证据尚不足。一项德国的 A 型夹层手术患者的 2005 年至 2010 年多中心回顾性研究显示<sup>[10]</sup>,1 520 例采用 SCP 的患者中 13%应用糖皮质激素,其术后 30 天死亡率(20% vs. 13.6%,  $P=0.05$ )和术后 PND 发生率(10.6% vs. 6.1%)较非激素组降低,多因素分析显示,激素应用是预防 PND 发生的保护因素( $P=0.049$ )。但是该结果受中心之间差异的影响。

尽管甲基泼尼松龙在体外循环心脏手术应用的随机对照研究(SIRS 研究)<sup>[11]</sup>不再支持糖皮质激素在常规体外循环心脏手术中的应用,但由于其仅纳入 1%的低温停循环手术患者,其结论并不适用于 TAR。因此需要临床随机对照研究明确糖皮质激素是否可使 TAR 手术患者获益。

另外,本调查还显示,糖皮质激素的应用种类、给药时机也存在差异。糖皮质激素根据其作用时间分为短效(氢化可的松)、中效(甲基泼尼松龙)和长效(地塞米松),甲基泼尼松龙和地塞米松、氢化可的松比,起效快、穿透血脑屏障时间短、不影响脑血流、对下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴影响小,从理论而言,更适合用于术中抗炎、减轻脑损伤。同时,甲基泼尼松龙起效时间为 1 小时,诱导时给药可达到更好的保护效果。动物实验也显示,术前应用甲基泼尼松龙的肺保护效果优于预充液中给药。因此,如果需应用糖皮质激素,笔者更推荐甲基泼尼松龙于诱导时给药。

本调查研究得到了 SMART 研究中主要终点事件发生率在应用甲基泼尼松龙 30 mg/kg 或不应用激素的单位的差异,可作为 SMART 研究样本量计算的依据。

此外,在调查研究中也看到 9 家单位在 TAR 手术围术期体外循环管理方面的差异,仅包括 9 家单位,但是这 9 家单位分属国内不同地区,TAR 手术例数也存在不同等级的差异,因此可一定程度反应目前国内 TAR 手术体外循环管理的现状。

TAR 手术的体外循环方法可选择全身深低温停循环(deep hypothermic circulatory arrest, DHCA)或者 DHCA+SCP,或中低温停循环(moderate hypothermic circulatory arrest, MHCA)+SCP。除少数单位外<sup>[5]</sup>,国际上大多数单位也采用 SCP 技术,本调查研究显示,9 家单位均采用 MHCA+SCP 技术,大多数情况行 ACP,少数情况下(如,外科医生要求)采用 RCP。meta 分析<sup>[12]</sup>显示,与 RCP 相比,ACP 患者术后发生

暂时性神经功能损害风险低,而两者在 PND 和早期死亡率方面无差异。此外,美国胸心外科数据库研究<sup>[13]</sup>和 meta 分析<sup>[14]</sup>显示, DHCA+ACP 优于单纯 DHCA。而 Keeling 等的研究<sup>[15]</sup>显示, MHCA+ACP 和 DHCA+ACP 在术后神经系统并发症和住院死亡率方面无差异。在本调查中,半数以上单位采用单侧 ACP,曾有学者担心单侧(右侧)ACP 存在左侧脑组织灌注不足的风险,但是研究表明,即使是 Willis 环不完整的患者,单侧 ACP 也可达到满意的脑灌注效果<sup>[16]</sup>,双侧 ACP 反而有增加脑卒中趋势的风险<sup>[17]</sup>。然而最佳脑灌方式的选择还需进一步研究。进行 SCP 时,建议采用神经系统监测, NIRS 的应用在国内已很普遍,但 NIRS 监测仅反映额叶供血,其数值与术后神经系统并发症有相关性,其阈值尚不明确<sup>[18]</sup>,一般认为绝对值<50%,下降幅度>20%可能与不良神经系统结局相关<sup>[19]</sup>。

本调查研究还发现,不同中心的温度管理策略也存在差异。2015 年,美国胸心外科学会、心血管麻醉学会和体外循环技术学会共同制定了成人体外循环的温度管理指南<sup>[20]</sup>。指南中推荐采用氧合器出口血温作为脑温监测的指标(I 级),且氧合器出口血温应<37℃以防止脑温过高(I 级),复温高于术后神经系统和肾脏并发症相关。但是由于客观原因,氧合器出口血温监测目前尚不能普及,部分单位仍以鼻咽温代替脑温监测。一些单位将停机温度的鼻咽温设置为 37~38.5℃的不同数值,笔者认为,随着复温的进行,鼻咽温与中心温度的温差会逐渐缩小。复温时控制好水温,当温度最终稳定时,鼻咽温与中心温度差异很小或无差异。倘若仅监测鼻咽温,以鼻咽温 37℃作为温度过高的报警阈值可能更为合理。

## 4 结 论

甲基泼尼松龙在低温停循环手术中的应用存在差异,本研究可作为 SMART 研究实验设计、样本量计算、终点指标选取的依据。另外,本研究显示各中心 TAR 体外循环管理策略存在差异,部分差异源自对指南的依从性不够,部分差异源自待解决有争议的问题,需要未来进一步研究提供更多证据。

## 参考文献:

- [1] Nienaber CA, Clough RE. Management of acute aortic dissection [J]. Lancet, 2015, 385(9970): 800-811.
- [2] Tsagakakis K, Dohle D, Benedik J, et al. Overall essen's experience with the e-vita open hybrid stent graft system and evolution of the surgical technique[J]. Ann Cardiothorac Surg, 2013, 2(5):

- 612-620.
- [3] Cefarelli M, Murana G, Surace GG, *et al*. Elective aortic arch repair: factors influencing neurologic outcome in 791 patients[J]. Ann Thorac Surg, 2017, 104(6): 2016-2023.
  - [4] Lee TC, Kon Z, Cheema FH, *et al*. Contemporary management and outcomes of acute type a aortic dissection: an analysis of the STS adult cardiac surgery database[J]. J Card Surg, 2018, 33(1): 7-18.
  - [5] Damberg A, Carino D, Charilaou P, *et al*. Favorable late survival after aortic surgery under straight deep hypothermic circulatory arrest[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 154(6): 1831-1839.
  - [6] Augoustides JG, Patel P, Ghadimi K, *et al*. Current conduct of deep hypothermic circulatory arrest in china[J]. HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth, 2013, 5(1): 25-32.
  - [7] Gutsche JT, Feinman J, Silvay G, *et al*. Practice variations in the conduct of hypothermic circulatory arrest for adult aortic arch repair: focus on an emerging european paradigm[J]. Heart Lung Vessel, 2014, 6(1): 43-51.
  - [8] Shum-Tim D, Tchervenkov CI, Jamal AM, *et al*. Systemic steroid pretreatment improves cerebral protection after circulatory arrest[J]. Ann Thorac Surg, 2001, 72(5): 1465-1471.
  - [9] Woloszyn TT, Marini CP, Coons MS, *et al*. Cerebrospinal fluid drainage and steroids provide better spinal cord protection during aortic cross-clamping than does either treatment alone[J]. Ann Thorac Surg, 1990, 49(1): 78-82.
  - [10] Krüger T, Hoffmann I, Blettner M, *et al*. Intraoperative neuroprotective drugs without beneficial effects? results of the german registry for acute aortic dissection type a (GERAADA)[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2013, 44(5): 939-946.
  - [11] Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, *et al*. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2015, 386(10000): 1243-1253.
  - [12] Guo S, Sun Y, Ji B, *et al*. Similar cerebral protective effectiveness of antegrade and retrograde cerebral perfusion during deep hypothermic circulatory arrest in aortic surgery: a meta-analysis of 7023 patients[J]. Artif Organs, 2015, 39(4): 300-308.
  - [13] Englum BR, He X, Gulack BC, *et al*. Hypothermia and cerebral protection strategies in aortic arch surgery: a comparative effectiveness analysis from the STS adult cardiac surgery database[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2017, 52(3): 492-498.
  - [14] Tian DH, Wan B, Bannon PG, *et al*. A meta-analysis of deep hypothermic circulatory arrest alone versus with adjunctive selective antegrade cerebral perfusion[J]. Ann Cardiothorac Surg, 2013, 2(3): 261-270.
  - [15] Keeling WB, Tian DH, Leshnower BG, *et al*. Safety of moderate hypothermia with antegrade cerebral perfusion in total aortic arch replacement[J]. Ann Thorac Surg, 2018, 105(1): 54-61.
  - [16] Preventza O, Simpson KH, Cooley DA, *et al*. Unilateral versus bilateral cerebral perfusion for acute type A aortic dissection[J]? Ann Thorac Surg, 2015, 99(1): 80-87.
  - [17] Zierer A, Risteski P, El-Sayed Ahmad A, *et al*. The impact of unilateral versus bilateral antegrade cerebral perfusion on surgical outcomes after aortic arch replacement: a propensity-matched analysis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 147(4): 1212-1217.
  - [18] Vranken NPA, Weerwind PW, Sutedja NA, *et al*. Cerebral oximetry and autoregulation during cardiopulmonary bypass: a review[J]. J Extra Corpor Technol, 2017, 49(3): 182-191.
  - [19] Moerman A, De Hert S. Recent advances in cerebral oximetry. assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy: myth or reality[J]? F1000Res, 2017, 6: 1615.
  - [20] Engelman R, Baker RA, Likosky DS, *et al*. The society of thoracic surgeons, The society of cardiovascular anesthesiologists, and the american society of extra corporeal technology: clinical practice guidelines for cardiopulmonary bypass--temperature management during cardiopulmonary bypass[J]. Ann Thorac Surg, 2015, 100(2): 748-757.

(收稿日期:2018-09-03)

(修订日期:2018-09-10)

(上接第 101 页)

- [12] Li Y, Wright GL, Peterson JM. C1q/TNF-Related protein 3 (CTRP3) function and regulation[J]. Compr Physiol, 2017, 7(3): 863-878.
- [13] Li X, Jiang L, Yang M, *et al*. CTRP3 modulates the expression and secretion of adipokines in 3T3-L1 adipocytes[J]. Endocr J, 2014, 61(12): 1153-1162.
- [14] Caselli C, D'Amico A, Cabiati M, *et al*. Back to the heart: the protective role of adiponectin[J]. Pharmacol Res, 2014, 82: 9-20.
- [15] Sokhanvar S, Sheykhi M, Mazlomzade S, *et al*. The relationship between serum adiponectin and prognosis in patients with heart failure[J]. Bratisl Lek Listy, 2013, 114(8): 455-459.
- [16] Tengiz I, Turk UO, Alioglu E, *et al*. The relationship between adiponectin, NT-pro-BNP and left ventricular ejection fraction in non-cachectic patients with systolic heart failure: an observational study[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2013, 13(3): 221-226.
- [17] 丁海峰,孙莉,田淑婷,等. 相同心功能分级不同病因所致心功能不全患者 BNP 与射血分数的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(12): 1001-1004.
- [18] Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, *et al*. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure[J]. Vasc Health Risk Manage, 2010, 6: 411-418.
- [19] 马瑞,桂静,彭松,等. 外周血清糖类抗原 125 水平与不同病因心力衰竭 B 型钠尿肽水平及心功能相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(9): 22-23.

(收稿日期:2018-10-24)

(修订日期:2018-11-20)

## · 病例报告 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.02.12

## 分期行全主动脉置换治疗马凡综合征 1 例

孙 磊, 吴海卫, 秦 涛, 宋金田, 王常田, 李德闽, 仇冰梅

[关键词]: 马凡综合征; 动脉瘤; 夹层; 主动脉置换术

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 患者女性, 1994 年出生, 2001 年因视力下降就诊, 检查发现晶状体脱位, 四肢细长, 腕关节征、拇指征(+), 脊柱侧弯, 诊断为马凡综合征(Marfan syndrome, MFS), 于 2005 年行人工晶体置换术。

患者定期复查心脏超声, 发现主动脉窦部及升主动脉进行性增宽。2009 年心超提示主动脉窦部直径 66 mm, 升主动脉直径 56 mm, 主动脉瓣重度关闭不全, 二尖瓣前叶脱垂伴关闭不全, 于 2009 年 7 月在本院全麻体外循环下行“Bentall+二尖瓣置换术”。

2016 年 5 月因“突发胸痛 9 小时”再次入院, 行主动脉血管成像(CT angiography, CTA)提示 B 型主动脉夹层, 破口位于下肺静脉水平, 夹层累及胸降主动脉及肾上腹主动脉, 主动脉弓部瘤样扩张(图 1)。入院后予以平卧位制动、镇痛以及  $\beta$  受体阻滞剂治疗。经综合考虑决定分期行主动脉全弓、胸降主动脉及腹主动脉置换。考虑患者为急性主动脉夹层, 等待分期手术过程中夹层破裂死亡风险大, 一期先行次全胸腹主动脉置换术, 术后定期随访。



注: A: B 型主动脉夹层, 主动脉弓瘤样扩张; B: 夹层远端累及肾动脉上方; C: 破口位于下肺静脉水平

图 1 第二次手术前 CTA

1 年后复查主动脉 CTA 示主动脉弓部瘤样扩张, 直径 60 mm(图 2)。患者于 2017 年 7 月第三次入院。

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

## 1.2 手术方法

**1.2.1 第一次手术** 2009 年 7 月在本院常规全麻体外循环下行“Bentall+二尖瓣置换术”。

**1.2.2 第二次手术** 2016 年 5 月在全麻体外循环下行次全胸腹主动脉置换术。手术采取左侧股动静脉插管, 取左后外侧及左腹直肌旁胸腹联合切口, 经第 5 肋间进胸, 体外循环常温转流, 切开心包经肺动脉插管接体外循环。采用四分支人造血管, 于左锁骨下动脉及胸中段阻断主动脉, 将人造血管与左锁骨下动脉远端主动脉吻合, 将远端阻断钳移至膈上水平, 修剪 T8~T12 肋间动脉, 缝合成管状与人造血管分支“补片法”吻合。将远端阻断钳移至肾动脉近端, 修剪腹腔干及肠系膜上动脉呈岛状与四分叉血管分支吻合。将阻断钳移至肾动脉下方, 将人造血管与远端主动脉吻合。

**1.2.3 第三次手术** 2017 年 7 月在全麻体外循环深低温停循环下行主动脉全弓置换术。选择右腋动脉插管行选择性脑灌注, 取原胸部正中切口, 右房插管建立体外循环。鼻咽温度降至 22℃ 阻断主动脉及各头臂干, 下半身停循环。修剪主动脉弓至降主动脉原胸段人造血管吻合口水平, 将四分支人造血管与降主动脉起始部端-端吻合, 吻合完毕恢复下半身循环。将分叉血管分别与左颈总动脉、左锁骨下动脉及无名动脉吻合重建, 将四分叉主体血管近端与近端升主动脉人造血管端端吻合。

## 2 结果

第 2 次手术, 体外循环时间 103 min, 术中留置脑脊液监测, 患者恢复顺利, 无截瘫、肺损伤以及腹腔脏器功能不全等并发症。术后 1 年随访, 主动脉弓部瘤样扩张至直径 60 mm。

第 3 次手术, 手术历时 5 h, 体外循环时间 140 min, 主动脉阻断时间 50 min, 下半身停循环时间 17 min。术后患者恢复顺利, 除轻度声音嘶哑外无其他并发症。术后随访复查 CTA 提示人造血管及旁路分支通畅, 腹主动脉远端无新发夹层(图 3)。

