

中国体外循环杂志

CHINESE JOURNAL OF EXTRACORPOREAL CIRCULATION

双月刊 2003年3月15日创刊 第23卷 第3期 2025年6月28日出版



邮政订阅

主 管

中国融通医疗健康集团有限公司

主 办

融通医健期刊出版(北京)有限公司
金安中海财富中心2号楼9层
北京市石景山区和平西路55号院, 100041

编 辑

《中国体外循环杂志》编辑部
金安中海财富中心2号楼9层
北京市石景山区和平西路55号院, 100041
电话: 18911169469 010-68808255
Email: zgtwxhzz@sina.com
https://twxh.cbpt.cnki.net

主 编

侯晓彤

出版单位

融通医健期刊出版(北京)有限公司
金安中海财富中心2号楼9层
北京市石景山区和平西路55号院, 100041

广告发布

融通医健期刊出版(北京)有限公司
咨询电话: 18911163487(运营部)

印 刷

北京市荣海印刷厂
北京市西城区莲花池东路甲3号, 100038

发 行

范围: 公开发行
国内: 中国邮政集团有限公司
北京市报刊发行局

订 购

全国各地邮政局
邮发代号 82-433

零 售

金安中海财富中心2号楼9层
北京市石景山区和平西路55号院, 100041
https://publish.cnki.net/rtyxqk
Email: zgtwxhzz@sina.com
电话: 18911169469 010-68808255

定 价

国内每期25元, 全年150元

中国标准连续出版物号

ISSN 1672-1403

CN 11-4941/R

2025年版权归融通医健期刊出版(北京)有限公司所有
未经授权, 不得转载、摘编本刊文章
除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点
本刊如有印装质量问题, 请与编辑部调换。

目 次

专家论坛

体外循环相关医学转化: 机遇, 难点与突破

.....熊际月, 杜 磊(197)

共识解读

微创体外循环技术对成人体外循环心脏手术全身炎症反应的作用
——《改善体外循环相关全身炎症反应专家共识》解读

.....杨 静, 张 洁, 陈 涛, 段维勋, 张溧昀, 金振晓(199)

论 著

比伐卢定用于体外循环心脏手术抗凝: 病例系列和文献回顾

.....卞璐瑜, 闫姝洁, 于 坤, 管玉龙, 滕 媛,
刘 刚, 冯春蕾, 王 靖, 吉冰洋(204)

冠心病围术期应用体外膜氧合患者预后的影响因素分析

.....王海霞, 张 琪, 鲁永花, 杜中涛, 高 磊, 侯晓彤(210)

产时新生儿心脏手术心肺转流管理经验

.....缪 娜, 张晓娟, 赵雪婷, 王佳露,
汪晓南, 王 强, 赵 举(215)

静脉-动脉-静脉体外膜氧合在肺移植围手术期29例单中心应用
体会

.....王大鹏, 徐忠平, 王海翔, 王逸峰, 周 涛, 许红阳(219)

平均动脉压管理对心脏瓣膜术后乳酸水平和结局的影响

.....张 莹, 王 艳, 邱 浩, 涂海燕, 熊新发(225)

右美托咪定对体外循环下冠状动脉旁路移植术患者术中和术后炎
症反应和氧化应激水平的影响

.....张 倩, 王 欢, 孟 成, 王继宏(231)

尿钙结合蛋白水平与体外循环术后急性肾损伤的相关性临床研究

.....贾 彬, 罗 勇, 陈 杰, 费俊杰, 陈 剑(238)

小切口与正中开胸冠脉旁路移植术基于精确匹配的比较研究

.....赵林莉, 张 冰, 易 蔚(243)

教学训练

生理驱动型模拟培训提高体外循环意外处理培训效果

.....赵雪婷, 杨晓芳, 李 川, 江春景, 王佳露, 黄维龙, 王济慈, 赵 举 (251)

病例报告

双膜式氧合器并联用于重度肥胖患者 1 例体外循环的管理体会

.....李雪艳, 关英超, 林乐文 (255)

基础研究

富集 miR-29b 的外泌体在心肌梗死后抑制心室重构的影响

.....郑 伟, 王小明, 韩志伟, 邹 龙, 范晨亮, 孙宏达, 员建平 (258)

肠道菌群失调通过 T 细胞免疫和炎症加剧心梗的机制及益生菌干预效果

.....王亚莉, 郝少婷, 刘庆华, 李玉明, 杨向红, 夏 祎, 苑晓鹤 (263)

综 述

静脉 - 静脉体外膜氧合动物模型研究进展

.....张晓倩, 费诗淇, 黄楚涵, 李勇男 (269)

成人体外循环心脏手术的肺保护策略

.....王 艺, 侯丽宏 (275)

体外膜氧合后神经损伤的研究进展

.....马 鑫, 李慧珍, 李勇男, 吴向阳 (281)

英文审校

于 洁

杨晓芳

中文审校

李佳春

贾世敬

本期责任编辑

李佳春

期刊基本参数 CN11-4941/R*2003*B*16*90*zh*P*¥25.00*500*17*2025-6

CHINESE JOURNAL OF EXTRACORPOREAL CIRCULATION

Bimonthly Established in March 2003 Volume 23 Number 3 Jun 28, 2025

Responsible Institution

China RongTong Medical Healthcare
Group Co., Ltd.

Sponsor

RongTong Medical Journal Publishing
(Beijing) Co., Ltd.
9F China Overseas Fortune Center (JinAn) Tower 2
No.55 Heping West St. Beijing, 100041, China

Editing

Editorial Board of Chinese Journal of
Extracorporeal Circulation
9F China Overseas Fortune Center (JinAn) Tower 2
No.55 Heping West St. Beijing, 100041, China
Tel: 18911169469 010-68808255
Email: zgtwxhzz@sina.com
<https://twxh.cbpt.cnki.net>

Editor-in-Chief

Hou Xiaotong

Publishing

RongTong Medical Journal Publishing
(Beijing) Co., Ltd.
9F China Overseas Fortune Center (JinAn) Tower 2
No.55 Heping West St. Beijing, 100041, China

Printing

Beijing RongHai Printing Factory
No.3 Lianhuachi East Road, Beijing, 100038, China

Overseas Distributor

China International Book Trading
Corporation
P.O. Box 399, Beijing 100044, China

Retail

9F China Overseas Fortune Center (JinAn) Tower 2
No.55 Heping West St. Beijing, 100041, China
Official website: <https://publish.cnki.net/rtyxqk>
Email: zgtwxhzz@sina.com
Tel: 18911169469 010-68808255

CSSN

ISSN1672-1403
CN11-4941/R

No content published by the journal may be reproduced
or abridged without authorization.

All articles published represent the opinions of the
authors, and do not reflect the official policy of the
Editorial Board, unless this is clearly specified.

CONTENTS IN BRIEF

Translational medicine in cardiopulmonary bypass: opportunities, difficulties and pathways

..... Xiong Jiyue, Du Lei (197)

Effect of MiECC technology on SIRS related to extracorporeal circulation for adult cardiac surgery: Interpretation of the expert consensus on improving SIRS associated with extracorporeal circulation

..... Yang Jing, Zhang Jie, Chen Tao, Duan Weixun, Zhang Liyun, Jin Zhenxiao (199)

Bivalirudin for anticoagulation in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case series and literature review

..... Bian Luyu, Yan Shujie, Yu Kun, Guan Yulong, Teng Yuan,
Liu Gang, Feng Chunlei, Wang Jing, Ji Bingyang (204)

Prognostic factors of patients with coronary heart disease undergoing extracorporeal membrane oxygenation during perioperative period

..... Wang Haixia, Zhang Qi, Lu Yonghua, Du Zhongtao, Gao Lei, Hou Xiaotong (210)

Experience in management of cardiopulmonary bypass during intrapartum cardiac surgery

..... Miao Na, Zhang Xiaojuan, Zhao Xueting, Wang Jialu,
Wang Xiaonan, Wang Qiang, Zhao Ju (215)

Veno-arterial-venous extracorporeal membrane oxygenation in the perioperative management of lung transplantation: a single-center experience with 29 cases

..... Wang Dapeng, Xu Zhongping, Wang Haixiang,
Wang Yifeng, Zhou Tao, Xu Hongyang (219)

Effect of mean arterial pressure management on lactate levels and outcomes after heart valve surgery

..... Zhang Ying, Wang Yan, Qiu Hao, Tu Haiyan, Xiong Xinfu (225)

Effect of dexmedetomidine on postoperative inflammatory response and oxidative stress in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass

..... Zhang Qian, Wang Huan, Meng Cheng, Wang Jihong (231)

Association of urinary calprotectin levels with acute kidney injury during cardiopulmonary bypass: a observational study

..... Jia Bin, Luo Yong, Chen Jie, Fei Junjie, Chen Jian (238)

Comparative study of minimally invasive versus median sternotomy off-pump coronary artery bypass grafting based on propensity score matching

..... Zhao Linli, Zhang Bing, Yi Wei (243)

Physiology-driven simulation training enhances the effectiveness of cardiopulmonary bypass emergency management

..... Zhao Xueting, Yang Xiaofang, Li Chuan, Jiang Chunjing,
Wang Jialu, Huang Weilong, Wang Jici, Zhao Ju (251)

