**不同体外循环策略对小儿心脏手术后肾损伤的影响**

翻译：聂燕华 中科大附属第一医院

审校：沈佳 上海儿童医学中心

## 【摘要】

背景：比较两种不同体外循环(CPB)策略下，新生儿和婴儿在心脏手术术后急性肾损伤(AKI)的发生率和严重程度。

方法：在2017年6月至2018年6月期间，有151名接受心脏手术的婴幼儿在两个中心被纳入研究，其中一个中心使用常规CPB管理策略(流量2.4L/min/m2,术中降温，维持红细胞压积>25%(中心1，n=91)，另一种采用较高的体外循环流量(175-200mL/kg/min)和较高的红细胞压积>32%(中心2，n=60)。主要终点事件是出现术后急性肾损伤（AKIN标准）及AKI相关危险因素。

结果：两中心患儿的术前情况和手术复杂性相匹配。术后早期AKI的总发病率为10.6%（16/151)，中心1为15.4%(14/91)，中心2为3.3%(2/60）(p=0.02)。比较体外循环时中心1的最低流量为78mL/kg/min，中心2的最低流量118mL/kg/min(p<0.001)，中心1和中心2脱离CPB时最高红细胞压积均值分别为33%和43%(p<0.001)。中心1相较于中心2，PRBC（浓缩红细胞）用量较少，但FFP（新鲜冰冻血浆）较多(p=0.001)。通过多因素分析，CPB时较低的流量(78 vs.96mL/kg/min，p=0.043)和CPB终止前较低的红细胞压积(33%比37%，p=0.007)与AKI有关。

结论：在目前的对比研究中发现，体外循环中较高的流量和较高的红细胞压积可以减少CPB对于肾脏的损伤。

**前言**

CPB可导致全身炎症反应的激活，并可导致多个组织器官的缺血缺氧。CPB期间的生理改变，包括血流灌注减少、温度改变、红细胞压积降低和非搏动灌注均会产生导致器官功能障碍。肾脏对低灌注和缺氧特别敏感，所以心脏手术期间的病理生理改变可能会导致肾功能的损伤。小儿心脏手术后肾功能不全的发生率在30-50%之间，具体情况依旧取决于不同的报告中心以及是否参照同一个肾功能不全的标准。已知与肾功能不全风险增加有关的一些因素包括CPB持续时间、低龄和手术的复杂程度。孟菲斯市乐邦豪尔儿童医院的研究小组最近报告了他们使用非常规高流量CPB策略的经验，低温下不降低灌注流量，并在体外循环期间维持较高的红细胞压积。报告说，在2个月以下的患者中，II期和III期急性肾损伤(AKI)的发病率为2%，其中一半是STAT类别4或5。而传统的体外循环灌注策略，是在降温后适当减少流量，在CPB停止前维持正常的红细胞压积。

本研究旨在探讨不同CPB策略对新生儿和婴儿先天性心脏病修复后肾功能的影响。

**材料和方法**

**设计及实验时间**

这项观察研究是在两个中心设计和进行的。在这两个地点获得机构审查委员会的批准后，患者登记并开始数据收集。参与者从第一次患者登记时起登记一年。记录患者的信息、术前、手术和术后各项检查指标。各机构之间交换原始数据，并建立了一个数据库。

**终点**

主要终点是术后前三天诊断的急性肾损伤(AKIN标准，表1)。

次要终点包括围手术期情况以及并发症的发生，包括胸骨延迟关闭、体外膜氧合(ECMO)的使用、通气时间、重症监护病房(ICU)住院时间。

# **纳入标准**

使用CPB接受心脏手术的新生儿（>3天）和婴儿(<1岁）。为了尽量减少母亲肌酐水平的对于实验数据的影响，小于3天的新生儿不包括在研究范围中。

**体外循环技术（表2）**

**中心1（常规策略）**

对于新生儿和婴儿，CPB预充血浆，后预充红细胞(5至7天龄需过滤PRBCs)和新鲜冰冻血浆(FFP)，以达到预期的红细胞压积25%。对于10公斤或以下的患者，体外循环预充量约为150-175mL；这通常意味着需增加80mL的PRBCs和100mL的FFP，以达到预期所需的红细胞压积目标，未采用改良超滤。

