

· 专家论坛 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.03.01

以循证思维促进体外循环规范化发展

Promoting standard practice of extracorporeal circulation with evidence-based thinking

王 伟

[关键词]: 循证医学, 体外循环, 大数据, 人工智能

[Key words]: Evidenced-based medicine; Extracorporeal circulation; Big data; Artificial intelligence

体外循环专业面虽然较窄,但其直接影响患者的预后甚至生命。心肺转流技术是心脏手术中不可或缺或辅助手段,体外膜氧合技术又是救治危重患者的重要手段,近年来在国内的使用也不断拓展。这些技术在使用过程中还有很多不规范的地方,其主要原因是相当一部分操作没有进行很好的评估,临床上无法判断优劣,没有严格的操作规范,使得在使用体外循环技术时无法获得最佳的效果。

1992 年, JAMA 上发表的有关循证医学 (evidence-based medicine, EBM) 文章标志 EBM 学科正式诞生, 现在 EBM 理念已经越来越深入医学的方方面面, 2002 年世界卫生组织提倡以证据为基础评价医学的安全性、有效性及质量。2005 年世界卫生大会也呼吁: 建立或加强信息转换机制来支持循证管理决策, 促进证据生产和使用。因此寻找并积累有效的证据, 以科学透明为原则, 开展以证据为基础的研究, 促进体外循环技术的发展是必然的发展方向。

1 体外循环规范的建立需要采用循证的方法

EBM, 故名思意就是“遵循证据的医学”。其核心思想是医疗决策 (即对患者的处理、治疗指南和医疗政策的制定等) 应基于现有的最佳的临床研究依据, 同时结合医者个人的临床经验。循证医学创始人之一 David Sackett 教授在 2000 年再次定义 EBM 为“慎重、准确和明智地应用目前所能获得的最好的研究依据, 同时结合医生的个人专业技能和临床经验, 并考虑患者的价值和愿望, 将三者完美结合从而制定患者的治疗措施”。

EBM 不同于传统医学。后者是以经验医学为

主, 根据非实验性的临床经验、临床资料和对疾病基础知识的理解来诊治患者。而 EBM 以客观证据为基础, 使临床治疗决策科学化, 是临床医疗模式的一次重大转变。经验医学向 EBM 的转变是临床研究与实践的必然趋势。当前的体外循环技术, 经验医学依然占主导地位, 有相当的医院还是以师傅带徒弟的模式, 以经验传授的方式培养年轻医师, 循证的理念并没有很好的应用在体外循环专业中。不过, 这里需要指出的是循证医学并不能取代临床技能、临床经验、临床资料和医学专业知识, 它只是强调任何医疗决策应建立在最佳科学研究证据基础上。

从 EBM 角度看, 近年来体外循环技术发展迅速, 新技术、新方法不断涌现, 仅凭个人的临床经验无法真实获得和判断患者所需要的最佳治疗方案。因此, 在体外循环专业中更应当注重临床试验结果, 强调系统、全面证据收集的重要性, 重视对临床证据的评价, 以患者的最终结局作为评价指标, 选择当前可及的最合适的临床证据, 选择最佳、最可靠的治疗方案, 以提高治疗效果。

2 体外循环中采用循证证据的难点

2.1 体外循环中的影响因素多 目前国内所说的体外循环主要包括心肺转流和体外膜氧合技术, 前者是心脏手术的必须技术, 后者则是救治危重疾病必不可少的手段。在使用过程中, 涉及的影响因素很多, 疾病本身的变化、体外循环耗材对机体的影响、人为操作的影响、机体脏器功能的变化都影响着患者的恢复和预后。因此, 很难研究单一因素对机体的影响, 要进行体外循环的研究不得不考虑机体内外各方面的因素。

2.2 现有证据片面而不完全 循证医学所倡导的临床证据主要来自大样本的随机对照临床试验

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

(randomized controlled trial, RCT) 和系统性评价 (systematic review) 或荟萃分析 (meta-analysis)。虽然已经有研究人员运用荟萃分析来评价体外循环过程中不同药物和操作的优劣,但是由于种种原因,依然不能获得明确的结果,不能很好的指导临床操作。其原因主要是体外循环中的具体问题大多具有综合性与复杂性,仅仅采用常用的研究和统计学方法往往会由于实验设计的局限性,记录数据的片面性以及各类外界因素的影响而使得结果模棱两可。

2.3 证据共享机制不完善 由于体外循环过程的影响因素众多,要从众多干扰因素中分析出有效的资料一定需要大宗病例的数据进行分析。而单一医疗机构的病例数总是有限,因此需要整合多家单位的数据进行分析。而目前,国内各医疗机构之间的证据共享机制尚未建立,各医院间的数据无法实现共享,特别是像体外循环这种涉及机体各脏器功能,需要数据实现全方位的共享才能发挥大数据以及人工智能的优势。如何打破各医院之间的数据壁垒,实现数据共享,推进临床研究也是目前体外循环研究过程中所遇到的难题。

3 依靠大数据推进循证研究

3.1 体外循环的研究需要大数据 大数据的原始含义是指所涉及的数据资料量规模巨大乃至无法通过人脑甚至主流软件工具进行收集、管理、处理并成为协助决策的资讯。随着大数据的不断发展,其原始含义不断拓展,现在已经几乎渗透到了所有领域,在医学中的应用也越来越广泛。

大数据作为一种新的研究工具和手段,它的存在是信息技术发展到一定阶段的必然产物,而且已经被医学研究者认识到其引领医学研究的作用。在体外循环中应用大数据进行研究,有如下优点:①大数据的应用,使体外循环技术的研究可以从抽样走向“全体”。以往的研究,由于受制于各方面的因素,往往局限于抽样调查。而采用大数据进行研究,研究分析的是全面的数据,有效地规避了抽样研究的缺陷。②大数据应用使得体外循环研究从单、多因素研究走向全因素研究。体外循环过程中影响因素众多,传统的研究无法对研究对象的潜在影响因素进行全面检测和分析,而基于大数据的研究可实现全因素研究。由此得到的数据以及分析挖掘获得的研究结论更加接近实际情况。③大数据应用使得体外循环研究更加注重各因素之间的相关性。原先的技术无法判断体外循环中各因素之间相互影响,因此传统的研究,仅强调现象之间的因果关系,

而实际体外循环中任何一种因素都可能会直接影响研究结果。大数据的应用分析则能够更有效的判断各方面影响因素之间的相关性,更加有利于应对数据结构多样性和数据间关系的复杂性,也使得研究能够同时探讨多因素的作用。④大数据的应用将促进人工智能在体外循环中的应用。体外循环中所收集的海量数据,只有依靠人工智能才能处理。现如今,人工智能在医学影像等领域的应用已不少见,其在医学其它领域的应用也指日可待。体外循环作为常规研究手段较难应用的领域,利用人工智能使研究结果更准确,更具有实用性。

3.2 大数据有助于信息的完整记录 大数据和人工智能的应用使得大量数据的记录和分析挖掘成为可能,也为整个体外循环过程中多种因素的整体判断提供了方法。这也同时提出了要求,要求在整个围体外循环过程中尽可能的记录更多的数据,供人工智能予以分析挖掘。

循证医学所提倡的证据决策思想在大数据时代迎来了发展的契机,将研究起点从证据前移至数据。大数据技术在产生证据、总结整合证据、应用证据三个阶段发挥积极作用,可更加便捷地获得大量证据,且更加客观、公正、可靠、透明并能够得到全新的应用。

生命科学领域和医学领域是大数据最多的区域,而体外循环过程又是影响因素众多,信息错综复杂,而且直接涉及患者生命的医疗过程。在这个复杂的过程中要做到搜索、处理、分析,并总结出深层次的规律,这无法用人脑来推算,而只有运用云计算、云存储和人工智能等技术,才能对个体外循环乃至整个医疗过程中大量、动态、可持续的数据进行记录和挖掘,从而获得新价值和新发现。大数据和人工智能在体外循环上的应用可以让我们能更好地认识体外循环中各因素的本质,整个疾病过程中各因素的作用,进而总结出体外循环中的各种现象和发生发展的规律。

3.3 建立统一的数据标准,为信息共享奠定基础 医院信息孤岛,即各医院间信息的相互独立阻碍了大数据研究的开展。随着医院对信息系统依赖程度的不断提高,信息孤岛的问题越来越突出。如何消除医院信息孤岛现象,构建通畅、共享的信息平台是医院间信息化交流的关键所在。要实现院际信息互通是涉及到整个医疗体系的战略变革,不仅要从思想上认识信息化重要性,而且还要认识到信息化过程中产生信息孤岛的危言。

信息标准不同是信息孤岛产生的一个重要因

素。即使是表达相同数据,但在不同系统中,由于表现形式不一,或字段设置不同,或数据库标准不同,无法实现直接交互。当将不同数据库进行合并时,还需要大量的人力投入,大大降低了系统效率。因此,在如今不太可能马上实现院际数据直接连接的情况下,各医院统一信息标准,采用统一的数据字典定义字段,提高数据存储统一性,有利于提高信息的互通性,有利于在数据使用时方便数据整合,提高多中心研究的效率,也为今后建设区域医疗信息系统打下基础。

体外循环的数据不仅仅是实施体外循环过程中的数据,而应当包括患者体外循环前的基础数据和体外循环后的恢复情况。因此,体外循环信息数据的标准不仅包括体外循环专业标准,还包括相关医

疗业务标准,例如医疗术语和编码、手术、化验和处方等,在技术层面也要考虑数据传输、交换、存储等标准。只有用标准对信息化管理进行规范,才能真正使得这些数据可以实现互联互通和共享使用。

4 结 语

EBM 的理念已经深入人心,大数据和人工智能时代的到来使得全面完整的体外循环研究成为可能。建立循证思维,利用新技术的发展促进临床研究,收集更多的临床证据,总结出临床规范,方能更好的提升体外循环质量,减少相应并发症,改善临床效果。

(收稿日期:2019-05-18)

(修订日期:2019-05-20)

2019 北京微创心脏大血管外科高峰论坛

暨解放军总医院心血管外科成立 40 周年回顾第一轮通知

“2019 北京微创心脏大血管外科高峰论坛暨解放军总医院心血管外科成立 40 周年回顾”将于 2019 年 9 月 7~8 日在北京召开。本次会议由中国医师协会心血管外科医师分会主办,全军心脏外科研究所和中国人民解放军总医院心血管外科承办。

近年来,微创外科技术在心脏大血管外科得到了蓬勃发展。由苏鸿熙、李功宋教授等于 1979 年创建的解放军总医院心血管外科一直致力于心脏外科微创技术的研究和应用,是国内最早开展非体外循环冠状动脉旁路移植手术的心脏中心之一,并于 2007 年 1 月由高长青教授在国内开展了机器人微创心脏手术。在此带动下,科室近年来在胸腔镜辅助包括全腔镜下心脏手术以及各种小切口微创心脏手术方面进行了积极的探索,建立了较为完整的心血管外科微创体系。

在解放军总医院心血管外科成立 40 周年之际,为广大心血管外科同仁提供高质量的学术交流平台,共同推动我国微创心脏外科整体水平的不断提高。

大会主席王嵘、共同主席姜胜利诚挚地邀请您参加此次高峰论坛,共同讨论、取长补短,您的参与必将为本次大会增添光彩!
联系人:郝双双 010-66938237,18811779013

第四届华东六省一市体外循环学术交流会在济南召开

第四届华东六省一市体外循环学术交流会于 2019 年 5 月 10 日至 12 日在济南召开,来自山东、安徽、江苏、江西、浙江、福建和上海近 200 名体外循环专业人员参加本次会议。会议还邀请到了全国体外循环学会现任主委黑飞龙教授和候任主委侯晓彤教授。

会议由六省一市体外循环专业委员会共同举办,本次由山东省体外循环专业委员会承办,山东省千佛山医院协办,大会的举办还得到了山东生物医学工程学会的大力支持与指导。中国体外循环学会主任委员黑飞龙教授,山东省千佛山医院兼山东医科大学第一附属医院党委副书记徐民、山东省医学会胸心外科分会副主任委员刘鲁祁教授,山东生物医学工程学会王勤理事长分别到会祝贺并致辞,他们肯定了体外循环专业工作的重要意义和已经取得的成就,并对今后工作方向提出了更高要求。要求我们不忘初心,不断开拓创新,为进一步改善患者的预后作出更大的贡献。

本次会议围绕“大血管手术的转流管理”、“体外循环技术与质量”、“体外生命支持技术”三项专题作了专题讲座,并对胸腹主动脉手术、微创体外循环、并发症的防治、ECMO 管理等内容进行了充分交流发言,并进行体外循环意外实战模拟培训。

最后,本届大会执行主席李培杰主任向下届会议的承办地——浙江省体外循环专委会主任委员施丽萍教授移交会旗,共同期待两年后浙江再见。

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.03.02

儿童先天性心脏病围术期监测 与血管活性药物应用现状的多中心调查

龚霄雷, 朱丽敏, 刘玉洁, 张明杰, 徐卓明

[摘要]:目的 通过调查研究,了解国内儿童先天性心脏病中心在先天性心脏病体外循环术后监测、围术期血管活性药物使用现状和特点,为今后进一步研究奠定基础。**方法** 通过参阅近年文献和结合国外的问卷调查结果,发起了本次调查问卷。主要包括三部分内容:①围术期血流动力学监测项目;②手术中血管活性药物的使用;③体外循环手术后血管活性药物的使用。**结果** 血流动力学基础监测覆盖率几乎能达到 100%,77%的中心能做到心输出量监测,41%可进行微循环监测,与国外仍有较大差距。对于预防术后低心排量综合征(LCOS),各中心以多巴胺为主要用药。在三种不同类型 LCOS 的治疗调查中,本结果与国外调查基本相符,即主要策略为:LCOS 伴体循环阻力增高采用米力农,LCOS 伴体循环阻力降低采用多巴胺、肾上腺素,而 LCOS 伴肺循环阻力增高以米力农+儿茶酚胺类药物+肺血管扩张剂为主。**结论** 目前国内儿童心脏中心均能进行基础血流动力学检测,但心输出量、微循环监测等仍与国外有一定差距;血管活性药物的使用策略与国外基本相同,但各中心之间用药差异仍较大。期待有更多高质量多中心随机对照血管活性药物的临床试验以及诊疗指南或专家共识,以指导临床医生正确使用血管活性药物。

[关键词]: 先天性心脏病;体外循环;心脏手术;监测;血管活性药物;调查

A multi-center survey of current postoperative application of vasoactive agents in children undergoing congenital heart surgery with cardiopulmonary bypass

Gong Xiaolei, Zhu Limin, Liu Yujie, Zhang Mingjie, Xu Zhuoming

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

Corresponding author: Xu Zhuoming, Email: zmxjfb@126.com

[Abstract]: Objective The aim of this survey was to analyze the current status and features of postoperative hemodynamic monitoring and perioperative application of vasoactive agents in 17 pediatric heart centers in China, and to establish basics for further investigations. **Methods** A questionnaire survey was carried out, including perioperative hemodynamic monitoring, prophylactic use of vasoactive agents during surgery with cardiopulmonary bypass and postoperative application of vasoactive agents according to recently published articles and surveys. **Results** Basic hemodynamic monitoring was implemented in all 17 centers, but cardiac output and microcirculation were measured in only 77% and 41% of the centers respectively. Dopamine was preferred by most centers for the prevention of postoperative low cardiac output syndrome (LCOS). Patients suffered from LCOS with high systemic vascular resistance (SVR) were more likely to be treated with milrinone whilst LCOS with low SVR was treated with dopamine and adrenaline. However, LCOS with high pulmonary vascular resistance with milrinone+catecholamines+pulmonary vasodilators, which was similar to the results from Western countries. **Conclusion** Basic hemodynamic monitoring is implemented well in Chinese pediatric heart centers, but the application of advanced hemodynamic monitoring is not compared with international centers. The strategy of vasoactive drug application is similar to international centers but differs among institutions. More randomized control trials and clinical guidelines are prospected to instruct intensivists to utilize vasoactive agents in future.

[Key words]: Congenital heart disease; Cardiopulmonary bypass; Cardiac surgery; Monitoring; Vasoactive agent; Survey

作者单位: 200127, 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心胸外科

通讯作者: 徐卓明, Email: zmxjfb@126.com

儿童先天性心脏病(先心病)行体外循环、心内直视手术后由于体外循环引起全身炎症反应(systemic inflammatory reaction syndrome, SIRS)、心肌切

开、心肌水肿等原因,容易出现术后低心排量综合征(Low cardiac output syndrome, LCOS)^[1-2],对于复杂先心病术后 LCOS 的发生率可高达 25%^[3]。LCOS 可严重影响患儿的生存率和并发症发生率^[4]。围术期血流动力学的监测以及采用血管活性药物的治疗十分重要。目前,国内外对于儿童先心病围术期血流动力学的监测和治疗共识或标准尚缺乏高级别循证医学资料。各中心之间先心病术后监测和血管活性药物的使用有较大差别^[5]。笔者组织调查问卷,旨在了解目前国内一些儿童先心病中心在先心病术后监测、围术期血管活性药物使用现状和特点,为今后进一步研究奠定基础。

1 材料与方法

1.1 调查问卷的设置

笔者参阅近年来对于各种类型休克,包括心源性休克、脓毒性休克以及低血容量性休克、LCOS 和心功能不全的文献^[4-13],结合国外的问卷调查结果^[3-4, 9],设置本次调查问卷。在本问卷中,主要包括了三部分内容:①儿童心脏围术期监测项目;②手术中血管活性药物的使用;③手术后血管活性药物的使用。

在心脏围术期监测项目调查中,各监测项目按使用频率被分为:总是(100%的患者使用),经常(至少 70%),有时(近乎 30%)以及从不(0%)。血管活性药物使用调查中,分为单药还是联合用药。术后 LCOS 主要表现为由于心脏手术后各种原因引起的组织器官氧供绝对或相对不足,参考国外文献,将其分为:伴体循环阻力(systemic vascular resistance, SVR)增高、伴 SVR 降低以及伴肺循环阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)增高。

1.2 调查参与者

2018 年 7 月,笔者向全国儿童先心病年手术量超过 500 例的中心开展调查,一共有 17 家国内先心病诊治中心参加了本次调查,笔者将纸质调查问卷发至各中心 CICU 主任,返回率为 100%。为了避免误差,每个中心被要求只回答一份最能代表其中心现状的问卷。

1.3 数据分析

所有数据均以实际数字和/或百分比进行描述性统计。

2 结果

2.1 围术期血流动力学监测方式

所有数据均得到有效返回,表 1 汇总了各中心进行围术期血流动力学监测的使用现状。对于一些常规监测,如:心电图、动脉有创血压、CVP、经皮氧饱和度、尿量、血气分析、血乳酸(lactate, Lac)水平,各中心能达到几乎

100%患者监测;其次为经胸壁超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)、中心静脉氧饱和度(saturation of central venous, ScvO₂);有创心输出量监测手段:如脉搏轮廓分析连续心输出量监测(pulse index continuous cardiac output, PiCCO)、Swan-Ganz 导管以及压力记录分析等(pressure recording analytical method, PRAM)在先心病术后应用仍不多,有些儿童心脏中心从不使用。

表 1 各中心血流动力学监测方法的使用情况(n=17)

项目	总是	经常	有时	从不
ECC	17	0	0	0
有创血压	16	1	0	0
CVP	16	1	0	0
SpO ₂	17	0	0	0
尿量	17	0	0	0
血气分析	17	0	0	0
Lac	17	0	0	0
P _{ET} CO ₂	2	2	8	5
ScvO ₂	8	6	3	0
NIRS	0	2	5	10
LAP	0	2	9	6
Swan-Ganz	0	0	4	13
PiCCO	0	3	6	8
PRAM	1	2	1	13
无创心输出量	3	3	2	9
TTE	11	2	1	3
TEE	4	0	7	6

注:P_{ET}CO₂:呼气末二氧化碳;SpO₂:经皮氧饱和度;NIRS:近红外光谱局部组织氧饱和度;LAP:左房压;TEE:经食道超声心动图。

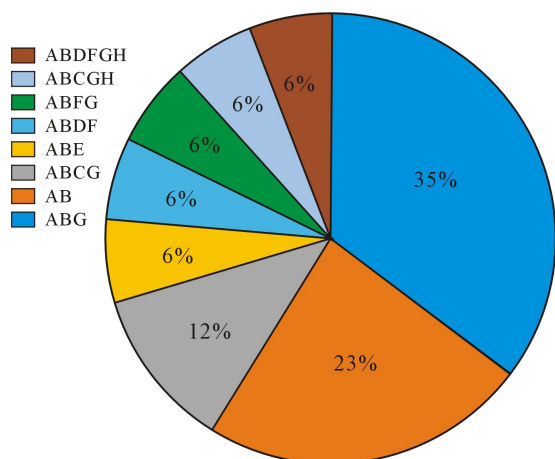
2.2 诊断 LCOS 的主要依据

在诊断术后 LCOS 调查中,各中心诊断 LCOS 的主要依据见图 1,目前国内大部分中心采用临床表现+ScvO₂、Lac 并结合超声检查判断残余解剖问题以及测定各类心脏功能。心输出量监测方法主要包括:心脏超声(n=11), PiCCO(n=3), PRAM(n=2), 肺动脉热稀释法(n=1)。有 23%的中心诊断 LCOS 时并不测定心输出量。

2.3 LCOS 血管活性药物治疗情况

2.3.1 预防用药

17 家接受调查的中心,16 家在手术室脱离体外循环后即使用药物来预防 LCOS,选择单药应用为 6 例,联合应用为 10 例;单药应用的中心采用多巴胺(Dopa, n=5)较多,随后为多巴酚丁胺(Dobut, n=1);联合应用中,各药物使用状况分别为:Dopa(n=10)、米力农(Milri, n=7)、肾上腺素



注:A:临床表现;B:ScvO₂和 Lac;C:PiCCO;
D:PRAM;E:Swan-Ganz 导管;F:无创心输出量;
G:TTE 或 TEE;H:NIRS。

图 1 各中心诊断 LCOS 的主要依据

(Adr, n=5)、Dobut(n=4)、去甲肾上腺素(NE, n=1),其组合方式为:Milri+Dopa(n=2), Milri+Dopa+Adr(n=2), Milri+Dopa+Dobut(n=2), Dopa+Adr(n=2), Dopa+Dobut(n=1), Milri+Dopa+Dobut+Adr+NE(n=1)。其余 1 家中心术后不常规使用药物预防 LCOS。

2.3.2 LCOS 合并 SVR 增高时的用药 术后出现 LCOS 合并 SVR 增高时,采用单药应用的中心有 2 家,首选药物均为 Dopa,次选方案为分别为 Adr、Milri。15 家中心采用联合用药。首选方案中,最常见的组合为:Milri+Dopa(n=7),其次为 Milri+Adr(n=3), Milri+Dopa+Dobut(n=3)。9 家中心有次选方案,其组合为 Milri +Adr(n=3), Milri+Dopa(n=2), Milri+Dopa+Dobut(n=1), Milri+Dopa+Adr(n=1), Milri+Dobut(n=1), Dobut+Adr(n=1)。

2.3.3 LCOS 合并 SVR 降低时的用药 LCOS 合并 SVR 降低的治疗中,1 家中心采用单药应用,首选 Dopa,次选为 NE,Adr,其余 16 家中心均采用联合用药。首选方案以 Dopa+Adr 最为常用(n=5),其次为 Dopa+NE(n=2), Dopa+Adr+NE(n=2), Adr+NE(n=2), Dopa+Milri+Adr(n=1), Dobut+NE(n=1), Dopa+Dobut+NE(n=1), Milri+Dopa(n=1), Dopa+Adr+血管加压素(VP)(n=1)。10 家中心有次选方案,其中 Dopa 仍占多数,但 NE、VP 的比例有所增加,NE+VP(n=2), NE+Dopa(n=2), Adr+Milri(n=2), Dopa+VP(n=2), NE+Dopa+Milri(n=1), Dopa+Dobut(n=1)。

2.3.4 LCOS 合并 PVR 增高时的用药 对于 PVR 增高的 LCOS,有 2 家中心选择单药应用,均为

Milri。其余 15 家中心采用联合用药,采用 Milri+儿茶酚胺类药物+肺血管扩张剂的策略被多数中心所接受(n=8),分别为 Milri+Dopa+前列环素(PGI₂)(n=1)、Milri+磷酸二酯酶 5 抑制剂(PDE5i)+波生坦(Bos)(n=1)、Milri+Dopa+Dobut+吸入一氧化氮(iNO)(n=1)、Milri+Adr+iNO(n=1)、Milri+Dopa+PDE5i+PGI₂(n=1)、Milri+Adr+PGI₂(n=1)、Milri+NE+PDE5i(n=1)、Milri+NE+PGI₂(n=1)。其次为多巴胺+肺血管扩张剂(n=3),分别为 Dopa+iNO+PDE5i(n=1)、Dopa+Bos(n=1)、Dopa+Adr+PGI₂(n=1)。不使用肺血管扩张剂(n=3),为 Milri+Dopa(n=2)、Milri+Adr(n=1)。仅应用肺血管扩张剂 Bos+PGI₂(n=1)。

17 家中心中,在过去的 3 年内(2015~2017 年)可进行体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持的有 15 家,其中 4 家中心超过 30 例/年,1 家中心 26~30 例/年,1 家中心 11~15 例/年,4 家中心 6~10 例/年,5 家中心例数为 5 例/年。

3 讨论

先心病体外循环内直视手术后,因血流动力学发生改变,可出现多种原因引起的休克,造成绝对或相对的氧供不足,常伴有脏器灌注不良、少尿、Lac 增高、酸中毒、ScvO₂低、肺淤血,此时若有心输出量监测,则心指数(cardiac index, CI) < 2.2 L/(m²·min)^[6,10]或 2.0 L/(m²·min)^[7]。目前,国内外学者^[7,14]一致认为,在各种原因引起的低血压或休克出现时,应及时进行血流动力学监测,首先需进行常规心电监测,开放有创动脉监测、开放中心静脉,并及时了解动脉血气、Lac 以及中心静脉血气,了解氧供氧耗是否失衡,并进行床旁超声检查,以了解和鉴别休克病因。在本次调查中,几乎所有中心均能够实现基本监测,包括心电监护、持续有创动脉血压、CVP、尿量、血气分析和 Lac。值得注意的是,ScvO₂变化与心输出量相关性较好,能够提示患者的氧供、氧耗状态,但本次调查发现能够做到所有患者监测 ScvO₂的中心不到 50%,因此对于 ScvO₂监测还需要加强。对于已经给予初始治疗的患者,若治疗效果不佳或病情仍在加重,应进行心输出量监测^[14],推荐进行 TEE 检查^[8],并且应考虑肺动脉导管置入或经肺热稀释来监测心输出量^[17]。本次调查中,笔者发现>50%的中心能够进行 TEE 检查,但其他心输出量监测手段,如 PiCCO、Swan-Ganz 导管以及 PRAM 在先心病术后应用仍不多。由于 Swan-Ganz

导管在小年龄儿童中规格型号不多,导致其在先心病患儿中的使用受到一定限制,但笔者认为对于右心功能不全、急性呼吸窘迫综合征、肺高压和静脉-静脉(V-V) ECMO 的患者,Swan-Ganz 导管的监测数据对于临床决策十分重要,应考虑在围术期放置。PiCCO 是一种经肺热稀释技术,其测得的心输出量与 Swan-Ganz 所测的基本一致,能实时反应心输出量、容量状态以及体循环阻力的变化,对指导临床工作意义较大,可用于较小年龄、体重较轻的双心室修补术后的儿童。但对于姑息术、存在心内分流、单心室生理以及有明显的心脏瓣膜反流的患儿,PiCCO 导管可能并不适用。PRAM 是无需热稀释校准,根据有创血压波形分析得出的心输出量,但休克患儿留置不同部位的动脉导管,其脉搏波形的变异很大,对于休克患者推荐股动脉或肱动脉监测血压^[18]来避免误差。近年来发现微循环是休克复苏疗效观察的窗口,有文献报道监测局部组织氧饱和度反应微循环灌注以及观察舌下微循环改变,以指导药物或 ECMO 的撤离^[19-20],即组织灌注导向的休克复苏。在本次调查中,有 7 家中心能实现 NIRS 监测,但相比国外几乎 100% 中心均能进行 NIRS 监测还需较大提升。

术后应用血管活性药物预防 LCOS 一直是心外科术后的重点,本次调查几乎所有中心均会预防性使用药物来预防 LCOS。多个国外研究^[1, 8, 21]证实, Milri 对于降低心脏术后患儿 LCOS 发生是有效的。心源性休克患儿的专家共识中强烈建议对于心脏术后出现右心功能不全和/或肺高压患者,采用 Milri 替代 Dobut 用于治疗心源性休克^[9]。但 Milri 较其他药物如:左西孟旦、Dobut、Dopa 等在降低 LCOS 和死亡率,缩短住院时间方面的优势还有待证实。Dopa 在先心病术后 LCOS 治疗也有广泛使用,包括 Norwood I 期手术后^[22]。在本次调查中,17 家中心中应用 Dopa 预防 LCOS 居多,联合应用中以 Milri + Dopa ± 其他药物为主 (n = 7),与意大利报道的结果相似^[11]。原因可能还是作为预防用药, Milri 的价格相对昂贵。

LCOS 合并高 SVR 是经典的 LCOS 表现,常伴随四肢湿冷, ScvO₂ 下降,心肌收缩力减弱,容量超负荷,乳酸增高以及酸中毒,其病理生理的变化与心源性休克相似。对于这部分患儿,若血压正常,多数伴随 SVR 显著增高,因此 Milri 的增加心肌收缩力、降低 SVR 的作用优势十分明显。若出现血压下降,即出现心源性休克,仍需在增加心肌收缩力的同时给予有效的升压药物来维持平均动脉压保证脏器和冠

脉灌注,即强心+升压。诸多相关调查研究显示,此时血管活动药物选择的主要“分歧”是 Dopa。Vogt 在 2011 年对欧洲各大心脏中心调查中发现,多数心脏中心在处理 LCOS 合并高 SVR 时,首选药物为 Milri^[5],同样的结果也出现在意大利的一项调查中^[11]。美国心脏病协会(American Heart Association, AHA)心源性休克专家共识提出,外周湿冷型心源性休克(即 LCOS 合并高 SVR),升压药物应根据基础心率来决定使用 NE 或者 Dopa,若患者基础心率快或合并心律失常,应考虑 NE;若患者的基础心率慢可考虑 Dopa,但会增加患者心律失常的风险^[13]。2015 年一项对于中国 ICU 血管活性药物的调查中发现,对于心源性休克,首选的血管活性药物均为 Dopa,与是否教学医院和医生年资无关^[12]。而 Brissaud 等认为,由于 Dopa 可能存在致心律失常作用,提出儿童心源性休克首选药物为 Dobut + NE,若 NE 效果不佳,再给予 Adr^[9]。本次调查中,多数中心采用 Milri、Dopa 作为 LCOS 伴 SVR 增高的一线治疗。

LCOS 合并低 SVR 多见于长时间体外循环,引起 SIRS 导致分布性因素增加^[23]此类患儿血流动力学状态更为复杂,休克原因常为心源性+分布性(血管扩张)。在此类型 LCOS 中,对于低心排血量与 SVR 增高的 LCOS 亦有不同,临床医生应将此类型患儿的低心排血量界限定于 <3.3 L/(m² · min),而不是传统的 2.2 或 2.0 L/(m² · min)^[24]。AHA 心源性休克专家共识建议,对于 LCOS 伴 SVR 降低的患者,应考虑血流动力学导向的综合治疗,加强血流动力学监测,并给予 NE^[13]。Marino 等也认为,NE 对于 LCOS 合并低 SVR 的治疗是有帮助的^[8]。欧洲儿科医生对于此种类型 LCOS 首选为 Dopa,其次为 Adr、NE,若需要联合用药,再 Dopa 基础上首先考虑 Adr,然后是 NE^[5]。在意大利的调查中,首选药物为 Adr(72%),然后为 Dopa(29%),最后为 NE 和 VP(21%)^[11]。本次调查结果与欧洲的调查基本一致,大多数中心以 Dopa 为基础,若联合用药则首选 Adr,次选 NE 和 VP。

对于 LCOS 合并高 PVR 的患儿,治疗重点在于改善右心功能和降低肺血管阻力,对于术后出现的反应性肺高压和肺高压危象,除了必须的镇静、镇痛(必要时肌松),避免低氧血症和酸中毒外,肺血管扩张剂对于缓解肺高压也是至关重要的。AHA 2015 年儿童肺高压的诊疗指南中提出,术后肺高压应给予 PGI₂ 或 iNO 作为靶向性治疗,西地那非可防止撤离 iNO 时出现的肺高压反跳^[25]。2016 年欧

洲儿童肺高压专家共识也提出,术后肺高压可给予 iNO、PGI₂ 来降低肺阻力,优化容量负荷,出现右心功能不全时应给予 Milri 或左西孟旦改善心肌收缩力,并可应用升压药物(如:NE、VP、特利加压素)改善左右心室交互作用,恢复冠脉灌注压,必要时可应用机械辅助手段。在本次调查中,采用 Milri+儿茶酚胺类药物+肺血管扩张剂的主流策略被大部分中心所接受(n=8),但也有中心不使用肺血管扩张剂(n=5),考虑到目前肺血管靶向治疗费用昂贵可能限制了这些药物在临床的使用。

4 结论

通过本次调查,笔者了解到目前国内儿童心脏中心在先心病术后血流动力学监测方面,基础监测覆盖率能达到几乎 100%,在高级血流动力学监测中,77%能做到心输出量监测,41%中心可进行微循环监测,与国外仍有较大差距。对于预防术后 LCOS,本调查发现各中心以 Dopa 为主要用药,而国外以 Milri 居多。在三种不同类型的 LCOS 治疗调查中,本调查结果与国外调查基本相符。但各中心之间用药差异仍较大,缺乏统一的标准和指南。期待有更多高质量的多中心随机对照血管活性药物的临床试验以及诊疗指南或专家共识,以指导临床医生正确使用血管活性药物。

致谢(以拼音排序):北京军区总医院附属八一儿童医院、复旦大学附属儿科医院、广东省人民医院、广州市妇女儿童医疗中心、河南省儿童医院、华中科技大学附属武汉协和医院、江西省儿童医院、南京医科大学附属儿童医院、青岛市妇女儿童医院、深圳市儿童医院、首都儿科研究所附属儿童医院、首都医科大学附属北京安贞医院、武汉亚洲心脏病医院、中国医学科学院阜外心血管病医院、浙江大学医学院附属儿童医院、郑州市第七人民医院的 CICU 为本次调查提供的无私帮助。

参考文献:

- [1] Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, *et al*. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease [J]. *Circulation*, 2003, 107(7): 996-1002.
- [2] Morales DL, Almond CS, Jaquiss RD, *et al*. Bridging children of all sizes to cardiac transplantation: the initial multicenter north american experience with the berlin heart EXCOR ventricular assist device[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(1): 1-8.
- [3] Jones B, Hayden M, Fraser JF, *et al*. Low cardiac output syndrome in children[J]. *Curr Anaesth Crit Care*, 2005, 16(6): 347-358.
- [4] Algarni KD, Maganti M, Yau TM. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: trends over 20 years[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92(5): 1678-1684.
- [5] Vogt W, Laer S. Treatment for paediatric low cardiac output syndrome: results from the European EuLoCOS-paed survey [J]. *Arch Dis Child*, 2011, 96(12): 1180-1186.
- [6] Perez Vela JL, Martin Benitez JC, Carrasco Gonzalez M, *et al*. Summary of the consensus document: "Clinical practice guide for the management of low cardiac output syndrome in the postoperative period of heart surgery" [J]. *Med Intensiva*, 2012, 36(4): 277-287.
- [7] 中国医师协会心脏重症专家委员会. 低心排量综合征中国专家共识[J]. *解放军医学杂志*, 2017, 42(11): 933-944.
- [8] Marino BS, Tabbutt S, MacLaren G, *et al*. Cardiopulmonary resuscitation in infants and children with cardiac disease: a scientific statement from the american heart association [J]. *Circulation*, 2018, 137(22): e691-e782.
- [9] Brissaud O, Botte A, Cambonie G, *et al*. Experts' recommendations for the management of cardiogenic shock in children [J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1): 14.
- [10] Burkhardt BE, Rucker G, Stiller B. Prophylactic milrinone for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in children undergoing surgery for congenital heart disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 3: CD009515.
- [11] Rizza A, Bignami E, Belletti A, *et al*. Vasoactive drugs and hemodynamic monitoring in pediatric cardiac intensive care: an italian survey [J]. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2016, 7(1): 25-31.
- [12] Pei XB, Ma PL, Li JG, *et al*. Extensive variability in vasoactive agent therapy: a nationwide survey in Chinese intensive care units [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(8): 1014-1020.
- [13] van Diepen S, Katz JN, Albert NM, *et al*. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the american heart association [J]. *Circulation*, 2017, 136(16): e232-e268.
- [14] Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, *et al*. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. task force of the european society of intensive care medicine [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(12): 1795-1815.
- [15] De Backer D. Detailing the cardiovascular profile in shock patients [J]. *Crit Care*, 2017, 21(Suppl 3): 311.
- [16] Yuerek M, Rossano JW, Mascio CE, *et al*. Postoperative management of heart failure in pediatric patients [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(2): 201-215.
- [17] Saugel B, Vincent JL. Cardiac output monitoring: how to choose the optimal method for the individual patient [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(3): 165-172.
- [18] Fuda G, Denault A, Deschamps A, *et al*. Risk factors involved in central-to-radial arterial pressure gradient during cardiac surgery [J]. *Anesth Analg*, 2016, 122(3): 624-632.
- [19] Dubin A, Henriquez E, Hernandez G. Monitoring peripheral perfusion and microcirculation [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(3): 173-180.