Management experience of double membrane oxygenator in parallel for severe obesity patient with cardiopulmonary bypass: a cases report

..... *Li Xueyan, Guan Yingchao, Lin Lewen* (255)

Research on the role and mechanism of miR-29b-enriched exosomes in inhibiting post-myocardial infarction ventricular remodeling

..... *Zheng Wei, Wang Xiaoming, Han Zhiwei, Zou Long, Fan Chenliang, Sun Hongda, Yuan Jianping* (258)

Mechanisms of gut microbiota dysbiosis in exacerbating myocardial infarction via T cell immunity and inflammation and the effects of probiotic intervention

..... *Wang Yali, Hao Shaoting, Liu Qinghua, Li Yuming, Yang Xianghong, Xia Yi, Yuan Xiaohe* (263)

Progress in animal model of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation

..... *Zhang Xiaoqian, Fei Shiqi, Huang Chuhan, Li Yongnan* (269)

Strategies for lung protection in adult patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

..... *Wang Yi, Hou Lihong* (275)

Research progress on neurological injury following extracorporeal membrane oxygenation

..... *Ma Xin, Li Huizhen, Li Yongnan, Wu Xiangyang* (281)

信 息

《中国体外循环杂志》更名为《中国体外生命支持》杂志已于 2025 年 5 月 23 日获得国家新闻出版署的正式批准。

杂志更名的意义在于打破了“体外循环”是心脏外科手术中呼吸循环支持的一种技术手段的传统观念，随着科技思维和理论的发展、医疗设备和技术的改进，“体外循环”也与时俱进向着更高的“体外生命支持”救治手段拓展。对危重症患者的救治有了越来越多的技术手段和方法，例如从最初用于心脏手术的心肺转流（CPB）到用于非心脏外科手术或救治的体外循环（ECC）；从肾功能不全或衰竭患者的连续性肾脏替代治疗（CRRT），到肝功能不全或衰竭的解毒治疗的人工肝血液吸附装置（HA）；从为循环呼吸功能不全或衰竭患者提供短期辅助救治的体外膜氧合（ECMO）到心脏骤停使用人工心肺辅助复苏的体外心肺复苏（ECPR）技术；从长时间的心室辅助装置（VAD）到替代生物体的人工心脏（AH）等。目前这些救治的方法和技术都是利用体外的人工装置对人体生命进行支持，赢得宝贵的救治时间以挽救生命。

《中国体外循环杂志》更名为《中国体外生命支持》杂志，既保留了原刊的知名度，又增加了新的元素，既体现了高精尖的医疗技术，又扩展和涵盖了更为广泛的学科。《中国体外生命支持》杂志，将继续保持“中国科技核心期刊”的荣誉，争取进入更多国内、国际知名数据库，为中国体外生命支持事业的蓬勃发展提供坚实的学术支撑。为人类对生命的敬重和医疗事业的进步贡献一份力量！

体外循环相关医学转化：机遇，难点与突破

Translational medicine in cardiopulmonary bypass: opportunities, difficulties and pathways

熊际月，杜磊

[关键词]: 转化医学; 体外循环; 机遇; 突破途径

[Key words]: Translational medicine; Cardiopulmonary bypass; Opportunity; Pathway

体外循环以其强大的生命支持作用推动着现代心血管外科的发展。仅我国，体外循环下心脏手术高达 20 万例/年^[1]。然而由于体外循环对血液生理和循环生理的巨大干扰，术后并发症发生率显著高于其他手术。尽管经过几代人的努力使这些并发症大幅下降，但心功能不全、急性肾损伤、肺损伤等仍高达 3.7% ~ 25%^[2-4]，输血率近 50%^[5-7]。这成为制约体外循环发展的主要因素，但也为体外循环相关转化提供了机遇。

理想体外循环是在保留心肺支持功能的同时，对血液生理学和循环生理学无干扰，并在手术期间可对器官功能实施生理性维护，使患者在术后迅速恢复。通过研究加深对体外循环的认识而产生新理念、新技术、新设备并用于临床，从而改善患者预后，该过程即是转化医学，是无限接近理想体外循环的必由之路。然而从学习、研究提高认识到临床应用需要经历一系列复杂的过程，道路曲折而漫长。如何突破转化医学中的难点完成临床应用，成为每一代体外循环人需要深入思考的重要问题。本文就转化过程中的 3 个难点进行阐述，以期帮助我国体外循环事业的长期发展。

1 难点一：体外循环创新方向

体外循环的研究方向可大致分为血液保护(如全身炎性反应的指标、监测与调控、凝血与抗凝的调控、降低血液回收导致的红细胞破坏等)、器官保护(如脑灌注实时监测、氧供需平衡和组

织微循环的实时监测、新型心肌保护液和离体脏器保存技术)、数字化体外循环(可提供辅助决策系统的人工智能体外循环)和高分子生物材料表面处理技术的研发。研究方向的确立需要根据个人兴趣、已经拥有或经过努力能够达到的内部和外部条件决定。由于个人精力有限，切不可将研究方向设置太广而导致任一方向均无法深入。因此转化医学的第一个困难是寻找适合自己的切入点。

选定方向后如何入手开展工作，则需要具备 4 个条件：识别问题的“慧眼”、扎实的基础知识、善于思考的“头脑”和孜孜不倦的精神。识别问题的“慧眼”是指敏锐地发现临床中存在的、需要解决的问题，切不可对存在问题熟视无睹，认为理所当然。扎实的基础知识和善于思考的“头脑”可以帮助准确地发现问题根源，并可根据问题的实质寻找出针对性、创新性的治疗方法。这个过程最为漫长和枯燥，需要花大力气、下苦功夫，大多数人均止步于此，因此孜孜不倦的精神尤为重要。

初次获得的解决方案往往有较多缺陷，可通过广泛查找资料，包括中英文出现的所有相关论文、现有技术和专利，并对这些资料归纳总结、思考加工，以寻求更佳解决方案。在此基础上对该方案进行系统的理论论证和实验论证，并进行系列改进，使该解决方案逐渐趋于完整。

论证后产生的解决方案可能是新理念，或者新技术、新设备，前者可使用论文和会议的形式推广，而后者可申报专利，以保护创新者知识产权。专利是创新的载体，是创新者的无形资产，具有新颖性、创造性和实用性的特点。根据其创造性，

专利可分为低级创新和高级创新。低级创新,即“小发明”,其技术方案注重实用性,容易被模仿。高级创新则从原理性发现-解决方案的提出-产品设计与产业化均为原创,因此又称原始创新,其过程复杂而不容易被模仿。原始创新需要持之以恒的坚持,该过程少则5年,多则20~30年才能完成。由于原始创新价值和意义更大,应鼓励更多年轻人进行原始创新。

在此过程中,可能需要生物材料学、流体力学、药物化学等专家的支持,因此合作、共赢的精神必不可少。而实验验证,多需要有持续而强大的经济支撑。如何获得经济支撑也是一个绕不开的难点问题。

2 难点二:寻求合适企业,将专利转化为临床应用

初步验证的专利转化为产品,即产业化,可让更多患者受益,这一过程需要医疗企业参与。企业为专利提供试制产品和产品生产基地,并负责申报药物/医疗器械注册许可证,因此是产业化的主体。由于医疗器械/药品的开发具有高投入、高风险、周期长的特点,因此寻求合适的产业化企业进行转化成为第二个难点。合适企业需要具备以下特点:①与创新团队相互信任;②有情怀,有强烈的合作意愿;③经济宽裕、愿意投资,能够承担失败风险;④具有产品需要的技术条件、产业化条件和申报注册许可证的能力。

专利转化对合作企业的严苛要求使得合适的开发企业可遇不可求。在漫长的寻找过程中,须静下心来耐心等待,并进一步实验验证,让专利技术/产品更为成熟。项目越成熟越容易找到合适企业,而急于求成可能导致事与愿违。

一般来讲,市场潜力大、工艺简单、容易获得产品注册证的“小发明”更易受到企业的青睐;而创新性强的专利,通常周期长、费用高,转化失败率高。

建立创新转化团队是突破这一难点的重要途径。该团队应包括:①临床医学科学家团队,为创新主体;②专家团队,给予智力支持、临床使用支持和一定的经济支持;③由相关企业组成的转化团队。创新转化团队的建立将会架起转化的桥梁。基于原始创新的巨大价值和意义,呼吁更多有责任心的企业团队加入原始创新队伍,为临床科学家团队提供必要的经济和试制支持。

3 难点三:临床试验规范标准化

新产品特别是原始创新产品,均需要经过严格的上市前临床试验规范标准化的临床试验。该过程受诸多因素影响,包括政策因素、人为因素、经济因素和其他干扰因素,成为转化医学的第三个难点。随着我国鼓励创新的政策逐渐出台和完善,以及国家经济情况的持续向好、全国体外循环学会凝聚力的提高,这个难点将会迎刃而解。

4 结语

体外循环学科起步晚而相对落后,因此仍面临诸多问题,导致患者不良预后发生率较高。将这些问题看做机遇则可促进体外循环学科的发展。创新转化是解决问题、改善预后的主要途径,道路漫长而艰辛。创新个人数十年如一日的努力坚持是基础,多学科协作是推动转化的有力武器,而建立创新团队能够为转化插上翅膀。相信会有越来越多的体外循环年轻人加入创新团队,在国家创新政策的持续支持下,汇聚全国体外循环同道力量,将会使本学科形成覆盖医、教、研、产的立体化生态体系而屹立于强科之林。

