

· 专家论坛 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.06.01

体外循环技术在非心脏外科的应用发展及思考

Development and thinking of extracorporeal circulation in non-cardiac surgery

任崇雷, 李佳春

[关键词]: 非心脏外科手术; 体外循环; 心肺转流; 体外膜肺氧合; 危急重症; 生命支持

[Key words]: Non-cardiac surgery; Extracorporeal circulation; Cardiopulmonary bypass; Extracorporeal membrane oxygenation; Critical illness; Life support

体外循环(extracorporeal circulation, ECC)作为一种心肺生命支持技术,是心脏外科手术中不可缺少的重要组成部分。随着 ECC 技术的进步以及医疗技术跨学科的发展,其临床应用已经突破了心脏手术的范围,应用范围不断扩展,使得在一些紧急、复杂、重症的非心脏外科疾病的治疗在应用常规手术方法无法解决时可使用 ECC 技术作为生命支持手段更加安全、有效地完成手术操作^[1]。近年来,由传统的心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)技术发展而来的体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)技术更是在各种包括非心脏外科手术的危急重症患者的抢救治疗中发挥了重要作用。现就 ECC 技术在非心脏外科的应用发展变化特点回顾总结并进行思考。

1 ECC 技术在非心脏外科的应用发展变化

1.1 ECC 技术应用广泛化 20 世纪 50 年代,随着 CPB 在心脏手术中的成功应用,人们亦开始尝试在一些非心脏手术中应用 CPB。CPB 技术应用于心脏以外的手术,目的是为了提供无血或少血的手术野,在有效回收患者失血的同时可进行及时有效的循环灌注及生命支持,还能明显减少库血的使用及并发症,从而有效降低手术的风险,为重大、复杂的外科手术提供有利的条件。随着理论和实践的不断深入及设备技术的不断完善,ECC 被广泛地应用于常规手术难以解决的复杂非心脏外科手术。所涉及的外科领域包括普胸外科、血管外科、腹部普通外科、肝胆外科、泌尿外科、妇科、神经外科、头颈外科、肿瘤外科、移植外科、烧伤科等,涉及了大部分的外科专科,以及麻醉科、重症医学科、急诊科、呼吸科、

儿科等与外科密切相关的学科领域。

1.2 ECC 技术应用多样化 ECC 技术除常规 CPB 技术外,还包括外周 ECC 技术、深低温停循环(deep hypothermic circulatory arrest, DHCA)技术、左心转流技术、体外静脉-静脉转流、持续肾替代治疗、无泵动脉-静脉转流、半身循环或局部灌注以及 ECMO 技术等。目前这些技术在非心脏外科手术中均有应用,临床医生可根据具体病情及手术保障需求选用适合的 ECC 技术。

1.3 ECC 技术的微创化及设备的小型化 ECC 及辅助支持技术本身也在向微创化、精准化发展,临床相关技术的改进和发展为患者提供了更加个体化的治疗模式。如肾癌合并右房或下腔静脉癌栓的患者,从最初的常规 CPB 和/或 DHCA 下胸腹联合切口行肾癌手术,到现在的微创外周 ECC 辅助下机器人或腔镜实施肾癌手术。气管手术由需要传统的 CPB 支持到现在的 ECMO 辅助下即可完成手术,使一个极高难度的跨学科复杂手术也可以通过微创的方式顺利实施,从而保障了手术的最大成功率^[2-3]。

近年来 ECC 设备特别是便携式 ECMO 设备的小型化,为各种需要心肺功能支持的危重患者的转运提供了重要的保障手段,为后续原发病的治疗提供了可能。有报道运用手提式 ECMO 设备用于治疗战伤导致的严重呼吸衰竭获得满意的效果^[4]。

1.4 ECC 技术应用对象危重化 ECC 以它独特的技术优势目前成为越来越多重症、急症患者抢救生命的有力武器。ECC 技术的应用,使传统方法难以完成的高难度非心脏外科手术顺利实施,救治了许多危重患者^[2-3,5-6]。特别是近年来迅速发展普及的 ECMO 技术作为传统 ECC 在手术室外的延伸,维持了机体循环稳定和各脏器组织的氧供,起到部分辅助心肺功能的作用。与传统的 CPB 相比,除有效的

作者单位: 100853 北京,解放军总医院第一医学中心心血管外科

循环和呼吸支持作用外,ECMO 在非心脏手术中应用的优势包括:①可以提供清晰、无阻碍的手术区域,便于精确解剖和重建,亦可在手术期间提供血流动力学支持;②ECMO 只需要小量肝素化,可以最大限度地降低出血风险;③ECMO 是一个封闭系统,并不回收抽吸的血液,避免或减少了常规 CPB 增加术后出血及潜在的肝、肾功能损害等并发症的风险。

ECMO 技术还在其他常规治疗方法无效的危重症患者中发挥着特殊的生命支持作用。如应用于器官移植、心跳骤停者的体外心肺复苏、急性难治性呼吸衰竭、呼吸道梗阻、窒息、酸碱电解质重度失衡、心肌炎、顽固性休克、溺水、冻伤、外伤、感染性休克、过敏性休克、一氧化碳中毒、农药中毒、低温或高温治疗、中毒、感染性休克、重度烧伤、肺栓塞、羊水栓塞等多种疾病危重患者的抢救治疗^[2,4,7-8]。ECMO 还因为可以提供有效的呼吸和循环支持用于治疗战伤导致的脓毒症导致的难治性呼吸衰竭。由于 ECMO 技术在心肺支持方面较传统治疗手段有明显的优势,其应用正在逐渐被推广。

2 ECC 技术在非心脏外科应用发展的思考

2.1 ECC 学科需要积极应对新兴治疗技术发展带来的挑战和机遇^[9] 从学科发展层面看,ECC 技术的发展变化特点大都是积极性的正面的,是科学技术进步的必然趋势。因此需要各级专业学术组织及人员积极应对学科发展的新变化,面对挑战,顺势而为,使本专业得到不断的提高和发展。ECC 技术在各医疗中心等单位非心脏外科的应用多为新技术新业务,无先例可循,无规范遵守,应根据患者的病情进行个体化设计治疗方式。新技术、新方法的开展虽然手术死亡率仍然较高,存在争议,但值得探索总结。如 ECMO 应用初期也有较高的死亡率,但经过技术的持续改进及提高,目前 ECMO 已成为救治各种原因引起的传统治疗失败的可逆性心肺功能衰竭的一种暂时性的机械辅助技术,在急危重症的救治中发挥了关键作用。

虽然很多非心脏专科积极地应用 ECC 技术完成了许多常规方法无法完成的手术救治了许多危重患者,但也有专科 ECC 技术的应用逐渐减少。早在上世纪六十年代 ECC+DHCA 技术就应用于神经外科手术,至本世纪初 DHCA 已成为复杂颅内动脉瘤手术的重要手段。但近十年来随着介入手术技术的进步及工程材料学的发展,加之 ECC 技术固有凝血功能异常、潜在的血管损伤、多学科协作以及费用等诸多问题,更加微创、安全的血管内治疗及血管重建

术又成为许多颅内巨大动脉瘤患者的优先选择^[10]。可见 ECC 在非心脏外科的应用也是随着学科的发展而变化。

2.2 ECC 医师需要加强训练学习,应对各种变化 作为 ECC 医师,临床工作是根本,平时加强训练学习,除了基础的设备操作管理外,更重要的是新技术、新理念的学习和提高,包括脏器保护、人工器官支持、血液稀释以及除心外科外的相关学科知识的储备,才能应对硬件设备的更新、治疗管理理念的提升、临床技术的创新等发展变化,使得 ECC 的临床工作得到可持续发展并不断优化,也才能应对 ECC 在非心脏外科的发展变化特点,满足不同手术的具体需求,拓展学科的专业范围,有利于 ECC 专业的可持续发展。

2.3 加强 ECC 技术宣传和普及教育 对于非心脏外科医师,ECC 技术是一项全新的陌生的技术,也欠缺熟练的配合。推广 ECC 在非心脏外科应用,首先需要向非心脏外科医师进行 ECC 技术的宣讲,讲解 ECC 技术的特点及适用范围;其次,在 ECC 具体实施过程中,ECC 专业人员要向非心脏外科医师给予其详细的解读及指导,加强专科间的沟通及配合;最后,要对 ECC 在非心脏外科的应用中发现的问题及结局进行反馈及整理。这样才能逐渐拓展 ECC 技术在非心脏外科领域的持续应用和不断发展,从而顺应新时代医学发展的潮流。

2.4 ECC 在非心脏外科应用需要多学科协作 ECC 技术是心外科发展过程中的必备技术,心外科医师对 ECC 技术的理解也是最深入的。ECC 技术在非心脏外科应用过程中,需要心外科医生介入,操作正规,从而减少并发症,保障治疗成功率。相关学科之间多沟通,学习 ECC 手术的特点、病理生理改变(如凝血功能等)以及与其他外科手术的区别,采用多学科协作的模式来进行个体化、精准化的治疗。

总之,ECC 技术在非心脏外科的应用发展更加广泛化,涉及了大部分的外科专科,根据具体病情应用的 ECC 技术多样化,同时也在向微创化、精准化发展,其中,尤其以 ECMO 的应用发展迅速,并和其它 ECC 技术一起更多地应用于危重急症患者的治疗。面对这些新变化,ECC 学科及相关专业人员要加强训练学习,积极普及宣传 ECC 技术,积极应对新兴治疗技术发展带来的挑战和机遇,加强和坚持心外科医师主导下进行多学科协作,才能促进 ECC 技术在非心脏外科的进一步发展。

参考文献:

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.06.02

体外膜氧合在除肺移植外的非心脏手术中的应用

李双磊, 吴 扬, 任崇雷, 王加利, 冯泽坤, 杜中涛, 赖 巍, 程 周, 侯晓彤

[摘要]:目的 对体外膜氧合(ECMO)技术辅助除肺移植外的非心脏手术(NCPs)患者的临床应用及效果进行总结、分析。**方法** 从中国医师协会体外生命支持分会专业委员会(CSECLS)数据库中收集自2018年1月至2019年10月期间因手术需要或因呼吸、循环状态不稳定或为保证手术安全而接受ECMO辅助的患者资料,对患者的人口统计学、手术类型、ECMO辅助方式、ECMO插管位置、ECMO辅助时间、机械通气时间、住院时间、存活等数据进行总结及分析。**结果** 共采集来自7所医学中心的19例NCPs患者,男性12例,女性7例;年龄29(1~68)岁。接受手术包括胸外科手术6例,气道手术9例,严重创伤后手术3例,妇产科手术1例。ECMO辅助类型包括静脉-动脉ECMO 6例,静脉-静脉ECMO 13例。ECMO辅助时间96(2~471)h,机械通气时间154(12~1344)h,ICU停留时间9(1~58)d,住院时间16(2~58)d,总体存活率84.21%。**结论** 应用ECMO辅助NCPs患者具有良好的临床效果,尤其在胸外科手术及气道手术方面具有广阔的应用前景。对于严重创伤的NCPs患者,在维护好凝血系统及降低抗凝标准后,应用ECMO进行辅助可使更多患者获益。

[关键词]: 体外膜氧合,非心脏手术,临床效果评价;生命支持

Application of extracorporeal membrane oxygenation in non-cardiac procedures excluding lung transplantation

Li Shuanglei, Wu Yang, Ren Chonglei, Wang Jiali, Feng Zekun, Du Zhongtao, Lai Wei, Cheng Zhou, Hou Xiaotong

Chinese PLA General Hospital First Medical Center, Beijing, 100853, China;

Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100029, China

Corresponding author: Hou Xiaotong, Email: houxiaotong_2013@163.com

[Abstract]: Objective This study aimed to evaluate the clinical efficacy of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in non-cardiac procedures (NCPs). **Methods** This study analyzed data of patients who had ECMO assistance to overcome unstable breathing and circulatory conditions during NCPs from the Chinese Society of Extracorporeal Life Support Association (CSECLS) database between January 2018 and October 2019. Demographics, type of surgery, ECMO-assisted mode, ECMO intubation method, ECMO-assisted time, mechanical ventilation time, length of hospital stay, and survival rate were analyzed and evaluated. **Results** A total of 19 NCP patients from 7 medical centers were enrolled including 12 males and 7 females and the median age was 9(1-68) years. There were 6 cases of thoracic surgery, 9 cases of airway reconstruction surgery, 3 cases of severe post-traumatic surgery, and 1 case of obstetrics and gynecology surgery. The ECMO assistance types included 6 cases of V-A ECMO and 13 cases of V-V ECMO. The median ECMO assist time was 96(2-471) hours, the median mechanical ventilation time was 154(12-1344) hours, the median ICU stay time was 9(1-58) days, the median hospital stay time was 16(2-58) days, and the overall survival rate was 84.21%. **Conclusion** The application of ECMO in NCPs showed good clinical efficacy, especially in thoracic surgery and airway reconstruction surgery. Besides, the application of ECMO could be more beneficial to patients with severely traumatic NCPs when it's combined with good coagulation system balance and lower anticoagulation criteria.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Non-cardiac procedures; Clinical efficacy evaluation; Life support

作者单位: 100853 北京,中国人民解放军总医院第一医学中心(李双磊、吴 扬、任崇雷、王加利、冯泽坤);100029 北京,首都医科大学附属北京安贞医院(杜中涛、侯晓彤);610041 成都,四川大学华西医院(赖 巍);528403,中山,中山大学附属中山医院(程 周)

通讯作者: 侯晓彤, Email: houxiaotong_2013@163.com

近年来,我国体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)技术蓬勃发展,越来越多的呼吸、循环衰竭患者从该技术中获益。仅2017至2018一年内,中国国内共完成ECMO 3 923例。随着技术的成熟和发展,对于ECMO在多种手术及围手术期的应用指征也正在逐步扩大。除心脏移植及

肺移植的围术期辅助外,ECMO 对于创伤、胸外科手术、妇产科手术、气道手术等非心脏手术(noncardiac cardiac procedures, NCPs)方面亦表现出良好的应用前景。

循环和呼吸系统的临时辅助,对于一些危重患者而言极其重要。部分患者在围手术期存在循环或呼吸衰竭,在常规呼吸及循环支持无法建立或无法满足患者氧供的情况下,需 ECMO 介入,进行临时或中长期呼吸循环辅助。为了确保手术安全性更好对部分患者则使用 ECMO 辅助。在 Taghavi 等人^[1]总结的 380 例 ECMO 辅助 NCPs 病例中,共涵盖了 8 类手术,包括普外科手术、血管外科手术、胸外科手术、神经外科手术、妇产科手术、泌尿外科手术、整形外科手术及口腔颌面外科等手术。除必要的循环及呼吸支持外,ECMO 还用于维持良好的容量负荷,保障组织供氧及维持体温。此外,ECMO 在严重创伤患者中,也具有一定的应用前景,在 Strumwasser 等人^[2]报导了 7 位严重创伤患者,在不使用肝素抗凝的情况下,应用 ECMO 进行呼吸及循环辅助,并完成相关手术。Chen 等人^[3]总结了 810 例严重创伤行 ECMO 辅助的患者,存活率高达 67.2%(544 例),并且在 810 例患者中,有 417 例(51.5%)患者接受了外科手术治疗,且取得良好的治疗效果。本文就国内 ECMO 在非心脏手术方面情况进行总结。

1 资料与方法

1.1 患者采集 在中国医师协会体外生命支持分会专业委员会(Chinese Society of Extracorporeal Life Support, CSECLS)数据库中采集自 2018 年 1 月至 2019 年 10 月,接受 ECMO 辅助的非心脏手术患者数据。患者在围手术期内,因手术需要或患者呼吸、循环状态不稳定而接受静脉-静脉(veno-venous, V-V) ECMO 或静脉-动脉(veno-arterial, V-A) ECMO 辅助。患者接受非心脏手术包括普外科手术、四肢及血管外科手术、胸外科手术、神经外科手术、妇产科手术、泌尿外科手术、整形外科手术及口腔颌面外科手术。排除接受心脏介入手术(经皮冠脉支架植入术、经皮主动脉瓣植入术)、肺栓塞手术(导管下溶栓、抽栓术,开胸肺动脉取栓术)及肺移植手术患者。最后共从 7 家中心,筛选符合纳入标准患者 19 例。其中男性 12 例,女性 7 例;年龄 29(1~68)岁,BMI 21.1(9.92~27.55)。

1.2 数据采集 采集患者的信息包括年龄、性别、身高、体重、手术类型、ECMO 辅助方式、ECMO 插管

位置、ECMO 辅助时间、ECMO 撤机情况、机械通气时间、ICU 停留时间、住院时间及存活出院情况。

1.3 数据处理 所有连续变量以中位数(最小值,最大值)进行描述,分类变量及生存率以百分数的形式进行描述。数据使用获 CSECLS 批准,所有数据不包含患者个人隐私信息,所涉及 7 所医学中心名称在文中予以隐去。

2 结果

共筛选来自 7 所医学中心 19 例 NCPs 患者应用 V-V ECMO 辅助患者 13 例,V-A ECMO 辅助患者 6 例;ECMO 辅助时间 96(2~471)h;机械通气时间 154(12~1344)h;ICU 停留时间 9(1~58)d;ECMO 撤机率 84.21%(16/19),出院存活率 84.21%(16/19)。见表 1。

在 19 例患者中(表 2),ECMO 辅助胸外科手术患者 6 例,V-A ECMO 辅助 4 例,V-V ECMO 辅助 2 例;包括 1 例左肺切除术,1 例纵膈肿物及右肺切除术,1 例纵膈肿物切除及 3 例先天性膈疝患者;除 2 例先天性膈疝患者死亡外,其余 4 例全部存活(66.7%)。其中左肺切除患者合并急性呼吸窘迫综合征,ECMO 辅助 262 h;先天性膈疝患者存活 1 例,辅助 96 h;单纯纵膈肿物切除患者,因气道压迫,ECMO 辅助 5 h;纵膈肿物及右肺切除术患者,因确保手术安全性,ECMO 辅助 22 h。

ECMO 辅助气道手术 9 例,V-A ECMO 辅助 2 例,V-V ECMO 辅助 7 例;包括 1 例颈部肿物切除术,1 例气道异物取出术,3 例主支气管重建术,4 例气管切开术;9 例患者全部存活(100%)。其中颈部肿物切除患者,ECMO 作为术中呼吸支持,ECMO 辅助 4 h;气道异物患者,作为术中支持,ECMO 辅助 20 h;主支气管重建手术患者,作为术中支持及术后过渡,辅助时间分别为 110 h、190 h、312 h。气管切开术患者中,1 例患者因合并急性呼吸窘迫综合征行 ECMO 辅助时间较长(110 h),其余 3 例患者作为术中支持及术后过渡,辅助时间分别为 2 h、14 h、57 h。

ECMO 辅助严重创伤后手术患者 3 例,均为 V-V ECMO 辅助;包括 2 例开胸探查止血、胸腔闭式引流术,1 例胸廓固定术;1 例开胸探查止血患者死亡(死于多器官功能衰竭),其余 2 例患者存活(66.7%)。3 例患者均合并急性呼吸窘迫综合征,辅助时间较长,分别为 256 h、259 h、471 h(死亡)。

ECMO 辅助妇产科手术患者 1 例,为剖宫产手术,患者存活出院(100%)。该患者合并重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征,V-V ECMO 辅助 182 h。

表 1 患者基本特征资料(n=19)

项目	胸科手术 (n=6)	气道手术 (n=9)	创伤 (n=3)	妇产科手术 (n=1)	总数
男/女(n)	6/0	3/6	3/0	0/1	12/7
年龄(岁)	1(1~68)	40(3~58)	32(32~38)	29	9(1~68)
BMI	15.9(9.92~22.86)	21.5(13.56~27.55)	24.7(23.39~24.68)	26.6	21.1(9.92~27.55)
ECMO 类型					
V-A ECMO(n)	4	2	0	0	6
V-V ECMO(n)	2	7	3	1	13
ECMO 时间(h)	48(5~262)	83.5(2~312)	259(256~471)	182	96(2~471)
机械通气时间(h)	64(12~1 344)	142(18~330)	338(337~478)	302	154(12~1 344)
ICU 时间(d)	5.5(1~56)	7.5(2~58)	24(20~24)	18	9(1~58)
住院时间(d)	11(2~56)	23(8~58)	32(21~32)	29	16(2~58)

表 2 ECMO 辅助 NCPs 类别及 ECMO 运行模式(n=19)

手术类型及术式	V-V ECMO (n)	V-A ECMO (n)	ECMO 置管方式(n)				存活[n(%)]
			FV-JV	JV-JA	FV-FV	FV-FA	
胸外科手术(n=6)	2	4	2	4			4(66.7)
左肺切除术	1	0	1				1(100)
纵隔肿物及右肺切除术	1	0		1			1(100)
纵隔肿物切除术	1	0	1				1(100)
先天性膈疝修补术	0	3		3			1(33.3)
气道手术(n=9)	7	2	6		1	2	9(100)
颈部肿物切除术	0	1				1	1(100)
气道异物取出术	1	0	1				1(100)
主支气管重建术	3	0	3				3(100)
气管切开术	3	1	2		1	1	1(100)
创伤(n=3)	3	0					2(66.7)
开胸探查止血术	2	0	2				1(50)
胸廓固定术	1	0	1				1(100)
妇产科手术(n=1)	1	0	1				1(100)
剖宫产术	1	0	1				1(100)

注:FA: femoral artery,股动脉; FV:femoral vein,股静脉;JA:jugular artery,颈动脉; JV: jugular vein, 颈静脉。

3 讨 论

随着 ECMO 技术的普及发展,ECMO 的应用指征在不断扩大。由于我国 ECMO 技术起步较晚,一些学科对 ECMO 的认识尚有不足,与国外相比,我国 ECMO 在 NCPs 患者中的应用较少,很多医生认为 ECMO 的高死亡率,高并发症发生率,尤其担忧因 ECMO 抗凝而产生的出血问题。本文总结的 19 例 NCPs 患者的院内存活率高达 88.4%(16/19),尤其在气道手术(100%,9/9)中拥有良好的治疗效果。

在 Taghavi 等人^[1]的研究中,最常见的 ECMO 辅助 NCPs 为开腹探查或肠切除手术,多数患者是因为处理腹腔间隔室综合征而寻求辅助,此类病例在儿童及成人患者中均有涉及^[4-5]。在辅助血管外科手术中,ECMO 主要用于辅助控制主要血管出血、主要血管旁路建立、血管内操作及主动脉修补等手术^[1]。

在胸外科的 NCPs 患者中,ECMO 最常见用于辅助开胸探查及呼吸衰竭患者的胸膜、肺活检。此外还可以用于辅助肺切除、肺叶切除、胸壁手术、纵隔肿物切除及先天性膈疝修补等手术。在肺切除过程

中可能出现高碳酸血症、呼吸衰竭及循环衰竭, Redwan 等人^[6]的研究中指出, ECMO 辅助肺切除手术具有良好的疗效;本文中 2 例行肺切除手术的患者均存活出院。先天性膈疝是一种复杂、致命的先天性缺陷病,其除了对肺部造成物理性压迫外,同时也影响末端细支气管、肺泡及肺血管的发育,肺发育不良及持续的肺动脉高压使得部分严重患者需 ECMO 辅助下完成膈疝修补手术。Vaja 等人^[7]对 98 例行先天性膈疝修补手术的 ECMO 辅助患者进行总结,其院内存活率及 1 年存活率分别为 68% 和 52.1%。本文的 3 例先天性膈疝患者中,仅 1 例(出生后 3 d)存活(33.3%),其余 2 例患者(均为出生后 1 d)均在 ECMO 辅助期间死亡;因此,ECMO 在辅助此类患者的反面经验需要进一步总结。

在行气道手术的患者中,ECMO 具有非常良好的治疗效果。本文中 9 例 ECMO 辅助下接受气道手术的患者全部存活(100%)。目前 ECMO 在主气道手术、隆突手术、无法行气管插管的颈部肿物手术及复杂的气管支气管手术中均有极好的临床效果。在 Lang 等人^[8]报导的 10 例 ECMO 辅助的复杂气管支气管手术中,全部患者均存活出院(100%);在 Hong 等人^[9]总结的 19 例因恶性肿瘤阻塞气道而行 ECMO 辅助的手术患者中,仅 1 例患者因恶性肿瘤出血而死亡,其余 18 例患者均存活出院(94.7%)。因此 ECMO 对于辅助气道手术的应用具有良好前景。

严重创伤患者由于需外科控制出血及大量的血制品复苏,药物治疗对循环及容量维持有限,且部分患者在创伤后出现严重的急性呼吸窘迫综合征,因此需要 ECMO 的辅助, Ahmad 等人^[10]及 Zonies 等人^[11]对此做出过报导。在 Taghavi 等人^[1]的研究中指出,在创伤后的手术中,除整形科手术外,接受腹部手术、脑外科手术及胸外科手术的患者的死亡率均较高,主要原因为出血。Arlt 等人报导了对于创伤后行 ECMO 辅助患者,起始时无肝素及后期低肝素剂量,可改善患者出血并发症。此外近年关于降低抗凝标准及维护良好的凝血系统使 ECMO 辅助患者获益的文章亦有发表^[12]。本文 3 例严重创伤后行 ECMO 辅助的患者中,除 1 例患者死于多器官功能衰竭外,其余 2 例患者存活(66.7%)。

4 结 论

应用 ECMO 对 NCPs 患者进行辅助的应用前景

巨大,尤其在胸外科手术及气道手术中具有良好的应用效果及前景。对于严重创伤的 NCPs 患者,在维护好凝血系统及降低抗凝标准后,应用 ECMO 进行辅助仍可使许多患者获益。

参考文献:

- [1] Taghavi S, Jayarajan SN, Mangi AA, *et al*. Examining noncardiac surgical procedures in patients on extracorporeal membrane oxygenation[J]. ASAIO J, 2015, 61(5): 520-525.
- [2] Strumwasser A, Tobin JM, Henry R, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation in trauma: A single institution experience and review of the literature[J]. Int J Artif Organs, 2018, 41(12): 845-853.
- [3] Chen CY, Hsu TY, Chen WK, *et al*. The use of extracorporeal membrane oxygenation in trauma patients: A national case-control study[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(36): e12223.
- [4] Augustin P, Lasocki S, *et al*. Abdominal compartment syndrome due to extracorporeal membrane oxygenation in adults[J]. Ann Thorac Surg, 2010, 90(3): e40-e41.
- [5] Lee AJ, Wells BJ, Chun R, *et al*. The abdomen in "thoracoabdominal" cannot be ignored: abdominal compartment syndrome complicating extracorporeal life support[J]. Case Rep Crit Care, 2014, 2014: 351340.
- [6] Redwan B, Ziegeler S, Freermann S, *et al*. Intraoperative venovenous extracorporeal lung support in thoracic surgery: a single-center experience[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2015, 21(6): 766-772.
- [7] Vaja R, Bakr A, Sharkey A, *et al*. The use of extracorporeal membrane oxygenation in neonates with severe congenital diaphragmatic hernia: a 26-year experience from a tertiary center[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2017, 52(3): 552-557.
- [8] Lang G, Ghanim B, Hotzenecker K, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation support for complex tracheo-bronchial procedures †[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2015, 47(2): 250-255.
- [9] Hong Y, Jo KW, Lyu J, *et al*. Use of venovenous extracorporeal membrane oxygenation in central airway obstruction to facilitate interventions leading to definitive airway security[J]. J Crit Care, 2013, 28(5): 669-674.
- [10] Ahmad SB, Menaker J, Kufera J, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation after traumatic injury[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2017, 82(3): 587-591.
- [11] Zonies D, Merkel M. Advanced extracorporeal therapy in trauma[J]. Curr Opin Crit Care, 2016, 22(6): 578-583.
- [12] Krueger K, Schmutz A, Zieger B, *et al*. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation with prophylactic subcutaneous anticoagulation only: an observational study in more than 60 patients[J]. Artif Organs, 2017, 41(2): 186-192.

(收稿日期: 2019-11-13)

(修订日期: 2019-11-20)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.06.03

体外循环和机器人辅助下行 肾癌合并Ⅳ级下腔静脉癌栓的手术经验

李 东, 赵元程, 马 兰, 王加利, 文 宇, 汪 成, 肖苍松

[摘要]:目的 回顾性总结本院近年来在体外循环和机器人辅助下行肾癌合并Ⅳ级下腔静脉癌栓的外科根治手术的病例,探讨此类手术的可行性及安全性。方法 选择 2016 年 1 月至 2018 年 6 月,在本院行肾癌合并Ⅳ级下腔静脉癌栓的外科手术 5 例患者,其中男性 4 例,女性 1 例。记录术前、术中、术后临床资料并进行统计分析。结果 本组患者术中无死亡,术后 1 例患者于术后第一天死亡,原因是大出血及凝血功能紊乱。所有患者病理切缘均为阴性。手术时间 510(337.5~653.3) min,体外循环时间 72(51~87) min。结论 在体外循环和机器人辅助下行肾癌合并Ⅳ级下腔静脉癌栓根治性切除手术,手术安全,效果良好,值得推广。

[关键词]: 体外循环;下腔静脉;肾癌;血栓切除术;机器人外科手术

Application of extracorporeal circulation and robotic assisted technology in patients undergoing renal carcinoma and level IV inferior vena cava tumor thrombi resection surgery

Li Dong, Zhao Yuancheng, Ma Lan, Wang Jiali, Wen Yu, Wang Cheng, Xiao Cangsong

Department of Cardiovascular Surgery, General Hospital of PLA, Beijing, 100853, China

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

[Abstract]: Objective To investigate the feasibility and safety of robotic assisted surgery for renal carcinoma and level IV inferior vena cava tumor thrombi undergoing extracorporeal circulation. **Methods** From January 2016 to June 2018, five patients with renal carcinoma and level IV inferior vena cava tumor thrombi were selected for surgical treatment in our hospital, including 4 males and 1 female. The perioperative clinical data were recorded and analyzed. **Results** There was no operative death. One patient died on the first day after operation because of massive hemorrhage and coagulation disorder. The pathological result showed that tumor margin of all patients was negative. The operation time was 510 (337.5–653.3) minutes, and the cardiopulmonary bypass time was 72 (51–87) minutes. **Conclusion** extracorporeal circulation can be used in robotic assisted renal carcinoma and level IV inferior vena cava tumor thrombi resection surgery safely and effectively.

[Key words]: Extracorporeal circulation; Inferior vena cava; Renal cancer; Thrombectomy; Robotic surgery

体外循环(extracorporeal circulation, ECC)技术主要用于心内直视手术,这一技术使心脏外科得到迅速发展。随着 ECC 技术的发展以及人工心、肺等设备的日趋完善,理论研究及灌注技术水平的提高,其应用范围逐渐扩大,不仅用于心脏外科,还可用于非心脏手术,如某些特殊复杂手术、急诊抢救、心肺复苏等方面^[1]。ECC 技术术中可以为医生提供无血术野,同时可以有效的解决患者的手术失血情

况,实现有效的循环灌注同时减少库血的使用以及并发症的发生^[2]。肾癌合并下腔静脉癌栓尤其是合并Ⅳ级癌栓,是极其复杂、困难的外科手术,需要多学科协作完成,现回顾分析本院 2016 年 1 月至 2018 年 6 月,在机器人辅助下行肾癌合并Ⅳ级下腔静脉癌栓摘除的外科手术中应用 ECC 技术 5 例,详细信息报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2018 年 6 月,在解放军总医院行肾癌合并Ⅳ级下腔静脉癌栓摘除的外科手术 5 例患者,其中男性 4 例,女性 1 例,年

作者单位: 100853 北京,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

龄(57.5±6.7)岁,体重指数(24.8±1.5),患侧肾均为右肾,肿瘤大小(7.9±6.5)cm。所有患者术前均通过超声、CT 三维重建、核磁共振检查明确肿瘤的位置、大小及血管受累情况。通过下腔静脉造影明确侧枝循环建立的情况。根据 2017 美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)癌症分期手册对肿瘤进行分级^[3]。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 所有患者均采用静脉复合吸入麻醉,手术在 ECC 和机器人腔镜辅助下进行。麻醉成功后由心外科游离右侧股动静脉备用,右侧颈内静脉预留套管针备用。随后肝胆外科上台,采取头高脚低小截石位,游离结扎肝镰状韧带,机器人辅助下游离冠状韧带等结构,使肝右侧叶充分游离后翻至左下方。充分暴露下腔静脉肝后段,结扎离断沿途肝短静脉。于第一肝门上方充分游离下腔静脉前后壁,预置血管阻断带。更换左侧卧位,脐上缘按标记线切开镜头孔处皮肤及皮下组织,注入 CO₂ 气体,保持气腹压,自镜头孔 Trocar 放入镜头,切开各标记处皮肤、皮下组织,镜头观察直视下将不同 Trocar 置入各位点。将床旁机械臂手术系统移入位,三个臂与上述相应 Trocar 连接,并分别置入镜头、单极弯剪(1 臂)、双极钳(2 臂)、无创环钳(3 臂),辅助孔内置入吸引器及肠钳等辅助器械。同时股动静脉及颈内静脉插管,取第 4 肋间小切口辅助胸腔镜,打开胸腔,暴露上腔静脉和心房,上腔静脉预置血管阻断带。开始 ECC,打开右心房,同时阻断第一肝门,打开下腔静脉,将右心房内癌栓向下推,同时将下腔静脉内癌栓向下拉,将癌栓完整从腔静脉内取出。关闭右心房及下腔静脉近心端,恢复第一肝门血流,停 ECC。切下下腔静脉,完整取出瘤栓,缝合下腔静脉。继续沿肾周脂肪囊完整游离右肾及肿瘤,于肾门处找出并游离右肾动脉,夹闭并切断右肾动脉,于肾脏下极寻找、游离右侧输尿管,予以切断结扎。将切下的右肾、右肾肿瘤、右肾静脉完整取出。逐层缝合切口,手术结束。

1.2.2 ECC 方法 ECC 选用 Stockert S5 型人工心肺机, Terumo Rx25 氧合器。全麻后分离好右侧股动静脉,右颈静脉给予预置套管针。手术进行到需要 ECC 支持时,给予全量肝素化(3 mg/kg),测活化凝血时间(activated clotting time, ACT) 在 480 s 以上,同时行股动静脉及右侧颈静脉插管,建立 ECC,鼻咽温通过水箱和变温毯控制在 36~37.5℃,流量维持在 50 ml/(kg·min),控制酸碱度、电解质在正常范围,转流中应用苯肾上腺素、甲强龙、白蛋白、甘

露醇、碳酸氢钠、速尿等药物,维持循环稳定,应用超滤,超滤量(2 100±360)ml。完成相关操作,各项生命指征平稳后,逐渐停止 ECC,鱼精蛋白中和肝素,拔管,撤除 ECC 管道。

1.2.3 术后处理 所有患者术后均常规带气管插管进入监护室,呼吸机辅助呼吸,进行心电图、有创动脉血压、中心静脉压、血电解质、血气分析和引流量等监测。病情平稳后搬至普通病房治疗,出院前做好用药指导及健康教育。

1.3 统计学处理 计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 偏态分布资料以中位数(P25~P75)表示。所有测定数据应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析处理。

2 结 果

2.1 一般情况 术前一般资料,见表 1。

表 1 本组患者术前一般资料(n=5)

项目	参数
年龄(岁)	57.5±6.7
男/女(n)	4/1
体重指数	24.8±1.5
肿瘤大小(cm)	7.9±6.5
下腔静脉瘤栓长度(cm)	11.7±3.1
肿瘤临床分期(n)	
T3bN0M0	1
T3bN1M0	1
T3cN0M0	3

2.2 围术期相关指标结果 本组患者手术时间 510(337.5~653.3)min,失血量 2 800(1 500~6 500)ml, ECC 时间 72(51~87)min,所有患者术后均转入重症监护室,术后到出院时间(15.4±2.8)d。术中无死亡,术后 1 例患者于术后第一天死亡,原因为大出血及凝血功能紊乱。所有患者病理切缘均为阴性。

3 讨 论

肾癌是泌尿系统常见的疾病,其中约 4%~10%合并有肾静脉或下腔静脉癌栓^[4]。既往认为,肾癌合并癌栓的患者已失去手术机会,但近年来的研究发现,手术仍是患者的首选治疗方案,效果良好^[5]。肾癌根治性切除+腔静脉癌栓取出术是泌尿外科最复杂的手术之一,尤其是合并Ⅳ级癌栓,因其癌栓侵入膈肌以上下腔静脉内或进入右心房,手术更是极

具挑战性,常规外科手术很难达到目的。近年来 ECC 技术在非心脏外科手术中应用发展迅速,并取得了良好的效果,为肾癌合并Ⅳ级下腔静脉癌栓的根治性切除提供了有力支持^[6]。

本组患者术中无死亡,ECC 均顺利停机,肿瘤切除完整,提示 ECC 技术在肾癌合并Ⅳ级下腔静脉癌栓的根治手术中是安全可行的。笔者的体会如下:①因手术需要外周插管建立 ECC,术前需要对患者外周血管的情况充分评估,评估方法包括股动静脉的血管超声、颈静脉超声,必要时血管 CT 成像检查;评估内容包括血管的位置、走形、直径、是否畸形和狭窄。以明确插管情况和选用合适口径的外周插管。②转机时随时检查腔静脉引流是否满意,可与手术医生一起通过机器人显示屏直视下调整腔静脉插管位置。③术野中的血液及时吸回,避免 ECC 液面过低。④手术在常温 ECC 下进行,不用降温,既往有文献报道,针对肾癌合并Ⅳ级下腔静脉癌栓,需要深低温停循环下进行手术。本组患者数据显示,在常温 ECC 心脏不停跳下行此手术也是安全可靠的,视野显示清楚,肿瘤切除确切,而且可以避免深低温停循环带来的一系列并发症。⑤切除瘤栓时顺序阻断、阻断确切:按下腔静脉远心端、对侧肾静脉、下腔静脉近心端顺序阻断,解除阻断顺序反之。⑥须等下腔静脉瘤栓彻底切除后再缝合右心房,避免瘤栓掉入心房。⑦停机前松开上腔静脉阻断带,辅助循环,在此过程中根据循环情况逐步减低流量,使氧合器内存血逐渐减少,并调整内环境满意。到停机时,只留存最低限的维持转机血量。停机后用动脉泵输血,防止血容量不足,同时要控制速

度,避免输入过快导致心脏膨胀。⑧鱼精蛋白 1:1 中和肝素,滴注缓慢,避免过敏。之后根据 ACT 及创面渗血情况还可适量追加。

尽管 ECC 技术在应用中还存在一些问题,如血液破坏等,但随着其改进和完善,在未来非心脏手术中将发挥更大的作用。本研究中,所有肾癌合并癌栓患者手术均顺利完成。笔者认为,在术前评估充分,手术策略选择得当的情况下,在 ECC 技术辅助下行肾癌合并Ⅳ级下腔静脉癌栓根治性切除手术,手术安全,效果良好,值得推广。本研究病例数较少,还需大样本研究进一步证实。

参考文献:

- [1] 邓丽,杨慧,李玲,等. 体外循环技术在非心脏手术中的应用[J]. 宁夏医科大学学报,2016,38(4):442-444.
- [2] 张曙东,张冰,孙卫红,等. 体外循环技术在非心脏外科手术及急诊抢救中的应用[J]. 中国体外循环杂志,2013,11(1):27-30.
- [3] Amin MB, Edge SB, Greene FL, *et al*. AJCC cancer staging manual [M]. 8th ed. Cham, Switzerland: Springer; 2017.
- [4] 黄庆波,彭程,顾良友,等. 肾肿瘤伴静脉瘤栓“301 分级系统”及手术策略(附 100 例病例分析)[J]. 微创泌尿外科杂志,2017,6(6):328-332.
- [5] Bansal RK, Tu HY, Drachenberg D, *et al*. Laparoscopic management of advanced renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena cava thrombus[J]. Urology, 2014, 83(4): 812-816.
- [6] Wang B, Huang Q, Liu K, *et al*. Robot-assisted Level III-IV inferior vena cavathrombectomy: initial series with step-by-step procedures and 1-yr outcomes[J]. Eur Urol, 2019, S0302-2838(19)30330-6. [Epub ahead of print]

(收稿日期:2019-11-11)

(修订日期:2019-11-20)

(上接第 322 页)

- [1] Surman TL, Worthington MG, Nadal JM. Cardiopulmonary bypass in non-cardiac surgery[J]. Heart Lung Circ, 2019, 28(6):959-969.
- [2] Hoetzonecker K, Klepetko W, Keshavjee S, *et al*. Extracorporeal support in airway surgery[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(7):2108-2117.
- [3] 黄庆波,彭程,马鑫,等. 机器人辅助腹腔镜 Mayo III~IV 级下腔静脉癌栓取出术的经验总结(附 5 例报告)[J]. 中华泌尿外科杂志,2019,40(2):81-85.
- [4] Bedeir K, Seethala R, Kelly E. Extracorporeal life support in trauma: Worth the risks? A systematic review of published series[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2017, 82(2): 400-406.
- [5] Jahangirifard A, Ahmadi ZH, Daneshvar Kakhaki A, *et al*. ECMO-assisted resection of huge thoracic mass[J]. J Cardiovasc Thorac Res, 2018,10(3):174-176.