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.03.03

儿童先天性心脏病体外循环术中血液保护策略研究

叶莉芬, 范 勇, 舒 强, 林 茹

[摘要]:目的 研究儿童体外循环管路残余机血和术中自体血洗涤回输及优化心肺转流(CPB)管路两项血液保护措施对临床结果的影响。方法 选择 2010 年至 2012 年期间在本院实施 CPB 手术的单纯室间隔缺损(VSD)或房间隔缺损(ASD)患儿 54 例,体重 15~28 kg,随机分为对照组(CON 组,29 例)和自体血回输组(CS 组,25 例),另选择 2015 年体重 10~18 kg 的 24 例患儿,实施自体血回输加优化体外循环管路组(CS+OC 组,24 例)。收集三组患儿的年龄、体重、性别、术前和术后血红蛋白(Hb)、肌酐值;术中 CPB 时间、主动脉阻断时间、最低红细胞比容(HCT)、最低温度、停机时 HCT;围术期输血量、术后乳酸、白细胞和 C 反应蛋白、术后呼吸道相关的主要临床事件、呼吸机使用时间、ICU 时间、住院时间及 24 h 胸腔引流量,并进行比较。结果 CS 组和 CS+OC 组围术期未输红细胞(RBC),CON 组围术期输 RBC 1.5(1.0~2.0)U;CS 组术后第三天 Hb 显著低于 CON 组;CS+OC 组年龄、体重、预充量和呼吸机时间显著低于 CS 组;其余数据比较无差异。结论 儿童 CPB 术后残余机血和术中自体血洗涤回输,能使体重 20 kg 左右简单先天性心脏病患儿做到围术期不输异体血,自体血回输联合管路优化可以使 10 kg 以上单纯 VSD 或 ASD 患儿实现无血手术,对术后早期临床结果没有负面影响,减少异体输血的潜在风险。

[关键词]: 儿童;心肺转流;自体血回输;管路优化

Blood conservation strategy during cardiopulmonary bypass in children with congenital heart disease

Ye Lifan, Fan Yong, Shu Qiang, Lin Ru

Heart Institute, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, 310000 China

Corresponding author: LinRu, Email: 6303016@zju.edu.cn

[Abstract]: Objective To study the effects of blood conservation strategy including circuit residual blood re-infusion and optimization of cardiopulmonary bypass circuit. **Methods** 54 isolated ASD/VSD children weighing from 15–28 kg undergoing open heart operation between 2010 to 2012 were divided into control group (CON group, n=29) and cell saver group (CS group, n=25), and 24 isolated ASD/VSD children weighing from 10–18 kg undergoing open heart operation in 2015 were recruited in cell saver and optimal circuit group (CS+OC group). Patients' perioperative data, including transfusion of RBCs, preoperative and postoperative hematocrit (HCT), CPB data, chest drainage during the first 24 hours after operation, hospital mortality, incidences of respiratory morbidity and renal dysfunction were collected and analyzed. **Results** Patients in CON group received 1.5u (1.0–2.0) of RBCs transfusion, while patients in CS group and CS+OC group received no RBCs transfusion. Patients in CS group had significantly lower Hb levels on the third day after operations than CON group. However, patients in CS+OC group had significantly lower age, weight, priming volume and shorter ventilation time than CS group. **Conclusion** Circuit residual blood re-infusion with optimal CPB circuit was an effective blood conservation strategy during pediatric cardiopulmonary bypass. Isolated VSD/ASD patients weighing more than 20 kg could avoid allogeneic RBCs transfusion by using cell saver, and patients weighing more than 10 kg could avoid allogeneic RBCs transfusion by using cell saver combined with optimal CPB circuit.

[Key words]: Pediatric; Cardiopulmonary bypass; Blood conservation

基金项目:2012 国家科技支撑计划项目(2012BAI04B05);
2015 年度浙江省卫生领军人才;2018 年度浙江省基础公益
研究计划(LGF18H020005)

作者单位:310000 杭州,浙江大学医学院附属儿童医院心脏中心

通讯作者:林 茹,Email:6303016@zju.edu.cn

低体重的儿童血容量少,在心肺转流(cardiopulmonary bypass,CPB)过程中常常需要输注异体红细胞避免血液过度稀释,在发达国家,尽管筛查技术不断完善,减少了血液传播疾病的风险,但异体输血相关并发症依然存在,比如输血反应、输血相关性急性肺损伤等^[1]。越来越多的证据表明异体输血增

加了成人心脏术后并发症、死亡率及儿科 ICU 的患儿呼吸机使用时间、ICU 停留时间和死亡率^[2-3]。近年来,采取各种血液保护措施,尽量少输甚至不输异体血的观念已被临床广泛接受。儿童心脏手术围术期的血液保护策略包括术前贫血纠正、凝血状态评估;术中避免 CPB 过度血液稀释、采用自体血回输 (cell saver, CS)、迷你管路;术后严密止血、减少医源性失血等。理想的患者血液保护应做到包括心外科、麻醉、体外、监护医生的多学科团队对每个患者进行个体化管理^[4]。本院 2010 年开始开展术中和术后 CPB 管路残余机血洗涤回输,2015 年采用新型小预充量膜肺及缩小、缩短管道,同时开展临床研究,探讨两项血液保护策略对小儿心脏手术临床结果的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料和数据采集

选择 2010 年至 2012 年期间在本院实施 CPB 心内直视手术的单纯室间隔缺损 (ventricular septal defect, VSD) 或房间隔缺损 (atrial septal defect, ASD) 的患儿 54 例,体重 15~28 kg 之间,无其它伴随疾病,随机分为对照组 (CON 组, 29 例) 和 CS 组 (26 例);2015 年选择体重 10~18 kg 的单纯 VSD 或 ASD 患儿实施 CS+优化 CPB 管路 (optimal circuit, OC) 作为 CS+OC 组 (24 例),研究期间麻醉管理、ICU 管理和外科手术方法无变化。

收集三组患儿的术前资料:年龄、体重、性别占比、术前血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 值、肌酐 (creatinine, Cr) 值和诊断;术中 CPB 时间、主动脉阻断时间、最低红细胞比容 (hematocrit, HCT)、转流中最低温度、停机时 HCT;术后围术期输血量、乳酸 (lactic acid, Lac)、Cr 值、术后第一天、第三天、第五天的 Hb 值、术后第一天的白细胞 (white blood cell, WBC) 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 值、术后呼吸道相关的主要临床事件、呼吸机使用时间、ICU 时间、住院时间及 24 h 胸腔引流量。三组患儿一般资料见表 1。

1.2 麻醉方法

采用静吸复合麻醉,静脉注射咪唑安定 0.125~0.25 mg/kg、氯氨酮 2~4 mg/kg、芬太尼

5~7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 进行麻醉诱导。麻醉维持采用吸入 1.5% 异氟烷和静脉注射万可松 0.1 mg/kg 肌松。所有患者均采用气管插管接呼吸机通气,动脉有创血压、血氧饱和度和心电图监测。颈内静脉和股静脉置入双腔管备用,鼻温、肛温探头置入测温。

1.3 CPB 方法

CON 组和 CS 组采用 medtronic 3100 氧合器 (metronic, 美国) 和婴儿型管道 (菲拉尔, 中国), CS 组+OC 组采用 medtronic pixie 氧合器 (metronic, 美国) 和缩短的婴儿型管道 (菲拉尔, 中国)。预充液加入碳酸氢钠 5 ml/kg、甘露醇 2.5 ml/kg、肝素 10~15 mg, 人血白蛋白 10 g。CON 组预计稀释后 HCT 低于 0.25, 适量预充 1~2 U 红细胞。CS 组和 CS+OC 组无血预充。全身肝素化后活化凝血时间 (activated clotting time, ACT) 450 s (ACT-plus[®], Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA) 以上允许体外转机。灌注流量 100~200 ml/(kg·min), 保持混合静脉血氧饱和度在 65% 以上, 平均动脉压维持在 30~50 mm Hg。改良超滤技术应用于全部患者。鱼精蛋白按 1.5:1 中和肝素。

1.4 CS 方法

所有患儿自切口开始至手术结束回收所有血液。术毕待患儿血流动力学及血氧饱和度稳定后拔出动脉插管,将管路中所有残余机血全部回收至血液回收机 (Compact A; DidecoElecta, Sorin Group Italia, Mirandola, Italy), 洗涤液为 0.9% 生理盐水, 洗涤量 800 ml/杯, 离心转速 5 600 r/min, 洗涤后红细胞注入无菌输液袋, 注明血型、姓名、住院号、处理时间、容量, 核对后交给巡回护士, 嘱 6 h 内输完。

1.5 优化管路方法

采用新型小预充量膜肺 (Pixie, Medtronic 公司, 美国), 人工心肺机主泵尽量靠近患者, 缩短后的 4/16 CPB 管道长约 3.15 m。

1.6 输血策略

CPB 中以混合静脉血氧饱和度 > 65% 为目标, HCT 0.21 为输血指征; 术后视胸引量及氧合情况, HCT 0.30 为输血指征。

1.7 肾功能损伤和呼吸道相关的主要临床事件定义

按急性肾损伤的诊断标准和分级标准定义急性肾损伤。2001 年由急性透析质量倡议组 (the Acute Dialysis Quality Initiative Group) 提出, 按 Cr 的术后/

表 1 三组患儿一般资料比较

变量	CON 组 (n=29)	CS 组 (n=26)	CS+OC 组 (n=24)	P 1	P 2
年龄 (岁)	7.80 (6.05, 8.25)	7.65 (6.81, 8.37)	3.02 (2.00, 4.75)	0.577	0.000
体重 (kg)	21.50 (19.00, 24.00)	21.00 (18.88, 23.38)	14.40 (13.58, 16.55)	0.78	0.000
女性/男性 (n)	15/14	12/13	11/13	0.984	0.887
术前 Hb (g/L)	125.0 (119.0, 130.5)	127.0 (121.0, 130.3)	125.0 (120.0, 132.0)	0.642	0.907

注: P 1: CON 组与 CS 组相比较; P 2: CS 组与 CS+OC 组相比较。

术前比值增高或肾小球滤过率下降或尿量的减少程度将肾功能分为风险级(risk)、损伤级(injury)、衰竭级(failure)、功能丧失级(loss)和终末期(end stage)五个级别作为标准(RIFLE 标准)。

为了不错过细小的肾功能变化,笔者从 R 级开始定义肾功能损伤,即把术后/术前 Cr 比 ≥ 1.5 以上定义为肾功能损伤。

呼吸道相关的主要临床事件包括术后肺不张、肺部渗出性改变、气胸、单侧/双侧胸腔积液、二次插管;ICU 期间呼吸道病毒或细菌感染。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。统计分析比较 CS 组和 CON 组数据及 CS 组和 CS+CON 组数据。资料经正态分布检验为偏态分布,用中位数和四分位数间距表示,采用 U 检验, $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

CPB 术中资料及术后临床结果见表 2。

2.1 CS+OC 组年龄、体重显著低于 CS 组,CS 组和 CON 组比较无差异;性别占比、术前 Hb 水平比较无

显著差异。

2.2 CS+OC 组 CPB 预充量显著低于 CS 组;CPB 时间、主动脉阻断时间、转流中最低体温、最低 HCT、停机 HCT 比较无显著性差异。

2.3 CS 组和 CS+OC 组围术期末输红细胞(red blood cell,RBC);CON 组患者围术期输 RBC 1.5(1.0~2.0) U。CS 组术后第三天 Hb 显著低于 CON 组,CS+OC 组与 CS 组比较无差异;术后第一天和第五天 Hb、术后最低 pH 值、BE 值、最高 Lac 值、术后第一天 WBC 计数和 CRP、24 h 胸腔引流量、术后呼吸道相关临床事件发生率、ICU 停留时间、住院时间比较无差异;三组均未发现肾损伤病例;CS+OC 组呼吸机时间显著低于 CS 组,CS 组和对照组比较无差异。

2.4 CS 组和 CS+OC 组血回输量 120~127 ml,HCT 未检测。

3 讨论

CS 机洗涤回输自体血已在成人心脏、血管、骨科、创伤外科等普遍应用,但是在儿童心脏外科还非常规使用,Meena Nathan 等研究证实在小儿心脏外

表 2 三组患儿 CPB 资料及术后临床结果比较

变量	CON 组(n=29)	CS 组(n=25)	CS+OC 组(n=24)	P 1	P 2
预充量(ml)	515.00(500.50,536.50)	510.00(492.50,530.00)	330.00(308.50,379.50)	0.852	0.000
CPB 时间(min)	52.00(44.00,58.50)	54.00(42.75,65.25)	48.00(41.50,57.75)	0.679	0.403
主动脉阻断时间(min)	25.00(20.00,35.00)	26.50(22.50,38.25)	28.50(22.50,37.00)	0.494	0.613
最低温度(℃)	31.80(30.95,32.70)	31.85(31.08,32.25)	31.87(31.25,32.68)	0.782	0.693
最低 HCT	0.27(0.25,0.29)	0.25(0.24,0.27)	0.24(0.2,0.26)	0.006	0.403
停机 HCT	0.29(0.27,0.31)	0.27(0.26,0.29)	0.26(0.2,0.27)	0.067	0.046
围术期输 RBC 量(U)	1.50(1.00,2.00)	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,0.00)	0.000	1.000
Hb(术后第一天)	11.10(10.30,11.90)	10.50(9.65,11.33)	10.10(9.00,10.78)	0.085	0.122
Hb(术后第三天)	12.00(10.80,13.00)	10.60(9.70,11.20)	10.40(9.33,11.28)	0.001	0.707
Hb(术后第五天)	11.90(11.25,12.70)	11.30(10.60,11.80)	10.90(10.25,11.30)	0.037	0.063
pH(术后最低)	7.35(7.32,7.40)	7.36(7.31,7.40)	7.35(7.31,7.39)	0.736	0.738
BE(术后最低)	2.70(5.80,0.85)	3.50(6.45,2.40)	3.45(5.59,2.38)	0.268	0.375
术后最高 Lac(mmol/L)	3.70(2.35,5.85)	4.55(3.78,5.75)	2.80(2.10,3.48)	0.251	0.001
术后第一天 WBC($\times 10^9/L$)	15.00(12.75,20.65)	17.60(14.40,22.80)	16.7(14.70,19.21)	0.096	0.277
术后第一天 CRP(mg/L)	59(49,66)	66(46,100)	66(47,86)	0.238	0.938
术后 24 h 胸引量(ml/kg)	9.07(7.00,11.25)	9.99(8.21,10.95)	9.78(8.05,11.20)	0.555	0.652
肺部相关临床事件发生率(%)	3/29(10.34)	3/25(12)	3/24(12.5)	1.000	1.000
呼吸机时间(h)	5.18(4.23,6.43)	5.05(4.01,6.21)	3.00(2.50,4.25)	0.358	0.001
ICU 停留时间(d)	1.74(0.86,1.98)	1.85(1.61,2.63)	1.88(1.09,3.74)	0.197	0.460
住院时间(d)	12.00(11.00,13.50)	13.00(11.00,15.50)	11.00(9.00,14.75)	0.511	0.128

注: P 1:CON 组与 CS 组相比较; P 2:CS 组与 CS+OC 组相比较。

科术中应用 CS 机洗涤回输手术野出血和 CPB 管路残余机血能有效减少围术期异体输血量^[5], 笔者对 309 例患儿开展随机对照研究, 发现 CPB 管路残余机血经 CS 机洗涤后回输可以有效提高术后 HCT 水平, 减少围术期输血量, 降低术后肾功能损伤的发生率, 不增加术后胸引量^[6]。本研究结果提示应用此项血液保护措施可以使体重 20 kg 左右简单先天性心脏病患儿做到围术期不输异体血, CS 组术后三天 Hb [106.0(97.0, 112.0) g/L] 较对照组低, 但五天后便无差异, 对早期临床结果没有影响, 减少了异体输血的潜在风险。

笔者前期也对该技术在凝血功能方面的影响开展了研究, 证实 CPB 过程在一定程度上干扰了小儿先天性心脏病术后的凝血功能, 主要原因是消耗了纤维蛋白原。回输残余机血并未对凝血功能造成更大的负面影响, 是一种安全有效的血液保护策略^[7]。

儿童血容量少是影响围术期节血策略实施的重要因素, 新型小预充量的膜肺使用和缩短 CPB 管路可减少预充量, 本研究提示在应用 CS 的基础上优化 CPB 管路, 使年龄更小、体重更低的患儿 (10 kg 以上) 实现了无血手术, 且对术后早期临床结果没有负面影响。CS+OC 组停机时的 HCT 水平略低于 CS 组, 但没有达到输血指征, CS 后就消除了差异。CS+OC 组术后呼吸机时间较 CS 组短, 可能与缩短 CPB 管路减少了血液和异物的接触面积, 减轻 CPB 过程中全身炎症反应^[8]有关, 也可能与呼吸管理理念改进有关。

适当的血液稀释有利于减少异体红细胞输注和降低血液黏滞度, 改善微循环灌注, 但血液稀释过度会导致机体氧供不足, 增加先天性心脏病术后患儿神经系统并发症的发生率^[9]。RBC 输注的指征一直是血液管理的核心问题, 至今没有定论。RBC 能增加血液的携氧能力, 改善组织氧供, 不同群体的患者心功能状态不一样, 对 Hb 水平的要求有所不同, 目前比较一致的儿童输血指征是双心室择期根治手术患者 70 g/L, 单心室姑息手术患者 90 g/L^[10-12], 但新生儿、疾病危重状态及大出血患者须区别对待。本研究提示对于单纯的 VSD 和 ASD 患儿, 转流中 HCT 在 0.25 以上, 脱离 CPB 后通过 CS 使 HCT 达到 0.28 左右对术后早期临床结果没有影响, 但本研究为单中心研究且样本量不够大, 观察时间短, 还有待于进一步研究。

术前 HCT 低于 0.34 是先天性心脏病患儿围术期 RBC 输注的独立危险因素^[13], 笔者调查了 250 例非紫绀先天性心脏病患儿的术前贫血状况, 发现 1 岁以下轻度贫血的发生率达 88%, 可见术前纠正贫

血, 增加 RBC 和 Hb 储备是重要的血液保护措施, 但贫血纠正需要大约一周时间, 外科医生和患者家属还不太接受, 血液保护理念还需要进一步强化。

国内阜外医院刘晋萍等通过优化 CPB 管路, 减少预充量, 结合自体血回输, 使部分 8 kg 以下的心脏手术患儿实现了无血手术^[14], 值得学习借鉴。血液保护须以患者安全为首要考虑, 根据病情和各中心围术期管理的实际情况选择适合的节血策略。

4 结 论

完善的围术期血液保护策略需要多学科各环节协作完成, 只要采取其中一两项措施便可有效减少异体输血。儿童 CPB 术后残余机血和术中自体血洗涤回输使体重 20 kg 左右简单先天性心脏病患儿做到围术期不输异体血, CS 联合管路优化可以使 10 kg 以上单纯 VSD 或 ASD 患儿实现无血手术, 可减少异体输血的潜在风险, 对术后早期临床结果没有负面影响。

参考文献:

- [1] Oetgen ME, Litrenta J. Perioperative blood management in pediatric spine surgery[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2017, 25(7): 480-488.
- [2] Bhaskar B, Dulhunty J, Mullany DV, et al. Impact of blood product transfusion on short and long-term survival after cardiac surgery: more evidence[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012 Aug, 94(2): 460-467.
- [3] Tyrrell CT, Bateman ST. Critically ill children: to transfuse or not to transfuse packed red blood cells, that is the question[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2012, 13(2): 204-209.
- [4] Cholette JM, Faraoni D, Goobie SM, et al. Patient blood management in pediatric cardiac surgery: a review[J]. *Anesth Analg*, 2018, 127(4): 1002-1016.
- [5] Nathan M, Tishler B, Gauvreau K, et al. A red cell preservation strategy reduces postoperative transfusions in pediatric heart surgery patients[J]. *Paediatr Anaesth*, 2018, 28(5): 450-457.
- [6] Ye L, Lin R, Fan Y, et al. Effects of circuit residual Volume salvage reinfusion on the postoperative clinical outcome for pediatric patients undergoing cardiac surgery[J]. *Pediatr Cardiol*, 2013, 34(5): 1088-1093.
- [7] 金自瑛, 林茹, 王彬, 等. 体外循环管路残余机血回输对小儿先心病术后凝血功能的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(9): 1080-1084.
- [8] Durandy Y. Minimizing systemic inflammation during cardiopulmonary bypass in the pediatric population[J]. *Artif Organs*, 2014, 38(1): 11-18.
- [9] Hovels-Gürich HH. Factors influencing neurodevelopment after cardiac surgery during infancy[J]. *Front Pediatr*, 2016, 15: 137.

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.03.04

婴幼儿围心脏手术期铁调素变化及其意义

刘喜旺, 应力阳, 杨丽君, 叶莉芬, 林 茹, 舒 强, 俞建根

[摘要]:目的 观察婴幼儿围心脏手术期循环中铁调素水平动态变化情况,初步探索其与临床预后的相关性。方法 选取 2017 年 1 月在心肺转流(CPB)下行心脏手术、年龄<3 岁的先天性心脏病患儿 18 例。于手术前,CPB 前,CPB 后 1 h、6 h、12 h 和 24 h,采用 ELISA 法检测血浆中铁调素的质量浓度。在手术后第一天和第二天分别检测患儿肝肾功能并记录血肌酐值。记录患儿一般临床资料、住心脏重症监护室(CICU)时间和手术后住院时间。对血浆铁调素水平与临床相关参数的关系进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。结果 血浆中铁调素水平在 CPB 后 1 h 即较手术前明显升高 ($P < 0.001$),且在 CPB 后 24 h 仍明显高于术前水平 ($P < 0.001$)。CPB 术后 1 h 血浆中铁调素的质量浓度与患儿术后肾功能障碍明显正相关,表现为与手术后血肌酐水平正相关 ($r = 0.76, P < 0.001$);还与患儿住 CICU 时间 ($r = 0.69, P = 0.001$) 和手术后住院时间 ($r = 0.7, P = 0.001$) 正相关。结论 婴幼儿 CPB 术后循环中升高的铁调素与术后血肌酐水平、住院时间有关,可能作为影响婴幼儿 CPB 下心脏手术预后的早期预警指标。

[关键词]: 婴幼儿;先天性心脏病;心肺转流;铁调素;肾损伤;预警

Kinetics of hepcidin and its role in infants and young children undergoing cardiac surgery

Liu Xiwang, Ying Liyang, Yang Lijun, Ye Lifan, Lin Ru, Shu Qiang, Yu Jianguan

Department of Heart Center, Children's Hospital, Medical College of Zhejiang University, Hangzhou 310029, China

Corresponding author: Yu Jianguan, Email: 6192007@zju.edu.cn

[Abstract]: Objective To examine the kinetics of plasma hepcidin in infants and young children undergoing cardiopulmonary bypass (CPB), and to investigate the association between hepcidin level and clinical outcomes after cardiac surgery. **Methods** The subjects included all children aged <3 years old who underwent cardiac surgery with CPB from January 1st to 31st in 2017. Plasma concentrations of hepcidin were measured by ELISA at baseline, before CPB, 1 h, 6 h, 12 h and 24 h after CPB respectively. Serum creatinine levels were measured at first 2 days after the operations. The patients' demographic and clinical characteristics were also recorded. The relationship between plasma hepcidin level and clinical parameters was analyzed. A P value <0.05 was considered statistically significant. **Results** Plasma hepcidin level significantly increased 1 hour after CPB ($P < 0.001$), and remained high 24 h after CPB ($P < 0.001$). The plasma hepcidin level 1 hour after CPB was correlated with serum creatinine level ($r = 0.76, P < 0.001$) and it was correlated with longer cardiac intensive care unit stay ($r = 0.69, P = 0.001$) and total hospital stay ($r = 0.66, P = 0.003$). **Conclusion** Increase of plasma hepcidin in children is positively related to serum creatinine level after CPB and the length of hospital stay. It may serve as an early quantifiable alarming biomarker for the prognosis of cardiac surgery under CPB in infants and young children.

[Key words]: Infant; Young children; Congenital heart disease; Hepcidin; Cardiopulmonary bypass; Kidney injury; Alarming

心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)下心内直视手术矫治心脏畸形是目前治疗先天性心脏病

(congenital heart disease, CHD)的主要方法。随着手术趋向于小年龄、低体质量、复杂化的方向发展,需要早期手术治疗的婴幼儿(<3岁)因其基础疾病往往比较复杂,CPB时间相对较长,加之其器官组织发育尚未完善、功能储备低下,导致术后恢复时间相对较长。确定影响患儿术后恢复的早期预警指标将有利于临床医师对其采取及时有效预防和治疗措施,有利于改善患儿预后及医疗资源的合理利用^[1]。

基金项目:浙江省自然科学基金(LY19H150005);国家自然科学基金(81301612)

作者单位:310029 杭州,浙江大学医学院附属儿童医院心脏中心(刘喜旺、应力阳、舒强、俞建根),体外循环科(杨丽君、叶莉芬、林茹)

通讯作者:俞建根,Email:6192007@zju.edu.cn

铁调素是哺乳动物体内表达的一种富含半胱氨酸的阳离子肽,属于急性期反应蛋白,系天然免疫中的重要效应分子,具有广谱抗菌活性,同时在维持机体铁代谢平衡中起着关键作用,最新研究显示其在调节体内炎症反应中也具有重要作用^[2-3]。炎症、感染和体内高铁水平状态等刺激能显著促进体内铁调素的合成和释放^[2,4]。在接受 CPB 下心脏手术的成人中,围术期体内铁调素的水平与患者术前贫血程度和术后肾功能损伤的发生密切相关,是决定临床预后的重要因素^[5-6],然而,其在 CPB 围术期不同时间点的确切作用尚不明确^[6-7]。研究显示,铁调素在儿童体内的表达水平不同于成人^[8]。然而,目前国内外尚未见关于 CPB 围术期儿童体内铁调素变化情况的报道。本研究拟通过观察 CPB 对儿童体内铁调素水平的影响,并对其临床意义进行初步探讨。

1 资料与方法

1.1 研究对象 将 2017 年 1 月在 CPB 下行心内畸形矫治术的 CHD 婴幼儿纳入本研究。纳入的患儿术前病情至少稳定 2 周。排除标准:早产儿、年龄大于 3 岁、术前有明显肺部炎症、肝肾功能异常、存在免疫缺陷疾病或正在使用免疫抑制剂、术后出现低心排量综合征和拒绝参与本研究的患儿。所有患儿均接受解剖性根治手术。

1.2 研究方法

1.2.1 围术期管理及 CPB 方法 患儿均在手术室行气管插管。氯胺酮或咪达唑仑诱导麻醉,异氟烷和芬太尼维持麻醉,神经肌肉阻滞使用维库溴铵。手术期间对患儿常规进行血流动力学、呼吸参数和动脉血气监测。CPB 采用 STOCKERT III 型人工心肺机(Stockert Instrumente;德国 Munich 公司),膜式氧合器(<8 kg 采用 Dideco 901;>8 kg 采用 Medtronic pixie)。主动脉插管前,375 U/kg 肝素肝素化,监测活化凝血时间(activated coagulation time, ACT),维持 ACT 450 s。预充液使用乳酸林格液,胶体液(20%白蛋白 50 ml,血浆 150 ml),甘露醇(2.5 ml/kg),红细胞(1.5 U),肝素(Dideco 901:1 000 U; Medtronic:1 250 U)和 5%NaHCO₃(3~5 ml/kg)。灌注流量维持在 3.0~2.0 L/(m²·min)。转流期间温度控制在 30~32℃。冷含血心脏停搏液行心肌保护。采用胸骨正中切口,常规主动脉及上、下腔静脉插管建立 CPB,心内直视矫治心脏畸形。术后予以鱼精蛋白 1.3:1 中和肝素。转入心脏外科重症监护室(cardiac intensive care unit, CICU)予以支持、监

护治疗。术后当天常规行超声心动图检测评估心功能,必要时随时进行评估,左室射血分数小于 45% 表示心功能低下。

1.2.2 标本收集及检测 分别在手术前、CPB 前、CPB 后 1 h、6 h、12 h 和 24 h 获得全血 2 ml。立即在 3 000 r/min 下离心 15 min 后收集血浆。按 ELISA 试剂盒(Hepcidin,德国 DGR 公司)说明书严格操作,测定各时间点血浆中铁调素质量浓度。

1.2.3 临床资料收集 记录患儿性别、年龄、体重和疾病诊断名称等一般临床资料,记录患儿手术持续时间、CPB 持续时间和主动脉阻断持续时间,以及患儿住 CICU 时间和手术后住院时间。分别在术后第一天和第二天检测患儿血肌酐值,取其术后 48 h 内的最高值作为后续分析。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 16.0 统计学软件进行统计处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,分类变量以绝对值表示,连续性变量根据其是否呈正态分布行 *t* 检验或 M-W 非参数检验, Pearson 相关性检验进行相关性分析。以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

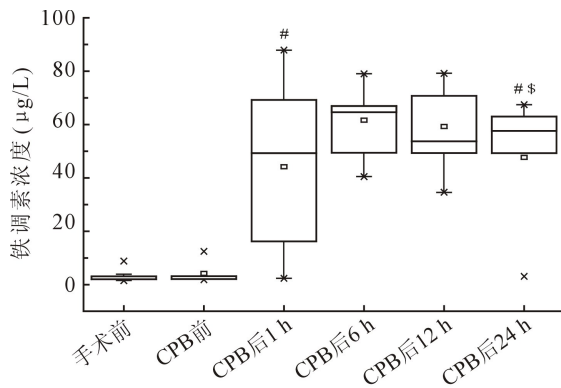
2.1 一般临床资料 共纳入 18 例患儿。患儿的疾病诊断包括室间隔缺损 3 例,室间隔缺损合并房间隔缺损 5 例,室间隔缺损合并房间隔缺损和动脉导管未闭 6 例,法洛四联症 4 例。患儿的临床特征见表 1。所有患儿术后超声监测左室射血分数均大于 45%,提示没有患儿出现术后低心排量综合征。

表 1 患儿临床特征(n=18)

临床特征	数值
男/女(n)	10/8
年龄(月)	4.5~33(14.8±8.9)
体重(kg)	4.9~16.7(9.1±4.6)
手术时间(min)	95~172(136.1±23.7)
CPB 时间(min)	37~95(69.2±17.2)
主动脉阻断时间(min)	21~62(41.9±10.5)
住 CICU 时间(d)	1~8(4.1±2.3)
手术后住院时间(d)	7~15(10.7±2.4)

2.2 铁调素的质量浓度变化 CPB 围术期血浆中铁调素的质量浓度变化(图 1)所示,手术开始前和 CPB 开始前血浆中铁调素的质量浓度均较低,分别为(2.77±0.71) μg/L 和(3.74±2.65) μg/L,二者之间

无显著差异 ($P > 0.05$)。血浆中铁调素的质量浓度在 CPB 结束后 1 h 较手术前明显升高 [$(2.77 \pm 0.71) \mu\text{g/L}$ vs. $(45.55 \pm 27.51) \mu\text{g/L}$, $P < 0.001$], 但与 CPB 时间无明显相关性 ($P > 0.05$)。手术结束后 24 h 血浆铁调素质量浓度仍明显高于术前水平 ($P < 0.001$), 而且术后 24 h 与 CPB 后 1 h 相比也没有明显降低 ($P > 0.05$)。CPB 后 1 h 血浆中铁调素质量浓度是最早出现明显升高的时间点, 因此, 此时间点血浆中铁调素质量值用于后续分析, 以寻找影响预后的早期预警指标。



注: # $P < 0.001$ CPB 后 1 h, 24 h 与术前和 CPB 前比较;
§ $P > 0.05$ CPB 后 24 h 与 CPB 后 1 h 比较。

图 1 CPB 围术期血浆中铁调素的质量浓度变化

2.3 血浆中铁调素的质量浓度与临床预后的相关性 CPB 后 1 h 血浆中铁调素的质量浓度与患儿术后早期肾功能损伤有关, 表现为与手术后 48 h 内高水平的血肌酐值明显正相关 (图 2, $r = 0.76$, $P < 0.001$); 此外, 还与患儿术后住 CICU 的时间 (图 3, $r = 0.69$, $P = 0.001$) 和手术后住院时间 (图 4, $r = 0.7$, $P = 0.001$) 明显正相关。

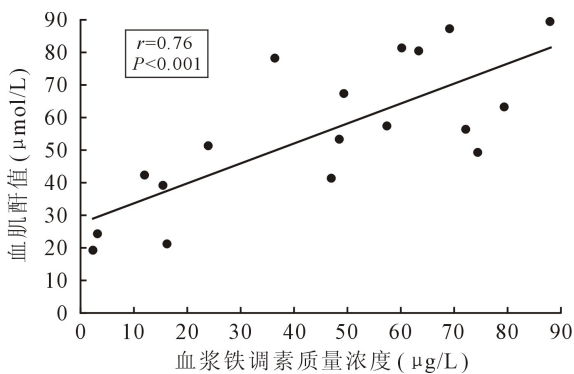


图 2 血浆中铁调素的质量浓度与术后血肌酐值的相关性

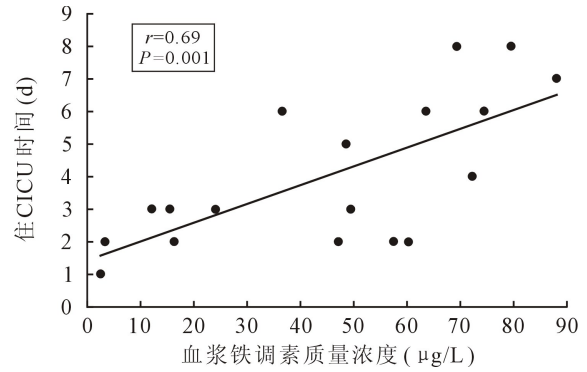


图 3 血浆中铁调素的质量浓度与术后 CICU 的相关性

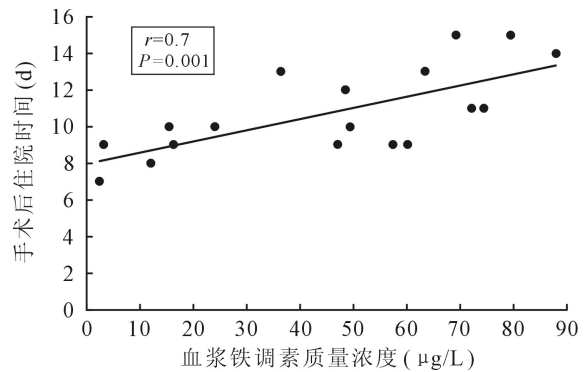


图 4 血浆中铁调素的质量浓度与住院时间的相关性

3 讨论

铁调素主要由肝细胞合成并分泌到血液中发挥生物学活性, 在肾脏、胰腺 β 细胞、脂肪组织、心脏少量表达。铁调素不但是机体铁代谢调节的关键激素, 还参是贫血、组织缺氧和机体免疫炎症反应调控的重要因素^[3, 9]。此次初步探索发现, 婴幼儿 CPB 手术后体内铁调素水平明显升高, 且在术后 24 h 后仍处于较高水平; 升高的铁调素水平不但与手术后血肌酐水平密切相关, 而且还与患儿住 CICU 时间和手术后住院时间延长有关。

CPB 是导致儿童心脏手术后急性肾损伤的重要原因^[10]。血肌酐值的升高是肾损伤的重要诊断指标。婴幼儿肾功能发育尚未完善, CPB 术后肾损伤发生率较高^[11]。本研究发现婴幼儿 CPB 术后循环中铁调素水平较术前明显升高, 高水平的血浆铁调素-25 浓度与手术后血肌酐值呈正相关。而在 CPB 下行冠状动脉旁路移植术的成年患者中, 高水平的尿液铁调素浓度与手术后肾损伤的低发生率有关^[12-13]。然而, 这些研究并没有明确循环中铁调素水平与 CPB 术后肾损伤发生的关系。CPB 术后肾损伤的发生发展是由患者自身条件和手术打击等多因素作用导致的肾脏缺血缺氧、炎症反应和氧化应

激损伤的结果。CPB 过程中机械损伤导致的血管外溶血,以及手术过程中输注红细胞导致的游离铁离子的释放促进了氧化应激损伤的发生。然而,研究显示术前的体内功能铁的不足,以及由其引起的贫血与 CPB 预后没有明显相关^[6]。对 CPB 术后游离铁离子介导的氧化应激反应的调节可能成为临床改善 CPB 术后患者预后的重要策略^[5]。在 CPB 下行心脏手术的成年患者中,对手术前血红蛋白水平和术中输血量进行矫正后,血浆中铁调素的浓度才是影响预后和肾功能异常的独立危险因素^[6]。在疟疾引起的儿童全身炎症反应中,循环中铁调素的浓度只与机体炎症反应有关而与体内铁离子和血红蛋白水平没有关系^[2]。因此,尽管本研究中纳入的患儿中包含了 4 例紫绀型 CHD,其术前高水平的血红蛋白对研究结果未见明显影响,后续仍需大样本资料证实。后续研究还应分析影响循环中铁调素升高的因素和其对 CPB 术后铁稳态调节的重要作用。循环中铁调素经肾小球滤过,部分在近端小管重吸收,原位转化为铁调素-25。研究显示,CPB 时肾小管损伤,重吸收减少^[14]。肾损伤时重吸收减少的同时相对性保护性滤过可能是导致尿液中铁调素增多的原因^[13]。此外,肾脏髓襻升支粗段上皮细胞也能分泌产生铁调素^[15],也可能是尿液中铁调素浓度较高的原因。

有研究显示,在中老年患者中,手术前血浆铁调素浓度 $\geq 20 \mu\text{g/L}$ 与心脏手术后的生存率降低有关;并且,有高浓度铁调素的患者体内同样有高水平的铁超载指标^[6],而铁超载已经被证实是导致损伤的重要原因^[14]。因此,这些研究提示铁调素、铁超载和机体全身炎症反应综合征的复杂关系,以及铁调素介导的铁代谢失衡和较差的预后之间的关系。同样,笔者在婴幼儿患者的初步研究中也发现,CPB 术后循环中高水平的铁调素质量浓度与术后的恢复时间和高血肌酐值有关,其确切的病理生理机制有待进一步明确。研究报道,成人与儿童血浆中铁调素水平明显不同^[16-17],在 2~4.9 岁的健康儿童血浆中,铁调素的浓度高于报道的成人中的水平^[17],新生儿血中检测到的铁调素也高于儿童循环中浓度值^[18],说明,循环中铁调素的水平存在年龄间差异。因此,今后的研究有必要建立 CHD 儿童体内铁调素的正常参考范围。

本研究为单中心、小样本的探索性研究,没能通过多因素分析排除 CPB 围术期的混杂因素对预后的影响。因此,需要更大样本的研究来明确铁调素对 CPB 术后患者预后的影响及其作用机制。本组

研究患儿的病种相对单一,手术技术及术后监护策略相对比较统一。所以围术期的因素(包括手术时间、CPB 时间和术后监护策略等)对本组患儿术后恢复影响差异不是很明显。不同个体对手术和 CPB 的反应程度可能才是影响术后恢复的重要原因。铁调素基因多态性决定了铁调素在体内表达水平的差异,并且与川崎病患儿的住院时间有关^[19]。因此,后期研究从基因遗传学角度考虑可能有重要意义。此外,本研究纳入的患儿在观察期内几乎都没有出现明显的肾损伤,没有能够明确循环中升高的铁调素水平与异常血肌酐水平之间的关系。血肌酐升高是急性肾损伤的重要指标,笔者发现的婴幼儿循环中高水平的铁调素质量浓度与手术后高水平的肌酐值明显正相关,只能作为今后研究铁调素与 CPB 后急性肾损伤相关性的理论基础,且需要更大样本的研究证实。

4 结 论

婴幼儿 CPB 术后循环中升高的铁调素与术后肌酐水平有关,还与患儿住院时间正相关,可能作为影响婴幼儿 CPB 下 CHD 矫治手术预后的早期预警指标。

参考文献:

- [1] 赵聪聪,刘晋萍,冯正义,等.应用心脑联合灌注策略改善复杂主动脉畸形患儿术后早期预后的临床研究[J].中国体外循环杂志,2017,15(1):13-17.
- [2] Burte F, Brown BJ, Orimadegun AE, et al. Circulatory hepcidin is associated with the anti-inflammatory response but not with iron or anemic status in childhood malaria[J]. Blood, 2013, 121(15): 3016-3022.
- [3] De Domenico I, Zhang TY, Koenig CL, et al. Hepcidin mediates transcriptional changes that modulate acute cytokine-induced inflammatory responses in mice[J]. J Clin Invest, 2010, 120(7): 2395-2405.
- [4] Wang CY, Babitt JL. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation[J]. Curr Opin Hematol, 2016, 23(3): 189-197.
- [5] Choi N, Whitlock R, Klassen J, et al. Early intraoperative iron-binding proteins are associated with acute kidney injury after cardiac surgery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 157(1): 287-297.
- [6] Hung M, Ortmann E, Besser M, et al. A prospective observational cohort study to identify the causes of anaemia and association with outcome in cardiac surgical patients[J]. Heart, 2015, 101(2): 107-112.
- [7] Haase-Fielitz A, Plaß M, Kuppe H, et al. Low preoperative hepcidin concentration as a risk factor for mortality after cardiac surgery: a pilot study[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 145(5): 1380-1386.

