

· 专家论坛 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.04.01

建立我国体外循环专业技术规范刻不容缓

Urgency in the establishment of professional technical standards of extracorporeal circulation in China

中国生物医学工程学会体外循环分会, 章晓华, 黑飞龙

[关键词]: 体外循环; 专业风险; 技术规范; 行业标准; 培训认证

[Key words]: Extracorporeal circulation; Professional risk; Technical specifications; Professional technical standards; Training certification

经历了近一个世纪的发展, 体外循环从孕育、诞生、成长到不断成熟, 成为广泛使用于临床的常规医疗辅助方法。由于体外循环非生物表面对血液成份的激活、非生理性血流、电子机械设备及人工装置使用过程中可能出现各种意外等因素, 体外循环仍被认为是医学领域最具创伤性的辅助治疗措施之一。

近年来体外循环手术量虽仍表现为缓慢增长, 但更值得关注的是从 2008 年至 2018 年, 体外循环在心脏手术的占比下降了 14.4% (图 1)。体外循环固有的创伤性和实施过程中存在的风险, 在一定程度上限制了体外循环在临床的应用空间。由于缺乏体外循环专业技术规范, 部分单位或灌注师基于传统的工作模式或因现行收费政策限制, 放弃使用必须的体外循环相关安全监测装置, 导致患者在体外循环过程中存在并不断发生与现代体外循环技术不相称的风险, 使体外循环技术的不安全性雪上加霜。

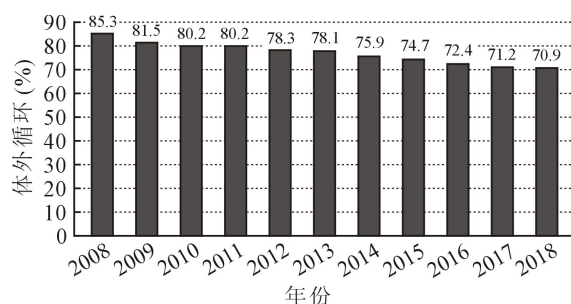


图 1 体外循环在心脏手术量中的占比

近年来我国目前开展体外循环心脏手术的医院在 700 家左右。超过半数医院体外循环年手术量低于 100 例; 体外循环年手术量低于 50 例的医院超过三分之一 (图 2)。与大的心脏中心相比, 开展手术过少的医院其体外循环设备和耗材使用、体外循环管理方法均可能存在相当大的差异和存在更多安全隐患。建立体外循环专业技术规范将促进这些医院体外循环技术水平的进步, 提高我国体外循环技术和心脏外科的整体水平。

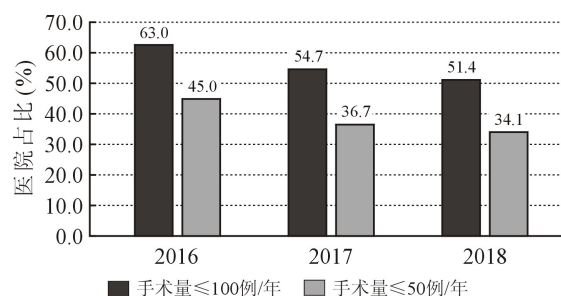


图 2 近三年我国体外循环手术量低于 100 例和 50 例的医院比例

长期以来, 国家没有统一的体外循环收费标准。区域性的体外循环收费标准因体外循环人员、设备和耗材使用的差异而各不同, 且收费政策制定多数滞后于体外循环技术发展和临床对体外循环安全性不断增高的要求。出于局部经济效益考量, 部分单位限制使用必须的体外循环安全监测措施。虽然相关收费政策涉及因素众多, 但缺乏权威的体外循环专业技术规范, 也是导致体外循环收费标准存在缺陷的重要因素之一。

2018 年广东省体外循环专业的一项调查显示: 年龄低于 30 岁的灌注师中, 医生占比仅为 28%。我国灌注师队伍中临床医生的占比近年来呈下降趋

作者单位: 100037 北京, 中国生物医学工程学会体外循环分会; 510080 广州, 广东省人民医院心外科 (章晓华); 100037 北京, 中国医学科学院 中国协和医学院 国家心脏病中心 阜外医院 体外循环中心 (黑飞龙)

通讯作者: 章晓华, Email: 18602009692@163.com

势。虽然体外循环设备的操控可归类于非临床技术性工作,但体外循环过程中相关参数的处理直接关系到手术患者的安全甚至生命,需要临床医生介入。而目前我国心脏外科或麻醉医生大多缺乏系统的体外循环培训。因此,在越来越多非临床医生作为灌注师管理体外循环的现状之下,有必要尽快建立我国体外循环专业技术规范,以维持我国体外循环技术水平。

体外循环心脏手术是团队性工作,涉及到心脏外科、麻醉科、重症监护、体外循环等专业学科。在其他学科各种专业技术规范日渐完善的今天,体外循环专业技术规范的缺失可能使团队其他专业人员对体外循环难以形成清晰的认知,并导致体外循环与其他学科之间勾通障碍和增加心脏手术质量控制的不确定因素。

体外循环专业技术规范包括体外循环标准和指引及体外循环工作流程。标准和指引是基于体外循环临床证据并被当前业内广泛接受的技术和工作方法的相关文件。其目的是为临床实施体外循环提供

一个指导性的基本框架,以保证体外循环安全、可靠和有效地实施。标准是开展体外循环手术单位或团队在实施体外循环时必须遵循的最低要求;指引是指对开展体外循环工作的相关建议,以帮助各单位或团队根据实际情况建立和实施相关的工作流程;体外循环工作流程是基于标准和指引,各单位或团队自行建立的实施体外循环工作的内部文件,包括相关技术的选用和实施细节、体外循环装置选用原则、团队内部沟通机制等。

中国生物医学工程学会体外循环分会在体外循环专业资格认证、理论和技术培训、国内外学术交流等多方面为建立和实施我国体外循环专业技术规范奠定了基础。建立一个适合我国国情并兼具权威性和可操作性的体外循环专业技术规范是目前学会刻不容缓的责任,不仅关系到体外循环技术的安全和质量,更关系到体外循环专业发展的未来。

(收稿日期: 2019-06-10)

(修订日期:2019-06-12)

中国生物医学工程学会体外循环分会第五届委员会名单

现任主任委员	侯晓彤									
前任主任委员	黑飞龙									
候任主任委员	李欣	(以下按拼音字母排序)								
副主任委员	金振晓	刘斌	章晓华							
常委委员	黑飞龙	侯晓彤	金振晓	李欣	刘斌	刘燕	龙村	王伟	章晓华	
秘书长	王伟									
副秘书长	武婷	赵举								
顾问	李佳春	朱德明								
委 员	陈萍	程光存	杜磊	杜心灵	杜雪江	傅建学	郭楠	郭震	黑飞龙	
	洪小杨	侯晓彤	黄文雄	金振晓	李斌飞	李鸿飞	李军	李培杰	李天成	
	李欣	李咏梅	李志英	林茹	刘斌	刘锋	刘海霞	刘晋萍	刘梅	
	刘燕	刘宇	龙村	马洪亮	马庆军	任崇雷	荣健	阮秀璇	施丽萍	
	舒义竹	王家麟	王军	王伟	王钊	武婷	肖立琼	熊瑶瑶	许崇恩	
	杨璟	杨立平	叶建熙	张炳东	张曙东	章晓华	赵举	周成斌		

中国生物医学工程学会体外循环分会第三届青年委员会名单

主 任 委 员	侯晓彤										
常委副主任委员	刘 斌										
副 主 任 委 员	郝 星	李 平	沈 佳	周荣华							
委 员	陈 凤	陈 瑾	啜俊波	邓 丽	杜中涛	段 欣	冯建宇	郭 珊	郝 星		
	胡 萍	胡 强	黄国栋	黄国金	黄明君	蒋 璇	雷迪斯	黎笔熙	李传文		
	李建朝	李 平	李 旭	林冠军	刘 畅	刘建华	刘 凯	刘 悦	楼 松		
	聂燕华	钱林锋	钱晓亮	强 毅	秦建华	沈 佳	宋磊军	田仁斌	万丽丽		
	王 虎	王秀华	文 宇	吴 俊	洗明海	肖 娟	邢家林	叶莉芬	易秋月		
	袁海云	赵宇东	周荣华								

· 专家论坛 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.04.02

中国大陆体外生命支持技术的发展及教育体系的构建

Development of extracorporeal life support and establishment of education system in mainland China

Mark T Ogino, 于洁(译)

[关键词]: 体外生命支持组织;体外膜氧合;技术发展;教育体系

[Key words]: Extracorporeal Life Support Organization; Extracorporeal membrane oxygenation; Technological development; Education system

作为国际体外生命支持组织 (Extracorporeal Life Support Organization, ELSO) 的现任主席,我很荣幸见证了近些年来体外生命支持技术(采用的技术手段为体外膜氧合,又称 extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)在中国大陆取得的空前发展。

ELSO 是一家国际非营利性医疗机构联盟,致力于开发和评估用于支持衰竭器官系统的新疗法。本组织的主要任务是维持各医学中心 ECMO 技术的应用及信息登记注册。相关注册数据用于支持临床研究、监管及分中心工作运行。大约十年前,中国大陆的医疗机构开始将这一先进技术用于心血管术后难治性心源性休克患者的治疗。然而,受病例数量限制,所有中国大陆的医疗中心在 ELSO 登记处均作为单一中心进行注册。截止到 2019 年,中国大陆已有 23 家医疗机构为 ELSO 提供注册数据。目前,ECMO 技术的适应证已扩展至更多患有可导致心脏及呼吸功能衰竭(或两者兼具)疾病的危重患者。中国医师协会体外生命支持专业委员会 (Chinese Society of Extracorporeal Life Support, CSECLS) 的统计数据显示,在 2018 年,中国共有 260 家医疗机构使用了 ECMO 技术,3 923 名患者接受了 ECMO 支持。通过使用 ECMO 注册表作为质控基准,中国大陆的医疗机构获得了与其他国际医学中心相近的临床治疗成果。统计表明,不同 ECMO 患者队列的出院存活率分别为:成人心脏支持(最大队列) 48.7%,肺支持 53.4%,体外心肺复苏 (extracorporeal

cardiopulmonary resuscitation, ECPR) 26.0%^[1]。这些成果的取得反映了体外生命支持治疗在过去 20 年里取得的进展,具有重大的现实意义。

中国大陆的 ECMO 中心网络取得了巨大的发展,这与为促进经济、科学及医疗的进步进行的投入密不可分。需要特别指出的是,中国大陆 ECMO 中心在 ELSO 组织的登记数据显示出了显著的治疗成果,这可能与中国医生非常注重培训和教育有关。ECMO 教育体系的建立和标准化培训项目的快速发展是体外生命支持技术在中国迅速扩展的重要影响因素。

美国医学研究所于 1999 年出版了一部具有里程碑意义的著作,指出教育及标准化在提供治疗及护理方面的重要性^[2]。本世纪初,中山市人民医院、阜外医院、北京安贞医院等地区医疗中心建立了最初的 ECMO 学术会议和培训班。近些年来,ELSO 通过与中国大陆相关领域学科带头人合作,为中国医学界提供标准化 ECMO 技术培训课程。ELSO 与中国 ECMO 培训项目的合作使 ECMO 相关训练体系得以发展,这一体系包含了先进的成人教育理论及方法。2017 年,CSECLS 推出了“ECMO 理论与模拟培训课程”,其中包含了高级教育课程的基本要素。CSECLS 培训课程强调临床实用性、标准化流程以及使用模拟教育技术进行“实践”培训的重要性。正如中国哲学家荀子所说:“不闻不若闻之,闻之不若见之,见之不若知之,知之不若行之”。课程受训者通过参与“模拟 ECMO 患者”的管理,以巩固课堂教学理论知识。他们通过“实践”来更好地“理解”。

作为 CSECLS 主任委员,侯晓彤教授举办了 中国体外生命支持论坛、中国医师协会体外生命支持

作者单位: 美国 特拉华州,威尔明顿,内穆尔·阿尔弗雷德·杜邦儿童医院,新生儿及围产期医学科 (Mark T Ogino); 100037 北京,中国医学科学院北京协和医学院,中国医学科学院阜外医院,心血管疾病国家重点实验室 (于洁)

年会及众多 ECMO 技术临床培训班。这些为中国大陆医学界提供的教育机会有助于 ECMO 技术在重症监护领域中的应用。目前,侯晓彤教授已在《Critical Care》杂志发表了两项重磅研究,就 ECMO 应用领域的重要问题进行了探讨。第一篇论文报道了一种简单且低风险的置管路径,通过利用不同的静脉回流路径改善 V-A ECMO 过程中的“差异性缺氧”^[3]。第二篇论文介绍了一种新的临床预测模型,即 REMEMBER 评分^[4]。该评分可用于预测冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)后接受 V-A ECMO 治疗患者的住院死亡率。较之 SAVE, ENCOURAGE, EuroSCORE 和 SOFA 评分,REMEMBER 评分在预测住院死亡率方面更具优势。根据 REMEMBER 评分进行风险分层可帮助临床医生识别那些尽管接受了 V-A ECMO 治疗,但仍可能存在不良预后的高风险 CABG 术后患者。以上研究结果对世界范围内 ECMO 技术的临床应用都产生了重大的影响。

为表彰北京安贞医院在推动中国大陆高标准体外生命支持治疗发展方面的杰出贡献,ELSO 在 2018 年为其颁发了 ELSO 卓越中心金奖。ELSO 卓越生命支持奖旨在表彰全球范围内对 ECMO 技术的发展及体系构建作出突出贡献的团队。北京安贞医院 ECMO 团队致力于为患者提供优质的体外生命支持治疗,并以其优异的表现国际众多中心中占据领先地位。随着中国大陆 ECMO 团队的发展

及 CSECLS ECMO 教育基础设施的扩展,相信将有更多的来自中国大陆的医疗机构获得 ELSO 卓越中心的荣誉称号。中国大陆 ECMO 项目在 ELSO 登记注册的临床数据也将有助于国际社会建立更高的治疗标准和基于证据的最佳实践。

[是否存在利益冲突]

否

参考文献:

- [1] Li CL, Hou XT, Hei FL, *et al*. China Statistics of extracorporeal life support in 2018[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2019, 99(24):1911-1915.
- [2] Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America, Kohn LT, Corrigan JM, *et al*. To Err is Human: Building a safer health system[M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2000.
- [3] Hou X, Yang X, Du Z, *et al*. Superior vena cava drainage improves upper body oxygenation during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in sheep[J]. Crit Care, 2015, 19:68.
- [4] Wang L, Yang F, Wang X, *et al*. Predicting mortality in patients undergoing VA-ECMO after coronary artery bypass grafting: the REMEMBER score[J]. Crit Care, 2019, 23(1):11.

(收稿日期:2019-06-18)

(修订日期:2019-07-16)

· 质控专题 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.04.03

体外循环质控

Quality control in extracorporeal circulation

周岳廷

[关键词]: 体外循环;心脏手术;质量控制;管理

[Key words]: Extracorporeal circulation; Heart surgery; Quality control; Management

心脏手术成败取决于四方面的配合:手术矫正、手术团队协助、麻醉团队管理及体外循环管理,缺一

不可。而体外循环的管理又是关乎病患愈后的重要因素。因此,以下是从体外循环师的角度来看心脏手术中体外循环的质控。

体外循环质控应分为体外循环前、体外循环中

作者单位: 430022 武汉市,武汉亚洲心脏病医院体外循环科

及体外循环后。根据美国体外循环学会的建议,体外循环质控首要就是建立各个心脏中心的体外循环检查表(checklist)再配合所有安全系统监测,电子系统详细记录体外循环前、中、后所有发生事件及处理方案,最终以目标为导向的体外循环管理方式,以文献及研究报告为证据,来管理病患的生命征象。

1 体外循环前的质控

- 1.1 了解病患基本资料,疾病史及家庭疾病史。
- 1.2 了解病患术前检查及检验报告。
- 1.3 了解病患的发病史。
- 1.4 了解病患的疾病诊断。
- 1.5 了解病患手术方式、风险及麻醉方式。
- 1.6 根据病患基本资料、检验报告及手术方式,制定体外循环所需的装置、预充及流量大小。
- 1.7 建立病患体外循环电子记录表及 Checklist,设定相关的安全监测和目标导向体外管理项目:①病例号、姓名、性别、年龄;②身高、体重、体表面积;③诊断、手术方式、手术日期、手术医师、手术护士、麻醉医师、体外循环师;④心肺机自检报告、流量转速、压力监视器、平面监视器、气泡监视器、持续右手指端血氧饱和度、脑部血氧饱和度、动静脉血氧饱和度及血气监视器、气体调节器、负压引流器、气泡滤过器、自体血液回收器;⑤体外循环流量设定;⑥心肌保护液选择、配置及设定;⑦体外循环温度设定;⑧体外循环预充及血液稀释设计;⑨体外循环相关药物的给予设计;⑩血流动力学管理范围、体液电解质管理范围、血气分析管理范围、血氧饱和度管理范围、流量管理范围、压力管理范围;⑪机械性辅助装置预案;⑫肝素给予及抗凝管理。

2 体外循环中的质控

- 2.1 转机 ①活化凝血时间(activated clotting time, ACT)是否在管理目标范围内;②体外循环动静脉插管;③血流动力学及生命体征是否在管理目标范围内;④全流量或半流量;⑤血液平面是否在管理目标范围内;⑥气泡监视器状态;⑦气体调节器设定是否在管理目标范围内;⑧呼吸机关闭时机;⑨右手指端血氧饱和度、脑部血氧饱和度、动静脉血氧饱和度、血气、体液电解质是否在管理目标范围内;⑩静脉引流负压、储血槽负压、膜前压、膜后压、主动脉管灌注压、心肌保护液灌注压、负压引流器负压是否在管理目标范围内;⑪心肌保护液系统排气是否完全。
- 2.2 降温 体外循环降温设定。

2.3 心肌保护 ①抗心肌缺血损伤管理;②心肌保护液的灌注压力、量、温度是否在管理目标范围内;③每 30 min 检测 ACT、血气、体液电解质是否在管理目标范围内;④评估每小时尿量是否在管理目标范围内;⑤抗凝及控炎管理;⑥血液稀释管理;⑦主动脉阻断钳造成心肌缺血时间。

2.4 复温 复温时机、速度是否在管理目标范围内。

2.5 体外循环撤离 ①所有血流动力学、生命征象、血气及电解质报告是否在管理目标范围内;②麻醉管理是否在管理目标范围内;③主动脉阻断钳开放时间、心脏复跳状态及抗心律失常管理;④呼吸机支持开始时机;⑤抗心肌再灌注损伤管理;⑥强心剂及血管活性药管理;⑦食道超声评估心功能的恢复;⑧撤离体外循环及机械性辅助装置时机。

3 体外循环后的质控

3.1 鱼精蛋白中和及反应的评估。

3.2 出血及抗凝的评估。

3.3 心功能的评估。

3.4 撤离体外循环所有插管的评估。

3.5 自体血液回收管理。

3.6 再根据 LAMPS 评估病患是否恢复顺利可关胸及送至 ICU。L:血气、电解质及实验室报告;A:麻醉镇痛、镇静管理;M:所有监视器是否在管理目标范围内;P:病患血行动力学及生命征象,如血压、中心静脉压、肺动脉压、体温、心律、左房压、心脏射血分率、肺功能状态、右手指端血氧饱和度、动静脉端血氧饱和度、脑部血氧饱和度;S:评估心功能的恢复是否需要强心剂、血管活性药或机械性辅助装置。

3.7 完成体外循环电子记录表及 Checklist 体外循环前、中后这三个时期的临床质控是环环相扣,没有详细的术前质控就会把问题带到术中,术中精细的、各个相关的以目标为导向管理方式,精准的掌控病患的生理病理状态,让病患在术中接近生理的状态,以利术后恢复。最后阶段是评估如何脱离体外循环,若手术矫正完全,在适当的药物或机械性辅助装置支持下,可以减轻病患心脏负荷以利病患恢复。

参考文献:

- [1] AmSECT: Perfusion Checklist (www.amsect.org).
- [2] Murphy GS, Hessel EA 2nd, Groom RC, et al. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach [J]. 2009, 108(5): 1394-1417.

(收稿日期:2019-06-11)

(修订日期:2019-06-12)

· 质控专题 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.04.04

2018 年上海市体外膜氧合专项技术质控督查报告

赵 贇, 魏 来, 王 军, 王连才, 王 伟, 王利民, 郭 震, 李 欣, 胡克俭, 朱德明, 富佳慧, 王维俊

[摘要]:目的 根据多学科合作制订的上海市体外膜氧合(ECMO)技术临床质量控制标准对 ECMO 技术在上海各医院的开展现状进行督查以推进此项技术规范有序开展。**方法** 确定 ECMO 技术临床质量控制督查工作的主体。通过前提调研结果,多学科合作制订临床质量控制督查的标准,针对以心血管外科或心血管外科/重症医学科合作模式为主导的上海市 15 家医院 ECMO 技术的临床实施工作进行现场督查,形成督查工作报告。**结果** 8 家医院工作出色达到所有要求的指标。另有 7 家医院发现存在不同程度的问题需要持续整改。**结论** ECMO 技术临床规范性是保证 ECMO 质量的必要条件。通过质控督查,将 ECMO 技术的临床开展制订一系列准入标准,并加强制度建设,团队合作和培训工作将是下一步工作的重点。

[关键词]: 体外膜氧合;专项技术;临床规范;质控;督查

Report on quality control and supervision of extracorporeal membrane oxygenation in Shanghai 2018

Zhao Yun, Wei Lai, Wang Jun, Wang Liancai, Wang Wei, Wang Limin, Guo Zhen, Li Xin,

Hu Kejian, Zhu Deming, Fu Jiahui, Wang Weijun

Department of Cardiovascular Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Wang Weijun, Email: gmxxb2006@163.com

[Abstract]: Objective To inspect the current situation of extracorporeal membrane oxygenation(ECMO) technology in Shanghai hospitals according to the clinical quality control standards of ECMO technology formulated by multi-disciplinary cooperation is an important method to promote the orderly development of this technology standard. **Methods** After determining the main authority of clinical quality control supervision of ECMO technology, a multi-disciplinary cooperation to develop standards for clinical quality control inspection and implementation of on-site inspection was performed through pre-investigation results and an inspection report was formulated. Supervision of the clinical implementation of ECMO technology in 15 hospitals in Shanghai was achieved by cardiovascular surgery or cardiovascular surgery/critical medicine cooperation mode. **Results** Eight hospitals worked well and met all the required targets. There were problems of varying degrees that needed to be rectified continuously among other 7 hospitals. **Conclusion** Clinical standardization is necessary to ensure the quality of ECMO practice. Through quality control and supervision, the clinical development of ECMO practice will formulate a series of access standards, and strengthen the system construction. Team cooperation and training will be the focus of the next step.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Specific technique; Clinical implementation; Quality control; Supervision

作者单位: 200030 上海,复旦大学附属中山医院心脏外科(赵 贇、李 欣、胡克俭、魏 来、富佳慧);200032 上海,上海市胸心外科临床质量控制中心(魏 来、富佳慧);200433 上海,海军军医大学附属长海医院心脏外科(王 军);200235 上海,上海远大心胸医院体外循环科(王连才);200127 上海,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心脏外科(王 伟、朱德明);200080,上海,上海市第一人民医院心脏外科(王利民);200030 上海,上海交通大学附属胸科医院体外循环和辅助循环科(郭 震);200127 上海,上海交通大学医学院附属仁济医院心血管外科(王维俊)

通讯作者: 王维俊,Email:gmxxb2006@163.com

随着体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation; ECMO)技术的成熟与在国内体外生命支持相关的危重病、急诊、呼吸、心血管等专业的持续推广,ECMO 技术已经成为国内不同级别医院危重病救治的重要手段。但是,ECMO 技术的复杂性已经超越了单纯技术本身,如何规范性实施已经成为影响救治患者预后的重要决定因素之一。国内外 ECMO 多年的实践经验明确提出,ECMO 技术临床实践规范与否直接影响患者转归^[1];ECMO 团队组成与运转情况直接影响患者转归^[2];ECMO 团队的培训质量直接影响患者转归;单位 ECMO 年实施病

例数影响患者转归^[2-3]。因此,上海作为国家医疗中心城市,有必要针对 ECMO 技术的临床实施现状进行临床管理督查。此项工作不仅有助于调研 ECMO 技术在上海市各医院开展现状进行摸底,分析存在的问题,更有助于促进该项技术在临床更加规范的开展。

1 上海市 ECMO 技术临床质量专项督查标准的建立

1.1 专项督查主体的确认 ECMO 技术在上海市开展较早,多家医院发起于心血管外科,目前实施学科包括了急诊、危重病、呼吸、心血管等多个学科。由于上述学科均有各自的临床质量控制中心,因此上海市卫健委根据前期调研和沟通结果,确定由上海市胸心外科临床质量控制中心作为 ECMO 技术督查的主体,并提出相应督查工作的要求。其要求具体为,ECMO 技术临床质量控制督查需要做好前期调研工作;应多学科合作制订临床质控标准,共同进行督查培训和共同实施现场督查。应根据本次督查结果摸清上海市 ECMO 技术临床实施现状,找出影响临床实施规范性的主要问题,并推动该技术临床规范实施持续改进的目标和举措。

1.2 临床开展现状摸底调研 在正式开展 ECMO 技术专项督查工作之前,通过问卷调查形式为主,多渠道结合进行了上海市 ECMO 技术临床开展现状的调研,针对上海所有开展 ECMO 技术的医院,调研内容为:①哪些医院已经临床开展了 ECMO 技术,包括正在开展及曾经开展的医院。②已开展 ECMO 技术的医院,主要以哪个学科为主导,以及学科间合作模式。③各单位组建 ECMO 团队的基本组成及培训经历。④应用情况基本现状,包括年病例数与支持种类。并与同期可在上海销售的各公司提供的相应耗材数字进行比对,保证临床上报数字的可靠性。

根据此次前期调研结果,上海市最早于 2002 年临床开展 ECMO 技术,大都起始于各单位心血管外科,后逐渐扩展至儿科重症、各重症医学科、急诊科和其他呼吸与循环相关学科。目前上海共有 21 家医院开展了 ECMO 技术的临床应用。其中,综合性医院 15 家,儿童医院 3 家,专科医院 4 家。而根据医院等级和属性,公立三甲医院 18 家,公立二甲医院 1 家,民营医院 2 家。ECMO 团队主导学科以心血管外科为主,或重症医学科与心血管外科合作模式 15 家,急诊/重症医学科为主导模式 4 家,儿科重症为主导模式 2 家。全市年病例数约 150~180 例,近三年病例数有明显上升趋势。但也有医院近 6 年

仅开展 2 例。ECMO 团队接受培训情况各异,接受院外培训多,但院内自我培训少。个体参加培训多,团队形式参加培训少。

1.3 专项督查标准的建立 根据前期调研结果,上海市胸心外科临床质量控制中心委托上海市生物医学工程学会体外循环专委会组织上海实际从事 ECMO 工作的体外循环、儿科重症、重症医学、急诊等学科的专家进行了多轮讨论和修改,最终形成了上海市 ECMO 质量控制检查标准(图 1),并由上海市胸心外科临床质量控制中心通过上海市卫健委临床质控网络发布给各医院。该质控标准重点内容解读如下:①医院和承担科室:医院级别必须在二甲以上,必须具备必要支撑学科的支持,ECMO 技术必须在合格的 ICU 环境内实施。②从事 ECMO 工作的医护人员必须接受过各级各类专项培训,同时具备各种危重症基本技能。③必须结合 ECMO 工作实际建立必要的规章制度。本次督查重点检查知情同意书,ECMO 相关标准操作程序和相关应急预案的文本和知晓情况。④ECMO 设备条件必须具备 ECMO 基本设备并有维保记录,必须具备 ECMO 相关监测,必须具备相关其他基本生命支持技术条件。⑤现场督查内容,包括已签署的知情同意书,ECMO 记录单,ECMO 相关规章制度的应知应会和 ECMO 设备的维保记录等。该标准正式发布后,由上海市胸心外科临床质量控制中心邀请各医院相关专业专家进行了督查标准解读和说明。

1.4 临床质控督查范围的确立 经过与上海市卫健委质控办与各单位临床质量控制中心的协调。本次 ECMO 技术临床质控督查的范围定为由心血管外科牵头或心血管外科/重症医学科合作模式的医院 15 家纳入本次督查范围。而以急诊/重症医学/儿科重症为主的 5 家医院暂不纳入,但须参加督查前培训,将在下一年度临床督查时接受督查。另一 1 家医院过去 1 年未实施 ECMO,故本次督查也暂不纳入。

1.5 临床质量专项督查工作的现场检查 由来自上海各大医院心外科、心外科体外循环和重症医学科的共 20 位专家组成临床督查专家组,于 2018 年 11 月 22 日和 23 日对督查范围内 15 家医院进行了临床现场检查。

2 结果

2.1 临床质量总体情况 本次督查结果,15 家医院中有 8 家完全达到质控标准获得满分。而另 7 家医院存在程度不同的不足。结果发现,督查中发现各

上海市胸心外科临床质量控制中心 体外膜肺氧合（ECMO）技术质量控制检查标准 （2018 年 11 月） 一、开展单位资质及环境要求（30 分） （一）医院资质：二级甲等以上综合性医院（10 分，1 票否决） （二）具备科室配置：外科、麻醉科、重症医学科或综合/专科 ICU、放射科、超声科（心脏彩超）、检验科、血库（10 分） （三）应在 ICU 内开展 ECMO，必须具备 ICU 必须的监护仪、呼吸机、输液泵和消毒隔离条件（10 分） 二、人员资质（15 分） （一）具有上述相关专业中中级以上执业医师的医师（4 分） （二）必须具备熟练掌握 ECMO 系统性能、操作及故障排除的专业技术人员（4 分） （三）必须有 6 名以上重症监护专业护理人员（3 分） （四）必须具备掌握 RRT、纤支镜、呼吸机和超声技术的人员（4 分） 三、规章制度（18 分） （一）具有 ECMO 知情同意书（2 分） （二）具有 ECMO 操作管理规范（3 分） （三）具有 ECMO 记录单（3 分） （四）制定紧急情况下应急预案（如停电、停气、离心泵、氧合器、变温水箱失温）（2 分） 四、设施设备（28 分） （一）ECMO 必备设备（12 分） 1) 离心泵及相应配件（5 分） 2) 应急手柄装置（3 分） 3) 专用的离心泵可移动车架（1 分） 4) 变温水箱（1 分） 5) 氧合器装置：应具有单轴的氧合和氧合器接口（1 分） 6) 必备一次性耗材（套包及插管等），有固定的储存位置且分类放置。 上海市胸心外科临床质量控制中心制	储存环境整洁；（1 分） （二）监测：（4 分） 1) 有创血流动力学监测，SpO₂（1 分） 2) 获得血气检测报告不超过 15 分钟；（1 分） 3) 获得 ACT 检测结果不超过 10 分钟；获得 APTT 检测结果不超过 2 小时；（1 分） 4) 床边超声或床旁超声检查不超过 30 分钟（1 分） （三）配套设备（4 分） 1) 呼吸机（1 分） 2) RRT 设备（1 分） 3) 超声（心超和 B 超）（1 分） 4) 纤支镜（1 分） 五、临床操作（ECMO 系统管理 20 分） 1) ECMO 记录单内容：姓名、性别、年龄、诊断、建立日期、模式及通路、转速、流量、氧合器设置（Sweep/FiO₂）、SAO₂、SvO₂、引流管路、离心泵和氧合器检查记录、超滤记录、肝素用量及 ACT 检测、MAP/CVP；（15 分） 2) ECMO 建立后床边超声或 B 超检查及血管插管调整记录，建立至检查时间≥1 小时扣 1 分；（1 分） 3) 远端肢体灌注旁路检查及处理；（1 分） 4) 系统各部件位置合理、管路可固定；（1 分） 5) 血气检查；（1 分） 6) 定期检测血细胞比容、血小板数量并相应处理；（1 分） 7) 现场检查（5 分） 由评审专家对正在进行 ECMO 治疗的患者进行现场检查。（5 分） 问题 1：安装预充方法、时间 问题 2： 8) 加分项 （一）持有“中国体外循环专业技术合格证书”的体外循环专业人员参与 上海市胸心外科临床质量控制中心制	全程操作管理；（2 分） （二）ECMO 专项技术培训（2 分） （三）备有脑氧监测设备（2 分） （四）具备心排量监测（2 分） （五）具有胶体渗透压监测（2 分） 上海市胸心外科临床质量控制中心制
---	---	--

图 1 上海市 ECMO 技术质量控制检查标准

家医院开展数量相差较大,大都集中在综合性三甲医院,最多单位每年实施逾 50 例,最少仅 1 例。

2.2 ECMO 硬件设施 由于上海市整体医院建设基础设施完善,硬件设施总体情况良好。存在问题集中于部分 ICU 环境欠缺,不具备基本层流等有效消毒隔离条件。而 ECMO 设备某家医院仅有离心泵,缺乏其它必要设备,甚至没有高压空气供应管道或空气压缩机;较多医院仅有 1 台离心泵,其中 1 家主要用于平时心外科手术中,缺乏必要的应急抢救备用 ECMO 主机;多家医院缺 ECMO 运转期间必需的监测设备,如连续血氧饱和度监测仪和床旁活化凝血时间测定仪等;多家医院开展的病例较少,没有院内常规耗材备货,仅靠供应商临时送货不能保证 ECMO 的快速有效实施。

2.3 临床管理规范 本次督查发现部分单位在临床管理规范表现不佳。其主要问题在于:ECMO 一线管理人员对 ECMO 系统性能、操作及故障排除专业性或专业间合作欠缺;部分单位一线人员对 ECMO 系统各种基本报警设置还处于略知皮毛水平,形成临床安全隐患;部分单位无 ECMO 知情同意书模板,仅在病史记录里简单记录知情同意过程;ECMO 记录简单随意,缺漏重点记录内容问题突出;部分医院存在远端肢体灌注旁路无检查记录,尤其在开展成人外周径路的静脉-动脉(V-A)ECMO 时,未建立远端肢体灌注,也无流量、压力等监测记录;部分单位并未根据自身实际制订可操作性的临床常规,临床一线对常规制度规范应知应会程度不一。大多单位亟需 ECMO 理论与实践操作

培训,包括针对专业医生、技术人员、护理人员的外部培训和内部培训缺乏体系化。年病例数完成越多的医院在临床管理规范上越重视,已经形成了规范。

3 讨论

ECMO 技术作为一项具有高风险的体外循环生命支持技术,支持患者最终转归,ECMO 技术的应用规范性具有重要影响。当前,我国 ECMO 技术开展方兴未艾,年病例数呈快速增长趋势。在此背景下,对 ECMO 临床应用是否规范的问题,通过由各地卫健委主导临床质量控制体系进行督查是一个提高 ECMO 基础管理质量行之有效的方法。本次质控督查,上海市卫健委充分考虑到 ECMO 技术在上海的发展历史和现状,要求由胸心外科临床质量控制中心牵头,急诊/危重症等专业协同进行的模式为此项工作的落实确立了组织架构基础。

制订区域性 ECMO 技术临床质控标准,需要详细了解所在区域 ECMO 临床应用现状,需要了解应用 ECMO 主导学科、团队组成和培训情况;ECMO 应用场所的硬件条件和设备条件;实施 ECMO 遵循何种院内常规与制度。而作为临床质量控制督查,需要充分考虑 ECMO 技术本身针对的是极危重的呼吸与循环衰竭患者,督查的目标是 ECMO 规范性问题。因此,临床质控标准并不针对救治成活率等指标进行考核。正是基于上述主导思想,经过前期调研,制订了上海市 ECMO 技术临床质控标准。其内容涵盖了硬件设施、管理水平、基本技术和临场检查四大核心指标体系,明确了 ECMO 应在一定等级以

上的医院,具有必要学科支撑的规范的 ICU 条件实施;ECMO 技术实施必须具有 ECMO 基本设备和监测条件;必须因地制宜制订可操作性的制度规范与常规,ECMO 团队必须接受培训等重要核心内容。作为上海市首次 ECMO 技术专项质控督查,上述标准的设定并不高,但为今后进一步规范 ECMO 技术的健康进步形成了重要的指导性基础。

通过此次临床质量控制督查工作,发现了一系列管理问题。通过对这些问题的分析,充分结合上海市的医疗布局,整体医疗硬件建设水平和国家医疗中心城市的定位,有必要提出如下建议:

3.1 应规范 ECMO 技术准入医院标准 ECMO 技术应在二甲以上医院开展。而开展该项技术的医院必须具有完整的支撑学科。开展单位必须涵盖此项技术实施中必需的专业科室,如外科(心/血管外科)、麻醉科、重症医学科或综合/专科 ICU、放射科、超声科(心脏彩超)、检验科、血库等,齐全的专业科室是开展此项技术的必要保证。

3.2 应严格规范 ECMO 技术临床实施的硬件标准 基本 ECMO 设施设备的完善更是准入的必要条件,ECMO 基础设备和基础监测设备必须成为强制准入标准。应从医疗安全角度对必要监测设备,备用设备和备用耗材等关键问题进行规范。

3.3 应鼓励多学科合作建立 ECMO 团队 ECMO 技术临床实施过程拥有合作良好的多学科团队是保证 ECMO 基础质量的前提。国内外大量成功经验已经证明了多学科团队在 ECMO 技术应用中的价值。多学科团队并无单一固定模式,各医院应结合自身人员实际,根据团队主导模式建立适合自身院情的团队。在团队组成中,经过 ECMO 专项培训的体外循环专业人员应发挥重要作用。

3.4 应充分重视 ECMO 相关规章制度与常规的建立 ECMO 技术的管理风险较多,而规避风险的重要方法就是成熟可行的规章制度与常规。本次督查发现,年病例数越多的医院越重视规章制度的建立。其规章制度并不是照搬国外手册或兄弟单位的经

验。而是充分结合自身实际和所规范内容的最新进展,对诸如 V-A ECMO 如何避免肢体缺血,抗凝基础管理,呼吸治疗原则,镇静镇痛原则,患者转运流程等临床管理内容进行规范。这些规范的制订和执行依从性,保证了 ECMO 临床实施的基础质量。

3.5 应高度重视团队人员自我集体培训 目前国内各种 ECMO 培训项目对推动 ECMO 技术在国内的开展起到了积极作用。但本次督查过程中注意到,各医院虽然很积极的派人外出培训,但核心团队的自我培训不够。具体到 ECMO 支持患者管理过程中易出现因主要问题的处理团队意见不一致影响具体决策的现象发生。因此,ECMO 团队建设的重要内容是团队自我集体培训。此项工作不仅仅是将 ECMO 理论贯彻到每个员工,也是团队内容统一认识的重要手段。而作为学会建立跨学科和专业的 ECMO 技术培训体系将极大便利和推动 ECMO 区域性开展水平。

ECMO 技术临床质量专项督查将是个长期推进的过程。本次督查工作只是个开始,今后将与各兄弟学会与临床质量控制中心充分合作,从培训工作入手,推进上海多学科合作 ECMO 技术基础培训,提高上海 ECMO 技术临床应用的基础规范性,并将对已经发现的问题通过督查持续改进。

参考文献:

- [1] Jones-Akhtarekhavari J, Tribble TA, Zwischenberger JB. Developing an Extracorporeal Membrane Oxygenation Program[J]. Crit Care Clin, 2017, 33(4):767-775.
- [2] Na SJ, Chung CR, Choi HJ, et al. The effect of multidisciplinary extracorporeal membrane oxygenation team on clinical outcomes in patients with severe acute respiratory failure. Ann Intensive Care, 2018, 8(1): 31-41.
- [3] Dalia AA, Ortoleva J, Fiedler J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation is a team sport; institutional survival benefits of a formalized ECMO team. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2019, 33(4): 902-907.

