

· 专家论坛 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.05.01

2017 与 2018 年中国心外科手术和体外循环数据白皮书

White book of Chinese cardiovascular surgery and extracorporeal circulation in 2017 and 2018

中国生物医学工程学会体外循环分会

[关键词]: 心外科手术, 体外循环, 白皮书

[Key words]: Cardiovascular surgery; Extracorporeal circulation; White book

中国生物医学工程学会体外循环分会 (Chinese Society of Extracorporeal Circulation, ChSECC) 每年进行的中国心脏外科手术和体外循环数量调查报告以白皮书形式公开发布, 旨在为专业学科发展、企业战略规划、政府政策制定等方面提供参考信息。因故没能公开发布的 2017 白皮书现在与 2018 全国心外科手术及体外循环数据白皮书合并发布, 并就两年的调查数据进行比对, 详细信息如下。

1 调查反馈情况

2017 年调查了 760 家医院, 反馈 708 家, 调查反馈率 92.4%, 略高于 2016 年。其中 21 个省市 (包括香港特别行政区) 调查反馈率 100%。

2018 年调查表发送给全国 726 家医院, 反馈 693 家, 回馈比例高达 95.5%, 是连续 7 年来反馈率最高的一次。开展心脏外科手术的医院数量较 2017 年减少了 15 家。其中 17 个省市自治区 (包括香港特别行政区) 调查反馈率 100%, 提示全国各医院对体外循环学会数据调查的高度参与和认可。

2 数据汇总分析

2.1 全国心血管手术及体外循环概况

2.1.1 总体情况 2017 年 708 家医院共开展心血管手术总量为 230 772 例, 体外循环下手术总量 164 201 例 (占比 71.2%)。2018 年 693 家医院共完成心血管手术总量为 240 614 例, 体外循环下手术总量 170 444 例 (占比 70.85%)。两年比较心脏手术增加 9 842 例 (增长 4.26%); 体外循环量增加 6 241 例 (增长 3.8%), 但 2018 年体外循环手术占心

血管总手术量的比例减少了 0.35%。

2.1.2 病种分类情况 先天性心脏病 (简称先心病) 2017 年完成 77 305 例, 先心病手术占总心血管手术数的 33.49%; 2018 年先心病手术数 77 816 例, 手术占比 32.35%, 已经连续 6 年呈现下降趋势^[1-3]。2017 年大血管手术数 19 585 例, 较 2016 年增加了 3 992 例 (增长率为 25.6%), 手术占比 8.48%, 较 2016 年提高了 1.35%; 2018 年完成大血管手术 22 898 例, 手术占比 9.52%, 较 2017 年又增长了 1.04%, 连续 6 年呈现快速增长趋势。冠状动脉旁路移植 (coronary artery bypass grafting, CABG) 术 2017 年完成 45 455 例, 手术量首次下降; 2018 年 CABG 手术 45 078 例, 连续两年小幅下滑。2017 年心脏瓣膜手术量 65 749 例, 较前一年增加了 6.6%, 增幅较明显; 2018 年心脏瓣膜手术量 68 882 例, 又增长了 4.77%。除以上四大类手术外, 2017 年有 22 678 例其他手术, 占比 9.8%; 2018 年其他手术达到 25 940 例, 增幅 14.3%。

图 1 为按照区域划分我国不同地区 2017 年和 2018 年心脏手术量及体外循环数量分布情况; 图 2 为按照心血管疾病分类手术比例情况。

2.1.3 小结 2017 年全国心血管手术总量净增加 12 105 例, 体外循环心脏手术量也有小幅增长。2018 年全国心血管手术总量仍然保持增长趋势, 净增加 9 842 例; 尽管体外循环心脏手术量也有少量增长, 但体外循环手术占比又下降了 0.35%。其可能的原因包括结构性心脏病介入治疗、大血管腔内支架置入手术、经导管主动脉瓣置换手术等一系列新技术的应用和微创手术理念的推广, 显示出我国心血管外科治疗的多元化与创新性特点。两年来大血管手术依然保持迅猛增长, 与人民生活水平提升、高血压等慢病防控不足等有关, 同时也提示我国此

作者单位: 100037 北京, 中国生物医学工程学会体外循环分会

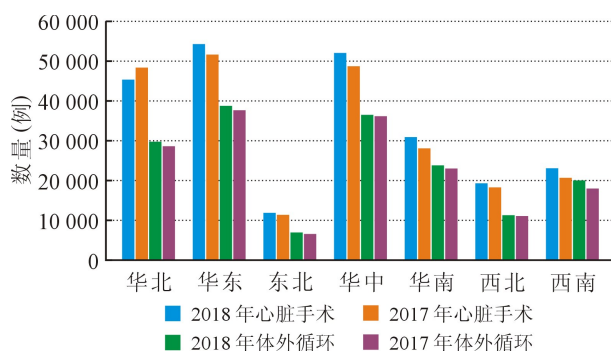


图1 2017 和 2018 年心脏手术与体外循环数量分布

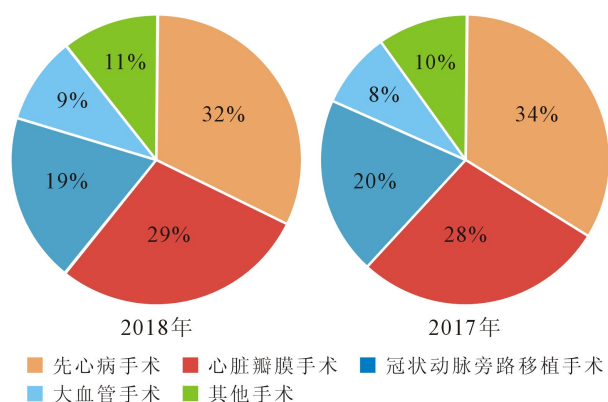


图2 2017 和 2018 年心血管疾病分类手术比例

类手术的开展正在日趋成熟,患者得到及时治疗的机会越来越大。CABG 手术的连续减少与心血管内科介入治疗的早期干预不无关系,冠心病治疗正在向早发现、早治疗的态势发展。2018 年未分类的其他手术占比超过 10%,可以看出常规 4 大类手术外的特殊手术正在增加,可能与更多心脏疾患的检出与确诊有关。

2.2 区域心血管手术开展情况

2.2.1 手术数量 2017 年心脏大血管手术量前十名的省市依次为北京(33 901),上海(18 051),河南(17 556),广东(17 205),山东(15 908),湖北(14 954),江苏(11 437),陕西(9 465),湖南(7 786),四川(7 447)。2018 年前十名的省市依次为北京(30 882),上海(19 290),广东(18 867),河南(18 326),湖北(16 085),山东(15 647),江苏(12 708),陕西(10 019),湖南(8 379),四川(8 030),前十名的省市连续三年相同^[1]。北京总量持续减少,山东略微减少,其他省份总量持续增加。2018 年前十名省市总手术量占到全国总手术量的 65.7% (158 173/24 0614) 较 2017 年的 66.6% (153 710/230 772) 略微下降。另外,2018 年心血管手术量超过 5 000 例的省市还有 9 个,它们分别是浙

江、福建、云南、重庆、辽宁、安徽、河北、广西和天津。

2.2.2 体外循环数量 2017 年体外循环手术数前十名的省市依次为北京(20 300),广东(14 514),上海(13 920),湖北(11 522),河南(11 372),山东(9 529),江苏(8 732),湖南(6 499),四川(6 328),陕西(5 582)。2018 年前十名的省市依次为北京(21 371),广东(15 265),上海(14 425),河南(11 399),湖北(11 214),山东(9 355),江苏(9 320),四川(6 664),湖南(6 571),浙江(5 790)。2018 年全国年体外循环数量超过 10 000 例的仍为 5 个省市,超过 5 000 例的省市增加到了 12 个,云南省和陕西省分别为 5 610 例和 5 500 例。

2.2.3 先心病手术 2017 年先天性心脏病手术数量前十名的省市为北京(9 345),广东(7 718),河南(7 274),上海(7 158),陕西(4 786),湖北(4 304),山东(3 785),湖南(3 300),江苏(2 878),云南(2 580)。2018 年先心病手术数量前十名的省市依次为北京(8 723),广东(8 044),上海(6 880),河南(6 824),陕西(4 790),湖北(4 266),山东(3 683),江苏(3 192),湖南(2 824),四川(2 813)。除广东、江苏、陕西先心病手术有所增加外,其余省份均明显减少。

学会从 2017 年开始调查了年龄小于 18 岁的心脏手术患者数量。2017 年为 61 825 例,占先心病数量的 80%;2018 年上报数量为 54 695 例,较前一年减少了 7 130 例(降幅达 15%),且患者占 2018 年先心病总数的 70%,提示接近三分之一的先心病患者是在成年后才获得救治或接受再次手术治疗,成人先心病矫治在我国占比仍很高,而且有增高的趋势,这可能与某些复杂先心病需在后期再次手术的比例增加有一定关系。总体而言 2018 年我国成人先心病比例较 2017 年明显增高。

2.2.4 CABG 手术 2017 年 CABG 手术数量前十名的省市分别是北京(11 022),山东(5 039),河南(3 945),上海(2 934),天津(2 632),湖北(2 421),辽宁(2 481),河北(2 050),江苏(1 930),广东(1 078)。2018 年前十名的省市与 2017 年一致,分别是北京(10 660),山东(4 483),河南(4 175),上海(2 839),天津(2 556),湖北(2 369),辽宁(2 154),江苏(1 892),河北(1 804),广东(1 152)。除河南省略有增加外其余均减少,CABG 手术量依然在持续减少。

2.2.5 大血管手术 2017 年大血管手术数量前十名的省市是北京(2 998),上海(2 077),湖北(1 934),江苏(1 556),河南(1 496),陕西(1 175),

广东(1 118), 山东(902), 湖南(616), 浙江(551)。2018 年前十名的省市是北京(3 314), 湖北(2 716), 上海(2 104), 河南(1 802), 江苏(1 747), 广东(1 492), 陕西(1 363), 山东(968), 福建(895), 湖南(672)。大血管手术量前十省市均有增加, 与全国大血管手术持续增加的趋势相同。大血管手术量的持续快速增长是我国近几年的一大特色, 与我国高血压防控、居民饮食习惯及此类手术技术的进一步推广并快速治疗有一定的关系。

2.2.6 瓣膜病手术 2017 年心脏瓣膜手术数量前十名的省市是广东(6 269), 北京(5 797), 上海(5 120), 山东(4 185), 江苏(4 169), 湖北(4 004), 四川(3 888), 河南(3 855), 浙江(2 765), 湖南(2 725)。2018 年前十名的省市是北京(6 406), 广东(6 278), 上海(5 336), 江苏(4 539), 湖北(4 491), 山东(3 962), 四川(3 835), 河南(3 609), 浙江(3 021), 湖南(2 989)。北京瓣膜心脏手术以增加 609 例的量重回全国第一, 江苏、湖北位次提前, 山东数量下降明显。前十的总手术量依然在持续增加^[1], 其变化特点符合全国瓣膜病数量增加的趋势。可能与伴随生活条件的改善、老龄化社会的加速导致更多退行性改变的老年瓣膜病患者就医治疗有关。

2.2.7 小结 2017 年总手术量增幅 5.54%, 2018 年增幅为 4.42%, 而且这种增长在区域范围和除冠心病外的其他病种中均有所表现。区域性优势正在逐渐汇集, 大中心总手术量占比在全国比重依然很高; 各类病种的区域分布较 2017 年变化不大, 瓣膜病总量的增加和区域分布特点与往年不同, 连续 2 年均表现出增加趋势。区域手术量进一步反映我国心血管手术量与地方经济和人民生活水平的差异, 同时也从另一个侧面反映我国医疗资源分布的情况。

2.3 医院心血管手术开展情况

2.3.1 心血管手术量 2017 年单中心心脏手术量排名前十的医院分别是阜外医院(14 899), 安贞医院(12 969), 武汉亚心(6 358), 广东心研所(5 519), 西京医院(4 882), 上海中山(4 340), 湘雅二院(3 772), 武汉协和(3 730), 上海儿童医学中心(3 544), 河南省医(3 449)。2018 年心脏手术量排名前十的医院分别是阜外医院(14 455), 安贞医院(11 441), 武汉亚心(6 224), 广东心研所(5 764), 上海中山(4 747), 西京医院(4 572), 河南省医(4 296), 武汉协和(4 097), 湘雅二院(3 948), 上海儿童医学中心(3 725)。与 2017 年比较, 除超万例的两家医院阜外和安贞总手术量略有减少外, 西京

医院总手术量也有所下降, 其他 7 家医院手术量均有增加, 其中河南省医(华中阜外)增长 847 例(增幅 24.6%)位次由 2017 年的第十位跃升至 2018 年的第七位。上海中山超越西京医院位列第五。前十名的医院连续 3 年保持一致, 大中心的地位相对稳定。

两年相比, 心血管手术数量超过 10 000 例的依然是阜外和安贞医院; 5 000~9 999 例的医院也是 2 家; 3 000~4 999 例的医院由 6 家增加到了 9 家; 2 000~2 999 例的由 10 家增加到了 12 家; 1 000~1 999 例的两年都是 29 家, 500~999 例的由 50 家增加到了 52 家, 300~499 例的由 55 家增加到了 57 家, 100~299 例的两年均为 169 家, 99 例以下的医院由 2017 年的 385 家减少到了 2018 年度 361 家。如图 3 所示。

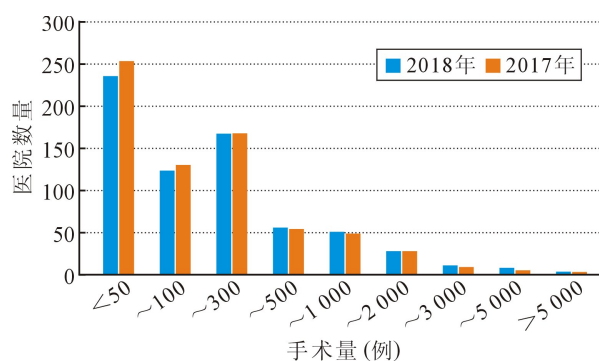


图 3 全国医院心血管手术数量分布两年情况对比

从手术量可以看出大中心手术数量仍然在增长, 小中心手术数量变化不大。2018 年手术量超过 1 000 例的医院达到了 54 家, 较 2017 年又多了 5 家, 这 54 家医院完成心脏手术 137 861, 占到全国总手术量的 57.3%, 连续三年持续增加。2018 年手术量低于 100 例的医院有 361 家, 仍然超过调查对象的一半, 其总手术量(13 841)仅为全国手术量的 5.8%, 连续 4 年持续占比下降^[1-2], 进一步证实手术量较少医院的心脏外科已呈萎缩趋势, 不同医院的数量规模“两极化”现象已经形成。

2.3.2 体外循环数量 2017 年体外循环手术数量排名前十的医院分别是阜外医院(10 052), 安贞医院(6 476), 武汉亚心(5 064), 广东心研所(4 940), 上海中山(3 377), 武汉协和(3 147), 上海儿童医学中心(3 119), 湘雅二院(3 089), 西京医院(2 797), 四川华西(2 678)。2018 年前十的医院分别是阜外医院(10 151), 安贞医院(7 096), 广东省医(5 170), 武汉亚心(4 202), 上海中山(3 592), 武汉

协和(3 399),上海儿童医学中心(3 182),湘雅二院(2 957),四川华西(2 575),重庆新桥(2 540)。2018 年全国体外循环总量增加 6 241 例,排名前十医院的体外循环数量六家增加,广东省医位次提升,四家医院数量有所减少。前十医院的体外循环总和较 2017 年基本持平,大中心心内直视手术数量相对稳定。

2.4 体外膜氧合支持(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 2017 年,经心脏外科相关科室汇总的 ECMO 病例数达到了 2 002 例(包括香港特别行政区的 118 例),较 2016 年的 1 234 例增加了 62.2%,堪称跨越式增长。2018 年统计的 ECMO 病例数达到了 2 655 例(包括香港特别行政区的 73 例),较 2017 年又增加了 32.6%,增速明显。需要强调的是此调查统计的范围仅限于心血管外科手术相关科室,而 ECMO 治疗有很多是在内科急重症监护病房,因此全国范围内 ECMO 总数有待进一步全面统计。

3 总结

3.1 2018 与 2017 年比较全国心血管手术数量增加了 4.26%(净增 9 842 例);体外循环手术总数也有所增加(增幅 3.8%,净增 6 241 例),但占比下降了 0.35%。先心病手术量比例相对稳定占到 32.35%,大血管手术量增长了 16.9%,CABG 手术量减少了 0.8%,瓣膜手术增幅 4.77%。

3.2 2018 年度我国心血管外科手术患者向高水平区域心血管中心流动的趋势更加明显。年手术量 1 000 例以上的 54 家医院完成了全国总手术量的 57.3%,较 2017 年又增加 1.3%;年手术量低于 100 例的 361 家医院仅完成全国总手术量的 5.8%,较去年下降 0.7%。

3.3 先心病外科手术比重已连续 5 年呈小幅下降趋势,与我国胎儿先心病筛查、介入封堵技术的推广密切相关,但值得关注的是先心病外科手术的治疗对象也正在向复杂畸形、再次手术、多次手术发展,先心外科有必要做好各方面的准备。

3.4 18 岁以下先心病手术患儿占到 2018 年先心病总量的 70.3%,进一步凸显我国部分地区先心病诊治水平相对滞后,目前多种原因导致我国成人先心病治疗依然面临挑战。

3.5 ECMO 数量的持续快速增长(32.6%)再次显示出其在心血管外科领域的有效性和接受度,同时伴随该项治疗的逐渐成熟其适应证和治疗时机正在逐渐扩展。这与过去连续 5 年中国生物医学工程学会体外循环分会的大力推动、全国 ECMO 理论与高仿真模拟培训的普及推广等密不可分。

致谢:由中国生物医学工程学会体外循环分会组织进行的心脏大血管手术和体外循环数据调查凝结了全国每一位体外循环专业技术人员的无私付出与辛勤汗水,在此对大家的奉献与爱心表示衷心的感谢!

参考文献:

- [1] 黑飞龙,朱德明,侯晓彤,等. 2016 中国心脏外科和体外循环数据白皮书[J]. 中国体外循环杂志,2017,15(2):65-67.
- [2] 赵举,黑飞龙. 2015 中国心脏外科和体外循环数据白皮书[J]. 中国体外循环杂志,2016,14(3):130-132.
- [3] 朱德明,龙村,黑飞龙. 2014 中国心脏外科和体外循环数据白皮书[J]. 中国体外循环杂志,2015,13(3):129-131.

(收稿日期:2019-07-15)

(修订日期:2019-07-18)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.05.02

3D 打印技术结合经心尖导管主动脉瓣植入 15 例

丁 鹏, 刘 洋, 徐臣年, 金 屏, 唐嘉佑, 李兰兰, 金振晓, 杨 剑

[摘要]:目的 探讨经心尖导管主动脉瓣植入术(TA-TAVI)结合 3D 打印技术治疗主动脉瓣关闭不全(AI)的可行性及有效性。方法 回顾性研究 2018 年 4 月至 6 月于西京医院接续就诊的 AI 患者 15 例,并成功施行 TA-TAVI。通过术前采集 AI 患者 CT 影像数据,数据导入 Mimics 软件将患者 CT 数据进行重建,结合 3D 打印技术制作重建 AI 瓣膜模型及相关解剖结构模型,即术前影像学评估。数字减影血管造影(DSA)下行 TA-TAVI,术中经食道超声监测并评价手术情况,术后 1、3、6 个月及每年进行随访观察,结合影像学及 3D 打印技术进行术后评估。结果 15 例 AI 患者成功施行 TA-TAVI 手术,3D 打印模型能够准确辅助 TA-TAVI 术前评估,术中手术情况和术后 3D 打印模型与实际手术情况相符。结论 3D 打印技术结合 TA-TAVI 治疗 AI 具有可行性与有效性。

[关键词]: 3D 打印;模型;主动脉瓣关闭不全;介入治疗;经心尖导管主动脉瓣植入

Fifteen cases of aortic regurgitation treated by interventional therapy in combination with 3-dimensional printing technology

Ding Peng, Liu Yang, Xu Chennian, Jin Ping, Tang Jiayou, Li Lanlan, Jin Zhenxiao, Yang Jian

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

710032, China

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

[Abstract]: Objective To investigate the feasibility and effectiveness of transapical transcatheter aortic valve implantation (TA-TAVI) in combination with 3-dimensional (3D) printing in the treatment of aortic valve insufficiency. **Methods** A retrospective study was conducted on 15 patients with AI who were admitted to Xijing Hospital from April to June of 2018. TA-TAVI was successfully performed. CT image data of those patients were collected before operation. Mimics software was used to reconstruct the patients' CT data. Combined with 3D printing technology, the reconstructed aortic insufficiency valve models and related anatomical structure models were made as preoperative imaging evaluation. TA-TAVI was performed by DSA angiography. Transesophageal ultrasonography was used to monitor and evaluate the operation. Follow-up observation was carried out 1 month, 3 months, 6 months and every year after operation. **Results** TA-TAVI was successfully performed in 15 patients with AI. The 3D printing models could accurately assist the preoperative evaluation of TA-TAVI. The intraoperative and postoperative 3D printing models were consistent with the actual operation. **Conclusion** 3D printing combined with TA-TAVI is feasible and effective in the treatment of AI.

[Key words]: 3D printing; Model; Aortic regurgitation; Interventional therapy; Transapical transcatheter aortic valve implantation

随着人口老龄化的加剧,老年退行性瓣膜病的比例不断增高,主动脉瓣关闭不全(aortic insufficiency, AI)是常见的心脏瓣膜疾病,传统治疗方法为经胸体外循环行机械瓣或生物瓣膜置换,对于老年高危患者风险较大,不能够接受外科主动脉瓣置换的

患者其生活质量严重下降。经导管主动脉瓣植入(transcatheter aortic valve implantation, TAVI)是在造影下,利用专用的输送系统将支架瓣膜送入体内置换原有病变瓣膜的新型介入微创治疗技术,对于不能接受外科主动脉瓣置换(surgical aortic valve replacement, SAVR)的老年高危患者,TAVI 可能成为一种有效的治疗方式^[1-3]。但 TAVI 手术是利用影像学技术间接了解心血管解剖结构,介入术者术前对于病变解剖结构的充分掌握是 TAVI 手术成功的关键。3D 打印技术利用以往患者常规术前检查的 CT 数据进行重建模型,结合多种不同的 3D 打印材

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1101000) 军队后勤重大课题(ALJ17J001),国家自然科学基金(81774415, 81600240)

作者单位: 710032 西安,空军军医大学西京医院心血管外科

通讯作者: 杨 剑, Email: yangjian@fmmu.edu.cn

料可以制作患者自身病变主动脉瓣模型,能够辅助术者对于患者解剖结构的认识^[4-5]。笔者通过回顾性研究 2018 年 4 月至 6 月西京医院结合 3D 打印技术行经心尖导管主动脉瓣膜植入(transapical transcatheter aortic valve implantation, TA-TAVI)治疗 AI 患者 15 例,探讨 3D 打印技术结合 TA-TAVI 的可行性及有效性。

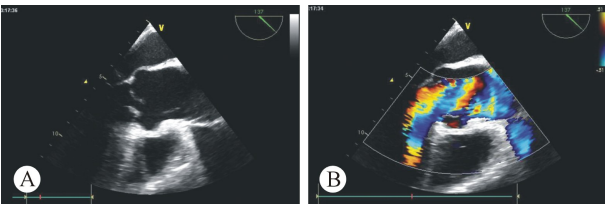
1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 4 月至 6 月在西京医院接受 TA-TAVI 手术的 AI 患者 15 例,患者平均年龄(65.13±3.44)岁,其中男性 7 例,女性 8 例。AI 伴钙化患者 6 例、伴二尖瓣反流(mitral regurgitation, MR)患者 8 例。术前心功能分级(NYHA 分级)Ⅲ级 9 例,Ⅳ级 6 例。患者一般情况详见表 1。

表 1 AI 患者资料表(n=15)

项目	数据
男/女(n)	7/8
年龄(岁)	65.13±3.44
AI 伴钙化(n)	6
AI 伴 MR(n)	8
术前心功能(NYHA 分级)	
Ⅲ级(n)	9
Ⅳ级(n)	6
左室射血分数(%)	38.13±8.53
AI 反流量(ml)	12.34±3.75
左室横径(mm)	69.36±10.07
左室长径(mm)	75.87±13.07

1.2 术前检查及评估 完善相关常规项目检查,术前所有患者完善经胸彩色多普勒超声检查,明确 AI 诊断、AI 的血流反流量、左室横径长径等指标(图 1)。



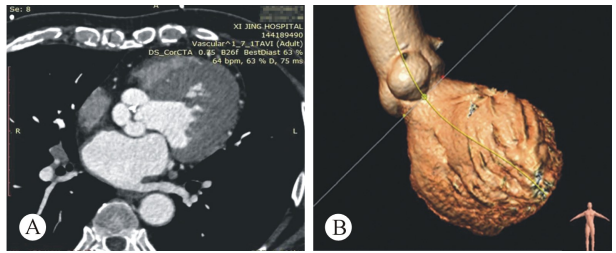
注:A:超声显示 AI;B:AI 瓣膜血流。

图 1 术前超声影像图例

术前 CT 检查采用西门子 Flash 双源 CT 机,扫

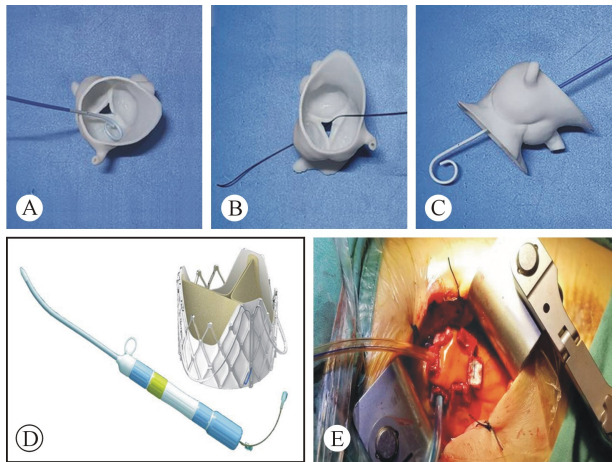
描范围从主动脉弓到耻骨联合,扫描层厚 7.0 mm,重建层厚 0.75 mm。扫描时经肘静脉注射优维显(300 mg/ml)100 ml,速率为 3.0 ml/s。扫描数据以 DICOM 格式导出,并导入 Mimics 21.0 软件进行主动脉瓣、股动脉入路三维重建。打印模型影像资料提取范围包括整个主动瓣及窦部部分,模型表面光滑修饰,并以光固化立体造型术(stereolithography, STL)格式导出模型。STL 模型导入 Magic 软件进行模型表面修饰后,模型外表面加壳厚度 2 mm,提取出中空的血管厚度 2 mm 的主动脉瓣模型。打印材料选用了两种材料完成主动脉瓣模型,内部瓣叶为以硅胶为主的软性材料,外部主动脉窦部管壁为硬质材料。

术前在体外应用 3D 打印模型进行手术输送系统跨瓣、瓣膜释放等手术操作过程,明确导丝跨瓣时的最佳点位、球囊扩张的球囊型号选择以及个体化手术方案的制定。见图 2 和图 3。



注:A:CT 显示 AI;B:三维重建 CT 显示 AI 及相邻左右冠状动脉等解剖结构。

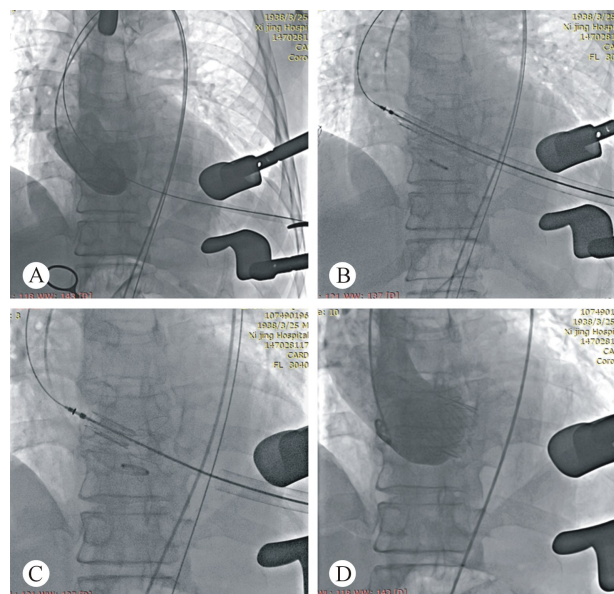
图 2 术前 CT 评估图例



注:A、B、C 术前利用主动脉瓣膜 3D 打印模型进行体外手术模拟;D:国产杰成 J-valve 瓣膜及输送系统;E:经心尖途径荷包缝合。

图 3 3D 打印模型瓣膜和输送系统及 TA-TAVI 图例

1.3 介入手术过程 全麻后行气管插管,经食道超声心动图监测术中中心血流动力学以及输送系统及瓣膜释放情况,穿刺右侧股动脉,置入猪尾导管至主动脉根部,透视定位第五肋间经心尖切口,逐层切开至心包腔,选择心尖部裸区缝置荷包。穿刺荷包处,超滑导丝跨过主动脉瓣至降主动脉,经食道超声心动图监测术中器械与解剖结构关系及血流动力学情况,14 Fr 鞘扩张心尖穿刺处,调整选择最佳释放角度, J-valve 瓣膜输送系统进入,到达患者主动脉瓣位置后,逐步释放瓣膜系统,经食道超声心动图及造影显示瓣膜位置、血流动力学及瓣周漏等并发症情况。撤出瓣膜输送系统,心尖处荷包线收紧打结,检查无出血,逐层闭合胸腔,缝合皮肤,拔除股动脉鞘管,股动脉穿刺处应用血管闭合器闭合。观察患者血压、循环等一般情况,当血流动力学情况平稳后送监护室观察,病情稳定后转回普通病房(图 4)。



注:A:猪尾导管至主动脉根部造影;B:瓣膜输送系统进入;C:支架瓣膜释放;D:输送系统撤出,造影显示释放后瓣膜位置及并发症情况。

图 4 术中数字减影血管造影显示瓣膜植入过程

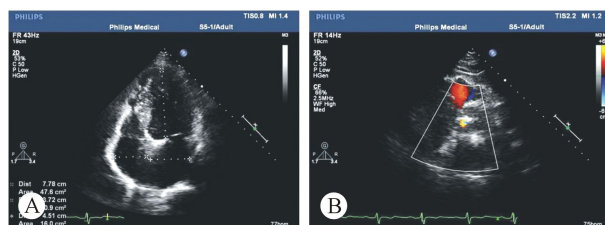
1.4 随访与数据分析 患者回普通病房后密切观察生命体征,监测心电图、液体出入量,常规于术后第 3 日复查超声心动图,测量射血分数(ejection fraction, EF)值、跨主动脉瓣压差,同术前检查结果进行对比。无并发症患者通常于术后第 4 日出院,于 1、3、6 个月及术后每年门诊复查。

1.5 统计分析 所有数据采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计量资料以数值表示,采用配对样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 围术期情况 全组 15 例患者均成功完成手术,总体平均手术时间(115.5 ± 25.6) min,其中数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)平均照射时间($29.8.0 \pm 4.2$) min,平均住院时间(10.8 ± 3.9) d。

2.2 术后并发症 术后主要并发症包括瓣周漏 2 例(微量)。术后患者均进行了经胸超声心动图或经食道超声心动图及多排 CT 检查,明确手术效果,观察瓣膜位置、是否存在瓣周漏、主动脉瓣反流量情况(图 5、图 6)。



注:A:支架瓣膜位置良好;B:支架瓣膜周围无瓣周漏。

图 5 术后经食道超声图例

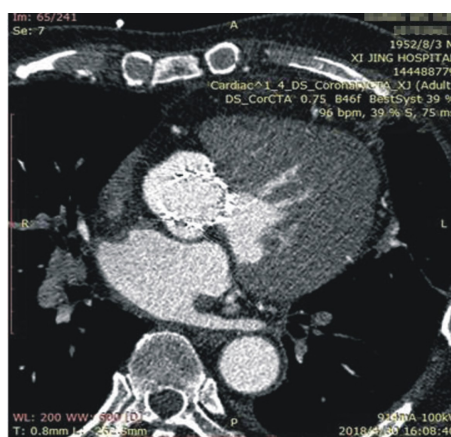


图 6 术后 CT 复查图像

2.3 术后随访 随访中全组患者无死亡,生存良好,未出现严重并发症。术后即时及术后第 3 日超声测量,术后 1、3、6 个月超声随访心功能及瓣膜情况,心功能均有不同程度改善、AI 减少或基本消失,患者心脏结构逐渐重塑(图 7)。

3 讨论

长期 AI 导致左心室扩张,心脏功能失代偿,严重威胁患者的健康、生活质量甚至生命安全,老年退行性瓣膜病患者心功能较差,接受 SAVR 手术风

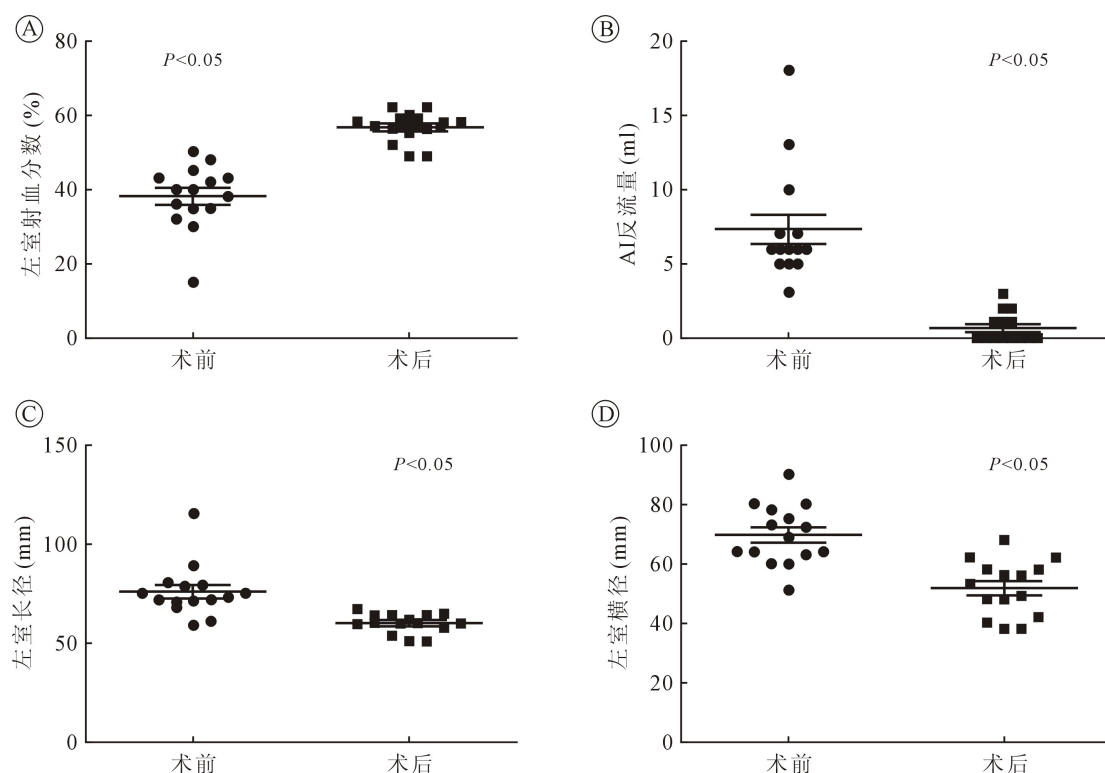


图 7 术后 3 个月随访心功能、结构及血流动力学改变

险较高,随着患者安全性要求的不断提高,TA-TAVI 成为了不能接受 SAVR 患者的另一选择,但是 TA-TAVI 体外手术模拟和介入方案选择被视为是提高手术成功率和患者安全性的重要因素^[6-8]。3D 打印技术能够充分模拟患者主动脉瓣的解剖结构以及毗邻组织关系,具有患者个体化特征,能够使术者更好地理解复杂心脏解剖或变异^[9-10]。3D 打印模型也可以被分割成不同截面,对于手术训练大有裨益,在心血管领域用于完善患者术前风险评估,已经取得了部分成功的临床经验^[11-15]。

本研究纳入的 15 例 AI 患者均在术前进行完善的影像学评估,选择合适型号的介入瓣膜及手术方案,利用 3D 打印技术制作主动脉瓣模型,术前即对患者解剖结构有充分的认识,为每名患者成功经心尖植入杰成 J-valve 瓣膜,术后患者恢复良好,关闭不全症状改善,目前均在持续定期随访,术后 CT 数据重建后可 3D 打印瓣膜植入后的主动脉瓣模型,在进行术后影像学评估的同时也为进一步的医患沟通和患者教育提供了便利。本研究验证了 TA-TAVI 的有效性及安全性,同时也反映了 3D 打印技术在辅助 TA-TAVI 术前及术后评估的作用。

总而言之,TA-TAVI 手术治疗 AI 具有安全性

和有效性,而心血管介入领域越来越依赖于先进的成像技术和 3D 打印重建技术。3D 打印模型与成像工具相互结合,提供了良好的术前术后评估手段,为 TA-TAVI 的成功提供了有力的支撑。

参考文献:

- [1] De Backer O, Sondergaard L. Challenges when expanding transcatheter aortic valve implantation to younger patients[J]. Front Cardiovasc Med, 2018, 5: 45.
- [2] De Ronde-Tillmans MJ, de Jager TA, Goudzwaard JA, et al. Long-term follow-up of quality of life in high-risk patients undergoing transcatheter aortic valve implantation for symptomatic aortic valve stenosis[J]. J Geriatr Cardiol, 2018, 15(4): 261-267.
- [3] Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2017, 52(4): 616-664.
- [4] Bartel T, Rivard A, Jimenez A, et al. Three-dimensional printing for quality management in device closure of interatrial communications[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016, 17(9): 1069.
- [5] Hernandez-Enriquez M, Brugaletta S, Andreu D, et al. Three-dimensional printing of an aortic model for transcatheter aortic valve implantation: possible clinical applications[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2017, 33(2): 283-285.

