**目标导向体外循环管理用于小儿心脏外科的研究综述**

**翻译：黄明君 郑州大学第一附属医院**

**审校：周荣华 四川大学华西医院**

**摘要**

体外循环灌注管理显著影响术后结果。近年来，目标导向治疗的原理已应用于心胸外科领域，以改善患者预后。目标导向疗法包括对关键临床参数进行围手术期和术后连续监测，以根据每个患者的具体需求调整灌注。密切测量的参数包括纤维蛋白原、血小板计数、乳酸、静脉血氧饱和度、中心静脉血氧饱和度、平均动脉压、灌注流量和搏动性灌注。这些参数已显示出会影响术后新鲜冷冻血浆的输注率、凝血状态、终末器官灌注和死亡率。在这篇综述中，我们讨论了儿科灌注管理向目标导向灌注的最新模式转变。

**关键词：**小儿心脏外科手术，灌注，目标导向灌注

# **前言**

小儿体外循环（CPB）灌注策略通常根据成人人群的研究进行调整。结果是，小儿患者的文献较少，并且没有合理依据的、公认的小儿灌注管理共识指南。最近，目标导向疗法（GDT）针对每个患者独特的生理特点，进行个性化的灌注管理，成为一种很有潜在价值的CPB策略。目标导向疗法包括进行严格监测和对患者在重症监护期间积极管理以改善临床预后。它已应用于多个医学领域的围手术期和术后，取得了令人鼓舞的结果。心胸外科领域正在采用GDT的原则，以优化灌注参数并改善心胸外科手术患者的临床结局。在两项GDT用于心脏手术的荟萃分析中，Giglio等人和Aya等人均得出结论，GDT减少了术后并发症、死亡率和住院时间。GDT应用于CPB灌注领域（称为目标导向灌注）的出现，可以与微创和无创监测仪测量影响临床结局的围手术期和术后参数的进展联系在一起。

尽管在成人文献中已经有关于目标导向灌注的讨论，但它仍然是小儿CPB灌注领域的一个新兴概念，有可能解决小儿患者缺乏通用指南的问题。在此，我们回顾了这个新的、令人兴奋的灌注策略的几个关键组成部分。

# **超滤：零平衡超滤和改良超滤**

小儿CPB的两个主要问题是血液与CPB回路接触产生的炎症反应以及与CPB胶体和晶体预充液相关的血液稀释作用。超滤通常用于减轻其中的某些作用并改善术后结果。临床使用的三种主要超滤技术包括：常规超滤（CUF），零平衡超滤（ZBUF）和改良超滤（MUF）。CUF通过部分血液分流经过血液过滤器，去除多余的晶体液，进而增加血细胞比容。 ZBUF和MUF都是CUF的改良模式。 ZBUF通常在体外循环的复温阶段进行，其功能是减少炎症细胞因子并纠正电解质和酸碱失衡。ZBUF中在除去等量的超滤液的同时，将晶体液添加到回路中；因此，液体平衡保持相对恒定，并且血细胞比容不受影响。与CUF和ZBUF不同，MUF在CPB终止后执行。它用于浓缩CPB回路中的血液，并降低炎症介质的浓度。一些作者认为，MUF在减少血液稀释和术后体液增加方面优于CUF。ZBUF的支持者认为，使用该技术可以在早期减轻CPB炎症反应。还有人认为最好不要将这些技术视为互斥的，而应以各种组合使用，以适合每个患者的需求。

几项重要的研究已将小儿心脏外科手术患者的MUF与CUF进行了比较。Williams等人比较了单独接受CUF的儿科患者与单独接受MUF或与CUF联合使用的患者。作者发现将MUF与CUF结合起来没有优势，并且三组之间的结果也没有差异。相比之下，另一项对30名儿科患者的研究表明，与单独使用CUF相比，CUF-MUF组合改善血液动力学和射血分数更好，并且胸管引流减少。