(收稿日期:2019-06-11)

(修订日期:2019-06-13)

· 质控专题 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.04.05

体外循环中限制性输血策略的
质量控制与成效评价初探

张巧妮, 刘 刚, 刁晓林, 吉冰洋

[摘要]:目的 回顾总结阜外医院成人体外循环科限制性输血策略的质量控制工作,对初期成效进行评价。**方法** 阜外医院成人体外循环科自 2018 年 1 月 1 日起严格执行本院外科输血规范,同时建立“临床用血核查表”电子信息系统,并基于医院电子病历系统建立围体外循环期临床数据库,对患者输血及相关信息进行全面采集。分别纳入科室质控前与质控后的体外循环患者,对比两组患者输血情况与相关临床指标。**结果** 两组患者基线可比。与质控前相比,质控后围体外循环期红细胞输注率显著下降($P < 0.05$),院内死亡率与主要并发症发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 通过科室内部综合质量控制方法,体外循环中限制性输血策略的安全性及有效性得到初步证实。

[关键词]: 科室质量控制;心血管手术;输血;限制性输血策略

Study on the quality control implementation and effect of restrictive blood transfusion in extracorporeal circulation

Zhang Qiaoni, Liu Gang, Diao Xiaolin, Ji Bingyang

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

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

[Abstract]: Objective To summarize the experience of quality control of restrictive blood transfusion strategy in Adult Extracorporeal Circulation Department of Fuwai Hospital, and to evaluate the initial results. **Methods** Since January 1, 2018, the Adult Extracorporeal Circulation Department has strictly implemented the surgical blood transfusion guideline in our hospital. Meanwhile, we established an electronic information system of "clinical blood registration form" and a clinical database of cardiac surgery patients to comprehensively collect information. Patients with extracorporeal circulation before and after quality control were included. Blood transfusion and clinical outcomes were compared between the two groups. **Results** Baseline information was comparable between the two groups. Compared with information before quality control, transfusion rate in CPB was significantly reduced after quality control ($P < 0.05$), and there was no statistically significant difference in the incidence of in-hospital mortality and major complications ($P > 0.05$). **Conclusion** By means of integrated quality control, the safety and effectiveness of restrictive transfusion strategy in CPB has been preliminarily confirmed.

[Key words]: Quality control department; Cardiovascular surgery; Transfusion; Restrictive transfusion strategy

随着心脏外科诊疗技术的不断进步,心脏外科手术的质量控制逐渐成为人们关注的焦点。输血作为一个重要质量控制的指标不容忽视。由于心脏手术创伤大、时间长、需体外循环辅助等因素,用量显著高于其他外科手术,被称为“用血大户”。据美国胸外科数据库显示,每年心脏手术用血量占总用

血量的 10% ~ 15%, 心脏手术患者输血率接近 50%^[1]。虽然输血能提高红细胞比容、纠正贫血及改善组织氧代谢,但也可能导致传染病、过敏反应、溶血、急性肾损伤及肺损伤等不良反应^[2-3]。且接受输血的心脏手术患者死亡率、术后并发症发生率增加,住院时间延长,医疗费用增加^[4-5]。因此,近二十年来,对患者血液管理的要求越来越高^[1,6-7],输血也成为心脏外科临床质量评价的重要指标^[8-9]。多项研究表明,在死亡率及并发症发生率等方面,限制性输血策略并不劣于开放性输血策略,

作者单位: 100037 北京,中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院体外循环中心(张巧妮、刘刚、吉冰洋),信息中心(刁晓林)

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

并且节约血资源^[10-12]。但也有少数研究显示,限制性输血策略可能增加死亡率^[13]。二者孰优孰劣仍处于争论中。

阜外医院自 2014 年建立了临床用血三级管理制度,组建多学科血液管理团队,形成输血质控工作体系,制定节约用血操作规程。体外循环中心在完善体外循环新技术同时,严格执行《阜外医院外科血制品输入和血液保护实施指南(术中)》标准,采取了限制性输血策略,开展输血质量控制与评价工作,努力实现体外循环医师输血理念上的转变。现将本院成人体外循环科限制性输血策略的质量控制工作做一小结,并对初期成效进行评价。

1 资料与方法

1.1 质量控制方法 2018 年以前,本院体外循环科医师在临床实践中执行本院外科输血指南较为宽松,更多依据院内输血标准结合个人经验指导术中输血。自 2018 年 1 月 1 日起,本科严格遵循本院外科输血指南,即红细胞输注指征为:体外循环中血红蛋白浓度(hemoglobin, Hb) < 70 g/L; Hb 虽 < 70 g/L,但预计经超滤、停机时 Hb 可能 > 80 g/L,则体外循环中不输红细胞;输入机器余血和洗涤红细胞后, Hb 仍 < 80 g/L;高龄、大血管手术 Hb < 90 g/L。

同时建立“临床用血核查表”电子信息系统,依托手机终端术中实时登记关键变量,保证数据采集的便捷性与及时性。并基于医院电子病历系统,建

立围体外循环期临床数据库,对患者输血及相关信息进行完整采集。定期公示科室输血整体情况及医师个人输血情况,纳入绩效考评。

1.2 研究对象与分组 在建立的围体外循环期临床数据库中,分别选取科室输血质量控制前后的体外循环心血管手术患者,分为质控前组(手术时间 2017 年 1 月 1 日至 6 月 30 日)与质控后组(手术时间 2018 年 1 月 1 日至 6 月 30 日)。纳入标准:体外循环下成人心血管手术患者。排除标准:心脏移植、肺动脉内膜剥脱术患者。

1.3 临床资料采集 从围体外循环数据库中提取患者的术前基线数据、既往病史、术前检查化验值,以及术中相关临床数据、术后结局指标、术后检查化验值等。主要观察指标为体外循环中红细胞输血量及输血量、院内死亡率和并发症发生率。

1.4 统计学方法 采用 SAS 统计软件对数据进行处理。计量资料用平均数±标准差表示,组间比较采用 *t* 检验(正态)或 Wilcoxon 检验(非正态);计数资料用例数(%)表示,组间比较采用卡方检验; *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前基线资料 共纳入体外循环成人患者 4 694 名,其中质控前组 2 408 名,质控后组 2 286 名。两组患者在一般基本信息、术前化验、既往病史等方面差异均无统计学意义(*P* > 0.05),基线可比(见表 1)。

表 1 两组患者术前基线资料比较

项目	质控前组(n=2 408)	质控后组(n=2 286)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	54.43±12.68	54.65±12.85	0.292
男性[n(%)]	1 545(64.16)	1 485(64.96)	0.567
BMI(kg/m ²)	25.09±3.69	26.16±5.73	0.307
EuroSCORE	3.20±2.20	3.18±2.16	0.720
LVEF 值(%)	59.84±6.91	57.48±7.35	0.263
术前最后一次 Hb(g/L)	136.51±18.80	136.51±17.74	0.672
术前最后一次 HCT	0.41±0.05	0.41±0.05	0.066
术前最后一次 PLT(×10 ⁹ /L)	205.87±63.66	204.80±63.54	0.438
高血压病史[n(%)]	1 120(46.51)	1 020(44.66)	0.204
高脂血症史[n(%)]	1 341(55.69)	1 297(56.74)	0.470
糖尿病病史[n(%)]	456(18.94)	388(16.97)	0.080
慢阻肺病史[n(%)]	34(1.41)	29(1.27)	0.670
脑血管病史[n(%)]	207(8.60)	201(8.79)	0.811
肾功能不全病史[n(%)]	48(1.99)	56(2.45)	0.288
外周血管病史[n(%)]	92(3.82)	97(4.24)	0.462
吸烟史[n(%)]	968(40.97)	879(39.07)	0.188

注: BMI: body mass index, 体质量指数; EuroSCORE: European system for cardiac operative risk evaluation, 欧洲心血管手术危险因素评分系统; LVEF: left ventricular ejection fraction, 左室射血分数; HCT: hematocrit, 红细胞比容; PLT: platelet, 血小板计数。

2.2 输血率及输血量 相比于质控前,质控后患者体外循环中红细胞输注率由 21.26%下降至 13.56% ($P < 0.0001$),平均红细胞输注量无统计学差异。且术中(包括麻醉)红细胞、术后红细胞、术后血浆、术后血小板输注率均未增加(见表 2)。

2.3 术中及术后结局指标 两组患者的术后院内死亡率和并发症均无统计学差异($P > 0.05$)。质控后组的转机时长($P = 0.029$)和手术时长($P < 0.0001$)增加,其余结局指标差异无统计学意义(见表 3)。

3 讨论

传统观念认为,围术期输血可有效提高 Hb 水平,增加组织氧供。但当前医疗机构血液资源日益紧张,且输血相关不良反应时有发生,很多证据显示输血和心脏术后死亡率、相关并发症发生率等有独立相关关系^[4-5,14],合理规范化输血显得越来越重要。自 2018 年 1 月 1 日开始,本科开展了输血质量控制与评价工作,积极采取限制性输血策略,严格遵循本院外科血制品输入指南,从输血理念上实现转变。

表 2 两组患者输血率及输血量比较

项目	质控前组(n=2 408)	质控后组(n=2 286)	P 值
术中			
体外循环红细胞输注率[n(%)]	512(21.26)	310(13.56)	<0.0001
体外循环红细胞输注量(U)	3.60±1.66	3.56±1.74	0.699
术中红细胞输注率[n(%)]	925(38.41)	743(32.50)	<0.0001
术后			
红细胞输注率[n(%)]	735(30.52)	604(26.42)	0.002
血浆输注率[n(%)]	552(22.92)	306(13.39)	<0.0001
血小板输注率[n(%)]	273(11.34)	245(10.72)	0.498

表 3 两组患者术中及术后结局指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	质控前组(n=2 408)	质控后组(n=2 286)	P 值
术中			
最低鼻温(℃)	31.90±8.06	31.49±2.61	0.106
转机时长(min)	111.15±57.17	116.75±107.99	0.029
手术时长(min)	304.87±93.08	317.19±96.59	<0.0001
术后			
ICU 时间(d)	3.46±3.91	3.87±7.85	0.846
24 h 尿量(ml)	2 431.42±794.02	2 358.29±783.72	0.091
住院天数(d)	16.57±9.14	16.44±12.50	0.143
住院总费用(万元)	13.22±8.42	13.69±9.34	0.051
第一次 Hb(g/L)	108.67±15.37	108.57±15.15	0.752
第一次 HCT	0.32±0.04	0.32±0.04	0.823
第一次 PLT($\times 10^9$)	123.13±43.28	123.69±43.31	0.605
院内死亡[n(%)]	23(0.96)	16(0.70)	0.336
术后清创[n(%)]	12(0.50)	10(0.44)	0.760
床旁血滤[n(%)]	32(1.33)	38(1.66)	0.346
二次开胸[n(%)]	58(3.63)	40(2.50)	0.065
急性肾损伤[n(%)]	136(8.50)	113(7.06)	0.129
机械通气>48 h[n(%)]	181(7.52)	184(8.05)	0.496
胸腔引流量>1 000 ml[n(%)]	66(2.74)	48(2.10)	0.154
脑血管意外[n(%)]	12(0.50)	14(0.61)	0.599
围术期心梗[n(%)]	20(0.83)	9(0.39)	0.056
再次 ICU[n(%)]	17(0.71)	18(0.79)	0.746

由于体外循环过程中持续消耗血小板、凝血因子等,故体外循环中通常不予输注血浆、血小板和冷沉淀,主要关注的是体外循环中红细胞输注率及输注量的变化。经过 6 个月的科室质量控制,体外循环中红细胞输注率显著下降,由质控前的 21.26% 下降至 13.56%,红细胞总用量减少约 700 U,很大程度上节约了血资源。在体外循环红细胞输注率明显下降的情况下,观察到手术中其他环节(主要是麻醉科)的红细胞输注率亦下降,即体外循环严格执行限制性输血策略后并未引起体外循环后至手术结束前这一阶段的输血率增加。同样,术后恢复室及病房输血也未增加,其中红细胞及血浆输注率甚至下降。所以,体外循环中红细胞输注率下降未导致后续环节输血增加。但每名输血患者的红细胞平均用量无明显变化,表明严格执行限制性输血策略针对的是“是否输血”的问题,而对“输多少”的问题并未产生明显影响。

从结果可以看出,经过质控后,院内死亡率及主要并发症发生率均无统计学差异,可以认为严格执行限制性输血策略,对患者预后并未产生不利影响,但可显著减少红细胞使用量,节约社会公共资源。体外循环转机时长及手术时长出现少量增加,考虑新增加的年轻外科独立术者,可能是造成转机时长和手术时长增加的原因。另外,影响转机时长和手术时长的因素较多,这提示后续需要按术种分类并做匹配来进行分层分析,去除相关混杂因素,比较同种手术下的输血质控成效。

本研究存在的局限性:①本研究只是单一医院科室的限制性输血策略的初步质量控制工作,不够全面深入,将以此为切入点,为更多的质控工作提供基础。②限制性输血策略主要依据 Hb 浓度这一指标,Hb 主要针对机体氧供,能增加临床可操作性,但不能满足复杂心脏手术患者全部输血指征要求。③不同病种间或特殊高风险患者的输血阈值不应采取统一标准,需要更多的研究结果来支持制定更加细化的质控方案。④此质控主要针对体外循环单一环节,但输血工作的整体改善实际上依靠多科室多环节的紧密协作,所以应通过整个围术期输血管理的改进来获取更大的临床效益。

4 小 结

通过科室内部综合质量控制工作,体外循环中限制性输血策略安全且有效,体外循环输血率显著下降,而临床结局无变化,有效节约血液资源。今后需通过此围体外循环期数据库,进行不同层面的深入研究,寻找更多可靠的科室质控指标,为将来更全

面的科室质控工作提供基础。

参考文献:

- [1] Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, *et al*. 2011 update to the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(3): 944-982.
- [2] Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, *et al*. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment[J]. *Lancet*, 2016, 388(10061): 2825-2836.
- [3] Carson JL, Triulzi DJ, Ness PM. Indications for and adverse effects of red-cell transfusion[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13): 1261-1272.
- [4] Yu PJ, Cassiere HA, Dellis SL, *et al*. Dose-dependent effects of intraoperative low volume red blood cell transfusions on postoperative outcomes in cardiac surgery patients[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(6): 1545-1549.
- [5] Paone G, Likosky DS, Brewer R, *et al*. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97(1): 87-93.
- [6] LaPar DJ, Crosby IK, Ailawadi G, *et al*. Blood product conservation is associated with improved outcomes and reduced costs after cardiac surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145(3): 796-803.
- [7] Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anesthesiology (EACTA), Boer C, Meesters MI, *et al*. 2017 EACTS/EACTA guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(1): 88-120.
- [8] Shander AS, Goodnough LT. Blood transfusion as a quality indicator in cardiac surgery[J]. *JAMA*, 2010, 304(14): 1610-1611.
- [9] Coulson TG, Mullany DV, Reid CM, *et al*. Measuring the quality of perioperative care in cardiac surgery[J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2017, 3(1): 11-19.
- [10] Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, *et al*. Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(22): 2133-2144.
- [11] Chen QH, Wang HL, Liu L, *et al*. Effects of restrictive red blood cell transfusion on the prognoses of adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 142.
- [12] Shehata N, Mistry N, da Costa BR, *et al*. Restrictive compared with liberal red cell transfusion strategies in cardiac surgery: a meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(13): 1081-1088.
- [13] Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, *et al*. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(11): 997-1008.
- [14] Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, *et al*. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2010, 304(14): 1559-1567.

(收稿日期:2019-06-13)

(修订日期:2019-06-26)

· 质控专题 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.04.06

del Nido 心脏停搏液在成人心脏外科 临床实践和应用常规的制订

时 慧, 刘超启, 赵 惠, 陈洪松, 罗海燕, 戚晓敏, 俞章盛, 李 欣, 王春生

[摘要]:目的 探索 del Nido 停搏液在单中心成人外科临床应用常规的形成思路和过程,并形成临床应用规范。**方法** 借鉴 del Nido 停搏液较成熟的婴幼儿心肌保护灌注方法,结合成人心脏外科临床特点和发展方向,验证其在成人外科使用单次灌注或长时间间隔重复灌注方法的安全性,并通过其不同手术方法与经典 Buckberg 4:1 含血停搏液心肌保护方法的心肌保护效果进行系列历史对照配对研究。探索 del Nido 停搏液在不同类别成人外科手术中的灌注方法和需要重复灌注时限等。并据此持续制定与修订使用常规。**结果** 对于常规心脏手术和复杂长时间心脏手术,临床 del Nido 停搏液使用得当其心肌保护效果与经典心肌保护停搏液相近,非高危心脏手术在主动脉阻断 90 min 内 del Nido 停搏液单次灌注心肌保护效果满意,首次灌注剂量和方法与婴幼儿使用方法相同。但针对高危患者及长时间手术重症患者结合 del Nido 停搏液特点和临床证据建立个体化规范。**结论** del Nido 停搏液在成人外科手术中安全有效,其效果确切,可以保证临床心肌保护安全。且其使用方法更简便,单次灌注及长时间间隔重复灌注的优点极大便利了心血管外科的手术,从而受到心外科团队的普遍欢迎。针对不同病种和患者病情不同,基于 del Nido 停搏液的优点与特点,拟定个体化的综合心肌保护使用常规对于提高临床心肌保护工作质量具有重要意义。

[关键词]: del Nido 停搏液;灌注方法;剂量;心肌保护;使用常规

Routine application and formulation of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery

Shi Hui, Liu Chaoqi, Zhao Hui, Chen Hongsong, Luo Haiyan, Qi Xiaomin, Yu Zhangsheng, Li Xin, Wang Chunsheng

Department of Cardiac Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Qi Xiaomin, Email: qi.xiaomin@zs-hospital.sh.cn

[Abstract]: Objective To summarize the experience of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery in a single center and to formulate the application profile. **Methods** Following the mature myocardial protective perfusion methods in infants with del Nido cardioplegia, combined with the clinical characteristics and development direction of adult cardiac surgery, safety of a single dose and the redosing interval procedure of del Nido cardioplegia in adults was evaluated. A series of studies were performed by comparing del Nido cardioplegia and classical Buckberg 4:1 blood-containing cardioplegia in different surgical patients. **Results** For routine and complex long-duration cardiac operations, del Nido cardioplegia offered the same myocardial protective effects as classical cardioplegia. Myocardial protection with single dose of del Nido cardioplegia solution lasted for 90 minutes in non-high-risk adults with similar initial dose and dosing method as those of infants. Protocols were established for high-risk patients and complex surgical cases with use of del Nido cardioplegia according to clinical evidence. **Conclusion** del Nido cardioplegia is safe and effective for adult cardiac surgery with satisfactory myocardial protection. The advantage of the single dose and long interval reperfusion could facilitate cardiac operations. However, it is important to formulate individualized comprehensive myocardial protection following protocols to improve the quality of clinical myocardial protection.

[Key words]: del Nido cardioplegia; Perfusion method; Dosage; Myocardial protection; Routine application

基金项目: 中山医院青年基金(2018ZSQN19)

作者单位: 200032 上海,复旦大学附属中山医院心外科(时 慧、刘超启、赵 惠、陈洪松、罗海燕、戚晓敏、李 欣、王春生); 200240 上海,上海交大-耶鲁大学生物统计与数据科学联合中心(俞章盛)

通讯作者: 戚晓敏, Email: qi.xiaomin@zs-hospital.sh.cn

心肌保护的话题伴随着心外科的发展已经经历了几十年。在心肌保护的研究与临床实践发展历程中,一系列里程碑意义的成果,如低温、高钾去极化停搏、心室引流、St.Thomas 系列晶体停搏液、以 4:1 含血停搏液及多种灌注方法为核心的系统性 Buckberg 含血停搏理念和 Brettschneider 液(Custodial-HTK 液[®])以及顺行加逆行灌注等均组合成为临床心肌保护的基础方法。心肌保护整体理论体系的建立和临床实践方法的成熟与进展保证了临床心脏手术安全和技术持续发展。近年来,成人心脏外科手术微创化趋势明显加速,疑难复杂术式诸如大血管手术等都对心肌保护基本方法提出了新的要求^[1-2]。如何在保证安全前提下,延长停搏液灌注间隔时间,甚至在单次停搏液灌注下完成心脏手术,同时降低心脏停搏液费用成为成人心脏外科心肌保护追求的目标。del Nido 心脏停搏液是由美国著名小儿心脏外科医生 Pedro del Nido 研究团队在上世纪 90 年代研发形成的仿细胞外液基础配方,后经不断研发,最终形成 del Nido 心脏停搏液^[3]。该配方因其仅需单次灌注,且心肌保护效果满意,因而在婴幼儿心肌保护领域获得很大成功,在世界小儿先天性心脏病领域的应用不断普及。近年来,该心脏停搏液在成人心外科也开始应用,获得了初步的应用经验及满意评价^[4-5]。但与其明显的临床优势相伴的是应用于成人心外科具体实践方法共识的缺乏。因此,目前国际上尝试使用该心脏停搏液的单位多以小儿的应用方法为蓝本摸索成人的使用方法。上海中山医院心外科自 2016 年开始追踪该心脏停搏液在成人心外科应用的相关临床进展,于 2017 年 5 月开始临床尝试应用该心脏停搏液,并于 2018 年 1 月开始针对所有成人心脏外科手术全面应用,截至本文撰写时已经临床应用病例逾 7 000 例。本着科学与谨慎的原则,本文系统介绍复旦大学附属中山医院 del Nido 停搏液在成人心外科临床应用常规的形成思路和过程,供同道指正和借鉴。

1 del Nido 停搏液在成人心外科临床应用常规形成思路与过程

1.1 成人心外科发展对心肌保护策略的需求发展分析 综合国内外近年来成人心脏外科的发展方向可以看出,国内外心脏外科微创化趋势已经日益明显^[6-7],国内已经有越来越多的中心可在不同微创切口与胸腔镜辅助等微创方法下完成心脏瓣膜手术,由于其切口小,操作界面深,在保证心肌保护安

全前提下,心脏停搏液如能单次灌注势必可大大减少反复多次灌注含血心脏停搏液对手术过程的干扰^[8]。同时,疑难复杂手术如主动脉根部手术及主动脉弓全弓置换术等手术随着技术的普及,开展例数逐年上升,该手术时间较长,如能延长心脏停搏液重复灌注间隔时间也将便利手术的流畅开展,同时也可减少以往主动脉根部操作时因心肌保护目的插停搏液逆灌管的需求^[1]。同时,成人心外科再次手术,多次手术病例日益增多,其主动脉根部暴露困难,如能单次灌注心脏停搏液将极大便利此类手术的安全开展。因此,从心肌保护要求角度:成人心外科微创手术、疑难复杂长时间手术、再次手术这三类患者将是心脏停搏液单次灌注或长时间间隔复灌方法的主要受益对象。

1.2 成人心外科应用心脏停搏液单次灌注或长时间间隔复灌方法主要存在风险分析和对实践应用方法的影响 心脏停搏液单次灌注或者长时间间隔重复灌注在小儿先天性心脏病外科已经是较通行的方法之一,但小儿未成熟心肌生理特点以及小儿冠脉系统无冠脉粥样硬化等病变特点决定不能机械地把小儿的心肌保护策略照搬到成人心外科^[9]。如果在成人心脏外科应用停搏液单次灌注或者长时间间隔重复灌注,需要回答以下问题:①单次灌注在多长时间或重复灌注时间间隔在多长时间,心肌保护效果是安全的?②上述“安全时间”针对低危患者与合并冠脉狭窄,心室肥厚或心肌受损的高危患者是否有所不同?③如果使用单次灌注策略,以往采用的 Buckberg 4:1 含血心脏停搏液整体心肌保护策略中的开放前终末温血灌注等经典方法存在一定理论冲突是否还有应用的必要或者调整?因此,以上三个关键问题是决定心脏停搏液单次灌注或长时间间隔复灌方法安全性的核心问题,也是制订停搏液灌注常规的基础内容和个体化应用方法时必须明确的问题。

1.3 对成人心脏外科单次灌注的尝试经验与相关进展追踪 上海中山医院是一家成人综合性教学医院,心脏外科年均手术量近 5 000 例,覆盖所有成人心脏外科手术种类,其中瓣膜外科病例数和微创比例,大血管外科病例数等指标均居国内前列。因此对心脏停搏液单次灌注或长时间间隔复灌方法的需求也更加强烈。长期以来,严格遵循 4:1 含血停搏液的 Buckberg 心肌保护策略保证了手术安全。以往少量使用 Brettschneider 液(Custodial-HTK 液[®]),其心肌保护效果满意,但价格昂贵且不被上海医保支付等问题使得临床应用非常有限。从 2016 年开

始,陆续追踪到来自北美较知名心脏中心发表的文献报告 del Nido 停搏液在成人心外科的应用^[10-12]。由于该停搏液在上海业界并不陌生,如上海儿童医学中心等单位已在小儿心脏外科应用了多年,经验成熟^[13]。其高钾去极化停搏与大剂量利多卡因超极化保护作用辅以大剂量镁离子的钙拮抗作用具有显著的理论优势^[14],而且药物组合均采用常用药使其价格便宜。但将其用于成人心外科,由于其单次灌注特点与传统心肌保护理念“灌的多灌的频繁就好”的理念冲突使得大家心存疑虑而处于观望状态。而 2017 年由美国胸外科学会(American Association for Thoracic Surgery, AATS)组织的当年 Mitral valve conclave 会议和随后的 AATS 年会数家北美大中心有关 del Nido 停搏液的应用尝试初步报告激发了本院心外科团队的信心。经过短时间评估配制方法、灌注管道修正和价格等可行性因素,本院心外科团队决定开始尝试。因此,在 2017 年 5 月,在心外科两个外科组首先开始对单纯瓣膜手术患者尝试应用该停搏液。初步尝试的平稳过程和文献报告一致坚定了信心,此后即开始摸索本院相关常规的建立。

1.4 del Nido 停搏液配方和灌注管道常规 根据文献和 Pedro del Nido 医生本人的确认,本院 del Nido 停搏液配方见表 1。与血液按照晶体:血=4:1 混合后终末离子和药物浓度见表 2。

表 1 上海中山医院 del Nido 停搏液配方 (ml)

临床使用药物	剂量
醋酸根复方电解质注射液	500
10%氯化钾	10
25%硫酸镁	4
5%碳酸氢钠	11
2%利多卡因	3.25
20%甘露醇	8.15

表 2 上海中山医院 del Nido 停搏液 4:1 混合血液后灌注终末离子和药物浓度

离子或药物	浓度
Na ⁺ (mmol/L)	150
Cl ⁻ (mmol/L)	132
K ⁺ (mmol/L)	24
Mg ²⁺ (mmol/L)	6
Ca ²⁺ (mmol/L)	0.4
利多卡因 (mg/L)	140
甘露醇 (g/L)	2.6

本院常规是心脏停搏液灌注管血液和晶体灌注

通路泵管压在一个滚压泵内完成混合;而大血管手术及主动脉根部手术,常在近端吻合完成后需要灌注停搏液或血液进行压力测试;以及主动脉阻断开放后通过停搏液灌注通路倒吸实现主动脉根部排气,根据上述三种临床情况,为了减轻体外循环专业人员负担,设计了“双交叉”式 del Nido 停搏液灌注管路,其中混合泵管晶体路直径 1/4 英寸,血液路直径 1/8 英寸,通过不同位置管道钳或管道夹关闭,实现上述三目标。此管道设计已获国家专利,心肌保护液灌注装置,专利公开号:CN108371732A。

1.5 关于 del Nido 停搏液单次灌注安全时限的探索 本院心外科团队通过初步尝试后,迫切需要回答一个问题,文献中关于成人心外科应用 del Nido 单次灌注安全时限并无统一答案,但基本认为在 60~90 min 内单次灌注安全^[15-16]。团队需要通过临床研究回答一个问题,即阻断时间 60~90 min 内,应用 del Nido 单次灌注是否等效(或者非劣于)传统 4:1 Buckberg 法。本院常规开放瓣膜手术单瓣手术(成形/换瓣)阻断时间基本在 30 min 左右,而且患者病因不同等原因造成患者异质性较大。为了保证临床研究对象各项研究基线背景相对一致,研究选取了患者手术风险评估为“低危”的微创心脏瓣膜手术,含右胸小切口胸腔镜辅助二尖瓣及三尖瓣手术和胸骨上段 L 形小切口行主动脉瓣手术,拟在同手术组进行两种心肌保护方法的前瞻性随机对照研究。但有趣的是此项研究开展不久,所有参与的外科组均坚持使用 del Nido 液单次灌注而拒绝被随机入传统对照组。因此,在专业统计团队的指导下,调取同手术组同年度同类手术病例,把研究方法调整为历史配对研究。自 2017 年 6 月至 2017 年 12 月的病例作为 del Nido 实验组而同年 1~5 月的同手术组病例资料作为历史配对对象。经过严格配对和统计分析,发现 del Nido 组的自动复跳率为 97.4%(传统对照组 80.9%),而以术后心肌肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)浓度为心肌损伤指标,发现在 90 min 内,研究组 del Nido 停搏液单次灌注和对照传统 4:1 组具有相同的心肌保护效果。其初步结果见图 1。甚至 del Nido 停搏液随着阻断时间延长还表现出一定优势,这还需要更大样本的进一步验证。基于此研究结果,本院 del Nido 停搏液灌注常规制订为:对于低危心脏手术患者(无严重冠脉狭窄,心肌肥厚及心肌受损等),del Nido 停搏液单次灌注安全时限为 90 min,当阻断时间到达 60 min 时,需提醒外科医生预估主动脉阻断时间是否会超过 90 min。若阻断超过 90 min,需重复灌注一次。

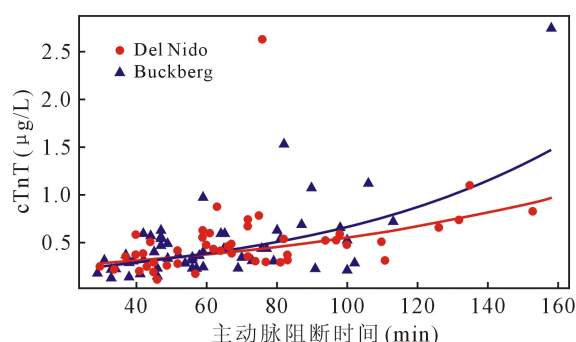


图1 微创外科应用 del Nido 液与对照组术后 cTnT

1.6 关于 del Nido 停搏液灌注剂量的探索 从小儿先天性心脏病 del Nido 停搏液的使用方法中,普遍采用的与血液混合后是单次灌注 20 ml/kg,患者体重>50 kg,灌注总量不超过 1 L 的通行做法。从 del Nido 停搏液研发团队对于为何总量不超过 1 L 的解释是小儿患者灌注量超过 1 L 并不提供更多的保护效果,还可能造成复跳延迟^[3]。该现象在成人患者应用中也有报告^[17]。本院在 del Nido 停搏液的早期使用过程中发现,患者心脏在主动脉阻断钳开放后虽然自动复跳率高,但复跳时间要长于传统 4:1 含血停搏液。而且这种复跳时间与灌注剂量和是否重复灌注有一定相关性。虽然这样的复跳时间延长并不影响整体心肌保护的实验室指标,临床也发现此时心肌柔软干燥并无肉眼可见的损伤迹象,但给外科医生带来一系列“不跳”的困扰。因此,需要明确三个问题:①首剂最大量 1 L 剂量如果再大是否能够提供更好的心肌保护?②需要重复灌注时候的剂量是否类似传统 4:1 一样是 10 ml/kg?③开放前温血灌注是否像传统 4:1 一样可以提供更多的保护?本院团队通过对阻断时间>100 min 的常规心脏瓣膜病手术病例仍然设计实施了倾向评分分配研究,发现:对于体重大于 50 kg 的患者,如果不存在停搏液灌注时漏出,首剂剂量 1 L 可提供 90 min 内足够的心肌保护,且保护效果其心脏自动复跳率优于传统 4:1。加大首剂剂量并没提供更多的保护效果,并可造成复跳时间延长,阻断时间超过 90 min 需要再次灌注剂量 300 ml 即可,灌更多也不产生更好的保护效果。各项心肌保护临床指标和生化指标显示 del Nido 停搏液和传统 4:1 并无显著差异,并与是否采用开放前温血灌注,及开放前温血灌注与不同停搏液的交互作用无关,此研究报告目前待发表。正是基于此研究结果。本院 del Nido 停搏液灌注常规中剂量确定为:首剂如无漏出,剂量

20 mg/kg,总量不超过 1 L。如预计阻断时间小于 30 min,首剂剂量减半(即心脏完全停跳后,追加 300 ml)。若预估阻断时间超过 90 min 建议 60~70 min 之间重复灌注剂量 300 ml。无需开放前温血灌注。而主动脉阻断期间仅在出现室性心电活动时追加停搏液灌注 300 ml。并结合本院麻醉科相关总结,对于复跳延迟患者给与肾上腺素 10 μg 加速复跳并必要时加用临时起搏。由于本院心脏瓣膜手术阻断时间很少超过 150 min,样本量不足,所以目前对于是否需要第三次重复灌注没有任何依据供常规参考,因此,本院常规对此情况不做规定,由临床现场决定。

1.7 逐步扩大 del Nido 停搏液使用范围对停搏液应用常规的补充 正是基于上述一系列临床总结和研究,本院心外科对 del Nido 停搏液建立了更大的信任,同时基于对高危患者停搏液单次灌注的谨慎态度,对四类主要高危手术患者也开始实践该停搏液。即冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)、主动脉夹层全弓替换术、复杂升主动脉根部手术、心肌肥厚患者和心肌受损患者。通过临床观察发现,体外循环下心脏停跳 CABG 患者常规停搏液顺行+逆行+桥灌的传统灌注通路组合是心肌保护的核心,即“停搏液分布均匀”,与采用何种停搏液差异不大。由于 CABG 过程中是根据实际手术进程较频繁灌注停搏液,因此,对 CABG 患者本院仅规定首剂 1 L,如停搏效果不佳可追加至电机械活动彻底停止。要求保证“顺灌+逆灌+桥灌”的停搏液灌注通路,而对再次灌注剂量不做硬性规定。对于主动脉夹层全弓替换术和复杂升主动脉根部手术,本团队的研究并未发现 del Nido 停搏液心肌保护临床和生化指标优于传统 4:1,但长时间间隔的灌注大大提高了外科手术过程的流畅性。本院常规要求保证首次灌注 1 L 并确切灌注到心肌内,有任何不确定因素时,右冠灌 200~300 ml。在主动脉根部近端吻合完成后,采用停搏液快灌法 300 ml 复灌同时完成主动脉根部压力测试。对于心肌肥厚和心肌受损/心功能差患者,经验性首次灌注剂量 1.2 L,并要求缩短停搏液复灌间隔时间至 60 min,此项研究目前正在进行中。

2 del Nido 停搏液成人心脏手术临床应用常规

本着科学与谨慎的态度,正是从微创手术过渡到常规手术,从常规手术延展到疑难复杂重症手术,本院心外科团队在半年时间内对 del Nido 心脏停搏液建立了充分的信任,并于 2018 年 1 月后所有心外

科手术组对所有患者均使用该停搏液。虽然这种值得欣慰的信任使团队无法开展前瞻性随机对照研究去和传统心肌保护方法进行比较。但在统计团队的积极参与和严格把控下,得以就一些心肌保护关键性临床问题有了初步的答案,最终形成了“上海中山医院 del Nido 停搏液灌注常规”。具体如下:

2.1 del Nido 停搏液配置和管道设计 前文已介绍,不赘述。

2.2 高危患者界定 存在冠脉粥样硬化等原因导致冠脉狭窄、主动脉夹层等病变累及冠脉、心肌肥厚、心肌受损/心功能差,及其他任何临床考虑的心肌保护相关高危因素。

2.3 停搏液基础灌注方法

2.3.1 按照 4(晶体):1(血)配比将晶体与氧合器血液混合。

2.3.2 停搏液基础灌注量 体重 >50 kg,总量 1 L;体重 <50 kg,按照 20 ml/kg 灌注总量(所有灌注剂量均为血与晶液体混合后剂量)。如阻断时间 <30 min,首剂剂量减半,即心脏完全停跳后,追加 300 ml 即可。

2.3.3 停搏液单次灌注维持时间和复灌剂量 对于非高危患者,单次灌注可维持 90 min,体外循环应在首次灌注停止后 60 min 提醒术者。如需停搏液再次灌注,常规灌注剂量 300 ml。主动脉阻断期间出现室性心电活动时需要再次灌注停搏液 300 ml 至电机械活动停止。同时积极寻找并处理出现室性心电活动原因。

2.3.4 停搏液灌注路径 主动脉阻断后顺行或逆行切开左右冠分别灌注或顺灌+逆灌行单次灌注。如顺灌+逆灌,停搏液总量分配比为顺灌:逆灌 $\approx 8:2$ 。

2.3.5 停搏液灌注温度 8~12℃。

2.3.6 灌注流量压力 停搏液灌注流量 ≈ 400 ml/min,保持管路测压顺灌 220~250 mm Hg。如联合采用逆灌,应维持停搏液灌注流量至逆灌管台上测压压力不超过 45 mm Hg。如压力低于 20 mm Hg 或过高,应提醒术者调整逆灌管位置。

2.3.7 主动脉开放 开放前无需为心肌保护目的实施温血灌注,主动脉开放后如出现复跳延迟或节律缓慢,排除冠脉血流问题后可给予肾上腺素 10 μ g 提高心肌兴奋性,必要时加用临时起搏。

2.4 高危患者停搏液灌注要求。

2.4.1 体外循环心脏停跳 CABG 患者,停搏液灌注路径应顺灌+逆灌+桥灌。首剂同基础方法。

2.4.2 心肌肥厚患者停搏液灌注流量 450 ml/min,维持停搏液灌注泵压 ≈ 250 mm Hg。

2.4.3 心肌受损/心功能差患者,停搏液首剂为 1.2

L,并缩短停搏液灌注间隔时间至 60 min。

2.4.4 升主动脉根部手术(含复杂主动脉瓣手术)和主动脉夹层全弓手术患者,首次灌注 1 L 且确切灌注到心肌内,有任何不确定因素时,右冠加灌 200~300 ml。在主动脉根部近端吻合完成后,采用停搏液快灌法 300 ml 复灌同时完成主动脉根部压力测试。

2.5 del Nido 停搏液晶体负荷 可通过停搏液灌注完成后快速超滤消除。应及时监测血气分析以尽早纠正电解质平衡,特别是高钾和低钙现象。钾离子浓度 6.0 mmol/L 以下无需处理。大于 6.0 mmol/L 可给予适量胰岛素。钙离子浓度低于 1.0 mmol/L 可适量补充氯化钙,补充时机应在主动脉阻断开放前或开放 5 min 之后。

3 总结

与传统心脏停搏液相比,del Nido 心脏停搏液由于心肌保护效果确切和单次灌注的特点具有很大心肌保护优势,多年来在小儿心脏外科获得巨大成功。近年来将其用于成人心脏外科已经有了初步的经验,但具体如何使用还缺乏详细共识。本院心外科团队本着科学和谨慎的态度在 del Nido 停搏液临床应用,就一些关键性心肌保护问题进行了系列研究得以形成相对完整的初步常规,并在不断优化和完善。但仍有一系列问题需要通过临床研究去解答,如单次灌注或长时间间隔灌注对左右心保护的差异及是否要重新评估,心包内是否放冰屑的问题等。本团队非常欢迎国内外同道就 del Nido 停搏液的相关问题开展合作研究。

参考文献:

- [1] Viana FF, Shi WY, Hayward PA, *et al*. Custodiol versus blood cardioplegia in complex cardiac operations: an australian experience[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 43(3): 526-531.
- [2] De Palo M, Guida P, Mastro F, *et al*. Myocardial protection during minimally invasive cardiac surgery through right mini-thoracotomy[J]. *Perfusion*, 2017, 32(3): 245-252.
- [3] Matte GS, del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at boston children's hospital[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2012, 44(3): 98-103.
- [4] Valooran GJ, Nair SK, Chandrasekharan K, *et al*. Del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery—scopes and concerns[J]. *Perfusion*, 2016, 31(1): 6-14.
- [5] Ota T, Yerebakan H, Neely RC, *et al*. Short-term outcomes in adult cardiac surgery in the use of del Nido cardioplegia solution[J]. *Perfusion*, 2016, 31(1): 27-33.

