**促进心脏手术患者术后康复路径的随机临床试验**

翻译：胡强 阜外心血管病医院

审校：李平 武汉协和医院

**摘要**

目的: 心脏外科手术中，未见促进术后康复的报道。这项研究的目的是评估心脏瓣膜手术患者常规护理与促进术后康复路径(ERAS)相比的临床有效性和安全性。方法:总共有226名患者接受了瓣膜手术，随机分配到(ERAS)组与常规护理(对照)组。ERAS方案包括一个用于围手术期病人管理的循证系统优化方法，对照组接受常规治疗。主要终点是出院准备时间。次要结果为重症监护室住院时间、术后血管活性药物支持时间、机械通气时间、首次排便时间、手术引流物取出时间、总体医疗费用和并发症发生率。结果: ERAS组术后到出院准备时间(6.0(2.0\_14.0)天)明显短于对照组(7.0(4.0\_16.0)天，p = 0.01) ; ERAS组ICU住院时间和机械通气时间明显短于对照组(20.9(13.5 \_ 69.3) h，7.2(0.0 \_ 22.3)H)比对照组(22.0(13.4\_212.3) h，p = 0.001;8.8(3.7 \_ 44.9) h，p < 0.0001).ERAS 组(69202(52089123823) 元)的总治疗费用明显低于对照组(77058(51390144290) 元，p = 0.002)。结论: ERAS组心脏手术患者的术后重症监护时间、住院时间、术后并发症和费用都减少。

**前言**

1997年 kehlet首次报道了促进术后恢复的概念。促进术后恢复是指通过一系列循证的围手术期护理途径减轻外科病人的生理和心理压力，以达到迅速恢复的目的。干预措施包括整个围手术期，包括术前、术中和术后的时期。大多数ERAS的公开资料都是与肠道手术相关的。目前，其他种类的外科手术也越来越多地采用这种方法。但是，心脏手术方面，应用ERAS的数据依然很少。接受心脏手术的病人会经历生理性应激反应，这是一种具有潜在高并发症发生率的炎症反应。促进恢复的因素可以减轻手术应激反应，非常适合接受心脏手术的患者。因此，我们进行了这项研究，以评估ERAS方案对接受心脏手术病人的影响。主要假设在心脏瓣膜手术病人中采用ERAS方案可以减少出院准备时间。

**材料和方法**

**试验设计和参与者**

患者纳入标准：年龄在18岁至70岁之间，体重指数在15-30kg/m2之间，行择期心脏瓣膜手术。围手术期风险由胸外科医师协会(STS)线上风险计算器计算。排除标准如下: NYHA心功能 iv 级; 国际标准化比值 > 2.0; 中风史; 肌酐水平 > 300 lmol/l; 肝功能异常，如白蛋白和凝血因子等肝蛋白合成减少; 存在内分泌疾病，如甲状腺和肾上腺疾病; 严重精神障碍; 急症手术; 现有心脏起搏器; 有酗酒、滥用药物史和病人拒绝治疗。

2015年7月至2016年11月，共230名接受心脏瓣膜手术的患者接受了评估。4名患者在初步评估后被排除。因此，226名符合条件的患者随机分组。17名患者由于不符合纳入标准或拒绝手术或拒绝参与试验，在随机化后被排除。其余患者中105例接受常规治疗，104例接受ERAS标准化治疗(图1)。记录术中和术后的不良事件。分别在出院后1、3、6个月对患者进行随访。

**临床路径**

ERAS方案的术前因素

ERAS 组的患者收到了围手术期护理的详细说明和健康手册。由经过培训的员工负责教育及心理辅导工作。手术前约5天，ERAS 组无禁忌症患者接受重组人红细胞生成素(rhepo)注射液(哈尔滨制药集团控股有限公司，中国哈尔滨) ，以提高术后血红蛋白水平。未行术前肠道准备和术前镇静剂。禁食禁饮时间由常规12小时减少到清淡饮食至术前6小时。术前2小时口服250毫升含25克葡萄糖的溶液。预防性抗生素在手术切皮后60分钟内使用（表1）。

ERAS方案的术中因素和麻醉方案

ERAS 组患者全麻前例行椎旁神经阻滞麻醉。麻醉诱导前，在T2-3和 T5-6水平进行椎旁阻滞。每个部位注射8-10毫升0.25%罗哌卡因。所有病人均接受舒芬太尼，维库溴铵和依托咪酯诱导。持续输注异丙酚、瑞芬太尼、维库溴铵和七氟醚维持麻醉。在缝皮前注射盐酸吗啡。脑电双频指数((Aspect Medical Systems, Inc., Norwood,MA, USA)监测镇静深度，脑电双频指数为40-55。机械通气后，整个手术过程中除了肺复张外，还采用了低潮气量通气和呼气末正压的肺保护策略。目标导向的液体治疗用来优化经食道超声心动图(vivid 7，ge 医疗系统，挪威)评估的心搏出量。体外循环中减少预充量、输注白蛋白、、顺行圣托马斯冷血停搏液灌注结合逆行温血灌注和改良超滤，以维持稳定的血浆胶体渗透压和良好的心肌保护。连续近红外光谱技术监测脑血流量(重庆医疗器械有限公司，重庆) ，以便及时调整体外循环中脑血流量和血红蛋白浓度。血栓弹力图(TEG-HAEMONETICS TEG5000, Boston, MA, USA)用于评估停机 和鱼精蛋白中和后的凝血功能。应用血液回收(Haemonetics Corporation, Braintree, MA, USA)和氨基丙酸20mg/kg/h (上海新沂金竹药业有限公司，中国，上海)进行血液保护。当患者血红蛋白低于8g/dl 时输注红细胞。对照组采用常规方法（表1）。