一项随机对照试验显示，与单独使用CUF相比，CUF和MUF的联合治疗与缩短重症监护病房（ICU）住院时间、减少输血、改善术后血流动力学以及提高血红蛋白、血小板和血细胞比容相关。最近的文献综述比较了MUF和CUF单独使用，作者发现MUF与改善器官功能，减少体内总水量，减少输血需求和降低围手术期失血有关。他们得出结论，MUF有益于降低小儿小儿心脏外科术后并发症发病率。类似地，Kuratani等人通过对随机对照试验进行荟萃分析，比较了小儿患者的CUF和MUF。试验中患者的平均年龄为2-62个月。他们的发现表明，MUF可在术后即刻导致较高的CPB术后血细胞比容和血压，并降低炎症细胞因子的浓度，但不会影响远期临床预后。因此，似乎单独的CUF并不优于单独的MUF或优于MUF和CUF的组合。

# **心脏停跳液**

# 心脏停跳液用于心脏直视手术中使心脏停搏并为心肌提供保护，防止缺血性损伤。寻求最佳心脏停跳液的研究已经进行了多年。因此，在使用各种心脏停搏解决方案和给药方法时，对于小儿心脏直视手术的最佳策略尚无共识。一项针对北美56家机构的实践调查显示，有86％的人使用了含血液的心脏停搏液。最广泛使用的以血液为基础的心脏停搏液是del Nido溶液（停搏液中血液与晶体的比为1:4）。最常用的剂量是30 mL/kg（46％的机构），其次是20mL/kg（27％的机构）。几项研究表明，以血液为基础的心脏停搏比以晶体为基础的心脏停搏更有益。在一项回顾性队列研究中，将冷血的心脏停搏与Custodiol进行了比较（Essential Pharmaceuticals，LLC，Newton，Pennsylvania和MACURE PHARMA ApS，Copenhagen , Denmark),Custodiol保护液可以单剂量使用，其与术后患者预后负相关，包括更高的死亡率、低心输出量综合征、急性肾损伤（AKI）和严重的心律失常的发生率（OR=3.17）。在一项将血液心脏停搏与圣托马斯晶体心脏停搏进行比较的随机对照试验中，以血液为基础的心脏停搏液在保留术后心肌功能方面具有优势。Caputo等人发现，冷血心脏停搏液比冷结晶心脏停搏液有较少的心肌缺血性损伤和再灌注损伤。在另一项比较常规剂量高钾心脏停搏液与del Nido溶液的研究中，患者的预后相当，但del Nido人群受益于较低的给药剂量和较长的给药间隔。

¼

# **输血**

2016年的一项研究应用GDT原理评估了小儿心脏直视手术从体外循环开始到术后第1天的血小板和冷沉淀输注。从儿科CPB手术回顾性收集的48例对照组患者的输血数据与50例连续的前瞻性数据进行了比较;后来的研究变化要求在CPB复温阶段测量纤维蛋白原和血小板水平。该研究发现在监测血小板和纤维蛋白原水平后，血小板输注量没有改变，但是冷沉淀输注却减少了50％。

围术期和术后输注红细胞的争议更大。最近的两项研究比较了儿童的开放性和限制性输血方法。一项2011年的研究回顾了现有文献，比较了开放性血液输注策略（血红蛋白9.5g/dL）和限制性血液输注策略（血红蛋白7.0/dL)。作者得出结论，最近的文献不支持开放性血液输注策略的做法。实际上，他们指出，对于所有小儿心脏外科手术病例，均不应将最低血红蛋白水平用作通用的输血阈值。相反，他们建议使用围术期参数，例如低血压、心动过速和混合静脉血氧饱和度（SvO2）来指导在一特定血红蛋白水平下的输血策略。作者认为在RBC储存期间会发生生理变化，这会对输注的库血向低氧组织供氧的能力产生负面影响。因此，他们警告使用低氧血症作为输血触发。2015年发布的第二项近期研究是针对16岁以上患者的多中心平行对照试验，研究发现限制性血液输注方案（血红蛋白7.5g/dL输血）在降低术后并发症发生率或医疗费用方面并不优于开放性输血方案（血红蛋白9.0 g/dL输血）。

:::

:::

:::

:::