(转第 298 页)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.05.03

经食道三维超声心动图在经心尖导管主动脉瓣植入术中主动脉瓣环评估的临床应用研究

彭建勇, 孟 欣, 白 炜, 李昱茜, 刘丽文, 杨 剑

[摘要]:目的 探讨经食道三维超声心动图(3D-TEE)经心尖途径导管主动脉瓣置入术(TA-TAVI)术前及术中评估的可行性及有效性,并分析与多层螺旋CT(MDCT)测量主动脉瓣环直径之间的相关性。**方法** 回顾性研究2018年1月至11月西京医院TA-TAVI手术患者3D-TEE及MDCT测量数据,共44例,所有患者术前均行全麻下行3D-TEE检查,应用Qlab3DQ软件分析测量主动脉瓣环直径及面积,根据圆形面积公式($S=\pi r^2$)求得瓣环直径平均值,并与MDCT测得主动脉瓣环数据进行Pearson相关性检测,比较两种测量方法在评估主动脉瓣瓣环直径的相关性并行统计学分析。**结果** 3D-TEE测得瓣环直径与MDCT测得主动脉瓣瓣环直径数据具有相关性, $R=0.944$ 。**结论** 3D-TEE可用于准确测量主动脉瓣环径,从而为TA-TAVI提供可靠的瓣膜型号选择依据,3D-TEE能够更好的对主动脉瓣环直径进行评估。

[关键词]: 经心尖导管主动脉瓣植入术;经食道三维超声心动图;多层螺旋CT;主动脉瓣环

Clinical application of transesophageal three-dimensional echocardiography in the evaluation of aortic annulus for transapical transcatheter aortic valve implantation

Peng Jianyong, Meng Xin, Bai Wei, Li Yuxi, Liu Liwen, Yang Jian

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

Corresponding author: Meng Xin, Email: 22987143@qq.com

[Abstract]: Objective To investigate the feasibility and effectiveness of preoperative and intraoperative evaluation of transesophageal three-dimensional echocardiography (3D-TEE) for transapical transcatheter aortic valve implantation (TA-TAVI), and to analyze the correlation between transesophageal three-dimensional echocardiography (3D-TEE) and multi-slice spiral CT (MDCT) in measuring aortic annular diameter. **Methods** Data of 3D-TEE and MDCT of 44 patients undergoing TA-TAVI operation in Xijing Hospital from January to November of 2018 were retrospectively studied. All patients underwent 3D-TEE examination with general anesthesia before operation. The diameter and area of aortic annulus were analyzed and measured by Qlab 3DQ software. The average diameter of aortic annulus was calculated according to the formula of circular area ($S=\pi r^2$). The data of aortic annulus were measured by 3D-TEE and MDCT respectively. Pearson correlation test was used to compare the correlation between the two methods in evaluating aortic annular diameter. **Results** The diameter of aortic annulus measured by 3D-TEE was correlated with that measured by MDCT, $R=0.944$. **Conclusion** 3D-TEE can be used to accurately measure the aortic annular diameter, so as to provide a reliable basis for TA-TAVI valve type selection. 3D-TEE can better evaluate the aortic annular diameter.

[Key words]: Transapical transcatheter aortic valve implantation; Transesophageal three-dimensional echocardiography; Multi-slice spiral CT; Aortic valve ring

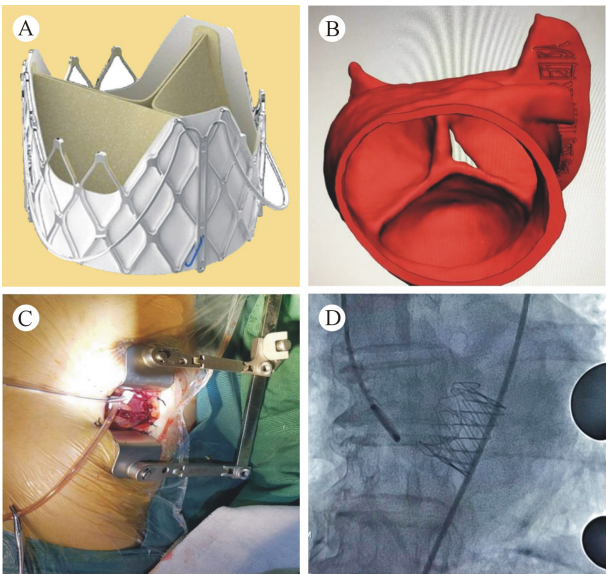
主动脉瓣膜疾病主要包括主动脉瓣狭窄及关闭不全,是常见的心脏瓣膜疾病,传统治疗方法是体外循环下经胸行主动脉瓣置换。2002年Cribier等^[1]开展第一例经导管主动脉瓣置入术(transcatheter

aortic valve implantation, TAVI)以来,作为一种新型手术方式,因其手术时间短、造成创伤小等优点, TAVI治疗成功病例越来越多,已经成为主动脉瓣疾病的有效治疗方法^[2-6]。由于介入瓣膜设计以及主动脉瓣解剖结构等原因,人工瓣膜选择不当可能导致瓣周漏、房室传导阻滞、主动脉瓣环破裂等严重的并发症, TAVI术中不能直视下测量主动脉瓣环直径。因此,术前及术中的影像学评估对于TAVI手

作者单位: 710032 西安,空军军医大学第一附属医院超声科(彭建勇、孟欣、白炜、李昱茜、刘丽文),心脏外科(杨剑)

通讯作者: 孟欣, Email: 22987143@qq.com

术的成功至关重要,目前超声及多排 CT(multi-slice spiral CT, MDCT) 为常用的 TAVI 影像学评估手段^[7-11]。近年来,经食道三维超声心动图(three-dimensional transesophageal echocardiography, 3D-TEE) 在 TAVI 术前评估以及术中监测方面应用逐渐增多,本文回顾性研究经心尖导管主动脉瓣植入(transapical transcatheter aortic valve implantation, TA-TAVI) 患者 44 例,均采用国产瓣膜(图 1), 3D-TEE 测量主动脉瓣环直径并与 MDCT 测量主动脉瓣环直径进行对比分析,探讨 3D-TEE 在 TA-TAVI 术前评估以及术中实时监测中的临床应用价值。



注:A:国产瓣膜实物图;B:术前 MDCT 评估重建主动脉瓣;C:经心尖途径暴露心尖穿刺部;D:术中造影显示瓣膜释放过程。

图 1 TA-TAVI 简介

1 资料与方法

1.1 临床资料 2018 年 1 月至 6 月于西京医院行 TA-TAVI 的 44 例患者,其中男 29 例,女 15 例,平均年龄(66.5±6.4)岁。其中 3 例主动脉瓣狭窄(aortic stenosis, AS) (其中 1 例为二叶式主动脉瓣、1 例为四叶式主动脉瓣), 9 例 AS 合并主动脉瓣关闭不全(aortic insufficiency, AI), 32 例 AI(均为三叶式主动脉瓣)。见表 1。

1.2 仪器与方法 采用 Philips IE Elite 彩色多普勒超声诊断仪, X7-2 三维经食道探头(频率 2—7MHz), Qlab3DQ 分析软件。

所有患者术前均在麻醉状态下由专人行 3D-TEE 检查。经食管探头进入食道约 35 cm。3D-TEE 于 30~60°左右获取主动脉根部短轴图像,并适

表 1 患者资料表(n=44)

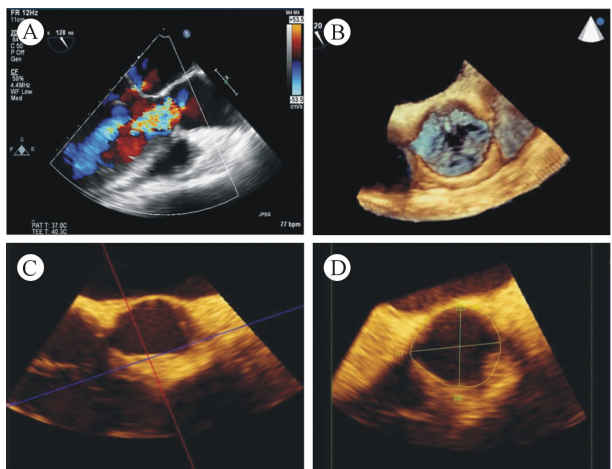
项目	数据
男/女(n)	29/15
年龄(岁)	66.5±6.4
瓣叶分型	
二叶瓣(n)	5
三叶瓣(n)	37
四叶瓣(n)	2
疾病类型	
AI(n)	32
AI 和 AS(n)	9
AS(n)	3

当调节探头,使主动脉根部短轴图像清晰显示,在此基础上局部放大三维(3D-ROOM) 成像。使用 Qlab3DQ 分析软件,用心电图确定收缩期,调节 3 个相互垂直于主动脉根部的平面,使横切面刚好通过主动脉瓣叶附着最低点平面,即主动脉瓣环平面。在该平面上测量主动脉瓣环最大、最小径以及主动脉瓣环面积,根据圆形面积公式($S = \pi r^2$) 求得瓣环直径平均值(图 2)。

TA-TAVI 手术过程中实时观察患者瓣膜植入位置以及瓣周漏发生情况,辅助心尖穿刺点确定、穿刺鞘管跨过主动脉瓣以及瓣膜释放平面的确定(图 3)。

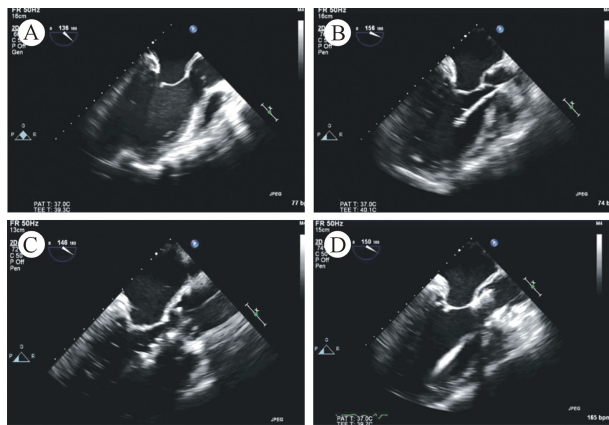
3D-TEE 与 MDCT 测量的主动脉瓣环长短径、瓣环面积、瓣环直径等参数进行 Pearson 相关性检验。

1.3 统计分析 采用 SPSS 21.0 软件,3D-TEE 测得瓣环直径数值与 MDCT 所测值进行 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。



注:A:超声显示 AI;B:3D-TEE 显示 AI;C:3D-TEE 采集图像利用 Qlab3DQ 确定主动脉瓣环平面;D:测量主动脉瓣环长短径、面积等参数。

图 2 TA-TAVI 术前 3D-TEE 诊断与评估图例

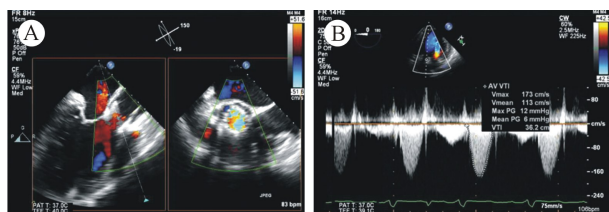


注:A:TEE 辅助心尖穿刺点定位;B:鞘管经左心室跨过主动脉瓣;C:TEE 显示介入瓣膜到达预定平面;D:介入瓣膜释放。

图 3 TA-TAVI 术中 3D-TEE 实时监测评估图例

2 结果

44 例患者均完成手术,全组患者无死亡,其中 2 例因瓣膜脱落或移位转外科行体外循环下经胸主动脉瓣膜置换术,TA-TAVI 手术成功率 95.4%(图 4)。瓣周少量反流 2 例(4.5%)。瓣膜型号选择 21#瓣膜 2 例,25#瓣膜 6 例,26#瓣膜 1 例,27#瓣膜 21 例,29#瓣膜 13 例,31#瓣膜 1 例(其中脱落或移位的瓣膜型号为 27#2 例)。



注:A:主动脉瓣及瓣周无反流;B:主动脉瓣血流速度正常。

图 4 TA-TAVI 术中 3D-TEE 测量结果

经 Qlab3DQ 软件测量主动脉瓣环短径(23.89 ± 2.26) mm,长径(28.59 ± 2.62) mm,瓣环面积(539.54 ± 86.57) mm^2 ,根据圆形面积公式计算瓣环直径为(26.74 ± 2.25) mm;MDCT 测量主动脉瓣环短径(23.85 ± 2.03) mm,长径(29.04 ± 2.70) mm,瓣环面积(548.29 ± 88.94) mm^2 ,经重建后测量瓣环直径为(26.11 ± 2.09) mm。术后 3 个月未发生死亡病例。3D-TEE 所测的主动脉瓣环短径、长径、瓣环面积、直径与 MDCT 测量值呈正相关($r=0.718, 0.778, 0.934, 0.944$, P 均 <0.05 ;图 5)。

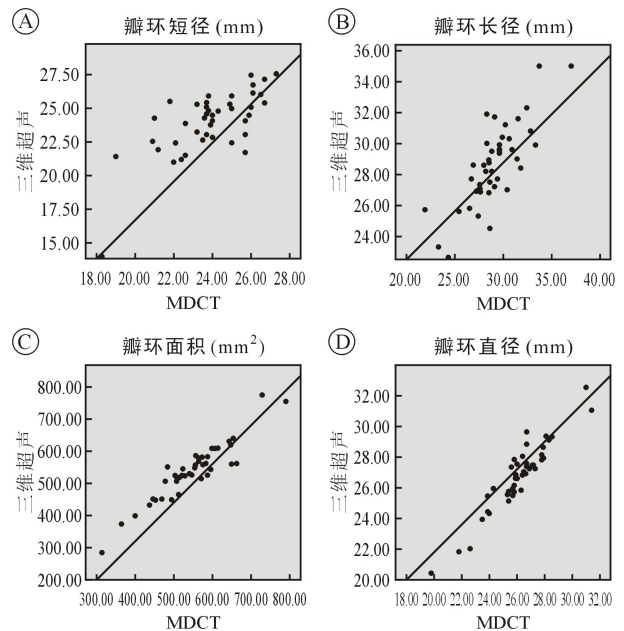


图 5 3D-TEE 与 MDCT 所测瓣环相关参数进行 Pearson 相关性分析

3 讨论

TAVI 手术的有效性安全性已经得到世界范围内的认同,相关的临床研究也越来越多^[12-13],目前主要在患有严重主动脉瓣疾病的老年患者中应用,随着瓣膜耐久性问题以及材料学的不断发展,未来 TAVI 技术的应用范围将会拓展。目前国内开展 TAVI 的中心越来越多,病例数不断增长,对于极高危的 TAVI 患者,需要充分考虑到各种严重围手术期的并发症可能,做好手术预案,才能充分保障手术的安全性。为了能够提高手术的成功率,选择合适的瓣膜是关键,而术前影像学评估对于手术瓣膜型号的选择尤为重要。介入瓣膜过小可能造成瓣膜的脱落或者严重的瓣周漏,而过大可能造成人工瓣膜的反流等。目前常用的影像学评估方法主要是 3D-TEE 和 MDCT,这些影像学技术都有各自的优势^[14-18]。本研究采用的是国产 J-Valve 瓣膜,其拥有独特的定位装置(其特点为拥有 3 个定位键,3 个定位键可放置于主动脉窦底,使人工瓣膜固定并减少瓣周漏的发生^[19]),即可用于单纯 AI,也可应用于 AS。

既往研究表明主动脉瓣环是形态呈椭圆形的复杂解剖结构,而非单纯圆环结构,MDCT 与 3D-TEE 测量评估时利用专业软件重建主动脉瓣环平面,从而可准确测量瓣环短径、长径、瓣环面积和周长等参数,但 CT 与 TAVI 手术均需使用大量造影剂,易导致或加重患者肾功能障碍,且部分患者对碘过敏;而超声检查没有放射线的影响。也有研究比较经胸二维超声与 3D-TEE 在 TA-TAVI 中的应用效果^[7],结

果显示术前经胸超声心动图与 TEE 测量的主动脉瓣环径具有统计学差异,可能的原因为瓣环的重度钙化以及老年患者合并慢性阻塞性肺疾病影响经胸超声成像质量,而 3D-TEE 与 CT 测量主动脉瓣瓣环直径没有统计学差异^[7,11],本研究结果也与既往研究结果一致,证实了经食道 3D-TEE 在 TAVI 术中应用的可行性及有效性。

本研究结果显示 42 例 AI 患者 TA-TAVI 术后效果较好(2 例转外科手术),无明显并发症,术后 30 d 无死亡。通过分析患者术前超声图象及 MDCT 影像测得数据均呈正相关($r=0.718, 0.778, 0.934, 0.944$, 均 $P<0.05$),可对主动脉瓣环进行准确的评估。而术中 3D-TEE 可以实时对 TAVI 的过程进行监测,并且可以随时测量主动脉瓣以及介入瓣膜植入前后的心脏功能以及血流动力学参数,提高手术的成功率与安全性。但是目前 TAVI 术前影像学评估较多采用 CT 影像数据进行重建,也有利用超声及磁共振数据进行影像学重建的研究,这有赖于影像采集的规范化以及计算机软件模块的不断优化。

综上,TA-TAVI 手术为严重主动脉瓣疾病患者提供了安全、有效的治疗方式,而 3D-TEE 作为 TAVI 术前影像学评估手段,在植入瓣膜前可为临床提供一种简捷、准确的主动脉瓣环的测量方法,为瓣膜型号的选择提供依据;术中应用 3D-TEE 能够对于介入瓣膜释放后瓣膜功能及并发症情况做出快速准确的评估。

参考文献:

- [1] Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2012, 105(3): 146-152.
- [2] Chiu P, Fearon WF, Raleigh LA, et al. Salvage extracorporeal membrane oxygenation prior to "bridge" transcatheter aortic valve replacement[J]. J Card Surg, 2016, 31(6): 403-405.
- [3] Dolmatova E, Moazzami K, Cocke TP, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in transcatheter aortic valve replacement[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2017, 25(1): 31-34.
- [4] Singh V, Damluji AA, Mendirichaga R, et al. Elective or emergency use of mechanical circulatory support devices during transcatheter aortic valve replacement[J]. J Interv Cardiol, 2016, 29(5): 513-522.
- [5] Trenkwalder T, Pellegrini C, Holzamer A, et al. Emergency extracorporeal membrane oxygenation in transcatheter aortic valve implantation: a two-center experience of incidence, outcome and temporal trends from 2010 to 2015[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2018, 92(1): 149-156.
- [6] Uehara K, Minakata K, Saito N, et al. Use of extracorporeal membrane oxygenation in complicated transcatheter aortic valve replacement[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 65(6): 329-336.
- [7] 魏薪,蔡宇燕,唐红,等. 经食管超声心动图双平面法测量主动脉瓣环径[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(3): 355-359.
- [8] 邢雨蒙,潘翠珍. 实时三维超声心动图评价心瓣膜病研究进展[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2017, 14(6): 408-410.
- [9] Morais RJ, Ashokka B, Paranjothy S, et al. Echocardiography for intraoperative decision making in mitral valve surgery—a pilot simulation-based training module[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017, 31(5): 1728-1732.
- [10] Hafiz AM, Medranda GA, Kakouros N, et al. Is intra-procedure three-dimensional transesophageal echocardiogram an alternative to preprocedure multidetector computed tomography for the measurement of the aortic annulus in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement[J]? Echocardiography, 2017, 34(8): 1195-1202.
- [11] Mediratta A, Addetia K, Medvedofsky D, et al. 3D echocardiographic analysis of aortic annulus for transcatheter aortic valve replacement using novel aortic valve quantification software: comparison with computed tomography[J]. Echocardiography, 2017, 34(5): 690-699.
- [12] Gaede L, Kim WK, Liebetrau C, et al. Pacemaker implantation after TAVI: predictors of AV block persistence[J]. Clin Res Cardiol, 2018, 107(1): 60-69.
- [13] Yang CH, Wu VC, Hung KC, et al. Early detection of left ventricular diverticulum by transthoracic echocardiography[J]. J Med Ultrasound, 2017, 25(4): 232-234.
- [14] Hayek SS, Corrigan FE 3rd, Condado JF, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: comparing transthoracic versus transesophageal echocardiographic guidance[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2017, 30(6): 533-540.
- [15] Howitt SH, Grant SW, Riding DM, et al. Risk models that use postoperative patient monitoring data to predict outcomes in adult cardiac surgery: a systematic review[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017, 31(5): 1865-1877.
- [16] Salemi A, Worku BM. Standard imaging techniques in transcatheter aortic valve replacement[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(Suppl 4): S289-S298.
- [17] Papachristidis A, Papitsas M, Roper D, et al. Three-dimensional measurement of aortic annulus dimensions using area or circumference for transcatheter aortic valve replacement valve sizing: does it make a difference[J]? J Am Soc Echocardiogr, 2017, 30(9): 871-878.
- [18] Khoche S, Pollock J, Golts E. Valve-in-valve transcatheter aortic valve replacements: to TEE or not to TEE[J]? J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017, 31(5): 1720-1723.
- [19] Wei L, Liu H, Zhu L, et al. A new transcatheter aortic valve replacement system for predominant aortic regurgitation implantation of the j-valve and early outcome[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2015, 8(14): 1831-1841.

(收稿日期:2018-12-17)

(修订日期:2019-03-27)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.05.04

经胸骨上段小切口二次开胸主动脉手术的临床经验

陈 磊, 肖苍松, 李 东

[摘要]:目的 总结胸骨上段小切口行二次开胸主动脉手术的临床经验。方法 回顾性分析 2017 年 4 月至 2019 年 4 月在本科接受二次开胸胸骨上段小切口 5 例主动脉手术。其中,男 3 例、女 2 例,平均年龄(47.4±15.5)岁。麻醉采用全麻单腔气管插管,体外循环插管根据情况采用股动脉/升主动脉、腔房管/股静脉插管。结果 全组 5 例手术均顺利完成,无中转延长切口,无死亡病例,1 例全弓+降主动脉支架植入患者术后出现下肢肌力减弱,经脑脊液引流后下肢肌力基本恢复,所有患者均痊愈出院。结论 经胸骨上段小切口行二次开胸主动脉手术是安全可行的,手术区域创面小,恢复快。

[关键词]: 二次手术;胸骨上段切口;主动脉手术

Clinical experience of redo aortic surgery through upper mini-sternotomy incision

Chen Lei, Xiao Cangsong, Li Dong

Department of Cardiovascular Surgery, First Medical Center, General Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100853, China

Corresponding author: Xiao Cangsong, Email: xcs301@sohu.com

[Abstract]: Objective To summarize the clinical experience of redo aortic surgery through upper mini-sternotomy incision. **Methods** Five cases of redo aortic surgery through upper mini-sternotomy incision were performed in our department from April 2017 to April 2019. Three of them were males and the other two were females, with an average age of (47.4±15.5) years. General anesthesia was performed with single-lumen endotracheal tube, and extracorporeal circulation intubation was performed with femoral artery/ascending aorta and vena cava/femoral vein cannula according to their clinical condition. We retrospectively analyzed the clinical data of those patients. **Results** All the 5 cases were successfully completed without conversion to sternotomy and no death occurred. One patient with total arch + descending aortic stent implantation manifested lower limb muscle weakness and recovered after cerebrospinal fluid drainage. The other 4 patients were discharged from hospital without severe complications. **Conclusion** Redo aortic surgery through upper mini-sternotomy incision is safe and feasible, with less traumatic area and faster recovery.

[Key words]: Redo surgery; Upper sternotomy incision; Aortic surgery

随着人们生活水平提高、寿命延长以及生物瓣膜的推广使用,二次开胸手术近年来有增长趋势,这对外科医生是一种挑战,特别对于主动脉手术;瓣膜置换术后出现升主动脉扩张或夹层术后出现远端血管再扩张等,更具有挑战性。二次开胸手术特点是心包纵膈粘连重、游离创面大、手术时间长、止血困难等。胸骨上段小切口二次开胸行大血管手术可以减小手术创面,术后恢复更快,目前此技术相关国际报道较少^[1-4],现总结 5 例患者接受胸骨上的小切

口二次开胸大血管手术资料,报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 2017 年 4 月至 2019 年 4 月解放军总医院心血管外科 5 例接受胸骨上段小切口二次开胸主动脉手术(表 1),其中男 3 例、女 2 例,平均年龄(47.4±15.5)岁。其中 1 例曾因主动脉夹层行 Bentall 术后 7 年远端再扩张形成急性夹层;1 例行升主+半弓置换术后 8 年弓部瘤样扩张;1 例升主+全弓+降主动脉支架植入+主动脉根部包裹术后 10 个月发现根部撕裂导致包裹分流增大;1 例为同种异体主动脉瓣置换术后 16 年瓣膜反流合并升主扩张及肺动脉瓣、肺动脉狭窄;1 例为主动脉瓣机械瓣置换术后 19 年瓣膜功能障碍并升主动脉增宽。其

基金课题: 国家科技支撑项目(2011BAI11B20)

作者单位: 100853 北京,中国人民解放军总医院第一医学中心心血管外科

通讯作者: 肖苍松, Email: xcs301@sohu.com

表 1 手术患者的一般资料

病例	既往手术	术后年限	手术原因	手术方式	体外循环建立
1	Bentall 术	7 年	弓部急性夹层	升主、全弓置换+降主动脉支架	股动脉/股静脉
2	升主、半弓置换术	8 年	弓部瘤样扩张 (8.9 cm)	全弓置换+降主动脉支架	主动脉弓/右房
3	升主、全弓置换+降主动脉支架 +根部包裹术	10 月	主动脉根部撕裂	主动脉-右房内漏修补	股动脉/股静脉
4	同种异体主动脉瓣置换	16 年	同种异体瓣膜返流/ 升主动脉扩张	Bentall+肺动脉瓣置换+ 肺动脉置换	升主/右房
5	主动脉瓣置换	19 年	机械瓣功能障碍/ 升主扩张	主动脉瓣置换+ 升主动脉置换	升主/右房

注: Bentall 术: 主动脉根部置换术。

中 1 例为急性主动脉夹层行急诊手术, 其余患者均为择期手术。所有病例术前均根据临床表现、心电图、超声心动图、主动脉 CT 血管成像 (angiography, CTA) 等明确诊断, 下肢超声排除严重的股动静脉合并症, 保证股动静脉插管的安全性。

1.2 手术方法 患者仰卧位, 全身麻醉后行单腔气管插管, 监测有创血压、中心静脉压、肺动脉压和楔压, 常规贴体外除颤电极。前正中开胸, 结合术前 CTA 纵劈胸骨至第三或第四肋间, 向两侧横断胸骨, 做“倒 T”切口, 充分游离主动脉及弓上三支, 结合情况游离右房及右上肺静脉。根据术前评估情况行升主动脉插管或股动脉插管, 经右心房或股静脉插管, 建立体外循环。根据术前评估、术中探查情况决定是否行深低温停循环以及同时行脑部灌注。深低温停循环时肛温降至 24℃、鼻咽温降至 19℃。根据主动脉夹层病变情况行升主动脉、主动脉弓、弓上三支或降主动脉重建。若合并其他病变则在术中同期处理。排气后开放主动脉阻断钳, 心脏复苏, 完成手术。经肋间至心包纵隔内置入 2 根引流管, 钢丝结合记忆合金胸骨环抱器固定胸骨, 逐层缝合切口。

所有手术患者: 全弓+降主动脉支架植入 2 例, Bentall+肺动脉瓣机械瓣置换+肺动脉置换 1 例, 主动脉-右房分流内漏修补 1 例, 主动脉瓣机械瓣置换+升主动脉置换 1 例。

2 结 果

所有手术均顺利完成, 无中转延长切口。术中体外循环建立经股动脉插管 2 例, 升主动脉插管 2 例, 弓部插管 1 例, 股静脉插管 2 例, 右房插管 3 例。围术期无二次开胸止血、低心排综合征、二次气管插管、严重心律失常、脑血管意外等严重并发症。1 例 70 岁患者术后出现呼吸功能不全, 延迟拔管, 并合并

下肢肌力及感觉减弱, 经脑脊液持续引流减压后逐渐恢复, ICU 停留时间较长。其余患者 ICU 停留时间均在 5 d 以内。除 70 岁患者恢复稍慢, 其余患者均顺利康复出院, 体外循环时间 (197.3±77.6) min; 主动脉阻断时间 (129.2±49.1) min。

3 讨 论

随着新技术和仪器的发展, 微创心脏瓣膜手术逐渐被人们所接受, 目前流行的微创手术的技术和方法, 主要集中在原发性瓣膜手术上^[5-8]。由于弥漫性纵隔、心包粘连, 二次开胸手术更具有挑战性, 而另一个角度来说, 小切口手术却能带来更大获益^[9], 而二次开胸胸骨上段小切口行主动脉手术, 国内外较少报道。

本科在胸骨上段小切口主动脉瓣、主动脉手术技术的基础上, 尝试二次开胸主动脉手术, 取得了些许经验^[10], 采用第三、四肋间左右横断胸骨能很好的暴露主动脉根部、弓部及部分右房, 部分患者采用股动静脉插管, 能更好的暴露手术视野, 减少插管的干扰。二次开胸患者主要特点是游离创面大, 止血关胸困难, 血制品应用较多, 术后并发症多, 该切口能减少术野游离范围, 创伤小, 能很好的避免上述并发症。但缺点是左右横断胸骨, 术后胸骨稳定性会受到影响, 极少数患者也可能会损伤乳内动脉或胸膜, 笔者采用钢丝结合记忆合金胸骨环抱器, 能有效避免胸骨的不稳定, 达到满意的恢复效果。个别患者需要股动静脉插管, 会增加肢体栓塞、缺血等风险, 特别对于二次大血管手术时间较长, 风险会进一步增加, 结合既往经验和根据患者情况, 如预计手术时间较长, 留置股动脉远端灌注管, 避免肢体远端长时间缺血及缺血再灌注带来的损伤。其中 1 例患者术后出现下肢肌力及感觉减弱, 是由于患者升主动

脉+半弓置换术后弓部瘤样扩张较严重(8.9 cm),采用弓部+股静脉插管、弓部优先吻合技术,保证了全脑灌注,但因患者远端吻合困难,下半身停循环时间较长(90 min),导致术后出现下肢肌力及感觉减弱,经积极脑脊液引流后明显好转。未出现股动脉插管相关并发症。1 例患者同种异体主动脉瓣置换术后出现瓣膜关闭不全合并升主动脉增宽及肺动脉瓣、肺动脉狭窄,在小切口下行 Bentall+肺动脉、肺动脉瓣置换术,手术视野良好,显露清楚,创面小,体外循环时间及阻断时间与常规手术差别不大,关胸止血较常规二次开胸相对容易。

微创心脏手术的主要目的在于能取得与常规开胸手术同样的安全性及手术效果的同时尽量减轻对患者的附加损伤,减少对患者的不利影响,使其能快速康复,减少痛苦^[11-15]。而一味地追求小切口,忽视手术、体外循环及升主动脉阻断时间的延长,反而对患者更加不利。另一方面,二次开胸小切口手术对术者技术水平要求更高,本中心能顺利完成此类手术也得益于已常规开展胸骨上段小切口主动脉瓣及主动脉手术,已熟练掌握相关技术。当然,并不是所有患者都适合此类切口,对患者的选择也是非常重要,术前应根据主动脉 CTA 结果,对其进行三维重建,显示胸骨与主动脉的关系,本中心的经验是评估主动脉根部平齐的肋间,如能平齐到第三或第四肋间,则可考虑小切口手术,且能常规插管,非二次手术并不需要股动静脉插管,可减少创伤。如果不做详细评估,术中显露困难,中转延长切口,则会增加手术创伤,对患者恢复不利。

综上所述,经胸骨上段小切口行二次开胸主动脉手术是安全可行的,手术区域创面小,恢复快。但本组病例样本数量较小,暂无与常规手术对比资料,对于手术中远期效果仍需要增加样本量并进一步随访。

参考文献:

- [1] El-Sayed Ahmad A, Risteski P, Papadopoulos N, *et al*. Minimally invasive approach for aortic arch surgery employing the frozen elephant trunk technique[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 50(1): 140-144.
- [2] Gasparovic I, Artemiou P, Hudec V, *et al*. Long-term outcomes following minimal invasive versus conventional aortic valve replacement: a propensity match analysis[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2017, 118(8): 479-484.
- [3] Waterford SD, Rastegar M, Juan V, *et al*. Aortic hemiarch replacement through a j-shaped lower partial sternotomy[J]. *Tex Heart Inst J*, 2015, 42(6): 582-584.
- [4] Goebel N, Bonte D, Salehi-Gilani S, *et al*. Minimally invasive access aortic arch surgery[J]. *Innovations (Phila)*, 2017, 12(5): 351-355.
- [5] Welp HA, Herlemann I, Martens S, *et al*. Outcomes of aortic valve replacement via partial upper sternotomy versus conventional aortic valve replacement in obese patients[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018, 27(4): 481-486.
- [6] Hillebrand J, Alshakaki M, Martens S, *et al*. Minimally invasive aortic root replacement with valved conduits through partial upper sternotomy[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 66(4): 295-300.
- [7] Deschka H, Erler S, Machner M, *et al*. Surgery of the ascending aorta, root remodelling and aortic arch surgery with circulatory arrest through partial upper sternotomy: results of 50 consecutive cases[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 43(3): 580-584.
- [8] Malaisrie SC, Barnhart GR, Farivar RS, *et al*. Current era minimally invasive aortic valve replacement: techniques and practice[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(1): 6-14.
- [9] Gosev I, Neely RC, Leacche M, *et al*. The impact of a minimally invasive approach on reoperative aortic valve replacement[J]. *J Heart Valve Dis*, 2015, 24(2): 181-186.
- [10] Xiao CS, Li D, Ren CL, *et al*. Total arch replacement and frozen elephant trunk implantation for acute type a dissection using complete cerebral perfusion and upper hemisternotomy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(17): 2130-2131.
- [11] Filip G, Bryndza MA, Konstanty-Kalandyck J, *et al*. Ministernotomy or sternotomy in isolated aortic valve replacement? Early results. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*[J]. 2018, 15(4): 213-218.
- [12] Oezpeker C, Barbieri F, Zujs V, *et al*. Minimally Invasive Redo-Aortic Valve Replacement: Reduced Operative Times as Compared to Full Sternotomy[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2018. [Epub ahead of print]
- [13] Mikus E, Calvi S, Tripodi A, *et al*. Upper 'J' ministernotomy versus full sternotomy: an easier approach for aortic valve reoperation[J]. *J Heart Valve Dis*, 2013, 22(3): 295-300.
- [14] Risteski P, El-Sayed Ahmad A, Monsefi N, *et al*. Minimally invasive aortic arch surgery: Early and late outcomes[J]. *Int J Surg*, 2017, 45: 113-117.
- [15] Monsefi N, Risteski P, Miskovic A, *et al*. Midterm results of a minimally invasive approach in david procedure[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 66(4): 301-306.

(收稿日期: 2019-08-26)

(修订日期: 2019-09-05)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.05.05

侵入右心系统静脉平滑肌瘤病的外科治疗

董小超, 杨金保, 段维勋, 刘大伟, 刘 洋, 俞世强

[摘要]:目的 对侵入右心系统静脉平滑肌瘤病的外科治疗经验进行回顾总结。**方法** 回顾研究自 2011 年 6 月至 2017 年 12 月外科治疗侵入右房静脉平滑肌瘤病 16 例。其中 13 例行胸腹联合切口,腹部切口入路切除肿瘤后,建立体外循环,完整切除右心房和下腔静脉内肿瘤;3 例行腹部正中切口,股动脉插管备体外循环下切除瘤体。**结果** 16 例患者瘤体完全切除,无手术死亡,患者随诊 6 个月至 5 年,盆腔、下腔静脉及右心系统内无肿瘤复发。**结论** 侵入右心静脉平滑肌瘤病临床较为少见,早期不易发现,通过术前超声及 CT 等方法可以明确诊断,一经发现应积极手术治疗;在体外循环辅助下,术中尽量完整切除肿瘤,右心瘤体较小患者可由腹部切口将瘤体取出,中期随访疗效良好。

[关键词]: 平滑肌瘤病;右心房;外科治疗;体外循环

Surgical treatment of intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension

Dong Xiaochao, Yang Jinbao, Duan Weixun, Liu Dawei, Liu Yang, Yu Shiqiang

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

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

[Abstract]: Objective To study the clinical characteristics, diagnosis and treatment of intravenous leiomyomatosis (IVL) with intracardiac extension (ICE). **Methods** A retrospective analysis was conducted based on clinical data of 16 patients with pathologically diagnosed IVL with ICE. 13 patients underwent thoracoabdominal incision with cardiopulmonary bypass (CPB), while 3 patients underwent mid-abdominal incision. **Results** Complete tumor removal was achieved in all patients with no postoperative mortality. After 6 to 60 months' followup, no recurrence was found. **Conclusion** IVL with ICE is a rare disease without specific manifestations. It can be accurately diagnosed by ultrasound and CT imaging and surgery is the primary treatment. The body of the tumor should be totally resected in the operation with CPB. The IVL could receive a complete resection through abdominal incision, if the body of the tumor in the right atrium is short and thin. The mid-term follow-up showed a good result.