ERAS方案的术后因素

术后两组患者均应用舒芬太尼静脉自控镇痛。 ERAS 组患者切口周围额外局部浸润20毫升0.25% 罗哌卡因。恩丹西酮用于减少术后恶心呕吐的风险。重症监护室(icu)内，拔管后6小时内开始口服液体，拔管后第一天开始充分饮食。对照组术后第2天或第3天拔除导尿管和胸腔引流管，ERAS 组术后第1天尽早拔除导尿管和胸腔引流管，并鼓励患者尽早行走。手术后继续给予rhEPO治疗，直到患者血红蛋白水平超过10g/dl。对照组采用常规围手术期治疗方案。（表1）当病人完全清醒，室内自主呼吸周围血氧饱和度 > 90% ，无血管活性药物，尿量 > 1 ml/kg/h，引流量 < 50 ml/h，无严重心律失常) ，即可转出ICU。进行的评估icu医生不知道具体分组。

当符合出院条件时，病人可出院回家。评估标准包括稳定的心律、进食液体及固体食物的能力、无需静脉注射镇痛药而能适当控制疼痛、独立活动、体温在正常范围内、排尿及排便正常、无引流管、伤口愈合正常、无需住院治疗的严重并发症、实验室检查在正常范围内及经胸超声心动图确认瓣膜功能良好。评估是由一个独立的外科医生在不知情的情况下进行的。

**研究终点**

研究的主要终点是准备出院的时间。次要终点为 icu 住院时间、首次排便时间和住院费用(除人工瓣膜费用外的所有住院费用)。记录术后机械通气时间、血管活性药物支持(多巴胺、去甲肾上腺素和肾上腺素)的使用、首次全量进食时间、拔除引流管时间、视觉模拟疼痛评分、主要实验室检查结果、住院期间的不良事件、长期(6个月)并发症和患者满意度。记录并比较术中变量如血压、心率、静脉血氧饱和度、脑电双频指数、脑氧饱和度和心功能。术后记录血流动力学、血红蛋白浓度、体温、 C反应蛋白浓度、降钙素原、 n 端脑钠素前体、葡萄糖和乳酸值。

手术前及出院后1、3、6个月分别进行8项简式健康调查(SF-8)。分数越低，健康相关的生活质量越差。术后随访患者家属电话，评估患者的日常活动情况和再入院情况。

**结果**

在患者人口统计学和其他特征方面，对照组和 ERAS 组在年龄、性别、体重指数、 STS评分、美国麻醉医师学会(asa)身体状况和心功能 NYHA 等级方面无显著性差异(表2)。术前健康相关生活质量问卷(SF-8)评分(补充资料，表 S1)和手术类型在两组间无差异。每组有4例患者，有瓣膜病及伴发的冠状动脉疾病。术前经冠状动脉造影诊断(表3)。术中心率，ERAS组明显低于对照组。其他血流动力学变量在术中和术后进行比较(附加材料，表S2和表 S3，S4)。主要终点和次要终点的ERAS组明显低于对照组(表4)。ERAS组术后血红蛋白浓度较高，红细胞使用率较低。术后炎性生物标志物，如 C反应蛋白、降钙素原和 n 端脑钠素前体，对照组均高于ERAS组(表5)。急性肾损伤、术后谵妄(CAM-ICU 评估)和心脑血管事件(永久性或暂时性中风、昏迷、围手术期心肌梗死、心脏传导阻滞或心脏骤停)的发生率在ERAS组中较低(表6)。ERAS 组术后视觉模拟评分明显低于对照组。视觉模拟量表评分 > 4和 < 4的患者人数在两组间有显著差异(补充资料，表 s5)。出院后1、3、6个月各组健康生活问卷(SF-8)评分无显著性差异(补充资料，表 s1)。在出院后1个月和6个月的其他主要不良事件没有差异(补充材料，表 s6)。