# **肝素和抗凝**

测量肝素活性的常用方法是激活凝血时间（ACT）。Bull等人确定CPB期间应以300-600秒的ACT为目标，以最大程度地减少血凝块的形成。然而，优化肝素剂量以达到精确的ACT可能具有挑战性，因为ACT大于500秒所需的肝素剂量可能在200-450U/kg之间变化很大。此外，有人建议，目前基于ACT监测来指导肝素应用并不是最优的。Gruenwald等人认为ACT不能很好地衡量肝素水平，因为它不能解释与肝素活性无关的围手术期因素，例如患者体温过低以及细胞因子和血小板的血液稀释。Guzzetta等人研究表明，试验组组基于肝素浓度测量进行个体化肝素抗凝（CBHD由Hepcon止血管理系统确定，可维持ACT为CPB结束前至少480秒），而对照组采用以体重为基础的肝素给药（400 U/kg），试验组可导致血清肝素活性更高，凝血酶原片段的产生更低，因子VIII的消耗更低。作者得出的结论是，试验组比对照组具有更有效的凝血酶抑制作用，他们认为这在CPB期间是有益的。此外，在Codispoti等人的研究中，个体化CBHD方案（由Guzzetta等人在上述研究中确定）比基于体重肝素给药方案（300IU/kg）的方法减少了失血，血液和新鲜冷冻血浆使用量也更少。后两项研究的作者提出，需要进行更多的研究，以证明儿童CPB中以个体化肝素管理是否比目前基于体重为基础的剂量给药实践有更好的临床效果。

# **流量管理**

# ***代谢监测***

# 近红外光谱法（NIRS）用于小儿CPB手术的围手术期和术后连续监测区域组织氧合，已经进行了几项研究，以确定其用途、安全性和有效性。2007年，对52个治疗发育不良左心综合征新生儿的医院进行的国际调查显示，有64％的中心采用了NIRS监测。最近的一项研究评估了围手术期NIRS连续监测氧代谢以指导小儿常温CPB的管理。对照队列由常规CPB流量（150 mL/min/kg）进行管理，而治疗队列则通过每五秒连续进行血气测量以及通过NIRS进行脑代谢的局部血氧饱和度（rSO2）监测进行管理。他们发现与常规监测组相比，治疗队列CPB流量减少了10％，两组之间的发病率和死亡率相当。作者得出结论是，他们的研究为连续氧代谢监测的安全性和有效性提供了证据，为针对每个患者的独特需求而设定个体化CPB参数奠定了基础。Menke和Moller研究了10例小儿CPB患者的NIRS测量与围手术期重要参数（例如直肠温度、平均动脉压MAP、中心静脉压、动脉血氧饱和度和动脉血气测量值）之间的关系。他们使用多元随机系数模型（多元回归分析的扩展）显示，生命体征参数的变化与NIRS测量值rSO2变化的相关性为84.7％、与组织血红蛋白含量变化的相关性为90.7％。他们得出结论，NIRS可能有助于优化生命参数，以改善CPB手术期间的脑保护作用。此外，对15名＜10 kg的CPB手术儿科患者的研究发现，中心静脉血氧饱和度（ScvO2）与脑和肢体/肾脏氧NIRS数值近似，NIRS适当地反映了心输出量的变化，正如ScvO2所反映的那样。因此，长时间肾脏低NIRS与发生AKI的风险增加相关就不难想象了。几项研究表明围手术期MAP测量与脑自动调节相关。脑自动调节是一种生理过程，可自动调节脑血流量（CBF）以校正CPB过程中MAP的波动。但是，如果MAP低于脑自动调节的下限，血流变得压力依赖性，可能导致缺血性器官损害。儿科患者尚未明确脑自动调节的极限，但可能取决于胎龄、年龄和手术类型。尽管在CPB期间用NIRS连续监测脑自动调节可能会确定自动调节的个体化下限，但仍需要进一步研究。