参考文献:

- [1] 郝星. 2023年中国心血管外科手术和体外循环数据白皮书[J]. 中国体外循环杂志, 2024, 22(4): 259-262. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.04.02.
- [2] Seese L, Sultan I, Gleason TG, *et al*, The impact of major post-operative complications on long-term survival after cardiac surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2020, 110(1): 128-135. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.09.100.
- [3] Tran L, Greiff G, Wahba A, *et al*. Relative impact of red blood cell transfusion and anaemia on 5-year mortality in cardiac surgery[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2021, 32(3): 386-394. DOI: 10.1093/icvts/ivaa266.
- [4] Heafner T, Bews K, Kalra M, *et al*, Transfusion timing and post-operative myocardial infarction and death in patients undergoing common vascular procedures[J]. Ann Vasc Surg, 2020, 63: 53-62. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.08.090.
- [5] 刘侠丽, 谭赵霞, 秦臻, 等. 华西综合血液管理策略减少体外循环患者异体血需要[J]. 中国体外循环杂志, 2022, 20(4): 200-206, 225. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.04.03.
- [6] 李伶俐, 谭赵霞, 秦臻, 等. 华西综合血液管理策略降低体外循环后急性肾损伤发生风险[J]. 中国体外循环杂志, 2022, 20(3): 132-137. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.03.02.
- [7] Wang Y, Yang H, Du K, *et al*. Huaxi integrated blood management reduces the red blood cell transfusion for on-pump cardiac surgery: a quasi-experimental study[J]. Clin Anesth, 2024, 98: 111593. DOI: 10.1016/j.jclinane.2024.111593.

(收稿日期: 2025-05-15)

• 共识解读 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.03.02

微创体外循环技术对成人体外循环心脏手术 全身炎症反应的作用——《改善体外循环 相关全身炎症反应专家共识》解读

杨 静, 张 洁, 陈 涛, 段维勋, 张溧昀, 金振晓

[摘要]: 体外循环心脏手术产生剧烈的全身炎症反应, 导致炎性介质与抗炎介质的失衡, 引起组织损伤和器官功能障碍, 最终对患者的临床结局产生显著影响。本文基于《改善体外循环相关全身炎症反应专家共识》, 结合现有循证医学证据, 对微创体外循环技术在体外循环相关全身炎症反应中的应用及其临床意义进行综合探讨, 为实践提供参考。未来研究应聚焦于微创体外循环技术的持续改进, 以达到进一步缓解炎症反应, 减少输血, 降低术后并发症发生率。

[关键词]: 心血管外科手术; 微创体外循环; 迷你体外循环; 炎症反应

Effect of MiECC technology on SIRS related to extracorporeal circulation for adult cardiac surgery: Interpretation of the expert consensus on improving SIRS associated with extracorporeal circulation

Yang Jing, Zhang Jie, Chen Tao, Duan Weixun, Zhang Liyun, Jin Zhenxiao

The Cardiovascular Surgery Department of the First Affiliated Hospital of the Air Force Military Medical University

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

[Abstract]: Cardiopulmonary bypass surgery induces a severe systemic inflammatory response, leading to an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators, causing tissue damage and organ dysfunction, and ultimately impacting the clinical outcomes of patients. This review, based on the “Expert Consensus on Improving Systemic Inflammatory Response Related to Cardiopulmonary Bypass,” integrates existing evidence from evidence-based medicine to comprehensively discuss the application and clinical significance of minimally invasive cardiopulmonary bypass techniques in managing systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass, providing a reference for clinical practice. The future research should focus on the continuous improvement of minimally invasive cardiopulmonary bypass techniques to further mitigate the inflammatory response, furthermore reduce transfusion requirements, and lower the incidence of postoperative complications.

[Key words]: Cardiovascular surgery; Minimal invasive extracorporeal circulation; Minimal extracorporeal circulation; Inflammatory responses

体外循环 (extracorporeal circulation, ECC) 又称心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 自应用于心脏外科手术以来, 极大地推动了心脏手术的发展。但传统 CPB 扰乱了生理环境, 其主要缺点仍然是由全身炎症反应引发的全身不良反应, 表现为出血、心律失常、微血管血栓栓塞、内皮

功能障碍等^[1]。此外, 手术创伤、凝血紊乱、输血、体温过低等多种因素, 引发器官灌注不足导致继发性多器官损伤, 这是心脏手术后观察到的发病率和死亡率背后的病理生理机制^[2]。而微创体外循环 (minimal invasive extracorporeal circulation, MiECC) 技术的出现为解决这些问题提供了新的途径。本文

基金项目: 国家科技重大专项 (2023ZD0504400); 卫生健康发展促进项目 (QS-XFGCTX-0006); 国家自然科学基金 (82370273); 陕西省一般项目 (2021XC032); 西京医院科研项目 (XJZT23XG28); 西京医院交叉项目 (XJZT24JC37); 国家自然科学基金项目资助 (82241204); 陕西省重点研发计划项目资助 (2022ZDLSF02-01); 西京医院助推项目 (XJZT24JC38)

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学第一附属医院心血管外科

通信作者: 金振晓, Email: 13571921011@163.com

将根据《改善体外循环相关全身炎症反应专家共识》^[3], 结合现有临床证据和文献, 就 MiECC 技术对成人体外循环心脏手术的影响进行详细解读。本文讨论的 MiECC 技术包括 MiECC 和迷你体外循环 (minimal extracorporeal circulation, MECC)。

1 MiECC 技术的发展历程

随着心脏外科技术的迅猛发展, 20 世纪 90 年代末人们已经意识到传统 ECC 的局限性, 并开始尝试一些减少创伤的措施, 此时 MECC 的概念被提出, 它包括磁悬浮离心泵、膜式氧合器、肝素涂层管路、通过使传统 CPB 小型化、集成化以及通过表面涂层技术实现减轻传统 CPB 对患者的不良影响的系统装置。21 世纪初随着微创技术和理念的不断革新, 进一步提出了 MiECC 的概念, 除一整套系统装置外, 它还涵盖了 ECC 灌注管理技术、同时也包括手术、麻醉在内的综合管理策略和理念^[4]。MiECC 旨在使 ECC 期间灌注更具“生理性”, 并尝试将并发症降到最低^[2]。

2 MiECC 技术的特点

2.1 MiECC 系统组件 目前公认的 MiECC 组成系统: 管路长度短、肝素涂层、生物相容性好、低预充量的密闭 CPB 回路、膜式氧合器、离心泵、心脏停搏系统、静脉气泡排除装置和血液回收管理系统、热交换器。可集成到 MiECC 系统的其他组件包括: 排气 (肺动脉、主动脉根部或肺静脉)、软袋、硬壳储血罐、动脉过滤器^[4]。

该系统的主要特点是封闭的、自动调节的回路 (当密闭的静脉腔室充当储血器时), 低预充量产生最小的血液稀释, 避免血液-空气相互作用以及血液直接进入系统的再循环, 离心泵能提供更精确的流量控制, 减少对血细胞的破坏。

此外, 因为管路变短, 氧合器抬高, 负压辅助静脉引流 (vacuum-assisted venous drainage, VAVD) 装置也是必不可少的设备。MiECC 设备和氧合器必须靠近手术台, 因此, 手术室的实用性, 如布局、气流、电源和如何保持无菌^[5], 也是需要注意的。

2.2 MiECC 系统的分类 MiECC 系统的分类由 Anastasiadis 等人提出, 随后被国际微创体外循环技术协会 (Minimal Invasive Extra-Corporeal Technologies International Society, MiECTis) 采用, 巩固了 MiECC 系统在过去二十几年的演变^[6]。

I 型 MiECC: 由离心泵和膜式氧合器组成, 血液

从右心房引出后经过离心泵和膜式氧合器氧合后直接回到动脉系统。II 型 MiECC: 增加了静脉气泡捕捉器或静脉排气装置, 增加了主动脉根部和肺动脉的引流。但在大量出血时, 循环内血容量不足, 泵输出量可能不足, 存在较大风险。III 型 MiECC: 为了满足术中控制血容量的需求, 在 II 型基础上增加了软袋 (软壳) 储血罐, 可以回收术中失血, 经洗涤后依据患者需求回输, 保证术中泵输出量的同时有效减少失血和异体血输注。IV 型 MiECC: 最新的 MiECC 设备, 由标准循环部分和备用循环部分组成。在原有系统之上, 集成了一个开放式硬壳储血罐备用, 可以在遇到如大量气体无法有效排出或出血过多等突发情况时, 及时转为常规 CPB 模式, 保障患者手术安全。I、II 型主要用于不打开心脏的手术, 如冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG)、主动脉瓣置换、体外膜氧合。III 型和 IV 型可覆盖所有手术。

3 MiECC 技术的临床应用现状

MiECC 技术在国外应用已广泛覆盖了 CABG、瓣膜手术、CABG 联合瓣膜手术、先天性心脏病畸形矫治手术、胸腔镜和机器人辅助心脏手术等诸多领域。表 1^[7-17] 列出了近 10 年已发表的重要研究, 并对结果进行了总结。