(转第 172 页)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.03.05

局部脑氧饱和度监测在右侧腋下 小切口心脏手术中的应用

李小兵, 谢业伟, 张儒舫

[摘要]:目的 观察局部脑氧饱和度(rSO_2)在右侧腋下小切口心脏手术中的变化。方法 2018 年 1~5 月,选择行房间隔缺损(ASD)、室间隔缺损(VSD)修补术患儿各 40 例。VSD 修补术患儿采用左侧 90 度卧位,ASD 修补术患儿采用左侧 90 度卧位及头低位 45 度。记录患儿的一般资料以及在术前(T1)、诱导至心肺转流(CPB)开始期间(T2)、CPB 降温期间(T3)、CPB 降温末至 CPB 开始复温(T4)、CPB 开始复温至 CPB 停机(T5)、CPB 停机后 20 min(T6)6 个时间段的双侧 rSO_2 。结果 全组患儿均手术顺利。其中 ASD 患儿组,在左侧不同时段内的比较,T3、T4、T5 时间段的 rSO_2 明显低于 T1($P < 0.05$);而右侧不同时段内 rSO_2 的比较,发现 T3、T4、T5、T6 明显低于 T1($P < 0.05$);不同时段左、右侧的 rSO_2 对比均无统计学差异($P > 0.05$)。而 VSD 患儿组,左侧不同时段内 rSO_2 的比较,发现 T3、T5 明显低于 T1($P < 0.05$);而右侧不同时段 rSO_2 的比较,发现 T3、T4、T5、T6 均明显低于 T1($P < 0.05$);在不同时段内,T3、T4、T5、T6 的 rSO_2 右侧均明显低于左侧($P < 0.05$)。结论 rSO_2 在右侧腋下小切口心脏手术中监测有临床意义,CPB 过程中 rSO_2 会下降,停止 CPB 后逐步恢复至术前水平。单纯左侧 90 度卧位会导致左侧 rSO_2 较右侧高。

[关键词]: 局部脑氧饱和度;儿童;心肺转流;微创;腋下小切口;心脏手术;先天性心脏病

Application of regional cerebral oxygen saturation monitoring in heart surgery through right vertical infra-axillary thoracotomy

Li Xiaobing, Xie Yewei, Zhang Rufang

Department of Cardiothoracic Surgery, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China

Corresponding author: Zhang Rufang, Email: zhangrf@shchildren.com.cn

[Abstract]: Objective To explore the changes of regional cerebral oxygen saturation (rSO_2) during cardiopulmonary bypass (CPB) through right vertical infra-axillary thoracotomy (RVLAT). **Methods** 80 cases undergoing cardiac surgery from January 2018 to May 2018 were enrolled in the study. Among them, there were 40 cases of ventricular septal defect (VSD) who maintained 90-degree lateral decubitus position and 40 cases of atrial septal defect (ASD) patients who kept 90-degree lateral decubitus and 45-degree head-down position. The rSO_2 levels were recorded at the following time points: before surgery (T1), before anesthesia induction (T2), from induction to the beginning of CPB (T3), from the beginning of CPB to the end of nose temperature cooling (T4), from the end of nose temperature cooling to the beginning of rewarming (T5), and from the beginning of rewarming to the end of CPB (T6). All these data were analyzed by SPSS statistical software. **Results** All Patients underwent surgery successfully. In ASD group, compared with T1, rSO_2 levels of the left side at T3, T4 and T5 were significantly lower ($P < 0.05$) and so as the rSO_2 levels of the right side at T3, T4, T5 and T6 ($P < 0.05$), while there was no significant difference between the left and right sides at all time points ($P > 0.05$). In VSD group, compared with T1, rSO_2 level of the left in T3, T5 was significantly lower than that of T1 ($P < 0.05$), however, in the right side, the rSO_2 levels in T3, T4, T5, T6 were obviously lower than that of T1 ($P < 0.05$). Besides, rSO_2 levels on the left side were significantly lower than those on the right side during T3, T4, T5 and T6 ($P < 0.05$). **Conclusion** Monitoring of rSO_2 in minimally invasive cardiac surgery for children has great clinical significance. The rSO_2 decreases during CPB and gradually returns to the preoperative level after CPB. 90-degree lateral decubitus position may lead to higher rSO_2 on the left side.

[Key words]: Regional cerebral oxygen saturation; Children; Cardiopulmonary bypass; Minimally invasive; Right vertical infra-axillary thoracotomy; Cardiac surgery; Congenital heart disease

基金项目:上海市医学引导类科技支撑项目(17411969000)

作者单位:200062 上海,上海市儿童医院 上海交通大学附属儿童医院心胸外科

通讯作者:张儒舫,Email:zhangrf@shchildren.com.cn

一般常规正中切口心脏手术心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)转流大多采用上、下腔静脉插管重力引流方式,引流较充分,但腋下小切口心脏手术,一般选用较细的静脉插管以增加外科医师手术操作空间,这种情况可能会出现引流欠佳的情况,从而引起脑部供血不足的发生。脑部供氧情况大部分应用近红外光谱(near infrared spectroscopy, NIRS)技术监测患儿脑组织局部的氧饱和度(regional oxygen saturation, rSO₂)。在右腋下小切口心脏手术中应用国内目前尚无相关报告。本研究记录了 80 例行腋下小切口心脏手术患儿不同时段的双侧 rSO₂ 变化,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 对象 选取 2018 年 1~5 月在上海交通大学附属儿童医院心胸外科 CPB 下行右侧腋下小切口心脏手术的患儿,年龄 6 个月~6 岁。美国心脏病学会心功能分级 I~II 级,房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)或室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)患儿各 40 例为观察对象。排除标准:急症手术患儿;患儿有脑血管疾病、血液系统疾病史。本研究已通过本院医学伦理委员会审批(2017R041-F01),所有患儿家长均在研究前签署 rSO₂ 监测同意书。

1.2 方法 VSD 患儿采用左侧 90 度卧位,ASD 患儿采用左侧 90 度卧位及头低位 45 度,各 40 例。全部患儿均由一组手术团队医师完成,避免不同医师操作习惯对术中指标的影响。采用 NIRS 脑组织氧饱和度监测仪(MNIR-100,重庆名希医疗有限公司)监测患儿 rSO₂。探头均位于头部的标准位置,避免位置变化对 rSO₂ 的影响。患儿仰卧位,大脑中位,乙醇溶液擦拭前额部消毒去脂,将双探头传感器紧贴于前额两侧眉骨上 1~2 cm^[1],避开脑中线,防止矢状窦和额窦的影响,弹力绷带遮光固定探头。麻醉后左侧卧位,连续监测获取双侧 rSO₂ 平均值。

1.3 数据采集 记录患儿一般资料,包括年龄、体重、性别、CPB 时间、主动脉阻断时间。在患儿术前(T1)、诱导至 CPB 开始期间(T2)、CPB 降温期间(T3)、CPB 降温未至 CPB 开始复温(T4)、CPB 开始复温至 CPB 停机(T5)、CPB 停机后 20 min(T6)6 个时间段,每 2 min 记录 rSO₂ 数据一次,取各个时间段的平均值。

1.4 麻醉与 CPB 术前 30 min 均给患儿咪达唑仑 0.5 mg/kg 口服。入室后行静脉麻醉诱导和气管插管,压力控制通气。麻醉诱导咪达唑仑 0.1 mg/kg、舒芬太尼 2 μg/kg 和罗库溴铵 0.6 mg/kg。术中吸

入七氟烷,舒芬太尼 3 μg/(kg·h)和罗库溴铵 1 mg/(kg·h)持续泵入麻醉维持。CPB 应用滚压泵(Stockert C5,德国);膜式氧合器为 Medtronic 公司(BBP241,美国);超滤器(Medos MEHFOS0025,意大利)。采用醋酸钠林格液为基础预充液,常规加入 5%碳酸氢钠 20~30 ml、10%葡萄糖酸钙 5 ml、红细胞 0~1 U、血浆 0~100 ml 及肝素 10~20 mg。激活全血凝固时间(activated clotting time, ACT)大于 480 s 后开始 CPB。VSD 患儿应用冷晶体心肌保护液灌注,ASD 患儿在心脏不停跳下心内直视手术。CPB 期间流量 90~150 ml/(kg·min),平均动脉压维持在 40~60 mm Hg。术中常规超滤、平衡超滤,停机后行改良超滤。

1.5 统计学处理 采用 spss 21.0 处理数据,计量资料用均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,同组研究对象左右比较采用配对样本 *t* 检验,同组前后多次测量计量资料采用重复测量方差分析,并进行 Bonferroni(B)事后两两比较,假设检验水平设定为 0.05。

2 结果

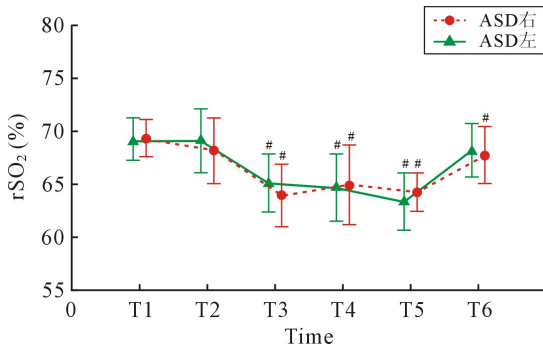
2.1 基线资料 患儿性别、年龄、体重、CPB 时间见表 1。VSD 主动脉阻断平均时间(29.73±9.81)min。全组患儿均顺利康复,无神经系统相关并发症。

表 1 患儿的基本资料(n=40)

病种	ASD	VSD	P 值
男/女(n)	20/20	21/19	0.823
年龄(月)	28.60±14.63	25.47±13.32	0.294
体重(kg)	14.61±3.68	13.67±4.56	0.250
CPB 时间(min)	38.95±7.63	52.18±8.56	0.000

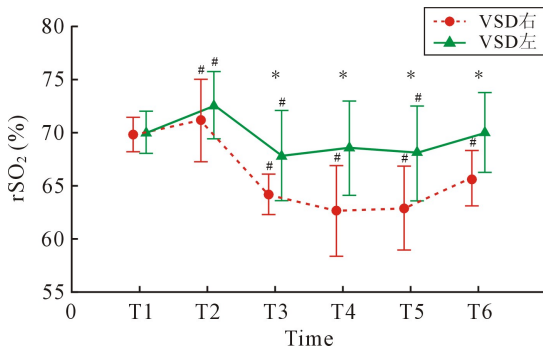
2.2 ASD 患儿左、右侧不同时段 rSO₂ 指标比较 在左侧不同时段内 rSO₂ 的比较,发现 T3、T4、T5 明显低于 T1(*P*<0.05);而右侧不同时段内 rSO₂ 的比较,发现 T3、T4、T5、T6 明显低于 T1(*P*<0.05);不同时段左、右侧的 rSO₂ 对比均无统计学差异(*P*>0.05)。见图 1。

2.3 VSD 患儿左、右侧不同时段 rSO₂ 指标比较 左侧不同时段内 rSO₂ 的比较,发现 T2 高于 T1(*P*<0.05),T3、T5 明显低于 T1(*P*<0.05),余未见统计学差异(*P*>0.05);而右侧不同时段内 rSO₂ 的比较,发现 T2 高于 T1(*P*<0.05),T3、T4、T5、T6 均明显低于 T1(*P*<0.05);此外,在不同时段内,T3、T4、T5、T6 的 rSO₂ 右侧均明显低于左侧,具有统计学差异(*P*<0.05)。见图 2。



注:与 T1 比[#]*P* < 0.05。

图 1 ASD 患儿不同时段 rSO₂ 比较



注:与 T1 比[#]*P* < 0.05; 相同时段比^{*}*P* < 0.05

图 2 VSD 患儿不同时段 rSO₂ 比较

3 讨论

CPB 过程是一种非生理状态,对机体的影响极大,而术后神经系统损伤是 CPB 最严重的并发症之一。婴幼儿机体代谢旺盛,对氧的需求量较大,与成人相比,小儿大脑耗氧量相对较大,更不易耐受缺氧。NIRS 监测患儿 rSO₂ 是一种无创监测脑组织氧供需平衡的方法,能够实时、准确、无创地反映脑组织的氧合情况及脑血流动力学,利于及时发现小儿患者术中脑部缺血、缺氧,对术中麻醉管理具有指导作用,对减少围手术期中枢神经系统并发症,提高患者的生存质量有重大意义^[2-3]。临床研究表明 rSO₂ 的变化可以反映氧供需之间的动态平衡^[4],可早期发现氧供需平衡趋势,可减少术后并发症,尤其是神经系统并发症和术后认知功能障碍的发生,缩短住院日,改善患者预后,在脑保护中有指导意义。右侧腋下小切口心脏手术切口隐蔽而更符合美学的要求,因而获得广泛的临床应用。为满足术者操作空间,右侧腋下小切口心脏手术常应用较细的静脉插管,依靠常规重力静脉引流方法不能满足 CPB 转流流量,易出现引流不畅甚至流量难以维持,从而影响

手术顺利进行,可能会引起脑部供血不足表现,在腋下小切口心脏手术应用 NIRS 监测患儿 rSO₂ 更有意义。Fischer 等^[5] 研究发现:临床成人胸主动脉手术的环境中 rSO₂ 阈值为 60% ~ 65%, rSO₂ 值低于 50% 超过 10 min 的患者均有严重不良后果, rSO₂ 值低于 60% 超过 30 min 的患者延长了住院时间导致住院费用的增加。Gómez-Pesquera 等^[6] 研究发现非心脏手术儿童患儿术后 7 天出现行为改变与术中 rSO₂ 基线值降低 20% 相关,长期影响仍有待确定。Cetin 等^[7] 通过比较研究右美托咪定和异丙酚镇静在儿科心脏导管手术期间的脑氧合,发现 rSO₂ 低于基线值 15% ~ 20%, 建议作为预测脑缺血的最佳阈值; rSO₂ 下降至基线值 50% 以下时,即使很短时间,也会导致明显的认知功能障碍或神经损伤,增加并发症的发病率和住院费用。Suemori 等^[8] 对 399 例先天性心脏病患儿术前和术后 NIRS 监测发现,术后有脱氧血红蛋白增高及 rSO₂ 低的患儿,监护室停留时间长、术后拔管时间延迟;术后低 rSO₂ 与心搏骤停、体外膜氧合、癫痫、脑梗死、败血症等并发症相关,是死亡率唯一相关因素。Kussman 等^[9] 发现 rSO₂ 与动脉氧分压呈正相关。本组患儿术中动脉氧分压维持在 200 ~ 300 mm Hg, 无氧合欠佳表现,各时段 rSO₂ 均大于 63%, 提示术中均能够满足脑组织氧供需平衡,全组术后无相关并发症,均顺利出院。赵举等^[10] 在法洛四联症手术患儿连续监测 rSO₂ 中,发现麻醉诱导后 CPB 前降到最低,仅为基础 79.6%, 开始 CPB 后逐渐升高,在阻断升主动脉时基本恢复到基础值水平。本研究过程中,患儿 rSO₂ 较术前基础值均有一定程度下降,终止体外循环改良超滤后基本恢复正常。

关于平卧位时患儿 rSO₂ 的变化, Kussman 等^[11] 研究发现 62 例未进行主动脉弓重建的双心室修复婴儿双侧 rSO₂ 测量值的差异, 无论是否使用深低温循环, 在 CPB 之前、期间和之后, 左和右 rSO₂ 平均测量值是相似的 (双侧对比 ≤ 2%)。Demir 等^[12] 研究表明紫绀和非紫绀心脏手术患儿虽存在明显的病理生理学差异, 但双侧 rSO₂ 测量值相似, Saito 等^[13] 报告这种情况是脑血流自动调节作用所致。Andropoulos 等^[14] 研究发现在新生儿主动脉弓重建手术中采用右侧区域低流量脑灌注时 19 名患儿中有 9 名患儿的 rSO₂ 持续差异大于 10%, 左侧值始终低于右侧。

关于其他体位对患者 rSO₂ 的影响, Andersen 等^[15] 研究发现俯卧位手术中头部旋转会降低 rSO₂,

头中立位置最适合患者。国外研究人员报告肩关节镜手术中,沙滩椅体位可使患者 rSO_2 较侧卧位时显著下降^[16-17]。40% 的患者 rSO_2 相对下降大于 20%, rSO_2 变化与术中血压相关。气腹头高位时,因为气腹压迫腔静脉和头高脚低位致血液淤积在下肢,会使 rSO_2 下降,行顺序挤压下肢的措施增加回心血量恢复 rSO_2 ,而气腹头低脚高位对 rSO_2 无影响^[18]。本研究发现 VSD 患儿采用左侧 90 度卧位,在不同时段内,T3、T4、T5、T6 的 rSO_2 右侧均明显低于左侧,具有统计学差异($P < 0.05$),表明左侧 90 度卧位会导致左侧 rSO_2 较右侧增高。ASD 患儿采用左侧 90 度卧位及头低位 45 度,不同时段左、右侧的 rSO_2 对比均无统计学差异($P > 0.05$),表明左侧 90 度卧位及头低位 45 度对左、右 rSO_2 无明显影响。两组患儿是右侧 rSO_2 在 T6 与 T1 统计学差异,因 ASD 患儿在停止 CPB 后恢复为单纯左侧 90 度卧位与 VSD 患儿一致,更加表明左侧 90 度卧位会导致左侧 rSO_2 较右侧增高。据此推荐 VSD 患儿采用左侧 90 度卧位及头低位 45 度以避免左侧 90 度卧位导致的左、右侧 rSO_2 差异。

4 结 论

rSO_2 在右侧腋下小切口心脏手术中监测有临床意义,CPB 过程中 rSO_2 下降,停止 CPB 后逐步恢复至术前水平。体位对患儿 rSO_2 有一定影响,左侧 90 度卧位会导致左侧 rSO_2 较右侧高,但是左侧 90 度卧位与头低位 45 度对双侧 rSO_2 无明显影响。

参考文献:

- [1] Ortinau C, Beca J, Lambeth J, *et al*. Regional alterations in cerebral growth exist preoperatively in infants with congenital heart disease[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143(6): 1264-1270.
- [2] 侯娇艳,徐勇,旷昕. 脑氧饱和度监测在小儿麻醉中的应用进展[J]. *转化医学电子杂志*, 2018, 5(5): 56-59.
- [3] Ghanayem NS, Hoffman GM. Near infrared spectroscopy as a hemodynamic monitor in critical illness[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17(1): S201-206.
- [4] Sood BG, McLaughlin K, Cortez J. Near-infrared spectroscopy: applications in neonates[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2015, 20(3): 164-172.
- [5] Fischer GW, Lin HM, Krol M, *et al*. Noninvasive cerebral oxygenation may predict outcome in patients undergoing aortic arch surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(3): 815-821.
- [6] Gómez-Pesquera E, Poves-Alvarez R, Martínez-Rafael B, *et al*. Cerebral Oxygen Saturation and Negative Postoperative Behavioral Changes in Pediatric Surgery: A Prospective Observational Study[J]. *J Pediatr*, 2019, 208(5): 207-213.
- [7] Cetin M, Birbicer H, Hallioglu O, *et al*. Comparative study between the effects of dexmedetomidine and propofol on cerebral oxygenation during sedation at pediatric cardiac catheterization[J]. *Ann Card Anaesth*, 2016, 19(1): 20-24.
- [8] Suemori T, Skowno J, Horton S, *et al*. Cerebral oxygen saturation and tissue hemoglobin concentration as predictive markers of early postoperative outcomes after pediatric cardiac surgery[J]. *Paediatr Anaesth*, 2016, 26(2): 182-189.
- [9] Kussman BD, Laussen PC, Benni PB, *et al*. Cerebral oxygen saturation in children with congenital heart disease and chronic hypoxemia[J]. *Anesth Analg*, 2017, 125(1): 234-240.
- [10] 赵举,杨九光,刘晋萍,等. 搏动体外循环增加小儿脑氧供及改善组织微循环的临床研究[J]. *中国体外循环杂志*, 2011, 9(3): 145-148.
- [11] Kussman BD, Wypij D, DiNardo JA, *et al*. An evaluation of bilateral monitoring of cerebral oxygen saturation during pediatric cardiac surgery[J]. *Anesth Analg*, 2005, 101(5): 1294-1300.
- [12] Saito J, Takekawa D, Kawaguchi J, *et al*. Preoperative cerebral and renal oxygen saturation and clinical outcomes in pediatric patients with congenital heart disease[J]. *J Clin Monit Comput*. 2019, 11(1): 1-18. [Epub ahead of print]
- [13] Demir ZA, Karadeniz Ü, Dönmez A, *et al*. An evaluation of bilateral cerebral oxygen saturation during cyanotic and non-cyanotic cardiac surgery[J]. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 24(4): 619-626.
- [14] Andropoulos DB, Diaz LK, Fraser CD, *et al*. Is bilateral monitoring of cerebral oxygen saturation necessary during neonatal aortic arch reconstruction [J]? *Anesth Analg*, 2004, 98(5): 1267-1272.
- [15] Andersen JD, Baake G, Wiis JT, *et al*. Effect of head rotation during surgery in the prone position on regional cerebral oxygen saturation: a prospective controlled study[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2014, 31(2): 98-103.
- [16] Laflam A, Joshi B, Brady K, *et al*. Shoulder surgery in the beach chair position is associated with diminished cerebral autoregulation but no differences in postoperative cognition or brain injury biomarker levels compared with supine positioning: the anesthesia patient safety foundation beach chair study[J]. *Anesth Analg*, 2015, 120(1): 176-185.
- [17] Moerman AT, De Hert SG, Jacobs TF, *et al*. Cerebral oxygen desaturation during beach chair position[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2012, 29(2): 82-87.
- [18] Closhen D, Treiber AH, Berres M, *et al*. Robotic assisted prostatic surgery in the trendelenburg position does not impair cerebral oxygenation measured using two different monitors: a clinical observational study[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2014, 31(2): 104-109.

(收稿日期:2018-12-25)

(修订日期:2019-01-02)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.03.06

微小化体外循环对婴幼儿心脏外科 超快通道麻醉的影响

刘怀普,丁以群,吴柯叶,张青,张程,王元祥,王鹏程,孟保英

[摘要]:目的 探讨使用微小化体外循环管道,对婴幼儿心脏外科超快通道麻醉的影响。方法 回顾性分析 2015 年 3 月至 2018 年 7 月行心内直视手术的患儿共 1 559 例,分为传统组($n=541$)和微小化组($n=1 018$)。两组根据体重再分为三个亚组(体重 ≤ 4 kg 组、 4 kg $<$ 体重 < 8 kg 组、 8 kg \leq 体重 ≤ 15 kg 组)。比较两组预充量、无血预充率、血制品使用量、超快通道率、红细胞比容及乳酸分析等指标。结果 预充量微小化组各亚组明显低于传统组。无血预充率微小化组 3 个亚组(23.5%、22.9%、80.4%)明显高于传统组(19.6%、10.8%、41.6%)。超滤使用率微小化组(17%)明显低于传统组(94%)($P < 0.001$)。两组超快通道率无明显统计学差异。结论 使用微小化体外循环能够显著减少预充量,提高无血预充率,对超快通道率无明显影响。

[关键词]: 微小化体外循环;超快通道;先天性心脏病手术;婴幼儿;无血预充;超滤;心脏外科

Effects of mini-cardiopulmonary bypass on ultra-fast track anesthesia of congenital heart disease surgery in infants and young children

Liu Huaipu, Ding Yiqun, Wu Keye, Zhang Qing, Zhang Cheng, Wang Yuanxiang, Wang Pengcheng, Meng Baoying

Department of Cardiothoracic Surgery, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518026, China

Corresponding author: Meng Baoying, Email: szmengbaoying@163.com

[Abstract]: Objective To analyze the effects of mini-cardiopulmonary bypass on ultra-fast track anesthesia of congenital heart disease surgery in infants and young children. **Methods** From March 2015 to July 2018, 1559 pediatric patients who underwent open heart surgery were enrolled. Patients were divided into conventional CPB group and mini-CPB group. Prime volume, blood-free priming rate, transfusion, ultra-fast track anesthesia rate, hematocrit and lactic acid levels were collected. **Results** Prime volume in mini-CPB (weight ≤ 4 kg 80 ml, 4 kg $<$ weight < 8 kg 100 ml, 8 kg \leq weight ≤ 15 kg 120 ml) group was significantly lower than that in conventional CPB group (250 ml). The blood-free priming rate in mini-CPB group (23.5%, 22.9%, 80.4%) was significantly higher than that in conventional CPB group (19.6%, 10.8%, 41.6%). However, The blood transfusion volume was lower in mini-CPB group, and the use of ultrafiltration was significantly less in in mini-CPB group (94% vs. 17%), either. There was no significant difference in ultra-fast track anesthesia rate (66.4% vs. 58.9%) between the two groups. **Conclusion** Mini-cardiopulmonary bypass significantly decreased the prime volume and blood transfusion requirement, but showed no significant difference in ultra-fast track anesthesia rate.

[Key words]: Mini-cardiopulmonary bypass; Ultra-fast track; Congenital heart surgery; Infant; Blood-free priming; Ultrafiltration; Cardiac surgery

众所周知,体外循环可促发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),继而引起毛细血管渗漏综合征、溶血、血小板激活、

炎性因子释放等,严重者可导致急性肺损伤、多器官功能衰竭^[1]。对于新生儿和婴幼儿,传统体外循环管道的表面积和预充量相对较大,更易诱发 SIRS,增加手术并发症发病率及死亡率。因此,减少体外循环管道的表面积、预充量以及血制品使用量,已成为近年来体外循环专业不断追求的目标。另外,超快通道麻醉,即术毕即刻或者术后 1 h 内拔除气管插管,其能够降低呼吸机相关性肺炎的发病率、减轻

基金项目:深圳市科创委基础研究自由探索项目(JCYJ20170303155657876);深圳市卫生计划系统科研项目(SZXJ2018044)

作者单位:518026 深圳,深圳市儿童医院心胸外科

通讯作者:孟保英,Email:szmengbaoying@163.com

住院费用、减少住院时间等^[2-3],在越来越多的心脏中心推广,其成功实施,需要精细的麻醉管理,同时也依赖体外循环和外科技术的进步。本中心自 2015 年 3 月起积极推进超快通道麻醉,2016 年 7 月起开展微小化体外循环,降低预充量、提高无血预充比例,本研究旨在探讨微小化体外循环对婴幼儿心脏外科超快通道麻醉实施的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 3 月至 2018 年 7 月于本中心行体外循环下心脏直视手术的患儿共 1 559 例。依据使用的体外循环策略不同,分为两组:传统组($n=541$),开展时间为 2015 年 1 月至 2016 年 6 月,微小化组($n=1\ 018$),开展时间为 2016 年 7 月至 2018 年 7 月。根据体重再分为三个亚组(体重 ≤ 4 kg 组、 4 kg $<$ 体重 <8 kg 组、 8 kg \leq 体重 ≤ 15 kg 组)

1.2 体外循环方法 两组均使用 Stokert-S 5 型人工心肺机,微小化体外循环策略为:①泵头悬挂。泵头尽量靠近手术台,从而缩减管道长度。传统组动静脉管长度为 2.5 m,微小化组 ≤ 1.5 m。为预防泵头悬挂可能引起的无菌区污染,人工心肺机与手术台之间悬挂透明聚乙烯保护膜;②缩减管道直径。传统组所有管道均为 1/4 英寸,预充量 250 ml。微小化组,体重 ≤ 4 kg 组使用 3/16 英寸管道,预充量 80 ml; 4 kg $<$ 体重 <8 kg 组动脉管和左心引流管为 3/16 英寸,主泵管、静脉管、心内吸引管为 1/4 英寸,预充量 100 ml; 8 kg \leq 体重 ≤ 15 kg 组左心引流管为 3/16 英寸,余使用 1/4 英寸管道,预充量 120 ml;③辅助引流使用负压辅助静脉引流装置(vacuum assisted venous drainage, VAVD);④不常规接入超滤器。以下情况选择使用超滤:体外循环结束前,尿少,血液平面高[100 ml (FX 05、Maquet 11000)、200 ml (Maquet 31000、51000)],术中需要使用血小板、冷沉淀、新鲜冰冻血浆的新生儿或者术前存在严重心肺功能衰竭,水钠潴留者,转中加装改良超滤,使用最小体积的免预充超滤器。

预充液和预充药物:传统组常规使用乳酸林格液、悬浮去白红细胞 1~1.5 U、新鲜冰冻血浆 50 ml 或 20%人血白蛋白 50 ml,预充药物包括乌司他丁 1 万 U/kg、肝素 2 500 U、呋塞米注射液 1 mg/kg;微小化组则根据术前红细胞比容(HCT)决定是否给予红细胞预充,体重 <4 kg 组,HCT <0.40 预充红细胞 0.5~1 U; 4 kg $<$ 体重 <8 kg 组,HCT <0.35 预充红悬液 0.5~1 U; 8 kg \leq 体重 ≤ 15 kg 组 HCT <0.33 预充

红悬液 0.5 U,其余患者均不给予红细胞悬液,无血预充患儿,若术前存在低蛋白血症(白蛋白 <30 g/L),则预充白蛋白 5~10 g;呋塞米注射液 1 mg/kg 则在切皮前经外周静脉给予。

两组患儿均使用改良 St.Thomas 心脏停搏液 20 ml/kg,一般情况下仅灌注 1 次^[4],不再灌注维持量,若主动脉阻断时间超过 2 h,加灌一次。体重 >10 kg 患儿先阻断上、下腔静脉后再灌注,经心外吸引吸除大部分停搏液。术中常规检测活化凝血时间(ACT)和动脉血气。

1.3 麻醉方法 本中心在国内较早倡导超快通道麻醉在小儿先天性心脏病外科中的应用。两组患儿均给予静脉注射咪唑啉 0.1 mg/kg、舒芬太尼 1 μ g/kg、丙泊酚 1.5 mg/kg、顺阿曲库铵 0.3 mg/kg 诱导麻醉,术中持续给予瑞芬太尼、右美托咪啶,并吸入七氟烷维持麻醉,手术结束后视患儿呼吸、循环情况积极实施手术室内拔除气管插管。

1.4 资料收集 观察指标包括一般临床资料,预充量,血制品使用量,超快通道率,麻醉后、转中(体外循环开始后 20 min)以及入 CICU 即刻动脉血气分析和乳酸(Lac)等指标。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 19 统计学软件进行数据处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)或中位数(四分位间距)表示,计数资料采用频数和率表示。计量资料两组之间采用 t 检验和 Wilcoxon 秩和检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般情况 两组患儿的男/女比例、体外循环时间、主动脉阻断时间无统计学差异。微小化组年龄略小于传统组($P=0.008$)。两组体重无统计学差异。超滤使用率微小化组明显低于传统组($P<0.001$)。见表 1。

表 1 两组患儿一般情况

项目	传统组 ($n=541$)	微小化组 ($n=1\ 018$)	P 值
年龄(月)	19.45 \pm 17.21	14.33 \pm 12.60	0.008
体重(kg)	8.99 \pm 6.43	7.97 \pm 4.27	0.017
体外循环时间(min)	72.02 \pm 31.02	72.85 \pm 30.26	0.710
主动脉阻断时间(min)	37.82 \pm 21.41	40.46 \pm 21.03	0.084
超滤使用率(%)	94	17	<0.001
超快通道率(%)	66.4	58.9	<0.05

2.2 两组预充情况 微小化组各组的预充量均明

表 2 两组预充情况、血细胞比容及乳酸水平($\bar{x}\pm s$)

项目	传统组(n=541)			微小化组(n=1 018)		
	≤4 kg (n=53)	4 kg<体重<8 kg (n=191)	8 kg≤体重≤15 kg (n=297)	≤4 kg (n=129)	4 kg<体重<8 kg (n=495)	8 kg≤体重≤15 kg (n=394)
预充量(ml)	250	250	250	80	100	120
无血预充率(%)	19.6	10.8	41.6	23.5	22.9	80.4
用量(U)	1.5	1.5	1.0	0.5~1	0.5~1	0~0.5
麻醉后 HCT	0.308±0.05	0.310±0.04	0.340±0.05	0.309±0.06	0.300±0.05	0.345±0.07
麻醉后 Lac(mmol/L)	0.9(0.6,1.2)	0.85(0.7,1.1)	0.9(0.7,1.1)	1.0(0.7,1.7)	0.8(0.6,0.9)	0.8(0.7,1.2)
转中 HCT	0.227±0.03	0.237±0.05	0.251±0.04	0.248±0.06	0.225±0.04	0.249±0.05
转中 Lac(mmol/L)	1.6(0.5,3.5)	1.9(1.1,2.4)	2.1(1.5,2.7)	1.7(1.0,2.5)	1.0(0.8,1.3)	0.8(0.7,1.2)
入 CICU						
即刻 HCT	0.375±0.05	0.384±0.05	0.346±0.05	0.338±0.04	0.351±0.10	0.355±0.04
即刻 Lac(mmol/L)	2.8(1.4,4.2)	1.2(0.8,1.7)	1.4(1.1,1.7)	3.3(1.8,5.0)	1.3(1.0,1.8)	1.2(1.0,1.5)

显低于传统组的 250 ml。微小化组无血预充率明显高于传统组,红细胞使用量明显低于传统组。见表 2。

2.3 HCT 及 Lac 分析 两组麻醉后和转中 HCT 无明显统计学差异。入 CICU 即刻 HCT,传统组在 ≤4 kg 和 4 kg<体重<8 kg 亚组高于微小化组,而 8 kg≤体重≤15 kg 亚组无明显统计学差异。两组麻醉后、转中及入 CICU 即刻的 Lac 无明显统计学差异。见表 2。

2.4 超快通道率 传统组超快通道成功率高于微小化组($P<0.05$),但通过倾向性匹配后,两组无明显统计学差异,见表 1。

3 讨论

随着外科技术的进步以及“早诊断、早治疗”理念的推广,新生儿和小婴儿心脏手术占比逐渐增加。然而,传统体外循环,因其预充量大、管路表面积大、高度血液稀释、输血概率高等固有缺点,使得儿童尤其是新生儿体外循环严重并发症发病率高^[5-6]。为了克服传统体外循环的缺点,减轻 SIRS,降低血制品使用率,微小化体外循环一直是本专业不懈追求的目标,近年来更成为国内各心脏中心竞相研究的热点。目前实现微小化体外循环的主要方式包括缩短管道长度、缩小管径、使用内置动脉滤器膜肺、逆预充等^[7-8]。本中心近年来通过不断摸索,逐渐建立了一套具有特色的微小化体外循环方法,实现最低预充量仅为 80 ml,明显低于报道的 95~190 ml^[9-10]。

减少输血是微小化体外循环追求的一个重要目标,传统体外循环管路与低体重新生儿及婴幼儿不

匹配,无血预充会造成血液过度稀释。有研究表明,过度的血液稀释会导致肾功能不全,进而输血纠正反而会加重肾损伤,说明过度的血液稀释会降低输氧能力,而库血中高钾、高 Lac、高糖、严重代酸,异体输血会加重器官缺血损伤^[11]。本中心采用的微小化体外循环策略,在体重 ≥8 kg 患儿中的无血预充率高达 80.4%。本研究中,虽然入 CICU 即刻 HCT,传统组在 ≤4 kg 和 4 kg<体重<8 kg 亚组高于微小化组(0.375±0.05) vs. (0.338±0.04), (0.384±0.05) vs. (0.351±0.10),但是无显著临床意义,且能维持较低水平的血 Lac 水平,说明微小化体外循环在减少用血的同时,能够维持满意的 HCT 和良好的组织供氧。

超快通道麻醉是指术毕即刻或者术后 1 h 内拔除气管导管,1980 年 Barash 最早提出在小儿心脏直视手术中实施快通道麻醉。超快通道麻醉能够有效降低呼吸机相关肺炎、ICU 停留时间、住院时间、住院费用等,亦是近年来先天性心脏病外科追求的目标之一^[2-3]。成功的超快通道外科是麻醉团队、外科团队、灌注师团队通力合作的结果。本研究中,虽然传统组超快通道率(66.4%)略高于微小化组(58.9%),但通过倾向性评分实现基线配平后,两组无明显统计学差异,超滤或改良超滤与成功超快通道无显著相关性。

超滤,因其能够去除体外循环后机体多余的水分,减轻血液稀释,减少输血,减轻 SIRS 等优点,被广泛的应用于小儿体外循环中^[12]。超滤管路的接入会增加 60~80 ml 的预充量。本中心不常规接入

超滤器,而是在切皮前静脉给予速尿,通过肾脏的滤过作用维持体液平衡。对于体外循环结束前尿少,血液平面高,术后需要使用血小板、冷沉淀、冰冻新鲜血浆的新生儿或者术前存在严重心肺功能衰竭,水钠潴留者,则选择性接入最小体积的免预充超滤器,超滤后及时将滤器里的血还回储血罐,最大程度减少预充量。