[Key words]: Leiomyomatosis; Right atrium; Surgical treatment; Cardiopulmonary bypass

静脉平滑肌瘤病是平滑肌细胞源性的一种良性肿瘤,临床较为少见,其来源常为盆腔脏器,肿瘤由平滑肌细胞沿肾静脉或盆腔静脉内血管壁蔓延生长,并伸入下腔静脉,继而进入右心系统^[1]。由于患者早期无明显临床症状,故诊断较为困难,多数患者出现气短、阵发晕厥等右心系统梗阻症状后就医,此时肿瘤已由下腔静脉延伸入右房内,体积较大,部分患者可有盆腔肌瘤切除病史。此类疾病由于其发生率较低,临床多为个案报道及少部分总结报道^[2]。本单位自 2011 年 6 月至 2017 年 12 月共诊

治 16 例静脉平滑肌瘤病病例,现回顾总结这类疾病外科治疗相关经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料 全组患者共 16 例,均为女性;年龄 25~56(40.8±6.7)岁;病程 1 个月至 2 年。气短、心悸者 5 例;不同程度腹痛、腹胀者 4 例;下肢水肿者 2 例;出现晕厥者 2 例;3 例患者无症状,为 B 超检查发现;4 例女性患者因子宫平滑肌瘤曾行肌瘤切除术(表 1)。术前超声心动图及增强 CT 扫描检查 16 例患者均显示下腔静脉及右心房内占有位性病变(图 1),心房内瘤体(3.7~6.8)cm×(2.0~7.9)cm,8 例患者下腔静脉扩张,瘤体已充满下腔静脉,3 例患者下腔静脉内瘤体细长,直径 0.8~2.5 cm,病变范围为下腔静脉全程。

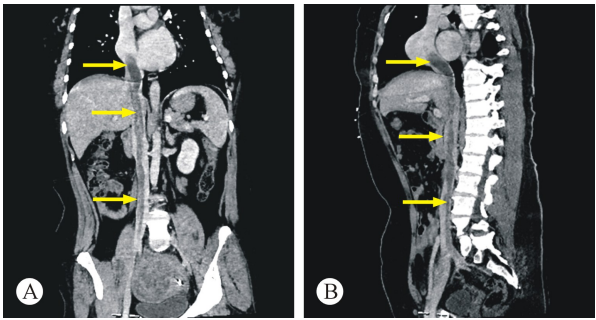
基金项目: 国家重点研发计划项目(2016YFC1301900)

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: heart@fmmu.edu.cn

表 1 16 例静脉平滑肌瘤病患者基本资料(n=16)

项目	数据
女性[n(%)]	16(100)
年龄(岁)	40.8±6.7
既往病史	
子宫肌瘤[n(%)]	13(81.2)
心脏病[n(%)]	0(0)
既往手术史	
子宫肌瘤切除术[n(%)]	4(25)
症状	
心慌[n(%)]	5(31.2)
月经过多[n(%)]	6(37.5)
劳力性气短[n(%)]	5(31.2)
下腹痛[n(%)]	4(25)
晕厥[n(%)]	2(12.5)
下肢浮肿[n(%)]	2(12.5)
无症状[n(%)]	3(18.8)



注:箭头所示为平滑肌瘤瘤体。

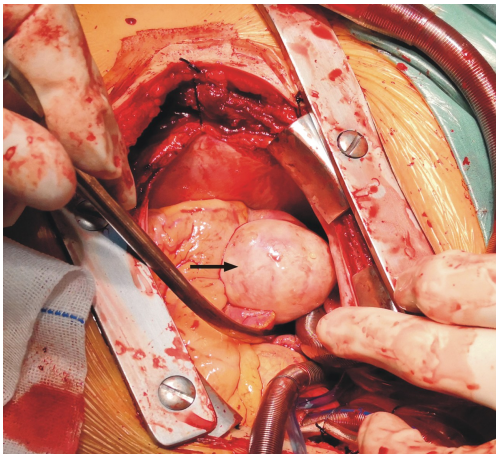
图 1 术前某病例 CT 扫描结果图示

1.2 手术方法 全组患者均进行全身麻醉,体位取仰卧位。对于术前超声及 CT 检查提示右心内瘤体较大患者,先行腹部正中切口,开腹后探查瘤体,对于肿瘤发自子宫肌瘤并累及双侧附件患者,应切除子宫及双侧附件。探明静脉内瘤体后,常规肝素化,胸骨正中开胸,于升主动脉行动脉插管。

对于右房内瘤体较小的患者,右心耳上腔静脉处置入直角插管,可以良好显露瘤体,以便术中操作。由于肿瘤由下腔静脉侵入右房,可能导致下腔静脉插管困难,可在心脏不停跳并行体外循环下切开右房,探及下腔静脉完全被瘤体占据的情况下,可暂时不置入静脉管,临时吸引器吸引下腔静脉及冠状静脉窦回血。患者于体外循环下,探查右房内瘤体情况,必要时可向下腔静脉延伸切口,将瘤体与右房壁、下腔静脉分离,大多数病例瘤体与右房及静脉壁无粘连,瘤体表面光滑。通过腹部切口,将髂静脉

或肾静脉切开分离肿瘤,于肿瘤起始部位切断肿瘤,自心房内拉出瘤体。8 例患者应用该方法,心脏不停跳下完全取出瘤体。4 例患者由于瘤体较大,下腔静脉内已完全充满,1 例患者瘤体已经右房-右室延伸入肺动脉,该 5 例患者于髂静脉或肾静脉分离切开肿瘤后,游离下腔静脉肿瘤,当难以拉出时,可于腹腔内下腔静脉远端断开瘤体,取出腹腔部分瘤体,继而取出右心及下腔静脉部分瘤体。3 例患者术前检查提示右房内及下腔静脉瘤体较细小,故单纯于腹部正中切口切开,操作同前,在取瘤体前,全身肝素化,在一侧股动脉插管,防止术中大出血发生;继而于腹部下腔静脉处切开,取出整个瘤体。术中食道超声持续观察以确定心内瘤体彻底取出。

术中探查肿瘤多为卵圆形,质地较硬,包膜完整,易于分离(图 2)。1 例患者延伸至肺动脉内的瘤体变细,并在近左、右肺动脉处分叉,下腔静脉内肿瘤多为圆柱形,长 5~40 cm,与心房和下腔静脉疏松粘连,瘤体直径较大时,多紧密贴附于静脉内,造成取出困难。有 2 例结扎髂内静脉,4 例同期切除子宫及双侧附件。



注:箭头所示为瘤体

图 2 某病例术中探查瘤体形状

2 结 果

全组患者无手术死亡,术后病理报告提示为平滑肌瘤。随访 6 个月至 5 年不等,患者术后症状较术前有明显改善;1 例患者术后 3 年因其它脏器恶性肿瘤导致多器官功能衰竭死亡;1 例患者术后 2 年行原发病灶再手术(左肾切除);其余患者随诊均无明显症状,心脏及腹部彩色多普勒超声检查提示右心系统(右房、下腔静脉)以及腹腔内未见肿瘤复发生长。

3 讨论

侵入右心系统静脉平滑肌瘤病在心脏外科临床较为少见,早在上世纪初就有人报道了此类疾病的病例^[3],并在八十年代初成功手术治愈了患者。Norris 等认为此类肿瘤起源于静脉壁,同时其向临近静脉直接延伸生长^[4]。本类病例多来源于女性子宫平滑肌或盆腔血管平滑肌组织,肿瘤可延盆腔静脉(髂静脉、肾静脉)生长^[5],逐渐累及下腔静脉,并延静脉血回流路径蔓延生长进入右心房甚至右心室或肺动脉^[6],根据病理改变将其命名为静脉平滑肌瘤病。此类患者在 25~56 岁阶段为高发年龄,平均年龄 45 岁,且大多患者曾有妇科手术史。本组 16 例均为女性,平均年龄为 40.8 岁,4 例有子宫肌瘤病史,病理检查亦为平滑肌瘤,与原子宫肌瘤手术病理改变相符。

患者常见症状多为气短、晕厥、下肢水肿以及腹部不适等,约 10% 患者无症状就医,因此门诊医师存在误诊的可能。本组病例中有 2 例在初诊时诊断为黏液瘤,1 例诊断为下腔静脉血栓。患者根据下腔静脉梗阻严重程度,可出现下肢水肿,胃肠道不适等临床症状,但此类症状出现较缓慢且不典型,当右房肿瘤巨大,或延伸至肺动脉出现肺动脉阻塞时,可有明显症状,甚至出现晕厥或猝死。超声心动图检查可以对心内瘤体形态及延伸至右心室甚至肺动脉的瘤体作出明确判断。对右房内瘤体形态观察其是否随心动周期摆动,以及瘤体向下腔静脉及腹腔延伸来与右房黏液瘤作以鉴别。通常 CT 检查可以将瘤体在盆腔静脉起源、下腔静脉延伸及其在心内生长情况作出准确诊断。同时 CT 检查可以排除肿瘤于盆腔血管外起源的可能。通过核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查除能明确肿瘤来源等诊断外,还可以明确将肿瘤瘤体与血栓作以区别。为提高对本病的诊断率,应结合患者病史,尤其是妇科肿瘤病史,再通过超声心动图、CT、MRI 以及右心造影等检查,可以对本病作出明确诊断,并为手术方案提供必要的信息。

对于侵入右心系统静脉平滑肌瘤病,一经确诊应及早行手术治疗^[7-8],解除肿瘤造成的梗阻。临床报道存在极少数患者为肾源性平滑肌肉瘤的病例,此类患者由于存在静脉梗阻或肺栓塞的风险,一经诊断出应考虑手术治疗,其效果明显优于保守治疗。

本组患者手术方式均为一期根治手术,此类手术方法已有多篇病案报道^[9],文献亦有报道少数患者因自身主观原因或心律失常而采用分期手术的方

法^[10]。对于右心系统瘤体细小的患者,可以考虑单纯腹部正中切口取出瘤体,但取出前应行肝素化,动脉插管,备体外循环,以防止不可预料的出血发生。多数患者由于右心及下腔静脉瘤体较大,应采用胸腹联合切口,可先行腹部正中切口进腹,腹腔内操作完成后,在切开静脉取出瘤体前,行全身肝素化,胸骨正中开胸,建立体外循环,腹部切口入路探查肿瘤起源血管,切开右房后进一步探明肿瘤情况,分离右房及下腔静脉肿瘤。沿腹腔入路由起源血管分离肿瘤,进而由右房抽出全部肿瘤。在体外循环下,可以确实分离心内及下腔静脉瘤体,部分视野有影响或瘤体巨大患者可进一步采用心脏冷灌停跳下手术。本组病例瘤体表面均有包膜,瘤体较硬与静脉壁粘连不严重,可顺利将瘤体与静脉壁游离并取出。

手术中应尽量切除完整瘤体,对于合并子宫肌瘤患者应考虑同期行子宫及双附件切除,避免远期复发。本组病例,大多数来源于子宫^[11],当其盆腔内原发瘤体较难切除时,可以通过髂内静脉结扎以减少肿瘤复发,断绝其延下腔静脉生长可能。本组病例随访表明:1 例患者术后 2 年行原发病灶再手术(左肾切除),余患者随访 6 个月至 5 年,无明显症状,超声检查未见复发,疗效明确。

侵入右心系统静脉平滑肌瘤病是一种临床发病率较低但可以造成严重临床后果的少见病^[12]。对于此类疾病应在就诊时进行相关的多种影像学检查,尤其是对于右心占位病变的女性患者。通过多种影像检查,明确肿瘤起源,下腔静脉内及心内生长情况,从而进一步确定手术方案。一般采用胸腹联合切口进行一期根治手术,手术效果良好,复发率低。对于不能耐受一期手术的患者,可以行分次手术,首先切除心内及下腔静脉瘤体,改善症状,待患者情况平稳后,可行腹腔肿瘤切除术。术后患者应接受定期观察随访,同时积极治疗盆腔原发病变以提高远期疗效。

参考文献:

- [1] Koter SH, Tiesenhausen K. Intravenous leiomyomatosis extending from the pelvic veins to the heart[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2017, 54(2): 219.
- [2] Brar R, Skervin A, El-Sakka K, et al. Successful operative treatment of uterine leiomyoma with extensive intravenous extension to the IVC, right heart, and pulmonary arteries[J]. Acta Chir Belg, 2018, 117: 1-4.
- [3] Castagneto Gissey L, Mariano G, Musleh L, et al. Massive pelvic recurrence of uterine leiomyomatosis with intracaval-intracardiac extension: video case report and literature review[J]. BMC Surg, 2017, 17(1): 118.

(转第 292 页)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.05.06

改良体-肺动脉分流手术后早期抗凝治疗效果分析

张春振, 方敏华, 张 永, 王镇龙

[摘要]:目的 比较术后早期不同抗凝方法的临床效果,以期安全有效地减少改良体-肺(B-T)分流手术早期(术后 24 h 内)分流失效的发生,提高手术效果。方法 2009 年 6 月至 2017 年 12 月期间 55 例行改良 B-T 分流术患者,男 31 例,女 24 例,年龄 3 个月~10 岁,平均(33.4±21.5)月,体重 3.5~23(8.2±7.4)kg。根据术后不同的抗凝治疗方案,55 例患者分为两组:组 I 38 例,为术后间断肝素抗凝;组 II 17 例,为术后持续肝素抗凝。术前诊断包括法洛四联症(TOF)合并肺动脉狭窄(PS)24 例,室间隔完整的肺动脉闭锁(PA)3 例,功能性单心室合并 PS 8 例,右心室双出口(DORV)合并 PS 8 例,完全大动脉转位(TGA)合并 PS 5 例,TGA 合并 PA 3 例,矫正性大动脉转位(CTGA)合并 PA 2 例,其他 PS 合并严重畸形双心室修复困难的 2 例。合并动脉导管未闭 10 例。结果 两组术前各项指标无明显统计学差异。术后死亡 3 例,急性心衰和肺水肿各 1 例,早期-分流术后失效 5 例(9.1%),其中 TOF 2 例, DORV/PS 1 例,CTGA/PA 1 例,单心室/PS 1 例。早期分流失效的患者分流管道直径:4 mm 2 例,5 mm 3 例。组 I 术后早期分流失效明显高于组 II (4/38, 10.5% vs. 1/17, 5.9%, $P < 0.01$),术后围术期死亡率、急性心衰和肺水肿发生率、出血导致的再次开胸手术发生率两组间无统计学差异。结论 改良 B-T 分流手术围手术期持续肝素抗凝,能明显降低早期分流失效的发生率,并不增加手术风险,可以在临床实践中得到推广应用。

[关键词]: 先天性心脏病;体-肺动脉分流术;分流失效;改良体-肺分流手术;抗凝

Effect of postoperative anticoagulation in patients after modified Blalock-Taussig shunt

Zhang Chunzhen, Fang Minhua, Zhang Yong, Wang Zhenlong

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

Corresponding author: FangMinhua, Email: 1062114119@qq.com

[Abstract]: Objective To compare the clinical results of patients who received different postoperative anticoagulation strategies after modified Blalock-Taussig shunt, in order to decrease the incidence of early shunt dysfunction. **Methods** From June 2009 to December 2017, 55 patients (31 males and 24 females) aging from 3 months to 10 years old (mean value, 33.4±21.5 months), and weighing from 3.5 to 23 kg (mean value, 8.2±7.4 kg), underwent modified Blalock-Taussig shunt. The patients were divided into two groups by different postoperative anticoagulation strategies. A total of 38 patients in group I received interrupted postoperative anticoagulation while 17 patients in group II received continuous postoperative anticoagulation. There were 24 patients of tetralogy of Fallot (TOF), 3 patients of pulmonary atresia (PA) with intact ventricular, 8 patients of functional single ventricle (SV) with pulmonary stenosis (PS), 8 patients of double outlet right ventricle (DORV) with PS, 5 patients of transposition of the great arteries (TGA) with PS, 3 patients of TGA with PA, 2 patients of corrective transposition of the great arteries (CTGA) with PA, 2 patients of PS with other serious deformity, as well as 10 patients of PDA. **Results** There was no significant difference in patients demographics between the two groups. Three patients died after operation and one patient suffered from acute pulmonary edema. There were 5 patients with early shunt dysfunction (9.1%) within the first 24 h, including 2 cases of TOF, 1 DORV/PS, 1 CTGA/PA and 1 SV/PS. The early shunt failure occurred in 2 patients with a inserted shunt of 4 mm and 3 patients with a inserted shunt of 5mm. The incidence of early shunt dysfunction of patients in group I was significant lower than that in group II (4/38, 10.5% vs 1/17, 5.9%, $P < 0.01$). There was no significant difference in the incidence of early death, acute heart failure, acute pulmonary edema and bleeding between the two groups. **Conclusion** Early shunt dysfunction could be prevented in patients after modified B-T shunt by continuous postoperative anticoagulation with heparin.

[Key words]: Congenital heart disease; Blalock-Taussig Shunt; Shunt dysfunction; Modified Blalock-Taussig shunt; Anticoagulation

作者单位: 110016 沈阳, 北方战区总医院心血管外科

通讯作者: 方敏华, Email: 1062114119@qq.com

改良体-肺(Blalock-Taussig, B-T)分流术是指应用人工管道建立主动脉和肺动脉的交通,对于部分无法获得一期矫治手术的紫绀型复杂先天性心脏

病,不但能改善临床症状,而且可以促进肺动脉的发育,为后期进一步治疗创造条件。改良 B-T 分流术后早期分流失效是一个常见和危险的并发症^[1-2],直接影响手术效果。为了减少 B-T 分流术后早期分流失效的发生率,笔者比较了术后不同抗凝方法的临床效果,以期安全有效地减少改良 B-T 分流术后早期分流失效的发生,提高手术效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2009 年 6 月至 2017 年 12 月期间 55 例行改良 B-T 分流术患者的临床资料,其中男 31 例,女 24 例,年龄 3 个月~10 岁(33.4 ± 21.5)月,体重 $3.5\sim 23(8.2\pm 7.4)$ kg。根据手术后不同的抗凝治疗方案,55 例患者分为两组:组 I 38 例,为术后间断肝素抗凝;组 II 17 例,为术后持续肝素抗凝。所有患者术前均行超声心动图和心血管 CT 血管成像检查,其中 8 例行心血管造影检查。术前诊断包括法洛四联症(tetralogy of Fallot, TOF)合并肺动脉狭窄(pulmonary stenosis, PS)24 例,室间隔完整的肺动脉闭锁(pulmonary atresia with intact ventricular septum, PA/IVS)3 例,功能性单心室(single ventricle, SV)合并 PS 8 例,右心室双出口(double outlet of right ventricular, DORV)合并 PS 8 例,完全性大动脉转位(transposition of the great arteries, TGA)合并 PS 5 例,TGA 合并 PA 3 例,矫正性大动脉转位(correct TGA, CTGA)合并 PA 2 例,其他 PS 合并心内严重畸形双心室修复困难的 2 例。合并动脉导管未闭(patent ductus arterious, PDA)10 例。术前指标:血氧饱和度(SaO_2) $50\%\sim 75\%(50.4\pm 7.1)\%$,红细胞比容(HCT) $0.30\sim 0.79(0.49\pm 0.13)$,肺动脉 McGoon 比值 $0.55\sim 1.2(0.8\pm 0.2)$,肺动脉指数 $52.5\sim 135.5(100.5\pm 22.9)\text{mm}^2/\text{m}^2$ 。具体患者的临床资料见表 1。

1.2 手术方法 所有手术经胸骨正中切口,非体外循环下进行。采用 Gore-Tex 管道行右侧无名动脉-右肺动脉分流术。分流管道大小的选择采用以下标准: 5 kg 以下为直径 3.5 mm 1 例, 4 mm 2 例, $5\sim 10\text{ kg}$ 为 5 mm 38 例, 10 kg 以上为 6 mm 14 例。同期动脉导管结扎 9 例,开放 1 例。

1.3 围手术期抗凝治疗方案 组 I 为 2015 年前接受手术治疗的 38 例患者,抗凝方案是术中夹闭动脉前静脉给予 100 IU/kg 肝素,术后返回 ICU 后观察是否有出血倾向,术后 2 h 后给予间断静脉肝素抗凝(62.5 IU/kg),4 次/d。组 II 为 2015 年后接受手术治疗的 17 例患者,抗凝方案改变为术中夹闭动脉

表 1 不同抗凝组患者临床资料

指标	组 I (n=38)	组 II (n=17)	P 值
男/女(n)	20/18	11/6	0.231
年龄(月)	36.0 ± 26.3	30.2 ± 21.8	0.072
体重(kg)	9.3 ± 7.0	7.9 ± 6.4	0.055
病种			0.117
TOF(n)	18	6	
PA/IVS(n)	2	1	
SV/PS(n)	4	4	
DORV/PS(n)	5	3	
TGA/PS/PA(n)	5	3	
CTGA/PA(n)	2	0	
其他(n)	2	0	
分流术前 $\text{SaO}_2(\%)$	51.3 ± 7.4	50.0 ± 6.8	0.321
术前 HCT	0.51 ± 0.15	0.49 ± 0.11	0.178
分流管大小			0.070
$\leq 4\text{ mm}(n)$	1	2	
$5\text{ mm}(n)$	26	12	
$6\text{ mm}(n)$	11	3	
是/否结扎动脉导管(n)	7/1	2/0	0.059
术中严重低心排综合征(n)	2	0	0.052

注: SaO_2 为动脉氧饱和度。

前静脉给予 100 IU/kg 肝素,此后持续静脉肝素抗凝 $[10\text{ IU}/(\text{kg}\cdot\text{h})]$ 。两组患者术后 3 d 常规华法林抗凝治疗,当国际标准化比值(international normalized ratio, INR) $1.7\sim 2.0$ 时停用肝素。术后早期分流失效定义为分流术后 24 h 内突然出现的动脉血氧饱和度下降,心前区分流的杂音消失,多普勒超声心动图显示分流管或肺动脉内无血流信号。

1.4 统计方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计,临床资料采用方差检验和卡方检验, $P<0.05$ 为统计学差异显著。

2 结果

两组术前各项指标无明显统计学差异。术后围术期死亡 3 例,其中 2 例术中循环指标不稳定,术后多脏器功能衰竭,考虑与术前严重紫绀、肺动脉发育太差有关,另 1 例为左侧肺动脉缺如,术后无法脱离呼吸机,后严重感染死亡,均与抗凝方式无关系;急性心衰和肺水肿 1 例;早期分流失效 5 例(9.1%),其中 TOF 2 例,DORV/PS 1 例,cCTGA/PA 1 例,SV/PS 1 例。早期分流失效的患者分流管道直径: 4 mm 2 例, 5 mm 3 例。组 I 术后早期分流失效明显高于组 II ($4/38, 10.5\%$ vs. $1/17, 5.9\%$, $P<0.01$)。术后死亡率、急性心衰和肺水肿发生率、出血导致的

再次开胸手术发生率两组间无统计学差异。见表 2。

表 2 不同抗凝组患者术后结果

指标	组 I (n=38)	组 II (n=17)	P 值
术中严重低心排综合征(n)	2	0	0.103
术后围术期死亡(n)	2	1	0.076
术后心衰和急性肺水肿(n)	1	0	0.123
早期分流管道堵塞(n)	4	1	0.001
术后早期再次手术止血(n)	0	0	0.272

3 讨论

1943 年 Alfred Blalock 和 Helen Taussig 首先在临床上应用 B-T 分流手术治疗严重紫绀的先天性心脏病患者,此后手术方法不断改进。目前改良 B-T 分流术仍是一种临床应用最广泛的姑息手术^[3]。

术后早期(术后 24 h 内)分流失效是改良 B-T 分流术的一个严重的并发症,影响术后早期的死亡率和中长期的效果。目前认为分流术后管道的堵塞和狭窄是导致术后突然死亡的主要因素。Guzzetta 等^[1]报道,术后分流管道堵塞患者应用体外膜氧合、呼吸机辅助时间、监护室滞留时间和手术死亡率都明显增高。

术后早期分流失效主要原因是分流管血栓导致管道闭塞或分流管远端肺动脉扭曲、栓塞^[3]。Gedicke 等^[2]报道 76 例儿童改良 B-T 分流术,术后 24 h 内急性分流管堵塞 9 例(11.8%),术前高红细胞比容(hematocrit, HCT)、低体重和术后保留 PDA 是堵塞的高危因素。O'Connor 等^[4]报道分流失效的原因包括管道堵塞占 33%,管道或肺动脉扭曲占 38%,栓塞同时扭曲的占 19%,不明原因的占 10%。笔者等以往的研究显示,低体重、分流管大小、术中不良事件是术后早期分流管道堵塞的危险因素^[5]。因此,防止术后早期分流管道堵塞是减少分流失效的一个关键因素。围手术期抗凝治疗是临床上预防改良 B-T 分流管道堵塞的一个常用方法。既往研究发现在分流术中夹闭主动脉前给予肝素能降低分流管道的堵塞。也有相关报道术后早期给予阿司匹林能降低婴儿 B-T 分流术后血栓的发生率,降低手术死亡率。此外,适当的血液稀释,防止 HCT 过高,也能降低分流管道的堵塞发生率。

Guzzetta 等^[1]报道,术后分流管道堵塞患者术前的凝血活酶时间,INR 和部分凝血活酶时间都明显低于未发生堵塞的患者,提示抗凝治疗在防止分

流管道堵塞的重要作用。改良 B-T 分流术后给予 5~10 IU/(kg·h)的肝素已经成为共识^[6-7]。但是,围手术期大剂量的肝素应用存在出血的风险。笔者的研究发现,分流手术后早期是发生管道堵塞的一个关键时间窗。与非体外循环下行改良 B-T 分流术后 2 h 后给予肝素比较,术中和术后持续肝素抗凝,早期分流失效的发生率明显降低。同时只要严格手术操作,持续肝素应用并不增加术后胸腔引量、再次开胸止血等出血相关并发症的发生率。

笔者的体会是,早期分流失效是改良 B-T 分流术后的常见和危重的并发症,其中分流管道堵塞是个关键因素。严格手术操作,保证吻合口的通畅和防止管道扭曲,同时围手术期持续肝素抗凝,能明显降低早期分流失效的发生率,并不增加手术风险,可以在临床实践中得到推广应用。

本研究尚存在一定的局限性:①临床资料采用的是历史对照,可能存在手术者不同,即使手术者相同,也存在技术更加熟练等一些干扰因素,影响研究结果;②本研究中病例的差异性较大,仅以年龄而言,跨度就从 3 个月到 10 岁,这也会影响研究结果。

参考文献:

- [1] Guzzetta NA, Foster GS, Mruthinti N, *et al.* In-hospital shunt occlusion in infants undergoing a modified blalock-taussig shunt [J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(1): 176-182.
- [2] Gedicke M, Morgan G, Parry A, *et al.* Risk factors for acute shunt blockage in children after modified blalock-taussig shunt operations[J]. *Heart Vessels*, 2010, 25(5): 405-409.
- [3] Yuan SM, Shinfeld A, Raanani E. The blalock-taussig shunt [J]. *J Card Surg*, 2009, 24(1): 101-108.
- [4] O'Connor MJ, Ravishankar C, Ballweg JA, *et al.* Early systemic-to-pulmonary artery shunt intervention in neonate with congenital heart disease[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142(1): 106-112.
- [5] 方敏华,王辉山,汪曾炜,等. 体-肺动脉分流术后早期分流失效的危险因素分析[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2012, 19(4): 354-357.
- [6] Alsoufi B, Gillespie S, Mori M, *et al.* Factors affecting death and progression towards next stage following modified blalock-taussig shunt in neonates[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 50(1): 169-177.
- [7] Alsoufi B, Gillespie S, Kogon B, *et al.* Results of palliation with an initial modified blalock-taussig shunt in neonates with single ventricle anomalies associated with restrictive pulmonary blood flow[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(5): 1639-1646.

(收稿日期:2019-03-21)

(修订日期:2019-05-10)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.05.07

右心辅助在心脏移植术后脱机困难患者中的初步应用

林中林, 周成斌, 吴 敏, 黄劲松, 章晓华, 陈寄梅, 庄 建

[摘要]:目的 总结在心脏移植术后因肺动脉高压引起的体外循环脱机困难的患者中应用右心辅助的经验。方法 回顾性分析本院 2016 年 6 月至 2017 年 8 月, 4 例接受心脏移植术的终末期心脏病患者, 均为心脏移植术后脱离体外循环困难, 经股静脉和主肺动脉插管, 建立短期右心辅助, 辅助前后分别记录患者的中心静脉压(CVP)、心输出量(CO)、平均动脉压(MAP)、肺动脉压(PAP)以及射血分数(EF)等数据。结果 4 例心脏移植术后患者经右心辅助后 MPAP, CVP 明显下降, CO, MAP, EF 明显上升。患者脱机率 100% 并顺利出院。辅助期间无机械装置故障发生, 无管道血栓形成, 无脑出血, 脑梗塞, 感染等并发症。结论 心脏移植术后应用右心辅助能够协助右心室克服肺血管阻力, 促使右心功能恢复, 使得心脏移植术后脱机困难患者顺利脱离体外循环, 并为后期降肺压治疗创造条件。

[关键词]: 心脏移植; 右心辅助; 体外循环; 肺动脉高压

Application of right heart assist device in patients with difficulty of cardiopulmonary bypass weaning after heart transplantation

Lin Zhonglin, Zhou Chengbin, Wu Min, Huang Jinsong, Zhang Xiaohua, Chen Jimei, Zhuang Jian

Department of Cardiac Surgery, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong Provincial Key Laboratory of South China Structural Heart Disease, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Zhou Chengbin, Email: zcbwww@163.com

[Abstract]: Objective To summarize our experience of right ventricle assist device (RVAD) application in patients with the difficulty of cardiopulmonary bypass weaning caused by pulmonary hypertension after heart transplantation. **Methods** From June 2016 to August 2017, four patients with end-stage heart disease received heart transplantation. All patients had the difficulty of cardiopulmonary bypass weaning after operation. The short-term right heart assist device was established through femoral vein and pulmonary artery intubation. The central venous pressure (CVP), cardiac output (CO), average arterial pressure (MAP), pulmonary arterial pressure (PAP), ejection fraction (EF) and other data were recorded before and after the RVAD application, respectively. **Results** MPAP and CVP significantly decreased in all patients who were supported with right heart assist device after heart transplantation, while CO, MAP and EF significantly increased. The rate of RVAD evacuation was 100%. All patients were successfully discharged. There was no mechanical failure, thrombosis in the circuit, cerebral hemorrhage, cerebral infarction and infection during RVAD support. **Conclusion**

The application of right ventricle assist device after heart transplantation can help the right ventricle overcome pulmonary vascular resistance, promote the recovery of right heart function, facilitate the weaning of cardiopulmonary circulation, and create conditions for further treatment for pulmonary hypertension.

[Key words]: Heart transplantation; Right ventricular assist device; Pulmonary hypertension; Cardiopulmonary bypass

心脏移植(heart transplantation, HT)是治疗终

末期心脏病的重要手段^[1]。而肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是心血管外科疾病的常见并发症^[2]。术前潜在的或临界状态的 PH 若是在体外循环下的 HT 手术后仍不能有效缓解, 升高的肺动脉压力将引起右心衰竭, 从而导致体外循环脱机困难^[3]。针对这一现象, 开展右心辅助, 克服 PH, 将流向右心的静脉血注入肺动脉, 使左心前负荷充盈, 帮助 HT 患者脱离体外循环。本研究总结右心辅助在 HT 术

基金项目: 广东省省级科技计划项目(2017A070701013, 2017B090904034, 2017B030314109); 国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心课题(2016ZX-02-004)

作者单位: 510000 广州, 广东省人民医院心外科, 广东省心血管病研究所, 广东省华南结构性心脏病重点实验室, 广东省医学科学院

通讯作者: 周成斌, Email: zcbwww@163.com

后因 PH 引起体外循环脱机困难中的应用经验。

1 材料与方法

1.1 一般资料 自 2016 年 6 月至 2017 年 8 月,4 例终末期心脏病患者接受 HT,其中男性 3 名,女性 1 名,有 2 例患者诊断为扩张性心肌病,2 例为缺血性心脏病。平均年龄(41 ± 4.8)岁,平均体重(58 ± 9.0)kg,术前平均肺动脉压(57.5 ± 0.71)mm Hg,平均肺血管阻力(7.8 ± 0.67)Wood。以上患者均采用双腔法同种异体原位 HT。供体均为被诊断为脑死亡,年龄(31 ± 5)岁,平均心脏冷缺血时间(235 ± 18)min。供体心脏心肌保护方法:灌注安贞 2 号冷晶体停搏液,心脏停搏后灌注 HTK 溶液(康斯特)1 000 ml,供心保存于 4℃ 保存液中,每隔 2 h 从主动脉根部灌注 HTK 液 1 000 ml。

1.2 右心衰诊断 HT 术中体外循环试停机后出现右心膨胀且收缩无力、右房压或中心静脉压 >20 mm Hg、左房压 <15 mm Hg、心脏指数 <1.8 L/(min $\cdot$ m²)、每小时尿量 <1 ml/kg、超声心动提示右心扩大和三尖瓣返流、循环难以维持。在排除左心衰的基础上符合上述 2 条以上标准可临床诊断为 HT 术后右心功能衰竭。

1.3 右心辅助环路的安装和管理 HT 术中供心吻合完毕后,停用体外循环后见供心膨胀,在行第二次转流 15 min 后,使用 MAQUET 离心泵及 10 mm 管路,在主肺动脉处缝合一段 8 mm 人造血管,从剑突下引出,再经人造血管插入 18 F 股动脉插管作为肺动脉灌注管,经皮穿刺右侧股静脉插入 24 F 股静脉插管至右心房,作为右心引流管,连接离心泵泵头。将离心泵管道预充血液后连接肺动脉段人造血管,形成一个闭合循环(其血流途径是:右心房 $\rightarrow$ 离心泵 $\rightarrow$ 肺动脉)。

安装完毕后患者均常规使用鱼精蛋白中和肝素,止血和关胸。根据术后出血以及右心辅助环路血栓生成情况决定抗凝程度,采用肝素抗凝,每 2 h 监测活化凝血时间(activated clottingtime, ACT)维持在 180~220 s。调整辅助流量,维持在 2.0~2.3 L/min,转速 1 530~1 600 r/min,保持混合静脉血氧饱和度 $>70\%$ 。连接温水箱保持血液温度 35~36.5℃,并注意患者肢体的保暖,维持适宜的环境温度。右心辅助期间严密监测血气、电解质、尿量及其他血流动力学参数,及时发现和处理异常。合理补充晶体和胶体,维持晶/胶平衡,输血以新鲜血和血浆为宜。辅助期间尽量降低正性肌力药物用量,机械辅助通气模式为辅助控制通气或同步间歇强制通气加压力

支持。辅助期间给予瑞莫杜林降肺压。

每日常规检测血气、血常规、各项生化指标,维持血小板计数 $>50\times 10^9$ /L,加强呼吸道管理,严密监测患者肢体温度、皮肤颜色和足背动脉搏动情况,以防缺血。红细胞比容维持在 0.25 以上。

1.4 右心辅助的撤除 当患者不依赖正性肌力药物的情况下,胸部 X 线片提示无明显异常,血气分析结果正常,且无电解质及酸碱平衡紊乱。超声心动图提示心脏射血分数(ejectionfraction, EF) $\geq 60\%$,静脉氧饱和度 $>75\%$,平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, MPAP) <40 mm Hg,右心辅助流量 <2.0 L/min,便可开始进行撤机试验。具体操作为:逐渐减低血流量,调整呼吸机参数(氧浓度、吸气平台压、呼气末正压、通气频率),控制抗凝剂的剂量,维持稳定的凝血指标,若 MPAP <40 mm Hg 和动脉氧饱和度 $>95\%$ 可持续 1 h 以上,且动脉二氧化碳分压 <50 mm Hg,即可撤机。撤离时拔出剑突下插管,结扎人造血管埋于皮下,股静脉插管拔出后压迫止血。胸部 X 线片提示无明显异常,血气分析结果正常,且无电解质及酸碱平衡紊乱。

1.5 方法 辅助前后分别记录患者的 CVP、心输出量(cardiac output, CO)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、肺动脉压(pulmonary arterial pressure, PAP)以及 EF 等数据。

2 结果

4 例患者的右心辅助相关资料和临床结果见表 1。4 例患者经右心辅助后 MPAP、CVP 明显下降,CO、MAP 和 EF 明显上升。患者脱机率 100%,均顺利出院。辅助期间无机械装置故障发生,无管道血栓形成,无脑出血,脑梗塞,感染等并发症。

3 讨论

目前同种异体 HT 已成为终末期心脏病最为有效的治疗手段,使终末期心脏病患者有了新的生存希望^[1]。PH 作为终末期心脏病的严重并发症,被视为 HT 的高危因素,增加围手术期的死亡率^[4],但是绝大多数患者在 HT 术前其肺动脉压力都已经不同程度升高,而这正是引起术后急性右心功能衰竭的重要因素^[5]。术前潜在的或临界状态的 PH 在体外循环下的心脏手术后仍不能有效缓解,升高的肺动脉压力将引起右心衰竭,导致体外循环脱机困难,与 HT 术后早期死亡率密切相关。这种心脏外科手术中因肺动脉高压造成体外循环脱机困难,并且使用血管活性药物和降肺压药物无效的情况

表 1 4 例患者的右心辅助相关资料及临床结果

项目	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4
体外循环时间 (min)	237	287	184	380
主动脉阻断时间 (min)	120	128	98	134
右心辅助最大流量 (L/min)	4.2	3.6	3.7	4.5
右心辅助时间 (h)	157	142	239	124
术后机械通气时间 (h)	263	220	341	144
ICU 停留时间 (h)	284	258	368	172
ACT 时间 (s)	135	134	144	131
MPAP 下降率 (%)	21	32	48	31
CVP 下降率 (%)	23	16	25	12
CO 上升率 (%)	19	15	22	12
MAP 上升率 (%)	12	9	12	7
EF 上升率 (%)	156	124	210	94

注:下降率=(右心辅助前数值-撤离右心辅助时数值)/右心辅助前数值×100%;上升率=(撤离右心辅助时数值-右心辅助前数值)/右心辅助前数值×100%。

下,应考虑及时应用右心辅助装置。有效控制 PH 和维持良好的右心功能是 HT 成功的关键^[6]。

针对这一现象临床开展使用机械辅助循环(mechanical circulatory support, MCS)其主要目的包括:维持循环灌注、减少心脏做功、降低心脏的氧耗。目前因 PH 而造成 HT 术后脱离体外循环困难开展了右心辅助,能够帮助右心室克服肺血管阻力,保证右心室的血液通过肺循环进入左心,从而顺利脱离体外循环和为降肺压药物的起效赢得治疗时间,并有可能扩大心外科疾病合并 PH 的手术适应证。

国内外大量的实验和临床研究认为,MCS 能为终末期心脏病患者提供有效可靠的血流动力学支持,明显改善生活质量,减缓或逆转疾病的发展进程,促进心脏功能的恢复,部分患者甚至能够避免 HT^[4,8]。也有部分中心报道使用体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)辅助稳定 HT 患者的循环^[9]。但与右心辅助相比较,ECMO 费用高,抗凝要求高,操作较复杂,且更为重要的是感染,脑出血,脑栓塞,多器官功能衰竭等并发症的风险更高^[6]。

从目前临床应用效果来看,右心辅助循环仍是挽救严重右心功能衰竭的强有力的措施,对它的未来发展充满着希望和信心。随着研究的深入和技术的进步,更多性能优良的 MCS 将越来越多地用于临床,挽救更多终末期心脏病患者的生命。

4 结 论

总之,在 HT 术后因 PH 造成体外循环脱机困难,本组采用右室辅助装置可使患者恢复心功能,顺利脱离体外循环,脱机率 100%,并为降肺压药物的起效赢得了宝贵时间,以及为患者后续在 ICU 的恢复治

疗提供了良好条件,从而大大提高患者的生存率。

参考文献:

[1] Dipchand AI, Kirk R, Edwards LB, *et al*. The registry of the international society for heart and lung transplantation: sixteenth official pediatric heart transplantation report -- 2013; focus theme: age[J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 32(10): 979-988.

[2] Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, *et al*. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction[J]. Circulation, 2018, 137(17): 1796-1810.

[3] Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, *et al*. The 2016 international society for heart lung transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update[J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35(1): 1-23.

[4] 廖中凯,王巍,宋云虎,等. 心脏移植患者术前肺动脉压力与术后并发症的关系及防治[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2009,16(5):348-352.

[5] Guazzi M, Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(13): 1718-1734.

[6] 吴敏,麦明杰,吴怡锦,等. 右心辅助在心脏移植术后急性右心衰竭中的临床应用[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2018,25(10): 906-909.

[7] 李延珍,姬尚义.右心辅助装置研究进展[J].中国医学工程, 2011,19(4):167-168.

[8] Kumarasinghe G, Jain P, Jabbour A, *et al*. Comparison of continuous-flow ventricular assist device therapy with intensive medical therapy in fixed pulmonary hypertension secondary to advanced left heart failure[J]. ESC Heart Fail, 2018, 5(4): 695-702.

[9] 李平,董念国,赵阳,等. 体外膜肺氧合在心脏移植围术期的支持策略[J]. 中国体外循环杂志,2014,12(4):237-240.

(收稿日期:2019-05-14)
(修订日期:2019-07-26)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.05.08

恶性肿瘤合并感染性心内膜炎术中心肺转流管理

叶仕新, 杨鲸蓉, 连铎煌, 王文睿, 曾志勇

[摘要]:目的 探讨恶性肿瘤合并感染性心内膜炎患者心肺转流(CPB)管理方法。方法 回顾性分析本院 2010 年 3 月至 2019 年 3 月,15 例恶性肿瘤合并感染性心内膜炎患者行瓣膜置换术的 CPB 管理要点。结果 CPB 时间 35~133(71.62±14.33)min,主动脉阻断时间 29~75(52.12±13.12)min,15 例患者均痊愈出院,无院内死亡。结论 CPB 中重视肾保护,术中加强超滤,维持适当高的血压,大剂量使用乌司他丁,可减少术后并发症,改善患者预后。

[关键词]: 恶性肿瘤;感染性心内膜炎;体外循环

Management of cardiopulmonary bypass during valve replacement for infective endocarditis with malignant tumor

Ye Shixin, Yang Jingrong, Lian Duohuang, Wang Wenrui, Zeng Zhiyong

Department of Cardiac Surgery, 900 Hospital of the Joint Logistics Team, Fujian Fuzhou 350025, China

Corresponding author: Zeng Zhiyong, Email: 603615234@qq.com

[Abstract]: **Objective** To explore the management of cardiopulmonary bypass (CPB) during valve replacement for infective endocarditis with malignant tumor. **Methods** Valve replacement with CPB was performed in 15 cases of infective endocarditis with malignant tumor in our hospital between March 2010 and March 2019. **Results** The duration of CPB ranged from 35 to 133 min. The aorta cross-clamp time ranged from 29 to 75 min. All 15 cases were weaned from CPB and discharged from the hospital successfully. **Conclusion** The key factors for successful treatment of these patients include kidney protection during CPB, ultrafiltration, proper blood pressure and large dose of ulinastatin.