- [6] 付国伟,赵阳超,王振卿,等. 体外循环辅助技术在腔静脉肿瘤手术治疗中的作用[J]. 肿瘤基础与临床,2016,29(2):164-166.
- [7] 章晓华,庄建. 中国体外膜肺氧合技术开展的现状及思考[J]. 中国体外循环杂志,2017,15(2):68-71.
- [8] Bonacchi M, Spina R, Torracchi L, *et al*. Extracorporeal life support in patients with severe trauma: an advanced treatment strategy for refractory clinical settings[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013,145(6):1617-1626.
- [9] 黑飞龙,陈书弘. 紧跟时代步伐促进体外循环学科发展[J]. 中国体外循环杂志,2018,16(1):1-2.
- [10] 钱东翔,王双志. 颅内巨大动脉瘤的治疗研究进展[J]. 中华神经医学杂志,2016,15(5):536-539.

(收稿日期:2019-11-11)

(修订日期:2019-11-18)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.06.04

先天性膈疝围术期体外膜氧合治疗的临床经验

叶莉芬, 范 勇, 舒 强, 林 茹

[摘要]:目的 总结先天性膈疝围术期体外膜氧合(ECMO)治疗的临床经验。方法 回顾分析6例先天性膈疝(CDH)围术期在本院接受ECMO治疗患儿的临床资料(男3例,女3例,年龄12~74 h,体重2.71~3.88 kg),总结ECMO适应证和时机选择、ECMO下患者转运、手术时机、出血和血栓形成的处理等临床经验。结果 本组1例主动脉弓缩窄合并CHD患者因体外循环术后脱机困难转为ECMO,5例患者因围术期低氧血症中毒常规处理无效建立ECMO,其中1例患儿经本院ECMO团队会诊后在当地医院建立ECMO,运行平稳后转运至本院;4例术前建立ECMO,内环境改善后在ECMO辅助下行膈肌修补术,术后继续ECMO辅助;1例膈肌修补术后出现肺高压低氧血症,经颈部置管建立静脉-动脉(V-A)ECMO。ECMO辅助时间73~170 h。6例患儿中4例出院,1例ECMO撤离后21 d死于感染性休克,1例ECMO中并发坏死性小肠结肠炎和DIC死亡。主要并发症是出血、血栓形成、毛细血管渗漏。结论 ECMO是治疗常规处理无效的CDH围术期低氧血症的有效手段。转运方案、ECMO时机和手术时机选择应根据患儿的疾病状态制定个性化的治疗方案,精准管理包括抗凝、液体管理等各个环节,有助于减少并发症,提高存活率。

[关键词]: 先天性膈疝;低氧;体外膜氧合;手术时机;并发症;个性化管理;体外循环;非心脏手术

Clinical experience of extracorporeal membrane oxygenation for perioperative hypoxemia in congenital diaphragmatic hernia

Ye Lifan, Fan Yong, Shu Qiang, Lin Ru

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

Corresponding author: Lin Ru, Email: 6303016@zju.edu.cn

[Abstract]: Objective To summarize the clinical experience of extracorporeal membrane oxygenation for perioperative hypoxemia in congenital diaphragmatic hernia. **Methods** There were six neonates with CDH (three boys and three girls, aged 12 to 74 hours and weighed 2.71~3.88 kg) supported by ECMO in our center. Medical records and patient management notes were retrospectively reviewed. **Results** One patient was implemented with ECMO owing to failing to wean from cardiopulmonary bypass after operation, 5 patients were implemented with ECMO after failing to achieve adequate oxygenation with traditional therapy. One case was implemented with ECMO at local hospital and transferred to our hospital. CDH repair were performed with ECMO in 4 patients and ECMO support were continued after operation. One case was implemented with ECMO after CDH repair operation. ECMO running time was between 73 to 170 hours. Four patients were weaned from ECMO successfully and discharged home. One patient died from neonate enterocolitis and disseminated intravascular coagulation during ECMO. One patient died from septic shock 21 days after ECMO withdrawal. The main complications were bleeding, thrombosis and severe capillary leakage syndrome. **Conclusion** ECMO is an effective rescue method for CDH which is refractory to conventional treatment. Individualized therapy method including transferring plan, ECMO timing and repair timing depend on patient's illness state. Appropriate timing of intervention, accurate coagulation and volume management are important factors to improve survival and reduce complications.

[Key words]: Congenital diaphragmatic hernia; Hypoxemia; Extracorporeal membrane oxygenation; Operation opportunity; Complication; Personalized accurate manage; Extracorporeal circulation; Non-cardiac surgery

基金项目: 2012 国家科技支撑计划项目(2012BAI04B05);
2018 年度浙江省基础公益研究计划(LGF18H020005)

作者单位: 310000 杭州, 浙江大学医学院附属儿童医院心脏中心

通讯作者: 林 茹, Email: 6303016@zju.edu.cn

先天性膈疝(congenital diaphragmatic hernia, CDH)由于先天性膈肌缺损导致腹腔内组织疝入胸腔,严重的可导致肺组织和肺血管发育不良,出生后出现持续性肺动脉高压、低氧血症、高碳酸血症、酸中毒是该病死亡率高的主要原因。目前CDH已经成为新生儿体外膜氧合(extracorporeal membrane oxy-

genation, ECMO) 的主要适应证, 体外生命支持组织报告存活率 50% 左右, 好的中心达到 70%^[1]。本文旨在回顾分析 2015 年至 2018 年期间在本院接受 ECMO 治疗的 6 例 CDH 患儿的病例资料, 分析该群体患者的 ECMO 管理特点。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2015 年 7 月至 2018 年 8 月在本院实施 ECMO 辅助的 CDH 新生儿 6 例, 其中男 3 例, 女 3 例, 年龄 12~74 h, 体重 2.71~3.88 kg, 6 例患儿一般资料见表 1。

1.2 ECMO 适应证和时机选择 病例 1 产前诊断左膈疝, 出生后气促发绀, 给予气管插管, 呼吸机支持 12 h 后右侧气胸, 低氧血症和酸中毒恶化趋势, 经本院 ECMO 团队会诊后在当地医院建立 ECMO, 运行平稳后转运至本院; 病例 2、4、5 产前诊断 CDH, 生后存在新生儿持续性肺动脉高压 (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN)、低氧酸中毒。经呼吸机、一氧化氮吸入等治疗无效建立

ECMO; 病例 3 体外循环下行主动脉弓重建、房间隔缺损修补、膈肌修补术后脱离困难建立 ECMO; 病例 6 胸腔镜下膈肌修补术后出现肺高压、低氧血症, 建立 ECMO。建立 ECMO 时的血气情况见表 2。

1.3 ECMO 建立 除病例 3 直接采用右心房和升主动脉插管建立静脉-动脉 (veno-arterial, V-A ECMO) 外, 其余 5 例患儿均经颈内静脉和颈总动脉插管建立 V-A ECMO。ECMO 系统选用米道斯 800 膜肺套包和 JOSTRA 离心泵。

1.4 ECMO 转运 病例 1 内环境稳定后制定详细方案后开始转运, 途中出现 ECMO 流量不稳定, 间歇性短暂停顿, 血压最低降到 35/25 mm Hg, 经临时少量生理盐水扩容后改善, 未发生意外。

1.5 ECMO 出凝血管理 ECMO 期间肝素用量和抗凝监测指标包括: 活化凝血时间 (activated clotting time, ACT)、部分活化凝血时间 (activation partial thromboplastin time, APTT)、血小板计数 (platelet count, PLT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, Fib) 等见表 3。术后严密止血, ACT>999 s 及创面出血时停用肝素。

表 1 6 例患儿一般临床资料

项目	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6
胎龄 (周)	39	39	38 ^{5/7}	41	39	41 ^{1/7}
年龄 (h)	12	36	50	74	38	61.5
体重 (kg)	3.75	2.71	2.7	3.0	3.88	3.2
诊断	CDH+PPHN	CDH+PPHN	CDH+COA+ASD+PH	CDH+PPHN	CDH+PPHN	CDH+PPHN

注: COA: coarctation of aorta, 主动脉弓缩窄; ASD: atrial septal defect, 房间隔缺损; PH: pulmonary hypertension, 肺高压。

表 2 6 例患儿 ECMO 相关资料

项目	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6
ECMO 前						
pH	7.164	7.25	7.45	7.334	7.265	7.123
PCO ₂ (mm Hg)	72.8	46.3	34.7	34.5	52.6	66.1
PO ₂ (mm Hg)	17.3	42.3	248	37.1	41	68.5
Lac (mmol/L)	3.6	6.0	15	4.9	2.5	4.8
MAP (mm Hg)	57	30	30	35	45	44
活性药 [μg/(kg·min)]				① 10 ② 10 ③ 0.4 ④ 0.5	① 8 ③ 0.12	① 8 ② 8 ③ 0.26 ⑤ 20 ng/(kg·min)
运行时间 (h)	73	167	164	90	170	130
ECMO 时机	术前	术前	术后 ECPR	术前	术前	术后
并发症	无	CLS	NEC、DIC	无	气道大出血	主动脉弓血栓形成、伤口出血
转归	出院	ECMO 撤离 21 d 后死于感染性休克	死亡	出院	出院	出院

注: ECPR: 体外循环心肺复苏; NEC: 坏死性小肠结肠炎; CLS: 毛细血管渗漏综合征; ①: 多巴胺; ②: 多巴酚丁胺; ③: 肾上腺素; ④: 米力农; ⑤: 曲前列尼尔。

表 3 6 例患儿 ECMO 中抗凝相关资料

项目	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6
肝素[U/(kg·h)]	0(0~4.8)	1.0(0~1.43)	0(0~1)	1.4(1.03~2)	3(1~5)	7(5~18)
ACT(s)	240(204.0~999.0)	214(198.0~252.3)	200(178~234)	171(158~175)	189(178~234)	169(157~178)
APTT(s)	80.2(75.9~86.2)	110(87.4~152.3)	73.7(57.5~99.2)	67.5(54.2~89.35)	69.05(53.6~83.38)	39.10(34.6~50)
PLT($\times 10^9/L$)	65(55.0~75)	56.5(42.5~85.0)	94(48~179.5)	68.5(60.25~87.25)	78(48.5~93.5)	111(45.5~148.5)
Fib(g/L)	1.27(1.18~1.35)	0.56(0.33~1.33)	1.65(1.02~2.2)	1.2(1.2~1.89)	0.69(0.45~1.56)	2.02(1.01~2.21)
D2(mg/L)	4.61(4.13~5.09)	14.10(3.75~24.31)	13.68(7.94~17.06)	5.49(5.08~20.08)	2.47(1.43~5.14)	4.55(2.54~6.4)

注:数据均为中位数(四分位间距);D2 为 D-2 聚体。

1.6 手术时机和手术方式 病例 1、2、4、5 术前建立 ECMO 内环境改善后在 ECMO 辅助下行膈肌修补术,术后继续 ECMO 辅助。病例 2 首选胸腔镜下手术,但术中 ECMO 流量不稳定,扩容后改善,改经腹手术,其它选择经腹膈肌修补术式。

1.7 肺高压处理 导管前后存在差异性紫绀者主要通过三种方法降低肺高压:①瑞莫杜林靶向降低肺动脉高压;②应用肾上腺素适当提高体循环血压减少右向左分流;③调整血动脉氧分压(P_{aO_2})和二氧化碳分压(P_{aCO_2})。

2 结果

2.1 临床转归 6 例患儿 ECMO 辅助时间 73~170 h,4 例出院,存活出院比例 66.7%,其中病例 1 随访(1 周岁时)肺发育好;病例 2 ECMO 撤离后 21 d 死于感染性休克;病例 3 ECMO 中早期开奶并发 NEC,之后继发 DIC 死亡。

2.2 并发症及处理结果 病例 2 并发毛细血管渗漏综合征(capillary leakage syndrome, CLS)^[2],ECMO 头 72 h 内积聚液体 1 855 ml,经调整离心泵速度、胶体为主扩容保证有效循环容量以保证组织灌注,6 d 后组织间隙体液回吸收,出量大于入量,水肿减退。病例 5 并发 2 次气道出血,每次约 20 ml,停肝素,减少潮气量和呼吸频率,使肺基本不动,不吸痰,2 d 后血止,纤支镜灌洗出大量陈旧性血块,增加潮气量和呼吸频率使肺复张;病例 6 并发主动脉血栓和管道内血栓形成堵塞 ECMO,更换主动脉插管和 ECMO 系统,同时启用阿替普酶溶栓,溶栓药使用 10 h 后胸腔引流量增多后停用,2 d 后复查心脏超声血栓基本消失,未并发血栓栓塞。

3 讨论

CDH 的 ECMO 治疗是包括 ECMO 管理、手术、肺高压处理、肺保护等的综合治疗,其中高质量 ECMO 管理最为关键和复杂,本文就本组病例 ECMO 过程中有特点的几个问题展开讨论。

3.1 ECMO 适应证和时机 据报道生后 24 h 内导管前的氧饱和度低于 85%;生后 1 h 血气 pH 6.8, PCO_2 100 mm Hg 左右;预测肺容积小于 15%,疑存在严重肺发育不良;肝脏疝入胸腔等部分病情严重的 CDH 患儿能从 ECMO 获益^[2]。ECMO 治疗 CDH 最常采用的指征是“传统治疗失败”,经典的客观标准包括:①肺泡动脉氧分压差($AaDO_2$)>600 mm Hg,持续 4 h;②氧合指数>40,动脉血氧分压(P_{aO_2})<40 mm Hg, pH<7.15,持续 2 h^[3]。本组除病例 3 因为体外循环脱机困难转为 ECMO,血气指标系转流中数据无法反映患儿自体氧合功能外,其余 5 例 P_{aO_2} 和 pH 指标基本符合指征,且并发了低血压,常规处理无效建立 ECMO,4 例存活出院,存活比例 66.7%。

3.2 手术时机 具备手术条件的 CDH 患儿首选手术,腹腔脏器回纳肺组织压迫解除后部分患儿低氧血症可以改善,术后仍有低氧血症且常规治疗无效者启用 ECMO 辅助,如病例 6。术前建立 ECMO 辅助的 CDH 患儿,理想的修补膈肌时机仍存争议。可供选择的时机有 ECMO 中和 ECMO 后,两种方案各有利弊,ECMO 中手术增加出血风险,但及时脏器回纳有助于改善呼吸功能^[4]。随着抗凝管理技术成熟及氨甲环酸的应用,出血并发症已明显减少^[5],目前更倾向于 ECMO 中手术^[6]。笔者认为术前 ECMO 辅助稳定内环境后尽早行膈肌修补术,有利于 ECMO 稳定运行和呼吸功能改善,目前的抗凝技术并不会造成灾难性的大出血,手术方式推荐经胸或经腹直视下修补,腔镜手术需要的侧卧位和注入二氧化碳影响静脉血液回流,从而影响 ECMO 流量的稳定。

CDH 合并其它结构畸形时应分期手术,先处理膈疝,本组病例 3 的房間隔缺损和主动脉缩窄没有严重到危及生命,可以先行膈肌修补,经一定时间恢复后再择期处理心血管畸形或许更合适。病例 3 的主要死亡原因是并发了坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC),提早开奶是 NEC 主要诱因。

3.3 ECMO 转运 国内妇产科医院大多不具备新生儿 ECMO 技术和手术条件,CDH 患儿出生后都面临

转运问题,由于 ECMO 转运技术设备要求高,环节复杂,转运风险大,氧合可以维持的情况下首选新生儿转运系统转运,若患儿病情不允许,则需要先建立 ECMO,本组病例 1 低氧血症酸中毒严重(PaO_2 17.3 mm Hg, pH 7.164),选择在当地医院建立 ECMO,待运行平稳后转运,转运前制定了详细方案,勘察包括转运路线、电梯大小、交通保障、救护车气源和电源保障等环节,携带血管活性药、生理盐水等备用药品转运途中出现 ECMO 流量不稳定,多次扩容维持流量,历时 15 min 左右到达,积累了宝贵的转运经验^[7]。

3.4 并发症及处理 本组 1 例患儿发生了严重的 CLS,可能的原因:①ECMO 前缺氧酸中毒时间长、程度重,导致毛细血管通透性增加;②术中 ECMO 流量低甚至没有流量时的大量晶体扩容。发生严重 CLS 时,首先应以胶体为主扩容,保证有效循环容量和组织灌注;其次可以调整泵速到维持最大流量的最低泵速,以减少扩容量。CDH 患儿存在肺高压,使部分容量进入 ECMO 系统,部分容量通过未闭动脉导管进入体循环,对左心的容量负荷影响不大,不会导致左心衰肺出血,这是 CDH 合并肺高压患儿 ECMO 液体管理不同于心源性休克患者的方面^[8]。

新生儿凝血功能发育不成熟增加了 ECMO 抗凝管理难度,半数以上的新生儿 ECMO 发生出血并发症,最常见的是插管位置出血,其次是胃肠道出血和颅内出血。发生出血时应首先停用肝素,补充适量的凝血物质和凝血因子,注意避免血栓形成^[9]。大量气道出血的处理方法未见报道,本组病例 5 发生了大量气道出血,无法缝合或纱布压迫止血,笔者采用停用肝素和减少呼吸运动的“闷肺”方法,待活动性出血停止后纤支镜清洗气道血凝块,效果良好,为类似的病例提供了治疗思路。

Dalton HJ 等大样本前瞻性研究发现儿童 ECMO 出血和血栓并发症发生率分别为 70.2%和 37.5%,出血与死亡率增高相关,血栓形成和溶血不是与死亡率增高的相关因素^[10]。本组病例 6 发生了主动脉弓部血栓形成,尽管溶栓成功,没有并发颅内出血或栓塞,该病例还是提供几点启示:①ECMO 流量低时如何区分是容量不足还是动脉出口堵塞?容量不足时扩容或者先调低再调高泵速流量增加,而足量扩容和调整泵速无效时应考虑动脉出口血栓堵塞,心脏超声可辅助诊断。②抗凝管理的监测除参考 ACT 外还需参考 APTT。病例 6 ACT 一直在目标范围内,但 APTT 没有延长到 1.5 倍,说明内源性凝血途径没有被有效抑制,ACT 延长是由于血小板和 Fibrin 减少

导致,在血小板和/或 Fibrin 不足的情况下根据 ACT 调整肝素量易导致抗凝不足血栓形成。③新生儿抗凝血酶Ⅲ(antithrombinⅢ, ATⅢ)不足,应补充新鲜冰冻血浆,有条件的补充 ATⅢ,补充普通血浆非但无法纠正低 ATⅢ,反而增加了凝血物质,增加血栓形成风险。④溶栓时需密切监测出血情况:密切关注前囟瞳孔变化,警惕颅内出血,患儿术后存在创面更易出血。溶栓策略需权衡出血和血栓栓塞风险而定。

4 结 论

总之,ECMO 是治疗常规处理无效的 CDH 围术期低氧血症的有效手段。转运方案、ECMO 时机和手术时机选择应根据患儿的疾病状态制定个性化的治疗方案,精准管理包括抗凝、液体管理等各个环节,有助于减少并发症,提高存活率。

参考文献:

- [1] Extracorporeal Life Support Organization. ECLS Registry Report [R]. International Summary July 2019. <https://www.elso.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>.
- [2] Kays DW. ECMO in CDH: is there a role [J]? *Semin Pediatr Surg*, 2017, 26(3): 166-170.
- [3] Billie Lou Short, Lisa Williams 著. 体外膜肺氧合培训手册[M]. 赵举, 金振晓主译, 第 3 版, 北京:人民卫生出版社, 2015:112.
- [4] Fallon SC, Cass DL, Olutoye OO, *et al*. Repair of congenital diaphragmatic hernias on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): does early repair improve patient survival [J]? *J Pediatr Surg*, 2013, 48(6): 1172-1176.
- [5] Desai AA, Ostlie DJ, Juang D. Optimal timing of congenital diaphragmatic herniarepair in infants on extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2015, 24(1): 17-19.
- [6] Prabhu S, Mattke AC, Anderson B, *et al*. Repair of congenital diaphragmatic hernia during Extracorporeal life support: experience with six neonates [J]. *ANZ J Surg*, 2016, 86(9): 711-716.
- [7] 林茹,熊启星,俞建根,等. 体外膜肺氧合下先天性膈疝转运与外科治疗一例并文献复习 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2016, 37(6): 411-416.
- [8] Ye LF, Fan Y, Shu Q, *et al*. Management of persistent pulmonary hypertension in newborns with ECMO support: a single center's experience [J]. *World J Pediatr*, 2019, 15(1): 100-103.
- [9] Van Ommen CH, Neunert CE, Chitlur MB. Neonatal ECMO [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 289.
- [10] Dalton HJ, Reeder R, Garcia-Filion P, *et al*. Factors associated with bleeding and thrombosis in children receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(6): 762-771.

(收稿日期:2019-01-30)

(修订日期:2019-02-16)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.06.05

新生儿完全性肺静脉异位连接的心肺转流管理体会

姚仕文, 李 帅, 孙善权, 许伟滨

[摘要]:目的 总结新生儿完全性肺静脉异位连接(TAPVC)心肺转流(CPB)的特点及管理。方法 选取2014年1月至2018年8月在全麻CPB下行TAPVC矫治的新生儿共61例,其中心上型31例,心下型13例,心内型15例,混合型2例。中位年龄12.4(4.25,17.0)d,平均体重(3.2±0.59)kg,其中体重小于3kg的有21例。53例存在不同水平的肺静脉回流受限。结果 CPB时间44~271min,升主动脉阻断时间为20~93min;术后44例留置起搏电极,7例延迟关胸,9例行一氧化氮治疗,15例留置腹膜透析管。术后早期1例因低心排量综合征死亡。**结论** 新生儿TAPVC的CPB管理,特别是左心室小的新生儿管理,维持容量平衡、维持转流中胶体渗透压稳定,延长开放后辅助时间及梯度减低流量,对手术的结局和病患的安全有着非常重要的作用。

[关键词]: 新生儿;完全性肺静脉异位连接;体外循环;心肺转流;先天性心脏病;外科手术

Management of cardiopulmonary bypass in neonates with total anomalous pulmonary venous connection

Yao Shiwen, Li Shuai, Sun Shanquan, Xu Weibin

Department of Heart Center, Guangdong Province Hospital for Women and Children Healthcare, Guangzhou 511400, China

Corresponding author: Sun Shanquan, Email: Brightsun@163.com

[Abstract]: Objective To summarize the characteristics and management of cardiopulmonary bypass (CPB) in neonates with total anomalous pulmonary venous connection (TAPVC). **Methods** A total of 61 neonates from January 2014 to August 2018 were enrolled. The correction of TAPVC was performed under general anesthesia and CPB in all patients, with 31 cases of supracardiac type, 13 cases of cardiac type, 15 cases of intracardiac type, and 1 case of mixed type. The median age was 12.4 days (range, 4.25 to 17 days), and the median weight was 3.2 kg (2.8, 3.6) with 21 case less than 3 kg. There were 53 cases of pulmonary venous insufficiency with different levels. **Results** CPB time was (44–271) min, aortic clamping time was (20–93) min. Forty four patients were placed with pacing electrodes, 7 patients had delayed chest closure, 9 patients underwent NO therapy, and 15 patients underwent peritoneal dialysis. One patient died of low cardiac output syndrome in the early period of postoperation. **Conclusion** CPB management in neonates with TAPVC, especially in those with small left ventricular, prolonging post-opening assist time and reducing flow volume gradually are very important for the outcome of operation and the safety of patients.

[Key words]: Neonates; Total anomalous pulmonary venous connection; Extracorporeal circulation; Cardiopulmonary bypass; Congenital heart disease; Cardiac surgery

完全性肺静脉异位连接(total anomalous pulmonary venous connection, TAPVC)是一种较少见的先天性心脏病,占全部先天性心脏病畸形的1.5%~3%^[2],如不手术干预,75%~80%的患儿在1岁以内死亡。此病宜早期手术矫治,晚期患者易出现肺血管阻力升高,紫绀加重,最终发展为艾森门格(Eisenmenger)综合征^[1]。新生儿时期的TAPVC的患儿

手术难度大、病死率高,心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)中既要配合手术,又要防止肺淤血和患儿水肿。特别是左心室小的患儿对CPB的要求更高^[9],CPB中的精细化管理是手术成功的第一步。现总结本中心新生儿TAPVC的CPB管理方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 自2014年1月至2018年8月,共对61例行TAPVC矫治手术,其中男48例,女13例,

作者单位: 511400 广州,广东省妇幼保健院心脏中心

通讯作者: 孙善权, Email: Brightsun@163.com

中位年龄 12.4(4.25, 17.0) d, 平均体重 (3.2 ± 0.59) kg。本组 37 例术前因心功能和肺功能衰竭、代谢性酸中毒行呼吸机辅助通气。术前常规心脏超声和 CT 检查以评估左心室发育及肺静脉发育情况, 测量左心室舒张末直径 7.4~18.4 mm, Z 值: $-8.6 \sim -0.17$ 。其中 Z 值 < -3 的有 38 例。

1.2 CPB 方法 采用 stockert S5 型人工心肺机, MAQUERT VKMO11000 或泰尔茂 FX05 膜式氧合器; 改良管道动脉管径 3/16 英寸, 静脉管径 1/4 英寸; 血液浓缩器 MQAQUERT Plus BC20 或 HPH Junior; 采用自体-3000 型国产京精血液回收机, 库血经血液回收机清洗, 选择 125 ml 的离心杯, 离心泵转速为 5 600 r/min, 每 125 ml 库血用 0.9% 生理盐水以 200 ml/min 速度清洗, 清洗量 750~800 ml, 选取 20 例库血清洗前后血气进行分析, 库血血气结果见表 1。根据患者术前检验报告计算预充液成分, 预充液成分包括复方电解质、20% 人血白蛋白、库血、血浆; 对预充液进行超滤优化, 常规加入甲泼尼龙 20 mg/kg, 25% 硫酸镁 1 ml, 碳酸氢钠, 抗生素混匀, 预充液行 35℃ 保温。

1.3 术中管理 手术均采用正中开胸, 全麻, 浅、中低温 CPB。前并行鼻咽温降至 28~34℃, 阻断升主动脉, 主动脉根部灌注 HTK 液 50~60 ml/kg 5~7 min。转中红细胞比容 (hematocrit, HCT) 维持在 0.28~0.32, 根据血气积极纠正酸中毒和调整流量。畸形矫治完成后, 复温, 排气, 开放升主动脉。后并行期间如心率低于 150~160 次/min 安置临时起搏器, 心脏给血后血压稳定、心律正常、尿量满意 $[\geq 3 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})]$, 本组患儿均采用观察尿的滴速以估算尿量 (15 滴 $\approx 1 \text{ ml}$)、静脉氧饱和度 (SvO_2) 65%~75% 考虑递减流量。减流量期间如尿量减少, 血压不稳定, SvO_2 下降则适当延长辅助时间, 按 10%~20% 的梯度、间隔 10~20 min 减流量, 同时与麻醉医生商量调整血管活性药物以达到最佳状态。转流超过 120 min 追加白蛋白 15~20 ml, 转流超过 150 min 复查肝功能以了解白蛋白和总蛋白水平, 较高的蛋白水平有利于维持较高的胶体渗透压^[10-11]。后并

行期间使用超滤, 停机时 HCT 达到 0.35 或以上。

1.4 统计学处理 数据统计采用 SPSS 20, 数据描述采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布资料则采用中位数 (四分位间距), $P < 0.05$ 有统计学差异。

2 结果

全组患者均顺利完成手术且顺利脱离 CPB, 其中 61 例患儿采用常规超滤; 7 例患儿在转流期间乳酸 $> 5 \text{ mmol/L}$, CPB 复温过程中采用零平衡超滤。全组患儿转中尿量均满意 10~200 ml, 转流时间 44~271 min, 阻断时间 20~93 min, 辅助时间 17~192 min, 其中 7 例延迟关胸, 44 例安置临时起搏器电极, 15 例行腹膜透析治疗, 9 例行一氧化氮治疗。1 例术后持续酸中毒低心排量综合征死亡。平均呼吸机时间 $(6.92 \pm 0.68) \text{ d}$, 住院时间 $(18.55 \pm 1.34) \text{ d}$ 。

3 讨论

TAPVC 是一种少见的先天性心脏畸形, 占全部先天性心脏病畸形的 1.5%~3%, 如未及时治疗, 大部分在 3 个月内死亡, 如伴有严重的肺静脉回流梗阻, 多于出生后数日内死亡。其特征是所有肺静脉均不与左心房相连接, 而是直接或间接通过异常血管回路异位连接于右心房, 导致右心负荷过重, 同时必须合并有持续体循环和肺循环的分流以维持存活^[1-2]。

3.1 预充液的管理^[3] 尽可能减少预充量, 本科采用改良后的管道, 预充量在 200~220 ml (包含超滤器及管道), 根据患儿术前的检验结果计算加入红细胞、白蛋白及血浆的量, 保证转流开始患儿的 HCT 在 0.30 左右的水平, 胶体渗透压在正常或偏高的水平范围, 由于本科无胶体渗透压仪器, 转中晶胶比维持在 1:3~1:4 之间以估测胶体渗透压, 较高的蛋白水平有利预防患儿术后水肿及肺损伤^[5]。库血常规经血液回收机清洗, 以去除破碎的红细胞、高钾、高糖、高乳酸和库血保存液^[4], 超滤均压入泵控制流量, 转流前即对预充液进行超滤优化, 控制预充量维持在 200~220 ml。

表 1 库血洗涤前后血气对比 (n=20)

项目	清洗前	清洗后	P 值
K ⁺ (mmol/L)	22.4 (20.5, 24.1)	2.6 (1.87, 2.95)	<0.001
Glu (mmol/L)	25.45 (23.35, 27.60)	6.05 (4.12, 6.50)	<0.001
Lac (mmol/L)	26.3 (23.75, 27.57)	6.55 (5.12, 9.00)	<0.001
Hb (g/L)	155 (150.0, 168.7)	190 (186.00, 193.00)	<0.001

注: Glu: 葡萄糖; Lac: 乳酸; Hb: 血红蛋白。

3.2 前并行的管理 前并行循环期间根据血气分析调整流量及气流量,使 SvO_2 维持在 65%~75%, PaO_2 维持在 120~180 mm Hg,追加碳酸氢钠控制 BE 在 +3~-3 之间,前并行循环期间 K^+ 和 Ca^{2+} 偏低不予处理。阻断升主动脉前行常规超滤,使 HCT 维持在 0.32~0.34。

3.3 心肌保护 待降温至 34℃ 或以下,阻断升主动脉,灌注 HTK 液,有研究表明 HTK 液对婴幼儿未成熟心肌的保护效果更加理想^[6],因 HTK 液的灌注量大,易引起低钠高钾,在灌注过程中尽量用外吸吸引,将含血量较少的 HTK 液予以丢弃,其中 20 例 HTK 液含血量较多,使用改良管道将灌注后的 HTK 液和血液混合液收集至其他容器,以避免过多进入储血罐稀释血液,待 HTK 液灌注完毕后再滴回储血罐,同时采用常规超滤,以维持液面平衡,去除过多的水分,避免液面波动过大。因 HTK 液内不含 Na^+ , $\text{pH} \leq 6.8$,灌注 HTK 液期间 $\text{BE} < -3$,需加入碳酸氢钠,血气分析提示轻度低钠血症 (130~135 mmol/L) 或正常水平,无需特殊处理,开放升主动脉后血气分析血钠均在正常水平。因患儿体重小,常规超滤泵,保证主泵流量的精确性。

3.4 后并行循环 待手术矫治结束复温至 29~30℃ 时开放升主动脉,复温期间加入甲泼尼龙 10 mg/kg 和 25% 硫酸镁 1 ml,同时开启常规超滤和/或加入库血以提高 HCT,根据血气分析调整流量和气流量,待开放升主动脉心脏复苏满意后纠正离子水平。其中 44 例辅助期间留置临时起搏器电极,由于此组患儿左心室小,每搏输出量少,术后常出现低心排出量综合征,安装临时起搏器提高心率可增加心输出量,缓解心衰症状,提高心率后左室舒张时间缩短,左心容量负荷减轻,可有效减少肺出血。21 例常规减流量停机。40 例患儿由于左心室较小,血压不易维持,采用延长辅助时间方法。

4 结 论

新生儿 CPB 预充量要小,维持容量平衡;TAPVC 患儿多伴有不同程度的左心室发育不良,每搏输出量均低于正常,减流量需缓慢;维持较高且稳定的蛋白水平;精细化管理,与外科医生和麻醉医生的三方配合尽量缩短手术时间,对手术的结局都起到重要的作用。

参考文献:

- [1] 杨思源,陈树宝.小儿心脏病学[M].第4版.北京:人民卫生出版社,2012.318-325.
- [2] Husain SA, Maldonado E, Rasch D, *et al*. Total anomalous pulmonary venous connection: factors associated with mortality and recurrent pulmonary venous obstruction [J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(3): 825-831.
- [3] 武婷,刘建实,纪振华,等.婴幼儿体外循环不同预充液处理方法的对比研究[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2018, 34(5): 303-306.
- [4] 刘晋萍,崔勇丽,冯正义,等.血液回收机在新生儿围体外循环期的血液保护作用[J]. *中国输血杂志*, 2010, 23(6): 433-435.
- [5] 蒋利,丁盛,张立平,等.血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL) 的变化与婴幼儿先心病术后急性肺损伤的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(8): 1570-1573.
- [6] 陈燕.HTK 液对在体未成熟心肌缺血再灌注损伤的保护作用[D].北京协和医学院 中国医学科学院 清华大学医学部 北京协和医学院中国医学科学院,2013:1-107.
- [8] 傅惟定,朱德明,周燕萍.先天性心脏病低体重儿的体外循环管理体会[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2013, 53(2): 81-82.
- [9] 孔博,闫军,王强,等.左心室大小对婴儿完全性肺静脉异位引流解剖矫治手术早期结果的影响[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2015, 31(3): 129-133.
- [10] 傅惟定,朱德明,周燕萍.先天性心脏病低体重儿的体外循环管理体会[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2013, 53(2): 81-82.
- [11] 王甜,刘晋萍.胶体在婴幼儿体外循环转流中的应用进展[J]. *中国体外循环杂志*, 2015, 13(3): 181-184.

(收稿日期:2019-03-14)

(修订日期:2019-7-10)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.06.06

低体重婴儿复杂性先天性心脏病手术的体外循环管理

王 蕾, 陈良万, 杨立平, 杜剑之, 吕晓钗, 侯艳婷

[摘要]:目的 总结低体重婴儿复杂性先天性心脏病手术的体外循环(ECC)管理方法和经验。方法 回顾 70 例低体重婴儿复杂性先天性心脏病手术的 ECC 管理要点及临床资料。结果 全组 ECC 转流时间(115.38 ± 35.48) min, 主动脉阻断时间(65.32 ± 28.15) min, 均顺利停机, 术后机械通气时间(60.0 ± 47.2) h, ICU 停留时间(5.7 ± 3.8) d, 术后并发重症肺炎 4 例, 并发肾功能不全 3 例, 术后并发低心排早期死亡 1 例, 死亡率 1.43%。结论 优化预充, 维持合适的红细胞比容及灌注流量, 加强液体出入平衡的管理, 良好的心肌保护, 是减少低体重婴儿复杂性先天性心脏病术后并发症及死亡率的 ECC 技术关键。

[关键词]: 体外循环; 复杂性先天性心脏病; 低体重婴儿; 预充; 超滤

Management of extracorporeal circulation during complex congenital heart surgery in infants with low weight

Wang Lei, Chen Liangwan, Yang Liping, Du Jianzhi, Lv Xiaochai, Hou Yanting

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

Corresponding author: Chen Liangwan, Email: chenliangwan@tom.com

[Abstract]: **Objective** To summarize the experience of extracorporeal circulation (ECC) management during complex congenital heart surgery in infants with low weight. **Methods** The ECC management and clinical data of 70 cases of complex congenital heart surgery in infants with low weight were reviewed. **Results** The ECC time was (115.38 ± 35.48) min, and aortic cross clamping time was (65.32 ± 28.15) min. All patients weaned off ECC successfully. The postoperative mechanical ventilation time was (60.0 ± 47.2) h, and the ICU stay time was (5.7 ± 3.8) d. Four cases were complicated with severe pneumonia and 3 cases were complicated with renal insufficiency after the operation. One patient died early postoperatively due to low cardiac output, with a mortality rate of 1.43%. **Conclusion** Optimizing ECC priming, maintaining the appropriate hematocrit and perfusion flow, strengthening the management of fluid balance and good myocardial protection are the keys to reduce the complications and mortality of complex congenital heart surgery in infants with low weight after ECC surgery.