在CPB开始时，灌注流量保持在2.4L/min/m2（相当于150ml/kg/min）。大多数手术都是在鼻咽温度28℃下进行的。在此温度下，流量降低到1.6L/min/m2（相当于100ml/kg/min）或以下。当被患者温度降温至<25℃流量降低至1.0L/min/m2 (相当于60ml/kg/min)。停循环时常规鼻咽温度为18℃。在复温阶段，泵流量增加到2.4L/min/m2并且进行超滤。

采用pH稳态进行体外循环血气策略管理。常规超滤，必要时使用FFP或PRBCs。在CPB停止时维持30%的红细胞压积。未放置腹膜透析导管。

**中心2（高流量-高红细胞压积策略）**

对于新生儿，CPB管路中预充80mL洗涤的PRBCs、30mLFFP和30mL勃脉力A，总预充量为140mL，维持CPB的最低红细胞压积为32%。体外循环开始后，向管路中加入125mg/kg甘露醇；升主动脉开放后，再次加入甘露醇。体重超过2.5Kg的患者，CPB期间流量保持在175ml/kg/min(相当于3.2L/min/m2)，体重<2.5公斤患者，CPB期间流量需>200ml/kg/min。中低温或深低温期间以及在复温期间均保持全流量灌注。深低温停循环时的直肠温度为15℃(13℃左右)。停循环前的降温时间不少于25分钟。当温度降至为15℃，流量降低至50mL/kg/min。在降温过程中，血气管理使用pH稳态管理，而在整个复温过程中使用α稳态管理。所有患者在体外循环期间均常规持续超滤。对于单心室纠治或者深低温停循环患者，CPB结束时，婴儿维持红细胞压积一般为38-42%，而在新生儿红细胞压积需>45%。腹腔导管只放置在有深低温停循环的新生儿中。

这两个中心，均使用泰尔茂Fx氧合器(Didico膜肺用于<4公斤的患者)，在CPB期间净化管线关闭，也没有使用单独的流量计。甲基强的松龙在CPB前8小时给药。

## 结果

共151例患者纳入最终分析，91例来自中心1(常规CPB)，60例来自中心2(高流量高红细胞压积CPB)。AKI共发生16例（10.6%)，其中1号中心14/91例(15.4%），2号中心2/60例(3.3%）。中心1的5例AKI患者术前血清肌酐水平很低。

表3显示了两个中心之间术后AKI的分布和严重程度。中心1的2名复杂手术患者（2/91，3%）需要肾脏替代治疗，并且都需要术后ECMO支持。在这两个中心的患者中，存活下来出院的病人在出院时没有出现肾功能不全的情况。

表4比较了手术前的患者信息和各中心之间手术的复杂程度。RACHS-1和STAT评分所证明的手术复杂性在各中心之间是具体有可比性的；中心2的高年资外科医生参与了大多数手术。手术和CPB相关变量如表5所示。中心1较中心2的CPB和升主动脉阻断时间较长；平均最低红细胞压积(28%对25%，p<0.001)较中心2高，而中心1的平均最高红细胞压积较中心2低(33%对43%，p<0.001)。中心1较中心2使用了更多的FFP(平均232mLvs 142ml，p=0.001)，但中心2使用更多的PRBCs(平均166mL对215mL，p=0.001)。CPB的平均最低流量,中心1低于中心2(78mL/kg/min，118mL/kg/min，p<0.001)。

与中心1相比，中心2在术后第二天就实现液体负平衡。

术后各中心的发病率相似，但与中心2相比，中心1更多地使用延迟胸骨闭合(26%比3%，p<0.001)。这可能反映了外科医生/中心的不同的诊疗方式。虽然各中心之间的住院时间相似，但中心2的ICU住院时间较长，反映了中心对患者出院标准不同。

