**非冠状动脉手术的微小化体外循环**

翻译： 林冠军 青岛大学附属医院

审校： 郝 星 首都医科大学附属北京安贞医院

**摘要:**微小化体外循环(MiECC)技术的特点是:通过闭环式设计提高生物相容性，最小化预充量，可以显著减少人工表面积。尽管在冠状动脉手术中有明显的临床优势，但在复杂的心脏直视手术中MiECC普及率较低。外科医生和灌注师对心脏打开且空气可能进入闭合系统时灌注的安全性提出了担忧。此外，如果没有储血罐，血液和容量管理的问题被认为是不切实际的。在MiECC的发展过程中，安全问题以及空气和容量管理的方法都得到了解决。主动空气排出装置的集成，以及排气和容积缓冲的可能性，使得MiECC适合瓣膜手术或更复杂的手术。然而，在冠状动脉旁路移植术（CABG）手术中发现的MiECC的典型临床受益，尤其是血液保护效应，是不可复制的。空气处理和血液管理仍然是非冠状动脉手术中MiECC的主要问题。随着模块化（IV型）MiECC系统——包括一个并联辅助环路，用于立即转换为开放式体外循环（CPB），至此最后的障碍似乎被清除。首次报告使用了MiECC技术的最新发展。现在，心脏外科界需要采用这项技术并提供数据来帮助回答以下问题：MiECC是否是所有心脏外科手术的最佳灌注策略。

**关键词：**微创；体外循环；心脏手术

自1953年人类首次成功应用心肺机以来，心脏外科手术从威胁生命、不可预测和潜在危险的方法发展到标准化和安全的程序，其结果或多或少是可预测的。体外循环（CPB）的使用已成为所有心脏手术的标准。尽管CPB技术的开展在现代心脏手术中意味着跨时代的进步，但很快发现，CPB的应用对患者的预后可能产生了一些不良影响。CPB的病理学特点包括炎症、凝血系统激活、血液稀释和微栓形成。这些副作用被认为是由于血液广泛接触异物表面和空气（开放式或传统CPB，CECC）所致。因此，在20世纪90年代末和21世纪初引入了几种最小化体外循环（MECC）系统，旨在降低CPB相关并发症发生率。最初的设计理念是尽可能简单，第一个MECC系统被减少到绝对最小数量的部件、泵和氧合器，以闭式方式连接到患者。这使得外来表面接触大大减少，并完全避免了血液与空气的接触。因此，最初的MECC系统只是一个能够管理心脏停搏液的体外生命支持系统。

从那时起，伴随着CPB理念与技术进步，特别是基于“最小化”或“优化”体外循环系统的研究，建立了微小化体外循环（MiECC）的概念。MiECC指在手术、麻醉和灌注协作下，旨在为患者提供有循证依据的最佳生物相容性管理策略。它不仅限于CPB环路。在本文中，“MiECC”一词将作为研究中描述的所有类型的最小化CPB系统的同义词。

在早期，由于缺乏排气选择，所谓的I型MiECC系统仅限于冠状动脉手术。此外，由于静脉管路中可能存在空气滞留和空气栓塞的可能性，出于安全考虑，禁止其在常规心脏外科手术中广泛使用。被动或主动空气清除系统（II型）的集成以及在不中断闭式灌注的情况下实现储血的可能性（III型）进一步提高了安全性，并使MiECC系统现在适用于瓣膜手术和更复杂的手术。模块化或混合系统（IV型）集成了闭式和并联开放环路，后者仅在需要开放式CPB（静脉储存器和其他部件）下使用。IV型系统在非常复杂的情况下可能有用，因为预计会出现大量血液丢失（re-do's、主动脉夹层、心内膜炎）。Anastasiadis等人在2016年的意见书中提供了非常简明的MiECC分类图解。