[Key words]: Extracorporeal circulation; Complex congenital heart disease; Infants with low weight; Priming; Ultrafiltration

随着心脏外科的发展,低龄低体重婴儿复杂性先天性心脏病手术呈上升趋势。小儿患者的病理生理特点与成人有很大不同^[1],其对手术及体外循环(extracorporeal circulation, ECC)的耐受性差。因此,提高婴儿复杂性先天性心脏病手术的 ECC 管理很重要,但目前尚未有统一的小儿心脏手术 ECC 管理指南^[2],多数医疗机构是根据 ECC 灌注医师、外科医师、麻醉医师的经验来进行管理^[3]。本研究则通过分析 2016 年 4 月至 2018 年 10 月 70 例体重小于 10 kg 婴儿复杂性先天性心脏病畸形矫治手术的 ECC 管理要点及临床资料进行经验总结。

作者单位: 350001 福州,福建医科大学附属协和医院 心脏外科

通讯作者: 陈良万, Email: chenliangwan@tom.com

1 资料与方法

1.1 临床资料 70 例患儿均依据临床表现、胸片、心电图及超声心动图明确诊断。基本临床资料见表 1。3 例患儿因反复肺炎、心力衰竭在症状治疗控制后行限期手术。

1.2 ECC 方法 使用设备及装置: Stockert III 型人工心肺机、婴儿中空纤维膜式氧合器(日本泰尔茂)、血液透析器 803(意大利 Bellco S.r.l.)、一次性婴儿管道及微栓过滤器和负压辅助静脉引流(vacuum assist venous drainage, VAVD)装置(国产希健)、血液回收机(CAST)。预充液成分: 滤白悬浮红细胞、人血白蛋白、5%碳酸氢钠、肝素、25%硫酸镁、乌司他丁、甲强龙。在使用库存红细胞预充前采用血液回收机清洗库血以减少其乳酸、高钾等成分。患

表 1 患者基本临床资料(n=70, $\bar{x}\pm s$)

项目	数值
男/女(n)	40/30
年龄(月)	1~12(7.49±3.92)
<3 个月(n)	13
3~6 个月(n)	17
>6~12 个月(n)	40
体重(kg)	3.5~10.0(7.06±1.92)
≤5 kg(n)	19
法洛四联症(n)	37
完全型肺静脉异位引流(n)	15
完全型心内膜垫缺损(n)	8
右室双出口(n)	5
完全性大动脉转位(n)	2
肺动脉闭锁(n)	3

儿入手术室后即予变温毯保温,转流前预充液加温至 36.0~37.0℃。患儿均采用气管内插管静吸复合麻醉,予肝素 3 mg/kg 行全身肝素化,活化全血凝固时间(activity coagulation time, ACT)>480 s 后,行升主动脉、上下腔静脉插管。ECC 转流降温,鼻咽温降至 30~32℃时阻断升主动脉,经主动脉根部灌注冷的组氨酸-色氨酸-酮戊二酸单酰胺(Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate, HTK)液 30~50 ml/kg。根据患儿心内畸形的复杂程度及手术时间长短采用浅低温高流量、中低温中高流量、深低温低流量 ECC 方法。术中静脉回流欠佳时采用 VAVD 装置促进静脉回流。转流中红细胞比容(hematocrit, HCT)维持在 0.25~0.30。主要手术步骤完成后即开始缓慢复温,适当提高灌注流量及氧浓度。开放升主动脉且心脏复跳 5~10 min 后,常规补充葡萄糖酸钙 1.0 g 提高心脏收缩力,同时根据氧合器液平面及患儿 HCT 情况进行超滤去除机体多余水分,使停机前 HCT≥0.35。术中持续监测平均动脉压、中心静脉压、泵压、血气、ACT、鼻咽温、肛温、氧合器动静脉端血温等,并调整各项参数在正常范围内。辅助循环至血流动力学稳定,鼻咽温达到 37.0℃、肛温 36.0℃后停机。浅中低温 ECC 主要采用 α-稳态、深低温 ECC 时采用 pH-稳态方法管理血气。

1.3 统计学方法 本研究统计分析由 SPSS for Windows 25.0 统计软件包完成。对各研究变量进行描述性分析,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示。计数资料以频数和率表示。

2 结 果

所有患儿均顺利停机,其中 2 例患儿由于术前

心功能差、肺动脉高压等因素导致停机困难,予延长后并行辅助时间,维持水、电解质、酸碱平衡,缓慢减流量,最后均顺利停机。1 例完全性大动脉转位在 ECC 停机后关胸时为避免心肌水肿、心脏肿胀引起的血流动力学不稳定予延迟关胸,并在术后 2 d 予再次关胸。二次气管插管 3 例,其中 2 例为拔管后肺部感染加重,1 例为转入普通病房后出现误吸。4 例患儿术后肺部感染严重,予加强抗感染等治疗后肺炎逐渐好转吸收。3 例患儿术后尿少,血流动力学欠稳定,予行腹膜透析治疗,并在 3~5 d 后尿量恢复、循环稳定后停止透析。1 例完全性大动脉转位术后并发低心排量综合征术后早期死亡,死亡率 1.43%,其余患儿手术效果满意,均恢复良好痊愈出院。见表 2。

表 2 患者 ECC 术中和术后情况(n=70)

项目	数值
术中情况	
预充量(ml)	180~400(267.94±76.73)
预充红细胞量(U)	0~1(0.65±0.35)
转流中红细胞总用量(U)	0~2(1.71±0.53)
无库血预充(n)	9
ECC 中未用血(n)	4
ECC 转流时间(min)	60~206(115.38±35.48)
主动脉阻断时间(min)	27~147(65.32±28.15)
阻断过程最低温度(℃)	
≥30~32(n)	40
≥26~30(n)	15
≥23~26(n)	10
<23(n)	4
流量[ml/(kg·min)]	
120~200(n)	40
90~150(n)	15
50~90(n)	10
0~40(n)	5
心脏自动复跳率(%)	100
超滤量(ml)	200~400(310.45±80.86)
尿量(ml)	10~40(21.57±9.80)
延迟关胸(n)	1
术后情况	
ICU 停留时间(d)	1~18(5.7±3.8)
机械通气时间(h)	6~216(60.0±47.2)
普通病房住院时间(d)	4~36(11.0±6.4)
二次气管插管(n)	3
重症肺炎(n)	4
肾功能不全、行腹膜透析(n)	3
低心排早期死亡(n)	1

3 讨论

复杂性先天性心脏病婴儿体重低,各脏器发育不成熟,心脏本身存在较严重的解剖学畸形,术前心功能差,手术及 ECC 转流时间长,ECC 中的血流动力学改变、炎症反应、血液稀释、低温等对其打击较大,因此提高 ECC 的管理水平极为重要。通过回顾性分析相关病例,笔者认为以下方面较为重要。

3.1 优化 ECC 预充 ECC 中血液与管道表面接触激活了炎症反应,导致患儿 ICU 停留时间延长,术后并发症及死亡率增加^[4]。ECC 管道表面涂层是降低炎症反应的有效措施^[5]。减少 ECC 管道长度和内径可减少总预充量及输血量,且不增加术后的并发症和死亡率^[6]。因此,本研究全组病例均采用具有亲水涂层的预充量小的进口婴儿膜式氧合器,ECC 管道内径为 1/4 或 3/16,通过缩短管道长度及减小管道内径、运用 VAVD 装置(补偿预充管道缩短、与手术台高度差减少导致的重力辅助静脉引流作用的削减),保证静脉引流通畅,使预充量降低至 180 ml。低体重患儿预充液主要采用库血及白蛋白,但笔者也根据每个患儿的自身特点制定预充方案,对体重大于 8 kg、术前 HCT>0.33 者采用万汶及白蛋白预充,不采用库血预充,从而减少输血并发症、节约血液资源。在 ECC 转流前进行管道自身循环,使白蛋白覆盖于管道上,但也不宜过早加入白蛋白使其与管道接触致变性。另外,全组病例在预充液中加入乌司他丁 1 万 U/kg、甲强龙 10 mg/kg 以减轻炎症反应^[7-8]。通过这些措施达到优化预充、减轻炎症反应的效果。

3.2 合适的血液稀释 婴儿新陈代谢旺盛,对缺氧的耐受性差,血容量少,体液代谢的调节机制不完善,ECC 的稀释性预充会使 HCT 及血浆胶体渗透压明显下降,导致缺氧、组织器官水肿等并发症。因此,小儿 ECC 中常采用库血预充^[9]。本组病例中,根据患儿体重及术前 HCT 情况,在预充液中加入红细胞和白蛋白,转流中维持较高的 HCT 和胶体渗透压。ECC 中输血可能导致相关并发症,如术后机械通气时间延长、ICU 停留时间延长、血管活性药用量增加,甚至明显增加死亡率,或成为术后死亡的独立危险因素^[10-11]。因此,对部分体重大于 8 kg、术前 HCT 在 0.33 以上的患儿采用无库血预充,并通过减少预充量、减少血液稀释,以及转流中运用超滤技术,使术中 HCT 维持在较高水平以保证机体的氧需,避免了 ECC 中输血。Wolfgang Boettcher 等也报道了 3 例体重小于 5 kg 的心脏手术患儿因父母信

仰因素而禁止输血,通过减小 ECC 管道预充量避免了术中及住院期间输血^[10]。可见,对于低体重患儿实现无库血预充并非困难。另外,对大部分需输血患儿,采用血液回收机对库血进行清洗以去除库血中高钠、高钾、高糖及高乳酸等不利成分,减轻输血并发症及炎症反应。

3.3 超滤 ECC 中使用超滤技术可减少炎症反应和提高手术预后^[12],包括常规超滤(conventional ultrafiltration, CUF),零平衡超滤(zero-balanced ultrafiltration, ZBUF)和改良超滤(modified ultrafiltration, MUF)三种。全组病例在 ECC 转流中,根据氧合器液面情况、HTK 液吸回循环情况及 HCT 值,均进行 CFU 去除机体多余的水分,使转流中 HCT 维持在 0.25~0.30,停机后 HCT $\geq$ 0.35,保证机体的氧需。转流时间长者使用 ZBUF 减少炎症因子。因停机前患儿 HCT 均已达目标水平,全组病例并未行 MUF。这三种超滤技术并不是相互排斥的,应根据不同患者的具体情况采用一种或多种超滤方式,使患者在 ECC 中维持合适的 HCT,减少输血用量,减少炎症反应,维持水电解质、酸碱平衡。

3.4 灌注流量和灌注压 婴幼儿体重轻、代谢旺盛,基础耗氧量及心率是成人的 2 倍,就代谢需要而言,婴幼儿较成人需要更高的灌注流量。全组病例在 ECC 中维持较高的灌注流量,对部分存在解剖分流、动脉导管未闭或侧支循环的患儿及 ECC 中有超滤等旁路分流时,则需提高灌注流量,使灌注压维持在 30~60 mm Hg,避免低灌注流量导致的术后脑损伤^[13]。对于法洛四联症、右室双出口等紫绀型先天性心脏病患儿,因侧支循环丰富,手术时心内回血多,则予降低温度及流量,以提供清晰的术野。

3.5 心肌保护 心肌保护是心脏外科手术永恒的核心关注点。心肌保护液主要包括含血停搏液及晶体停搏液,HTK 液属于后者。HTK 液作为心肌保护液,具有单次灌注、作用时间长、不影响外科操作的优点,其为低钠、微钙、稍高钾的心肌保护液,并含有组氨酸/组氨酸盐缓冲系统,含色氨酸、 α -酮戊二酸等能量代谢底物,含氧自由基清除剂甘露醇,有利于 ATP 的生成和保存,在缺血再灌注时能减少氧自由基损伤。婴幼儿未成熟心肌收缩性和顺应性差,易导致心功不全;摄取与排出钙的能力差,停搏液中若含钙过高易造成缺血后钙超载;更能耐受缺氧,但抗氧化系的酶活性低,易受氧自由基损伤。因此,全组病例均采用 HTK 液作为心肌保护液,这在阻断时间较长的婴儿复杂重症先天性心脏病手术中,可减少多次灌注停搏液造成的心肌水肿,避免外科手术的

中断,减轻对未成熟心肌的打击^[14]。含血停搏液配制方便经济,含氧合血及丰富的能量底物、缓冲系统等,使心肌保护更接近生理状态。HTK 液与含血停搏液在心肌保护方面各有优缺点,但对于重症复杂先天性心脏病手术、手术时间长者,使用 HTK 液可能更具有优势^[14-17]。但 HTK 液单次灌注量较大,易引起血液稀释,因此在灌注 HTK 液时需切开右房及时将其吸走,若有较多 HTK 液不可避免得吸回体循环中,则需及时进行超滤,避免引起血液稀释、低钠血症及内环境紊乱。全组病例均自动复跳,术后仅 1 例患者出现低心排量综合征,故显示出 HTK 液较好的心肌保护效果。

3.6 其他 ①温度管理:患儿入室后即予变温水毯保温,转流前预充液加温至 36~37℃,避免转机后机体突然受冷刺激而诱发心室颤动,术中缓慢降温,鼻咽温达 37℃、肛温达 36℃时停机,停机后予变温水毯继续保温,同时也需避免血温超过 37℃而造成脑损伤。②全组病例在 ECC 过程中定时监测血气分析,根据不同温度联合应用 pH-稳态和 α -稳态两种血气分析方法,在浅中温 ECC 时采用 α -稳态,在深低温 ECC 时使用 pH-稳态。③维持电解质平衡:术中常规使用镁剂稳定细胞膜,注意血钾,避免因低钾、低镁引起心律失常,在心脏复跳 5~10 min 后常规使用钙剂增强心肌收缩力,避免因血液稀释、碱中毒、输入柠檬酸库血所致的低钙血症。

综上,对低体重复发性先天性心脏病婴儿,在 ECC 中应选择具有涂层的预充量小的膜式氧合器,通过缩短管道长度及内径减少预充量,并运用 VAVD 装置保证静脉引流通畅,根据每个患儿的特点选择库血或无库血预充,从而减少血液稀释、减少 ECC 期间血制品输注、保护血液资源。另外,通过超滤技术加强液体出入平衡的管理、减少炎性因子,术中维持合适的 HCT 和灌注流量。使用 HTK 液为心肌保护液,减少多次灌注心肌保护液造成的心肌水肿从而提供良好的心肌保护,同时注意温度与流量的管理、维持血气分析及内环境的稳态,这些都是减少低体重婴儿复杂性先天性心脏病 ECC 术后并发症及死亡率、提高手术成功率的 ECC 技术关键。

参考文献:

- [1] Donmez A, Yurdakök O. Cardiopulmonary bypass in infants[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2014, 28(3): 778-788.
- [2] Harvey B, Shann KG, Fitzgerald D, et al. International pediatric perfusion practice: 2011 survey results[J]. J Extra Corpor Technol, 2012, 44(4): 186-193.
- [3] Pappachan VJ, Brown KL, Tibby SM. Paediatric cardiopulmonary

- bypass surgery: the challenges of heterogeneity and identifying a meaningful endpoint for clinical trials[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(1): 113-115.
- [4] Boehne M, Sasse M, Karch A, et al. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: incidence, risk factors, and clinical outcome[J]. J Card Surg, 2017, 32(2): 116-125.
- [5] Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 66(2): 65-70.
- [6] Chang HW, Nam J, Cho JH, et al. Five-year experience with mini-volume priming in infants ≤ 5 kg: safety of significantly smaller transfusion volumes[J]. Artif Organs, 2014, 38(1): 78-87.
- [7] Elhoff JJ, Chowdhury SM, Zyblewski SC, et al. Intraoperative steroid use and outcomes following the norwood procedure: an analysis of the pediatric heart network's public database[J]. Pediatr Crit Care Med, 2016, 17(1): 30-35.
- [8] Zhang Y, Zeng Z, Cao Y, et al. Effect of urinary protease inhibitor(ulinastatin) on cardiopulmonary bypass: a meta-analysis for China and Japan[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e113973.
- [9] Wang S, Rosenthal T, Kunselman AR, et al. Evaluation of different diameter arterial tubing and arterial cannulae in simulated neonatal/pediatric cardiopulmonary bypass circuits[J]. Artif Organs, 2015, 39(1): 43-52.
- [10] Boettcher W, Redlin M, Dehmel F, et al. Asanguineous priming of miniaturized paediatric cardiopulmonary bypass circuits for congenital heart surgery: independent predictors associated with transfusion requirements and effects on postoperative morbidity[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2018, 53(5): 1075-1081.
- [11] Murin P, Boettcher W, Ozaki S, et al. Asanguineous cardiopulmonary bypass in infants: impact on postoperative mortality and morbidity[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2019. [Epub ahead of print].
- [12] Wang S, Palanzo D, Undar A. Current ultrafiltration techniques before, during and after pediatric cardiopulmonary bypass procedures[J]. Perfusion, 2012, 27(5): 438-446.
- [13] Guo Z, Hu RJ, Zhu DM, et al. Usefulness of deep hypothermic circulatory arrest and regional cerebral perfusion in children[J]. Ther Hypothermia Temp Manag, 2013, 3(3): 126-131.
- [14] Li XW, Lin YZ, Lin H, et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution decreases mortality and morbidity in high-risk patients with severe pulmonary arterial hypertension associated with complex congenital heart disease: an 11-year experience from a single institution[J]. Braz J Med Biol Res, 2016, 49(6): e5208.
- [15] Bojan M, Peperstraete H, Lilot M, et al. Cold histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and repeated oxygenated warm blood cardioplegia in neonates with arterial switch operation[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 95(4): 1390-1396.
- [16] Chen Y, Liu J, Li S, et al. Which is the better option during neonatal cardiopulmonary bypass: HTK solution or cold blood cardioplegia[J]? ASAIO J, 2013, 59(1): 69-74.
- [17] Lin YZ, Huang JB, Li XW, et al. Clinical comparative analysis of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and St. Thomas crystalloid cardioplegia: A 12-year study from a single institution[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(3): 2677-2682.

(收稿日期:2019-04-09)

(修订日期:2019-05-06)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.06.07

动脉到动脉改良超滤技术在小儿心脏手术中的应用

孙 煦, 朱悦倩, 杨 菁, 姚 昊

[摘要]:目的 比较动脉-动脉改良超滤(MUF)和动脉-静脉 MUF 在小儿心脏手术中的效果。方法 选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月入住本院的 68 名心脏手术患儿(3 个月<年龄<2 岁, 体重<15 kg)作为本次研究对象, 将其随机分为对照组($n=33$)行常规改良超滤, 实验组($n=35$)行动脉-动脉改良超滤。观察两组患儿在体外循环时间、停机时和改良超滤结束时的红细胞比容、体温、改良超滤时长、术后 4 h 红细胞悬液输注量、术后 6 h 心包纵膈引流量、术后呼吸机辅助时间和监护室滞留时间。结果 两组在体外循环时间、改良超滤前后红细胞比容、术后呼吸机辅助时间和监护室滞留时间均无明显差异($P>0.05$), 但是实验组在超滤时长、超滤后体温变化、术后 6 h 心包纵膈引流量以及术后 4 h 红细胞悬液输注方面小于对照组, 有明显差异($P<0.05$)。结论 动脉-动脉改良超滤方法可以明显缩短超滤时间和减少患儿体温变化, 减少红细胞悬液的输注。

[关键词]: 体外循环; 改良超滤; 动脉-动脉; 小儿; 心脏手术

Application of arterial-arterial modified ultrafiltration in children undergoing extracorporeal circulation

Sun Xu, Zhu Yueqian, Yang Jing, Yao Hao

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

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

[Abstract]: Objective To compare the effects of arterial-arterial modified ultrafiltration (MUF) and arterial-venous MUF in pediatric cardiac surgery. **Methods** Sixty-eight children with cardiac surgery admitted to our hospital from January 2016 to December 2017 (age<2 years, weight<15 kg) were randomly divided into control group ($n=33$) for routine modified ultrafiltration and experimental group ($n=35$) for arterial-arterial modified ultrafiltration. Observation of the two groups of children with congenital heart disease included extracorporeal circulation time, hematocrit at the end of CPB and MUF, body temperature, duration of MUF, blood infusion volume 4 h after operation, pericardial mediastinal drainage volume 6 h after operation, postoperative ventilation time and ICU stay time. **Results** There was no significant difference between the two groups in the time of extracorporeal circulation, the hematocrit before and after MUF, the time of ventilator assistance after operation and the time of detention in the intensive care unit ($P>0.05$), but there were significant differences in the length of ultrafiltration, the change of body temperature after ultrafiltration, the pericardial mediastinal drainage volume 6 h after operation and the infusion of erythrocyte suspension 4 h after operation between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Arterial-arterial MUF can significantly decrease the ultrafiltration time and body temperature changes in children, as well as postoperative red cell transfusion.

[Key words]: Extracorporeal circulation; Modified ultrafiltration; Arterial-arterial; Pediatric; Cardiac surgery

改良超滤(modified ultrafiltration, MUF)是 Naik 等人于 1991 年首次应用于临床的一项体外循环(extracorporeal circulation, ECC)技术。其主要目的是:滤除血管内水分、浓缩血液和清除炎性介质。目前使用最多的 MUF 连接方式为主动脉-超滤泵-滤器-右心房。其在超滤时会导致心脏左向右分流,在超滤速度过快时分流尤为明显,而如果超滤速度

不够,超滤时间过长,常常会导致患儿体温下降。本研究中笔者使用灌注针头-左心泵-超滤器-微栓过滤器-主动脉的 MUF 连接方式,总结 2016 年 1 月至 2017 年 12 月入住本院的 68 例心脏手术患儿(3 个月<年龄<2 岁, 体重<15 kg)的临床经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016 年 1 月至 2017 年 12 月入住本院的先天性心脏病患儿,排除术前有肺部感染、贫血及心衰的患儿后共有 68 例入选。所有患儿术前均经

作者单位: 210000 南京,南京医科大学第二附属医院心外科
通讯作者: 姚 昊; Email: yaohao@njmu.edu.cn

表 2 两组术中及术后资料对比结果($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组 (n=33)	实验组 (n=35)	P 值
ECC 时间 (min)	85.0±54.0	84.0±56.0	0.941
停机 HCT	0.245±0.03	0.250±0.03	0.457
MUF 结束 HCT	0.330±0.02	0.341±0.03	0.082
MUF 时间 (min)	10.0±2.0	7.0±2.0	<0.001
停机时膀胱温 (℃)	36.2±0.3	36.2±0.3	1.000
MUF 结束膀胱温 (℃)	35.6±0.2	35.2±0.2	< 0.001
术后 4 h 红细胞悬液输注量 (ml)	100.0±30.0	80.0±20.0	0.002
术后 6 h 心包纵膈引流量 (ml)	80.0±20.0	60.0±30.0	0.002
呼吸机辅助时间 (h)	6.0±3.5	6.5±4.0	0.586
监护室滞留时间 (d)	3.0±2.0	3.0±2.0	1

注:术后监护室维持患儿 HCT≥0.30,在 HCT≤0.27 时输注红细胞悬液。

3 讨论

19 世纪 70 年代末, Magilligan 等将超滤技术引入 ECC。20 世纪 90 年代初, Naik 等首先将 MUF 技术应用于婴幼儿 ECC 手术中。目前 MUF 技术已经成为小儿心脏手术中常用的一项 ECC 技术^[1]。其主要目的是为了在 ECC 停止后滤除组织多余水分, 清除炎性介质, 减轻组织水肿。改善血流动力学和肺顺应性, 从而提高患者循环和呼吸功能; 浓缩红细胞使得 CPB 机器余血快速回输体内, 达到了术后快速提高机体 HCT 的目的。减少术后输血、改善患儿预后^[2]。据报道, MUF 可明显降低小儿心脏手术后机械辅助时间和监护室滞留时间^[3-5]。

目前常用的 MUF 连接方式为: 主动脉-超滤泵-滤器-右心房。其主要优点是可将 MUF 后的高 HCT 血液直接经过右心系统输入肺, 起到较好的肺保护功效。但是其缺点有: ①MUF 过程造成左-右分流, 在 MUF 速度快时分流更加明显。②效率较低, MUF 所需时间较长, 血液暴露于手术室低温环境时间偏长, MUF 后体温下降明显, 增加出血风险。③MUF 需要额外的超滤泵才能进行, 在需要两路右心吸引的手术中这个缺点更加明显。

笔者使用的 MUF 连接方式为: 灌注针头-左心泵-超滤器-微栓过滤器-主动脉。其主要优点为: ①MUF 时血液从主动脉-灌注针头流出最后从主动脉插管流回主动脉, 不存在左-右分流。②MUF 效率较高, 因超滤出口端为主动脉, 压力较高。滤水速度较快, MUF 所用时间较短, 减少了血液暴露于手术室低温环境的时间, 对患儿的体温影响较小, 降低了出血风险^[6], 减少了输血。③无需额外的超滤泵(左

心泵即为超滤泵)。

在此种 MUF 连接方式使用过程中笔者也发现了一些不足之处: ①管路连接太长, 占用血液太多。笔者在 MUF 结束前, 停止主泵, 继续 MUF, 脱出体内水分, 从中心静脉加入去氧肾上腺素或者去甲肾上腺素以维持血流动力学稳定。直至上腔静脉压为 1~2 cmH₂O、有创动脉压为 50 mm Hg 左右时停止 MUF, 拔出左心排气管(灌注针头), 缓慢开启超滤泵, 将 MUF 管道中的血液缓慢还至体内。②因为 MUF 出口在主动脉端, 有动脉进气的风险。使用中 将超滤液经过动脉微栓过滤器后进入主动脉, 并且在 MUF 开始后将人工心肺机上的气泡报警装置安装在 MUF 管道的末端, 如 MUF 最后气泡报警装置报警, 立即停止 MUF, 可避免动脉进气的风险。③因为此 MUF 需要经过左心管道, 所以开放升主动脉后左心需要充分排气, 如左心排气不全, MUF 无法进行。

虽然笔者在 MUF 过程中尽量维持血流动力学稳定, 但是为了能将 MUF 管道中的血液尽量还回体内, 通过 MUF 将患儿体内水分滤出, 使其静脉压处于较低水平, 虽然通过给予正性药物尽力维持血压平稳, 患儿低血压的时间也不长, 但是客观上还是造成了循环不稳定。关于因动脉管路端高压的作用使超滤速度过快, 不易控制滤水量和维持血流动力学稳定的问题^[7], 在超滤过程中可以根据滤水速度的大小和血流动力学监测调整主泵还血的速度, 完全可以避免血流动力学的不稳定。另外, 笔者发现 8~10 kg 术前无贫血的患儿 MUF 后 HCT 可升至 0.40 以上, 对于这部分患儿考虑可以通过缩短管道长度等减少预充的措施后实现无血 ECC。

最后,安全有效的 MUF 应包括以下方面:①在短时间滤出多余水份,浓缩血液,提高 HCT、胶体渗透压和凝血因子的浓度;②滤出炎性介质,减轻炎症反应,减轻组织水肿,改善心室收缩功能和舒张顺应性以及肺功能,减少血管活性药物的使用;③有效处理剩余机血,减少库血使用,起到血液保护的目的。④降低超滤对体温的影响。本研究是单中心的,样本数量偏小,并且手术方式简单,ECC 时间较短,这些对本次研究的结果可能会有一定的影响。

参考文献:

- [1] Naguib AN, Winch PD, Tobias JD, *et al*. A single-center strategy to minimize blood transfusion in neonates and children undergoing cardiac surgery[J]. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25(5): 477-486..
 - [2] 龙村,段欣. 心脏外科手术中节约用血[J]. 中国体外循环杂志,2012,10(1):1-2.
 - [3] Mejak BL, Ing RJ, McRobb C, *et al*. Cryoprecipitate and platelet administration during modified ultrafiltration in children less than 10kg undergoing cardiac surgery [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2013, 45(2): 107-111.
 - [4] Ziyaeifard M, Alizadehasl A, Massoumi G. Modified ultrafiltration during cardiopulmonary bypass and postoperative course of pediatric cardiac surgery [J]. *Res Cardiovasc Med*, 2014, 3(2): e17830.
 - [5] Ziyaeifard M, Alizadehasl A, Aghdahi N, *et al*. The effect of combined conventional and modified ultrafiltration on mechanical ventilation and hemodynamic changes in congenital heart surgery[J]. *J Res Med Sci*, 2016, 21: 113.
 - [6] 王喆妍,骆璇,姚昊,等. 改良超滤体外循环对婴幼儿心内直视手术术后心肺功能的影响[J]. 现代医学,2010,38(1):44-47.
 - [7] 赵举. 小儿改良超滤方法改进与应用扩展[J]. 中国体外循环杂志,2016,14(1):62-64.
- (收稿日期:2018-09-25)
(修订日期:2019-01-10)
-
- (上接第 352 页)
- [1] Hu BY, Laine GA, Wang S, *et al*. Combined central venous oxygen saturation and lactate as markers of occult hypoperfusion and outcome following cardiac surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(1): 52-57.
 - [2] 危宇,肖红艳,黄元琴,等. 成人心脏外科术后高乳酸血症预后的影响[J]. 临床心血管病杂志,2015,31(4):428-432.
 - [3] 卞璐瑜,于坤,龙村. 心脏手术中的高乳酸血症[J]. 医学综述,2010,16(21):3281-3283.
 - [4] No authors listed. Standards of medical care in diabetes-2016: summary of revisions[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 Suppl 1: S4-S5.
 - [5] Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(24): 2309-2319.
 - [6] Vincent JL. Lactic acidosis[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(11): 1077-1078.
 - [7] Cobiauchi L, Peloso A, Filisetti C, *et al*. Serum lactate level as a useful predictor of clinical outcome after surgery: an unfulfilled potential[J]? *J Thorac Dis*, 2016, 8(5): E295-E297.
 - [8] Renew JR, Barbara DW, Hyder JA, *et al*. Frequency and outcomes of severe hyperlactatemia after elective cardiac surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 151(3): 825-830.
 - [9] Noval-Padillo JA, Serra-Gomez C, Gomez-Sosa L, *et al*. Changes of lactate levels during cardiopulmonary bypass in patients undergoing cardiac transplantation: possible early marker of morbidity and mortality[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(6): 2249-2250.
 - [10] 石云,刘宇,韩劲松,等. 体外循环心脏瓣膜手术后发生高乳酸血症的危险因素初探[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013,7(22):10011-10014.
 - [11] 赵试,邢正江,邹弘麟,等. 婴幼儿先心病围术期血糖与血清乳酸水平变化的临床研究[J]. 临床医学专集,2015:1044-1045.
 - [12] 张鑫浩,郑云,田磊,等. 动脉血乳酸水平与非体外冠状动脉搭桥手术预后的关系[J]. 现代医药卫生,2017,33(18):2834-2835.
 - [13] Ranucci M, Castelveccchio S, Ditta A, *et al*. Transfusions during cardiopulmonary bypass: better when triggered by venous oxygen saturation and oxygen extraction rate [J]. *Perfusion*, 2011, 26(4): 327-333.
 - [14] 汪洋,葛圣林,高晴云,等. 成人心脏瓣膜病体外循环术中灌注流量选择[J]. 实用医学杂志,2017,33(22):3792-3794.
 - [15] 周楚芝,李春燕,吕春燕,等. 血乳酸浓度对急性 A 型主动脉夹层术后患者预后的影响[J]. 岭南心血管病杂志,2017,23(4):417-420.
- (收稿日期:2018-10-15)
(修订日期:2019-05-09)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.06.08

心脏再次手术的体外循环管理经验探讨

喻翔, 廖顺琪, 谭赵霞, 罗明, 杜磊

[摘要]:目的 总结心脏再次手术的体外循环(ECC)管理经验,以期改善患者预后。**方法** 回顾性分析 2018 年 4 月至 2018 年 10 月实施的再次手术病历资料 24 例。其中,经升主动脉-上下腔静脉插管 10 例,股动脉-上下腔静脉插管 11 例,股动-静脉插管 1 例,升主动脉-腔房管 2 例。所有患者均在浅-中低温下行 ECC,且均采用 3~4:1 冷含血心肌保护液。**结果** 本组心脏自动复跳 20 例(83%),体表除颤 2 例。其中,3 例因停机后循环功能不稳,立即再次循环辅助 10 min 左右停机,其余均顺利停机。本组患者无死亡病例,其中,术后发生急性肾损伤 2 例;手术切口感染 2 例;三度房室传导阻滞 1 例;截瘫 1 例;肺部感染 1 例;其余均治愈出院。**结论** 再次手术患者病史长、病情复杂,重视心肌保护,需采用综合的 ECC 管理措施,以改善患者预后。

[关键词]: 体外循环;心脏再次手术;心肺转流;心肌保护

Management of extracorporeal circulation in redo cardiac surgery

Yu Xiang, Liao Shunqi, Tan Zhaoxia, Luo Ming, Du Lei

Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Du Lei, Email: 2296566345@qq.com

[Abstract]: Objective To summarize the experience of extracorporeal circulation (ECC) in 24 cases of redo cardiac surgery. **Methods** Retrospective analysis of 24 cases of redo cardiac surgery in recent half year was performed, including 10 cases intubated via the ascending aorta and the inferior and superior vena cavae, 11 cases intubated via the femoral artery and the inferior and superior vena cava, 1 case intubated via the femoral artery and femoral vein, and the other 1 case intubated via the ascending aorta and the right atrium. All operations were performed in mild and moderate hypothermia with (3-4):1 cold oxygenated blood myocardial protection solution. **Results** The heart rebeated automatically in 20 cases, and 2 cases were defibrillated. Three cases had circulatory unstability after ECC and recovered after 10 minutes of extra circulation assistance. Two patients suffered from acute kidney injury, and 2 patients suffered from incision infection. Three-degree atrioventricular block occurred in 1 patient, paraplegia occurred in 1 patient and pulmonary infection occurred in 1 patient. No hospital death happened among those patients. **Conclusion** Taking comprehensive measures to enhance myocardial preservation and cardiopulmonary bypass management is important for patients undergoing secondary surgery because of their long history of disease, poor cardiac function and prolonged ECC time.