通过单因素分析，一些复杂的高危因素有几个因素与AKI有关（表7）。然而，通过多因素分析，CPB时的最低流量(78mL/kg/min，比96mL/kg/min，p=0.043)和CPB终止时较低的红细胞压积(33%比37%，p=0.007)与AKI的发生显著相关。

## 讨论

在过去的30年里，CPB的管理策略以及术中需要维持的红细胞压积一直在被研究和探索中。传统的CPB模式，CPB的流量多维持在为2.4L/min/m2（相当于150mL/kg/min）。这完全适用于无复杂心脏畸形的患儿，进行浅低温或深低温手术。但对于先天性心脏病患者，特别是左向右分流的患者，什么是足够的灌注和最大限度地减少器官功能障碍，仍然没有完全研究清楚。除了CPB灌注流量外，不同温度下的最佳红细胞压积也经过多次探索和修订，从1980年代的目标红细胞压积>20%到1990年代后期的25%，以及2016年后的28-32%。儿科心脏手术，CPB转流中增加流量和增加目标红细胞压积能减少急性肾损伤的发生率，特别是更严重的AKI。我们的分析表明，CPB时如需要更高的红细胞压积将需要更多的血液制品的说法在很大程度上是没有根据的；虽然高流量高的红细胞压积CPB中心2比传统的CPB中心1使用更多的PRBCs，但PRBCs仍然是从单个血制品单位中获得的红细胞。常规CPB中心1对PRBCs的需求较低，但对FFP的需求较高，因此各中心所需的血液制品总量无差异。不同的是，中心1更倾向于使用FFP作为预充液，而中心2则优先使用PRBC。

同样，在CPB期间的酸碱管理策略也经过了多年的探索修订，从1960-1985年的最初的pH稳态管理1985-1995年的α稳态管理，再到1995年又重新回归到的pH稳态管理。当先心病的分流得到纠正后，α稳态管理策略在复温过程中的效果还没有研究透彻。α稳态管理略、血液稀释和灌注流量不足的多个高危因素也会导致神经系统的损伤。

在2006年，我们中的一些人开始尝试新的CPB策略，其中包括高流量、低温期间不降低流量、CPB时高红细胞压积和较高的停机前红细胞压积。另外还包括在降温期间使用pH稳态管理，以及在复温期间使用α稳态管理。常规观察神经并发症或癫痫发作的发生率明显减低（未公布的数据），以及急性肾损伤的发生率也非常低，包括需要肾脏替代治疗发生率也很低。自2012年以来，这些数据被系统地记录下来，并于2016年出版。两中心通过进一步进行前瞻性对比研究，从而明确在新生儿和婴儿心脏手术术后发生术后AKI的高风险因素。

采用AKIN标准来评估，两个参与中心的AKI发生率有显着性差异：15.4%对3.3%(p=0.001)。然而，AKIN标准在新生儿和婴幼儿中的应用也有其自身的内在局限性；在目前的研究中，根据AKIN标准，中心1诊断为急性肾损伤的患者中有三分之一的患者术前和术后血清肌酐水平很低。Selewski等人提出了一种改进的新生儿AKIN标准，要求血清肌酐值绝对值升高超过0.5mg/L，以减少假阳性诊断的发生率。但是他们修订标准仍需要在大量的研究从中得到验证。虽然AKIN标准在临床上可能与新生儿和婴幼儿“体外循环最低流量”(78mL/kg/min，96mL/kg/min，p=0.02)和“体外循环终止时的最低红细胞压积”(33.2%vs37.5%，p=0.002)不相关，但对比结果表明，CPB期间使用较高的流量可以实现良好的器官灌注尤其是在低温期间。