目前 MiECC 技术在单独 CABG 和 CABG 合并瓣膜置换患者中应用最为广泛和成熟。在与传统 ECC 组 CABG 患者的比较中, MiECC 组在输血量、术后心房颤动发生率、术后急性肾损伤发生率方面均表现优越, 而两者在术后死亡率方面无差异^[9-11]。最新的一项多中心随机对照研究显示, 在 CABG 患者中, MiECC 组主要结局事件 (死亡、心肌梗死、脑卒中、肾透析、再次手术等) 相对风险降低^[15]。MiECC 技术已被认为是 CABG 患者的一项优选治疗技术。

在成人瓣膜疾病和儿童先天性心脏病的治疗方面, MiECC 也已被证实了其安全性和可靠性^[7-8, 17]。有些研究显示, 在各类心脏手术中, MiECC 组的手术时间、CPB 和主动脉阻断时间较短^[7, 9], 而有些研究显示两组时间无差异^[13], 这可能与传统 ECC 组的治疗多是由年轻医生完成有关。而 CPB 时长与患者的预后息息相关。

4 MiECC 技术的优势

4.1 死亡率 临床研究已证实, MiECC 技术是安全的, 与传统 ECC 组相比并未增加患者术中或

住院死亡率。最新文献显示,在改善高危患者的预后方面,MiECC技术有着良好的表现。Ignazio等人在对终末期心衰冠心病患者(左室射血分数<35%)的研究中发现,MiECC技术与更高的氧合指数相关,MiECC患者的血制品用量和术中乳酸水平峰值显著减少,这与较好的术后机械通气时间和ICU住院时间相关^[13]。Thai等人在对慢性肾脏透析进行心脏手术的患者回顾性研究中发现,与传统ECC组相比,MiECC组术后30 d死亡率低,术后低心排发生率^[16]。

4.2 出血和输血 MiECC系统减少系统预充体积,减少血液稀释,维持灌注期间较高的红细胞压积,并改善了灌注期间的氧输送,减少术后出血和血制品用量。MiECC改善凝血功能,血小板计数和功能也得到更好的保存^[18]。MiECC手术患者术后胸腔引流量和再探查的发生率显著降低^[8,15]。临床上已经明确MiECC技术在减少血制品使用方面的优势,与传统ECC组相比,MiECC组患者的自体血逆预充率高,围术期输血率低,而已经证实,出血和输血与心脏手术后不良预后相关^[4,7-9]。此外,较低的出血率和血液制品需求也与MiECC回

路的生物相容性设计有关,该设计可减少血液活化并改善凝血因子的功能,保护凝血完整性^[18]。

4.3 低抗凝 MiECC系统的独特性允许低抗凝的应用。在MiECC系统中,较少的凝血酶生成可能允许减少肝素剂量,以缩短活化凝血时间(activated clotting time, ACT)^[19]。现已证实,CABG的ACT值为300 s,瓣膜和复杂手术的ACT值为400 s是安全的,推荐使用^[18-19]。低抗凝方案降低内皮活化,同时对凝血完整性有保护作用^[20]。此外,低抗凝方案的应用需要个体化的肝素管理和肝素水平引导的鱼精蛋白滴定^[18]。

4.4 炎症反应指标 一直以来,CPB引发的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)是影响心脏手术患者预后的明确因素^[21]。CPB不是SIRS的唯一原因,因为即使在非体外循环CABG(off pump CABG, OPCABG)手术也观察到了SIRS的存在。然而,导致SIRS的许多途径都承认与CPB有直接(血与材料表面接触激活)或间接(止血系统激活和炎症之间)的联系^[22]。

基于MiECC技术通过使用较短的、肝素涂层、生物相容性高的回路管道,减轻血液激活;通过

表1 微创体外循环临床应用近十年的主要研究

第一作者	研究术式	研究类别	MiECC (n)	CECC (n)	主要结论
Erich 2018 ^[7]	AVR	RCT	24	26	MiECC降低输血、更短体外循环时间、两组主要并发症、炎症指标无差异
Palol 2020 ^[8]	AVR	倾向评分匹配	93	93	MiECC降低输血、降低术后心房颤动发生率和二次开胸率,两组IUC时间、住院时间无差异、1年生存率无差异
Jason 2020 ^[9]	CABG	回顾性研究	118	236	MiECC降低输血、降低肾损伤、降低住院费用、手术时间更短
Paul 2022 ^[10]	CABG	回顾性研究	47	58	MiECC降低心房颤动、体外循环时间,阻闭时间更短,两组30 d死亡率无差异
Ke huhe 2020 ^[11]	CABG	RCT	36	35	两组TNF- α 、IL-6水平相似、神经认知结局无差异
Deborah 2024 ^[12]	CABG	RCT	30	30	MiECC组TNF- α 、术后24 h CK-MB、LDH水平降低、两组IL-6、IL-8、WBC、CRP水平相当
Ignazio 2021 ^[13]	CABG	RCT	30	30	终末期EF<35%, MiECC组与更高的氧合指数相关、术中乳酸低、术后预后更好、两组手术时长无差异
Timothy 2021 ^[14]	CABG/VR/ CABG+VR	荟萃分析	2 196	2 154	MiECC组显示出明显的术后优势,降低了死亡率、卒中、肾功能衰竭、心肌梗死的综合发生率
Gianni 2025 ^[15]	CABG/AVR/ CABG+AVR	RCT	517	522	MiECC组主要结局事件(死亡、心肌梗死、卒中、透析、再次手术)相对风险下降
Thai 2024 ^[16]	慢性透析	回顾性研究	30	30	患者行心脏手术, MiECC组输血减少、术后30 d死亡率下降、术后低心排量综合征发生率为0%。
Kadner 2019 ^[17]	CHD	回顾性研究	38		用于新生儿和儿童效果良好、术后平稳

注: MiECC: 微创体外循环; CECC: 传统体外循环; CABG: 冠状动脉旁路移植术; AVR: 主动脉瓣置换术; VR: 瓣膜置换术; CHD: 先天性心脏病; RCT: 随机对照试验; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白介素-6; CK-MB: 肌酸激酶同工酶; LDH: 乳酸脱氢酶; WBC: 白细胞; CRP: C反应蛋白; EF: 射血分数

避免使用静脉储液灌和心内吸引来避免空气-血液接触,减少血液与异物表面接触,减轻炎症反应,减少对机体的损伤的设计原理,早期临床研究证实了 MiECC 诱导的炎症激活比标准 CPB 少的假设。有大量研究表明, MiECC 伴随着炎症级联反应的激活减少。Remadi 等人发现 MiECC 患者在手术后 24 h 和 48 h 后的 C 反应蛋白水平低于传统 ECC 患者^[23]。Abdel-Rahman 等研究者证实 MiECC 系统中,中性粒细胞弹性蛋白酶释放值较低^[24]。然而,在近 10 年的其他研究中,还有不同的临床结果。Keyu 等人发现, MiECC 组与传统 ECC 组患者比较术后肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 (interleukin, IL)-6 水平相似^[11]。Deborah 发现 MiECC 组 TNF- α 降低,但 IL-6、IL-8、白细胞、C 反应蛋白两组水平相当^[12]。出现这种现象,有可能是因为一方面, MiECC 系统降低异物接触面积,降低血液稀释,可以改善组织灌注,减少炎症反应,减少氧自由基生成,利于终末器官保护;同时减少因血制品使用,对机体带来的不利影响。另一方面, MiECC 过程中,过高灌注的红细胞压积,又增加了血液破坏的风险,影响抗凝管理,同时增加血栓形成和炎症反应的风险。

此外,在一项 MiECC 和非体外循环冠状动脉旁路移植术的随机试验中,研究人员发现, MiECC 组 IL-6 和单核细胞趋化蛋白 1 水平降低。MiECC 手术比非体外循环冠状动脉旁路移植术手术引发的炎症反应更小^[25]。

4.5 MiECC 技术相关并发症 MiECC 技术通过改善血液稀释,减少凝血因子消耗和血小板活化,降低炎症反应,增强末梢器官灌注,改善患者预后。在讨论 MiECC 并发症方面,人们研究了不同病种使用 MiECC 技术的并发症和临床结局。Berretta 等人进行的一项涉及 288 例患者的研究发现, MiECC 促进超快速康复,降低再探查率、术后心房颤动发生率^[26]。Timothy 等研究者发表的涉及 4 350 名患者的荟萃分析中显示, MiECC 组表现出明显的术后优势,降低了死亡率、脑卒中、肾功能衰竭、心肌梗死的综合发病率^[14]。Gianni 等学者进行的一项包括 1 039 名患者的多中心随机对照实验中也得出, MiECC 组主要结局事件(死亡、心肌梗死、脑卒中、肠梗死、肾透析、再手术等)相对风险降低。但由于 COVID-19 大流行,该研究的患者数量未达到目标样本量, MiECC 的潜在益处仍不确定^[15]。现有临床研究指出: MiECC 术

后并发症没有明显高于传统 ECC。甚至在降低术后低心排量综合征、心房颤动、改善肾功能方面有确切优势^[9-10,16,27]。

5 基于证据的 MiECC 技术的临床优势

2019 年欧洲心胸麻醉学会/欧洲心胸外科学会/欧洲心血管灌注委员会的联合指南推荐^[28]: 应考虑 MiECC 优于标准传统 CPB 系统,以增加 ECC 的生物相容性(推荐等级: II A, 证据等级: B); 以减少失血量和输血需求(推荐等级: II A, 证据等级: B); 应考虑结合 MiECC 特征-如涂层、离心泵、使用封闭系统来改善传统 CPB(推荐等级: II A, 证据水平: C)。