[Key words]: Malignant tumor; Endocarditis; Cardiopulmonary bypass

感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)是指细菌、真菌或其它病原微生物在心脏内膜或瓣膜上感染并形成赘生物,可造成血液动力学变化、脓毒血症及栓塞等;其临床主要表现是发热,血培养及心脏彩超可明确诊断。恶性肿瘤患者往往经历手术、化疗放疗等综合治疗后,因抵抗力差,免疫力低,容易受病原微生物侵犯,部分患者可出现凶险的 IE。该类人群较为特殊,接受心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)心脏手术风险大,如何系统的 CPB 管理极为重要,作者检索国内外文献,相关报道极少。本院自 2010 年 3 月至 2019 年 3 月间共 15 例恶性肿瘤合并 IE 行 CPB 瓣膜置换术,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2010 年 3 月至 2019

年 3 月间共 15 例恶性肿瘤合并 IE 行 CPB 瓣膜置换术患者,其中男性 6 例,女性 9 例;年龄 39~62(51.20±8.67)岁,体重(58.14±10.10)kg。临床表现见表 1。

表 1 15 例肿瘤合并 IE 患者主要临床表现

临床症状	例数[n(%)]
发热	18(80)
气喘	11(73)
贫血	6(40)
肝脾肿大	2(13)
关节疼痛	1(7)
心脏杂音	15(100)
Osler 结节	2(13)
瘀点	1(7)
Janeway 损害	1(7)
Roth 斑	1(7)

注:Osler 结节:指和趾垫出现的豌豆大的红色或紫色痛性结节;Janeway 损害:手掌和足底处直径 1~4 mm 无痛性出血红斑;Roth 斑:为视网膜的卵圆形出血斑,中心呈白色。

作者单位:350025 福州,联勤保障部队第九〇〇医院心胸外科
通讯作者:曾志勇,Email:603615234@qq.com

所有患者术前均经多次血培养及心脏彩超确诊,其中肠球菌感染 9 例,链球菌感染 3 例,葡萄球菌感染 2 例,大肠埃希菌感染 1 例;原有基础疾病中,乳腺癌 8 例,肺癌 3 例,胃癌 2 例,肝癌 1 例,前列腺癌 1 例,所有病例肿瘤均已稳定控制,生存预期均大于 1 年及以上。心脏射血分数为 $(64.11 \pm 11.21)\%$ 。其中 7 例行主动脉瓣换瓣手术、5 例行二尖瓣换瓣手术(和或三尖瓣成形),3 例同时行二尖瓣+主动脉瓣置换术(和或三尖瓣成形)。

1.2 CPB 方法 CPB 应用 Stockert III 型人工心肺机和进口美敦力膜式氧合器,术中实施中度血液稀释,采用 α 稳态管理。15 例患者均进行无血预充,以羟乙基淀粉溶液、乳酸钠林格液为基础预充液,并添加适量人血白蛋白、甘露醇、氨甲环酸、地塞米松等。采用肝素 3 mg/kg 全身肝素化,当活化凝血时间(activate coagulation time, ACT)超过 480 s 时开始 CPB,并缓慢降温,鼻咽温降至 34℃ 左右时阻断升主动脉,将 4:1 含血冷停搏液从主动脉根部顺行灌注。若患者主动脉瓣关闭不全时,将含血冷停搏液行冠状静脉窦持续逆行灌注,或经左、右冠状动脉开口直接顺行灌注。为减轻炎症反应,麻醉诱导时,即以恒速静脉注入乌司他丁 6 000 U/kg,并在 30 min 内完成注射,而后,调整注入速率为 1 000 U/(kg·h)继续输注直到手术完成。转流中对静脉血氧饱和度、红细胞比容(hematocrit, HCT)进行动态监测,并定时检测血气分析、ACT。鼻咽温维持 28~30℃,控制流量 60~80 ml/(kg·min)。平均动脉压(average arterial pressure, MAP) 60~80 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),HCT 0.17~0.25,混合静脉血氧饱和度>65%。心内手术基本完成后,缓慢复温,并开始常规超滤,充分排气后开放升主动脉。当血流动力学平稳后停止 CPB,根据血容量情况酌情回输机血。

2 结果

全组无手术死亡。CPB 时间 35~133(71.62±14.33)min,主动脉阻断时间 29~75(52.12±13.12)min,灌注中尿量 230~850(440±94.0)ml,超滤量 1 850~2 500(2 020±650)ml;心脏自动复跳 11 例,除颤复跳 4 例。术后呼吸机使用时间 10~81(18.11±7.22)h。ICU 停留时间 2~6(3.17±0.88)d。术后住院时间 9~15(11.15±3.66)d。术后出现肾功能不全 4 例(其中 3 例行床旁持续肾替代治疗),肺炎 3 例,切口愈合不良 1 例,均对症处理后顺利出院。

3 讨论

IE 因其发病凶险,进展迅速,易合并肝肾等全身多脏器损害,至今仍有较高死亡率^[1-3]。CPB 下心脏手术为其主要治疗手段,且优于内科保守治疗^[4]。恶性肿瘤患者往往经历手术、化放疗等综合治疗后,因抵抗力差,免疫力低,容易受病原微生物侵犯,部分患者可出现凶险的 IE。在肿瘤已得到稳定控制,无远处转移,预期生存乐观的前提下,CPB 心脏手术为其主要治疗手段。

IE 患者术前往往往存在胸闷、气喘等心功能不全表现,加上高热引起红细胞的破坏,全身多个脏器往往存在不同程度的缺血缺氧等表现,肾脏对缺氧尤其敏感^[4],因此,CPB 过程中,对肾保护显得更为重要。文献报道^[5],超滤技术一方面可迅速滤除体内多余水分,减轻肾脏负担,另一方面可清除炎性介质,减轻炎性介质对肾脏的损害。笔者在术中复温开始时,常规使用超滤,必要时采用零平衡超滤技术,确保超滤量大于 1 500 ml。术中适当升高血压,保障肾的有效血流量灌注,有利于减轻肾的损伤。体外循环过程中,维持血压 70~85 mm Hg。即便如此,术后,仍有高达 26.7% 的患者出现肾功能不全。

全身炎症反应综合征可影响术后病情发展。肿瘤患者经过手术、放化疗等综合治疗后,往往存在机体抵抗力差,免疫力低,加之合并 IE,反复高热,患者免疫功能进一步受损,因此,CPB 过程中,如何降低炎性介质反应,减少术后全身炎症反应综合征发生,显得尤为重要。陈朝阳等^[6]报道在成人重症心脏瓣膜置换术中使用大剂量乌司他丁可明显降低血清中肿瘤坏死因子 α 、白介素 6 等炎性介质;秦龙等^[7]研究证明乌司他丁能够有效改善患者的免疫功能,清除炎性因子,改善患者预后。在本组病例中,常规大剂量使用乌司他丁,即在麻醉诱导开始时,以恒速静脉注入乌司他丁 6 000 U/kg,半小时内完成注射,而后,调整注入速率为 1 000 U/(kg·h)继续输注直到手术完成。此外,也常规使用地塞米松 10 mg 以减轻炎症反应。

总之,肿瘤合并 IE 病情凶险,CPB 过程中除常规一般处理外,重视肾保护,术中加强超滤,维持适当高的血压,大剂量使用乌司他丁,可减少术后并发症,改善患者预后。

参考文献:

(转第 287 页)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.05.09

连续性肾脏替代治疗介入时机对 主动脉夹层术后急性肾损伤患者预后的影响

东瑞娟, 马 峰, 李洋平, 于 艳, 刘 洋, 孙世仁

[摘要]:目的 分析连续性肾脏替代治疗(CRRT)介入时机与主动脉夹层术后急性肾损伤(AKI)患者预后的关系。方法 选择主动脉夹层术后出现 AKI 并接受 CRRT 治疗的患者, 回顾性分析患者的临床资料, 随访患者预后, 以术后 2 d 为时间节点, 2 d 内(≤ 2 d)开始行 CRRT 治疗为早期透析组, 2 d 后为晚期透析组, 比较早期透析与晚期透析对患者预后的影响。结果 纳入 83 例患者进行分析, 其中早期透析治疗组 46 例, 晚期透析治疗组 37 例。早期透析治疗组较晚期透析治疗组术前血肌酐值较高($182.20 \mu\text{mol/L}$ vs. $126.86 \mu\text{mol/L}$), 利尿剂使用较少(45.65% vs. 70.27%)。与晚期透析治疗组相比, 早期透析治疗组 90 d 死亡率低(43% vs. 68%), ICU 治疗时间短(9.76 d vs. 15.32 d), 但 28 d、60 d 死亡率、肾功能恢复情况、CRRT 治疗时间、住院时间、机械通气时间无统计学差异。结论 早期行 CRRT 治疗可降低主动脉夹层术后 AKI 患者 90 d 死亡率。

[关键词]: 连续性肾脏替代治疗; 治疗时机; 主动脉夹层; 急性肾损伤; 预后

Effect of continuous renal replacement therapy on prognosis of patients with acute renal injury after aortic dissection repair

Dong Ruijuan, Ma Feng, Li Yangping, Yu Yan, Liu Yang, Sun Shiren

Department of Nephrology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Shaanxi Xian 710032, China

[Abstract]: Objective To analyze the relationship between timing of continuous renal replacement therapy intervention and the prognosis of patients with acute renal injury after aortic dissection repair. **Methods** Patients who developed AKI after aortic dissection repair and received CRRT treatment were selected. Two days after surgery was used as the cut-off point for early and delayed groups to enable subsequent comparisons. **Results** Among the 83 patients, 46 patients were assigned to the early group and 37 patients were assigned to the delayed group. The preoperative serum creatinine was higher ($182.20 \mu\text{mol/L}$ vs. $126.86 \mu\text{mol/L}$), while the diuretics were less used (45.65% vs. 70.27%) in the early group. Compared with the delayed group, no significant difference in the 28-day mortality, 60-day mortality, recovery of renal function, duration of RRT, hospital stay, duration of mechanical ventilation was found. However, the early group had a lower 90-day mortality rate (43% vs. 68%), and a shorter length of ICU stay. **Conclusion** Among patients with acute renal failure after aortic dissection repair, early initiation of CRRT reduced mortality over the first 90 days.

[Key words]: Continuous renal replacement therapy; Treatment timing; Aortic dissection; Acute renal injury; Prognosis

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是主动脉夹层术后的严重并发症, 其发生率为 $17.7\% \sim 67\%$ ^[1], 影响患者短期及长期病死率^[2]。主动脉夹层术后发生 AKI 的患者中多为轻中度, 但其中高达 8% 的患者需要接受连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)^[3]。尽管近年来手术技术、重症监护及 CRRT 技术不断进步, 这类患者短期病死率依然较高, 约达 $50\% \sim 60\%$ ^[4]。CRRT 在临床危重症的救治中发挥重要作用, 在治疗过

程中具有血流动力学稳定、可持续缓慢清除毒素、清除炎性因子、调节免疫等优点, 可提高患者生存率及保护肾脏功能^[5]。但在 CRRT 治疗主动脉夹层术后急性肾损伤介入时机方面尚缺乏可靠证据, 因此, 寻找影响不同时间节点行 CRRT 对主动脉夹层术后患者预后的影响因素非常重要。本文对主动脉夹层术后出现 AKI 并行 CRRT 治疗的病例进行回顾性研究, 分析治疗时机对患者预后的影响, 以期为进一步的理论支持。

1 资料与方法

1.1 入选及排除标准 2010 年 12 月至 2016 年 12 月, 于本院确诊为主动脉夹层并接受手术治疗患者

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学西京医院肾脏病科(东瑞娟、马 峰、李洋平、于 艳、孙世仁), 心脏外科(刘 洋)
通讯作者: 孙世仁, Email: ningsun@fmmu.edu.cn

1 315 例, 术后 386 例 (29.3%) 患者发生 AKI, 其中 103 例 (7.8%) 接受 CRRT 治疗。入选标准: 根据美国心脏病学会/美国心脏协会发布的胸主动脉疾病诊断和治疗指南 (Circulation, 2010), 发病至行手术时间 <14 d、由 CT 血管成像确诊为主动脉夹层且术后行 CRRT 治疗患者。AKI 诊断标准: 根据 2012 年改善全球肾脏病预后组织 (kidney disease improving global outcomes, KDIGO) 指南, 48 h 内肌酐升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 或 7 d 内 Cr 升高 $\geq$ 基线值 1.5 倍; 尿量 $<0.5 \text{ ml}/(\text{h} \cdot \text{kg})$ 持续 6 h。排除标准: ①资料不完整 ($n=2$); ②术前行 CRRT 治疗 ($n=4$); ③心脏术后 48 h 内死亡 ($n=13$); ④失访 ($n=1$)。最终纳入 83 例患者进行分析, 手术结束后的 2 d 内 ($\leq 2 \text{ d}$) 开始行 CRRT 治疗者为早期透析治疗组 ($n=46$), 手术后至开始行 CRRT 治疗时间 $>2 \text{ d}$ 者为晚期透析治疗组 ($n=37$)。

1.2 方法

1.2.1 CRRT 治疗指征 ①无尿; ②对利尿剂无反应的少尿患者 (12 h 尿量 $<200 \text{ ml}$); ③高钾血症 (血钾浓度 $>6.5 \text{ mmol/L}$); ④严重代谢性酸中毒 (血 pH <7.2); ⑤容量超负荷 (尤其是对利尿剂无反应的肺水肿); ⑥术后血肌酐进行性升高 (血肌酐 $>300 \mu\text{mol/L}$); ⑦尿毒症的临床并发症 (如脑病、心包炎、神经病变)。

1.2.2 CRRT 治疗 颈内静脉或股静脉置管建立血管通路, 以连续性静脉-静脉血液滤过方式, 机器为 Prismaflex, 滤器为 M100 (膜面积 0.9 m^2), 血流量 $180 \sim 200 \text{ ml/min}$, 置换液速度 2 L/h 。抗凝方案包括无肝素、低分子肝素、枸橼酸。肾功能恢复情况定义为 90 d 存活患者肾功能恢复并脱离透析连续 2 周, 在 90 d 肾功能没有恢复的患者则认为转为慢性, 需要长期肾脏替代治疗。

1.2.3 观察指标 术前: 患者年龄、性别、是否合并高血压病、术前血肌酐值、左室射血分数值; 术中: 心肺转流术 (cardiopulmonary bypass, CBP) 时间、升主动脉阻断时间、术中红细胞输注量; 术后: 急性生理与慢性健康评分 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II、序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA)、利尿剂使用情况、血管活性药物使用情况、机械通气。利尿剂使用是指术后静脉使用速尿、托拉塞米; 血管活性药物是指术后使用包括多巴胺、多巴酚丁胺、肾上腺素、去甲肾上腺素药物; 机械通气是指术后气管插管或气管切开呼吸机辅助呼吸。

1.2.4 随访 以手术日期为随访起点, 观察患者术

后 28 d、60 d、90 d 生命状态及肾功能恢复情况。主要终点事件为 90 d 死亡率; 次要终点事件为 28 d 死亡率、60 d 死亡率、肾功能恢复情况、ICU 治疗时间、住院时间、机械通气时间。肾功能恢复情况为 90 d 存活患者肾功能恢复并脱离透析连续 2 周。CRRT 时间为患者住院期间 CRRT 治疗的总时间。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以频数和百分比表示, χ^2 检验进行比较; 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验进行比较。采用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线, Log-rank 检验比较生存曲线的差异。 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较 共纳入 83 例患者, 其中男 72 例, 女 11 例; 年龄 22~64 岁。两组之间性别、年龄、高血压合并症、左室射血分数、术中 CBP 时间、升主动脉阻断时间、红细胞输注量、术后 APACHE II 评分、SOFA 评分、血管活性药物使用及机械通气差异均无统计学意义。与晚期透析治疗组相比, 早期透析治疗组术前血肌酐值较高 ($182 \mu\text{mol/L}$ vs. $126 \mu\text{mol/L}$), 术后利尿剂使用较少 (45.65% vs. 70.27%), 两组比较有统计学差异 ($P < 0.05$), 结果见表 1。

2.2 终点事件 与晚期透析组相比, 早期透析组 90 d 死亡率降低, ICU 治疗时间较短, 两组均有统计学差异 ($P < 0.05$)。早期透析治疗组与晚期透析治疗组 28 d 死亡率、60 d 死亡率分别为 37% vs. 49% , 43% vs. 57% , 两组之间无统计学差异 ($P > 0.05$)。在 CRRT 治疗时间、肾功能恢复情况、住院时间、机械通气时间, 两组之间亦无统计学差异 ($P > 0.05$)。结果见表 2。

2.3 生存曲线 与晚期透析治疗组相比, 早期透析治疗组患者 90 d 死亡率较低 (43% vs. 68%), 差异存在统计学意义 ($P = 0.03$), 结果见图 1。

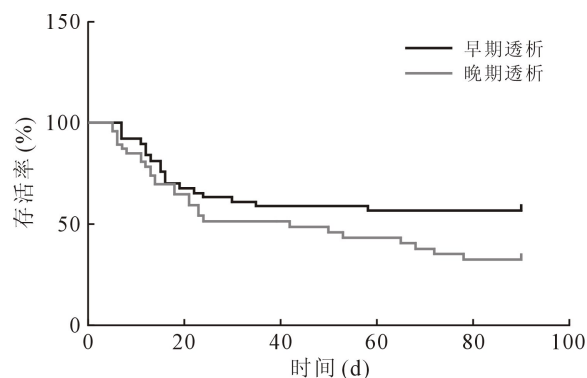


图 1 两组患者 90 d 累积生存曲线

表 1 两组患者基线资料、术中及术后资料比较

因素	早透析组 (n=46)	晚透析组 (n=37)	P 值
男性[n(%)]	41(89.13)	31(83.78)	0.475
年龄(岁)	47.13±10.69	50.00±8.83	0.193
高血压病[n(%)]	33(71.73)	31(83.78)	0.194
术前 血肌酐(μmol/L)	182.20±145.53	126.86±60.39	0.033
左室射血分数(%)	50.39±8.13	47.59±9.35	0.149
术中 CBP 时间(min)	226.15±130.55	219.49±85.86	0.790
升主动脉阻断时间(min)	93.67±53.38	96.11±35.19	0.812
红细胞输注(U)	3.84±4.29	2.39±2.88	0.083
术后 APACHE II 评分	18.11±3.27	17.38±3.43	0.325
SOFA 评分	10.00±1.93	9.70±1.68	0.463
利尿剂使用[n(%)]	21(45.65)	26(70.27)	0.024
血管活性药物[n(%)]	32(69.57)	25(67.57)	0.681
机械通气[n(%)]	41(89.13)	36(97.30)	0.153

表 2 两组患者预后比较

终点事件	早透析组 (n=46)	晚透析组 (n=37)	P 值
主要终点事件			
90 d 死亡率[n(%)]	20(43.48)	25(67.57)	0.029
次要终点事件			
28 d 死亡率[n(%)]	17(36.96)	18(48.65)	0.284
60 d 死亡率[n(%)]	20(43.48)	21(56.76)	0.229
CRRT 时间(d)	5.24±4.97	3.97±4.26	0.223
肾功能恢复[n(%)]	15(57.69)	7(58.33)	0.970
ICU 治疗时间(d)	9.76±7.30	15.32±14.16	0.023
住院时间(d)	20.26±14.59	24.05±15.26	0.252
机械通气时间(d)	4.15±4.25	4.70±3.44	0.525

3 讨 论

AKI 是主动脉夹层术后患者常见且严重的并发症之一,可能与炎症反应、血液动力学不稳定等因素相关,并且认为 AKI 的进展是患者死亡的危险因素^[6]。主动脉夹层患者常合并高血压,肾脏处于高灌注状态,而夹层常可累及肾动脉,控制性降压治疗的同时可能会减少患者肾动脉供血,导致 AKI 的发生^[7]。目前,根据 2012 年 KDIGO 指南中以血肌酐作为 AKI 的诊断标准,治疗方案通常为去除病因,维持酸碱平衡及内环境稳定等对症支持治疗,对于严重肾功能损害、高血钾、酸中毒及心功能损害者,应及时给予 CRRT。CRRT 可以缓慢持续地清除体内多余水分及毒素,可通过体外循环的方式代替肾脏

功能,已成为急重症治疗的有效方法之一^[8]。尽管随着主动脉夹层手术技术及 CRRT 技术不断成熟与完善,但术后相关 AKI 的死亡率仍较高^[5]。有研究结果显示及早开始 CRRT 治疗可改善患者肾功能^[9]。但是目前对于 CRRT 治疗介入时机尚无标准,“早”与“晚”的定义种类也有多种。Shiao 等以 ICU 至行 CRRT 时间长短分为<1 d 组,2~3 d 组,>4 d 组比较患者住院病死率间的差异,发现 2~3 d 组病死率最低^[10]。Crescenzi^[11]等的研究以尿量作为判断指标,共纳入 1 658 例患者,早期是指患者尿量<0.5 ml/(kg·h),并持续 6 h 后开始,晚期则定义为少尿持续 12 h。结果显示,早期行 CRRT 治疗对患者预

后无明显影响。Wierstra^[12]等的一篇 meta 分析纳入 36 项研究,结果显示,早期开始 CRRT 治疗并不能改善危重症 AKI 患者生存率,也不能缩短住院时间。过早治疗可能会出现各种程度的并发症导致过度治疗,增加患者死亡风险,延缓治疗更可能因延误治疗导致病情加重,肾功能损伤进行性进展,导致多器官功能衰竭。因此,寻找 CRRT 治疗的最佳时机已引起不少学者的关注。

本研究通过回顾性收集本院主动脉夹层术后出现 AKI 并接受 CRRT 治疗患者的相关资料,分析 CRRT 介入时机对患者预后的影响。结果显示,早期透析治疗组患者术前血肌酐较高,利尿剂使用率较低,有研究表明,患者术前血肌酐水平升高是影响主动脉夹层术后 AKI 发生的独立危险因素,并且可以预测术后 48 h AKI 的发生^[13]。本研究中,患者术前血肌酐升高可能更快更早出现 AKI,需要及时 CRRT 治疗,并且在早期透析治疗组中,由于 CRRT 的介入,减少了利尿剂的使用。

与晚期透析治疗组相比,早期透析治疗组 90 d 死亡率下降。一项 meta 分析显示,早期 CRRT 对患者生存有益^[14]。一项单中心随机临床试验发现,在 AKI 危重症患者中,早期透析可降低 90 d 死亡率^[15]。在这项研究中,共纳入了 231 例患者,早期组定义为诊断 AKI 2 期 8 h 内启动 CRRT 治疗,晚期组为诊断 AKI 3 期 12 h 内,或存在启动 CRRT 治疗的绝对指征,早期透析降低了 90 d 死亡率,这与笔者的研究结果相似。但是,在一项多中心随机临床试验中,共纳入 620 例在 ICU 治疗的符合 KDIGO-AKI 3 期的患者,随机分为早、晚组,随机化分配后立即接受 CRRT 治疗为早期组,出现严重的高钾血症、代谢性酸中毒、肺水肿、氮质血症、少尿超过 72 h 中任何一种情况后开始启动 CRRT 治疗为晚期组,60 d 死亡率在两组之间无统计学差异,在 CRRT 治疗时间、ICU 治疗时间、住院时间均无统计学差异^[16]。Bagshaw 等的研究纳入 100 例重症 AKI 的患者,发生 AKI 12 h 内行 CRRT 治疗的为早期组,12 h 后的为标准组,研究发现,标准组在 7 d 的观察期内有部分患者肾功能逐渐恢复而无需 CRRT^[17]。在本研究中,早期透析组 90 d 死亡率较晚期透析组明显降低,虽然早期透析组 28 d 死亡率、60 d 死亡率较晚期透析组低,但两组之间无统计学差异。近年来,随着 CRRT 治疗的广泛开展,因肾脏原因导致死亡的病例显著减少,主动脉夹层术后发生 AKI 患者的近期预后主要与术后是否发生低血压、心包积液、并发意识障碍等有关^[18-19]。所以两组之间 28 d 死亡率、60 d

死亡率无统计学差异。而心脏术后发生 AKI 可能增加患者远期死亡风险,且与 AKI 严重程度正相关,即使患者的肾功能完全恢复,这种风险依然存在。因此笔者认为,患者近期死亡原因主要与原发病的严重程度及心脑血管并发症相关,早期行 CRRT 治疗可以更好的维持水、电解质、酸碱平衡,有效清除毒素及炎性介质,减少这些因素的器官损伤,可降低患者 90 d 死亡风险。

在本研究中,主动脉夹层术后发生 AKI 并行 CRRT 治疗患者死亡率约 50%,这与其他研究的结论一致^[20]。早期透析组患者肾功能恢复率为 57%,晚期组为 59%,两组之间无统计学差异,可能与笔者的研究样本量较小有关,在本研究肾功能恢复情况为 90 d 存活患者肾功能恢复并脱离透析连续 2 周。近年来有学者认为即使 AKI 后肾功能完全恢复,其远期发生终末期肾病等风险增加。与晚期透析治疗组相比,早期透析治疗组 ICU 治疗时间较短,存在统计学差异($P < 0.05$)。早期治疗组在 CRRT 治疗时间、住院时间、机械通气时间更短,即使两组之间虽无统计学差异,笔者考虑可能与早期 CRRT 治疗可清除患者体内炎性介质及毒素水平,减轻其对器官的损伤有关。关于主动脉夹层术后 AKI 患者超过 90 d 远期预后死亡率及肾功能恢复情况,有待于进一步的研究证实。

本研究通过回顾性分析患者临床资料,为主动脉夹层术后 AKI 患者行 CRRT 治疗决策寻求客观证据,为临床医师提供数据支持。本研究不足之处在于为单中心回顾性研究,存在临床资料不完善及某些程度的选择性偏倚。这些问题需在未来多中心前瞻性研究中进一步改善,对研究结果进行进一步验证。

参考文献:

- [1] Nota H, Asai T, Suzuki T, *et al*. Risk factors for acute kidney injury in aortic arch surgery with selective cerebral perfusion and mild hypothermic lower body circulatory arrest[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 19(6): 955-961.
- [2] Hobson CE, Yavas S, Segal MS, *et al*. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery[J]. *Circulation*, 2009, 119(8): 2444-2453.
- [3] Elmistekawy EM, Rubens FD. Deep hypothermic circulatory arrest: alternative strategies for cerebral perfusion. a review article [J]. *Perfusion*, 2011, 26 Suppl 1: 27-34.
- [4] Stafford-Smith M, Shaw A, Swaminathan M. Cardiac surgery and acute kidney injury: emerging concepts[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2009, 15(6): 498-502.
- [5] Vives M, Wijeyesundera D, Marczin N, *et al*. Cardiac surgery-associated acute kidney injury[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*,

- 2014, 18(5): 637-645.
- [6] Mariscalco G, Lorusso R, Dominici C, *et al*. Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92(4): 1539-1547.
- [7] Di Eusano M, Di Bartolomeo R. The Sun procedure—a new paradigm of treatment in DeBakey type 1 acute aortic dissection[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2013, 2(5): 629-630.
- [8] Sun Z, Ye H, Shen X, *et al*. Continuous venovenous hemofiltration versus extended daily hemofiltration in patients with septic acute kidney injury: a retrospective cohort study[J]. *Crit Care*, 2014, 18(2): R70.
- [9] Garcia-Fernandez N, Perez-Valdivieso JR, Bes-Rastrollo M, *et al*. Timing of renal replacement therapy after cardiac surgery: a retrospective multicenter spanish cohort study[J]. *Blood Purif*, 2011, 32(2): 104-111.
- [10] Shiao CC, Ko WJ, Wu VC, *et al*. U-curve association between timing of renal replacement therapy initiation and in-hospital mortality in postoperative acute kidney injury[J]. *PloS one*, 2012, 7(8): e42952.
- [11] Crescenzi G, Torracca L, Pierri MD, *et al*. 'Early' and 'late' timing for renal replacement therapy in acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective, interventional, controlled, single-centre trial[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2015, 20(5): 616-621.
- [12] Wierstra BT, Kadri S, Alomar S, *et al*. The impact of "early" versus "late" initiation of renal replacement therapy in critical care patients with acute kidney injury: a systematic review and evidence synthesis[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 122.
- [13] Zhao H, Pan X, Gong Z, *et al*. Risk factors for acute kidney injury in overweight patients with acute type a aortic dissection: a retrospective study[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(8): 1385-1390.
- [14] Fayad AH, Buamscha DG, Ciapponi A. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 12: CD010612.
- [15] Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, *et al*. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(20): 2190-2199.
- [16] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, *et al*. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(2): 122-133.
- [17] Smith OM, Wald R, Adhikari NK, *et al*. Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARTR-AKI): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2013, 14: 320.
- [18] Zhang J, Jiang Y, Gao C, *et al*. Risk factors for hospital death in patients with acute aortic dissection[J]. *Heart Lung Circ*, 2015, 24(4): 348-353.
- [19] Zhao L, Chai Y, Li Z. Clinical features and prognosis of patients with acute aortic dissection in china[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(2): 823-829.
- [20] Ortega-Loubon C, Fernandez-Molina M, Carrascal-Hinojal Y, *et al*. Cardiac surgery-associated acute kidney injury[J]. *Ann Card Anaesth*, 2016, 19(4): 687-698.

(收稿日期:2018-12-13)

(修订日期:2019-03-22)

(上接第 282 页)

- [1] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, *et al*. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis the task force for the management of infective endocarditis of the european society of cardiology (ESC) endorsed by: european association for cardiothoracic surgery (EACTS), the european association of nuclear medicine (EANM) [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(44): 3075-3128.
- [2] AATS Surgical Treatment of Infective Endocarditis Consensus Guidelines Writing Committee Chairs, Pettersson GB, Coselli JS, *et al*. 2016 The american association for thoracic surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis: executive summary [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 153(6): 1241-1258.
- [3] 张拓伟. 先天性心脏病合并心内膜炎的临床治疗及预后分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2016, 44(8): 45-47.
- [4] 陈星伟, 刘亚欣, 于欢, 等. 阜外医院感染性心内膜炎 300 例临床特征分析[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(11): 1102-1107.
- [5] 盛继红, 杨胜生, 曾志勇, 等. 零平衡超滤技术在重症心脏瓣膜置换术中的应用[J]. *福建医药杂志*, 2010, 32(4): 1-2.
- [6] 陈朝阳, 叶仕新, 杨胜生, 等. 乌司他丁在成人重症心脏瓣膜置换术中的应用[J]. *吉林医学*, 2016, 37(9): 2239-2240.
- [7] 秦龙, 赵李克, 宋卫东, 等. 乌司他丁联合东莨菪碱对急性呼吸窘迫综合征患者炎症因子及免疫功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(5): 474-477.

(收稿日期: 2019-06-06)

(修订日期:2019-07-08)

· 病例报告 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.05.10

体外膜氧合支持下肝素诱导的血小板减少症 2 例

司少魁, 磨国鑫, 闫 鹏, 解立新

[关键词]: 体外膜氧合; 肝素; 血小板减少症; 血栓形成

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Heparin; Thrombocytopenia; Thrombogenesis

近期本科在体外膜氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 技术支持下进行呼吸支持救治 2 例重症肺炎患者, 使用肝素抗凝治疗中出现肝素诱导的血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT), 现报告如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 例 1, 男, 77 岁。因间断发热 25 d, 胸闷、气短 21 d, 加重 3 d, 于 2018 年 10 月 29 日入院。保定市中心医院查胸部 CT 示右肺大片间质性肺炎, 右侧胸腔积液; 考虑“重症肺炎, 肺栓塞不排除”, 给予无创通气、抗感染、抗凝 (那曲肝素 6 150 IU/次, q12 h)。10 月 19 日复查胸部增强 CT+血管重建示: 右肺病变加重、肺栓塞。改为万古霉素+莫西沙星抗感染, 利伐沙班抗凝。10 月 27 日再次加重, 痰中带血, 停用抗凝药, 10 月 29 日转入本院急诊科查胸部 CT 示右肺大面积间质性改变。给予气管插管+有创通气后查血气分析: 氧分压 (PO_2) 52 mm Hg。呼吸科会诊后, 急诊行静脉-静脉 (veno-venous, V-V) ECMO 辅助。抗凝: 肝素钠 6 250 IU 静脉泵入, 根据活化部分凝血酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 调整泵速, 并转入呼吸科监护室。入呼监后查血小板计数 $150 \times 10^9/L$; 心脏彩超: 双房大, 节段性室壁运动异常; 心电图: 心房颤动伴快速心室率, 异常 Q 波。治疗上持续给予 V-V ECMO、有创通气 (保护性肺通气), 间断持续肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT), 同时仍原方案抗凝。11 月 1 日患者双手、双足皮肤淤紫、发黑 (图 1), 血小板由 $150 \times 10^9/L$ 降至 $60 \times 10^9/L$, 考虑 HIT, 停用肝素钠, 改为阿加曲

班、磺达肝癸钠; 11 月 6 日患者氧合改善, 撤离 ECMO, 继续有创通气。期间患者双手、双足逐渐皮肤坏死、结痂 (图 1)。11 月 9 日行血管超声示右侧股浅静脉、肌间静脉、左侧胫后静脉、右侧锁骨下静脉、腋静脉及下腔静脉可见血栓形成。继续阿加曲班抗凝, 请创面中心会诊处理皮肤损害, 同时明确有四肢远端坏疽。11 月 16、19 日行床旁血浆置换。11 月 19 日家属办理自动出院。



图 1 手指淤紫、发黑, 双足皮肤坏死、结痂

例 2, 女, 47 岁, 因呼吸困难、憋气 5 d 入院。患者于 2019 年 2 月 13 日受凉后出现呼吸困难进行性加重, 胸部 CT 示双肺弥漫絮状磨玻璃影, 急来本院就诊, 路途中发热、神志模糊, 急查感染指标明显升高, 伴重度低氧血症, 本院急诊科给予气管插管、有创通气、泰能抗感染等治疗。2 月 19 日复查胸部 CT: 双肺弥漫絮状磨玻璃影伴大面积实变。及时给予 V-V ECMO 治疗后转入本科。入科查血小板 $135 \times 10^9/L$; 甲流 RNA 阳性。给予抗感染、输血、激素治疗, 继续 V-V ECMO 及呼吸机辅助呼吸, 同时 CRRT、气管镜检查及吸痰。鉴于患者行 ECMO、CRRT, 故治疗开始后即抗凝 (肝素钠 6 250 IU 静脉泵入, 根据 APTT 调整泵速), 2 月 21 日 04:00 左右出现全身皮肤花斑 (图 2), 急查血小板 $90 \times 10^9/L$, 考虑 HIT, 调整抗凝药为阿加曲班, 以后皮肤花斑

作者单位: 721004 宝鸡, 联勤保障部队 987 医院呼吸科 (司少魁); 100085 北京, 解放军总医院第一医学中心呼吸科 (磨国鑫、闫 鹏、解立新)

通讯作者: 磨国鑫, Email: ted_momo@aliyun.com

消失,血管彩超未发现血栓形成,2月21日22:00复查血小板 $103 \times 10^9/L$ 。经上述治疗后,3月2日停用 ECMO,3月4日拔除气管插管,改为间断高流量及无创通气,2019年3月27日出院。



图2 上身、下肢皮肤花斑

2 结果

例1患者经肝素抗凝行 V-V ECMO 治疗后,患者虽然肺部情况逐步稳定,但最终四肢局部缺血坏死加重,患者家属选择自动出院后死于当地医院。

例2患者肝素钠抗凝 V-V ECMO 后出现皮肤花斑,及时诊断、调整抗凝,未出现危及生命血栓形成,肺炎控制后成功脱离 ECMO 辅助,病情好转出院。

3 讨论

HIT 是由肝素类药物引起的一种以血小板减少为特征的并发症。若同时有血栓形成,则称为 HIT 和肝素诱导的血栓形成 (heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis, HITT)。临床研究发现,约 1%~5% 接受肝素治疗的患者会在应用肝素后 5~6 d 出现 HIT^[1]。HIT 可分为两型, I 型典型表现是在使用肝素治疗后的前 2 天内出现血小板计数的下降。发生率为 10%~30%^[2], 其机制是由于肝素与血小板直接相互作用,使其聚集活化,最终导致血栓形成^[3]。II 型是由于免疫介导异常所致,机制是肝素作用后,体内血小板被激活,释放出血小板因子 4 (platelet factor 4, PF4), 肝素与 PF4 结合能刺激机体产生 PF4/肝素抗体。该抗体使血小板活化,形成血小板微粒,机体处于高凝状态,最终导致血小板减少和继发血栓^[4]。根据 HIT 分型标准,例 1 符合 II 型,例 2 考虑 I 型。

HIT 临床特点和实验室检查如下:①急性全身

反应:少数患者在静脉注射肝素 30 min 后出现,表现为肌肉僵硬、发热、寒战、大汗、心动过速、高血压、皮肤花斑、呼吸困难甚至心跳呼吸骤停等。个别患者发生全身过敏反应,严重者出现低血压和喉头水肿等^[5]。②血小板减少,是最主要的临床表现,可发生在 85%~90% 的患者,24 h 内血小板计数下降至其基线值的 50% 以上,且最低血小板计数一般 $\geq 20 \times 10^9/L$ ^[6]。③血栓形成,可达 25%,常见深静脉血栓形成和/或肺栓塞 (占 HIT 患者的 17%~55%) 等,约有 5%~10% 患者死于 HIT 血栓形成相关并发症^[7];其他还可见到静脉坏疽等。④出血, HIT 导致的出血较少见^[8]。实验室检查主要检测血小板抗体或血小板功能,其中¹⁴C 血清素释放试验敏感性和特异性最高,被认为是诊断 HIT 的金标准^[9]。

目前,国际上对 HIT 的诊断思路是,在 4T's 评分和血小板数量动态监测基础上,联合 HIT 抗体检查和 (或) 血小板功能试验进行排除诊断和确诊^[10]。4T's 评分是由血小板减少的数量及时间特征、血栓形成类型,及是否有其他导致血小板减少的原因四个要素构成,四项评分相加,其预测可能性 ≤ 3 分为低度、4~5 分为中度、6~8 分为高度临床可能^[11]。

临床医生一旦怀疑 HIT 发生,应立即停用肝素类药物,给予替代抗凝剂。HIT 治疗分为初始治疗和维持治疗。初始治疗主要是比伐芦定、阿加曲班和磺达肝癸钠。维持治疗多以华法林替代,个别情况下 (如孕妇) 可使用磺达肝癸钠^[5]。有多个小样本研究探讨新型口服抗凝药作为 HIT 的初始抗凝治疗和 (或) 维持用药^[12]。

ECMO 支持过程中为预防管路及体内血栓形成,通常给予一定量的外源性抗凝剂抑制血小板和凝血系统,同时允许足够的凝血活动防止出血,以达到预期临床效果^[13];目前理想的且经验较多的抗凝剂仍然是肝素。虽体外生命支持组织的指南认为,ECMO 患者使用肝素抗凝时 HIT 的发生率极低^[14],但近年来的文献仍时有报道给予 ECMO 支持患者肝素抗凝时出现 HIT,且较普通心外术后患者, HIT 发病率更高^[13]。在 ECMO 支持第 1~4 d 需密切观察患者症状、体征及血小板数量的变化,一旦高度怀疑或确诊 HIT,应立即停用肝素,包括低分子肝素,尽早使用非肝素类抗凝药物,如比伐芦定、阿加曲班、达那帕罗等凝血酶抑制剂 (direct thrombin inhibitor, DTIs) 替代治疗。DTIs 是一种新型的抗凝剂,其药效动力学更容易预测,此外,DTIs 可以抑制血凝块结合于游离的凝血酶,提高抗凝效率^[15]。

本科这两例患者给予肝素钠抗凝后出现 HIT,

均表现为血小板减少,但例 1 出现血栓形成及静脉性坏疽,达到 8 分,为高度可能,例 2 出现皮肤花斑,4T's 评分为 4 分,中度可能。两例诊断后均立即停用肝素,改抗凝药为阿加曲班,但例 1 发现较晚,出现肢体坏疽严重,提示 HIT 隐匿性强、危害性大、病情复杂,虽给予血浆置换、肾脏替代等治疗仍导致严重后果。例 2 使用肝素不足 24 h 即出现血小板减少、皮肤花斑,因对 HIT 有足够了解且发现及时,调整抗凝治疗后,临床表现很快消失,未造成机体损伤。此外,值得注意的是:病例 2 中,患者在撤换肝素后曾使用 CRRT 连接 ECMO 治疗,过程中患者再次出现双下肢花斑,笔者考虑虽然应用了无肝素的 CRRT,但血液净化治疗管路存在肝素涂层,可能是再次诱发出 HIT 表现的原因,因此提醒大家在应用相关操作材料时,应选择无肝素涂层的材料为好。

总结这两个病例,对 HIT 需早发现并诊断、早停用肝素、早给予非肝素类抗凝药替代治疗,以减少 HIT 相关抗体的产生及 HIT 的发生。但需提高对 HIT 警惕及认知,了解 HIT 的症状、体征、化验检查异常,尤其在 ECMO 辅助期间进行肝素抗凝时,需给予适当抗凝,确保合理用药。用药期间需密切观察患者症状、体征(皮肤花斑等),监测凝血功能、血小板数量及功能动态变化,尤其前 3 天需及时认真发现并评估任何可疑 HIT 的线索。一旦疑诊 HIT 需立即调整抗凝治疗,使用非肝素类抗凝药,并继续密切监测血小板计数及凝血功能变化,完善血管彩超等检查化验,为治疗提供证据。同时嘱患者卧床,减少活动、有创诊疗,避免造成出血,如有皮肤瘀斑瘀点、鼻出血、牙龈出血、黑便等症状时应及时处理,以尽可能减少严重出血、血栓等危及生命并发症发生,从而提高患者生存率,改善生命质量;同时积累经验,提高进行 ECMO 辅助期间的抗凝治疗水平及发生 HIT 后诊治水平。

参考文献:

- [1] Abouchakra L, Khabbaz Z, Ahouassi S, *et al*. Rivaroxaban for treatment of heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery: A case report[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 150(2): e19-e20.
- [2] Nazli Y, Colak N, Demircelik B, *et al*. A fatal complication after repair of post-infarction ventricular septal rupture; heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis[J]. Cardiovasc J Afr, 2015, 26(3): e11-e15.
- [3] Padmanabhan A, Jones CG, Curtis BR, *et al*. A novel PF4-dependent platelet activation assay identifies patients likely to have Heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis [J]. Chest, 2016, 150(3): 506-515.
- [4] Rollin J, Pouplard C, Gruel Y. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia: focus on FCγ receptors[J]. Thromb Haemost, 2016, 116(5): 799-805.
- [5] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,《中华医学杂志》编辑委员会. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017)[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(6): 408-417.
- [6] Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, *et al*. Heparin-induced thrombocytopenia: a comprehensive clinical review[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(21): 2519-2532.
- [7] Warkentin TE, Sheppard JA, Chu FV, *et al*. Plasma exchange to remove HIT antibodies: dissociation between enzyme-immunoassay and platelet activation test reactivities [J]. Blood, 2015, 125(1): 195-198.
- [8] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, *et al*. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e495S-e530S.
- [9] 孙家兴,胡海燕,陈丽丽,等.肝素诱导的肺栓塞患者血小板减少一例并文献复习及指南解读[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(19): 8720-8724.
- [10] Crowther M, Cook D, Guyatt G, *et al*. Heparin-induced thrombocytopenia in the critically ill: interpreting the 4Ts test in a randomized trial[J]. J Crit Care, 2014, 29(3): e7-e15.
- [11] Bryant A, Low J, Austin S, *et al*. Timely diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia in a frequent request, low incidence single centre using clinical 4T's score and particle gel immunoassay[J]. Br J Haematol, 2008, 143(5): 721-726.
- [12] Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, *et al*. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(6): 1206-1210.
- [13] 侯晓彤. 体外膜氧合抗凝管理现状. 体外生命支持理论与实践 2017, 2017, 6(2): 33.
- [14] Werho DK, Pasquali SK, Yu S, *et al*. Hemorrhagic complications in pediatric cardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation: an analysis of the extracorporeal life support organization registry[J]. Pediatr Crit Care Med, 2015, 16(3): 276-288.
- [15] Zavyalova E, Ustinov N, Golovin A, *et al*. G-quadruplex aptamers to human thrombin versus other direct thrombin inhibitors: the focus on mechanism of action and drug efficiency as anticoagulants [J]. Curr Med Chem, 2016, 23(21): 2230-2244.