综上所述,使用微小化体外循环,能够明显提高婴幼儿体外循环无血预充率,降低血制品应用,对超快通道率无明显影响。因此,微小化体外循环优于传统体外循环,值得临床推广。

参考文献:

- [1] Landis RC, Brown JR, Fitzgerald D, *et al*. Attenuating the systemic inflammatory response to adult cardiopulmonary bypass: a critical review of the evidence base[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2014, 46(3): 197-211.
- [2] Kim KM, Kwak JG, Shin BC, *et al*. Early experiences with ultra-fast-track extubation after surgery for congenital heart disease at a single center[J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 51(4): 247-253.
- [3] Kianfar AA, Ahmadi ZH, Mirhossein SM, *et al*. Ultra fast-track extubation in heart transplant surgery patients[J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2015, 5(2): 89-92.
- [4] Kotani K, Tweddell J, Gruber P, *et al*. Current cardioplegia practice in pediatric cardiac surgery: a north american multiinstitutional survey[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(3): 923-929.
- [5] Floh AA, Nakada M, La Rotta G, *et al*. Systemic inflammation increases energy expenditure following pediatric cardiopulmonary bypass[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(4): 343-351.
- [6] van Saet A, de Wildt SN, Knibbe CA, *et al*. The effect of adult and pediatric cardiopulmonary bypass on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2013, 8(4): 297-318.
- [7] Pereira SN, Zumba IB, Batista MS, *et al*. Comparison of two technics of cardiopulmonary bypass (conventional and mini CPB) in the trans- and postoperative periods of cardiac surgery[J]. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2015, 30(4): 433-442.
- [8] Holmannova D, Kolackova M, Mandak J, *et al*. Effects of conventional CPB and mini-CPB on neutrophils CD162, CD166 and CD195 expression[J]. *Perfusion*, 2017, 32(2): 141-150.
- [9] Charette K, Hirata Y, Bograd A, *et al*. 180 ml and less: cardiopulmonary bypass techniques to minimize hemodilution for neonates and small infants[J]. *Perfusion*, 2007, 22(5): 327-331.
- [10] 雷迪斯,章晓华,周成斌,等.微小化体外循环对低体重小儿围术期输血量及预后的影响[J].*中国体外循环杂志*,2017,15(1): 9-12.
- [11] Redlin M, Boettcher W, Kukucka M, *et al*. Blood transfusion during versus after cardiopulmonary bypass is associated with postoperative morbidity in neonates undergoing cardiac surgery[J]. *Perfusion*, 2014, 29(4): 327-332.
- [12] Wang S, Palanzo D, Undar A. Current ultrafiltration techniques before, during and after pediatric cardiopulmonary bypass procedures[J]. *Perfusion*, 2012, 27(5): 438-446.
- (收稿日期:2018-12-26)
(修订日期:2018-01-03)
- (上接第 136 页)
- [20] Formier W, Jacquet-Lagrece M, Collenot T, *et al*. Microvascular effects of intravenous esmolol in patients with normal cardiac function undergoing postoperative atrial fibrillation: a prospective pilot study in cardiothoracic surgery[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 302.
- [21] Cavigelli-Brunner A, Hug MI, Dave H, *et al*. Prevention of low cardiac output syndrome after pediatric cardiac surgery: a double-blind randomized clinical pilot study comparing dobutamine and milrinone[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2018, 19(7): 619-625.
- [22] Vogt W, Laer S. Drug use patterns for the prevention of paediatric low cardiac output syndrome in Europe[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(8): 1390-1391.
- [23] Boehne M, Sasse M, Karch A, *et al*. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: incidence, risk factors, and clinical outcome[J]. *J Card Surg*, 2017, 32(2): 116-125.
- [24] Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, *et al*. American college of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(6): 1061-1093.
- [25] Abman SH, Hansmann G, Archer SL, *et al*. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the american heart association and american thoracic society[J]. *Circulation*, 2015, 132(21): 2037-2099.
- (收稿日期:2019-02-01)
(修订日期:2019-03-11)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.03.07

乌司他丁对紫绀患儿心脏手术围术期的肺保护作用及术后 7 年随访

吕 红, 李 丽, 吕焕然, 周 勇, 赵 婉, 张 昱

[摘要]:目的 评价乌司他丁对紫绀小儿心脏手术围术期的肺保护作用的影响,并进行术后 7 年随访。方法 本研究为回顾性队列研究。选取本院于 2010 年 1 月至 12 月接受法洛四联症(TOF)矫治术的单纯 TOF 患儿 184 例。根据术中是否应用乌司他丁被分为两组:对照组($n=77$)和乌司他丁组($n=107$),年龄 2 个月~12 岁,ASA II~III 级,术后 7 年对患儿及家属进行随访。记录并统计分析患儿术后近远期不良事件的发生率和死亡率。结果 与对照组比较,乌司他丁组的术后总出血量显著减少,差异有统计学意义($P=0.01$)。与对照组比较,乌司他丁组术后延迟拔管的发生率显著减少,差异有统计学意义($P=0.02$)。两组患者间住院肾功能衰竭发生率和死亡率的差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 7 年两组患者肾功能衰竭和死亡的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 乌司他丁可显著降低紫绀患儿心脏术后总出血量和术后延迟拔管的发生率,具有肺保护作用,对近、远期肾功能衰竭的发生率和死亡率没有影响。

[关键词]: 乌司他丁;法洛四联症;紫绀;围手术期;肺保护;随访

The pulmonary protective effect of ulinastatin in pediatric patients undergoing radical surgery for tetralogy of Fallot and its 7-year follow-up results

Lv Hong, Li Li, Lv Huanran, Zhou Yong, Zhao Wan, Zhang Yu

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

Corresponding author: Zhang Yu, Email: jufeyu@163.com

[Abstract]: Objective To investigate the pulmonary protective effect of ulinastatin in pediatric patients undergoing radical surgery for tetralogy of Fallot (TOF) and its long-term outcomes. **Methods** The study was an observational cohort study. During January 2010 to December 2010, 184 consecutive patients aged from 2 months to 12 years old who received radical surgery for TOF in Fuwai hospital were enrolled in the study. They were divided into two groups: the control group ($n=77$) and the ulinastatin group ($n=107$). They were followed up for seven years. The morbidity and mortality were recorded and analyzed. **Results** Compared with the control group, patients in the ulinastatin group showed a significantly lower postoperative blood loss ($P=0.01$) and a less prolonged mechanical ventilation ($P=0.02$). There was no significant difference in postoperative and long-term mortality and morbidity between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Ulinastatin might decrease the postoperative blood loss and the incidence of prolonged mechanical ventilation. Moreover, ulinastatin did not affect the short-term and long-term incidence of renal failure and mortality in pediatric patients with cyanosis undergoing cardiac surgery.

[Key words]: Ulinastatin; Tetralogy of Fallot; Cyanosis; Perioperative period; Lung protection; Children; Follow up

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)矫治手术是在体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)下进行的,由此带来的全身炎症反应和全身多

脏器缺血再灌注损伤是不可避免的^[1]。紫绀型 CHD 由于心脏畸形复杂,术中往往需要较长时间的 CPB,因此,术后重度肺损伤等的发生率居高不下,已成为患儿术后 ICU 停留时间和住院时间延长以及死亡的主要原因^[2]。近年来研究发现,蛋白酶抑制剂乌司他丁具有一定的抗炎和脏器保护作用,可降低成人心脏手术术后机械通气时间,具有一定的抗炎和多脏器保护作用^[3-5]。然而,乌司他丁对紫

作者单位: 100037 北京,中国医学科学院北京协和医学院国家心血管病中心阜外医院 麻醉中心(吕红、吕焕然、周勇、赵婉、张昱);650106 昆明市,云南省昆明市阜外心血管病医院 麻醉科(李丽)

通讯作者: 张昱,Email: jufeyu@163.com

绀小儿心脏手术围术期的肺保护和近、远期预后影响的研究还很有限。因此,本文回顾性分析了阜外医院在 2010 年 1 月至 12 月 184 例接受法洛四联症(tetralogy of fallot, TOF)矫治术的患儿并进行了远期随访,探讨乌司他丁对于 TOF 患儿围术期肺保护作用及近远期不良事件的发生率和死亡率的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究是一项回顾性队列研究,包括中国阜外医院于 2010 年 1 月至 12 月接受 TOF 矫治术的 184 名单纯 TOF 患儿,年龄 2 个月~12 岁,ASA 分级 II~III 级。根据患儿是否采用乌司他丁治疗,分为对照组($n=77$)和乌司他丁组($n=107$)。其中,对照组为患儿围术期未接受任何蛋白酶抑制剂治疗;乌司他丁组为患儿接受深静脉穿刺后给予乌司他丁,总量 1 万 IU/kg 生理盐水稀释至 20 ml,8 ml/h 持续泵注至结束。术后 7 年对患儿家长进行电话问卷随访,对照组($n=65$)和乌司他丁组($n=90$),失访患儿共 29 名,失访率为 15.76%。

1.2 麻醉和管理方法 所有患儿均无麻醉前用药,入室后肌肉注射盐酸氯胺酮(0.1 g/2 ml,福建古田药业有限公司)7 mg/kg 和硫酸阿托品(0.5 mg/1 ml,北京双鹤药业股份有限公司)0.01 mg/kg 或面罩吸入 8%七氟烷(250 ml/瓶,丸石制药株式会社)。待患儿睫毛反射消失后开放外周静脉,行静脉诱导和气管插管(COVIDIEN, USA)。麻醉诱导用药为咪达唑仑(5 mg/1 ml,江苏恩华药业股份有限公司)0.05~0.1 mg/kg,罗库溴铵(50 mg/5 ml,浙江仙琚制药股份有限公司)0.6~0.9 mg/kg 和枸橼酸芬太尼(0.5 mg/10 ml,宜昌人福药业有限责任公司)10~20 μ g/kg 或枸橼酸舒芬太尼(50 μ g/1 ml,宜昌人福药业有限责任公司)1~2 μ g/kg,麻醉维持采用静吸复合的平衡麻醉。所有患儿在 CPB 下接受 TOF 矫治术,包括室间隔缺损修补和右室流出道疏通及补片加宽。CPB 期间依据术中回血情况进行降温,复温期间均行平衡超滤,直肠温恢复到 36 $^{\circ}$ C 可停机后行改良超滤。硫酸鱼精蛋白(50 mg/5 ml,北京悦康凯悦制药有限公司)中和肝素(肝素钠注射液,12 500 U/2 ml,常州千红生化制药股份有限公司),比例为 1:1.5~1.0,以使术后激活全血凝固时间维持在 120~130 s。

1.3 观察指标 术前指标:性别、年龄、身高、体重和肌酐水平。术中指标:CPB 时间、CPB 阻断时间、手术时间、术中出血量和停机后氧分压。术后指标:出血量(为术后胸腔和纵隔引流量的总和,术后引

流量小于 0.5 ml/kg 即可拔除胸腔和纵隔引流管)、肾功能衰竭(为术后需要腹膜透析治疗的长时间少尿或无尿^[6])、延迟拔管(为小儿心脏术后机械通气时间持续超过 72 h^[7])、肌酐水平的最大值、ICU 停留时间、住院时间、住院总费用和死亡率。所有数据被记录并分析。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析。符合正态分布的持续型变量用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。符合偏态分布的持续变量用中位数和四分位间距表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量用频数和百分比[$n(\%)$]表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher's 确切概率检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术前、术中临床资料 两组患者间性别、年龄、身高、体重和术前肌酐水平的差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者间 CPB 时间、CPB 阻断时间、手术时间、术中出血量和停机后氧分压的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 患者术后临床资料及不良事件的发生率和死亡率 两组患者间术后 12 h 出血量的差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较,乌司他丁组的术后总出血量显著减少,差异有统计学意义($P=0.01$)。两组患者间术后肌酐水平的最大值、ICU 停留时间、术后住院时间和住院总费用差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较,乌司他丁组术后延迟拔管的发生率显著减少,差异有统计学意义($P=0.02$)。两组患者间住院肾功能衰竭发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者没有住院死亡的发生。见表 2。

2.3 患者术后随访 术后 7 年随访患者对照组为 65 例,乌司他丁组 90 例,失访 29 例,总失访率为 15.76%,两组患者术后 7 年肾功能衰竭和死亡的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

3 讨论

紫绀小儿心脏手术 CPB 时间延长,长时间的 CPB 会造成紫绀小儿术后肺部等并发症的发生率和死亡率增加。研究发现,蛋白酶抑制剂乌司他丁具有抑制全身炎症反应的作用。因此,乌司他丁在心脏术中应用多脏器保护作用受到了越来越广泛的关注。

本研究发现乌司他丁有增高紫绀小儿心脏手术停机后氧分压的趋势,但差异不具有统计学意义。

表 1 患者的术中和术中临床资料

项目	对照组 (n=77)	乌司他丁组 (n=107)	P 值
男性 [n(%)]	51 (66.23)	73 (68.22)	0.76
年龄 (岁)	1.10(0.60,1.90)	1.10(0.70,1.65)	0.94
身高 (cm)	77.69±12.38	76.19±11.51	0.27
体重 (kg)	9.83±3.11	9.70±2.71	0.69
术前肌酐水平 (μmol/L)	27.47±14.98	28.95±12.69	0.63
CPB 时间 (min)	114.31±38.77	114.04±39.26	0.95
升主动脉阻断时间 (min)	78.17±28.56	77.39±28.24	0.81
手术时间 (min)	203.80±52.42	201.35±52.67	0.69
术中出血量 (ml/kg)	6.49±2.82	6.23±2.90	0.42
停机后氧分压 (mm Hg)	185.52±86.20	203.85±144.09	0.06

表 2 患者的术后临床资料

项目	对照组 (n=77)	乌司他丁组 (n=107)	P 值
术后 12 h 出血量 (ml/kg)	8.81±4.59	8.02±4.34	0.13
术后总出血量 (ml/kg)	17.27±13.69	14.49±7.78	0.01
肌酐水平最大值 (μmol/L)	40.87±20.18	40.11±18.06	0.73
术后 ICU 停留时间 (d)	2.00(1.00,4.00)	2.00(2.00,4.00)	0.36
术后住院时间 (d)	10.14±5.43	9.60±3.95	0.36
住院总费用 (万元)	4.33±1.84	4.199±1.48	0.53
延迟拔管 [n(%)]	8(10.39)	5(4.67)	0.02
住院肾功能衰竭 [n(%)]	1(1.30)	1(0.93)	0.79
住院死亡 [n(%)]	0	0	>0.99

表 3 患者的术后临床资料 ($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组 (n=65)	乌司他丁组 (n=90)	P 值
术后 7 年肾功能衰竭 [n(%)]	1(1.30)	2(1.87)	0.88
术后 7 年死亡 [n(%)]	0	2(2.22)	0.19

因此,乌司他丁很可能对于紫绀小儿心脏手术具有肺保护的作用。然而,两组停机后氧分压的差异不具有统计学意义,这可能是因为本研究为回顾性研究,麻醉医生会根据停机后患儿氧饱和度调节吸入不同的氧浓度造成。另外,乌司他丁虽然对紫绀小儿心脏手术术后 12 h 出血量没有影响,但是,乌司他丁组可以显著降低术后总出血量。本研究术后出血量的评估采用胸腔和纵隔胸液引流量的总和。其中,术后早期胸液引流量对于评估术后出血量更为准确;术后晚期胸液引流量除了出血亦混合了大量 CPB 炎症反应造成的渗出^[8]。因此,乌司他丁显著降低紫绀小儿心脏术后的总出血量,可能是因为乌司他丁抑制 CPB 后全身炎症反应造成的渗出。另

外,与对照组比较,乌司他丁组患儿 TOF 矫治术后延迟拔管的发生率显著减少(10.39% vs. 4.67%, $P = 0.016$)。于浩等^[9]的前瞻性研究结果类似,先天性心脏病患儿术中应用乌司他丁,可抑制 CPB 后的全身炎症反应,并缩短患儿的术后机械通气时间,具有肺保护作用。

本研究亦发现乌司他丁对 TOF 患儿术后 ICU 停留时间、术后住院时间、住院总费用以及术后早期肾损伤的发生率和死亡率没有影响。Wan 等^[10]的大样本回顾性研究发现,乌司他丁对于成人 CPB 心脏手术术后 ICU 停留时间、术后住院时间和死亡率没有影响,可降低术后急性肾损伤的发生率。乌司他丁对于紫绀小儿心脏术后不良事件发生率的影响与

成人心脏手术的结果不同,可能与乌司他丁的应用剂量、人群和样本量等因素有关。另外,在术后 7 年随访结果中,乌司他丁对 TOF 患儿术后肾功能衰竭的发生率和死亡率亦没有影响。然而,本研究虽设计了严格的观察终点和足够的随访时间,但样本量尚小。在临床研究中,往往重视药物的有效性,但药物的安全性通常更为重要,在此特别提出的是,对药物安全性的评估难度要远远大于对其有效性的评估。本研究结果并未发现两组患者术后远期并发症发生率与死亡率的差异,对该结果仍需谨慎解读,还有待更大规模的前瞻性随机对照试验来进一步验证。

本研究尚存在一定的局限性。首先,本研究为回顾性队列研究,故不可避免的存在其他混杂偏倚的干扰;其次,本研究远期随访的失访率为 15.76%,稍高的失访率主要有两个原因:其一是限于经济条件和认识水平,某些患者的依从性较差;其二是近年来中国通信方式的发展和变革导致很多患者原有电话地址无法联系上,稍高的失访率在在一定程度上限制了安全性随访数据的统计效力。

综上所述,乌司他丁可显著降低紫绀小儿心脏术后总出血量和术后延迟拔管的发生率,具有一定的肺保护作用,对近、远期肾功能衰竭的发生率和死亡率没有影响。

参考文献:

- [1] Boehne M, Sasse M, Karch A, *et al*. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: incidence, risk factors, and clinical outcome[J]. *J Card Surg*, 2017, 32(2): 116-125.
- [2] Tabib A, Abrishami SE, Mahdavi M, *et al*. Predictors of prolonged mechanical ventilation in pediatric patients after cardiac surgery for congenital heart disease [J]. *Res Cardiovasc Med*, 2016, 5(3): e30391.
- [3] Zhang Y, Zeng Z, Cao Y, *et al*. Effect of urinary protease inhibitor (ulcinastatin) on cardiopulmonary bypass: a meta-analysis for china and japan [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e113973.
- [4] He QL, Zhong F, Ye F, *et al*. Does intraoperative ulinastatin improve postoperative clinical outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Biomol Res Int*, 2014, 2014: 630835.
- [5] Xu HY, Rong XS, Wang DP, *et al*. Effect of urinary trypsin inhibitor on inflammatory cytokines and organ function in patients with cardiopulmonary bypass [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(9): 2220-2225.
- [6] Martin K, Breuer T, Gertler R, *et al*. Tranexamic acid versus ε-aminocaproic acid: efficacy and safety in paediatric cardiac surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 39(6): 892-897.
- [7] Kwiatkowski DM, Goldstein SL, Cooper DS, *et al*. Peritoneal dialysis vs furosemide for prevention of fluid overload in infants after cardiac surgery: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(4): 357-364.
- [8] Siemens K, Sangaran DP, Hunt BJ, *et al*. Strategies for prevention and management of bleeding following pediatric cardiac surgery on cardiopulmonary bypass: a scoping review [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2018, 19(1): 40-47.
- [9] 于浩, 颜涛, 马涛, 等. 乌司他丁对复杂先天性心脏病患儿体外循环围术期肺保护作用的研究 [J]. *广东医学*, 2017, 38(20): 3184-3187.
- [10] Wan X, Xie X, Gendoo Y, *et al*. Ulinastatin administration is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a propensity score matched study [J]. *Crit Care*, 2016, 20: 42.
- (收稿日期: 2019-01-07)
(修订日期: 2019-03-19)
- (上接第 140 页)
- [10] Cholette JM, Rubenstein JS, Alfieri GM, *et al*. Children with single-ventricle physiology do not benefit from higher hemoglobin levels post cavopulmonary connection: results of a prospective, randomized, controlled trial of a restrictive versus liberal red-cell transfusion strategy [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2011, 12(1): 39-45.
- [11] de Gast-Bakker DH, de Wilde RB, Hazekamp MG, *et al*. Safety and effects of two red blood cell transfusion strategies in pediatric cardiac surgery patients: a randomized controlled trial [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(11): 2011-2019.
- [12] Cholette JM, Swartz MF, Rubenstein J, *et al*. Outcomes using a conservative versus liberal red blood cell transfusion strategy in infants requiring cardiac operation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(1): 206-214.
- [13] Mulaj M, Faraoni D, Willems A, *et al*. Predictive factors for red blood cell transfusion in children undergoing noncomplex cardiac surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(2): 662-667.
- [14] 刘晋萍, 冯正义, 崔勇丽, 等. 低体重患儿围体外循环期实施新节约用血策略的研究 [J]. *中国体外循环杂志*, 2012, 10(1): 6-9.
- (收稿日期: 2018-10-15)
(修订日期: 2018-12-07)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.03.08

体外膜氧合支持呼吸衰竭新生儿 乳酸水平与预后分析

梁 洪, 洪小杨, 赵 喆, 陆 妹, 刘颖悦

[摘要]:目的 分析体外膜氧合(ECMO)支持下呼吸衰竭新生儿乳酸(Lac)水平与预后关系。方法 收集原陆军总医院附属八一儿童医院 2012 年 10 月至 2017 年 10 月 ECMO 呼吸支持的 36 例新生儿严重呼吸衰竭临床资料,根据预后分为存活组和死亡组,比较两组患儿的性别、日龄、体重、ECMO 前处理、氧合指数(OI)值、ECMO 前的动脉血气 pH 值、动脉氧分压(PaO₂)和二氧化碳分压(PaCO₂)、BE、Lac 和 ECMO 支持后 6 h、12 h、24 h、36 h、48 h 的 Lac 水平及清除率。结果 存活组和死亡组患儿在性别、日龄、体重、ECMO 前处理、OI 值、ECMO 前的 PaO₂、PaCO₂ 差异无统计学意义($P > 0.05$)。存活组 ECMO 前动脉血气 pH 值显著高于死亡组($P < 0.001$),BE 值显著高于死亡组($P < 0.05$)。两组患儿 Lac 水平随着时间的延长而降低,存活组在 ECMO 支持前、开始 ECMO 支持后 6 h、12 h 和 36 h 死亡组患儿体内的 Lac 水平显著低于存活组($P < 0.05$),两组之间各时间点 Lac 清除率无显著差异。结论 ECMO 支持前 pH、BE 值和各时间点 Lac 水平对需 ECMO 支持严重呼吸衰竭的新生儿预后有一定预示作用,有助于尽早鉴别需 ECMO 支持呼吸衰竭新生儿。

[关键词]: 体外膜氧合;新生儿;呼吸衰竭;血气;乳酸;清除率

The relationship between lactate level and prognosis of neonates with respiratory failure under extracorporeal membrane oxygenation

Liang Hong, Hong Xiaoyang, Zhao Zhe, Lu Mei, Liu Yingyue

PICU of Bayi Children's Hospital, The Seventh Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100700, China

Corresponding author: Hong xiaoyang, Email: jyhongxy@163.com

[Abstract]: Objective To analyze the relationship between lactate level and prognosis in the treatment of neonatal severe respiratory failure with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). **Methods** We collected the clinical data of 36 cases of severe neonatal respiratory failure treated with ECMO from October 2012 to October 2017 in our hospital. The patients were divided into two groups, the survival and dead group, according to the prognosis. Gender, age, body weight, treatment before ECMO, oxygen index (OI), pH value, arterial oxygen pressure, arterial carbon dioxide pressure, BE value, lactate before ECMO were collected, as well as pH, PaO₂, PaCO₂, BE values and lactate levels at the 6 hours, 12 hours, 24 hours, 36 hours and 48 hours after ECMO initiation. **Results** The demographic characteristics of patients in the two groups, including gender, age and body weight, severity of disease (including treatment before ECMO, OI, PaO₂ and PaCO₂ values before ECMO) showed no difference ($P > 0.05$). The arterial pH and BE values were significantly worse in the dead group ($P < 0.001$ and $P < 0.05$, respectively). Lactate level dropped during the ECMO period. Lactate levels at the time points of 6 hours, 12 hours and 36 hours after the beginning of ECMO were lower in the survival group ($P < 0.05$). No significant difference in lactate clearance was shown between two groups. **Conclusion** Values of pH, BE before ECMO and lactate levels at the different time points showed associations with the prognosis of the severe neonatal respiratory failure with ECMO. These indexes could be used to help clinicians distinguish whether ECMO would be helpful in neonates with severe respiratory failure.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; neonate; respiratory failure; Blood gas; Lactic acid; Clearance rate

基金项目:2017 年厦门市科技计划重大专项立项(3502Z20171006);武器装备军内科研项目(项目编号 012016018300B12204);北京市卫生与健康科技成果和适宜技术推广项目(2018-TG-49)

作者单位:100700 北京,解放军总医院第七医学中心八一儿童医院 PICU(梁 洪、洪小杨、赵 喆、陆 妹、刘颖悦);361000 厦门,厦门市妇幼保健院新生儿科(梁 洪)

通讯作者:洪小杨,Email:jyhongxy@163.com

呼吸衰竭是导致新生儿死亡最常见急危重症。随着肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS)、高频振荡通气 (high frequency oscillation ventilation, HFOV)、吸入一氧化氮 (inhaled nitric oxide, iNO) 等呼吸支持技术不断进步,大部分患儿可以得到救治,但仍有一些严重的呼吸衰竭新生儿需要体外膜氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 支持。目前,国外先进医疗中心广泛将 ECMO 技术应用于重症胎粪吸入综合征 (meconium aspiration syndrome, MAS)、急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、先天膈疝 (congenital diaphragmatic hernia, CDH)、新生儿持续肺动脉高压 (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN)、严重肺部感染等^[1],总体存活率在 51%~95% 之间^[2]。国内仍未见较大样本 ECMO 技术救治严重呼吸衰竭新生儿的报道。本研究回顾性分析原陆军总医院附属八一儿童医院 ECMO 团队应用 ECMO 救治新生儿严重呼吸衰竭临床资料,对影响预后因素进行分析。

1 对象与方法

1.1 一般资料 ECMO 团队在 2012 年 10 月至 2017 年 10 月 5 年共为 36 例严重呼吸衰竭新生儿行 ECMO 支持。

1.1.1 纳入标准 ①氧合指数 (oxygenation index, OI) > 40 持续 4 h; ②低氧血症迅速恶化,动脉氧分压 (PaO₂) < 40 mm Hg^[3-4]; ③酸中毒或休克, pH < 7.25, 持续 2 h 或伴有低血压; ④进展性呼吸衰竭合并肺高压伴右心功能不全,或需要大剂量血管活性药物维持。

1.1.2 排除标准 ①存在致死性出生缺陷; ②Ⅲ级及以上脑室内出血; ③难以控制的出血; ④不可逆的脑损伤。

1.2 ECMO 设备 使用美敦力或者米道斯 ECMO 系统,儿童套包、管道、氧合器、离心泵头内均采用肝素涂层。

1.3 插管和预充 均采用静脉-动脉 (veno-artery, V-A) 插管、镇静、麻醉、肌松。直视下严格按操作规范及无菌原则经右侧颈内静脉 (10~12 Fr)、颈总动脉 (8~10 Fr) 置入插管。1 000 ml 林格液预充管道排气, 20% 白蛋白、悬浮红细胞 (根据患儿凝血情况加入肝素 0.5~1 mg/U 红细胞) 排出管道中晶液体, 再加入 5% 碳酸氢钠 5~10 ml, 10% 葡萄糖酸钙 3 ml。

1.4 抗凝和中和 根据患儿凝血情况给予肝素 0.5~1 mg/kg 抗凝, 5 min 后查活化凝血时间 (ac-

tivated clotting time, ACT), 维持 ACT 目标值范围 200~250 s 进行插管操作。ECMO 启用后每 2~3 h 监测 ACT, 每 12 h 监测凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度 (prothrombin time activity, PTA)、活化部分凝血酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, Fib)、D-二聚体。ECMO 支持期间肝素 0.04~0.4 mg/(kg·h) 的剂量持续泵入, 维持 ACT 在 160~220 s, Fib > 1.5 g/L, APTT 50~80 s。

1.5 ECMO 管理和监测 开始转流后流量 50 ml/(kg·min), 5~10 min 逐渐增加至全流量转流 100~150 ml/(kg·min), 根据中心静脉氧饱和度 (ScvO₂)、血乳酸 (lactic acid, Lac) 和动脉二氧化碳分压 (PaCO₂) 水平调节血流量到实际需要水平, 气血比 0.5~10:1。持续心电、动脉压 (维持平均动脉压 40~65 mm Hg)、CVP 监测。

1.6 呼吸机参数 辅助/控制 (A/C) 模式, 流量达到 100 ml/(kg·min) 以上后下调呼吸机参数至肺保护性通气水平: 氧浓度分数 (FiO₂) 0.21~0.30、吸气峰压 < 20 cmH₂O、呼气末正压通气 5~10 cmH₂O、呼吸频率 15~25 次/min、吸气时间 0.4~0.6 s。

1.7 ECMO 的撤离 降低流量至 50 ml/(kg·min), 提高呼吸机参数到正常模式, 持续观察 3~6 h, 动静脉血气评估肺部通换气及机体氧合, 生命体征稳定后拔除动静脉插管, 并适当中和肝素。

1.8 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行分析。计量资料中连续变量采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 和四分位数进行描述, 计数资料采用频数和百分比进行描述。采用成组 *t* 检验和卡方检验进行单因素分析; *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 共有 36 例新生儿因为严重呼吸衰竭接受 ECMO 支持, 所有患儿 ECMO 支持前均接受有创 HFOV 治疗, 部分在 HFOV 基础上给予 PS 或 iNO 治疗。其中男 26 例, 女 10 例; 胎龄 34 周~41 周+2 d; 日龄 2 h~5 d; 体重 2.095~4.27 kg, MAS 17 例, ARDS 11 例, CDH 1 例, 新生儿水肿 2 例, 肺炎 4 例, 败血症 1 例。死亡 13 例, 存活 23 例, 存活率 63.89%。总体 ECMO 支持时间 12~198 h, 平均 83.36 h。死亡组平均 74.5 h, 存活组平均 88.34 h。并发颅内出血 2 例, 肾功能衰竭 5 例, DIC 3 例, 毛细血管渗漏综合征 4 例, 更换膜肺 1 例, 多脏器衰竭 10 例。

存活组和死亡组患儿在性别、日龄、体重、ECMO

表 1 一般资料及单因素分析

分类	存活组(n=23)	死亡组(n=13)	t 值	P 值
性别				1.00
男[n(%)]	17(73.9)	9(69.2)		
女[n(%)]	6(26.1)	4(30.8)		
ECMO 前处理				0.372
高频+PS+NO[n(%)]	19(82.6)	13(100)		
高频+PS[n(%)]	1(4.3)	0(0.0)		
高频[n(%)]	3(13.0)	0(0.0)		
日龄(d)	20.65±26.62	14.58±12.68	0.77	0.446
体重(kg)	3.30±0.57	3.41±0.49	-0.58	0.568
机械通气时间(h)	29.67±15.69	46.69±61.16	-1.28	0.211
OI	51.80±22.73	59.42±36.90	-0.77	0.447
pH	7.24±0.13	7.04±0.12	4.57	<0.001
PaO ₂ (mm Hg)	35.57±8.66	38.38±20.85	-0.57	0.572
PaCO ₂ (mm Hg)	54.75±17.06	56.38±7.32	-0.328	0.745
BE	-9.25±6.09	-13.60±5.72	2.098	0.043

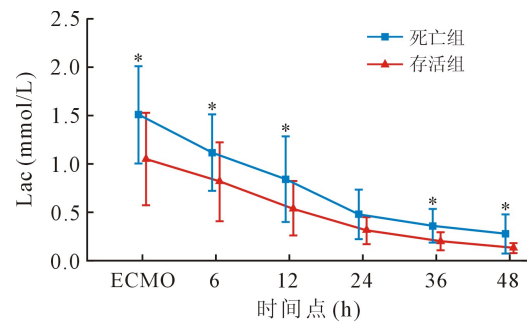
前处理、OI 值、ECMO 前的动脉血气动脉氧分压 (PaO₂)、PaCO₂ 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。存活组 ECMO 支持前动脉血气 pH 值显著高于死亡组 ($P < 0.001$)，BE 值显著高于死亡组 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组患儿 Lac 水平比较及动态变化 在接受 ECMO 支持后 48 h 内，两组患儿动脉血 Lac 水平均随着时间的推移而降低，在同一个时间点，存活组患儿 Lac 水平均低于死亡组。通过统计学分析，存活组患儿在 ECMO 支持前，开始 ECMO 支持后 6 h、12 h 和 36 h，Lac 水平显著低于死亡组 ($P < 0.05$)，见图 1。两组患儿 Lac 清除率随时间增加而增大，但两组各个时间点 Lac 清除率并无显著差异，见图 2。

3 讨论

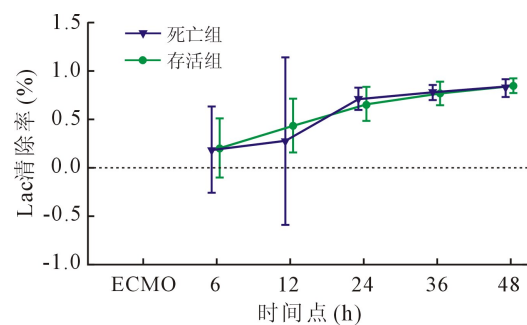
九十年代初，由于 PS、HFOV、iNO 等呼吸支持手段的出现，ECMO 在新生儿呼吸衰竭救治中的应用大大减少。但仍有部分极度危重呼吸衰竭的患儿对上述程序化治疗无效，预后不良。对于 PS、HFOV、iNO 等治疗无效且严重呼吸衰竭的新生儿，ECMO 支持显示出明显的优势，并取得了良好的效果^[5]。近十年来，ECMO 技术在中国大陆得到很好开展，但儿科领域 ECMO 发展落后，其中新生儿 ECMO 技术更是罕见报道。

本文 36 例 ECMO 呼吸支持呼吸衰竭患儿，总体存活率 63.89%，与世界体外生命支持组织数据 (2013~2018，存活率 67%) 相比尚有差距。本单位呼吸衰竭新生儿纳入 ECMO 支持指征 OI>40 持续 4 h，从预后看本文中呼吸衰竭新生儿 ECMO 把握指



注：* $P < 0.05$ ，存活组患儿，在 ECMO 支持前 ($P = 0.01$)、开始 ECMO 支持后 6 h ($P = 0.04$)、12 h ($P = 0.02$) 和 36 h ($P = 0.03$) Lac 水平显著低于死亡组。

图 1 两组新生儿体内 Lac 水平变化曲线



注：* $P < 0.05$ ，存活组患儿，在 ECMO 支持前 ($P = 0.01$)、开始 ECMO 支持后 6 h ($P = 0.04$)、12 h ($P = 0.02$) 和 36 h ($P = 0.03$) Lac 水平显著低于死亡组。

图 2 两组新生儿体内 Lac 清除率变化曲线

征是可以接受的。进一步放宽 ECMO 支持指征,是否能进一步提高此类患儿存活率,有待进一步研究证明。依据 Reitman 等研究^[6],新生儿呼吸支持首选静脉-静脉(veno-venous, V-V) ECMO 模式,可缩短 ECMO 时间并降低脑室内出血等神经系统并发症。本文中所有病例均采用 V-A 模式,因新生儿单根双腔 V-V ECMO 插管未在国内注册。并发症为颅内出血 2 例,其中 1 例胎龄 34 周、体重 2.095 kg 早产患儿,总发生率 5.5%,无脑梗病例。可见右侧颈总动脉插管和结扎并不影响新生儿右侧大脑血供。

通过对新生儿病历资料进一步回顾分析发现,ECMO 支持前,存活组动脉血气 pH 和 BE 值显著高于死亡组。提示 ECMO 前动脉血气 pH、BE 可能也是呼吸衰竭患儿行 ECMO 支持的预警指标。评估呼吸衰竭新生儿支持指征,除 OI 之外,应该同时高度重视 pH 和 BE 两个指标,争取在其发生急剧恶化前 ECMO 支持。血 Lac 是反应组织灌注的最敏感指标,其升高程度和持续时间和缺氧严重程度正相关,其水平变化也是反应 ECMO 支持是否有效的重要指标。死亡组 Lac 水平在各个时间点均高于存活组,其中在 ECMO 支持前,开始支持 6 h、12 h 和 36 h 两组 Lac 水平有显著差异,该结果与 Buijs^[7]等报道结果相似。提示死亡组 ECMO 支持之前缺氧缺血损害更加严重,ECMO 支持时机启动较晚,Lac 水平也是需要高度关注的一个指标。开始 ECMO 支持后,两组患儿 Lac 水平均有所下降,对两组患儿 Lac 清除率进行分析比较,在各个时间点,两组患儿 Lac 清除率无显著差异。Li^[8]等人研究发现 Lac 清除率与预后相关性更大,与本研究结果不相符。

ECMO 技术是目前新生儿严重呼吸衰竭行之有效的救治方法,PS、HFOV 和 iNO 等手段等出现使很大一部分患儿避免了 ECMO,但也在某种程度上延误了真正需要 ECMO 支持患儿的治疗时机^[9]。除了

OI 值之外,关注 pH、BE 和 Lac 水平,临床上可帮助临床医生尽早将这部分确实需要 ECMO 支持的新生儿鉴别出来,接受 ECMO 支持,避免由于高压、高氧带来的进一步肺损伤,以及长时间缺氧导致多脏器功能损害,进一步提高严重呼吸衰竭新生儿存活率。

参考文献:

- [1] Kattan J, Gonzalez A, Becker P, *et al.* Survival of newborn infants with severe respiratory failure before and after establishing an extracorporeal membrane oxygenation program [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(9): 876-883.
- [2] Bartlett RH, Gattinoni L. Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure [J]. *Minerva Anestesiol*, 2010, 76(7): 534-540.
- [3] Schaible T, Hermle D, Loersch F, *et al.* A 20-year experience on neonatal extracorporeal membrane oxygenation in a referral center [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(7): 1229-1234.
- [4] 洪小杨,封志纯.体外膜肺氧合技术在新生儿重症救治中的应用 [J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18(20): 721-724.
- [5] 李欣.急性呼吸窘迫综合征与体外膜肺氧合技术进展 [J]. *内科理论与实践*, 2010, 5(6): 476-479.
- [6] Reitman AJ, Chapman R, Stein JE, *et al.* The impact of venoarterial and venovenous extracorporeal membrane oxygenation on cerebral metabolism in the newborn brain [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168578.
- [7] Buijs EA, Houmes RJ, Rizopoulos D, *et al.* Arterial lactate for predicting mortality in children requiring extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Minerva Anestesiol*, 2014, 80(12): 1282-1293.
- [8] Li CL, Wang H, Jia M, *et al.* The early dynamic behavior of lactate is linked to mortality in postcardiotomy patients with extracorporeal membrane oxygenation support: a retrospective observational study [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(5): 1445-1450.
- [9] 洪小杨,周更须,李秋平,等.体外膜肺氧合技术在新生儿呼吸衰竭中的应用 [J]. *中国小儿急救医学*, 2014, 21(10): 629-632.