(转第 214 页)

· 质控专题 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.04.07

多中心同质化医疗质量管理在体外循环科中的应用

陈 瑾, 刘 燕, 刘俊琰

[摘要]:目的 总结多中心同质化医疗质量管理在武汉亚洲心脏病医院(亚心)体外循环科的应用,探讨这种管理模式的可行性,为进一步实施和推广提供借鉴与参考。**方法** 回顾亚心建立多个医疗中心,体外循环科的管理模式与方法,分析 2016 年至 2018 年多中心管理模式下心脏外科手术的死亡率、并发症发生率等。**结果** 心脏外科手术死亡率呈逐年下降趋势,与亚心相比较,三家分中心整体死亡率与并发症均控制在合理范围。无体外循环直接相关患者死亡、致残不良事件发生。**结论** 多中心同质化医疗质量管理模式在体外循环科的成功应用,对医疗集团多中心的学科建设具有借鉴意义。

[关键词]: 体外循环;多中心;同质化管理;医疗质量

Application of homogeneous medical quality management in cardiopulmonary bypass in multiple centers

Chen Jin, Liu Yan, Liu Junyan

Department of Cardiopulmonary Bypass, Wuhan Asian Heart Hospital, Hubei, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Liu Yan Email:liuywh@aliyun.com

[Abstract]: Objective To summarize the application of multi-center homogeneous medical quality management in Cardiopulmonary Bypass Department of Wuhan Asian Cardiology Hospital, and to discuss the feasibility of this management model, so as to provide reference for further implementation and popularization. **Methods** This paper reviewed the management mode and method of Cardiopulmonary Bypass Department in Wuhan Asian Cardiology Hospital, and analyzed the mortality and complications of cardiac surgery under multi-center management in 2016–2018. **Results** The mortality rate of cardiac surgery decreased year by year. Compared with Wuhan Asian Heart Hospital, the overall mortality and complications of the three centers were controlled in a reasonable range. No cardiopulmonary bypass was directly related to the death of patients and the occurrence of adverse events of disability. **Conclusion** The successful application of multi-center homogeneous medical quality management model in Cardiopulmonary Bypass Department is of reference significance to the multi-center discipline construction of medical group.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Multi-center; Homogeneous management; Medical quality

随着我国经济的发展,广大人民的自我保健和治病求医意识日益增强,大众对于优质医疗服务的需求量大大增加^[1]。然而优质医疗一直都是稀缺资源,在医院发展过程中,为了迅速扩大优质医疗资源的应用范围,多中心建设是一条有效途径^[2]。在此过程中,标准化质量管理对于保证医疗服务质量有着不可替代的作用。然而,关于此类管理经验的相关报道较为少见,武汉亚洲心脏病医院(简称亚心)作为全国最大的非盈利民营心脏病专科医院,在这方面的探索一直在深入。亚心体外循环科作为多中心管理模式的实践者,现将近年实施的管理经验总结如下。

作者单位: 430022 武汉,武汉亚洲心脏病医院体外循环科
通讯作者: 刘 燕, Email:liuywh@aliyun.com

1 资料与方法

1.1 多中心的建立 自 1999 年建院以来,随着国家就医环境改变及医院的自身发展,亚心于 2010 年收购新疆心脑血管医院,2011 年对武汉市第七医院进行全面托管,2015 年与汕头大学医学院第一附属医院共同建立联合心脏中心,2018 年与安徽阜阳民生医院共建联合心脏中心,2018 年武汉亚心总医院(简称亚总)正式营业。至此,多中心同质化医疗质量管理的制度标准提上日程。

1.2 统一标准制度 建立统一标准和制度,更多的从管理层面来控制医疗质量。建立这些标准和制度,至少要做到以下几点:

1.2.1 人员培训与考核 人员培训是科室质量管

理的基础,从 2009 年起按照“中国生物医学工程学会体外循环分会”的体外循环从业人员标准化培训要求,通过学会在全国范围内设立的 4 个培训基地,对每位新参加体外循环工作的人员经过为期 1 年的培训和考核后,授予体外循环技术合格证书^[3]。目前,体外循环专业还未建立相应的技术分级,亚心体外循环科根据多年经验累积,将体外循环以技术难度系数的高低分成了五级,所有急诊手术、二次手术、新生儿(1 个月内)复杂先心均在原基础上上调一级,根部扩大术在常规上再上调一级;若出现下列情况,常规上调一级手术。瓣膜手术:①重症小左室(<3.5 cm);②大左室(>7.0 cm 或左室射血分数<40%);心功能Ⅳ级(心衰三级)。

1.2.1.1 I 级 ①简单先心:年龄>6 个月或体重>10 kg;②除大血管、冠状动脉旁路移植(coronary artery bypass grafting, CABG)、微创迷宫手术、复杂先心以外的备体外循环手术。

1.2.1.2 II 级 ①简单先心:体重 5~10 kg 或年龄 1~6 个月;微创或小切口、侧开胸;②复杂先心:部分型肺静脉异位连接、法洛三联症、肺动脉狭窄、右室双腔、三房心、部分型心内膜垫缺损/过渡型心内膜垫缺损;③瓣膜、微创瓣膜、迷宫手术;④其它:左室流出道疏通、主动脉瓣下隔膜切除、黏液瘤+二尖瓣成形/二尖瓣置换、黏液瘤切除、无顶冠窦、残余漏修补、窦瘤修补。

1.2.1.3 III 级 ①简单先心:体重<5 kg 或年龄<1 个月;②复杂先心:法洛四联症、右室双出口(主动脉瓣下室缺)、主动脉瓣上狭窄(主动脉窦管交界成形);③CABG、微创 CABG;④除弓部手术以外的大血管;⑤大血管、CABG 和复杂先心的备体外循环手术;⑥其它:弯刀综合征。

1.2.1.4 IV 级 ①复杂先心:除 I、II、III、V 级以外的复杂先心;②冠心:CABG+室壁瘤切除、CABG+室间隔穿孔、CABG+瓣膜置换/成形;③其他:体外膜肺氧合辅助、心脏破裂。

1.2.1.5 V 级 ①复杂先心:主动脉弓离断、降主动脉缩窄矫治、Rastelli、Nikaidoh、Double Switch、两类以上复杂先心、Cantrell 综合征;②大血管:涉及弓降部的大血管;③心脏移植。

相较于全国统一化培训^[4],根据受训者具体情况,按阶段培训考核进行手术分级授权。①培训对象:新入院助理住院医师、住院医师、新入职医师及进修医师。②培训周期:零基础培训分三个阶段,每阶段一年,共计三年。第一年分四个阶段进行基础培训:包括环境、人员、仪器使用、耗材准备、预充排

气等分期考核,通过方可进入下一期培训,否则适当延长培训期。通过试用期开始担任体外循环副机,完成第一年培训能够熟练掌握体外循环副机工作。第二年分三个阶段进行主机培训:①简单先心手术;②瓣膜手术;③ CABG。其中简单先心培训例数最多,达到 200 例。通过本年度培训考核能依次担任简单先心、瓣膜、CABG 手术的主机工作。第三年分三个阶段进行主机培训:①低龄低体重简单先心(≤5 kg);②大血管手术;③复杂先心。通过本年度培训考核能依次担任低龄低体重简单先心、大血管、复杂先心手术的主机工作。

通过为期三年的体外循环培训,能基本胜任体外循环主机工作。每通过一项培训考核,及时报心外科及医务办进行授权审核,通过后方可担任该类手术的主机,之后每两年再授权一次,以保证技术的及时更新及工作质量。有体外循环工作经验的酌情缩短培训周期,但考核、授权程序不变。

1.2.2 人员调配与招聘 科室的人员调配因需制宜、因地制宜:①优化人员结构。人员以满足需要为前提,充分考虑各个分中心的实际需求,结合医院发展规划做好人才储备。②人员外派和招聘。各中心负责人在亚心完成全部体外循环培训后方可外派。在外派的基础上,对分中心的人才需求可以就地招聘,并送至亚心进行相关培训,可以充分考虑实际情况,先进行前期主要的基础培训,后期可以返回分中心后根据实际情况继续进行,视手术量和个人成长进度定期到亚心进行培训与学习。③培养专科护士。充分考虑本科室对学历、专业结构的需求,吸纳部分有经验、有意愿的手术室护士送到培训基地完成体外循环专业培训、通过考核后回科室担任副机工作。合理配备有限的医疗资源,完善科室的人才梯队建设。

1.2.3 优化科室管理制度 合理健全的制度可以更好地规范从业人员的行为。①建立统一的体外循环常规,包括术前访视、术中管理、术后随访、病案记录的具体要求和标准。②每日晨会交班,对前一日手术患者随访情况以及当天手术患者一般情况进行科室交班,科主任进行质量把关。③不良事件上报制度,要求发生不良事件 24 h 内无责上报,每年对于上报的不良事件分级别进行不同程度的奖励,以鼓励大家上报的积极性(每例一级事件奖励 150 元,二级 100 元,三级 80 元、四级 50 元)。定期利用质量工具对共性事件进行分析,制定出改进措施,并追踪改进成效。④建立合理的应急预案,定期演练。⑤完善薪酬分配调控机制,建立科内奖惩措施,赏罚

分明。根据绩效考核情况,对于外派人员给予适当的补助。⑥成立质量管理小组,由医护共同组成质量管理小组,每月针对科室质量的具体指标(例如不合理用血、体外循环质量、并发症、不良事件等)进行分析总结,提出改进措施。同时检查上一个月存在问题的改进情况。将以上记录入月质量分析报告,上级部门定期抽查。⑦每周组织召开沟通会,各科室之间进行质量沟通,有问题及时反馈解决。

1.2.4 设备及耗材的管理 多中心的设备及耗材统一进行采购,满足基本的仪器设备和相对全面耗材配置,是开展体外循环手术的基本要求^[5]。①对于体外循环机、变温水箱、ECMO 设备进行三级保养。一级保养由医护人员每日完成,二级保养由医院设备管理专职人员每季度进行,三级保养由厂家每半年/年度进行。②对于活化凝血时间测量仪、胶体渗透压测量仪、连续血氧饱和度监测仪、近红外脑氧饱和度监测仪、辅助静脉回流装置等,实施一、二级保养。③耗材进行专人管理,及时清理有效期,保证供应临床使用的同时,合理控制库存量。收集反馈临床使用情况,及时上报相关不良事件。

1.2.5 质量管理工具的应用 亚心体外循环科常用的质量管理有:①戴明环(PDCA 循环) 体外循环科使用 PDCA 循环对术中发生血红蛋白尿发生率、耗材破损率等进行质量管理。②品管圈 本科使用品管圈来对围术期不合理用血进行管控。③平衡计分卡 本科利用平衡计分卡提高各级员工对组织目标和战略的沟通和理解,从而保证了组织的年度计划和长远发展方向能够得到有效的结合。

2 结 果

统计亚洲集团四个医疗中心(由于亚总 2018 年 11 月开业未列入比较)进行多中心同质化质量管理以来 2016~2018 年三个年度年外科手术量、死亡率及并发症发生率(表 1)。

以上四家医疗中心均无体外循环不良事件导致患者死亡、致残,总体死亡率呈逐年下降趋势,近年来控制在 1% 以下,并发症发生率 4% 左右,整体医

疗质量较高。体外循环科外派人员交接顺利,和外科、麻醉医生整体配合良好,与当地医院、科室融入度高。对外拓展医疗中心的运营管理模式能够得到较高水平的复制,并取得良好的医疗质量管理结果。

3 讨 论

在现代管理学中,质量管理被定义为一个或多个潜在特征变量的组合。对于这些变量的选择、它在质量评价中所占的权重及其组合的实际意义是质量控制研究的重点^[6]。通过对质量的控制,对于亚心初步实现了多中心运营。

从集团层面来讲,国家鼓励社会办医,竞争激烈。民营专科医院要想做大做强,除了打铁还需自身硬外,或是在医院原有的基础上改建、扩建;或是选择新址建设新的院区;要么走集团化发展之路,选择医疗联合体或者兼并之路,实现资源的整合^[7]。谈到体外循环质量控制,更多说的是体外循环术中的细节管理,但笔者认为,搭起战略和执行中的桥梁,放眼影响质量的各个环节,以人为本,知行合一,是现代体外循环专业质量控制的另一途径。企业质量管理工具的应用,是其中重要的方法之一。现代医院往往会利用质量管理工具来实现质量管理目标。医院质量管理人员应结合全面质量管理原理,通过适宜的质量管理改进方法及质量管理工具开展持续质量改进工作,同时做好效果评价工作^[8]。PDCA 循环最早由美国质量管理专家戴明在 19 世纪 50 年代改造而成,亦称为戴明环。它适用于任何一项符合逻辑的工作程序。它是由英语单词 Plan(计划),Do(执行),Check(检查)和 Action(行动)的第一个字母组成。PDCA 循环就是按照这样的顺序进行质量管理,并且循环不止的进行下去的科学程序。而品管圈是由相同、相近或互补之工作场所的人自动自发组成数人一圈的小团体,全体合作、集思广益,按照一定的活动程序来解决工作现场、管理、文化等方面所发生的问题和课题。它是一种比较活泼的质量管理形式,目的在于提高管理质量和工作效率。所有成员参与其中承担各步骤相应

表 1 2016 年至 2018 年多中心数据

项目	亚心			新疆医院			汕头医疗中心			阜阳民生医院		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018
手术量(n)	4137	4145	3965	901	1128	1067	253	235	318	--	--	66
死亡率(%)	0.66	0.6	0.48	1.76	0.89	0.84	0.4	0.9	0.5	--	--	0
并发症(%)	3.66	3.91	3.21	3.33	3.37	4.01	4.7	5.9	4.7	--	--	1.69

任务。它是 PDCA 的高级形式,体现的是以团队合作达到管理改善的目的。而平衡计分卡则是从财务、客户、内部运营、学习成长四个角度,将科室的战略落实为可操作的衡量指标和目标值的一种新型绩效管理体系。亚心体外循环科使用以上管理工具,结合头脑风暴、根因分析等对科室进行持续的质量管控,取得良好的成效。虽然质量管理工具远不止这些,但科室乃至医院找到适合自身的质量管理工具,对于多中心运营的集团化管理而言,是体现同质化管理的有效方式^[9]。

体外循环专业有其特殊成长曲线,其难易分级和心外科手术分级既有相似之处,又有其独特的侧重与考量。做好体外循环工作的质量控制,对减少并发症的发生,杜绝意外事故的发生有极大的意义^[10]。亚心体外循环科通过十几年的打磨,逐渐摸索出一套切实可行的体外循环分级培训方法和科室质控管理模式,并在亚洲集团多家医疗中心推广、实践。目前取得良好的成效,在此作文分享仅供同行借鉴参考。

参考文献:

- [1] 刘雨,蒋陆娟,王丽萍,等. 中医医疗服务价格现状与思考[J]. 中国卫生经济,2017,36(3):63-65.

- [2] 田丰年,张彦杰,叶青山. 加强多院区大型医院门诊工作的实践与探讨[J]. 中国医院管理,2017,37(9):72-73.
- [3] 侯晓彤. 完善体外循环继续教育与培训体系[J]. 中国体外循环杂志,2014,12(1):3-5.
- [4] 熊红燕,金振晓. 中国体外循环教育培训现状与展望[J]. 中华医学杂志,2017,97(38):2984-2986.
- [5] 王伟,黑飞龙. 体外循环技术的质量控制和标准化[J]. 中华医学杂志,2017,97(38):2972-2974.
- [6] Zhang XB, Lyu DM, Huang LQ, *et al.* Discussion on exploitation of foreign traditional chinese medicine resources based on "the belt and road" [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2018, 43(7): 1501-1506.
- [7] 蒋立虹. 一院多区应实施可持续发展战略[J]. 中国医院, 2014,18(6):77.
- [8] Rotar AM, Botje D, Klazinga NS, *et al.* The involvement of medical doctors in hospital governance and implications for quality management: a quick scan in 19 and an in depth study in 7 OECD countries[J]. BMC Health Serv Res, 2016, 16(Suppl 2): 160.
- [9] Ross JS, Williams L, Damush TM, *et al.* Physician and other healthcare personnel responses to hospital stroke quality of care performance feedback: a qualitative study [J]. BMJ Qual Saf, 2016, 25(6):441-447.
- [10] Anastasiadis K, Antonitis P, Asteriou C, *et al.* Quantification of operational learning in minimal invasive extracorporeal circulation [J]. Artif Organs, 2016, 41(7): 628-636.

(收稿日期:2019-06-10)

(修订日期:2019-06-22)

(上接第 210 页)

- [6] Doenst T, Lamelas J. Do we have enough evidence for minimally-invasive cardiac surgery? A critical review of scientific and non-scientific information[J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2017, 58(4): 613-623.
- [7] 程才,魏翔. 系统化、精准化、个体化的微创心脏外科体系[J]. 临床外科杂志,2017,25(5):343-345.
- [8] Vistarini N, Laliberte E, Beauchamp P, *et al.* Del Nido cardioplegia in the setting of minimally invasive aortic valve surgery[J]. Perfusion, 2017, 32(2): 112-117.
- [9] Siddiqi S, Blackstone EH, Bakaeen FG. Bretschneider and del Nido solutions: are they safe for coronary artery bypass grafting? if so, how should we use them[J]? J Card Surg, 2018, 33(5): 229-234.
- [10] Sorabella RA, Akashi H, Yerebakan H, *et al.* Myocardial protection using del Nido cardioplegia solution in adult reoperative aortic valve surgery[J]. J Card Surg, 2014, 29(4): 445-449.
- [11] Mick SL, Robich MP, Houghtaling PL, *et al.* Del Nido versus buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 149(2): 626-634.

- [12] Ramanathan R, Parrish DW, Armour TK, *et al.* Use of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 63(7): 624-627.
- [13] 张蔚,于新迪,沈佳,等. 三种心肌保护液在儿童心脏手术中的应用观察[J]. 中国体外循环杂志,2016,14(1):12-15.
- [14] O'Brien JD, Howlett SE, Burton HJ, *et al.* Pediatric cardioplegia strategy results in enhanced calcium metabolism and lower serum troponin T[J]. Ann Thorac Surg, 2009, 87(5): 1517-1523.
- [15] Nardi P, Pisano C, Bertoldo F, *et al.* New insights on the use of del Nido cardioplegia in the adult cardiac surgery[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(Suppl 26): S3233-S3236.
- [16] Sanetra K, Pawlak I, Cisowski M. Del Nido cardioplegia- what is the current evidence[J]? Kardiologich Torakochirurgia Pol, 2018, 15(2): 114-118.
- [17] Ad N, Holmes SD, Massimiano PS, *et al.* The use of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: A prospective randomized trial[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 155(3): 1011-1018.

(收稿日期:2019-05-13)

(修订日期:2019-05-16)

· 质控专题 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.04.08

血液浓缩器申报注册文件概要

Summary of the registration documents of hemoconcentrator

骆庆峰

[关键词]: 血液浓缩器;申报注册;评价标准;文件

[Key words]: Hemoconcentrator; Declaration of registration; Evaluation criteria; File

目前,我国体外循环手术开展范围越来越大,血液浓缩器的使用量持续增加,为便于监管部门准确评价血液浓缩器的安全性、有效性,同时规范企业的产品研究和生产。本文按照国家相应法规和标准的条款,归纳近几年的技术审评意见,概要介绍血液浓缩器申报注册文件的要点。

1 产品范围

本文介绍的产品是体外循环过程中使用的滤过型中空纤维血液浓缩器,中空纤维膜上充满微孔,由合成高分子材料制成。通过滤过性能发挥血液浓缩作用,以无菌、无热原状态提供,仅一次性使用。

2 概述文件

产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》^[1]及有关规定。血液浓缩器按照第三类医疗器械管理。对于产品中有所创新或改进的部分,建议提供对比文件以及相关验证资料。

考虑到血液浓缩器在各年龄段人群均需使用,建议针对不同患者体重,分别推荐适用的型号。概述文件中应包含清晰的产品结构示意图,说明各组件材质。列出所有规格型号,并保持规格型号信息在技术要求、说明书、研究文件等处的一致性。明确规定产品的灭菌包装信息,并与灭菌验证文件相对应。

列明全部组件原材料信息,其中不得人为添加已列入相关法规及指令禁止的或未经毒理学评估的物质。有机高分子材料应列出分子结构式。有机高分子原材料常见标准(如 YY/T 0242、YY/T 0114、YY/T 0806 等)。原材料生物学性能符合 GB/T

16886.1《医疗器械生物学评价第 1 部分:风险管理过程中的评价与试验》^[2]与循环血液接触要求的评价报告。提供原材料购买和检测相关文件。

3 研究文件

针对产品物理要求、使用性能、化学要求等项目提供研究内容。如产品具有特殊结构、功能等,应提供相应研究文件。由于粘接剂、化学添加剂等物质具有一定毒性或对人体有潜在伤害性,为保证产品安全性,应根据具体适用人群的不同对这些物质开展安全性研究,分析人体使用安全性。

血液浓缩器产品的生物学评价项目,根据 GB/T 16886.1 中与人体接触方式、时间的规定开展。规定灭菌工艺和保证无菌,提供灭菌、毒性物质残留等验证报告资料。

选用具有代表性的典型型号进行有效期验证,检测项目包括技术要求中条款和包装材料的完整性。列明老化方式和老化时间。提供包装验证文件,包括:包装材料的成型、密封、贮存、运输等过程的适应性。

4 生产文件

可采用流程图的形式概述具体的生产过程,提供血液浓缩器性能指标的选择依据与验证资料。产品关键工艺点并阐明其对物理参数、化学性能、生物性能的影响。对限制使用的物质,如粘结剂等应有生产过程中的控制手段。

5 临床评价文件

根据《医疗器械临床评价技术指导原则》^[3]等相关法规,提供申报产品的临床评价文件。境外申请人可以根据《接受医疗器械境外临床试验数据技

作者单位: 100081 北京,国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

术指导原则》的规定^[4],提供符合要求的医疗器械境外临床试验数据,用于产品的申报注册。接受境外临床试验数据的基本原则包括:伦理原则、依法原则、科学原则。

在国内开展临床试验时,应在取得资质的临床试验机构内完成。提交伦理委员会批件、试验方案和试验报告等文件。建议先申报注册适用人群体重>40 kg 的型号。待其上市以后,再申报适用人群体重≤40 kg 的型号。

根据产品的预期用途、试验目的和试验方案,说明病例入选/排除/终止试验的标准。采用随机对照试验时,对照品的原材料、超滤性能参数、适用范围和使用方式等应尽量与试验品一致。

入选标准建议为各种病因引起需要进行体外循环手术,且术中需使用血液浓缩器患者。排除标准建议为体外循环手术中心脏不停搏者;遗传代谢病患者;严重感染并有严重肝、肾功能不全者;血液疾病或精神疾病患者;以及研究者认为不适合入组者。

主要有效性观察指标建议为超滤速率(ml/min):表示在一定条件下,单位时间内由血液浓缩器滤出的滤液量。安全性指标包括:产品排液端有无变红;壳体有无破裂、渗血、滤器堵塞等。血浆游离血红蛋白;术前及术后 48 h 内肝肾功能;术后有无不良反应等。产品宣称的特殊功能建议列入观察指标中。血红蛋白浓度测定时间点:给肝素后 5 min、体外循环中首次停搏液灌注后 5 min、鱼精蛋白中和后 5 min。

根据主要有效性观察指标、估计值和统计学比较类型等估算样本量,并考虑脱落率。采用非劣效试验设计时,建议由临床专家和统计学家给出非劣效界值,界值的确定应有依据。

采用公认的统计分析方法进行数据分析。数据剔除或偏倚数据的处理必须有科学依据和详细说明,并进行灵敏度分析。主要疗效指标缺失时按最差值法(WOCF)进行填补。疗效分析时不能仅报告 *P* 值,还应给出组间疗效的差异及其 95% 置信区间的估计,并作统计学检验。

对试验过程中发生的所有不良事件进行评价,并描述其类型、发生频率、与被验证器械的关系。建议对不良事件发生例数及发生率进行 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验。

6 产品技术要求

根据 YY 0053 等标准来制定产品技术要求^[5],技术指标应当不低于强制性标准的规定。产品结构图应清晰可辨,建议列表说明各部件名称及材质,部件名称应与结构图中一致。技术要求中原则上不包含生物学性能条款,但是应规定无菌、细菌内毒素、热原等要求。

6.1 物理参数 常见物理参数包括:外观、结构密合性、血室密合性、接头、有效期等项目。如包含特殊功能,应规定相应条款和检测方法。

6.2 使用特性 常见筛选系数、超滤率、血室容量、血室压力降等。

6.3 化学性能 常见金属离子、紫外吸光度、还原物质、酸碱度、蒸发残渣等,以及化学物残留和环氧乙烷残留量(如适用)。

产品原材料、使用性能、关键或特殊生产工艺等方面有差异时,分为不同注册单元,提供各自完整的注册申报资料。注册检测时,典型性产品选择包含全部原材料和组件、结构最复杂、使用性能可以覆盖本注册单元其他型号的产品。如同一注册单元不同型号具有差异性,应进行差异化检测。

7 结 语

本文概述了血液浓缩器申报注册文件的常见要求,但是不包括注册审批所涉及的行政事项。所有内容来源于相关法规、强制性标准和审评实践,希望能对我国体外循环医疗器械的发展和进步有所帮助。

参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理总局.医疗器械通用名称命名规则[S].国家食品药品监督管理总局令第 19 号,2016..
- [2] GB/T 16886.1《医疗器械生物学评价第 1 部分:风险管理过程中的评价与试验》[S].中华人民共和国国家标准,2011..
- [3] 国家食品药品监督管理总局.医疗器械临床评价技术指导原则[S].国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号,2015.
- [4] 国家食品药品监督管理总局.接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则的通告[S].国家食品药品监督管理总局通告 2018 年第 13 号,2018.
- [5] YY 0053-2016《血液透析及相关治疗 血液透析器、血液透析滤过器、血液滤过器和血液浓缩器》[S].中华人民共和国行业标准,2016.

(收稿日期:2018-12-27)

(修订日期:2019-01-10)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.04.09

外科修复和基于临床路径的 经导管封堵膜周部室间隔缺损对比研究

夏 麟,段维勋,李子林,王少玮,窦 宁,孙子兰,金振晓,左 健,俞世强

[摘要]:目的 回顾性地比较外科修复和基于临床路径的经导管封堵膜周部室间隔缺损的安全性、有效性和经济性。**方法** 2016 年 12 月到 2017 年 12 月,共 206 名膜周部室间隔缺损患者接受外科手术修复($n=100$)和临床路径指导下的经导管封堵手术($n=106$)的医学资料被回顾并进行对比研究。患者相关临床数据、住院时长及费用等被纳入评估。**结果** 两组患者均未发生死亡或主要并发症。常规外科组有 21 名(21.0%)、经导管组有 6 名(5.7%)患者出现次要并发症($P=0.006$)。两组间费用没有显示出统计学差异[(49 419.2 $\pm$ 12 376.7)元 vs. (51 964.5 $\pm$ 15 151.4)元, $P=0.190$]。经导管组的住院时长更短[(3.5 $\pm$ 1.6)d vs. (11.6 $\pm$ 3.3)d, $P<0.001$]。**结论** 外科修复和经导管封堵同为修复膜周部室间隔缺损的有效方式。基于临床路径的经导管封堵术诊疗流程规范有序,使次要并发症发生率显著降低,是未来继续探索实践的方向。

[关键词]: 室间隔缺损;临床路径;经导管封堵术;外科修补;心脏微创手术

Comparison of surgical repair and clinical pathway guided transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect

Xia Lin, Duan Weixun, Li Zilin, Wang Shaowei, Dou Ning, Sun Zilan, Jin Zhenxiao, Zuo Jian, Yu Shiqiang

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

Corresponding author: YuShiqiang, Email: yushiq@fmmu.edu.cn

[Abstract]: Objective The research was performed to compare the safety and efficacy of the transcatheter closure guided by clinical pathway versus surgical procedure to correct perimembranous ventricular septal defect (pmVSD). **Methods** 206 patients with pmVSD who had received surgical repair or transcatheter closure in a clinical pathway from December 2016 to December 2017 were reviewed for a comparative investigation. Clinical data, hospital stay and costs were evaluated. **Results** Neither group had mortality or major complications. Minor complications occurred in 21 surgical (21.0%) and 6 percutaneous (5.7%) procedures ($P=0.006$). The cost didn't show any significant difference between the two groups (RMB 49 419.2 $\pm$ 12 376.7 vs. RMB 51 964.5 $\pm$ 15 151.4, $P=0.190$). The hospital stay was shorter in the transcatheter group than that in the surgical group (3.5 $\pm$ 1.6 days vs. 11.6 $\pm$ 3.3 days, $P<0.001$). **Conclusion** Both surgical repair and transcatheter occlusion were effective treatments with similar success rates. Patients receiving transcatheter closure based on a clinical pathway had fewer minor complications and it might be the direction in which we should continue in the future.

[Key words]: Ventricular septal defects; Critical pathways; Transcatheter closure; Surgical closure; Cardiac minimally invasive surgery

室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)是一种常见的先天性心脏病。膜周部 VSD 作为一种常

见的亚型,占比高达 70%^[1]。运用外科方式修复膜周部 VSD 已经成为一种标准疗法,但它同时面临创伤、瘢痕大等诸多局限^[2]。经导管封堵术作为一类微创手术方式,较之传统外科,在应用临床路径方面具有更大优势^[3]。临床路径的概念雏形于 1974 年提出,是指医疗健康机构的多学科专业人员共同制定的、针对某一特定疾病或手术的标准化诊疗计划,

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1301900,2016YFC1301901,2016YFC1301904)

作者单位: 710032 西安,空军军医大学第一附属医院心血管外科

通讯作者: 俞世强, Email: yushiq@fmmu.edu.cn

其目的在于将某种疾病或者手术所涉及的关键检查、治疗、护理等活动规范化,从而使得患者在正确的时间和地点得到正确的诊疗服务^[4]。通过文献回顾,笔者发现尽管经导管膜周部 VSD 封堵术发展已经日趋成熟^[5-9],但针对其的临床路径尚未建立。所以,参照该研究建立的本中心经导管膜周部 VSD 封堵术临床路径,笔者回顾性地总结了其应用的初步经验并与外科修复的结果进行了比较。

1 资料与方法

1.1 患者资料 2016 年 12 月到 2017 年 12 月,206 名被诊断为膜周部 VSD 的患者按所接受的手术治疗方法分为 2 组:外科修复组($n=100$)接受外科修复手术;导管封堵组($n=106$)接受经导管封堵术。考虑到血流动力学的改变和临床症状,通过经胸超声心动图筛查,满足以下标准的患者被纳入研究:①诊断为膜周部 VSD;②体重 >10 kg;③年龄 >2 岁;④经胸超声显示缺损 <20 mm。排除标准为:①肌部 VSD 或膜周部 VSD 术后残余漏;②体重 <10 kg;③年龄 <2 岁;④经胸超声显示缺损 >20 mm;⑤严重的主动脉瓣返流。

1.2 临床路径 经导管膜周部 VSD 封堵术的临床路径涵盖术前、术中和术后 3 个阶段。术前:患者于术前 1~2 d 收入院,住院第一天完成病史询问,体格检查,基于超声心动图、心电图、胸片、血尿便常规、血型、凝血功能、血生化全套、肝肾功能及感染性疾病筛查完成术前准备与评估,向家属交代病情及围术期注意事项,进行术前检查,按常规护理并接受术前教育。手术日术前允许患者正常饮食,建立静脉通道。术中:予经胸超声心动图检查,持续血压心电图监测,局麻下穿刺股动脉行心导管造影,完成经导管 VSD 封堵,嘱穿刺点弹力绷带包扎。术后:3~5 d 拆除穿刺点弹力绷带并检查伤口,常规进行实验室、胸部 X 线、心电图和经胸超声心动图检查,穿刺点和下肢血运情况被重点关注。若未出现术后并发症,患者将接受康复教育,术后 1~2 d 即可出院。出院前向患者交代后续治疗及相关注意事项,如阿司匹林治疗等。患者在入院前评估确认不能入径的、在手术治疗中或术后恢复期间出现手术临床路径变异的、出院后出现严重并发症的,需转普通住院治疗或延长出院的,由手术医师评估并于病程记录详细记录后,转出住院病房。

1.3 手术方法

1.3.1 经导管封堵术 患者在镇静和局麻下接受股动、静脉穿刺。在操作开始前,以 100 IU/kg 的剂

量进行肝素化。通过心导管造影结合术前经胸超声心动图的数据确定膜周部 VSD 的位置,基于术前经胸超声所示左室面和右室面缺损大小推导得到封堵伞尺寸(y)和经胸超声测量膜周部 VSD 大小(x_1 代表左室面缺损大小, x_2 代表右室面缺损大小)关系为 $y=0.434x_1+0.711x_2+3.053$, $R^2=0.711$,外科医生选择适合的封堵伞进行植入。所有患者在介入操作后均转入普通病房。术后 6 个月内嘱患者服用阿司匹林 $[5\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 。

1.3.2 外科修复术 所有实施外科手术的患者均接受全身麻醉。通过标准胸骨正中切口开胸并建立体外循环。术中探查膜周部 VSD 的尺寸,外科医生选择直接缝合,涤纶、心包或生物补片来修复缺损。术后所有患者均转入 ICU 病房,常规观察 1 天后即转入普通病房。

1.4 并发症 并发症可分为主要和次要并发症。主要并发症包括手术导致的死亡,需要起搏器植入的完全房室传导阻滞,需要外科修复的新发瓣膜返流和二次胸部探查。次要并发症包括残余漏,中等程度瓣膜返流,心电图显示的心律失常和发热 $>38.5^\circ\text{C}$ 。

1.5 费用 总费用涵盖药品、化验、检查、治疗、麻醉、手术、血费、材料、床位、护理和其他费用。

1.6 统计方法 数据分析采用 SPSS 19.0 软件(Windows)。变量以中位数(中位数区间),均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)或者百分数进行表示。Student t 检验,卡方检验以及 Fisher 确定性检验被用于两组间的比较。 $P<0.05$ (双尾)为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征 两组患者年龄,体重和性别没有显著性差异。10 岁以下患者在外科修复组有 61 名(61.0%)和经导管封堵组有 77 名(72.6%)患者位于该年龄段内。对于大多数患者而言,选择封堵治疗主要是考虑到血流动力学已经发生改变(外科修复组:87.0% vs. 经导管封堵组:65.1%; $P<0.001$)。经胸超声心动图显示,接受经导管封堵的患者其左心房房内径,左心室收缩末内径和射血分数更低($P<0.001$)。右室面缺损的外科修复组患者平均值大于经导管封堵组($P<0.001$)。见表 1。

2.2 手术和并发症 术后两组均未出现手术所致的死亡。外科修复组患者均接受全身麻醉。平均手术时间为 $(150.5\pm 41.8)\text{ min}$ 。81 名患者通过涤纶、心包或生物补片予以缺损修复,19 名患者予以直接缝合。13 名患者同时合并卵圆孔未闭,6 名合并房间隔缺损和 2 名合并动脉导管未闭,术中均成功完