2021 年 MiECTiS 重点更新了 2016 年关于在心脏手术中使用 MiECC 的立场文件推荐^[18]: MiECC 减少血液稀释,减少术后出血和红细胞用量(推荐等级: I, 证据水平: A); MiECC 保留肾功能(推荐等级: I, 证据水平: A); MiECC 可降低术后心房颤动的发生率(推荐等级: I, 证据水平: A); 使用 MiECC 通过特定炎症标志物评估的炎症反应减弱(推荐等级: II A, 证据水平: B)。

2021 年美国胸外科医师学会/心血管麻醉师学会/美国体外技术学会/血液管理学会对患者血液管理临床实践指南的更新中也推荐 MiECC 作为心脏手术中联合血液保护方法的一部分^[29]。2024 年欧洲心胸麻醉学会/欧洲心胸麻醉与重症医学会/欧洲心血管灌注委员会成人手术体外循环指南推荐使用 MiECC 减少血液稀释和出血,增加血液相容性^[30]。

6 MiECC 技术面临的挑战

一方面, MiECC 需要外科医生和灌注师具备更高的技术水平。外周动静脉插管时需要精确的操作以避免血管损伤和血栓形成。灌注师需要了解闭合回路血流动力学/生理学原理。容量管理至关重要,使用离心泵时,流量在很大程度上取决于患者的血容量和全身血管阻力之间的平衡(前负荷-后负荷依赖性)^[31]。实际运行过程中,微气栓的问题、手术室合理布局的问题都需要重视。另一方面 MiECC 技术适应证有限,对于一些复杂的心脏疾病,如多支冠状动脉病变合并严重钙化、复杂的先天性心脏病等, MiECC 技术的应用还存在一定困难。此外, MiECC 设备和耗材相对昂贵,增加了患者的医疗成本,在临床上的推广受到了

限制。综合上述因素,目前 MiECC 在国内的推广并未得到普及,所能检索到的文献数据大多数来自国外,缺乏国内数据报道情况。

7 讨论

受限于临床技术、ECC 管路和氧合器设备及临床治疗成本的问题,目前国内的主流设备停留在 MECC 阶段,且多保留了传统的储血罐,未能避免空气—血液接触。但外科技术及 ECC 管理理念已尽可能的向 MiECC 靠近。本文回顾了迄今为止关于 MiECC 的相关文献,没有发现比传统 CPB 更高的死亡率和并发症发生率的证据。这说明 MiECC 在临床实践中是安全的。大多数临床研究证实了 MiECC 诱导的炎性介质激活比标准 CPB 少的假设,即便有些研究观察到了不同的结果^[11-12,32]。同时, MiECC 被证实可以减少各种术后早期并发症,明确降低术后心房颤动、急性肾损伤的发生率,改善患者临床结局,甚至在高危患者方面,也表现出优于传统 CPB 的良好临床表现^[9-10,13,16],这种益处很可能来自于全身炎症反应的减少。并且,在 MiECC 技术中,围术期输血量的减少,是 ECC 技术的巨大进步。

8 结论

基于上述众多已被证实的临床益处,尽管 MiECC 技术在炎症反应方面的影响还未被完全证实,需要更多临床数据的支持,但依旧推荐 MiECC 技术,在改善 ECC 相关全身炎症反应方面,推荐等级 I, 证据 A 级。

参考文献:

- [1] Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass[J]. *Ann Thorac Surg*, 1993, 55(2): 552-559. DOI: 10.1016/0003-4975(93)91048-r.
- [2] Anastasiadis K, Antonitsis P, Deliopoulos A, *et al.* From less invasive to minimal invasive extracorporeal circulation[J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(3): 1909-1921. DOI: 10.21037/jtd-20-1830.
- [3] 张漂昀, 张冰, 张成梁, 等. 改善体外循环相关全身炎症反应专家共识 [J]. *中国体外循环杂志*, 2024, 22 (5) : 349-359. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.05.01.
- [4] Anastasiadis K, Murkin J, Antonitsis P, *et al.* Use of minimal invasive extracorporeal circulation in cardiac surgery: principles, definitions and potential benefits. A position paper from the Minimal invasive Extra-Corporeal Technologies international Society (MiECTiS)[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2016, 22(5): 647-662. DOI: 10.1093/icvts/ivv380.
- [5] Curtis N, Vohra HA, Ohri SK. Mini extracorporeal circuit cardiopulmonary bypass system: a review[J]. *Perfusion*, 2010, 25(3): 115-124. DOI: 10.1177/0267659110371705.

- [6] Anastasiadis K, Antonitsis P, Argiriadou H, *et al.* Modular minimally invasive extracorporeal circulation systems; can they become the standard practice for performing cardiac surgery? [J]. *Perfusion*, 2015, 30(3): 195-200. DOI: 10.1177/0267659114567555.
- [7] Gyga E, Kaeser HU, Stalder M, *et al.* Type II minimal-invasive extracorporeal circuit for aortic valve replacement: a randomized controlled trial[J]. *Artif Organs*, 2018, 42(6): 620-629. DOI: 10.1111/aor.13093.
- [8] Berretta P, Cefarelli M, Montecchiani L, *et al.* Minimally invasive versus standard extracorporeal circulation system in minimally invasive aortic valve surgery: a propensity score-matched study[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2020, 57(4): 717-723. DOI: 10.1093/ejcts/ezz318.
- [9] Ali JM, Kovzel M, McPhilemy E, *et al.* Minimally invasive extracorporeal circulation is a cost-effective alternative to conventional extracorporeal circulation for coronary artery bypass grafting: propensity matched analysis[J]. *Perfusion*, 2021, 36(2): 154-160. DOI: 10.1177/0267659120929180.
- [10] Heinisch PP, Mihalj M, Haliguer E, *et al.* Initial experience with minimally invasive extracorporeal circulation in coronary artery bypass graft reoperations[J]. *Swiss Med Wkly*, 2022, 152: w30101. DOI: 10.4414/sm.w.2022.w30101.
- [11] Yuhe K, ChewSTH, Ang AS, *et al.* Comparison of postoperative cognitive decline in patients undergoing conventional vs miniaturized cardiopulmonary bypass: a randomized controlled trial[J]. *Ann Card Anaesth*, 2020, 23(3): 309-314. DOI: 10.4103/aca.ACA_192_18.
- [12] Halle DR, Benhassen LL, Søberg KL, *et al.* Impact of minimal invasive extracorporeal circulation on systemic inflammatory response-a randomized trial[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2024, 19(1): 418. DOI: 10.1186/s13019-024-02903-8.
- [13] Condello I, Santarpino G, Bartolomucci F, *et al.* Minimally invasive extracorporeal circulation in end-stage coronary artery disease patients undergoing myocardial revascularization[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2021, 16(1): 356. DOI: 10.1186/s13019-021-01735-0.
- [14] Cheng T, Barve R, Cheng YWM, *et al.* Conventional versus miniaturized cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis[J]. *JTCVS Open*, 2021, 8: 418-441. DOI: 10.1016/j.xjon.2021.09.037.
- [15] Angelini GD, Reeves BC, Culliford LA, *et al.* Conventional versus minimally invasive extra-corporeal circulation in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial (COMICS)[J]. *Perfusion*, 2025, 40(3): 730-741. DOI: 10.1177/02676591241258054.
- [16] Nguyen TD, Morjan M, Ali K, *et al.* Influence of minimal invasive extracorporeal circuits on dialysis dependent patients undergoing cardiac surgery[J]. *Perfusion*, 2024, 39(8): 1708-1714. DOI: 10.1177/02676591231216794.
- [17] Kadner A, Heinisch PP, Bartkevics M, *et al.* Initial experiences with a centrifugal-pump based minimal invasive extracorporeal circulation system in pediatric congenital cardiac surgery[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl 10): S1446-S1452. DOI: 10.21037/jtd.2019.01.95.
- [18] Anastasiadis K, Antonitsis P, Murkin J, *et al.* 2021 MiECTiS focused update on the 2016 position paper for the use of minimal invasive extracorporeal circulation in cardiac surgery[J]. *Perfusion*, 2023, 38(7): 1360-1383. DOI: 10.1177/02676591221119002.