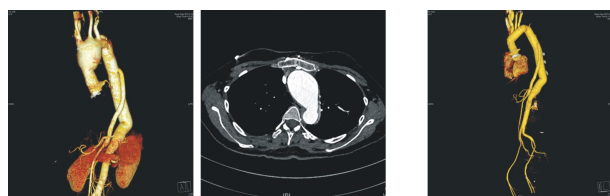


图 2 第三次术前 CTA

图 3 第三次术后 CTA

### 3 讨论

马凡综合征是一种常染色体显性遗传的结缔组织病,约 70% 的患者有主动脉根部和升主动脉扩张,部分伴有主动脉瓣关闭不全或二尖瓣关闭不全,这些病理改变可能造成严重的心血管事件,如主动脉夹层或主动脉破裂。所以对于马凡综合征患者主动脉根部的预防干预逐步被接受。在 MFS 患者中,近些年施行外科干预的主动脉根部的推荐直径从 6.5 cm 下降到了 5 cm<sup>[1]</sup>。本例患者定期随访其升主动脉直径逐年增大,达到干预指征,但主动脉弓部及降主动脉无明显扩张,当时仅施行了 Bentall 手术。有研究统计马凡综合征患者首次接受主动脉根部手术后,因远端病变需再次手术的比例约 35%~70%<sup>[2]</sup>。本例患者 7 年后也再发 B 型主动脉夹层,合并主动脉弓部明显扩张。马凡综合征患者远端病变发生率高,一般考虑与因是主动脉中层结缔组织病,随时间进展病变容易累及全程主动脉有关。因此,对马凡综合征患者进行密切的临床和影像学随访非常必要。

对于复杂的全程主动脉病变的马凡综合征患者(主动脉瘤或夹层),阜外心血管团队<sup>[3]</sup>报道了一期行次全或全主动脉替换,可减少分期手术的痛苦,并消除分期手术残余动脉瘤破裂的风险。也有其他心脏中心提出了分期全主动脉置换,一期先行主动脉根部、全弓置换及支架象鼻植入,二期再行常温非体外循环下行全胸腹主动脉置换术,可使手术创伤较少,可避免长时间体外循环导致炎症反应,但这种手术方法用血量较大,大出血处理较为困难<sup>[4-5]</sup>。对于本例患者二次手术策略的选择,因首次手术时仅替换了升主动脉,如果同期行主动脉全弓及降主动脉置换术,需要二次行正中开胸及胸腹联合切口,手术创伤大,出血风险高,用血量多,遂决定行分期手术治疗。对于分期手术中主动脉弓与降主动脉置换时机的选择,考虑患者为急性主动脉夹层,夹层破裂死亡风险大,先一期行全胸腹主动脉置换术,二期再行主动脉弓置换。

对于 B 型主动脉夹层的治疗,目前多采用腔内

修复技术<sup>[6]</sup>,然而由于马凡综合征患者脆弱的组织特性、不断扩张的主动脉以及内漏的高发生率,主动脉腔内修复术不推荐用于马凡综合征患者<sup>[7]</sup>。该病例为年轻马凡综合征患者,主动脉夹层破口位置低,因此采取了开放手术行主动脉人造血管置换,效果满意。对于胸腹主动脉置换手术,笔者通过多年的治疗有以下经验:①手术一般采用股动静脉插管,与左心转流相比,其更适用于胸腹主动脉置换手术,容易调控右心的前负荷,便于术中控制上、下半身的血压。当降主动脉近端瘤体巨大,游离阻断困难时也可行深低温停循环技术。②手术的关键在于降主动脉分段阻断、节段性动脉重建以减少脏器缺血时间。在脊髓保护方面,保留胸 8 以下的肋间动脉非常重要,重建肋间动脉可以避免发生急性脊髓缺血,即使重建的肋间动脉发生闭塞,脊髓血供也有充足的时间建立侧支循环。同时脑脊液引流及测压对于避免截瘫的发生也很有必要,术中脑脊液压力应维持在 8~10 mm Hg,术后压力维持在 10~12 mmHg。③一般采用常温体外循环,术中心脏不停跳,心脏和大脑的供血不受影响,从而减少了神经系统的并发症。

马凡综合征易并发胸腹主动脉瘤和主动脉夹层,定期随访十分重要。对于马凡综合征的手术时机应适当放宽,当病变累及整个主动脉时,分期手术行全胸腹主动脉置换是一种可行的办法。

### 参考文献:

- [1] Miyahara S, Okita Y. Overview of current surgical strategies for aortic disease in patients with marfan syndrome[J]. *Sury Today*, 2016, 46(9): 1006-1018.
- [2] den Hartog AW, Franken R, Zwinderman AH, et al. The risk for type b aortic dissection in marfan syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(3): 246-254.
- [3] 胡晓鹏,孙立忠,常谦,等. 一期次全或全主动脉替换术的中期随访结果[J]. *中华外科杂志*, 2009, 47(20): 1560-1562.
- [4] 黄福华,李良鹏,秦卫,等. 分期全主动脉置换治疗急性 A 型主动脉夹层合并胸腹主动脉瘤[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2016, 23(7): 746-748.
- [5] 赖颖,王毓琳,王春生,等. 分期全主动脉置换术治疗主动脉夹层动脉瘤[J]. *中国临床医学*, 2012, 19(4): 352-353.
- [6] Nienaber CA, Kische S, Rousseau H, et al. Endovascular repair of type B aortic dissection: long-term results of the randomized investigation of stent grafts in aortic dissection trial[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6(4): 407-416.
- [7] Pacini D, Parolari A, Berretta P, et al. Endovascular treatment for type b dissection in marfan syndrome: is it worthwhile [J]? *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(2): 737-749.

(收稿日期:2018-07-23)

(修订日期:2018-09-26)

## · 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.02.13

## 羊急性心梗模型人工泵肺救治疗效评价

刘 洋,程 亮,杨 剑,陈 涛,董小超,魏旭峰,俞世强,金振晓

**[摘要]:**目的 评价自制人工泵肺装置早期应用于羊急性心梗模型的救治疗效。方法 健康羊( $n=10$ )全麻下第五肋间左前外侧切口,进行左冠状动脉前降支近段结扎,建立羊急性心梗模型。实验组( $n=5$ )随即应用本课题组研制的便携式人工泵肺行右房、降主动脉插管开始人工泵肺静脉-动脉(V-A)模式支持,血流量 $4.0\text{ L/min}$ ,转流 $12\text{ h}$ 。以单纯心梗羊( $n=5$ )为对照。通过血清肌酸激酶同工酶(CKMB)、肌钙蛋白 I(cTnI)等心肌酶谱的测定,血流动力学监测以心脏超声中左室收缩和舒张功能、左心室形态变化的动态监测,评价人工泵肺救治急性心梗导致的心源性休克的疗效。同时通过定时记录流入道/流出道血氧饱和度水平等监测装置氧合性能。结果 实验组在转流开始后血流动力学维持平稳,对照组出现低血压及室性心律失常,2 只动物发生不可逆性室颤;两组动物 CKMB 及 cTnI 术后 $4\text{ h}$ 均明显升高,但实验组复灌 $12\text{ h}$ ,CKMB( $35.24\pm 8.61\text{ }\mu\text{g/L}$  vs. ( $92.56\pm 13.5\text{ }\mu\text{g/L}$  ( $P=0.007$ )及 cTnI( $4.53\pm 1.28\text{ }\mu\text{g/L}$  vs. ( $17.34\pm 4.39\text{ }\mu\text{g/L}$  ( $P=0.003$ )均明显低于对照组;超声提示对照组左室收缩功能均较实验组减低。 $12\text{ h}$ 中,装置流出道氧饱和度保持 $98\%$ 以上,氧合效率稳定。结论 人工泵肺装置早期应用于羊急性心梗模型的救治,能够维持较稳定的血流动力学,减轻心肌损害,改善心室功能。

**[关键词]:** 体外膜式氧合;便携式;人工心肺支持装置;性能评估;动物模型;羊;急性心梗

## Performance of a wearable artificial cardiopulmonary support device in a sheep model with acute myocardial infarction

Liu yang, Cheng Liang, Yang Jian, Chen Tao, Dong Xiaochao, Wei Xufeng, Yu Shiqian, Jin Zhenxiao

Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an

710032, China

Corresponding author: Jin Zhenxiao, Email: liuyang2@fmmu.edu.cn

**[Abstract]: Objective** To evaluate the performance of a wearable artificial cardiopulmonary support device in a sheep model with acute myocardial infarction. **Methods** Ten sheep were used in the study including Group MI+VA ( $n=5$ ) and Group MI ( $n=5$ ). The left anterolateral thoracotomy incision was performed after general anesthesia. The proximal segment of left anterior descending branch was ligatured in each animal. Then the veno-arterial connections were set up with cannulations in right atrium and descending aorta in Group MI+VA. The device was operated for 12 hours. The other 5 animals were ligatured only (Group MI). The NT-proBNP and cTnI levels were investigated in each animal. The hemodynamics was analyzed and the heart function was measured by echocardiography during the 12 hours. The oxygenation function of the devices was also measured. **Results** Both NT-proBNP and cTnI levels were lower in Group MI+VA than those in Group MI 12 hours after the operation (CKMB:  $35.24\pm 8.61\text{ }\mu\text{g/L}$  vs.  $92.56\pm 13.5\text{ }\mu\text{g/L}$ ,  $P=0.007$ , cTnI:  $4.53\pm 1.28\text{ }\mu\text{g/L}$  vs.  $17.34\pm 4.39\text{ }\mu\text{g/L}$ ,  $P=0.003$ ). There was no severe arrhythmia in Group MI+VA, while two sheep had ventricular fibrillation in Group MI. The systolic function was better in Group MI+VA than in Group MI by echocardiography. The saturation of outflow was stable at over  $98\%$  during the study. **Conclusion** The early access of artificial cardiopulmonary support device could maintain a reliable hemodynamic performance and decrease myocardial damage in a sheep model with acute myocardial infarction.

**[Key words]:** Extracorporeal membrane oxygenation; Wearable; Artificial cardiopulmonary support device; Evaluate the performance; Animal model; Sheep; Acute myocardial infarction

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81500319),陕西省社发攻关课题(2016SF-225),军队后勤科研重大项目(ALJ17J001)  
**作者单位:** 710032 西安,空军军医大学附属西京医院心脏外科  
**通讯作者:** 金振晓,Email:liuyang2@fmmu.edu.cn

急性心肌梗死中心源性休克的发生率在 $5\%\sim 8\%$ ,临床救治成功率低、死亡率高,且预后较差,远期易发生心功能衰竭<sup>[1]</sup>。尽管近年来急性心肌梗死的诊治手段已取得明显进步,其近期预后有了明

显改善,但心源性休克仍是急性心肌梗死患者院内死亡的主要原因。因此,研究急性心梗后心源性休克的救治新措施极为重要。

由于急性心梗后发生心源性休克时,再血管化后血管活性药物的应用效果并不令人满意,近年来,主动脉内球囊反搏、体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)、TandemHeart 及 Impella 等多种循环辅助装置被应用于急性心梗心源性休克的早期救治<sup>[2-3]</sup>。其中 ECMO 被越来越多的应用于危重患者的早期救治,由于其独有的兼具循环和呼吸支持功能,在心源性休克早期救治中,能够明显改善远端组织灌注,提高救治成功率并改善预后。其可能机制是机械辅助减低了心脏负荷及心肌耗氧量,缩短了顿抑心肌的恢复时间,保证了充足的氧供以维持组织灌注。因此,对急性心梗患者尽早应用心肺辅助有望改善预后。本研究拟应用课题组自主研发的便携式人工泵肺辅助装置,治疗羊急性心梗模型,模拟现场早期心肺辅助救治方式,评价人工泵肺救治急性心肌梗死后心源性休克的救治效果。

## 1 材料和方法

**1.1 材料、试剂和仪器** 便携式人工泵肺辅助装置。实验用健康羊 10 只,平均(65±5.7)kg;氧气、氮气、二氧化碳(第四军医大学试剂中心);脑钠肽前体(NT-proBNP)检测试剂盒(Sigma 公司, St Louis, MO);肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin, cTnI)血检测试剂盒(Sigma 公司, St Louis, MO);变温器、流量监控器、滚压泵(Sarns 8000 型);血气分析仪(Abbott i-STAT 300);离心机(湘仪 L535R);紫外分光光度计(DG5031 型,华东电子集团医疗装备有限责任公司)。压力传感器、测压套件、多通道监护仪;麻醉机(Druga100 US);超声心动图机(Philips IE33)。

**1.2 装置设计** 本研究设计的便携式肝素涂层泵肺辅助装置是以自制便携式中空纤维氧合器与滚压泵(Sarns 8000 型,美国)为基础的整合动力氧合装置。该装置通过将高氧合效率的中空纤维氧合器与小型血泵装置整合,以期实现在较小的体积和血液接触面积的基础上,通过单一装置实现氧合和泵血的双重功能,以实现适应复杂环境应用的便携性能。其中血泵采用一体化泵头装置,泵头设计按照医用血液接触要求置于装置的底部,装置开启后通过泵室内转子的旋转实现连续单向泵血功能。氧合装置采用中空纤维氧合集束设计,装置开启后通过血泵装置将非氧合血驱动,单向流过单个中空纤维管外

侧,与管腔中的氧气进行气体交换,实现氧合。

**1.3 动物模型建立** 实验用羊术前 24 h 禁食,12 h 禁水。20~30 mg/kg 氯胺酮诱导后气管插管,右侧卧位,左侧颈静脉中心静脉置管,左侧股动脉动脉置管。消毒铺单后,取左侧第五肋间进胸,肺动脉至心尖部纵行切开心包,悬吊心包。前降支近段 5-0 Prolene 线结扎,观察血流动力学变化。实验组(MI-VA, n=5)即刻分别于降主动脉和右心耳 4-0 Prolene 线双荷包缝合,并分别于荷包中心置入 21 Fr 动脉插管、28 Fr 静脉插管。便携式人工泵肺辅助装置以 0.9%氯化钠盐水预充排气,管钳远端夹闭备用。再次排气后,将降主动脉插管与装置流出道连接,右心房静脉插管与装置流入道连接,血流量 4.0 L/min 运转 12 h,12 h 后处死实验动物。对照组(MI, n=5)仅行前降支近段结扎。

**1.4 血流动力学监测及超声监测** 术中持续监测血流动力学指标,包括血压、心率、静脉压、肺动脉压、肺毛细血管楔压。于术前及心梗后、转流中行经心表超声监测左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)值。

**1.5 CKMB 及 cTnI 检测** 于转流前和转流后每 2 h 采静脉血 2 ml,4℃,15 000 g 离心 10 min,分离血清再次 4℃,15 000 g 离心 10 min,备用。CKMB 及 cTnI 检测:按试剂盒说明进行检测。

**1.6 气体交换效率试验** 动物模型建立后,4.0 L/min 运转,95%氧气 4.0 L/min。于转流前和转流后每 2 h 分别于装置流入道和流出道采血 1 ml,进行血气分析,记录各采样点流入道/流出道血红蛋白(hemoglobin, Hgb)、氧分压(PO<sub>2</sub>)、二氧化碳分压(PCO<sub>2</sub>)、氧饱和度(SO<sub>2</sub>)等。根据以下气体交换指数计算公式,计算气体交换指数,并进行统计分析。

$$TO_2 = 0.134 \times Hgb \times (SoO_2 - SiO_2) + 0.03 \times (PoO_2 - PiO_2) \times Q$$

(注:TO<sub>2</sub>,气体交换指数;Hgb,血红蛋白量;SoO<sub>2</sub>,流出道氧饱和度;SiO<sub>2</sub>,流入道氧饱和度;PoO<sub>2</sub>,流出道氧分压;PiO<sub>2</sub>,流入道氧分压。)

**1.7 统计学分析** 实验数据均以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )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 手术及围术期情况** 两组动物模型建立成功率 100%,前降支近段结扎后,心电图均有明显变化,结扎后给予静脉泵入盐酸肾上腺素 0.03 μg/(kg·min)。实验组均在 10 min 内建立体外循环连