(收稿日期: 2019-02-14)

(修订日期: 2019-03-05)

(上接第 187 页)

- [13] Fernandez-Ruiz I. Surgery: on-pump superior to off-pump CABG surgery [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(10): 568.
- [14] Benedetto U, Caputo M, Patel NN, *et al.* Long-term survival after off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery. does completeness of revascularization play a role [J]? *Int J Cardiol*, 2017, 246: 32-36.

- [15] Bernardi MH, Rinoesl H, Dragosits K, *et al.* Effect of hemoabsorption during cardiopulmonary bypass surgery—a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent [J]. *Crit Care*, 2016, 20: 96.

(收稿日期: 2019-04-11)

(修订日期: 2019-04-26)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.03.09

儿童体外膜氧合合并胃肠道出血的危险因素分析

于新迪, 杨寅愉, 沈佳, 郭铮, 张蔚, 王伟, 朱德明, 徐卓明, 张海波

[摘要]:目的 探讨儿童患者体外膜氧合(ECMO)合并胃肠道(GI)出血发病的危险因素,为早期干预提供理论依据。方法 回顾性分析 2017 年至 2018 年上海儿童医学中心心脏术后围 ECMO 期间 GI 出血患儿(出血组)和无 GI 出血患儿(对照组)的临床资料,对基本信息、临床表现、喂养状况、并发症、结局等方面进行总结,对出血组的危险因素进行分析。结果 共 70 例先天性心脏病患儿术后接受 ECMO 辅助治疗,男 38 例,女 32 例,年龄为 0 d~12 岁,体重为 2.30~26 kg,ECMO 支持的时间为 11~456 h,其中成功撤机 41 例(58.57%),存活出院 30 例(42.86%)。发生 GI 出血(出血组)8 例(11.43%),成功撤机 4 例(50%),存活出院 2 例(25%)。与 62 例无 GI 出血(未出血组)相比,两组在体外心肺复苏术(ECPR)、合并脑出血、血小板计数(PLT)最低值和平均值、每天的红细胞输注量等的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。单因素分析 ECPR、C 反应蛋白升高、颅内出血、每天输血量 and PLT 较低五个因素与 GI 出血有关。Logistic 回归分析 ECPR 和 PLT 较低为 GI 出血的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 GI 出血患儿的死亡率高达 75%。ECPR 和 PLT 计数较低为 GI 出血的主要危险因素,应高度重视这些因素,早期干预以改善预后。

[关键词]: 儿童;体外膜氧合;胃肠道出血;危险因素;体外心肺复苏术

Analysis of risk factors for gastrointestinal bleeding in children with extracorporeal membrane oxygenation

Yu Xindi, Yang Yinyu, Shen Jia, Guo Zheng, Zhang Wei, Wang Wei, Zhu Deming, Xu Zhuoming, Zhang Haibo
Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Shanghai Children's Medical Center, Medical School of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China
Corresponding author: Zhang Wei, Email: viviancpb@163.com

[Abstract]: Objective To investigate the risk factors of gastrointestinal (GI) bleeding in children with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), in order to provide theoretical basis for its early intervention. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of children with GI bleeding (bleeding group) and without GI bleeding (control group) during ECMO support in our center from 2017 to 2018. Basic information, clinical manifestations, feeding status, complications and outcomes were summarized and the possible risk factors of the bleeding group were also analyzed. **Results** A total of 70 children, including 38 males and 32 females, aged from 0 day to 12 years old and weighing from 2.30 to 26 kg, who suffered from heart failure after open heart surgery were supported with ECMO. The duration of ECMO ranged from 11 to 456 hours. 41 (58.57%) children were successfully weaned from ECMO and 30 (42.86%) survived to hospital discharge. Clinical data of 8 children in bleeding group and 62 cases in control group were collected. 4 (50%) children were successfully weaned from ECMO and 2 (25%) survived to hospital discharge in bleeding group. There were statistically significant differences in cardiopulmonary resuscitation (ECPR), cerebral hemorrhage, mean PLT counts, the lowest PLT counts and daily blood transfusion volume between the two groups. The univariate analysis showed that GI bleeding was related to factors such as ECPR, elevated CRP, cerebral hemorrhage, daily blood transfusion volume and lower PLT counts ($P < 0.05$). Logistic regression analysis revealed that ECPR and lower PLT counts were independent risk factors for GI bleeding ($P < 0.05$). **Conclusion** The mortality rate of children with GI bleeding is as high as 75%. ECPR and lower PLT counts are main risk factors for GI bleeding. Special attention should be paid to children with these factors and early intervention could be performed to reduce the mortality.

[Key words]: Children; Extracorporeal membrane oxygenation; Gastrointestinal bleeding; Risk factors; Cardiopulmonary resuscitation

作者单位: 200127 上海,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心胸外科
通讯作者: 张蔚, Email: viviancpb@163.com

体外膜氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 是体外生命支持技术的重要组成部分, 在儿童重症先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 术后心衰的救治中发挥了非常重要的作用。胃肠道 (gastrointestinal, GI) 出血是小儿常见的急症之一, 与重症患儿较高的死亡率息息相关^[1]。虽然应激性溃疡的预防大大降低了其发病率, 但仍有一些患者处于 GI 出血的危险之中^[2]。目前为止, 国内外关于儿童 ECMO 期间 GI 出血的数据很少。因此, 本研究回顾性分析本中心 2017 年至 2018 年 CHD 心肺转流术后接受 ECMO 治疗患儿的相关资料, 对其临床数据进行总结归纳, 对其危险因素进行分析, 探讨 GI 出血的发病率和对死亡率的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2017 年至 2018 年本中心共有 70 例 CHD 患儿心肺转流术后接受 ECMO 治疗, 男 38 例, 女 32 例, 年龄 0 d~12 岁, 体重 2.30~26 kg。8 例在围 ECMO 期发生了 GI 出血, 其中男 4 例, 女 4 例, 年龄 2~240 (75.87±74.54) d, 体重 2.30~5.30 (4.03±1.33) kg, 病种为完全性大动脉转位 2 例, 主动脉弓闭锁 1 例, 完全型肺静脉异位连接 1 例, 房室间隔缺损 1 例, 室间隔缺损 3 例。收集所有患儿围 ECMO 期间的医嘱和临床资料 [包括 ECMO、呼吸机、ICU 时间和住院时间, 新生儿和体外心肺复苏 (external cardiopulmonary resuscitation, ECPR) 占比, 合并感染、脑出血、肝肾损伤的患儿例数, 血培养、降钙素原 (procalcitonin, PCT) 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 的平均值, 每天红细胞 (red blood cell, RBC) 的平均输注量、血小板计数 (platelet count, PLT) 最低值和平均值, 脱机和存活情况] 并进行对比分析, 其中不同指标平均值的计算方式为每天同一时间测定值的平均值。详见表 1。

1.2 抗凝管理 所有患儿均按本中心的 ECMO 常规进行管理。期间使用肝素抗凝 [2~30 U/(kg·h)], 定时监测出凝血指标, 维持活化凝固时间 180~220 s, 活化部分凝血活酶时间 50~80 s。临床上若出现严重的出血导致循环功能不稳定时, 短时间内可根据需要暂停肝素抗凝。

1.3 胃肠道营养和管理 若患儿胃肠道功能正常, 在 ECMO 24 h 内给予开奶, 奶泵起始量为 0.5~1 ml/(kg·h) (按 1 ml/d 的量增加) 并持续 20 h。然后暂停奶泵 4 h 评估是否有胃潴留、腹胀、肠鸣音减弱或消失、呕血、黑便或鲜血便等临床表现, 是否有胃肠道近红外光谱值的明显下降、粪便潜血试验阳

性 (每日一次) 和腹部 X 线的检查结果异常等。

1.4 治疗方法 ①保守治疗: 发生 GI 出血时立即禁食、胃肠减压、抑酸和保护胃黏膜治疗、静脉营养、升级或调整抗生素, 必要时予血浆、红细胞及丙种球蛋白等支持治疗, 同时调整并维持出凝血功能的稳定。待腹胀症状完全消失、三次粪常规隐血转阴后, 由稀释配方奶开始喂养, 并逐步增加奶量。②手术治疗: 保守治疗无效或伴有少尿、低血压等循环功能不稳定时行手术探查^[3-4]。

1.5 统计学处理 所有数据均采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析。使用率、百分比描述一般资料, 计量资料用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料用卡方检验进行分析; 对 ECMO 期间 GI 出血的合并因素行单因素分析, 将筛选出的危险因素行多因素 logistic 回归分析。当 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 8 例 GI 出血的患儿中足月儿 5 例 (62.50%), 新生儿 3 例 (37.50%), 其中 1 例 (12.50%) 为早产儿。体重小于 3 kg 的为 3 例 (37.50%)。安装原因为: 低心排量综合征 (Low cardiac output syndrome, LCOS) 2 例; ECPR 5 例 (62.50%), 手术后无法脱离心肺转流 1 例。8 例患儿在 24 h 内都已开奶。GI 出血的患儿均有粪便潜血试验阳性或 X 线的检查异常, 临床上以黑便、鲜血便伴有腹胀或坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 的症状为主。5 例 (62.50%) 血培养为阳性致病菌, 仅有 1 例存活出院。出血组 PLT 为 (42~72.8) × 10⁹/L, 其中 4 例 (50%) 低于 50 × 10⁹/L; PLT 最低为 (10~44) × 10⁹/L, 其中 6 例 (75%) 低于 30 × 10⁹/L。4 例 GI 出血发生在 ECMO 辅助过程中 (1 例存活), 4 例发生在 ECMO 撤离后 3 h~3 d (1 例存活)。GI 出血时使用质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI)、H₂ 受体阻滞剂 (H₂ receptor blocker, H₂RA) 或凝血酶的为 5 例 (62.50%), 其中 1 例存活; 3 例未使用相关药物。详见表 1。

2.2 转归 70 例 ECMO 支持患儿的脱机率为 58.57% (41 例), 存活率为 42.86% (30 例), 新生儿 35.71% (25 例), ECPR 32.86% (23 例)。合并 GI 出血的为 8 例 (11.43%), 脱机率 50% (4 例), 存活率 25% (2 例), 其中新生儿 37.50% (3 例); ECPR 62.50% (5 例), 其中 2 例患儿 (ECPR 时间 ≤ 45 min) 存活出院, 3 例死亡 (ECPR 时间 > 45 min); 有 3 例 (37.50%) 患儿因发生 NEC, 同时伴有循环功能不

表 1 8 例 GI 出血患儿的基本信息

种类	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5	病例 6	病例 7	病例 8
术中诊断	VSD ASD	VSD MR 重度	D-TGA VSD	VSD ASD	CAVC	D-TGA VSD	IAA VSD	TAPVC
年龄 (d)	91	243	45	90	122	2	7	10
体重 (kg)	5.3	6	3.8	4.2	5.3	2.3	3	2.3
安装原因	LCOS	LCOS	ECPR 70 min	ECPR 80 min	ECPR 45 min	ECPR 5 min	ECPR 60 min	无法 脱离 CPB
开奶时间 (h)	10	6	23	24	13	10	8	24
检查结果	隐血+	隐血++	X 线异常	隐血+	隐血+	隐血+	X 线异常	X 线异常
临床表现	鲜血便	鲜血便	NEC	鲜血便	黑便	黑便	NEC	NEC
败血症 (血培养)	+	+	+	—	—	+	—	+
PLT 平均 ($\times 10^9/L$)	62	48	43	73	68	42	65	47
PLT 最低 ($\times 10^9/L$)	19	14	10	21	44	12	18	34
发生节点	撤机后 2 d	撤机后 3 d	ECMO 60 h	ECMO 70 h	ECMO 20 h	撤机后 2 d	ECMO 24 h	撤机后 3 d
出血时使用药物	PPI	无	无	PPI 凝血酶	无	PPI H ₂ RA	PPI	PPI H ₂ RA
脱机	是	否	否	否	是	是	否	是
出院	否	否	否	否	是	是	否	否

注:VSD:室间隔缺损;ASD:房间隔缺损;MR:二尖瓣反流;D-TGA:完全性大动脉转位;CAVC:房室间隔缺损;IAA:主动脉弓闭锁;TAPVC:完全性肺静脉异位连接。

稳定,家属要求保守治疗,均无效死亡。2 例(25%)脱机后因合并感染和肾衰而死亡;1 例(12.50%)主要因 ECMO 辅助中出现肾功能衰竭,其次是经济因素导致家属放弃治疗;最终仅有 2 例患儿(25%)存活出院。

2.3 与未出血组相比,GI 出血组的脱机率和存活率明显降低,合并肾脏损伤和感染的发生率偏高,但以上差异均没有统计学意义($P > 0.05$)。两组相比:出血组 ECPR 的发生率远远高于未出血组($P = 0.04$),合并脑出血的发生率明显高($P = 0.01$),每天的 RBC 输注量偏多($P = 0.04$),PLT 的最低值和平均值均显著低于未出血组($P < 0.05$)。两组患儿在呼吸机时间、ICU 时间、辅助时间和住院时间上没有统计学差异($P > 0.05$)。详见表 2。

2.4 单因素分析 两组相比显示 ECPR、CRP 升高、颅内出血、输血量(每天)和 PLT 较低几个因素与 GI 出血有关($P < 0.05$)。详见表 3。

2.5 多元 Logistic 回归分析 为排除单个危险因素间的交互作用而产生的混杂效应以获得独立的危险因素,本研究进一步对上述单因素分析具有统计学意义的变量行 Logistic 回归分析,结果提示 ECPR 和 PLT 较低为患儿 GI 出血的独立危险因素。详见表 4。

3 讨论

随着 ECMO 技术的广泛应用,GI 出血的情况时有发生,但其确切病因和发病机制尚未完全阐明。研究表明应激性溃疡是机体在各类严重创伤和危重疾病等应激状态下发生的急性病变^[5];NEC 是婴儿常见的胃肠道急症,是由尚不成熟的胃肠道对早产、感染、缺血缺氧、喂养和血流等多种因素综合作用的结果^[6];CHD 也是患儿发生 NEC 的危险因素之一^[7]。可见,GI 出血是多因素联合作用产生的最终反应。

本研究结果提示 ECPR 患儿 GI 出血的发生率高达 62.5%。预后和 ECPR 的时间息息相关,时间越长,GI 出血的几率越大,预后越差。合并 GI 出血且 ECPR 时间大于 45 min 的患儿无一例存活。分析原因为:机体处于缺血缺氧的应激状态时血液重新分布,胃肠道因血供相对不足发生应激性溃疡和 NEC;心脏骤停导致肠道致病菌大量繁殖,产生内毒素并释放炎性介质,引起肠黏膜缺血和再灌注损伤,同时损伤在开奶后进一步加重^[8]。本组 5 例患儿均在 ECPR 后 24 h 内开奶,2 例在开奶后 24 h 内发生 GI 出血。可见缺血缺氧后开奶时间的选择关系到肠

表 2 GI 出血组和未出血组的比较

种类	全部(n=70)	未出血组(n=62)	出血组(n=8)	P 值
新生儿[n(%)]	25(35.71)	22(35.48)	3(37.50)	0.90
ECPR[n(%)]	23(32.86)	18(29.03)	5(62.50)	0.04
合并感染[n(%)]	25(35.71)	20(32.26)	5(62.50)	0.08
合并脑出血[n(%)]	19(27.14)	14(22.58)	5(62.50)	0.01
合并肾损伤[n(%)]	16(22.85)	13(20.97)	3(37.50)	0.29
合并肝损伤[n(%)]	30(42.86)	26(41.94)	4(50.00)	0.66
呼吸机时间(d)	15.73±13.26	14.33±12.98	16.00±13.49	0.34
ICU 时间(d)	17.04±15.38	17.61±14.50	18.12±15.22	0.11
辅助时间(h)	110.98±82.65	112.33±87.29	107.00±64.18	0.06
住院时间(d)	20.01±17.87	20.18±17.55	21.00±17.73	0.39
每天 RBC 输注(ml)	229.34±162.64	198.42±100.30	275.55±140.51	0.04
PLT 平均值($\times 10^9/L$)	83.99±42.34	88.54±33.35	52.14±11.30	0.04
PLT 最低值($\times 10^9/L$)	34.45±23.21	36.30±23.70	21.50±11.71	0.03
脱机[n(%)]	41(58.57)	37(59.68)	4(50)	0.32
存活[n(%)]	30(42.86)	28(45.16)	2(25)	0.20

注: P 值是出血组与未出血组比较。

表 3 ECMO 期间 GI 出血患儿的单因素分析

危险因素	未出血组(n=62)	出血组(n=8)	X ² 值	P 值
ECPR[n(%)]	18(29.03)	5(62.50)	4.13	0.046
新生儿[n(%)]	22(35.48)	3(37.50)	0.49	0.51
培养阳性[n(%)]	20(32.26)	5(62.50)	1.41	0.25
PCT 升高($\mu g/L$)	19.02±13.13	11.26±10.28	0.33	0.57
CRP 升高(mg/L)	13.90±10.33	35.79±19.77	3.52	0.048
颅内出血[n(%)]	14(22.58)	5(62.50)	4.40	0.036
RBC 输注(ml/d)	198.42±100.30	275.55±140.51	4.98	0.040
PLT 平均值($\times 10^9/L$)	88.54±33.35	52.14±11.30	12.70	0.009
PLT 最低值($\times 10^9/L$)	36.30±23.70	21.50±11.71	2.92	0.08
ECMO 时间(h)	110.98±83.53	107.64±64.18	0.048	0.83

表 4 ECMO 期间 GI 出血患儿的多元 logistic 回归分析

危险因素	B 值	X ² 值	OR 值	95%CI	P 值
ECPR	2.08	4.92	8.01	1.27, 50.31	0.027
PLT $\leq 80 \times 10^9/L$	0.095	6.34	1.21	1.02, 1.19	0.012
颅内出血	1.51	2.39	4.56	0.35, 17.51	0.14
CRP 升高	0.056	2.24	1.05	0.98, 1.27	0.14
RBC 输注(每单位)	0.049	1.63	1.03	0.99, 1.35	0.21

道菌群正常定植和微生态失衡,导致患儿易发生 GI 出血,且预后会更差^[9]。所以该类患儿要积极预防

并警惕 GI 出血的发生。

本组 3 例 NEC 患儿是新生儿,其中 1 例为孕 33

周的早产儿。研究显示 90%~95% 的 NEC 发生于出生胎龄小于 36 周的早产儿和低出生体重儿,严重的 NEC 都常是两种或以上的危险因素综合作用的结果^[10]。NEC 中 90% 以上的患儿都是在肠道喂养后发病,不适当的肠内喂养会增加 NEC 发病率^[11]。文献认为喂养因素(种类、速度和浓度)与 NEC 的发生有内在联系,因为新生儿消化系统发育不成熟,易受到缺血损伤;消化酶活性较低,若喂养不当(增量快、配方奶渗透浓度高),不完全消化的产物积聚在肠道就是细菌成长的良好环境^[12-15]。

患儿喂养和感染是 NEC 的主要病因,感染最重要^[16-18]。本研究中 GI 出血合并血培养阳性菌的发生率为 62.50%。本组患儿培养出来的克雷伯杆菌、表皮葡萄球菌等是致病力很强的肠道细菌,它们和病毒一起引发肠道致病菌的大量增殖,最终诱发肠壁的炎症反应。研究报道白细胞减低、CRP 增高及 PLT 减少($< 100 \times 10^9/L$)是 NEC 的婴幼儿病情重、预后不良的标志^[19]。本组患儿感染时均伴白细胞计数的变化、降钙素原的升高(无特异性),但出血组 PLT 计数下降($< 60 \times 10^9/L$)的更为明显。这可能由于感染是引起 NEC 发生的高危因素,PLT 下降时肠黏膜受损严重,坏死出血较多;若同时伴有凝血功能异常则感染更严重,预后较差。

综上所述,GI 出血是影响 ECMO 患儿预后的危险因素,ECPR 和 PLT 计数低是 GI 出血的主要危险因素。ECMO 过程中应高度重视这些因素,早期干预,对降低此类患儿的死亡率和改善预后有一定的帮助。

参考文献:

- [1] Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against upper gastrointestinal bleeding in hospitalized patients[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(26): 2506-2516.
- [2] Mazzeffi M, Kiefer J, Greenwood J, *et al*. Epidemiology of gastrointestinal bleeding in adult patients on extracorporeal life support [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(11): 2015.
- [3] Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing enterocolitis[J]. *Pediatr Rev*, 2017, 38(12): 552-559.
- [4] Thakkar HS, Lakhoo K. The surgical management of necrotizing enterocolitis (NEC)[J]. *Early Hum Dev*, 2016, 97: 25-28.
- [5] 柏愚,李延青,任旭,等. 应激性溃疡防治专家建议(2015 版)[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95, (20): 1555-1557.
- [6] Alganabi M, Lee C, Bindi E, *et al*. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis[J]. *F1000Res*, 2019, 8. pii: F1000 Faculty Rev-107.
- [7] Bubberman JM, van Zoonen A, Bruggink JLM, *et al*. Necrotizing enterocolitis associated with congenital heart disease: a different entity [J]. *J Pediatr Surg*, 2018. [Epub ahead of print].
- [8] Gleason CA, Devaskar SU. *Avery's Diseases of the Newborn* [M]. 9th ed, USA: ELSEVIER Saunders, 2012: 1022-1028.
- [9] Patel RM, Underwood MA. Probiotics and necrotizing enterocolitis [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2018, 27(1): 39-46.
- [10] Teiserskas J, Bartasiene R, Tameliene R. Associations between red blood cell transfusions and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: ten-year data of a tertiary neonatal unit [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(1): E16.
- [11] Patel RM, Knezevic A, Sheniv N, *et al*. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants [J]. *JAMA*, 2016, 315(9): 889-897.
- [12] Elgin TG, Kern SL, McElroy SJ. Development of the neonatal intestinal microbiome and its association with necrotizing enterocolitis [J]. *Clin Ther*, 2016, 38(4): 706-715.
- [13] Denning NL, Prince JM. Neonatal intestinal dysbiosis in necrotizing enterocolitis [J]. *Mol Med*, 2018, 24(1): 4.
- [14] Maffei D, Schanler RJ. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis [J]. *Semin Perinatol*, 2017, 41(1): 36-40.
- [15] Miller J, Tonkin E, Damarell RA, *et al*. A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants [J]. *Nutrients*, 2018, 10(6): E707.
- [16] Ciliborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates [J]. *Early Hum Dev*, 2012, 88(1 suppl): S41-S49.
- [17] Sherman MP. New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention [J]. *Clin Perinatol*, 2010, 37(3): 565-579.
- [18] Schuller SS, Kramer BW, Villamor E, *et al*. Immunomodulation to prevent or treat neonatal sepsis: past, present, and future [J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 199.
- [18] Neu J, Mihatsch W. Recent developments in necrotizing enterocolitis [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36(1 Suppl): 30S-35S.

(收稿日期: 2019-02-18)

(修订日期: 2019-03-01)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.03.10

左侧胸骨旁小切口左心减压在儿科 体外膜氧合中的应用

吴 伟,赵 喆,刘颖悦,王 哲,刘晓红,王 靖,王 辉,洪小杨

[摘要]:目的 探讨左侧胸骨旁小切口左心减压,在体外膜氧合(ECMO)支持下的儿童暴发性心肌炎患者应用的可行性和有效性。**方法** 回顾 2017 年 7 月至 2018 年 10 月本中心 3 例采用左侧胸骨旁小切口左心减压的暴发性心肌炎患儿的病历资料,分析经胸骨旁小切口左心减压对心功能影响和预后。**结果** 3 例患儿左心减压手术过程顺利,术中未出现大出血。左心减压术后左心进行性增大停止,收缩功能明显改善。2 例存活出院,1 例死亡。**结论** 静脉-动脉 ECMO 支持下严重心功能不全患儿,左侧胸骨旁小切口左心减压术是有效的,并能改善左心功能。

[关键词]: 左心减压;小切口;体外膜氧合;暴发性心肌炎;左心功能不全

Left atrial decompression via minithoracotomy during extracorporeal membrane oxygenation support in children

Wu Wei, Zhao Zhe, Liu Yingyue, Wang Zhe, Liu Xiaohong, Wang Jing, Wang Hui, Hong Xiaoyang
Department of PICU, The 7th Medical Center of PLA General Hospital, Beijing, 100700, China
Corresponding author: Hong Xiaoyang, Email: jyhongxy@163.com

[Abstract]: Objective To evaluate the efficacy and feasibility of left atrial decompression via minithoracotomy in pediatric patients with fulminant myocarditis undergoing extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). **Methods** From July 2017 to October 2018, 3 children with acute fulminant myocarditis underwent ECMO support for cardiac failure and received left atrial decompression via minithoracotomy in our center. Their cardiac function and outcomes were analysed after the left arterial decompression. **Results** Left atrial decompression surgery was safely performed in all 3 children. Their left ventricular function improved and left heart stopped dilating further. Case 1 and case 3 survived to hospital discharge and case 2 died for severe brain damage. **Conclusion** For pediatric patients with severe left ventricular dysfunction, ECMO support with left atrial decompression via minithoracotomy is effective in improving their left ventricular function.

[Key words]: Left atrial decompression; Minithoracotomy; Extracorporeal membrane oxygenation; Fulminant myocarditis; Left ventricular dysfunction

静脉-动脉体外膜氧合技术(veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, V-A ECMO)是目前治疗儿童暴发性心肌炎导致急性心功能衰竭的一种高级体外生命支持手段^[1-2]。当患儿心肌损伤严重、极度心功能衰竭,在 ECMO 辅助下出现左心扩张、主动脉开放困难甚至肺出血时,需进行左心减压治疗。接受 V-A ECMO 支持的患儿出现重度左心

室功能不全时,左心减压是必须的^[2-5]。目前,左心减压方式主要有房间隔球囊造口术和直接左心引流术^[4,6-7]。对于儿科 V-A ECMO 患者,由于年龄、体重均小的特点,选用左心减压的病例并不多。本文将介绍本中心通过左前路小切口置入左心房引流管进行左心减压的应用经验。

1 对象与方法

1.1 一般资料 ECMO 团队在 2017 年 7 月至 2018 年 10 月 3 例因暴发性心肌炎导致严重心衰接受 ECMO 支持,并行左侧胸骨旁小切口左心减压患儿。见表 1。

1.2 ECMO 心脏支持指征及禁忌证 指征:①大剂

基金项目: 武器装备军内科研项目(012016018300B12204);北京市卫生与健康科技成果和适宜技术推广项目(2018-TG-49)

作者单位: 100700 北京,解放军总医院第七医学中心附属八一儿童医院 PICU

通讯作者: 洪小杨, jyhongxy@163.com

表 1 3 例 V-A ECMO 支持下左心减压病例资料

项目	病例 1	病例 2	病例 3
性别	男	男	男
年龄	5 岁	3 岁 9 月	10 岁
体重(kg)	15	15	36
诊断	暴发性心肌炎	暴发性心肌炎	暴发性心肌炎
建立方式	颈内静脉-股动脉	颈内静脉-颈总动脉	颈内静脉-股动脉
行左心减压时间	ECMO 辅助 30 h	ECMO 辅助 43 h	ECMO 辅助 48 h
左心减压指征	心跳停搏,左心增大	左心增大,血性痰	左心增大
胸腔引流量(ml)	325	45	2 750
ECMO 支持时间(h)	191	67	118
转归	Ⅲ度房室传导阻滞、存活	死亡	存活

量正性肌力药物维持下,存在持续代谢性酸中毒、尿少 6 h;②恶性心律失常或心脏停搏。禁忌证:①存在致死性出生缺陷;②Ⅲ级及以上脑室内出血;③难以控制的出血;④不可逆的脑损伤。

1.3 ECMO 设备 使用索林 ECMO 系统,儿童套包包括管道、氧合器、离心泵。

1.4 插管和预充 均采用 V-A 插管,镇静、麻醉、肌松直视下严格按操作规范及无菌原则经右侧颈内静脉(14~17 Fr)、颈总动脉(12~14 Fr)、股动脉(14 Fr)置入插管。1 000 ml 林格液预充管道排气,20%白蛋白、悬浮红细胞(根据患儿凝血情况加入肝素 0.5~1 mg/U 红细胞)排出管道中晶液体,再加入 5%碳酸氢钠 5~10 ml,10%葡萄糖酸钙 3 ml。

1.4 左侧胸骨旁小切口左心减压的操作方法 超声确定肺动脉瓣和左心耳的位置,经第三、四肋间切开 3~4 cm 横切口,进左侧胸腔后遮挡左肺暴露心包,切开心包暴露左心耳,注意避免损伤膈神经,牵开器撑开肋骨,于左心耳缝荷包,尖刀切开左心耳扩大切口,插入左心引流管(根据体重选择左心引流管大小),左心插管固定后,左心插管排气后连接 ECMO 静脉回流管路,建立左心引流,彻底止血后,于第六或第七肋间,腋中线放置胸腔引流管(避免左侧胸腔积液)并连接负压引流瓶,左心引流管主体靠近切口外侧,逐层缝合皮下组织及皮肤,术毕再次消毒加盖无菌辅料。见图 1。

2 结果

3 例暴发性心肌炎患儿行 ECMO 支持期间出现左心功能不全,行左侧胸骨旁小切口左心减压术后成功撤机 2 例均存活,死亡 1 例。见表 1。

病例 1:V-A ECMO 辅助 30 h 后,出现心脏停

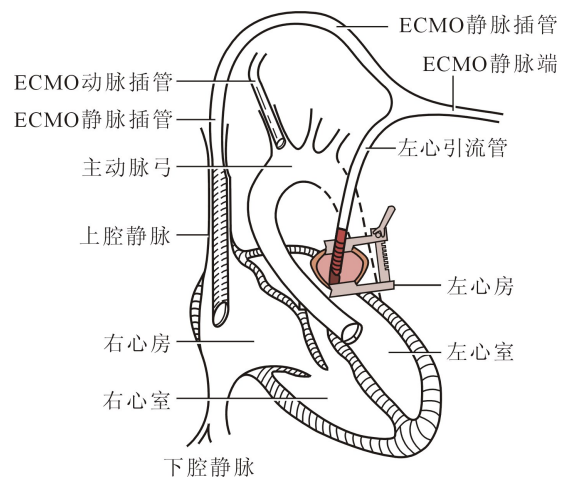


图 1 左侧胸骨旁小切口左心减压建立方法

搏,予以床旁左侧胸骨旁小切口左心减压术。持续 ECMO 辅助 180 h 后夹闭左心引流管,夹闭后持续观察 10 h 时后,撤机实验成功,顺利撤除 ECMO 治疗。撤机后因Ⅲ度房室传导阻滞行经皮介入永久起搏器置入术。

病例 2:V-A ECMO 支持 43 h 后出现反复室颤发作,行左侧胸骨旁小切口左心减压术。脑电图监测提示脑电压低,头颅 CT 提示颅脑损伤重,弥漫性肿胀。家属放弃治疗,患儿撤除 ECMO 支持后死亡。

病例 3:V-A ECMO 辅助约 48 h 行左侧胸骨旁小切口左心减压术。ECMO 辅助 100 h,夹闭左心引流后,心肺功能稳定、撤机实验成功后拆除 ECMO 存活出院。

3 讨论

暴发性心肌炎患者起病急,病情凶险,发展迅速,心肌细胞及左室功能受损严重者需及时接受

V-A ECMO 辅助支持治疗,但如果左室功能受损严重,即使 ECMO 支持减轻左心室前负荷,但 V-A 转流增加了左心室后负荷,左室舒张末压和左房压会升高到极高的水平,此时,左房减压可缓解肺水肿和恢复左心室功能,有文献指出,左心减压的时机与 ECMO 辅助时间有关^[3-5]。回顾 3 例患儿,均采用快速经床旁行左侧胸骨旁小切口左心减压术,术中顺利无出血,术后监测床旁超声,左心功能均较引流前有明显改善。其中 1 例患儿因颅脑问题放弃治疗;2 例患儿顺利撤除左心引流后进一步撤离 ECMO 治疗;1 例心功能完全恢复,但治疗过程中胸腔血性引流量增多,有引流相关出血并发症出现,可能与操作过程中止血不彻底有关,远期未出现伤口感染、瘘管等形成;1 例遗留房室传导阻滞(术前即已存在),未出现大量渗血、渗液,无伤口感染。

目前儿科 ECMO 患者,临床上并没有明确的左心减压的指征,本单位结合临床病例,左心减压时机把握如下:①超声提示云雾状回声,左心室血液淤积(形成左心室血栓风险高)时;②超声提示左心房、左心室进行性增大时;③胸片或超声提示肺渗出增多,分泌血性痰时。

适用于儿科患儿左心减压的方式。目前虽然有多种不同形式的左心减压方式,如导管介入通过球囊扩张进行房间隔造瘘,或者经正中开胸插管或者右侧开胸在左房或肺动脉放置小插管^[4,6]。首先,房间隔球囊造口方式需在射线引导下经股血管穿刺进行,ECMO 转运至导管室风险高,对于小儿患者,介入治疗有持续射线损伤,而且小儿血管纤细,操作难度大、损伤大,再者持续 ECMO 治疗时,采用持续肝素抗凝,活化部分凝血酶原时间较正常明显延长,出血风险高,故儿科使用受限。其次,开胸直视下左房插管方法操作损伤大、创口大,对于持续 ECMO 治疗患儿增加出血风险。所以本中心采用经左侧胸骨旁小切口左心减压方法,对于儿科患者具有可床旁快捷操作,熟练操作者可做到创口小、出血量少等优点。结合本中心治疗体会,经左侧胸骨旁小切口左心减压方法损伤小,效果立竿见影。

总之,回顾本中心 3 例病例提示,对于儿童暴发性心肌炎导致急性心功能衰竭选择 V-A ECMO 治疗的患儿,出现严重的心肌损伤以及心功能衰竭时,左心减压在缓解肺水肿和恢复左心功能方面有极其重要作用^[3-5]。对于儿科患儿,由于其年龄、体重小,凝血功能更复杂,经左前路小切口置入左心房引流管进行左心减压以其操作简便、创伤出血少等的优点更适合儿科 V-A ECMO 患儿的临床应用。

参考文献:

- [1] Rajagopal SK, Almond CS, Laussen PC, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of infants, children, and young adults with acute myocarditis: a review of the extracorporeal life support organization registry[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(2): 382-387.
- [2] Jung SY, Shin HJ, Jung JW, *et al*. Extracorporeal life support can be a first-line treatment in children with acute fulminant myocarditis[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2016, 23(2): 247-252.
- [3] Kim HE, Junq JW, Shin YR, *et al*. Left atrial decompression by percutaneous left atrial venting cannula insertion during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support[J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 49(3): 203-206.
- [4] Hacking DF, Best D, d'Udekem Y, *et al*. Elective decompression of the left ventricle in pediatric patients may reduce the duration of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Artif Organs*, 2015, 39(4): 319-326.
- [5] Yamamoto M, Oshima Y, Matsuhisa H, *et al*. Left atrial decompression via minithoracotomy during extracorporeal life support[J]. *The Annals of Thoracic Surgery* (2018), doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur>. 2018. 07. 084.
- [6] Matsushima S, Oshima Y, Maruo A, *et al*. A left anterior extra-pleural approach to adjust right ventricle-pulmonary artery shunt flow using hemostatic clips after the norwood operation[J]. *J Card Surg*, 2015, 30(6): 532-534.
- [7] Kotani Y, Chetan D, Rodrigues W, *et al*. Left atrial decompression during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for left ventricular failure in children: current strategy and clinical outcomes[J]. *Artif Organs*, 2012, 37(1): 29-36.