**讨论**

瓣膜病是中国心血管外科最常见的病种，因此我们选择外科瓣膜病人作为研究对象，。我们的研究表明，准备出院的时间和重症监护的时间，在ERAS组明显短于对照组。按照ERAS研究方案，病人可以较低的成本获得较好的临床治疗效果。ERAS 方案是使用一系列循证围手术期方法，旨在通过减少手术压力和促进术后恢复来减轻术后功能障碍。一系列的临床试验和荟萃分析证实了各种非心脏手术的有效性。在20世纪90年代早期，“快速通道”方法被广泛应用于心脏外科。但是，「快速通道」方法与ERAS手术方法有很大分别。「快速通道」方法的重点是改良麻醉及手术技巧，例如使用短效麻醉剂及微创切口，以达致早期拔管及缩短重症监护病房的住院时间。然而，通过一系列围手术期的EARS方案，可以加速术后恢复。与传统的“快速通道”方法相比，ERAS 通路的结果显示了对术后结果更大的影响。术前教育和心理咨询的目的是减轻病人的焦虑和改善病人的依从性。减少术前禁食时间，增加病人的舒适度。在麻醉开始前2小时提供碳水化合物饮料已被证明可以降低术中和术后胰岛素抵抗的风险。术后贫血是公认的手术死亡率的危险因素。术前使用铁剂或促红素可以减少术后贫血和红细胞的使用。我们的研究发现，由于促红素的使用，整个围手术期ERAS组的血红蛋白浓度较高，同时使用较少的血液制品。大多数心脏瓣膜手术都需要正中胸骨切开术，因此，镇痛需要大剂量的阿片类药物。我们发现双侧胸椎旁神经阻滞减少了阿片类药物的摄入量，与以往报道相同。我们采用了目前普遍接受的术中肺保护策略，包括低潮气量、呼气末正压和肺泡复张术，以减轻肺损伤和肺不张。抗炎治疗、体外循环期间保持胶体渗透压和体外循环末期实施超滤可以减少肺水肿。我们的观察证实，这些干预措施有助于减少术后肺部并发症。目标导向的液体疗法已经被纳入许多ERAS的治疗方案。然而，它的功效还存在争议。在体外循环期间及低温情况下，病人的血液暴露于体外循环管路和预充液中，会激活异常的凝血反应，促进炎症和氧化应激反应。减少CPB 预充量和应用超滤技术可以维持胶体渗透压，减少炎症反应。我们在 ERAS 组发现了炎症生物标志物的减少。所有这些方法都有助于缩短机械通气的时间。血栓弹力图已被广泛用于监测凝血和指导合理的血液制品治疗。我们相信这项技术的应用可以帮助我们更有效地控制凝血，缩短胸腔引流管拔除时间。为了检测术中大脑低灌注和明确脑氧供需情况，使用脑氧饱和度(rso2%)监测，可以减少脑并发症的发生。术后疼痛会影响病人的康复。充分的镇痛可以有效减轻围手术期的应激反应，提高患者的舒适度和康复能力。本研究结果显示，ERAS 治疗方案可使患者早期恢复胃肠功能和早期康复。早期活动已被证明能促进生理功能的恢复。在这项研究中，改善疼痛管理和早期拔除胸腔引流管使早期活动成为可能。一些外科医生怀疑，即使没有明显出血，术后第一天拔除胸管也为时过早。更多的证据，如超声检查结果，应该用于指导早期拔除引流管。有些病人不愿意早期活动。他们需要更多的鼓励和帮助。据报道，胸外科术后物理治疗可以降低30天的死亡率或术后肺部并发症的发生率。ERAS组的术后物理治疗及康复运动可让病人恢复正常活动。SF-8生活质量问卷反映了患者对生活质量的主观感受。在我们的研究中，ERAS方案并不影响这两组之间的生活质量评估结果。我们没有发现在术后实际住院时间上有统计学意义上的显著差异。这可能与中国的医疗健康体系有关。病人可能由于家庭条件支持不足而无法出院。许多病人住在离医院相当远的地方，当他们被认为准备出院时，当天可能无法离开医院。遵守方案的程度与结果的改善有关，遵守程度越高，结果越好。我们较高程度的执行方案。这可能与该方案由多学科团队支持有关，包括外科医生，麻醉师，护士和支持人员。

**局限性**

本项研究有其局限性。出于病人安全的考虑，本研究将70岁以上的病人，BMI > 30kg/m2的病人和危重病人排除在外。研究病例限制在脏瓣膜手术的病人。虽然这是一个随机对照试验，但是完全致盲是不可能的。但在收集数据的人员中，病人，重症监护室的内科医生，病房的外科医生和统计人员中，盲法基本实现。我们确信收集的数据没有偏向任何一组。患者出院后在当地医院进行康复治疗，这一阶段的数据我们没有收集。同时本研究仅是单中心研究，而且研究中只包括 ASA ii 级和 iii 级病人。

**结论**

这项研究表明接受心脏瓣膜手术的患者执行ERAS方案，将会缩短出院时间，减少重症监护病房住院时间和降低住院成本。下一步应进行更大规模、多中心的研究，以验证我们的发现。



图1: 试验流程图



表1：促进术后康复方案



表2：患者一般资料和临床特征



表3：两组患者手术种类



表4：主要终点和次要终点事件



表5术前和术后实验室指标



表6：院内死亡率及并发症