表 1 基于临床路径经导管封堵组和外科修复组患者基本资料

变量	经导管封堵组 (n=106)	外科修复组 (n=100)	P 值
年龄(岁)	4.8(2.3~71.0)	5.5(2.0~59.0)	0.062
年龄段			
<10 岁[n(%)]	77(72.6)	61(61.0)	
10~20 岁[n(%)]	6(5.7)	9(9.0)	
>20 岁[n(%)]	23(21.7)	30(30.0)	
体重(kg)	18.0(11.0~90.0)	19.0(10.0~77.0)	0.630
男性[n(%)]	48(45.3)	43(43.0)	0.742
血流动力学改变*[n(%)]	69(65.1)	87(87.0)	<0.001
超声心动图			
左房内径(mm)	29.5±6.4	32.7±7.4	0.001
左室舒张末内径(mm)	57.7±12.7	62.0±12.5	0.014
射血分数(%)	62.4±5.1	60.7±5.0	0.016
左室面缺损尺寸(mm)	7.1±2.9	11.1±3.9	<0.001
右室面缺损尺寸(mm)	3.0±1.1	6.9±3.5	<0.001

注: * 胸部 X 线所示心脏扩大, 超声心动图所示左房或左室扩大。

表 2 基于临床路径经导管封堵组和外科修复组术中指标及术后并发症的比较

变量	经导管封堵组 (n=106)	外科修复组 (n=100)	P 值
操作成功[n(%)]	106(100)	100(100)	1
全身麻醉(n)	0	100	<0.001
手术时间(min)	22.2±6.0	150.5±41.8	<0.001
使用封堵伞的尺寸(mm)	8.3±2.0	...	
失血导致的输血[n(%)]	0	65(65.0)	
输血量(ml)	0	200(0~1 930)	
次要并发症(n)	6	21	0.006
<2 mm 残余漏(n)	3	5	
室内传导阻滞(n)	3	14	
交界性心律(n)	0	1	
发热>38.5℃(n)	0	1	

成修复。由于失血,65 名患者接受了血液制品输注。术后经胸超声显示 5 名患者补片周缘发生线样分流,彩宽小于 2 mm。14 名患者出现室内传导阻滞(均为右束支传导阻滞)。其他次要并发症包括 1 例交界性心律失常和 1 例发热>38.5℃。见表 2。

在经导管封堵组,封堵伞释放均获得技术角度的成功。没有患者接受全身麻醉及血液制品输注。手术时间明显缩短。复合封堵(n=36),包括 5 例房间隔缺损、28 例卵圆孔未闭和 3 例动脉导管未闭封堵。共发生 6 例次要并发症,包括 3 例残余漏(宽度<2 mm)和 3 例室内传导阻滞(均为左前束支传导阻滞),2 名发生残余漏的患者术前即被证实为多孔。见表 2。

2.3 住院时间和费用 经导管封堵组的患者平均

住院时间短于外科修复组($P<0.001$)。术后经导管封堵组没有患者需转入 ICU($P<0.001$)。总费用在两组之间并未显示出统计学差异($P=0.190$),而经导管封堵组的材料费用显著高于外科修复组($P<0.001$)。见表 3。

3 讨论

对于发展中国家而言,寻找有效且经济的诊疗途径的需求是迫切的。自 2002 年经导管膜周部 VSD 封堵术应用于临床,关于经导管和外科修复的比较从未停止。尽管有证据表明 Amplatzer 封堵伞较之先前已具有诸多优势^[10-12],但同时不可否认其也面临不同术后并发症的挑战,如完全房室传导阻滞^[13-14]、左束支传导阻滞等^[15]。20 世纪 80 年代,美

表 3 基于临床路径经导管封堵组和外科修复组费用及住院时间比较

变量	经导管封堵组 (n=106)	外科修复组 (n=100)	P 值
总费用(元)	51 964.5±15 151.4	49 419.2±12 376.7	0.190
药品(元)	3 085.7±2 354.4	14 298.0±8 399.3	<0.001
化验(元)	757.6±225.4	2 717.1±881.2	<0.001
检查(元)	1 253.9±181.9	3 913.1±1 729.5	<0.001
治疗(元)	73.3±46.5	5 081.7±1 477.2	<0.001
手术(元)	3 043.4±379.0	5 778.5±1 781.8	<0.001
麻醉(元)	0	3 769.4±408.4	—
血费(元)	0	626.3±385.6	—
材料(元)	43 550.8±14 594.4	12 222.8±3 589.3	<0.001
床位(元)	88.1±44.3	350.5±111.6	<0.001
护理(元)	49.1±34.5	434.0±200.9	<0.001
其他(元)	62.6±32.5	227.9±108.2	<0.001
住院时间(d)	3.5±1.6	11.6±3.3	<0.001
ICU 时间(d)	0	1.3±0.7	—
术前住院时间(d)	1.0(0~9.0)	3.5(1.0~10.0)	<0.001
术前住院时间/住院时间	0.3±0.2	0.3±0.1	0.022

国在医疗保健过程中率先应用临床路径^[16-17],这一通过组织和标准化诊疗流程,以期最大化患者收益的概念开始获得越来越多的关注^[18-19]。目前已有研究聚焦于部分先天性心脏病诊疗过程中临床路径的应用^[20-21],但在经导管封堵膜周部 VSD 临床路径的探索方面仍是空白。从 2016 年开始,本中心建立了经导管膜周部 VSD 封堵的临床路径,较之传统外科 VSD 修复手术,这种基于临床路径的微创治疗其安全性、有效性及经济性是引起关注的主要问题。所以,该回顾性研究设计用于比较两种治疗方式的短期临床结果。

临床路径的本质是对现代医疗模式的适应和对医疗效果的改进^[22],2012 年国家卫生计生委颁布《心脏大血管外科临床路径》,以期进一步改善心脏大血管外科病种治疗的医疗质量。但目前在房间隔缺损全腔镜手术、VSD 介入手术、VSD 全腔镜手术 3 项微创技术领域,临床路径仍然没有建立^[23]。本中心 2013 年以来完成 VSD 介入治疗 600 余例,在介入封堵 VSD 领域积累了丰富的经验,涵盖了自患者入院后的方方面面。其中包括“适用对象,诊断依据,临床治疗方案依据,标准住院日、进入路径标准、术前准备、抗菌素选择和使用时机、手术方式和术后管理,出院标准,变异和原因分析”。基于临床一线实践过程中遇到的各种问题,找到相应解决办法,使介入封堵 VSD 临床工作更加高效,同时使患者医疗支出降到最低。笔者将这些经验进行归纳总结,并经

过相关专家论证后形成临床路径表单。

本研究中两组患者均实现了技术角度的成功,相似结果在其他报道中同样可被观察到^[24-25]。并且截至患者出院前,没有主要并发症的发生。这些结果暗示两种诊疗过程在膜周部 VSD 修复中都是安全有效的。一些经导管封堵术的中期结果注意到术后有 3%~20% 的患者会发生完全房室传导阻滞^[26-27],而在外科组,其发生率会降至 2% 以下^[28]。但是,在本研究中并未观察到该现象,这可能是由于样本量较小和长期随访的缺失导致的。

本研究发现经导管封堵组患者次要并发症更少,这与避免全身麻醉、体外循环、主动脉阻断以及临床路径的应用或许都有关系。在外科修复组,右束支传导阻滞发生得更为频繁,14 名(14.0%)患者术后被诊断为右束支传导阻滞,这与 Scully 等人的发现是一致的^[29],其原因可能与右侧手术入路有关。当然,就长期结果来讲该并发症并不会对心室收缩功能带来损害^[30]。而在经导管封堵组,术后左前束支传导阻滞发生率更高(2.8%)。一些研究者认为该不良事件的发生可能是在建立动静脉通路的过程中导丝、导管或者长鞘损伤到了左侧传导系统。

经导管封堵组中没有患者术后发生超过 2 mm 的残余漏。总共 3 名发生残余漏的患者中,两名术前即被证实为多孔,无法通过一个封堵伞予以封堵。这从一个侧面也说明经导管封堵是受到解剖因素限制的,包括多孔及残缘尺寸^[31]。同样,经导管封堵

选择合适尺寸的封堵伞也非常重要。一项研究推荐封堵伞尺寸(y)和心导管造影所测 VSD 大小(x)应满足如下关系: $y=0.966x+2.073$, $R^2=0.967$ ^[25]。在本研究中,提出了封堵器尺寸和经胸超声所测 VSD 大小的关系。另外,杨剑等人曾将膜周部 VSD 分为管状,窗状,锥状和瘤状^[23]并指出瘤状缺损封堵操作难度较高。在本研究中,瘤状 VSD 占到了 31.1% 且均得到成功治疗。笔者的经验是术者首先应熟练掌握常规先天性心脏病的介入封堵技术,经过一定培训曲线后可逐渐进行此类复杂缺损的封堵操作,尤其是术者将封堵伞推进囊袋时必须高度小心,在整个释放过程中应注意不要影响到瓣膜功能。

与外科修复相比,临床路径指导下的经导管封堵具有如下优势,包括避免 ICU 观察和输血,更短的手术和住院时间。尽管接受经导管封堵的患者费用均值较高,两组之间总费用并没有显著性差异。Fang 等人发现经导管封堵术的大部分费用来源于医疗耗材,尤其是封堵伞^[32],本研究结果与他们一致。从另一个角度看,临床路径对诊疗途径的标准化使得除耗材以外的医疗过程所产生的费用发生了降低。除此之外,本中心将临床路径的适用范围从 18 周岁以内推广到全年龄段,并尝试在复合介入手术中应用,均取得了良好的短期临床效果。

4 结 论

本研究支持了外科修复和基于临床路径指导的经导管膜周部 VSD 封堵都是具有高成功率的治疗方式。相比较外科修复,经导管封堵避免了更多的次要并发症以及全身麻醉和血液制品的使用。这种基于临床路径的微创术式在医疗资源匮乏的地区尤其具有发展意义。

参考文献:

- [1] Lin MT, Chen CA, Hsu JY, *et al*. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects with amplatzer duct occluders[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10(21): 2227-2228.
- [2] delNido PJ. 50th Anniversary Landmark Commentary on Rein JG, Freed MD, Norwood WI, Castaneda AR. Early and Late Results of Closure of Ventricular Septal Defect in Infancy. Ann Thorac Surg, 1977, 24: 19-27[J]. Ann Thorac Surg, 2015, 100(1): 6.
- [3] Tarin T, Feifer A, Kimm S, *et al*. Impact of a common clinical pathway on length of hospital stay in patients undergoing open and minimally invasive kidney surgery[J]. J Urol, 2014, 191(5): 1225-1230.
- [4] 李明子. 临床路径的基本概念及其应用[J]. 中华护理杂志, 2010, 45(1): 59-61.
- [5] Hua N, Aquino P, Owada CY. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects with the amplatzer vascular plug-II[J]. Cardiol Young. 2016; 26: 1194-201.
- [6] Yang L, Tai BC, Khin LW, *et al*. A systematic review on the efficacy and safety of transcatheter device closure of ventricular septal defects (VSD)[J]. J Interv Cardiol, 2014, 27(3): 260-272.
- [7] Xu XD, Gao LM, Bai Y, *et al*. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects using dual wire - maintaining technique[J]. Heart Lung Circ, 2017, 26(7): 690-695.
- [8] Ebeid MR, Batlivala SP, Salazar JD, *et al*. Percutaneous closure of perimembranous ventricular septal defects using the second-generation amplatzer vascular occluders[J]. Am J Cardiol, 2016, 117(1): 127-130.
- [9] Yi K, You T, Ding ZH, *et al*. Comparison of transcatheter closure, mini-invasive closure, and open-heart surgical repair for treatment of perimembranous ventricular septal defects in children: a PRISMA-compliant network meta-analysis of randomized and observational studies[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(40): e12583.
- [10] Weeraman D, Hilling-Smith R, Dooley M. Transradial and transfemoral percutaneous closure of iatrogenic perimembranous ventricular septal defects using the amplatzer AVP IV device[J]. Int J Cardiol, 2016, 224: 65-68.
- [11] Shrestha M, Promphan W, Layangool T, *et al*. Feasibility and 1-year outcome of transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects with different devices[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2019, 93(1): E30-E37.
- [12] Udink Ten Cate FEA, Sobhy R, Kalantre A. Off-label use of duct occluder devices to close hemodynamically significant perimembranous ventricular septal defects: a multicenter experience [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2019, 93(1): 82-88.
- [13] Wang J, Zuo J, Yu S, *et al*. Effectiveness and safety of transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects in adults [J]. Am J Cardiol, 2016, 117(6): 980-987.
- [14] He L, Cheng GS, Zhang YS, *et al*. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects in children using a wire-drifting technique[J]. Clinics (Sao Paulo), 2018, 73: e371.
- [15] Mandal KD, Su D, Pang Y. Long-term outcome of transcatheter device closure of perimembranous ventricular septal defects [J]. Front Pediatr, 2018, 6: 128.
- [16] Vanhaecht K, Ovretveit J, Elliott MJ, *et al*. Have we drawn the wrong conclusions about the value of care pathways? is a cochrane review appropriate[J]? Eval Health Prof, 2012, 35(1): 28-42.
- [17] Kinsman L, Rotter T, James E, *et al*. What is a clinical pathway? development of a definition to inform the debate[J]. BMC Med, 2010, 8: 31.
- [18] Lauck SB, Wood DA, Baumbusch J, *et al*. Vancouver transcatheter aortic valve replacement clinical pathway: minimalist approach, standardized care, and discharge criteria to reduce length of stay[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2016, 9(3): 312-321.
- [19] Rotter T, Kinsman L, James E, *et al*. Clinical pathways: effects on professional practice, patient outcomes, length of stay and hospital costs [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 3: CD006632.

(转第 238 页)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.04.10

伴有一侧肺动脉发育不良的法洛四联症治疗策略初探

高波涛, 刘玉洁, 高漫辰, 罗 凯, 何晓敏, 郑景浩

[摘要]:目的 探讨伴有一侧肺动脉发育不良(UHPA)的法洛四联症(TOF)的外科治疗方法。方法 回顾性分析本院2006年1月到2013年12月41例接受一期根治,8例接受分期根治的伴有UHPA的TOF(UHPA-TOF)患者资料,术后定期随访心脏彩超和CT,采用SPSS 19.0软件统计分析,定量资料采用单因素方差分析,率的比较采用卡方检验,死亡的风险因素分析采用COX回归分析。结果 41例患者行一期根治术,6例死亡,生存率85%,随访(50±33)月,肺血失衡得以纠正27例,肺血失衡未加重8例;8例患者行分期根治术,1例死亡,生存率86%,随访(28±22)月,肺血失衡未加重1例,肺血失衡加重6例;COX回归分析发现体外循环时间、阻断时间、肺动脉指数以及手术方法均为非死亡的独立风险因素($P>0.05$),肺动脉指数在100~150 mm²/m²时根治手术与姑息手术的治疗效果无统计学差异($P>0.05$),随访发现单片法远期患侧肺动脉发育更佳,患侧肺动脉再狭窄率高达47%。结论 UHPA-TOF患者,当肺动脉指数≥100 mm²/m²建议行一期根治术,同期采用单片法行患侧肺动脉补片扩大术可取得较好的治疗效果;反之,则建议行分期根治术,同期患侧肺动脉不予扩大。患侧肺动脉再狭窄是远期主要并发症,须密切随访,必要时给予干预。

[关键词]: 法洛四联症;不平衡;一侧肺动脉发育不良;肺动脉指数

Preliminary study on the treatment strategy for tetralogy of fallot with unilateral hypoplasia of pulmonary artery

Gao Botao, Liu Yujie, Gao Manchen, Luo Kai, He Xiaomin, Zheng Jinghao

Department of Cardiothoracic Surgery, Shanghai Children's Medical Center affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Zheng Jinghao, Email: zhengjh210@163.com

[Abstract]: Objective To investigate surgical strategy for the treatment of tetralogy of fallot with unilateral hypoplasia of pulmonary artery. **Methods** Data of the patients with tetralogy of fallot and unilateral hypoplasia of pulmonary artery who underwent complete repair (41 patients) or palliative repair (8 patients) from 2006 to 2013 were analyzed. **Results** Of the 41 patients who underwent complete repair, 6 patients died (survival rate 85%), and pulmonary blood imbalance in 27 patients was corrected after 50±33 months' follow-up. Of the eight patients who underwent palliative repair, one patient died (survival rate 86%), and pulmonary blood imbalance in three patients was corrected after 28±22 months' follow-up. Cardiopulmonary bypass time, cross-clamping time, the Nakata index, and the operation procedure were not independent risk factors of death. When the Nakata index was 100~150 mm²/m², therapeutic effects of complete repair and palliative repair did not significantly differ. The hypoplastic pulmonary artery repaired via a single-patch procedure developed better than that repaired via a double-patch procedure, with a restenosis rate of the hypoplastic pulmonary artery up to 47%. **Conclusion** For patients with tetralogy of fallot and unilateral hypoplasia of pulmonary artery, complete repair via hypoplastic pulmonary arterioplasty is recommended when the Nakata index is 100 mm²/m² or more. Restenosis of hypoplastic pulmonary artery is the main long-term complication and must be monitored closely and addressed if necessary.

[Key words]: Tetralogy of Fallot; Imbalance; Unilateral hypoplasia of pulmonary artery; Nakata index

法洛四联症(tetralogy of Fallot, TOF)是新生儿期后最常见的青紫型先天性心脏病^[1],目前在一些

大的心脏中心其治愈率可达98%~100%^[2-5]。TOF疾病谱广,解剖变异大,从轻度的漏斗部梗阻和肺动脉瓣狭窄到肺动脉闭锁伴有肺动脉发育不良甚至肺动脉缺如^[3,6]。通常TOF患者左、右肺动脉发育平衡、直径接近,但少数TOF患者肺动脉发育不平衡,一侧肺动脉发育不良(unilateral hypoplasia of the

基金项目:国家重点研发计划资助(2017YFC1308100)

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:郑景浩,Email:zhengjh210@163.com

pulmonary artery, UHPA)称之为 UHPA-TOF。

UHPA 是一种少见疾病,1927 年 kessler 首先报道此病,此后相继有文献报道此病,从这些文献报道的病例中可以发现这样一条规律:即 UHPA 患者左右肺动脉发育不平衡,健侧肺动脉直径是患侧肺动脉直径的 2 倍及以上。D CRUZ IA 等通过造影研究肺动脉狭窄性病变,指出肺动脉发育不良为弥漫性狭窄^[8]。1983 年,Lock JE 明确指出 UHPA 患者其肺动脉狭窄段长度大于 1 cm 且跨越肺门。笔者在手术中发现,一部分 TOF 患者其单侧肺动脉(通常是左肺动脉)弥漫性狭窄,狭窄起自开口一直延伸到肺门处。结合上述文献,笔者将满足如下两个条件的肺动脉称为 UHPA:①两侧肺动脉发育不平衡,健侧直径是患侧的 2 倍及以上。②患侧肺动脉弥漫性狭窄,其长度大于 1 cm 且跨越肺门。

UHPA-TOF 的根治难点和重点在于矫正两侧肺动脉发育的失衡,以避免术后由于 UHPA 的存在,导致患者出现继发性病理改变,引起患者反复发生肺部感染甚至肺出血,严重影响患儿预后。临床实践中,笔者发现 UHPA-TOF 患者,特别是当患侧肺动脉直径不大于 3 mm 时,其治疗结果不理想,治愈率仅在 85%左右,远期患侧肺动脉再狭窄率高达 47%。外科医生对其是采取一期根治还是分期根治,患侧肺动脉是否采用心包补片扩大,用单片法或双片法扩大患侧肺动脉存在着争议。检索文献,笔者没有找到关于 UHPA-TOF 治疗的相关经验,因此觉得有必要对患侧肺动脉直径 ≤ 3 mm 的 UHPA-TOF 的治疗进行总结,以期找到最佳的治疗方案,认识其远期并发症,并通过优化手术方案来进一步提高其治愈率,改善其预后。

1 资料与方法

1.1 病例资料 选取上海儿童医学中心 2006 年 1 月至 2013 年 12 月共 49 例患侧肺动脉直径 ≤ 3 mm 的 UHPA-TOF 患者,其中男性 29 例,女性 20 例,年龄 1~57(12 $\pm$ 11)月,体重 3.4~14.5(7.8 $\pm$ 2.0) kg。其中合并动脉导管未闭者 20 例,合并房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)者 21 例。

1.2 手术方法以及治疗 41 例 UHPA-TOF 患者行一期根治术,其中 6 例患者同期行室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)补片开窗 3~4 mm;33 例患者同期行患侧肺动脉补片扩大成形术;22 例患者采用单片法:一块心包补片同时扩大右室流出道(right ventricular outflow tract, RVOT)、肺总动脉(main pulmonary artery, MPA)以及患侧肺动脉;11

例采用双片法:一块补片扩大患侧肺动脉,另外一块心包补片扩大 RVOT 以及 MPA;2 例患者患侧肺动脉未予扩大。8 例患者行分期根治术,其中 5 例一期行跨瓣补片扩大术(4 例采用单片法,1 例采用双片法);2 例同期行患侧肺动脉补片扩大成形术,3 例患者患侧肺动脉不扩大;术后 6~12 个月行二期根治术,术中关闭 VSD,同期扩大 RVOT、MPA 以及患侧肺动脉。

1.3 术后随访 术后随访,定期复查胸片、心电图、彩超,以及心脏增强 CT。

1.4 统计分析 采用 SPSS 19.0 软件统计、分析数据,定量资料采用单因素方差分析,定性资料采用卡方检验,死亡的风险因素采用 COX 回归分析。

2 结果

41 例患者行一期根治术,6 例死亡,生存率 85%;8 例患者行分期根治术,1 例死亡,生存率 86%。两组患者监护时间、住院时间以及生存率均无统计学差异($P>0.05$)。两组患者的体外循环时间、主动脉阻断时间以及肺动脉指数(Nakata index, PAI)均有统计学差异($P<0.05$),提示其有可能是死亡的独立风险因素。将死亡患者资料与存活患者资料对比发现两组患者体外循环时间差异有统计学意义($P<0.05$),提示体外循环时间可能是单独的死亡风险因素。见表 1~2。

绘制 Kaplan-Meier 曲线,同时行 COX 回归分析发现体外循环时间、阻断时间、PAI 以及手术方法均非死亡的单独风险因素($P>0.05$)。见图 1,表 3。

一期根治患者中,8 例 PAI 在 100~150 mm²/m² 的患者与 31 例 PAI>150 mm²/m² 患者相比较,其监

表 1 两种手术方法组结果比较

项目	根治组(n=41)	分期组(n=8)	P 值
年龄(月)	10 $\pm$ 6	20 $\pm$ 20	0.152
身高(cm)	69 $\pm$ 6	74 $\pm$ 14	0.272
体重(kg)	7.5 $\pm$ 1.7	9.0 $\pm$ 2.7	0.128
男/女(n)	26/15	3/5	0.173
PAI(cm ² /m ²)	181 $\pm$ 62	134 $\pm$ 47	0.030
体外时间(min)	104 $\pm$ 29	72 $\pm$ 33	0.003
阻断时间(min)	68 $\pm$ 21	23 $\pm$ 22	0.000
监护时间(d)	8 $\pm$ 6	11 $\pm$ 14	0.554
住院时间(d)	19 $\pm$ 10	20 $\pm$ 19	0.905
生存率(%)	85	86	0.875

表 3 COX 回归结果

项目	B	SE	Wald	df	Sig	Exp(B)	95.0% CI 用于 Exp(B)	
							下部	上部
体外循环时间	.043	.022	3.800	1	.051	1.044	1.000	1.090
主动脉阻断时间	-.036	.029	1.481	1	.224	.965	.911	1.022
PAI	-.742	.006	.082	1	.774	1.002	.989	1.014
手术方法	.002	1.513	.241	1	.624	.476	.025	9.226

表 2 死亡与存活患者临床对比资料

项目	死亡(n=7)	存活(n=42)	P 值
一期根治术(n)	6	35	0.875
分期根治术(n)	1	7	
年龄(月)	11±9	12±11	0.814
身高(cm)	67±8	70±8	0.290
体重(kg)	11±9	12±11	0.814
体外时间(min)	121±32	94±31	0.042
阻断时间(min)	69±21	57±30	0.328
PAI(mm ² /m ²)	173±80	171±60	0.936
男/女(n)	5/2	24/18	0.476

表 4 一期根治术组患者的 PAI 预后的影响($\bar{x}\pm s$)

项目	PAI 100~150 mm ² /m ² (n=8)	PAI >150 mm ² /m ² (n=31)	P 值
年龄(月)	11±5	10±6	0.657
身高(cm)	73±6	68±6	0.056
体重(kg)	8±2	8±2	0.853
PAI(mm ² /m ²)	121±14	202±55	0.000
体外时间(min)	91±27	107±28	0.155
阻断时间(min)	57±19	71±22	0.110
监护时间(d)	7±8	8±6	0.614
住院时间(d)	19±10	16±12	0.568
生存率(%)	100	87	0.315

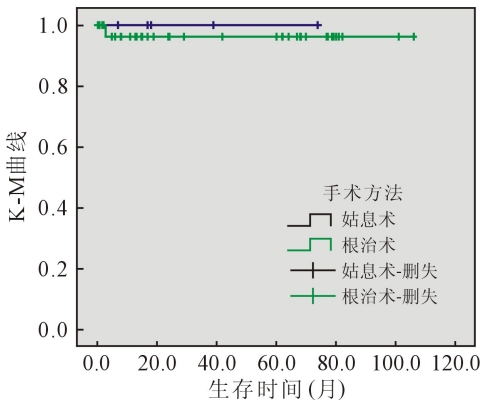


图 1 两种手术方法的 Kplan-Meier 曲线

表 5 PAI 100~150 mm²/m² 的两组患者
手术方式对预后的影响

项目	根治组(n=8)	分期组(n=7)	P 值
年龄(月)	11±5	24±22	0.128
身高(cm)	73±6	78±14	0.385
体重(kg)	8±2	10±2	0.052
PAI(mm ² /m ²)	121±14	124±13	0.609
监护时间(d)	7±8	8±10	0.780
住院时间(d)	19±10	18±13	0.810
生存率(%)	100	86	0.268

护时间、住院时间以及生存率均无统计学差异($P>0.05$);PAI 在 100~150 mm²/m² 的患者行一期根治术与行分期根治术,其监护时间、住院时间以及生存率亦无统计学差异($P>0.05$),见表 4~5。

术后随访:35 例一期根治组患者术后随访(50±33)月,肺血失衡得以纠正 27 例,肺血失衡未加重 8 例;7 例分期根治患者术后随访(28±22)月,肺血失衡未加重 1 例,肺血失衡加重 6 例;一期根治患者,行肺动脉扩大成形者远期肺动脉发育更好,且单片法更优;分期根治患者,一期行肺动脉补片扩大成形者远期肺动脉发育更差,且双片法最差。见表 6。

3 讨 论

TOF 是最常见的青紫型先天性心脏病,每 1 万个新生儿当中有 3 个 TOF,约占先天性心脏病的 7%~10%。UHPA-TOF 不同于普通 TOF,其手术的难点和重点除了恢复和重建 RVOT,还在于如何恢复和重建发育不良的肺动脉:是一期根治还是分期根治?是采用单片法、双片法还是不予扩大法更能促进患侧肺动脉发育?是否能用 PAI 来指导手术方案的制定?另外,UHPA-TOF 患者生存率仅为 85%,通过 COX 回归分析,能否发现该种疾病死亡的风险因素亦未知。

表 6 两种手术方法患侧肺动脉发育情况随访结果比较

项目	根治组(n=35)			分期组(n=7)		
	单片法	双片法	不扩大	单片法	双片法	不扩大
开口狭窄远端发育好(n)	7	5	2	0	0	0
发育不良且失衡加重(n)	0	0	0	3	1	2
发育仍失衡(n)	5	3	0	0	0	1
发育良好且平衡(n)	10	3	0	0	0	0

41 例患者行一期根治术,6 例死亡,生存率 85%;8 例分期根治患者一期行跨瓣补片扩大术,1 例死亡,生存率 86%。两组患者监护时间、住院时间以及生存率均无统计学差异($P>0.05$),提示两种手术方法对于患者预后的影响没有差异。两组患者的体外循环时间、主动脉阻断时间以及 PAI 均有统计学差异($P<0.05$),提示其有可能是死亡的独立风险因素(见表 1)。笔者将死亡患者和存活患者的资料进行对比发现,死亡患者的体外循环时间较存活患者明显延长($P<0.05$),提示体外循环时间可能是死亡的独立风险因素(见表 2)。随后,笔者制作了 Kaplan-Meier 曲线,并进行了 COX 回归分析(见表 3),发现体外循环时间、主动脉阻断时间、PAI 以及手术方法均非死亡的独立风险因素。因此,从短期治疗效果来看,两种手术方法治疗效果没有统计学差异。

35 例一期根治患者术后随访(50 ± 33)月,肺血失衡得以纠正 27 例,肺血失衡未加重 8 例;7 例分期根治患者术后随访(28 ± 22)月,肺血失衡未加重 1 例,肺血失衡加重 6 例(表 6)。从随访结果来看,一期根治组远期患侧肺动脉发育更好,原因可能在于根治术后患侧肺动脉前向血流多,能够保证患侧肺动脉的发育,同时避免自体心包补片发生挛缩;而分期根治组,一期首先行姑息术(跨瓣补片),术后患侧肺动脉没有足够的前向血流进一步促进患侧肺动脉发育,同时由于没有足够的前向血流也难以避免自体心包补片的挛缩,因而在首次姑息术后患侧肺动脉的发育并不理想,甚至部分患者左右肺动脉发育失衡进一步加重。患者在二次手术时,由于纵隔腔内发生粘连,分离患侧肺动脉难度加大,再加上两侧肺动脉发育失衡进一步加重,有时患侧肺动脉甚至几近闭锁而进一步加大手术难度。因此,通过二期手术很难将两侧肺动脉发育失衡纠正。从长期随访结果来看,笔者认为一期根治术效果更佳。

在一期根治组中,22 例患者用单片法扩大患侧肺动脉,17 例患者远期左右肺动脉发育平衡(包括 7 例开口狭窄),5 例患者肺动脉失衡维持在原来的水

平;11 例患者采用双片法扩大患侧肺动脉,8 例患者左右肺动脉发育平衡(包括 5 例开口狭窄),3 例患者肺动脉失衡维持在原来的水平。2 例患者患侧肺动脉未行扩大(跨瓣补片扩大至患侧肺动脉开口),远期患侧肺动脉均存在开口狭窄,但远端肺动脉发育好,提示一期根治术中不扩大患侧肺动脉似乎可行;但是,笔者注意到,这 2 例患者由于术后肺动脉分支存在严重的狭窄,导致术后患者出现严重的低心排,监护时间以及住院时间均明显延长,因此在一期根治术中笔者并不提倡此法。单片法相对双片法远期患侧肺动脉发育更好,分析其原因在于:双片法两块补片连接处易发生挛缩,导致患侧肺动脉开口狭窄,进入患侧肺动脉血流减少,继而导致患侧肺动脉补片进一步挛缩;左肺动脉通常是肺总动脉延伸而来,彼此之间的夹角往往是钝角,但是在 UHPA-TOF 患者,其夹角往往较小,甚至成锐角,使用双片法成型时,两块补片之间由于缺乏张力,容易发生扭转,甚至造成患侧肺动脉开口闭锁,导致患侧肺动脉后期发育迟滞。因此,对于一期根治患者,笔者建议采用单片法成型,当 MPA 与左肺动脉之间的夹角较小时,建议先将一块三尖形的心包补片缝合在 MPA 与左肺动脉之间以增大其夹角,避免术后补片出现扭转,以保证远期患侧肺动脉的发育。另外,笔者建议在手术时要将动脉导管和/或动脉导管韧带缝扎切断,以避免其对左肺动脉的牵拉影响其发育。

在分期根治组中,4 例患者在一期行跨瓣补片扩大术时同期行患侧肺动脉补片扩大成形,远期患侧肺动脉发育不佳,左右肺动脉失衡进一步加重,即使经过二次手术进一步扩大患侧肺动脉,也很难纠正左右肺动脉的失衡,尤其是使用双片法患者。3 例患者患侧肺动脉近乎闭锁,及其加大了手术难度,其可能的原因在于姑息术时患侧肺动脉血流不够充足,不能保证患侧肺动脉进一步发育,也不能避免患侧肺动脉补片发生挛缩。反观,另外 3 例患侧肺动脉不扩大者,1 例患者补片扩大至患侧肺动脉开口,由于存在开口狭窄,远端肺动脉发育不佳,即使经过二

次手术扩大患侧肺动脉,左右肺动脉发育失衡也没有得到缓解;2 例行跨瓣补片扩大至 MPA,二期手术时患者左右肺动脉失衡没有得到缓解,虽然患侧肺动脉有一定程度的发育,但二次手术时仍然避免不了患侧肺动脉的再狭窄。因此,笔者不主张行分期根治术。另外,一期根治手术相对于分期手术还具有如下优势,包括去除了右室肥厚的刺激因素,减轻了紫绀,保留了心肌机械和电功能^[4]。一期根治手术也可以避免体肺分流手术所引起的分流血栓形成,充血性心衰,肺动脉扭曲以及肺血管病变^[4]。

PAI 是临床工作中评估肺血管床发育的重要指标,有研究发现 $PAI < 150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ 的 TOF 患者根治术后出现低心排量综合征(low cardiac output syndrome, LCOS)和死亡的几率增加^[9-11],因此,主张当 $PAI \geq 150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ 时行根治术,反之则行姑息术。笔者也注意到,有的作者则认为 $PAI < 100 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ 时才为肺动脉发育不良^[12]。笔者将 8 例 PAI 在 $100 \sim 150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ 与 $PAI \geq 150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ 行一期根治术的患者资料进行对比,笔者发现尽管前者 PAI 与后者相比有显著性差异($P < 0.05$),但两组患者的临床治疗效果(包括监护时间、住院时间以及生存率)无显著性差异($P > 0.05$,表 4)。另外,当患者 PAI 在 $100 \sim 150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ 时,行一期根治术与行一期姑息术的患者相比,两组的临床治疗结果也无显著性差异($P > 0.05$,表 4)。上述两个结果提示 PAI 在 $100 \sim 150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ 仍旧是行一期根治术的指征,因此笔者主张当 $PAI \geq 100 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ 时就应该行一期根治术。49 例患者中仅有 2 例患者 $PAI < 100 \text{ mm}^2/\text{m}^2$,该 2 例患者均行根治术,尽管术中患者 VSD 补片予以开窗减压,但是术后均出现严重的 LCOS、多脏器衰竭而死亡,提示笔者当 $PAI < 100 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ 时是行一期根治术的反指征,此时应该行分期根治术。

在本心脏中心,2006 年至 2013 年共收治 TOF 患者 2 449 例,死亡 61 例,存活 2 388 例,整体生存率达 98%;而 UHPA-TOF 患者的治愈率明显低仅 85%,提示对于疾病的认知和处理有诸多不足之处。除了前文笔者提到的手术指征、手术方案的选择外,笔者建议术中常规测量右室/左室压力比值,当其 > 0.8 时^[13],建议 VSD 补片开窗 3~4 mm 以充分减轻右心室压力。另外,近些年 TOF 的手术技术也在进步,可以采用右心室漏斗部保留技术^[14-15],尽量保持漏斗部的完整性,尽量保留肺动脉瓣,或者在不能保留肺动脉瓣时,笔者也尝试最大程度的保留原有的肺动脉瓣膜,同时用 2 mm 厚的 Gortex 膜制作肺动脉单瓣以最大程度的减轻肺动脉瓣返流,相信随着手

术方案的合理制定以及手术技术的进步,UHPA-TOF 的治疗效果会越来越好。

UHPA-TOF 患者术后肺动脉再狭窄率高达 47%,其中开口狭窄相对来说容易处理,可以内科介入的方法治疗,但是部分患者患侧肺动脉弥漫性狭窄,其开口仅 2~3 mm,介入治疗时很难将导丝置入患侧肺动脉,对于这种情况,采用常规手术效果不佳,笔者采用镶嵌治疗,术中心脏停跳下,切开肺总动脉,找到患侧肺动脉开口,将带有金属支架的导丝在直视下置入患侧肺动脉,然后球囊扩张支架至原有直径的 3 倍(图 2)。这种方法的优点是操作简单,可以节省体外时间以及阻断时间,且效果可靠,其缺点是患侧肺动脉将失去生长性。对于患侧肺动脉明显发育的患者,笔者还是主张行补片扩大成形术,虽然这样会导致体外时间和阻断时间延长,但是保留了患侧肺动脉的生长性,其远期效果会更佳。从笔者的经验看,不论采取何种治疗措施,远期患侧肺动脉会有一定的再狭窄率,术后需要严密随访,必要时加以干预。



图 2 肺动脉支架植入患者图例

4 结 论

对于 UHPA-TOF 患者,当肺动脉指数 $\geq 100 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ 时笔者主张行一期根治术,同期采用单片法扩大患侧肺动脉;当肺动脉指数 $< 100 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ 时主张行分期根治术。患侧肺动脉再狭窄是远期主要并发症,须密切随访,必要时给予干预。

参考文献:

- [1] Starr JP. Tetralogy of fallot: yesterday and today [J]. World J Surg, 2010, 34(4): 658-668.
- [2] Gholampour-Dehaki M, Zareh A, Babaki S, et al. Conduction disorders in continuous versus interrupted suturing technique in ventricular septal defect surgical repair [J]. Res Cardiovasc Med, 2016, 5(1): e28735.