接并开始转流(图1),初始流量( $4.1 \pm 0.6$ ) L/min,转流 12 h 中无室性心律失常事件。对照组实验过程中,5 只动物均出现低血压及室性心律失常等表现,增加盐酸肾上腺素用量至  $0.08 \sim 0.2 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ,间断给予盐酸利多卡因 75 mg 静脉注射,维持血压心律;其中 2 只动物发生不可逆性室颤,经 50 J 心表面除颤、心脏按摩、反复 0.1 mg 盐酸肾上腺素静脉注射,心律未恢复,分别于术后 1 h,2 h 抢救无效死亡。

**2.2 CKMB 及 cTnI 检测结果** 两组动物 CKMB 及 cTnI 术后 4 h 均明显升高,后两组均持续升高,但 MI-VA 组复灌 12 h CKMB ( $35.24 \pm 8.61$ )  $\mu\text{g}/\text{L}$  vs. ( $92.56 \pm 13.5$ )  $\mu\text{g}/\text{L}$  ( $P = 0.007$ );cTnI ( $4.53 \pm 1.28$ )  $\mu\text{g}/\text{L}$  vs. ( $17.34 \pm 4.39$ )  $\mu\text{g}/\text{L}$  ( $P = 0.003$ );均明显低于 MI 组。见图 2 和图 3。

**2.3 超声心动图监测** 术中经心表超声监测,两组 LVEF 在结扎后均有明显下降,后 MI-VA 组逐渐回升稳定,MI 未见明显回升(图 4)。

**2.4 装置氧合性能** MI-VA 人工泵肺辅助装置 12 h 转流中,装置流出道氧饱和度均保持 98% 以上,氧合效率稳定,且游离血红蛋白稳定在较低水平(图 5,图 6)。

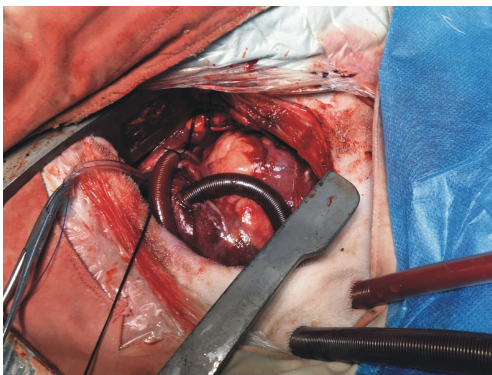


图 1 急性心梗动物模型建立及人工泵肺辅助

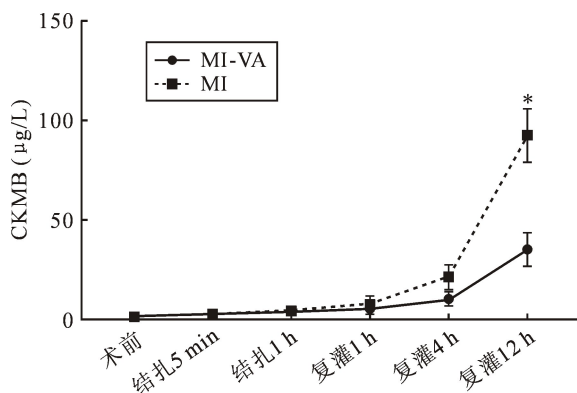


图 2 两组动物术中 CKMB 监测

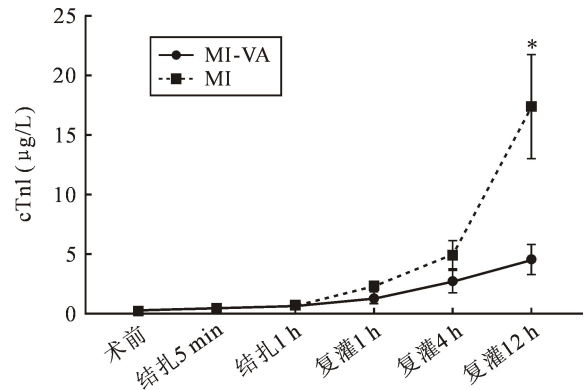


图 3 两组动物术中 cTnI 监测

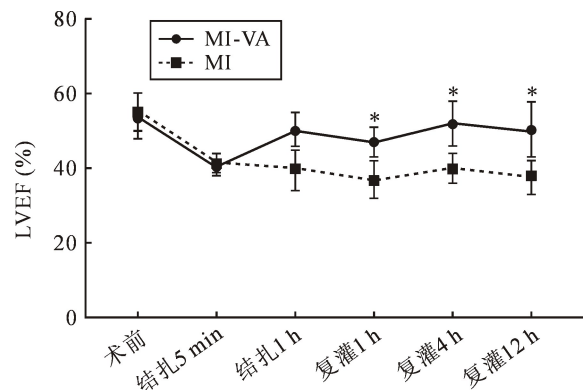


图 4 两组动物术中 LVEF 动态监测

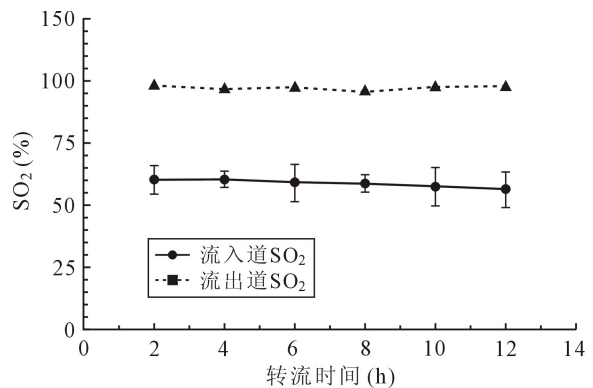


图 5 MI-VA 组氧合性能

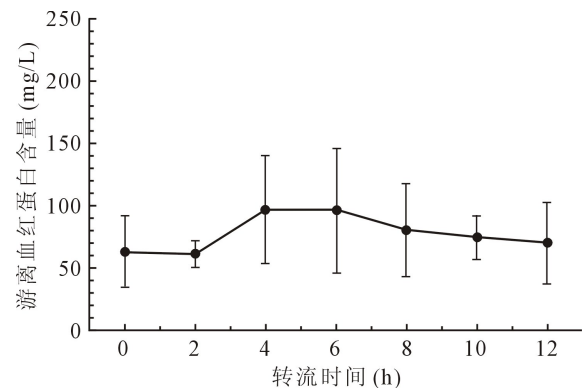


图 6 MI-VA 组游离血红蛋白检测

### 3 讨论

急性心肌梗死导致的心源性休克临床救治成功率低、死亡率高、且预后较差,远期易发生心功能衰竭。且心肌细胞缺乏再生能力,心梗导致的心肌细胞缺血缺氧性损伤和心肌纤维化将改变心室结构并进一步影响心脏功能,影响远期预后<sup>[1]</sup>。尽管近年来急性心肌梗死的诊治手段已取得明显进步,其近期预后有了明显改善,但心源性休克仍是急性心肌梗死患者院内死亡的主要原因。心室辅助是临床治疗心力衰竭的重要手段和方法。左心室循环辅助装置可以通过减少心梗后心肌耗氧量,对缺血心肌负荷卸载,从而减少梗死面积。有研究表明,对急性心梗后衰竭的左心室进行机械辅助循环支持、负荷卸载可有效减少心梗后心肌细胞凋亡、炎症反应和心肌梗死周围缺血区的胶原化面积,从而减轻心梗后心室重构<sup>[4-7]</sup>。但其减少心肌细胞凋亡和减轻心室重构的分子机制尚无研究报道。

在心源性休克早期,循环辅助装置一方面可以挽救患者生命,维持生命体征平稳,另一方面可以有效减轻心脏负荷,让受损心肌充分休息,降低心肌耗氧,缩短心肌顿抑时间,减轻心肌损害。本研究中,两组动物 CKMB 及 cTnI 在缺血术后均明显升高,但 MI-VA 组各时间点 CKMB 及 cTnI 均明显低于 MI 组,也说明了负荷卸载作用可能减轻心肌损害。同时,急性心梗后发生慢性心力衰竭的主要病理基础是心室重构。心室重构发生包括心肌梗死部位坏死心肌膨出和非心肌梗死部位心肌肥大,间质纤维化,心室壁增厚、扩张、变形,收缩和舒张功能减退,导致心力衰竭。本研究术中持续监测血流动力学指标,MI-VA 组转流 12 h 中无室性心律失常事件,血压维持稳定。且超声监测提示,MI-VA 组 LVEF 在负荷卸载后逐渐回升稳定,相比 MI 组有明显差异,均提示负荷卸载作用可能减轻心梗后的心脏功能损害。

在急性心梗时心梗周边区域心肌细胞凋亡及心肌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)异常增多和过度沉积导致的心肌肥厚及心肌纤维化在心室重构的发生发展过程中起着非常重要的作用<sup>[8-9]</sup>。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)主要作用是参与 ECM 的代谢。MMP 活性的调节失控,可导致心肌纤维化、心室重构、心衰等发生<sup>[10-11]</sup>。而循环辅助装置救治模式提高急性心梗心源性休克救治成功率,改善预后,很可能是通过减少心梗周边区域心肌细胞凋亡及纤维化,在一定程度上抑制心梗后心室重构实现的。近年来,多种循环辅助装置

逐渐被应用于急性心梗心源性休克的早期救治。特别是,心肺辅助装置救治心脏骤停等严重的急性心源性休克在临床上已有应用,主要是以 ECMO 技术为基础的心肺复苏(ECMO cardio-pulmonary resuscitation, ECPR)技术,在急性心源性休克患者的急救过程中发挥了巨大作用,为原发病救治争取了时间。由于目前仅在少数医疗机构配置了 ECMO 装备,但有限的临床研究表明,ECPR 技术的应用能够明显提高急性心梗后心源性休克导致的心跳骤停患者的救治成功率<sup>[12-13]</sup>。

ECMO 与体外循环原理类似,可在有效保障循环辅助的同时,提供呼吸支持,是有效的呼吸兼具循环辅助方式。在心源性休克早期救治中,能够明显改善远端组织灌注、提高救治成功率并改善预后。且安装方式采用外周血管插管方式,安装方便,可在较短时间完成安装开始辅助。但目前国内临床应用的 ECMO 装置设备较大、管路繁多,均为床边应用模式,操作相对复杂。本课题组研发的便携式泵肺辅助装置,设备精炼、预充量小、安装简化,并便于随患者转运。可将泵肺辅助救治过程提前至救治现场,提高对急性心肺功能不全患者救治的时效性<sup>[14-15]</sup>。作为新型便携式小型化泵肺辅助装置,本研究实验过程中装置运行平稳,流出道  $SO_2$  在各时间点均保持 98% 以上,氧合指数均在 100 ml/min 以上,提示该装置氧合性能良好,符合临床应用需要。但此自制装置仍需大规模临床研究试验其安全性及有效性。

综上所述,人工泵肺装置早期应用于羊急性心梗模型的救治,能够维持较稳定的血流动力学、减轻心肌损害、改善心室功能。因此,在急性心梗心源性休克的治疗中,早期应用心肺辅助装置,可能会减轻心梗后的心室重构。

### 参考文献:

- [1] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, *et al*. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of america [J]. *Circulation*, 2017, 136(6): e137-e161.
- [2] Kloner RA. Can myocardial infarct size be reduced by mechanically unloading the left ventricle [J]? *Circulation*, 2013, 128(4): 318-321.
- [3] Yan X, Gan Y, Chen H, *et al*. The miRNA expression profile in acute myocardial infarct using sheep model with left ventricular assist device unloading [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 4352450.

(转第 116 页)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.02.14

# 股动脉插管的体外循环与神经系统并发症

## Neurological complications after cardiopulmonary bypass with femoral arterial cannulation

穆祉锬, 杨 昌, 胡义杰

[关键词]: 股动脉插管; 体外循环; 神经系统并发症; 脑卒中

[Key words]: Femoral arterial cannulation; Cardiopulmonary bypass; Neurological complication; Stroke

近年来,以股动脉为主的外周动脉插管建立体外循环技术广泛应用于心血管外科的微创手术、复杂二次开胸手术、心肺辅助操作和困难气道麻醉管理等情况,并取得了良好的临床效果。但其相关并发症,特别是神经系统并发症,逐步引起了人们的关注。本文拟就该问题综述如下。逆行主动脉夹层所致的脑部供血障碍以及主动脉夹层或主动脉瘤手术采用股动脉逆行插管等情况不在本文讨论的范围。

### 1 外周动脉插管体外循环技术逐步发展

随着科学技术和材料工艺的快速发展,以胸腔镜、机器人心脏手术为代表的微创手术和各类胸部小切口的手术成为心脏外科发展的主要趋势。胸壁切口的减小,中心插管的常规体外循环技术,逐步演变为外周动脉插管的周围体外循环技术。此外,外周插管的体外循环技术也广泛应用于难行升主动脉直接插管的患者,如二次开胸、心包腔严重粘连、升主动脉壁异常等。外周血管中的股动脉、髂动脉、锁骨下动脉、腋动脉、肱动脉等动脉插管均有相关文献报道。由于股动脉显露简单方便且血管直径粗大,成为目前临床实践中最常选择的插管部位。即使在体重 15 kg、年龄 6 岁的患儿中,也有常规应用的成功报道<sup>[1]</sup>。

外周插管的体外循环技术的发展经历了三个阶段:①1996 年至 2000 年阶段:新开发的闭式体外循环(Heart-Port)技术,即股动静脉插管、主动脉内球

囊阻断,在大的心脏中心开始尝试。②2001 年至 2010 年阶段:Heart-Port 技术大量应用,但合并主动脉阻断不佳和动脉置管相关并发症,部分中心逐步改为中心插管并升主动脉阻断。③2010 年至今阶段:各类胸壁小切口、胸腔镜、机器人等微创术式和 CT、食道超声等影像学技术不断发展,股动脉插管逆行灌注再次受到大家的关注<sup>[2]</sup>。目前标准的外周插管建立体外循环步骤包括:股动脉插管逆行灌注、股静脉双级管(或颈内静脉和股静脉分别置管上下腔静脉)引流、并 Chitwood 钳升主动脉阻断、主动脉根部灌注心脏停搏液。股动脉插管周围体外循环技术的逐步成熟,反过来也极大的推进了各类微创心脏手术的发展。

### 2 股动脉插管体外循环的相关并发症不容忽视

根据既往的临床经验和文献报道,股动脉插管逆行灌注体外循环的常见主要并发症包括:①主动脉夹层,通常因为股动脉置管过程中暴力操作所致。术前仔细的进行周围血管评估、术中超声指导导丝先进入胸降主动脉、之后在导丝引导下轻柔操作导管进入髂动脉,通常可避免主髂动脉夹层或损伤的发生。②肢体远端缺血或坏死。其临床表现从轻微疼痛的下肢缺血到筋膜室综合征、肢体缺血坏死等严重并发症。术中采用远端动脉置管(股浅动脉或足背动脉)转流的方式,能有效预防术中下肢的缺血。目前也有研究设计带分流口的股动脉插管来保留肢体远端灌注<sup>[3]</sup>。③腹股沟区域神经、淋巴管损伤。采用经皮穿刺插管加 Proglide 缝合装置预制缝线,或小切口仅暴露股动脉前壁而非周围全游离套带等有限区域游离,能显著降低该并发症<sup>[4]</sup>。④其他罕见的并发症,如腹腔动脉或脏器损伤,估计与引导导丝的操作不当有关。除上述并发症外,近年

基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2018ZDXM003)

作者单位:400042 重庆,陆军特色医学中心心脏血管外科(穆祉锬、杨 昌、胡义杰);400038 重庆,陆军军医大学基础医学院三大队 11 中队(穆祉锬)