## *终末器官灌注的标志*

CPB期间最重要的问题是确保足够的终末器官灌注，以防止术后器官衰竭。除了如上所述的MAP以外，围手术期血清乳酸和SvO2的紊乱还可以预测终末器官灌注不良，这些参数有助于维持组织内稳态。Park等人研究了102例先天性心脏病患者，发现患有严重不良事件，例如心脏压塞、再造瘘术、体外膜氧合（ECMO）支持、肌酐水平大于2.0 mg/dL和死亡患者，比无此类不良事件患者有较高的乳酸水平（4.19 mmol/ L vs. 2.1 mmol/L）。Kanazawa等人指出，CPB后乳酸水平的中位数变化为0.3 mmol/L，该变化与ICU停留时间的延长独立相关。在另一项研究中，CPB后未发生任何并发症的患者进入ICU后的平均动脉血乳酸浓度为1.95 mmol/L，而患有任何并发症的ICU患者的平均动脉血乳酸浓度为2.66 mmol/L。所有3项研究均显示围手术期和术后乳酸水平升高与并发症发生率增加和ICU停留时间增加有关。

混合的SvO2和ScvO2均用于测量CPB期间的氧饱和度。从肺动脉中获取SvO2需要从肺动脉导管的尖端取样，包含所有系统静脉血和冠状窦的血液。然而，由于这种导管是侵入性的，并且放置导管对儿童小体重而言是困难的。相反，ScvO2是从右心房测量的。因此，可以很容易地从各个年龄的患者的房室静脉旁路套管中取样。ScvO2通常被解释为SvO2的替代物，尽管冠状窦饱和度的真正混合可能无法完全反映出来。回顾性分析了256位小于6岁的CPB患者，ScvO2<68％加上乳酸峰值水平高于3 mmol/L，可预测主要并发症发生率和死亡率。

***流量***

流量是CPB期间要考虑的重要参数，因为它会影响终末器官的灌注。鉴于婴儿具有较高的新陈代谢率和氧需，因此与成人相比，他们每单位BSA需要更高的流量。因此，CPB低流量与术后脑损伤有关就可以想象了。在儿童CPB期间，温度管理会影响患者的目标流量。体温过低可用于降低全身代谢及氧耗，并在低流量状态下保护终末器官功能。但是，与在常温CPB相比，降温可导致血管收缩。结果，这两种体外状态下的流量会有所不同，并会影响目标血压。如果没有降低后负荷，某一给定的灌注流量对具有高全身血管阻力（即体温过低）的患者产生的血压将高于正常体温患者。对于血管收缩状态，采用降低流量的方式以减低压力的做法可能会增加终末器官损害。 Schindler等人通过比较两种保持低温CPB患者MAP维持30 mm Hg的两种策略来研究此问题。在“常规”流量队列中，当MAP超过35 mm Hg时，流量可降低至基线的50％。在高流量低阻力（HFLR）灌注组中，如果MAP超过35 mm Hg，则给予血管扩张剂（即硝普钠或苯妥拉明），流量调整至基线的120％，直到达到目标MAP。将40名儿童随机分配至两种灌注方案。正常流量队列的流量为2.4L/m2，而HFLR组可以将流量提高到2.8L/m2。通过激光多普勒光谱仪连续测量区域氧供和周围组织灌注。作者观察到HFLR人群肠道粘膜中的氧饱和度显著较高，而液体使用或血液制品的需求没有任何差异。因此，他们得出结论，HFLR灌注比常规灌注方法更有利。

目前推荐的常规流量的结论与小儿CPB的灌注策略无关：小于3 kg的患者需要150至200 mL/kg/min的流量，3至10 kg的患者需要125至175 mL/kg /min的流量，10-20 kg的患者需要80至150 mL/kg/min的流量。

对脑灌注和流量的特殊考虑与涉及主动脉弓及其分支的小儿心脏手术有关，或者与低流量流或完全停循环的时间有关，因为这些可能与结构性脑损伤和神经发育受损的结局高度相关。尽管文献中关于小儿患者在低氧损伤中一种技术优于另一种技术的优势尚无共识，但可通过深低温停循环（DHCA）或区域脑灌注（RCP）减轻脑损伤。停循环期间RCP技术存在显著差异使该技术在DHCA与RCP的讨论中进一步复杂化。Fraser和Andropoulos提出了一些RCP通用指导原则，认为新生儿主动脉弓修复的RCP流量应在50至80 mL/kg/min之间，以提供适当的脑保护。此外，在停循环期间，NIRS应用于监测脑氧合并指导ACP流量。