(转第 248 页)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.04.11

小儿先天性心脏病体外膜氧合支持的死亡原因分析

杨丽君, 叶莉芬, 范 勇, 林 茹, 何文龙, 宗 卿, 赵文婷

[摘要]:目的 总结先天性心脏病体外膜氧合(ECMO)支持患儿的死亡原因,以进一步提高生存率。方法 回顾性分析 2010 年 1 月至 2018 年 12 月实施 ECMO 支持的先天性心脏病患儿 33 例。结果 33 例行 ECMO 支持的先天性心脏病患儿中,死亡率为 54.5%(18/33)。单纯左心功能不全的完全性大动脉转位(TGA)生存率 80%(4/5),辅助效果佳;TGA 合并冠脉畸形和其他复杂畸形的死亡率 100%(7/7);1 例左心发育不良存活;术后心源性休克死亡率 29%(2/7);复杂先天性心脏病患儿术前严重低氧急诊手术术后转 ECMO 的死亡率 33.3%(1/3),而 TGA 术前严重低氧血症先采用 ECMO 支持 2 例均于术前死亡;2 例 ECMO 期间再次手术干预的患者均存活出院。结论 ECMO 为先天性心脏病并发难治性心衰的患儿提供了生存机会,心脏功能的可逆程度、心脏畸形的类型以及 ECMO 时机的把握是先天性心脏病患儿 ECMO 支持是否成功的主要原因。

[关键词]: 体外膜氧合;先天性心脏病;死亡原因;小儿;心衰;低氧血症

Causes of death in the application of extracorporeal membrane oxygenation in pediatric patients with congenital heart diseases

Yang Lijun, Ye Lifan, Fan Yong, Lin Ru, He Wenlong, Zong Qing, Zhao Wenting

Department of Extracorporeal Circulation and Extracorporeal Life Support, Heart Institute, Zhejiang University School of Medicine Children's Hospital, Hangzhou 310052, China

Corresponding author: Lin Ru, Email: linru.008@zju.edu.cn

[Abstract]: Objective The purpose of this study was to review our experience of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and to analyse the causes of death of ECMO in the application in pediatric patients with congenital heart diseases. **Methods** We retrospectively reviewed ECMO patients with congenital heart diseases from January 2010 to December 2018. **Results** Thirty-three children received ECMO from January 2010 to December 2018 with a mortality of 54.5%(18/33). All TGA with coronary artery malformation and other complicated deformities died (7/7) while 20%(1/5) of patients with unsophisticated TGA died. ECMO management of hypoplastic left heart syndrome was more difficult but the patients survived eventually. The mortality of postcardiotomy cardiogenic shock was 40%(2/5). The mortality of ECMO after emergency surgery due to severe hypoxemia was 33.3%(1/3), while two cases of preoperative ECMO support for TGA patients due to severe hypoxemia died. Two patients who underwent re-operation during ECMO support survived. **Conclusion** ECMO plays a valuable role in children with refractory cardiogenic failure. Potential for recovery, residual cardiac lesions and timing to start ECMO support contribute to the prognosis of children with congenital heart diseases.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Cause of death; Congenital heart diseases; Children; Heart failure; Hypoxemia

有一部分先天性心脏病患儿会发生药物难以控制的心肺功能衰竭,需要采用体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持技术以维持机体的血液循环,使心肺获得充分的休息,等待心肺功能的恢复。据体外生命支持组织(Extracorporeal Life Support Organization, ELSO) 2016 年统计报

告显示,累计因心脏原因使用 ECMO 治疗新生儿 6 475 例、儿童 8 374 例,这其中主要是在心脏手术后实施的,先天性心脏病 ECMO 的存活率为 54%^[1]。2017 年对全国 43 家开展心脏手术的医院调查显示:儿童中 ECMO 最早开展时间都是 2004 年,截止 2017 年 6 月 30 日共开展 ECMO 例数为 457 例,撤机率 38.4%~79.8%,存活率 26.8%~62.1%^[2]。与其它病种相比,先天性心脏病 ECMO 支持的存活率相对较低,因此,需分析其死亡原因,总结经验教训,以期进一步提高 ECMO 治疗生存率。

作者单位: 310052 杭州,浙江大学医学院附属儿童医院体外循环及体外生命支持科

通讯作者: 林 茹, Email: linru.008@zju.edu.cn

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性采集 2010 年 1 月至 2018 年 12 月在本中心先天性心脏病行 ECMO 支持患儿 33 例,其中采用静脉-动脉(veno-artery, V-A) ECMO 模式支持 32 例,采用静脉-静脉(veno-venous, V-V) ECMO 支持 1 例。患儿平均年龄 9 个月(1 d~13 岁),平均体重 5.8(2.7~35) kg,平均辅助时间为 3.4 d(8 h~12.5 d)。其中,男 25 例,女 8 例,新生儿占 36.4%(12/33),28 d~1 岁占 54.5%(18/33),年龄>1 岁占 9.1%(3/33)。ECMO 适应证分组情况:心脏手术脱机困难 24 例,心脏术后心源性休克 7 例,心脏术前 ECMO 辅助 2 例。其中,行根治手术 28 例,姑息手术 3 例。见表 1。

1.2 ECMO 指征 ECMO 介入标准:①心脏指数 $<2.0\text{ L}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})>3\text{ h}$;②代谢性酸中毒 $\text{BE}<-5\text{ mmol/L}$,乳酸 $>3\text{ mmol/L}>3\text{ h}$;③少尿 $<0.5\text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})>3\text{ h}$;④新生儿平均动脉压(MAP) $<40\text{ mm Hg}$,婴儿 MAP $<50\text{ mm Hg}$,儿童 MAP $<60\text{ mm Hg}$;⑤心脏术后脱机困难(基于手术畸形矫治确切)。

1.3 ECMO 建立 采用德国 MAQUET 离心泵,根据患儿体重选择相应 ECMO 套包(德国 Medos),新生儿采用 Medos 800,5~20 kg 的婴幼儿采用 Medos 2400 套包,20 kg 以上的儿童采用 Medos 7000 套包。V-A ECMO 患儿采用中央插管,V-V ECMO 采用颈部双腔管。所有患儿插管前静脉给予肝素 1 mg/kg。预充液包含 10 mg 肝素,20%的白蛋白 10 g,5%碳酸氢钠 10 ml,10%葡萄糖酸钙 10 ml。若体重 $<20\text{ kg}$,预充红细胞 1 U。

1.4 ECMO 运行管理 ECMO 早期以 100~150 ml/(min·kg)的高辅助流量运行,以改善组织灌注,偿还氧债,纠正内环境。红细胞比容维持在 0.35 以上,静脉血氧饱和度维持在 65%以上。予呼气末正压 5 cmH₂O 适当减少肺循环回流到左心的血量,如患儿心脏有效搏出量少,收缩无力,左心扩大,需考虑有左心淤留的情况,需采取经左房置管左心减压术。第一日液体进出量以维持 ECMO 流量为主,尽量做到液体进出平衡,流量稳定后每日液体负平衡 10%,严格限制液体总量,必要时泵注速尿。外科严密止血后,在没有明显出血的情况下,活化凝血时间(activated clotting time, ACT) $<200\text{ s}$ 开始使用肝素,维持 ACT 160~180 s,血小板计数 $>100 \times 10^9/\text{L}$,纤维蛋白原 $>0.8 \sim 1.0\text{ g/L}$ 。如有大量出血的情况,ECMO 第一日可以暂时不用肝素。

1.5 ECMO 撤离 当心功能基本恢复并有一定的

储备时,逐渐减低辅助流量,进行心功能锻炼,同时增加血管活性药的用量,适当延长 ACT 时间,当辅助流量减少到全流量的 10%~20%(新生儿由于总流量较小,流量减少至 20%~40%)时可以尝试终止 ECMO,观察约 30 min 循环呼吸平稳拔除插管。

2 结果

33 例先天性心脏病 ECMO 支持的患儿,总体脱机率为 60.6%(20/33),治愈出院率为 45.5%(15/33),1 年生存率 36.4%(12/33)。院内死亡病例 18 例,死亡率为 54.5%。

院内死亡的 18 例,死亡原因为:心功能不可逆 8 例,多脏器衰竭 4 例,严重低氧血症无法纠正 2 例,难治性出血 1 例,止血不严致心包填塞 1 例,ECMO 撤除后突发大出血 1 例,突发心脏骤停 1 例。自动出院 2 例,原因为:因喉软化反复呼吸道感染致呼吸机撤离困难家属放弃拔除气管插管自动出院 1 例,严重肝功能衰竭放弃治疗自动出院 1 例。

ECMO 结果显示:①单纯左心功能不全的大动脉转位(transposition of the great artery, TGA)辅助效果佳(4/5),其中 1 例撤机后因肺部感染致呼吸窘迫综合征死亡;②TGA 合并 4 例伴冠脉畸形、3 例伴左室流出道狭窄(包括主动脉弓畸形)均死亡;③1 例左心发育不良存活;④术后心源性休克上机时机较晚 2 例死亡,余 5 例均短期存活;⑤术前严重低氧的复杂先心急诊手术后转 ECMO 的 3 例中死亡 1 例,而 TGA 术前采用 ECMO 支持的 2 例均于术前死亡。⑥ECMO 期间因畸形矫治不满意再次手术干预后的 2 例均撤机成功,且存活出院。见表 1。

3 讨论

3.1 TGA 术后患儿的 ECMO 支持 完全性 TGA 部分患儿因左心功能障碍或者合并肺动脉高压需要心肺功能支持,对于这部分患儿,V-A ECMO 能提供全心功能和肺功能辅助,帮助患儿渡过难关^[3-4]。单纯左心功能不全的 TGA,大动脉调转术(artery switch operation, ASO)术后的可逆性左心低心排量主要有两种原因:一是体外循环手术心肌缺血再灌注损伤导致的心肌顿抑;二是术后功能左心室为原来的解剖右心室,术前承担后负荷较低的右心室功能,术后暂时不能适应后负荷体循环的左心室功能。此类 TGA 患儿往往手术矫正满意,冠状动脉供血良好,仅左心功能暂时不能适应体循环压力负荷,尽管暂时性的心功能严重不良,经 ECMO 支持后一般能在 4~6 d 内恢复。

表 1 本组患儿诊断、手术方式及转归(n=31)

诊断	手术方式	例数	转归
TGA,VSD,ASD,PDA	ASO,VSD、ASD 修补,PDA 结扎	5	1 例死亡
TGA(左冠壁内型),VSD,ASD,PDA	ASO,VSD、ASD 修补,PDA 结扎	3 *	死亡
TGA(单冠),VSD,ASD,PDA	ASO,VSD、ASD 修补,PDA 结扎,三尖瓣成形	1	死亡
TGA,ASD,左心室流出道狭窄,肺高压	ASO,VSD、ASD 修补,左室流出道疏通	1	死亡
TGA,CoA,VSD,ASD,PDA	ASO,VSD、ASD 修补,PDA 结扎,弓降部成形	1	死亡
TGA,IAA,VSD,PDA	ASO,VSD、ASD 修补,PDA 结扎,主动脉弓重建	1	死亡
C-TGA,VSD,ASD,CoA 矫治+肺动脉环缩术后	Double switch,VSD、ASD 修补	1	死亡
TOF,ASD,PDA	TOF 矫治,ASD 修补,PDA 结扎	3	1 例死亡
TOF 术后,右室流出道狭窄	右室流出道疏通	1	存活
TAPVC(心内型),PDA,心脏骤停	TAPVC 矫治,ASD 修补,PDA 结扎	1	死亡
TAPVC(心上型),ASD	TAPVC 矫治,ASD 修补	1	存活
TAPVC(心上型),ASD,PDA	TAPVC 矫治,ASD 修补,PDA 结扎	1	存活
DORV(Taussing-Bing 型),IAA,VSD(肺瓣下室缺),ASD,PDA	ASO,主动脉弓重建术,VSD、ASD 修补,PDA 结扎	1	死亡
DORV(Taussing-Bing 型),CoA,VSD,ASD,PDA	ASO,主动脉弓重建术,VSD、ASD 修补,PDA 结扎	1	存活
CoA,VSD,ASD,PDA	主动脉弓重建术,VSD、ASD 修补,PDA 结扎	2	存活
PA,PDA 支架术后,VSD,ASD	一室半手术(双向格林+右室流出道疏通)	1	死亡
PA,VSD,ASD	右室肺动脉连接术,VSD、ASD 留孔	1	存活
左心发育不良综合征	Norwood I 期手术	1	存活
IAA,VSD,PDA,肺高压、严重低氧血症	主动脉弓重建,VSD 修补,PDA 结扎	1	死亡
AVSD,TAPVC,PDA	AVSD、TAPVC 矫治,PDA 结扎	1	死亡
二尖瓣重度狭窄伴关闭不全	二尖瓣置换	1	存活
VSD,ASD	VSD、ASD 修补	1	死亡

注:C-TGA:矫正型 TGA;TOF:法洛四联症;TAPVC:完全性肺静脉异位引流;DORV:右室双出口;CoA:主动脉弓缩窄;PA:肺动脉闭锁;HLHS:左心发育不良综合征;IAA:主动脉弓离断;CAVCD:完全性房室共同通道;AVSD:房室间隔缺损;VSD:室间隔缺损;ASD:房间隔缺损;PDA:动脉导管未闭;* 为其中 1 例行冠脉移植。

然而,合并冠脉畸形(包括冠脉壁内型、单冠以及两个冠脉口接近伴异常走行)的 TGA 患儿 ECMO 支持的致病率和死亡率高^[5-6]。此类 TGA 的冠状动脉移植难度大,容易梗塞造成远端的心肌缺血。此类 TGA 患儿的死亡率大大增高,ECMO 的辅助效果也很差,术后远期也可能出现冠脉口狭窄甚至突发猝死^[7]。本组 3 例左冠壁内型病例,2 例未能撤离 ECMO,1 例 ECMO 撤离 25 d 后突发心脏骤停死亡。1 例单冠状动脉的病例,因 ECMO 撤离后心功能不全,延迟关胸时间过长致继发感染死亡。此类病例对手术医生的经验是极大的挑战,把握 ECMO 指征时要充分评估冠状动脉移植手术是否满意。

TGA 合并左室流出道狭窄(包括主动脉弓畸形)是 ASO 手术死亡的危险因素之一^[8]。本组 1 例 TGA 合并左室流出道的患儿年龄为 3 周岁,经 ECMO 联合左心辅助后有所恢复,最终死于难以纠正的右心衰。对于这种大年龄 TGA,心肌结构已有重塑的难治性心力衰竭,ECMO 和左心辅助可作为术后短期循环过渡,可能最终需要置入人工心脏或心脏移植。2 例合并主动脉弓畸形的 TGA 病例,手术时间

长、低灌注时间长、出血多难控制且合并有肺高压。尽管辅助早期出血多,循环维持比较困难,但仍需尽早以大流量辅助以偿还氧债。此类患儿需要 ECMO 支持辅助时间相对较长,为防止延迟关胸引起继发感染,可将插管转移至颈部并关胸。操作期间需谨防 ECMO 系统进气,颈内静脉切开置管时必须停 ECMO,避免离心泵负压吸人大气,停 ECMO 期间上调呼吸机参数和血管活性药物剂量。

3.2 左心房发育不良术后患儿的个体化 ECMO 管理 左心发育不良是一种少见、复杂、死亡率极高的先天性心脏畸形,术后可能需要 ECMO 进行心功能支持^[9]。本例左心发育不良患儿行 Norwood I 期+Sano 术的手术方式,术后脱机困难,行 ECMO 支持。总结左心发育不良患儿的 ECMO 管理经验,其重中之重是制定个体化的管理方案,微调体肺循环的平衡。管理上根据动脉氧饱和度和全身灌注情况进行调节。动脉氧饱和度在 75%~85%之间,可以保持一个良好的体肺循环血流比。若动脉氧饱和度超过 80%~85%,且外周灌注不佳,则应降低氧浓度和每分钟通气量,以免肺血管过度扩张导致肺血过多;反之,

若动脉氧饱和度低于 70%~75%,则应增加氧浓度和每分钟通气量,以增加肺血流,提高氧饱和度。另外,还可以精确应用增加或者降低体肺循环的药物以达到体肺循环的平衡。

3.3 严重低氧血症时 ECMO 支持与急诊手术的选择 本组 5 例术前低氧血症的患儿,3 例行急诊手术治疗,2 例 TGA 选择先行 ECMO 治疗,结果各异。3 例急诊手术患儿中,死亡的 1 例患儿在术前已经严重缺氧超过 24 h,急诊手术后脱机困难转 ECMO 治疗,支持 24 h 后乳酸仍 >10 mmol/L,最后多脏器衰竭、颅内出血、DIC 死亡。余 2 例存活患儿低氧低血压时间分别为 6 h 和 7 h 左右,急诊术后仍存在高乳酸血症,脱机困难,转 ECMO 治疗后乳酸下降理想。

TGA 病理生理特点为体肺两大循环需经房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)、室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)在心内以及经动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)在主、肺动脉之间进行血液混合,以满足全身氧供的需求。室间隔完整性的 TGA,当 ASD 较小或者 PDA 缩小/关闭不能进行充分的心内分流或 PDA 水平的分流时容易造成严重低氧血症,并且病情发展迅速。本中心 1 例行 V-V ECMO 但选择的双腔管置管不理想造成再循环血量多,未能及时改善氧合。另 1 例因 ASD 较小,行 V-A ECMO 后,大量体循环血液经 PDA 流入肺循环系统但无法在心房水平分流至体循环,造成严重肺出血。立即结扎 PDA 后,虽然止住了肺出血,但是造成了体循环和肺循环几乎没有交通,患儿死亡。TGA 术前低氧血症优选 V-V ECMO 支持,但假如同时伴有严重心功能不全,需采取 V-A ECMO 模式支持。国内外均有报道成功应用 V-A ECMO 成功救治室间隔完整性 TGA 的经验^[10-11]。V-A ECMO 并不是不可行,前提是需要足够大的 ASD 以及 PDA 来保障体肺循环的交通。因此,对于 ASD 极小、分流受限的 TGA 患儿,需先行房间隔扩大术或者急诊手术。

当患儿情况危急的时刻,是否选择急诊手术,需要进一步评估其缺血缺氧的时间以及原发性心脏病的类型及解剖特点。必要时,可先行 ECMO 治疗改善内环境,再行手术治疗,以免二次打击,造成脏器功能损伤等不可逆的后果。

3.4 术后心源性休克时机的把握 由于复杂先天性心脏病患儿体外循环时间及手术时间长,手术方式复杂,往往术后早期在重症监护室再次出现严重心源性休克,需要 ECMO 支持。这部分患儿往往病情十分危急,在大剂量活性药物支持下,仍无法纠正心源性休克,导致乳酸的堆积。本组病例中术后心

源性休克的患儿总体生存率尚可(71.4%),但有两例患儿因错过抢救时机最终死亡,有不足之处。第一例患儿肾上腺素 $1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,去甲肾上腺素 $0.2 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 支持下心源性休克、少尿 7 h,乳酸上升到 17 mmol/L,ECMO 支持后 24 h 乳酸仍 >10 mmol/L,最终多脏器衰竭(肝衰、肾衰)死亡。第二例患儿因失血性休克出现酸中毒、高钾血症、乳酸高达 23 mmol/L,经外科止血后,5 h 后乳酸逐渐下降至 10 mmol/L 左右,但仍需去甲肾上腺素、垂体后叶素维持血压。此后,约 6 h 的时间乳酸清除率几乎为零,在此期间未作出 ECMO 支持的决策。之后,乳酸再次上升,暗示着休克没有纠正,决定予 ECMO 支持,但由于低灌注时间太长,最终肾衰、高钾血症、DIC 死亡。本中心关于乳酸与死亡率的研究表明:ECMO 支持的 30 d 死亡率预测指标中,ECMO 前乳酸最高值的最佳界值为 14.2 mmol/L;术前乳酸 >5 mmol/L 的最佳界值为 3.3 h,且死亡组的乳酸清除率平均值较存活组低^[12]。此两例提示,心脏术后心源性休克的患儿处于病情危重时刻,需时时评估,做出判断。即使在有明确诱因的情况下,虽然诱因去除,但患儿因长时间低灌注休克导致乳酸清除率明显下降的需考虑 ECMO 支持^[13]。

参考文献:

- [1] Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, *et al*. Pediatric extracorporeal life support organization registry international report 2016[J]. ASAIO J, 2017, 63(4): 456-463.
- [2] 艾雪峰,宫艺其,洪小杨,等. 中国儿科心脏围手术期体外生命支持技术开展情况[J]. 中国体外循环杂志, 2018, 16(1): 3-6.
- [3] 舒强,林茹. 国内小儿外科体外膜肺氧合现状与应用进展[J]. 中华小儿外科杂志, 2016, 37(6): 401-404.
- [4] 叶莉芬,范勇,张泽伟,等. 体外膜肺氧合救治大动脉转位调转术后脱机困难[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2018, 34(8): 457-460.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Ahlstrom L, Odermarsky M, Malm T, *et al*. Preoperative coronary anatomy assessment with echocardiography and morbidity after arterial switch operation of transposition of the great arteries[J]. Pediatr Cardiol, 2018, 39: 1620-1626. [Epub ahead of print].
- [8] Kalfa DM, Lambert V, Baruteau AE, *et al*. Arterial switch for transposition with left outflow tract obstruction: outcomes and risk analysis[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 95(6): 2097-2103.
- [9] 张泽伟,高强,高展,等. 左心发育不良综合征一例及国内治疗现状[J]. 中华小儿外科杂志, 2018, 39(2): 112-115.

(转第 235 页)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.04.12

低预充联合 del Nido 心肌保护液在成人低体重患者心脏手术中血液保护的临床研究

吕晓钗, 叶建熙, 陈良万

[摘要]:目的 探讨低预充联合 del Nido 心肌保护液在成人低体重患者心脏手术中的血液保护效果。**方法** 收集 2017 年 5 月至 2017 年 12 月成人心脏停跳下手术患者(体重 ≤ 45 kg)的病例资料,共 53 例,均使用袋装心肌保护液灌注装置。分为两组:低预充组(L-DNC 组)24 例,采用 Terumo-Rx15(40)膜式氧合器+del Nido 心肌保护液+微型管路+负压辅助静脉引流装置;常规预充组(N-CTC 组)29 例,采用 Terumo-Rx25 膜式氧合器+1:4 含血心肌保护液+常规管路。记录主动脉阻断时间、体外循环时间、心肌保护液灌注次数及总量、自动复跳率、输血量等。**结果** 两组自动复跳率、呼吸机辅助时间、ICU 停留时间、心肌酶学、肌钙蛋白-I 及术后乳酸差异均无显著性($P>0.05$)。L-DNC 组心肌保护液灌注次数、体外循环期间输血量及围术期输血量分别为 1.00(1.00)次,0.00(2.00)U, 2.00(3.62)U,均少于 N-CTC 组,差异具有显著性($P<0.05$)。**结论** 在成人低体重患者心脏手术中,低预充联合 del Nido 心肌保护液在一定程度上可减少围术期异体血输注。

[关键词]: 低预充;del Nido 心肌保护液;成人;低体重;心脏手术

The clinical study of blood protection with low priming volume combined with del Nido cardioplegia in low-weight adult patients with cardiac surgery

Lv Xiaochai, Ye Jianxi, Chen Liangwan

Department of Cardiac Surgery, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: Ye Jianxi, Email: 13509338687@163.com

[Abstract]: Objective To explore the effects of blood protection by low priming volume combined with del Nido cardioplegia strategy for cardiac surgery under cardiopulmonary bypass in low-weight adults. **Methods** We analyzed the clinical data of 24 adult patients (body weight ≤ 45 kg) undergoing cardiac surgery, which received low priming volume, using Terumo-Rx15 membrane oxygenator, del Nido cardioplegia, micro circuit, and vacuum assisted venous drainage from May 2017 to December 2017 (group L-DNC). Meanwhile 29 patients who received 1:4 blood cardioplegia, using Terumo-Rx25 membrane oxygenator and conventional circuit, were collected as control group (group N-CTC). Both groups were given pouch cardioplegia fluid perfusion device. Cross clamp time, cardiopulmonary bypass time, total volume of cardioplegia, doses of cardioplegia, rate of spontaneous defibrillation, red blood cell transfusion were recorded. **Results** There were no significant differences in the rate of spontaneous defibrillation, length of ICU stay, assisted ventilation time, cardiac enzyme, cardiotroponin I and lactate levels at postoperative 24-hour. The doses of cardioplegia, transfusion during cardiopulmonary bypass and perioperative blood transfusion were 1.00 (1.00) time, 0.00 (2.00) Unit, 2.00 (3.62) Units, respectively, which were less than those in N-CTC group ($P<0.05$). **Conclusion** Low priming volume combined with del Nido cardioplegia may effectively reduce allogeneic blood transfusion during cardiac surgery in low-weight adults.

[Key words]: Low priming volume; del Nido cardioplegia; Low-weight adult; Cardiac surgery

心脏手术异体输血位于所有手术种类之首^[1]。由于输注异体血的风险和对临床转归的影响,少血预充在心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)中应用越来越多。目前成人 CPB 已基本做到了无血

预充,但对于成人低体重患者(体重 ≤ 45 kg),预充液对血液稀释程度仍难以忽略。因此,低体重成人患者有时不可避免输注不同量的异体血,而研究认为异体输血存在一定风险和并发症^[2]。本研究旨在通过低静态预充联合 del Nido 心肌保护液,探讨其在成人低体重患者心脏手术中的血液保护效果。

作者单位: 350001 福州,福建医科大学附属协和医院心脏外科

通讯作者: 叶建熙, Email: 13509338687@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2017 年 5 月至 12 月成人心脏停跳下手术患者(体重 ≤ 45 kg)的病例资料,共 53 例,男 10 例,女 43 例。分为两组:低预充组(L-DNC 组)24 例,采用 Terumo-Rx15(40)膜式氧合器+del Nido 心肌保护液+微型管路+负压辅助静脉引流(vacuum assisted venous drainage, VAVD)装置;常规预充组(N-CTC 组)29 例,采用 Terumo-Rx25 膜式氧合器+1:4 含血心肌保护液+常规管路。两组患者一般临床资料见表 1。入选标准:年龄 >18 岁;体重 ≤ 45 kg;CPB 停跳下心脏手术;首次行心内直视手术;术前血红蛋白(hemoglobin, Hb) >120 g/L;术前肝、肾及凝血功能检查无明显异常。排除标准:有冠脉疾病、大血管病变及合并肺、肝及肾等

慢性疾病。

1.2 材料 本研究使用 Stockert III 型人工心肺机(意大利索林公司),袋装心肌保护灌注装置(东莞科威医疗器械有限公司)。L-DNC 组使用 Terumo-Rx15(40)膜式氧合器(泰尔茂株式会社),国产微型管路包(天津塑料研究所)和 VAVD(德国迈科唯公司)。N-CTC 组使用 Terumo-Rx25 膜式氧合器(泰尔茂株式会社),国产普通管路包(天津塑料研究所)。

1.3 管路连接及预充方法 L-DNC 组氧合器支架固定于主泵水平以上 5 cm,氧合器顶端与手术台平齐,利用 VAVD 方式改变引流,动静脉管路、氧合器出口至动脉微栓滤器之间管路均为内径 3/8 英寸的聚氯乙烯材质,长度分别为 120 cm、110 cm、40 cm;主泵管为内径 3/8 英寸、长 110 cm 的硅胶管;静脉管路使用 10 $\times$ 12 接头及内径 1/2 英寸管路连接至储

表 1 两组患者临床资料

临床资料	L-DNC 组(n=24)	N-CTC 组(n=29)	P 值
女[n(%)]	19(79.17)	24(82.76)	0.739
男[n(%)]	5(20.83)	5(17.24)	
年龄(岁)	50.08 $\pm$ 16.07	51.17 $\pm$ 15.14	0.801
体质量(kg)	43.40 $\pm$ 4.51	42.99 $\pm$ 5.58	0.131
术前 Hb(g/L)	133.54 $\pm$ 29.33	125.31 $\pm$ 18.26	0.218
射血分数(%)	61.31 $\pm$ 11.31	64.94 $\pm$ 7.68	0.172
主要诊断			
RHD[n(%)]	8(33.33)	12(41.38)	
SBE[n(%)]	2(8.34)	3(10.34)	
心脏瓣膜病[n(%)]	9(37.50)	9(31.03)	
先天性心脏病[n(%)]	4(16.67)	4(13.79)	
心房肿物[n(%)]	1(4.17)	1(3.45)	
手术方式			
MVR[n(%)]	5(20.83)	7(24.14)	
MVR+其他[n(%)]	2(8.33)	5(17.24)	
MVR+TVP[n(%)]	3(12.50)	4(13.79)	
MVP[n(%)]	2(8.33)	1(3.45)	
MVP+TVP[n(%)]	1(4.17)	0(0)	
AVR[n(%)]	4(16.67)	2(6.90)	
DVR[n(%)]	1(4.17)	5(17.24)	
DVR+TVP[n(%)]	1(4.17)	0(0)	
VSD/ASD 修补术[n(%)]	1(4.17)	2(6.90)	
部分型 ECD 矫治术[n(%)]	2(8.33)	1(3.45)	
F4 纠治术[n(%)]	1(4.17)	0(0)	
心房肿物摘除术[n(%)]	1(4.17)	1(3.45)	
冠状动脉起源异常纠治术[n(%)]	0(0)	1(3.45)	
CPB 时间(min)	119.83 $\pm$ 52.45	99.97 $\pm$ 39.01	0.120
阻断时间(min)	64.92 $\pm$ 34.16	53.93 $\pm$ 32.45	0.237

注: RHD:风湿性心脏病;SBE:亚急性感染性心内膜炎;MVR:二尖瓣置换术;MVP:二尖瓣成形术;AVR:主动脉瓣置换术;TVP:三尖瓣成形术;DVR:二尖瓣置换术和主动脉瓣置换术;VSD:室间隔缺损;ASD:房间隔缺损;ECD:心内膜垫缺损;F4:法洛四联症。

血罐。N-CTC 组将氧合器支架均固定于主泵水平以下 2 cm,利用重力方式引流,动静脉管路均为聚氯乙烯材质,动脉管路内径 3/8 英寸、长 130 cm,静脉管路内径 1/2 英寸、长 120 cm;氧合器出口至动脉微栓滤器之间为内径 3/8 英寸、长 50 cm 的聚氯乙烯材质管;主泵管由内径 1/2 英寸、长 55 cm 的变径硅胶管和内径 3/8 英寸、长 95 cm 聚氯乙烯材质管组成。本研究两组均加入 1 500 ml 醋酸林格液进行排气,排气完毕,均将醋酸林格液排出至零平面,L-DNC 组加入 20%白蛋白 100 ml,再排出晶体 50 ml,静态预充量约 750 ml;N-CTC 组加入 20%白蛋白 150 ml,静态预充量约 1 150ml。转流中根据血气情况,调整 5%碳酸氢钠的用量。

1.4 转流方法 手术均为胸骨正中切口入路,常规升主动脉、上下腔静脉插管或右心房插管建立 CPB,并缓慢血流及体表降温,鼻咽温降至 34℃时阻断升主动脉,顺行灌注心肌保护液。心内手术基本完成,缓慢复温。鼻咽温 36.8℃,血流动力学稳定后停机。L-DNC 组心肌保护液(晶体:血液=4:1)诱导停搏剂量 20 ml/kg,如预计主动脉阻断时间小于 30 min,其诱导停搏剂量为 10 ml/kg,当主动脉阻断时间超过 60 min 后再重复灌注一次半量心肌保护液。N-CTC 组(晶体:血液=1:4)心肌保护液诱导停搏剂量 15~20 ml/kg,主动脉阻断时间每超过 30 min 后再灌注一次半量心肌保护液。L-DNC 组在灌注心肌保护液同时予以超滤,超滤液约 800 ml 时,停止

超滤;N-CTC 组根据红细胞比容(hematocrit, HCT)及液平面情况,选择超滤。两组转流过程均遵循相同的临床输血策略:①转流过程中 Hb<70 g/L 时申请输注红细胞,但预计超滤停机后可能 Hb>80 g/L,则不输注红细胞;②输入机器余血和洗涤红细胞后 Hb 仍<80 g/L,高龄 Hb<90 g/L,则申请输注红细胞。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布计量资料以中位数和四分位数间距[M(QR)]表示。计量资料采用 *t* 检验或秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料 两组年龄、体重、Hb、射血分数(ejection fraction, EF)、CPB 时间及主动脉阻断时间相比较差异均无显著性($P>0.05$,表 1)。

2.2 术中情况 L-DNC 组与 N-CTC 组静态预充量相比差异具有显著性($P<0.05$)。L-DNC 组心肌保护液灌注次数明显少于 N-CTC 组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。L-DNC 组术中灌注的心肌保护液总量少于 N-CTC 组,但无统计学差异($P=0.07$)。L-DNC 组自动复跳 22 例,复跳率为 91.70%,N-CTC 组自动复跳 26 例,复跳率为 92.90%,相比较统计学上无差异($P=0.091$)。术前预充两组均无加入悬浮红细胞。与 N-CTC 组相比,L-DNC 组 CPB 期间输血量明显减少,差异具有显著性($P<0.05$)。见表 2。

表 2 患者术中及术后临床结果比较

项目	L-DNC 组(n=24)	N-CTC 组(n=29)	P 值
静态预充量(ml)	751.04±6.08	1 150.17±5.26	0.0001
灌注次数[M(QR)]	1.00(1.00)	2.00(1.00)	0.003
心肌保护液总量(ml)	1 269.58±436.36	1 522.41±539.11	0.070
自动复跳[n(%)]	22(91.70)	26(92.90)	0.091
CPB 期间输血量[U,M(QR)]	0.00(2.00)	2.00(2.00)	0.0001
围术期输血量[U,M(QR)]	2.00(3.62)	4.00(2.00)	0.007
呼吸机辅助时间(h)	16.38±8.85	16.79±10.14	0.875
ICU 停留时间[d,M(QR)]	2.00(0.25)	2.00(1.00)	0.933
术后 24 h 乳酸(mmol/l)	1.82±1.36	2.41±2.29	0.431
术后 24 h 心肌损伤标志物			
LDH(IU/L)	408.00±170.40	428.28±133.52	0.741
CK(IU/L)	604.18±363.59	733.79±432.48	0.434
CKMB(IU/L)	51.03±33.62	51.79±26.79	0.950
cTnI(μg/L)	2.41±0.71	1.82±1.36	0.855
术后 12 h 胸液量(ml)	227.67±67.57	277.78±75.48	0.043
住院时间(d)	13.62±5.12	14.04±4.27	0.750

注:CK:肌酸激酶;CKMB:肌酸激酶同工酶;cTnI:肌钙蛋白 I。

表 3 CPB 中各时间点 HCT 值($\bar{x}\pm s$)

项目	L-DNC 组 (n=24)	N-CTC 组 (n=29)	P 值
转流前	0.39±0.04	0.38±0.04	0.233
升主动脉阻断前	0.27±0.02	0.23±0.02	<0.001
升主动脉阻断后 10 min	0.26±0.01	0.22±0.02	<0.001
CPB 结束前 5 min	0.32±0.05	0.30±0.03	0.125

L-DNC 组和 N-CTC 组的 HCT 在转流前、转流结束时差异均无统计学意义,而在主动脉阻断前及阻断后 10 min,N-CTC 组 HCT 值下降较明显,与 L-DNC 组相比差异均具有显著性($P<0.05$)。见表 3。

2.3 术后结果 两组呼吸机辅助时间、ICU 停留时间及住院时间,相比差异均无显著性($P>0.05$)。术后 24 h 乳酸及心肌损伤标志物:乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白-I,两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。L-DNC 组围术期输血量 2.00(3.62)U,与 N-CTC 组相比,差异具有显著性($P<0.05$)。L-DNC 组术后 12 h 胸腔引流量与 N-CTC 组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。两组术后均无院内死亡。

3 讨论

随着 CPB 技术和设备的不断改进和更新,大部分成人 CPB 已实现无血预充,但对于成人低体重患者,全身血容量相对较少,增加少量预充液即可造成不同程度的血液稀释。过度血液稀释,特别是 HCT 值低于 0.20,已被证明与并发症增加有关,如急性肾功能衰竭、低心排血量综合征和死亡等^[3]。由于异体输血和过度血液稀释所产生的不良影响,有必要尽可能减少患者的风险。近年来同行致力于婴幼儿低预充的研究,而忽略其在成人的作用。采用不同的膜肺和管道直径,不同的心肌保护灌注装置和心肌保护液等综合措施,能够实现该技术。

一项 Meta 分析的结果显示,迷你 CPB 可有效减少术后心血管并发症发生率,减少术后异体血输注,有利于血液保护^[4]。改良迷你管路的动静脉管路内径均为 3/8 英寸,且长度缩短,静态预充量大大减少,可以有效减少血液稀释,进而减少输血^[5]。本研究 L-DNC 组选择 Terumo-Rx15(40)膜式氧合器,采用 3/8 英寸动静脉管路,使氧合器顶端与手术台平齐,尽量缩短膜肺和手术台的距离,结合 VAVD,静态预充总量约 750 ml;与之前管道相比,预充总量相差 400 ml,统计学上有明显差异。研究发现,CPB 中大量晶体预充液不仅将引起机体内毒素迁移,影响

全身炎症反应^[6],也大大增加异体血输注^[5]。而迷你 CPB 在减少预充量、血液稀释及输血量上有明显优势^[7-8],本研究结果与之相符。通过减少预充量,L-DNC 组术中 HCT 明显高于 N-CTC 组,且术中、术后红细胞输注量亦明显低于 N-CTC 组。一项多中心、随机对照的非劣效性研究发现,限制性输血组术后死亡率、心肌梗死、卒中等主要终点指标不劣于开放性输血组。而且对于年龄 ≥ 75 岁患者进行亚组分析发现,限制性输血组比开放性输血组有更好的临床转归^[9]。L-DNC 组术后 12 h 胸腔引流量少于 N-CTC 组,这与 Bauer^[10] 等人临床随机对照试验结果相同,更小的预充量和异物接触表面有利于凝血系统的保护。

通过 CPB 耗材选定、管道优化、缩短膜式氧合器与手术台距离等措施,L-DNC 组预充量明显低于 N-CTC 组,术中 HCT 值明显高于 N-CTC 组。但本研究使用袋装心肌保护液灌注装置,采用传统含心肌保护液无法真正实现术中低预充,于是引进 del Nido 心肌保护液。del Nido 心肌保护液是一种细胞外液型心肌保护液,不仅在儿童心脏手术广泛应用,也在成人心内直视术中普及^[11-12]。国外研究表明 del Nido 心肌保护液在成人心脏手术围术期输血量减少,但均缺乏有利的证据^[13-14]。由于本研究为回顾性分析,有关 del Nido 所带来的更多血液保护结果存在局限性,将在今后的实验中作进一步的研究。以下是笔者对 del Nido 心肌保护液在成人心脏手术围术期输血量减少的几点思考。首先,研究报道灌注一次诱导剂量 del Nido 心肌保护液可维持心脏停搏约 180 min^[11]。L-DNC 组几乎所有患者均只灌注一次心肌保护液,而 N-CTC 组主动脉阻断时间大于 30 min 患者大部分灌注两次或以上。笔者认为多次灌注,更多血液经过低温、机械性碾压、左右心负压吸引等过程,增加了血液破坏,造成输血量增加的可能原因之一。其次,相对于传统心肌保护液,配置 del Nido 心肌保护液时需要血液总量较少,更少的血液经过低温、机械破坏,有利于血液保护。再次,N-CTC 组采用(晶体:血液=1:4)含血心肌保护液,

结合本研究采用袋装心肌保护液灌注装置,特别是在配置首剂心肌保护液时,为了保证液平面安全性,有时还需增加预充量,引起不同程度的血液稀释,导致异体血输注增加。因此,针对成人低体重患者,启用 L-DNC 组方案,在一定程度上可减少异体血输注。

而 del Nido 心肌保护液由晶体:血液=4:1 组成,所以灌注心肌保护液时大量的离体液重吸收到回流室,会有一过性血液稀释而导致 HCT 下降。鉴于此在灌注 del Nido 心肌保护液的同时,开启常规超滤,预防过多晶体液对血液的稀释,从而真正达到术前低预充目的。L-DNC 组在主动脉阻断同时实施超滤后 HCT 明显高于 N-CTC 组,而与阻断前无明显差异。

另外,大量异体血输注常常出现高乳酸血症,延长机械通气时间和在监护室停留时间^[15]。虽 L-DNC 组异体血输注明显少于 N-CTC 组,但术后乳酸水平、呼吸机辅助时间及 ICU 停留时间均无明显差异。因 CPB 中乳酸水平受多种因素影响,如自身病情、转流时间、血管活性药的使用情况等。因此,今后将进一步扩大样本量,动态观察乳酸变化,并纳入更多因素进行深入研究。

参考文献:

- [1] Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, *et al*. 2011 update to the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(3): 944-982.
- [2] Paone G, Likosky DS, Brewer R, *et al*. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97(1): 87-93.
- [3] Loo G, Li L, Sabik JF 3rd, *et al*. Nadir hematocrit during cardiopulmonary bypass: end-organ dysfunction and mortality[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(3): 654-662.
- [4] Sun Y, Gong B, Yuan X, *et al*. What we have learned about minimized extracorporeal circulation versus conventional extracorporeal

circulation: an updated meta-analysis[J]. *Int J Artif Organs*, 2015, 38(8): 444-453.