(下转 209 页)

比伐卢定用于体外循环心脏手术抗凝 病例系列和文献回顾

卞璐瑜, 闫姝洁, 于 坤, 管玉龙, 滕 媛, 刘 刚, 冯春蕾, 王 靖, 吉冰洋

[摘要]: 目的 评估比伐卢定在心肺转流 (CPB) 心脏手术中作为抗凝剂的安全性与可行性。方法 回顾性分析阜外医院 5 例在 CPB 期间使用比伐卢定抗凝的心脏手术患者临床资料, 分析现有策略的安全性和有待于解决的问题。结果 4 例患者因肝素诱导性血小板减少症 CPB 期间采用比伐卢定抗凝, 1 例患者因肝素过敏术中应用比伐卢定。CPB 期间的活化凝血时间 (ACT) 维持在 403~560 s, 术后 2.5~19 h ACT 值回落至 200 s 以下, 手术关胸时间 1.5~7 h, 术后 24 h 胸腔引流量 290~840 ml。所有患者均顺利康复出院, 术中术后均未出现血栓事件。结论 比伐卢定用于 CPB 心脏手术的抗凝策略安全可行, 尽管存在一定出血风险, 但患者结局良好, 提示比伐卢定可作为现阶段肝素的替代抗凝方案。

[关键词]: 比伐卢定; 心肺转流; 心脏手术; 抗凝; 肝素诱导性血小板减少症

Bivalirudin for anticoagulation in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case series and literature review

Bian Luyu, Yan Shujie, Yu Kun, Guan Yulong, Teng Yuan, Liu Gang, Feng Chunlei, Wang Jing, Ji Bingyang

Department of Cardiopulmonary Bypass, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China

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

[Abstract]: Objective To evaluate the safety and feasibility of bivalirudin used for anticoagulation in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** Through a retrospective analysis was conducted on clinical data from 5 patients who received bivalirudin anticoagulation during CPB at Fuwai Hospital, combined with a literature review to assess current strategies and unresolved challenges. **Results** Four patients received bivalirudin anticoagulation due to heparin-induced thrombocytopenia (HIT), while one patient was administered bivalirudin intraoperatively for heparin allergy. Activated clotting time (ACT) during CPB was maintained between 403 and 560 seconds. Postoperatively, ACT returned to <200 seconds within 2.5-19 hours. Chest closure time ranged from 1.5 to 7 hours, and 24-hour postoperative thoracic drainage volume was 290-840 ml. All patients recovered uneventfully without thrombotic events during or after surgery. **Conclusion** Bivalirudin demonstrates safety and feasibility as an anticoagulant for CPB in cardiac surgery. Despite potential bleeding risk, favorable patient outcomes suggest its viability as an alternative to heparin, particularly in HIT or heparin-allergic cases.

[Key words]: Bivalirudin; Cardiopulmonary bypass; Cardiac surgery; Anticoagulation; Heparin-induced thrombocytopenia

在心脏外科手术中,心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)期间常规采用肝素作为抗凝剂。然而,对于肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)患者以及肝素过敏的患者,国际胸外科医师学会、心血管麻醉医师协会以及美国体外循环技术委员会的临床实践

指南^[1-2]均推荐使用比伐卢定作为替代抗凝剂。比伐卢定是一种直接凝血酶抑制剂,能有效阻断凝血级联反应。其清除主要依赖血浆蛋白酶水解(约占80%),剩余20%通过肾脏排泄,其半衰期约为25 min。在CPB期间使用比伐卢定抗凝存在一定的难度和风险:一方面,比伐卢定缺乏特异性拮抗剂,其抗凝作用的消除依赖于药物的自然代谢,这可能增加围术期出血风险;另一方面,比伐卢定的代谢主要依赖血浆蛋白酶水解,在血液停滞或低流速状态下,可能因酶促降解过快而

作者单位: 100037 北京,中国医学科学院阜外医院体外循环科(卞璐瑜、闫姝洁、于坤、管玉龙、滕媛、刘刚、王靖、吉冰洋),心力衰竭和移植病区(冯春蕾)

通信作者: 吉冰洋, Email: jibingyang@fuwai.com

导致血药浓度不足,从而增加血栓的风险。这些因素使得比伐卢定在 CPB 中的应用需要更为精细的药物监测和剂量调整策略。目前,国内外关于 CPB 期间应用比伐卢定抗凝的临床经验仍较为有限。中国医学科学院阜外医院 2022 年首次报道了一例 CPB 期间采用比伐卢定抗凝的病例^[3]。截至 2023 年,本中心已有 5 例 CPB 心脏手术患者采用比伐卢定抗凝,所有患者术后均恢复良好并顺利出院。本研究旨在对这些病例进行总结,并回顾相关文献,探讨 CPB 期间使用比伐卢定抗凝的安全性及可行性。

1 对象与方法

1.1 研究对象及资料收集 收集 2020 年 12 月至 2022 年 12 月期间,在阜外医院接受 CPB 心脏外科手术并采用比伐卢定作为抗凝的 5 例患者的资料,包括基本人口学信息、手术信息、CPB 信息、比伐卢定的剂量及抗凝监测、术中血栓事件、围术期血制品输注量、术后 24 h 胸腔引流量液、术后凝血功能等资料。

本研究经中国医学科学院阜外医院伦理委员会审批(2024-2379),本项回顾性研究免除了患者家属的知情同意书程序。

1.2 比伐卢定抗凝策略 CPB 系统预充比伐卢定 50 mg。在 CPB 开始前予以比伐卢定负荷剂量 1.0 mg/kg,后以 1~2.5 mg/(kg·h) 的速度持续输注,活化凝血时间(activated clotting time, ACT)达目标值后可开始 CPB,期间每 20~30 min 监测一次 ACT。ACT 目标值为基线 ACT 值的 2.5 倍以上,如该值低于本中心标准 CPB 的 ACT 阈值 410 s(Hemochron 插片法),则采用 410 s 的目标值,在主要外科操作完成后(CPB 停机前约 15~30 min)停止比伐卢定输注。

CPB 中采用以下措施避免 CPB 系统内血液淤滞导致药物代谢加快:CPB 系统给药小侧路持续开放;冠状动脉旁路移植手术在外科获取静脉桥血管时应避免使用血液充注;术野积血积极吸引,如存积时间长吸入血液回收装置;不使用含血停搏液;尽量减少 CPB 停机后剩余机血容量,剩余机血加入 50 mg 比伐卢定自循环,最后经血液回收装置处理后回输。

此外,考虑到血液淤滞区域比伐卢定的有效浓度降低,压力传感器冲洗盐水和自体血液回收采用阿加曲班抗凝,其配置浓度为 20 mg/L。

2 结果

2.1 人口学及术前资料 4 例患者因 HIT 术中采用比伐卢定抗凝,1 例患者因肝素过敏术中应用比伐卢定。患者术前的一般状况及诊断详情见表 1。病例 1~4 在术前主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon counterpulsation, IABP)支持的抗凝治疗期间发生血小板数量下降、检测 HIT 抗体阳性,诊断为 HIT 并改用比伐卢定/阿加曲班抗凝,其中病例 1、4 伴有血栓形成,病例 1~3 在术前血小板数量恢复。病例 4 在手术前仅停用肝素一日,术前血小板计数未恢复, $71 \times 10^9/L$ 。病例 5 在术前造影过程中出现了肝素过敏反应。

2.2 术中比伐卢定抗凝及监测 患者入室后 ACT 值为 102~189 s, CPB 中监测的 ACT 值 403~560 s(表 3)。术中应用比伐卢定的时间和总剂量分别为 100~220 min, 6.00~9.98 mg/kg。3 例行心脏移植的患者采用改良 ST. Thomas 停搏液,另 2 例患者采用 HTK 液。3 例患者采用大剂量平衡超滤加速比伐卢定清除,改善凝血功能并减少血制品的使用。止血用品以及抗凝药物的使用详细内容见表 2。

2.3 术后信息及结局 4 例 HIT 的患者术后 ACT 降低至 200 s 的时间为 6~31 h,其中病例 2 和病例 4 术后 ACT 降至 200 s 的时间明显高于其它患者。病例 2、病例 4 患者 CPB 后术中血制品输注量、术后 24 h 胸液量均高于其它患者。病例 5 关胸时间、术后 ACT 降至 200 s 时间以及围术期血制品输注量均低于其它患者(表 4)。

病例 2 和病例 4 术后肌酐值较高。所有患者均顺利康复出院,术中术后均未出现血栓事件。

3 讨论

本病例系列研究表明,比伐卢定在 CPB 抗凝中,对于肝素禁忌的患者具有可行性,且未观察到血栓事件的发生。但是由于比伐卢定缺乏特异性拮抗剂,抗凝作用的逆转依赖于药物的自然代谢,导致患者术中出血增加、关胸难度加大,尤其在心脏移植手术中尤为突出。

国外对比伐卢定的应用经验较丰富,检索文献显示有 2 篇随机对照研究及若干病例报告。Cornelius^[4]等人开展的一项多中心随机对照试验,纳入了 150 名成人心脏手术患者,随机分配到比伐卢定组($n=98$)和肝素组($n=52$)。比伐卢定组在 CPB 预充液中加入 50 mg 比伐卢定,术前给

予初始负荷剂量（ 1.0 ± 0.0 ）mg/kg，并持续输注维持剂量（ 2.5 ± 0.2 ）mg/（kg·h）。术中总剂量平均值（ 5.0 ± 1.6 ）mg/kg，维持 ACT 值 >2.5 倍基础值。结果显示，比伐卢定组患者早期失血量中位数为 78 ml（238 ml vs. 160 ml； $P=0.0009$ ），但至术后 24 h 两组间差异不再具有统计学意义（793 ml vs. 668 ml； $P=0.15$ ）。在排除手术异质性后，对于仅接受冠状动脉旁路移植术治疗的患者，两组间颅内、胃肠炎、眼内、腹膜后出血、术后输血率方面均无差异。尽管比伐卢定组围术期红细胞输注单位中位数高 1 U，且血小板输注率也较高，但差异无统计学意义（ $P=0.86$ ）。研究指出对于接受心脏手术的患者，比伐卢定是一种安全有效的抗凝剂，其成功率与肝素相当，且死亡率无显著差异。在 CPB 期间成功使用比伐卢定的关键在于避免血液淤滞和优化术中管理。尽管该研究未报道术中 ACT 的具体数值和术后 ACT 恢复情况，但其抗凝方案为后续研究提供了重要参考。