[Key words]: Extracorporeal circulation; Secondary cardiac surgery; Cardiopulmonary bypass; Myocardial protection

随着生物瓣膜的普及和患者寿命的延长,在一些心脏中心再次手术变得越来越普遍。目前,心脏再次手术占当前手术的 5%~8%^[1]。此类患者病程较长,病情较重,心脏功能差,心包粘连严重,出血风险高,手术难度较大,手术时间明显延长。手术死亡率和术后并发症的发生率均明显高于首次手术患者。为改善患者预后,加快患者康复,在体外循环(extracorporeal circulation, ECC)过程中的精细化管

理显得尤为重要。本院 2018 年 4 月至 2018 年 10 月行心脏再次手术 24 例,特将 ECC 管理经验总结如下,以期临床人员提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本组共 24 例患者,男性 11 例,女性 13 例,年龄 1~70(40.67±19.68)岁,体重 10~81(55.19±14.89)kg,左室射血分数(ejection fraction, EF)值 40~67(58.79±6.7)%。其中,瓣膜置换或成形术后因三尖瓣重度反流、二尖瓣重度反流与狭窄、主动脉瓣重度反流与狭窄、人工瓣膜脱垂再次行三尖瓣置换 6 例,二尖瓣置换+三尖瓣成形 4 例,主动

作者单位: 610041 成都,四川大学华西医院麻醉科体外循环组(喻翔、谭赵霞、罗明、杜磊);610075 成都,成都中医药大学(廖顺琪)

通讯作者: 杜磊, Email: 2296566345@qq.com

脉瓣置换 4 例, Bentall 术 1 例。先天性心脏病术后因右室流出道重度狭窄、肺动脉重度狭窄、二尖瓣重度反流、主动脉瓣重度反流等再次行右室流出道重建+三尖瓣成形 1 例, 肺动脉狭窄矫治 2 例, 二尖瓣置换 2 例, 主动脉瓣置换 2 例, 部分型肺静脉异位引流矫治 2 例。再次手术距首次手术时间 7 d~32 年, 再次手术术前心功能 (NYHA) II 级 6 例, III 级 12 例, IV 级 2 例。

1.2 仪器与设备 本组所有患者均使用 Stockert S5 人工心肺机 (德国)、膜式氧合器 (Medtronic); 血液浓缩器 (日本) 以及京精自体-3000 型血液回收机 (中国)。

1.3 麻醉与手术方法 所有患者均采用气管内插管静脉复合全身麻醉下手术, 行正中开胸。经升主动脉和上下腔静脉插管建立 ECC 10 例, 经股动脉-上下腔静脉插管建立 ECC 11 例, 经升主动脉-腔房管建立 ECC 2 例, 经股动-静脉插管建立 ECC 1 例。6 例三尖瓣置换患者采用并行循环心脏不停跳下手术, 其余患者在主动脉阻断心脏停跳下完成。患者经正中切皮, 摆锯劈开胸骨, 第一次缝合的钢丝剪断后暂不拉出, 等胸骨锯开后再取出钢丝。心包粘连用电灼或剪刀锐性分离, 紧贴壁层心包注意避免损伤心肌及冠状动脉, 充分暴露插管部位及手术入路, 必要时可切开胸膜, 保留部分心包于心脏表面。

1.4 ECC 方法 预充液以乳酸钠林格液、佳乐施 (琥珀酰明胶注射液) 为主, 加入肝素抗凝, 并且常规辅以甘露醇 250 ml、50% 人血白蛋白 10 g, 根据术前情况选择性加入甲泼尼龙、碳酸氢钠等。所有患者均中度血液稀释, 转中维持红细胞比容 (hematocrit, HCT) 0.25~0.30, 根据术前血气检测结果决定是否 ECC 前放血或加入去白悬浮红细胞。肝素 3 mg/kg 全身抗凝, 活化凝血时间 (activated clotting time, ACT) >480 s 转机。经右上肺静脉或房间隔插入左心引流管, 避免心室膨胀, 之后均匀降温, 防止室颤发生。术中维持患者温度于 33~35℃。采用 3:1~4:1 氧合血心肌保护, 经主动脉根部或左、右冠状动脉开口顺行灌注心脏停搏液, 必要时行冠状静脉窦持续逆行灌注。其中, 首次诱导灌注为含胰岛素 8 U 的高钾 (3.0 g) 心脏停搏液, 余下灌注为无胰岛素的低钾 (0.5 g) 液体; 首次灌注剂量为 20 ml/kg, 每 15~25 min 或出现心肌电活动时再灌注一次停搏液, 剂量为 10 ml/kg。转中监测静脉血氧饱和度 (SvO₂) >70%, 根据术中氧供与氧耗情况, 维持灌注压成人于 60~80 mm Hg, 婴幼儿 30~50 mm Hg。心内手术操作结束前开始均匀复温, 并且超滤

或改良超滤贯穿于整个 ECC 全程。

2 结果

患者一般情况、ECC 时间、主动脉阻断时间、术中超滤量、气管带管时间、ICU 停留时间、血液回收量、术中 HCT、术后输血量等见表 1。本组心脏自动复跳 20 例 (83%), 体外除颤 2 例。其中, 3 例因停机后低心排量综合征循环功能不稳, 再次开机继续循环辅助 10 min 左右, 其余均顺利停机。无死亡病例, 术后发生急性肾损伤 2 例, 经透析后好转; 手术切口感染 2 例, 经清创换药后治愈; 三度房室传导阻滞 1 例, 植入起搏器治疗; 1 例截瘫患者自动出院; 肺部感染 1 例, 经抗感染好转; 余下患者均痊愈出院。

表 1 ECC 术中及术后一般情况 (n=24)

项目	数值
ECC 时间 (min)	53~354 (130±69.06)
主动脉阻断时间 (min)	0~247 (66.13±65.18)
ECC 中首次 HCT	0.22~0.33 (0.26±0.03)
ECC 中末次 HCT	0.19~0.32 (0.27±0.03)
术中红悬使用量 (U)	1.5~3 (0.94±1.26)
术中血浆使用量 (ml)	200~450 (87.5±158.28)
术中血小板使用量 (U)	1~2 (0.75±0.52)
术中尿量 (ml)	20~1 150 (333.25±286.59)
超滤量 (ml)	0~10 000 (2 045.83±2 110.88)
氨甲环酸 (g)	0~2 (1.08±0.95)
巴曲亭 (U)	0~3 (1.04±1.06)
纤维蛋白原 (g)	0~2 (0.38±0.7)
凝血酶原复合物 (IU)	0~600 (141.67±248.19)
术中血液回收量 (ml)	100~400 (234.78±75.81)
术后气管带管时间 (h)	7~167.28 (46.45±49.69)
ICU 停留时间 (d)	0~15 (3.67±3.1)
术后输血 (U)	0~6 (1.93±2.18)
术后输血浆 (ml)	0~400 (33.33±110.55)

3 讨论

精细化的 ECC 管理, 对心脏再次手术的成功起着重要作用。笔者现将本院对于此类手术的 ECC 管理经验分享如下:

3.1 ECC 前准备

3.1.1 环路的微型化 对于此类手术, 在组装环路时尽可能剪短管路, 减少患者血液直接与管路表面接触的机会, 避免凝血的激活, 减少血液破坏。特别是对于小儿而言, ECC 管路的微小化使预充量显著减少, 很大程度上缓解了低体重小儿血液稀释的矛

盾^[2];对于心脏功能极差的患者,直接安装改良超滤,迅速减轻患者全身容量超负荷状态及促进脏器功能的恢复,充分起到节约用血的目的^[3]。

3.1.2 大出血紧急转机的预防与处理 对于再次手术,本院灌注师均有高度的思想戒备。再次心脏手术面临的最大挑战是反复开胸导致的纵膈组织粘连及术中术后的大出血^[4]。因此,在锯胸骨时灌注师必须到场,观察手术医生开胸情况,以防不测。此类手术前应常规行心脏增强 CT,明确胸骨后心脏血管与胸骨关系,心包与心脏粘连的程度,充分评估开胸风险。①在开胸过程中如遇心脏破裂大出血,立即行股动、静脉插管转机,同时给予患者肝素 4 mg/kg。及时头部放置冰帽进行脑保护,以降低脑代谢率;激素(甲强龙)10 mg/kg,减轻患者的应激反应;转机后迅速通过水箱为患者降温,灌注师要注意此时大出血患者循环容量丢失,尤其注意储血罐液面的维持,以防液面过低而进气,要及时补充容量,维持一定的灌注压,保证血流动力学稳定及重要脏器的灌注。②对于胸腔严重粘连患者,最好给予肝素 1.5 mg/kg,ACT 达到 300 s 后,先行股动、静脉插管,再行开胸。在开胸过程中如遇大出血,立即对患者进行全身肝素化,补充剩余的 1.5 mg/kg 肝素,通过股动静脉行 ECC,让心脏在空瘪状态下继续分离粘连。这样,既能保证重要脏器灌注,尤其避免中枢神经系统缺血与缺氧的损伤,又可回收血液,且胸部切口无插管影响手术操作。在充分评估患者情况的基础上,建议对巨大心脏、心功能Ⅳ级、急性肺水肿或心源性休克的患者,最好在劈开胸骨前先行股动静脉插管。

3.2 ECC 术中管理

3.2.1 心肌保护是关键 此类手术患者因其病史长,心功能差,心肌细胞损害较严重,心室肌较肥厚。为减轻心肌损伤,需使停搏液在患者心肌组织内均匀分布,保证灌注的时间与停搏液的量足够,方能达到良好的心肌保护效果。本组 24 例患者均采用自主配制的停搏液,分为诱导液与维持液。①阻断升主动脉后经主动脉根部或左右冠状动脉开口首次灌注 3:1 冷含血诱导的心脏停搏液 15~20 ml/kg,灌注压维持 200 mm Hg 左右(小儿维持 100 mm Hg 左右),而后以 10 ml/kg 使用 4:1 维持停搏液灌注;其中 10 例患者(均为成人)在顺行灌注的同时也联合了冠状静脉窦持续逆行灌注,灌注间隔时间 10 min,逆行灌注压力维持 70 mm Hg 左右。适当提高灌注的压力,使心肌得到充分的灌注,达到最佳的心肌保护效果。本院部分外科医生于开放升主动脉前

给予温血不含钾灌注液 10 ml/kg,使心肌在常温下有大量 ATP 生成,为心肌细胞提供能量,冲出阻断期间所产生的大量心肌毒性物质,为心脏复跳打下基础。术中尽量避免灌注间隔时间的延长,本组部分心功能较差患者的心肌灌注间隔时间为 10~20 min;如长时间缺血缺氧后,心脏功能受到一定程度损伤,应适当延长后并行辅助时间。②作好后并行辅助。再灌注损伤一般发生在升主动脉开放后 5 min 之内,此期灌注压越高心肌损伤越重,适度的压力以平均动脉压 60 mm Hg 为宜^[5]。而后可维持较高的压力,保证心肌灌注,避免冠脉进气。再次手术后,心肌更为脆弱,术前常规安置体表除颤电极,要避免心内电除颤对心脏的打击及机体内环境的失调(如酸中毒、低钾血症、高钾血症等),预防各种原因诱发的心律失常。尤其注意动脉开放后左室室壁张力升高、心室腔胀满,避免冠脉缺血引起的心肌损伤,因此,安置左心引流管保证左心引流通畅,能很好的防止心室过度膨胀而加重心内膜下缺血。本组有 3 例患者在首次停机后出现左心胀满、血压下降的情况,遂立即重新开机,循环辅助 10~15 min 后停机成功。本组 2 例患者升主动脉开放后行体表电除颤,其中心脏自动复跳 20 例,复跳率 83%。

3.2.2 血液保护 ①血液稀释:本组患者根据术前血气检测情况及库血预充公式决定是否术前自体放血及预充悬浮红细胞。对于术前血红蛋白高,血容量多的患者,经中心静脉管自体采血,根据手术情况转中或停机后回输给患者。其中,所有成人患者均采用无血预充,9 例转中加入去白悬浮红细胞,1 例高原患者术前自体放血,转中维持 HCT 0.25~0.30,减少 ECC 对血液的破坏,改善微循环,增加组织器官灌注。②自体血液回收:再次手术患者绝大多数在开胸过程中,均容易造成不同程度的出血。且手术时间较长,血液有形成分破坏较大,术后创面渗血较多,在切皮之前备好血液回收机,从切皮到缝皮过程中将术野的失血吸引到储血器,经过抗凝、滤过、分离、清洗、净化,最终形成浓缩红细胞,于术中或术后回输给患者。此技术能有效减少术中血液丢失、节约血源。因回输自体血液,无输血反应,术后并发症少,且回收的自体血较库存异体血细胞活性好、携氧能力强,还可避免输入异体血而导致的血源性传染疾病。总之,ECC 过程中,通过减少血细胞的机械破坏,适当的血液稀释和自体血液回收,也是减少术中及术后出血和对血液进行保护的良好措施。本组所有成人患者术中均常规使用血液回收机。

3.2.3 保证有效的组织灌注 根据术中情况选择

合适的温度范围,低温可降低组织的代谢率,减少组织的氧需,从而预防重要脏器缺血缺氧,提高 ECC 的安全性^[7]。本组患者术中温度维持 32~35℃。积极纠正术前贫血,从而保证有效的组织灌注,对减少术后并发症的发生大有裨益^[9]。转流中保证合理的心输出量,平均动脉压成人维持在 60~80 mm Hg,小儿 35~50 mm Hg,尿量>1 ml/(kg·h),SvO₂>70%,维持血流动力学稳定。有研究报道,心脏手术期间血压波动大,ECC 中平均动脉压与术前血压的压差增大,是术后发生急性肾损伤的独立危险因素^[9]。本组中有 1 例患者术后发生急性肾损伤,经过透析后治愈。

3.2.4 超滤及改良超滤技术 其原理是模仿肾小球滤过,利用半透膜两侧的浓度和压力差,将血液中的水份和小分子物质与血细胞和血浆蛋白分开并滤出。再次手术患者其病程与手术时间均较长,尤其是瓣膜病,术前心功能差,术中液体用量也较大,容易造成一定的水钠潴留,从而加重患者循环与脏器负荷。此种容量超负荷状态是影响患者死亡的独立危险因素,其可加重患者术后病情,延长带管时间及 ICU 住院时间,增加患者并发症发生率及死亡率^[10-11]。而超滤技术的使用则可规避此风险,利用常规超滤滤出体内多余的水份,改善心肺功能;提高胶体渗透压,减轻组织间隙水肿。而改良超滤的功能更强,效率更高,能更好的促进血流动力学的恢复,充分利用 ECC 管路内残存的红细胞稀释液体,提高其 HCT,减少库血的使用、减轻术后炎症反应,对于小儿患者更具有积极意义。本组所有患者术中均使用超滤,其中 11 例应用平衡超滤,13 例使用改良超滤,均取得满意效果。

3.3 鱼精蛋白过敏反应的预防与处理 再次手术患者心肌较为脆弱,ECC 后鱼精蛋白拮抗肝素时需足够重视,在推注的过程中时有过敏与毒性反应的发生,常见为血压下降、心脏胀满、心率减慢,重者可致死亡。因此,在给予鱼精蛋白前,应保证血压、心率、心肌收缩力和机体内环境在合理范围内。若患者有过敏史,需格外注意,可将鱼精蛋白交予外科医生从主动脉直接给药,避开肺循环而减少Ⅲ型反应的发生。若发生不良反应,应立即停止使用鱼精蛋白;纯气囊加压过度通气治疗,以降低肺循环阻力,而后推注葡萄糖酸钙抗过敏,重者糖皮质激素治疗;补充血容量,保证重要器官的灌注。ECC 环路建议在外科医生缝皮时撤离,根据患者具体情况,决定是否重建 ECC。注意在鱼精蛋白拮抗肝素后有时达不到良好的止血效果,此时往往并不是因为肝素未

被完全拮抗,需考虑 ECC 后凝血功能受到了损害。如果一味追加鱼精蛋白用量,反而会进一步损害凝血功能。

综上所述,心脏再次手术患者因其病程长,病情复杂,心功能差,手术时间长等特点,术后并发症多,且恢复时间相对延长。因此,做好充分的转前准备,重视心肌保护与血液保护,保证脏器良好灌注,超滤技术的及时应用等是心脏再次手术 ECC 管理的重点。

参考文献:

- [1] Bruno VD, Zakkar M, Rapetto F, *et al*. Early health outcome and 10-year survival in patients undergoing redo coronary surgery with or without cardiopulmonary bypass: a propensity score - matched analysis[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 52(5): 945-951.
- [2] 雷迪斯,章晓华,周成斌,等.微小化体外循环对低体重小儿围术期输血量及预后的影响[J]. *中国体外循环杂志*, 2017, 15(1): 9-12.
- [3] 张小贞,李刚,王树伟,等.优化改良超滤用于婴幼儿心脏手术的临床效果研究[J]. *中国体外循环杂志*, 2018, 16(2): 76-79.
- [4] 姜胜利,李伯君,高长青,等.多次心脏瓣膜病变的手术治疗[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2011, 27(9): 564-565.
- [5] 黑飞龙.体外循环教程[M].北京:人民卫生出版社,2011, 371-373.
- [6] Engelman R, Baker RA, Likosky DS, *et al*. The society of thoracic surgeons, the society of cardiovascular anesthesiologists, and the american society of extracorporeal technology: clinical practice guidelines for cardiopulmonary bypass-temperature management during cardiopulmonary bypass[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015, 29(4): 1104-1113.
- [7] Padmanabhan H, Aktuerk D, Brookes MJ, *et al*. Anemia in cardiac surgery: next target for mortality and morbidity improvement [J]? *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2016, 24(1): 12-17.
- [8] Kanji HD, Schulze CJ, Hervas-Malo M, *et al*. Difference between pre-operative and cardiopulmonary bypass mean arterial pressure is independently associated with early cardiac surgery-associated acute kidney injury[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2010, 5: 71.
- [9] Lex DJ, Toth R, Czobor NR, *et al*. Fluid overload is associated with higher mortality and morbidity in pediatric patients undergoing cardiac surgery[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17(4): 307-314.
- [10] Wilder NS, Yu S, Donohue JE, *et al*. Fluid overload is associated with late poor outcomes in neonates following cardiac surgery [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17(5): 420-427.
- [11] Ziyaeifard M, Alizadehasl A, Massoumi G. Modified ultrafiltration during cardiopulmonary bypass and postoperative course of pediatric cardiac surgery [J]. *Res Cardiovasc Med*, 2014, 3(2): e17830.

(收稿日期:2018-11-07)

(修订日期:2018-11-28)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.06.09

成人心脏瓣膜术后高乳酸血症的体外循环相关因素

张小贞, 王树伟, 余鹏飞, 李 刚, 杨巧玲

[摘要]:目的 探讨成人心脏瓣膜术后高乳酸血症的体外循环(ECC)相关因素。方法 对 212 例在本院行 ECC 心脏手术后转入 ICU 监护治疗的成人患者进行回顾性分析。在麻醉诱导后(T1)、主动脉阻断后(T2)、心脏复跳后(T3)、停机时(T4)、手术结束后(T5)、入 ICU 时(T6)监测血乳酸水平,观察乳酸值的变化趋势,同时分析并总结影响高乳酸血症的 ECC 相关因素。结果 ECC 手术时间大于 3 h、转机时间大于 2 h、阻断时间大于 60 min、灌注流量低于 60 ml/(kg·min)、灌注压在 80 mm Hg 以上、转中红细胞比容(HCT)在 0.20~0.25 都会使患者的乳酸水平升高,有统计学差异($P < 0.05$)。结论 成人心脏瓣膜手术引起血乳酸水平升高的因素很多,排除患者自身、麻醉和术后监护等因素,减少引起乳酸增高的 ECC 相关因素,提高灌注技术是追求的目标之一。

[关键词]: 心脏瓣膜手术;体外循环;成人;高乳酸血症;术后监测;灌注压;灌注流量

Extracorporeal circulation related risk factors of hyperlactacidemia in adults after heart valve surgery

Zhang Xiaozhen, Wang Shuwei, Yu Pengfei, Li Gang, Yang Qiaoling

Department of Cardiac Surgery, The 988 Hospital of People's Liberation Army Joint Logistics Support Force
(The 153 Hospital of PLA), Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: Yang Qiaoling, Email: xsl_one@126.com

[Abstract]: **Objective** To explore the extracorporeal circulation (ECC) related risk factors of hyperlactacidemia in adult patients undergoing heart valve surgery. **Methods** Two hundred and twelve patients undergoing heart valve surgery with ECC in our hospital were enrolled in the retrospective analysis. Blood lactic acid levels were monitored at time of anesthesia induction (T1), aortic occlusion (T2), cardioversion (T3), ECC termination (T4), post-operation (T5) and ICU admission (T6). Risk factors of hyperlactacidemia during cardiopulmonary bypass in adult patients undergoing cardiac surgery were also analyzed and summarized. **Results** Increased lactic acid level was significantly associated with operative time longer than 3 h, ECC time longer than 2 h, aortic occlusion time longer than 60 min, the perfusion flow lower than 60 ml/(kg·min), the perfusion pressure above 80 mmHg, the HCT range between 0.20 to 0.25, and deep hypothermia ($P < 0.05$). **Conclusion** Various factors contributed to elevated lactic acid levels in adult patients undergoing heart valve surgery, and the ECC technology was the key point. Improving perfusion technology and controlling related factors could reduce the lactic acid level and improve survival rate.

[Key words]: Cardiac valvular surgery; Extracorporeal circulation; Adult; Hyperlactacidemia; Postoperative monitoring
Perfusion pressure; Perfusion flow

血浆乳酸水平是机体组织缺氧导致损伤的一个敏感和非特异性实验室检查指标^[1],是葡萄糖无氧酵解过程中的终末性产物。体外循环(extracorporeal circulation, ECC)本身的非生理灌注会造成全身或局部组织灌注不良,期间氧供需失衡是导致高乳酸血症的重要因素。目前高乳酸血症仍是心脏术后

临床上常见的一种代谢紊乱,定时检测血乳酸浓度仍是对患者术后病情评估的一项重要指标;因此,无论是成人还是儿童患者,心脏外科术后的血乳酸水平的变化均对预后预测作用^[2]。成人心脏术后引起血乳酸增高的因素很多,包括患者自身条件、麻醉因素、ECC 以及术后监护等等,本研究只针对 ECC 灌注技术对患者术中、术后血乳酸的影响进行回顾性分析。

作者单位: 450000 郑州,中国人民解放军联勤保障部队第九八八医院(原解放军第一五三中心医院)心脏外科

通讯作者: 杨巧玲, Email: xsl_one@126.com

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究为回顾性研究,入选对象为 2016 年 5 月至 2017 年 8 月在本院行 ECC 心脏瓣膜手术的 212 例成人患者(年龄 >18 岁),排除术前肝脏疾病和糖尿病患者。其中男 108 例,女 104 例,年龄(58.08 ± 10.79)岁,体重(58.46 ± 11.07)kg。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 ①用咪唑安定 0.05 mg/kg,舒芬太尼 1 μ g/kg,罗库溴铵 0.8 mg/kg 诱导。②术中泵输注丙泊酚 40 μ g/(kg $\cdot$ min)和罗库溴铵 0.1 mg/(kg $\cdot$ h)维持。③复温时用多巴胺 5 μ g/(kg $\cdot$ min)泵输注。

1.2.2 ECC 方法 ECC 由 STOCKERT S3 型(Sorin Group Deutsch Land GmbH,德国)人工心肺机完成,预充液常规使用醋酸钠林格注射液(维力能,湖北多瑞药业有限公司)1 000 ml,4%琥珀酰明胶(贝朗医疗,中国)500 ml,20%人血白蛋白(杰特贝林,美国杰特贝林生物制药有限公司)100 ml。212 例患者均接受全身麻醉,正中开胸,全血激活凝血时间(activated clotting time,ACT) >480 s 后建立 ECC。常规灌注流量 40~70 ml/(kg $\cdot$ min),灌注压维持在 60~80 mm Hg。如短时间血压低于 60 mm Hg 者可通过提升灌注流量提高血压,主动脉开放后,血压降低幅度较大者,会提高灌注流量至 80 ml/(kg $\cdot$ min)。因此,统计数据里只比较 60~80 mm Hg 和 80 mm Hg 以上对乳酸的影响,当灌注压 ≥ 80 mm Hg 以上者,适当降低灌注流量,但仍在 40~70 ml/(kg $\cdot$ min)范围内,即可维持合理的灌注压。ECC 中根据患者术前红细胞比容(hematocrit,HCT)调整稀释度,维持转中目标 HCT ≥ 0.25 ,术前贫血或稀释度较大时转中 HCT 在 0.20~0.25。氧流量为灌注血流量的 0.6~0.8,鼻咽温降至 33℃时行升主动脉阻断,主动脉根部灌注 4:1 含血心脏停搏液。鼻咽温升至 36.5℃,膀胱温 35.5℃且血流动力学稳定时停机。

1.3 高乳酸血症的诊断标准和分组 正常血乳酸浓度在 1.3 mmol/L 左右,临床上通常将血乳酸浓度 >2.25 mmol/L 定义为高乳酸血症,而将血乳酸浓度 >5.0 mmol/L,同时 pH 值 <7.3 定义为乳酸酸中毒^[3]。既往的研究表明心脏手术后血乳酸浓度 >3.0 mmol/L 时提示预后较差,ECC 中血乳酸峰值 ≥ 4 mmol/L 与术后合并症的发生率和病死率相关。将停机时(T4)血乳酸浓度 >3.0 mmol/L 的患者归为高乳酸血症组($n=89$),血乳酸浓度 ≤ 3.0 mmol/L 的患者归为非高乳酸血症组($n=123$)。

1.4 数据收集 本研究为回顾性研究,通过查询电

子病历回顾性收集患者相关资料。患者基本信息;在麻醉诱导后(T1)、主动脉阻断后(T2)、心脏复跳后(T3)、停机时(T4)、手术结束后(T5)、入 ICU 时(T6)抽血查动脉血气分析,并观察不同的手术时间、转机时间、阻断时间、灌注流量、平均动脉压、转中 HCT 等对乳酸水平的影响,全部病例采用浅低温 ECC,因此本研究不讨论温度对乳酸的影响。ECC 中血糖值控制在 (6.7 ± 1.5) mmol/L(血糖低于 3.5 mmol/L 时给予 50%的葡萄糖,血糖高于 9.0 mmol/L 给予胰岛素)。

1.5 统计方法 统计分析应用 SPSS 22.0 完成。使用 Shapiro-Wilk 测试来分析连续变量的分布,正态分布数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布以中位数与四分位数表示。多因素分析采用多重线性回归分析和多元 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床资料 全组患者均顺利完成 ECC 手术,其中死亡 1 例,术后出现低心排血量综合征。氧供(DO_2) [$DO_2 = 0.0031 \times PaO_2 + 1.34 \times Hb \times SaO_2$] $\times CO$,正常值为 520~720 ml/(min $\cdot$ m²)指标在两组比较中有统计学差异($P<0.01$),其余一般资料对比,无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 观察指标 乳酸值的各观察指标在 T1~T2 时间点各两组间差异均无统计学意义($P>0.05$);手术时间 ≥ 3 h 比 <3 h 两组的乳酸值在 T5~T6 时间点均偏高,两组间差异有统计学意义($P<0.05$);转机时间 ≥ 2 h 比 <2 h 两组的乳酸值在 T4~T6 时间点均偏高,组间差异有统计学意义($P<0.05$);阻断时间 ≥ 60 min 比 <60 min 两组的乳酸值在 T3~T6 时间点均明显升高,有统计学差异($P<0.05$);灌注流量 40~60 ml/(kg $\cdot$ min)组的患者在 T3~T6 时间点均偏高,与 60~80 ml/(kg $\cdot$ min)组比较差异有统计学意义($P<0.05$);灌注压在 80 mm Hg 以上者乳酸值在 T4~T6 时间点均偏高,与 ≤ 80 mm Hg 组比较差异有统计学意义($P<0.05$);HCT 0.20~0.25 组的手术患者乳酸值在 T3~T5 时间点偏高,与 >0.25 组比较差异有统计学意义($P<0.05$),在 T6 时间点差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 经过多重线性回归分析,认为灌注流量和灌注压同血乳酸浓度具有线性回归关系。Logistic 回归分析:表明手术时间和转机时间并非高乳酸血症发生的独立危险因素,但长时间阻断和低灌注流量会使患者术中及术后血乳酸水平明显增高。见表 3。

表 1 患者一般临床资料

项目	高乳酸血症(n=89)	非高乳酸血症(n=123)	P 值
年龄(岁)	58.55±10.31	57.62±11.28	0.539
男性[n(%)]	51(57.3)	57(46.3)	0.127
体重(kg)	57.67±10.58	59.26±11.57	0.307
体表面积(m ²)	2.03±0.15	2.05±0.18	0.393
DO ₂ [ml/(min·m ²)]	341.45±55.16	366.51±54.13	0.001
高血压[n(%)]	3(3.3)	2(1.6)	0.652
左室射血分数(%)	48±11	51±12	0.064
术前肾功能不全[n(%)]	2(2.2)	1(0.8)	0.573
瓣膜手术[n(%)]	87(97.7)	122(99.1)	0.573
CABG+瓣膜手术[n(%)]	2(1.6)	1(0.8)	0.573
死亡(n)	1(0.8)	0	0.420

注:DO₂:氧供;CABG:冠状动脉旁路移植术。

表 2 各时间点乳酸监测值(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

观察指标	例数(n)	T1	T2	T3	T4	T5	T6
手术时间							
≥3 h	147	1.01±0.22	1.56±0.43	1.19±0.35	2.75±0.09	3.43±0.51	3.48±0.65
<3 h	65	1.03±0.31	1.53±0.18	1.18±0.42	2.79±1.10	2.68±0.49	3.19±0.96
P 值		0.593	0.588	0.857	0.661	0.001	0.010
转机时间							
≥2 h	136	1.41±0.23	1.48±0.42	0.93±0.36	3.88±0.11	3.01±0.55	3.38±0.99
<2 h	76	1.34±0.32	1.51±0.19	0.86±0.41	2.89±0.13	2.18±0.48	3.09±0.98
P 值		0.067	0.556	0.198	0.001	0.001	0.041
阻断时间							
≥60 min	74	1.01±0.09	2.35±0.32	2.95±0.34	3.48±0.51	3.98±0.49	3.88±0.97
<60 min	138	1.01±0.04	2.41±0.29	1.98±0.56	2.57±0.13	3.45±0.86	3.57±1.11
P 值		1.000	0.167	0.001	0.001	0.001	0.044
灌注流量							
40~60 ml/(kg·min)	83	1.33±0.32	1.49±0.33	2.05±0.42	2.66±0.13	2.38±0.44	3.36±0.98
60~80 ml/(kg·min)	129	1.28±0.21	1.52±0.28	0.91±0.35	2.08±0.06	2.00±0.55	3.08±0.99
P 值		0.170	0.478	0.001	0.001	0.001	0.044
平均动脉压							
>80 mm Hg	46	1.23±0.22	1.36±0.42	2.13±0.36	3.38±0.52	3.78±0.49	3.38±0.97
60~80 mm Hg	166	1.30±0.31	1.51±0.49	2.09±0.41	2.21±0.15	2.98±0.46	2.47±0.14
P 值		0.153	0.059	0.548	0.001	0.001	0.001
HCT							
0.20~0.25	77	1.25±0.17	1.71±0.32	2.76±0.71	2.87±0.15	2.99±0.57	3.17±0.88
>0.25	135	1.26±0.19	1.69±0.27	1.26±0.33	2.17±0.14	2.21±0.45	3.09±0.91
P 值		0.702	0.628	0.001	0.001	0.001	0.533

表 3 影响高乳酸血症发生危险因素的多元 Logistic 回归分析表

影响因素	β 值	Wald 值	OR 值	95% CI
手术时间	0.012	1.401	0.988	0.923~1.012
转机时间	-0.015	1.403	0.981	0.941~1.009
阻断时间	0.013	0.395	2.013	2.005~2.566
灌注流量	0.026	1.505	0.975	0.955~1.008
灌注压	0.021	1.418	1.013	0.975~1.049

3 讨论

在组织低灌注、应激状态、动脉血氧含量降低等情况下,糖的有氧过程受阻,三羧酸循环无法顺利完成,使得无氧酵解的途径被激活,产生大量乳酸,糖原转化为强酸性的丙酮酸、乳酸^[4]。生理状态下,乳酸的生成和清除维持动态平衡,生成增加或消除减少都会导致高乳酸血症^[5-6]。血乳酸浓度及血乳酸浓度增高的速度已被视为监测休克或脏器灌注不良的重要指标,并且血乳酸水平作为预测患者病情严重程度和预后的参考指标一直以来受到心脏外科的广泛关注^[7-9]。

成人心脏 ECC 术后高乳酸血症的发生是多因素共同作用的结果,本研究重点观察 ECC 技术造成高乳酸血症的相关因素。结果显示在 T1~T2 时间点,乳酸值在各因素之间没有差异($P>0.05$)。手术时间 ≥ 3 h 比 <3 h 的乳酸值在 T5~T6 时间点偏高;转机时间 ≥ 2 h 比 <2 h 的乳酸值在 T4~T6 时间点偏高;阻断时间 ≥ 60 min 比 <60 min 的乳酸值在 T3~T6 时间点明显升高,有统计学差异($P<0.05$)。ECC 本身的非生理灌注会造成全身或局部组织灌注不良,因而 ECC 时间的延长可能导致血乳酸水平升高。本研究根据 Logistic 回归分析表明手术时间和转机时间并非高乳酸血症发生的独立危险因素,但长时间阻断和低灌注流量会使患者术中及术后血乳酸水平明显增高。有研究认为高乳酸血症与 ECC 时间及主动脉阻断时间的长短并没有必然的联系^[10]。但是,目前 ECC 这一控制性休克过程,若超过 3 h,尽管采用了低温、高流量、膜肺等措施,体内多系统激活和不同程度的重要脏器损害,氧供/需失衡及组织灌注不足在所难免^[11]。

对比两组一般资料,结果显示 DO_2 影响血乳酸水平,有统计学差异($P<0.01$)。低流量灌注组患者在 T3~T6 时间点的乳酸值高于高流量灌注组。术中低灌注状态下血管床重新开放并释放出大量乳酸进入循环,导致乳酸水平短期内升高^[12]。ECC 期间高乳酸血症的主要原因是灌注不足^[13],低流量灌注降低 DO_2 ,造成氧供/需失衡,脑及肾脏的缺血,特别是在复温阶段;高流量灌注则可以增加微循环组织灌注,从而很好的保护各脏器器官功能,但一味过高的流量可能会对血管壁造成损伤,脑及肾脏等的水肿,进而发生不可逆性损伤^[14]。不同的流量在 ECC 中对乳酸值造成不同的影响,同时可以通过监测乳酸值来评估机体对流量大小的需求,从而调节合适的流量来满足机体氧的供需。研究结果显示灌注压

在 80 mm Hg 以上者乳酸值在 T4~T6 时间点高于低灌注压的患者。灌注压力过高时,外周血管床阻力增加,微循环障碍,外周器官及组织灌注受限,乳酸生成增加。因此,压力过高不能有效的满足血供,只有选择合适的压力和流量才能满足机体代谢的需要。

HCT 在 0.20~0.25 的手术患者 T3~T5 时的乳酸值偏高。中度血液稀释致携氧能力降低,交感张力异常,导致组织低灌注。ECC 时的低温和血液稀释可以使组织无氧代谢增加,导致乳酸浓度的明显升高^[15]。在回 ICU 后(T6 时间点)两者相比无统计学意义。另外本研究排除了糖尿病患者,但 ECC 对于非糖尿病患者同样会产生应激性的血糖升高。血糖的升高与血乳酸水平的升高呈正相关,因此,ECC 过程中有效控制血糖有助于降低血乳酸,降低术后并发症。

本研究结果显示,所有观察指标在 T4~T6 时间点乳酸值均有升高趋势,表明 ECC 过程中血液直接与异物表面接触、白细胞与内皮细胞激活、肠道内毒素释放、ECC 体温变化等引发全身炎症反应综合征,抑制丙酮酸脱氢酶的活性,乳酸产生增多。术后 24 h 动脉血乳酸 ≤ 2 mmol/L,病死率 0%,2.0~4.0 mmol/L 病死率达 2%,4.0~8.0 mmol/L 病死率达 30.8%, ≥ 8 mmol/L 时病死率达 66.7%。Arnold 和 Shapiro 等^[2]也认为血乳酸 >4.4 mmol/L 是严重组织低灌注的标志,因此也可以作为预测死亡率的因子之一。动脉血乳酸水平与手术后患者的病情危重程度和死亡率呈一定的正相关性,动脉血乳酸水平越高,持续时间越长,表明病情越危重,死亡率越高,预后越差。

成人 ECC 后高乳酸血症的发生是多因素的,如手术创伤等机械刺激形成的物理因素、ECC 中炎性介质等产生的化学刺激、麻醉的深浅以及肾上腺素、丙泊酚、硝普钠等药物的使用,均会使血乳酸水平升高。然而目前仍有许多机制尚未明确,但是针对已经达成共识的发生机制应积极处理。为避免术后乳酸升高对患者造成不良的预后,已有许多方法以减少乳酸的含量,如 ECC 设备及技术的改进、血液滤过、围术期血糖的控制、维持电解质酸碱平衡以及血管活性药物的合理使用、保护与乳酸代谢相关的器官等等。采用合理有效的 ECC 灌注方法,如尽量缩短转机时间及阻断时间,将灌注压控制在 60~80 mm Hg,选择合适的灌注流量及轻度血液稀释,浅低温 ECC 技术等等,可以减少引起乳酸增高的相关因素,降低高乳酸血症的相关并发症。

参考文献:

(转第 344 页)

· 教学训练 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.06.10

加强心血管外科规培医生“术前谈话”教学的几点体会

刘金成, 梁宏亮, 赵电彩, 杨 勇, 金振晓

[摘要]:目的 总结加强术前谈话对外科规培医生教学的体会。方法 在对规培医生的带教过程中,通过让其参与开展多科室联合术前谈话、多媒体术前讲解等多种术前谈话的方式,告知患者及家属有关手术的治疗方案、手术风险并对预期效果进行分析说明。结果 能够增加患者及其家属配合治疗的主动性,维持良好的医患关系,减少医疗纠纷,取得良好效果。结论 通过融入真诚、客观、共情和尊重等术前谈话的艺术性,可以提高心血管外科规培医生“术前谈话”的学习效果。

[关键词]: 心血管外科;规培医生;术前谈话;技巧;医患关系

Strengthening the teaching of preoperative conversation in the standardized training of cardiovascular surgical residents

Liu Jincheng, Liang Hongliang, Zhao Diancai, Yang Yong, Jin Zhenxiao

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

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

[Abstract]: **Objective** To summarize the experience of strengthening the training of preoperative conversation for standardized training residents. **Methods** Standardized training residents can participate in multi-disciplinary pre-operative and multimedia pre-operative explanations and inform patients and their families about the treatment options and surgical risks of the operation through a good pre-operative conversation. **Results** A good pre-operative conversation can increase the initiative of the patients and their families to cooperate to maintain a good doctor-patient relationship as well as to reduce medical disputes. **Conclusion** In the process of teaching the standardized training residents, through the involvement of multi-disciplinary pre-operative conversations, multimedia pre-operative explanations and the integration of sincerity, objectivity, empathy and respect, it can improve the learning effect of "pre-operative conversation" for standardized training residents.