(收稿日期: 2019-06-10)

(修订日期: 2019-07-15)

· 病例报告 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.05.11

Bentall 术后主动脉根部假性动脉瘤合并漏斗胸 1 例

张步升, 孔 烨, 赵乃时

[关键词]: 马凡综合征; Bentall 术; 假性动脉瘤; 漏斗胸

[Key words]: Marfan syndrome; Bentall operation; Pseudoaneurysm; funnel chest

1 资料与方法

1.1 临床资料 患者, 男性, 31 岁, 7 年前因“马凡综合征, 主动脉根部瘤, 心包填塞”在外院急诊行 Bentall 术, 当时术中见主动脉根部直径约 8.0 cm, 窦部靠近上腔静脉处可见出血点, 心包积血约 500 ml, 取 23# 圣犹达带瓣管道置换主动脉根部, 左、右冠状动脉开口移植于人工血管, 因主动脉根部吻合口渗血, 用自体主动脉壁包裹主动脉根部。术后 3 个月时曾在当地医院复查, 患者心功能 I 级, 之后未定期随访。3 个月前, 患者因“肺部感染”在当地医院行胸部 CT 检查, 怀疑主动脉根部假性动脉瘤, 为行手术治疗而来本院。

1.2 入院查体 脉搏 80 次/分, 血压 120/70 mm Hg, 漏斗胸(图 1A), 胸骨左缘第 3、4 肋间可闻及 III/VI 级收缩期杂音, 股动脉枪击音阴性。心电图: 窦性心律, 左心室高电压, P 波正负双向。心脏彩超提示: 各房室大小基本正常, 左心房局部受压明显, 升主动脉左后壁可见左冠状动脉开口, 其与主动脉左后方一 7.5 cm×9.0 cm 囊性结构相通, 交通口约 4 mm, 该囊性结构内可见云雾状回声及附壁低回声, 彩色多普勒示交通口处低速血流信号。胸部增强 CT 提示: 主动脉根部心房上可见一类圆形囊性肿块影, 大小约 8.9 cm×7.8 cm, 内见造影剂, 内膜增厚, 局部与主动脉相通, 主动脉受压明显(图 1B 和 1C)。诊断: 马凡综合征, Bentall 术后, 主动脉根部假性动脉瘤, 漏斗胸。

1.3 手术方法 手术在全身麻醉、浅低温体外循环下进行。因患者合并严重的漏斗胸, 心脏受压向左侧移位, 胸骨后紧贴假性动脉瘤及右心房, 为避免开胸过程中大出血, 首先经左侧股动静脉插管, 开始体外循环。摆动锯纵劈胸骨, 仔细解剖纵膈内粘连组

织, 显露升主动脉及瘤体。阻断升主动脉, 顺灌联合逆灌冷含血心脏停搏液, 纵行切开升主动脉处人工血管及瘤体, 探查见假性动脉瘤大小约 9 cm×8 cm, 环绕人工血管右后方, 瘤腔内可见厚薄不等的陈旧附壁血栓, 最厚处约 1.0 cm, 人工血管受压, 局部管腔呈椭圆形, 右冠状动脉吻合口处无异常, 左冠状动脉吻合口与人工血管分离约 2.0 cm, 主动脉和瘤体通过该瘘口相通(图 1D), 主动脉瓣及瓣周无异常。仔细清除瘤体内陈旧血栓组织, 裁剪直径约 2.0 cm 佰仁思牛心包补片, 修补左冠状动脉瘘口, 并旷置假性动脉瘤壁。

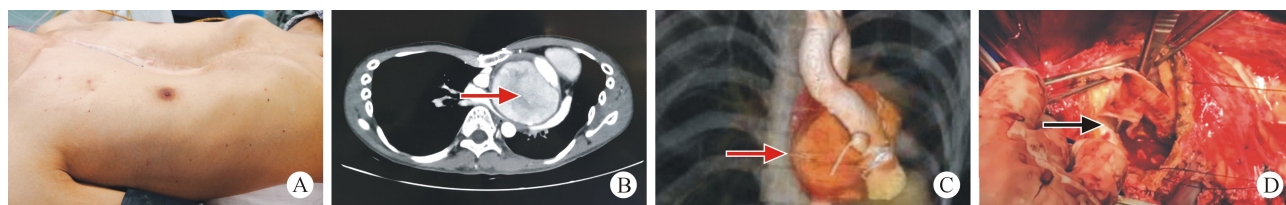
2 结果

开放循环后心脏自动复跳, 顺利脱机, 术后一周痊愈出院。随访 6 个月, 患者心功能 I 级, 胸部增强 CT 未见假性动脉瘤复发。

3 讨论

主动脉假性动脉瘤的发病率很低, 国内外均仅有少数病例报道, 其特点为瘤壁无主动脉全层结构, 只有外膜或部分中层形成, 或为纤维结缔组织覆盖, 有破口与主动脉相通, 多数瘤体内有血栓形成。病因包括创伤、感染、医源性因素等。患者多数以活动后胸痛、胸闷、气短等症状就诊, 有时伴有低热、咳嗽等。X 线胸片可提示上纵膈增宽, 但缺少特异性, 心脏彩超和胸部增强 CT 可明确诊断^[1]。

主动脉假性动脉瘤如不及时手术治疗, 存在瘤体破裂、心脏或主动脉受瘤体压迫等风险, 因此一经诊断, 应尽早手术。本例患者假性动脉瘤发生于 Bentall 术后 7 年, 可能与马凡综合征动脉中层囊性坏死的发展、冠状动脉吻合口长期血流冲击等相关。因患者合并严重的漏斗胸畸形, 胸骨塌陷, 紧贴瘤体及右心房, 并导致心脏向左移位, 这样增加了开胸游离及术中显露的难度。首先经股动静脉插管, 开始体外循环后再劈开胸骨, 这样即使开胸过程中右房



注:A:胸廓呈漏斗胸畸形;B:CT 断面显示巨大的假性动脉瘤(红色箭头),升主动脉受压成椭圆形;C:三维重建显示假性动脉瘤与主动脉的位置关系(红色箭头);D:术者镊子自升主动脉内通过左冠状动脉瘘口(黑色箭头)进入假性动脉瘤腔内。

图1 Bentall 术后假性动脉瘤术前和术中以及影像照片

或瘤体破裂,也可以安全、有效的控制。该患者瘤体主要位于主动脉侧后方,比较容易显露主动脉进行阻断,所以采用浅低温常规体外循环方法即可,否则可能需要深低温停循环技术。通过升主动脉及瘤体纵切口,探查冠状动脉开口及主动脉瓣,如有病变,一并处理。冠状动脉吻合口瘘可采用直接修补、补片修补、人工血管置换等手术方式^[2-4],本例患者因瘘口较大,直接修补局部张力高,有再次吻合口瘘发生可能,所以采用牛心包片修补的方法。目前已随访 6 个月,患者心功能 I 级,无假性动脉瘤复发,获得满意的临床效果。

参考文献:

[1] Manenti A, Zizzo M, Fedeli C, *et al*. Coronary artery pseudoan-

eurysm after bentall procedure[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(4): 1409.

[2] Karatas MB, Tuygun AK, Gungor B, *et al*. A late sequela of the david procedure: left main coronary artery compression and myocardial infarction due to pseudoaneurysm formation[J]. *Tex Heart Inst J*, 2016, 43(1): 49-51.

[3] Ibe R, Bahktiari N, Davidson C, *et al*. Large aortic pseudoaneurysm, from left coronary ostium, with aortopulmonary fistula 10 years after aortic root replacement for type a aortic dissection[J]. *Circulation*, 2011, 123(18): e580-e582.

[4] Fukunaga N, Shomura Y, Nasu M, *et al*. Aortic pseudoaneurysm detected on external jugular venous distention following a bentall procedure 10 years previously [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 11(5): 673-674.

(收稿日期:2018-09-23)

(修订日期:2018-11-22)

(上接第 274 页)

[4] Norris MJ, Parmley T. Mesenchymal tumors of the uterus. V. intravenous leiomyomatosis. a clinical and pathologic study of 14 cases[J]. *Cancer*, 2010, 36(6): 2164-2178.

[5] Wu H, Zhang H, Wang S, *et al*. Multimodality imaging of benign or malignant tumors in the vena cava and its main branches [J]. *Clin Imaging*, 2017, 43: 50-59.

[6] 马国涛,苗齐,刘兴荣,等. 右侧心腔受累的静脉内平滑肌瘤病的外科治疗策略[J]. *中国医学科学院学报*, 2016,38(4): 438-443.

[7] Doyle MP, Li A, Villanueva CI, *et al*. Treatment of intravenous leiomyomatosis with cardiac extension following incomplete resection[J]. *Int J Vasc Med*, 2015, 2015: 756141.

[8] Ma G, Miao Q, Liu X, *et al*. Different surgical strategies of patients with intravenous leiomyomatosis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(37): e4902.

[9] Pesi B, Moraldi L, Antonuzzo L, *et al*. Single-stage operation using hypothermic circulatory arrest to remove uterine intravenous leiomyomatosis extended to the vena cava and right atrium[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 129(1): 87-88.

[10] Sheng Y. FT12. one-stage or two-stage surgical resection? treatment experience of intravenous leiomyomatosis extending to the heart in 18 cases[J]. *J Vasc Surg*, 2015, 61(6): 18S.

[11] 刘方方,贺其志,朱慧庭. 子宫静脉内平滑肌瘤病病理特征[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2018,39(2):96-99.

[12] Li YQ, Yin XP, Xu ZW. Orthostatic hypotension and right heart failure as the initial manifestation of intravenous leiomyomatosis [J]. *Cardiol Young*, 2016, 26(3):586-588.

(收稿日期:2019-04-02)

(修订日期:2019-05-09)

· 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.05.12

兔心肺转流模型中乙醛脱氢酶 2 活化的心肌保护研究

邹丽华, 刘晋萍, 张 浩, 童媛媛, 唐 跃

[摘要]:目的 有毒醛的堆积可产生心血管毒性,乙醛脱氢酶 2 (ALDH2)可有效清除醛类物质,本研究旨在兔心肺转流(CPB)模型中探索 ALDH2 活化的心肌保护作用。**方法** 21 只新西兰白兔随机分为三组:CPB 不停跳组(C 组)、停跳组(CA 组)、停跳+Alda-1 组(CAA 组),Alda-1 为 ALDH2 特异性激动剂,另随机选取 21 只作为供血兔。右腋动脉插管及右房插管建立 CPB 模型,主动脉阻断 120 min 后开放,生命体征平稳后停机,恢复心肌灌注 120 min 测定心功能并取左室心肌组织,测定 ALDH2 的含量及活性、4-羟基壬烯醛(4-HNE)含量、丙二醛(MDA)含量、氧化型与还原型谷胱甘肽比值(GSH/GSSG)、蛋白羰基含量,检测不同时点血气及血清肌酸磷酸激酶同工酶(CKMB)值。**结果** 各组间 ALDH2 含量无明显差异,CAA 组与 CA 组相比 ALDH2 活性明显增加($P < 0.001$),4-HNE、MDA 含量在 CA 组较 C 组增加(4-HNE: $P < 0.001$, MDA: $P = 0.001$),CAA 组较 CA 组明显下降(4-HNE: $P = 0.013$, MDA: $P < 0.001$)。CAA 组较 CA 组心肌蛋白羰基水平、血清 CKMB 明显降低, GSH/GSSG 生成增加($P < 0.05$),CAA 组左室压力形成最大速率较 CA 组明显升高($P = 0.040$),但三组间左室舒张末压、左室收缩末压、左室压力形成最小速率无统计学差异。**结论** CPB 期间 ALDH2 活化可加强有毒醛清除,增强心肌抗氧化损伤能力,减轻心肌的氧化应激,改善心肌收缩功能。

[关键词]: 心肺转流;心肌保护;模型;缺血再灌注;乙醛脱氢酶 2;兔

Myocardial protection through aldehyde dehydrogenase 2 activation during rabbit cardiopulmonary bypass

Zou Lihua, Liu Jinping, Zhang Hao, Tong Yuanyuan, Tang Yue

*Department of Extracorporeal Circulation and Cardiovascular Surgery, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China**Corresponding author: Liu Jinping, Email: jinpjfw@hotmail.com*

[Abstract]: Objective Toxic aldehyde is related to myocardial injury, which could be eliminated by mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2). Our study was proposed to demonstrate myocardial protective effect by ALDH2 activation during cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** Twenty-one New Zealand white rabbits were randomly divided into cardiopulmonary bypass group (C group), cardioplegic arrest group (CA group), cardioplegic arrest and Alda-1 group (CAA group). Another 21 rabbits were sacrificed as blood donors. Alda-1 is a special activator of ALDH2. Animals in group C were treated with normothermic CPB without cardiac arrest, animals in groups CA and CAA were treated with CPB, during which the heart underwent 120 min of global ischemia and 120 min of reperfusion. Both ALDH2 level and activity were determined, as well as aldehydes (4-HNE and MDA), glutathione/oxidized glutathione ratios (GSH/GSSG), protein carbonyl, creatine kinase MB (CKMB), and cardiac function. **Results** Administration of Alda-1 increased ALDH2 activity, increased GSH/GSSG, but decreased 4-hydroxynonenal and malondialdehyde (all $P < 0.05$). Increased ALDH2 activity attenuated the elevation of CKMB and protein carbonyl. Dp/dt_{max} was increased in CAA group compared with CA group ($P = 0.040$). There was no significant difference in LVEDP, LVESP, and dp/dt_{min} among three groups. **Conclusion** ALDH2 activation protects heart from I/R injury during CPB by elimination of toxic aldehydes and alleviation of oxidative stress, subsequently improve its contractive function.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Model; Myocardial protection; Ischemia and reperfusion; Aldehyde dehydrogenase-2; Rabbit

基金项目: 国家自然科学基金(81670375);院所青年基金(2017-YQN-11)

作者单位: 100070 北京,首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科(邹丽华);100037 北京,北京协和医学院,中国医学科学院,阜外心血管病医院体外循环科(邹丽华、刘晋萍、童媛媛),心脏外科(张 浩、唐 跃)

通讯作者: 刘晋萍,Email: jinpjfw@hotmail.com

缺血再灌注期间产生的大量活性氧 (reactive oxygen, ROS) 使得心肌细胞中不饱和脂肪酸氧化, 生成有毒的醛类物质, 包括 4-羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal, 4-HNE) 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA), 有毒醛类可与蛋白、DNA 形成加合产物而影响其功能。研究证实有毒醛类与心衰、心律失常、缺血性心脏病的发生显著相关^[1]。缺血期间毒性醛类 4-HNE、MDA 的堆积可导致心肌氧化/抗氧化系统的失衡^[2]。乙醛脱氢酶 2 (aldehyde dehydrogenase, ALDH2) 是醛类物质氧化的关键酶, 其将 4-HNE 末端的醛基催化形成无活性的 4-羟基-2-乙酸 (4-hydroxynon-2-enoic acid, 4-HNA)^[3], 进而达到解毒作用。心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 期间, 降温及缺血可能影响 ALDH2 活性。大鼠 Langendorff 模型中证实, ALDH2 特异性激动剂 Alda-1 可使其在低温及缺血再灌注期间活性增加^[2], CPB 期间机体复杂的内源性代偿机制以及多器官相互作用, ALDH2 活化的心肌保护效果有待证实。本研究基于离体实验, 利用兔 CPB 模型探索 ALDH2 活化在心肌保护中的作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 实验耗材及试剂 膜式氧合器 (Terumo baby Fx05, 日本 Terumo 公司), 双头滚压泵 (德国 Stöckert 公司), 气管导管 (美国 Covidien 公司), HTK 液 (批号: 1208621, 德国 kohler 化学制药公司), 20 G 中心静脉导管 (中国深圳益必达公司)。Alda-1 (25 mg, 美国 Sigma 公司), 为 ALDH2 特异性激动剂, 经心肌灌注旁路给药, 剂量为 8 mg/kg^[4]。

1.2 实验动物及分组 新西兰白兔 15~20 周龄, 体重 2~3.5 kg, 经动物伦理委员会批准 (2013-4-150-GZR), 由阜外医院动物实验中心提供。21 只新西兰白兔随机分 CPB 不停跳组 (C 组, n=7)、停跳组 (CA 组, n=7)、Alda-1 组 (CAA 组, n=7)。另 21 只新西兰白兔作为供血兔, 用作 CPB 管路预充, 尽管新西兰兔存在血型, 但抗原性较弱, 因此同一品种的兔血不会发生溶血反应^[5]。所有动物术前禁食 6 h, 禁饮 2 h。

1.3 建立新西兰兔 CPB 模型 新西兰兔入室称重, 耳缘静脉置管开放静脉通路, 2.5% 戊巴比妥钠 3~4 ml 进行麻醉诱导后, 经口气管插管 (3.5 #) 行机械通气, 设定氧浓度 35%, 通气量 1 L/min, 潮气量约 35~40 ml、呼吸频率 30~35 次/min、吸呼比 1:1.5。切开右腹股沟, 右股动脉 22 G 套管针穿刺置管持续监测动脉血压, 监测心电图 (electrocardio-

graphy, ECG)、心率。16 G 套管针置入右腋动脉, 用于 CPB 动脉灌注。中心静脉导管 (20 G) 置入左腋动脉, 尖端位于主动脉根部作为停搏液灌注管路。正中开胸暴露右心房, 切开右心房, 插入带侧孔的静脉插管 (16 Fr) 作为静脉引流, 调整静脉插管位置, 确保引流通畅后 7-0 尼龙线固定。若操作中发现实验兔存在左腋动脉解剖变异或置管失败导致出血, 则立即止血后正中开胸, 经主动脉根部置入 22 G 套管针并荷包缝合。

CPB 管路预充液由 50 ml 新西兰白兔新鲜全血、5 ml 复方电解质注射液 (勃脉力)、10 ml 琥珀酰明胶、5 ml 碳酸氢钠注射液组成, 实验兔全身肝素化 (400 IU/kg) 且 ACT>480 s 后开始 CPB, 维持流量 100~120 ml/(kg·min), PaO₂ 100~300 mm Hg, PaCO₂ 35~45 mm Hg。C 组行常规 CPB 且心脏不停跳, CA 组及 CAA 组进行 CPB 及心脏停跳处理, 即肛温降至 30℃ 后阻断升主动脉, 灌注 4℃ HTK 液, 剂量为 40 ml/kg, 灌注起始压力控制在 80~100 mm Hg, 灌注维持压力为 40~60 mm Hg, 灌注时间 4~5 min, 吸走右心房 HTK 液避免回收至储血室引起血液稀释, 心脏停跳后表面覆盖冰屑。CPB 期间肛温维持在 28℃ 左右, 缓慢复温至 30℃ 后开放主动脉, 阻断时间为 120 min。开放主动脉后行全流量辅助循环, 时间约 60 min, 复温至直肠温 36℃ 以上调整 CPB 流量, 生命体征平稳后停机, 实验观察至心脏恢复灌注 120 min (CPB 实验流程见图 1)。

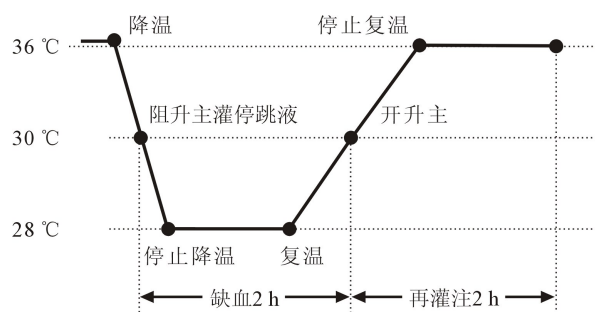


图 1 兔 CPB 实验流程示意图

1.4 监测指标及取材 在 CPB 开始前 (T1)、阻断前 (T2)、阻断 120 min (T3)、开放后 5 min (T4)、停机后 (T5) 五个时点采集股动脉全血 3 ml 行血气分析及心肌型肌酸激酶同工酶 (MB isoenzyme of creatine kinase, CKMB) 检测。血样在 4℃ 下 4 000 rpm 离心 15 min, 取上清液于 -20℃ 冰箱保存。经心尖置入左心室测压管, 连接生理多导仪 (RM-6000 型) 监测心功能, 记录三组动物实验终点时左室压力形

成最大速率($+dP/dt_{\max}$)、最小速率($-dP/dt_{\min}$)、左室收缩末压(left ventricular end systolic pressure, LVESP)、左室舒张末压(left ventricular end diastolic pressure, LVEDP)。

实验兔在测定心功能后,取左心室心肌组织于 -80°C 冰箱保存。采用比色法检测 ALDH2 活性^[2],采用免疫印迹法(Western blot)检测心肌组织 4-HNE、MDA 的表达,采用酶联免疫法(ELISA)检测 ALDH2、氧化型与还原型谷胱甘肽(GSH/GSSG)、蛋白羰基(protein carbonyl, PC)、血清 CKMB 含量。

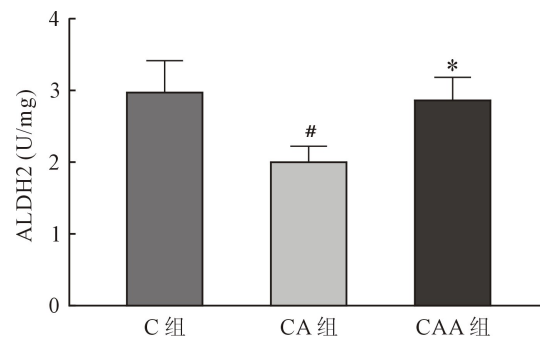
1.5 统计方法 计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,计数资料以例数(百分比)表示。单因素方差分析用于三组间比较,两两比较采用 LSD 法。血清 CKMB 采用红细胞比容进行校正,采用重复测量 ANOVA 进行分析。数据采用 SPSS 21.0 进行统计分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 所有实验兔均完成 CPB 模型建立,三组间实验兔的年龄、体重、CPB 时间不存在统计学差异($P > 0.05$);CA 组和 CAA 组间降温时间、复温时间、最低肛温、开放后室颤发生率无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 ALDH2 含量及活性 ALDH2 含量 C 组为(45.93 ± 2.86) $\mu\text{g/ml}$,CA 组为(44.89 ± 5.38) $\mu\text{g/ml}$,CAA 组为(43.54 ± 6.50) $\mu\text{g/ml}$,三组间比较无统计学差异($F = 0.379$, $P = 0.690$)。ALDH2 活性 C 组为(2.85 ± 0.33) U/mg,三组间比较存在统计学差异($F = 16.706$, $P < 0.001$),CA 组较 C 组明显减低($P < 0.001$),CAA 组较 CA 组明显增加($P < 0.001$)。见图 2。

2.3 醛类及心肌氧化应激指标 CA 组较 C 组心肌 4-HNE 及 MDA 含量明显增加($P < 0.001$)。Alda-1



注: # CA 组与 C 组比较 $P < 0.05$; * CAA 组与 CA 组比较 $P < 0.05$ 。

图 2 心肌 ALDH2 活性

的应用使心肌醛类明显下降,CAA 组与 CA 组相比存在统计学差异($P < 0.005$),表明心肌 ALDH2 活化加强 4-HNE、MDA 的清除(图 3A-B)。

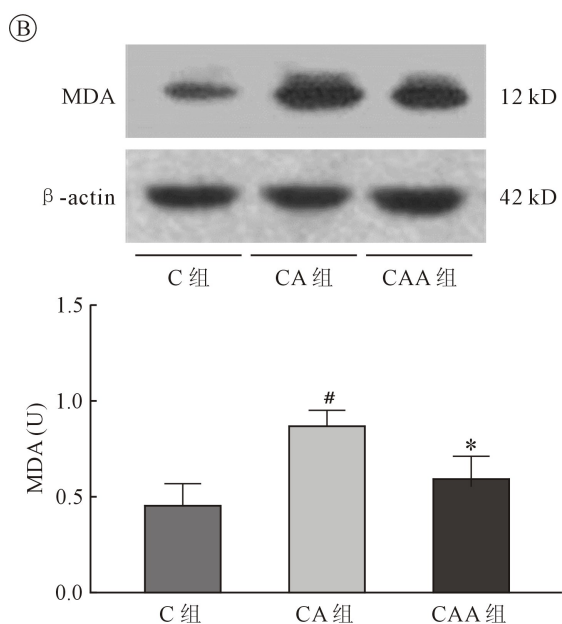
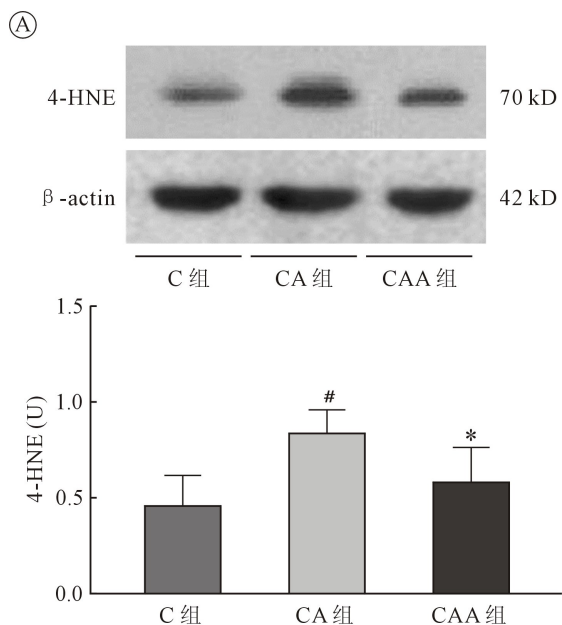
氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)为谷胱甘肽(glutathione, GSH)氧化反应生成产物,GSH/GSSG 可反映心肌氧化应激水平。GSH/GSSG CA 组较 C 组明显减少($P = 0.007$)表明心肌缺血再灌注期间 GSH 消耗增加,CAA 组较 CA 组明显增加($P = 0.028$),表明 Alda-1 激活 ALDH2 后氧化应激得以改善(图 4)。

2.4 心肌损伤指标 三组间不同时点 CKMB 存在统计学差异[重复测量方差分析(ANOVA): $F = 25.402$, $P < 0.001$],时间与分组不存在交互效应($F = 2.614$, $P = 0.057$),三组间 CKMB 存在统计学差异($F = 5.271$, $P = 0.016$),CKMB 水平 CA 组显著高于 C 组($P = 0.006$),Alda-1 减轻 CKMB 释放,CAA 组 CKMB 水平显著低于 CA 组($P = 0.028$)(图 5)。

PC 为心肌细胞氧化应激损伤指标,本研究发现 CA 组与 C 组相比 PC 水平明显升高($P = 0.007$),CAA 组 PC 水平较 CA 组明显降低($P = 0.012$)(图 6)。

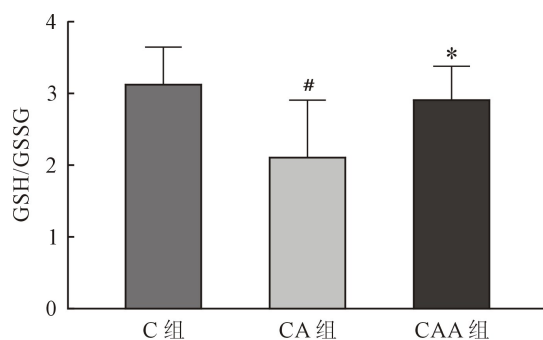
表 1 实验动物的基础资料($n = 7$)

项目	C 组	CA 组	CAA 组	P 值
年龄(d)	106.00 $\pm$ 5.033	108.86 $\pm$ 4.337	104.43 $\pm$ 3.867	0.195
体重(kg)	2.829 $\pm$ 0.222	3.029 $\pm$ 0.403	2.786 $\pm$ 0.324	0.349
CPB 时间(min)	210.14 $\pm$ 1.952	209.57 $\pm$ 2.370	210.00 $\pm$ 2.236	0.880
降温时间(min)	\	24.57 $\pm$ 2.370	25.00 $\pm$ 2.236	0.734
复温时间(min)	\	65.14 $\pm$ 2.673	65.71 $\pm$ 2.430	0.683
最低肛温($^{\circ}\text{C}$)	34.514 $\pm$ 0.631	28.500 $\pm$ 0.829	28.486 $\pm$ 0.456	<0.01
室颤发生率[n(%)]	0(0)	2(28.6)	1(14.3)	0.311



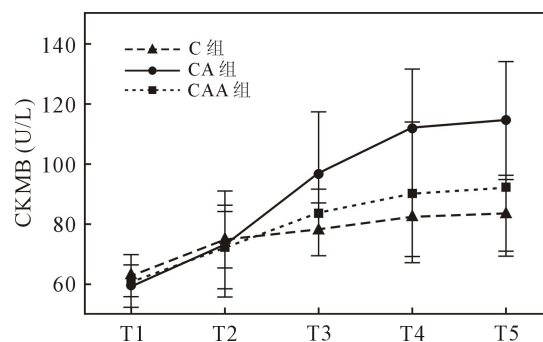
注: # CA 组与 C 组比较 $P < 0.05$; * CAA 组与 CA 组比较 $P < 0.05$ 。

图 3 4-HNE 及 MDA 表达



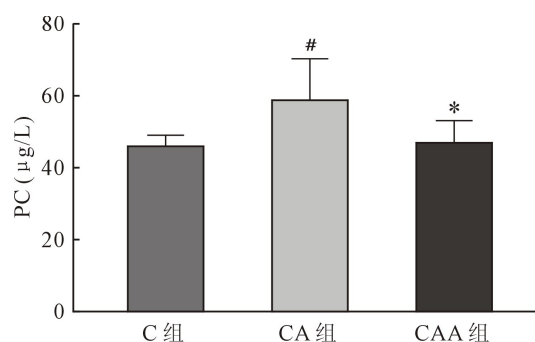
注: # CA 组与 C 组比较 $P < 0.05$; * CAA 组与 CA 组比较 $P < 0.05$ 。

图 4 GSH/GSSG 水平



注: # CA 组与 C 组比较 $P < 0.05$; * CAA 组与 CA 组比较 $P < 0.05$ 。

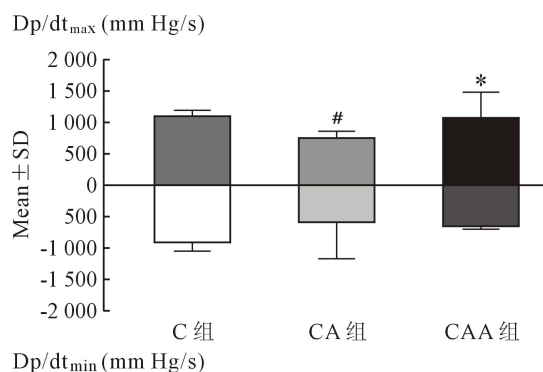
图 5 不同时点血清 CKMB 水平



注: # CA 组与 C 组比较 $P < 0.05$; * CAA 组与 CA 组比较 $P < 0.05$ 。

图 6 三组心肌蛋白 PC 比较

2.5 心功能指标 停机后 dp/dt_{max} CA 组较 C 组降低 ($P = 0.032$), Alda-1 改善心肌收缩功能, CAA 组 dp/dt_{max} 较 CA 组明显增加 ($P = 0.040$), 三组间 dp/dt_{min} 无显著统计学差异 (图 7)。心率和平均动脉压、LVEDP、LVESP 在三组间无统计学差异 (见表 2)。



注: # CA 组与 C 组比较 $P < 0.05$; * CAA 组与 CA 组比较 $P < 0.05$ 。

图 7 三组心功能变化比较

表 2 血流动力学及心功能指标 (n = 7, $\bar{x} \pm s$)

项目	C 组	CA 组	CAA 组	P 值
平均动脉压 (mm Hg)	80±9	78±10	83±10	0.697
心率 (次/min)	220±10	200±16	207±25	0.149
LVEDP (mm Hg)	10.9±2.8	10.4±3.4	10.6±2.8	0.964
LVESP (mm Hg)	95.9±12.3	92.6±10.1	93.7±14.1	0.880
dp/dt _{max} (mm Hg/s)	1076±117	748±115	1059±425	0.045
dp/dt _{min} (mm Hg/s)	-921±125	-581±88	-651±37	0.184

3 讨论

CPB 心脏手术期间主动脉的阻断与开放使得心肌难以避免缺血再灌注损伤,目前多种心肌保护液应用于临床,但世界各地心肌保护策略迥异,如何优化 CPB 心肌保护策略仍是临床关注的重要问题^[6]。陈燕等在 HTK 液中添加依布硒啉,发现依布硒啉可明显减轻心肌的氧化应激,保护心肌线粒体结构,防止早期凋亡事件发生^[7]。氧化应激过程中产生的 ROS 可直接或间接损伤脂质、蛋白质、DNA 等^[8-9],不饱和脂肪酸在 ROS 作用下发生过氧化反应生成有毒醛类,4-HNE 占脂质过氧化产物的 95%。醛类物质可加合到蛋白质、DNA 等大分子物质,进而引起后者结构、功能变化,此外醛类物质还可作为自由基的第二信使发挥毒性作用^[1]。研究表明,有毒醛类与心肌抗氧化能力减弱、心功能损伤显著相关^[10-11]。

ALDH2 为醛类氧化的关键酶,可将醛类氧化生成无活性乙酸排出体外,进而起到解毒作用。心肌 ALDH2 活性与低温、毒性醛类以及个体差异有关。大鼠 Langendorff 离体心脏灌流模型中观察到,缺血心肌的 ALDH2 活性在 4℃ 低温下持续下降,1 h 后为缺血前 60%~70%,2 h 后下降至缺血前的 20%~30%,心脏恢复常温且血供恢复 1 h 后 ALDH2 活性才上升至缺血前水平^[2]。其次,有毒醛类既作为 ALDH2 底物,又是 ALDH2 强有效的抑制剂,可使 ALDH2 活性完全缺失。此外,ALDH2 具有基因多态性,全世界 ALDH2 突变基因携带率约 8%,而亚洲人则高达 40%,表现为 ALDH2 活性缺失或下降,饮酒后出现红脸效应^[12]。研究发现携带 ALDH2 突变基因的紫绀型先天性心脏病患儿,心肌 GSH 含量代偿性增加^[13]。

Alda-1 为 ALDH2 特异性激活剂,它暴露 ALDH2 酶解作用的关键部位,同时部分封堵 ALDH2 底物结合的通道,使其免受醛类对其活性的反向抑制而始终保持活性。Alda-1 还可纠正突变型酶结合位

点的结构异常,恢复突变型 ALDH2 的活性。研究证实其可通过提高 ALDH2 活性减轻心肌缺血损伤^[4]。

本研究发现心肌缺血再灌注后 GSH/GSSG 下降,可能与缺血再灌注期间氧化应激水平增强,抗氧化物质 GSH 耗竭有关。Alda-1 通过激活 ALDH2,加强醛类的清除,减轻心肌氧化应激,改善抗氧化能力,GSH/GSSG 明显升高。氧化应激过程中,ROS 通过氧化修饰氨基酸残基形成 PC,从而损伤蛋白功能,这些氨基酸包括苏氨酸、脯氨酸、赖氨酸和精氨酸,因而蛋白 PC 可作为氧化应激损伤指标^[12]。既往研究发现,4-HNE 加合产物的形成伴随蛋白 PC 化水平的增加,离体研究亦证实缺血期间心肌蛋白 PC 水平迅速增加^[2,14]。本研究发现,ALDH2 活化后 PC 化水平明显下降。

综上所述,CPB 期间心肌 ALDH2 活化可加强毒性醛类清除,增强心肌的抗氧化损伤能力,减轻心肌的氧化应激水平,改善心肌收缩功能。

参考文献:

[1] Mali VR, Palaniyandi SS. Regulation and therapeutic strategies of 4-hydroxy-2-nonenal metabolism in heart disease[J]. Free Radic Res, 2014, 48(3): 251-263.