***搏动灌注***儿科CPB的搏动灌注技术已成为许多研究的主题，但仍在激烈辩论中。 1997年，Chow等人比较了中位年龄为两个月的40例儿科患者的搏动血流和非搏动血流。他们得出结论，脑血流量受流速影响，但不受搏动或非搏动血流的影响。Alkan等人在2006年和2007年分别进行了两项研究，以比较搏动性和非搏动性灌注。两项研究均发现，搏动性组在某些临床结局参数方面更优越。具体而言，搏动组患者的正性肌力药物给药较少，术后白蛋白水平较高，术后乳酸水平较低，带管时间较短，ICU时间和住院时间较短。Ji和Undar以及Rider等人分别在两篇文献综述中得出结论，搏动灌注可改善呼吸机时间、缩短ICU和住院时间、并降低死亡率，从而带来更好的术后效果。Wang等人在2010年评估了30例轻度低温CPB患儿的搏动性灌注对CBF的影响，结论为CPB降温后立即进行搏动性灌注可能会增加CBF并降低脑血管阻力。次年，Su等人进行的一项研究招募了111名接受先天性心脏缺陷修复的儿科患者，以比较搏动性和非搏动性灌注对CPB期间脑保护的作用。 NIRS用于测量脑rSO2。搏动性灌注队列的患者脑rSO2的减少幅度低于非搏动性灌注队列患者。作者得出结论，搏动性灌注可能具有神经保护作用，因为低rSO2与术后不良的神经系统预后（包括昏迷，癫痫发作和偏瘫）的风险增加有关。

**讨论**

对用于儿科CPB手术领域的目标导向灌注的最新文献的回顾得出了可以监测和优化以改善患者预后的几个参数。监测纤维蛋白原和血小板水平已显示降低了冷沉淀的输注频率。关于RBC输血的文献不一。一些研究声称限制性RBC输血策略与开放性RBC输血策略一样有效，而另一些研究则认为限制性RBC输血策略并不比开放性RBC输血策略更具成本效益。总的来说，似乎有一个倾向接受较低的血红蛋白水平，这与成人心脏手术的做法一致。我们认为，需要更多随机对照研究来确定最佳的RBC输血方案，以改善患者预后并最小化成本。关于围手术期和术后肝素管理的话题，文献表明，基于体重的肝素剂量和基于ACT的监测效果欠佳，针对患者个体化的肝素剂量可能更为谨慎。

灌注领域的一个相对较新的令人振奋的进展是使用NIRS通过rSO2无创地监测终末器官灌注。多项研究表明，NIRS监测是安全有效的。此外，NIRS被证明是围手术期重要参数的准确指标，包括直肠温度、MAP、中心静脉压、动脉血氧饱和度和动脉血气测量值。因此，围手术期NIRS监测脑和肾灌注有可能降低AKI的发生率和脑损伤，并且其在儿科心脏手术中的应用正在增加。内脏灌注和一般术后临床结局的其他重要预测指标是乳酸水平、SvO2和MAP。关于灌注流量，目前的文献支持小儿患者采用较高的流量，因为低流量与较差的术后结局有关。搏动性灌注的使用仍存在争议。来自同一机构的一些研究表明，与非搏动性灌注相比，它与更好的术后预后相关，而其他研究似乎表明搏动性和非搏动性灌注之间的结果没有差异。搏动性灌注是一个有趣的临床参数，但不是主要标准，需要进一步研究以证明其广泛的临床应用是正确的。

# **结论**

我们认为，儿科灌注的未来在于目标导向灌注，严格监测围手术期和术后临床参数，如纤维蛋白原和血小板水平，乳酸，SvO2，ScvO2以及灌注流量以指导患者治疗。目标是优化抗凝和止血，保证终末器官灌注，提高存活率和器官功能预后。尽管在目标导向灌流领域取得了长足的进步，但我们认为，在儿科人群中，有必要进行其他随机对照研究，以确定每个监测参数的最佳目标范围。