[Key words]: Cardiovascular surgery; Standardized training resident; Preoperative conversation; Skill; Doctor-patient relationship

患者求医、医生治病都离不开医生与患者之间的沟通。医生只有通过患者有效的沟通才能客观地了解患者的家族史、症状、病情及相关情况,从而进行诊断和治疗。心血管外科手术具有难度大、风险高的特点,对于外科医生,术前谈话是外科治疗的重要环节之一,对外科治疗具有非常重要的作用,也是规培医生在心血管外科学习的主要内容。因此,“术前谈话”的教学对外科医生,特别是心血管外科规培医生具有重要作用。

基金项目: 陕西省科技创新能力支撑计划(2019PT-24);陕西省创新人才推进计划(2017KJXX-05);陕西省重点研发计划(2019ZDLSF01-01-02)

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: 金振晓, Email: 13571921011@163.com

1 教学资料和方法

1.1 面对面术前谈话 通过交谈患者及家属知晓病情(发生、发展),选择对应治疗方案,知晓手术风险,医生给患者及家属介绍病情,分析可能导致疾病的原因、疾病的严重程度、外科手术治疗的必要性,以及手术方法、手术风险、术后治疗等。

1.2 多科室联合谈话 通过术前谈话患者及家属知晓及接受手术过程及手术后可能出现的风险,可以提高患者及家属对外科手术治疗的配合。

1.3 术前多媒体宣讲 加强患方对医方的认同感,增强患者战胜疾病的信心与勇气,最大限度地降低术前焦虑与悲伤,减少不必要的心理、生理刺激,为手术治疗创造最佳的条件^[1]。

通过不同形式的谈话,对不同文化程度的患者及家属进行问卷调查共计 550 人次,其中面对面谈

话 200 人次,多科室联合谈话 50 人次,多媒体宣讲 300 人次。

1.4 对医护人员培训 对心血管外科医务人员定期进行“术前谈话情景模拟”和心理咨询相关培训,并对心理咨询相关培训进行问卷调查。调查问卷发放给 50 名医生和 200 名护士。

1.5 统计分析 分别采用方差分析(SPSS 19.0)和卡方检验的统计方法,计数资料表示, $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

2 结 果

问卷调查全部回收,其数据显示,不同文化程度的患者及家属通过不同形式的术前谈话获得的信息量不同(表 1)。文化程度较低小学及以下组的患者从面对面谈话中得到的信息量更少,与中学组和大学及以上组有显著差异,主要可能是由于面对面谈话时,小学及以下组的患者提出的各方面的问题较少,而这些缺憾可以在多科室联合谈话及多媒体宣讲中得到补充。

表 1 不同文化程度的患者及家属通过不同形式的术前谈话获得的信息量比较($\bar{x} \pm s$)

项目	面对面谈话 (n=200)	多科室联合谈话 (n=50)	多媒体宣讲 (n=300)
小学及以下	50.61±3.15	22.69±2.64	26.70±3.73
中学	60.35±2.93	21.32±3.17	18.33±2.48
大学及以上	71.26±4.35	18.06±2.05	10.68±2.31
P 1	<0.001	0.119	<0.001
P 2	<0.001	0.009	<0.001
P 3	<0.001	0.070	<0.001

注:注: P 1:小学及以下组与中学组比较; P 2:小学及以下组与大学及以上组比较; P 3:中学组与大学及以上组比较。

科室医务工作者中有一部分医生、护士通过参加院内及院外心理咨询的相关培训,能够明显提高与患者的沟通能力;参加心理咨询培训的医生和护士有意愿者与无意愿者比较有明显差异($X^2 = 12.406, P < 0.0001$)。见表 2。

表 2 心血管外科医务工作者参加心理咨询培训情况及意愿的比较[n (%)]

项目	医生	护士
数量	50(100)	200(100)
有意愿心理咨询培训	38(76)	186(93)
无意愿参加心理咨询培训	12(24)	14(7)

3 讨 论

3.1 正确的术前谈话的必要性 术前谈话是患者享有知情权的体现,是医生与患者及家属沟通,建立彼此和谐、信任关系的关键。《医疗事故处理条例》第十一条明确了术前谈话的内容及重要性:在医疗活动中,医疗机构及其医务人员应当将患者病情、医疗措施、医疗风险等如实告知患者,及时解答其咨询,同时应当避免对患者产生不利影响。因此,在术前谈话中,应向患者及家属讲清病情、手术方式、手术要解决的问题、术中可能出现的并发症及对策、术后效果等。我国《执业医师法》第 26 条规定:“医师应该如实向患者或家属介绍病情,但应注意避免对患者产生不利后果”^[2]。术前谈话的效果甚至与医疗纠纷也有密切的关系^[3]。手术是医务人员、患者及家属都非常重视的临床治疗手段。手术适应证的掌握,正确的术前术后处理和精湛的手术操作,是手术治疗的关键;患者及家属是否愿意接受手术治疗,是否能密切配合,是否能达到预期疗效,则与正确的术前谈话不无关系。

3.2 术前谈话需要一定的艺术性 医生通过术前谈话,不仅要告知患者及其家属外科手术的风险,还要增强患者战胜疾患的信心^[4]。理想的术前谈话,不仅能够最大可能地满足患者的心理需求,而且能够体现出外科医生的医术、医德和责任心,增强患者对医生的认同感,最大限度地降低术前焦虑与悲伤^[5]。因此,充满真诚、客观、共情和尊重的术前谈话能够提高谈话效果。

多科室联合术前谈话也是非常重要的一种方式。高风险外科治疗发生意外或并发症的概率较普通手术高,而且一旦发生意外会导致诊疗效果不满意,更容易发生医疗纠纷。李默等^[6]通过多科室联合术前谈话预防医疗纠纷效果分析,发现多科室联合术前谈话相当于“提前介入”的医疗管理模式,充分尊重患者知情权,增进医患沟通,不仅能起到加强临床科室、医务人员密切合作,确保医疗安全的作用,也能促进医院发展与社会和谐。心脏外科手术属于高风险外科治疗,对于一些复杂病患,特别是经过心内科治疗后效果不明显的病患,术前谈话组织心外科、心内科、麻醉科及超声科多科室联合进行,因此,心脏外科的多科室联合术前谈话不仅能够直观地体现科室方面对手术的重视程度,多方位地分析解释手术的方方面面,提高谈话效果,同时也能显著减少医疗纠纷。

术前采用自制多媒体术前讲解,这种方式较传统口述讲解的可操作性强,谈话内容更标准、更专

业;可以使医师与患者及家属对于患者病情、手术流程、手术风险及预后情况的沟通更加充分^[7]。刘畅等^[8]临床研究表明使用视频来补充术前谈话可以提高患者满意度。相对于面对面交谈或书面宣传,患者及其家属能够更好地掌握术前访视内容,更了解各个医疗步骤,增加了患者的依从性,降低了患者的焦虑,减少不必要的心理、生理刺激,为手术治疗创造最佳的条件^[1]。徐宝玲等^[9]比较了视频组和对照组对术前谈话的理解和记忆,研究结果显示视频可以作为术前咨询的辅助手段,增强患者的手术经验,提高他们的知识。李坤生等^[10]通过多媒体技术在心胸外科术前谈话中的临床应用,发现术前通过多媒体补充术前谈话减轻了患者对陌生的外科手术的恐惧感,使患者及其家属能够更加积极主动地配合治疗和护理工作,大大提供了患者的满意度,降低了医患纠纷的发生。

3.3 医生与患者交流要真诚客观 患者来医院,是寻求医生的帮助,希望医生能够找出病因、提供解决问题的方法,最终能够减轻疾患。医生真诚、客观的言语,不仅能够增强患者对医生的信任,而且还能够减轻患者的焦虑,增强患者战胜疾病的信心。客观地描述治疗过程中涉及的内容,包括不同治疗途径的优缺点,治疗效果,按轻重缓急列举患者所选术式的风险及并发症,手术治疗的预后及不可预见性,治疗费用的预计等^[11]。例如,对于心脏瓣膜置换术患者,在选择置换的瓣膜是机械瓣还是生物瓣前,需要客观地描述机械瓣膜和生物瓣膜的优缺点:机械瓣膜优点是使用寿命长,缺点是需要终身口服华法林抗凝,并且需要动态调整华法林的药量,确保抗凝血指标维持在一定的范围内,从而维持最佳的抗凝效果,避免并发症的发生;生物瓣膜优点是只需要抗凝治疗六个月,但存在瓣膜使用的期限比较短,面临再次换瓣的风险。详尽地客观地描述不同瓣膜的优缺点,让患者决定使用哪种瓣膜,不仅能够实现患者及其家属知情权,而且也能获得他们的信任感,提高术后抗凝治疗的依从性,巩固手术后治疗。

3.4 医患交流要表现出感同身受的共情和尊重 医生在与患者及其家属交流的过程中,如果能在真诚的前提下表现出感同身受,体现出对他们的尊重,则更能缩短医生与患者及其家属之间的距离。世界医学教育联合会《福冈宣言》指出:“所有医生必须学会交流和处理人际关系的技能。缺乏共情应该看作与技术不够一样,是无能的表现”^[12]。医生在与患者及其家属交流的过程中应该尽量避免“没事”、“一定会”、“你怎么能这样想问题呢”、“你怎么还不

明白呢”、“该说的我已经说清楚了,如何决定的就是你们自己的事情了”等语句,而应该多说“我很理解你们现在的心情”、“每个人遇到这种选择都会比较困难,你们再好好商量一下”、“我们已经了解你们的决定,我们尊重你们的选择”等。医生给予患者的帮助是有时治愈,常常帮助,总是安慰。面对患者及其家属的疾苦,外科医生主要通过外科手术和药物治疗减轻、祛除患者身体的痛苦,但外科治疗绝不仅限于此。

3.5 情景模拟能够提高教学效果 人常说“耳听千遍,不如手过一遍”,如何才能将理论知识应用到实际操作中?这就需要有一个练习的平台。通过建立心血管外科规培医生与带教老师之间、规培医生相互之间,或者规培医生与进修医生之间进行定期的“术前谈话”模拟情景对话,定期针对不同类型的手术进行“术前谈话”,不仅可以促进规培医生归纳总结专业知识,提高他们跨不同学科综合应用临床知识的能力,还可以锻炼他们针对不同年龄、不同职业、不同文化程度的患者及家属谈话技巧,同时还能促进他们换位思考,站在患者及家属的角度思考,进一步领悟如何把握“术前谈话”的内容和方式。因此,情景模拟能够提高心血管外科规培医生“术前谈话”的教学效果。

由此可见,通过开展多科室联合谈话、多媒体宣讲等多种形式的谈话进一步熟悉术前谈话的制度,举办针对医务人员心理咨询相关培训班,加强医务人员术前谈话基本技能训练;定期举行“术前谈话”模拟情景练习,加强心血管外科规培医生“术前谈话”教学,以及包括所有医生与患者及家属的交流,都将给他们带来精神上的慰藉和战胜疾病的信心,都将为治疗做好配合工作。因此,加强对心血管外科规培医生“术前谈话”技巧的教学,对培养具备高水平的“术前谈话”能力的心血管外科医生具有非常重要的作用。

参考文献:

- [1] Krupic F. Nurse anesthetists' communication in brief preoperative meeting with orthopaedic patients—an interview study[J]. J Peri-anesth Nurs, 2019, 34(5): 946-955.
- [2] 中华人民共和国执业医师法[S]. 北京:中国法律出版社, 2015:2.
- [3] 王瑱,计光跃,钱明平,等. 预防四级手术医疗纠纷新措施的探索[J]. 现代医院管理,2019,17(2):40-42.
- [4] 刘艳. 麻醉科工作中的医患沟通技巧与艺术[J]. 医学与哲学,2013,34(1B):83-84.

(转第 359 页)

· 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.06.11

体外循环系统中使用阻隔器连接压力换能器或机械压力表测压的准确性评价的离体实验

陈洁, 贾在申, 刘锋, 孙志全, 李蛟

[摘要]:目的 评价体外循环(ECC)系统中使用阻隔器与压力换能器或机械压力表连接测压的准确性。方法 在成人或婴儿 ECC 系统中,不同流量下通过钳夹动脉微栓过滤器远端的管路改变所测管路的压力,从而将阻隔器连接机械表和阻隔器连接换能器测压与应用压力换能器所测读数进行比较;在不同流量下调节负压辅助静脉引流(VAVD)输出的负压,比较阻隔器连接换能器和应用压力换能器测压与 VAVD 输出的负压的差别。结果 成人或婴儿 ECC 环路测正压过程中,阻隔器连接的机械表读数、阻隔器连接换能器读数与压力换能器读数均具有相关性,差异无统计学意义;成人或婴儿 ECC 环路测负压过程中,阻隔器连接换能器读数与 VAVD 输出的负压数具有相关性,差异有统计学意义;压力换能器读数与 VAVD 输出的负压数具有相关性,差异无统计学意义。结论 在 ECC 中监测正压时考虑到经济问题是可以使用阻隔器,而在测量负压时由于误差较大,不宜使用阻隔器。

[关键词]: 体外循环;测压;阻隔器;压力换能器;循环管路;负压

Comparison of isolator and pressure transducer for monitoring pressure during extracorporeal circulation

Chen Jie, Jia Zaishen, Liu Feng, Sun Zhiqun, Li Jiao

Department of Extracorporeal Circulation, Center for Cardiac Intensive Care, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China
Corresponding author: Jia Zaishen, Email: jiazaishen@163.com

[Abstract]: Objective The aim of this study was to evaluate the accuracy of isolator versus pressure transducer for monitoring pressure during extracorporeal circulation (ECC). **Methods** Adult ECC system and infant ECC system were used in our study. The results of isolator and pressure transducer for monitoring positive or negative pressure were compared. **Results** When monitoring positive pressure in adult ECC system and infant ECC system, the results of isolator were comparable to those of pressure transducer. However, when monitoring negative pressure in adult ECC system and infant ECC system, the results of isolator were significantly higher than those of vacuum-assist venous drainage (VAVD), and the results of pressure transducer were comparable to those of VAVD. **Conclusion** Isolator was cheap and could be applied for monitoring positive pressure in ECC system, but not suitable for monitoring negative pressure due to significant error.

[Key words]: Extracorporeal circulation; Manometry; Isolator; Pressure transducer; Circuit; Negative pressure

体外循环(extracorporeal circulation, ECC)是心血管外科手术的保证^[1]。近年来 ECC 的各种监测设备也日臻完善,其中就包括压力监测,由于在 ECC 插管后至转流前的“转流前时间段”和停机后至拔管前的“转流后时间段”,ECC 的动脉供血路压

力(泵压)反映机体大动脉内血压,在转流中灌注的泵压又需要高于机体动脉血压,故在 ECC 动脉供血管路中建立压力监测是一项安全措施,尤其是离心泵的灌注流量,它受机体动脉血压、动脉供血口径等因素影响。而滚柱泵在动脉插管方向改变或供血管扭曲时,动脉供血路压力可突然升高到 40 kPa (300 mm Hg)以上,需要立即检查并进行调整,否则组织灌注不足,或是动脉插管误入动脉夹层引起动脉供血路压力明显升高,如果未及时发现纠正,后果严重^[2]。目前国内 ECC 的压力监测大致分为三种

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

通讯作者: 贾在申, Email: jiazaishen@163.com

方式:①用阻隔器连接机械表;②用阻隔器连接压力换能器;③应用一次性压力换能器。为此笔者设计了一组离体实验来观察三种测压方式的准确性,以了解使用阻隔器对测压的影响。

1 材料与方法

1.1 材料 分别选用成人 Medos 和婴幼儿 DiDeco 901 膜肺;对应选择宁波成人和婴儿动脉微栓过滤器,以及安贞 2016 系列成人 6.0 型和婴儿 1.1 型配套管;全部应用乳酸林格液预充。在动脉微栓过滤器顶端测压,分别将阻隔器(ZG-PH,天津市塑料研究所有限公司)连接机械表(玉兔,上海医疗器械有限公司)、阻隔器连接压力换能器(LOT JM00B2,英国 Smiths Medical International Ltd)以及单纯应用压力换能器并联,在不同流量下通过钳夹动脉微栓过滤器远端的管路改变所测管路的压力,从而将阻隔器连接机械表和阻隔器连接换能器测压与应用压力换能器进行比较(图 1)。

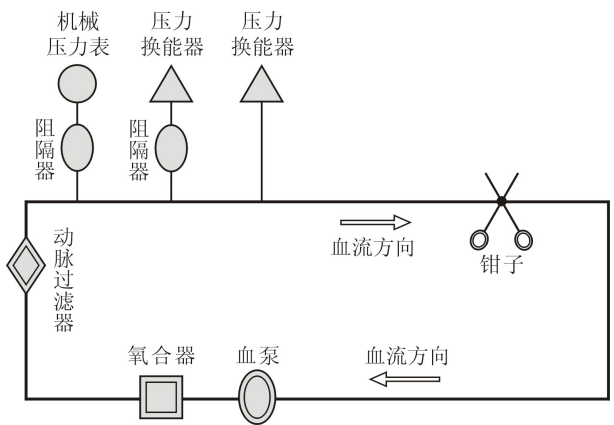


图 1 ECC 环路连接各测压装置示意图

1.2 在不同流量下调节负压辅助静脉引流(vacuum

-assist venous drainage, VAVD)装置输出的负压,比较阻隔器连接换能器和应用压力换能器测压与 VAVD 输出的负压的差别。

1.3 统计学方法 所有数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行处理。阻隔器连接机械表或阻隔器连接换能器与压力换能器显示的正压数值采用配对 *t* 检验对比其差异。阻隔器连接换能器、压力换能器读数与 VAVD 输出的负压数亦采用配对 *t* 检验, *P* < 0.05 为具有显著性差异。

2 结果

2.1 成人 ECC 环路流量分别为 1.0 L/min、2.0 L/min、3.0 L/min、4.0 L/min、5.0 L/min、6.0 L/min 时,所测阻隔器连机械表读数与压力换能器读数差值均有相关性,均无显著性差异(*P* > 0.05);阻隔器连换能器读数与压力换能器读数差值均有相关性,均无显著性差异(*P* > 0.05)。见表 1。

2.2 成人 ECC 环路连接 VAVD 装置测负压过程时,阻隔器连机械表读数与 VAVD 输出的负压数差值均有相关性,均有显著性差异(*P* < 0.05);压力换能器读数与 VAVD 输出的负压数差值均有相关性,均无显著性差异(*P* > 0.05)。见表 2。

2.3 婴儿 ECC 环路测正压过程中,流量分别为 0.2 L/min、0.4 L/min、0.6 L/min、0.8 L/min、1.0 L/min、1.2 L/min 时,阻隔器连机械表读数与压力换能器读数差值均有相关性,均无显著性差异(*P* > 0.05);阻隔器连换能器读数与压力换能器读数差值均有相关性,均无显著性差异(*P* > 0.05)。见表 3。

2.4 儿童 ECC 环路连接 VAVD 测负压过程中,阻隔器连换能器读数与 VAVD 输出的负压数差值均有相关性,均有显著性差异(*P* < 0.05);压力换能器读数与 VAVD 输出的负压数差值均有相关性,均无显著性差异(*P* > 0.05)。见表 4。

表 1 成人环路中阻隔器连机械表、连换能器与压力换能器正压读数配对 *t* 检验结果

流量(L/min)	阻隔器连机械表 vs. 压力换能器				阻隔器连换能器 vs. 压力换能器			
	差值(mm Hg)	95% CI	<i>P</i> 值	相关系数	差值(mm Hg)	95% CI	<i>P</i> 值	相关系数
1.0	-0.6	-1.5~0.3	0.140	1.000	-0.9	-1.8~0.1	0.064	1.000
2.0	-1.1	-2.4~0.2	0.08	1.000	-0.3	-1.1~0.6	0.516	1.000
3.0	-0.3	-1.3~0.8	0.598	1.000	-0.6	-1.5~-0.3	0.140	1.000
4.0	-0.4	-1.7~0.9	0.448	1.000	-0.3	-1.6~1.0	0.604	1.000
5.0	-1.1	-2.9~0.7	0.185	0.999	-1.5	-3.9~0.9	0.177	0.999
6.0	-1.6	-3.9~0.7	0.148	0.999	-1.4	-3.7~0.8	0.172	1.000

表 2 成人环路中阻隔器连接能器、压力换能器读数与 VAVD 输出的负压数配对 *t* 检验结果

流量(L/min)	阻隔器连接能器 vs.VAVD 负压数				压力换能器 vs.VAVD 负压数			
	差值(mm Hg)	95% CI	<i>P</i> 值	相关系数	差值(mm Hg)	95% CI	<i>P</i> 值	相关系数
1.0	11.7	1.4~21.9	0.033	0.974	-0.5	-1.6~0.6	0.296	0.999
2.0	11.3	1.6~21.1	0.030	0.993	0.7	-0.6~1.9	0.235	0.998
3.0	12.7	2.2~23.2	0.027	0.993	-0.3	-1.8~1.1	0.576	0.999
4.0	12.2	2.1~22.2	0.026	0.979	-0.3	-1.2~0.5	0.363	0.999
5.0	13.5	2.3~24.7	0.027	0.946	-0.5	-1.4~0.4	0.203	0.999
6.0	11.3	1.7~21.0	0.029	0.964	-0.8	-2.1~0.4	0.141	0.998

表 3 婴儿环路中阻隔器连机械表、连接能器与压力换能器正压读数配对 *t* 检验结果

流量(L/min)	阻隔器连机械表 vs.压力换能器				阻隔器连接能器 vs.压力换能器			
	差值(mm Hg)	95% CI	<i>P</i> 值	相关系数	差值(mm Hg)	95% CI	<i>P</i> 值	相关系数
0.2	-1.4	-5.7~2.8	0.444	0.998	-2.3	-4.9~0.4	0.080	1.000
0.4	-0.1	-4.5~4.2	0.939	0.998	-0.4	-1.6~0.7	0.407	1.000
0.6	-0.5	-2.0~1.0	0.451	1.000	-1.3	-4.6~2.1	0.409	0.999
0.8	-0.5	-2.4~1.4	0.563	0.999	-0.3	-2.3~1.8	0.785	0.999
1.0	-1.8	-5.8~2.1	0.286	0.999	-1.2	-4.2~1.9	0.374	0.999
1.2	-1.9	-4.8~1.0	0.168	0.998	-1.1	-4.6~2.3	0.452	0.997

表 4 儿童环路中阻隔器并联换能器和压力换能器读数与输出的负压数配对 *t* 检验结果

流量(L/min)	阻隔器连接能器 vs.VAVD 负压数				压力换能器 vs.VAVD 负压数			
	差值(mm Hg)	95% CI	<i>P</i> 值	相关系数	差值(mm Hg)	95% CI	<i>P</i> 值	相关系数
0.2	10.7	1.8~19.5	0.027	0.924	1.2	-0.4~2.7	0.110	0.997
0.4	8.8	4.1~13.5	0.005	0.991	0.3	-1.2~1.9	0.611	0.998
0.6	8.8	2.2~15.4	0.018	0.981	-0.8	-1.9~0.2	0.093	0.999
0.8	8.8	4.2~15.5	0.004	0.992	0.5	-0.9~1.9	0.415	0.998
1.0	8.5	3.6~13.4	0.006	0.986	-0.2	-0.6~0.3	0.363	1.000
1.2	9.7	1.3~18.0	0.031	0.968	-0.2	-1.2~0.9	0.695	0.999

3 讨 论

动脉管路压力变化对 ECC 至关重要^[3],由于 ECC 监测压力的重要性日益被大家重视,现在国内极少有单位 ECC 中不监测动脉供血管内的压力;随着心脏外科技术的不断发展,微创外科日益成为心外科一个主流发展方向,同时二次手术的不断增多,这就对 ECC 技术提出了更高的要求,特别是 VAVD 技术的应用日益广泛,甚至成为很多手术不可缺少的环节。VAVD 的应用除了常规 ECC 的设备外还需要负压源、负压调节仪、负压连接管等其它附件,在手术前需要调节好负压调节仪的输出负压以保证在术中膜肺贮血罐有合适的负压,从而达到加强引流的目的。这里就存在一个问题:如果膜肺贮血罐的

负压小了(膜肺贮血罐封闭不严),达不到加强引流的目的;膜肺贮血罐的负压大了,轻则会加剧血液破坏^[4],重则会使插管与血管壁紧贴,堵住插管引流侧孔使引流反而不好,更严重的是如果负压达到一定程度会使 ECC 管路进气^[5-8],甚至会危及患者生命。因此,监测膜肺贮血罐的负压就显得非常重要。

ECC 中有时正压、负压都需要监测。目前,应用压力换能器上述问题均能得到很好的解决,但是压力换能器价格昂贵以及一些其它原因现在国内还没有完全普及,为了达到测压的目的,很多单位使用价格低廉的阻隔器,本离体实验结果显示:在不同流量下阻隔器连接的机械表和换能器与应用压力换能器所测得压力差值没有显著差异,只是在实验中阻隔器连接的换能器比压力换能器反应会延迟一些;相

反,在测量贮血罐的负压时阻隔器连接的换能器与 VAVD 输出的负压相比有显著差异,而应用压力换能器与 VAVD 输出的负压没有显著差异,说明即使阻隔器成本较低也不能用于 ECC 过程中测量负压。

4 结 论

在 ECC 中监测正压时考虑到经济问题可以采用阻隔器连接换能器或机械压力表,而在测量负压时由于误差较大,不宜使用阻隔器。

参考文献:

- [1] 龙村. 新时代中国麻醉和体外循环的关系[J]. 中国体外循环杂志, 2019, 17(1): 1-3.
- [2] 黑飞龙. 中国体外循环的现状与发展[J]. 中华医学信息导报, 2016, 31(21): 15.
- [3] 郑明秀, 左红梅. 液位、压力、空气报警器在体外循环中的应用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(12): 1231-1232.
- [4] Goksedef D, Omeroglu SN, Balkanay OO, *et al*. Hemolysis at different vacuum levels during vacuum-assisted venous drainage: a prospective randomized clinical trial[J]. Thorac cardiovasc Surg, 2011, 60(4): 262-268.
- [5] Cho JH, Parilla M, Trembl A, *et al*. Plasma exchange for heparin-induced thrombocytopenia in patients on extracorporeal circuits: A challenging case and a survey of the field [J]. J Clin Apher, 2019, 34(1): 64-72.
- [6] Giorni C, Pezzella C, Bojan M, *et al*. Impact of heparin- or non-heparin-coated circuits on platelet function in pediatric cardiac surgery [J]. Ann Thorac Surg, 2019, 107(4): 1241-1247.
- [7] Boettcher W, Redlin M, Dehmel F, *et al*. Asanguineous priming of miniaturized paediatric cardiopulmonary bypass circuits for congenital heart surgery: independent predictors associated with transfusion requirements and effects on postoperative morbidity [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2018, 53(5): 1075-1081.
- [8] Bennett M, Thuys C, Augustin S, *et al*. The safe addition of nitric oxide into the sweep gas of the extracorporeal circuit during cardiopulmonary bypass and extracorporeal life support [J]. J Extra Corpor Technol, 2018, 50(4): 260-264.
- (收稿日期: 2019-07-04)
(修订日期: 2019-09-05)
- (上接第 355 页)
- [5] 任应斌, 高俊伟. 麻醉术前谈话的艺术性[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(29): 70-72.
- [6] 李默, 虞琳, 吴昕霞, 等. 多科室联合术前谈话预防医疗纠纷效果分析[J]. 现代医院管理, 2016, 14(2): 14-16.
- [7] 李璐华, 李军, 喻安云. 多媒体视频在骨科术前谈话中的临床应用[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2018, 11(2): 133-136.
- [8] 刘畅, 边聪, 叶钦. 多媒体辅助术前谈话在舌鳞癌患者中的临床应用[J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(10): 46-48.
- [9] 徐宝玲, 苏洁, 程蕊, 等. 自制多媒体视频用于心脏瓣膜手术患者健康教育[J]. 护理学杂志, 2014, 29(04): 76-78.
- [10] 李坤生, 苏宜江, 韩志峰, 等. 多媒体技术在心胸外科手术前谈话中的临床应用[J]. 中国美容医学, 2012, 21(9): 463-464.
- [11] 鲁桂琴. 妇产科术前谈话的艺术与技巧[J]. 中国医药指南, 2013, 11(11): 372.
- [12] 许惠萍, 杨铁红. 有效沟通在医患关系中的应用研究[J]. 基层医学论坛, 2015, 19(24): 3394.
- (收稿日期: 2019-10-10)
(修订日期: 2019-10-27)

2020 年中国生物医学工程学会体外循环分会学术交流计划

第五届小儿体外循环学术交流会

时间: 2020 年 3 月 20~22 日 地点: 上海儿童医学中心院内大会议厅。

2020 中国体外循环学术大会

时间: 2020 年 8 月 21~23 日 地点: 广西南宁荔园饭店(维景国际大酒店)。

· 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.06.12

无血预充大鼠外周静脉-动脉体外膜氧合模型建立的初步探索

蔡黎明, 张巧妮, 李勇男, 黄永胡, 吉冰洋

[摘要]:目的 建立无血预充的大鼠静脉-动脉体外膜氧合(V-A ECMO)模型,为进一步探讨和研究 ECMO 期间的器官损伤机制及相应保护策略等问题奠定基础。**方法** 随机选取 5 只成年 SD 雄性大鼠,七氟烷诱导麻醉,颈静脉置入自制多孔静脉引流管作为静脉引流端,左侧股动脉置入 22 G 一次性使用静脉留置针监测血压,右侧股动脉置入同款留置针为动脉灌注端。从监测端动脉通路给予肝素(500 U/kg)抗凝,活化凝血时间达 400 s 以上开始 ECMO 运转,2 h 后停止运转。分别于术前,术中 1 h,2 h 三个时间点抽取动脉血气分析,记录各时间点血气值,并于术中实时监测记录动脉压及心率。**结果** 所有大鼠均顺利完成实验,并在撤除 ECMO 后于麻醉状态下处死。各时间点血气结果平稳。术中心率在 300 次/min 左右,无恶性心律失常,血压平稳,平均动脉压维持在 70~90 mm Hg。**结论** 本实验成功建立大鼠外周 V-A ECMO 模型,术前无需血液预充,术中麻醉深度精准可控、呼吸循环稳定、血气结果满意,操作简便易行,成功率高,可用于研究 ECMO 期间血流动力学改变,同时使脏器损伤的机制探讨及干预治疗的靶点研究成为可能。

[关键词]: 大鼠;体外膜氧合;动物模型;体外循环;生命支持

Establishment of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation model in rats without blood priming

Cai Liming, Zhang Qiaoni, Li Yongnan, Huang Yonghu, Ji Bingyang

Department of Cardiopulmonary Bypass, State Key Laboratory of Cardiovascular Diseases, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

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

[Abstract]: Objective Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) causes many complications, but the underlying mechanisms are unclear. The purpose of this study was to establish a veno-arterial ECMO model in rats without blood priming, so as to lay a foundation for further discussion and research on mechanisms of organ injury and corresponding protective strategies during ECMO. **Methods** A total of 6 adult SD male rats were anesthetized with sevoflurane, and a homemade catheter was inserted into the right jugular vein for venous drainage. The left femoral artery was implanted with a 22 G catheter to monitor arterial blood pressure, and the right femoral artery was implanted with a 22 G catheter as the arterial perfusion port. Heparin (500U/kg) was given to the left femoral artery for anticoagulation, and the ACT reached more than 400 s to start the transfer. The transfer was weaned after 2 h. Blood gas analysis was measured at three time points (pre-operatively, 1 h peri-operatively, pre-weaned). Arterial pressure and heart rate were monitored continuously. **Results** All the 6 rats completed the experiment successfully and were sacrificed under anesthesia after weaning. **Conclusion** This successful ECMO rats model with no blood primed preoperatively was characterized by precise control of anesthetic depth, high success rate and easy operation. It could be used in study of organ dysfunction caused by ECMO.

[Key words]: Rats; Extracorporeal membrane oxygenation; Animal model; Extracorporeal circulation; Life support

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81470578)

作者单位: 100037 北京,北京中国医学科学院,北京协和医学院,国家心血管病中心,阜外医院,体外循环中心(蔡黎明、张巧妮、李勇男、吉冰洋),心血管疾病国家重点实验室(黄永胡);100020 北京,首都儿科研究所附属儿童医院(蔡黎明)

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

体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是体外循环技术在临床使用上的延伸和扩展,其本质是一种人工心肺机,通过部分替代心脏和肺脏的功能以减轻患者本身心肺压力从而获得恢复时机的原理来达到治疗目的。相关临床数据显示,ECMO 的使用从最初患者并无明显受益且并发症发生率高到现在的临床治疗效果显著,ECMO 技术的使用在临床上发挥着重要作用^[1]。但是相关并发症的发生机制及干预措施仍有待进一步研究,因此一个成熟稳定的动物模型的建立对 ECMO 技术的发展及应用十分重要。

对于 ECMO 的机制探讨及研究已经成为时下热点问题,相关大动物模型的建立和研究也备受关注^[2-3]。但是传统的大动物模型人力、物力成本大,不适宜开展大样本的研究,而大鼠价格低廉,具有与人类相似的心血管系统及大量丰富的基础研究技术手段。本课题组在传统体外循环及深低温停循环等大鼠模型的建立上经验丰富^[4-9],因此,本研究在对已有的体外生命支持动物模型学习的基础上进一步改良,建立了大鼠外周静脉-动脉(veno-artery, V-A)ECMO 模型,同时就建立过程中的关键问题展开讨论。

1 资料与方法

1.1 实验动物 本实验经中国医学科学院阜外医院动物实验伦理委员会批准(2014-5-30-GZR)。选取成年健康雄性 SD 大鼠 5 只,体重 350~500 g (由本院动物中心提供)。

1.2 麻醉及术前准备 随机选取实验大鼠,于术前 12 h 禁食,4 h 禁水。称重后 4%~6%七氟烷诱导麻醉 10~15 min 后,四肢固定于实验操作台。使用 16 G 特殊用静脉留置针(Becton Dickinson 公司)经口气管插管,随后连接小动物呼吸机(上海奥尔科特生物技术有限公司)进行机械通气(60%氧气与 40%氮气的混合气体作为气源),2%~3%七氟烷维持麻醉,呼吸频率设定为 70~80 次/min,潮气量 6~8 ml/kg,呼吸机参数根据动脉血气结果进行调整。监护仪温度探头经石蜡油润滑后置入肛门 3~5 cm 实时监测体温。

1.3 外科准备 手术部位备皮、消毒,精细游离双侧股动脉并穿刺置管。双侧股动脉使用 22 G 一次性使用静脉留置针(苏州林华医疗器械股份有限公司),并经左侧股动脉通路给予 500 U/kg 肝素抗凝,连接监护仪(PHILIPS)进行血流动力学监测;右侧股动脉穿刺置管成功后连接 ECMO 动脉灌注端,精细游离右侧颈静脉并外科切开置管送入自置静脉引

流管,尖端至下腔静脉入右心房水平,随后连接至 ECMO 静脉引流端。以上所有血管远端丝线结扎,近端丝线固定,以防止置管部位出血和插管脱出。

1.4 ECMO 管路及设备 ECMO 系统组成(如图 1)包括:蠕动泵(常州普瑞流体技术有限公司)及配套硅胶软管,10 ml 注射器,特制小动物膜式氧合器(东莞科威医疗用品公司)。ECMO 系统预充排气,采用 8 ml 6%羟乙基淀粉进行无血预充。

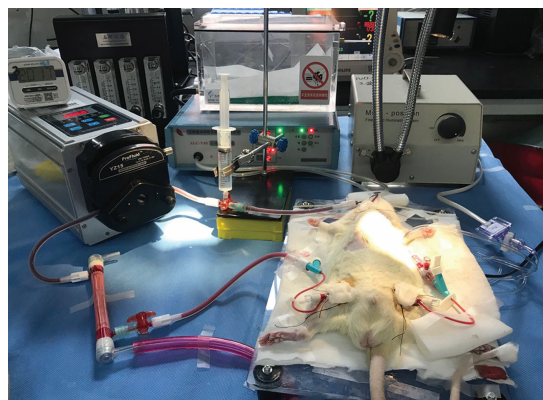


图 1 大鼠 ECMO 系统组成

1.5 转流过程 所有血管置管结束后与 ECMO 管路动、静脉端连接,保证管路通畅。尾静脉取血监测活化凝血时间(activated clotting time, ACT),ACT 达 400 s 以上时开始 ECMO 运转,根据引流情况调整蠕动泵转速及静脉插管位置,确保注射器液面稳定。膜式氧合器以氧气和氮气的混合气体作为气源,气流量的大小根据实际血气结果进行调节,以维持 pH 值和二氧化碳分压(PCO₂)等相关指标的稳定。实验中实时监测并记录平均动脉压及心率,若出现血压明显下降,及时调整流量,必要时给予血管活性药物维持血压。ECMO 运转时间为 2 h,转中流量为 10~15 ml/(kg·min)。

1.6 数据采集 各实验动物均于术前、术中 1 h、2 h 三个时间点抽取动脉血气分析,记录各时间点血气数值,并于术中实时监测记录平均动脉压及心率。

1.7 统计处理 应用 SPSS 23.0 软件处理和统计分析,数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用正态分布数据的两独立样本 *t* 检验, *P* < 0.05 差异有统计学意义。

2 结果

5 只大鼠均顺利完成实验并于术后麻醉状态下立即处死。所有实验大鼠基本资料、血流动力学指标及血气分析结果见表 1。结果提示:ECMO 开始运转后红细胞比容(hematocrit, HCT)由术前 0.292

表 1 基本资料、血流动力学及血气分析结果数据($n=5, \bar{x} \pm s$)

参数	术前	术中 1 h	术中 2 h	P 值
体重(g)	407±16.43			
体温(℃)	35.23±0.32	31.18±0.45	33.87±0.13	0.0125
平均动脉压(mm Hg)	103.25±13.24	87.52±15.46	95.74±12.68	0.0240
心率(次/min)	368±21.57	329±25.74	353±23.12	0.0132
pH	7.508±0.57	7.406±0.90	7.367±0.33	0.0060
PCO ₂ (mm Hg)	24.54±5.43	40.06±5.42	40.30±3.82	0.1518
PO ₂ (mm Hg)	109.80±33.01	188.80±85.98	238.80±57.25	0.2256
BE(mmol/L)	-3.6±2.9	-1.4±2.6	-1.4±2.3	0.2639
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	19.3±3.0	23.5±2.9	24.1±1.8	0.0701
TCO ₂ (mmol/L)	20.0±2.9	26.4±3.7	25.4±1.8	0.0754
SO ₂ (%)	98.4±1.1	99.2±1.1	100.0±0.0	0.0051
Na ⁺ (mmol/L)	136.0±12.1	138.0±3.9	135.8±2.8	0.0005
K ⁺ (mmol/L)	4.72±1.85	4.74±0.63	5.38±0.20	0.0415
Ca ²⁺ (mmol/L)	1.07±0.08	1.46±0.18	1.42±0.10	0.0889
HCT	0.29±0.04	0.24±0.01	0.26±0.01	0.0418
Hb(g/L)	99.4±13.0	79.6±5.4	87.0±3.7	0.0423

注: P 值为术中 2 h 与术前的数据间的比较;TCO₂:二氧化碳结合力。

下降至 0.236; 血红蛋白(hemoglobin, Hb) 浓度由术前 99.4 g/L 下降至 79.6 g/L; K⁺ 浓度由术前 4.72 mmol/L 上升至 5.38 mmol/L; 其他血气参数均可维持在正常范围。ECMO 运转时间为 2 h, 转中流量为 10~15 ml/(kg·min)。

3 讨论

ECMO 是抢救生命垂危患者的新的体外生命支持技术, 根据辅助支持脏器的不同可分为 V-V ECMO 和 V-A ECMO, 前者主要用于呼吸支持, 后者既可以用于呼吸支持, 又可以用于心脏支持。当患者的心肺功能严重受损时, ECMO 技术的应用为患者的生存带来希望。有研究显示 V-A ECMO 可以改善难治性心源性休克或心脏骤停患者的生存率, 但同时其治疗过程中的并发症也是不可忽视的问题^[10]。建立简单易行的动物模型对 ECMO 过程中相关问题进行研究成为时下热点问题, 国内外均有关于 ECMO 动物模型报道, 但是已发表的小动物模型并不能完全模拟 ECMO 的病理生理^[11-12], 而传统大动物模型的科研局限性较大。本课题组前期已成功建立传统体外循环及深低温停循环等大鼠模型^[4-9], 在模型建立方面积累了丰富经验, 本研究在已有动物模型的基础上, 进行一定程度的技术改进, 成功建立大鼠 V-A ECMO 模型, 使 ECMO 期间血流动力学及器官损伤等问题的研究成为可能。

3.1 模型建立方法

3.1.1 充足的静脉引流是 ECMO 管理的关键问题之一, 本实验采用自制静脉引流管可以保证良好的静脉引流量, 静脉引流管软硬度适中, 静脉内不易打折且对血管壁损伤小, 并且将静脉引流管置于右心房水平, 保证了充分且稳定的引流。

3.1.2 ECMO 作为一种密闭的体外循环系统, 在临床中大量应用于心肺功能衰竭患者的治疗^[13-15]。但是 ECMO 相关问题的机制研究并不十分明确, 而现存的带有回流室装置的动物模型并不能完全模拟 ECMO 的病理生理过程, 本实验在前期研究的基础上进行改进, 去除回流室装置, 进一步优化系统, 使其更加贴近临床 ECMO 的过程。去除回流室后的完全密闭的 ECMO 系统, 其系统内压力的监测是成功的关键, 在动物实验中由于实验条件受限, 很难实时进行系统内压力监测, 因此, 通过改良管路, 在静脉引流端连接 10 ml 注射器, 注射器内用胶体预充以隔绝空气, ECMO 运行期间通过观察注射器内液面的变化情况来监测系统内压力, 及时进行调整, 且过程中不会发生由于静脉引流管贴壁引起体外循环管路进气等状况。在该实验中用蠕动泵代替传统的滚压泵, 可以更加精细的进行流量调节, 且方便操作, 进一步减少系统预充量, 达到无血预充, 对大鼠的创伤小, 也使得 ECMO 的过程更加平稳, 易于管理的同时也大大提高了实验的成功率。

3.2 实验结果分析 所有大鼠均顺利完成实验。表 1 数据显示 ECMO 开始运转后实验大鼠的体温、平均动脉压及心率均有明显下降,考虑原因为 V-A ECMO 模型并不能完全模拟生理过程,会对大鼠机体带来一定程度的影响,虽然统计学意义显著,但是数据的绝对值变化并无明显临床意义。表 2 血气分析数据结果显示,ECMO 的运转以及膜式氧合器的使用为非生理状态,因此会对机体酸碱平衡带来一定程度的影响。由于本实验采用无血预充,ECMO 运转过程中血液稀释较为明显,导致离子浓度、HCT、Hb 等指标的改变。ECMO 运行期间静脉端注射器液面平稳,无明显下降,提示系统内未出现负压过大的情况;而钾离子浓度呈现上升趋势,考虑与血液破坏有关,可能是由于该实验使用的膜式氧合器并未达到临床 ECMO 要求的低阻力膜式氧合器的工艺标准,需要进一步优化生产工艺以减少血液破坏。

3.3 实验存在不足 由于本实验属于 V-A ECMO 大鼠模型的初步探索,因此 ECMO 运转时间较短,选用的是健康大鼠,与实际临床应用仍存在不同,为更好探索 ECMO 对脏器带来的影响,需要进一步延长 ECMO 运转时间,在大鼠疾病模型上进行 ECMO 的研究,使得大鼠 ECMO 期间的病理生理改变更加接近临床。本实验采用蠕动泵代替传统滚压泵,流量更加精细可控,但是与临床应用的离心泵原理不同,膜式氧合器也不能完全达到临床上的使用标准,因此对系统的进一步改良,使该模型对临床问题更加具有指导意义是接下来的研究和探索重点所在。

4 结 论

本实验在保证充分的引流量和灌注流量的情况下,对原有动物模型进行进一步改良,成功建立了大鼠外周 V-A ECMO 模型。该动物模型在系统组成方面十分接近 ECMO 的临床应用,因此尤其适用于 V-A ECMO 期间血流动力学相关研究。该模型操作简单,成功率高,术中麻醉深度可控,大鼠生命体征平稳,为 ECMO 期间的病理生理学研究、脏器损伤研究,以及干预治疗措施的探讨奠定基础。

参考文献:

- [1] Cavarocchi NC. Introduction to extracorporeal membrane oxygenation[J]. Crit Care Clin, 2017, 33(4): 763-766.
- [2] Passmore MR, Fung YL, Simonova G, *et al*. Evidence of altered haemostasis in an ovine model of venovenous extracorporeal membrane oxygenation support[J]. Crit Care, 2017, 21(1): 191.
- [3] Yuan XL, Li CS, Zhang Y, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation improving survival and alleviating kidney injury in a swine model of cardiac arrest compared to conventional cardiopulmonary resuscitation[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(15): 1840-1848.
- [4] 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.
- [5] Zhu X, Ji B, Liu J, *et al*. Establishment of a novel rat model without blood priming during normothermic cardiopulmonary bypass[J]. Perfusion, 2014, 29(1): 63-69.
- [6] Liu M, Zeng Q, Li Y, *et al*. Neurologic recovery after deep hypothermic circulatory arrest in rats: A description of a long-term survival model without blood priming[J]. Artif Organs, 2019, 43(6): 551-560.
- [7] 刘铭月,李勇男,闫姝洁,等. 新型无血预充大鼠深低温停循环术后长期存活模型的建立[J]. 中国循环杂志,2017,32(z1): 181.
- [8] 朱贤,吉冰洋,刘晋萍,等. 新型无血预充大鼠体外循环模型的建立[J]. 中国体外循环杂志,2012,10(3):171-174.
- [9] 朱贤,陆龙,赵向东,等. 不同温度大鼠无血预充深低温停循环模型的建立[J]. 中国体外循环杂志,2013,11(2):107-110.
- [10] Xie A, Phan K, Tsai YC, *et al*. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2015, 29(3): 637-645.
- [11] Chang RW, Luo CM, Yu HY, *et al*. Investigation of the pathophysiology of cardiopulmonary bypass using rodent extracorporeal life support model[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 123.
- [12] 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.
- [13] Seeliger B, Stahl K, Schenk H, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS due to immune diffuse alveolar hemorrhage: a retrospective observational study[J]. Chest, 2019, [Epub ahead of print].
- [14] Knudson KA, Gustafson CM, Sadler LS, *et al*. Long-term health-related quality of life of adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): An integrative review[J]. Heart Lung, 2019, 48(6):538-552.
- [15] Patel JK, Meng H, Qadeer A, *et al*. Impact of Extracorporeal Membrane Oxygenation on Mortality in Adults With Cardiac Arrest[J]. Am J Cardiol, 2019, 124(12):1857-1861.