[2] Gong D, Zhang Y, Zhang H, et al. Aldehyde dehydrogenase-2 activation during cardioplegic arrest enhances the cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Cardiovasc Toxicol, 2012, 12(4): 350-358.

[3] Pan G, Deshpande M, Pang H, et al. Precision medicine approach: empagliflozin for diabetic cardiomyopathy in mice with aldehyde dehydrogenase (ALDH) 2*2 mutation, a specific genetic mutation in millions of east asians[J]. Eur J pharmacol, 2018, 839: 76-81.

[4] Chen CH, Budas GR, Churchill EN, et al. Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart[J]. Science, 2008, 321(5895): 1493-1495.

[5] 张继广,孙启龙,杨慎玖,等.兔输血模型的建立[J].实验动物科学与管理,1996,13(2):7-9.

[6] Kotani Y, Tweddell J, Gruber P, et al. Current cardioplegia practice in pediatric cardiac surgery: a north american multiinstitution-

- al survey[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(3): 923-929.
- [7] Chen Y, Liu J, Li S, *et al*. Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution with added selenium augments myocardial protection in neonatal porcine hearts undergoing ischemia/reperfusion[J]. *Artif Organs*, 2015, 39(2): 126-133.
- [8] Winczura A, Zdzalik D, Tudek B. Damage of DNA and proteins by major lipid peroxidation products in genome stability[J]. *Free Radic Res*, 2012, 46(4): 442-459.
- [9] Li L, Burke A, Zhang X, *et al*. Sudden unexpected death due to left ventricular noncompaction of myocardium: case report and review of the literature[J]. *Am J Forensic Med Pathol*, 2010, 31(2): 122-124.
- [10] Gomes KM, Bechara LR, Lima VM, *et al*. Aldehydic load and aldehyde dehydrogenase 2 profile during the progression of post-myocardial infarction cardiomyopathy: benefits of alda-1 [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 179: 129-138.
- [11] Sasaki H, Guleserian KJ, Rose R, *et al*. Hypothermic extracorporeal circulation in immature swine: a comparison of continuous cardiopulmonary bypass, selective antegrade cerebral perfusion and circulatory arrest[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36(6): 992-997.
- [12] Zhang Q, Ye DQ, Chen GP, *et al*. Oxidative protein damage and antioxidant status in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2010, 35(3): 287-294.
- [13] Zhang H, Gong DX, Zhang YJ, *et al*. Effect of mitochondrial aldehyde dehydrogenase-2 genotype on cardioprotection in patients with congenital heart disease[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(13): 1606-1614.
- [14] Pillon NJ, Croze ML, Vella RE, *et al*. The lipid peroxidation by-product 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) induces insulin resistance in skeletal muscle through both carbonyl and oxidative stress[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(5): 2099-2111.
- (收稿日期:2018-12-29)
(修订日期:2019-05-09)

(上接第 264 页)

- [6] Gaede L, Kim WK, Liebetrau C, *et al*. Pacemaker implantation after TAVI: predictors of AV block persistence[J]. *Clin Res Cardiol*, 2018, 107(1): 60-69.
- [7] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, *et al*. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2017, 135(25): e1159-e1195.
- [8] Siminiak T, Dankowski R, Baszko A, *et al*. Percutaneous direct mitral annuloplasty using the mitralign bident system: description of the method and a case report[J]. *Kardiol Pol*, 2013, 71(12): 1287-1292.
- [9] Gosnell J, Pietila T, Samuel BP, *et al*. Integration of computed tomography and three-dimensional echocardiography for hybrid three-dimensional printing in congenital heart disease[J]. *J Digit Imaging*, 2016, 29(6): 665-669.
- [10] Hernandez-Cordova R, Mathew DA, Balint R, *et al*. Indirect three-dimensional printing: a method for fabricating polyurethane-urea based cardiac scaffolds[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2016, 104(8): 1912-1921.
- [11] Faganello G, Campana C, Belgrano M, *et al*. Three dimensional printing of an atrial septal defect: is it multimodality imaging[J]? *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016, 32(3): 427-428.
- [12] Faletti R, Gatti M, Cosentino A, *et al*. 3D printing of the aortic annulus based on cardiovascular computed tomography: preliminary experience in pre-procedural planning for aortic valve sizing[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2018, 12(5): 391-397.
- [13] Farooqi KM, Sengupta PP. Echocardiography and three-dimensional printing: sound ideas to touch a heart[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(4): 398-403.
- [14] Gallo M, D'Onofrio A, Tarantini G, *et al*. 3D-printing model for complex aortic transcatheter valve treatment[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 210: 139-140.
- [15] Guo T, Noshin M, Baker HB, *et al*. 3D printed biofunctionalized scaffolds for microfracture repair of cartilage defects[J]. *Biomaterials*, 2018, 185: 219-231.
- (收稿日期:2019-03-18)
(修订日期:2019-04-04)

· 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.05.13

染料木黄酮调控小鼠血管平滑肌细胞钙化的研究

沈 诚, 赵树林, 袁 烨

[摘要]:目的 观察染料木黄酮(Genistein)对小鼠血管平滑肌细胞(VSMCs)钙化的影响,并探讨其可能通过的信号通路。方法 体外培养小鼠血管平滑肌细胞并构建钙化模型,分为 Genistein 30 $\mu\text{mol/L}$ 处理组、钙化组、钙化+Genistein 10 $\mu\text{mol/L}$ 处理组、钙化+Genistein 30 $\mu\text{mol/L}$ 处理组、钙化+Genistein 50 $\mu\text{mol/L}$ 处理组。茜素红染色观测各组钙化情况,用荧光定量聚合酶链反应(PCR)和 Western Blot 检测护骨素(OPG)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、碱性磷酸酶(ALP)、骨桥蛋白(OPN)表达。结果 茜素红染色表明,Genistein 能明显抑制 VSMCs 钙化,并呈浓度依赖性。荧光定量 PCR 和 Western Blot 结果表明,Genistein 可诱导 OPG、 α -SMA 的表达、抑制骨形成相关基因 ALP、OPN 的表达($P < 0.05$)。结论 Genistein 通过 OPG 信号通路调控小鼠 VSMCs,为抑制血管钙化提供新的途径。

[关键词]: 染料木黄酮;血管平滑肌细胞;护骨素;钙化;小鼠;信号通路

Study of Genistein on the regulation of calcification in vascular smooth muscle cells of mice

Shen Cheng, Zhao Shulin, Yuan Ye

Department of Thoracic Surgery, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China

[Abstract]: **Objective** To observe the effect of Genistein on the calcification of vascular smooth muscle cells (VSMCs) of mice and to explore possible signaling pathways. **Methods** Vascular smooth muscle cells of mice were cultured in vitro and the calcification models were constructed. They were divided into 30 $\mu\text{mol/L}$ Genistein treated group, calcification group, 10 $\mu\text{mol/L}$ Genistein treated calcification group, 30 $\mu\text{mol/L}$ Genistein treated calcification group and 50 $\mu\text{mol/L}$ Genistein treated calcification group. Alizarin red staining was used to observe the calcification in each group. The expression levels of OPG, α -SMA, ALP and OPN were detected by fluorescence quantitative PCR and Western blotting. **Results** Alizarin red staining showed that Genistein could significantly inhibit VSMCs calcification in a concentration-dependent manner. The results of fluorescence quantitative PCR and Western blotting showed that Genistein could induce the expression of OPG and α -SMA, and inhibit the expression of ALP and OPN related to bone formation ($P < 0.05$). **Conclusion** Genistein could inhibit the calcification of vascular smooth muscle cells (VSMCs) of mice through OPG/RANKL signaling pathway, which might provide a new approach for inhibition of vascular calcification.

[Key words]: Genistein; Vascular smooth muscle cell; Osteoprotegerin; Calcification; Mice; Signaling pathway

随着年龄的增加,动脉粥样硬化的形成,各种代谢性疾病如糖尿病、终末期肾病发生、动脉血管钙化的发生率也伴随着增加。研究表明,血管钙化是与心血管疾病密切相关的病理改变,可明显增加各种心血管事件的发生,是心血管疾病致残、致死的主要原因^[1]。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMCs)在某种因素的作用下由肌细胞表型转变为成骨细胞表型,合成、分泌骨基质等骨相关蛋

白参与钙化,是血管钙化的细胞学基础^[2]。染料木黄酮(Genistein),是与雌激素作用类似而无副作用的异黄酮类化合物,与雌激素受体结合而发挥其生物学作用。研究发现 Genistein 可以降低人体多种雌激素依赖型疾病的发病率,在预防肿瘤、心血管疾病、骨质疏松等方面有重要作用^[3]。然而,Genistein 对 VSMCs 钙化的研究较少,且机制尚不明确。本文利用体外培养 VSMCs,研究 Genistein 对 VSMCs 钙化的影响及护骨素(osteoprotegerin, OPG)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)等相关因子的变化,期望为抑制血管钙化提供新的途径。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81370985)

作者单位: 400042 重庆,中国人民解放军陆军军医大学大坪医院 野战外科研究所 胸外科

1 材料与方法

1.1 材料 SPFBALB/c 小鼠,4 周龄,若干,购于第三军医大学实验动物中心。茜素红、Genistein、羊抗兔 IgG、羊抗小鼠 IgG 二抗购自 Sigma 公司;蛋白裂解液、BCA 蛋白定量试剂盒购自 Pierce;小鼠 OPG、 α -平滑肌肌动蛋白(α smooth muscle actin, α -SMA)、ALP、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)抗体购自 Santacruz;聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)引物自上海生工;DMEM 细胞培养基、胎牛血清、胰酶购自 Gibco;sybrgreen I、逆转录 RT 试剂、荧光定量 PCR 试剂购自 Western Biotechnology。

1.2 小鼠 VSMCs 的分离与纯化及模型构建 根据文献方法^[4],获取实验鼠胸主动脉,去除血管外的结缔组织。采用贴块法获取原代 VSMCs。0.25%胰蛋白酶消化、传代后用含 10%胎牛血清的 DMEM 培养液培养。采用免疫组化 α -SMA 染色进行 VSMCs 鉴定。实验采用第 5~10 代细胞。取汇合状态的 VSMCs,在含胎牛血清的培养基中 10 mmol/L β -甘油磷酸盐,每两天换液一次,以制备钙化的 VSMCs^[5]。

1.3 细胞分组 VSMCs 钙化培养同时加入相应浓度的 Genistein 处理细胞,共 21 d。分为①对照组;②钙化组;③钙化+Genistein 10 μ mol/L 处理组;④钙化 + Genistein 30 μ mol/L 处理组;⑤钙化 + Genistein 50 μ mol/L 处理组。在预实验中笔者发现不同浓度 Genistein 对正常 VSMCs 的影响非常小,因此设立对照组时笔者仅选用 30 μ mol/L 作为代表。

1.4 茜素红染色 培养细胞在 2.5%戊二醛中固定 20 min 后,PBS 洗涤三次,加入 2%茜素红孵育 10 min,丙酮脱水,二甲苯透明。磷酸钙盐沉积染成橘红色。

1.5 荧光相对定量 PCR 检测 先用试剂盒提取 RNA,随后用逆转录聚合酶链反应(reversetranscription-polymerase chain reaction, RT-PCR)试剂盒进行 RT-PCR。荧光定量 PCR 扩增条件的设置:94℃ 4 min、94℃ 20 s、60℃ 30 s、72℃ 30 s 循环 35 次,72℃ 检测信号。引物序列见表 1。设置磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehydes phosphate dehydrogenase, GAPDH)基因为内参对照,以 $2^{(-\Delta Ct)}$ 法分析相关基因表达水平。

1.6 Western Blot 检测 提取各组细胞的总蛋白,BCA 法测蛋白浓度。SDS-PAGE 电泳,转膜,封闭 1 h 后,加入一抗(OPG、 α -SMA、ALP、OPN),4℃ 孵育过夜;洗膜后加入二抗,室温孵育 2 h,洗膜,曝光显影。用 UVP 凝胶图象处理系统 Labworks 4.6 软件分析目的条带的灰度值。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

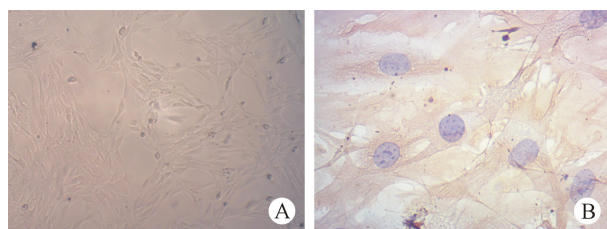
2 结果

2.1 原代 VSMCs 的培养及鉴定 培养的细胞呈多边形或梭形,细胞质丰富,细胞核居中(图 1A)。为了证实所得细胞为 VSMCs,采用 SMC 特有的 α -SMA

表 1 荧光相对定量 PCR 引物序列

Gene		Sequences(5'-3')	Products
OPG	ID: 18383		189 bp
	mOPGF	ATTGGCTGAGTGTTCGCTGG	
	mOPGR	CGCTGCTTTCACAGAGGTCA	
α -SMA	ID: 11475		179 bp
	ma-SMAF	CCCTGAAGAGCATCCGACA	
	ma-SMAR	CTCCAGAGTCCAGCACAATACC	
ALP	ID: 11647		140 bp
	ALP F	ATAACGAGATGCCACCAGAGG	
	ALP R	TTCCACATCAGTCTGTTCTTCG	
OPN	ID: 20750		178 bp
	mOPNF	GCAGACACTTTCCTCAATCG	
	mOPNR	GGGACTCCTTAGACTCACC GC	
Housekeeping gene	m actin f	GAGACCTTCAACACCC CAGC	263 bp
	m actin r	ATGTCACGCACGATTCCC	

进行免疫组化染色,镜下可见培养细胞的胞浆内有大量棕色颗粒,排除是其他内皮细胞或成纤维细胞。细胞染色率超过 95%,符合实验要求(图 1B)。



注:A:培养的 VSMCs;B:抗 SM-actin 单抗免疫组化染色

图 1 VSMCs 的培养及鉴定

2.2 不同浓度 Genistein 对 VSMCs 钙化的影响 培养 2 周后,不同组别间 VSMCs 钙盐沉积茜素红染色区别明显(橘红色范围)。第 2 组显示 VSMCs 钙化明显,随着 Genistein 干预,浓度增高后 VSMCs 钙化逐渐减少,以 Genistein 50 $\mu\text{mol/L}$ 组最为显著(图 2)。

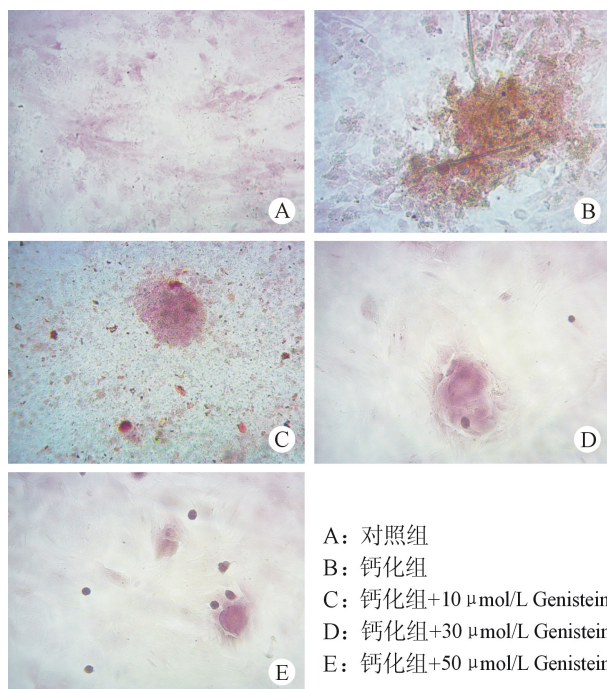
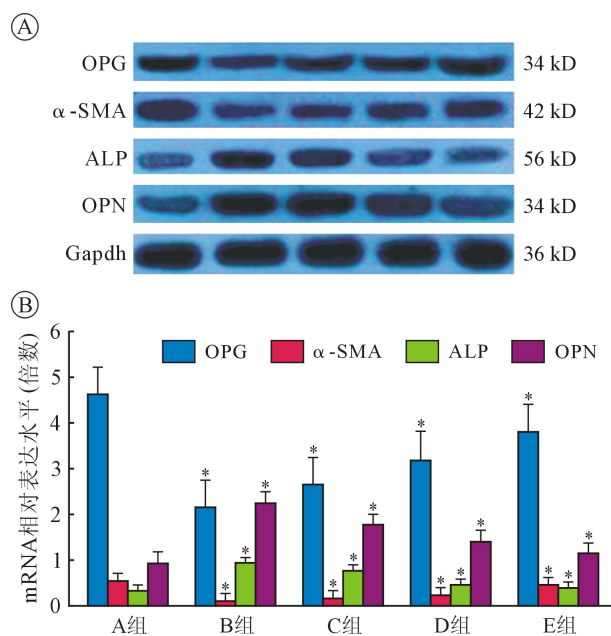


图 2 各组 VSMCs 钙盐沉积茜素红染色结果

2.3 不同浓度 Genistein 抑制 VSMCs 钙化后 OPG、 α -SMA、ALP、OPN mRNA 及蛋白表达 与对照组比较,钙化组 OPG 基因表达显著减低,经过 Genistein 处理后,随着 Genistein 浓度增加,OPG 表达逐步增高($P < 0.05$)。 α -SMA 基因的变化规律与 OPG 类似。然而,ALP 和 OPN 基因在对照组表达最弱,在钙化组表达最高,随着 Genistein 浓度增加,ALP 和

OPN 基因表达逐步减弱(图 3)($P < 0.05$)。



注:A:蛋白表达;B:mRNA 表达。* $P < 0.05$ 。A 组:对照组;B 组:钙化组;C 组:钙化组+10 $\mu\text{mol/L}$ Genistein;D 组:钙化组+30 $\mu\text{mol/L}$ Genistein;E 组:钙化组+50 $\mu\text{mol/L}$ Genistein。

图 3 各组间 OPG、 α -SMA、ALP、OPN mRNA 和蛋白表达水平

3 讨论

动脉血管的异位钙化与多种老年疾病的发生密切相关,是一种常见病理状态,涉及的发生发展过程相当复杂,与骨或软骨的矿化过程类似。在此过程中,VSMCs 在外界因素的刺激下转变为成骨细胞表型从而直接参与钙化的发生。研究表明^[6],在动脉粥样硬化病变过程中位于动脉内膜下的 VSMCs 及巨噬细胞可分泌骨骼特征性蛋白,促进斑块的形成。同样在血管中膜钙化过程中,VSMCs 大量分泌的 OPG、MGP 等非胶原蛋白呈动态变化,提示其与血管钙化关联紧密。

雌激素对心血管系统具有保护作用,笔者证实雌激素与冠状动脉粥样硬化性心脏病关系密切^[7]。VSMCs 内含有丰富的雌激素受体,既往研究表明,雌激素能够与 VSMCs 上的受体结合快速舒张血管,同时抑制 VSMCs 增生,发挥抗动脉粥样硬化的作用^[8]。Genistein 与雌激素作用类似,可以降低人体多种雌激素依赖型疾病的发病率,在预防肿瘤、心血管疾病、骨质疏松等方面有重要作用^[9]。近年众多研究表明 Genistein 对肿瘤细胞,成骨细胞具有调

控作用,能否作用于 VSMCs 尚不明确。在本研究发现,钙化组 VSMCs 茜素红染色显著增强,予以 Genistein 处理后钙化结节染色明显减轻,提示 Genistein 能够发挥抑制 VSMCs 向成骨细胞分化的作用,并具有剂量依赖性。这一结果证实 Genistein 具有与雌激素类似的心血管疾病预防保护作用。然而 Genistein 与 VSMCs 上的雌激素受体结合后,通过何种通路减轻钙化有待进一步研究。

OPG 是由 Simonet 对大鼠小肠进行 cDNA 测试时所发现的一种分泌型蛋白,可抑制破骨细胞分化,增高骨密度。在骨组织,OPG 主要由成骨细胞产生;在血管系统,主要由内皮细胞及平滑肌细胞产生,在血管钙化过程中对内皮和平滑肌细胞发挥复杂的自分泌和旁分泌作用,而对血管起保护作用^[10]。笔者的前瞻性流行病学研究结果显示:血清中 OPG 含量与冠心病的发病率密切相关^[11]。研究显示^[12], Genistein 通过 OPG/RANKL/RANK 系统对骨代谢予以调节,可直接或间接刺激成骨细胞表达 OPG,抑制 RANKL 分泌,从而抑制破骨细胞分化,减少骨丢失。然而目前在 VSMCs 钙化过程中,Genistein 是否能调控 OPG 表达尚未见报道。在本研究中,VSMCs 钙化组与对照组比较 OPG 表达显著降低,Genistein 处理组明显能增加 VSMCs 中 OPG mRNA 水平和 OPG 蛋白分泌,并且随着 Genistein 浓度的提高,促进 OPG 分泌作用更加显著,提示 OPG 可能是 Genistein 抑制 VSMCs 钙化的关键环节,Genistein 与雌激素受体结合后通过 OPG/RANKL/RANK 系统来影响 VSMCs 钙化的进程。

动脉钙化的过程与骨骼的矿化过程类似,都属于主动调节,因此影响骨骼矿化的因素同样可能作用于血管钙化。本实验中,笔者发现除了 OPG 基因外,ALP、OPN 基因也与 VSMCs 钙化有联系。VSMCs 钙化组与对照组比较 ALP、OPN 表达显著升高,经过 Genistein 处理后,ALP、OPN 表达明显减弱,与 OPG 变化一致也呈现剂量依赖性。ALP、OPN 均为成骨细胞分化特征性基因,它们的表达水平与 VSMCs 钙化程度密切相关。既往研究表明,正常 VSMCs 只能合成少量 ALP 及 OPN,在动脉粥样硬化过程中 ALP 及 OPN 表达升高,钙化发生后两者表达会进一步增加。因此笔者相信,动脉钙化是局部多种因素在基因和分子水平相互作用的结果,可能存在多个分子交织的调节网

络,除了 OPG 基因外,还有多种与骨代谢相关基因共同参与了 VSMCs 钙化过程。

综上所述,Genistein 具有缓解 VSMCs 钙化的作用,OPG 信号通路与此作用密切相关,ALP、OPN 等骨代谢相关基因也参与其中。这一结果有望为抑制血管钙化提供新的途径。

参考文献:

- [1] Leopold JA. Vascular calcification: mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification[J]. Trends Cardiovasc Med, 2015, 25(4): 267-274.
- [2] Fiedler J, Thum T. Vascular smooth muscle cell remodeling[J]. Circ Res, 2018, 123(12): 1261-1263.
- [3] Incir S, Bolayirli IM, Inan O, et al. The effects of genistein supplementation on fructose induced insulin resistance, oxidative stress and inflammation[J]. Life Sci, 2016, 158: 57-62.
- [4] Zhu W, Kim BC, Wang M, et al. TGFβ1 reinforces arterial aging in the vascular smooth muscle cell through a long-range regulation of the cytoskeletal stiffness[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2668.
- [5] Ciceri P, Galassi A, Alfieri C, et al. Uremic patients with increased vascular calcification score have serum with high calcific potential: role of vascular smooth muscle cell osteoblastic differentiation and apoptosis[J]. Blood Purif, 2019, 6: 1-8.
- [6] Durham AL, Speer MY, Scatena M, et al. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(4): 590-600.
- [7] Shen C, Chen J, Fan S, et al. Association between the polymorphism of estrogen receptor α and coronary artery disease in a chinese population[J]. Eur J Intern Med, 2012, 23(2): 175-178.
- [8] Lee KY, Kim JR, Choi HC. Genistein-induced LKB1-AMPK activation inhibits senescence of VSMC through autophagy induction[J]. Vascu Pharmacol, 2016, 81: 75-82.
- [9] Mukund V, Mukund D, Sharma V, et al. Genistein: its role in metabolic diseases and cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 119: 13-22.
- [10] Chang HJ, Li TF, Guo JL, et al. Effects of high glucose on expression of OPG and RANKL in rat aortic vascular smooth muscle cells[J]. Asian Pac J Trop Med, 2015, 8(3): 209-213.
- [11] Shen C, Deng J, Zhou R, et al. Relation between bone mineral density, bone loss and the risk of cardiovascular disease in a chinese cohort[J]. Am J Cardiol, 2012, 110(8): 1138-1142.
- [12] Song L, Liang X, Zhou Y. Estrogen-mimicking isoflavone genistein prevents bone loss in a rat model of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(4): 1687-1694.

(收稿日期:2019-01-07)

(修订日期:2019-04-15)

· 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.05.14

不同左旋聚乳酸支架微结构 对心源干细胞增殖、分化的影响

郑 辉,殷胜利,刘云奇,姜福清

[摘要]:目的 探讨不同空间微结构的左旋聚乳酸(PLLA)支架材料对心源干细胞增殖、分化的作用,筛选出性能优异的 PLLA 支架微结构。**方法** 将三种不同微结构[层状结构(LS)、球体结构(MS)、纳米纤维结构(NS)]的 PLLA 支架各 56 个经酒精及紫外线消毒灭菌后,分别置入 96 孔板中,随后在 96 孔板种植相同数量的心源性干细胞,三种材料支架互相对照。采用 MTT 法检测细胞活力;取培养 1 周的三种微结构材料行共焦显微镜检测及扫描电镜检测,观察干细胞的增殖、分化情况。**结果** 三种微结构材料支架均能促进心源性干细胞的增殖,从第 48 h 开始,细胞在 NS 中增殖速度最快,其次为 MS,最后为 LS,两两组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);三种材料的单位有效接触面积内吸光度随培养时间增长而增加,并且两相邻时间点的增殖差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 三种微结构均能促进干细胞的增殖、分化,其中纳米纤维结构效果最优,可作为心肌组织工程研究的优先选择。

[关键词]: 心源干细胞;支架微结构;左旋聚乳酸;增殖;分化

Effects of different L-poly-lactic acid scaffold microstructures on proliferation and differentiation of cardiogenic stem cells

Zheng Hui, Yin Shengli, Liu Yunqi, Jiang Fuqing

Department of Extracorporeal Circulation of Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Shenzhen, Shenzhen 518057, China

Corresponding author: Jiang Fuqing, Email: 18501050179@126.com

[Abstract]: Objective To investigate the effects of different spatial microstructures of L-poly-lactic acid (PLLA) scaffolds on proliferation and differentiation of cardiac stem cells, and to screen out the excellent PLLA scaffolds. **Methods** Fifty-six PLLA scaffolds with three different microstructures (layered structure (LS), spherical structure (MS), and nanofiber structure (NS)) were sterilized by alcohol and ultraviolet radiation, and then placed in 96-well plates. The same number of cardiogenic stem cells were implanted in those plates. The three scaffolds were compared with each other. MTT assay was used to detect cell viability. Confocal microscopy and scanning electron microscopy were used to observe the growth and differentiation of the stem cells. **Results** All the three scaffolds could promote proliferation of the cardiogenic stem cells. Starting at 48 h, proliferation rate of cells in NS was the fastest, followed by MS and LS. There was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The unit effective contact area absorbance of the three scaffolds increased over culture time, and the proliferation difference between the two adjacent time points was also statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** All three microstructures can promote the proliferation and differentiation of cardiogenic stem cells. Among them, nanofibers have the best effect and can be used as a preferred choice for myocardial tissue engineering research.

[Key words]: Cardiac stem cell; Scaffold microstructure; L-poly-lactic acid; Proliferation; Differentiation

支架的空间结构对干细胞增殖和分化具有重大的影响,在心源干细胞中尤为突出,与心肌的特殊功能特性密切相关,为探索空间微结构对干细胞增殖

及分化的影响,本研究探求三种不同微结构:层状结构(layered structure, LS)、球体结构(spherical structure, MS)和纳米纤维结构(nanofiber structure, NS)的左旋聚乳酸(L-poly-lactic acid, PLLA)支架对心源干细胞增殖、分化的影响,综合评价其效果,为组织工程材料微结构的选择提供参考。

作者单位: 518057 深圳,中国医学科学院阜外医院深圳医院体外循环科(郑 辉、姜福清);510018 广州,中山大学附属第一医院心脏外科(殷胜利、刘云奇)

通讯作者: 姜福清, Email: 18501050179@126.com

1 材料与方法

1.1 实验材料 标准误差 (standard deviation, SD) 的雄性大鼠 (8 周龄) 1 只、三种不同微结构的 PLLA 支架分别 56 个、96 孔板 7 个、细胞培养基 (dulbecco's modified eagle medium, DMEM) 培养液、免疫荧光染色剂、种子细胞悬浮液、显微镜、培养箱等。

1.2 方法

1.2.1 心源性干细胞的制备 取 SD 雄性大鼠 (8 周龄) 1 只, 通过分离、培养、鉴定, 最后得到心源性干细胞。

1.2.2 PLLA 空间结构的制备 利用 PLLA 制备空间结构, 分别为 LS、MS、NS 的支架, 其截面积均为 0.25 cm^2 , 孔隙率 $\geq 94\%$ 。

1.2.3 细胞培养与实验分组 取第三代培养的心源性干细胞 (cardiac stem cells, CSCs), 以 $1 \times 10^5/\text{ml}$ 接种到 7 个 96 孔板中, 每块板选取中间 24 孔, 分为 3 组, 每组 8 孔, 将消毒备用的三种材料支架置于孔中, 加入 DMEM 培养液 $100 \mu\text{l}$, 静置 3~5 min 后吸除孔中的 DMEM 培养液, 随后在各支架孔中加入制备好的种子细胞悬浮液 $120 \mu\text{l}$, 静置 3 min, 显微镜下观察。将种植好的支架放入 37°C , $5\% \text{ CO}_2$ 培养箱中培养, 每隔 24 h 更换一次培养液, 组间互为对照。

1.2.4 细胞活力检测 采用 MTT 方法检测细胞在第 24 h, 48 h, 72 h, 96 h, 120 h, 144 h, 168 h 的细胞活力, 每组重复测量三次, 取平均值。

1.2.5 激光扫描共聚焦显微镜检测 取培养 1 周的三种微结构材料支架, 给以固定、破膜、敷一抗、二抗及 DAPI 染色后用抗荧光淬灭封片液封胶, 行激光扫描共聚焦显微镜检测。结果用 confocal 应用软件 ZEN 2008 行免疫荧光强度的分析, 间接反应出细胞分化情况分析。

1.2.6 电镜扫描检测 取培养 1 周的三种微结构材料支架, 经固定、干燥、喷金后在扫描电镜下检查。

1.3 统计学方法 实验所得的数据采用 SPSS 13.0 统计软件进行处理, 数值均以 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 one-way anova 分析方法分析数值, 检验水准 $\alpha = 1.0$, $P < 0.05$ 认为是有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞的增殖情况 根据 MTT 实验结果, 三种不同微结构的 PLLA 支架均能促进心源性干细胞的增殖 (表 1), 从第 48 h 后开始, 三种空间微结构之间的增值率明显不同 ($P < 0.05$)。以生长时间为横轴, 单位有效接触面积内吸光度的大小为纵轴绘制生长曲线 (图 1)。在 $\alpha = 0.10$ 检验水准下, 球形检验的 $P = 0.357$, 故没有足够的证据可以否认该资料符合重复测量的方差分析条件, 方差分析的结果表明, 处理效应与时间效应的交互作用无统计学意义 ($F = 1.678$, $P = 0.82$), 处理主效应有统计学意义 ($F = 108.5$, $P < 0.001$), 时间主效应有统计学意义 ($F = 18.38$, $P < 0.001$), 两两比较结果表明: 吸光度均数随着培养时间增长而增加, 并且相邻时间点的增加差异有统计学意义 (P 均小于 0.001)。

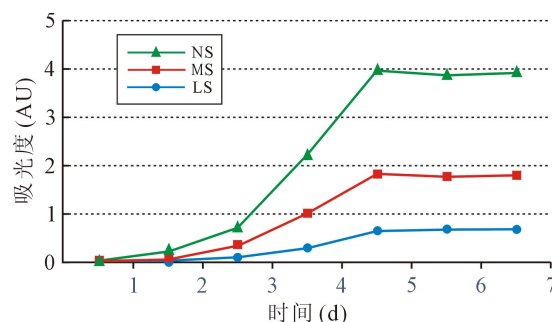


图 1 吸光度与时间的关系

2.2 激光扫描共聚焦显微镜结果 通过 confocal 应用软件, ZEN 2008 对激光扫描共聚焦显微镜结果行免疫荧光强度的分析发现, 三种微结构材料上的心源性干细胞均有分化的心肌样细胞 (图 2), 其中 NS 材料结构中的荧光强度最强, 其次为 MS 材料, 最后为 LS 材料, 说明心源性干细胞在三种微结构材料上的分化情况, 其效果最明显的为 NS, 其次为 MS, 最差为 LS。

2.3 扫描电子显微镜观察结果 三种不同空间微观结构的支架中, 心源性干细胞及分化的心肌样细胞所分泌的细胞外基质均比较丰富 (图 3)。说明三种材料中的细胞生长和分化情况良好。

表 1 三种不同微结构中干细胞不同时间测得的吸光度 (AU, $\bar{x} \pm s$)

材料类型	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h	168 h
LS	0.041±0.005	0.099±0.027	0.307±0.032	0.666±0.019	0.695±0.012	0.680±0.020	0.681±0.017
MS	0.081±0.007	0.263±0.030	0.706±0.068	1.178±0.037	1.063±0.041	1.138±0.031	1.221±0.014
NS	0.119±0.019	0.368±0.045	1.234±0.173	2.116±0.123	1.762±0.103	2.112±0.075	2.217±0.053

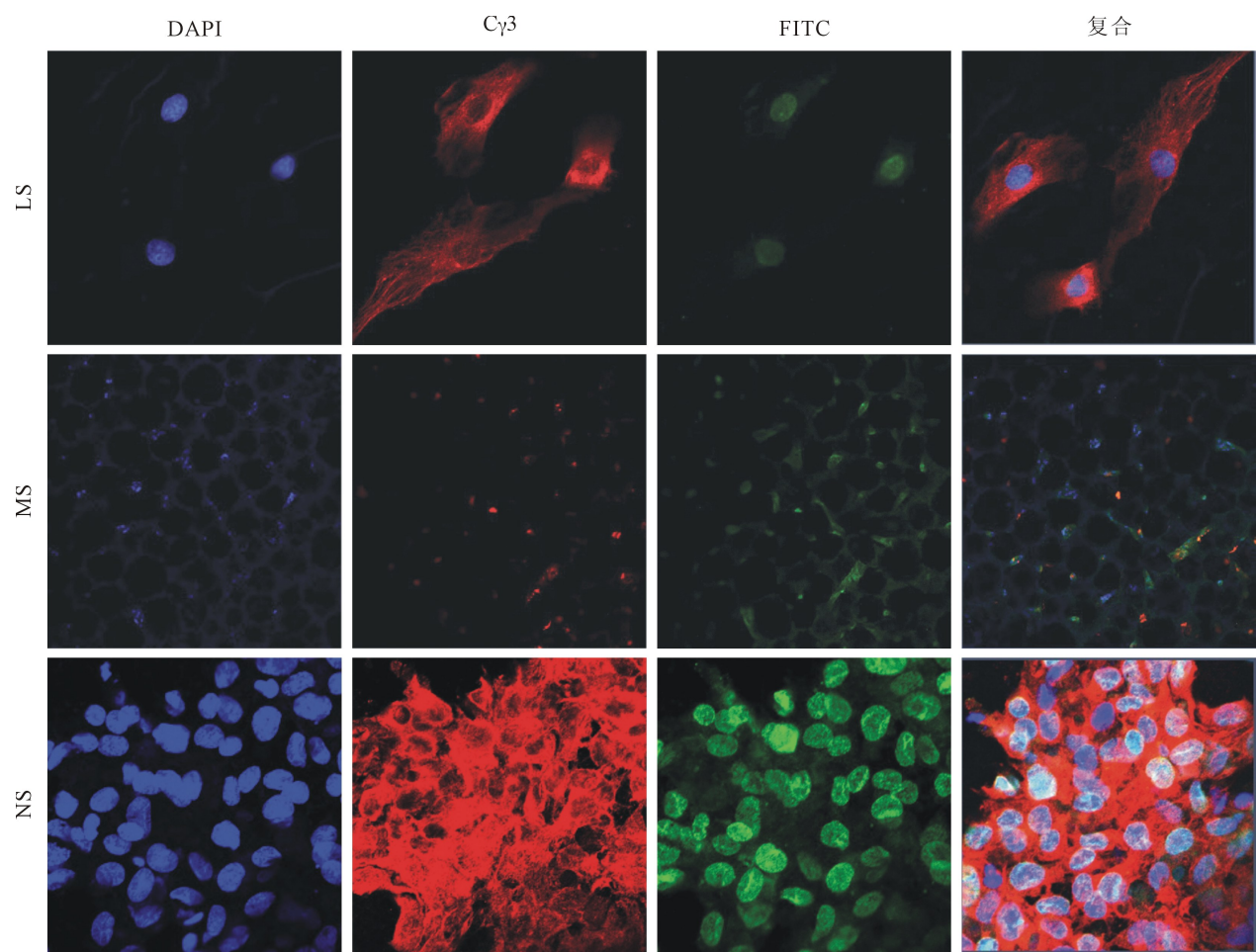


图 2 免疫荧光强度(×200)