已经进行了各种研究，以评估MiECC系统相对于CECC的理论优势（较少的异物表面接触、无血液-空气接触、较少的血液稀释、较少的机械性血液损伤）是否能够转化为更好的临床结果。很快，当MiECC用于冠状动脉手术时，它能够减少炎症反应标志物、失血和输血需求以及重症监护病房（ICU）和住院时间。Kowalewski等人对22778例冠状动脉旁路移植术（CABG）患者进行大规模荟萃分析证明，与CECC相比，MiECC能显著降低全因死亡率和卒中，并能显著预防术后房颤和肾功能不全。这些临床获益被解释为预充容量减少和闭式环路中没有血-气界面的结果。

然而，在接受非冠状动脉心脏手术的患者中，需要进行抽气吸引，因此MiECC系统的优势可能会消失。当应用于瓣膜手术或更复杂的心脏手术时，微小化环路有两个主要缺点，即：当心腔打开时，手术野中的空气被截留，以及由于泵连续低流量的心脏切开抽吸而导致的血容量丢失。因此，在现代MiECC系统中，在不中断闭式灌注的情况下提供空气和容积处理方法至关重要。

在下文中，总结了MiECC用于非冠状动脉手术的相关询证学依据，并重点说明了使用模块化MiECC概念的首次临床经验。

**MiECC在瓣膜及复杂心脏手术中的应用（选定研究）**

Remadi及其同事首次公布了100名接受主动脉瓣置换术（AVR）患者的随机研究结果，这些患者使用II型MiECC环路或标准CPB。尽管他们没有发现硬性临床终点事件（死亡率、拔管时间、ICU和住院时间）的差异，但使用MiECC系统进行手术的患者心肌肌钙蛋白和C反应蛋白的释放明显减少。在MiECC系统灌注期间，强心药用量较少，而平均动脉压略高。通过MiECC系统血液稀释减少。然而，两组围手术期失血量和红细胞输注率相似。

Bical等人随机选择了40名接受单独AVR的患者，观察其术后炎症反应。它们在促炎性细胞因子释放方面仅表现出轻微差异，其中TNF-α和中性粒细胞弹性蛋白酶是开放性CPB再灌注期间与II型MiECC系统相比显著升高的唯一标志物。两组患者均未输注自体或异体红细胞制品。尽管MiECC与减少炎症反应相关，但在研究中未发现直接的临床获益。

Castiglioni及其同事在一项研究中使用了相同的II型MiECC系统，他们将40名接受外科AVR的患者随机分组。与标准CPB组相比，MiECC组（n=17）患者失血量减少，输血需求减少，红细胞压积水平升高。有趣的是，MiECC患者住院时间较长，这可能是由于MiECC组发生致残性卒中所致。研究人员通过从肺动脉引流而不是肺静脉，作为在不中断闭合环路的情况下左心室减压的一种方法。然而，他们承认，样本不足以证明该方式的安全性。因此，2年后，同一组发表了另一项前瞻性随机研究的数据，该研究目前纳入了120名患者。同样，他们发现了MiECC在失血、输血需求、血小板消耗和心肌损伤方面的显著优势。住院死亡率、主要神经事件、通气时间、ICU住院时间和住院时间在两组之间没有差异。

为了评估使用标准或最小化CPB的AVR的安全性和临床结果，Colli等人对128名患者进行了队列研究，其中53名患者使用III型MiECC系统进行了手术。使用MiECC或标准CPB取决于外科医生的偏好。MECC系统包含一个真空袋，用于收集右上肺静脉排气口回流的血液。由于“部分空气-血液接触”，作者认为他们的系统是“半封闭的”。两组患者术后胸管引流和输血要求相似。两组围手术期死亡率、肾损伤、房颤、卒中、ICU和住院时间类似。

Yilmaz及其同事发表了50名患者的研究报告，他们接受了II型MiECC系统辅助下的微创AVR手术（胸骨上部部分切开术）。他们使用股部血管建立体外循环（CPB）、联合动静脉RAP及肺动脉引流，肺动脉引流后重新进入MiECC系统的静脉管路。主动脉根部引流至储血排气装置。有了这项技术，他们可以获得百分之百的临床成功；无转为胸骨全切开或开放CPB的病例。围手术期只有一例患者需要输血。