- [5] Ranucci M, Pistuddi V, Carboni G, *et al*. Effects of priming volume reduction on allogeneic red blood cell transfusions and renal outcome after heart surgery[J]. *Perfusion*, 2015, 30(2): 120-126.
- [6] Fujii Y, Shirai M, Takewa Y, *et al*. Cardiopulmonary bypass with low-versus high-priming volume: comparison of inflammatory responses in a rat model[J]. *ASAIO J*, 2016, 62(3): 286-290.
- [7] Anastasiadis K, Asteriou C, Antonitsis P, *et al*. Enhanced recovery after elective coronary revascularization surgery with minimal versus conventional extracorporeal circulation: a prospective randomized study[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, 27(5): 859-864.
- [8] 刘刚,曾庆东,郑哲,等.迷你化心肺转流和传统心肺转流的临床应用比较[J]. *中华外科杂志*, 2016, 54(8): 613-616.
- [9] Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, *et al*. Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(22): 2133-2144.
- [10] Bauer A, Diez C, Schubel J, *et al*. Evaluation of hemodynamic and regional tissue perfusion effects of minimized extracorporeal circulation (MECC)[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2010, 42(1): 30-39.
- [11] Valooran GJ, Nair SK, Chandrasekharan K, *et al*. Del nido cardioplegia in adult cardiac surgery—scopes and concerns[J]. *Perfusion*, 2016, 31(1): 6-14.
- [12] Tam DY, Fremes SE. Del nido cardioplegia: a one stop shot for adult cardiac surgery[J]? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(3): 1019-1020.
- [13] Vistarini N, Laliberte E, Beauchamp P, *et al*. Del nido cardioplegia in the setting of minimally invasive aortic valve surgery[J]. *Perfusion*, 2017, 32(2): 112-117.
- [14] Yerebakan H, Sorabella RA, Najjar M, *et al*. Del nido cardioplegia can be safely administered in high-risk coronary artery bypass grafting surgery after acute myocardial infarction: a propensity matched comparison[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2014, 9: 141.
- [15] Vranken NP, Weerwind PW, Barenbrug PJ, *et al*. The role of patient's profile and allogeneic blood transfusion in development of post-cardiac surgery infections: a retrospective study[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 19(2): 232-238.

(收稿日期:2018-09-27)

(修订日期:2018-11-29)

(上接第 230 页)

- [10] Said AS, McBride ME, Gazit AZ. Successful preoperative bridge with extracorporeal membrane oxygenation in three neonates with D-transposition of the great vessels and pulmonary hypertension[J]. *Cardiol Young*, 2018, 28(9): 1175-1177.
- [11] Sullivan KJ, Lacey SR, Schrum SF, *et al*. The use of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for perinatal support of an infant with d-transposition of the great arteries, intact atrial and ventricular septa, and flow-restricted ductus arteriosus[J]. *A A Case Rep*, 2014, 2(10): 126-129.

- [12] Yang L, Fan Y, Lin R, *et al*. Blood lactate as a reliable marker for mortality of pediatric refractory cardiogenic shock requiring extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Pediatr Cardiol*, 2019, 40(3): 602-609.
- [13] Nichol A, Bailey M, Egi M, *et al*. Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2011, 15(5): R242.

(收稿日期:2019-01-31)

(修订日期:2019-03-04)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.04.13

体外循环代谢性酸中毒补碱的一个新公式

李 蛟, 贾在申, 杜中涛, 孙志全

[摘要]:目的 本研究旨在探讨心肺转流(CPB)术中代谢性酸中毒补碱的一个新公式。方法 根据传统公式,加上预充液量导出新公式。前瞻性分析 2017 年 10 月至 12 月在北京安贞医院接受 CPB 手术的成人 40 例患者,分为传统公式组和新公式组,每组 20 例。结果 所有患者均存活出院。新公式组补碱 10 min 后 pH 比传统公式稍高[(7.39±0.05) vs. (7.36±0.03), $P=0.01$]。另外,新公式组首次补碱后 pH 及 BE 恢复正常的患者比例较传统公式组高,但差异无统计学意义(90% vs. 70%, $P=0.11$; 85% vs. 65%, $P=0.14$)。结论 新公式似乎能更准确的计算出所需碱量,使患者更快地恢复正常的酸碱状态。

[关键词]: 心肺转流;酸碱平衡;代谢性酸中毒;补碱;计算;新公式

A new formula for calculation of the amount of alkali in patients with metabolic acidosis during cardiopulmonary bypass

Li Jiao, Jia Zaishen, Du Zhongtao, Sun Zhiquan

Department of Extracorporeal Circulation, Center for Cardiac Intensive Care, Beijing Anzhen Hospital Capital Medical University, Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Disease, Beijing 100029, China

Corresponding author: Jia Zaishen, Email: jiazaishen@163.com

[Abstract]: **Objective** The aim of this study was to introduce a new formula for calculation of the amount of alkali in patients with metabolic acidosis during cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** The new formula was based on the old formula. Between October and December 2013, 40 CPB patients with metabolic acidosis were evaluated prospectively and divided into two groups: the new formula group and the old formula group. **Results** All of the patients survived to hospital discharge. At 10 min after infusion of 5% NaHCO_3 , pH value was higher in the new formula group than in the old formula group (7.39±0.05 vs. 7.36±0.03, $P=0.01$). More patients were of normal pH value or base excess in the new formula group than that in the old formula group, but no significant difference was observed (90% vs. 70%, $P=0.11$; 85% vs. 65%, $P=0.14$). **Conclusion** The new formula seems to be more accurate in calculating the amount of alkali in patients with metabolic acidosis during CPB.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Acid-base balance; Metabolic acidosis; Calculate; New formula; Bicarbonate administration

代谢性酸中毒是指细胞外液 H^+ 增加或 HCO_3^- 丢失而引起的以原发性 HCO_3^- 降低 ($<21 \text{ mmol/L}$) 和 pH 值降低 (<7.35) 为特征的一种酸碱平衡紊乱,需补充碱性物质^[1-2]。在心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)手术中,阻断主动脉后,机体缺血缺氧,常需补碱。既往补碱公式不少,但都未考虑人工心肺机预充液的量,导致补碱量少。笔者在实践中发现,计算补碱量时加上预充液的量,能使血 pH 和碱剩余(BE)值尽快恢复到适当的水平,维持机体

的酸碱平衡,促使组织细胞恢复正常功能。据此,笔者导出了一个 CPB 术中纠正酸血症补碱的新公式。

1 资料与方法

1.1 公式的导出 《Cardiopulmonary Bypass》^[3] 书中介绍代谢性酸中毒时补碱公式为:所需补碱量(mmol/L) = $\text{BE} \times \text{体重} \times 0.3$, 0.3 即 20% 的细胞外液加上 10% 的细胞内液,因部分 Na^+ 要进入细胞内。考虑到 CPB 时人工心肺机的容量,设计新公式为:所需补碱量(mmol/L) = $\text{BE} \times [\text{体重} \times 0.3 + \text{预充液量}(\text{L})]$ 。所需 5% $\text{NaHCO}_3(\text{ml})$ = 所需补碱量 $\times 1.66$ 。

1.2 研究对象 纳入 2017 年 10 月至 12 月,在北京安贞医院接受双瓣手术成人患者 40 例,心肌

作者单位: 100029 北京,首都医科大学附属北京安贞医院体外循环与机械循环辅助科成人心脏危重症中心,北京心肺血管疾病研究所

通讯作者: 贾在申, Email: jiazaishen@163.com

保护均采取单次灌注 30~50 ml/kg 的 HTK 液(最多 2 000 ml),根据计算补碱量的方法分为传统公式组和新公式组,每组 20 例。所有患者均为代谢性酸中毒患者。传统组主动脉阻断后,先半量补充传统公式计算的 5% NaHCO₃,新公式组半量补充新公式计算的量。本研究通过了首都医科大学附属北京安贞医院伦理委员会的审查(2016005X)。所有患者均签署了知情同意书。

1.3 终点事件 从病案系统获取患者的基线资料和手术资料。主要终点事件为补碱 10 min 后 BE 及 pH 恢复至正常水平。pH 和 BE 的正常范围分别为 7.35~7.45 及 -3~3 mmol/L。

1.4 统计学方法 本研究运用 Stata SE 12.0 和 SPSS 19.0 进行统计学分析。数据用均数标准差($\bar{x} \pm s$)或频数(比例)表示。连续变量用 *t* 检验进行比较,分类变量用卡方检验进行比较。*P* < 0.05 被认为有统计学意义。

2 结果

所有患者均存活出院。两组患者术后 ICU 滞留时间及住院时间均无显著差异。患者的基本资料和手术资料如表 1 所示,两组间基本特征无明显差异。两组患者平均年龄、预充液量无明显差异。主

动脉阻断后两组 pH、HCO₃⁻、BE、Na⁺ 及乳酸(Lac)均无明显差异,但两组 Na⁺ 均略低于正常水平。新公式组所需 NaHCO₃ 量及首次补 NaHCO₃ 量均比传统公式组多(*P* < 0.05)。两组补碱 10 min 后 HCO₃⁻、BE 及 Lac 均无显著差异。然而,新公式组补碱 10 min 后 pH 比传统公式稍高(*P* = 0.01)。另外,新公式组首次补碱后 pH 及 BE 恢复正常的患者数也比传统公式组高,但差异并无统计学意义。

3 讨论

CPB 手术时,人工心肺机通过管道与人体循环系统相连,那么理论上管道的预充液属于细胞外液,因此笔者导出的新公式考虑了预充液的量。本研究表明按新公式补碱,更多的患者能较快的纠正酸中毒,恢复正常的 pH 与 BE 值;但差异无统计学意义,可能与样本量较小有关。临床上代谢性酸中毒时,机体存在自身调节缓冲机制,为避免纠正酸中度过度,首剂量半量补碱,一般给 100~250 ml。在本研究中,两组首剂量均在上述范围,事实上新公式组的平均所需 NaHCO₃ 量比传统公式组只多不到 30 ml。因此不管新公式还是老公式都不影响 CPB 术中补碱。首次补碱后复查血气,如 pH、BE 等指标仍未恢复正常,则继续补碱。重度代谢性酸中毒可导致严

表 1 患者基线资料及生理指标(n=20)

特征	传统公式组	新公式组	<i>P</i> 值
男性比例[n(%)]	9(45)	10(50)	0.75
年龄(岁)	57.71±6.35	56.41±7.02	0.52
体重(kg)	69.12±8.58	69.91±11.13	0.81
身高(cm)	166.41±7.91	165.33±9.91	0.71
预充液量(L)	3.55±0.32	3.45±0.44	0.60
所需 NaHCO ₃ 量(ml)	253±57	302±73	0.03
首次 NaHCO ₃ 量(ml)	126±29	151±37	0.02
阻断后 pH	7.31±0.02	7.31±0.03	0.58
阻断后 HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	18.72±1.05	18.68±1.01	0.90
阻断后 BE(mmol/L)	-7.34±1.24	-7.47±1.38	0.76
阻断后 Lac(mmol/L)	1.46±0.41	1.14±0.46	0.12
阻断后 Na ⁺ (mmol/L)	131.22±3.95	130.91±3.81	0.81
补碱 10 min 后 pH	7.36±0.03	7.39±0.05	0.01
补碱 10 min 后 HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	23.62±2.45	25.01±2.76	0.10
补碱 10 min 后 BE(mmol/L)	-1.56±2.08	-0.54±2.20	0.14
补碱 10 min 后 Lac(mmol/L)	1.64±0.62	1.32±0.61	0.11
补碱 10 min 后 pH 正常[n(%)]	14(70)	18(90)	0.11
补碱 10 min 后 BE 正常[n(%)]	13(65)	17(85)	0.14
ICU 滞留时间(h)	19±7	18±5	0.47
住院时间(d)	14.61±2.61	14.91±2.92	0.54

重的代谢障碍和多器官功能损害^[4-5]。CPB 术中主动脉阻断后,机体缺血缺氧,酸血症可能进行性加重。另外,大量 HTK 液进入循环亦可引起的稀释性代谢性酸中毒,并造成低钠血症。因此应积极处理代谢性酸中毒,但如何掌握好补碱的时机、数量则非常重要。笔者设计的新公式似乎能更准确的计算出所需碱量,使患者更快地恢复正常的 pH 值。

参考文献:

- [1] Myall K, Sidney J, Marsh A. Mind the gap! an unusual metabolic acidosis[J]. Lancet, 2011, 377(9764): 526.
- [2] Meng X, Paul S, Federman DJ. Metabolic acidosis in a patient

with isopropyl alcohol intoxication: a case report[J]. Ann Intern Med, 2015, 162(4): 322-323.

- [3] Sunit Ghosh, Florian Falter, Albert C, et al. Cardiopulmonary Bypass[M]. Second Edition, United Kingdom; Cambridge University Press, 2015. P91-92
- [4] 曹凡, 黄国栋, 袁惠莉, 等. 两种不同超滤置换液在患儿大容量零平衡超滤中的比较[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(11): 917-920.
- [5] Kraut JA, Madias NE. Sodium bicarbonate for severe metabolic acidemia[J]. Lancet, 2018, 392(10141): 3-4.

(收稿日期:2018-12-12)

(修订日期:2019-01-23)

(上接第 221 页)

- [20] Moore JW, Vincent RN, Beekman RH 3rd, et al. Procedural results and safety of common interventional procedures in congenital heart disease: initial report from the national cardiovascular data registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(23): 2439-2451.
- [21] Porras D, Brown DW, Rathod R, et al. Acute outcomes after introduction of a standardized clinical assessment and management plan (SCAMP) for balloon aortic valvuloplasty in congenital aortic stenosis[J]. Congenit Heart Dis, 2014, 9(4): 316-325.
- [22] Steckelberg RC, Funck N, Kim TE, et al. Adherence to a multimodal analgesic clinical pathway: a within-group comparison of staged bilateral knee arthroplasty patients[J]. Reg Anesth Pain Med, 2017, 42(3): 368-371.
- [23] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.关于印发心脏大血管外科 5 个病种临床路径的通知[S].卫办医政发[2009]148 号, 2013-06-05.
- [24] Zheng Q, Zhao Z, Zuo J, et al. A comparative study: early results and complications of percutaneous and surgical closure of ventricular septal defect[J]. Cardiology, 2009, 114(4): 238-243.
- [25] Yang J, Yang L, Yu S, et al. Transcatheter versus surgical closure of perimembranous ventricular septal defects in children: a randomized controlled trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(12): 1159-1168.
- [26] Santhanam H, Yang L, Chen Z, et al. A meta-analysis of transcatheter device closure of perimembranous ventricular septal de-

fect[J]. Int J Cardiol, 2018, 254: 75-83.

- [27] Bentham JR, Gujral A, Adwani S, et al. Does the technique of interventional closure of perimembranous ventricular septal defect reduce the incidence of heart block[J]? Cardiol Young, 2011, 21(3): 271-280.
- [28] Haas NA, Kock L, Bertram H, et al. Interventional VSD-closure with the Nit-Occlud® Lê VSD-coil in 110 patients: early and midterm results of the EUREVECO-registry[J]. Pediatr Cardiol, 2017, 38(2): 215-227.
- [29] Scully BB, Morales DL, Zafar F, et al. Current expectations for surgical repair of isolated ventricular septal defects[J]. Ann Thorac Surg, 2010, 89(2): 544-549.
- [30] 魏丽, 卢永义, 华益民, 等. 儿童室间隔缺损封堵术后早期完全性左束支传导阻滞心电图相关指标的变化[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(6): 663-667.
- [31] Yang J, Yang L, Wan Y, et al. Transcatheter device closure of perimembranous ventricular septal defects: mid-term outcomes[J]. Eur Heart J, 2010, 31(18): 2238-2245.
- [32] Fang GH, Chen Q, Hong ZN, et al. The comparison of perventricular device closure with transcatheter device closure and the surgical repair via median sternotomy for perimembranous ventricular septal defect[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 24(6): 308-314.

(收稿日期:2018-10-22)

(修订日期:2019-02-18)

· 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.04.14

室旁核输注褪黑素通过改善氧化应激对抗 心肌缺血/再灌注损伤

杨金保, 陈文生, 刘大伟, 金振晓, 金屏, 董小超

[摘要]:目的 探讨室旁核输注褪黑素通过改善氧化应激对抗心肌缺血/再灌注损伤的机制。**方法** 在下丘脑室旁核中植入微型渗透泵并输注褪黑素或人工脑脊液(vehicle, V), 1周后建立大鼠缺血/再灌注模型。测量心肌梗死面积及心脏超声指标。免疫组化和 Western Blot 用于测定室旁核细胞的 NAD(P)H 亚单位 NOX2 的活性以及 Cu/Zn-SOD 和去甲肾上腺素(NE)水平。**结果** 室旁核输注褪黑素显著减小了心肌梗死面积, 降低了 NE 和 NOX2 的活性, 并提高了 Cu/Zn-SOD 的表达水平, 改善了大鼠的心脏功能。**结论** 室旁核输注褪黑素减弱心肌缺血/再灌注损伤的效应是通过改善氧化应激并进一步降低交感神经活动来实现的。

[关键词]: 心肌缺血/再灌注; 褪黑素; 下丘脑室旁核; 氧化应激

Paraventricular nucleus infusion of melatonin ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury

Yang Jinbao, Chen Wensheng, Liu Dawei, Jin Zhenxiao, Jin Ping, Dong Xiaochao

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

Corresponding author: Dong Xiaochao, Email: dongxc323@foxmail.com

[Abstract]: Objective To investigate the cardioprotective effect of melatonin infused in the paraventricular nucleus (PVN) and its mechanism by improving oxidative stress. **Methods** The osmotic mini-pumps were implanted in PVN for chronic infusion of melatonin or vehicle, and MI/R operation was performed one week later. The myocardial infarct size and index of echocardiography were measured. Immunohistochemistry and western blot were used to determine the activity of NOX2, Cu/Zn-SOD and norepinephrine levels in the PVN. **Results** Melatonin infusion in PVN reduced myocardial infarct size and PVN levels of NE and NOX2, increased the expression level of Cu/Zn-SOD, and improved the cardiac function in rats. **Conclusion** PVN infusion of melatonin ameliorated MI/R injury by attenuating oxidative stress and sympathetic activity in MI/R rats.

[Key words]: Myocardial ischemia-reperfusion; Melatonin; Hypothalamic paraventricular nucleus; Oxidative stress

心肌缺血再灌注(myocardial ischemia reperfusion, MI/R)损伤是导致心脏患者死亡的重要原因^[1]。近年相关研究表明,褪黑素(melatonin, Mel)可以有效减轻 MI/R 损伤^[2-3];另有文献报道,神经体液的激发也参与了 MI/R 损伤的进展^[4]。在高血压大鼠模型中发现,活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)在外周组织和室旁核组织中均有明显增

加^[5],而室旁核(paraventricular nucleus, PVN)是一个调节交感神经活动和缺血性心脏病的关键中枢整合部位,这表明脑 ROS 参与诱导缺血性心脏病的神经体液激发。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamideadenine dinucleotide phosphate, NADPH)和氮氧化物(nitrogen oxide, NOX)对于心血管系统中 ROS 的合成至关重要^[6]。在大鼠缺血模型实验中证实 ROS 的过表达在 MI/R 损伤的进展中起重要作用^[7]。

Mel 是一种有显著抗氧化特性的激素^[8],它与 ROS 和 NOX 有交互作用,能够增加抗氧化酶活性并降低促氧化酶活性^[9-10]。本实验室此前研究表明, Mel 诱导的心脏保护作用受体依赖性的,加之 Mel

基金项目: 国家自然科学基金(81470411, 81570231);陕西省自然科学基金(2014JM4106, 2016JM8083)

作者单位: 710032 西安,空军军医大学第一附属医院心血管外科

通讯作者: 董小超, Email: dongxc323@foxmail.com

兼具水溶性和脂溶性,易穿过血脑屏障进入中枢,且 Mel 受体也可在下丘脑中分布^[11]。大量研究显示,交感神经兴奋可缩短心室不应期,引起外周血管和冠状动脉血管收缩,继而导致缺血性心脏病的发生^[12];Mel 生物作用广泛,可抑制交感神经活动,恢复心脏 β 受体功能并改善压力感受性反射^[13],其抗肾上腺素能作用显著促进其抑制 MI/R 损伤中心肌细胞分子损伤的潜力^[14]。然而,在 PVN 中的 Mel 对 MI/R 损伤的心肌保护作用尚未引起重视。因此,本课题旨在探究 PVN 中 Mel 对 MI/R 损伤的心脏保护作用。

1 材料与方法

1.1 材料 成年雄性 Sprague Dawley (SD) 健康大鼠 220~285 g,由空军军医大学实验动物中心提供,并经空军军医大学动物保护委员会批准。微型渗透泵 (Alzet Model 1004) 购自美国 Durect 公司;Mel (泵速 0.025 $\mu\text{g/h}$) 购自美国 Sigma-Aldrich 公司;下丘脑 PVN 立体定位装置 (WPI 公司,美国);图像分析软件 (Media Cybernetics 公司,美国)。超氧化物阴离子荧光探针二氢乙锭 (Dihydroethidium, DHE, 碧云天生物公司,中国上海)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组及模型建立 将 28 只大鼠随机分为 4 组:①Sham+PVN 输注人工脑脊液 (vehicle, V);②Sham+PVN 输注 Mel;③MI/R+PVN 输注 V;④MI/R+PVN 输注 Mel。大鼠用 3% 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 腹腔注射麻醉,之后将其固定于立体定位装置上,参照室旁核定位图,在前囟后方 1.8 mm,距正中线外侧 0.4 mm 处将不锈钢套管植入侧脑室 PVN 部位后连接到微型渗透泵,并将渗透泵植入颈后部皮下,用于缓慢输注 Mel (0.025 $\mu\text{g/h}$) 或 V (0.025 $\mu\text{g/h}$)。1 周后进行 MI/R 的建立。所有大鼠麻醉后,开胸并结扎冠状动脉前降支模拟心肌缺血,缺血后 30 min,将前降支结扎线松开使心肌再灌注 6 h。在此模型建立后 3 周时分析心肌缺血和梗死面积的大小、蛋白表达情况和心脏功能。Sham 组进行相同的手术操作,但穿过冠状动脉前降支的慕丝线不打结。模型建立后肌注青霉素预防感染。在实验结束时,所有大鼠用 3% 戊巴比妥钠麻醉后处死,用以收集外周血液和 PVN 脑组织用于后续的免疫组化研究。所有手术均在麻醉和无菌条件下进行。

1.2.2 超声心动图评估 缺血再灌注 3 周后,所有

大鼠行超声心动图检查,用以计算左心室功能,包括左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF),左室缩短率 (left ventricular shortening, LVFS) 和左室舒张末期容积 (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)。

1.2.3 心肌梗死面积的测定 超声心动图检查之后,再次开胸并结扎冠状动脉前降支,并将 2% 伊文氏蓝 (1 ml) 染料由主动脉根部注入,很快染色剂便经由冠状动脉均匀分布于除了前降支灌注的其余心肌组织。立即摘除心脏并保存于 -80°C 液氮中约 10 min,冷冻后取出并切成垂直于心脏长轴约 1 mm 厚的切片;将切片放置在 1% 氯化三苯四氮唑 (TTC) 的磷酸盐缓冲液 (pH 7.4, 温度 37°C) 中孵育 20 min,再置于 40 g/L 的甲醛中固定过夜,次日用数码相机拍照。使用 Image Pro-Plus 软件分析伊文氏蓝染色区域 (正常心肌),TTC 染色区域 (红色,缺血心肌) 和灰白色区域 (梗死心肌)。心肌梗死面积用总梗死面积占总切片心肌面积的百分比 ($\text{INF}/\text{AAR} \times 100\%$) 表示。

1.2.4 外周血标本和 PVN 组织的收集 所有大鼠用戊巴比妥钠麻醉并断头处死。收集外周血液样品并立即储存在 -80°C 液氮中用以测量去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 的水平。开颅取完整的脑组织,在室温下固定于 4% 多聚甲醛 PBS 液中约 5 h,然后移入 30% 蔗糖 PBS 液备用,直至组织下沉后取出;然后固定脑组织,并切取视交叉与乳头体之间的部分,在冰冻切片机上进行连续冠状切片,厚度约 10 μm ,将切片贴于防脱玻片上, -80°C 保存用于免疫组化。另取各组的大鼠 PVN 组织,称重后制成组织匀浆,并离心收集上清液,分装用于 ELISA 和 Western blot 检测。

1.2.5 免疫组化的测定 免疫组化用于检测 PVN 区脑组织的氧化应激水平。NOX2 的一抗购自美国 Santa 公司。免疫组化中 DAB (二氨基联苯胺) 显色后细胞膜上出现棕黄色颗粒者为阳性细胞。在同一条件下对每张标本按顺序选取 5 个视野,计算每个视野经免疫组织化学染色阳性细胞占总细胞数的百分比,其中 $<4\%$ 为阴性, $>6\%$ 为阳性。

1.2.6 Western Blot 分析 对 PVN 组织匀浆进行蛋白质印迹分析,以测定 NOX2 和铜锌超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, Cu/Zn-SOD) 的蛋白表达水平。所用一抗均购自美国 Santa 公司。用 NIH Image J 软件分析条带密度。

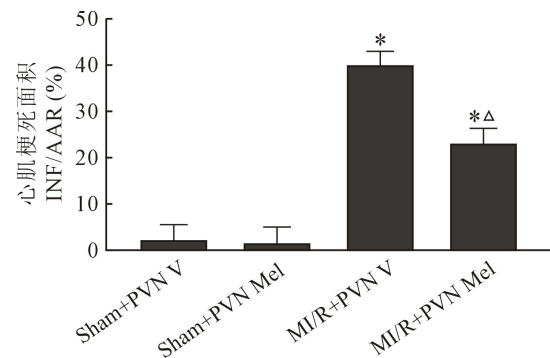
1.2.7 统计分析 所有实验数据均采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,实验数据用均数 $\pm$ 标准误($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PVN 输注 Mel 可改善心功能及超声心动图指标 首先评估了 PVN 输注 Mel 对 Sham 组大鼠心脏的影响,结果显示:与 Sham+PVN 输注 V 组对比, PVN 输注 Mel 对大鼠的心率 (heart rate, HR)、LVEF、LVFS 和 LVEDV 没有显著的影响 ($P>0.05$, 表 1)。而与 Sham+PVN 输注 V 组比较, MI/R+PVN 输注 V 组却显示出明显的心肌损伤,其 HR 和 LVEDV 增加、LVEF 和 LVFS 均降低 ($P<0.05$, 表 1)。另外与 MI/R+PVN 输注 V 组比较, MI/R+PVN 输注 Mel 组显示 LVEF 和 LVFS 均显著增加, HR 和 LVEDV 却有所降低 ($P<0.05$, 表 1)。这些数据证明 Mel 治疗可改善 MI/R 引发的心肌损伤。

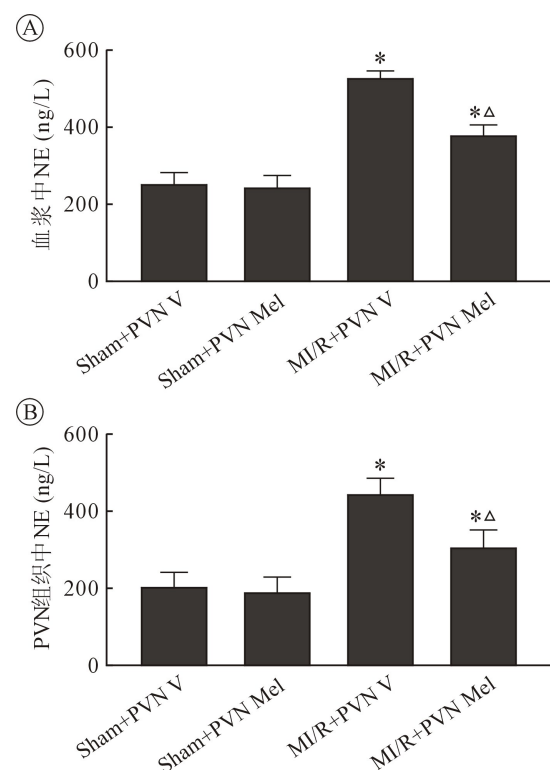
2.2 PVN 输注 Mel 显著降低心肌梗死面积 Sham+PVN 输注 V 组心脏的心肌梗死面积 (2 ± 0.6)% 与 Sham+PVN 输注 Mel 组 (2 ± 0.2)% 比较无统计学差异 ($P>0.05$)。单纯手术组的心肌梗死面积与 Sham+PVN 输注 V 组比较显著增加 [MI/R+PVN 输注 V 组 (38 ± 4)% vs. Sham+PVN 输注 V 组 (2 ± 0.6)% ($P<0.01$)]。而在 MI/R 组, 给予 Mel 后, 大鼠心肌梗死面积明显减少 [MI/R+PVN 输注 Mel 组 (24 ± 2)% vs. MI/R+PVN 输注 V 组 (38 ± 4)% ($P<0.01$)]。见图 1。

2.3 PVN 输注 Mel 可降低 NE 水平 NE 是交感神经活动的标志物,通过 ELISA 盒子测量。与 Sham+PVN 输注 V 组比较,在 MI/R+PVN 输注 V 组大鼠的外周血浆和下丘脑 PVN 组织中,显示出更高水平的 NE 表达 ($P<0.01$);然而,在 PVN 输注 Mel 1 个月后,外周血浆和下丘脑 PVN 组织中 NE 的表达明显被抑制 ($P<0.05$)。见图 2。



注: *: MI/R+PVN 输注 V 组与 Sham+PVN 输注 V 组比较 $P<0.01$; Δ: MI/R+PVN 输注 Mel 组与 MI/R+PVN 输注 V 组比较 $P<0.01$ 。

图 1 各组间心肌梗死面积比较



注: *: MI/R+PVN 输注 V 组与 Sham+PVN 输注 V 组比较 $P<0.01$; Δ: MI/R+PVN 输注 Mel 组与 MI/R+PVN 输注 V 组比较 $P<0.05$ 。

图 2 不同组间 NE 表达差异的比较

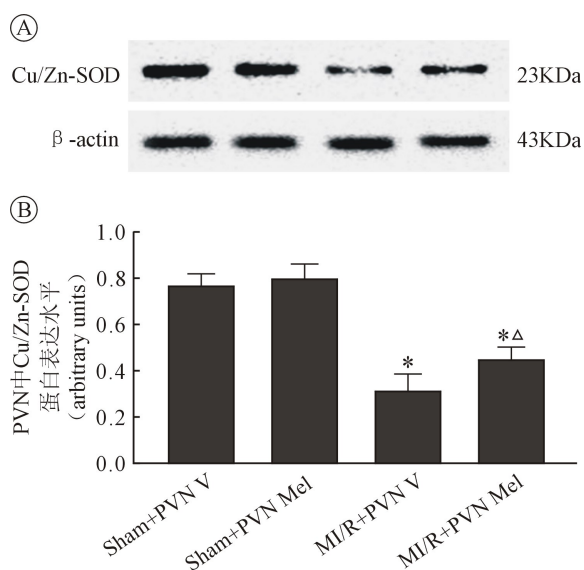
表 1 超声心动图结果 ($\bar{x}\pm s$)

指标	Sham+PVN 输注 V 组	Sham+PVN 输注 Mel 组	<i>P</i> 值 [#]	MI/R+PVN 输注 V 组	<i>P</i> 值 [*]	MI/R+PVN 输注 Mel 组	<i>P</i> 值 ^Δ
HR (次/min)	329 $\pm$ 19	326 $\pm$ 8	0.595	399 $\pm$ 11	0.016	364 $\pm$ 10	0.021
LVEF (%)	81.6 $\pm$ 6.5	80.3 $\pm$ 8.1	0.511	51.6 $\pm$ 5.6	0.033	63.2 $\pm$ 5.8	0.041
LVFS (%)	51.3 $\pm$ 8.0	52.2 $\pm$ 6.4	0.682	30.3 $\pm$ 4.6	0.024	38.7 $\pm$ 5.5	0.031
LVEDV (ml)	0.55 $\pm$ 0.1	0.58 $\pm$ 0.06	0.657	1.21 $\pm$ 0.17	0.011	0.88 $\pm$ 0.13	0.016

注:再灌注后 3 周进行超声心动图测量。[#]*P* 值为 Sham+PVN 输注 Mel 组与 Sham+PVN 输注 V 组比较; ^{*}*P* 值为 MI/R+PVN 输注 V 组与 Sham+PVN 输注 V 组比较; ^Δ*P* 值为 MI/R+PVN 输注 Mel 组与 MI/R+PVN 输注 V 组比较。

2.4 PVN 输注 Mel 可改善 Cu/Zn-SOD 蛋白的表达

Western Blot 用来测定作为抗氧化酶活性标志的 Cu/Zn-SOD 蛋白。Sham+PVN 输注 V 组心脏的 Cu/Zn-SOD 蛋白表达水平与 Sham+PVN 输注 Mel 组比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。与 Sham+PVN 输注 V 组相比,MI/R+PVN 输注 V 组大鼠在下丘脑 PVN 组织中 Cu/Zn-SOD 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$)。在 PVN 输注 Mel 1 个月后,MI/R+PVN 输注 Mel 组大鼠的大鼠的 Cu/Zn-SOD 蛋白表达较 MI/R+PVN 输注 V 组有显著升高 ($P < 0.05$)。见图 3。

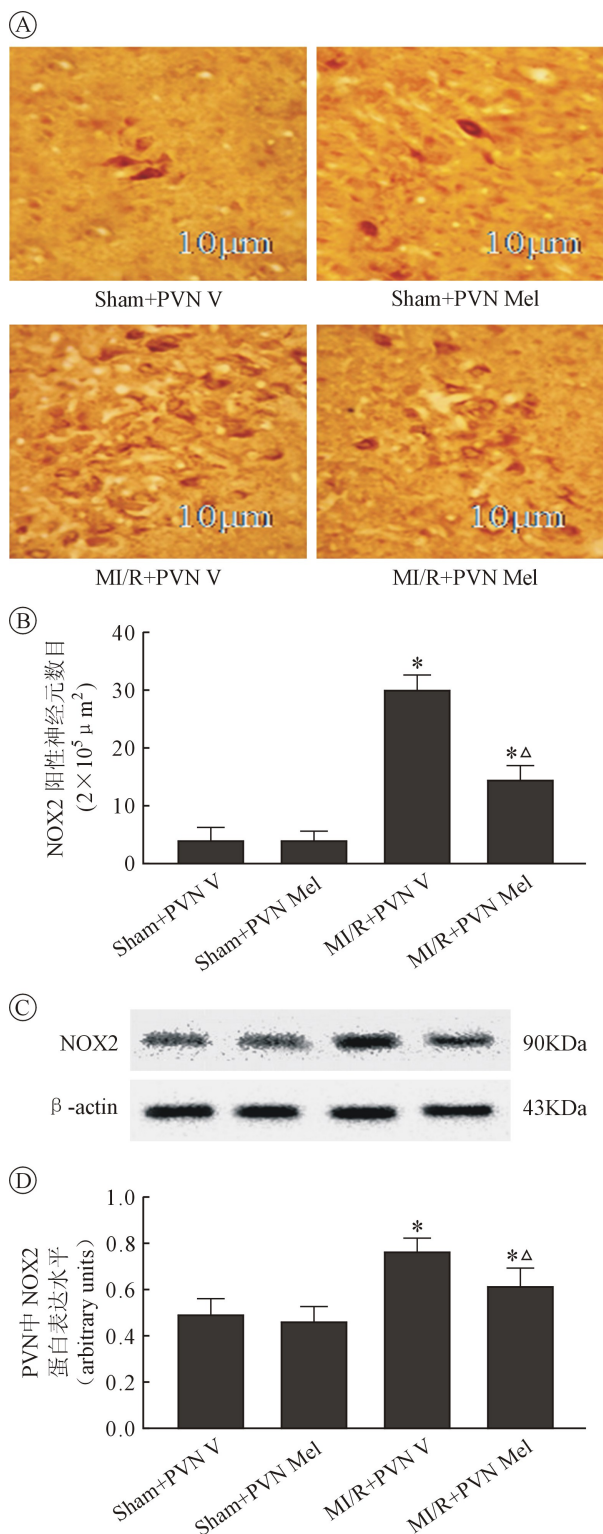


注: *: MI/R+PVN 输注 V 组与 Sham+PVN 输注 V 组比较 $P < 0.05$; Δ: MI/R+PVN 输注 Mel 组与 MI/R+PVN 输注 V 组比较 $P < 0.05$ 。