(收稿日期:2019-06-21)

(修订日期:2019-07-10)

· 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.06.13

国产螺旋导流集成式膜式氧合器的动物实验研究

李静文, 李轶江, 陶 军, 王 臻, 彭金星, 周晓健, 胡 强

[摘要]:目的 对比东莞科威医疗器械有限公司的螺旋导流集成式膜式氧合器与和 Maquet 公司的 Quadrox-I 膜式氧合器, 对其安全性与有效性进行评价, 为将来的临床研究提供依据。**方法** 本研究选择 9 只普通级巴马猪, 动物体重范围为 (85 ± 5) kg, 随机分为实验组: 螺旋导流集成式膜式氧合器 6 只; 对照组: Quadrox-I 膜式氧合器 3 只。建立心肺转流 (CPB), 在降温至最低点、复温点及 CPB 停机前采集相关指标。主要终点指标为动脉血氧分压 (PaO₂)、二氧化碳分压 (PaCO₂) 及变温速率, 次要终点指标为血细胞破坏、是否出现变温装置渗漏、中空纤维破裂及氧合器血浆渗漏。苏木素伊红进行重要脏器组织病理评价。扫描电镜评价氧合器使用后中空纤维膜与微栓膜材料结构。**结果** 在 CPB 过程中, 实验组与对照组 PaO₂ 无统计学差异 [(281.2 ± 67.2) mm Hg vs. (223.0 ± 106.4) mm Hg (*P* > 0.05)], PaCO₂ 无统计学差异 [(36.2 ± 2.73) mm Hg vs. (38.1 ± 1.40) mm Hg (*P* > 0.05)]; 降温速率与复温速率无统计学差异 [(0.48 ± 0.24) °C/min vs. (0.43 ± 0.13) °C/min (*P* > 0.05); (0.47 ± 0.11) °C/min vs. (0.46 ± 0.07) °C/min (*P* > 0.05)]。随着转机时间延长, 所有实验动物游离血红蛋白水平均呈现升高趋势, 但两组之间无统计学差异 [(192.8 ± 94.1) mg/L vs. (169.0 ± 79.8) mg/L (*P* > 0.05)]。氧合器未发生变温装置渗漏、中空纤维破裂及血浆渗漏。组织病理学评价实验组重要脏器无损伤。实验组氧合器与微栓滤器材料表面形态正常。**结论** 螺旋导流集成式膜式氧合器的氧合性能、二氧化碳排出能力及变温能力与对照氧合器无显著差异。

[关键词]: 膜式氧合器; 集成式; 螺旋导流; 临床前研究; 猪

Animal experimental study on domestic spiral diversion integrated membrane oxygenator

Li Jingwen, Li Yijiang, Tao Jun, Wang Zhen, Peng Jinxing, Zhou Xiaojian, Hu Qiang

Department of Cardiovascular Surgery, Shenzhen Hospital, Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong 518101, China

[Abstract]: Objective By comparing the spiral diversion integrated membrane oxygenator (Ke Wei Medical Device Company) and the Quadrox-I oxygenator (Maquet Company), we aimed to assess its safety and to provide basis for future clinical research. **Methods** Nine Bama pigs were selected, and their weight ranged 85 ± 5 kg, which was randomly divided into experimental group (6 pigs, spiral diversion integrated membrane oxygenator) and control group (3 pigs, Quadrox-I oxygenator). Cardiopulmonary bypass (CPB) was established, and relevant results were collected at the lowest temperature point, and the time of and weaning of CPB. The primary outcomes were arterial oxygen division pressure, carbon dioxide division pressure and temperature change rate, the secondary outcomes were loss of blood cell, leakage of dynamic-heating device, hollow fiber rupture, and oxygen plasma leakage. The histopathological evaluation of viscera was carried out in hematoxylin-eosin staining. Scanning electron microscopy was used to evaluate the structure of hollow fiber membrane and micro-thrombus membrane. **Results** There was no statistical difference in arterial oxygen pressure (281.2 ± 67.2 vs. 223.0 ± 106.4 mmHg, *P* > 0.05), carbon dioxide division pressure (36.2 ± 2.73 vs. 38.1 ± 1.40 mmHg, *P* > 0.05), the cooling rate and the rewarming rate (0.48 ± 0.24 vs. 0.43 ± 0.13, *P* > 0.05; 0.47 ± 0.11 vs. 0.46 ± 0.07 °C/min, *P* > 0.05) between experimental group and control group during CPB. With prolongation of CPB time, the level of free hemoglobin showed an elevated trend in all experimental animals, but there was no statistical difference in the level of free hemoglobin between the two groups (192.8 ± 94.1 vs. 169.0 ± 79.8, *P* > 0.05). No dynamic-heating device leakage, hollow fiber rupture, and plasma leakage occurred in the oxygenator. The organs were evaluated by histopathological and no damage were found in our study. The surface morphology and the filter material were normal in experimental group. **Conclusion** There was no significant difference between oxygenation performance, carbon dioxide discharge capacity and temperature changeability of spiral diversion integrated membrane oxygenator and Quadrox-I oxygenator.

[Key words]: Membrane oxygenator; Intergration; Spiral diversion integrated membrane oxygenator; Preclinical study; Pig

作者单位: 518101 深圳, 南方医科大学深圳医院 心外科 (李静文、李轶江、陶 军、王 臻、彭金星、周晓健); 100037 北京, 中国医学科学院阜外医院 体外循环科 (胡 强)

在心脏直视手术中,心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)是不可缺少的部分,其有效地保证患者手术安全与术野清晰^[1]。膜式氧合器是 CPB 中重要组成部分之一,通过高分子纤维膜,模拟生物肺肺泡气体交换,完成 O₂ 和 CO₂ 的交换。中空纤维膜是膜式氧合器内气血交换的主要部位,除对膜材料改进外,对氧合器内流场进行优化,可以降低血流阻力,减轻血液破坏,更有利于氧合功能。由于膜式氧合器内血流扩散效率不佳,会导致中空纤维膜利用率降低^[2]。针对现有技术不足,设计研发出螺旋导流集成式膜式氧合器,其内部螺旋导流构件是由芯轴体与环形导流板构成(图 1)。一方面,可以保证血液以均匀分布的螺旋线方式切入、螺旋流动及切向离开,同时多孔导流板对内部血液进行二次分流,实现流体在径向导流方向的均匀控制;另一方面,可以保证流动截面的缓和增大与流体路径方向改变减少,跨膜压差、血液破坏及血浆渗漏率显著性降低^[3]。本研究采用的螺旋导流集成式膜式氧合器最大设计流量为 7 L/min,在流量范围内,预计可以完成血液氧合与二氧化碳排除,调节血液温度,并且集成式动脉微栓滤器可以过滤>38 μm 的气泡与微粒。本研究目的是通过螺旋导流集成式膜式氧合器与 Maquet 公司的 Quadrox-I 膜式氧合器的比较,对其安全性与有效性进行临床前研究,为将来的临床研究提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 材料 本研究选择普通级巴马猪,动物体重范围为(85±5)kg,雌雄不限,正常饮食,购自广州饲料

研究所。螺旋导流集成式膜式氧合器由东莞科威医疗器械有限公司提供,Quadrox-I 膜式氧合器购自 Maquet 公司。其他主要实验设备与材料包括:麻醉机(Drager 公司,德国)、多通道监护仪(迈瑞公司)、人工心肺机(Stocket 公司,德国)、血氧饱和度检测仪(Medtronic 公司,美国)、变温水箱(Stocket 公司,德国)、活化凝血时间(activated clotting time, ACT)测试仪(Medtronic 公司,美国)、乳酸林格液(山东威高公司)、羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液(北京费森尤斯卡比公司)、鱼精蛋白(上海第一生化药业有限公司)、丙泊酚(AstraZeneca 公司,英国)、异氟烷(Abbott Laboratories 公司,美国)等。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 选取普通级巴马猪 9 只,按照随机数字表随机分为:①实验组(螺旋导流集成式膜式氧合器)6 只,其中 4 只为术毕取组织样本,2 只为术后 30 天取组织样本,②对照组(Quadrox-I 膜式氧合器)3 只,均为术毕取组织样本。

1.2.2 CPB 动物模型 所有实验动物术前空腹 12 h 与禁水 8 h。麻醉采用盐酸赛拉嗪肌肉内注射,待失去意识后,进行气管插管,连接麻醉机,予呼吸机辅助呼吸,通气量为 10 ml/kg,呼吸次数为 16 次/min,氧流量 2 L/min,氧浓度 50%。耳缘静脉建立静脉通道,静脉内缓慢滴注丙泊酚(2~8 mg/kg)维持麻醉。术中如动物发生苏醒,使用异氟烷(0~5%)给予吸入麻醉维持。术中监测动物心率、股动脉压力、股静脉压力、血氧饱和度、鼻咽温、尿量及 ACT 等。采用 100 mg 肝素、500 ml 乳酸钠林格、1 000 ml 羟乙基淀粉、10 mg 托拉塞米及 100 mg 氢化泼尼松预充 CPB 管路。

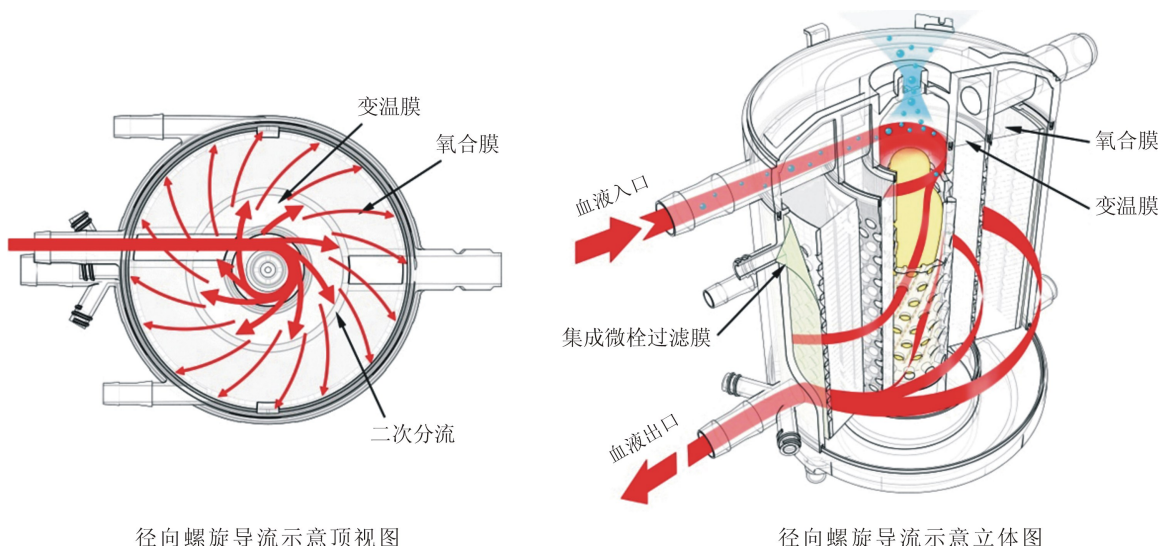


图 1 集成式流体径向螺旋导流结构示意图

手术入路采取正中劈开胸骨,上、下腔静脉至心尖部“T”字型切开心包,悬吊心包,全身肝素化(3 mg/kg),分别于升主动脉和右心房 4~0 Prolene 双荷包缝合,并分别于荷包线中心置入合适的动脉插管,双级静脉插管。当 ACT > 480 s 后开始 CPB,给予 70% 氧浓度,2.5~3 L/min 通气量开始转机,给予 7 L/min 全流量后,开始降温,水箱温度设置为 30℃,降至鼻咽温 32℃ 停止降温并维持此温度,以 50% 氧浓度,通气量 2.5~3 L/min 流量维持 2.5 h 或者 4 h 后开始复温,氧浓度恢复 70%,水箱温度设置为 37℃,复温至鼻咽温 36.5℃,转流时间为 3 h 或 6 h 停机。除转流时间为 3 h 的 2 只实验动物术后 30 d 取组织标本外,其余实验动物均在术后 1 h,采集血样检测后处死。

1.2.3 主要终点与次要终点指标

主要终点指标:①氧合性能:动脉血气氧分压(PaO_2) > 150 mm Hg;②二氧化碳排出能力:动脉血气二氧化碳分压(PaCO_2) ≤ 45 mm Hg;③变温速率:降温速率为从开始降温或复温至初次降温或复温结束时的鼻温差(ΔT)和时间差(Δt)之比,速率(E) = $\Delta T / \Delta t$, E (°C/min) 越大速率越快为优。**次要终点指标:**①血细胞破坏:血浆游离血红蛋白 < 200 mg/L;②CPB 全过程是否出现变温装置渗漏致水血混合;③中空纤维是否破裂致气血混合;④氧合器排气孔是否有血浆渗漏。在 CPB 开始达到目标流量后的基线值(T_0)、降温至最低点(T_1)、复温点(T_2)及 CPB 停机前(T_3)采集上述指标。

1.2.4 苏木素伊红(Hematoxylin and Eosin, HE)染色与组织病理学检测 将福尔马林固定好的组织样品,经梯度酒精 30%、50%、60%、70%、80%、90%、95% (各 2 h) 及 100% (共两次,每次 45 min) 脱水,按常规石蜡包埋切片制备方法,切片厚度 4~5 μm ,用于各种染色评估组织病理反应。切片经二甲苯脱蜡或脱塑后,梯度酒精浸泡后入水(由高至低浓度 100%、95%、90%、80%、70%,每次 1 min),苏木素染色,0.5% 盐酸酒精分化,氨水反蓝,1% 伊红染色后,镜检满意后,酒精脱水(由低浓度至高浓度 70%、80%、90%、95%、100%,每次 1 min),二甲苯透明后中性树脂胶封片,在显微镜下观察组织是否发生病理学改变,并对观察结果进行描述。

1.2.5 扫描电镜检测 实验组氧合器完成既定流程,切开氧合器,随机选取 5 cm^2 大小的中空纤维膜与微栓过滤膜,并且以未使用的氧合器为对照品。样品采用 2.5% 戊二醛固定后,在 4℃ 冰箱进行样品脱水,冷冻干燥后对样品进行蒸镀金属作导电处理,

最后,用扫描电镜检查表面形态,分析材料表面有无异常。

1.2.6 统计学分析 数据用 Minitab 17 软件进行统计学处理,正态分布数据且方差齐时,用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组之间均数的比较采用方差分析;偏态分布数据或方差不齐时,多组和两组均数的比较采用秩和检验,此时数据用中位数(四分位间距)表示, $P < 0.05$ 为显著性差异。

2 结果

2.1 实验动物基本情况

2.1.1 本实验研究过程共使用普通级巴马猪 9 只,所有实验动物经检疫与兽医检查,均符合入组条件。

2.1.2 实验组中 1 只巴马猪手术开胸后,发现心包粘连,分离主动脉和心包时,发生室颤死亡,其余 8 只均按实验方案要求完成实验,其中实验组 3 只与对照组 3 只各转机 6 h,自主呼吸恢复存活 1 h 后取材,实验组 2 只转机 3 h,术后 30 d 取材。所有实验动物 CPB 过程平稳,停机后均恢复自主呼吸存活至既定时间点。

2.2 主要终点指标 在 CPB 过程中,相比于对照组,实验组氧合能力符合临床需求,各时间点的 $\text{PaO}_2 > 150$ mm Hg。在转机 6 h 后,实验组与对照组氧合能力无统计学差异($P > 0.05$);二氧化碳排除能力符合临床需求,各时间点的 $\text{PaCO}_2 \leq 45$ mm Hg,也无统计学差异($P > 0.05$);其降温速率与复温速率均无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 次要终点指标 在 CPB 6 h 期间,随着转机时间延长,所有实验动物血浆游离血红蛋白水平均呈现升高趋势,但均未高于 200 mg/L 正常值。实验组与对照组各时点的血浆游离血红蛋白水平均无统计学差异(表 2)。螺旋导流集成式膜式氧合器的内部螺旋导流构件与同类产品比较未增加红细胞破坏的发生率。所有实验动物在 CPB 过程中,均未发生变温装置渗漏、中空纤维破裂及血浆渗漏。

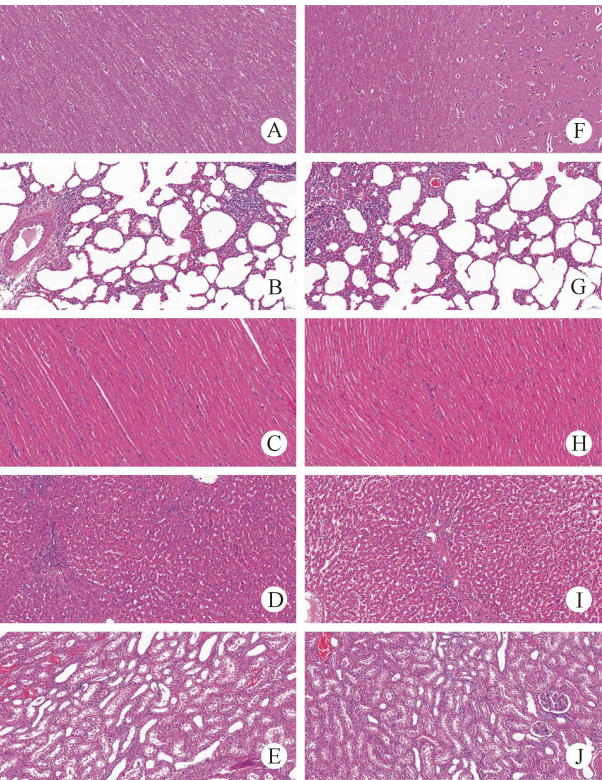
2.4 组织病理学检查 实验组中 3 只动物在转机结束存活 1 h 后,分别取脑、心、肺、肝及肾的病理切片,进行 HE 染色,评价重要脏器的损伤情况。病理可见①大脑皮层未见异常,未见炎性细胞浸润,未见神经元水肿溶解;②肺泡未见扩张、水肿,未见炎性病变,间质组织极少量红细胞渗出;③心肌结构正常,未见萎缩、炎性细胞浸润、变性坏死;④肝小叶结构清楚,未见明显异常,肝细胞未见变性坏死,未见炎性细胞浸润;⑤肾小球结构未见异常,肾血管可见充血,局部肾小管周围可见较多淋巴细胞浸润,见图 2。

表 1 实验组与对照组主要结局指标结果($\bar{x}\pm s$)

项目	时点	实验组(n=5)	对照组(n=3)	P 值
PaO ₂ (mm Hg)	T0	260.1±61.9	229.7±77.6	0.561
	T1	333.5±135.9	229.7±77.6	0.280
	T2	272.4±30.0	223.0±29.3	0.127
	T3	281.2±67.2	223.0±106.4	0.164
PaCO ₂ (mm Hg)	T0	38.0±2.8	37.3±1.5	0.715
	T1	38.8±10.0	38.3 ±1.19	0.941
	T2	37.7±4.37	36.8±1.56	0.740
	T3	36.2±2.73	38.1±1.40	0.328
降温速率(℃/min)		0.48±0.24	0.43±0.13	0.771
复温速率(℃/min)		0.47±0.11	0.46±0.07	0.915

表 2 两组血浆游离血红蛋白各时点结果($\bar{x}\pm s$,mg/L)

时点	实验组(n=5)	对照组(n=3)	P 值
T0	48.8±11.9	65.0±11.9	0.112
T1	77.3±59.3	87.0±53.4	0.824
T2	18.57±11.3	13.61±55.6	0.512
T3	19.28±9.41	16.90±79.8	0.728

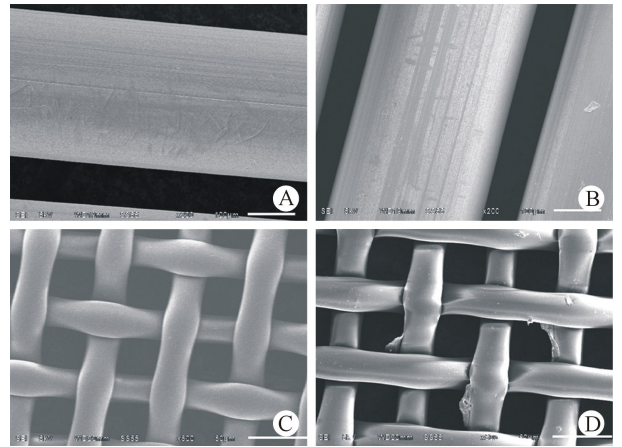


注:对照组:A:脑;B:肺;C:心;D:肝;E:肾;
实验组 F:脑;G:肺;H:心;I:肝;J:肾。

图 2 两组转机 1 h 后的动物主要器官病理变化(×200)

为了动物实验可以取得螺旋导流集成式膜式氧合器临床前研究数据和经验,为将来的临床研究提供详细与准确的参考依据,实验组中另 2 只巴马猪转机 3 h 停机后,自主呼吸恢复撤机后存活 30 d,意识功能正常,进食水正常,大小便排出正常。

2.5 扫描电镜检测 CPB 6 h 后,切开氧合器随机取 5 cm²样品进行扫描电镜观察。相比于未使用氧合器表面,实验组氧合器表面形态正常,未见异常,并且均无明显的小血小板和血浆黏附,微栓过滤网可见少许微栓子粘附,未见严重堵塞与表面形态异常(图 3)。



注:A:未使用中空纤维膜;B:使用后中空纤维膜;C:未使用动脉滤器膜;D:使用后动脉滤器膜。

图 3 实验组氧合器实验前后氧气交换膜及微栓过滤膜扫描电镜分析

3 讨论

膜式氧合器的主要特点是血液与气体不直接接触,借助中空纤维膜完成氧气与二氧化碳交换。膜

式氧合器的气体交换能力主要取决于中空纤维膜与内部纤维排列。一方面,对中空纤维膜材料进行改进,如膜材料涂层技术,不仅可以有效地提高膜材料透氧性与预防血浆渗漏,还可以提高其生物相容性与保护血液。另一方面,对氧合器内部流场进行优化,更加合理的排布中空纤维膜,不仅可以提高氧合与二氧化碳排除能力,还可以降低剪切力对血细胞的影响。氧合器内部血液滞留区会导致血细胞沉积,并且会造成无效氧合,降低其氧合功能^[4]。Graefe 等设计出六边形氧合器,优化内部流场,有效地降低血液滞流区,明显地提高氧合器氧合功能^[5]。研究发现,内部流场优化还可以降低血小板激活,减轻血栓形成^[6]。螺旋式血气分离结构使血液在入口处有效排出血液中的气体,最大限度地减少气栓发生率,并且保证血液气体交换更为高效和减轻高剪切应力对血液细胞的破坏。

动脉滤器是可以过滤微小气泡与微粒,是预防患者发生栓塞的最后一道保障^[7]。传统 CPB 管路中,动脉滤器是一个独立的构件。随着生物医学工程技术进展,将动脉滤器装置整合于膜式氧合器,避免额外的预充量与降低人工材料接触面积,保证患者的安全。研究发现,整合动脉滤器的膜式氧合器,患者术后机械辅助通气时间与住院时间显著性降低^[8-10]。

本实验从氧合性能、二氧化碳排出能力、变温能力、血细胞破坏等多个方面评价螺旋导流集成式膜式氧合器的性能。相比于对照组,实验组的 PaO_2 、 PaCO_2 及变温速率均能满足临床要求,并且与同类产品比较,螺旋导流部件未增加血细胞的破坏。组织病理分析观察到,重要脏器均未见到异常损伤。扫描电镜分析,氧合器内部未见严重堵塞与表面形态异常。

4 结 论

在 CPB 过程中,螺旋导流集成式膜式氧合器的氧合性能、二氧化碳排出能力及变温能力与目前临床上常用设计性能相当的氧合器相比无明显差异,

预计可以满足临床需求,为后续的临床研究提供详细与准确的参考依据。

参考文献:

- [1] Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, *et al*. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(10000): 1243-1253.
- [2] 宫美慧, 蒋树林, 李咏梅, 等. 人工膜肺氧合器临床应用研究及发展趋势[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(21): 4186-4190.
- [3] 张洋, 魏信鑫, 林伟东, 等. 一种螺旋导流集成式膜式氧合器[P]. 中国广东: CN107362399A. 2019-05-24.
- [4] Schlanstein PC, Hesselmann F, Jansen SV, *et al*. Particle image velocimetry used to qualitatively validate computational fluid dynamic simulations in an oxygenator: a proof of concept[J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2015, 6(3): 340-351.
- [5] Gomez Bardon R, Dubini G, Pennati G. A computational model of heat loss and water condensation on the gas-side of blood oxygenators[J]. *Artif Organs*, 2018, 42(11): E380-E390.
- [6] D'Onofrio C, van Loon R, Rolland S, *et al*. Three-dimensional computational model of a blood oxygenator reconstructed from micro-CT scans[J]. *Med Eng Phys*, 2017, 47: 190-197.
- [7] Sathianathan S, Nasir R, Wang S, *et al*. In vitro evaluation of Capiox FX05 and RX05 oxygenators in neonatal cardiopulmonary bypass circuits with varying venous reservoir and vacuum-assisted venous drainage levels[J]. *Artif Organs*, 2018. [Epub ahead of print].
- [8] Nuszkowski MM, Deutsch N, Jonas RA, *et al*. Randomized trial of the terumo capiox fx05 oxygenator with integral arterial filter versus terumo capiox baby RX05 and terumo capiox AF02 arterial filter in infants undergoing cardiopulmonary bypass [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2011, 43(4): 207-214.
- [9] Deptula J, Valleley M, Glogowski K, *et al*. Clinical evaluation of the terumo capiox FX05 hollow fiber oxygenator with integrated arterial line filter[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2009, 41(4): 220-225.
- [10] Stehouwer MC, Boers C, de Vroeghe R, *et al*. Clinical evaluation of the air removal characteristics of an oxygenator with integrated arterial filter in a minimized extracorporeal circuit[J]. *Int J Artif Organs*, 2011, 34(4): 374-382.

(收稿日期: 2019-04-18)

(修订日期: 2019-08-19)

· 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.06.14

四氢姜黄素改善多柔比星诱导的心脏毒性作用的研究

陈旭, 冯建宇, 马继鹏, 冯笑, 金振晓, 赵萍

[摘要]:目的 探究姜黄素衍生物四氢姜黄素(THC)能否减轻多柔比星(DOX)急性心脏毒性并初步阐明其作用机制。**方法** 通过单次腹腔注射大剂量 DOX 建立急性心脏毒性小鼠模型,随后通过灌胃方式每日给予 THC,剂量为 100 mg/kg,共处理 5 天。实验小鼠分为对照(Control)组;THC 组;DOX 组;DOX+THC 组。DOX 处理 5 天后评估心肌病理改变、心脏收缩舒张功能、氧化应激损伤和凋亡情况。**结果** 与 Control 组小鼠相比,DOX 处理后,小鼠心肌细胞出现空泡变性,心脏收缩和舒张功能明显受损,活性氧(ROS)产量明显增高,心肌组织促凋亡蛋白 Bax 和 cleaved-Caspase 3 表达量、心肌凋亡率明显增加,而心肌组织抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达量明显降低。四氢姜黄素处理可明显逆转 DOX 引起的上述心肌损伤(均 $P < 0.05$)。**结论** 四氢姜黄素通过抑制氧化应激损伤和凋亡改善多柔比星急性心脏毒性。

[关键词]: 心肌保护;四氢姜黄素;多柔比星;心脏毒性;氧化应激;凋亡;小鼠

Experimental study on the effect of tetrahydrocurcumin on cardiotoxicity induced by doxorubicin

Chen Xu, Feng Jianyu, Ma Jipeng, Feng Xiao, Jin Zhenxiao, Zhao Ping

Department of Cardiovascular Surgery, Shenzhen People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518000, China;

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

Corresponding author: Zhao Ping, Email: Zhaoping714@126.com;

Jin Zhenxiao, Email: 13571921011@163.com

[Abstract]: Objective To investigate whether the curcumin derivative tetrahydrocurcumin (THC) could alleviate the acute cardiotoxicity of doxorubicin (DOX) and to elucidate its mechanism of action preliminarily. **Methods** The mouse model of acute cardiotoxicity was established by a single injection of DOX intraperitoneally, followed by daily administration of THC by gavage at a dose of 100 mg/kg for 5 days. The experimental mice were divided into control group, THC group, DOX group and DOX+THC group. Myocardial pathological changes, cardiac systolic and diastolic function, oxidative stress injury and apoptosis were evaluated 5 days after DOX treatment. **Results** Compared with the control group, vacuolar degeneration of cardiomyocytes was observed while cardiac systolic and diastolic function was significantly impaired. The production of reactive oxygen species (ROS) and the expression levels of proapoptotic proteins Bax and cleaved-Caspase 3 in myocardial tissue were significantly increased, while the expression of anti-apoptotic protein Bcl-2 in myocardial tissue was significantly reduced after DOX treatment. Tetrahydrocurcumin treatment could markedly reverse the above-mentioned damages caused by DOX (all $P < 0.05$). **Conclusion** Tetrahydrocurcumin can alleviate the acute cardiotoxicity of DOX by inhibiting oxidative stress damage and apoptosis.

[Key words]: Myocardial protection; Tetrahydrocurcumin; Doxorubicin-induced cardiotoxicity; Oxidative stress; Apoptosis; Mouse

多柔比星(doxorubicin, DOX)是蒽环类化疗药物的代表性药物之一,于 20 世纪 60 年代首次从链

霉菌中分离出来。DOX 是临床上广泛使用的治疗多种类型癌症的细胞毒性药物,例如实体瘤(乳腺癌、卵巢癌和胃肠肿瘤)和恶性血液病(淋巴瘤和儿童白血病)^[1-5]。此外,DOX 也常用于乳腺癌的辅助和新辅助化疗^[6]。然而,DOX 的临床应用通常因剂量相关心脏毒性受到明显限制,主要由于过量 DOX 可导致充血性心力衰竭并最终导致死亡^[7]。因此,亟须寻找有效药物减轻 DOX 心脏毒性,从而改善肿

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81570231)

作者单位:518000 深圳,深圳市人民医院心脏大血管外科(陈旭,赵萍);710032 西安,空军军医大学西京医院心血管外科(冯建宇,马继鹏,冯笑,金振晓)

通讯作者:赵萍,Email:Zhaoping714@126.com;

金振晓,Email: 13571921011@163.com

瘤患者预后。

四氢姜黄素 (tetrahydrocurcumin, THC) 是姜黄素的主要代谢产物之一,相较于姜黄素拥有更强的抗氧化活性^[8]。由于其抗氧化特性,THC 已被证实可以明显减轻镉引起的心血管功能障碍^[9]。但是,THC 能否缓解 DOX 心脏毒性尚无报道。因此,本研究旨在探究 THC 能否减轻 DOX 心脏毒性并初步探究其机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料 THC (Sigma 公司);DOX (Cayman Chemical 公司);抗 β 肌动蛋白 (β -actin)、Bax、Bcl-2、cleaved-Caspase 3 抗体 (CST 公司);羊抗兔、兔抗鼠抗体 (北京中杉金桥公司);二氢乙啶 (dihydroethidium, DHE) 染液 (Invitrogen 公司);胎牛血清 (Gibco 公司);DMEM 培养液 (Hyclone 公司);H9c2 细胞系 (美国 ATCC 细胞库)。

1.2 实验方法

1.2.1 DOX 心脏毒性动物模型的建立及分组 C57BL/6 小鼠 (8~10 周龄,20~25 g) 由空军军医大学实验动物中心提供,自由进食进水。通过腹腔注射大剂量 DOX (15 mg/kg) 建立小鼠 DOX 急性心脏毒性模型,造模方式参考以往文献报道^[10]。实验小鼠随机分组如下:对照 (Control) 组;THC 组;DOX 组;DOX+THC 组。THC 给药剂量为 100 mg/(kg·d),给药时间为 5 d,给药方式为灌胃。该剂量的选择参考以往 THC 在体实验常用剂量^[11-12]。

1.2.2 DOX 心脏毒性细胞模型的建立及分组 如前所述^[13],用 DOX (1 μ mol/L) 处理 H9c2 细胞 24 h 构建 DOX 心肌毒性细胞模型。H9c2 细胞分组如下:对照 (Control) 组;THC 组;DOX 组;DOX+THC 组。THC 与 DOX 同时给药,THC 给药剂量分别为 1 μ mol/L、2 μ mol/L、5 μ mol/L 和 10 μ mol/L,给药时间 24 h。

1.2.3 细胞活力测定 H9c2 细胞 DOX 和 THC 处理 24 h 后,采用 MTT 法测定以进行细胞活力检测。将不同组的细胞接种到 96 孔板中。然后,将 MTT 溶液 (20 μ l, 5 mg/ml, 溶解于 PBS 中) 加入每个孔中,并在 37℃ 下孵育 4 h,然后测量 492 nm 处的吸光度。各实验组的吸光度值为 Control 组的相对值 (Control 组设定为 1)。

1.2.4 心脏血流动力测定 DOX 和 THC 处理 5 d 后,通过导管技术评估心脏血流动力指标。简言之,腹腔注射戊巴比妥钠 (50 mg/kg) 麻醉小鼠,将聚乙烯导管 (SPR-838, Millar 公司) 通过右颈总动脉插入左心室,通过压力传感器和分析系统计算左心室

内压最大升高速率 (+dp/dt) 和左心室内压最大下降速率 (-dp/dt)。

1.2.5 心脏氧化应激水平检测 DHE 染液用于检测体内线粒体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生,具体操作方法参考以往文献报道^[14]。将组织切片拍摄 10 个随机选择的视野,并使用 Image J 软件计算平均荧光强度。各组荧光强度为 Control 组的相对值 (Control 组设定为 1)。

1.2.6 心脏组织 Bax、Bcl-2 和 cleaved-Caspase 3 蛋白表达测定 用 RIPA (裂解液) 缓冲液裂解小鼠心脏组织,然后在 4℃ 以 12 000 rpm 转速离心以获得上清液中的组织蛋白。使用 BCA 方法定量蛋白质浓度。然后,将蛋白样品在 10%SDS (十二烷基硫酸钠)-聚丙烯酰胺凝胶中分离,转膜至 PVDF (聚偏氟乙烯) 膜上,并在 4℃ 以下与一抗孵育过夜。孵育过夜后,将膜洗涤 3 次,然后将它们与二抗在室温下孵育 1 h 并再次洗涤 3 次。然后使用 ECL (电化学发光) 发光液 (Millipore 公司) 检测印迹。本实验中使用的一抗是抗 β -actin (1 : 1 000)、Bax (1 : 1 000)、Bcl-2 (1 : 1 000) 和 cleaved-Caspase 3 (1 : 1 000) 抗体。使用 Image Lab 图像软件计算蛋白条带灰度值。 β -actin 作为本实验内参。

1.2.7 心脏组织苏木精-伊红 (hematoxylin and eosin, HE) 染色 DOX 和 THC 处理小鼠 5 d 后,取心脏组织并用 10% 福尔马林固定 48 h,经脱水至腊并包埋,用组织切片机将石蜡包块切成 5 μ m 厚的心肌组织切片。将组织切片进行 HE 染色观察心肌组织病理改变。

1.2.8 TUNEL (原位末端标记) 染色法检测心脏组织凋亡率 将心脏组织切片 (5 μ m 厚) 脱石蜡并脱水。然后严格按照说明书步骤使用 TUNEL 试剂盒检测心肌组织中的细胞凋亡情况。每个载玻片在 10 个捕获的视野 (400 $\times$) 中计数 TUNEL 阳性细胞。

1.3 统计分析 采用 GraphPad Prism 软件进行统计学分析。实验结果以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示,差异显著性检验采用单因素方差分析,组间两两比较用 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 THC 处理明显改善 DOX 引起的小鼠心肌细胞损伤 通过 HE 染色检测了小鼠心肌细胞的损伤情况。结果显示,与 Control 组相比,DOX 处理 5 d 后,心肌细胞发生明显“空泡变性”,即水肿变性,提示心肌细胞发生明显损伤。而与 DOX 组相比,给予 THC 处理后,小鼠心肌细胞“空泡变性”明显改善。

与 Control 组相比,单纯给予 THC 处理不会诱导心肌细胞发生“空泡变性”。见图 1。

2.2 THC 处理明显改善 DOX 引起的心脏收缩与舒张功能障碍 DOX 处理 5 d 后,通过 Millar 导管技术在体检测各组小鼠的心脏功能。与 Control 组相比,DOX 处理后小鼠心脏收缩和舒张功能均明显受损,表现为+dp/dt 和-dp/dt 明显降低($P < 0.05$)。与 DOX 组相比,给予 THC 处理后可以明显增加+dp/dt 和-dp/dt,改善心脏收缩和舒张功能($P < 0.05$)。与 Control 组相比,单纯给予 THC 处理对于心脏收缩和舒张功能无明显影响($P > 0.05$),见图 2。