通讯作者:胡义杰,Email: yijie.hu@yahoo.com

来股动脉插管逆行灌注的体外循环与神经系统并发症间的关系受到广泛关注,但尚缺乏统一认识。

### 3 股动脉插管逆行灌注可能增加神经系统并发症

部分研究认为股动脉插管逆行灌注不增加脑卒中的发生率。Tomislav Mihaljevic 等比较了 759 例不同手术方式的二尖瓣成形手术,发现机器人手术组、右前外侧小切口手术组与标准胸骨正中切口手术组之间,神经系统并发症发生率无显著性差异;分析其可能与术前通过 CT 血管成像和超声排除外周血管粥样硬化性病变患者有关<sup>[5]</sup>。Joseph Lamelas 等回顾 2009 年至 2015 年 2 645 例微创瓣膜手术患者并发症情况,其中 31 例患者(1.17%)出现脑血管并发症。而且股动脉插管逆行灌注的患者中有 1.17%(28/2 400)发生脑卒中,而升主动脉或腋动脉插管逆行灌注者脑卒中发生率为 2.6%(6/245)。由于两组插管方式的病例总数差异太大,其结论的可靠性尚需进一步评价<sup>[6]</sup>。之后数个回顾性和配对对照研究也认为股动脉插管逆行灌注和主动脉顺行灌注策略对脑卒中发生无影响<sup>[7-9]</sup>。但研究中样本总量和经股动脉插管病例总数较小,上述结论仍待明确。

另外,相当数量的研究则显示,股动脉插管逆行灌注体外循环可能影响部分患者的神经系统并发症。James SG 等总结了 2004 年至 2008 年美国胸心外科协会数据库中 28 143 例单纯二尖瓣手术病例治疗,发现微创二尖瓣手术组患者在更低年龄、更少合并症的情况下,其脑卒中的发生率却高于标准胸骨正中切口手术组(1.87% vs. 1.16%)。在排除了不停跳和诱导室颤而非升主动脉阻断的微创病例后,脑卒中的发生率仍然高于标准胸骨正中切口组(1.52% vs. 0.92%)<sup>[10]</sup>。推测微创心脏手术较长的学习曲线、较长的体外循环时间和主动脉阻断时间,可能是脑卒中发生率高的原因。Davy 等荟萃分析了 35 项微创与标准正中切口二尖瓣手术的对比研究,其中微创组脑卒中发生率显著增高(2.1% vs. 1.2%);亚组配对研究结果亦如此(1.9% vs. 0.9%);其中采用主动脉内球囊阻断者,脑卒中风险显著增加<sup>[11]</sup>。但 Filip Casselman 等随访了连续 50 例主动脉内球囊阻断、股动脉插管逆行灌注的二尖瓣手术病例,脑卒中的发生率为 1.4%,与既往报道的文献相近,认为主动脉内球囊阻断不影响脑卒中的发生率<sup>[12]</sup>。Grossi Eugene 等回顾分析了 1995 年至 2007 年 3 180 例单独二尖瓣手术病例,提示逆行灌注是神经系统并发症的高危因素之一。年龄小于 50 岁

时,逆行灌注对神经系统并发症发生无影响,推测可能与较少的动脉粥样硬化斑块负荷有关<sup>[13]</sup>。排除所有主动脉内球囊阻断病例,Michele Murzi 等报道胸部小切口并直接升主动脉阻断的二尖瓣手术 1 632 例,其中脑卒中的发生率为 1.3%(22/1 632),股动脉逆行灌注组的发生率显著高于升主动脉顺行灌注组(3.5% vs. 1.1%);多元回归分析也显示经股动脉插管的逆行灌注是脑卒中发生的独立危险因素(OR = 3.3,  $P = 0.004$ );推测与老年患者较重的动脉粥样硬化斑块负荷有关<sup>[14]</sup>。Kareem Bedeir 等回顾性分析了 2004 年至 2012 年单纯二尖瓣患者术中食道超声严格监测排气的病例,排除了 60 岁以上、非升主动脉阻断、感染性心内膜炎、或其他合并术式等患者,发现与标准升主动脉中心插管相比,股动脉插管逆行灌注组中患者术前基础脑血管疾病、心功能衰竭或房颤比例低,但术后脑卒中发生比例却较高(5.3% vs. 0.6%)。研究结果提示:在排除基础脑血管病变、主动脉内球囊阻断、高龄患者中较重动脉粥样硬化斑块负荷、较长升主动脉阻断和体外循环转流时间以及微创排气干扰等因素下,逆行灌注可能导致主髂动脉血管壁应力发生变化、血管壁结构(包括原来的稳定斑块等)不稳定,导致微小斑块脱落而致脑卒中<sup>[15]</sup>。

需要指出的是,绝大部分回顾性或配对研究中关于神经系统并发症的定义标准并不统一。多数研究采用有临床症状的脑卒中作为观察指标,也有研究采用改良 Rankin 评分、短暂性脑缺血发作等。微小栓子所致的脑血管缺血性改变,可能无近期的临床神经系统表现,但可能出现远期的大脑认知功能障碍。今后综合采用术后早期磁共振弥散加权成像评估脑部微小病灶和临床症状,可能更有助于神经系统并发症的诊断和研究。

### 4 股动脉插管逆行灌注中神经系统并发症的预防

针对上述股动脉插管逆行灌注的体外循环相关神经系统并发症的研究以及可能机制的探讨,推测未来在体外循环的探索方面,特别是神经系统损伤防护应包括以下几个方面:

**4.1 术前充分评估动脉易损病变和股动脉插管逆行灌注所致的应力变化,预判斑块脱落致脑卒中风险,决定微创手术插管的策略。**股动脉插管逆行灌注,导致血流方向从股髂动脉逆行流向降主动脉、主动脉弓,其作用于主动脉壁的应力可能发生变化。特别是在患者个体化的血管解剖结构和扭曲程度的条件下,主动脉壁应力变化的主要部位和趋势尚需

要生物力学分析并结合体外实验予以明确。另一方面,术前可采用正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography-CT, PET-CT)、冠状动脉血管造影、核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 等综合影像学技术,来评价主髂动脉不稳定斑块情况。既往 CT 能反应动脉钙化程度和总体负荷,但不能区分斑块稳定性。PET 和 MRI 在一定程度上,能反映动脉粥样硬化斑块内部组织状态和炎症反应情况,对斑块稳定性的评估具有重要价值<sup>[16]</sup>。后续可以从主髂动脉不稳定斑块负荷多少的角度,评价逆行灌注对血管壁的损伤来分析其是否为脑卒中的高危风险因素。

**4.2 术中严密监测,维持术中良好的脑灌注状态。**通过持续脑氧监测,可准确了解术中脑组织灌注状态。值得注意的是,在股动脉插管逆行灌注的周围体外循环过程中,有创桡动脉测压低于实际中心压力,特别是在升主动脉开放至停机后 20 min 期间(两者压力之差能超过 20 mm Hg)。此时采用心血管活性药物调整血压时,要充分考虑桡动脉有创血压的可靠性,必要时应同步测量袖带血压<sup>[17]</sup>。

**4.3 改进动脉插管部位或装置。**考虑到经股动脉插管逆行灌注对主髂动脉应力和血管壁成分稳定性的影响,有研究建议调整动脉插管位置至升主动脉或腋动脉,有助降低主髂动脉脱落斑块进入脑血管的风险<sup>[15]</sup>。不同的插管设计,能对主动脉及其弓上分支的血流方向、应力分布以及直接微颗粒分布产生显著影响,进而影响脑血管微栓塞发生率和程度<sup>[18-19]</sup>。既往有报道在主动脉夹层的插管方式的选择中,采用经股动脉逆行长插管至降主动脉起始部来模拟中心顺行灌注,不仅能比腋动脉实现较快操作和早期灌注,也避免了远端假腔范围的扩大和主髂动脉假腔内血栓进入脑血管的风险<sup>[20]</sup>。类似的插管材料和技术尚未见于微创心脏外科中应用,仍有待进一步开发和评估。

**4.4 实施主动脑血管防护策略。**值得探索的另一可行性方案为主动脑血管防护,类似近年来微创治疗重度主动脉瓣狭窄时经导管主动脉瓣置入术 (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) 中的脑血管保护装置。TAVI 术中由于主动脉瓣严重钙化、不切除原有钙化瓣膜、新支架瓣膜直接挤压等原因,易导致较高水平脑卒中的发生。采用 Embol-X、Embrella、Sentinel、TriGuard 等多种脑保护装置临时置入后,尽管无高质量的证据显示脑保护装置对临床明显的脑卒中或死亡率有影响,但磁共振弥散加权成像所发现的脑病变数量和体积发生率等均显著

低于无保护组,有可能改善亚临床脑缺血所致远期大脑认知功能<sup>[21-22]</sup>。如前所述,股动脉插管逆行灌注增加脑卒中的主要风险来源于主髂动脉粥样斑块脱落,进入脑血管,采用类似 TAVI 手术中的脑血管保护装置则有可能降低脑卒中或亚临床症状脑血管病变的程度和发生率。

综上所述,目前多数证据表明,在老年患者或者主髂动脉粥样硬化斑块负荷较重者,股动脉插管逆行灌注可能增加脑卒中发生率。充分的术前影像学评估、股动脉插管的改良、术中脑灌注状态监测以及脑血管防护,有可能预防股动脉插管逆行灌注体外循环所致的脑血管不良事件。

## 参考文献:

- [1] Wadhawa VA, Patel KG, Doshi CP, *et al*. Direct femoral cannulation in minimal invasive pediatric cardiac surgery: our experience with midterm result [J]. *Innovations (Phila)*, 2018, 13(4): 300-304.
- [2] Badhwar V. Are we going backwards or forwards in minimally invasive mitral valve surgery? three eras of perfusion strategy [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 27(2): 104-105.
- [3] Marasco SF, Tutungi E, Vallance SA, *et al*. A phase 1 study of a novel bidirectional perfusion cannula in patients undergoing femoral cannulation for cardiac surgery [J]. *Innovations (Phila)*, 2018, 13(2): 97-103.
- [4] Moschovas A, Amorim PA, Nold M, *et al*. Percutaneous cannulation for cardiopulmonary bypass in minimally invasive surgery is associated with reduced groin complications [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017, 25(3): 377-383.
- [5] Mihaljevic T, Jarrett CM, Gillinov AM, *et al*. Robotic repair of posterior mitral valve prolapse versus conventional approaches: potential realized [J]. *J Thoracic Cardiovasc Surg*, 2011, 141(1): 72-80.
- [6] Lamelas J, Williams RF, Mawad M, *et al*. Complications associated with femoral cannulation during minimally invasive cardiac surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(6): 1927-1932.
- [7] Ad N, Holmes SD, Shuman DJ, *et al*. Minimally invasive mitral valve surgery without aortic cross-clamping and with femoral cannulation is not associated with increased risk of stroke compared with traditional mitral valve surgery: a propensity score-matched analysis [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 48(6): 868-872.
- [8] Saadat S, Schultheis M, Azzolini A, *et al*. Femoral cannulation: a safe vascular access option for cardiopulmonary bypass in minimally invasive cardiac surgery [J]. *Perfusion*, 2016, 31(2): 131-134.
- [9] LaPietra A, Santana O, Mihos CG, *et al*. Incidence of cerebrovascular accidents in patients undergoing minimally invasive valve surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(1): 156-160.
- [10] Gammie JS, Zhao Y, Peterson ED, *et al*. J. maxwell chamberlain memorial paper for adult cardiac surgery. less-invasive mitral valve operations: trends and outcomes from the society of thoracic

- surgeons adult cardiac surgery database[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(5): 1401-1408.
- [11] Cheng DC, Martin J, Lal A, *et al*. Minimally invasive versus conventional open mitral valve surgery: a meta-analysis and systematic review[J]. *Innovations (Phila)*, 2011, 6(2): 84-103.
- [12] Casselman F, Aramendi J, Bentala M, *et al*. Endoaortic clamping does not increase the risk of stroke in minimal access mitral valve surgery: a multicenter experience[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(4): 1334-1339.
- [13] Grossi EA, Loulmet DF, Schwartz CF, *et al*. Minimally invasive valve surgery with antegrade perfusion strategy is not associated with increased neurologic complications[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92(4): 1346-1349.
- [14] Murzi M, Cerillo AG, Gasbarri T, *et al*. Antegrade and retrograde perfusion in minimally invasive mitral valve surgery with transthoracic aortic clamping: a single-institution experience with 1632 patients over 12 years[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017, 24(3): 363-368.
- [15] Bedeir K, Reardon M, Ramchandani M, *et al*. Elevated stroke risk associated with femoral artery cannulation during mitral valve surgery[J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 27(2): 97-103.
- [16] Andrews JPM, Fayad ZA, Dweck MR. New methods to image unstable atherosclerotic plaques[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 272: 118-128.
- [17] Nakamura Y, Emmanuel S, Shikata F, *et al*. Pressure difference between radial and femoral artery pressure in minimally invasive cardiac surgery using retrograde perfusion[J]. *Int J Artif Organs*, 2018, 41(10): 635-643.
- [18] Shani L, Cohen O, Beckerman Z, *et al*. A novel emboli protection cannula during cardiac surgery: in vitro results[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(2): 668-675.
- [19] Avrahami I, Dilmoney B, Azuri A, *et al*. Investigation of risks for cerebral embolism associated with the hemodynamics of cardiopulmonary bypass cannula: a numerical model[J]. *Artif Organs*, 2013, 37(10): 857-865.
- [20] Luciani N, Anselmi A, Glieda F, *et al*. Femoral cannulation with long arterial cannula in aortic dissection[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(2): e45-e47.
- [21] Bagur R, Solo K, Alghofaili S, *et al*. Cerebral embolic protection devices during transcatheter aortic valve implantation: systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2017, 48(5): 1306-1315.
- [22] Giustino G, Sorrentino S, Mehran R, *et al*. Cerebral embolic protection during TAVR: a clinical event meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(4): 465-466.
- (收稿日期:2019-01-03)  
(修订日期:2019-01-07)

(上接第 112 页)

- [4] Birks EJ, George RS, Hedger M, *et al*. Reversal of severe heart failure with a continuous-flow left ventricular assist device and pharmacological therapy: a prospective study[J]. *Circulation*, 2011, 123(4): 381-390.
- [5] Frazier OH, Baldwin AC, Demirozu ZT, *et al*. Ventricular reconditioning and pump explantation in patients supported by continuous-flow left ventricular assist devices[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(6): 766-772.
- [6] Canseco DC, Kimura W, Garg S, *et al*. Human ventricular unloading induces cardiomyocyte proliferation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(9): 892-900.
- [7] Goldstein DJ, Maybaum S, MacGillivray TE, *et al*. Young patients with nonischemic cardiomyopathy have higher likelihood of left ventricular recovery during left ventricular assist device support[J]. *J Card Fail*, 2012, 18(5): 392-395.
- [8] Saito S, Toda K, Miyagawa S, *et al*. Hemodynamic changes during left ventricular assist device-off test correlate with the degree of cardiac fibrosis and predict the outcome after device explantation[J]. *J Artif Organs*, 2015, 18(1): 27-34.
- [9] Drakos SG, Kfoury AG, Stehlik J, *et al*. Bridge to recovery: understanding the disconnect between clinical and biological outcomes[J]. *Circulation*, 2012, 126(2): 230-241.
- [10] Drakos SG, Wever-Pinzon O, Selzman CH, *et al*. Magnitude and time course of changes induced by continuous-flow left ventricular assist device unloading in chronic heart failure: insights into cardiac recovery[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(19): 1985-1994.
- [11] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, *et al*. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(1): 1-39.
- [12] Drakos SG, Mehra MR. Clinical myocardial recovery during long-term mechanical support in advanced heart failure: insights into moving the field forward[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35(4): 413-420.
- [13] Diakos NA, Selzman CH, Sachse FB, *et al*. Myocardial atrophy and chronic mechanical unloading of the failing human heart: implications for cardiac assist device-induced myocardial recovery[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(15): 1602-1612.
- [14] Liu Y, Sanchez PG, Wei X, *et al*. Right ventricular unloading and respiratory support with a wearable artificial pump-lung in an ovine model[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33(8): 857-863.
- [15] Wei X, Sanchez PG, Liu Y, *et al*. Mechanical circulatory support of a univentricular fontan circulation with a continuous axial-flow pump in a piglet model[J]. *ASAIO J*, 2015, 61(2): 196-201.
- (收稿日期:2018-11-08)  
(修订日期:2019-01-02)