使用自行设计的III型MiECC系统，该系统由4家不同制造商的组件构成。Ariyaratnam等人对187名AVR患者（包括接受AVR+CABG治疗的67名患者）和7名二尖瓣修复（MVR）患者进行了手术。他们在回顾性倾向匹配分析中报告了这些患者与传统CPB手术患者的结果。MiECC组患者的CPB和主动脉阻断时间明显更长，术后房颤发生率更高。但MiECC显著降低了血细胞的平均输注率。MiECC组的总5年生存率较高。

为了证明MiECC在应用于比AVR更复杂的手术中的可行性，Momin及其同事发表了49名接受主动脉手术的患者的研究结果，他们使用了基于改良Sorin ECCO迷你CPB的III型MiECC系统。“Hammersmith mini CPB系统”由一套标准组件构成，但可根据患者的需要进行定制。静脉排气装置有助于各种大小气泡的管理。可选（平行）软壳储液装置增强了复杂手术的通用性。将临床结果数据与328名同时接受常规CPB类似手术的连续患者进行比较。两组之间围手术期死亡率、血液消耗、肾脏或神经系统并发症无差异。

Anastasiadis等人发表了病例系列报告，共有三名患者在MiECC支持下接受主动脉手术和左心室辅助装置（LVAD）植入。即使在非常复杂的外科手术中，他们也可以证明最小化灌注的可行性和安全性。

最近，Gygax等人进行了一项前瞻性随机研究，纳入在II型MiECC系统（n=24）或常规CPB（n=26）下接受AVR手术的50名患者。 该研究旨在比较两组在补体激活（sC5b-9）、炎症（IL-6、TNF-α、sCD40配体）和凝血激活（D-二聚体，TAT）标记物方面的差异。两组之间的所有测试参数没有差异，且临床并发症（心房颤动、中风）的发生率相似。

同一组发表了他们关于AVR期间使用两种灌注方式的脑微栓塞的数据。共有48名患者，按照MiECC（II型）或常规CPB的1:1比例随机分配，并在灌注期间使用经颅多普勒测量高强度瞬态信号（HITS）计数。当使用MiECC时，气体微栓子的生成显著增多。MiECC组的HITS增加了1.75倍。事后分析显示，特别是没有整合动脉过滤器的氧合器类型，往往与较高的HITS相关。

**模块化MiECC（IV型）**

第一个描述模块化MiECC原理的是El Essawi及其同事，他们使用ROCsafeRX TM系统（美国密歇根州安阿伯市Terumo心血管系统公司）发表了一项前瞻性、随机、多中心临床试验（291名患者）的结果。这种最小化的闭式管路不仅包括两个基本部件离心泵和低阻氧合器，还包括一个40µm的动脉管路过滤器、一个静脉排气装置、一个气泡收集器和一个静脉管路电子限流器。模块化概念包括一个预先连接的硬壳储液罐，并辅以心包切开术引流，在出现大量漏气或大出血时，可通过快速连接器完成集成。 通过肺静脉引流至静脉管路或进入一个灵活的储液罐完成。146名患者随机接受模块化MiECC系统手术，包括AVR（n=25）和AVR+CABG（n=14）。145名患者接受常规CPB手术。接受AVR或AVR+CABG的患者在两组之间的分布是均衡的。尽管所有手术都安装有血液回收装置，但MiECC组只有31.5%的患者需要回输洗涤过的红细胞。两组术后12小时的出血量相似（MiECC 515±359与CPB 557±421 mL，n.s.）。MiECC组的输血需求显著降低（329±599比789±1638毫升；P<0.001）。MiECC患者发生房颤的次数较少（分别为7.1%和19.5%；P<0.001）。其他临床结果参数（住院死亡率、卒中、心肌梗死、ICU和住院时间）在两组之间没有差异。

同一小组最近公布了104名接受AVR治疗的80岁老人的匹配分析结果，这些患者使用模块化IV型MiECC系统或标准CPB。MiECC组的30天死亡率倾向于降低（2%对10%；P=0.2）。同样，血流动力学表现和ICU住院时间MiECC组更优，但无统计学意义。然而，MiECC组的90天死亡率明显降低（2%比16%；P=0.02）。