2.3 THC 处理明显改善 DOX 引起的 H9c2 细胞损伤 为进一步明确 THC 能否直接作用于心肌细胞发挥保护作用,笔者通过 DOX 处理 H9c2 心肌细胞系构建离体 DOX 心肌细胞毒性模型,用不同浓度的 THC 处理 H9c2 细胞,使用 MTT 测定法评估细胞活力,以探究 THC 保护 H9c2 细胞免于 DOX 毒性的能力。结果显示,与 Control 组细胞相比,单纯给予 THC 处理对 H9c2 细胞活力无明显影响($P > 0.05$)。DOX 处理 24 h 可显著降低细胞活力,而 THC 处理可呈浓度依赖性地改善细胞活力,以浓度为 5 $\mu\text{mol/L}$ 时效果最佳($P < 0.05$),见图 3。

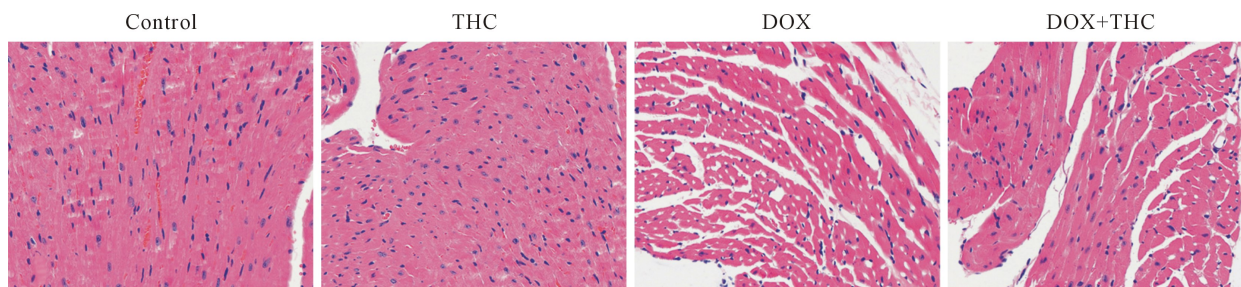
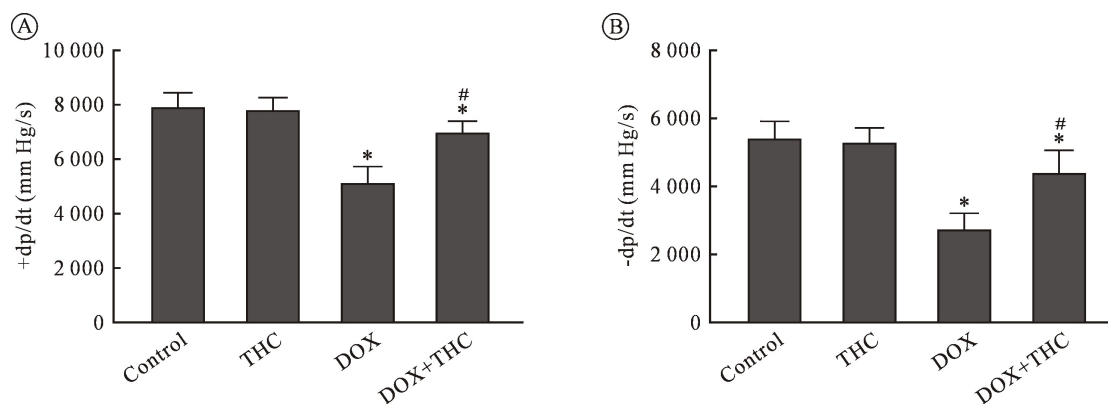
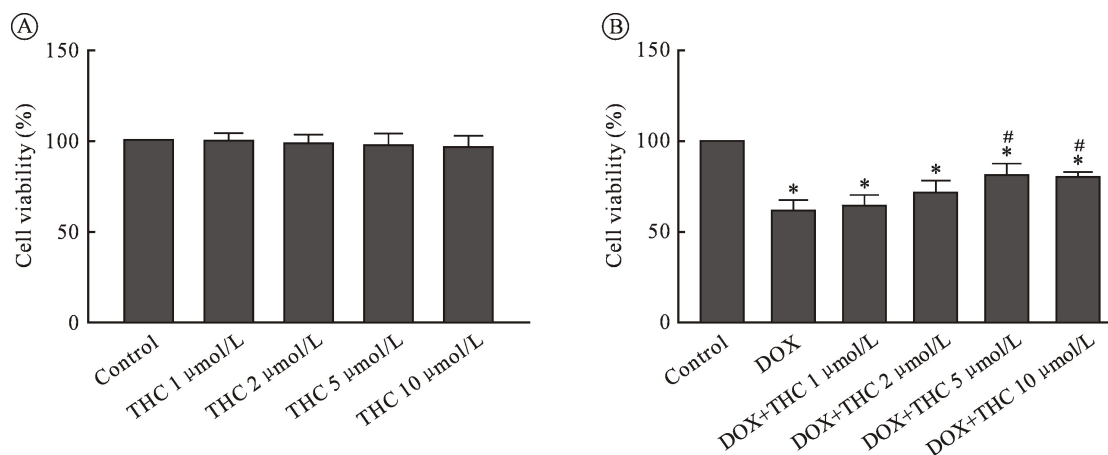


图 1 四组心肌细胞 HE 染色的比较($\times 400$)



注:n=6,*与Control组相比, $P < 0.05$;#与DOX组相比, $P < 0.05$ 。

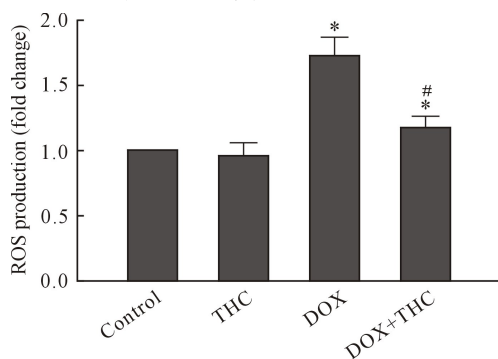
图 2 THC 对 DOX 心肌毒性和心脏功能的影响



注:n=4;Cell viability:细胞活力;*与Control组相比, $P < 0.05$;#与DOX组相比, $P < 0.05$ 。

图 3 THC 对正常 H9c2 细胞活力和 DOX 处理后 H9c2 细胞活力的影响

2.4 THC 处理明显抑制 DOX 引起的心肌氧化应激损伤 ROS 的过量产生是 DOX 诱发心肌损伤的关键因素。如图 4 所示,与 Control 组相比,DOX 组小鼠心肌组织内 ROS 产量明显增加($P < 0.05$)。与 DOX 组相比,THC 处理可以明显降低 DOX 处理后心肌组织中 ROS 含量($P < 0.05$)。与 Control 组相比,单纯 THC 处理对正常小鼠心肌组织内 ROS 产量无明显影响($P > 0.05$),见图 4。

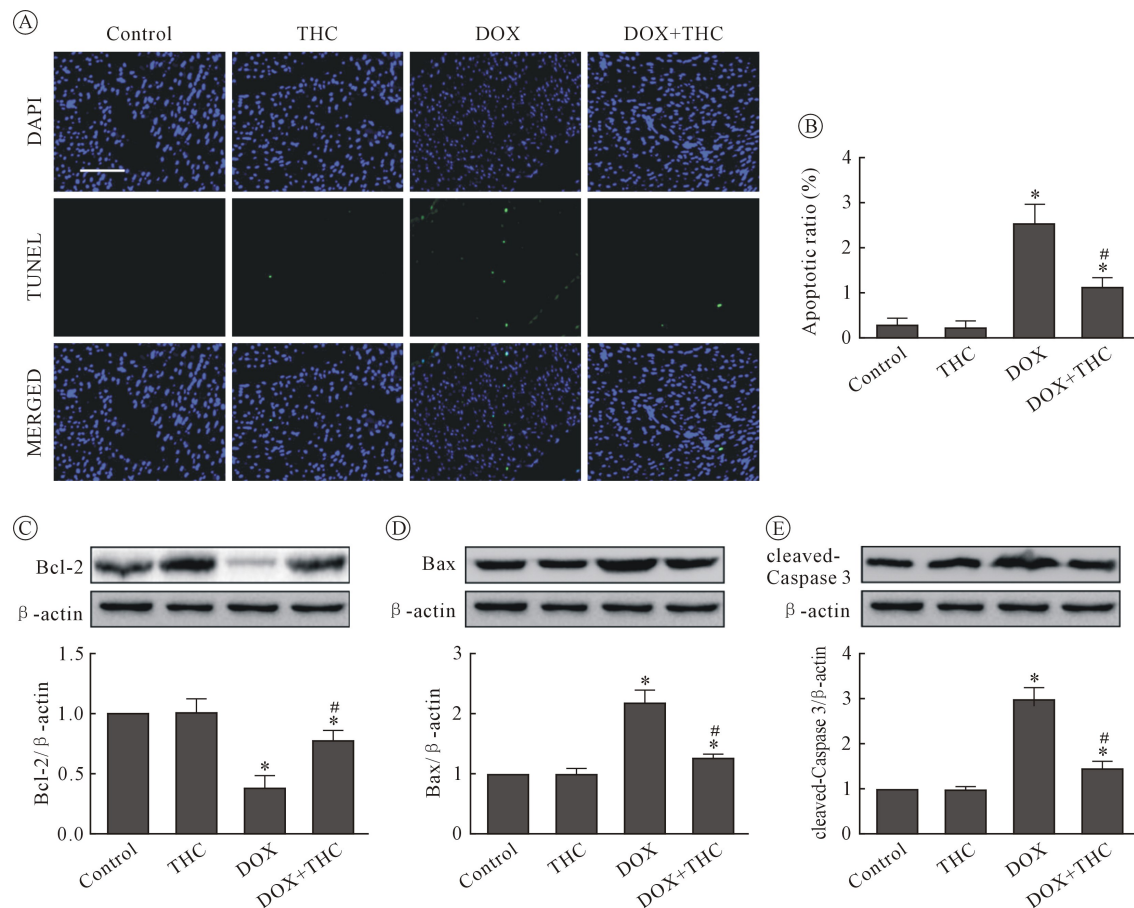


注:n=6; * 与 Control 组相比, $P < 0.05$;

与 DOX 组相比, $P < 0.05$ 。

图 4 THC 对 DOX 处理后心肌组织中 ROS 产量的影响

2.5 THC 处理明显抑制 DOX 引起的心肌凋亡 凋亡是 DOX 心脏毒性的主要表现之一。TUNEL 染色结果显示,与 Control 组相比,DOX 组心肌凋亡率明显增加,而 THC 处理可明显降低 DOX 处理后心肌凋亡率($P < 0.05$)。与 Control 组相比,THC 处理对正常心脏组织凋亡率无明显影响($P > 0.05$,见图 5A、5B)。此外,笔者检测了 Bcl-2 家族蛋白的表达水平以进一步阐明 THC 心肌保护作用的具体分子机制。如图 5C、5D 所示,与 Control 组相比,DOX 处理明显下调心脏组织抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达水平,并上调促凋亡蛋白 Bax 的表达水平。与 DOX 组相比,THC 处理可以上调 Bcl-2 的表达水平并下调 Bax 的表达水平。Caspase 3 是细胞凋亡的 executor,被剪切后呈激活状态进而介导细胞发生凋亡。如图 5E 所示,与 Control 组相比,DOX 处理组中 cleaved-Caspase 3 的表达水平显著增加,而用 THC 处理后,小鼠心肌组织内 cleaved-Caspase 3 的表达水平明显降低($P < 0.05$)。与 Control 组相比,单纯给予 THC 对正常小鼠心脏组织中 Bax、Bcl-2 和 cleaved-Caspase 3 的表达量无明显影响($P > 0.05$)。



注:n=6; * 与 Control 组相比, $P < 0.05$; # 与 DOX 组相比, $P < 0.05$ 。

图 5 THC 对 DOX 处理后心肌组织凋亡率、Bax、Bcl-2 和 cleaved-Caspase 3 表达的影响

3 讨论

DOX 是最有效的抗癌药物之一,但其临床应用受到心脏毒性的严重限制^[7]。几十年来,科研与临床工作者研究了多种药物的心脏保护作用,如 β -受体阻滞剂、血管紧张素受体阻滞剂、氨磷汀、右丙亚胺、美司那(2-巯基乙烷磺酸钠)、甲酰四氢叶酸和促红细胞生成素等^[15]。其中,只有右丙亚胺被美国食品和药物管理局批准用于治疗蒽环类心脏毒性。然而,由于右丙亚胺可能加剧急性髓性白血病和骨髓增生异常综合征发生发展,其临床应用受到限制^[16]。因此亟须寻找新的有效药物改善 DOX 心脏毒性。

THC 是姜黄素在体内的主要代谢产物之一,具有抗氧化、抗凋亡等多种生物学活性^[8, 17]。此外,THC 还具有抗肿瘤作用。Han 等^[18]发现,THC 可通过抑制乳腺癌细胞增殖和诱导细胞凋亡发挥抗肿瘤作用。Zhang 等^[19]证实,THC 可通过调节 HIF-1 α 和自噬,抑制肿瘤组织内血管新生,抑制转移和侵袭,进而抵抗骨肉瘤的发生和进展。Yoysungnoen 等^[11]探究了 THC 对裸鼠宫颈癌异种移植物中肿瘤细胞生长的影响,发现 THC 可诱导肿瘤细胞发生凋亡,从而发挥抗宫颈癌作用。值得注意的是,THC 也能够减轻心血管损伤。Kukongviriyapan 等^[9]证实,THC 可有效缓解镉引起的心血管损伤。但 THC 能否改善 DOX 心脏毒性尚无报道。本研究首次发现,THC 能够明显抑制 DOX 引起的心肌细胞“空泡变性”,改善小鼠心脏收缩与舒张功能,提高 DOX 处理后 H9c2 心肌细胞活力,从而证实 THC 对于急性 DOX 心脏毒性发挥了保护作用。

近几十年来,科学家们提出了多种机制来解释 DOX 如何诱导产生心脏毒性,其中重要机制之一为 Caspase 3 依赖性细胞凋亡。充分研究证实,抑制心肌凋亡是缓解 DOX 心脏毒性的有效策略。Yu 等^[20]证实,Diethyl blechnic 可通过抑制凋亡改善 DOX 诱导的心肌毒性。Guo 等^[21]证实,褐藻寡糖可通过抑制内质网应激诱导的细胞凋亡进而抑制 DOX 急性心脏毒性。Zhang 等^[22]发现,单宁酸可通过抑制氧化应激、炎症和凋亡损伤来抑制 DOX 诱导的心脏毒性。在本研究中,笔者观察到 DOX 显著增加小鼠心肌组织中 Bax 和 cleaved-Caspase 3 表达水平,降低 Bcl-2 表达水平,进而导致心肌凋亡率明显增高。而 THC 处理可以明显逆转 DOX 的这些作用。以上结果表明,THC 可通过抑制 DOX 诱导的细胞凋亡发挥抗 DOX 心脏毒性作用。

以往研究已经证实,DOX 能够诱导心脏组织发生氧化应激损伤。多项证据表明,氧化应激损伤是 DOX 诱导的心脏毒性发病机制中的另一关键因素^[23]。过量 ROS 产生或氧化应激可诱导心肌细胞发生凋亡,而清除心肌组织内过量 ROS 可防止 DOX 诱导的心脏细胞凋亡^[24]。充分研究证实,抑制 DOX 引起的氧化应激能有效缓解 DOX 心脏毒性。Abdel-Daim 等^[25]证实,大蒜素可有效缓解急性 DOX 中毒引起的心肌氧化损伤、细胞凋亡和炎症反应。李步滢等^[26]证实,褪黑素可以通过减轻 ROS 产量,进而抑制内质网应激,最终发挥抗多柔比星心脏毒性的作用。Sahu 等^[27]证实,黄芩素可改善阿霉素诱导的抗氧化酶损伤,并增加核因子 E2 相关因子 2 和血红素加氧酶 1 的心肌表达水平,抑制 DOX 引起的氧化应激损伤,最终改善 DOX 心脏毒性。本研究表明,DOX 可明显增加小鼠心肌组织中 ROS 产量,而 THC 处理可以显著降低 ROS 产量。以上结果表明,THC 可通过抑制 DOX 诱导的氧化应激损伤发挥抗 DOX 心脏毒性作用。

综上所述,本研究提示 THC 对治疗 DOX 诱发的心脏毒性有一定的疗效,其分子机制是抑制 DOX 诱导的心肌氧化应激损伤和心肌凋亡。但是本研究也有其局限性,表现在:①由于小鼠与人类的物种差异,THC 是否能够应用于肿瘤患者 DOX 心脏毒性的防治仍需进一步证实,大型动物(如狗、羊、猪等)在体实验具有更好的研究价值;②本研究单纯探究了 THC 对于 DOX 处理的正常小鼠心脏毒性的保护作用,THC 是否干扰 DOX 抗肿瘤作用尚未可知。应用携带肿瘤动物可更好模拟临床患者,并且可同时观察 THC 心肌保护作用及其对肿瘤发生发展的作用。

参考文献:

- [1] Katsuta E, Yan L, Nagahashi M, *et al*. Doxorubicin effect is enhanced by sphingosine-1-phosphate signaling antagonist in breast cancer[J]. J Surg Res, 2017, 219: 202-213.
- [2] Szmít S, Jurezak W, Zaucha JM, *et al*. Acute decompensated heart failure as a reason of premature chemotherapy discontinuation may be independent of a lifetime doxorubicin dose in lymphoma patients with cardiovascular disorders [J]. Int J Cardiol, 2017, 235: 147-153.
- [3] Lipshultz SE, Anderson LM, Miller TL, *et al*. Impaired mitochondrial function is abrogated by dexrazoxane in doxorubicin-treated childhood acute lymphoblastic leukemia survivors [J]. Cancer, 2016, 122(6): 946-953.
- [4] Mayer C, Brucker J, Schuetz F, *et al*. Efficacy and toxicity profile of pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced

- ovarian cancer[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 294(1): 123-129.
- [5] Kulbacka J, Daczewska M, Dubinska-Magiera M, *et al*. Doxorubicin delivery enhanced by electroporation to gastrointestinal adenocarcinoma cells with P-gp overexpression[J]. Bioelectrochemistry, 2014, 100: 96-104.
- [6] Pirayesh Islamian J, Hatamian M, Aval NA, *et al*. Targeted superparamagnetic nanoparticles coated with 2-deoxy-d-glucose and doxorubicin more sensitize breast cancer cells to ionizing radiation[J]. Breast, 2017, 33: 97-103.
- [7] Gupta SK, Garg A, Bar C, *et al*. Quaking inhibits doxorubicin-mediated cardiotoxicity through regulation of cardiac circular RNA expression[J]. Circ Res, 2018, 122(2): 246-254.
- [8] Wu JC, Lai CS, Badmaev V, *et al*. Tetrahydrocurcumin, a major metabolite of curcumin, induced autophagic cell death through coordinative modulation of PI3K/Akt-mTOR and MAPK signaling pathways in human leukemia HL-60 cells[J]. Mol Nutr Food Res, 2011, 55(11): 1646-1654.
- [9] Kukongviriyapan U, Apaijit K, Kukongviriyapan V. Oxidative stress and cardiovascular dysfunction associated with cadmium exposure: beneficial effects of curcumin and tetrahydrocurcumin[J]. Tohoku J Exp Med, 2016, 239(1): 25-38.
- [10] Yuan YP, Ma ZG, Zhang X, *et al*. CTRP3 protected against doxorubicin-induced cardiac dysfunction, inflammation and cell death via activation of Sirt1[J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 114: 38-47.
- [11] Yousungnoen B, Bhattacharokosol P, Changtam C, *et al*. Effects of tetrahydrocurcumin on tumor growth and cellular signaling in cervical cancer xenografts in nude mice[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 1781208.
- [12] Sangartit W, Kukongviriyapan U, Donpunha W, *et al*. Tetrahydrocurcumin protects against cadmium-induced hypertension, raised arterial stiffness and vascular remodeling in mice[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e114908.
- [13] Zhang C, Qu S, Wei X, *et al*. HSP25 down-regulation enhanced p53 acetylation by dissociation of SIRT1 from p53 in doxorubicin-induced H9c2 cell apoptosis[J]. Cell Stress Chaperones, 2016, 21(2): 251-260.
- [14] Zhu H, Gao Y, Zhu S, *et al*. Klotho improves cardiac function by suppressing reactive oxygen species (ROS) mediated apoptosis by modulating mapks/nrf2 signaling in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 5283-5293.
- [15] Ludke AR, Al-Shudiefat AA, Dhingra S, *et al*. A concise description of cardioprotective strategies in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2009, 87(10): 756-763.
- [16] Shaikh F, Dupuis LL, Alexander S, *et al*. Cardioprotection and second malignant neoplasms associated with dexrazoxane in children receiving anthracycline chemotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 108(4): djv357.
- [17] Wei G, Chen B, Lin Q, *et al*. Tetrahydrocurcumin provides neuroprotection in experimental traumatic brain injury and the nrf2 signaling pathway as a potential mechanism[J]. Neuroimmunomodulation, 2017, 24(6): 348-355.
- [18] Han X, Deng S, Wang N, *et al*. Inhibitory effects and molecular mechanisms of tetrahydrocurcumin against human breast cancer MCF-7 cells[J]. Food Nutr Res, 2016, 60: 30616.
- [19] Zhang Y, Liu Y, Zou J, *et al*. Tetrahydrocurcumin induces mesenchymal-epithelial transition and suppresses angiogenesis by targeting HIF-1 α and autophagy in human osteosarcoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(53): 91134-91149.
- [20] Yu J, Gao H, Wu C, *et al*. Diethyl blechnic, a novel natural product isolated from salvia miltiorrhiza bunge, inhibits doxorubicin-induced apoptosis by inhibiting ROS and activating JNK1/2[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6): E1809.
- [21] Guo JJ, Ma LL, Shi HT, *et al*. Alginate oligosaccharide prevents acute doxorubicin cardiotoxicity by suppressing oxidative stress and endoplasmic reticulum-mediated apoptosis[J]. Mar Drugs, 2016, 14(12): E231.
- [22] Zhang J, Cui L, Han X, *et al*. Protective effects of tannic acid on acute doxorubicin-induced cardiotoxicity: involvement of suppression in oxidative stress, inflammation, and apoptosis[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93: 1253-1260.
- [23] Granados-Principal S, El-Azem N, Pamplona R, *et al*. Hydroxytyrosol ameliorates oxidative stress and mitochondrial dysfunction in doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats with breast cancer[J]. Biochem Pharmacol, 2014, 90(1): 25-33.
- [24] Wen SY, Tsai CY, Pai PY, *et al*. Diallyl trisulfide suppresses doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis by inhibiting MAPK/NF- κ B signaling through attenuation of ROS generation[J]. Environ Toxicol, 2018, 33(1): 93-103.
- [25] Abdel-Daim MM, Kilany OE, Khalifa HA, *et al*. Allicin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats via suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 80(4): 745-753.
- [26] 李步濤, 翟蒙恩, 张彬, 等. 褪黑素通过减轻内质网应激抵抗多柔比星心脏毒性[J]. 中国体外循环杂志, 2017, 15(2): 109-112.
- [27] Sahu BD, Kumar JM, Kuncha M, *et al*. Baicalein alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppression of myocardial oxidative stress and apoptosis in mice[J]. Life Sci, 2016, 144: 8-18.

(收稿日期:2018-11-20)

(修订日期:2019-02-11)

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.06.15

del Nido 停搏液在体外循环中应用研究的进展

Application of del Nido cardioplegia during cardiopulmonary bypass

刘海渊,高晴云,李艳丽,汪 洋,陶 静,方 敏,陈佳怡,张成鑫,葛圣林

[关键词]: del Nido 停搏液;体外循环;心肌保护;心肌损伤;心脏手术

[Key words]: del Nido cardioplegia; Extracorporeal circulation; Myocardial protection; Myocardial injury; Cardiac surgery

Pedro del Nido 教授研制的 del Nido 停搏液由于成本经济且停搏液效果显著已逐渐在临床实践中予以推广应用。但是,对于其在心肌保护中的作用以及应用范围目前仍存在争议。本文以心肌损伤机制和停搏液原理为基础,对于 del Nido 停搏液的应用进展作如下综述。

体外循环是心血管外科手术中不可缺少的组成部分,心肌保护是其操作中的核心内容,心肌保护不充分会导致心肌缺血、心肌顿抑以及细胞坏死。如何配置理想的心脏停搏液能够达到充分保护心肌的作用,始终是体外循环手术中亟待解决的问题。目前多种类型的停搏液广泛用于体外循环手术中,但是,各种停搏液对于心肌的保护效果则存在差异。

1 心肌损伤机制

预防和控制心肌缺血再灌注损伤是心肌保护策略中尤为关键的部分,缺血再灌注损伤的防控对于患者临床预后具有重要意义。体外循环术中,心脏停搏期间,心肌的损伤效应逐渐显现,而在再灌注过程中损伤程度则是进一步加深,即缺血再灌注损伤。氧自由基和钙离子则是导致损伤加剧的独立因素^[1-2]。术中心肌氧供缺失导致线粒体内 ATP 生成水平降低而氧自由基水平增加。 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵的活性极度依赖于 ATP 的参与,而 ATP 水平减低使得细胞内 Na^+ 出现累积进而出现细胞膜电位减弱。ATP 生成的无氧代谢程序启动使得氢离子和乳酸水平升高,由此减弱无氧糖酵解效应。

随着酸中毒程度加深, Na^+ 和 H^+ 的交换活跃更进一步加剧 Na^+ 在细胞内的累积滞留。由于 Na^+ 水

平增加诱发 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 的交换功能出现障碍,甚至引发反向效应。与此同时,肌膜 L 型电压门控性 Ca^{2+} 通道因膜电位减弱诱发 Ca^{2+} 内流。此外,由于缺血去极化作用以及再灌注期间膜电位复极化过程受阻使得线粒体对于 Ca^{2+} 的摄取效应受到影响。上述三种机制相互作用进而导致细胞内 Ca^{2+} 水平升高。

同样,在再灌注期间, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵的活性由于 ATP 产量不足而回复迟钝。再氧合过程诱发氧自由基生成。当代偿机制不充足时,在再灌注早期升高的 Ca^{2+} 会导致心肌过度收缩并造成心肌出现严重的损伤。通常认为, Ca^{2+} 超载是缺血再灌注损伤机制中最为核心的环节^[3]。

2 停搏液原理

在心肌保护方面,20 世纪 50 年代最早引入深低温保护的概念,之后,药物诱发心脏停搏的实验在动物模型中得以开展^[4-5]。目前被普遍应用的模式为 K^+ 诱导心脏停搏,理论基础即高浓度 K^+ 使细胞膜去极化并诱导心脏停搏于舒张期。目前,停搏液主要存在两种类型,分别为晶体停搏液和混血停搏液。晶体停搏液中, K^+ 浓度在 10~40 mmol/L 不等,由于含有碳酸氢盐,因此,晶体停搏液的缓冲性能满意。晶体停搏液根据离子浓度的不同又分为两种形式,细胞内液型停搏液中 Na^+ 和 Ca^{2+} 的浓度水平低甚至缺如,而细胞外液型停搏液中 Na^+ 、 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 的浓度水平均显著升高。混血停搏液根据血液温度的不同则分为三种形式,冷血停搏液是目前应用范围最为普遍的。患者自体血经由体外循环管路引出并于晶体液相混合,停搏液中 K^+ 浓度 30 mmol/L 形成高钾环境以利于心脏停搏。血液和晶体的混合比例通常为 4:1 或 8:1。停搏液的温度保持在 4~12℃ 之间。温血停搏液作为心肌保护的辅助手段常用大血管疾病、复杂以及危重心血管疾病的手术中,

作者单位: 230001 合肥,安徽医科大学第一附属医院心脏大血管外科

通讯作者: 葛圣林, Email: aydgs1@sina.com

在主动脉开放之前予以少量灌注以减轻心肌损伤,改善预后。微温血停搏液温度则是保持于 30 ~ 34℃,有研究表明,该停搏液对于有效避免术后高钾血症具有积极意义且稳定肌钙蛋白(troponin, cTn) I 于安全范围内^[6]。但是,微温血停搏液的优势还需要通过大型多中心的研究予以验证。

3 del Nido 停搏液

del Nido 停搏液于 20 世纪 90 年代应用于小儿心脏体外循环手术,之后逐步扩展应用于成人心脏体外循环手术中^[7]。停搏液属于细胞外液型并于体外循环管道中的患者自体血相混合。血液与晶体比值为 4 : 1。停搏液灌注量为 20 ml/kg,心肌保护效应持续时间 90 min。灌注压力控制在 100 ~ 200 mm Hg 之间,流量 200 ~ 300 ml/min。K⁺ 浓度 25 mmol/L,停搏液温度低于 15℃。晶体液以复方电解质注射液作为底液,成分包括甘露醇、硫酸镁、碳酸氢钠、氯化钾以及利多卡因。其中,甘露醇由于高渗特性能够有效清除自由基并减轻细胞水肿^[8]。镁能够阻断钙通道从而有助于改善心肌功能^[9]。碳酸氢钠中和酸性环境并维持细胞内 pH 水平。氯化钾快速实现去极化诱导心脏停搏。但是,有研究指出,快速去极化诱导心脏停搏导致细胞内 Na⁺ 和 Ca²⁺ 产生滞留进而影响心肌功能的恢复^[10]。抗心律失常药物利多卡因是钠通道阻滞剂能够积极拮抗高钾对于心肌的毒性反应并有效减少 Na⁺ 和 Ca²⁺ 向细胞的内流水平^[11]。del Nido 在心脏停搏期间能够有效预防心肌的自发性收缩活动并抑制肌钙蛋白的释放,对于心肌功能的充分保护具有积极意义^[12]。而血液则是维护心肌代谢以及减轻再灌注相关的缺血性损伤的理想保障^[13-14]。

3.1 小儿体外循环手术中的应用 在与小儿传统停搏液的对比研究中发现,del Nido 停搏液灌注患儿体内 cTnT 水平更低且对于 Ca²⁺ 浓度的管理也更为理想^[11]。Charette 等^[15]的研究中,先天性心脏病患儿主动脉阻断时间均超过 90 min,患儿术中分别接受 del Nido 停搏液单次灌注以及改良成人停搏液多次间断灌注。研究结果表明,两组患儿在手术预后、体外循环时间、主动脉阻断以及输血等独立风险指标的对比中未见显著差异性。不过,两组患儿在围术期血糖水平的对比则具有统计学意义。结合阻断时间综合考量,del Nido 停搏液是心肌保护策略中极为关键的手段。Talwar 等^[16]对于室间隔缺损和法洛四联症的患儿在术中分别予以 del Nido 停搏液和 St.Thomas 停搏液灌注,前者单次灌注而后者

则是 30 min 间断灌注。提取心肌组织活检评估结构变化。研究结果显示,del Nido 组患儿机械通气、ICU 治疗时间和住院时间均显著低于 St.Thomas 组,且 del Nido 组患儿 24 h 内 cTnI 水平偏低。电镜观察发现 St.Thomas 组患儿心肌纤维破坏程度较 del Nido 组患儿更为严重。此外,还有研究发现,del Nido 停搏液灌注的患儿在主动脉阻断开放后除颤率显著下降^[17]。对于法洛四联症患儿的临床调查中发现,上述两种停搏液在炎症反应方面的影响无显著差异性,St.Thomas 停搏液组患儿中白介素-10(interleukin, IL-10)的水平轻度升高。但是,del Nido 组中患儿术后的乳酸水平显著升高,考虑可能的原因在于 St.Thomas 停搏液的灌注周期相对较短^[18]。而在与 HTK 停搏液的对比中,del Nido 停搏液并未发现存在优势。张蔚等^[19]在小儿体外循环手术中分别予以进口 HTK 停搏液、国产 HTK 停搏液以及 del Nido 停搏液进行灌注并观察心肌保护效果。结果发现,前两者对于细胞形态的保护作用较为明显且 del Nido 停搏液组患儿所需的正性肌力药物剂量较大。因此,对于病情复杂,时间长的手术,del Nido 停搏液的使用还需要慎重考量。

3.2 成人体外循环手术中的应用 在冠脉旁路移植或双瓣置换的患者研究中发现,相比较于 St.Thomas 停搏液,del Nido 停搏液灌注的患者主动脉阻断时间和体外循环时间较短且术后患者左室射血分数改善较为明显^[20]。Smigla 等^[21]在对于成人先天性心脏病术中,首次灌注后 45 min 追加 del Nido 停搏液灌注。研究结果发现,del Nido 停搏液单次灌注的患者中主动脉阻断期间心脏停搏效果满意,术后心室射血分数较术前无显著变化,但是,约 40% 患者需要正性肌力药物予以维持心功能。患者术后 cTnT 的平均水平相对稳定。在主动脉瓣手术中,传统混血停搏液和 del Nido 停搏液进行对比发现,后者在平均体外循环时间和主动脉阻断时间均显著缩短。术后两组中予以正性肌力药维持心功能的患者比例分别为 20.4% 和 24.1%,而两组停搏液的术后并发症统计则无显著意义^[22]。张开天等^[23]在瓣膜置换手术中,将 del Nido 停搏液和 St.Thomas 停搏液进行对比,观察结果表明 del Nido 停搏液灌注组患者主动脉阻断时间、体外循环时间均明显缩短,术中 cTnI 峰值水平低于 St.Thomas 停搏液灌注组,术后 del Nido 停搏液组患者 cTnI 水平均低于 St.Thomas 停搏液组且具有统计学意义。两组患者术后并发症发生率以及死亡率未见显著差异。陈波等^[24]将 del Nido 停搏液用于联合瓣膜置换手术中,

结果发现,与 St.Thomas 停搏液相比,尽管两者复跳后除颤率以及生化指标检测并未见统计学差异,但 del Nido 停搏液能够有效减少灌注次数且缩短主动脉阻断时间。此外,del Nido 停搏液还有利于减少预充量,降低血液稀释并减少围术期输血量^[25]。在微创手术中,传统的混血停搏液灌注方式存在顺行灌注和逆行灌注两种方式,然而,del Nido 停搏液的灌注方式相对单一仅为顺行灌注。同样,del Nido 停搏液的优势体现在体外循环时间和主动脉阻断时间均缩短且术中血糖峰值浓度较低,除颤次数减少,而术后肌酸激酶同工酶水平较低而相应正性肌力药物的维持也得以优化^[26]。Guajardo 等^[27]在冠状动脉旁路移植手术(coronary artery bypass graft, CABG)中证实,del Nido 停搏液灌注的患者除颤率和输血次数均显著降低。此外,CABG 术中 del Nido 停搏液灌注患者的血糖水平也控制满意^[28]。临床实践中,二次手术难度大时间长,因此对于停搏液的要求也是更为严格。在与传统混血停搏液的对比中,del Nido 停搏液对于二次手术的患者并无显著优势,两组患者主动脉阻断时间、体外循环时间、术后并发症发生率以及预后并无统计学意义^[29]。相似的结果可见于 CABG+瓣膜置换的联合手术中,Hamad 等^[30]在联合手术中发现,del Nido 停搏液组体外循环时间和主动脉阻断时间均缩短,其灌注频率低于传统混血停搏液灌注,而两种停搏液心肌保护效应相似,围术期生化指标和术后患者并发症发生率未见显著差异。

4 展 望

del Nido 停搏液由于其充分的心肌保护效应以及经济的配置成本逐渐在体外循环手术中占据关键位置。不过,对于其在当前临床推广应用的相关研究并不多见,尤其是 del Nido 停搏液在成人心脏体外循环手术中的应用价值仍然极为有限。在远期的研究中,需要规模更大的多中心随机性研究充分论证 del Nido 停搏液在体外循环手术中对于心肌保护的优势作用。

参考文献:

- [1] 朱静峰,黄冬. 氧自由基、钙超载与心肌缺血再灌注损伤[J]. 云南医药,2007,28(1):67-70.
- [2] 陈福晖,刘达兴,容松. 心肌缺血再灌注损伤发生机制的研究进展[J]. 安徽医药,2017,21(12):2145-2148.
- [3] 程永生,陈宇,李冬. 钙超载及其在心肌缺血/再灌注损伤中的作用机制研究现状[J]. 中国医学创新,2013,10(3):150-152.
- [4] 杨希营,唐靖,李浩然,等. 脂肪乳剂与肾上腺素在布比卡因引起的心脏停搏复苏中具有协同作用[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2018,27(1):38-42.
- [5] 杨红明,张鸿伟,李兵,等. 乌司他丁心脏停搏液对心肌损伤的保护作用[J]. 中国体外循环杂志,2012,10(2):73-76.
- [6] 胡志斌,葛根贤,严志焜. “分离式”微温血灌注在心脏移植术中的应用[J]. 中国体外循环杂志,2005,3(3):170-171.
- [7] Matte GS, del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at boston children's hospital[J]. J Extra Corpor Technol, 2012, 44(3): 98-103.
- [8] 李小奇,金汉宏,吴继炎,等. 不同剂量低浓度甘露醇对重度烧伤氧自由基清除效果的影响[J]. 全科医学临床与教育, 2018, 16(2):190-192.
- [9] 赵美咪,连雯雯,孙睿,等. 细胞内高镁对豚鼠心室肌细胞 L-型钙通道活性的影响[J]. 生理学报,2014,66(6):718-722.
- [10] Dobson GP, Jones MW. Adenosine and lidocaine: a new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 127(3): 794-805.
- [11] O'Brien JD, Howlett SE, Burton HJ, et al. Pediatric cardioplegia strategy results in enhanced calcium metabolism and lower serumtroponin T[J]. Ann Thorac Surg, 2009, 87(5): 1517-1523.
- [12] Govindapillai A, Hua R, Rose R, et al. Protecting the aged heart during cardiac surgery: use of del Nido cardioplegia provides superior functional recovery in isolated hearts[J]. J Thoracic Cardiovasc Surg, 2013, 146(4): 940-948.
- [13] Amark K, Berggren H, Bjork K, et al. Blood cardioplegia provides superior protection in infant cardiac surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2005, 80(3): 989-994.
- [14] Caputo M, Modi P, Imura H, et al. Cold blood versus cold crystalloid cardioplegia for repair of ventricular septal defects in pediatric heart surgery: a randomized controlled trial[J]. Ann Thorac Surg, 2002, 74(2): 530-534.
- [15] Charette K, Gerrah R, Quaegebeur J, et al. Single dose myocardial protection technique utilizing del Nido cardioplegia solution during congenital heart surgery procedures[J]. Perfusion, 2012, 27(2): 98-103.
- [16] Talwar S, Bhoje A, Sreenivas V, et al. Comparison of del Nido and st thomas cardioplegia solutions in pediatric patients: a prospective randomized clinical trial[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 29(3): 366-374.
- [17] Buel ST, Striker CW, O'Brien JE. del Nido versus st. thomas cardioplegia solutions: a single-center retrospective analysis of post cross-clamp defibrillation rates [J]. J Extra Corpor Technol, 2016, 48(2): 67-70.
- [18] Gorjipour F, Dehaki MG, Totonchi Z, et al. Inflammatory cytokine response and cardiac troponin I changes in cardiopulmonary bypass using two cardioplegia solutions; del Nido and modified st. thomas': a randomized controlled trial [J]. Perfusion, 2017, 32(5): 394-402.
- [19] 张蔚,于新迪,沈佳,等. 三种心肌保护液在儿童心脏手术中的应用观察[J]. 中国体外循环杂志,2016,14(1):12-15.