(收稿日期:2018-11-09)

(修订日期:2018-11-14)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.03.11

体外膜氧合辅助支持治疗儿童急性爆发性心肌炎

朱小龙, 张文龙, 许振强, 张军, 梁飞, 王正军, 张海洲, 张刚, 邹承伟, 许崇恩

[摘要]:目的 观察体外膜氧合(ECMO)在治疗儿童急性爆发性心肌炎中的临床作用。方法 回顾性分析 2013 年 7 月至 2018 年 6 月间,经山东省立医院心脏大血管外科 ECMO 辅助治疗的 3 例儿童急性爆发性心肌炎患者的临床资料。结果 3 例儿童患者均表现为难治性心源性休克和存在恶性心律失常,1 例合并心跳骤停且药物治疗效果不佳。在静脉-动脉(V-A)ECMO 过程中,患者血流动力学、心脏收缩功能先后得到改善,心肌损伤标志物、脑利钠肽等指标依次下降。经 ECMO 辅助 120~164 h 后,3 例均成功撤机,生存出院,出院后恢复正常生活和学习。并发症为 1 例股动脉插管位渗血,1 例股部切口淋巴漏和 1 例 ECMO 早期出现心肌抑制。结论 V-A ECMO 有助于降低儿童爆发性心肌炎患者早期病死率,同时改善患者长期预后,可作为一线治疗措施实施。

[关键词]: 体外膜氧合;急性爆发性心肌炎;心源性休克;儿童;治疗措施

Extracorporeal membrane oxygenation support in three children with acute fulminant myocarditis

Zhu Xiaolong, Zhang Wenlong, Xu Zhenqiang, Zhang Jun, Liang Fei, Wang Zhengjun, Zhang Haizhou, Zhang Gang, Zou Chengwei, Xu Chongen

Department of Cardiovascular Surgery, Shandong University Affiliated Provincial Hospital, Shandong Jinan 250021, China

Corresponding author: Xu Chongen, Email: xcexce@sina.com

[Abstract]: Objective To investigate the clinical effects of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in the treatment of acute fulminant myocarditis in children. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 3 children with acute fulminant myocarditis in Shandong Provincial Hospital between July 2013 and June 2018. **Results** All the three cases manifested with refractory cardiogenic shock and malignant arrhythmia. One of them suffered from cardiac arrest and had unfavorable response to medication. During ECMO support, their hemodynamics and cardiac systolic function improved, and the biomarkers of myocardial damage and heart failure decreased accordingly. After 120–164 hours of ECMO support, all the 3 children successfully weaned from ECMO, and survived to hospital discharge. **Conclusion** VA-ECMO can reduce the early mortality of children with acute fulminant myocarditis and improve their long-term prognosis.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Acute fulminant myocarditis; Cardiogenic shock; Children; Therapeutic measures

急性爆发性心肌炎(fulminant myocarditis, FM)起病急,病情凶险,若不能得到及时诊治患者可在数天或数周内死亡。活检病理证实 FM 估计占所有心肌炎发病率的 10% 和占新发心力衰竭发病率的 0.9%^[1] 由于可植入性的心室辅助装置暂时在国内无法实施,而体外膜氧合(extracorporeal membrane

oxygenation, ECMO)作为一种机械循环辅助方法,可有效保证患者心、肺、脑等重要脏器的氧供和血供,可替代全部或部分心肺功能,使受损脏器获得充分的休息时间,帮助功能受损器官快速康复。山东省立医院心脏大血管外科在 2013 年 7 月至 2018 年 6 月期间经 ECMO 辅助支持成功救治 3 例急性 FM 患者,将临床观察经验与教训总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 3 例女性急性 FM 儿童患者,年龄 12 岁、13 岁、14 岁,符合中华医学会爆发型病毒性

基金项目:山东省优秀中青年科学基金(BS2014YY004)

作者单位:250021 济南,山东大学附属省立医院心脏大血管外科

通讯作者:许崇恩,Email:xcexce@sina.com

心肌炎的诊断标准^[2]。患者在入院前一周内有发热、咽痛等上感样表现,随之出现胸闷气急等症状,2~4 d 后临床症状加重,伴心源性休克、急性肺水肿,其中 1 例心脏骤停,2 例Ⅲ度房室传导阻滞,有心电图改变,伴肌钙蛋白 I (troponin I, cTnI)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase MB, CKMB)升高,心脏超声发现左心室腔比同龄儿童略有扩大。所有患儿在 ICU 内给予血管活性药多巴胺、多巴酚丁胺、肾上腺素或去甲肾上腺素,呼吸机联合充分镇痛、镇静,给予甲强龙 40 mg 2 次/d 和丙种球蛋白注射液 0.40 g/kg 用以减轻心肌水肿及提高患者被动免疫。其中 2 例患者予床边连续血液净化,控制液体出入量和保持内环境稳定;1 例心脏骤停 5 次,行紧急体外心肺复苏术(external cardiopulmonary resuscitation, ECPR),伴有心源性休克和多器官功能不全(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。

1.2 ECMO 设备与建立 使用 Jostra-Rotaflow 离心泵和 ECMO 套包(德国 MAQUET 公司),以及美敦力和爱德华公司生产的动静脉插管。3 例均采用静脉-动脉(veno-arterial, V-A) ECMO 模式。

1.3 ECMO 管理 ①抗凝管理:普通肝素抗凝,初期每隔 2 h、中后期每隔 4 h 复查活化凝血时间(activated coagulation time, ACT),依据 ACT 检测结果调整肝素用量,ACT 目标值维持 160~200 s。②流量管理:初期(≤ 24 h),血泵流量较高,为心输出量的 50%~70%。视患者血流动力学变化情况,逐步减少、甚至停用血管活性药物使用;中期(24~96 h),依据心脏功能以及血流动力学恢复情况,将血泵流量下调至心输出量的 50%或以下。若患者血流动力学不稳定,可给予小剂量正性肌力药物;后期(> 96 h),将血泵血流量减至心输出量的 20%~30%,若患者血流动力学不稳定,适当增加血管活性药物和正性肌力药物。③按保护性肺通气策略进行机械辅助通气,潮气量 6 ml/kg,吸入氧浓度 30%~50%,频率 10~12 次/min,根据血气分析结果适当微调呼吸机参数。④每日常规进行心肌酶谱、血常规、凝血功能、肝肾功能、血气分析、血流动力学检查。⑤每日床旁彩超检查:评价心脏结构、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、容量负荷、肺水的变化,评定心脏功能恢复情况。⑥每天复查床边胸片,了解双肺渗出及心脏影像学变化。

1.4 ECMO 撤机条件 血泵流量逐渐下调至 20 ml/kg、LVEF $> 35\%$ 、MAP > 60 mm Hg、脉压差基本接近正常范围、CVP ≤ 12 mm Hg、血管活性药物如多巴胺+多巴酚丁胺在 10 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 以下、颈内

静脉血氧饱和度 $> 70\%$ 、乳酸 < 2 mmol/L。稳定 4 h 后撤除 ECMO^[3]。

2 结果

2.1 ECMO 插管情况和参数 3 例患者均行 V-A ECMO。其中,1 例行同侧股动、静脉切开置管,1 例行左侧股动脉插管、右侧股静脉插管,1 例行右侧股静脉插管、右侧颈内动脉插管。动脉插管口径为 15~17 Fr,静脉插管口径为 15~19 Fr。1 例患者股动脉置管后,足背动脉压力 < 50 mm Hg,为了避免同侧下肢缺血坏死,在同侧股动脉远端置入一根旁路灌注管,为远端肢体供应血液。其余 2 例未行同侧肢体远侧灌注置管。其中 2 例为股动静脉切开置管,1 例为股动静脉穿刺置管。外科手术切开直视下股动静脉置管需要 72 min 左右,超声引导下股动静脉置管需要 30 min。ECMO 泵速 3 000~1 000 r/min,血泵流量 2.90~0.50 L/min,支持时间 120~164 h。

2.2 ECMO 治疗期间患者病情的演变 ① ECMO 运行前,尽管使用了大剂量血管活性药物,3 例患者休克状态未得到纠正,心衰标志物脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和心肌损伤标志物(cTnI、CK-MB)明显升高,心脏超声提示存在严重心肌收缩功能障碍,左心室有轻度扩大。② ECMO 治疗早期,3 例患者的血流动力学明显好转,LVEF 改善不明显。③ ECMO 治疗中期,2 例患者血流动力学保持稳定、LVEF 有所好转;1 例患者血流动力学稳定后因左室后负荷太重,又趋于不稳定,且 LVEF 继续减低。观察 12 h 后急行右上肺动脉插管引流减压,LVEF 才趋于稳定回升。④ ECMO 治疗后期,3 例患者血流动力学保持稳定,LVEF 明显改善;CKMB 降至正常,cTnI 仅轻度升高,BNP 下降明显(见表 1)。

2.3 临床转归 3 例患者均成功撤机,生存出院,成功率为 100%。在随后 2~47 个月的随访中未发现慢性心衰、心脏扩大、严重心律失常,恢复正常生活和学习,LVEF 为 57%~68%,左室舒张末内径为 40~42 mm。

2.4 并发症 1 例股动静脉切开置管患者在 ECMO 初期出现切口渗血,给予抗纤溶药物和补充纤维蛋白原后,不再继续渗血。其中 1 例因左室后负荷太重发生心肌抑制,出现左室胀满、主动脉瓣不能开闭、左室内出现红细胞集聚发生云雾状影,给予右上肺动脉引流减压,避免了左室不可逆损害。1 例股部切口出现淋巴漏,给予缝合、加强营养治疗后痊愈。

表 1 3 例爆发性心肌炎患者 ECMO 辅助治疗前后各指标的变化

观察项目	上机前 2 h			撤机前 2 h		
	患者 1	患者 2	患者 3	患者 1	患者 2	患者 3
心率(次/min)	139	123	135	99	70	80
收缩压(mm Hg)	58	67	59	92	109	95
舒张压(mm Hg)	41	52	45	63	75	71
SpO ₂ (%)	80	92	88	99	100	99
SvO ₂ (%)	68	74	72	74	78	77
乳酸(mmol/L)	12.3	8.1	9.9	2.0	1.3	1.7
CKMB(mmol/L)	131	76	122	23	16	13
cTnI(μg/L)	34.3	16.5	20.1	1.5	1.3	1.8
BNP(ng/L)	5 067	3 809	4 435	2 332	1 309	1 562
LVEF(%)	30	36	32	42	48	45
LVDd(cm)	4.4	4.1	4.2	4.2	4.0	4.0

注:SpO₂:脉搏氧饱和度;SvO₂:静脉氧饱和度;BNP:脑钠肽;LVDd:左室舒张末期径。

3 讨论

FM 在当今医疗条件下仍然是高危疾病,迅速恶化的血流动力学与异常的电生理活动,是此类疾病的高病死率直接相关因素^[4]。本研究中运用 V-A ECMO 成功救治 3 例 FM 患者,主要有以下体会。

在 3 例 FM 患者中,1 例心源性休克、心跳骤停合并多脏器功能衰竭、2 例心源性休克合并Ⅲ度房室传导阻滞。3 例患者随着患者心脏功能的恢复,在 5 d 左右均成功撤机。近年来,由于 ECMO 管理技术的进步和改善,ECMO 相关并发症得到了控制和减少。因此,当儿童出现急性 FM 时、且正性肌力药物不足以稳定患儿循环动力学的情况下,可以考虑立即进行机械循环辅助。由于 FM 病程有自限性特点,如果能在心脏收缩力最低时,给予患者机械循环辅助,则患者心脏的泵功能则有可能会自发地逐渐恢复^[5]。本研究中的 3 例患者随着 ECMO 的辅助,LVEF 逐渐回升,血肌酐、乳酸水平显著降低,受损心肌度过了水肿高峰期(4~5 d 左右),心肌功能逐步恢复,5~6 d 成功撤机。这与国外主流研究结果相一致^[6]。

FM 患者常规胸外按压 CPR 很难恢复有效循环或自主心律。Chiu^[7]和胡伟航^[8]等人先后报道了 3 例因 FM 发生心跳骤停患者在 CPR 后实施 ECMO,患者恢复自主循环,最后康复出院,未发现远期有脑功能异常。本研究中 1 例 FM 患者发生 5 次心跳骤停后快速安装 ECMO,也得以改善心律、稳定血流动力学,最终存活,且无近期与远期脑部损伤后遗症。

这结果得益于尽量缩短 CPR 时间及尽早建立 ECMO 来保证有效的脑灌注压,使患者获得短期及长期受益。

国际体外生命支持组织登记的历年经 ECMO 治疗小于 18 岁的重症心肌炎患者的生存率为 61%~67%。本研究中的 ECMO 治疗成功率达 100%,笔者考虑与明确诊断、把握时机、及早 ECMO 治疗有关。Beurtheret 等研究发现在 ECMO 治疗难治性心源性休克 ECMO 启动时机是 FM 患者院内病死率最主要的独立危险因素^[9],也提示及早实施 ECMO 辅助是治疗成功的关键。另外,这高成功率也与本组的病例数目较少有关。或许日后随着病例数量的增加,适应证的放宽,并发症发生率也许会增加。

ECMO 治疗改善 FM 患者的长期预后。日本学者发现经 ECMO 救治的 FM 患者早期存活率可达 71%,且经过长达 4 年随访,患者心脏收缩功能恢复良好,本研究中的 3 例 FM 患者经过 ECMO 治疗,生存出院,在随后 2~47 个月的随访中,未发现遗留严重心律失常、慢性心衰和心脏扩大,且可正常生活和学习,提示 ECMO 治疗不仅降低 FM 患者早期病死率,而且改善其长期预后。

本研究中 3 个病例未发生严重的并发症,是治疗成功的重要原因。切口渗血和淋巴漏在加强抗纤溶、补充纤维蛋白及加强营养支持后很快解决。在这 3 例患者中,唯一潜在真正影响预后的是 ECMO 增加了左室后负荷,使 1 例患者心肌出现功能顿抑,如果不及时处理则加重左室功能失代偿,导致 ECMO 辅助支持治疗失败。由于及时发现问题,放

置了右上肺动脉引流,避免了左室泵功能的衰竭。

综上所述,ECMO 是抢救重症 FM 的可靠的机械循环辅助方法,可作为 FM 心源性休克时的一线治疗选择。但由于本研究样本量过小,无法对 ECMO 辅助支持治疗 FM 做出全面总结分析,希望今后有机会继续累积病例,进行更精准、全面的分析。

参考文献:

- [1] Ginsberg F, Parrillo JE. Fulminant myocarditis [J]. Crit Care Clin, 2013, 29(3): 465-483.
- [2] 中华医学会儿科学分会心血管学组,中华儿科杂志编辑委员会.病毒性心肌炎诊断标准(修订草案)[J].中华儿科杂志, 2000,38(2):75.
- [3] 龙村.体外膜肺氧合循环支持专家共识[J].中国体外循环杂志,2014,12(2):65-67.
- [4] Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, et al. Clinical outcomes in fulminant myocarditis requiring extracorporeal membrane oxygenation: a weighted meta-analysis of 170 patients [J]. J Card Fail, 2014, 20(6): 400-406.
- [5] Jung SY, Shin HJ, Jung JW, et al. Extracorporeal life support

can be a first-line treatment in children with acute fulminant myocarditis [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2016, 23(2): 247-252.

- [6] Nakamura T, Ishida K, Taniguchi Y, et al. Prognosis of patients with fulminant myocarditis managed by peripheral venoarterial extracorporeal membranous oxygenation support: a retrospective single-center study [J]. J Intensive Care, 2015, 3(1): 5.
- [7] Chiu CC, Chiu CW, Chen YC, et al. Cardiac arrest with refractory ventricular fibrillation: a successful resuscitation using extracorporeal membrane oxygenation [J]. Am J Emerg Med, 2013, 31(1): e1-e2.
- [8] 胡伟航,刘长文,胡炜,等.体外膜肺氧合治疗暴发性心肌炎患者的临床研究[J].中华危重症医学杂志(电子版),2016,9(6):371-375.
- [9] Beurheret S, Mordant P, Paoletti X, et al. Emergency circulatory support in refractory cardiogenic shock patients in remote institutions: a pilot study (the cardiac-RESCUE program) [J]. Eur Heart J, 2013, 34(2): 112-120.

(收稿日期:2018-09-14)

(修订日期:2019-02-15)

(上接第 144 页)

- [8] Zaritsky J, Young B, Gales B, et al. Reduction of serum hepcidin by hemodialysis in pediatric and adult patients [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(6): 1010-1014.
- [9] Reichert CO, da Cunha J, Levy D, et al. Heparin: homeostasis and diseases related to iron metabolism [J]. Acta Haematol, 2017, 137(4): 220-236.
- [10] Yuan SM. Acute kidney injury after pediatric cardiac surgery [J]. Pediatr Neonatol, 2019, 60(1): 3-11.
- [11] Shi SS, Yue XJ, Zhao DY, et al. Plasma gelsolin level predicts acute kidney injury after cardiopulmonary bypass in infants and young children [J]. World J Pediatr, 2018, 14(2): 143-150.
- [12] Ho J, Reslerova M, Gali B, et al. Urinary hepcidin-25 and risk of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(10): 2340-2346.
- [13] Haase-Fielitz A, Mertens PR, Plass M, et al. Urine hepcidin has additive value in ruling out cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: an observational cohort study [J]. Crit Care, 2011, 15(4): R186.
- [14] Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment [J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(11): 697-711.

- [15] Martines AM, Masereeuw R, et al. Iron metabolism in the pathogenesis of iron-induced kidney injury [J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(7): 385-398.
- [16] Ho J, Tangri N, Komenda P, et al. Urinary, plasma, and serum biomarkers' utility for predicting acute kidney injury associated with cardiac surgery in adults: a meta-analysis [J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(6): 993-1005.
- [17] Sdogou T, Tsentidis C, Gourgoutis D, et al. Immunoassay-based serum hepcidin reference range measurements in healthy children: differences among age groups [J]. J Clin Lab Anal, 2015, 29(1): 10-14.
- [18] Choi HS, Song SH, Lee JH, et al. Serum hepcidin levels and iron parameters in children with iron deficiency [J]. Korean J Hematol, 2012, 47(4): 286-292.
- [19] Huang YH, Yang KD, Hsu YW, et al. Correlation of HAMP gene polymorphisms and expression with the susceptibility and length of hospital stays in Taiwanese children with Kawasaki disease [J]. Oncotarget, 2017, 8(31): 51859-51868.

(收稿日期:2019-02-15)

(修订日期:2019-03-21)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.03.12

室间隔缺损患儿合理手术年龄的探索

黄坚鹤, 王伟, 于新迪, 张海波, 徐卓明, 蔡及明

[摘要]:目的 总结单纯室间隔缺损患者围手术期情况,评估室间隔缺损的最适手术时机。方法 收集 2014 年 7 月至 2017 年 12 月所有简单室间隔缺损患儿手术情况,短期预后和医疗费用,分析其最佳手术年龄。结果 本研究最终纳入 2 263 例患儿,分为<3 月,≥3~<6 月,≥6~<12 月,≥1~<3 岁和≥3 岁以上 5 个年龄阶段。分析显示,6 个月以下患儿体外循环转流时间和主动脉阻断时间都明显高于 6 个月以上患儿,1 岁以下患儿术后 ICU 时间和住院时间都明显高于 1 岁以上患儿,6 个月以下患儿的住院费用显著高于 6 个月以上患儿。在并发症中 3 个月以下患儿感染发生率最高。其余并发症如脑出血、肺高压危象等各组间虽有统计学差异,但发生率低,临床意义不明显。结论 根据本组室间隔缺损患儿的围手术期资料,建议单纯室间隔缺损患儿手术时间以 1 岁左右为宜。

[关键词]: 室间隔缺损;体外循环;围术期状况;评估;年龄;手术时机

Study on the optimal age for surgical repair of ventricular septal defect in children

Huang Jianhu, Wang Wei, Yu Xindi, Zhang Haibo, Xu Zhuoming, Cai Jiming

Department of Cardiothoracic Surgery, Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

Corresponding author: Cai Jiming, Email: caijiming@scmc.com.cn

[Abstract]: **Objective** To summarize the perioperative status of patients with ventricular septal defect and to evaluate the optimal surgical time. **Methods** Surgical status, short-term prognosis and medical expenses of all children with simple ventricular septal defect from July 2014 to December 2017 were collected and analyzed. **Results** The study enrolled 2263 children, who were divided into 0-3 months old, 3-6 months old, 6-12 months old, 1-3 years old and over 3 years age groups. The analysis showed that the extracorporeal circulation time and aortic occlusion time were significantly longer in groups under 6 months. The postoperative ICU stay and hospitalization time were significantly longer in children under 1 year old. The cost of hospitalization for children under 6 months old was significantly higher than that for children over 6 months old. The incidence of post-operative infection was highest in children under 3 months old. The incidences of complications such as cerebral hemorrhage and pulmonary hypertension were low but significantly different among the groups. **Conclusion** According to the analysis of the perioperative operation status, prognosis and cost, it is recommended that the optimal surgical time for children with simple ventricular septal defect should be about 1 year old.

[Key words]: Ventricular septal defect; Cardiopulmonary bypass; Perioperative status; Evaluate; Age; Optimal surgical time

先天性心脏病仍是发生率最高的先天畸形,其中室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)是最常见的先天性心脏病之一,虽有部分病例可以自行愈合,但大多数患儿依然需要手术治疗。尽管随着手术技术的进步,目前 VSD 患儿的手术预后已有了显著改善,然而,对于手术时机的选择仍旧没有统一的定论。合理选择手术时机对于改善患儿预后、提高

医疗质量和效益十分有帮助。因此,本研究对上海儿童医学中心近年来 VSD 的诊疗情况进行分析,为合理手术时机的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究资料及分组 本研究选取了 2014 年 7 月至 2017 年 12 月期间就诊于儿童医学中心胸外科,以 VSD 作为主要诊断患儿共 2 551 例,其中男性 1 405 例,女性 1 146 例。将患儿手术年龄作为节点,将患儿分为 5 个组,<3 个月(1 组)、≥3~<6 月(2 组)、≥6~<12 月(3 组)、≥1~<3 岁(4 组)、≥3 岁(5 组)。

基金项目:国家自然科学基金(81670372)

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

通讯作者:蔡及明,Email: caijiming@scmc.com.cn

1.2 纳入与排除标准 ①纳入标准:所有患儿均主要诊断为 VSD,伴或不伴有房间隔缺损、动脉导管未闭。②排除标准:曾于外院接受手术治疗,合并除房间隔缺损和动脉导管未闭以外的其他先天性畸形,术前需要呼吸机或强心药物支持,存在严重感染,有明显肝肾功能损伤。

1.3 数据采集 记录各年龄组患儿术中转流时间、阻断时间、术后监护室时间、术后并发症发生情况、术后住院天数、以及住院费用信息。医疗费用以最高组为 100%,其余组用相应百分比表示。

1.4 统计学方法 统计学分析采用基于 SPSS 22.0 software (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 分析数据。对患者基本信息进行描述性分析,组间对比采用 Bonferoni 法,并采用方差分析进行比较,为体现数据集 95%的置信区间,计量资料以均数 \pm 两个标准差($\bar{x}\pm 2SD$)表示,计数资料以及发生率等则采用 Pearson χ^2 检验进行统计检验,所有检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例一般资料 本研究共纳入病例 2 551 例,按排除标准排除病例 288 例,最终纳入研究 2 263 例。其中平均身高、体重、体质量指数(BMI)等见表 1。

2.2 手术指标 随着患儿年龄增长、术中转流时间、阻断时间、ICU 监护时间、住院天数以及总治疗

费用呈递减趋势。对五组患儿进行组间对比统计学分析显示,6 个月以上的各组患儿,其术中转流时间、阻断时间以及总治疗费用要短于 6 个月以内的各组患儿,而相较于 1 岁以内的各组患儿,1 岁以上的患儿在 ICU 监护时间、住院天数更短,相应的组间差异有统计学意义。见表 2。

2.3 并发症发生率的比较 对本组病例在感染、术后肺高压危象、肝肾功能、循环以及神经系统相关并发症等进行统计,分析结果显示,感染、术后肺高压的发生率在各年龄组患儿间存在差异。其中,以 1 组的患儿感染发生率最高,达 53.71%,随年龄升高,感染发生率逐渐降低,各年龄组间存在显著差异($P < 0.001$)。在术后脑出血和肺高压危象发生率上,虽然统计结果显示在组间有或接近有统计学差异,但由于发生率较低,为散发病例,所以临床意义不大。不过需要注意的是,3 岁以上患儿的肺高压危象发生率接近 2%,而 3 岁以下患儿肺高压发生率都在 1%以下,可能提示年龄大的患儿容易发生肺高压危象。见表 3。

3 讨论

VSD 是最常见的先天性心脏病之一,在新生儿中发病率约为 1.45%^[1]。相当部分的患儿需要手术治疗。目前,对于 VSD 的患儿何时进行手术干预仍旧缺乏统一认识。而合理手术时机的选择,对于患儿术后的快速恢复,减少术后并发症以及整体医疗

表 1 各组患儿基本信息

项目	1 组(n=175)	2 组(n=519)	3 组(n=557)	4 组(n=641)	5 组(n=371)
男/女(n)	83/92	296/223	315/242	361/280	201/170
身高(cm)	56.73 \pm 12.92	62.37 \pm 15.10	68.95 \pm 16.29	82.37 \pm 21.84	107.74 \pm 32.89
体重(kg)	4.58 \pm 1.96	5.86 \pm 2.63	7.60 \pm 3.49	10.98 \pm 5.02	18.81 \pm 13.53
BMI(kg/m ²)	14.02 \pm 4.54	14.71 \pm 5.11	15.53 \pm 5.33	15.79 \pm 4.98	15.55 \pm 4.98

注:各统计量值均以均值 \pm 2 个标准差($\bar{x}\pm 2SD$)表示。

表 2 围术期临床医疗数据及效益相关指标($\bar{x}\pm 2SD$)

项目	1 组(n=175)	2 组(n=519)	P 值	3 组(n=557)	P 值	4 组(n=641)	P 值	5 组(n=371)	P 值
转流时间(min)	53.09 \pm 32.06	51.75 \pm 36.64	1.000	46.68 \pm 28.96	<0.001	45.58 \pm 33.55	1.000	44.39 \pm 30.00	1.000
阻断时间(min)	30.85 \pm 21.74	30.22 \pm 24.28	1.000	27.32 \pm 20.72	<0.001	25.88 \pm 23.51	0.266	24.51 \pm 19.98	0.609
术后 ICU 时间(h)	86.32 \pm 79.86	63.79 \pm 91.70	<0.001	40.27 \pm 76.10	<0.001	28.93 \pm 60.06	<0.001	25.13 \pm 39.46	1.000
术后住院时间(d)	9.70 \pm 5.87	8.34 \pm 6.57	<0.001	7.52 \pm 5.16	<0.001	6.57 \pm 3.54	<0.001	6.27 \pm 2.76	0.576
总费用*(%)	100 \pm 40.56	91.67 \pm 56.43	0.001	88.15 \pm 56.27	0.048	87.11 \pm 63.24	0.540	85.65 \pm 61.91	0.442

注:各 P 值为与前一组比;* 总费用按 1 组为 100%,以此换算各组的百分比。

表 3 并发症发生率统计[n(%)]

项目	1 组(n=175)	2 组(n=519)	P 值	3 组(n=557)	P 值	4 组(n=641)	P 值	5 组(n=371)	P 值
感染	94(53.71)	174(33.53)	<0.001	149(26.75)	0.015	70(10.92)	<0.001	37(9.97)	0.637
脑出血		1(0.19)		2(0.36)	0.605				-
肺高压		2(0.39)		5(0.90)	0.296	3(0.47)	0.362	7(1.89)	0.028

注:各 P 值均为与前一组比较。

效率的提高十分有帮助。因此,VSD 患儿合理手术年龄的选择显得尤为重要。

本研究将 VSD 患儿按照年龄进行分组,对比各组患儿的相关指标发现,1 岁以上的各组患儿的术后呼吸机使用时间、术后 ICU 监护时间以及术后住院天数均短于 1 岁以内的各组患儿,尤其是术后 ICU 监护时间随着手术年龄的增长明显缩短。表明 1 岁以后进行手术,患儿术后恢复更快。各年龄组患儿在术后并发症发生率上也存在差异,VSD 患儿在 1 岁以后接受手术,术后感染的整体发生率要低于 1 岁以内的手术患儿。尽管术后肺动脉高压危象只是少数散发案例,但是 3 岁以上患儿术后肺高压危象的发生率显著高于 3 岁以下的各组患儿。本研究中,各组患儿术后脑出血的发生率低,为散发案例,缺乏临床意义。

考虑到目前多数研究证实,先天性心脏病患儿术后并发症与体外循环时间有关^[2],本研究同样发现各组患儿术中转流时间、阻断时间之间存在具有统计学意义的差异,相较于 6 个月以上的各组患儿,6 个月以下的患儿术中转流时间、阻断时间更长。因此,笔者推测,术中转流时间以及阻断时间的缩短有助于患儿术后快速恢复以及减少术后并发症的发生。神经系统并发症作为体外循环术后常见且较严重的并发症之一,一直受到广泛关注。因本文是回顾性研究,未能对神经系统进行全面评估,但现有研究发现,先天性心脏病手术体外循环期间可以观察到神经损伤相关指标的升高^[3-4],术中缺血缺氧损伤、栓塞均可引起大脑损伤,而体外循环时间的缩短有利于减少患儿手术相关性脑损伤。近期国外内研究发现,手术年龄小、体重低也是术后神经系统并发症发生的危险因素^[5-6]。

在总治疗费用上,小于 6 个月的各组患儿的治疗费用要高于 6 个月以上的各组患儿。考虑到治疗费用是患儿整体住院经过的体现,笔者认为,这与随着患儿年龄增长,术后恢复时间的缩短,以及术后并发症发生率的降低有关。

本研究虽然分析了 2 000 余例 VSD 患儿的围手术期资料,但由于是回顾性研究,依然存在一定的局限性。首先,没有考虑 VSD 的大小和分流情况,其次,没有出院后随访资料,特别是没有神经系统随访资料,最后,本研究也只是单中心研究,没有多中心的验证资料。

4 结 论

1 岁左右的患儿进行 VSD 修补术,手术时间较短,术后并发症较少,费用较低。建议没有明显伴发症状的 VSD 患儿在 1 岁左右进行心内缺损修补手术。

致谢:上海森亿医疗科技有限公司

参考文献:

- [1] Cresti A, Giordano R, Koestenberger M, *et al*. Incidence and natural history of neonatal isolated ventricular septal defects: do we know everything? a 6-year single-center italian experience follow-up[J]. *Congenit Heart Dis*, 2018, 13(1): 105-112.
- [2] Avila-Alvarez A, Gonzalez-Rivera I, Ferrer-Barba A, *et al*. Acute neurological complications after pediatric cardiac surgery: still a long way to go[J]. *An Pediatr(Barc)*, 2012, 76(4): 192-198.
- [3] Varrica A, Satriano A, Tettamanti G, *et al*. Predictors of ominous outcome in infants who undergo cardiac surgery and cardiopulmonary by-pass: S100B protein[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015, 14(1): 85-90.
- [4] Vedovelli L, Padalino M, D'Aronco S, *et al*. Glial fibrillary acidic protein plasma levels are correlated with degree of hypothermia during cardiopulmonary bypass in congenital heart disease surgery[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017, 24(3): 436-442.
- [5] Trakas E, Domnina Y, Panigrahy A, *et al*. Serum neuronal biomarkers in neonates with congenital heart disease undergoing cardiac surgery[J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 72: 56-61.
- [6] 童敏. 先天性心脏病术后神经系统并发症的临床分析[J]. *黑龙江医学*, 2017, 41(4): 307-308.

(收稿日期: 2019-01-28)

(修订日期: 2019-03-11)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.03.13

大动脉调转术后新主动脉瓣关闭不全 10 年结果分析

芮璐, 李守军, 闫军, 花中东, 杨克明, 马凯, 刘晋萍, 张本青, 刘锐, 蒋华平

[摘要]:目的 总结分析本院小儿心脏外科中心完全性大动脉转位患儿行大动脉调转术后发生新主动脉瓣返流的结果。方法 2006 年 4 月至 2016 年 9 月, 回顾性分析本院小儿心脏外科中心行大动脉调转术的完全性大动脉转位患者 599 例。2011 年起, 对出现主动脉和肺动脉直径严重不匹配的完全性大动脉转位患儿, 本中心采用新的主动脉窦管交界成形技术, 根据是否采用窦管交界成形技术分为两组, 用倾向性配对方法每组选择各 30 名患者进行对比, 对全部患者资料进行长期随访。结果 该组患儿远期生存率为 93.3% (559/599), 新主动脉瓣返流发生率 6.5% (39/599), 主动脉瓣置换发生率 0.5% (3/599), 既往肺动脉环缩术和主、肺动脉直径不匹配是发生严重主动脉瓣关闭不全的危险因素, 对于主肺动脉直径不匹配患儿行新主动脉窦管交界成形术后未随访到重度主动脉瓣返流的发生。结论 本中心大动脉调转术治疗完全性大动脉转位患儿有着较低的主动脉瓣返流和主动脉瓣置换发生率, 具有良好的远期效果。新主动脉瓣的返流与既往行肺动脉环缩术和主肺动脉直径不匹配相关。对于主肺动脉直径不匹配患儿使用新主动脉窦管交界成形术有可能降低新主动脉瓣返流的发生率。

[关键词]: 先天性心脏病; 完全性大动脉转位; 大动脉调转术; 主动脉瓣返流; 手术方式

New aortic valve regurgitation after arterial switch in D-TGA patients: ten years outcomes from Fuwai Hospital

Rui Lu, Li Shoujun, Yan Jun, Hua Zhongdong, Yang Keming, Ma Kai, Liu Jinping, Zhang Benqing, Liu Rui, Jiang Huaping

Pediatric Cardiac Surgery Center, National Center for Cardiovascular Disease and Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: LI Shoujun, Email: drlishoujunfw@163.com

[Abstract]: Objective To report the results of new aortic regurgitation (NAR) after arterial switch operation for patients with d-trans-position of the great arteries (D-TGA). **Methods** From April 2006 to September 2016, 599 patients who underwent arterial switch operation for D-TGA were included in this retrospective study. Since 2011, concomitant new aortic sinotubular junction reconstruction was performed if the patients showed aorta and pulmonary artery discrepancy. 60 patients were divided into 2 groups by whether undergoing reconstruction was performed or not. **Results** The long-term survival rate was 93.3% (559/599) in patients with D-TGA. The incidence of NAR was 6.5% (39/599) and the aortic valve replacement rate was 0.67% (4/599). Previous pulmonary artery banding, aortic and pulmonary artery diameter discrepancy were risk factors for significant NAR in this group of patients. After the application of new aortic sinotubular junction reconstruction, no significant NAR was recorded in patients with aortic and pulmonary artery discrepancy. **Conclusion** After the arterial switch operation, we reported a favorable incidence of NAR and rare new aortic valve replacement. Significant NAR was associated with aorta-pulmonary discrepancy and previous pulmonary artery banding. Patients with aortic and pulmonary artery diameter discrepancy might benefit from sinotubular junction reconstruction.

[Key words]: Congenital heart disease; D-trans position of the great arteries; Arterial switch operation; Aortic regurgitation; Operation method

大动脉调转术 (arterial switch operation, ASO)

基金项目: 国家重点研发计划资助 (2017YFC1308100)

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院, 北京协和医学院, 国家心血管病中心, 阜外医院, 心血管疾病国家重点实验室, 小儿外科中心

通讯作者: 李守军, 邮箱: drlishoujunfw@163.com

治疗完全性大动脉转位 (D-trans-position of the great arteries, D-TGA) 是小儿心脏外科的真正成功案例之一。该手术有较好的远期结果, 成为业界公认的治疗 D-TGA 的手术方式^[1]。然而, ASO 完成后, 原肺动脉瓣作为新的主动脉瓣使用, 这引起了人们对长期随访期间出现严重新主动脉瓣返流 (neo-

aortic regurgitation, NAR) 的关注。Del Nido 和 Schartz 指出 ASO 术后 NAR 出现是多因素的,除了主动脉瓣和肺动脉瓣的组织学特征不同外,术前和术中危险因素也与 NAR 出现相关。笔者通过对阜外医院 10 年间 D-TGA 行 ASO 患者的主动脉瓣功能进行随访评估,以确定 NAR 的发生率和危险因素,评估新主动脉窦管交界成形术是否获益。

1 资料与方法

1.1 临床资料和入组 2006 年 4 月至 2016 年 9 月,连续入组了阜外医院 599 例患 D-TGA 行 ASO 患者,对患者的表现临床资料、手术记录及临床数据进行回顾性分析。

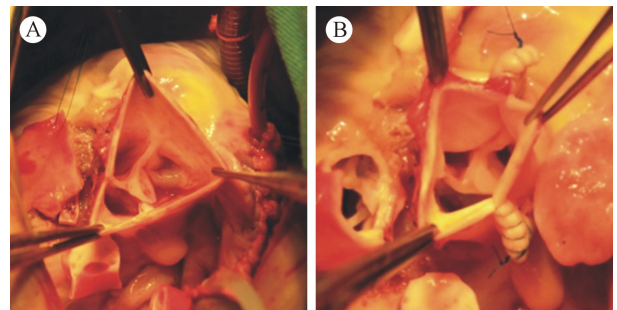
1.2 外科技术和策略 无论年龄,D-TGA 一经发现都应手术治疗。根据左室是否退化,又分为一期矫治和分期矫治^[2]。有轻度左室流出道梗阻的患儿多可直接行一期 ASO 手术。如合并晚期肺动脉高压,肺血管阻力大于 8 Wood 单位/ m^2 是行姑息性动脉调转手术并行室间隔开窗的指征。

笔者曾报道了阜外医院对于室间隔完整的 D-TGA 行 ASO 的手术技术^[2],本组患者均在气管插管全身麻醉下行中低温体外循环手术,全部采用正中切口,经主动脉、上下腔静脉建立体外循环(为减少术后上腔静脉血栓的发生率,上腔静脉经右心房插管),HTK 停搏液灌注行心肌保护,阻断升主动脉,将冠状动脉从解剖主动脉窦部呈“U”型或圆型纽扣游离切除,用纽扣/活门/开窗技术再植于相应的解剖肺动脉窦部。此外,为了保持更好的几何形态,笔者倾向于将冠状动脉吻合在新主动脉更高的位置,自体心包片修补肺动脉后完成大动脉调转。通过右心房-三尖瓣途径用常规方法修补室间隔缺损。

2011 年起,对于主动脉:肺动脉直径小于 1:2 的患儿,常规行新主动脉窦管交界成形(neoaortic sinotubular junction reconstruction, NSJR)技术。通过在窦管交界水平折叠新主动脉壁使新主动脉的窦管交界和主动脉瓣环直径比例为 0.8,重建更加接近正常的主动脉根部解剖结构(图 1)。

肺动脉环缩术(pulmonary artery banding, PAB)常用于合并大的非限制性室缺患者,保护肺动脉,避免不可逆性肺动脉高压和训练在行调转手术前未经受容量和负荷锻炼的形态学左室。

笔者对这组 ASO 术后 NAR 患者的再干预指征包括:①严重充血性心力衰竭,左心室收缩功能下降,左室射血分数(left ventricle ejection fraction, LVEF) $<50\%$ 或进行性左心室扩大。②当无法行主



注 A:扩张的新主动脉壁;B:折叠窦管交界处主动脉壁。

图 1 NSJR 成形手术病例图示

动脉成形时,选择主动脉瓣置换;③术中探查发现主动脉根部严重扩张并合并升主动脉扩张,将采用 Bentall 手术。

1.3 数据收集和定义 所有数据都由同一工作人员采集自本院临床数据库。NAR 分级如下:0 级(无返流),1 级(微量返流),2 级(轻度返流),3 级(中度返流),4 级(重度返流)。反流程度是根据半定量的方法分析主动脉瓣返流束宽度占左室流出道直径的比值来进行分级的。瓣膜中度和重度返流被认为是严重的 NAR,LVEF $<50\%$ 被定义为左室功能障碍。当术中发现肺动脉根部直径/主动脉根部直径 >1.5 时,定义为主肺动脉直径不匹配。术前肺动脉高压定义为术前心血管造影检查肺动脉平均压大于等于 25 mm Hg。

1.4 统计学分析 连续性变量数据用中位数和均值标准差($\bar{x}\pm s$)表示,分类变量用百分比表示。死亡时间和 NAR 发生时间用 Kaplan—Meier 曲线表示,D-TGA 患者中的 NAR 的多变量危险因素分析采用 COX 比例危险因素模型。采用 windows 系统 SPSS 19.0 进行数据分析, $P < 0.05$ 有显著性差异。采用倾向匹配法确定 NSJR 技术在 ASO 中的作用。使用最相近的倾向评分匹配将 NSJR 队列中的患者与非 NSJR 组的患者进行匹配。

2 结果

2.1 患者资料及手术结果 本研究共收集了 599 名行 ASO 的 D-TGA 患者资料。基线数据见表 1,该组患者有 30 例发生早期死亡,平均随访 46 个月(8 个月到 10 年),共有 10 例(1.7%)晚期死亡。该组患者 1 年、3 年和 5 年的生存率分别为 94.9%,94.1%和 93.3%。随访中未出现冠状动脉狭窄或心肌缺血。1 例患者出现右室流出道狭窄并行再次手术,术后顺利康复。