Anastasiadis等人设计了一个模块化IV型MiECC环路，其中包含一个附加环路，用于立即过渡到提供增强安全功能的开放系统（AHEPA环路）。基于Medtronic亲和组件（离心泵和带集成动脉过滤器的膜式氧合器），该系统包含一个软袋、两个气泡收集器、一个静脉空气清除装置和一个备用硬壳储气罐。AHEPA系统用于50名患者，其中27名患者接受了非选择性冠状动脉搭桥术（AVR、MVR、三尖瓣和升主动脉手术）的治疗。几乎所有患者（96%）都可以使用最小闭合环路进行手术。两名患者需要转为开放式体外循环（一例重做，一例急性主动脉夹层）。总死亡率为4%（2例；不是必须转换的患者）。将模块化MiECC的结果与使用标准MiECC系统（n=100）进行手术的高危CABG患者历史队列的结果进行比较，作者指出模块化配置不会影响MiECC的有利特征。尤其是血流动力学完整性（血液稀释度越低，灌注压越高），无论采用何种手术方式，都能得到保持。表1概述了该研究分析。

表 1非冠状动脉MiECC的研究

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 作者，（参考文献） | 患者，（手术），研究类型 | MiECC类型 | 主要结果 |
| Remadi 2004 (18) | 100 (AVR) RCT | Type II | MiECC：降低CRP、肌钙蛋白I和神经事件；无失血和输血差异 |
| Bical 2006 (19) | 40 (AVR) RCT | Type II | MiECC：TNF-α和中性粒细胞弹性蛋白酶降低，临床参数无差异 |
| Castiglioni 2007 (20) | 40 (AVR) RCT | Type II | MiECC：减少失血、输血；红细胞压积越高，住院时间越长 |
| Castiglioni 2009 (21) | 120 (AVR) RCT | Type II | MiECC：减少失血、输血、心肌损伤；死亡率、中风、住院时间无差异 |
| Colli 2009 (22) | 128 (AVR) RCT | Type III | 失血、输血、死亡率、肾损伤、房颤、中风、ICU和住院时间无差异 |
| Yilmaz 2009 (23) | 50(mini-AVR) 观察性 | Type II | MiECC在mini-AVR中的可行性；无患者转为全胸骨切开，输血率低 |
| Ariyaratnam 2018 (24) | 187 (AVR, MVR) 回顾性配对研究 | Type III | MiECC：更长的旁路和交叉钳位时间；房颤发生率高；输血率降低；更高的5年生存率 |
| Momin 2013 (25) | 49（主动脉大手术）观察性 | Type III | MiECC：在复杂主动脉手术中可行；在围手术期死亡率、血液损耗、肾脏或神经系统并发症方面与体外循环无差异 |
| Anastasiadis 2011 (26) | 3（LVAD植入物）观察性 | Type II | MiECC在LVAD植入中的可行性 |
| Gygax 2018 (27) | 50 (AVR) RCT | Type II | 炎症、补体或凝血激活无差异；相似的临床结果 |
| Basciani 2016 (28) | 48 (AVR) RCT | Type II | MiECC：经颅多普勒超声中气体微栓塞发生率增加 |
| El-Essawi 2010 (29) | 291(AVR + CABG) RCT | Type IV | MiECC：减少输血；房颤发生率降低；死亡率、卒中、心肌梗死、ICU和住院时间无差异 |
| El-Essawi 2018 (30) | 104(AVR) 配对 | Type IV | MiECC：降低80岁老人的90天死亡率 |
| Anastasiadis 2015 (31) | 50（AVR、MVR）队列研究 | Type IV | 模块化MiECC在复杂心脏手术中的可行性；总体死亡率低 |