## · 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.02.15

## 体外循环与红细胞损伤

## Ultrastructural and morphological changes of red blood cells during extracorporeal circulation

邓 丽(综述),刘宏宇(审校)

[关键词]: 体外循环;红细胞;溶血;损伤

[Key words]: Extracorporeal circulation; Red blood cells; Atomic force microscopy; Scanning

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)是一种非生理模式,当血液暴露在“异物表面”或非生理性条件下(机械应力、高温/低温、湍流、气穴等现象)会发生血细胞损伤,最明显的红细胞(red blood cells, RBCs)损伤表现为立即或者延迟性“溶血”,另一种状况就是发生“亚致死性损伤(sublethal red blood cells trauma, SRBCsT)”。溶血导致 RBCs 破碎、数量减少, RBCs 比容降低,携氧量下降,降低组织与细胞的供氧。亚损伤虽然没有导致 RBCs 直接破碎,血红蛋白(hemoglobin, Hb)漏出,但会使 RBCs 变形性降低、携氧能力受到影响,无法顺利通过微毛细管输送氧气,从而影响微循环血供,最终导致低氧、贫血等不良事件。临床上“溶血”容易认知,相关研究较多,但是 SRBCsT 因为辨别困难,目前有关的文献报告较少。

这篇综述主要阐述了目前 PubMed 上可查阅到的相关 SRBCsT 的原因、表现形式、机制,以及如何加强 CPB 期间的血液保护,减少 SRBCsT。

## 1 RBCs 的基本特征

正常的 RBCs 呈双凹圆盘状,直径 6~9  $\mu\text{m}$ ,平均生存周期大约在 100~120 d,数目总量接近血容量的 40%~50%。成熟的 RBCs 没有细胞核,富含 Hb, Hb 是一种含铁的蛋白质,呈红色,它在氧含量高的地方与氧结合,在氧含量低的地方与氧分离,因此 RBCs 具有运输氧气的功能。RBCs 具有变形性,因此可以通过直径 2~3  $\mu\text{m}$  微毛细血管网,从而达到

到输送氧气的目的,另外,还可运送部分二氧化碳。此外, RBCs 还因其变形性和聚集性可以在血管内维持适度的血黏度保持正常的血流动力学。

## 2 SRBCsT ——溶血

**2.1 溶血的原因** CPB/体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)期间的机械应力可以导致 RBCs 发生立即或者延迟性溶血, Hb 从破损或者过度伸展的细胞中释放出来。溶血的程度与剪切力的大小和暴露时间呈正相关<sup>[1]</sup>。

泵头是最主要的致损因素之一。精细调节滚压泵的松紧度对于减少溶血至关重要。使用辅助校对装置可以提高校对的精准度,降低溶血的发生率<sup>[2]</sup>。关于哪种泵头(离心泵还是滚压泵?)对减少溶血更加有利,目前还处在争议之中。研究显示在关于溶血指标以及炎症方面二者没有明显的区别<sup>[3]</sup>, Meta 分析也证实两种泵头在血流动力学、出血量、输血量、神经系统预后以及死亡率方面并没有差别<sup>[4]</sup>。结合有关文献内容可以总结出在常规的 CPB 手术中,二者并没有明显的区别。但是在长时间的机械辅助中,例如 ECMO 或者心室辅助装置(ventricular assist device, VAD),离心泵的优势更优于滚压泵<sup>[5]</sup>。

湍流、气血接触、过度的负压(负压静脉引流装置、左右心吸引等)吸引是导致严重溶血的另一主要因素。文献报告负压达到 -70 mm Hg 就可以导致血管塌陷,气栓形成,血液滞留,但是如果低于 -40 mm Hg 就不会引起气栓形成与血流动力学障碍,因此被认为是安全的<sup>[6]</sup>。湍流可以同样导致溶血和 SRBCsT,湍流的速度越大,血液的破坏情况越重<sup>[7]</sup>。

其它的 CPB 组件(管路、接头、动静脉插管、储血槽、氧合器)以及自体血回输、CPB 期间的生理以及内环境变化等都或多或少的的影响 RBCs 的完整性。

基金项目: 国家临床重点专科建设项目

作者单位: 150000 哈尔滨, 哈尔滨医科大学附属第一医院心血管外科

通讯作者: 刘宏宇, Email: hyliu1963@163.com

**2.2 溶血的临床危害** 血浆游离血红蛋白 (plasma free hemoglobin, PFHb) 浓度一直被认为是评价溶血的经典指标。此外,平均血红蛋白浓度也用于评价溶血。PFHb 和亚铁血红素通过破裂的 RBCs 膜进入循环系统,导致不良的事件发生,例如黄疸、高胆红素血症、贫血、血尿、肾功能不全等。血尿通常是临床上最常见的溶血症状,高胆红素血症与 CPB 术后高死亡率密不可分。PFHb 通过与一氧化氮 (nitric oxide, NO) 结合对心血管系统产生毒性反应,值得一提的是,应用吸入 NO 疗法并不能减轻溶血<sup>[8]</sup>。除此之外,溶血和 PFHb 的释放加速了硝普钠中氰化物的释放,增加了氰化物中毒的风险<sup>[9]</sup>,同时也加剧了 RBCs 的聚集性从而导致血液高凝、纤维蛋白原沉积、血小板的激活与聚集、血管内血栓形成、出血以及神经系统并发症(卒中、意识障碍等)。

### 3 SRBCsT--亚损伤

CPB 下 RBCs 亚损伤可以表现为 RBCs 变形性的降低、表面电荷的改变、RBCs 脆性和聚集性增加、RBCs 形态发生变化以及细胞生存周期缩短。Dr. Galletti 是第一个提出 RBCs 亚损伤概念的人,他观察到 CPB 下 RBCs 的寿命缩短,贫血发生,有可以导致溶血的因素都可以使 RBCs 发生亚损伤,除此之外,还有发现 CPB 相关的氧化应激在 RBCs 亚损伤中也扮演了重要角色。

**3.1 CPB 增加氧化应激反应** CPB 下心脏手术可以导致氧化应激反应增强、氧自由基增加。心脏术后患者体内血液中氧化物和抗氧化物含量的变化直接证实了氧化应激反应与心肌缺血--再灌注损伤之间的关系,氧化应激反应的增加显著影响相关的临床预后,因此应尽可能缩短主动脉的阻断时间<sup>[10]</sup>。García J<sup>[11]</sup> 团队也认为主动脉的阻断时间以及手术的类型直接与血液中的氧化应激反应呈正相关。McDonald<sup>[12]</sup> 完整的叙述了 CPB 心脏手术、血液透析、ECMO 等由于氧化应激的增加而打破氧化还原反应之间的平衡,最终损伤细胞的脂质、蛋白以及 DNA。

**3.2 氧化应激导致 RBCs 凋亡与细胞结构损伤** 氧化应激可以触发 RBCs 凋亡<sup>[13]</sup>。Olszewska M 团队的体外实验证实氧化应激可以导致 RBCs 膜骨架蛋白的损伤,从而影响 RBCs 膜蛋白骨架的结构<sup>[14]</sup>。RBCs 内高氧使氧合 Hb 变为高铁 Hb, RBCs 膜表面的多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化,脂肪链断裂交联,膜流动性降低。另外,氧化应激会引起 band3 等相关膜蛋白的损伤,包括抗原位点的暴露、钙离子

超载、钾离子的外流、细胞膜的肿胀破裂从而导致 RBCs 的凋亡以及结构损伤<sup>[15]</sup>。

### 4 SRBCsT 导致 RBCs 功能改变

**4.1 SRBCsT 导致 RBCs 变形性降低** RBCs 的变形性是 RBCs 的一个非常重要功能,它使得 RBCs 可以通过直径只有 2~3  $\mu\text{m}$  的微毛细血管,为组织提供足够的氧气、营养物质以及运走代谢废物。CPB 下血液流经不同材质、直径的人工管路和氧合器,经过滚压泵的挤压以及负压抽吸等,都会产生血液涡流,对 RBCs 产生剪切应力,使 RBCs 变形性下降、黏附性增加。虽然亚损伤细胞可以早期的被脾脏识别清除,但有时候一些异常的细胞也会逃脱掉。Ekeström S 等人虽发现了 CPB 下 RBCs 变形性明显降低,但是仍不能明确 RBCs 变形性与 CPB 时间和过程的关系。此外,CPB 低温、血液稀释和机械应力是导致变形性降低的主要因素,特别是在主动脉手术或者婴幼儿深低温手术中<sup>[16]</sup>。另外,也有人认为心脏病患者术后 RBCs 的变形性改变与输入异体血制品有关,而且呈现剂量依赖性,而输入自体血没有影响 RBCs 的变形性或者是聚集性<sup>[17]</sup>。

**4.2 SRBCsT 导致 RBCs 聚集性改变** RBCs 聚集性是反应 RBCs 结合在一起的能力,研究显示不论是在低流量和低水平的溶血条件下还是高剪切力下, RBCs 的聚集性都会增高<sup>[18]</sup>。大分子交联、RBCs 表面电荷的改变、剪切应力、纤维蛋白原和血浆中的其它大分子蛋白、感染、炎症以及其它非生理条件的改变也会影响聚集性。Gu YJ 等证实了经历 CPB 患者的血浆蛋白浓度的稀释明显降低了 RBCs 的聚集性<sup>[19]</sup>。值得一提的是:在体外储存的 RBCs 中加入新鲜血浆不能降低 RBCs 的聚集性<sup>[19]</sup>,其原因有待于进一步研究。

**4.3 SRBCsT 导致 RBCs 机械脆性增加** RBCs 机械脆性 (mechanical fragility, MF) 是评价 RBCs 膜健康程度的重要指标, MF 越高, RBCs 越容易发生溶血。MF 与年龄、疾病状态以及性别等因素有关。新生儿的 MF 要高于成年人<sup>[20]</sup>,这就解释了为什么在离心泵支持的婴幼儿 ECMO 中溶血的发生率要高,更多的出现高胆红素血症。此外,女性的 MF 要高于男性;与绝经前期的女性相对应年龄的男性相比,女性 RBCs 对机械应力更加敏感,更容易发生溶血<sup>[21]</sup>。

**4.4 SRBCsT 导致 RBCs 形态的改变** Kamada T 等发现经历 CPB 的患者 RBCs 出现了锯齿状改变,而这种改变跟游离脂肪酸的增多有关,该研究小组认为在开胸 CPB 手术中维持足够的血浆蛋白浓度对

于预防 RBCs 锯齿样改变有着重要的意义<sup>[22]</sup>。

**4.5 SRBCsT 对血小板的影响** 与其它因素(例如胶原蛋白、纤维蛋白原、或者二磷酸腺苷)相比,剪切力是一种非常强有力的激活血小板的因素,当剪切力达到 8 Pa 足可以引起血小板的激活、黏附以及聚集<sup>[23]</sup>。血小板激活分泌了一些增加细胞膜表面静电荷的吸附能力的物质,从而引起了 RBCs 的聚集。

## 5 怎样减少 RBCs 损伤

**5.1 药物** 研究证实药物减轻 RBCs 损伤方面存在益处,在氧化应激过程中,利多卡因可以抑制 RBCs 内钾离子外流和溶血<sup>[24]</sup>;吸入 NO 可以通过抑制 K<sup>+</sup> 外流来保护 RBCs 免遭 SRBCsT<sup>[25]</sup>;血中加入甘油三亚油酸酯可能改善 CPB 中 RBCs 的变形性<sup>[26]</sup>。此外,辛伐他丁、聚乙二醇、褪黑素、异克舒令等药物也都有对 RBCs 保护存在益处。

此外,CPB 的预充策略也是比较重要的,在 CPB 的预充液里添加白蛋白可以改善患者的微循环,预防 RBCs 锯齿样改变<sup>[27]</sup>。Sümpelmann R 认为 CPB 或者 cell saver 自体血液回收的患者通过改良预充胶体液成分(4%白蛋白,6%的羟乙基淀粉以及正常的生理盐水)或者 cell saver 洗涤液可以很明显的降低机械性溶血的程度。CPB 下严重溶血可以使用血浆置换来预防溶血诱导的急性肾损伤<sup>[28]</sup>。使用碳酸氢钠、碱化尿液也可以预防和减轻由 PF-Hb 导致的肾脏损伤。硒、维生素 C、维生素 E、锌、半胱氨酸以及谷氨酸盐等抗氧化物质都可以有效减少氧化物质的生成,从而减轻氧化应激反应<sup>[12]</sup>。最近还有文献报道远端的缺血预处理也可以减轻 CPB 下氧化应激反应<sup>[29]</sup>。

**5.2 合理的负压与 CPB 管理** 很多 RBCs 机械性损伤是由过度的负压吸引造成的。负压低于 -40 mm Hg 被认为是安全可靠的,既可以保证引流,又不会引起明显的溶血和微气栓。不同的吸血设备也同样会影响溶血的程度和 MF,持续吸引压力装置通过自动调节负压大小可能有助于减少溶血的程度。另外,保持合理的流量、泵速、RBCs 比容(HCT 0.20~0.30)也是非常重要的,这样既能保证氧供又能预防 RBCs 过度破坏<sup>[3]</sup>。

**5.3 提高体外设备和管路的生物相容性** 良好的血液生物相容性可以避免抗凝血系统的过度激活,有利于保护血细胞。很多涂层技术[ poly-2-methoxyethylacrylate(PMEA), Heparin-coated, Albumin-coated, Senko E-Ternal Coating<sup>TM</sup> 等]都被临床证实有效,能够减轻 CPB 过程中的炎症反应<sup>[30]</sup>。但是,

目前为止关于哪种涂层技术更好,仍没有统一论。随着技术的发展,越来越多的新型涂层技术出现,目前有文献称直接凝血酶抑制剂与聚氨酯结合作为非血栓形成表面涂层材料用于 CPB 设备有很好的实验结果,但临床应用前景仍有待于进一步观察。

## 6 结论

综上所述,虽然笔者对 CPB 下溶血和 RBCs 亚损伤有了一定认识,但仍不充分,溶血相关的 PFHb 毒性、亚损伤所带来贫血、异体血使用增加、微循环灌注不足,组织乏氧等问题影响着患者的预后。血液保护仍是现阶段每一位灌注师和外科医生所要共同面临的问题。提高体外设备耗材与血液之间的生物相容性,维持一个合理的血液流变学、加强围 CPB 期间的血液管理方案、缩短 CPB 时间仍是现阶段减少 RBCs 损伤的最有效方法。

## 参考文献:

- [1] Vieira Junior FU, Antunes N, Vieira RW, *et al*. Hemolysis in extracorporeal circulation: relationship between time and procedures[J]. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2012, 27(4): 535-541.
- [2] Vieira FU Jr, Dantas de Medeiros J Jr, Antunes N, *et al*. Auxiliary device for calibration of roller pumps: development and experimental results[J]. Perfusion, 2012, 27(6): 512-519.
- [3] Passaroni AC, Felicio ML, Campos NLKL, *et al*. Hemolysis and inflammatory response to extracorporeal circulation during on-pump CABG: Comparison between roller and centrifugal pump systems[J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2018, 33(1): 64-71.
- [4] Saczkowski R, Maklin M, Mesana T, *et al*. Centrifugal pump and roller pump in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Artif Organs, 2012, 36(8): 668-676.
- [5] Barrett CS, Jagers JJ, Cook EF, *et al*. Outcomes of neonates undergoing extracorporeal membrane oxygenation support using centrifugal versus roller blood pumps[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 94(5): 1635-1641.
- [6] Cirri S, Negri L, Babbini M, *et al*. Haemolysis due to active venous drainage during cardiopulmonary bypass: comparison of two different techniques[J]. Perfusion, 2001, 16(4): 313-318.
- [7] Ozturk M, O'Rear EA, Papavassiliou DV, *et al*. Hemolysis related to turbulent eddy size distributions using comparisons of experiments to computations[J]. Artif Organs, 2015, 39(12): E227-39.
- [8] Bockeria LA, Kupryashov AA. eComment. Haemolysis in cardiac surgery: a well-known problem with no solution[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2014, 19(2): 188.
- [9] chumakova SP, Urazova OI, NovitskiiVV, *et al*. The pathogenesis factors of intraoperative hemolysis in cardiac surgery[J]. Patol Fiziol Eksp Ter, 2011, (4): 22-28.
- [10] Zakkar M, Guida G, Suleiman MS, *et al*. Cardiopulmonary bypass and oxidative stress[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 189863.