表 1 D-TGA 患者资料和手术结果(n=599)

项目	数据
手术时年龄(月)	7.5±6.8
体重(kg)	6.1±5.3
室间隔缺损	
无或限制性 VSD<3 mm[n(%)]	280(46.7)
非限制性 VSD≥3 mm[n(%)]	319(53.3)
合并心脏畸形	
肺动脉瓣二瓣化[n(%)]	14(2.3)
轻度左室流出的梗阻[n(%)]	26(4.3)
主动脉弓缩窄[n(%)]	13(2.2)
心脏位置异常[n(%)]	10(1.7)
多发 VSD[n(%)]	23(3.8)
冠状动脉异常[n(%)]	196(32.7)
术后肺动脉瓣返流	
无[n(%)]	584(97.4)
出现(微量~少量)[n(%)]	15(2.6)
主肺动脉直径不匹配[n(%)]	85(14.2)
肺动脉高压[n(%)]	202(33.7)
既往 PAB[n(%)]	44(7.3)
体外循环时间(min)	144±33.5
阻断时间(min)	89.8±26.2
ICU 时间(d)	3.8±3.0
早期死亡[n(%)]	30(5.0)
晚期死亡[n(%)]	10(1.7)
随访 LVEF(%)	67.5±13.3
随访出现左室功能障碍[n(%)]	5(0.8)

注:VSD:室间隔缺损。

2.2 NAR 全组患者未出现术后早期明显的 NAR。仅发现 4 例患者(0.7%) 在术后早期出现微量或少量的 NAR,考虑可能和动脉尺寸不匹配相关。这 4 例患者近期随访示,2 例进展为中度 NAR,2 例为重度 NAR。该组患者在术后 1 年、3 年、5 年免于出现严重 NAR 的比例分别为 99.8%、98% 和 94.5%。多变量分析示 ASO 前左室训练(危险比 4.7, $P=0.003$) 和主肺动脉直径不匹配(危险比 23.5, $P<0.001$) 是发生严重 NAR 的危险因素。冠脉移植的技术方法和术后 NAR 无关。3 名患者(0.5%) 因 NAR 需再次手术干预。从 ASO 手术到再次主动脉瓣手术的平均时间间隔为(50.1±19.5)个月,其中 1 名患者有既往 PAB 史。3 名患者因术中主动脉瓣成形不满意,全部行主动脉瓣置换术。NAR 的机制是因瓣叶和瓣环的病理结构改变导致主动脉根部几何形态不正常。在平均随访 2.1 年中这 3 名患者未出现死亡或者瓣膜功能障碍。

2.3 NSJR 技术改善主动脉瓣功能和耐久性 为改

善手术效果,减少 NAR 的发生,本中心从 2011 年对连续 30 名主肺动脉直径不匹配的 TGA 患者在行 ASO 同时采用 NSJR 技术,并将其列为 NSJR 组。采用倾向评分匹配法,选择 30 名未行 NSJR 技术的患者作为非 NSJR 组。匹配标准包括人口统计学特征,合并心脏畸形和血流动力学情况。该 60 例患者全部有非限制性 VSD 和术前肺动脉高压。如表 2 所示,两组患者的基线特征相似,无显著性差异。

在 NSJR 组,术后即刻新主动脉窦管交界和主动脉瓣环直径比值为 0.7。全部 30 例患者随访时未发现严重的 NAR 和主动脉瓣上狭窄。NSJR 组患者的主动脉阻断时间长于非 NSJR 组。与非 NSJR 组患者相比,NSJR 组随访时严重 NAR 发生率显著降低(0:14.8%, $P=0.044$,表 2)。

3 讨论

2006 年 4 月到 2016 年 9 月,阜外医院共对 599 例 D-TGA 患者实施了 ASO 手术,对这组患者的中长期结果进行分析,重点分析新主动脉瓣的功能。随访发现严重 NAR 发生比率不高,对主肺动脉直径不匹配患者采用 NSJR 技术后,主动脉瓣返流的发生率有所下降。

本研究的队列分析在评估这一组患者中 NAR 的发生和危险因素方面与其他已发表的大型队列研究不同。和多伦多的一组患者^[3]相比,本组患者在基线特征上有所不同,患者就诊偏晚,年龄较大,导致要面对更多的合并肺动脉高压和左心室退化的患者。

与其它发表的数据一致^[4],本中心的 D-TGA 患者行 ASO 的生存率令人满意。正如 Khairy 等^[1]报道,该手术早期死亡通常是因为冠状动脉移植效果不佳导致心肌缺血。另外,我国患者就诊晚,合并肺动脉高压也可能和早期死亡相关。在该组患者中,有相当一部分患者(8/30,26.7%)的死亡是和肺动脉高压危象相关。

组织学研究发现即使在大动脉转位的患者中,肺动脉在动脉壁的弹性层和平滑肌肌动蛋白方面和主动脉存在显著差异。虽然新生儿的主、肺动脉没有明显的形态学和组织学差异,但肺动脉瓣的弹力纤维组织会在低压的肺循环中随着年龄生长而萎缩。由于原来的肺动脉瓣在 ASO 术后被用作主动脉瓣,故此类患者远期有出现 NAR 风险。有报道在 D-TGA 患者随访中出现中度以上 NAR 的比例在 14%~20%^[5-6]。尽管有更高的术前肺动脉高压比例和 PAB 史,本组患者的治疗结果和国际其它大的儿童心脏

表 2 NSJR 组和非 NSJR 组患者基线特征和临床结果 (n=30)

项目名称	NSJR 组	非 NSJR 组	P 值
基线特征			
手术时年龄(月)	2.5±2.1	2.3±2.1	0.901
体重(kg)	13.8±8.5	12.9±9.5	0.860
合并心脏畸形			
主动脉弓缩窄[n(%)]	2(6.7)	2(6.7)	1.000
多发 VSD[n(%)]	1(3.3)	3(10.0)	0.612
冠状动脉畸形[n(%)]	13(43.3)	10(33.3)	0.596
术前肺动脉瓣返流[n(%)]	3(10.0)	1(3.3)	0.612
主肺动脉直径比	2.5±0.6	2.3±0.4	0.772
氧饱和度(%)	78±10	73±12	0.636
PAB-P[n(%)]	0	1(3.3)	1.000
结果			
体外循环时间(min)	150.5±41.8	142.9±44.3	0.302
阻断时间(min)	92.3±27.7	90.9±23.0	0.881
ICU 时间(d)	3.3±2.1	3.2±2.7	0.612
早期死亡[n(%)]	0	2(6.7)	0.492
ASO 术后早期重度 NAR[n(%)]	0	0	1.000
ASO 术后早期轻度 NAR[n(%)]	3(10.0)	0	0.237
随访时间(月)	11.5±5.5	42.8±8.0	<0.001
晚期死亡[n(%)]	0	1(7.1)	0.483
随访中严重 NAR[n(%)]	0	4(14.8)	0.044
随访中左室射血分数(%)	67.7±13.1	65.8±8	0.691

注:;PAB-P 肺动脉环缩-保护性。

中心相似,术后 1 年、3 年、5 年免于出现严重 NAR 的比例分别为 99.8%、98% 和 94.5%。国外报道认为手术年龄偏大、合并 VSD、围术期轻度 NAR、轻度左室流出道梗阻和活门法行冠状动脉移植是术后出现 NAR 的危险因素^[7]。本组患者中只有既往 PAB 和主肺动脉直径不匹配是 NAR 的危险因素。Lange 等发现在 PAB 术后解剖肺动脉根部会立即扩张^[7],近年 Martins 等发现主动脉成角也和 ASO 术后 NAR 相关^[8]。虽然笔者的发现和 NAR 相关的危险因素的机制还不明确,但理论上都会引起新主动脉根部的几何形态变化和功能异常。2003 年,Formigari 等发现使用活门技术移植冠状动脉和瓣膜功能障碍发生相关,可能是由于窦管交界几何结构扭曲。本中心选择在更高的位置行新主动脉的吻合来更好的保留根部的几何形态。2014 年,Archiere 等^[9]提出一种 V 型切除技术来减少新主动脉根部和升主动脉的不匹配。基于同样的目的,笔者在 2011 年起对两大动脉不匹配的 30 名连续 TGA 患者使用 NSJR 技术,虽然随访时间有限,所有 NSJR 患者术后随访期间未出现严重的 NAR,结果明显优于未行 NSJR 的患者。笔者的经验是 NSJR 技术简便易行而且并不明显增加主动脉阻断时间和体外循环时间。虽然 NSJR 技术

有良好的近中期结果,但仍需长期随访确定远期主动脉根部的几何形态和瓣膜的功能。

虽然人们时常关注和担忧 ASO 术后新主动脉根部的功能障碍,随访数据却显示再手术干预率维持在较低的水平。Fricke 等^[10]报道了一组患者 ASO 术后新主动脉瓣再手术率为 2.1%。本组患者再手术率仅有 0.9%(3/599),所有的 3 名患者因为各种非医学原因推迟了他们的再次手术,导致不可逆的瓣膜病变,3 名患者最终都被迫行瓣膜置换。

本研究因为采用回顾性分析和仅有单中心的数据,仍有一定的局限性。由于中国儿科人群中缺乏有效的主动脉根部直径标准化数据,因此未见主动脉根部 z 值的报道。该组患者术前状态的异质性也可能影响结果的分析。

综上,本研究证实了 ASO 术后有着可接受的 NAR 发生率和极低的新主动脉瓣置换率,手术效果好。主动脉肺动脉直径的不匹配和既往 PAB 手术与发生严重 NAR 相关。NSJR 技术可能减少 ASO 术后新主动脉瓣的功能障碍的发生。

参考文献:

(转第 192 页)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.03.14

二尖瓣成形术治疗小儿先天性二尖瓣病变疗效分析

殷 强, 韩跃虎, 李红玲, 李昱茜, 段 乐, 苏 洁, 朱海龙, 孙国成, 顾春虎

[摘要]:目的 通过本中心近年来婴幼儿二尖瓣成形术的外科治疗经验,回顾性总结婴幼儿二尖瓣成形术的手术方式及治疗效果。方法 2016 年 1 月至 2018 年 1 月,本院共收治二尖瓣病变患儿 94 例,其中大多合并其他心脏畸形。男 58 例,女 36 例。体重 3.3~35(17.28±9.64)kg。年龄 2 个月至 10 岁,平均年龄(4.63±2.14)岁。所有患儿均在全麻低温体外循环下行二尖瓣成形术,同期矫治其他心脏病变。结果 94 例患者术后均顺利出院,随访时间 2 个月至 2 年,患者术后心功能良好,二尖瓣功能较术前显著改善($P < 0.05$)。结论 二尖瓣成形术治疗婴幼儿先天性二尖瓣病变效果良好,根据不同的二尖瓣病变选择合适的成形技术,术中合理有效的评估修复效果是手术成功和患者术后康复的关键。

[关键词]: 先天性心脏病;瓣膜成形;二尖瓣;儿童

Mitral valve repair for congenital mitral valve malformation in children

Yin Qiang, Han Yuehu, Li Hongling, Li Yuxi, Duan Le, Su Jie, Zhu Hailong, Sun Guocheng, Gu Chunhu
Department of Cardiac Surgery, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Shaanxi xi'an
710032, China

Corresponding author: Gu Chunhu, Email: guchunhu@163.com

[Abstract]: **Objective** To review surgical experiences of mitral valve repair for mitral valve malformation in children at our institute. **Methods** The clinical data of 94 patients with mitral valve malformation undergoing surgical treatment in our center from January 2016 to January 2018 were retrospectively reviewed. There were 58 male and 36 female patients aged from 2 months to 10 years old (4.63±2.14 months). The body weight ranged from 3.3 to 35 (17.28±9.64) kg. All patients underwent mitral valvuloplasty with hypothermia and other cardiac malformation was corrected simultaneously. **Results** 94 patients were discharged from hospital uneventfully, while two patients died. During the follow-up time (2 months to 2 years), all patients showed good cardiac and mitral valve function. **Conclusion** Mitral valve repair can achieve an acceptable outcome in children with congenital mitral valve malformation based on careful assessment.

[Key words]: Congenital mitral valve malformation; Mitral valvuloplasty; Children; Surgery

先天性二尖瓣病变是一种由于瓣膜结构发育异常而导致二尖瓣狭窄或关闭不全的先天性病变,常伴有其他心脏畸形,尤其是左心系统的病变。早在 1902 年, Fisher 发现了 2 例左心系统的先天性心脏病,其中 1 例就是二尖瓣瓣上肌束导致的二尖瓣狭窄^[1]。另一种常见的二尖瓣畸形“降落伞”形二尖瓣,在 1961 年首次报道^[2-3]。Starkey 于 1959 年首次成功的对先天性二尖瓣病变进行了手术矫

治^[4],之后随着手术技术的不断发展,二尖瓣成形技术也越来越成熟和丰富。

先天性二尖瓣病变通常累及瓣上、瓣环、瓣叶、瓣下腱索和乳头肌等多个水平,可能仅有单个病变也可同时出现,引起瓣膜狭窄或关闭不全^[5]。单纯先天性二尖瓣病变的临床症状主要为肺静脉高压的表现,包括呼吸困难、端坐呼吸、夜间阵发性呼吸困难以及反复发作的肺部感染等^[6]。外科治疗方式主要包括二尖瓣成形术和二尖瓣置换,由于婴幼儿瓣环较小,瓣膜置换术后需要和成人一样接受华法林抗凝治疗,且常由于血栓或由瓣环周围组织导致瓣叶活动度下降而引起瓣膜功能障碍,所以婴幼儿先天性二尖瓣病变主要以二尖瓣成形术为主,尽可能的保留瓣叶和相关结构非常重要,即使术后可能会存在残余返流或压差。

基金项目: 国家自然科学基金(81370352);陕西省自然科学基金(2017ZDJC-07);国家重点研发计划(2017YFC1308100)

作者单位: 710032 西安,第四军医大学西京医院 心血管外科(殷 强、韩跃虎、段 乐、朱海龙、孙国成、苏 洁、顾春虎),超声科(李红玲、李昱茜)

通讯作者: 顾春虎, Email: guchunhu@163.com

尽管手术技术不断提高,但是婴幼儿先天性二尖瓣病变的外科矫治仍然存在很大的挑战,笔者回顾性总结了 2 年来手术矫治的 94 例先天性二尖瓣病变患者的经验和体会,认为二尖瓣成形术的治疗效果良好,根据不同的二尖瓣病变选择合适的成形技术,术中合理有效的评估修复效果是手术成功和患者术后康复效果的关键。

1 资料与方法

1.1 一般资料 西京医院心血管外科在 2016 年 1 月至 2018 年 2 月间收治了先天性二尖瓣病变患儿 94 例,男 58 例,女 36 例。体重 3.3~35(17.2±9.6) kg。年龄 2 个月至 10 岁,平均年龄(4.6±2.1)岁,其中大部分伴有其他心脏畸形。术前均行胸片,心电图及超声心动图检查,所有患儿均在全麻低温体外循环下行二尖瓣成形术,术中同期矫治其他心脏病变。

1.2 辅助检查资料 术前胸部 X 线片提示心胸比率为 0.44~0.76(0.58±0.05)。术前超声心动图检查二尖瓣瞬时返流量为 1.0~12.0(4.3±3.6) ml。其中轻度 25 例,中度 41 例,重度 28 例。94 例先天性二尖瓣关闭不全患儿中单纯二尖瓣关闭不全 10 例,合并其他畸形有室间隔缺损 35 例,法洛四联症 8 例,继发孔房间隔缺损 18 例,右心室双出口 8 例,冠状动脉起源异常 4 例,三尖瓣关闭不全 9 例,肺动脉闭锁和主-肺动脉窗各 1 例。

1.3 手术方法 气管插管全身麻醉,胸骨正中切口,常规主动脉和上、下腔静脉插管,建立体外循环。经右心房切口,切开房间隔进行二尖瓣探查和手术操作。进行瓣膜成形前仔细探查瓣膜结构,依照瓣上,瓣环,瓣叶,腱索及乳头肌的顺序依次探查,并且通过注射器将生理盐水注入左心室,检查二尖瓣瓣叶的对合情况,在充分了解瓣膜异常结构的基础上决定手术方式。成形后的效果通过反复的左心室注水试验和复跳后经食管心脏彩超检查来确定。二尖瓣成形技术及操作例次有:瓣叶交界缝合 29 例次,瓣叶裂口缝合 25 例次,瓣叶楔形切除 7 例次,瓣叶延长 5 例次,乳头肌切开 26 例次,腱索延长 6 例次,腱索缩短 15 例次,瓣环缩小 28 例次。

1.4 术后复查和随访 所有患儿出院时均进行胸部 X 线片、心电图和心脏彩超复查,出院后按 1、3 和 6 个月在门诊检查,之后每年复查一次。

1.5 统计学处理 使用 SPSS 13.0 统计软件进行统计处理,数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料采用采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

94 例患儿体外循环时间 28~136(68.4±31.9) min。术后均顺利出院。出院时心脏彩超复查二尖瓣情况,73 例无明显二尖瓣返流,21 例有轻中度二尖瓣返流,二尖瓣瞬时返流量为 1.0~5.0(2.3±1.4) ml。其中轻度 16 例,中度 5 例。比较术前有显著改善($P < 0.05$)。门诊心脏彩超定期检查提示,随着患儿年龄和体重的增长,术后二尖瓣关闭不全和返流量并没有进一步加重。获访患儿 NYHA 心功能评级均保持在 I~II 级。

3 讨论

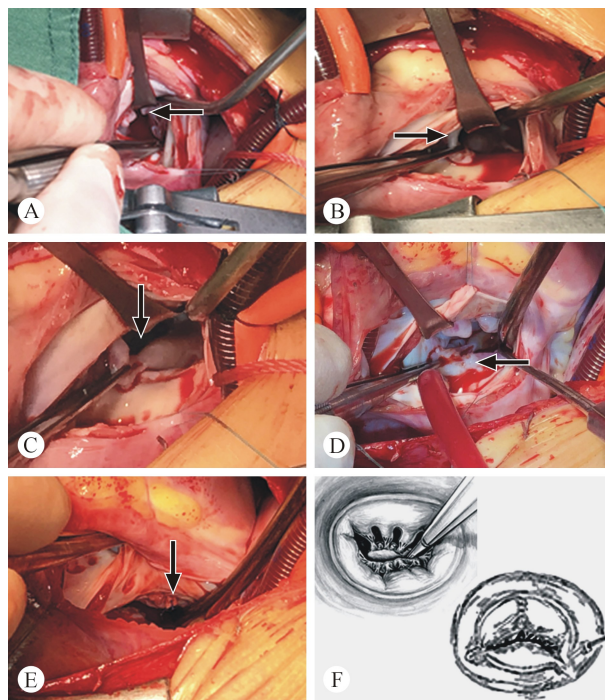
自从 Starkey 于 1959 年首次成功的对先天性二尖瓣病变进行了手术矫治之后,随着对心脏解剖结构的深入理解和手术技术的不断发展,二尖瓣成形技术也越来越成熟和丰富,成为了婴幼儿先天性二尖瓣病变的首选治疗方式。与瓣膜置换术相比,二尖瓣成形术更好的保留了原有瓣膜的结构和功能,术后无需抗凝治疗,并且不受患者年龄的限制。二尖瓣畸形根据患者年纪的不同,症状表现大不一样。大龄儿童和青少年,症状包括劳力性呼吸困难、运动受限、端坐体位及夜间阵发性呼吸困难,这一年龄段的患者由于心输出量低导致活动受限。一些大龄儿童和青少年由于活动受限的情况和程度不明显,患者或家属经常忽视病变的严重程度。与此相比,婴幼儿的二尖瓣病变可能在休息时完全没有症状,进食或活动时出现疲乏或呼吸急促可能是二尖瓣病变进展的标志,合并肺动脉高压的婴幼儿容易出现发育不良或反复出现的肺部感染。对于症状严重或者存在肺动脉高压的先天性二尖瓣病变婴幼儿患者,笔者一般建议手术治疗,并且尽可能采用瓣膜成形技术。对于症状轻微或者少量返流的患者,建议定期复查,等必要时行手术修复或瓣膜置换。返流量较大的婴幼儿患者,即使没有明显的临床症状,笔者也主张及时手术修复,以免造成进一步的瓣膜结构的破坏,影响手术成形的效果。考虑到部分患者接受二尖瓣成形术后存在二次手术的可能,需要长期的复查,以免耽误病情和错过手术时机。二次手术的原因可能包括再次瓣膜成形,对成形后的瓣膜进行置换,更换之前置换的瓣膜等。据报道对于二尖瓣成形术后的患者,1 年再手术率约 5%,10 年再手术率约 20%,15 年再手术率约 33%^[7],这与瓣膜置换术后的再手术率无明显差异^[8]。

小儿二尖瓣成形术是一个较为笼统的概念,在

临床上有多种手术方式,如二尖瓣叶成形术、腱索乳头肌成形术、瓣环成形术、双孔成形术等。进行瓣膜成形前一定要仔细探查瓣膜结构,依照瓣上,瓣环,瓣叶,腱索及乳头肌的顺序依次探查,并且通过注射器将生理盐水注入左心室,检查二尖瓣瓣叶的对合情况,在充分了解瓣膜异常结构的基础上决定手术方式。例如瓣叶交界粘连或分化不良采用交界切开术;单一乳头肌、乳头肌粗大短小或乳头肌分化不良采用乳头肌切开;腱索过长或过短采用腱索成形术等。根本目的是通过手术成形使二尖瓣功能恢复或接近正常。成形后的效果通过反复的左心室注水试验和复跳后经食管心脏彩超检查来确定。经食管彩色多普勒超声能实时清晰显示心脏局部结构、血流,及时了解二尖瓣成形效果,结果较注水试验更为准确可靠,能够提高手术的成功率,降低二次手术的概率,但需在脱离体外循环后,恢复正常的心脏收缩功能时方为准确有效。在笔者这次回顾总结的病例中使用了包括瓣叶交界缝合、瓣叶裂口缝合、乳头肌切开、瓣环缩小、瓣叶楔形切除、瓣叶延长、腱索延长、腱索缩短等多种成形技术,成形效果令人满意。

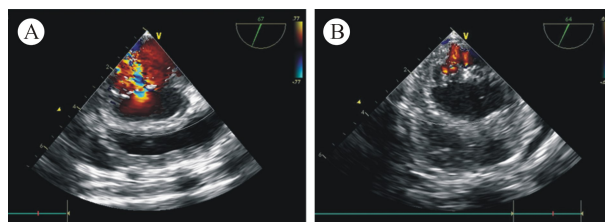
例如 1 名单纯二尖瓣关闭不全的患者,术前二尖瓣大量返流,返流量 15 ml,超声提示二尖瓣前瓣裂、后内乳头肌粗大,与后瓣间腱索组织短小(图 1)。二尖瓣成形手术对术野显露的要求很高,对细节的把握要更加注意。笔者多采用直角插管来建立体外循环,这样可以减少插管对心脏位置牵拉等影响,降低对成形效果判断的干扰。首先检查瓣上区域,包括肺静脉开口及左房底;接着评估瓣叶的大小、活动度及对合情况;最后探查腱索和乳头肌的状态。通过反复注水试验确定成形方式,采用了前瓣裂缝合、乳头肌切开、Wooler 法环缩瓣环等技术。瓣裂缝合则采用双针无垫片间断缝合,因为笔者认为垫片会降低瓣叶的活动度并且可能形成钙化位点,缝合时要注意按照自然状态对合。瓣环缩小时可先用皮套固定缝线,注水试验探查成形效果确实后再剪线,这样方便成形不良时再次成形。术后食道超声检查提示少量返流,返流量不到 1 ml,治疗效果良好(图 2)。

由于先天性二尖瓣畸形常累及二尖瓣的多个结构,并且往往合并其他心脏病变,因此需要熟练掌握各种瓣膜成形技巧,根据患者的具体情况灵活选择。手术成功的关键在于成形前充分探查病变的解剖结构,选择合适的成形技术,术后准确的评估成形效果,坚持长期随访。从近年来婴幼儿先天性二尖瓣病变成形手术的经验 and 目前随访的结果来看,大部分患者都能够获得良好的手术效果。



注:A:箭头所示可见二尖瓣前瓣裂;B-C:箭头所示可见瓣叶下粗大的乳头肌及短小的腱索;D:箭头所示切开粗大短小的乳头肌;E:箭头所示行 Wooler 瓣环环缩术;F:瓣裂缝合、乳头肌切开及 Wooler 法瓣环环缩示意图。

图 1 二尖瓣大量返流的患者



注:A:术前二尖瓣极大返流,返流量 15 ml;B:术后二尖瓣返流量明显减少。

图 2 患者经食管彩色多普勒心脏超声结果

参考文献:

- [1] Fisher T. Two cases of congenital disease of the left side of the heart[J]. Br Med J, 1902, 1(2150): 639-641.
- [2] Schiebler GL, Edwards JE, Burchell HB, et al. Congenital corrected transposition of the great vessels: a study of 33 cases[J]. Pediatrics, 1961, 27(5): 849-888.
- [3] Ando M, Takahashi Y. Durability of mitral valve repair performed before the age of 5 years[J]. Circ J, 2016, 80(1): 124-129.
- [4] Cipriani A, Mojoli M, Tarantini G. Mitral valvuloplasty in a patient with congenital kyphoscoliosis: case report and literature review[J]. G Ital Cardiol (Rome), 2015, 16(4): 254-257.
- [5] Takahashi H, Kadowaki T, Maruo A, et al. Mid-term results of mitral valve repair with autologous pericardium in pediatric patients[J]. J Heart Valve Dis, 2014, 23(3): 302-309.

(转第 192 页)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.03.15

体外与非体外循环冠状动脉旁路移植术对患者围术期 T 细胞亚群及粒淋比影响的对比研究

郝 星, 韩俊燕, 王 红, 江春景, 杨 峰, 侯晓彤

[摘要]:目的 对比分析接受非体外循环冠状动脉旁路移植术(OPCAB)或体外循环下冠状动脉旁路移植术(ONCAB)患者外周血 T 淋巴细胞亚群、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)的变化差异。**方法** 通过前瞻性研究纳入 40 例行 OPCAB 或 ONCAB(每组各 20 例)手术的患者,在术前、术后即刻及术后 1 d、2 d、3 d 和 4 d 采集外周血,采用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群比例、计数、粒细胞及 NLR 的动态变化。**结果** 与基线相比,OPCAB 手术后 T 淋巴细胞亚群数目明显下降,术后 3 d 逐渐恢复;在围手术期间不同时间点 ONCAB 及 OPCAB 两组患者术后 T 淋巴细胞亚群计数和 NLR 变化无显著性差异。**结论** OPCAB 引起患者外周血中性粒细胞大量增多,T 淋巴细胞大量减少,ONCAB 并未加重对患者 T 细胞各亚群及 NLR 的影响。

[关键词]: 心脏手术;非体外循环冠状动脉旁路移植术;体外循环冠状动脉旁路移植术;T 淋巴细胞亚群;中性粒细胞;淋巴细胞;影响

Comparison of T lymphocyte subsets and neutrophil-to-lymphocyte ratio between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting patients

Hao Xing, Han Junyan, Wang Hong, Jiang Chunjing, Yang Feng, Hou Xiaotong

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

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

[Abstract]: Objective Major surgical intervention such as cardiac surgery has shown to have profound effects on the immune system. T lymphocytes are phenotypically and functionally heterogeneous and play an important role in the inflammation dysfunction triggered by the on-pump cardiac surgery. We conducted a prospective study to evaluate the effects of off-pump and on-pump cardiac surgery on the circulating T lymphocytes subsets and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR). **Methods** Blood samples were drawn from 40 patients undergoing elective off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB) or on-pump coronary artery bypass grafting (ONCAB). Samples were obtained preoperatively and on the 0, 1, 2, 3 and 4 postoperative days. The dynamic changes of T lymphocytes subsets percentages and counts were determined by flow cytometry. **Results** Significant decrease of T lymphocytes subsets counts after OPCAB were observed compared to baseline values, and they gradually recovered till the 3rd day after surgery. No significant difference of the counts of T lymphocytes subsets and NLR was found between on-pump and off-pump cardiac surgery group at any time points. **Conclusion** Off-pump cardiac surgery is associated with expansion of neutrophils and substantial depletion of circulating T lymphocytes. Compared with OPCAB, CPB during ONCAB may not induce more adverse effects on the changes of T cell subsets and NLR.

[Key words]: Cardiac surgery; Off-pump coronary artery bypass grafting; On-pump coronary artery bypass grafting; T lymphocytes subsets; Neutrophil; Lymphocyte; Effect

冠状动脉旁路移植手术(coronary artery bypass grafting, CABG)是冠心病患者的主要治疗手段。目

前国内较大的心血管中心多数主要采用非体外循环冠状动脉旁路移植手术(off-pump coronary artery bypass grafting, OPCAB),然而,尽管 OPCAB 有避免心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)相关炎症反应、出血少、房颤发生率低等诸多优势,但仍可能出现术中输出量降低、液体超负荷及血管重建不足等问题。基于较大样本量对比研究和荟萃分析^[1-3]发现两者术后的临床预后差异并不显著,因此,针对需要

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81470528)

作者单位:100029 北京,首都医科大学附属北京安贞医院北京市心肺血管疾病研究所 心脏外科危重症中心(郝 星、王 红、江春景、杨 峰、侯晓彤);100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院 传染病研究所(韩俊燕)

通讯作者:侯晓彤,Email:xt.hou@ccmu.edu.cn

外科血管重建的冠心病患者,也有观点倾向于支持采用 CPB 辅助下行冠状动脉旁路移植手术(on-pump coronary artery bypass grafting, ONCAB),而 ONCAB 过程中 CPB 等所诱发的炎症反应程度及对机体的影响也是临床医生需要权衡利弊的重要因素,所以选择何种手术方式仍是存在较大争议的问题。

既往研究表明,在 ONCAB 过程中由于血液与 CPB 非生物相容性界面直接接触引发多种免疫细胞参与的一系列炎症反应,包括中性粒细胞、T 淋巴细胞^[4]、单核细胞^[5]亚群的激活及各种炎症因子^[6-7]的释放,中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)变化等,导致机体免疫系统失衡,进一步影响患者的预后。那么为了明确 OPCAB 手术期间 T 细胞亚群及 NLR 的变化,以及 ONCAB 是否会进一步加重或者减轻这些免疫失衡,本研究拟通过对比观察 OPCAB 及 ONCAB 手术的患者围手术期外周血中 T 细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺及 CD8⁺)的绝对计数、比例及 NLR 的变化,研究 OPCAB 及 ONCAB 手术对患者围术期 T 细胞各亚群及全身炎症反应的改变,从另一个视角来评估 CPB 对患者免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究于 2016 年 6 月至 2016 年 12 月纳入首都医科大学附属北京安贞医院就诊住院需择期行 CABG 的冠心病患者共 40 例,其中接受 OPCAB 手术(OPCAB 组)及 ONCAB 手术(ONCAB 组)各 20 例患者。排除标准包括:急诊手术,合并患有恶性肿瘤、炎症或感染,严重的左心室功能障碍(射血分数<30%)和肾功能不全或衰竭。本研究得到了首都医科大学附属北京安贞医院研究伦理委员会的批准(2016018X),所有患者签署了知情同意书。

1.2 样本采集 于麻醉前(pre),手术结束时(0 d),术后第 1、2、3 及 4 d 晨起 6 时分别采集患者抗凝(edetic acid, EDTA 乙二胺四乙酸)血 4 ml,进行后续免疫检测分析。

1.3 麻醉管理 手术均采用静脉和吸入联合麻醉,在咪唑安定、依托咪酯、罗库溴铵及芬太尼诱导下气管插管,控制呼吸。麻醉维持:持续泵注丙泊酚,间断静脉注射芬太尼、咪唑安定及阿曲库铵。术中常规监测 ECG、经皮血氧饱和度(SpO₂)、BP、CVP、鼻咽温和直肠温等。

1.4 CPB 管理 CPB 预充液包括:1 000 ml 聚明胶肽,500 ml 勃脉力,20%甘露醇 0.25~0.5 mg/kg,5% NaHCO₃ 3~5 mmol/kg,肝素 1 mg/kg。当活化凝血

时间达 480 s 后,开始转机,灌注流量:2.2~2.4 L/(m²·min),转中维持平均动脉压在 50~80 mm Hg,红细胞比容维持在 0.20~0.25。经升主动脉根部顺行灌注 4:1 含血高钾停搏液保护心肌。

1.5 手术流程 麻醉后常规消毒铺巾,行胸骨正中切开,全身肝素化(4 mg/kg),建立 CPB,通过顺行灌注低温心脏停搏液及心表局部覆冰降温,来实现心脏停搏和心肌保护。在亚低温(34~35℃)下进行 ONCAB 手术。在常温下进行 OPCAB,左乳内动脉和大隐静脉移植用于 CABG 患者的血运重建。手术过程遵循标准化手术方案。术后应用鱼精蛋白中和肝素。

1.6 T 细胞亚群比例及数目检测 采用抗人 CD3 FITC/CD8 PE/CD45 PerCP/CD4 APC 抗体(美国 BD 公司)结合绝对计数微球进行染色,避光孵育 15 min,采用 FACS Lysing buffer(美国 BD 公司)裂解红细胞。采用流式细胞仪 FACS Calibur 获取和分析数据,FlowJo 软件分析数据。

1.7 统计学处理 应用 SPSS 22.0 进行统计学分析。所有计量数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验(正态分布资料)或非参数检验(非正态分布资料)比较不同分组患者 T 淋巴细胞各亚群绝对计数及 NLR 变化差异,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般临床资料对比分析 接受 OPCAB 或 ONCAB 手术的患者各纳入 20 例,共计 40 例,患者一般临床资料详见表 1。如表 1 所示,两组患者基线数据[年龄、性别、体质量指数、白细胞(WBC)及术前射血分数]无统计学差异。本研究纳入所有患者均顺利出院。

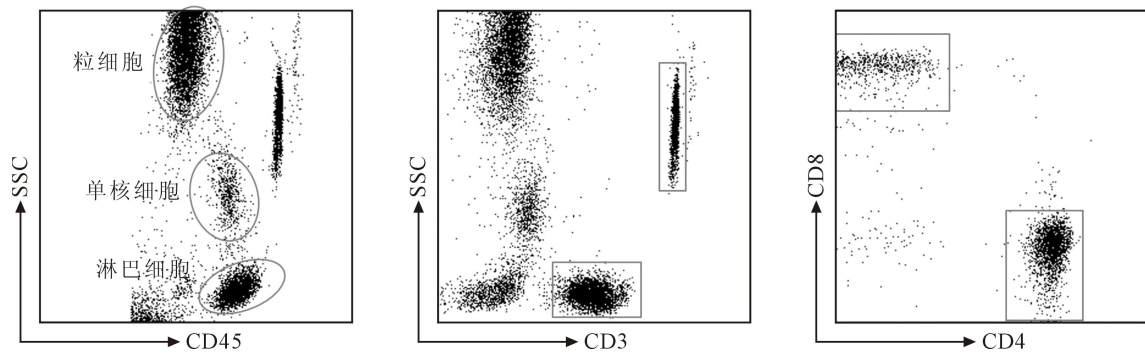
2.2 两组患者术后 WBC、粒细胞、淋巴细胞及 NLR 的变化 根据白细胞表面 CD45 表达的差异(图 1),可将其分为淋巴细胞、单核细胞和粒细胞。应用流式检测技术观察两组患者外周血 WBC、中性粒细胞、淋巴细胞数目的变化。

OPCAB 组患者术后 WBC 迅速增多,术后 2 d 达到峰值,术后 4 d 逐渐恢复(图 2A)。应用流式分析发现 OPCAB 术后中性粒细胞计数在术后 2 d 内显著增加(图 2B),而淋巴细胞计数持续下降直至术后 2 d(图 2C)。与术前相比,OPCAB 患者术后 NLR 明显增加,术后 2 d 天逐渐回落(图 2D)。

ONCAB 组与 OPCAB 患者相比,围术期的 WBC、中性粒细胞和淋巴细胞计数的动态变化趋势一致。两组患者术后出现 WBC、粒细胞增加,而淋

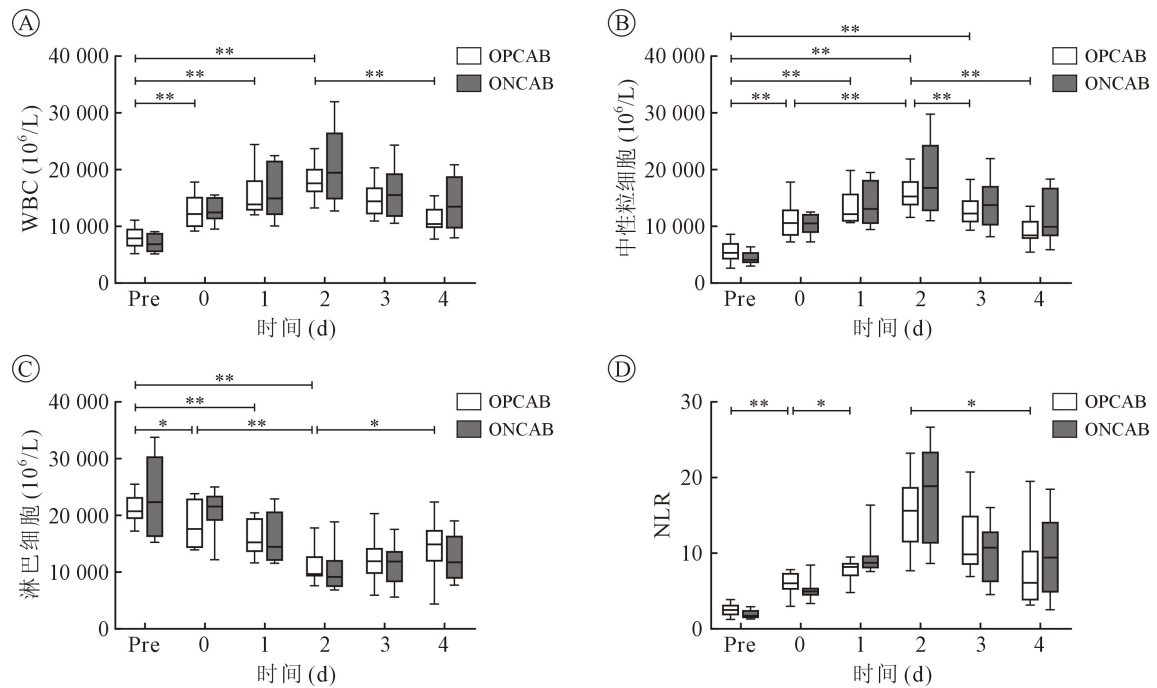
表 1 行 ONCAB 和 OPCAB 患者的一般临床资料

项目	ONCAB 组 (n=20)	OPCAB 组 (n=20)	P 值
年龄 (岁)	62.23±11.04	64.07±8.92	0.610
男/女 (n)	12/8	11/9	0.749
体质量指数 (kg/m ²)	25.46±3.66	24.63±4.38	0.684
术前射血分数 (%)	51.9±10.2	53.5±7.3	0.492
术前粒细胞计数 (10 ⁹ /L)	4.74±1.06	4.81±1.76	0.453
术前单核细胞计数 (10 ⁹ /L)	0.46±0.21	0.42±0.14	0.835
术前淋巴细胞计数 (10 ⁹ /L)	1.99±0.65	2.10±0.31	0.150
CPB 时间 (min)	112.5±40.14	-	
主动脉阻断时间 (min)	76.34±33.24	-	
ICU 停留时间 (h)	23.50±8.73	21.63±1.73	0.393
机械通气时间 (h)	19.80±7.47	18.80±1.86	0.597
住院时间 (d)	21.35±7.78	20.13±8.67	0.551