**Ulm大学模块化MECC系统**

Ulm大学使用的系统包括最小化闭式主环路和并联桥接主环路的次级开放环路（图1）。主环路包括一个离心泵（BB亲和泵CBBPX-80，美敦力公司，明尼苏达州明尼阿波利斯）、一个带集成动脉过滤器的膜式氧合器（CB841，美敦力公司）、一个静脉空气清除装置（CBVARD AAR1000；美敦力公司）和一个2升软袋，用于容量缓冲和加速。引流端与VARD相连。心肌保护用温血停搏液（Calafiore），该停搏液通过注射泵直接注入来自氧合器出口的CP管路。次级环路仅包含与静脉管路平行连接的硬壳储液罐。进出口由两个管钳手动调节。因此，系统可以在一秒钟内从封闭系统转换为开放系统。如果使用心脏切开抽吸，则可以确定流出的血液是再循环到系统中还是丢弃。所有管路均为表面涂层（Carmeda Biologic surface，Medtronic Inc.）。血液回收装置是常规连接到该系统中。从主动脉根部排气口或左心房排气口吸入血液/空气。如果使用肺动脉引流，则直接连接VARD。整个系统在Stöckert CP5控制台（美国IT米兰利凡诺娃公司）上运行。



图1 Ulm大学模块化IV型MiECC系统。主环路预充有染料溶液，以便更好地显示。不在图片中：用于动脉和静脉逆行预充和容量缓冲的软袋。（V，静脉空气排出装置；R，硬壳储气罐；P，离心泵；O/F，带集成动脉管路过滤器的膜式氧合器；CP，心脏停搏液管路）。

我们在48名连续接受各种非冠状动脉手术（包括房颤消融）的患者中使用了这种模块化MiECC配置（表2）。由于我们机构的二尖瓣手术是采用微创、腔镜技术进行的，因此本系列中没有单独的二尖瓣手术。技术成功率为100%。在大多数情况下（44/48名患者），仅使用主环路；在4名患者中，我们需要打开环路以使用储液罐。在所有的过程中，从一开始就使用了血液回收机，当血液回收机储液罐中的血液量超过500 mL时，血液被清洗并再循环。近一半的患者（23/48）都是这样。在剩下的一半（25/48名患者）中，流出的血液被丢弃。在硬壳蓄液器（4/48名患者）中采集的血液直接循环。尽管围手术期失血量较低（450±330ml），但大多数患者（39/48例；81%）在术后接受了输血。这可能是因为我们机构的输血政策相当宽松，没有严格的红细胞压积下限。未观察到重大临床不良事件（死亡、中风、心肌梗死）。3名患者（6%）出现一过性谵妄症状；一名患者因手术出血不得不重新探查。14名患者（29%）出现新的心房颤动；在住院期间，除一名患者外，所有患者均可转为SR。

表 2 Ulm大学模块化MiECC患者特征

|  |  |
| --- | --- |
| 参数 | 结果 |
| n | 48 |
| 年龄（年） | 67.4±8.1 |
| 性别（男/女） | 30/18 |
| AVR（患者人数） | 13 |
| AVR + CABG （患者人数） | 18 |
| MVR + CABG（患者人数） | 9 |
| AVR + MVR（患者人数） | 6 |
| AVR + MVR + TVR (患者人数) | 2 |
| 并发AF消融（患者人数） | 14 |
| CPB时间（分钟） | 112.6±25.7 |
| X-clamp -夹闭时间（分钟） | 79.3±20.3 |
| 失血量（毫升） | 450±330 |
| RBC输注（%） | 49/48 [81] |
| 技术成功率（%） | 100 |
| MACCE (%) | 0 |

AVR, 主动脉瓣置换术; CABG, 冠状动脉旁路移植术; MVR, 二尖瓣修补术; TVR, 三尖瓣修复术; AF,房颤; CPB, 体外循环; X-clamp, 主动脉交叉钳; RBC, 红细胞; MACCE, 主要心血管和大脑事件。