- [11] García-de-la-Asunción J, Pastor E, Perez-Griera J, *et al*. Oxidative stress injury after on-pump cardiac surgery: effects of aortic cross clamp time and type of surgery[J]. *Redox Rep*, 2013, 18(5): 193-199.
- [12] McDonald CI, Fraser JF, Coombes JS, *et al*. Oxidative stress during extracorporeal circulation[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 46(6): 937-943.
- [13] Lang F, Abed M, Lang E, *et al*. Oxidative stress and suicidal erythrocyte death[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(1): 138-153.
- [14] Olszewska M, Wiatrow J, Bober J, *et al*. Oxidative stress modulates the organization of erythrocyte membrane cytoskeleton[J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2012, 66: 534-542.
- [15] Rifkind JM, Nagababu E. Hemoglobin redox reactions and red blood cell aging[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(17): 2274-2283.
- [16] Ricci Z, Pezzella C, Romagnoli S, *et al*. High levels of free haemoglobin in neonates and infants undergoing surgery on cardiopulmonary bypass[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 19(2): 183-187.
- [17] Salaria ON, Barodka VM, Hogue CW, *et al*. Impaired red blood cell deformability after transfusion of stored allogeneic blood but not autologous salvaged blood in cardiac surgery patients[J]. *Anesth Analg*, 2014, 118(6): 1179-1187.
- [18] Lee H, Lee K, Lee BK, *et al*. Effect of shear-induced platelet activation on red blood cell aggregation[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2017, 66(2): 97-104.
- [19] Sheremet'ev YA, Popovicheva AN, Rogozin MM, *et al*. Aggregation of metabolically depleted human erythrocytes[J]. *Tsitologiya*, 2016, 58(1): 30-34.
- [20] Böhler T, Leo A, Stadler A, Linderkamp O. Mechanical fragility of erythrocyte membrane in neonates and adults[J]. *Pediatr Res*, 1992, 32(1): 92-96.
- [21] Kameneva MV, Watach MJ, Borovetz HS. Gender difference in rheologic properties of blood and risk of cardiovascular diseases[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 1999, 21(3-4): 357-363.
- [22] Kamada T, McMillan DE, Sternlieb JJ, *et al*. Albumin prevents erythrocyte crenation in patients undergoing extracorporeal circulation[J]. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988, 22(2): 155-158.
- [23] Ng YC, Namgung B, Leo HL, *et al*. Erythrocyte aggregation may promote uneven spatial distribution of NO/O<sub>2</sub> in the downstream vessel of arteriolar bifurcations[J]. *J Biomech*, 2016, 49(11): 2241-2248.
- [24] Tang YZ, Liu ZQ, Wu D. Lidocaine: an inhibitor in the free-radical-induced hemolysis of erythrocytes[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2009, 23(2): 81-86.
- [25] Baskurt OK, Ulker P, Meiselman HJ. Nitric oxide, erythrocytes and exercise[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2011, 49(1-4): 175-181.
- [26] Tsai SK, Chan P, Lee TY, *et al*. Trilinolein improves erythrocyte deformability during cardiopulmonary bypass. *Br J Clin Pharmacol*, 1994, 37(5): 457-459.
- [27] Kapoor PM, Narula J, Chowdhury UK, *et al*. Serum albumin perturbations in cyanotics after cardiac surgery: Patterns and predictions[J]. *Ann Card Anaesth*, 2016, 19(2): 300-305.
- [28] Hei FI, Irou Sy, Ma J. Plasma exchange during cardiopulmonary bypass in patients with severe hemolysis in cardiac surgery[J]. *ASAIO J*, 2009, 55(1): 78-82.
- [29] Arvola O, Haapanen H, Herajärvi J, *et al*. Remote ischemic preconditioning attenuates oxidative stress during cardiopulmonary bypass[J]. *Heart Surg Forum*, 2016, 19(4): E192-197.
- [30] Hosoyama K, Ito K, Kawamoto S, *et al*. Poly-2-methoxyethylacrylate-coated cardiopulmonary bypass circuit can reduce transfusion of platelet products compared to heparin-coated circuit during aortic arch surgery[J]. *J Artif Organs*, 2016, 19(3): 233-240.

(收稿日期:2018-01-05)

(修订日期:2018-01-30)

(上接 86 第页)

- [8] Chan V, Chu MWA, Leong-Poi H, *et al*. Randomised trial of mitral valve repair with leaflet resection versus leaflet preservation on functional mitral stenosis (the CAMRA cardioLink-2 trial) [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(5): e015032.
- [9] Chan V, Mesana T, Verma S. Functional mitral stenosis following mitral valve repair[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2017, 32(2): 161-165.
- [10] Pourafkari L, Baghbani-Oskouei A, Toufan M, *et al*. Hypoplastic posterior mitral valve leaflet: a case report and review of the literature[J]. *Echocardiography*, 2018, 35(7): 1052-1055.
- [11] Tajima K, Honda K, Yuzaki M, *et al*. Congenital mitral regurgitation with down syndrome[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2018, 26(2): 139-141.
- [12] Ballocca F, Meier LM, Ladha K, *et al*. Validation of quantitative 3-dimensional transesophageal echocardiography mitral valve analysis using stereoscopic display [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33(3): 732-741.
- [13] Ramsdell G, Davies S, Ailawadi G, *et al*. An unusual appearance of a large mitral valve cleft within a prolapsing segment diagnosed by three-dimensional transesophageal echocardiography [J]. *Echocardiography*, 2018, 35(12): 2124-2126.
- [14] Pardi MM, Pomerantzeff PMA, Sampaio RO, *et al*. Relation of mitral valve morphology to surgical repair results in patients with mitral valve prolapse: a three-dimensional transesophageal echocardiography study[J]. *Echocardiography*, 2018, 35(9): 1342-1350.
- [15] Lee AP, Jin CN, Fan Y, *et al*. Functional implication of mitral annular disjunction in mitral valve prolapse: a quantitative dynamic 3d echocardiographic study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(12): 1424-1433.
- [16] Berdejo J, Shiota M, Mihara H, *et al*. Vena contracta analysis by color doppler three-dimensional transesophageal echocardiography shows geometrical differences between prolapse and pseudoprolapse in eccentric mitral regurgitation [J]. *Echocardiography*, 2017, 34(5): 683-689.

(收稿日期:2018-11-19)

(修订日期:2019-01-31)

## · 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.02.16

## 纤维蛋白原在体外循环中血液保护的应用

## Application of fibrinogen in blood conservation during cardiopulmonary bypass

孙俊娜, 秦美玉, 郑东友

[关键词]: 体外循环; 术后出血; 纤维蛋白原; 血液保护

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Postoperative bleeding; Fibrinogen; Blood conservation

## 1 血液保护的发展史

血液保护是伴随体外循环技术产生的一种临床治疗策略。血液保护是改良各种设施、应用各种血液保护的药物及人工血液等方法,减少出血,最低限度的减少同种异体输血,节约血液资源。由于心外科手术中体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)对血小板、凝血因子的稀释、机械损伤及消耗,纤溶系统的激活,再加上手术部位的特殊性,术后出血难以控制,使心血管外科手术对异体输血十分依赖。血液保护作为心脏手术成功的基础之一,越来越引起人们的关注。

在过去的几十年里,自体的血液保护技术和抗纤溶蛋白药物的使用,虽然在围术期血液保护取得了很大的成果,但是 CPB 术后严重出血仍不能避免,在心脏手术患者中异体输血的比例仍旧很高<sup>[1]</sup>。异体输血不仅是心脏手术后短期及长期发病率和死亡率的独立危险因素,而且异体输血可引起感染、输血相关性肺炎、免疫损害等并发症<sup>[2-3]</sup>。减少围术期血制品的应用可以减少输血不良反应,改善患者预后,降低术后不良事件的发生率以及缩短住院时间,也可减小患者的经济负担<sup>[2]</sup>。因此,在围手术期综合利用各种血液保护措施,尽可能减少血细胞损伤,减少术后出血及异体输血成为如今 CPB 心脏手术的目标。

心脏外科手术各种血液保护措施如下:

术前措施:①术前病史以及药物的控制,如贫血患者可适当给予促红细胞生成素及合理停用抗凝抗血小板药物;②术前预存式自体输血。

术中措施:①术中血液稀释和自体输血,或术中血液回收和自体输血;②“血液麻醉”药物,如纤溶酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、凝血酶抑制剂及血小板抑制剂;③超滤技术的应用;④精细的外科手术及止血技术。

术后措施:①成分输血;②抗纤溶治疗;③重组人凝血因子;④患者血液管理。

## 2 纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)血液保护的概念

FIB 是由肝脏合成的血浆中含量最高的凝血因子,是形成稳定血凝块重要的结构组成。在凝血过程中 FIB 由凝血酶酶解生成单体蛋白质,随后聚合形成纤维蛋白链。FIB 也促进血小板聚集结合糖蛋白 IIb/IIIa 受体,这些血小板使得纤维蛋白链中的血凝块变得更紧密,强度增加。在大量出血过程中,包括血小板在内的凝血因子, FIB 最先被消耗并且是最早达到临界值的凝血因子<sup>[5-6]</sup>,表明它在凝固过程中的重要性。低 FIB 血症是血凝块强度不够和术后以及围术期出血的重要因素,有研究报道 FIB 水平正常时可明显减少出血和异体输血,并可获得满意的止血效果<sup>[5,7-8]</sup>。

目前,对于术后大出血的处理主要以提高凝血功能和减少出血为目的,如输注新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP),血小板以及冷沉淀(cryoprecipitate, CRYO)等促凝血制品<sup>[4,7]</sup>。FFP 是心脏手术中使用最为广泛的促凝血制品,目的是为了纠正因凝血因子以及 FIB 减少所导致的凝血功能紊乱<sup>[4,7,9-10]</sup>。有研究显示需要大约 30 ml/kg 的 FFP 才能完全纠正所有凝血因子出现的问题<sup>[9]</sup>,且 FFP 里 FIB 的量仅为 2 g/L<sup>[8,11]</sup>,为达到有效的 FIB 浓度势必会过度容量负荷,进一步因稀释血液而加重凝血功能的障碍<sup>[8,10]</sup>。冷沉淀剂提供了更为浓缩的 FIB(每 10 ml 大约 150~250 mg),但应用的不规范

作者单位: 150081 哈尔滨, 哈尔滨医科大学附属第二医院麻醉科[孙俊娜(研究生), 秦美玉(研究生), 郑东友]

通讯作者: 郑东友, Email: zhengdongyou2006@126.com

和安全问题限制了其使用<sup>[4,8,10-11]</sup>。在这方面,经巴氏消毒的 FIB 制剂更受欢迎,满足低容量需求(50 ml 中 2 g),制剂无免疫补体成分及炎性介质,低传染性风险,避免了因输血导致的各种不良并发症,达到了目标浓度且负荷量远远小于血浆,是质量较高的血液制品<sup>[4,6-7,10]</sup>。采用高浓度的 FIB 可以大大减低甚至避免因输注大量血浆带来的副作用,特别是对低体重婴幼儿患者带来巨大好处,避免因输注大量血浆导致的患儿容量过负荷及血液中有有效凝血物质的稀释。

### 3 FIB 使用现状

FIB 是纤维蛋白的前体,足够的 FIB 水平是形成有效凝血的基本要求,通过额外补充 FIB,经凝血酶酶解成纤维蛋白,纤维蛋白聚合形成坚实的凝血块<sup>[12]</sup>。在临床获得性出血患者中,许多研究表明了 FIB 在止血过程中的重要性,且被许多研究者推荐为止血及减少同种异体输血的一线方案<sup>[4,7-8,11]</sup>。近年来在心外科手术中注重对凝血功能的床旁即时凝血监测,血栓弹力图及旋转式血栓弹力计(rotary thrombolometer, ROTEM)的应用,为指导围术期输血及 FIB 的应用提供了有利的条件<sup>[13]</sup>。鉴于其更全面的表现 FIB 的潜在功能以及较短的周转时间,有研究者主张利用围手术期即时凝血监测替代传统的 Cluss 方法<sup>[13]</sup>。从许多补充 FIB 疗效的报告中得出输 FIB 止血的治疗方法是一种替代传统输血的可行方案<sup>[4,7,14]</sup>。

注射用 FIB 在不同国家政策许可程度上存在差异,到目前为止,在奥地利,巴西, FIB 制剂得到广泛的认可<sup>[12]</sup>;在德国,匈牙利,荷兰,葡萄牙,罗马尼亚,瑞士等国家 FIB 的补充是控制出血的标准治疗之一<sup>[12]</sup>;然而,在英国和美国,浓缩 FIB 只有在先天性缺陷患者才会被批准使用,在心外科手术术后出血的控制上临床医生仍依赖 FFP 及 CRYO<sup>[4,12]</sup>。虽然 FIB 在心脏外科手术患者中使用逐渐增多,但仍然是目前的研究热点。因其无明确适应证或用药原则,且不同医生对用药标准认识有很大差异,使其在临床使用、特别在替代输血治疗上的有效性及必要性存在一定的争议。

**3.1 FIB 在 CPB 术前的应用研究** 人们早期想通过患者术前 FIB 水平实现对术后出血评估。有多项研究已经证实患者术前血浆 FIB 水平是预测术后出血的独立因素,但是术前预防性应用纤维蛋白原的临界值以及目标值尚未确定<sup>[15-17]</sup>。Ranucci 分析了来自 4 个不同的研究的 2 154 名患者检索数据,目

的在于确定心脏外科手术患者的术前 FIB 水平与术后出血发生的相关性。在临界值为 3.8 g/L 时补充 FIB 会导致 52% 的患者不适当的治疗,临界值 3 g/L 为 20%,临界值 2.5 g/L 为 4%,结论认为预防性的给予 FIB 在术前血浆 FIB < 2.5 g/L 的患者中应用更为合理,并且认为患者术前血浆 FIB 水平对术后严重出血的预测性较差<sup>[17]</sup>。在用量方面研究中,近年 Jeppsson 等研究发现,术前给予 2 g 注射用 FIB 对 CPB 下心脏外科手术患者术后出血及对异体输血量没有明显影响<sup>[18]</sup>。

综合研究表明,尽管心脏外科手术患者术前低血浆 FIB 水平可能对术后严重出血发生影响,但并不是对术后出血产生影响的唯一因素。尽管早期大家对术前凝血指标有很高的期待,但大量研究证明用术前 FIB 水平预测心脏手术后出血的能力较低<sup>[17-18]</sup>。基于术前 FIB 的补充策略会导致不适当的治疗超过 80%,所以暂不支持根据术前 FIB 水平进行预防性输注,仅限于存在术前有较高出血风险及严重的低 FIB 血症的患者中应用<sup>[16,18-19]</sup>。

**3.2 FIB 在 CPB 术后的应用研究** 长时间 CPB 后相关的病症(例如,血液稀释,体温过低,血小板功能障碍和纤维蛋白溶解)损害 FIB 水平、功能和凝块的稳定性<sup>[13]</sup>。近些年越来越多的研究发现患者在 CPB 术后血浆 FIB 水平对术后出血的预测及减少同种异体输血方面更加敏感<sup>[18,20-21]</sup>。CPB 后除了血小板治疗外,血浆治疗非常重要,而血浆治疗中最有效的是补充 FIB 成分。对于血红蛋白浓度尚可,且已经给予血小板治疗后仍出血的患者,输注大量的血浆,反而使参与凝血的物质被稀释,导致凝血监测的指标更差,未起到应有的作用。因此,在围术期完善有效且有针对性的血液保护策略则更显重要,这就使得 FIB 的输注成为必要。