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.06.16

脂肪因子在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展

The emerging role of adipokines in myocardial ischemia reperfusion injury: a literature review

朱丽雯, 谭延振, 张正斌, 张 冰, 冯 攀, 马继鹏, 文 亮, 罗文平

[关键词]: 缺血再灌注损伤; 脂肪因子; 心肌保护; 心血管疾病

[Key words]: Ischemia reperfusion injury; Adipokine; Myocardial protection; Cardiovascular disease

1 心肌缺血再灌注损伤概述

缺血性心脏病发病率和死亡率高, 是全世界患者的主要死亡原因。目前, 药物溶栓、介入、冠状动脉旁路移植术等血管再通和心脏辅助技术是治疗缺血性心脏病的有效手段, 再通技术使缺血区域动脉血流重新恢复的同时也使心肌组织面临“二次打击”, 表现为心肌细胞坏死、组织结构紊乱和器官功能损害进一步加重, 即心肌缺血再灌注 (myocardial ischemia reperfusion, MI/R)^[1] 损伤。MI/R 损伤是缺血性心脏病临床治疗效果不佳的主要原因之一, 氧自由基释放, 细胞内钙超载, 心肌能量代谢障碍, 中性粒细胞浸润, 血管内皮损伤, 细胞凋亡均参与了 MI/R 损伤, 最终表现为毛细血管阻塞, 心肌有效再灌注血流不足、心肌电活动紊乱和心功能不全等^[2-3]。肥胖、糖尿病和代谢综合征不仅是心血管疾病的高危因素, 而且降低心肌对缺血再灌注的耐受性, 脂肪因子失衡在其中起着关键作用^[4]。尽管目前已有部分报道证实心脏缺血预处理、后处理, 靶向药物干预和四肢等远端缺血预适应可减轻 MI/R 损伤, 但临床上尚没有成熟、有效的干预手段可以减少 MI/R 损伤^[5]。

2 脂肪因子与心血管疾病的研究现状概述

脂肪组织不仅具有能量储存功能, 而且可以分

泌大量影响能量代谢、血管炎性反应和免疫的活性因子, 新近的观点指出脂肪可能是人体内最大的内分泌器官。脂肪因子由白色脂肪表达分泌, 在功能及结构上与细胞因子高度相似^[6]。脂肪因子既包括脂肪细胞分泌的细胞因子 [如脂联素 (adiponectin, APN)], 也包括脂肪间质细胞 (如巨噬细胞) 分泌的细胞因子 [如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)]。腹部、臀部和四肢等处的脂肪远离心脏和血管, 分泌的脂肪因子构成了外周脂肪因子的主要来源。外周脂肪因子通过内分泌的方式作用于心血管系统。血管或心脏周围脂肪组织分泌的脂肪因子主要通过旁分泌影响心脏或血管^[7]。生理情况下, 脂肪组织通过脂肪因子参与维持正常心血管功能。但在肥胖、糖尿病、心肌梗死和心衰等病理条件下, 脂肪组织发生表型转换, 脂肪因子分泌谱会发生“质”和“量”的变化。目前已知的脂肪因子种类繁多, 功能复杂, 并且广泛参与心肌缺血的病理进程。瘦素、APN、补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 (C1q tumor necrosis factor related protein, CTRP) 家族、分泌型卷曲相关蛋白 (secreted frizzled-related protein, Sfrp) 等脂肪因子已被证实具有抗炎抗氧化和心脏保护作用。而脂肪组织中的单核巨噬细胞分泌的抵抗素则促炎、促氧化, 加重动脉硬化和 MI/R 损伤。另外几个新近发现的脂肪因子 (如内脂素) 与 MI/R 损伤有关, 但其机制目前尚不完全明确。而且脂肪因子在缺血性心脏病中的作用也依赖个体肥胖程度的不同有所变化, 即出现“肥胖悖论” (肥胖患者发生心血管疾病时死亡率反而降低)^[8]。因此, 明确发生心肌损伤时各脂肪因子的动态变化以及各脂肪因子对损伤心肌的作用及机制, 为临床寻找缺血性心脏病的关键预警、预后分子及干预靶点提供新的思路和

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81600295, 81600356, 81570231)

作者单位: 712000 咸阳市, 陕西中医药大学第二临床医学院 (朱丽雯, 罗文平); 710032 西安市, 空军军医大学第一附属医院心血管外科 (谭延振, 张 冰, 冯 攀, 马继鹏), 老年病科 (张正斌), 心血管内科 (文 亮)

通讯作者: 罗文平, Email: 18717295093@163.com

途径。

3 脂肪因子与 MI/R 损伤

3.1 瘦素 瘦素是第一个被证实的脂肪因子,由 ob 基因编码,主要由脂肪组织分泌,瘦素受体(Ob-R)有 6 种剪接变体(a 至 f),其中 Ob-Rb 主要介导瘦素的生物学功能。循环中瘦素以内分泌的方式参与调节机体能量平衡、食欲控制、动脉硬化、血压调节等^[9]。心脏和血管也能分泌瘦素,以自分泌或旁分泌的方式参与调节心血管功能^[10]。冠心病和慢性心衰患者瘦素水平明显增高,且血清瘦素水平和心血管疾病危险因素呈正相关^[11],而且血清瘦素水平是糖尿病患者发生缺血性心脏病的独立危险因素^[12]。一项最新的临床研究表明瘦素与冠心病的相关性还依赖体重指数^[13]。当 MI/R 时,患者体内瘦素水平也会发生变化。有临床研究表明选择性冠状动脉旁路移植术后的患者血清瘦素水平较术前显著增加^[14]。而存在糖尿病等基础疾病会钝化缺血性心脏病患者瘦素的适应性分泌^[15]。研究显示瘦素通过多种机制抗 MI/R 损伤。瘦素通过抑制线粒体膜电位下降和减少线粒体细胞色素 C 的释放量抑制心肌细胞凋亡^[16]。生存信号磷脂酰肌醇-3 激酶-丝氨酸/苏氨酸激酶(PI3K-Akt)、细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)和 Janus 激酶信号传导及转录激活因子(JAK/STAT3)信号通路参与瘦素介导的心肌保护作用^[17]。通过观察 Ob-Rb 心肌特异性敲除的小鼠在急性心梗后各生存信号的变化,发现 STAT3、PI3K 和 Akt 通路明显被抑制,心脏糖脂代谢和线粒体功能受损,激活 STAT3 信号通路后,心肌受损的代谢功能恢复,心脏结构和功能显著改善^[18]。另外,瘦素也可能参与增强长寿小鼠心脏对 MI/R 的耐受能力。研究发现较同源野生系小鼠, α MUPA 转基因小鼠系(长寿小鼠模型)体内瘦素水平明显增高,其心脏更耐受 MI/R,表现为术后梗死面积减少和心脏收缩功能明显改善,而使用瘦素中和抗体或抑制瘦素通路后, α MUPA 小鼠心脏 Akt 和 STAT 磷酸化水平显著降低,耐受 MI/R 作用消失^[19]。提示内源性瘦素可能参与增加长寿小鼠对 MI/R 的耐受性。除了直接的心肌保护外,瘦素还能减轻动脉硬化。有研究表明外源性给予重组瘦素能增加低密度脂蛋白受体敲除小鼠体内的 APN 水平,降低动脉粥样硬化病灶面积^[20]。另外也有研究者发现瘦素会加重心肌细胞损伤,小鼠心脏 MI/R 之后,心肌瘦素的表达水平上调。且局部高表达的瘦素激活 Smad2 通路,同时下调 STAT3 通路损害心

脏射血功能,促进心脏重构^[10]。

3.2 APN APN 是由脂肪细胞分泌的激素样蛋白,广泛参与葡萄糖和脂质代谢,具有胰岛素敏感性,可以控制疾病早期的炎症反应,与瘦素不同,APN 在缺血性心脏病及 MI/R 中的保护作用较为确切。一些临床观察结果表明血浆 APN 的浓度在 2 型糖尿病患者体内显著减少,与冠状动脉疾病的风险呈负相关,增加患者体内的 APN 水平可以保护心肌免受缺血的损伤^[21]。研究证明 APN 可以通过钙网蛋白(calreticulin, CRT)介导的抗凋亡和抗氧化途径发挥心肌保护作用^[22]。低 APN 血症会抑制自噬,从而导致糖尿病患者 MI/R 损伤,APN 受体激动剂可以恢复蛋白激酶介导的自噬体形成和抗氧化介导的自噬体清除^[23]。MI/R 时,APN 敲除小鼠心肌钙/钙调依赖性蛋白激酶 II-胞浆受磷蛋白(CaMKII-PLB)磷酸化水平和 SR Ca^{2+} -ATPase 酶(SERCA2)活性降低,而外源性球型或全长 APN 能激活 CaMKII-PLB/SERCA2 通路发挥抗 MI/R 损伤的作用^[24]。另外,还有研究指出 APN 不仅由脂肪细胞分泌,心肌细胞也可以合成和分泌 APN,这些由心肌细胞产生的 APN 可能通过旁分泌或者自分泌的方式发挥心肌保护的作用。CP-3(CD36 的八肽受体)预处理能上调心肌 APN 表达水平,APN 以旁分泌和内分泌作用减少 MI/R 后活性氧的生成,抑制心肌细胞凋亡^[25]。另外,APN 还参与介导心肌缺血预处理对心肌损伤的保护。缺血预处理后,心脏 APN 表达上调,用 siRNA 特异性敲低心脏 APN 后,蛋白激酶被抑制,缺血预处理对心肌梗死的保护作用减弱^[26]。另外,1 型糖尿病也会抑制心脏 APN 信号通路,即 AdipoR/Caveolin-3/STAT3 轴,降低缺血后处理对大鼠心脏的保护作用^[27]。

3.3 抵抗素 抵抗素是近年来新发现的脂肪因子,已被证实与糖脂代谢和炎症性疾病密切相关,血清抵抗素水平在肥胖、溃疡性结肠炎等慢性炎症性疾病患者中明显升高^[28]。临床研究证实抵抗素与不良心血管事件发生发展密切相关,而且主要机制可能与炎症相关。一项最近的临床研究纳入 1 913 名患有动脉粥样硬化性心血管疾病的多族裔受试者,在平均随访 7.2 年后发现血清抵抗素水平越高,心衰、冠心病等心血管不良事件发生率也越高^[29]。另外通过测量 130 例稳定性冠心病患者血清抵抗素水平,通过 Cox 回归分析后发现血清抵抗素水平越高,患者全因病死率和心衰及其心血管事件风险也越高^[30]。综上,抵抗素不仅与不良心血管疾病的发生有关,而且和心血管疾病的严重程度相关。缺血心

肌再灌注后,短时间内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的爆发引发的氧化损伤是缺血再灌注的主要原因之一。有临床研究指出,MI/R 后,机体抵抗素水平与体内氧化应激水平和心肌损伤程度正相关。在经历冠状动脉旁路移植术后,患者血清抵抗素水平明显升高,并且与氧化应激标记物(髓过氧化物酶、8-异前列腺素)和心肌损伤程度(肌钙蛋白 T)呈正相关^[14]。冠状动脉内皮细胞氧化损伤和能量代谢障碍是 MI/R 后微血管灌注不足的主要原因之一。抵抗素处理后可损害人冠状动脉内皮细胞胰岛素代谢通路、增加细胞氧化应激、抑制一氧化氮合成。另外抵抗素也可直接作用于心肌细胞,人源性抵抗素处理可促进心肌细胞肥大、抑制心肌细胞收缩、诱导胰岛素抵抗、增加心肌 TNF- α 分泌^[31]。尽管如此,抵抗素在 MI/R 中的作用仍然存在争议。有研究报道了不同结果,抵抗素可以通过激活 PI3K/Akt 和蛋白激酶 C 信号通路保护心肌细胞,同时还可以在平滑肌细胞中激活 Akt 信号通路,最终通过抑制心肌细胞凋亡,减小梗死面积,从而在 MI/R 中发挥心脏保护作用^[32]。而且也有研究指出抵抗素可能在增强 MI/R 损伤非药物治疗中发挥新的功能。MI/R 小鼠尾静脉注入抵抗素预处理的脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells, ADSCs)后,较溶媒预处理的 ADSCs 组,小鼠左心室射血分数明显改善,MI/R 诱导的心肌纤维化、心肌细胞凋亡明显降低,而梗死周边区域血管生成明显增加,进一步的研究证实抵抗素通过激活 ERK1/2-MMP-9 信号通路促进 ADSCs 在缺血微环境中的增殖和迁移,进而增强 ADSCs 对 MI/R 的疗效^[33]。

3.4 CTRPs CTRPs 家族是 APN 同源异构分子家族,一共有 15 个成员,其结构高度保守,具有调节糖脂代谢、抗炎、抗凋亡和促进血管生成等重要作用^[34]。目前的研究已经明确 CTRP3 和 CTRP9 与心血管疾病有着密切的联系。临床研究发现缺血性心脏病时,患者血浆 CTRP3 水平显著下降。研究证明心肌梗死降低了脂肪组织 CTRP3 表达水平,同时减少循环系统中 CTRP3 量。进一步的机制研究证实 CTRP3 通过激活 Akt 减少心肌细胞凋亡,抑制心肌间质纤维化,增加心肌缺血后血管再生,从而发挥心肌保护作用^[35]。CTRP9 是新发现的脂肪因子,蛋白水解酶裂解后释放出的球状区域是其在循环中存在的主要形式。CTRP9 可与脂联素受体 1(AdipoR1)和神经-钙黏蛋白结合,激活多种信号传导发挥生物学作用。CTRP9 主要调节心肌细胞和内皮细胞

的功能发挥保护心血管系统的作用,研究表明 MI/R 后,过表达 CTRP9 可以减少心肌梗死面积并且减轻低氧诱导的心肌细胞凋亡^[36]。同时 CTRP9 通过调节 CRT,激活 PKA-CREB 通路,抑制心肌细胞凋亡,抗 MI/R 引起的心肌损伤^[37]。

3.5 内脂素 内脂素,又名烟酰胺磷酸核糖转移酶。细胞外内脂素主要由脂肪细胞分泌,是脂肪因子的新成员,具有调节氧化应激反应,细胞凋亡和炎症等多种功能,广泛参与调节肥胖,糖尿病,动脉粥样硬化和心血管疾病等多种病理进程^[38]。有研究表明内脂素是冠心病的独立危险因素,且与冠脉狭窄程度成正相关^[39]。通过检测 100 例急性心肌梗死经皮冠状动脉介入术后患者血清内脂素水平,经 Spearman 相关分析显示,内脂素水平与心肌肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶、C 反应蛋白、低密度脂蛋白胆固醇呈正相关,表明内脂素与 MI/R 心肌损伤的严重程度正相关^[40]。机制研究认为内脂素参与 MI/R 时的心肌保护。内脂素活性被抑制引起心肌细胞烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)合成不足和 ATP 浓度降低是心肌缺血、MI/R 和压力超负荷等病理条件下心肌损伤的关键机制。外源性给予内脂素后可通过上调心脑等靶器官 NAD 的表达,提高能量代谢和氧化还原的生物合成,改善心脑等重要器官对缺血损伤的耐受性^[38,41]。内脂素还可以激活 PI3K-Akt/MEK1/2-Erk1/2 MAPK 等促生存蛋白激酶,降低细胞线粒体通透性,减少细胞色素 C 的释放,进而抑制 MI/R 引起的心肌细胞、血管内皮细胞凋亡^[42]。另外,内脂素也参与缺血预处理介导的心肌保护,缺血预处理能刺激心肌组织内脂素表达上调,进而增加细胞自噬流、促进自噬体溶酶体融合,加速溶酶体降解,从而增加心肌的缺血耐受^[43]。总体而言,内脂素的保护作用虽然较为明确,但机制尚不完全清楚。

3.6 趋化素 趋化素的经典作用是趋化炎性细胞、调节脂肪细胞分化^[44]。近年来大量的研究证实白色脂肪组织及心脏血管周围的脂肪细胞表达分泌高浓度的趋化素及趋化素受体 ChemR23,表明趋化素也是一种脂肪因子。有研究表明在冠状动脉粥样硬化病变区域的泡沫细胞,血管平滑肌细胞及周围的脂肪组织中都检测到了高水平的趋化素^[45],且局部产生的趋化素通过介导细胞间黏附分子-1 和 E-选择素相互作用趋化炎性细胞,增加金属蛋白酶含量、促进脂肪细胞分化,加重血管炎症和冠脉硬化^[46]。另外,动脉中膜和内皮层中均表达趋化素受体 ChemR23,血管旁脂肪分泌的趋化素,通过旁分泌激

活 ChemR23 抑制一氧化氮合酶生成,引起血管收缩,而且肥胖大鼠来源的中小动脉收缩更为剧烈,表明内源性趋化素可能是血管收缩因子^[47]。研究发现心外膜脂肪组织中也高表达分泌趋化素,较循环中的趋化素而言,心外膜脂肪中的趋化素能更为特异地反映冠脉狭窄和心肌损伤的严重程度^[48]。最近一项研究也证实,炎性刺激能上调心肌细胞趋化素的表达,趋化素处理可通过抑制 Akt 磷酸化、增加 caspase-9 的裂解,直接诱导心肌细胞凋亡^[49]。综上,趋化素可能参与 MI/R 的早期炎症反应,抑制趋化素有望促进 MI/R 早期的心肌修复^[50-51]。

3.7 Sfrp Sfrp 是较新发现的蛋白家族,Sfrp 家族由五个成员组成(Sfrp1、Sfrp2、Sfrp3、Sfrp4、Sfrp5),主要表达于脂肪细胞,Sfrp1、Sfrp2 和 Sfrp5 因它们的序列相似而被归类为 Sfrp1 子家族,其中 Sfrp5 和 Sfrp1 与心血管疾病关系密切^[52]。Sfrp5 在白色脂肪组织中表达水平较高,实验表明与野生型小鼠相比,Sfrp5 基因敲除小鼠 MI/R 后心肌损伤程度更为严重,表现为心肌梗死面积更大,心肌细胞凋亡增加,心脏功能减弱。而外源性给予 Sfrp5,可通过激活 Wnt5a/JNK 信号通路减轻 MI/R 后炎症反应,发挥心肌保护作用,证实 Sfrp 5 可能是具有抗炎作用的心肌保护因子^[53]。另有研究表明 Sfrp1 也是一种抗炎脂肪因子,体外研究证实 Sfrp1 可以阻断中性粒细胞的激活和炎性因子的释放。通过移植高表达 Sfrp1 的骨髓单核细胞到心梗区域,发现缺血局部中性粒细胞的聚集和炎性因子的含量明显降低,梗死面积减小^[54]。另外,Sfrp1 对心肌细胞也有直接的保护作用。Sfrp1 可以通过抑制 Wnt 信号传导增加细胞活力、减少缺氧复氧引起的心肌细胞凋亡^[55]。值得注意的是,Sfrp1 的作用可能也与其所处位置有关,心肌毒性药物多柔比星减小心肌细胞胞内 Sfrp1 含量,而增加 Sfrp1 分泌。乳鼠心肌细胞胞内的 Sfrp1 通过与多聚 ADP 核糖聚合酶-1 相互作用可保护细胞不受多柔比星损害,而胞外分泌的 Sfrp1 加重多柔比星诱导的心肌损害,表明 Sfrp1 可能具有多重作用,且具有位置依赖性^[56]。尽管目前尚没有 MI/R 等刺激条件对心肌细胞 Sfrp1 定位影响及胞内胞外 Sfrp1 是否在心肌缺血或 MI/R 中作用不同的相关报道,但上述结果可能会为进一步的研究提供新的思路。

3.7 TNF- α TNF- α 主要由炎症细胞产生,发挥促炎作用。TNF- α 也可由脂肪细胞产生,因此被认为是非特异的脂肪因子,TNF- α 与心血管疾病密切相关^[57]。TNF- α 在 MI/R 损伤过程中的经典作用是

通过与肿瘤坏死因子受体 1 (TNF-receptor 1, TNFR1) 结合引发炎症反应,引起血管内皮细胞和血管平滑肌细胞的功能紊乱和心肌炎性损伤^[58]。最近的一项研究发现 Notch1 信号通路受损可能是介导 TNF- α 加重 MI/R 心肌损伤的新通路。给予 TNF- α 拮抗剂依那西普能激活 Notch1 信号改善 MI/R 后心脏收缩功能、减少心肌细胞凋亡,扩大梗死面积。利用 siRNA 特异性敲除心肌 notch1 通路后,心肌超氧化物、过氧亚硝酸盐生成明显增加,同时依那西普对心肌的保护作用明显减弱,证实 TNF- α 抑制剂可能通过 Notch1 介导的氧化/硝化抑制来预防 MI/R 损伤^[59]。TNF- α 还对其他脂肪因子有调节作用。有研究报道创伤后(创伤后 3 天),TNF- α 诱导机体 APN 下调,进而增加 MI/R 后心肌超氧化物和一氧化氮的产生以及过氧亚硝酸盐的形成,最终表现为心肌对 MI/R 的敏感性增加,给予依那西普后可诱导增加血浆 APN 水平,抑制创伤后氧化/硝化应激和心肌对 MI/R 的敏感性^[60]。上述作用主要由过量的 TNF- α 与 TNFR1 结合激活下游通路介导的,另外心脏也被检测表达 TNFR2, TNFR2 的激活对心脏具有保护作用,是多种心肌保护策略的关键机制。慢性持续缺氧可以促进心脏对缺血的耐受,机制研究证实慢性持续缺氧维持心脏较低浓度的 TNF- α ,同时增加 TNFR2 在心肌的表达,低浓度的 TNF- α 能较为特异地结合 TNFR2,上调锰超氧化物歧化酶等保护性氧化还原信号,减少 MI/R 后心脏的梗死面积^[61]。

3.9 IL-6 IL-6 是由一系列细胞产生的多功能细胞因子,在心脏血管周围的脂肪细胞在病理刺激下也分泌 IL-6,IL-6 通过与 IL-6 受体(IL-6R)结合激活靶细胞,募集由 gp130 蛋白形成的二聚体,启动下游信号通路,参与机体炎症反应和组织损伤^[62]。IL-6 导致动脉粥样硬化斑块不稳定,参与 MI/R 心肌损伤,并且与冠心病患者的心肌损伤程度和高死亡率相关^[63]。临床实验使用 IL-6 单抗观察 MI 或 MI/R 患者体内炎症水平和心肌损伤程度的变化。给予抗托珠单抗(IL-6 受体拮抗剂)可以显著降低非 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者经皮冠状动脉介入术后机体 C 反应蛋白和心肌损伤标记物肌钙蛋白 T 水平,表明抑制 IL-6 有利于通过减轻炎症水平产生 MI/R 后的心肌保护^[64]。另一项临床研究也发现抑制 IL-6R 也可以显著降低 NSTEMI 患者外周血中补体 C5a 受体 1 和 C5a 受体 2 的表达,且两者均与肌钙蛋白 T 水平降低正相关。另外,可溶性 IL-6R 水

平也被证实与急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后心肌再灌注量减少有关^[65]。机制方面, IL-6 是炎症与心血管疾病之间的经典“桥梁分子”, 几个最近的报道揭示了 IL-6 在 MI/R 中的新通路。在大鼠中, 心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 会增加大鼠神经生长因子前体 (nerve growth factor precursor, proNGF) 的释放, 而且引起下丘脑和心肌细胞凋亡, 中和 IL-6 后通过降低 proNGF, 减少 CPB 诱导的心脏自主神经功能, 并且可以减少心肌细胞凋亡^[66]。针对已经取得的基础和临床研究结果, 也有研究在探索针对 MI/R 时更加靶向的给药途径, 如纳米颗粒等, 并取得了一定的进展^[67]。

总之, 脂肪因子在心血管疾病中发挥着重要的作用, 随着研究的深入, 脂肪因子家族成员越来越多, 其中炎症性脂肪因子, 如 IL-6、趋化素、TNF- α 和抵抗素等促进 MI/R 损伤, 介导肥胖、胰岛素抵抗等基础疾病与心肌损伤。而瘦素、APN、CTRP_s、内脂素、Sfrp 家族等可能增加心脏对病理刺激的耐受, 维持脂肪因子的动态可能是缺血性心脏病和 MI/R 损伤的关键问题, 期待未来有更多的具有临床潜力的脂肪因子被发现, 为心血管疾病的防治提供新的靶点。

参考文献:

- [1] Panagiotou A, Trendelenburg M, Osthoff M. The lectin pathway of complement in myocardial ischemia/reperfusion injury—review of its significance and the potential impact of therapeutic interference by c1 esterase inhibitor [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1151.
- [2] Frank A, Bonney M, Bonney S, *et al*. Myocardial ischemia reperfusion injury: from basic science to clinical bedside [J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 16(3): 123–132.
- [3] 熊红燕, 杨阳, 李珊, 等. 缺血预处理对糖尿病心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究进展 [J]. *中国体外循环杂志*, 2012, 10(3): 185–188.
- [4] Lejay A, Fang F, John R, *et al*. Ischemia reperfusion injury, ischemic conditioning and diabetes mellitus [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 91: 11–22.
- [5] Ferdinandy P, Hausenloy DJ, Heusch G, *et al*. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, post-conditioning, and remote conditioning [J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(4): 1142–1174.
- [6] Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, *et al*. Adipokines in inflammation and metabolic disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 85–97.
- [7] Woodward L, Akoumianakis I, Antoniadis C. Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(22): 4007–4020.
- [8] Wolk R, Bertolet M, Singh P, *et al*. Prognostic value of adipokines in predicting cardiovascular outcome: explaining the obesity paradox [J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91(7): 858–866.
- [9] Kusminski CM, Bickel PE, Scherer PE. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(9): 639–660.
- [10] Kain D, Simon AJ, Greenberg A, *et al*. Cardiac leptin overexpression in the context of acute MI and reperfusion potentiates myocardial remodeling and left ventricular dysfunction [J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0203902.
- [11] Shanker J, Rao VS, Ravindran V, *et al*. Relationship of adiponectin and leptin to coronary artery disease, classical cardiovascular risk factors and atherothrombotic biomarkers in the IARS cohort [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108(4): 769–780.
- [12] Vavrukh C, Lanne T, Fredrikson M, *et al*. Serum leptin levels are independently related to the incidence of ischemic heart disease in a prospective study of patients with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 62.
- [13] Chai SB, Sun F, Nie XL, *et al*. Leptin and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(1): 3–10.
- [14] Laurikka A, Vuolteenaho K, Toikkanen V, *et al*. Adipocytokine resistin correlates with oxidative stress and myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 46(4): 729–736.
- [15] Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(7): 1176–1188.
- [16] Shin EJ, Schram K, Zheng XL, *et al*. Leptin attenuates hypoxia/reoxygenation-induced activation of the intrinsic pathway of apoptosis in rat H9c2 cells [J]. *J Cell Physiol*, 2009, 221(2): 490–497.
- [17] Molica F, Morel S, Kwak BR, *et al*. Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(3): 553–566.
- [18] Witham W, Yester K, O'donnell CP, *et al*. Restoration of glucose metabolism in leptin-resistant mouse hearts after acute myocardial infarction through the activation of survival kinase pathways [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(1): 91–100.
- [19] Levy E, Kornowski R, Gavrieli R, *et al*. Long-lived α MUPA mice show attenuation of cardiac aging and leptin-dependent cardioprotection [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144593.
- [20] Hoffmann A, Ebert T, Kloting N, *et al*. Leptin dose-dependently decreases atherosclerosis by attenuation of hypercholesterolemia and induction of adiponectin [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(1): 113–120.
- [21] Zhou Y, Wei Y, Wang L, *et al*. Decreased adiponectin and increased inflammation expression in epicardial adipose tissue in coronary artery disease [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 2.
- [22] Sun Y, Zhao D, Yang Y, *et al*. Adiponectin exerts cardioprotection against ischemia/reperfusion injury partially via calreticulin mediated anti-apoptotic and anti-oxidative actions [J]. *Apopto-*

- sis, 2017, 22(1): 108–117.
- [23] Wang Y, Liang B, Lau WB, *et al.* Restoring diabetes-induced autophagic flux arrest in ischemic/reperfused heart by ADIPOR (adiponectin receptor) activation involves both AMPK-dependent and AMPK-independent signaling [J]. *Autophagy*, 2017, 13(11): 1855–1869.
- [24] Yan W, Zhang F, Zhang R, *et al.* Adiponectin regulates SR Ca (2+) cycling following ischemia/reperfusion via sphingosine 1-phosphate-CaMKII signaling in mice [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 74: 183–192.
- [25] Huynh DN, Bessi VL, Menard L, *et al.* Adiponectin has a pivotal role in the cardioprotective effect of CP-3 (iv), a selective CD36 azapeptide ligand, after transient coronary artery occlusion in mice [J]. *FASEB J*, 2018, 32(2): 807–818.
- [26] Wang H, Wu W, Duan J, *et al.* Cardioprotection of ischemic preconditioning in rats involves upregulating adiponectin [J]. *J Mol Endocrinol*, 2017, 58(4): 155–165.
- [27] Li H, Yao W, Liu Z, *et al.* Hyperglycemia abrogates ischemic postconditioning cardioprotection by impairing adipoR1/caveolin-3/STAT3 signaling in diabetic rats [J]. *Diabetes*, 2016, 65(4): 942–955.
- [28] 袁倩倩, 韩加. 抵抗素与氧化应激在代谢综合征发病机制中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2013, 19(4): 597–599.
- [29] Muse ED, Feldman DI, Blaha MJ, *et al.* The association of resistin with cardiovascular disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1): 101–108.
- [30] 左红, 魏亚静, 侯文兵, 等. 抵抗素与稳定性冠心病病死率的相关性研究 [J]. *西南国防医药*, 2018, 28(6): 563–565.
- [31] Park HK, Ahima RS. Resistin in rodents and humans [J]. *Diabetes Metab J*, 2013, 37(6): 404–414.
- [32] Chemaly ER, Hadri L, Zhang S, *et al.* Long-term in vivo resistin overexpression induces myocardial dysfunction and remodeling in rats [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(2): 144–155.
- [33] He Y, Guo Y, Xia Y, *et al.* Resistin promotes cardiac homing of mesenchymal stem cells and functional recovery after myocardial ischemia/reperfusion via the ERK1/2-MMP-9 pathway [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(1): H233–H244.
- [34] Seldin MM, Tan SY, Wong GW. Metabolic function of the CTRP family of hormones [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2014, 15(2): 111–123.
- [35] Yi W, Sun Y, Yuan Y, *et al.* C1q/tumor necrosis factor-related protein-3, a newly identified adipokine, is a novel antiapoptotic, proangiogenic, and cardioprotective molecule in the ischemic mouse heart [J]. *Circulation*, 2012, 125(25): 3159–3169.
- [36] Kambara T, Ohashi K, Shibata R, *et al.* CTRP9 protein protects against myocardial injury following ischemia-reperfusion through AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(23): 18965–18973.
- [37] Zhao D, Feng P, Sun Y, *et al.* Cardiac-derived CTRP9 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via calreticulin-dependent inhibition of apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 723.
- [38] Carbone F, Liberale L, Bonaventura A, *et al.* Regulation and function of extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin [J]. *Compr Physiol*, 2017, 7(2): 603–621.
- [39] Saddi-Rosa P, Oliveira C, Crispim F, *et al.* Association of circulating levels of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT/Visfatin) and of a frequent polymorphism in the promoter of the NAMPT gene with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic subjects [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 119.
- [40] 陈艳华. 脂联素合内脂素对急性心肌梗死 PCI 术后心力衰竭的意义 [J]. *实用中西医结合临床*, 2018, 18(4): 112–113.
- [41] Smith CC, Yellon DM. Adipocytokines, cardiovascular pathophysiology and myocardial protection [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 129(2): 206–219.
- [42] Garten A, Schuster S, Penke M, *et al.* Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(9): 535–546.
- [43] Hsu CP, Yamamoto T, Oka S, *et al.* The function of nicotinamide phosphoribosyltransferase in the heart [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2014, 23: 64–68.
- [44] Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, *et al.* Increased levels of chemerin and its receptor, chemokine-like receptor-1, in obesity are related to inflammation; tumor necrosis factor- α stimulates mRNA levels of chemerin in visceral adipocytes from obese patients [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2013, 9(2): 306–314.
- [45] Kostopoulos CG, Spiroglou SG, Varakis JN, *et al.* Chemerin and CMKLR1 expression in human arteries and periaortic fat: a possible role for local chemerin in atherosclerosis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 56.
- [46] Landgraf K, Friebe D, Ullrich T, *et al.* Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): E556–E564.
- [47] Watts SW, Dorrance AM, Penfold ME, *et al.* Chemerin connects fat to arterial contraction [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(6): 1320–1328.
- [48] Gao X, Mi S, Zhang F, *et al.* Association of chemerin mRNA expression in human epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 87.
- [49] Rodriguez-Penas D, Feijoo-Bandin S, Garcia-Rua V, *et al.* The adipokine chemerin induces apoptosis in cardiomyocytes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(1): 176–192.
- [50] Limbourg FP. A quick fix? Short-term CXC-chemokine receptor 4 inhibition redistributes proangiogenic bone marrow cells to ischemic myocardium in an endothelial nitric oxide synthase--dependent fashion [J]. *Circulation*, 2013, 127(1): 13–15.
- [51] Jujo K, Li M, Sekiguchi H, *et al.* CXC-chemokine receptor 4 antagonist AMD3100 promotes cardiac functional recovery after ischemia/reperfusion injury via endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism [J]. *Circulation*, 2013, 127(1): 63–73.
- [52] Wang CP, Yu TH, Wu CC, *et al.* Circulating secreted frizzled-related protein 5 and chronic kidney disease in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Cytokine*, 2018, 110: 367–373.
- [53] Nakamura K, Sano S, Fuster JJ, *et al.* Secreted frizzled-related

- protein 5 diminishes cardiac inflammation and protects the heart from ischemia/reperfusion injury [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(6): 2566–2575.
- [54] Barandon L, Casassus F, Leroux L, *et al*. Secreted frizzled-related protein-1 improves postinfarction scar formation through a modulation of inflammatory response [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): e80–e87.
- [55] Tao J, Abudoukelimu M, Ma YT, *et al*. Secreted frizzled related protein 1 protects H9C2 cells from hypoxia/re-oxygenation injury by blocking the wnt signaling pathway [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15: 72.
- [56] Hu Y, Guo Z, Lu J, *et al*. sFRP1 has a biphasic effect on doxorubicin-induced cardiotoxicity in a cellular location-dependent manner in NRCMs and rats [J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(2): 533–546.
- [57] Josephs SF, Ichim TE, Prince SM, *et al*. Unleashing endogenous TNF- α as a cancer immunotherapeutic [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 242.
- [58] Kleinbongard P, Heusch G, Schulz R. TNF α in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 127(3): 295–314.
- [59] Pei H, Song X, Peng C, *et al*. TNF- α inhibitor protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via notch1-mediated suppression of oxidative/nitrative stress [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 82: 114–121.
- [60] Liu S, Yin T, Wei X, *et al*. Downregulation of adiponectin induced by tumor necrosis factor α is involved in the aggravation of posttraumatic myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(8): 1935–1943.
- [61] Chytilova A, Borchert GH, Mandikova - Alanova P, *et al*. Tumour necrosis factor- α contributes to improved cardiac ischemic tolerance in rats adapted to chronic continuous hypoxia [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2015, 214(1): 97–108.
- [62] Lokau J, Agthe M, Flynn CM, *et al*. Proteolytic control of interleukin-11 and interleukin-6 biology [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864(11 Pt B): 2105–2117.
- [63] Zamani P, Schwartz GG, Olsson AG, *et al*. Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(1): e003103.
- [64] Kleaveland O, Kunszt G, Bratlie M, *et al*. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponinT release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(30): 2406–2413.
- [65] Groot HE, Hartman MH, Gu YL, *et al*. Soluble interleukin 6 receptor levels are associated with reduced myocardial reperfusion after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction [J]. *Cytokine*, 2015, 73(2): 207–212.
- [66] Cheng C, Xu JM, Yu T. Neutralizing IL-6 reduces heart injury by decreasing nerve growth factor precursor in the heart and hypothalamus during rat cardiopulmonary bypass [J]. *Life Sci*, 2017, 178: 61–69.
- [67] Solhjoui Z, Uehara M, Bahmani B, *et al*. Novel application of localized nanodelivery of anti-interleukin-6 protects organ transplant from ischemia-reperfusion injuries [J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(9): 2326–2337.

(收稿日期:2018-11-08)

(修订日期:2019-01-02)

(上接第 377 页)

- [20] Mishra P, Jadhav RB, Mohapatra CK, *et al*. Comparison of del Nido cardioplegia and st. thomas hospital solution—two types of cardioplegia in adult cardiac surgery [J]. *Kardiochir Torakochir Pol*, 2016, 13(4): 295–299.
- [21] Smigla G, Jaquiss R, Walczak R, *et al*. Assessing the safety of del Nido cardioplegia solution in adult congenital cases [J]. *Perfusion*, 2014, 29(6): 554–558.
- [22] Ota T, Yerebakan H, Neely RC, *et al*. Short-term outcomes in adult cardiac surgery in the use of del Nido cardioplegia solution [J]. *Perfusion*, 2016, 31(1): 27–33.
- [23] 张开天,曹勇,刘超,等. del Nido 心脏停搏液在成人瓣膜置换术中的应用和疗效分析 [J]. *中国体外循环杂志*, 2018, 16(4): 200–205.
- [24] 陈波,曹勇,洗明海,等. 改良 del Nido 停搏液与改良 St. Thomas 停搏液在成人联合瓣膜置换术中的心肌保护效果分析 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2018, 25(1): 58–62.
- [25] 吕晓钗,叶建熙,刘燕. del Nido 心肌保护液在成人心脏瓣膜手术中应用的病例对照研究 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2018, 25(9): 781–785.
- [26] Vistarini N, Laliberte E, Beauchamp P, *et al*. del Nido cardioplegia in the setting of minimally invasive aortic valve surgery [J]. *Perfusion*, 2017, 32(2): 112–117.
- [27] Guajardo Salinas GE, Nutt R, Rodriguez-Araujo G. del Nido cardioplegia in low risk adults undergoing first time coronary artery bypass surgery [J]. *Perfusion*, 2017, 32(1): 68–73.
- [28] Timek T, Willekes C, Hulme O, *et al*. Propensity matched analysis of del Nido cardioplegia in adult coronary artery bypass grafting: initial experience with 100 consecutive patients [J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(6): 2237–2241.
- [29] Sorabella RA, Akashi H, Yerebakan H, *et al*. Myocardial protection using del Nido cardioplegia solution in adult reoperative aortic valve surgery [J]. *J Card Surg*, 2014, 29(4): 445–449.
- [30] Hamad R, Nguyen A, Laliberte E, *et al*. Comparison of del Nido cardioplegia with blood cardioplegia in adult combined surgery [J]. *Innovations (Phila)*, 2017, 12(5): 356–362.

(收稿日期:2018-12-03)

(修订日期:2018-12-10)