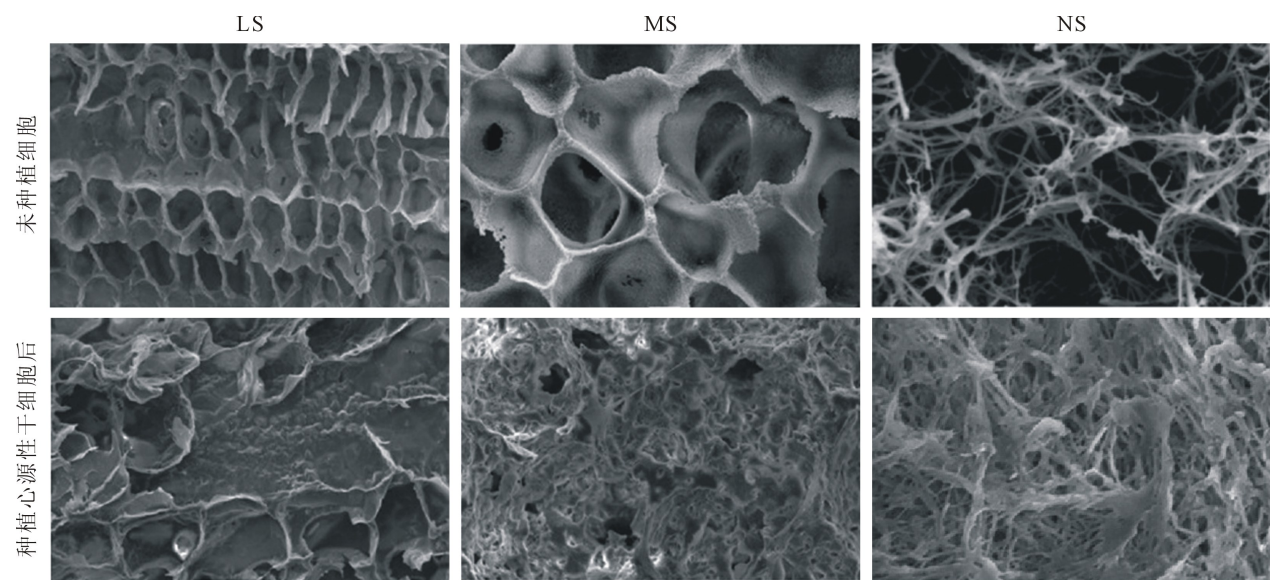


图 3 扫描电镜结果(15 Kv×1 000 倍)

3 讨论

心血管疾病的发病率及死亡率不断升高,并出

现年轻化的趋势,其中以缺血性心肌病最为常见^[1],严重威胁着人的生存和生活质量。对于缺血性心肌病的治疗主要有内科药物、介入、外科手术及机械支

持治疗等,均存在一定的缺陷及不足^[2]。随着干细胞组织工程学的快速发展,为缺血性心肌病的治疗带来了新的希望^[3]。

心脏组织工程通常应用于疾病建模和药物筛选^[4],其最终目的在于构建出有生物功能活性的特异性心肌组织。心源性干细胞具有自我更新、克隆形成、多种分化潜能,并能在体内外分化成心肌细胞、平滑肌细胞和内皮细胞,具有定向分化心脏细胞系的趋势,具有治疗缺血性心肌病的潜能^[5-6]。影响心源性干细胞的增殖和分化因素包括:基因特性、培养条件及周围生存环境及材料支架性质^[7-9]。其中材料支架固有特性可以影响组织工程心肌细胞的性能,如:细胞附着、肥大及双核化,离子通道的重塑,心钠素的释放,生物力学应力及结构重构等^[10]。至今相关研究表明材料支架的整体宏观和微观孔隙度以及表面化学修饰均可诱导干细胞的定向分化^[11-12],但是不同空间微结构的支架对于干细胞增殖及定向分化的方面暂无比较性研究。本研究探索支架微结构对心源性干细胞的影响,筛选性能较好的空间微结构,促进心脏组织的发展。

本次实验中的实验条件除材料的空间微结构外,其余的所有条件基本相似,即实验中唯一的变量为不同的空间微结构,空间微结构不同而使细胞的有效接触面积不同。NS 材料中的细胞有效接触面积及细胞增殖空间均少于其他两种,但该结构促进细胞的增殖的效果较其他两种材料好。通过免疫荧光染色在共聚焦显微镜下均可观察到三种微结构材料上的心源性干细胞向心肌样细胞分化,支架微结构促进心源性干细胞向心肌样细胞分化,其效果最明显的为 NS,其次为 MS。细胞外基质促进细胞的生存及改善细胞的生长微环境,有利于干细胞的生存、生长及分化,本实验中观察到丰富的胞外基质,说明支架结构能促进心源性干细胞增殖分化并能促进其细胞外基质的分泌。结合实验结果,对比三种支架微结构的优劣,在 PLLA 的 NS,MS,LS 三种结构中,NS 可作为心肌组织工程优先选择的结构之一。

本次实验中仍存在一定的不足,对于细胞增殖

及分化的比例、最终分化的组织细胞情况、细胞功能结构、支架性能及降解情况等需要进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Joggerst SJ, Hatzopoulos AK. Stem cell therapy for cardiac repair: benefits and barriers[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2009, 11: e20.
- [2] Mahmoudi M, Yu M, Serpooshan V, *et al*. Multiscale technologies for treatment of ischemic cardiomyopathy[J]. *Nature Nanotechnology*, 2017, 12(9):845-855.
- [3] Venugopal JR, Prabhakaran MP, Mukherjee S, *et al*. Biomaterial strategies for alleviation of myocardial infarction[J]. *J R Soc Interface*, 2012, 9(66): 1-19.
- [4] Smith AS, Macadangdang J, Leung W, *et al*. Human iPSC-derived cardiomyocytes and tissue engineering strategies for disease modeling and drug screening[J]. *Biotechnol Adv*, 2017, 35(1): 77-94.
- [5] Loughran JH1, Elmore JB, Waqar M, *et al*. Cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: discovery, translation, and clinical investigation[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14(5):491-503.
- [6] 王帅飞,王军,郎希龙,等. 诱导多能性干细胞在心脏疾病领域的研究和应用[J]. *中国体外循环杂志*, 2014, 12(3):186-189.
- [7] Martinez EC, Kofidis T. Adult stem cells for cardiac tissue engineering[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 50(2): 312-319.
- [8] Besser RR, Ishahak M, Mayo V, *et al*. Engineered microenvironments for maturation of stem cell derived cardiac myocytes[J]. *Theranostics*, 2018, 8(1): 124-140.
- [9] Borovjagin AV, Ogle BM, Berry JL, *et al*. From microscale devices to 3D printing: advances in fabrication of 3D cardiovascular tissues[J]. *Circ Res*, 2017, 120(1): 150-165.
- [10] Chung CY, Bien H, Sobie EA, *et al*. Hypertrophic phenotype in cardiac cell assemblies solely by structural cues and ensuing self-organization[J]. *FASEB J*, 2011, 25(3): 851-862.
- [11] Vater C, Kasten P, Stiehler M. Culture media for the differentiation of mesenchymal stromal cells[J]. *Acta Biomaterialia*, 2011, 7(2):463-477.
- [12] Hagmann S, Moradi B, Frank S, *et al*. Different culture media affect growth characteristics, surface marker distribution and chondrogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2013, 14: 233.

(收稿日期:2019-03-26)

(修订日期:2019-04-01)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.05.15

人工胎盘的研究现况与应用前景

Artificial placenta: recent state of research and its application prospect

庞程程,周成斌,潘 微

[关键词]: 人工胎盘;胎儿;超早产儿;呼吸衰竭;替代治疗;体外生命支持;前景

[Key words]: Artificial placenta; Fetal; Extremely low gestational age newborn; Respiratory failure; Replacement therapy; Extracorporeal life support; Prospect

根据世界卫生组织的数据,每年有 1 500 万早产儿出生,近 100 万死亡直接归因于早产,其中孕周小于 28 周的超早产儿(extremely low gestational age newborns, ELGANs)的死亡率最高^[1],呼吸窘迫综合征和支气管肺发育不良是 ELGANs 死亡的主要原因^[2]。大量的证据表明目前使用的正压机械通气会对早产儿的肺及心血管系统造成医源性的损伤^[3]。因此,近 60 年来基于体外生命支持(extracorporeal life support, ECLS)的人工胎盘(artificial placenta, AP)技术一直被认为是机械通气治疗 ELGANs 合并严重呼吸衰竭的一种理想的替代治疗方法。本文对人工胎盘的研究简史、现状和应用前景做一综述。

1 人工胎盘的概念

ECLS 应用根据早产儿胎龄的不同,分为三大类^[4]:①新生儿体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO):适用于 34 周以上的早产儿,该技术临床应用已超过了 30 年;②早产儿 ECMO:适用于 29~33 周的早产儿,虽然该技术可行,但有报道认为其可能会降低早产儿生存率和增加脑室内出血的风险^[5];③AP:适用于小于 28 周的 ELGANs,目前仍然处于实验研究阶段。

AP 是 ECMO 在 ELGANs 应用的一种方式,与新生儿和早产儿 ECMO 的主要区别在于 AP 支持下

的循环模式是胎儿循环,支持的目的是替代胎盘功能,提供胎儿气体交换和营养支持等,通常具有以下特征^[4,6-8]:①转流方式:脐动脉(无泵辅助的动-静脉 ECLS 模式, A-V ECLS)或中心静脉(泵辅助的静脉-静脉 ECLS 模式, V-V ECLS)引出血液至 ECMO 回路中,脐静脉用于回输血液至早产儿体内;②低氧分压,基于胎儿的高血红蛋白结合力以及红细胞比容;③无需进行正压机械通气;④模拟充满液体的胎肺呼吸;⑤ELGANs 颅内出血的风险与 ECMO 装置的表面生物相容性、高强度的全身抗凝有关。但是,AP 暂不包括胎盘的其他功能,如营养物质、代谢产物的交换或内分泌功能等。

2 人工胎盘的发展简史及现状

1961 年,Callaghan 等^[9]在动物实验中首次提出了 AP 的概念。此后,多个中心开展了 AP 研究,并取得一定的进展。其中 Zapol 等^[10]利用硅胶膜式氧合器、肠外营养支持使一只胎羊存活长达 55 h。进入 70 年代,由于类固醇、正压机械通气和表面活性剂在早产儿治疗中取得了进展,改善了早产儿的生存率。相比之下,当时的 AP 过于复杂和不安全,不适合临床应用,因此导致了此后数十年 AP 研究发展缓慢。

然而,近年来大量的证据表明机械通气会对早产儿,尤其是 ELGANS 的肺、心血管系统及大脑产生医源性损伤。包括:肺过早的由液体过渡到气体通气,可能造成气压伤和肺发育停滞^[11];胸腔压力增加对心脏的压迫,可能导致未成熟的心肌收缩力减弱和心输出量的下降^[12];以及 ELGANS 大脑生发基质不成熟,机械通气导致颅内压力增高,易发生脑室内出血^[13]。因此,随着人们对早产儿生理知识和

基金项目:国家科技计划项目(2018YFC1002602),广东省科技计划项目(2017A070701013, 2017B090904034, 2017B030314109)

作者单位:510080 广州,广东省心血管病研究所,广东省华南结构性心脏病重点实验室,广东省人民医院,广东省医学科学院,心脏母胎医学科

通讯作者:周成斌,Email:zcbwww@163.com

临床经验的不断增加,AP 的研究又重新活跃起来。

2012 年,Gray 等^[14]报道了离心泵的成功使用,研究中假设泵辅助下的 V-V ECLS 回路可以保证足够的体外气体交换,并维持胎儿全身循环。使用小型的中空纤维膜式氧合器,利用颈静脉和脐静脉插管,血液从右心房被动排出,减少了空化现象。该研究首次报道了在泵辅助的 V-V ECLS 系统支持下让 5 只羊存活达到 24 h,之后又将生存期延长至 70 h,证实 AP 系统可以提供稳定的血流动力学,进行有效的体外气体交换,保护大脑的灌注^[15]。虽然研究中使用肝素进行全身抗凝,但未发现脑室内出血的证据^[15]。2014 年,国内广东省心血管病研究所也开展了类似该模式的人工胎盘研究,最长生存时间为 14.5 h^[16-17]。

2015 年,Bryner 等^[8]将泵辅助的 V-V ECLS 系统与正压机械通气在 ELGANs 的羊中进行了比较。AP 组采用泵辅助及中空纤维膜氧合器,使 4 只羊存活了 1 周,而正压机械通气组,即便给予了外源性表面活性剂和类固醇,平均存活时间均不足 4 h。AP 组无颅内出血的证据,面临的主要问题均与插管有关。

氧合器技术也取得了重要的进展。2011 年,Arens 等^[18]开发了一种小型氧合器 (NeonatOx),该氧合器体积缩小了 4 倍以上,预充血量减小至 20 ml,氧合器表面积的减少可以降低血栓形成的风险;将氧合器尽可能的靠近实验动物,减少管道的长度,从而降低回路阻力。NeonatOx 具有良好的气体交换功能,该研究采用脐带血管插管,使 7 只动物中的 6 只成功地进行了 6 h 的体外气体交换^[19]。

基于目前 AP 存在的主要困难,如氧合器和带泵回路的阻力导致的胎儿循环衰竭、开放式液体环境导致的胎儿败血症、脐血管痉挛等,2017 年,费城儿童医院的 Partridge 等^[20]为了解决这些问题,设计了一款新型的 AP 系统,包括:无泵的 A-V ECLS 模式回路、“生物袋”封闭的无菌液体环境和改进的脐血管通路技术(图 1)。研究取得了巨大的成功,使 100~115 d 的胎羊(相当于 22~24 周的人类胎儿)在 AP 支持下存活的时间延长至 4 周,研究过程中胎羊维持胎儿循环状态,血流动力学稳定,血气分析和氧合参数正常,并表现出正常的体格生长、肺发育和大脑成熟等。该实验室的另一项研究比较了不同的动静脉插管策略,包括:颈动脉/颈静脉(CA/JV)、颈动脉/脐静脉(CA/UV)和脐动脉/脐静脉(UA/UV),结果显示与 CA/JV 和 CA/UV 插管相比,UA/UV 插管为氧合器提供的血流量与生理量相当,减少了血流中断,使生理水平的供氧成为可能,这是人

工子宫技术走向临床应用的关键一步^[21]。

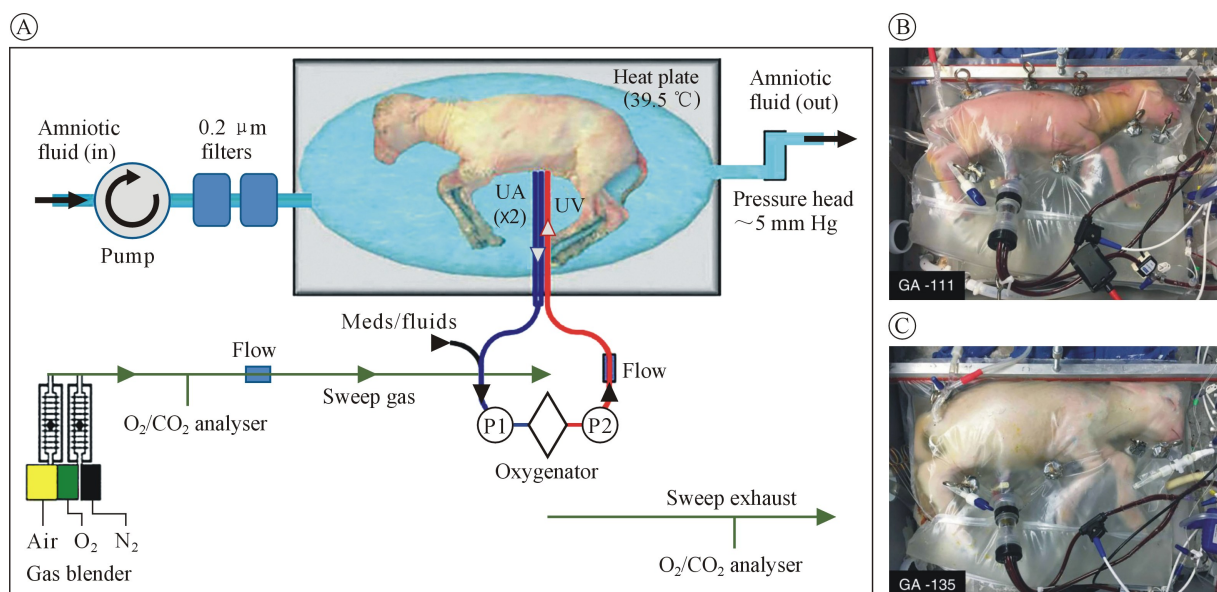
3 人工胎盘的应用前景

尽管在过去的 60 年,AP 研究领域取得了很大的进展,但是仍存在一些问题妨碍了其临床应用。

泵辅助下的 V-V ECLS 模式与无泵的 A-V ECLS 模式各有优缺点,如何选择仍存在争议。无泵的 A-V ECLS 模式以胎儿心脏为动力,优点包括:简单、避免溶血、一定程度的流量自动调节功能^[19];缺点主要为低于生理的循环血流量和血流动力学快速失代偿^[19,21-22],尤其是早期的研究,当回路/氧合器的阻力高于生理状态,后负荷增大,可能引起心力衰竭,而低于生理状态时,亦可能造成高输出性心力衰竭。因此,很多研究者采用了泵辅助下的 V-V ECLS 模式,除了解决低循环血流量的问题外,优点包括:不需要动脉插管,避免血管痉挛;不要体外储血器;与体循环平行运行,不增加胎儿心脏的后负荷^[23]。但是,带泵回路可能会导致阻力的增加,且目前研究中 V-V ECLS 模式下胎羊的生存时间远不及 A-V ECLS 模式。2018 年 Church 等^[24]采用 V-V ECLS 模式使羊存活了 10 d,是生存时间最长的一组报道。考虑到 A-V ECLS 模式能够更好的模拟正常的胎儿-胎盘循环,随着中空纤维膜式氧合器技术的发展,氧合器的阻力已经接近于零,且目前的研究证实胎羊在 A-V ECLS 模式下可以长期存活达到 4 周^[20],因此一些学者认为 A-V ECLS 可能具有更好的临床应用前景。

氧合器逐渐微型化,减少了表面积和回路的阻力。如何选择氧合器的膜是影响 AP 性能的关键因素。最初的研究使用硅橡胶膜,由于预充量大,不适合低体重的 ELGANs。另一种是中空纤维膜,由微孔聚丙烯编织而成,聚丙烯膜具有较高的透气性^[25],随着抗渗漏技术的改进和跨膜压明显减少,目前主要用于无泵 A-V ECLS 模式的 AP。此外,聚甲基戊烯膜 (Polymethylpentene, PMP) 成功的应用于成人 ECMO 已有十余年的历史,具有不对称的孔隙结构,非常薄而致密,允许气体透过的同时抑制血液和气体在微孔间直接接触,PMP 提高了耐用度,大大减少了血浆渗漏,因此也有很好的使用前景。

AP 支持期间的气道策略与早产儿肺发育直接相关,因此也是研究的重点。早期胎羊被浸泡在开放的温暖的“人工羊水”中,但是研究过程中发现胎羊很容易感染而导致败血症^[14,26]。后来的研究将胎羊置于保温箱中,通过给胎羊气管插管,用羊水填充插管并盖上盖子,或者维持插管内 5~8 cmH₂O 的



注:A:AP 系统的组成装置:低阻氧合器、“生物袋”、持续的羊水交换装置、脐带血管的连接;B:107 天的羊羔,AP 支持下第 4 天;C:同一只羊羔,AP 支持下第 28 天,身体的发育较前成熟。

图 4 Partridge 报道的无泵 A-V ECLS 模式 AP 系统示意图^[20]

压力,认为机械转导的力量可以加速肺的生长^[27-28]。随后出现了“生物袋”,“生物袋”由聚乙烯薄膜制成,透明、透声、灵活,胎儿置入密封的“生物袋”中,能很好的模拟了子宫的环境,可以进行物理监测、超声检查和各种操作,更好的解决了无菌、羊水体积最小化等问题^[20]。虽然父母对于胎儿置于“袋子”里的接受度未知,但相信“生物袋”仍然有希望在不久的将来应用于临床。

抗凝方面,由于目前 AP 回路和血液接触的表面都有肝素涂层,且尽可能的减少了回路的表面积,因此大大减少了全身肝素的使用剂量,进而降低了颅内出血的风险。目前正在进行非肝素为基础的涂层的研究^[29]。

AP 的临床目标人群为 23~25 周的超早产儿,该人群具有极高的并发症发生率和死亡率,如果证实 AP 可以显著的改善预后,就有可能在将来普遍的应用于临床。目前的实验研究已经实现了 AP 对相应孕周羊的长时间生理支持(4 周)^[20-21],因此深入的研究器官的发育、有无损伤,至关重要。肺在出生、AP 支持并过渡至呼吸空气过程中的发育情况需要被证明,实验动物如何在没有严重肺部并发症的情况下成功脱离 AP 支持也需要进一步的论证。另外,还需要关注脑灌注、功能和发育状况,注意是否存在脑室内出血和脑白质损伤。AP 对心血管、胃肠道和肾脏系统的影响也值得进一步的研究。

此外,AP 还具有一些潜在的应用价值,包括针

对胎盘功能不全导致的胎儿生长发育迟缓,胎儿介入或外科手术后可能导致的早产的治疗。另外还可以应用于胎儿药理学、干细胞或基因治疗等研究,可以直接将药物作用于胎儿,避免母体的暴露。

4 总 结

肺发育不良与早产儿的高并发症发生率和死亡率有关。ECLS 技术作为一种潜在治疗早产儿严重呼吸衰竭的方法已有 60 年的历史。随着 ECLS 装置的不断发展和对早产儿生理更好的理解,AP 的实验室研究取得了巨大的进展。尽管仍存在着一些挑战,但对于早产儿,尤其是 ELGANs 而言,AP 仍然是正压机械通气的潜在替代治疗方法。将来,AP 在临床中的成功应用无疑是新生儿医学界的一个重要里程碑。

参考文献:

- [1] Howson CP, Kinney MV, McDougall L, *et al.* Born too soon: preterm birth matters[J]. *Reprod Health*, 2013, 1: S1.
- [2] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, *et al.* Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(3): 443-456.
- [3] Metelo-Coimbra C, Roncon-Albuquerque R Jr. Artificial placenta: recent advances and potential clinical applications[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2016, 51(6): 643-649.
- [4] Davis RP, Bryner B, Mychaliska GB. A paradigm shift in the treatment of extreme prematurity: the artificial placenta[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2014, 26(3): 370-376.

- [5] Church JT, Kim AC, Erickson KM, *et al*. Pushing the boundaries of ECLS: outcomes in <34 week EGA neonates[J]. J Pediatr Surg, 2017, 52(11): 1810-1815.
- [6] Rochow N, Chan EC, Wu WI, *et al*. Artificial placenta--lung assist devices for term and preterm newborns with respiratory failure[J]. Int J Artif Organs, 2013, 36(6): 377-391.
- [7] Bryner BS, Mychaliska GB. ECLS for preemies: the artificial placenta[J]. Semin Perinatol, 2014, 38(2): 122-129.
- [8] Bryner B, Gray B, Perkins E, *et al*. An extracorporeal artificial placenta supports extremely premature lambs for 1 week[J]. J Pediatr Surg, 2015, 50(1): 44-49.
- [9] Callaghan JC, Angeles JD. Long-term extracorporeal circulation in the development of an artificial placenta for respiratory distress of the newborn[J]. Surg Forum, 1961, 12: 215-217.
- [10] Zapol WM, Kolobow T, Pierce JEVUREK GG, *et al*. Artificial placenta: two days of total extrauterine support of the isolated premature lamb fetus[J]. Science, 1969, 166(3905): 617-618.
- [11] Carvalho CG, Silveira RC, Procianny RS. Ventilator-induced lung injury in preterm infants[J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2013, 25(4): 319-326.
- [12] Metelo-Coimbra C, Roncon-Albuquerque R Jr. Artificial placenta: recent advances and potential clinical applications[J]. Pediatr Pulmonol, 2016, 51(6): 643-649.
- [13] Aly H, Hammad TA, Essers J, *et al*. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants[J]? Brain Dev, 2012, 34(3): 201-205.
- [14] Gray BW, El-Sabbagh A, Rojas-Pena A, *et al*. Development of an artificial placenta IV: 24 hour venovenous extracorporeal life support in premature lambs[J]. ASAIO J, 2012, 58(2): 148-154.
- [15] Gray BW, El-Sabbagh A, Zakem SJ, *et al*. Development of an artificial placenta V: 70 h veno-venous extracorporeal life support after ventilatory failure in premature lambs[J]. J Pediatr Surg, 2013, 48(1): 145-153.
- [16] 李明亮, 江文, 周成斌, 等. 静脉到静脉人工胎盘转流胎羊模型的建立[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(11): 2620-2622.
- [17] 李明亮, 江文, 周成斌, 等. 静脉到静脉人工胎盘转流期间胎羊心功能的变化[J]. 中国体外循环杂志, 2014, 12(1): 58-61.
- [18] Arens J, Schoberer M, Lohr A, *et al*. NeonatOx: a pumpless extracorporeal lung support for premature neonates[J]. Artif Organs, 2011, 35(11): 997-1001.
- [19] Schoberer M, Arens J, Erben A, *et al*. Miniaturization: the clue to clinical application of the artificial placenta[J]. Artif Organs, 2014, 38(3): 208-214.
- [20] Partridge EA, Davey MG, Hornick MA, *et al*. An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb[J]. Nat Commun, 2017, 8: 15112.
- [21] Hornick MA, Davey MG, Partridge EA, *et al*. Umbilical cannulation optimizes circuit flows in premature lambs supported by the EXTra-uterine environment for neonatal development (EXTEND)[J]. J Physiol, 2018, 596(9): 1575-1585.
- [22] Miura Y, Matsuda T, Funakubo A, *et al*. Novel modification of an artificial placenta: pumpless arteriovenous extracorporeal life support in a premature lamb model[J]. Pediatr Res, 2012, 72(5): 490-494.
- [23] Gray BW, Shaffer AW, Mychaliska GB. Advances in neonatal extracorporeal support: the role of extracorporeal membrane oxygenation and the artificial placenta[J]. Clin Perinatol, 2012, 39(2): 311-329.
- [24] Church JT, Coughlin MA, Perkins EM, *et al*. The artificial placenta: continued lung development during extracorporeal support in a preterm lamb model[J]. J Pediatr Surg, 2018, 53(10): 1896-1903.
- [25] Wu WI, Rochow N, Chan E, *et al*. Lung assist device: development of microfluidic oxygenators for preterm infants with respiratory failure[J]. Lab Chip, 2013, 13(13): 2641-2650.
- [26] Reoma JL, Rojas A, Kim AC, *et al*. Development of an artificial placenta I: pumpless arterio-venous extracorporeal life support in a neonatal sheep model[J]. J Pediatr Surg, 2009, 44(1): 53-59.
- [27] Mychaliska G, Bryner B, Dechert R, *et al*. Safety and efficacy of perflubron-induced lung growth in neonates with congenital diaphragmatic hernia: results of a prospective randomized trial[J]. J Pediatr Surg, 2015, 50(7): 1083-1087.
- [28] Shue EH, Miniati D, Lee H. Advances in prenatal diagnosis and treatment of congenital diaphragmatic hernia[J]. Clin Perinatol, 2012, 39(2): 289-300.
- [29] Major TC, Handa H, Annich GM, *et al*. Development and hemocompatibility testing of nitric oxide releasing polymers using a rabbit model of thrombogenicity[J]. J Biomater Appl, 2014, 29(4): 479-501.

(收稿日期: 2019-04-11)

(修订日期: 2019-05-13)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.05.16

3-酮脂酰辅酶 A 硫解酶家族的分子特征、 调节与药物靶向治疗

Molecular characterization, regulation and drug development of 3-ketoacyl CoA thiolase

鲁洪廷, 曹玉红, 金振晓, 周京军

[关键词]: 3-酮脂酰辅酶 A 硫解酶; 线粒体三功能蛋白; 线粒体; 过氧化物酶体; 脂肪酸氧化

[Key words]: 3-ketoacyl CoA thiolase; Mitochondrial trifunctional protein; Mitochondria; Peroxisome; Fatty acid oxidation

3-酮脂酰辅酶 A 硫解酶(3-ketoacyl CoA thiolase, 3-KAT)是一类在脂肪酸 β -氧化裂解反应中扮演重要角色的酶,包括线粒体型和过氧化物酶体(peroxisome)型,二者分别由不同基因编码。在线粒体该酶催化中链及短链脂肪酸彻底裂解为乙酰辅酶 A;在过氧化物酶体其底物则为极长链脂肪酸($\geq C_{22}$)、长链脂肪酸和支链脂肪酸,经过有限的 β 氧化循环,缩短碳链,之后产物进入线粒体继续氧化(图 1)。3-KAT 是脂肪酸 β -氧化最后一步,其活性的高低直接影响心肌对底物脂肪酸与糖的选择性及氧的利用效率。另在秀丽隐杆线虫观察到,该酶具有抗衰老作用,是去乙酰化酶 Sirt2.1 抗衰老的关键下游分子^[1]。3-KAT 在机体中的重要性使得有必要多角度阐释其分子特征。

1 线粒体 3-KAT

1.1 分子结构与功能特点 线粒体三功能蛋白(mitochondrial trifunctional protein, MTP)是由 α -和 β -亚基形成具有三重功能的多聚体,其中 β -单位具有 3-KAT 的活性,而 α -亚单位兼有加水和脱氢酶特性。多数学者认为,三功能蛋白是由 4 个 β -亚单位和 4 个 α -亚单位组成的八聚体,完成脂肪酸 β -氧化的最后三步,最终将长链脂肪酸降解,生成乙酰辅酶 A。由于线粒体 MTP 的化学名称为羟烷基辅酶 A 脱氢酶,所以人线粒体 3-KAT 的编码基

因也称羟烷基辅酶 A 脱氢酶 β (hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase β , HADHB)。人类 HADHB 基因序列中含 16 个外显子。

冷冻电镜技术结果提示,人类 HADHB 与线粒体 MTP 的 α -亚单位可组成 $\alpha_2\beta_2$ 四聚体,分子量约为 460 kDa,这一结果对八聚体复合物的概念提出了质疑。复合物的中央为 HADHB 组成的二聚体,发挥支架作用,并与两侧 α -亚单位相连接。两个 α -亚单位在两侧呈反向存在,使得加水酶和脱氢酶对角相望。HADHB 依赖 α -亚单位连接于线粒体膜,且 His379 是酶活性的关键氨基酸残基,负责酯酰辅酶 A 的硫解反应^[2]。

HADHB 功能异常可造成人类线粒体脂肪酸 β -氧化代谢障碍症。患儿出生后即可发病,主要病理与病理生理学变化包括心肌病伴随心律失常与心衰,肝肿大、肝功能障碍与肝脏脂肪变性,毛细血管通透性增大与水肿,后期神经系统与视网膜病变渐进性加重。患者血液生化指标可见 ^{13}C -棕榈酸(C_{16} 酸)及 ^{13}C -羟基化棕榈酸(^{13}C - $C_{16}OH$)高于正常, ^{13}C -乙酰肉碱的浓度则显著低于正常。亚裔群体存在点突变病例,错位位点有 c.739C>T, c. 520C>T 及 c. 1331G>A^[3-4]。 β -氧化代谢障碍所造成的疾患不仅与细胞能量缺失有关,实验还观察到,长链 3-羟脂肪酸的蓄积会降低线粒体膜电位,减弱线粒体的钙储存能力,促进线粒体肿胀,增加线粒体膜通透性转换孔的开放,进而造成细胞死亡^[5]。

1.2 酶活性的调节 图 1 列出了参与 HADHB 调控的主要分子。采用免疫共沉淀及免疫荧光共定位等技术发现,雌激素受体- α 与- β 均可与 HADHB 相互作用,上调硫解酶活性,增加脂肪酸的 β -氧化^[6]。

基金项目: 国家自然科学基金资助(81772070、81570231)

作者单位: 710032 西安,空军军医大学生理与病理生理学教研室[鲁洪廷(2016 级本科生),周京军],西京医院儿科(曹玉红),西京医院心血管外科(金振晓)

通讯作者: 周京军 Email:jjzhou@fmmu.edu.cn

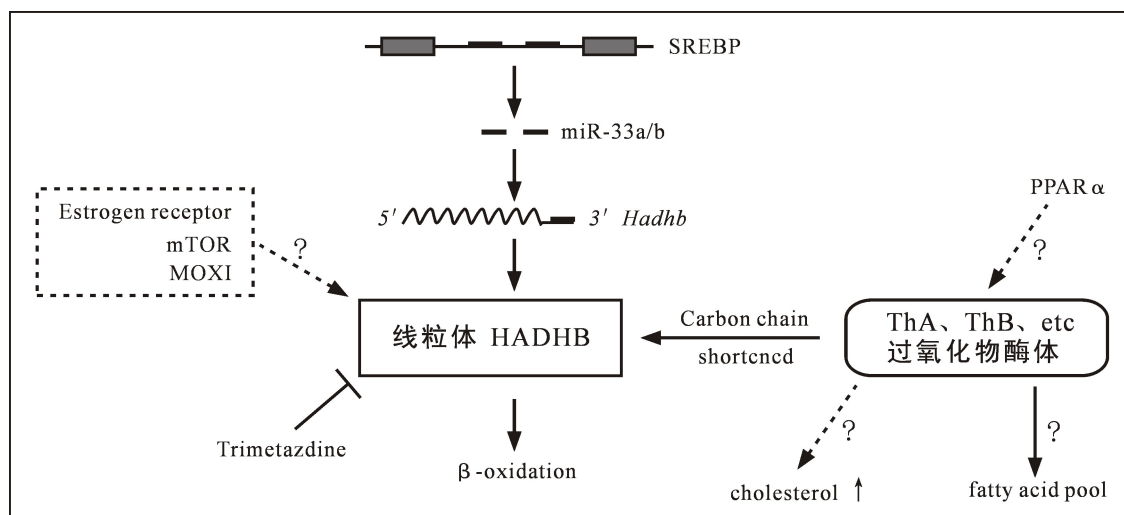


图1 3-酮脂酰辅酶 A 硫解酶的作用与调节机制模式图

雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 不仅是细胞生长与增殖的重要因子,也参与脂肪酸氧化的调节。在其配体 raptor 敲除小鼠可见,心肌由脂肪酸代谢转向糖代谢,提供 ATP;更为重要的是,诱导性敲除 4 周后心功能出现障碍。机制研究表明,HADHB 等脂肪酸氧化及转运相关酶的表达明显减少;过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助因子-1 α 与-1 β 是线粒体氧化与能量生成的关键分子,实验表明,上述改变与这一分子无关^[7]。

MicroRNA 与 HADHB 的关系也有报道。实验发现,胆固醇调节元件结合蛋白 (sterol-regulatory element binding proteins, SREBP) 的内含子可转录 miR-33a/b,miR-33a/b 直接抑制 HADHB 的表达^[8]。进一步研究表明,miR-33 结合于 3'-UTR 区,抑制基因表达^[9]。硫氧还蛋白结合蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 可抑制该酶活性,其机制与 miR-33 也有关联。实验发现,敲除 TXNIP 可增加核因子 Y (nuclear factor Y) 与 SREBP 启动子的结合,减少 miR-33a 的转录,进而解除 miR-33a 对 HADHB 表达的抑制作用,上调 HADHB 的酶活性^[10]。

MOXI (micropeptide regulator of β -oxidation) 是一肌肉内富集的小分子多肽,由核基因编码,56 个氨基酸组成。该分子定位于线粒体内膜,并与线粒体 MTP 相结合。基因敲除后可见,心肌线粒体以棕榈酸为底物的 3 态呼吸能力减弱,但以丙酮酸为底物的呼吸水平并未改变;离体灌注心脏表明,与野生型小鼠相比,组织利用脂肪酸能力减弱,利用碳水化合物的能力增加,而且小鼠运动后心肌储备能力明显减弱;补救实验可恢复脂肪酸的有氧氧化^[11]。这些结果表明,MOXI 是调节脂肪酸 β -氧化的又一重要分子,其对 HADHB 的作用值得深入研究。

2 过氧化物酶体 3-KAT

在过氧化物酶体,3-KAT 并不与 3-羟脂酰辅酶 A 加水酶及脱氢酶组成 MTP,而是单独存在。按功能可将硫解酶分为两类,3-KAT 负责降解长直链脂肪酸;另一类称为固醇载体蛋白-2 (sterol carrier protein 2, SCP-2),其作用底物为支链脂肪酸。前者在啮齿类动物由 A 和 B 基因编码,分别命名为 ThA 与 ThB。基因序列中均都含有 12 个外显子和 11 个插入基因,编码 424 个氨基酸。ThA 主要表达于肝脏和小肠。ThB 可见于肝脏,在肾,肠及白色脂肪组织中表达水平较弱。在人类,相应的基因目前仅找到一个,也被称为乙酰辅酶 A 酰基转移酶。SCP-2 在人类和啮齿类动物均存在,因为基因序列中存在两个编码起始位点以及翻译后修饰,其产物有 58 kDa、45 kDa 及 13 kDa 三种形式,实验发现,前两者具有硫解酶活性。

目前对过氧化物酶体 3-KAT 的功能认识还知之甚少。Mandard 课题组采用同源重组技术仅破坏酶的催化结构域,此功能缺陷小鼠未出现明显的表型异常。PPAR α 是促线粒体与过氧化物酶体氧化的关键分子,上调多种基因表达。给予 ThB^{-/-} 小鼠 PPAR α 激动剂 Wy 后,小鼠肝脏胆固醇浓度回升,涉及胆固醇合成的相关酶的表达明显增加,且这一作用不依赖于胆固醇调节元件结合蛋白^[12]。该结果提示,3-KAT 除了降解脂肪酸外,还参与胆固醇的生成,其分子机制有待阐明 (图 1)。此外,Wy 还提升了肝脏 n-7、n-9 单不饱和脂肪酸水平,表明 3-KAT 影响脂肪酸的组成 (图 1)。

3 3-KAT 的药物靶向治疗

生理条件下,脂肪酸为心肌主要供能物质,提供

的 ATP 约占总量的 2/3。虽然在相同碳原子数量的情况下,脂肪酸产生 ATP 的数量高于葡萄糖;然而,脂肪酸的有氧化效率较低于葡萄糖,ATP/O 的数值分别为 2~2.5 和 3.17。在心力衰竭患者,冠脉供氧不能满足心肌代谢需求,此时抑制长链 3-KAT 的活性,可以优化能量代谢,降低脂肪酸氧化,刺激葡萄糖氧化,将更有益于维持心肌功能^[13]。曲美他嗪(trimetazidine, TMZ)是一种哌嗪类衍生物,具有良好的抗心衰作用。尽管其作用机制仍有争议,但学者 Lopaschuk 早在 2003 年即检测到,该药显著降低 3-KAT 对底物分子 3-酮基-十六酰基辅酶 A (3-KHCoA) 的水解,说明曲美他嗪的抗心衰作用与其减弱脂肪酸代谢(图 1),加强糖代谢密切相关。另有学者推测为, TMZ 或许减弱骨骼肌脂肪酸氧化,进而增加胰岛素抵抗。然而实验结果恰巧相反, TMZ 不但未增加,反而降低骨骼肌胞内游离脂肪酸浓度,提示整体情况下骨骼肌可能存在代偿作用,加速脂肪酸有氧化^[14]。这使多数学者仍认为 TMZ 是一安全有效的改善心肌能量代谢的药物。

脂代谢障碍是动脉粥样硬化的病变基础,以 miR-33 为靶向的分子干预是一潜在的治疗新策略。细胞学研究发现,沉默 miR-33 将解除对 HADHB 等与脂肪酸氧化相关酶的抑制,同时增加胰岛素信号通路^[9]。在低密度脂蛋白敲除小鼠观察到,沉默 miR-33 缩小粥样斑块,增加细胞内胆固醇外排^[15];后续在高脂饮食小鼠检测到,沉默 miR-33 将上调 Hadhb 的表达,改善线粒体功能,加速脂肪酸氧化^[16]。这些结果提示,上调 Hadhb 或为沉默 miR-33 抗动脉粥样硬化的重要下游事件之一。同时,上调 miR-33,抑制 Hadhb,进而减弱脂肪酸氧化可否成为慢性缺血心肌保护策略有待研究。

小结:3-KAT 是脂肪酸 β -氧化的关键分子,实验发现,多种因子参与对其活性的调节,提示机体可通过不同的方式调节脂肪酸氧化以适应代谢需要,然而其作用机制尚不清楚。此外,人类过氧化物酶体中该酶的作用尚不清楚。因此,深入阐明 3-KAT 的功能,相应的信号通路及作用机制对临床相关疾病的防治有着重要的意义。

参考文献:

- [1] Berdichevsky A, Nedelcu S, Boulias K, *et al*. 3-Ketoacyl thiolase delays aging of caenorhabditis elegans and is required for lifespan extension mediated by sir-2.1[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(44): 18927-18932.
- [2] Liang K, Li N, Wang X, *et al*. Cryo-EM structure of human mitochondrial trifunctional protein[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(27): 7039-7044.
- [3] Fu X, Zheng F, Zhang Y, *et al*. Mitochondrial trifunctional protein deficiency due to HADHB gene mutation in a chinese family [J]. Mol Genet Metab Rep, 2015, 5: 80-84.
- [4] Yagi M, Lee T, Awano H, *et al*. A patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency due to the mutations in the HADHB gene showed recurrent myalgia since early childhood and was diagnosed in adolescence[J]. Mol Genet Metab, 2011, 104(4): 556-559.
- [5] Tonin AM, Amaral AU, Busanello EN, *et al*. Mitochondrial bioenergetics deregulation caused by long-chain 3-hydroxy fatty acids accumulating in LCHAD and MTP deficiencies in rat brain: a possible role of mPTP opening as a pathomechanism in these disorders[J]? Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(9): 1658-1667.
- [6] Zhou Z, Zhou J, Du Y. Estrogen receptor alpha interacts with mitochondrial protein HADHB and affects beta-oxidation activity [J]. Mol Cell Proteomics, 2012, 11(7): M111.011056.
- [7] Zhu Y, Soto J, Anderson B, *et al*. Regulation of fatty acid metabolism by mTOR in adult murine hearts occurs independently of changes in PGC-1 α [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 305(1): H41-H51.
- [8] Gerin I, Clerbaux LA, Haumont O, *et al*. Expression of miR-33 from an SREBP2 intron inhibits cholesterol export and fatty acid oxidation[J]. J Biol Chem, 2010, 285(44): 33652-33661.
- [9] Davalos A, Goedeke L, Smibert P, *et al*. miR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(22): 9232-9237.
- [10] Chen J, Young ME, Chatham JC, *et al*. TXNIP regulates myocardial fatty acid oxidation via miR-33a signaling [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 311(1): H64-H75.
- [11] Makarewich CA, Baskin KK, Munir AZ, *et al*. MOXI is a mitochondrial micropeptide that enhances fatty acid g [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 311(1): 3701-3709.
- [12] Fidaleo M, Arnault S, Clemencet MC, *et al*. A role for the peroxisomal 3-ketoacyl-CoA thiolase B enzyme in the control of PPAR α -mediated upregulation of SREBP-2 target genes in the liver[J]. Biochimie, 2011, 93(5): 876-891.
- [13] Heggermont WA, Papageorgiou AP, Heymans S, *et al*. Metabolic support for the heart: complementary therapy for heart failure [J]? Eur J Heart Fail, 2016, 18(12): 1420-1429.
- [14] Ussher JR, Keung W, Fillmore N, *et al*. Treatment with the 3-ketoacyl-CoA thiolase inhibitor trimetazidine does not exacerbate whole-body insulin resistance in obese mice [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2014, 349(3): 487-496.
- [15] Rotllan N, Ramirez CM, Aryal B, *et al*. Therapeutic silencing of microRNA-33 inhibits the progression of atherosclerosis in Ldlr^{-/-} mice -- brief report [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(8): 1973-1977.
- [16] Karunakaran D, Richards L, Geoffrion M, *et al*. Therapeutic inhibition of miR-33 promotes fatty acid oxidation but does not ameliorate metabolic dysfunction in diet-induced obesity [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(12): 2536-2543.