有研究显示血浆 FIB 浓度于 CPB 结束时,相对于术前水平减少 34%~42%<sup>[22]</sup>。心脏手术 CPB 后,由于血液稀释和消耗,常常会出现低血小板血症与低纤维蛋白血症引起的凝血功能障碍,正常的凝块是由血小板和 FIB 组成的。经研究证实 FIB 减少比凝血酶生成减少和血小板减少对凝血块强度减弱的影响更加明显(与基线相比,分别为减少 38%、7% 和 27%),证实了 FIB 稳定凝血块强度的重要性<sup>[23]</sup>。2007 年,Velik-Salchner C 与其同事从事的一项动物研究表明,给予血小板减少的实验猪以 FIB 或浓缩血小板后,根据 TGE 显示补充 FIB 组对血凝块强度的影响明显优于补充血小板组,而且输血和出血量也更低。证明了 FIB 的补充可以弥补低血小板血症

引起的出血,然而在该项研究中 FIB 剂量却极高(250 mg/kg)<sup>[24]</sup>。最近 Ranucci 等研究了 CPB 后稀释性低血小板症患者出血以及同种异体输血需求与 FIB 浓度的关系,通过对 445 名患者的研究,血小板浓度 $<100\times 10^9/L$ ,根据 FIB 的浓度 1.7 g/L、2.15 g/L、2.80 g/L 分为三组,得出 FIB 在 2.4 g/L 的水平补偿了血小板减少所致的血凝块强度的下降<sup>[25]</sup>。该研究并未涉及外源性 FIB 的补充仅是简单地提出假设,进一步确认在血小板减少的患者中补充 FIB 可能是一种有效的止血方法并且避免浓缩血小板以及血浆的输注。

关于临界值和目标值的研究,最新的一个大样本回顾性研究调查了包括 2 800 名接受心脏手术的成人患者的数据。在到达重症监护室时,获得了标准的凝固参数,包括血浆 FIB 水平。严重出血被定义为胸腔引流量大于 1 000 ml/12 h, FIB 1.15 g/L 的截止值为 50%,并可作为 FIB 补充的临界值, FIB 目标值为 2.80 g/L(对大出血 98%的阴性预测值)。在活动性出血的患者中, FIB 的临界值和目标值分别增加到 2.15 g/L 和 3.75 g/L<sup>[26]</sup>。Keyvan 在另一组大样本回顾性分析中,患者分为低 FIB( $<2.0$  g/L)和正常 FIB( $>2.0$  g/L)组,以评估低 FIB 水平和大容量红细胞输血之间的独立关系。以 2.0 g/L 级,敏感性为 50%,特异性为 60%,低于 2.0 g/L 时会使输入的红细胞量增多<sup>[27]</sup>。该两项研究虽然验证了术后低 FIB 可以预测术后 12 h 出血增多并增加术后异体输血量,但是其也存在了一定的局限。首先,即使结果表明 FIB 本身是术后止血的一个限制因素,但这项研究并不能证明其因果关系。并且此两项研究均是单一中心的实验,结果的可归纳性需要在更大的多中心研究中得到证实。鉴于上述局限性,该结论仅限于观察低 FIB 水平作为决定因素和确定合理的触发和目标值的潜在作用。因此,应该通过适当的前瞻性试验来验证所确定的临界值和目标值。

为了更深入的研究 CPB 术后低 FIB 水平与术后出血和输血的相关性,多项研究对 CPB 患者采取靶向治疗:有目的地补充 FIB 治疗,观察凝血功能恢复情况,能否避免或减少同种异体血浆的应用。研究已经证实传统的实验室 Cluss 法检测出来的 FIB 浓度与纤维蛋白弹性测定实验(fibrin-based thromboelastometry test, FIBTEM)检测出的血凝块硬度有接近的测试相关性<sup>[13-14]</sup>,且 Cluss 法的 FIB 浓度与 ROTEM 的最大血凝块硬度(maximum clot firmness, MCF)对术后严重出血的预测性有线性回归关

系<sup>[7,14]</sup>。Ranucci 等根据前人经验设定 MCF 的目标值为 22 mm,通过对 116 名患者的研究,根据公式  $\text{Fibrinogen concentrate dose (g)} = (\text{target FIBTEM MCF} - \text{actual FIBTEM MCF}) (\text{mm}) \times \text{体重 (kg)} / 140$  计算出补充的 FIB 剂量<sup>[28]</sup>。根据分组给予 FIB 及相应剂量的安慰剂进行对比,得出 Cluss 法术后严重出血的百分之百阴性预测价值的 FIB 浓度为 2.87 g/L,而 TEG 测出 MCF 98%的阴性预测值是 14 mm<sup>[14]</sup>。该项研究存在一定局限性,因血凝块强度是由 FIB 与血小板共同决定的,必须排除有较严重的低血小板血症。而且该研究为预防性研究,若是在活动性出血的患者的治疗中或许需要更高的目标值来治疗。但该研究为目前研究提供了新的见解,证实了心脏手术中补充 FIB 的可行性。

#### 4 小 结

面对当今心脏外科手术技术的日益发展,为取得更好的血液保护成果,仍需更理想和安全的方法及措施。多项研究表明,CPB 术后适当的给予 FIB 可以显著减少出血并减少 FFP 和血小板的应用, FIB 已经成为现阶段血液保护研究的热点,为实现有效的血液保护要求在未来的临床研究中前瞻性的评估 FIB 在体内的最佳浓度、探索在重大出血和严重血液稀释治疗中 FIB 的临界值及目标值。

#### 参考文献:

- [1] Vonk AB, Meesters MI, van Dijk WB, *et al*. Ten-year patterns in blood product utilization during cardiothoracic surgery with cardiopulmonary bypass in a tertiary hospital [J]. *Transfusion*, 2014, 54(10 Pt 2): 2608-2616.
- [2] Zheng J, Chen L, Qian L, *et al*. Blood conservation strategies in cardiac valve replacement: a retrospective analysis of 1654 patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(41): e5160.
- [3] Theusinger OM, Felix C, Spahn DR. Strategies to reduce the use of blood products: a european perspective [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2012, 25(1): 59-65.
- [4] Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, *et al*. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding [J]. *Anesth Analg*, 2012, 114(2): 261-274.
- [5] Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy [J]. *Br J Anaesth*, 2010, 105(2): 116-121.
- [6] Kozek-Langenecker S, Sorensen B, Hess JR, *et al*. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review [J]. *Crit Care*, 2011, 15(5): R239.
- [7] Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, *et al*. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery [J]. *J Am*

- Heart Assoc, 2015, 4(6): e002066.
- [8] Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, *et al*. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(1): 40-50.
- [9] Chowdary P, Saayman AG, Paulus U, *et al*. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients[J]. *Br J Haematol*, 2004, 125(1): 69-73.
- [10] Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, *et al*. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: an in vitro model[J]. *Br J Anaesth*, 2009, 102(6): 793-799.
- [11] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, *et al*. The european guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition[J]. *Crit Care*, 2016, 20: 100.
- [12] Ranucci M, Solomon C. Supplementation of fibrinogen in acquired bleeding disorders: experience, evidence, guidelines, and licences[J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(2): 135-137.
- [13] Erdoes G, Gerster G, Colucci G, *et al*. Prediction of post-weaning fibrinogen status during cardiopulmonary bypass: an observational study in 110 patients[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126692.
- [14] Ranucci M, Baryshnikova E. Fibrinogen supplementation after cardiac surgery: insights from the zero-plasma trial (ZEPLAST) [J]. *Br J Anaesth*, 2016, 116(5): 618-623.
- [15] Walden K, Jeppsson A, Nasic S, *et al*. Low preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with excessive bleeding after cardiac operations[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97(4): 1199-1206.
- [16] Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, *et al*. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study[J]. *Transfusion*, 2008, 48(10): 2152-2158.
- [17] Ranucci M, Jeppsson A, Baryshnikova E. Pre-operative fibrinogen supplementation in cardiac surgery patients: an evaluation of different trigger values[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2015, 59(4): 427-433.
- [18] Jeppsson A, Walden K, Roman-Emanuel C, *et al*. Preoperative supplementation with fibrinogen concentrate in cardiac surgery: a randomized controlled study[J]. *Br J Anaesth*, 2016, 116(2): 208-214.
- [19] Faraoni D, DiNardo JA. Pre-operative fibrinogen supplementation in cardiac surgery patients. More is not always better[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2015, 59(4): 409-413.
- [20] Pillai RC, Fraser JF, Ziegenfuss M, *et al*. Influence of circulating levels of fibrinogen and perioperative coagulation parameters on predicting postoperative blood loss in cardiac surgery: a prospective observational study[J]. *J Card Surg*, 2014, 29(2): 189-195.
- [21] Kindo M, Hoang Minh T, Gerelli S, *et al*. Plasma fibrinogen level on admission to the intensive care unit is a powerful predictor of postoperative bleeding after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(2): 360-368.
- [22] Grottko O, Fries D, Nascimento B. Perioperatively acquired disorders of coagulation[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015, 28(2): 113-122.
- [23] Solomon C, Rahe-Meyer N, Sorensen B. Fibrin formation is more impaired than thrombin generation and platelets immediately following cardiac surgery[J]. *Thromb Res*, 2011, 128(3): 277-282.
- [24] Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, *et al*. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study[J]. *Br J Anaesth*, 2009, 102(6): 785-792.
- [25] Ranucci M, Baryshnikova E, Ranucci M, *et al*. Fibrinogen levels compensation of thrombocytopenia-induced bleeding following cardiac surgery[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 249: 96-100.
- [26] Ranucci M, Pistuddi V, Baryshnikova E, *et al*. Fibrinogen levels after cardiac surgical procedures: association with postoperative bleeding, trigger values, and target values[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(1): 78-85.
- [27] Karkouti K, Callum J, Crowther MA, *et al*. The relationship between fibrinogen levels after cardiopulmonary bypass and large volume red cell transfusion in cardiac surgery: an observational study[J]. *Anesth Analg*, 2013, 117(1): 14-22.
- [28] Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, *et al*. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 138(3): 694-702.

(收稿日期:2018-11-30)

(修订日期:2018-12-17)

## · 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.02.17

## 体外循环和机血回输对围术期凝血功能的影响

## Effects of cardiopulmonary bypass and residual blood retransfusion on perioperative coagulation function

秦美玉, 孙俊娜, 郑东友

[关键词]: 体外循环;凝血功能;机血回输;保护措施

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Coagulation function; Blood transfusion; Protection measures

在心脏外科手术中,由于手术自身和患者的特殊性,使得患者在围术期凝血功能发生障碍和血液的大量丢失;而体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)技术的应用和外科手术的操作又使得机体发生复杂的病理生理变化,进一步加重了这种风险。近年来,随着临床用血的逐年增加和大众对义务献血的信任度不够导致我国血液资源越来越紧张。心脏手术大多在 CPB 下完成,随着手术量的增加和对血液资源的依赖程度较高,使得心脏外科手术的用量占据了整个外科用血量的 20% 左右<sup>[1]</sup>。

## 1 CPB 前的影响

人体正常的凝血功能是由三个部分之间互相不断协调平衡来维持正常的,分别是凝血、抗凝、纤溶。但在 CPB 期间,由于这种平衡被一系列的物理和化学等非生理性因素打破,从而引发了凝血系统的紊乱。

**1.1 肝素化** 在 CPB 前,患者都要进行全身肝素化,而肝素诱导血小板减少症(thrombopenia, HIT)的发生在 CPB 中是最致命的并发症。它通常指的是一种由免疫介导的、严重的血小板下降、血小板激活、凝血酶的产生,从而导致机体血栓的生成和异常出血的现象<sup>[2-3]</sup>。这种类型在临床上很常见。所以,灌注师和麻醉医生都要严格核对患者,了解病史,做好 CPB 各项指标的监测和药物的配比,对 HIT 要有充分完整的临床诊断意识,做好实验室的检查。目前,最有价值的实验室检查方法是 4T 检测法(包括血小板的减少、血小板的下降时间、血栓的存在、潜在的血小板的减少)<sup>[2,4]</sup>。

作者单位: 150086 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第二医学院麻醉科

## 1.2 CPB 管路预充

**1.2.1 逆行性自体血预充** 在 1959 年由 Panico 和 Neptune 提出。这种方法的提出,不仅缓解了血液资源的紧张,减少了成本,还能够在 CPB 当中维持较高的红细胞比容的水平,减少血液稀释的程度和围术期的输血量,对机体的血液有较好的保护作用<sup>[5]</sup>。尤其适用于严重贫血、低体表面积、拒绝接受血制品的患者<sup>[6]</sup>。

**1.2.2 人血白蛋白的管路预充** 白蛋白是人体血液中最主要的胶体成分,能够很好的维持机体血液渗透压,减少预充量,保证了微循环的灌注。有研究表明<sup>[7]</sup>,将白蛋白的预充维持到正常的机体渗透压范围内(14~15 mm Hg)不仅能够预防和减少术后的肺损伤的发生,对机体的血供和氧供也有一定的积极作用。低白蛋白血症不仅在 CPB 停机后经常发生,而且还成为患者发生并发症和死亡率的独立因素<sup>[8]</sup>。人血白蛋白预处理 CPB 管路,由于白蛋白独特的自身因素,它能够优先占据管路表面,保护了循环通路,减少了血液与异物接触的面积和时间,缓解了炎症的反应<sup>[9]</sup>。这种保护层的作用进一步阻止了各种血细胞与管壁接触造成损伤,减轻了血液破坏,保护了血小板减少了术后的出血,使机体的凝血障碍进一步减少<sup>[10]</sup>。对于其他的胶体,预充液中少量的白蛋白(0.0375 g/100 ml)就可以减少血小板的损伤,更有最新文献<sup>[11]</sup>提出在 CPB 中,循环管路中加入白蛋白 2.5 g 不仅可以明显缓解术后血小板的破坏和减少,而且进一步缓解了炎症反应的发生,减轻了血液破坏。

**1.2.3 人工胶体液的预充** 人工胶体液的预充是目前临床上最常用的预充方法。主要包括淀粉类(羟乙基淀粉)和明胶类(佳乐施)。胶体作为 CPB 预充液的主要成分,主要是因为这类物质能够纠正

CPB 转流过程中血液稀释所导致的胶体渗透压的降低,从而保护其他脏器功能。这种方法对于危重的婴幼儿极其重要<sup>[12]</sup>。美国食品和药品管理局曾指出,明胶类特别容易发生过敏反应并产生严重的后果,但对凝血功能影响较小;羟乙基淀粉相对于明胶类发生过敏的几率很低,但是会造成严重的肾损伤,增加出血的风险和死亡率<sup>[13]</sup>。但是,从理想和实际应用的角度来看,①人工胶体相对于血液制品不存在血液性的传播性疾病的风险,并且能更好的杜绝血浆预充在临床上的不合理的应用;②价格合理,减轻患者的经济负担;③明确临床上的适应证并根据患者的实际情况应用,能很好的减少并发症的发生,提高了胶体使用的安全性。

**1.3 血液的稀释** 在 CPB 期间由于管路的预充,使得机体的血液成分都会被大量预充液所稀释。当所有凝血因子的浓度同时低于 50%时,机体就会出现凝血系统启动延迟的现象,部分凝血活酶时间和国际标准化比值将会高于正常值的 1.5 倍,凝血功能整体下降<sup>[14]</sup>。最近的研究表明,安全水平的血液稀释和不良影响在临床上没有确切的定义。但过量的血液稀释是心外科手术中最主要的一个输血的风险因素<sup>[15]</sup>,随之引发的是发病率和死亡率的增加。所以,减少血液稀释和保持一定水平的红细胞比容是心脏手术最好的结果。所以,一定要做好凝血指标的各项检测,及时对症处理异常现象<sup>[5]</sup>。