Suruchi Hasija^[5] 等人进行的一项前瞻性随机对照实验，纳入了 50 例 1~12 岁患有非青紫型先天性心脏病的患儿，随机分为肝素组（ $n=25$ ，H 组）和比伐卢定组（ $n=25$ ，B 组）。B 组 CPB 预充液

中加入 50 mg 比伐卢定，初始负荷剂量（ 1.7 ± 0.2 ）mg/kg，维持剂量（ 3.0 ± 0.7 ）mg/（kg·h）。术中总剂量平均为（ 4.0 ± 0.2 ）mg/kg，CPB 期间调整剂量以 ACT >480 s。结果显示，H 组在鱼精蛋白给药后 ACT 迅速恢复至基线值，而 B 组在 CPB 终止 2 h 后 ACT 仍显著升高（ $P<0.01$ ），且 CPB 终止后 6 h 内 B 组的 ACT 值高于 H 组（ $P<0.05$ ）。本研究中 4 例 HIT 患者的 ACT 值在术后 6 h 仍未恢复至基础值，与上述结果一致。尽管 B 组的手术总时长有所延长且术后 ACT 值较高，但 B 组术后 24 h 胸液为（ 4.9 ± 3.7 ）ml/kg，H 组为（ 5.9 ± 4.8 ）ml/kg，差异无统计学意义，术后 24 h 输血需求相似，且均未发生不良事件，进一步证实了比伐卢定的安全性。

文献回顾共纳入 19 例患者的病例报道，其中 16 例为 HIT，3 例为肝素过敏。文献回顾中有 2 例患者出现血栓事件：1 例患者在停止 CPB 后继续改良超滤时未持续泵注比伐卢定，导致 ACT 值低于基础值的 2.5 倍；另 1 例为心脏移植手术，停机后于静脉回流罐内发现附壁血栓，作者分析其原因可能是停机后血液淤滞导致的局部药物浓度不足，其他报道未观察到血栓事件。这些研究中

表 1 体外循环中比伐卢定抗凝患者的基本信息和术前检查

项目	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5
性别	女	女	女	男	男
年龄（岁）	67	48	34	52	56
体重（kg）	60	64	40	78.2	82
手术名称	室间隔穿孔修补术	原位心脏移植术	原位心脏移植术	原位心脏移植术	CABG+二尖瓣置换术
术前合并症	肝功能不全、高脂血症、 甲亢、低蛋白血症	空腹血糖受损、 甲亢、高尿酸	肺高压、胆囊炎	高脂血症、高尿酸血 症、返流性食管炎、 肾囊肿、肺结节	高血压、高血脂、高 胆固醇血症
使用比伐卢定原因	HIT/HITTS	HIT	HIT	HIT/HITTS	肝素过敏
术前使用过的抗凝药物 及时间（d）	肝素 12 d 比伐卢定 34 d	肝素 2 d 比伐卢定 13 d	肝素 1 d 阿加曲班 6 d	肝素 14 d 阿加曲班 1 d	肝素 25 mg 一次，比 伐卢定 60 mg 一次
术前检查					
PLT 最低值（ $\times 10^9/L$ ）	29	21	70	65	146
最近 PLT 值（ $\times 10^9/L$ ）	146	159	165	71	190
最近的 Hb（g/L）	102	119	124	160	135
APTT 值（s）	65.8	81.2	49.6	61.4	31.3
凝血酶原时间（s）	20.5	21.1	15.7	16.2	12.7
凝血酶时间（s）	147.9	150.8	39.7	47.5	15.3
纤维蛋白原（g/L）	2.32	3.47	3.8	5.4	2.5
D 二聚体值（mg/L）	1.32	0.56	0.23	17.09	0.21
最近 ALT 值（IU/L）	24	89	32	40	35
最近 Cr 值（ $\mu\text{mol/L}$ ）	122.80	107.62	43.24	280.99	84.29

注：HIT：肝素诱导性血小板减少症；HITTS：肝素诱导血小板减少症伴血栓综合征；CABG：冠状动脉旁路移植术；PLT：血小板计数；APTT：活化部分凝血活酶时间；ALT：丙氨酸氨基转移酶；Cr：肌酐

患者输注血制品的量普遍较多，和本研究一致。Duggal^[6]等人的病例汇报指出，深低温停循环之后部分患者 ACT 值超过上限，出血情况严重，作者推测这可能与比伐卢定的代谢特性有关：约 20% 的比伐卢定通过肾脏清除，而深低温停循环可能对肾功能产生一定影响，从而延缓了比伐卢定的代谢。此外，温度对所有酶促过程（包括凝血因子的活性和比伐卢定的蛋白水解）均有显著影响。然而，在 Koster 的研究中，并未发现轻度低体温

（30~36℃）对比伐卢定清除率的显著影响。目前关于温度低于 30℃ 时比伐卢定代谢的研究有限，仍需进一步探索。

本研究中观察到术后血制品使用量大、出血风险高的情况，与其他的文献研究和病例报道^[7-8]的结果一致。通过对相关因素的分析，主要原因可归纳为以下几点：①基础 ACT 值不标准：病例 1~4 患者术前 IABP 辅助期间已使用比伐卢定或阿加曲班进行抗凝，导致基础 ACT 值偏高，这可

表 2 比伐卢定抗凝患者术前及术中体外循环期间相关指标

项目	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5
术前 ACT 基础值（s）	145	189	168	131	102
4Ts 评分（分）	8	6	6	8	——
术前 HIT-Ab 最高值（U/ml）	7.8	2.4	4.4	2.3	——
术后 HIT-Ab 抗体最高值（U/ml）	0.1	0.5	——	——	——
全身抗凝药物	比伐卢定	比伐卢定	比伐卢定	比伐卢定	比伐卢定
血液回收抗凝药物	阿加曲班	阿加曲班	阿加曲班	阿加曲班	阿加曲班
心肌保护液（ml）	HTK	冷晶 1 000	冷晶 700	冷晶 1 000	HTK
围术期抗凝监测 ACT 范围（s）	473~560	490~539	428~554	426~556	403~503
CPB 预充药量（mg）	50	50	50	50	50
术中总抗凝药量（mg）	365	480	240	780	740
抗凝药量（mg/kg）	6.08	7.5	6	9.98	9.02
术中抗凝药使用时间（min）	120	160	100	220	160
CPB 时间（min）	135	180	113	227	180
阻断时间（min）	46	54	45	41	115
术中最低鼻咽温（℃）	33.7	30	30.8	32.7	33.3
术中平衡超滤量（ml）	7 500	3 000	0	4 000	0
术中常规超滤量（ml）	500	1 500	1 500	0	1 000
转中输入红细胞（U）	10	4	0	0	0
转中尿量（ml）	1 000	450	850	1 750	160
转后输入红细胞（U）	0	4	0	10	0
转后输入血小板（U）	0	2	1	2	0
转后输入血浆（ml）	400	1 200	800	5 000	600
转后输入重组人凝血因子Ⅶa（mg）	0	2.4	2.4	0	0
转后输入纤维蛋白原（g）	0	5	1	8	0
转后输入凝血酶原复合物（U）	0	2 400	1 800	2 400	1 200
手术时长（h）	4	11	5	12	6
关胸时间（h）	1.5	6.5	3	7	2

注：HIT：肝素诱导性血小板减少症；HIT-Ab：肝素诱导血小板减少症抗体；ACT：活化凝血时间；CPB：心肺转流

表 3 比伐卢定抗凝患者体外循环期间活化凝血时间值变化（s）

病例编号	基础值	负荷剂量后				转中值						
病例 1	145	407	749	560	512	565	546	571	527	504	473	493
病例 2	189	502	529	518	539	529	500	490	508	531	491	491
病例 3	168	411	428	430	462	554	431					
病例 4	131	442	499	505	482	505	556	533	445	426		
病例 5	102	450	448	437	458	479	503	403	482	479	435	

能影响了术中抗凝管理的精准性；②病例 1~4 术前 IABP 辅助期间应用较长时间比伐卢定或阿加曲班，长期输注可能延长了药物半衰期，增加了术后出血风险。③患者肝肾功能：病例 4 术前和术后均存在肾功能不全，影响了比伐卢定的代谢，进一步增加了出血风险；④ HIT 患者的血小板计数降低：病例 4 术前停用肝素时间较短，患者血小板水平尚未完全恢复，导致凝血功能受损。⑤手术复杂：病例 2~4 均为心脏移植术，手术创伤大、难度系数高，且目前关于心脏移植手术应用比伐卢定的研究较少。回顾移植相关文献显示，移植手术中使用比伐卢定的策略与本文类似，术后出血以及止血物品使用量大的问题普遍存在^[7-9]，但患者预后均良好，与本研究结果高度一致。综上所述，比伐卢定用于肝素过敏且术前肾功能正常的患者是安全可行的，且出血量较少，但对于复杂手术的患者，尤其是肝肾功能不全的患者^[7]，可能存在一定程度的出血风险。