**讨论**

总结在接受主动脉瓣手术的患者使用II型或III型最小化CPB环路的研究，在CABG手术中发现的典型临床益处并没有以同样的方式得到证实。这可能是因为这些小型且大多是单一的机构试验使用了不同的技术，并且仅用于可行性或用于证明可能对术后发病率和死亡率产生影响的亚临床效应（例如炎症、凝血病、血液稀释）。研究中使用了不同制造商（Maquet-Getinge、Sorin-LivaNova、Medtronic、Terumo）提供的各种不同配置的MiECC系统。一些研究人员结合不同公司的组件设计了自己的MiECC系统。在一项研究中，MiECC组使用了三种不同的氧合器。引流口的使用也是多变的，放置于肺静脉或肺动脉；它连接到一个真空袋，或者连接到血液回收机，或者连接到一个小的心脏切开储液装置。两项研究的血液处理也不同。在一些研究中，CPB组仅使用血液回收机作为引流装置；在其他研究中，这两组都可以。关于是否以及在多大程度上丢弃或利用流出的血液的记录很少。同样，自体逆预充（RAP）的概念处理方式也不同。一些作者严格遵循完全动脉和静脉联合RAP的原则，而不考虑对血流动力学的影响；如有必要，用去甲肾上腺素维持血压。其他人则完全放弃RAP。

将输血作为一个主要结果参数，在大多数临床研究中没有应用严格的输血指征。因此，MiECC的血液保护作用在所有研究中都没有出现，这并不奇怪。与所有研究人员报告一致，MiECC可显著减少冠脉搭桥手术中的失血量，但在非冠脉手术中不同，大量试验显示，MiECC与常规体外循环中的失血量和输血需求相同。在一项研究中，即使围手术期失血量相同，CPB组仍有更多患者需要输血。这可能反映了通过使用损伤较小的环路和完整的表面涂层，可以更好地保存细胞血液成分。

所有类型的MiECC的一个主要优点是减少了预充量和缩短了管路长度。这大大减少了异物表面接触和血液稀释。然而，血液稀释不仅受预充液的影响[在不同的MiECC配置中预充量从200到900 mL]，而且还受麻醉诱导期间静脉容量补充的影响。调查人员很少对这种情况进行评估。

器官保护是体外灌注的主要问题。微栓子的形成可导致微循环障碍，进而导致器官功能障碍。与在心脏表面进行的CABG手术不同，心脏直视手术与更大的脑微栓子负荷相关。假设在MiECC（过度负压）情况下，栓塞风险更高。在尝试完全心脏减压卸载时，可能通过气穴现象形成微气泡。在心脏直视手术中，尤其是在AVR中，另一个栓子来源可能是左心室腔的心尖和间隔区域中残留的空气，即使在仔细排气后也是如此。因此，最重要的是增加一个动脉管路过滤器。保守的负压限制和使用二氧化碳气流可增加安全性。

采用不同方法的两项荟萃分析探讨了心脏瓣膜手术中最小化CPB的临床意义。第一项荟萃分析于2013年发表，包括24项随机对照试验（RCT），共涉及2770名患者（1387例MiECC，1383例标准CPB），其中721名患者接受了非冠状动脉手术（AVR）。MiECC组的总死亡率为0.5%，标准CPB组为1.7%（P=0.02）。这一显著差异仅存在于CABG手术，而在AVR患者中未发现死亡率差异。同样，无论灌注方式如何，AVR患者发生心肌梗死和神经事件的概率相同。关于次要结局指标（炎症、失血和输血、肾功能、低心排血量、呼吸机使用时间、ICU和住院时间），由于其设计因素，该荟萃分析无法对AVR患者两种灌注模式之一的优越性得出明确结论。

2016年发表了最新的荟萃分析，重点是瓣膜手术中的小型CPB。研究了8项涉及1011名患者的随机对照试验。因此，作者指出，在瓣膜手术中应用MiECC可显著降低ICU和总住院时间。然而，未观察到对降低死亡率和术后并发症（神经系统事件、心律失常、强心药使用）的显著效果。本研究未涉及MiECC对失血和输血需求的影响。

总之，相关文献表明，MiECC可安全用于非冠状动脉手术。在非冠状动脉手术中使用MiECC是否会影响患者的预后（发病率和死亡率）的问题仍然没有答案。

我们在复杂的心内操作时提出的更高标准，必须考虑到容量卸载和空气处理的措施，以及对不可预见的事件作出反应的可能性。这一点，以及对安全性的高要求，使得模块化方法必不可少。我们相信，良好的初步结果证明了在非冠状动脉手术中使用MiECC技术进行多中心前瞻性随机试验是非常有必要的。