## 2 CPB 转流中的影响

由于血液成分的机械性破坏、血流与大量的异物表面接触等因素使得炎症反应被激活,但同时也会有凝血系统的激活,导致凝血因子被大量激活和消耗,致使手术止血时间的延迟、术后出血、大量血液制品的输注,直接影响术后的凝血功能<sup>[16]</sup>。

**2.1 温度变化** 机体的血液成分通过很多潜在的方式被温度而影响,其中最重要的就是在深低温停循环下的手术。由于低体温会影响细胞膜的稳定性、血液的 pH 值、凝血因子所依赖的酶及 ATP 的产生和利用率,从而增加凝血功能障碍致血小板功能的短暂性不全,加重了机体出血量<sup>[17]</sup>。所以,在术中对 CPB 的降温、复温的过程、手术间的温度、湿度、电热毯等一定要及时做出处理,使机体能有适应的过程。最新研究表明<sup>[17-18]</sup>,最理想的体外温度是存在争议的,但主要取决于外科医生和手术进行时的实际情况。

### 2.2 药物的应用

#### 2.2.1 抗纤溶的药物、可逆性血小板抑制剂或凝血

酶抑制剂常被应用在心血管手术中,这些药物能够使某些血液成分处于抑制状态,对凝血系统起到一定的保护作用。其中,抑肽酶是唯一经美国食品和药物管理局批准允许作为血液保护剂应用在复杂的心脏手术中,它作为一种广谱的血清素,是临床上最有效和研究最为广泛的预防和减少出血和输血的药物<sup>[19-20]</sup>,但由于较高的副作用现已在临床停用。而氨甲环酸作为另一种抗纤溶的药物就被频繁应用在 CPB 中<sup>[21]</sup>。在 2014 年和 2016 年,有学者<sup>[22-23]</sup>曾指出氨甲环酸在 CPB 使用中不仅安全系数高而且还能减少术后的胸腔引流量,对发绀型先天性心脏病患儿抗纤溶作用和血小板保护作用明显,并减少输血量和一些并发症的产生。乌司他丁作为一种广谱尿胰蛋白酶抑制剂,能够抑制 CPB 中炎症细胞因子的释放,有利于减少全身炎症反应综合征的发生率,从而对凝血功能有了进一步的保护。所以,常规使用氨甲环酸和乌司他丁等药物能够更好地保护凝血功能<sup>[24]</sup>。

**2.2.2** 近年来,中药提取物的应用也对凝血系统起到了重要的作用。有文献表明<sup>[25]</sup>,川芎嗪能够阻止组织因子(凝血因子Ⅲ)参与的内源性的凝血系统,对微循环的灌注有很大的帮助,并且对血小板有抗聚集的作用,扩张小动静脉,产生抗血栓和溶血栓的作用,从而改善了凝血系统的紊乱,减少术后出血。

**2.2.3 糖皮质激素的应用** 有文献报道<sup>[26]</sup>,糖皮质激素的应用,例如,甲基强的松龙 250 mg 静脉滴,不仅能够抑制炎症反应还能够降低高危 CPB 患者凝血系统的激活,减少凝血酶的产生和纤溶系统的活化,减少术后出血。甲基强的松龙的应用不仅可以保护血小板的功能,并能抑制纤溶系统的激活,增加细胞膜与毛细血管的致密性,对降低库存血量及输血并发症具有重要的意义。

**2.2.4 人造血液的应用** 氟化碳乳剂是有携氧能力的胶体液,是一种无毒、没有生物活性的液体,适用于代替血液扩容,无需配型<sup>[27]</sup>。

## 3 CPB 结束后的影响

CPB 结束后鱼精蛋白和肝素将会按一定的比例进行中和效应,随之进行倒吸回流,剩余未处理肝素化的回收机血重新输注给患者,并与之融合。在这种情况下,机体通常会发生血小板数量减少和凝血功能障碍的现象。Sven 等人<sup>[28]</sup>试验表明在术后 24 h 内花生四烯酸诱导血小板聚集的水平高于术前的测量。这对于患者术后早期进行抗凝治疗非常重要。

**3.1 剩余机血的处理** CPB 结束后,剩余的机血将会被重新输注机体内。由于剩余的机血含有大量肝素、异物、循环管道挤压的细胞碎片、抗凝药、负压吸引等原因,造成血小板及多种凝血因子数量的减少和功能的降低,使机体明显处于低凝状态,造成术中大量出血。如果将机血进行洗涤处理是对患者非常有利的。洗涤血液由于红细胞在离心碗的最外侧,血小板和白细胞位于内侧,血浆则位于最内上侧,在离心过程中位于内上侧的血浆被除去,因此,血小板、白细胞、凝血因子及血浆蛋白相对较少,回收血的主要成分是红细胞(红细胞比容 0.55~0.65),回输之后即能够发挥携氧功能,也减少了同种异体血的输注,缓解了血液资源的压力<sup>[29-30]</sup>。但是,剩余机血和回收的自体血在血液回收机洗涤的过程中,可能会引起血浆蛋白和血小板的破坏丢失,将会直接导致稀释性的凝血障碍。

**3.2 血液回输** 在整个手术的过程中由于多种因素的原因造成凝血功能破坏,对人体造成很大伤害。所以,自体血和剩余机血的回输是非常有必要的<sup>[31]</sup>。血液回输,在当代血液资源极度匮乏的时代是非常具有优势的,节省库血,减轻患者经济负担。邓宁等<sup>[32]</sup>试验表明自体血的输注能够减少异体输血量的 60% 以上,不仅有利于血液有形成分的保护,而且进一步保护心肺肾等脏器功能,补充有效血容量<sup>[33]</sup>,输血更安全,避免了输错血型的问题,解决特殊血型病例的供血问题,避免了输血引起的各种溶血反应以及血液传染病等风险。血液回输要求严格的无菌,以防血液污染。欧洲麻醉学协会曾表示:临床中要按照个体的实际情况灵活选择自体血液回收。针对回输机血量超过 1 200 ml 的患者,应适当为其补充血浆或白蛋白,以稳定患者血容量。在对自体血进行回收的操作时,要注意保持负压在<50 mm Hg(低于 6.5 kpa),以防负压过大将红细胞破坏。血液回输时还要注意严格的无菌操作,避免血液被污染。一些大血管手术耗时比较长,有研究表明<sup>[34]</sup>血液在血管外超过 6 h 怀疑有细菌等物质,回输后可能发生严重的溶血情况。回收洗涤过程中,血液会与管道接触,受到吸引器的引力、离心、清洗等操作的影响;自身血液中还会有大量的抗凝剂的影响,其凝血机制会发生一定变化。因此,要适当延长检测激活凝血时间,并加入少量鱼精蛋白或钙剂以中和抗凝剂<sup>[35]</sup>。剩余机血和自体血回输是一种最直接、有效的减少用血方法,但是对机血回输的主要顾虑是:①认为全机血回输后影响凝血功能而致胸腔引流增多;②CPB 转流后红细胞被破坏形成的组织碎片和纤维

蛋白原的降解产物,回输后使肾功能严重受损<sup>[36]</sup>。

## 4 连续性肾脏替代治疗

近年来的研究表明<sup>[37]</sup>,建议 CPB 术后这种高出血风险的患者应用连续性肾脏替代治疗并采用枸橼酸局部抗凝的方式,其能够稳定凝血机制,从而降低术后出血的发生率。葛敏等<sup>[38]</sup>的研究进一步证实,上述方法不仅不会使血小板减少,更有利于血小板的恢复;对凝血机能更加有利,是 CPB 患者术后早期抗凝的首选。

## 5 多方面节约用血

在围术期明确输血的目的主要是增加患者的携氧能力,补充血液成分,改善凝血功能,而并不仅仅是补充血容量,增加患者的心输出量<sup>[39]</sup>。所以,需要从外科医生、麻醉、CPB 及 ICU 等多方面来配合从而达到节约用血的目的,力求做到手术微创,止血快、准、扎实,少出血,CPB 应用精密仪器做到少破坏,缩短转机时间,少用血,并维持足够的麻醉深度。控制性降压和维持足够的麻醉深度可减少 30% 的失血,是维持血流动力学平稳的高水平的麻醉要求。

## 6 总 结

综上所述,了解了 CPB 围术期和机血回输后凝血功能障碍的各种原因,从而针对性地做出各种预防方法。随着技术不断的进步,需要结合临床和患者的实际情况不断进行整合,研究出更加完善的血液保护策略。总之,血液保护是需要多个学科共同努力和协同合作才能完成的,减少对患者的伤害,缓解血资源的匮乏等,都是需要共同努力的。

## 参考文献:

- [1] Lopes CT, Brunori EF, Cavalcante AM, *et al*. Factors associated with excessive bleeding after cardiac surgery: a prospective cohort study[J]. Heart Lung, 2016, 45(1): 64-69.
- [2] Favaloro EJ, McCaughan G, Pasalic L. Clinical and laboratory diagnosis of heparin induced thrombocytopenia: an update[J]. Pathology, 2017, 49(4): 346-355.
- [3] Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia[J]. N Engl J Med, 2013, 368(8): 737-744.
- [4] Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: an integrated approach[J]. Semin Thromb Hemost, 2014, 40(1): 106-114.
- [5] 李平,董念国,孙宗全,等.逆行自体血预充在体外循环心脏瓣膜置换手术中的应用[J].临床心血管病杂志,2014,30(4):332-334.

- [6] Reges RV, Vilella WV, Rodrigues AJ, *et al*. Retrograde autologous priming in cardiopulmonary bypass in adult patients: effects on blood transfusion and hemodilution[J]. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2011, 26(4): 609-616.
- [7] 蔡璐, 武婷. 婴幼儿体外循环心脏直视手术的血液保护策略[J]. *天津医药*, 2018, 46(5): 493-496.
- [8] Kim WH, Park MH, Kim HJ, *et al*. Potentially modifiable risk factors for acute kidney injury after surgery on the thoracic aorta: a propensity score matched case-control study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(2): e273.
- [9] 陈良, 吕琳, 姚婧鑫, 等. 白蛋白预处理管路对主动脉弓置换患者血小板功能和凝血功能的影响[J]. *中国体外循环杂志*, 2016, 14(3): 148-188.
- [10] 唐显赫, 张建峰, 郭珊. 婴幼儿体外循环白蛋白预处理对围术期凝血影响的初步研究[J]. *中国体外循环杂志*, 2018, 16(2): 80-84.
- [11] Hu Z, Wang Z, Ren Z, *et al*. Similar cerebral protective effectiveness of antegrade and retrograde cerebral perfusion combined with deep hypothermia circulatory arrest in aortic arch surgery: a meta-analysis and systematic review of 5060 patients[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(2): 544-560.
- [12] 余鹏飞, 张鼎, 熊红燕, 等. 羟乙基淀粉用于体外循环心脏手术的临床效果观察[J]. *中国体外循环杂志*, 2017, 15(1): 26-29.
- [13] 黎笔熙, 陶军, 张艳, 等. 国内体外循环胶体预充现状的初步调查[J]. *中国体外循环杂志*, 2015, 13(2): 65-70.
- [14] Rasmussen KC, Johansson PI, Hojskov M, *et al*. Hydroxyethyl starch reduces coagulation competence and increases blood loss during major surgery: results from a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2014, 259(2): 249-254.
- [15] 卞璐瑜, 周玉娇, 高国栋, 等. 体外循环常用预充液离体血液稀释对凝血功能的影响[J]. *中国体外循环杂志*, 2015, 13(1): 6-10.
- [16] Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review[J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(10): 1837-1881.
- [17] Xiong Y, Sun Y, Ji B, *et al*. Systematic review and meta-analysis of benefits and risks between normothermia and hypothermia during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery[J]. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25(2): 135-142.
- [18] Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 66(2): 65-70.
- [19] Levy JH, Sniecinski RM. Prohemostatic treatment in cardiac surgery[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2012, 38(3): 237-243.
- [20] Rozental T, Shore-Lesserson L. Pharmacologic management of coagulopathy in cardiac surgery: an update[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(4): 669-679.
- [21] Alshryda S, Mason J, Sarda P, *et al*. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total hip replacement: a randomized controlled trial (TRANX-H)[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95(21): 1969-1974.
- [22] Haanschoten MC, van Straten AH, Verstappen F, *et al*. Reducing the immediate availability of red blood cells in cardiac surgery, a single-centre experience[J]. *Neth Heart J*, 2014, 23(1): 28-32.
- [23] Liu F, Xu D, Zhang K, *et al*. Effects of tranexamic acid on coagulation indexes of patients undergoing heart valve replacement surgery under cardiopulmonary bypass[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2016, 29(4): 753-758.
- [24] Pang XY, Fang CC, Chen YY, *et al*. Effects of Ulinastatin on Perioperative Inflammatory Response and Pulmonary Function in Cardiopulmonary Bypass Patients[J]. *Am J Ther*, 2016, 23(6): e1680-e1689.
- [25] 陈益君, 黄长顺, 王峰, 等. 川芎嗪对体外循环下心脏手术凝血功能和术后出血的影响[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(2): 184-186.
- [26] Paparella D, Parolari A, Rotunno C, *et al*. The effects of steroids on coagulation dysfunction induced by cardiopulmonary bypass: a steroids in cardiac surgery (SIRS) trial substudy[J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 29(1): 35-44.
- [27] 张文斌, 骆喜宝. 血液保护措施在体外循环心内直视手术中的应用进展[J]. *医学综述*, 2013, 19(10): 1784-1787.
- [28] Van Poucke S, Stevens K, Wetzels R, *et al*. Early platelet recovery following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. *Platelets*, 2016, 27(8): 751-757.
- [29] 田莉, 李瑞炎, 杜艳. 洗涤式自体血回输对心脏手术患者凝血和携氧功能的影响[J]. *微循环学杂志*, 2012, 22(4): 44-46.
- [30] 吴文鹄. 探讨非体外循环下行冠脉搭桥手术对患者心肺功能的影响[J]. *当代医学*, 2017, (29): 128-129.
- [31] Sharma V, Fan J, Jerath A, *et al*. Pharmacokinetics of tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery with use of cardiopulmonary bypass[J]. *Anaesthesia*, 2012, 67(11): 1242-1250.
- [32] 邓宁, 唐新桥, 陈建明, 等. 体外循环心脏手术应用自体血液回输效果研究[J]. *中国体外循环杂志*, 2017, 15(3): 141-143.
- [33] 黄萍, 赵苏丽, 太琼志, 等. 自体血回输技术在体外循环手术中的应用研究[J]. *医学综述*, 2015, 21(23): 4414-4416.
- [34] Wang G, Bainbridge D, Martin J, *et al*. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Anesth Analg*, 2009, 109(2): 320-330.
- [35] 康树坝, 王亮. 探析自体血液回输在非体外循环下冠脉搭桥手术中的应用[J]. *中西医结合心血管病杂志*, 2017, 5(28): 95-96.
- [36] 李景文, 龙村, 孙鹏, 等. 经白细胞滤器过滤后的体外循环余血回输对患者炎性细胞因子的影响[J]. *中国体外循环杂志*, 2010, 8(2): 94-96.
- [37] De Vico P, Messino V, Tartaglione A, *et al*. Safety and efficacy of citrate anti-coagulation continuous renal replacement therapies in post-cardiac surgery patients with liver dysfunction[J]. *Ther Apher Dial*, 2015, 19(3): 272-278.
- [38] 葛敏, 陈成, 宗秋燕. 体外循环心脏直视术后连续性肾脏替代治疗中不同抗凝方案对凝血机能的影响[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2018, 25(4): 307-312.
- [39] Surgenor SD, Kramer RS, Olmaslead EM, *et al*. The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery[J]. *Anesth Analg*, 2009, 108(6): 1741-1746.

(收稿日期: 2018-08-13)

(修订日期: 2018-09-11)