注:侧向角散射 (side scatter, SSC), WBC 分化抗原 (cluster of differentiation, CD)。

图 1 采用流式细胞仪对 WBC、中性粒细胞、淋巴细胞及其亚群进行检测分析



注:统计学采用重复测量方差分析 (ANOVA) 进行分析, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 2 两组围术期各时点 WBC、中性粒细胞、淋巴细胞及 NLR 动态变化

巴细胞骤减,术后两天开始呈恢复趋势;两组间上述指标及 NLR 的动态变化趋势一致,各时点未见显著差异(图 2A~2D)。

2.3 两组患者围术期 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞亚群的变化 OPCAB 术后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞的计数显著下降(图 3A~3C)。术后 1 d 降至最低,术后 4 d 恢复基线水平。此外,OPCAB 术后 CD4⁺ 与 CD8⁺ T 细胞比值显著增加(图 3D),1 d 后降至正常。结果提示,OPCAB 手术明显降低外周血 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞数目。

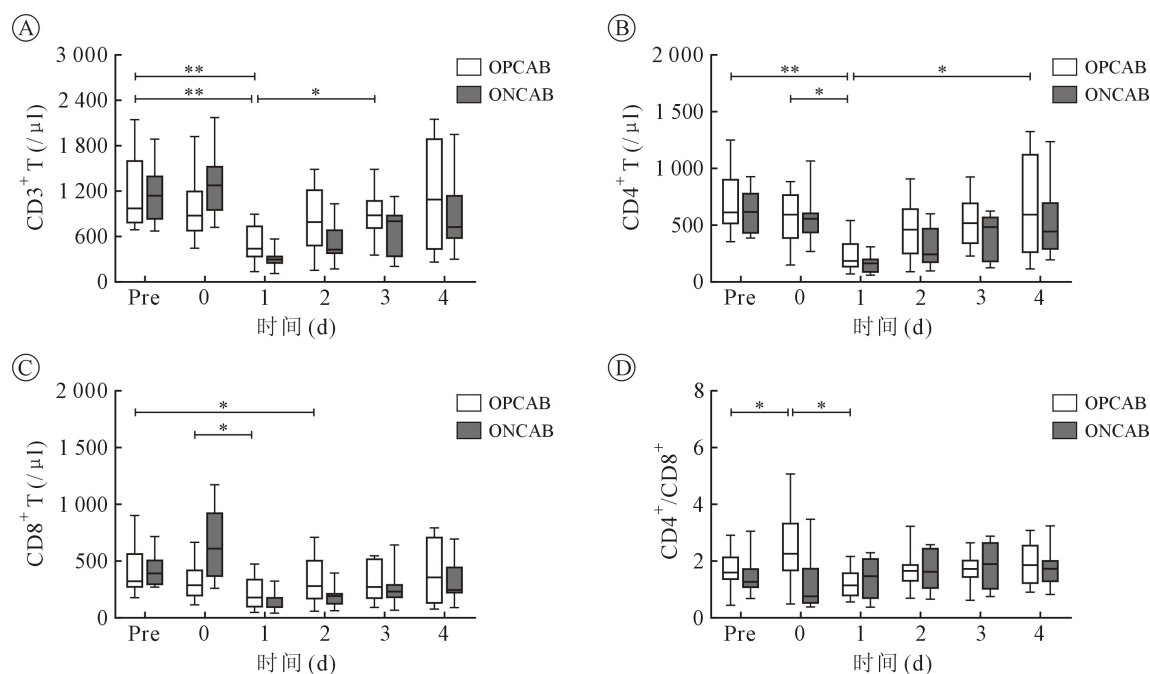
ONCAB 组与 OPCAB 组患者相比,其围术期不同时间点 T 细胞各亚群变化趋势相似,未发现两组间存在显著差异(图 3A~3D)。

3 讨论

本研究对比观察了 OPCAB 与 ONCAB 手术对患者 T 细胞各亚群及 NLR 的影响。研究发现:与术前相比,OPCAB 手术引起患者外周血 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞亚群数目显著下降,粒细胞明显增多。进一步,与接受 ONCAB 手术的患者相比,两组患者术后中性粒细胞、淋巴细胞、T 细胞各亚群及 NLR 变化并未发现存在显著差异。因此,OPCAB 手术本身亦会激发患者出现一系列炎症反应,影响患者免疫功能,而 ONCAB 手术期间的 CPB 并未加重 T 细胞各亚群及 NLR 的改变。

ONCAB 与 OPCAB 手术在 CABG 中的利弊争议已经持续了几十年。既往研究主要从临床结局、手术本身以及炎症反应等方面讨论二者的利弊。从临床结局来看,大样本量研究提出与 ONCAB 相比,接受 OPCAB 手术的患者其住院死亡率显著降低,但 1~3 年的中远期结局无差异,并且认为高龄患者采用 OPCAB 手术的早期结局更好一些。两项随机试验的荟萃分析提示,OPCAB 和 ONCAB 手术患者在全因死亡率和主要不良心血管事件方面无显著差异^[8-9]。有研究^[10]并未发现两组患者的出院结局存在差异,但 OPCAB 患者在术后一年内并发症发生率比 ONCAB 患者更高;死亡风险显著增高,且长期预后更差^[11]。另一项纳入 2 203 名患者的随机对照研究结果显示:ONCAB 手术患者 5 年生存率和无不良事件生存率均低于 OPCAB 手术患者。因此,基于其术后 5 年内的全因死亡率、主要不良心血管事件发生率、临床结果等指标综合评估,目前更倾向于建议采用 ONCAB^[3, 12-13]。

OPCAB 手术的优势在于以下几个方面:输血少、房颤率低、肾功能损害轻、神经系统并发症少以及脑卒中发生率低等。但 OPCAB 手术存在潜在的吻合口问题或再血管化不完全导致的围术期心肌缺血或心梗,以及为了维持一些心脏特定体位下血流动力学稳定而导致的液体超负荷等风险。最近一项研究提出,尽管大多数 OPCAB 患者基本实现了血运



注:统计学采用重复测量方差分析(ANOVA)进行分析,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

图 3 两组患者在不同时间点 T 细胞各亚群的变化差异

重建,但与 ONCAB 相比仍存在较高的不完全血运重建率^[14]。与之相比,ONCAB 的优势在于术中能够维持稳定的血流动力学状态,并提高再血管化程度。但血液与 CPB 管道的接触也激活了许多级联反应^[15],包括激肽释放酶、血液凝固和补体系统等,从而产生系统性炎症反应。此外,还有血液稀释、非搏动血流以及缺血再灌注损伤等对机体的进一步影响。

从引发的炎症反应角度来看,与接受 OPCAB 的患者相比,ONCAB 手术患者其炎症反应程度较重,表现为:出现明显的单核细胞激活,单核细胞分泌的细胞因子,包括白细胞介素(interleukin, IL)-6, IL-8 和 IL-10,出现分泌提前或总量增多;单核细胞表面表达 CD11b 增多并形成单核细胞-血小板复合物;血浆 IL-8、C3a 及 C5a 水平显著增加。多数研究认为与 ONCAB 手术相比,OPCAB 可减少术后全身反应,氧化应激和心肌损伤,即术后会出现相对较轻的系统性炎症反应。然而,也有研究提示 OPCAB 和 ONCAB 手术患者表现为类似的炎症反应,如 C 反应蛋白、IL-6、纤维蛋白原、免疫球蛋白、调节性 T 细胞的数量,以及 T 细胞的植物血凝素反应^[4]等。以往研究发现 CPB 心脏手术术后 T 淋巴细胞和辅助性 T 细胞(CD4⁺)减少,而抑制/细胞毒性 T 细胞(CD8⁺ T)和 B 细胞受影响略小。本研究在既往研究的基础上,发现与 OPCAB 相比,接受 ONCAB 手术患者并未出现更为明显的 T 淋巴细胞的损伤。也就是说,CPB 能在满足术中维持稳定的循环状态及优化移植血管血运重建率等优势基础上,并不会对机体的 T 淋巴细胞亚群造成进一步的损伤,并为临床术式的选择提供了一些实验室依据。胸腺输出、增殖、凋亡,其他免疫细胞对其增殖的影响等均参与 T 淋巴细胞数目的调控,OPCAB 和 ONCAB 引起的 T 淋巴细胞数目降低的机制是否有所差异,尚需进一步的研究证实。

外科手术创伤亦可诱发机体的全身炎症反应,同时还受到多种内外因素的影响,包括麻醉、心包外吸引、CPB 环路,心脏停搏液、出凝血、合并有免疫系统疾病、手术时间、其他药物以及麻醉反应等。而 CPB 对于大多数心内直视手术也是必不可少的,笔者认为也许探寻更为有效的抵抗炎症反应和氧化应激的方法,可能应该更多地关注于手术创伤本身而不仅仅是 CPB。

本研究为单中心研究报道,样本量偏小,具有一定的局限性,但研究结果足以说明两种手术策略对患者围术期 T 淋巴细胞各亚群及 NLR 的影响差异

较小,为临床决策提供一些理论依据及参考。此外,由于本研究内容未涉及各细胞表面主要生物标记物的变化,所以相关免疫细胞功能的改变需要进一步的试验来探讨。

4 结 论

OPCAB 可引起患者外周血中性粒细胞大量增多,T 淋巴细胞大量减少,与接受 OPCAB 手术患者相比,尚未观察到 ONCAB 会进一步加剧 T 淋巴细胞各亚群数目的降低。

参考文献:

- [1] Gaudino M, Angelini GD, Antoniadis C, *et al*. Off-pump coronary artery bypass grafting: 30 years of debate[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(16): e009934.
- [2] Benedetto U, Gaudino M, Di Franco A, *et al*. Incomplete revascularization and long-term survival after coronary artery bypass surgery[J]. Int J Cardiol, 2018, 254: 59-63.
- [3] Smart NA, Dieberg G, King N. Long-term outcomes of on-versus off-pump coronary artery bypass grafting[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(9): 983-991.
- [4] Kurobe H, Tominaga T, Sugano M, *et al*. Complete but not partial thymectomy in early infancy reduces T-cell-mediated immune response: three-year tracing study after pediatric cardiac surgery [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 145(3): 656-662.
- [5] Chenouard A, Braudeau C, Cottion N, *et al*. HLA-DR expression in neonates after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: a pilot study[J]. Intensive Care Med Exp, 2018, 6(1): 1.
- [6] Boehm J, Hauner K, Grammer J, *et al*. Tumor necrosis factor- α -863 C/A promoter polymorphism affects the inflammatory response after cardiac surgery[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 40(1): e50-e54.
- [7] Poli E C, Alberio L, Bauer-Doerries A, *et al*. Cytokine clearance with CytoSorb(R) during cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial [J]. Crit Care, 2019, 23(1): 108.
- [8] Chaudhry UA, Harling L, Rao C, *et al*. Off-pump versus on-pump coronary revascularization: meta-analysis of mid-and long-term outcomes[J]. Ann Thorac Surg, 2014, 98(2): 563-572.
- [9] Attaran S, Harling L, Ashrafian H, *et al*. Off-pump versus on-pump revascularization in females: a meta-analysis of observational studies[J]. Perfusion, 2014, 29(5): 385-396.
- [10] Benedetto U, Altman DG, Gerry S, *et al*. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: insights from the arterial revascularization trial [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 155(4): 1545-1553.
- [11] Kim JB, Yun SC, Lim JW, *et al*. Long-term survival following coronary artery bypass grafting: off-pump versus on-pump strategies[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(21): 2280-2288.
- [12] Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, *et al*. Five-year outcomes after on-pump and off-pump coronary-artery bypass[J]. N Engl J Med, 2017, 377(7): 623-632. (转第 160 页)

· 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.03.16

丙泊酚对离体大鼠呼吸性酸中毒心脏功能的影响

徐彦秋, 李力兵

[摘要]:目的 观察丙泊酚对离体大鼠呼吸性酸中毒心脏功能的影响。方法 24 只雄性 SD 大鼠随机分为 3 组,每组 8 只。对照组(RC 组)常规 K-H 液灌注离体大鼠心脏 40 min 后,用高碳酸 K-H 液酸化 20 min,再用常规 K-H 液恢复灌注 30 min;25 $\mu\text{mol/L}$ 丙泊酚组(RL 组)和 50 $\mu\text{mol/L}$ 丙泊酚组(RH 组)灌注流程与 RC 组相同,差别是常规 K-H 液灌注 25 min 后,将相应浓度的丙泊酚加入对应的 K-H 液中。记录酸化前、pH 恢复灌注后的心功能指标、心律失常的时间、灌注环路内压力、心肌含水量和心肌酶含量。结果 pH 恢复灌注 20 min 时,RL 组和 RH 组心功能各项指标的恢复率明显超过 RC 组($P < 0.05$)。RL 组和 RH 组的心律失常时间、心肌酶含量和环路内压力(除 RL 组 D/A)均低于 RC 组($P < 0.05$)。RH 组心肌含水量低于 RC 组和 RL 组($P < 0.05$)。结论 丙泊酚对离体大鼠呼吸性酸中毒心脏功能具有一定的保护作用。

[关键词]: 丙泊酚;离体心脏;呼吸性酸中毒;心肌保护;大鼠

Effects of propofol on cardiac function in isolated rat heart with respiratory acidosis

Xu Yanqiu, Li Libing

Department of Cardiovascular Surgery of PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: Li Libing, Email: llb301@outlook.com

[Abstract]: **Objective** To investigate the effects of propofol on cardiac function in isolated rat heart with respiratory acidosis. **Methods** 24 male SD rats were divided into 3 groups (8 rats in each group) by a random number. The isolated rat hearts in RC group were perfused with common K-H solution for 40 min, and were subjected by hypercapnic K-H solution for 20 min, then was followed by common K-H solution perfusion for 30 min. Perfusion protocol of RL group or RH group was similar to RC group, but 25 $\mu\text{mol/L}$ or 50 $\mu\text{mol/L}$ propofol was added to K-H solution at 25 min after stable perfusion, respectively. Parameters of cardiac function as well as time of arrhythmias, pressure in perfusion circuit, myocardial water content, activities of creatine kinase and lactate dehydrogenase in the effluent were recorded before acidosis and 1 min, 5 min, 10 min, 20 min and 30 min after reperfusion. **Results** During the first 1 min of reperfusion, the recovery rates of cardiac function in RL group and RH group were slightly lower than those in RC group. With time went by, cardiac function gradually recovered. At 20 min after reperfusion, the recovery rates of cardiac function in RL group and RH group obviously exceeded those in RC group ($P < 0.05$). Time of arrhythmias, the activities of creatine kinase and lactate dehydrogenase in the effluent of RL group and RH group were lower than those in RC group. Pressure in perfusion circuit in RL group and RH group were lower than those in RC group ($P < 0.05$). Myocardial water content of RH group was lower than that in RC group and RL group ($P < 0.05$). **Conclusion** Appropriate concentration of propofol can protect cardiac function of isolated rat heart with respiratory acidosis.

[Key words]: Propofol; Isolated heart; Respiratory acidosis; Cardioprotection; Rats

丙泊酚是临床麻醉过程中常见的静脉麻醉药物,随着微创技术的发展,越来越多的手术采用腹腔镜二氧化碳气腹下手术,长时间的二氧化碳气腹容

易出现皮下及组织间隙气肿,高碳酸血症^[1-2],呼吸性酸中毒,进而引起体内出现酸碱失衡,电解质紊乱,呼吸中枢麻痹,严重会出现心跳呼吸骤停。本实验就是模拟心脏在经历呼吸性酸中毒后,观察丙泊酚对其心脏功能的影响。

基金项目: 国家自然科学基金资助(30971182)

作者单位: 100076 北京,北京航天总医院麻醉科(徐彦秋); 100853 北京,解放军总医院心血管外科(李力兵)

通讯作者: 李力兵, Email: llb301@outlook.com

1 材料与amp;方法

1.1 材料 成年雄性 Sprague-Dowley (SD) 大鼠

(清洁级),质量 250~350 g,购自军事医学科学院实验动物养殖中心,动物合格证号:SCXK-(军)2007-004,所有大鼠均按照国家部属制定的实验动物条件环境进行饲养。

1.2 主要试剂和仪器 丙泊酚(5 g/支,百灵威科有限公司,批号:L610J106)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)试剂盒(南京建成生物工程研究所)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)试剂盒(南京建成生物工程研究所),改良 Langendorff 灌注装置(解放军总医院心脏外科实验室提供)、电热恒温水浴锅(XMTD-6000,北京市长风仪器仪表公司)、pH 计(PB10,德国)、小动物呼吸机(BW1103,南京兆坤仪器有限公司)、蠕动泵(ZT600,重庆杰恒有限公司)。

1.2.1 K-H 缓冲液(Krebs-Henseleit buffer solution, K-H 液)成分和浓度 NaCl 118 mmol/L、Na₂乙二胺四乙酸(EDTA) 0.5 mmol/L、NaHCO₃ 25 mmol/L、CaCl₂·6H₂O 3.0 mmol/L、KCl 4.7 mmol/L、KH₂PO₄ 1.2 mmol/L、MgSO₄·7H₂O 1.2 mmol/L、葡萄糖(Glucose) 11.1 mmol/L, pH 7.4。

1.2.2 常规 K-H 液[pH(7.40±0.05)]的制备 K-H 液用 95%O₂和 5%CO₂的混合气体饱和 2 h。充气结束后,用 pH 计将 K-H 液的 pH 值调定到 7.4。实验过程中的 K-H 液也持续充入上述混合气体以保证灌注液的动脉氧分压(PaO₂)(360±24.2) mm Hg 和二氧化碳分压(PaCO₂)(38.2±4.2) mm Hg 恒定。

1.2.3 高碳酸 K-H 液[pH(6.85±0.03)]的制备 K-H 液用 75%O₂和 25%CO₂的混合气体饱和 2 h,使 PaCO₂(130.2±3.2) mm Hg, PaO₂(330±25.2) mm Hg,在心脏酸化过程中 K-H 液也持续充入上述混合气体以保证灌注液的 PaO₂和 PaCO₂恒定。

1.3 离体心脏灌注模型的制备 大鼠以戊巴比妥钠 35 mg/kg+肝素钠 300 IU/kg 全麻后行气管切开,连接小动物呼吸机行机械通气。呼吸机设定为:潮气量 8~10 ml,呼吸频率 48~50 次/min,呼吸比 2:1。沿剑突下进入腹腔,打开纵膈,剪断肋骨,暴露纵膈内组织,清楚分离出主动脉弓及分支血管,在靠近分支血管处剪断心脏血管,立即将离体心脏放置在 0~4℃的 K-H 缓冲液中。在 0~4℃的 K-H 缓冲液中快速辨识主动脉并分离出多余组织,轻轻按压胸腔排尽心脏内的残血,左右手持器械沿主动脉管壁,将离体心脏悬挂于 Langendorff 装置上。打开灌注泵,经主动脉根部逆行灌注 35~37℃的 K-H 缓冲液,灌注速度维持在(14±2) ml/min,离体大鼠心脏小环境温度维持在 35~38℃。从心脏离段到心脏恢复灌注尽量在 70 s 内完成,以减少心肌缺血时间。

心脏在恢复跳动 3 min 后剪开左心耳,将带乳胶气囊的侧压小管插入左心室,调整左室舒张末期压力维持在 8~12 mm Hg,将红、白、黑三根金属电极分别插在心尖、主动脉和右心耳上,连接 BIOPAC MP150 生理记录仪,采集左心室内压力、灌注环路内压力和描记心电活动。

1.4 实验分组 将 24 只大鼠采用随机数字法分为 3 组:实验对照组(RC 组)、25 μmol/L 丙泊酚组(RL 组)和 50 μmol/L 丙泊酚组(RH 组),每组 8 只。RC 组先用常规 K-H 液灌注 40 min 后,用高碳酸 K-H 液酸化 20 min,造成心脏整体的呼吸性酸中毒,再用常规 K-H 液恢复灌注 30 min;RL 组先用常规 K-H 液灌注 25 min,将 25 μmol/L 丙泊酚加入相应的 K-H 液中,之后的灌注、酸化、pH 恢复灌注与 RC 组相同;RH 组灌注过程与 RL 组相同,差别是将丙泊酚的浓度调整为 50 μmol/L。

1.5 观察指标

1.5.1 血流动力学指标 选定酸化前为基础值, pH 恢复灌注后 1 min、5 min、10 min、20 min 和 30 min 时,分别记录心率(heart Rate, HR)、左室压力上升最大速率(+dp/dt_{max})、左室压力下降最大速率(-dp/dt_{max})和左室发展压(left ventricular developed pressure, LVDP)。并计算这四项监测指标的恢复率:心功能指标的恢复率 = pH 恢复灌注后各时间点监测指标值/对应的基础值×100%。

1.5.2 心电图 分析心电图,并计算 pH 恢复灌注期间发生心率失常时间总和。心律失常时间总和 = pH 恢复灌注 30 min 内发生心律失常时间总和。

1.5.3 环路内压力 分别记录酸化前环路内压力值(A),酸化后环路内压力最高值(B)和环路内压力最低值(C),以及 pH 恢复灌注 30 min 时环路内压力值(D)。并计算酸化后三个环路内压力值与酸化前环路内压力值的百分比,计算方法为:环路内压力比值 = 酸化后环路内压力值/A×100%。

1.5.4 心肌含水量(myocardial water content, MWC)

pH 恢复灌注结束后,留取左心室部分心肌组织,用滤纸擦干表面水分,称湿重后将心肌组织放入 80℃烘箱,烘烤 24 h,将心肌组织烘烤至恒重,称干重,计算 MWC: MWC = (心肌湿重-心肌干重)/心肌湿重×100%。

1.5.5 心肌酶 CK 和 LDH 含量的测定 分别于酸化前、pH 恢复 30 min 时收集冠脉流出液 2 ml,用以测定 CK 和 LDH 的含量,具体操作按试剂盒进行。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计学软件处理数据,所测各项指标均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,

组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心功能变化 在 pH 值恢复灌注 1 min 时,RL 组和 RH 组心功能指标恢复率略低于 RC 组,差别无统计学意义。但在 pH 值恢复灌注 5 min 时,RL 组和 RH 组心功能指标恢复率逐渐超过 RC 组,差别也无统计学意义。随着时间的发展,心功能指标逐渐恢复,到 pH 恢复灌注 20 min 时,RL 组和 RH 组心功能指标的恢复率逐渐超过 RC 组,差别有统计学意义 ($P < 0.05$)。在 pH 值恢复灌注的 30 min 内,RL 组和 RH 组心功能指标无统计学差别,RH 组心功能指标恢复率在 pH 恢复灌注的初期略低于 RL 组,随着时间的发展,RH 组心功能指标恢复率逐渐接近并略超越 RL 组,见表 1。

2.2 心律失常的变化 RC 组、RL 组和 RH 组的心律失常时间分别是 (112.1 ± 26.3) s、 (68.3 ± 13.7) s、 (63.5 ± 13.2) s,RL 组和 RH 组心律失常的时间低于 RC 组 ($F = 16.338, P < 0.01$)。

2.3 环路内压力的变化 RL 组和 RH 组环路内压

比值(除 RL 组 D/A)均低于 RC 组 ($P < 0.05$)。RL 组与 RH 组环路内压比较,RH 组环路内压比值均低于 RL 组 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 丙泊酚对环路内压力的影响 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

组别	B/A	C/A	D/A
RC 组	377.1±53.4	169.8±20.9	267.0±31.7
RL 组	276.8±41.1 *	134.1±14.4 *	227.1±35.0
RH 组	209.3±24.9 *#	113.1±7.8 *#	158.7±15.0 *#
F 值	33.152	27.973	29.328
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 RC 组比较,* $P < 0.05$;与 RL 组比较,# $P < 0.05$ 。

2.4 MWC 的变化 MWC RH 组 $(71.2 \pm 6.8)\%$ 低于 RC 组 $(82.2 \pm 8.0)\%$ 和 RL 组 $(81.2 \pm 9.0)\%$ ($F = 4.643, P < 0.05$)。

2.5 心肌酶的变化 三组酸化前 CK 和 LDH 的含量无统计学意思 ($P > 0.05$)。pH 恢复灌注 30 min 时,RL 组和 RH 组的 CK、LDH 含量均低于 RC 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 pH 恢复后不同时间丙泊酚对呼吸性酸中毒心功能恢复率的影响 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

时间	项目	RC 组	RL 组	RH 组	F 值	P 值
1 min	HR	68.0±15.4	69.1±10.1	65.9±11.2	0.137	0.873
	LVDP	76.1±13.1	75.1±11.8	73.1±14.4	0.108	0.898
	+dP/dt _{max}	69.8±15.6	60.6±13.2	58.7±9.4	1.672	0.212
	-dP/dt _{max}	65.7±13.4	54.4±11.3	52.9±8.0	3.165	0.629
5 min	HR	75.6±16.8	74.5±15.7	82.6±19.3	0.514	0.605
	LVDP	80.7±15.3	78.3±6.2	85.6±15.6	0.644	0.535
	+dP/dt _{max}	73.7±14.6	74.0±5.0	78.4±13.7	0.390	0.682
	-dP/dt _{max}	71.7±11.7	70.7±4.5	74.9±11.4	0.402	0.674
10 min	HR	77.7±17.3	85.6±16.8	88.7±11.1	1.096	0.353
	LVDP	81.2±19.0	90.8±9.4	94.4±17.3	1.493	0.248
	+dP/dt _{max}	72.1±18.0	88.1±13.4 *	90.2±11.4	3.713	0.042
	-dP/dt _{max}	70.0±13.4	84.6±14.5 *	87.5±8.3 *	4.603	0.022
20 min	HR	79.6±12.1	92.2±14.2	95.4±9.6 *	3.804	0.039
	LVDP	82.4±12.0	93.7±5.1 *	96.8±8.8 *	5.571	0.012
	+dP/dt _{max}	75.8±11.1	90.4±6.3 *	93.4±11.8 *	7.042	0.005
	-dP/dt _{max}	72.4±12.2	86.6±6.0 *	87.6±14 *	4.555	0.023
30 min	HR	85.0±13.4	92.1±11.4	98.0±17.2	1.680	0.211
	LVDP	85.7±12.4	92.2±14.8	99.9±10.8	2.478	0.108
	+dP/dt _{max}	81.7±15.5	91.3±8.9	97.1±10.2	3.428	0.052
	-dP/dt _{max}	77.7±13.1	85.9±12.8	94.7±12.7 *	3.492	0.049

注:与 RC 组比较,* $P < 0.05$ 。

表 3 丙泊酚对呼吸性酸中毒心脏漏出液心肌酶的影响 (n=8, $\bar{x}\pm s$)

组别	CK(U/L)		LDH(U/L)	
	酸化前	pH 恢复 30 min	酸化前	pH 恢复 30 min
RC 组	9.3±2.2	21.3±3.9	34.2±7.3	132.5±17.9
RL 组	7.4±2.1	15.1±3.2*	37.8±6.8	75.6±14.7*
RH 组	7.1±1.9	12.5±2.7*	37.9±8.6	66.6±11.4*
F 值	2.256	14.984	0.615	5.983
P 值	0.094	<0.001	0.550	<0.001

注:与 RC 组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

Langendorff 模型是从主动脉根部逆行灌注含氧的灌注液,它无神经支配,不受激素、介质影响,且操作简单易行。因此,被广泛应用于药效的评价和心肌保护的研究。本课题的前期研究结果表明^[3-4]丙泊酚对离体大鼠代谢性酸中毒心脏功能具有一定的保护作用。丙泊酚对离体大鼠呼吸性酸中毒心脏功能是否也存在着相同的作用?为了探讨这个问题,笔者建立了重症呼吸性酸中毒模型。本研究预实验用 75% O₂+25% CO₂的混合气体饱和 pH 7.4 的 K-H 液 2 h,血气分析显示可将 pH 值降低到(6.85±0.03),混合气体 PaCO₂可升高到(130±3.2) mm Hg,为正常 PaCO₂(35~45 mm Hg)的 4 倍左右,用这样的混合气体灌注离体大鼠心脏 20 min,复制了重症呼吸性酸中毒模型。

LVDP 反映心肌的最大收缩能力,+dP/dt_{max}反映心肌收缩的速率,二者均是反映心肌收缩功能的指标;-dP/dt_{max}是反映心肌舒张功能的指标,HR 反应心肌耗氧量。本研究发现在 pH 恢复灌注开始(1 min),RL 组和 RH 组的心功能指标恢复率略低于 RC 组;随着时间的推移各组心功能指标逐渐恢复,到 pH 恢复灌注 5 min 后,RL 组和 RH 组的心功能指标逐渐超越 RC 组;到 pH 恢复灌注 20 min 时,RL 组和 RH 组心功能各项指标的恢复率(除 RL 组的 HR)均高于 RC 组,差别有统计学意义。到 pH 恢复灌注 30 min 时,RH 组 -dP/dt_{max} 的恢复率仍高于 RC 组,差别有统计学意义。在 pH 恢复灌注的 30 min 内,RL 组与 RH 组心功能各项指标的恢复率比较均无显著差别,但 RH 组心功能指标的恢复率在 pH 恢复灌注的初期略低于 RL 组,随着时间的发展,RH 组心功能指标的恢复率逐渐接近并略超过 RL 组,这表明丙泊酚能增加心肌收缩力,改善心脏功能,50 μmol/L 丙泊酚略优于 25 μmol/L 丙泊酚。pH 恢复灌注初期,心功能指标刚刚恢复,心脏在经历短

暂缺血后,丙泊酚表现为轻微的心功能抑制作用,这样更有利于减轻缺血再灌注损伤,减少心肌耗氧,保存更多的心肌能量,为后期的心功能恢复提供更多的能量储备。这与笔者的前期的研究结果一致^[3]。心脏在经历缺血再灌注损伤后,心脏会出现严重的血压下降,心功能不全,心律失常^[5]甚至心室纤颤^[6]等一系列严重的并发症,在众多的并发症中,心律失常的发病率高^[7],对心脏功能的影响大。本研究发现:丙泊酚可以降低离体大鼠呼吸性酸中毒心室失常的发生率。这证明丙泊酚对离体大鼠呼吸性酸中毒存在心肌保护作用 and 抗心律失常作用。

本研究离体心脏采用恒流灌注,环路内压力间接反映冠脉阻力的大小,发现 RL 组和 RH 组环路内压力(除 RL 组 D 点)均低于 RC 组($P < 0.05$)。RL 组与 RH 组环路内压力比较,RH 组环路内压力均低于 RL 组环路内压力($P < 0.05$),这表明丙泊酚可以明显降低冠脉阻力,增加心肌氧供,改善心肌组织灌注。而且高浓度丙泊酚的心肌保护作用优于低浓度丙泊酚。心脏在经历缺血缺氧后,心肌细胞膜受损,抑制心肌细胞膜上三磷酸酶的活性,使心肌细胞内呈现高渗状态,心肌细胞外水分子向心肌细胞内移动,并滞留在心肌细胞内,引起心肌水肿^[8-9]。心肌水肿会引起心脏结构发生改变,降低心肌顺应性。心肌含水量是评价心肌水肿的重要指标^[10]。实验显示 RH 组心肌含水量低于 RC 组和 RL 组($P < 0.05$)。这表明高浓度丙泊酚改善了冠脉血流,减轻了心肌水肿,改善了心脏功能。

CK 和 LDH 是反映心肌细胞缺血和坏死程度的重要指标^[11-13]。当心肌细胞发生缺血或坏死后,心肌细胞内的 CK 和 LDH 沿破裂的心肌细胞膜大量外溢,导致血液中 CK 和 LDH 含量增高。本实验研究显示 RL 组和 RH 组的 CK 和 LDH 的含量明显低于 RC 组,进一步证明丙泊酚对呼吸性酸中毒导致的心脏功能受损具有一定的保护作用。

综上所述,丙泊酚对离体大鼠呼吸性酸中毒心

脏功能具有明显的保护作用,在本研究的实验条件下,丙泊酚的心肌保护作用 50 $\mu\text{mol/L}$ 优于 25 $\mu\text{mol/L}$ 。主要表现在:丙泊酚提高离体大鼠心脏功能的恢复率、减少受损心肌心律失常的发生、降低环路内压力、改善心肌水肿、降低心肌酶含量。

参考文献:

- [1] Hong Y, Xin Y, Yue F, *et al*. Randomized clinical trial comparing the effects of sevoflurane and propofol on carbon dioxide embolism during pneumoperitoneum in laparoscopic hepatectomy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16): 27502-27509.
- [2] Kobayashi S, Honda G, Kurata M, *et al*. An experimental study on the relationship among airway pressure, pneumoperitoneum pressure, and central venous pressure in pure laparoscopic hepatectomy[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(6): 1159-1163.
- [3] 徐彦秋,李力兵. 丙泊酚对离体大鼠心脏代谢性酸中毒的影响[J]. *医学综述*, 2017, 23(19): 3927-3930.
- [4] 徐彦秋,马兰,曹焕军,等. 丙泊酚对代谢性酸中毒心脏功能的双重影响[J]. *军事进修学院学报*, 2012, 33(3): 245-247.
- [5] Oh YB, Ahn M, Lee SM, *et al*. Inhibition of Janus activated kinase-3 protects against myocardial ischemia and reperfusion injury in mice[J]. *Exp Mol Med*, 2013, 45: e23.
- [6] Demidova MM, Carlson J, Erlinge D, *et al*. Predictors of ventricular fibrillation at reperfusion in patients with acute ST-elevation

- myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(4): 417-422.
- [7] Haraguchi R, Ashihara T, Namba T, *et al*. Transmural dispersion of repolarization determines scroll wave behavior during ventricular tachyarrhythmias[J]. *Circ J*, 2011, 75(1): 80-88.
- [8] 王芳,李晓娟,刘鹏飞. 心肌缺血后心肌水肿的磁共振成像研究进展[J]. *医学综述*, 2015, 21(13): 2421-2423.
- [9] 韩延辉,王燕,贾静静,等. 心肌梗死大鼠心肌组织中 AQP1、HIF-1 α 的表达变化及其与心肌水肿的关系[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(4): 418-421.
- [10] Fernandez-Jimenez R, Sánchez-Gonzalez J, Aguero J, *et al*. Myocardial edema after ischemia/reperfusion is not stable and follows a bimodal pattern; imaging and histological tissue characterization[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(4): 315-323.
- [11] Han D, Wei J, Zhang R, *et al*. Hydroxysafflor yellow a alleviates myocardial ischemia/reperfusion in hyperlipidemic animals through the suppression of TLR4 signaling[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35319.
- [12] 浦春,陶春松,朱翔,等. 三种心肌损伤标志物在急性心肌梗死早期诊断中的应用价值[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(1): 82-86.
- [13] 代雷阳,钱净,张鸿伟,等. 心脏标志物的临床应用进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(12): 2323-2327.

(收稿日期: 2018-11-16)

(修订日期: 2019-02-28)

(上接第 179 页)

- [1] Khairy P, Clair M, Fernandes SM, *et al*. Cardiovascular outcomes after the arterial switch operation for D-transposition of the great arteries[J]. *Circulation*, 2013, 127(3): 331-339.
- [2] Ma K, Hua Z, Yang K, *et al*. Arterial switch for transposed great vessels with intact ventricular septum beyond one month of age[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97(1): 189-195.
- [3] Tobler D, Williams WG, Jegatheeswaran A, *et al*. Cardiac outcomes in young adult survivors of the arterial switch operation for transposition of the great arteries[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(1): 58-64.
- [4] Villafane J, Lantin-Hermoso MR, Bhatt AB, *et al*. D-transposition of the great arteries; the current era of the arterial switch operation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(5): 498-511.
- [5] Co-Vu JG, Ginde S, Bartz PJ, *et al*. Long-term outcomes of the neo-aorta after arterial switch operation for transposition of the great arteries[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(5): 1654-1659.
- [6] Lo Rito M, Fittipaldi M, Haththotuwa R, *et al*. Long-term fate

of the aortic valve after an arterial switch operation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(4): 1089-1094.

- [7] Lange PE, Sievers HH, Onnasch DG, *et al*. Up to 7 years of follow-up after two-stage anatomic correction of simple transposition of the great arteries[J]. *Circulation*, 1986, 74(3 Pt 2): 147-52.
- [8] Martins D, Khraiche D, Legendre A, *et al*. Aortic angle is associated with neo-aortic root dilatation and regurgitation following arterial switch operation. *Int J Cardiol*, 2019, 280: 53-56.
- [9] Arcieri L, Cantinotti M, Pak V, *et al*. V-shape reduction plasty to reduce the neo-aortic root-ascending aorta discrepancy in children undergoing arterial switch operation[J]. *J Card Surg*, 2014, 29(3): 410-412.
- [10] Fricke TA, Brizard CP, d'Udekem Y, *et al*. Aortic root and valve surgery after arterial switch operation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(5): 1269-1271.

(收稿日期: 2019-04-28)

(修订日期: 2019-05-13)

(上接第 182 页)

- [6] Samiei N, Dehghan H, Pourmojib M, *et al*. Isolated double-orifice mitral valve in a young girl[J]. *ARYA Atheroscler*, 2017, 13(6): 295-298.
- [7] Jouan J. Mitral valve repair over five decades[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2015, 4(4): 322-334.

- [8] Vida VL, Carozzini M, Padalino M, *et al*. Surgical treatment of congenital mitral valve dysplasia[J]. *J Card Surg*, 2016, 31(5): 352-356.

(收稿日期: 2018-04-11)

(修订日期: 2018-09-19)