(收稿日期:2018-10-09)

(修订日期:2018-11-05)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.05.17

肺移植前应用体外生命支持技术桥接治疗的研究进展

Recent advances in extracorporeal life support as a bridge to lung transplantation

罗 渊(综述),魏 琳(审校)

[关键词]: 肺移植;终末期肺疾病;桥接治疗;体外生命支持;体外膜氧合;静脉-静脉体外膜氧合;动脉-静脉体外膜氧合;适应证;禁忌证

[Key words]: Lung transplantation; End-stage pulmonary disease; Bridge therapy; Extracorporeal life support; Extracorporeal membrane oxygenation; Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation; Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation; Indication; Contraindication

肺移植是治疗终末期肺疾病的有效外科治疗手段。根据国际心肺移植协会(International Society of Heart & Lung Transplantation, ISHLT)的注册登记数据显示,全球开展肺移植的临床中心与手术数量稳步提升^[1]。随着肺移植的数量增加,移植前需要有创机械通气(invasive mechanical ventilation, IMV)的患者数量也在极具增加^[2]。虽然,IMV 是等待肺移植患者的有效辅助手段之一,但其会影响患者移植后的远期预后,特别是出现机械辅助通气相关的并发症,并且在镇静状态下无法判断患者的神经功能状态,这些都会影响患者是否具备肺移植资格^[3]。

近年来,体外生命支持(extracorporeal life support, ECLS)技术的飞速发展,特别是在急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者救治过程中,体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)技术显示出令人满意的临床效果^[4]。ECMO 不仅可以辅助呼吸衰竭患者肺功能恢复,或辅助患者过渡至肺移植,其还可以有效地降低机械辅助通气并发症,降低患者镇静程度与帮助其可以进行早期功能训练^[5],但 ECMO 相关的并发症同样也会影响临床预后。本文就 ECLS 在肺移植桥接治疗的临床应用进展作一综述。

1 肺移植中应用 ECLS 桥接治疗的临床现状

早在 1992 年,有研究开始报道,ARDS 患者在 ECMO 的辅助下过渡至肺移植^[6]。随后,在 CESAR 临床试验中,报道 4 例患者的应用 ECMO 进行桥接

治疗^[4]。在美国,2002 年至 2015 年,肺移植应用 ECMO 进行桥接治疗的数量由 0.3%增长至 4.7%,逐步超过单独应用 IMV 的数量^[2]。在德国,ECMO 桥接治疗的应用率从 2011 年的 6.0%上升至 2014 年的 10.7%^[7]。由于肺移植人数增加与供体稀有且数量有限,患者等待移植期间的死亡率也进一步提高,越来越多临床中心考虑应用 ECMO 技术进行桥接治疗。

2 肺移植中应用 ECLS 桥接治疗的适应证与禁忌证

根据国际心肺移植协会 ISHLT 制定的应用 ECLS 的适应证^[8]包括:①等待移植患者年龄小于 45 岁;②单一原因呼吸衰竭;③可逆性损伤;④机械辅助支持前已完成移植情况评估;⑤无 ECLS 相关禁忌证。禁忌证^[8]包括:①不可逆性肺外疾病;②脓毒症休克;③长时间机械辅助通气;④动脉硬化严重;⑤年龄大于 60 岁;⑥开展肺移植数量较少的临床中心;⑦神经系统功能异常;⑧肥胖(体质量指数大于 30);⑨合并肝素诱导血小板减少症。建立 ECLS 进行肺移植桥接治疗时,应当经多学科移植团队综合评估患者状态与预估潜在风险因素。由于缺乏 ECLS 期间移植患者状态评估经验,在 ECLS 建立前应当完成对患者的移植评估,或已被列入移植候选人,否则,即使 ECLS 辅助患者状态好转时,临床中心也不接受此类患者进行肺移植^[9]。

目前,肺移植中应用 ECLS 对哪一类终末期肺疾病进行桥接治疗效果最佳尚无定论。ARDS 患者应用 ECLS 进行桥接治疗过渡到肺移植的临床报道较少,并且临床预后效果不佳^[7]。在临床实践中,缺乏评价 ARDS 患者是否合适作为移植候选人的方

作者单位: 400014 重庆,重庆市急救医疗中心 重庆市第四人民医院 重庆大学附属中心医院 心胸外科

通讯作者: 魏 琳, Email: 63903315@qq.com

法,并且 ARDS 时发生的其他脏器损伤也影响着患者预后。对于慢性阻塞性肺病患者来说,应用 ECLS 进行桥接治疗的数量较少,但是研究显示,利用二氧化碳排除(CO_2 -removal)技术可以帮助 60% 的患者脱机,实现桥接治疗到恢复的过程^[10]。因此,当患者已经完成移植资格评估进入肺移植等候名单,在等待期间患者出现基础疾病恶化时,可以积极考虑应用 ECLS 进行桥接治疗安全过渡至肺移植。

3 肺移植中应用 ECLS 桥接治疗的辅助模式

根据不同的管路形式,ECLS 可以提供不同程度的心肺功能支持,如,氧供支持、 CO_2 -removal 及血流动力学支持等等(表 1)。根据 Eurotransplant 与 UNOS(United Network of Organ Sharing)规则分类,将 ECLS 技术分为 CO_2 -removal、静脉-静脉(Veno-venous, V-V)ECMO、静脉-动脉(Veno-arterial, V-A)ECMO 及肺动脉与左心房转流(Pulmonary artery-left atrial bypass, PA-LA)技术。目前,在肺移植 ECLS 桥接治疗中常见的三种模式是:V-V ECMO、V-A ECMO 及 CO_2 -removal。V-V ECMO 多应用于伴有或不伴有高碳酸血症的呼吸衰竭患者,并且循环稳定不伴有肺动脉高压。V-V ECMO 插管通常建立于下腔静脉与颈内静脉,操作方便快捷,但是容易发生形成 ECMO 管路内再循环^[11],但通过建立双腔插管可以有效避免^[12]。V-A ECMO 多应用于患者等待肺移植期间出现循环不稳定^[13],并且还适用于合并有肺动脉高压及右心衰的患者^[14]。 CO_2 -removal 通过连接动静脉通路,形成低流量排除 CO_2 缓解高碳酸血症,但相较于前两种应用数量有限^[15]。V-A ECMO 期间,泵流量达到 2.0 L/min 以上既可排除二氧化碳又可稳定患者循环,但对于 V-V ECMO 来说,为了纠正低氧血症,泵流量需要达到 5 L/min 以上^[16]。一般情况下,ECLS 建立时,外周血管均可用于建立动静脉通路,在 V-A ECMO 辅助模式时,可以选择中心型插管方式,在开胸手术等特殊情况下,还可以选择肺动脉与左心房插管方

式^[17]。有研究发现,相比于股动脉插管,V-A ECMO 时进行锁骨下动脉插管可以更好为心脏与神经系统提供氧供^[18]。当肺动脉高压较重,可以利用无泵低阻力膜肺经肺动脉与左心房建立转流^[19]。

4 肺移植中应用 ECLS 桥接治疗的患者管理

4.1 ECLS 患者的器官分配 在有限的供体器官数量下,如何有效地进行供体器官分配是一个极为重要的事情。优化的供体器官分配策略可以降低患者移植等待期内死亡率与提高移植后远期存活率^[20]。2005 年 5 月,美国发布肺移植器官分配评分(lung allocation score, LAS)系统,德国与荷兰相继在 2011 年与 2014 年采用此评分系统^[21]。在 LAS 评分系统中,等待移植患者应用 IMV 是一个重要参考因素,可以优先获得器官分配^[20]。虽然,ECLS 期间可以改善患者相关的 LAS 评分参数,降低应用 IMV,但遗憾的是,美国在 2015 年更新 LAS 评分系统时,并未将 ECLS 纳入评分项目^[22]。目前,Eurotransplant 与 UNOS 正在研究制定等待移植患者应用 ECLS 时的相关参数指标,以更好的判断患者情况,保证 ECLS 患者可以及时地获得器官分配。

4.2 ECLS 患者的肺移植术前管理 ECLS 可以有效地避免患者气管插管,避免患者处于深度镇静状态,避免发生呼吸机相关性肺炎及促进患者尽快进行功能锻炼^[23-24]。等待移植患者在 ECLS 期间,避免气管插管与深度镇静,可以保证患者处于清醒状态,可称其为“清醒”ECMO^[25]。研究证明,患者在移植等待期间尽早的进行功能锻炼,可以提高远期生存率^[26-27]。Abrams 等人报道,100 例患者应用 ECMO 进行桥接治疗,其中 35 例患者进行早期功能锻炼,特别是有 18 例患者平均每日行走 850 米(2 800 步/日)^[24]。因此,ECLS 患者在等待移植期间进行功能锻炼是安全可行的。

4.3 ECLS 患者的肺移植术中管理 ECLS 不仅可以在肺移植术前进行辅助支持,还可以在手术过程中发挥着重要作用。研究报道,相比于传统体外循

表 1 肺移植中 ECLS 桥接治疗的辅助模式

适应证	ECLS 辅助模式
低氧血症和/或高碳酸血症,不伴有肺动脉高压	V-V ECMO
低氧血症和/或高碳酸血症,伴有肺动脉高压	V-V ECMO V-A ECMO(颈内静脉-锁骨下动脉、股静脉-股动脉) V-A V-ECMO(股静脉-股动脉-颈内静脉) V-V ECMO(双腔插管合并房缺或房间隔造孔) PA-LA 转流(肺动脉-左心房)

环,ECMO 可以显著降低炎性反应、出血风险及原发性移植物功能障碍^[28],并且还可以显著降低肾功能衰竭、监护室停留时间及住院时间^[29-30]。在手术过程当中,患者出现循环不稳定时,V-V ECMO 可以额外增加股动脉插管来维持血流动力稳定^[31]。同理,除维持氧供外,V-A ECMO 也可以直接提供循环辅助支持。所以,在术前应用 ECLS 过度肺移植时,需提前计划安排插管方式与管理模式。

4.4 术后结局 在肺移植围术期,ECLS 辅助患者需要特别注意预防出血。及时监测与补充凝血因子,术中仔细操作止血^[32]。肝素可在术后 48 h 后开始应用,并维持活化凝血时间保持在 160 s 到 180 s。有研究发现,ECLS 辅助患者在肺移植后易发生抗人白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)抗体^[33]。Shumaster 等发现,肺移植患者应用 ECLS 进行桥接治疗,术后易发生气道裂开、脑卒中、感染及肺栓塞^[34]。一项美国注册登记研究显示,2000 年至 2011 年期间,共有 143 名患者应用 ECLS 过渡至肺移植,其平均住院时间较长与易发生急性排斥反应^[8]。另一项注册登记研究显示,相比于未经 ECLS 桥接治疗的肺移植患者,经 ECLS 辅助的肺移植患者预后不佳^[35]。一项单中心临床研究报告,2004 年至 2009 年期间,仅有 57% 的 ECLS 辅助患者过渡至肺移植^[36]。类似的研究显示,57%~74% 的患者应用 ECLS 过渡至肺移植。相比于单独应用机械辅助通气,ECLS 联合机械通气的肺移植患者一年生存率约为 61%^[37]。相比于美国,德国国家移植数据库研究显示,ECLS 联合机械通气的肺移植患者一年生存率约为 86%^[23]。随着临床经验的增加,单独应用 ECLS 的概念被不断提出。一方面,其可以充分满足患者氧供需求,并且还可以为右心衰竭患者提供循环辅助支持,另一方面,单独应用可以避免联合应用时机械通气带来的不利影响^[38]。除桥接治疗方式不同,开展肺移植数量较多的临床中心相比数量较低的中心,肺移植患者生存率可提高 20%^[34]。一项研究报告,单独应用 ECLS 辅助肺移植患者 1 年生存率达到 70%^[35]。另一项临床研究报告,在 2007 年至 2016 年,72 名单独应用 ECLS 进行桥接治疗的患者,55% 患者安全过渡至肺移植,并且移植后 1 年生存率高达 90%^[39]。随着肺移植 ECLS 桥接治疗的不断应用,患者的适应证逐步明确及 ECLS 设备与临床技术的进一步提高,ECLS 桥接治疗的临床效果显著。

5 展望

近些年,ECLS 技术得以飞速发展,其在肺移植过

程中的地位日益凸显,应用 ECLS 进行桥接治疗的数量急剧增加,并且 1 年生存率不断提高。不同的 ECLS 辅助模式,不仅可以充足满足患者氧供与二氧化碳排除,还可以提供循环辅助支持。单独应用 ECLS 可以有效地减低间歇指令通气的并发症,但需要注意的是,避免 ECLS 相关的并发症,提高患者生存质量。目前,临床研究多局限于短期临床结局与近期生存率,为其临床应用提供宝贵的经验教训。首先,随着临床应用技术水平的不断提高,肺移植患者的远期生存率与生活质量是评价不同策略优劣的重要考虑。其次,对于供体器官分配时,需要进一步明确 ECLS 桥接治疗患者的生理指标,以更好地评估患者状态,保证及时获取器官完成肺移植提高生存率。最后,ECLS 现多作为过渡期辅助支持,如何进一步转型为院外可穿戴式呼吸辅助手段是未来研究的重点。

参考文献:

- [1] Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, *et al.* The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-fourth adult lung and heart-lung transplantation report-2017; focus theme: allograft ischemic time[J]. J Heart Lung Transplant, 2017, 36(10): 1047-1059.
- [2] Valapour M, Skeans MA, Smith JM, *et al.* OPTN/SRTR 2015 annual data report: lung[J]. Am J Transplant, 2017, 17 Suppl 1: 357-424.
- [3] Hadem J, Gottlieb J, Seifert D, *et al.* Prolonged mechanical ventilation after lung transplantation—a single-center study[J]. Am J Transplant, 2016, 16(5): 1579-1587.
- [4] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, *et al.* Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial [J]. Lancet, 2009, 374(9698): 1351-1363.
- [5] Combes A, Brodie D, Chen YS, *et al.* The ICM research agenda on extracorporeal life support[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(9): 1306-1318.
- [6] Kon ZN, Wehman PB, Gibber M, *et al.* Venovenous extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: successful transplantation after 155 days of support[J]. Ann Thorac Surg, 2015, 99(2): 704-707.
- [7] Gottlieb J, Smits J, Schramm R, *et al.* Lung transplantation in germany since the introduction of the lung allocation score [J]. Dtsch Arztebl Int, 2017, 114(11): 179-185.
- [8] Weill D, Benden C, Corris PA, *et al.* A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the pulmonary transplantation council of the international society for heart and lung transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(1): 1-15.
- [9] Abrams D, Brodie D, Arcasoy SM. Extracorporeal life support in lung transplantation[J]. Clin Chest Med, 2017, 38(4): 655-

- 666.
- [10] Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C, *et al*. Extracorporeal CO₂ removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(1): 120–127.
- [11] Abrams D, Bacchetta M, Brodie D. Recirculation in venovenous extracorporeal membrane oxygenation[J]. *ASAIO J*, 2015, 61(2): 115–121.
- [12] Abrams D, Brodie D, Javidfar J, *et al*. Insertion of bicaval dual-lumen cannula via the left internal jugular vein for extracorporeal membrane oxygenation[J]. *ASAIO J*, 2012, 58(6): 636–637.
- [13] Abrams D, Combes A, Brodie D. Extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary disease in adults[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt A): 2769–2778.
- [14] de Perrot M, Granton JT, McRae K, *et al*. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(9): 997–1002.
- [15] Ricci D, Boffini M, Del Sorbo L, *et al*. The use of CO₂ removal devices in patients awaiting lung transplantation: an initial experience[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(4): 1255–1258.
- [16] Loor G, Simpson L, Parulekar A. Bridging to lung transplantation with extracorporeal circulatory support: when or when not[J]? *J Thorac Dis*, 2017, 9(9): 3352–3361.
- [17] Sharma NS, Hartwig MG, Hayes D Jr. Extracorporeal membrane oxygenation in the pre and post lung transplant period[J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(4): 74.
- [18] Biscotti M, Lee A, Basner RC, *et al*. Hybrid configurations via percutaneous access for extracorporeal membrane oxygenation: a single-center experience[J]. *ASAIO J*, 2014, 60(6): 635–642.
- [19] Strueber M, Hoeper MM, Fischer S, *et al*. Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(4): 853–857.
- [20] Englum BR, Hartwig MG. The wait for the waitlist: the next challenge in the lung allocation system[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36(3): 250–252.
- [21] Gottlieb J. Lung allocation[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(8): 2670–2674.
- [22] Egan TM, Edwards LB. Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the united states[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35(4): 433–439.
- [23] Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(7): 763–768.
- [24] Abrams D, Javidfar J, Farrand E, *et al*. Early mobilization of patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study[J]. *Crit Care*, 2014, 18(1): R38.
- [25] Mohite PN, Sabashnikov A, Reed A, *et al*. Extracorporeal life support in “awake” patients as a bridge to lung transplant[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 63(8): 699–705.
- [26] Ko Y, Cho YH, Park YH, *et al*. Feasibility and safety of early physical therapy and active mobilization for patients on extracorporeal membrane oxygenation[J]. *ASAIO J*, 2015, 61(5): 564–568.
- [27] Pruijsten R, van Thiel R, Hool S, *et al*. Mobilization of patients on venovenous extracorporeal membrane oxygenation support using an ECMO helmet[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(10): 1595–1597.
- [28] Machuca TN, Collaud S, Mercier O, *et al*. Outcomes of intraoperative extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(4): 1152–1157.
- [29] Biscotti M, Yang J, Sonett J, *et al*. Comparison of extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(5): 2410–2415.
- [30] Bermudez CA, Shiose A, Esper SA, *et al*. Outcomes of intraoperative venoarterial extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass during lung transplantation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(6): 1936–1942.
- [31] Lang G, Taghavi S, Aigner C, *et al*. Primary lung transplantation after bridge with extracorporeal membrane oxygenation: a plea for a shift in our paradigms for indications[J]. *Transplantation*, 2012, 93(7): 729–736.
- [32] Tudorache I, Sommer W, Kuhn C, *et al*. Lung transplantation for severe pulmonary hypertension – awake extracorporeal membrane oxygenation for postoperative left ventricular remodeling[J]. *Transplantation*, 2015, 99(2): 451–458.
- [33] Hayes D Jr, Preston TJ, Kirkby S, *et al*. Human leukocyte antigen sensitization in lung transplant candidates supported by extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(5): 627–628.
- [34] Hayanga JW, Lira A, Aboagye JK, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: what lessons might we learn from volume and expertise[J]? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2016, 22(4): 406–410.
- [35] Schechter MA, Ganapathi AM, Englum BR, *et al*. Spontaneously breathing extracorporeal membrane oxygenation support provides the optimal bridge to lung transplantation[J]. *Transplantation*, 2016, 100(12): 2699–2704.
- [36] Gottlieb J, Warnecke G, Hadem J, *et al*. Outcome of critically ill lung transplant candidates on invasive respiratory support[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(6): 968–975.
- [37] Dellgren G, Riise GC, Sward K, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: a long-term study[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47(1): 95–100.
- [38] Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, *et al*. Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? the US experience[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139(3): 765–773.
- [39] Biscotti M, Gannon WD, Agerstrand C, *et al*. Awake extracorporeal membrane oxygenation as bridge to lung transplantation: a 9-year experience[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(2): 412–419.

(收稿日期:2018-12-10)

(修订日期:2019-01-04)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.05.18

大鼠静脉-动脉体外膜氧合模型研究进展

Recent advances in rat model of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation

薛平菲, 于 洁, 黑飞龙

[关键词]: 体外膜氧合; 心肺转流; 体外生命支持; 大鼠; 模型

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Cardiopulmonary bypass; Extracorporeal life support; Rat; Model

体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是在心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)技术的基础上发展起来的一种可同时进行心肺系统辅助的体外生命支持(extracorporeal life support, ECLS)技术^[1-5]。近些年来,因其具有设备相对轻便、心肺支持治疗时间较长的优点,以及良好的心肺复苏及神经系统保护能力,ECMO在急性肺损伤、心脏移植、难治性心源性休克及心脏骤停等重症患者中的使用日益广泛^[6-8]。为了促进该技术的发展,国内外学者建立了包括羊、狗、猪等大型动物的ECMO模型,但存在造价昂贵、操作复杂、耗时较长等缺点^[9-13]。大鼠因来源丰富、价格低廉、操作相对简单及心血管系统与人类相似等特点,常用于研究心血管疾病的病因及病理生理机制,是适合用于制作ECMO实验模型的小动物^[14-17]。因此,关于大鼠ECMO模型的研究逐渐增加,现将大鼠ECMO模型的研究现况和进展做一综述。

1 ECMO 模型概述

1.1 ECMO 模型的起源 ECMO的运行机制是通过使用改进的心肺旁路来为危重患者提供呼吸及循环支持,故ECMO模型也是在传统CPB模型的基础上进一步发展形成的。1954年,Gibbon首次提出CPB模型并应用于动物实验^[18]。随后,Trigganni等建立了一个大鼠心肺移植手术的CPB模型,该模型的应用将CPB的灌注时长延长至2 h,且降低了早

期模型因使用大容量氧合器造成的肺水肿及灌注时间短等问题的发生率^[17]。随着CPB技术的蓬勃发展,有学者开始尝试建立相对简便的大鼠CPB模型。1978年,Proctor等设计了一种使用小型心肺机对大鼠进行部分循环支持的新型循环模型,开启了大鼠ECMO模型研究的新纪元^[19]。

1.2 ECMO 模型的分类 根据血液引流及灌注的途径不同,ECMO一般分为两种类型,即从静脉引出并由动脉灌注回大鼠体内的静脉-动脉(veno-arterial, V-A)ECMO模式及从静脉引出并由静脉灌注回大鼠体内的静脉-静脉(veno-venous, V-V)ECMO模式。其中,V-A ECMO对呼吸及循环系统同步辅助支持,而V-V ECMO仅对呼吸系统辅助支持。

2 ECMO 模型的建立

2.1 动静脉置管的常用位置 在建立大鼠V-A ECMO循环模型时,静脉插管的途径有:颈静脉、股静脉及其他。动脉插管的途径有:股动脉、尾动脉、颈动脉及其他。

2.2 预充方式的分类 根据ECMO循环通路中预充液体的不同将预充方式分为两种类型,即使用新鲜大鼠全血的全血预充方式及单纯使用胶体或晶体的无血预充方式。循环中预充液体总体积较大时,为避免预充液体过度稀释大鼠血液,造成大鼠血流动力学不稳定,常选用全血预充方式。循环中预充液体总体积较小时,可选用胶体或晶体进行无血预充。

2.3 ECMO 循环通路的组成 在大鼠ECMO循环模型中,常见的循环通路由滚动泵或蠕动泵、小动物专用膜肺、热交换器及膜肺配套管路等组成。根据实验目的的不同,研究者可对循环通路的设备及管

基金项目:北京协和医学院研究生创新基金(2017-1002-2-01)

作者单位:266041 青岛,青岛大学医学部,青岛市中心医院,麻醉科(薛平菲);100037 北京,北京协和医学院,中国医学科学院,国家心血管病中心,阜外心血管病医院,心血管疾病国家重点实验室,体外循环中心(于 洁,黑飞龙)

通讯作者:黑飞龙, Email:heifeilong@126.com

路进行调整。

2.4 温度控制的常用方法 根据 ECMO 模型温度控制部位的不同,控温方法可分为三种类型,分别是对循环通路内液体温度、大鼠本身体温及操作室内温度进行控制。对循环通路控温的方法,即在循环通路中增加变温器及循环水箱等设备,以达到控制大鼠回输液体温度的目的;对大鼠本身控温的方法,即使用加热灯照射大鼠体表、手术操作台上放置可控温加热毯等设备,以达到控制大鼠自身温度稳定的目的;对操作室控温的方法,即调节室内空调温度及使用对流空气加热系统等,以达到调整室内温度至目标温度的目的。

2.5 ECMO 模型常用监测 根据大鼠 ECMO 模型实验目的需要,常用监测一般分为两个部分,即对大鼠血流动力学的监测及对大鼠机体状态的监测。大鼠血流动力学监测指标有:血压、心率、心电图及其他。大鼠机体状态监测指标有:肛温或食管温度、呼吸频率、呼气末二氧化碳浓度、血气分析及其他。目前常选用股动脉或尾动脉对大鼠进行有创血压监测。

2.6 建模过程中的主要问题 ECMO 模型中复杂的实验程序及对实验者显微外科技术的要求是该模型的主要限制因素,动静脉置管的设计及操作是模型建立的重点和难点,静脉引流量不足或因操作导致大鼠失血量过多是建模失败的常见原因。为了解决静脉引流量不足的问题,Rungatscher 等^[20]提出在循环通路中使用负压调节器,以产生巨大负压增加静脉引流的方法;曾庆东等^[21]提出修改静脉套管的形状或置管位置改善引流的方法。为了避免大鼠失血量过多的问题,秦科等^[22]使用显微外科技术进行大鼠动静脉置管,具有手术切口小、建模操作难度降低等突出优势;Xie 等^[23]提出通过维持深麻醉、血管插管端使用小剂量肌松药提高置管成功率及置管退针芯后再松血管夹等方法;Warenits 等^[24]研究出一种尖端具有抗侵入特性的专用插管,并于置管后在管路上利用封闭椎体连接远近两端,以解决静脉置管过程中因操作不当或动作粗暴造成的大鼠外周静脉或下腔静脉组织受损,可有效降低插入及移除静脉插管期间失血及空气栓塞的发生率。这些方法成功提高了实验建模的成功率。

3 ECMO 模型的应用

3.1 研究 ECMO 治疗急性肺损伤 张炳东等^[25]报道了 ECMO 对内毒素诱导下大鼠急性肺损伤的早期治疗效果。研究者建立全血预充的右颈外静脉-

右股动脉 V-A ECMO 通路,大鼠全身肝素化后在维持平均动脉压 90 mm Hg 的条件下对呼吸系统辅助支持。术后处死大鼠并取肺组织进行病理染色,观察及测定,证实 ECMO 早期治疗可有效改善肺组织缺氧状态,有利于肺功能的恢复,有效减轻肺水肿及肺组织细胞凋亡,是急性肺损伤的有效疗法。

3.2 研究 ECMO 治疗终末期肺疾病 Dorrello 等^[26]报道了大鼠在 ECMO 辅助下构建功能性肺,治疗终末期肺疾病的新方法。研究者建立 V-A ECMO 通路,对大鼠提供呼吸及循环支持,经气道输注脱细胞溶液进行肺洗脱后,保留肺细胞外基质并维持肺组织血流灌注,随后,使大鼠自身干细胞附着生长,构建功能性肺以治疗终末期肺疾病。

3.3 研究 ECMO 治疗难治性心源性休克 Peterss 等^[27]报道了在 ECMO 辅助下治疗大鼠急性心肌梗死的方法。研究者将大鼠心脏前降支动脉结扎以诱导心肌缺血,大鼠心肌缺氧缺血 30 min 后行再灌注治疗。在再灌注前 5 min,ECMO 组建立羟乙基淀粉预充的左颈静脉-尾动脉 V-A ECMO 通路,ECMO 辅助支持下再灌注治疗后,移除 ECMO 通路并观察。根据大鼠的血流动力学表现,发现与常规治疗相比,ECMO 辅助治疗有助于改善左心室射血分数,为治疗急性心肌梗死提供了新方向。

3.4 研究 ECMO 治疗心脏骤停 Magnet 等^[8]报道了使用 ECMO 伴亚低温干预,进行 ECLS 治疗大鼠心脏骤停的方法。研究者使用电击法致大鼠室颤性心脏骤停,停循环 10 min 后开始抢救,ECMO 组建立晶体预充的右颈静脉-右股动脉 V-A ECMO 通路辅助支持呼吸及循环系统,CPR 组进行传统心肺复苏抢救,自主循环恢复 30 min 后停止 ECMO 循环,随后对 ECMO 组大鼠进行 12 h 亚低温治疗,观察大鼠的 14 日存活情况。根据两组大鼠术后存活情况,可发现 ECMO 伴亚低温可实现 100% 复苏率及较高的长期存活率,明显优于传统心肺复苏。

4 展望

ECMO 现常用于各种心肺功能衰竭、心脏骤停后心肺复苏及慢性疾病或器官移植等需要长期生命支持的疾病。开发综合支持系统、克服抗凝治疗需求、完善长期植入式或体外肺部支持系统、以及防治 ECMO 相关并发症等问题是未来亟待研究的重点,而实验动物 ECMO 模型的建立有助于 ECMO 技术的深入研究及推广。

因该模型建模难度较大,研究成员需要经验丰富的研究者的指导,足够时长的练习并保持此类实

验的常规化才能提高建模的成功率。在实际建模时,研究者应根据不同的研究目的对模型进行调整和改良。相信随着科学技术和材料的不断发展及对 ECMO 模型的深化研究,研究者可以进一步改良循环通路中的各个环节,发掘更好的通路途径,使大鼠 ECMO 建模操作过程不断简化并更贴近临床实际,进一步促进 ECMO 技术的发展及应用,为危重患者带来希望及福音。

参考文献:

- [1] Vallabhajosyula S, Patlolla SH, Sandhyavenu H, *et al*. Periprocedural cardiopulmonary bypass or venoarterial extracorporeal membrane oxygenation during transcatheter aortic valve replacement: a systematic review[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(14): 1-9.
- [2] Wollborn J, Siemerling S, Steiger C, *et al*. Phosphodiesterase-4 inhibition reduces ECLS-induced vascular permeability and improves microcirculation in a rodent model of extracorporeal resuscitation [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiology, 2019, 316(3): H751-H761.
- [3] Flécher E, Guihaire J, Pozzi M, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation support in acute circulatory failure: A plea for regulation and better organization [J]. Arch Cardiovasc Dis, 2019, 112(6-7): 441-449.
- [4] DeRoo SC, Takayama H, Nemeth S, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after heart transplant [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019. [Epub ahead of print]
- [5] Guglin M, Zucker M J, Bazan V M, *et al*. Venoarterial ECMO for adults: JACC scientific expert panel.[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(6): 698-716.
- [6] Combes A, Brodie D, Chen YS, *et al*. The ICM research agenda on extracorporeal life support[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(9): 1306-1318.
- [7] Tillmann BW, Klingel ML, Iansavichene AE, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as a treatment strategy for severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) in the low tidal volume era: A systematic review[J]. J Crit Care, 2017, 41: 64-71.
- [8] Magnet IAM, Ettl F, Schober A, *et al*. Extracorporeal life support increases survival after prolonged ventricular fibrillation cardiac arrest in the rat[J]. Shock, 2017, 48(6): 674-680.
- [9] 龙翔,晏浩,徐建军. 大鼠体外循环模型研究进展[J]. 中国体外循环杂志, 2010, 8(3): 185-187.
- [10] Zhang Y, Li CS, Yuan XL, *et al*. ECMO attenuates inflammation response and increases ATPase activity in brain of swine model with cardiac arrest compared with CCPR[J]. Biosci Rep, 2019, 39(7): 1-11.
- [11] Lai A, Demarest CT, Do-Nguyen CC, *et al*. 72-Hour in vivo evaluation of nitric oxide generating artificial lung gas exchange fibers in sheep[J]. Acta Biomater, 2019, 90: 122-131.
- [12] Gokalp O, Donmez K, Iner H, *et al*. Should ECMO be used in cardiogenic shock[J]? Crit Care, 2019, 23(1): 174.
- [13] Lindstrom SJ, Mennen MT, Rosenfeldt FL, *et al*. Veno-right ventricular cannulation reduces recirculation in extracorporeal membrane oxygenation[J]. Perfusion, 2012, 27(6): 464-469.
- [14] 陈燕桦,张炳东,梁东科,等. 大鼠体外膜肺氧合模型的建立[J]. 山东医药, 2010, 50(44): 59-60.
- [15] 朱斌. 大鼠体外循环模型研究中的若干问题[J]. 中国医学科学院学报, 2012, 34(6): 629-632.
- [16] Rameshrad M, Babaei H, Azarmi Y, *et al*. Rat aorta as a pharmacological tool for in vitro and in vivo studies [J]. Life Sci, 2016, 145: 190-204.
- [17] 徐宁,李晓红. 大鼠体外循环模型建立的研究进展[J]. 中国体外循环杂志, 2013, 11(1): 57-60.
- [18] Liguori GR, Kanas AF, Moreira LF. Managing the inflammatory response after cardiopulmonary bypass: review of the studies in animal models[J]. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2014, 29(1): 93-102.
- [19] Proctor E. Partial and total circulatory support in the rat using a small heart-lung machine [proceedings] [J]. J Physiol, 1978, 281: 8P-10P.
- [20] Rungtatscher A, Linardi D, Giacomazzi A, *et al*. Cardioprotective effect of δ -opioid receptor agonist vs. mild therapeutic hypothermia in a rat model of cardiac arrest with extracorporeal life support [J]. Resuscitation, 2013, 84(2): 244-248.
- [21] 曾庆东,李勇男,周玉姣,等. 新型无血预充大鼠深低温停循环模型的建立[J]. 中国体外循环杂志, 2016, 14(2): 120-124.
- [22] 秦科,张素斌,孙煦勇,等. 大鼠体外膜肺氧合模型的建立[J]. 中华实验外科杂志, 2011, 28(12): 2243-2245.
- [23] Xie XJ, Tao KY, Tang ML, *et al*. Establishment and evaluation of extracorporeal circulation model in rats[J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2012, 43(5): 770-774.
- [24] Warenits AM, Sterz F, Schober A, *et al*. Reduction of serious adverse events demanding study exclusion in model development: extracorporeal life support resuscitation of ventricular fibrillation cardiac arrest in rats[J]. Shock, 2016, 46(6): 704-712.
- [25] 张炳东,陈燕桦,梁东科,等. 体外膜肺氧合对内毒素诱导大鼠急性肺损伤的早期干预效果[J]. 山东医药, 2011, 51(8): 46-48.
- [26] Dorrello N, O'Neill J, Bacchetta M, *et al*. Lung decellularization in a rodent veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) model[J]. Crit Care Med, 2014, 42(12): A1522.
- [27] Peterss S, Guenther S, Kellermann K, *et al*. An experimental model of myocardial infarction and controlled reperfusion using a miniaturized cardiopulmonary bypass in rats[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2014, 19(4): 561-566.

(收稿日期: 2019-04-07)

(修订日期: 2019-07-25)