在体外循环手术中，较高红细胞压积（>32%）对肾功能的潜在有益作用被注意到，但根据目前已发表的文献，仍没有研究透彻。有充分的研究资料表明，手术中和围手术期液体超载与AKI的发展有关。围手术期液体超载是CPB炎症反应的结果，液体均漏入至“第三间隙”，又会导致血管内低血容量和低心输出量状态，这些因素从而导致肾功能不全。与晶体不同，血红蛋白不会泄漏到间隙空间。这是一个合理的论点，通过保留血管内较高的红细胞压积更好地维持血管内胶体渗透压，从而减少晶体漏入“第三间隙”，进而减少其对肾功能的负面影响，并可以向组织输送更多的氧气，并可以减轻或者预防低心排的发生。与其他类似研究相比，这一论点得到了库马尔报告支持，低温停循环后异常低血清乳酸水平。在这项研究中，中心2的患者在术后前两天立即达到负液平衡，表明较高的红细胞压积，可维持血管内较高的胶体渗透压，可能有助于减轻液体超载和随后的AKI的发展。

这种体外循环和围手术期管理策略，CPB停止后心输出量良好，血清乳酸水平低，鱼精蛋白给药后出血最小；因此，很少有患者需要保持胸部开放或用ECMO支持。这在参与机构之间使用延迟胸骨闭合(26%比5%，p=0.004)和ECMO(7%比2%，p=0.244)的差异中很明显（表5）。机械通气的时间和住院时间在两中心之间是相似的，尽管ICU在中心2的住院时间更长，这只是中心2该机构的管理制度，选择将新生儿从心脏重症监护病房（而非新生儿重症监护病房）出院。

尽管我们的研究是在两个主要的儿科手术项目上进行的，但结果的推广受到一些潜在的限制。如上所述，儿童急性肾损伤的定义和分层有几个标准。虽然一些定义可能忽略AKI事件，但另一些则倾向于过度诊断它。其次，未研究术前肾损伤是否与术后AKI有关。第三，两种CPB策略还有其他一些差异，在本研究中没有具体讨论，但其可能对肾功能有影响。

# **结论**

新生儿和婴儿体外循环后需要肾脏替代治疗的急性肾损伤是罕见的。体外循环策略，包括更高的流量和更高的目标红细胞压积，可能有助于减轻体外循环对肾功能的影响。

# 表 1. 急性肾脏损伤网络 (AKIN) 对急性肾脏损伤的定义

|  |  |
| --- | --- |
| **AKIN 等级** | **血清肌酐水平** |
| **I级** | 48小时内升高150-200%或>0.3mg/dL |
| **II级** | 48小时内升高200-300% |
| **III级** | 升高300%或>4.0 mg/dL,或需要肾脏替代疗法 |

表2. 两中心的体外循环策略

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **CPB 特征** | **中心1** | **中心2** |
| **常温时CPB流量** | 150 mL/kg/min | >175 mL/kg/min |
| **CPB流量 28 C** | 100 mL/kg/min | >175 mL/kg/min |
| **CPB流量 < 25 C** | 60 mL/kg/min | >175 mL/kg/min |
| **CPB流量 15 C** |  | 降温20min后，降至50 mL/kg/min |
| **转流时的流量** | 降温时减流量 | 降温时不减流量 |
| **转流时的HCT** | 25% | 32% |
| **转流结束时的HCT** | 32% | 38-45% |
| **pH 稳态** | 只使用pH稳态 | 降温时pH稳态，  升温时α稳态 |

# 表3. 两中心术后AKI的 分布情况

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **术后肾功能不全** | | | |
| **AKIN** | **I级** | **II级** | **III级** |
| 总计(n=16) | 9 | 2 | 5 |
| 中心1 (n=14) | 8 | 2 | 4 |
| 中心2 (n=2) | 1 | 1 | 0 |