图3 PVN 输注 Mel 对 Cu/Zn-SOD 蛋白表达的比较

2.5 PVN 输注 Mel 可降低 NOX2 的表达水平

免疫组化和 Western blot 结果显示,Sham+PVN 输注 V 组与 Sham+PVN 输注 Mel 组比较,NOX2 阳性神经元数量和 NOX2 蛋白表达水平均无统计学差异 ($P > 0.05$,图 4 A~D)。MI/R+PVN 输注 V 组大鼠的下丘脑 PVN 组织中 NOX2 阳性神经元数量较 Sham+PVN 输注 V 组高 ($P < 0.001$,图 4 A 和 B),PVN 输注 Mel 1 个月后,MI/R+PVN 输注 Mel 组大鼠的 NOX2 阳性神经元数量较 MI/R+PVN 输注 V 组显著降低 ($P < 0.05$,图 4 A 和 B)。MI/R+PVN 输注 V 组大鼠的下丘脑 PVN 组织中 NOX2 蛋白表达水平较 Sham+PVN 输注 V 组显著升高 ($P < 0.05$,图 4 C 和 D),PVN 输注 Mel 1 月后,MI/R+PVN 输注 Mel 组大鼠的 NOX2 蛋白表达水平较 Sham+PVN 输注 V 组显著降低 ($P < 0.05$,图 4 C 和 D)。



注:A 和 B: * 为 MI/R+PVN 输注 V 组与 Sham+PVN 输注 V 组比较 $P < 0.001$; Δ 为 MI/R+PVN 输注 Mel 组与 MI/R+PVN 输注 V 组比较 $P < 0.05$ 。C 和 D: * 为 MI/R+PVN 输注 V 组与 Sham+PVN 输注 V 组比较 $P < 0.05$; Δ 为 MI/R+PVN 输注 Mel 组与 MI/R+PVN 输注 V 组比较 $P < 0.05$ 。

图4 不同组间 NOX2 蛋白表达的比较

3 讨论

在本研究中,笔者首次发现:①下丘脑 PVN 中过表达的氧化应激参与了 MI/R 损伤;②PVN 输注 Mel 可提高抗氧化酶的活性,并抑制下丘脑 PVN 中 NAD(P)H 氧化酶亚基 NOX2 的表达水平;③PVN 输注 Mel 显著降低了 MI/R 大鼠血浆和 PVN 中的 NE 水平。综述以上结果都表明下丘脑 PVN 输注 Mel 有助于改善 MI/R 损伤。

有文献报道,自主神经系统功能紊乱与过量的 NE 产生之间的相互作用对 MI/R 损伤至关重要。另有研究发现,心肌缺血后下丘脑 PVN 神经元活动的调节显著改变了外周交感神经的活动,并进一步改善了心肌缺血大鼠的心脏功能^[14-15]。研究还表明,Mel 可显著降低高血压大鼠的外周交感神经活动^[16]。众所周知,Mel 具有多种生物学效应,它可以透过血脑屏障,并且 Mel 受体在大脑组织中广泛表达,在下丘脑 PVN 组织中也很有丰富^[11]。鉴于 Mel 对外周交感神经活动的调节作用,本研究中也发现,与 Sham+PVN 输注 V 组相比,MI/R+PVN 输注 V 组大鼠的 PVN 组织和血浆中 NE 的水平显著升高,而 PVN 输注 Mel 可降低 NE 的表达;这表明 PVN 输注 Mel 可减缓交感神经的过度激活,从而进一步改善 MI/R 损伤。Mel 对交感神经过度激活的抑制作用可能与对氧化应激的调节有关。最近的研究表明,Mel 的抗心肌缺血效应主要与抗氧化、抗自由基形成、降低心磷脂过氧化和减少线粒体释放等有关^[17-18]。Mel 可有效地与各种 ROS 相互作用,能够增加抗氧化酶并减少促氧化酶的产生^[19]。下丘脑 PVN 中的 NAD(P)H 亚基,尤其是 NOX2 和 NOX4 是 ROS 的主要来源。在下丘脑中,高水平的 ROS 是增强外周交感神经兴奋性的重要因素,阻断中枢 ROS 的形成可显著降低交感神经的活动^[5]。SOD 作为一种抗氧化酶,是抗 ROS 诱导的氧化组织损伤的第一道防线^[20]。本研究中发现,MI/R+PVN 输注 V 组 PVN 中 NOX2 的表达均显著升高,而抗氧化酶 Cu/Zn-SOD 的表达则较 Sham+PVN 输注 V 组明显降低。然而,PVN 输注 Mel 提高了 Cu/Zn-SOD 的表达水平,并降低了 NOX2 的表达。基于以上结果,笔者得出结论:下丘脑 PVN 中的 Mel 可通过激发抗氧化酶的过表达和抑制促氧化酶的表达来降低交感神经活动,并进一步改善 MI/R 损伤。

总之,本研究表明下丘脑 PVN 输注 Mel 可改善 MI/R 大鼠中 SOD 的降低和 NOX2 的增加;同时能够抑制 MI/R 大鼠 NE 的增加。这些结果表明 PVN 输注 Mel 可以通过减弱氧化应激和降低交感神经活动

来对抗 MI/R 损伤。本研究表明 Mel 在 PVN 组织中具有潜在的抗氧化活性,为其在 MI/R 损伤中的治疗价值提供了证据;并进一步揭示了一种 Mel 在中枢神经系统治疗 MI/R 损伤的新方法。

参考文献:

- [1] Ibanez B, Heusch G, Ovize M, *et al.* Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(14): 1454-1471.
- [2] Yang Y, Sun Y, Yi W, *et al.* A review of melatonin as a suitable antioxidant against myocardial ischemia-reperfusion injury and clinical heart diseases[J]. J Pineal Res, 2014, 57(4): 357-366.
- [3] Nduhirabandi F, Du Toit EF, Blackhurst D, *et al.* Chronic melatonin consumption prevents obesity-related metabolic abnormalities and protects the heart against myocardial ischemia and reperfusion injury in a prediabetic model of diet-induced obesity[J]. J Pineal Res, 2011, 50(2): 171-182.
- [4] Fukui Y, Nozawa T, Ihori H, *et al.* Nicorandil attenuates ischemia-reperfusion injury via inhibition of norepinephrine release from cardiac sympathetic nerve terminals[J]. Int Heart J, 2017, 58(5): 787-793.
- [5] Su Q, Qin DN, Wang FX, *et al.* Inhibition of reactive oxygen species in hypothalamic paraventricular nucleus attenuates the renin-angiotensin system and proinflammatory cytokines in hypertension[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 276(2): 115-120.
- [6] Touyz RM, Briones AM, Sedeek M, *et al.* NOX isoforms and reactive oxygen species in vascular health[J]. Mol Interv, 2011, 11(1): 27-35.
- [7] Hao M, Zhu S, Hu L, *et al.* Myocardial ischemic postconditioning promotes autophagy against ischemia reperfusion injury via the activation of the nNOS/AMPK/mTOR pathway[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3): E614.
- [8] Galano A, Tan DX, Reiter RJ. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK[J]. J Pineal Res, 2013, 54(3): 245-257.
- [9] Galano A, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination[J]. J Pineal Res, 2011, 51(1): 1-16.
- [10] Zhang HM, Zhang Y. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions[J]. J Pineal Res, 2014, 57(2): 131-146.
- [11] Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, *et al.* MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2016, 56: 361-383.
- [12] Afanasiev SA, Pavliukova EN, Kuzmichkina MA, *et al.* Nonpharmacological correction of hypersympatheticotonia in patients with chronic coronary insufficiency and severe left ventricular dysfunction[J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2016, 21(6): 548-556.
- [13] Simko F, Baka T, Paulis L, *et al.* Elevated heart rate and non-dipping heart rate as potential targets for melatonin: a review[J]. J Pineal Res, 2016, 61(2): 127-137.

(转第 248 页)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.04.15

目标导向灌注的体外循环管理策略的探讨

Goal-directed perfusion management during extracorporeal circulation

周秀娟, 周荣华, 刘 斌

[关键词]: 体外循环; 目标导向灌注; 氧供指数; 氧耗; 最佳血压

[Key words]: Extracorporeal circulation; Goal-directed perfusion; Oxygen delivery; Oxygen consumption; Optimal blood pressure

近年来,随着心脏外科和体外循环(extracorporeal circulation, ECC)技术的提高,心脏术后死亡率有所下降,但中枢神经系统并发症、急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)等依然是术后常见并且严重的并发症,直接影响患者的愈后。这迫使人们优化 ECC 管理策略,保证机体灌注。为此,一些专家将感染性休克治疗中的目标导向治疗概念引入 ECC 领域,并被定义为目标导向灌注(goal-directed perfusion, GDP)^[1-2],以维持 ECC 中充分而合理的灌注,降低心脏手术死亡率和术后并发症。

1 GDP 概念

长期以来,ECC 中以体重及体表面积为标准来计算灌注流量,然而,在不同的温度、血液稀释度、酸碱状态、麻醉深度等条件下,如何保证最佳灌注或者如何衡量灌注流量(perfusion flow, PF)是否充分?传统的反映 ECC 非生理灌注的指标包括 PF、灌注指数、红细胞比容、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、氧分压、二氧化碳分压、混合静脉血氧饱和度(S_vO_2)、乳酸(lactic acid, Lac)、近红外光谱(near infrared spectrum, NIRS)等。GDP 是在上述指标的基础上,结合氧供(DO_2)、氧耗(VO_2)、二氧化碳生成指数(VCO_2i)等氧代谢指标,在循证的基础上将其中某些指标作为灌注的目标,以指导 ECC 灌注流量及血压管理等,是整合各种监测手段的精细化、个体化 ECC 灌注策略,其中氧供指数(DO_2i)及最佳血压是 GDP 管理的核心指标^[1-2]。GDP 策略有利于早期发现 ECC 中组织器官的低灌注状态,并及时进行干预,提高 ECC 质量,以期望改变患者的愈后。

2 GDP 实施策略

ECC 灌注的核心原则是维持机体氧供需平衡,保证组织灌注,常用的衡量组织氧供需平衡的指标包括 S_vO_2 、Lac 及尿量等,然而这些参数也存在一定局限性或滞后性。当外周血管收缩,尤其是微循环功能障碍,因其周围组织灌注不良,组织氧摄取降低,此时尽管在 DO_2 不足的情况下, S_vO_2 也可不变、甚至高于正常。并且, S_vO_2 仅能反应全身的氧供需平衡,由于各器官的供血和 VO_2 量不同,即使 S_vO_2 正常,亦不足以说明各个器官均已获得了良好的灌注和 DO_2 。Lac 是组织无氧酵解的产物,但在 ECC 低温、外周血管收缩等情况下,组织低灌注不会即刻引起 Lac 升高,Lac 的变化具有滞后性^[3-4]。Shahbazi 等^[4]研究显示,ECC 术中中高 Lac 血症与 S_vO_2 并无相关性。再者,若患者处于代偿性休克状态,虽然组织灌注不足,但因机体的自身调节作用保证心脑肾重要器官灌注,生命体征(血压、心率、尿量)仍然处于正常。以上各因素都影响组织氧供需失衡及器官灌注不足的早期诊断。而 GDP 的提出无疑为此提供了一种更灵敏的方法,现将以 DO_2 、 VO_2 为核心的 GDP 策略及实施方法介绍如下。

2.1 监测氧代谢指标,指导 ECC 灌注

2.1.1 DO_2i ECC 期间的全身 DO_2 通过泵流量乘以动脉血氧含量来计算^[5]。 $DO_2i = PF [ml / (min \cdot m^2)] \times [1.36 \times \text{动脉血红蛋白含量}(Hb, g/L) \times \text{动脉氧饱和度}(SaO_2, \%) + 0.0031 \times \text{动脉氧分压}(PaO_2, mmHg)]$ 。 DO_2i 比各独立的血液氧合、Hb 和 PF 指标更能综合的反应机体 DO_2 , 因此, DO_2i 是 ECC “最佳”灌注的最重要决定因素之一。

正常清醒及麻醉状态下, PF 为 2.3~2.6 L/($m^2 \cdot min$), 假设 Hb 为 120 g/L, DO_2i 约为 350~

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院麻醉科

通讯作者: 周荣华, Email: wr.zhou@hotmail.com

500 ml/(m² · min)。ECC 期间,由于血液稀释,Hb 降低至 70~80 g/L,如果 ECC 流量维持 2.2~2.4 L/(m² · min),则 DO₂ 将降至 200~300 ml/(m² · min),此时,如果全身 VO₂ 不变,则需要增加氧摄取率来补偿减少的 DO₂,因此,ECC 过程中 DO₂、VO₂ 之间的安全界限可能会缩小^[5]。

临界 DO₂i 阈值也称为最小安全 DO₂i。随着 DO₂ 降低,机体通过增加氧提取率以维持 VO₂ 不变,当 DO₂ 低至临界值时,氧提取率达到最大值;如果 DO₂ 继续下降,DO₂ 与 VO₂ 将呈线性相关,会导致全身 VO₂ 下降、组织氧合下降及代谢性酸中毒,因此,维持 DO₂i 高于临界 DO₂i 至关重要^[5]。麻醉状态下,临界 DO₂i 约为 330 ml/(m² · min)。

维持 ECC 期间 DO₂ 高于临界 DO₂i,是 GDP 管理的重要理念和方法,数项临床研究探讨 ECC 中临界 DO₂i,但尚无统一的标准。早在 2005 年、2006 年,Ranucci 教授研究团队通过前瞻性观察性临床研究,在探寻 ECC 中高 Lac 血症的相关因素及与预后相关性时,他指出 DO₂i 低于 260 ml/(m² · min)会导致 Lac 明显增加^[3];而关于冠状动脉旁路移植术中 DO₂i 与术后 AKI 相关性的研究表明,DO₂i 低于 272 ml/(m² · min)是术后 AKI 的重要预测因子^[6]。随后,de Somer 等^[7]回顾性分析意大利两所不同医院心脏手术患者临床资料,结果显示 DO₂i 低于 262 ml/(m² · min)是术后 AKI 的独立相关因素,与之前的研究结果相似。2018 年,一项多中心随机对照试验显示,ECC 中维持 DO₂i 大于 280 ml/(m² · min),能显著降低心脏术后 AKI 发生率^[8]。Leenders 等^[9]在对 357 例行冠状动脉旁路移植术患者进行回顾性研究发现,ECC 中 DO₂i<300 ml/(m² · min)与术后谵妄发生率有显著相关性。Magruder 等^[10]报道 ECC 中 DO₂i<300 ml/(m² · min)与脑损伤特异性标志物泛素 c-末端水解酶 L1 升高之间存在独立相关性。其它的文献显示临界 DO₂i 的范围为 225~300 ml/(m² · min),数值的差异可能与 ECC 中不同的温度有关^[11-13]。同时,还需要大样本多中心的临床研究进一步探讨 ECC 中 DO₂i 的临界阈值及靶控 DO₂i 对心脏手术患者预后的影响。

临界 DO₂i 的概念提示,ECC 灌注流量不应该机械地只参照患者体重、体表面积及温度,还应该结合血液稀释程度、膜肺性能等因素灵活地进行调整,并根据需要进行超滤、输注红细胞、调整复温速度等,以做到最佳灌注。

然而只关注临界 DO₂i 来评估机体 DO₂并不全

面,还应该结合 ECC 中 DO₂ 低于临界 DO₂i 持续的时间对患者的影响。近年,在持续监测 DO₂i 数值的基础上,研究者绘制 ECC 中 DO₂i 时间曲线,计算 DO₂i 高于及低于临界值的曲线下面积,来衡量 ECC 中氧的运输及与预后的相关性,研究显示,DO₂i 低于临界值的曲线下面积与患者预后负相关^[14-15]。

2.1.2 VCO₂i 通过二氧化碳(CO₂)分析仪测量 ECC 膜肺出口 CO₂ 的生成量(VCO₂),除以体表面积(BSA),而得到 VCO₂i,以反映 ECC 中机体氧耗^[16-17]。VCO₂i [ml/(m² · min)] = [呼气 CO₂ (eCO₂, mm Hg) × 气体流量 (Ve, L/min) × 1 000/760]/BSA(m²)。正常成人,清醒状态下,VCO₂i 约为 100 ml/(m² · min)^[16-17]。

ECC 中,由于麻醉、血液稀释、低温等因素的影响,VCO₂i 较正常成人有所下降。导致 VCO₂i 升高的主要原因为 DO₂ 不足、复温时 VO₂ 增加等因素导致机体无氧代谢增加,ECC 中 VCO₂i 临界阈值约为 60 ml/(m² · min)^[16-17]。与 DO₂i 相比,VCO₂i 能更好地预测 ECC 中高 Lac 血症^[17]。然而,2011 年 Somer 等^[7]研究 DO₂ 和 VCO₂ 与术后 AKI 的关系,结果显示单纯 VCO₂i 测量并不提高 AKI 预测的准确性,但是,结合 DO₂ 测量(DO₂/VCO₂ 比值),VCO₂ 的测量在检测缺氧方面具有较好的优势,是判断 ECC 中临界低灌注的重要指标。

2.1.3 最低 DO₂/VCO₂ 正常状态下,DO₂ 是 VO₂ 量的 4~5 倍,DO₂/VCO₂ 比值综合反映 DO₂ 与 VO₂,与 DO₂i、VCO₂i 均属于重要的 GDP 监测指标^[7]。Ranucci 等^[17]研究显示,ECC 中 DO₂/VCO₂<5 是高 Lac 血症的预测因子,弥补了 Lac 滞后的不足,比单纯监测血 Lac 水平能更好的反映组织灌注。另有研究报道,最低 DO₂/VCO₂ 比值<5.3 与心脏术后 AKI 发生率及预后相关^[7]。ECC 过程中,非生物材料接触、平流灌注、血液有形成分的破坏与激活、炎症反应等因素都会影响微循环和器官灌注,监测 DO₂/CO₂ 比值可能是评估微循环的第一步,为进一步的干预提供依据^[18]。

2.2 维持 ECC 中最佳血压,保证重要脏器灌注 ECC 中血压管理目的是维持器官灌注,最佳血压是与氧代谢相关而又独立的指标,它依赖于脑血流自动调节的血压范围,把自动调节的压力下限作为最低安全血压,经验性地维持 ECC 中 MAP 目标值为:成人≥50 mm Hg、儿童≥30 mm Hg^[5]。其中,主张较低血压的维持成人 ECC 中 MAP 在 50~60 mm Hg,而支持较高血压的选择 70~80 mm Hg;较低

血压的优势在于减少大脑栓塞及脑水肿、减少血液有形成分破坏,而较高血压则有利于维持较好的组织灌注,尤其是对于晚期动脉粥样硬化、高龄、高血压、糖尿病等高危患者^[5]。大量临床研究比较不同血压对 ECC 术后死亡率及并发症的影响,然而,至今尚无确切定论^[5,19]。

近年,有关 ECC 对脑血流量(cerebral blood flow, CBF)自动调节功能的影响及最佳血压,约翰霍普金斯医院研究团队进行了大量研究,通过超声标记 NIRS 及经颅多普勒实时监测脑血流,计算脑血流速率与 MAP 的线性相关系数、得到脑血流速度指数(brain blood flow velocity index, CFX),进而测定 CBF 自动调节功能,而最佳血压是指具有最佳自动调节功能的血压,即 CFX 最低或 CFX 与血压变化相关性最小的血压^[20-21]。Ono 等^[22]报道,ECC 中 20% 的患者 CBF 自动调节功能受损;且在复温过程中,受损比例是低温时的两倍^[23]。Hoshino 等^[24]回顾分析了 ECC 下行房间隔缺损或室间隔缺损手术患儿,发现 CBF 自动调节机制在婴幼儿是不成熟的。Joshi 等^[25]研究显示,ECC 中 CBF 自动调节压力下限平均值为 66 mm Hg,但是下限压力范围很广(40~90 mm Hg)且存在广泛的个体变异,很难基于术前人口统计学和血压数据预测。Hori 等^[21]报道 ECC 中 CBF 自动调节压力下限、上限平均值分别为 65 mm Hg、84 mm Hg,最佳血压为 78 mm Hg 且 ECC 中 17% 的患者脑自动调节压力下限高于此最佳血压,而 29% 的患者脑自动调节压力上限低于最佳血压。

以上数据均提示,ECC 中以往经验性的血压管理可能导致 MAP 低于或高于 CBF 自动调节范围;而实时监测 CBF 自动调节功能、指导血压的个体化管理,对于确保心脏手术中有效的器官灌注至关重要。已有研究显示,心脏术中 MAP 超出 CBF 自动调节范围的幅度和持续时间与术后中枢神经系统并发症(如谵妄、中风^[26-27])、主要并发症(如中风、AKI、机械通气>48 h,血管活性药物>24 h,及主动脉内球囊反搏使用)及死亡率有关^[28]。并且,维持 ECC 中血压在脑自动调节范围内也是维持其它重要脏器灌注的有效保证,研究显示 ECC 中 MAP 低于脑自动调节下限与心脏术后 AKI 相关^[29-30]。

2.3 NIRS 监测局部组织氧饱和度 以上阐述了 NIRS 在监测 CBF 自动调节功能及指导 ECC 中血压管理的应用,心脏术中还采用 NIRS 连续无创地监测颅内 Hb 氧含量的变化,计算得出局部脑氧饱和度(rScO₂),以反映脑氧供需平衡^[31]。NIRS 不同于

传统动脉氧饱和度监测,rScO₂是脑动脉和静脉氧饱和度的混合(其中动脉所占比例为 30%,静脉占 70%),rScO₂正常值为 55%~75%,心脏术中 rScO₂及变化趋势是反映 CBF 的重要指标^[31]。

ECC 术中影响 rScO₂的主要因素包括:脑灌注压、动脉氧分压、Hb 浓度、麻醉深度和体温,同时,年龄、颅骨厚度、NIRS 探头放置位置、pH 等也对 rScO₂监测数值有一定影响^[31]。心脏术中当 rScO₂下降超过基线值 15%~20%或 rScO₂绝对值<50%,提示大脑低灌注;当 rScO₂下降超过基线值 30%或 rScO₂绝对值<40%时,则会出现中枢神经系统损伤^[31-32]。多项研究显示^[33-34],心脏术中 rScO₂降低幅度与术后拔管时间、ICU 停留时间及住院时间延长呈正相关。通过调节灌注流量、输血、超滤等措施干预术中 rScO₂值(如术中维持 rScO₂降低幅度<基础值的 20%),可以预防心脏术后中枢神经系统并发症,改善患者预后。

同时,NIRS 监测对于指导主动脉弓部手术中选择性脑灌注、肺动脉内膜剥脱术中停循环及低流量的管理、小儿 ECC 中超滤及改良超滤的使用等具有重要意义。同时,ECC 中还可以采用 NIRS 同时监测肾氧、肌氧(前壁及下肢),与脑氧一起,综合反映机体灌注状态。

NIRS 不足之处在于只能反映局部组织的氧饱和度和,而不能反映器官全部组织的氧饱和度。如 NIRS 监测脑氧,只能反映一侧大脑氧饱和度,而不能反映另一侧情况;若患者存在脑血管疾病,需监测双侧 rScO₂。

2.4 GDP 监测系统的研发 GDP 策略是整合上述各氧代谢参数、血流动力学和 NIRS 监测的综合性管理措施,随着 ECC 领域对 GDP 理念及策略的认同,国外已经研发出 GDP 监测系统,如 M4 系统和 CONNECT 系统^[11],能够在 ECC 中实时记录、计算各项 GDP 参数,指导 ECC 灌注。然而国内还没有相关 GDP 监测系统使用的报道。

3 展望

GDP 提供了一种更安全的灌注模式,是未来 ECC 管理的一个趋势,但是,仍然需要大样本、多中心临床研究深入探讨 GDP 策略及对患者预后的影响,并形成共识和指南。同时,以下领域仍然是空白,如 DO_{2i}的温度校正、婴幼儿 ECC 中 DO_{2i}标准、GDP 指导婴幼儿 ECC 管理策略^[35]、氧摄取率监测 VO₂在 GDP 管理中的作用等^[1],亟需进一步深入的研究。

参考文献:

- [1] Dijoy L, Dean JS, Bistrick C, *et al*. The history of goal-directed therapy and relevance to cardiopulmonary bypass[J]. J Extra Corpor Technol, 2015, 47(2): 90-94.
- [2] Groom RC. Is it time for goal-directed therapy in perfusion [J]. J Extra Corpor Technol, 2017, 49(2): P8-P12.
- [3] Ranucci M, De Toffol B, Isgro G, *et al*. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome[J]. Crit Care, 2006, 10(6): R167.
- [4] Shahbazi S, Khademi S, Shafa M, *et al*. Serum lactate is not correlated with mixed or central venous oxygen saturation for detecting tissue hypo perfusion during coronary artery bypass graft surgery: a prospective observational study [J]. Int Cardiovasc Res J, 2013, 7(4): 130-134.
- [5] Murphy GS, Hessel EA 2nd, Groom RC. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence - based approach [J]. Anesth Analg, 2009, 108(5): 1394-1417.
- [6] Ranucci M, Romitti F, Isgro G, *et al*. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations[J]. Ann Thorac Surg, 2005, 80(6): 2213-2220.
- [7] de Somer F, Mulholland JW, Bryan MR, *et al*. O₂ delivery and CO₂ production during cardiopulmonary bypass as determinants of acute kidney injury: time for a goal-directed perfusion management[J]? Crit Care, 2011, 15(4): R192.
- [8] Ranucci M, Johnson I, Willcox T, *et al*. Goal-directed perfusion to reduce acute kidney injury: A randomized trial[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 156(5): 1918-1927.
- [9] Leenders J, Overvest E, van Straten B, *et al*. The influence of oxygen delivery during cardiopulmonary bypass on the incidence of delirium in CABG patients; a retrospective study [J]. Perfusion, 2018, 33(8): 656-662.
- [10] Magruder JT, Fraser CD 3rd, Grimm JC, *et al*. Correlating oxygen delivery during cardiopulmonary bypass with the neurologic injury biomarker ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2018, 32(6): 2485-2492.
- [11] Baker RA. Variation in measurement and reporting of goal directed perfusion parameters[J]. J Extra Corpor Technol, 2017, 49(2): P2-P7.
- [12] Magruder JT, Crawford TC, Harness HL, *et al*. A pilot goal-directed perfusion initiative is associated with less acute kidney injury after cardiac surgery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 153(1): 118-125.
- [13] Newland RF, Baker RA. Low oxygen delivery as a predictor of acute kidney injury during cardiopulmonary bypass [J]. J Extra Corpor Technol, 2017, 49(4): 224-230.
- [14] Mukaida H, Matsushita S, Kuwaki K, *et al*. Time-dose response of oxygen delivery during cardiopulmonary bypass predicts acute kidney injury[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 158(2): 492-499.
- [15] Magruder JT, Dungan SP, Grimm JC, *et al*. Nadir oxygen delivery on bypass and hypotension increase acute kidney injury risk after cardiac operations[J]. Ann Thorac Surg, 2015, 100(5): 1697-1703.
- [16] Ranucci M, Carboni G, Cotza M, *et al*. Carbon dioxide production during cardiopulmonary bypass: pathophysiology, measure and clinical relevance[J]. Perfusion, 2017, 32(1): 4-12.
- [17] Ranucci M, Isgro G, Romitti F, *et al*. Anaerobic metabolism during cardiopulmonary bypass: predictive value of carbon dioxide derived parameters[J]. Ann Thorac Surg, 2006, 81(6): 2189-2195.
- [18] DeSomer F. Optimal versus suboptimal perfusion during cardiopulmonary bypass and the inflammatory response[J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2009, 13(2): 113-117.
- [19] Hessel EA 2nd. What's new in cardiopulmonary bypass [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2019, 33(8): 2296-2326.
- [20] Hori D, Hogue CW Jr, Shah A, *et al*. Cerebral autoregulation monitoring with ultrasound-tagged near-infrared spectroscopy in cardiac surgery patients [J]. Anesth Analg, 2015, 121(5): 1187-1193.
- [21] Hori D, Nomura Y, Ono M, *et al*. Optimal blood pressure during cardiopulmonary bypass defined by cerebral autoregulation monitoring[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 154(5): 1590-1598.
- [22] Ono M, Joshi B, Brady K, *et al*. Risks for impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass and postoperative stroke[J]. Br J Anaesth, 2012, 109(3): 391-398.
- [23] Joshi B, Brady K, Lee J, *et al*. Impaired autoregulation of cerebral blood flow during rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass and its potential association with stroke[J]. Anesth Analg, 2010, 110(2): 321-328.
- [24] Hoshino K, Nishimoto N, Morimoto Y. Examination of the influence of age and cardiopulmonary bypass on cerebral autoregulation in pediatric patients for the cardiac surgery by using near-infrared spectroscopy[J]. Masui, 2015, 64(9): 960-965.
- [25] Joshi B, Ono M, Brown C, *et al*. Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass[J]. Anesth Analg, 2012, 114(3): 503-510.
- [26] Hori D, Brown C, Ono M, *et al*. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium[J]. Br J Anaesth, 2014, 113(6): 1009-1017.
- [27] Hori D, Max L, Laflam A, *et al*. Blood pressure deviations from optimal mean arterial pressure during cardiac surgery measured with a novel monitor of cerebral blood flow and risk for perioperative delirium: a pilot study [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2016, 30(3): 606-612.
- [28] Ono M, Brady K, Easley RB, *et al*. Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 147(1): 483-489.
- [29] Ono M, Arnaoutakis GJ, Fine DM, *et al*. Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury [J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 464-471.
- [30] Hori D, Hogue C, Adachi H, *et al*. Perioperative optimal blood pressure as determined by ultrasound tagged near infrared spectroscopy and its association with postoperative acute kidney injury in cardiac surgery patients[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg,

- 2016, 22(4): 445-451.
- [31] Vranken NPA, Weerwind PW, Sutedja NA, *et al.* Cerebral oximetry and autoregulation during cardiopulmonary bypass: a review [J]. J Extra Corpor Technol, 2017, 49(3): 182-191.
- [32] Nenna A, Barbato R, Greco SM, *et al.* Near-infrared spectroscopy in adult cardiac surgery: between conflicting results and unexpected uses [J]. J Geriatr Cardiol, 2017, 14(11): 659-661.
- [33] 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.
- [34] Zheng F, Sheinberg R, Yee MS, *et al.* Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients: a systematic review [J]. Anesth Analg, 2013, 116(3): 663-676.
- [35] Medikonda R, Ong CS, Wadia R, *et al.* a review of goal-directed cardiopulmonary bypass management in pediatric cardiac surgery [J]. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2018, 9(5): 565-572.
- (收稿日期: 2019-06-10)
(修订日期: 2019-06-12)

(上接第 226 页)

- [3] Egbe AC, Mittnacht AJ, Nguyen K, *et al.* Risk factors for morbidity in infants undergoing tetralogy of fallot repair [J]. Ann Pediatr Cardiol, 2014, 7(1): 13-18.
- [4] Best KE, Tennant PWG, Rankin J. Survival, by birth weight and gestational age, in individuals with congenital heart disease: a population-based study [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(7): e005213.
- [5] Hayashi T, Akhtar S, Alwi M. Stent migration after right ventricular outflow tract stenting in the severe cyanotic tetralogy of fallot case [J]. Ann Pediatr Cardiol, 2017, 10(2): 206-208.
- [6] Malik RA, Lone MR, Ahmed A, *et al.* Maternal hyperhomocysteinemia and congenital heart defects: A prospective case control study in indian population [J]. Indian Heart J, 2017, 69(1): 17-19.
- [7] Friedman K, Balasubramanian S, Tworetzky W. Midgestation fetal pulmonary annulus size is predictive of outcome in tetralogy of fallot [J]. Congenit Heart Dis, 2014, 9(3): 187-193.
- [8] Bailliard F, Anderson RH. Tetralogy of fallot [J]. Orphanet J Rare Dis, 2009, 4: 2.
- [9] Fan C, Yang Y, Xiong L, *et al.* Reconstruction of the pulmonary posterior wall using in situ autologous tissue for the treatment of pulmonary atresia with ventricular septal defect [J]. J Cardiothorac Surg, 2017, 12(1): 12.
- [10] Lee CH, Kwak JG, Lee C. Primary repair of symptomatic neonates with tetralogy of fallot with or without pulmonary atresia [J]. Korean J Pediatr, 2014, 57(1): 19-25.
- [11] Bockeria LA, Podzolkov VP, Makhachev OA, *et al.* Palliative surgical treatment of congenital heart defects associated with unilateral absence of the pulmonary artery [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013, 16(3): 286-292.
- [12] Fiszer R, Szkutnik M, Litwin L, *et al.* Application of new balloon catheters in the treatment of congenital heart defects [J]. Postepy Kardiologii Interwencyjnej, 2016, 12(3): 231-237.
- [13] O'Byrne ML, Kanter JP, Berger JT, *et al.* Outcomes of patients with pulmonary atresia and major aortopulmonary collaterals without intervention in infancy [J]. Pediatr Cardiol, 2016, 37(7): 1380-1391.
- [14] Ito H, Ota N, Murata M, *et al.* Technical modification enabling pulmonary valve-sparing repair of a severely hypoplastic pulmonary annulus in patients with tetralogy of fallot [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013, 16(6): 802-807.
- [15] McKenzie ED, Maskatia SA, Mery C. Surgical management of tetralogy of fallot: in defense of the infundibulum [J]. Semin Thoracic Cardiovasc Surg, 2013, 25(3): 206-212.
- (收稿日期: 2018-01-12)
(修订日期: 2019-05-16)

(上接第 243 页)

- [14] Lamont K, Nduhirabandi F, Adam T, *et al.* Role of melatonin, melatonin receptors and STAT3 in the cardioprotective effect of chronic and moderate consumption of red wine [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 465(4): 719-724.
- [15] Yu Y, Wei SG, Zhang ZH, *et al.* ERK1/2 MAPK signaling in hypothalamic paraventricular nucleus contributes to sympathetic excitation in rats with heart failure after myocardial infarction [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 310(6): H732-H739.
- [16] Qiu F, Liu X, Zhang Y, *et al.* Aerobic exercise enhanced endothelium-dependent vasorelaxation in mesenteric arteries in spontaneously hypertensive rats: the role of melatonin [J]. Hypertens Res, 2018, 41(9): 718-729.
- [17] Duan W, Yang Y, Yi W, *et al.* New role of JAK2/STAT3 signaling in endothelial cell oxidative stress injury and protective effect of melatonin [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e57941.
- [18] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Myocardial ischemia-reperfusion injury: possible role of melatonin [J]. World J Cardiol, 2010, 2(8): 233-236.
- [19] Yi QY, Qi J, Yu XJ, *et al.* Paraventricular nucleus infusion of epigallocatechin-3-o-gallate improves renovascular hypertension [J]. Cardiovasc Toxicol, 2016, 16(3): 276-285.
- [20] Rodrigo R. Prevention of postoperative atrial fibrillation: novel and safe strategy based on the modulation of the antioxidant system [J]. Front Physiol, 2012, 3: 93.
- (收稿日期: 2018-11-08)
(修订日期: 2018-12-16)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.04.16

心脏骤停患者心肺复苏后神经系统的维护

Protection of nervous system after cardiopulmonary resuscitation in cardiac arrest patients

李双磊, 吴远斌, 龚志云, 吴 扬

[关键词]: 心脏骤停; 心肺复苏后; 神经功能预后; 目标温度管理

[Key words]: Cardiac arrest; Post-resuscitation; neurologic outcome; Targeted temperature management

在中国和世界其他地区,心脏骤停的发生率居高不下。中国每年有超过 50 万人发生心搏骤停,而出院生存率只有 1.3%,获得良好神经功能恢复的只占幸存者的 10.2%^[1]。在美国,估计每年在儿童中发生 7 307 起心脏骤停事件,在成人中每 10 万人发生 110.8 次心搏骤停事件,然而成人发生心搏骤停后的存活出院率仍然非常令人失望,约为 10%^[2]。尽管心搏骤停患者救治措施的不断优化,然而,仅仅不到 1/3 幸存者神经功能恢复^[3]。欧洲的情况也不容乐观,数据显示,院外心搏骤停的发生率为 0.8‰,10% 患者存活至出院,仅有 5% 可以获得完全的神经功能恢复^[4]。尽管近年来得益于急救理念的普及,包括早期心肺复苏(cardio-pulmonary resuscitation, CPR)的公众教育、优先胸部按压和提高急诊医疗响应时间,对预后和生存率有积极影响,但仍有许多工作需要做。2015 年国际复苏联络委员会强烈建议将目标温度管理(targeted temperature management, TTM)作为复苏后管理的一个重要组成部分^[5]。众所周知,它对提高心脏骤停后患者的生存率和神经功能预后是有效的。近年来,基于 TTM 提高患者心搏骤停后神经功能预后的临床实践取得重大的进展;其他脑保护策略的探索也不断推陈出新。本文就心搏骤停后的脑保护研究进展做一概述,着重对 TTM 的临床运用进行详细阐述。

1 TTM

TTM 已被实验研究和临床应用超过 100 年。TTM 临床应用的最初原理,历史上被称为治疗性低温,是为了降低代谢率,让受伤的大脑有时间愈合。随后的研究证实了多种细胞机制的温度依赖性,包

括内皮功能障碍、活性氧生成和凋亡。因此,TTM 的现代应用集中在局灶性或全身性神经损伤后的神经保护上。TTM 是最早被证实具有脑保护效能的治疗措施。最新的循证资料^[6]表明,采用低温治疗比不采用低温治疗能提高患者 30% 的生存率,并且可显著改善神经功能预后。

1.1 TTM 的适应证 目前可以采取多种模式的神经功能评估方法来判断心搏骤停患者的神经功能预后,这包括神经电生理监测^[7],生物标志物^[8],神经影像学检查^[9],神经系统查体^[10]中的各项指标进行综合评判。例如脑灰质/白质的比值(gray matter-white matter ratio, GWR) ≤ 1.14 或脑氧饱和度(rSO_2) $\leq 40\%$ 的患者则不建议进行 TTM 干预。脑电图监测如出现电静息(没有可识别的脑电活动)、低电压(振幅小于 20 μV)、爆发抑制和癫痫样放电,预示不良的神经功能结局^[11]。强调使用多种方式或预测模型(如瞳孔直径、格拉斯哥昏迷评分、脑电图、CT 中的 GWR、 rSO_2 、5-R 评分等)来评估脑损伤,并告知入院时开始 TTM 的决策。

1.2 低温诱导技术 传统的低温诱导技术包括:体表低温技术(冰块、冰袋、降温毯、冰帽等)、血管内低温技术(冰冻生理盐水快速输注、血管内低温仪)、局部体腔内低温技术(鼻咽喷射快速诱导脑部低温技术)、体外循环诱导低温(体外循环、血液透析、体外膜氧合技术等)。在一项试验^[12]中研究者随机让一组患者接受组合式降温(冰生理盐水快速外周静滴、软式电冰帽头颈部维持降温、冰毯躯干降温及冰水鼻腔热交换导管应用局部降温),另一组接受电冰帽和电冰毯维持降温。结果显示组合式低温技术可快速、有效降低患者大脑的温度;同时可以获得更好的神经功能预后。同时有研究表明分别接受了体外冰毯降温,传统的冰袋、冰块降温,血管内

降温技术和腔内低温技术,发现单一降温方法对神经功能的预后改善的程度无显著性差异,组合式低温技术的脑保护作用更为突出。

相比于药物降温方法,物理降温方法在临床上使用广泛,但容易发生寒颤等并发症,加重脑损害,因此需要使用镇静麻醉药物进行处置^[13]。人体体温调节中枢位于下丘脑,研究人员根据不同的靶点核团进行药物的设计和验证。神经降压素受体激动剂、胆囊收缩素、谷氨酸、二氢辣椒素等靶向药物在动物实验中得到验证可以诱导安全稳定的低体温,与正常体温的小鼠模型相比神经元死亡的发生更少,具有诱导低温脑保护作用。

1.3 治疗的目标温度和持续时间 有研究表明更低的降温目标并不能让患者获益更多,反而会增加低温诱发的不良反应发生率。Nielsen^[14]将 939 名患者随机分在 TTM 33℃ 组和 36℃ 组,死亡率分别为 50% 和 48%,二者间没有统计学差异。随访 6 个月的复合终点事件的发生率分别为 54% 和 52%,没有统计学差异。Kleissner 比较了 32~34℃ 和 34~36℃ 温度区间的疗效,结果在 34~36℃ 接受 TTM 治疗的患者与在 32~34℃ 接受 TTM 治疗的患者具有相似的中期生存率和神经系统预后。但是,在较高温度范围内接受 TTM 治疗的患者急性并发症较少^[15]。一项在欧洲 6 个国家共 10 所教学医院完成的随机对照试验研究^[16],探讨了院外心脏骤停的昏迷患者中,在 33℃ 持续 48 h 的 TTM 与标准 24 h TTM 相比,能否产生更好的神经功能预后。院外心脏骤停的昏迷患者中,TTM 在 33℃ 持续 48 h 与持续 24 h 相比,没有显著改善 6 个月的神经功能预后,提示在 33℃ 下更长时间的 TTM 没有获得更好的神经功能预后。Lee^[17]研究了在目标温度为 33℃ 下持续低温治疗 24 h 和 72 h 的疗效,发现两组患者的神经功能预后并无统计学差异。基于目前的临床研究证据,在行低温诱导的治疗中,可将目标温度设定在 32~36℃ 范围内,持续时间至少为 24 h。

1.4 TTM 国内应用 尽管对 TTM 的认知和应用方面取得了重大进展,并在心脏骤停,新生儿缺血性脑病等疾病中证明了其疗效^[18],然而在不同的临床实践中,TTM 的实施存在各种障碍,限制了其临床应用。目前国内对于 TTM 还没有规范应用,2016 年在北京朝阳医院李春盛教授的推动下,制定了我国首部 TTM 专家共识,为国内 TTM 的推广和标准化应用迈出了坚实的一步^[19],标志着我国心脏骤停后 TTM 的规范化。

2 脑保护药物

目前还没有任何一个药物通过临床试验广泛用于心搏骤停患者以改善神经功能预后。研究者对缺血缺氧性脑病发生的病理生理过程进行药物干预,试图开发具有脑保护效能的药物,但多处在动物实验阶段,结论有待进一步人群验证。胰高血糖素类多肽-1 在心搏骤停患者紧急服用是安全的,但是也未能降低神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)水平,同时对于复合终点事件(死亡和不良神经功能预后)没有显著的改善^[20]。红细胞生成素证实不仅可以促进心搏骤停后自主循环的恢复,而且对提高生存率和维护血流动力学稳定发挥作用^[21]。硫酸胺在小鼠中可以改善神经功能预后,同时能够提高心搏骤停后 10 d 生存率。其机制是 CPR 干预后脑组织中的丙酮酸脱氢酶活性^[22]。硫化氢可以减少心搏骤停后患者的血脑屏障的通透性,减轻脑水肿^[23]。纳曲酮可改善海马区的神经细胞活性,提高认知功能的恢复水平^[24]。酰基胃促生长素在动物试验中被证实可以促进皮层神经突触连接的恢复,具有很好的临床运用前景^[25]。氩气,低剂量的硝酸甘油,阿片受体激动剂,还原型谷胱甘肽,黑皮质素,氟西汀,亚甲蓝等也被证实可改善神经功能预后。

3 综合管理

3.1 减轻脑水肿,降低颅内压 脑水肿、高颅压会进一步减少脑部供血,并诱发脑疝,造成严重不良的临床结局。甘露醇和高渗盐水是临床上常用的高颅压渗透治疗药物。对于有脑水肿影像学表现和颅内压增高临床表现的患者,要密切监测颅内压,积极行渗透治疗,将血浆渗透压维持在 300~320 mOsm/L。

3.2 维持脑灌注 较高的平均动脉压能获得更好的神经功能预后^[26]。心搏骤停患者自主循环恢复后,因缺血再灌注损伤效应,微循环障碍,脑血管自动调节功能障碍,产生无复流现象,因此在心搏骤停早期,要维持有效的灌注压力^[27]。

3.3 控制血糖 低血糖和高血糖都与神经功能预后不良相关,高血糖是脑功能评分差的独立预测因素^[28]。胰岛素治疗控制血糖水平能够降低危重症患者的死亡率,但就血糖控制水平仍没有达成共识。Yatabe 等人用网状 Meta 分析的方法评价了最佳的血糖控制水平,危重症患者血糖水平 <6.1 和 6.10~8 mmol/L 组别与 8~10 和 >10 mmol/L 组别相比,在死亡率和感染发生率上没有统计学差异,相反有更高的低血糖风险^[29]。

4 展 望

心脏骤停复苏后神经功能维护方法仍是以诱导低温治疗为基石,但还需要深入探讨低温诱导的方式,优化降温方案,以获得最大的临床疗效。组合式降温初步显现其临床价值,未来将继续探索在不同降温组合方式的临床效果差异。相信通过评估方法和维护策略的优化,心脏骤停复苏后昏迷患者的神经功能预后将极大改善。

最后,为了加速心脏骤停患者 CPR 后神经系统的维护相关技术在国内的推广运用,各科研院所和医疗单位要加大对这一领域的投入。相信更多原创性的成果将惠及广大患者,提升我国的心脏骤停救治水平。

参考文献:

- [1] Du L, Ge B, Ma Q, *et al*. Changes in cardiac arrest patients' temperature management after the publication of 2015 AHA guidelines for resuscitation in China[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16087.
- [2] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, *et al*. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the american heart association[J]. *Circulation*, 2018, 137(12): e67–e492.
- [3] Dragancea I, Horn J, Kuiper M, *et al*. Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33°C versus 36°C: results from a randomised controlled clinical trial [J]. *Resuscitation*, 2015, 93: 164–170.
- [4] Grasner JT, Lefering R, Koster RW, *et al*. EuReCa ONE-27 nations, ONE europe, ONE registry: a prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe[J]. *Resuscitation*, 2016, 105: 188–195.
- [5] Donnino MW, Andersen LW, Berg KM *et al*. Temperature management after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the international liaison committee on resuscitation and the american heart association emergency cardiovascular care committee and the council on cardiopulmonary, critical care, perioperative and resuscitation [J]. *Circulation*, 2015, 132(25): 2448–2456.
- [6] Arrich J, Holzer M, Havel C, *et al*. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2: CD004128.
- [7] Sadaka F, Doerr D, Hindia J, *et al*. Continuous electroencephalogram in comatose postcardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia: outcome prediction study[J]. *J Intensive Care Med*, 2015, 30(5): 292–296.
- [8] Stammet P, Collignon O, Hassager C, *et al*. Neuron-specific enolase as a predictor of death or poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33°C and 36°C[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(19): 2104–2114.
- [9] Hirsch KG, Mlynash M, Eyngorn I, *et al*. Multi-center study of diffusion-weighted imaging in coma after cardiac arrest[J]. *Neurocrit Care*, 2016, 24(1): 82–89.
- [10] Sharshar T, Citerio G, Andrews D, *et al*. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. report of an ESICM expert panel[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(4): 484–495.
- [11] Deng R, Xiong W, Jia X. Electrophysiological monitoring of brain injury and recovery after cardiac arrest[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 25999–26018.
- [12] 贺丽, 张亚丽, 曹书奎, 等. 心肺脑复苏患者采用组合式降温技术行脑保护的可行性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(1): 30–32.
- [13] Jain A, Gray M, Slisz S, *et al*. Shivering treatments for targeted temperature management: a review[J]. *J Neurosci Nurs*, 2018, 50(2): 63–67.
- [14] Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, *et al*. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(23): 2197–2206.
- [15] Kleissner M, Sramko M, Kautzner J, *et al*. Mid-term clinical outcomes of out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted temperature management at 34–36 °C versus 32–34 °C [J]. *Heart Lung*, 2019, 48(4): 273–277.
- [16] Kirkegaard H, Soreide E, de Haas I, *et al*. Targeted temperature management for 48 vs 24 hours and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(4): 341–350.
- [17] LeeBK, Lee SJ, Jeung KW, *et al*. Outcome and adverse events with 72-hour cooling at 32°C as compared to 24-hour cooling at 33°C in comatose asphyxial arrest survivors [J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32(4): 297–301.
- [18] Scholefield BR, Silverstein FS, Telford R, *et al*. Therapeutic hypothermia after paediatric cardiac arrest: pooled randomized controlled trials[J]. *Resuscitation*, 2018, 133: 101–107.
- [19] 心脏骤停后目标温度管理共识专家组. 心脏骤停后目标温度管理专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(8): 1000–1006.
- [20] Wiberg S, Hassager C, Schmidt H, *et al*. Neuroprotective effects of the glucagon-like peptide-1 analog exenatide after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized controlled trial[J]. *Circulation*, 2016, 134(25): 2115–2124.
- [21] Vasileiou PV, Xanthos T, Baroux D, *et al*. Erythropoietin administration facilitates return of spontaneous circulation and improves survival in a pig model of cardiac arrest[J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32(8): 871–877.
- [22] Ikeda K, Liu X, Kida K, *et al*. Thiamine as a neuroprotective agent after cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2016, 105: 138–144.
- [23] Panthi S, Chung HJ, Jung J, *et al*. Physiological importance of hydrogen sulfide: emerging potent neuroprotector and neuromodulator[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 9049782.
- [24] GracePM, Shimizu K, Strand KA, *et al*. (+)–Naltrexone is neuroprotective and promotes alternative activation in the mouse hippocampus after cardiac arrest/cardiopulmonary resuscitation [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 48: 115–122.
- [25] Stoyanova II, Hofmeijer J, van Putten MJAM, *et al*. Acyl ghrelin improves synapse recovery in an in vitro model of postanoxic encephalopathy[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(9): 6136–6143.

(转第 256 页)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.04.17

复杂先天性心脏病术后患者的 妊娠结局及围妊娠期管理

Pregnancy outcomes and gestational management in women after operations for complex congenital heart diseases

张沛瑶(综述),刘晋萍(审校)

[关键词]: 复杂先天性心脏病;妊娠;抗凝;Fontan 手术;法洛四联症;大动脉转位;主动脉缩窄;Ross 手术

[Key words]: Complex congenital heart disease; Pregnancy; Anticoagulation; Fontan procedure; Tetralogy of Fallot; Transposition of the great arteries; Coarctation of the aorta; Ross procedure

先天性心脏病(以下简称为先心病)是胚胎时期心血管发育异常所致的先天性畸形,发病率约为 0.8%^[1]。先心病是孕妇妊娠期间心脏异常的首要原因,占全部心脏异常的五分之四左右^[2]。随着诊疗和护理水平的显著进步,越来越多的先心病患者得以存活至生育年龄^[3],计划怀孕或已经怀孕的先心病女性日益多见^[4]。

然而,对于罹患肺动脉闭锁、先天性单心室、法洛四联症、大动脉转位、先天性主动脉缩窄、右心室流出道梗阻等复杂先心病的患者而言,妊娠具有很高的风险,围妊娠期并发症的发生率远高于一般人群^[5]。对该类患者妊娠的合理评估和管理已成为医护人员关注的焦点。鉴于国内外目前对此尚无定论,本文旨在对相关内容做一简要综述。

1 妊娠期的生理性变化

首先,母体血容量增加,至妊娠末期较孕前平均约增加一半^[6],由于血浆的增速快于血细胞,故母体血液常呈生理性稀释状态^[7]。其次,由于神经-体液系统的变化,孕妇心率加快,每搏量增加,外周血管阻力下降,到妊娠中期末,心输出量较孕前增加约 50%^[3],常伴有心律失常。此外,孕妇的心功能受到前、后负荷变化的显著影响^[8],通常表现为生理性左心室肥大。妊娠晚期凝血物质生成增多,纤溶抑制物被激活,母体血液常呈高凝状态^[9]。另

外,孕妇体内多种激素发生变化,但其对血流动力学的影响尚不清楚。

妊娠期的生理改变可能对先心病孕妇产生负面影响^[10],虽然许多患者对此能够耐受,但部分孕妇妊娠风险较高^[4, 11],而胎儿的不良事件往往与母体的心脏功能障碍有关^[12]。

2 复杂先心病术后的妊娠结局

2.1 Fontan 术后 1971 年,针对性治疗三尖瓣闭锁的“Fontan 手术”被首次报导。该术式通过建立右心房到肺动脉的转流旷置右心室,是当时治疗三尖瓣、肺动脉闭锁和先天性单心室等复杂心脏畸形的唯一矫治手术。据统计,Fontan 术后的远期生存率良好,10 年时为 90%,20 年时为 83%,25 年时为 70%~76%^[13]。近年来,有生育愿望的 Fontan 术后育龄女性显著增多^[13-14]。

最近的一项多中心联合研究显示,大多数 Fontan 术后妇女可以成功分娩(62.7%),仅有 10% 的孕妇出现母体心脏并发症,其中房性心律失常最常见^[15]。据报道,Fontan 术后的孕妇往往较正常孕妇更易发生室上性心律失常,尤其是房性心动过速^[16],原因可能是体循环静脉回流增多导致右心房和切口瘢痕处压力过高。Collins 发现单心室 Fontan 术后的患者可以成功生育,但围妊娠期心血管事件的发生率显著高于一般人群^[17]。也有研究指出在 Fontan 术后成功妊娠的女性中,生育力低下、不孕、月经紊乱和产后出血的比例显著高于常人^[14, 18-19],即使纠正混杂因素后,出血的发生率依然增加^[20],而接受过抗凝治疗的患者术后出血的发生率更

基金项目: 国家自然科学基金(81670375)

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

通讯作者: 刘晋萍, Email: jinpingfw@hotmail.com

高^[18,21]。Coats 推测高出血率与慢性低氧血症诱发的子宫胎盘循环的血管畸形及体循环静脉高压有关^[20]。然而,有学者则认为 Fontan 循环的女性过低的左心前负荷使得心输出量增加的能力受限,因而难以承受妊娠^[22]。

既往的研究发现,Fontan 循环的孕妇较常人更易出现胎儿并发症,尤其是流产(56% vs. 20%)^[14]、早产、胎儿生长受限,甚至胎儿宫内死亡^[14,19]。Cauldwell^[14]认为妊娠并发症的高发可能与 Fontan 循环对骨盆静脉循环的不利影响有关,高流产率则与母体低血氧饱和度相关。Hoare 和 Radford 在 2001 年的综述指出紫绀可能是不良妊娠结局的预测因素,无紫绀的 Fontan 孕妇妊娠风险较小。然而,在 Gnanappa 的队列中,低出生胎龄儿的比例仅为 9%,她认为胎盘内的血流量足以支持胎儿生长,Fontan 循环并不会增加后代先心病的发生率^[23]。

总之,完善的 Fontan 术后女性通常可以正常妊娠,但围妊娠期母亲及胎儿事件较普遍。

2.2 法洛四联症(tetralogy of Fallot, TOF)根治术后

TOF 是最常见的紫绀型先心病,发病率约占所有先心病的 5%~8%。几乎所有 TOF 患者都曾在儿童期接受心内修复手术^[24]。目前 TOF 术后的远期生存率超过 95%,大多数患者可以存活至育龄期^[25],已经完成妊娠的 TOF 术后妇女越来越多。

研究表明大多数 TOF 女性术后可以成功妊娠^[26],而围妊娠期孕妇心血管、产科、胎儿事件发生率高于常人^[25-26]。妊娠可能使 TOF 术后女性右心室重构加速,表现为右心室舒张末期容量增加,而对收缩功能影响较小^[27]。已经证实 TOF 术后的肺动脉返流和进行性右心室重塑与患者的心血管事件发生率和死亡率有关^[28]。胎儿低出生体重可能与 TOF 术后孕妇中至重度的肺动脉返流相关。肺动脉返流的程度、心室大小、收缩功能以及心律失常的类型都可能影响妊娠结局,未彻底修复的慢性紫绀 TOF 孕妇的心血管事件发生率更高。因此,对于 TOF 术后肺动脉返流严重者,可在孕前更换肺动脉瓣以预防并发症。第一篇关于经导管肺动脉瓣植入术(transcatheter pulmonary valve implantation, TPVI)治疗 TOF 术后肺动脉返流患者的分娩结局的报导表明,在适当的预防措施下,TPVI 后的妊娠和分娩是安全的^[29]。Balci 通过回顾 74 名 TOF 术后孕妇妊娠结局,推断妊娠前服用的心脏药物是不良心血管事件的最重要预测因素,而 TOF 患者的妊娠结局与心脏术式密切相关^[26]。Kamiya 教授^[25]发现随着 TOF 患者妊娠次数的增加,其右心室扩张程度增加,

提示妊娠可能会影响 TOF 术后患者的长期预后,而血浆 B 型钠尿肽(B-natriuretic peptide, BNP)水平升高可能是心血管事件高风险的标志。

TOF 术后孕妇围妊娠期的胎儿事件^[26]主要包括流产、早产、低出生体重及胎儿先心病发病率增加。Presbitero 早在 1994 年就发现紫绀型先心病孕妇妊娠期并发症的发生率很高,而当孕妇动脉血氧饱和度>85%且妊娠初期的血红蛋白<200 g/L 时,活产率可由孕妇静息时的动脉血氧饱和度预测($P=0.01$)。

2.3 大动脉转位(transposition of the great arteries, TGA)修复术后

2.3.1 完全型 TGA

2.3.1.1 心房分隔转流术后 未经治疗的 TGA 婴儿出生一年内死亡率超过 90%^[30]。针对 TGA 的功能矫正手术即心房分隔转流术(Senning 和 Mustard 手术)曾在上世纪六七十年代广泛开展,尽管现已基本被淘汰,多数术后女性患者可存活至生育年龄。Cataldo 等^[11]报导了迄今为止关于 Mustard 或 Senning 术后女性妊娠结局的最大样本且是唯一将术后未妊娠女性作为对照组的单中心研究,通过对照他们发现心房分隔转流术后患者通常对妊娠耐受良好,但在妊娠期生理性血容量增加时右心室难以相应增加体循环心输出量,三尖瓣返流发生率较高,且婴儿有早产、低于胎龄儿的倾向。Mustard 术后妇女妊娠期间房室瓣返流加剧可部分归因于妊娠期右心室的扩张。Trigas^[31]调查了该类患者的 60 次妊娠,自发性流产率为 18.3%,高于一般人群(12%~15%),早产率为 25.0%,低出生胎龄儿 21.7%,母体心功能分级恶化者 7 例,其中 5 例分娩后未恢复,2 例在分娩过程中接受了心肺复苏。Drenthen 报导了更高的流产率(24.6%)和早产率,同时心律失常(22%)、血栓栓塞的发生率也很高。Metz 通过心室压力随时间的变化率评估患者体循环心室功能,发现术后孕妇心功能在妊娠期间显著下降且在产后未完全恢复至基线,提示妊娠对患者心功能有损害作用($P=0.032$)^[32]。

由此可见,心房分隔转流术后女性可以妊娠,但可能出现严重并发症。

2.3.1.2 大动脉调转术后(arterial switch operation, ASO) ASO 是目前治疗 TGA 的首选根治性手术。2018 年的一篇文献^[33]报导了 1985 年以来的 15 名 ASO 术后妇女的妊娠结局:孕前,1 名(7%)有主动脉瓣微弱返流,4 名(26%)有轻度返流,2 名(14%)有中度返流,其余患者无返流。妊娠中有 1 名患者(7%)主动脉瓣返流加重,5 名女性(36%)出现主动

脉根部轻度扩张产后恢复,研究结束时共完成 24 次妊娠,无母体不良心脏事件,所有婴儿存活良好。Khairy^[34]和 Vargo^[35]认为妊娠可能会加剧 ASO 后患者的并发症,包括主动脉根部扩张、主动脉瓣返流和心肌缺血,但怀孕是可以耐受的。

2.3.2 矫正型 TGA 1999 年,Connolly 在对梅奥中心先天性矫正型 I-TGA (cTGA) 产妇的研究中发现,经过心内矫治手术的患者成功分娩的比例达 93.1%,而体循环右心功能障碍和三尖瓣返流是妊娠的危险因素。此外据 Kowalik 报导,95% 的单纯性 cTGA 未手术的患者分娩顺利而无严重并发症。

2.4 先天性主动脉缩窄 (coarctation of aorta, COA) 修复术后 COA 在先心病中的比例为 6%~8%,大多数 COA 患者都曾接受手术修复。几乎所有 COA 女性能够存活至妊娠年龄。多个研究提示,解剖学修复良好的 COA 患者通常能够很好地耐受妊娠,但妊娠期母体和胎儿事件常见。Vriend 等人开展的关于 COA 术后妊娠结局的最大规模的研究共纳入 55 名患者的 126 例妊娠,活产 98 例,包括 2 例新生儿死亡,自然流产 22 例,人工堕胎 6 例。有 26 例 (18.3%) 并发母体妊娠期高血压,比例显著高于一般人群 (8%),5 例 (6.1%) 妊娠期间并发先兆子痫。超声发现有 5 名患者修复部位的压差增加达 15 mm Hg,有 1 名患者需要在分娩后行介入治疗,4.1% 的新生儿患有先心病。2001 年,Beauchesne 发表在美国心脏病学会杂志上的研究记录了更高的妊娠期高血压发生率 (30%),他指出与 COA 相关的主动脉内在病变合并妊娠期间的激素变化可能增加主动脉扩张或破裂的风险。

2.5 Ross 术后 Ross 手术在过去 50 多年中一直是主动脉瓣病变治疗中不可或缺的选择,越来越多的 Ross 术后女性面临妊娠抉择。证据表明多数 Ross 术后妊娠结局良好^[36-37],但妊娠相关并发症常见^[38],多次妊娠可能增加新主动脉瓣扩张的风险 ($P=0.002$)^[39]。免于抗凝和改善血流动力学的优点使 Ross 手术适用于先天性主动脉病变患者^[40],但分娩后的远期结局仍有待考量。

2.6 其他 研究显示,大多数左冠状动脉肺动脉异位起源修复术后的无症状患者^[41]和同种异体移植重建右心室流出道后的女性可耐受妊娠^[42],但后者早产和低于胎龄儿的发生率较高。关于永存动脉干根治术后女性的妊娠的报导提示该类患者可正常妊娠^[43]。以上三项研究均为首次报导,仍需要进一步验证。

3 围妊娠期管理

3.1 孕前评估与避孕 即使经过外科矫正,术后并发症仍可能会对复杂先心病患者的妊娠造成影响。欧洲心脏病协会建议所有先心病妇女在孕前、孕中分别至少接受一次心脏病专家的检查,并在医院进行有计划的分娩^[44]。所有合并心脏或主动脉异常的有生育愿望的妇女,都需进行孕前评估^[45]。建立包括心内科、妇产科、麻醉科和护理的多学科团队对复杂先心病术后女性进行围妊娠期评估和管理已经成为共识^[8,15,19,31-32,43]。妊娠风险评估包括详细的病史采集、体格检查、胸部 X 线、十二导联心电图、血氧饱和度、超声心动图、心肺运动试验^[21]等,必要时可行心脏 MRI、心导管检查和动态心电图监测。目前国际通用的风险评估方法主要有 CARPREG 评分、ZAHARA 评分和世界卫生组织风险分级。纽约心脏学会分级在临床上通常被用于评估是否建议怀孕,但其不能作为预测妊娠预后的唯一指标。孕期肺动脉压增高,尤其是超过体循环动脉压的 70% 且排除 Eisenmenger 综合征的患者,因可能存在严重风险而应被劝阻妊娠^[44]。对于 TOF 术后有严重肺动脉返流的女性,应每一或两个月进行一次心脏评估,并特别注意肺动脉返流的严重程度。如果在怀孕期间发生右心衰,应使用利尿剂治疗并卧床休息,对保守治疗无反应的患者,可考虑提前分娩或尝试经导管瓣膜植入术^[8]。虽然正常怀孕的生理性负荷也可能引起呼吸困难和心悸,但对任何新发症状都需要仔细地评估^[4]。

对于合并严重并发症的患者,妊娠可能是致命的,因而合理的避孕至关重要。鉴于雌激素制剂可能会增加血栓栓塞的风险,2004 年加拿大避孕专家共识建议使用仅含孕激素的避孕药,如因月经出血过多而难以耐受,由经验丰富的医师放置含左炔诺孕酮的宫内节育器则安全有效^[23]。输卵管绝育是一种永久性的避孕方式,但对于一些患有复杂先心病如 Eisenmenger 综合征的女性,这种方法存在风险。

3.2 围妊娠期抗凝 关于怀孕期间的抗凝策略仍有争议。先心病患者怀孕期间的血栓栓塞风险较高,因为怀孕、Fontan 循环^[15]、瓣膜置换术后等都是促血栓形成的因素。欧洲心脏病协会指南^[8]建议对所有 Fontan 循环的女性在围妊娠期预防性抗凝,对于计划剖宫产的女性,可在术前 24 h 降低低分子量肝素 (Low molecular weight heparin, LMWH) 剂量。如果分娩必须提前,抗 Xa 因子药物可作为分娩时机的参考。对于高危女性,可在分娩后 6 h 开始使

用普通肝素。如果计划阴道分娩,可给中、高血栓风险患者输注普通肝素,定期检查部分凝血酶时间,在硬膜外麻醉或预期分娩前至少 4~6 h 停药。对于低风险患者,可在预期分娩前 24 h 停用 LMWH。美国心脏协会指南指出^[46],对于妊娠前接受抗凝治疗的复杂先心病妇女,怀孕期间是否需要继续抗凝尚无定论,但如果孕妇曾出现血栓栓塞事件或房性心律失常,则应继续抗凝治疗。患瓣膜性先心病的女性妊娠前如果对华法林或等效剂量的其他口服抗凝剂需要量低于每天 5 mg,可首选口服抗凝药,如果华法林需要量高于每天 5 mg,应在妊娠第 6~12 周将口服抗凝更换为普通肝素或 LMWH^[47]。

3.3 分娩方式 复杂先心病患者的病情严重程度和心脏功能可作为分娩方式的参考。由于出凝血并发症少,感染风险小,阴道分娩可作为先心病女性的首选分娩方式^[2,8,17-18,31,44,46,48]。但先心病患者的剖宫产率仍然高于正常人群^[48-49]。人工助产可能损伤会阴周围组织,导致出血风险增加。椎管内麻醉可减轻分娩疼痛,必要时可用于剖宫产,但需要及时处理由其引起的低血压(10%)^[8]。

综上所述,大多数心功能良好且无严重并发症的复杂先心病术后女性的妊娠结局良好,与一般人群相比,其妊娠并发症较常见,虽然多数经处理可完全恢复,但多学科的综合评估和管理必不可少。对于小部分病情严重的患者,由于围妊娠期母体和胎儿的高风险,怀孕通常是禁忌的。围妊娠期抗凝策略尚存争议,近期出现过血栓栓塞事件是抗凝的明确指征。无痛的阴道分娩通常可作为首选分娩方式,必要时也可在椎管内麻醉或全麻下行剖宫产。

最后,由于本文纳入的研究多为生存队列的回顾性研究,样本量较小,且术后远期失访难以避免,研究的结果可能存在一定的偏倚,更确切结论的得出仍需更多的大规模前瞻性研究。

参考文献:

- [1] Mandalenakis Z, Rosengren A, Skoglund K, *et al*. Survivorship in children and young adults with congenital heart disease in sweden[J]. JAMA Intern Med, 2017, 177(2): 224-230.
- [2] Elkayam U, Goland S, Pieper PG, *et al*. High-risk cardiac disease in pregnancy: part II [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(5): 502-516.
- [3] Elkayam U, Goland S, Pieper PG, *et al*. High-risk cardiac disease in pregnancy: part I [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(4): 396-410.
- [4] Cauldwell M, Dos Santos F, Steer PJ, *et al*. Pregnancy in women with congenital heart disease[J]. BMJ, 2018, 360: k478.
- [5] Silversides CK, Grewal J, Mason J, *et al*. Pregnancy outcomes in women with heart disease: the carpeg II study[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(21): 2419-2430.
- [6] Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery[J]. Cardiol Clin, 2012, 30(3): 317-329.
- [7] 蒋萌,林建华. 妊娠期血液系统生理变化[J]. 实用妇产科杂志, 2016,32(9):641-643.
- [8] Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, *et al*. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy[J]. Eur Heart J, 2018, 39(34): 3165-3241.
- [9] Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, *et al*. Physiological changes in pregnancy[J]. Cardiovasc J Afr, 2016, 27(2): 89-94.
- [10] Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JJ, *et al*. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the european society of cardiology[J]. Eur Heart J, 2013, 34(9): 657-665.
- [11] Cataldo, Doohan SM, Rice K, *et al*. Pregnancy following mustard or senning correction of transposition of the great arteries: a retrospective study[J]. BJOG, 2016, 123(5): 807-813.
- [12] Pieper PG, Balci A, Aamoudse JG, *et al*. Uteroplacental blood flow, cardiac function, and pregnancy outcome in women with congenital heart disease[J]. Circulation, 2013, 128(23): 2478-2487.
- [13] d'Udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, *et al*. Redefining expectations of long-term survival after the fontan procedure: twenty-five years of follow-up from the entire population of australia and new zealand[J]. Circulation, 2014, 130(11 Suppl 1): S32-S38.
- [14] Cauldwell M, Steer PJ, Bonner S, *et al*. Retrospective UK multi-centre study of the pregnancy outcomes of women with a fontan repair[J]. Heart, 2018, 104(5): 401-406.
- [15] Gouton M, Nizard J, Patel M, *et al*. Maternal and fetal outcomes of pregnancy with fontan circulation: a multicentric observational study[J]. Int J Cardiol, 2015, 187: 84-89.
- [16] Cauldwell M, Von Klemperer K, Uebing A, *et al*. A cohort study of women with a fontan circulation undergoing preconception counselling[J]. Heart, 2016, 102(7): 534-540.
- [17] Collins RT 2nd, Chang D, Sandlin A, *et al*. National in-hospital outcomes of pregnancy in women with single ventricle congenital heart disease[J]. Am J Cardiol, 2017, 119(7): 1106-1110.
- [18] Cauldwell M, Von Klemperer K, Uebing A, *et al*. Why is post-partum haemorrhage more common in women with congenital heart disease[J]? Int J Cardiol, 2016, 218: 285-290.
- [19] Monteiro RS, Dob DP, Cauldwell MR, *et al*. Anaesthetic management of parturients with univentricular congenital heart disease and the fontan operation[J]. Int J Obstet Anesth, 2016, 28: 83-91.
- [20] Coats L, O'Connor S, Wren C, *et al*. The single-ventricle patient population: a current and future concern a population-based study in the north of england[J]. Heart, 2014, 100(17): 1348-1353.
- [21] Ohuchi H, Yasuda K, Miyazaki A, *et al*. Prevalence and predictors of haemostatic complications in 412 fontan patients: their relation to anticoagulation and haemodynamics[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2015, 47(3): 511-519.
- [22] Gewillig M, Brown SC. The fontan circulation after 45 years: update in physiology[J]. Heart, 2016, 102(14): 1081-1086.
- [23] Gnanappa GK, Celermajer DS, Sholler GF, *et al*. The long-term management of children and adults with a fontan circulation: a systematic review and survey of current practice in australia and

- new zealand[J]. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38(1): 56-69.
- [24] Greutmann M, Von Klemperer K, Brooks R, *et al*. Pregnancy outcome in women with congenital heart disease and residual haemodynamic lesions of the right ventricular outflow tract[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(14): 1764-1770.
- [25] Kamiya CA, Iwamiya T, Neki R, *et al*. Outcome of Pregnancy and Effects on the right heart in women with repaired tetralogy of fallot[J]. *Cir J*, 2012, 76(4): 957-963.
- [26] Balci A, Drenthen W, Mulder BJ, *et al*. Pregnancy in women with corrected tetralogy of fallot: occurrence and predictors of adverse events[J]. *Am Heart J*, 2011, 161(2): 307-313.
- [27] Egidio Assenza G, Cassater D, Landzberg M, *et al*. The effects of pregnancy on right ventricular remodeling in women with repaired tetralogy of fallot[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 1847-1852.
- [28] Harild DM, Berul CI, Cecchin F, *et al*. Pulmonary valve replacement in tetralogy of fallot: impact on survival and ventricular tachycardia[J]. *Circulation*, 2009, 119(3): 445-451.
- [29] Kozička U, Weronski K, Ruzyllo W, *et al*. Pregnancy after transcatheter pulmonary valve implantation[J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(12): 1737 e5- e7.
- [30] Vejlsstrup N, Sorensen K, Mattsson E, *et al*. Long-term outcome of mustard/senning correction for transposition of the great arteries in sweden and denmark[J]. *Circulation*, 2015, 132(8): 633-638.
- [31] Trigas V, Nagdyman N, Pildner von Steinburg S, *et al*. Pregnancy-related obstetric and cardiologic problems in women after atrial switch operation for transposition of the great arteries[J]. *Circ J*, 2014, 78(2): 443-449.
- [32] Metz TD, Jackson GM, Yetman AT. Pregnancy outcomes in women who have undergone an atrial switch repair for congenital d-transposition of the great arteries[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(3): 273 e1-e5.
- [33] Stoll VM, Drury NE, Thorne S, *et al*. Pregnancy outcomes in women with transposition of the great arteries after an arterial switch operation[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(11): 1119-1122.
- [34] 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.
- [35] Vargo P, Mavroudis C, Stewart RD, *et al*. Late complications following the arterial switch operation[J]. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2011, 2(1): 37-42.
- [36] Morimoto K, Hoashi T, Kagisaki K, *et al*. Impact of ross operation on outcome in young female adult patients wanting to have children[J]. *Circ J*, 2015, 79(9): 1976-1983.
- [37] Basude S, Trinder J, Caputo M, *et al*. Pregnancy outcome and follow-up cardiac outcome in women with aortic valve replacement [J]. *Obstet Med*, 2014, 7(1): 29-33.
- [38] Heuvelman HJ, Arabkhani B, Cornette JM, *et al*. Pregnancy outcomes in women with aortic valve substitutes[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(3): 382-387.
- [39] Carvajal HG, Lindley KJ, Shah T, *et al*. Impact of pregnancy on autograft dilatation and aortic valve function following the ross procedure[J]. *Congenit Heart Dis*, 2018, 13(2): 217-221.
- [40] David TE. Aortic valve replacement in children and young adults [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(24): 2871-2873.
- [41] Kanoh M, Inai K, Shinohara T, *et al*. Pregnancy and delivery outcomes from patients with repaired anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(5): 899-906.
- [42] Romeo JLR, Takkenberg JJM, Roos-Hesselink JW, *et al*. Outcomes of pregnancy after right ventricular outflow tract reconstruction with an allograft conduit[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(23): 2656-2665.
- [43] Steckham KE, Bhagra CJ, Siu SC, *et al*. Pregnancy in Women With Repaired Truncus Arteriosus: A Case Series[J]. *Can J Cardiol*. 2017,33(12):1737.
- [44] European Society of Gynecology (ESG), Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), German Society for Gender Medicine (DGesGM), *et al*. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the european society of cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(24): 3147-3197.
- [45] Roos-Hesselink JW, Budts W, Walker F, *et al*. Organisation of care for pregnancy in patients with congenital heart disease[J]. *Heart*, 2017, 103(23): 1854-1859.
- [46] Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, *et al*. Management of pregnancy in patients with complex congenital heart disease: a scientific statement for healthcare professionals from the american heart association[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): e50-e87.
- [47] Taylor J. The first esc guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(24): 3055-3056.
- [48] Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Pijuan-Domenech A, *et al*. Is a planned caesarean section in women with cardiac disease beneficial[J]? *Heart*, 2015, 101(7): 530-536.
- [49] Thompson JL, Kuklina EV, Bateman BT, *et al*. Medical and obstetric outcomes among pregnant women with congenital heart disease[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126(2): 346-354.

(收稿日期:2018-12-05)

(修订日期:2018-12-11)

(上接第 251 页)

- [26] Iordanova B, Li L, Clark B, *et al*. Alterations in cerebral blood flow after resuscitation from cardiac arrest [J]. *Front Pediatr*, 2017, 5: 174.
- [27] Li L, Poloyac SM, Watkins SC, *et al*. Cerebral microcirculatory alterations and the no-reflow phenomenon in vivo after experimental pediatric cardiac arrest[J]. *J Cereb Blood Flow and Metab*, 2019, 39(5): 913-925.
- [28] Borgquist O, Wise MP, Nielsen N, *et al*. Dysglycemia, glycemic variability, and outcome after cardiac arrest and temperature management at 33°C and 36°C[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(8): 1337-1343.
- [29] Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M, *et al*. The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(1): 16-28.

(收稿日期:2019-04-08)

(修订日期:2019-04-28)