表**4. 人口统计学和术前基本特征**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **人口统计学** | **中心1 (n=91)**  **平均值(标准差)** | **中心2 (n=60)**  **平均值(标准差)** | **P值** |
| 年龄 (天) | 97 (86.36) | 117.8 (97.33) | 0.173 |
| 体重 (kg) | 5.1 (4.40) | 5.2 (2.03) | 0.886 |
|  | | | |
| **性别** | **(数值, 比分数 %)** | |  |
| 男性 | 61 (67%) | 25 (42%) |  |
| 女性 | 30 (33%) | 35 (58%) | **0.003** |
|  | | | |
| 早产 | 29 (32%) | 22 (37%) | 0.331 |
| 基因综合症 | 25 (28%) | 11 (18%) | 0.136 |
| 非心脏畸形 | 5 (6%) | 17 (28%) | **0.001** |
|  |  |  |  |
| **术前管理** | **(数值, 比分数 %)** | |  |
| 术前休克 | 1 (1%) | 2 (3%) | 0.347 |
| 心肺复苏 | 2 (2.2%) | 0 (0%) | 0.362 |
| 坏死性小肠结肠炎 | 1 (1%) | 4 (7%) | 0.081 |
| 术前正性肌力药物 | 3 (3%) | 6 (10%) | 0.157 |
| 术前脓毒症 | 0 (0%) | 2 (3%) | 0.156 |
| 术前ICU住院 | 40 (44%) | 24 (40%) | 0.737 |
| 术前机械通气 | 8 (9%) | 6 (10%) | 0.819 |
| 术前机械通气至手术 | 6 (7%) | 6 (10%) | 0.543 |
| 术前前列腺素E | 24 (26%) | 17 (28%) | 0.852 |
|  | | | |
| **手术复杂性** | **中位数和四分位数范围** | |  |
| STAT 分值 | 3 (1-4) | 2 (1-4) | 0.902 |
| RACHS-1 | 3 (2-3) | 2 (2-4) | 0.627 |

# 表 5. 两中心手术变量的比较

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变量** | **中心1**  **平均值(标准差)** | **中心2**  **平均值(标准差)** | **P值** |
| **CPB 时间 (min)** | 120(50.6) | 100(38.28) | **0.008** |
| **阻断时间 (min)** | 63(38.57) | 41(23.24) | **0.001** |
| **最低温度(℃)** | 24(6.37) | 26(7.98) | 0.125 |
| **CPB最低流量 (mL/kg/min)** | 78(28.76) | 118(44.7) | **0.001** |
| **最低HCT(%)** | 28(3.09) | 25(4.56) | **0.001** |
| **最高HCT(%)** | 33(3.6) | 43(4.4) | **0.001** |
| **PRBCs(mL)** | 166(62.31) | 214 (62.31) | **0.001** |
| **FFP (mL)** | 232(52.29) | 142 (69.18) | **0.001** |

**表 6. 两中心术后情况特点的比较**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变量** | **中心1**  **平均值(标准差)** | **中心2**  **平均值(标准差)** | **P值** |
| **延迟关胸** | 24 (26%) | 2 (3%) | **<0.001** |
| **ECMO** | 6 (7%) | 1 (2%) | 0.244 |
| **呼吸机时长(总) 天数** | 2 (1-5) | 2 (1-2) | 0.115 |
| **ICU 停留 （天）** | 5 (3-9) | 8 (5-16) | **0.004** |
| **住院天数(天)** | 10 (6-22) | 9 (7-21) | 0.930 |
| **肾脏替代疗法** | 2 (2%) | 0 (0%) | 1.000 |

# Table 7. 肾衰竭危险因素单因素分析

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变量** | **无AKI(n=134)**  **平均数(标准差)** | **AKI (n=16)**  **平均数(标准差)** | **P值** |
| **CPB 时间 (min)** | 112 (47) | 112 (50) | 0.99 |
| **阻断时间 (min)** | 54 (35) | 58 (36) | 0.531 |
| **最低温度 (℃)** | 25 (7.25) | 26 (5.54) | 0.31 |
| **最低流量(mL/kg/min)** | 96 (41.4) | 78 (31.67) | **0.043** |
| **最低HCT(%)** | 27 (4.1) | 28 (2.9) | 0.811 |
| **最高HCT(%)** | 37 (5.47) | 33 (4.05) | **0.007** |
| **PRBCs** | 187 (61.53) | 172 (58.57) | 0.376 |
| **FFP** | 193 (74.11) | 224 (70.12) | 0.078 |