本研究的样本量较小，且病例间异质性大，导致结果具有一定的局限性。在 CPB 期间，比伐卢定的抗凝效果监测可能与蛇静脉酶凝结时间的相关性更为紧密^[10]。还有报道^[11]指出使用凝血因

子 II a 测定能够更准确的反映比伐卢定的药物浓度，从而减少血制品的使用。然而，由于本院目前缺乏相关床旁监测设备，本研究仅采用了 ACT 作为监测手段。未来需进一步优化 ACT 目标值和剂量。基于目前的病例荟萃，尚无法得出 2.5 倍基础值或 480/410 s 的目标值哪种更有优势。

目前除比伐卢定外，HIT 患者在 CPB 期间尚无更优的替代抗凝策略，最近的体外循环专家共识^[12]提出了以下建议：对于急性期 HIT 患者，可等待抗体转阴后再行手术，尽量避免体外循环。如需行急诊手术，建议积极采用肝素替代抗凝策略。未来可以进一步探索血浆置换降低 HIT 抗体浓度、抗血小板药物使用等方案，并与比伐卢定替代抗凝方案进行比较，找到更为合适的策略。

4 结论

本院在心脏手术的体外循环阶段采用比伐卢定作为抗凝方案，已被证明是安全且有效的。该方案可作为现阶段肝素的替代抗凝策略。然而，在 CPB 结束后，出血量和血制品的使用量较大，因此，最佳的肝素替代抗凝策略仍需进一步的研究与探索。

表 4 体外循环中比伐卢定抗凝患者术后出血相关情况和其他化验指标

术后项目	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5
胸液 12 h/24 h/ 总量 (ml)	—/450/1 160	460/650/960	220/290/670	540/840/1 750	120/360/690
输入红细胞 0~12 h/0~24 h/ 总量 (U)	0/2/2	2/4/4	2/2/2	1/2/2	0/0/0
输入血小板 0~12 h/0~24 h/ 总量 (U)	1/1/1	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
输入血浆 0~12 h/0~24 h/ 总量 (ml)	0/0/0	400/400/400	300/400/400	0/0/0	0/0/0
即刻血栓弹力图 a	33.9	31.2	63.7	62.4	57.4
即刻血栓弹力图 ma	30.6	50.1	59.1	67.4	57.5
即刻血栓弹力图 R	19.1	18.7	11.9	22.9	19.7
即刻血栓弹力图 K	5.8	6.0	1.8	1.9	2.6
PLT 最低值 (10 ⁹ /l)	44	61	108	61	100
APTT 最高值 (s)	55.3	81.2	49.6	72.5	61.7
ACT 值降至<200 s 时间 (h)	7	19	6	31	2.5
IABP 使用时间 (d)	5.00	1.58	1.29	3.00	—
CKMB 最高值 (μg/L)	1.63	44.33	2.5	4.2	1.71
ALT 最大值 (IU/L)	66	33	26	188	53
肌酐最高值 (μmol/L)	76.37	165.37	77.41	329.39	89.68
气管插管时间 (h)	63	38	17	83	35
ICU 时间 (d)	7	6	7	6	3
术后住院时间 (d)	16	35	14	24	6
血栓并发症	无	无	无	无	无
结局	康复出院	康复出院	康复出院	康复出院	康复出院

注：PLT：血小板；APTT：活化部分凝血活酶时间；ACT：活化凝血时间；IABP：主动脉内球囊反搏；CKMB：肌酸激酶同工酶；ALT：丙氨酸氨基转移酶

参考文献:

- [1] Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*, 2012, 159(5): 528-540. DOI: 10.1111/bjh.12059.
- [2] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, *et al.* Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 suppl): e495S-e530S. DOI: 10.1378/chest.11-2303.
- [3] 闫姝洁, 李景文, 杨静, 等. 比伐卢定用于肝素诱导血小板减少症的体外循环心脏手术患者 1 例报告 [J]. *中国体外循环杂志*, 2022, 20 (1): 35-37. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.01.09.
- [4] Dyke CM, Smedira NG, Koster A, *et al.* A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: the EVOLUTION-ON study[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131(3): 533-539. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.09.057.
- [5] Hasija S, Talwar S, Makhija N, *et al.* Randomized controlled trial of heparin versus bivalirudin anticoagulation in acyanotic children undergoing open heart surgery[J]. *Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32: 2633-2640. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.04.028.
- [6] Duggal N, Haft J, Engoren M, *et al.* Pulmonary endarterectomy under hypothermic circulatory arrest in a patient with heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30: 741-745. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.08.005.
- [7] Choxi AA, Patel PA, Augoustides JG, *et al.* Bivalirudin for cardiopulmonary bypass in the setting of heparin-induced thrombocytopenia and combined heart and kidney transplantation-diagnostic and therapeutic challenges[J]. *Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, 31(01): 354-364. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.07.009.
- [8] Hassen K, Maccaroni MR, Sabry H, *et al.* Management of refractory bleeding post-cardiopulmonary bypass in an acute heparin-induced thrombocytopenia type II renal failure patient who underwent urgent cardiac surgery with bivalirudin (Angiox®) anticoagulation[J]. *Perfusion*, 2018, 33(3): 235-240. DOI: 10.1177/0267659117723457.
- [9] Kamata M, Sebastian R, McConnell PI, *et al.* Perioperative care in an adolescent patient with heparin-induced thrombocytopenia for placement of a cardiac assist device and heart transplantation: case report and literature review[J]. *Int Med Case Rep J*, 2017, 10: 55-63. DOI: 10.2147/IMCRJ.S118250.
- [10] Davidson S. Assays to Monitor Bivalirudin[J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2663: 369-380. DOI: 10.1007/978-1-0716-3175-1_24.
- [11] Salemi A, Agrawal YP, Fontes MA. An assay to monitor bivalirudin levels on cardiopulmonary bypass[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92(1): 332-334. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.12.064.
- [12] 闫姝洁, 卞璐瑜, 滕媛, 等. 肝素诱导血小板减少症成人人体外循环管理临时专家共识 [J]. *中国体外循环杂志*, 2024, 22 (2): 82-86. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.02.02.

(收稿日期: 2024-12-28)

(上接 203 页)

- [19] Bauer A, Hausmann H, Schaarschmidt J, *et al.* Is 300 seconds ACT safe and efficient during MiECC procedures[J]? *Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 67(3): 191-202. DOI: 10.1055/s-0037-1609019.
- [20] Argiriadou H, Antonitsis P, Gkiouliava A, *et al.* Minimal invasive extracorporeal circulation preserves coagulation integrity[J]. *Perfusion*, 2022, 37 (3): 257-265. DOI: 10.1177/0267659121998544.
- [21] Day JRS, Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass[J]. *Int J Surg*, 2005, 3(2): 129-140. DOI: 10.1016/j.ijsu.2005.04.002.
- [22] Ranucci M, Baryshnikova E. Inflammation and coagulation following minimally invasive extracorporeal circulation technologies[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl10): S1480-S1488. DOI: 10.21037/jtd.2019.01.27.
- [23] Remadi JP, Rakotoarivelo Z, Marticho P, *et al.* Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra system or with a standard cardiopulmonary bypass[J]. *Am Heart J*, 2006, 151(1): 198. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.03.067.
- [24] Abdel-Rahman U, Ozaslan F, Risteski PS, *et al.* Initial experience with a minimized extracorporeal bypass system: is there a clinical benefit[J]? *Ann Thorac Surg*, 2005, 80(1): 238-43. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.02.032.
- [25] Permanyer E, Munoz-Guijosa C, Padro JM, *et al.* Mini-extracorporeal circulation surgery produces less inflammation than off-pump coronary surgery[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2020, 57(3): 496-503. DOI: 10.1093/ejcts/ez2291.
- [26] Berretta P, Cefarelli M, Montecchiani L, *et al.* Minimally invasive versus standard extracorporeal circulation system in minimally invasive aortic valve surgery: a propensity score-matched study[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2020, 57(4): 717-723. DOI: 10.1093/ejcts/ez2318.
- [27] El-Essawi A, Abdelhalim A, Groeger S, *et al.* Predictors of post-operative atrial fibrillation persisting beyond hospital discharge after coronary artery bypass grafting[J]. *Perfusion*, 2022, 37(1): 62-68. DOI: 10.1177/0267659120978647.
- [28] Wahba A, Milojevic M, Boer C, *et al.* 2019 EACTS/EACTA/EBCC guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2020, 57(2): 210-251. DOI: 10.1093/ejcts/ez2267.
- [29] Tibi P, McClure RS, Huang J, *et al.* STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the Clinical Practice Guidelines on Patient Blood Management[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2021, 53(2): 97-124. DOI: 10.1182/ject-2100053.
- [30] Wahba A, Kunst G, Somer FD, *et al.* 2024 EACTS/EACTA/EBCC Guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2025, 134(4): 917-1008. DOI: 10.1016/j.bja.2025.01.015.
- [31] Anastasiadis K, Antonitsis P, Deliopoulos A, *et al.* From less invasive to minimal invasive extracorporeal circulation[J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(3): 1909-1921. DOI: 10.21037/jtd-20-1830.
- [32] Elçi ME, Kahraman A, Mutlu E, *et al.* Effects of minimal extracorporeal circulation on the systemic inflammatory response and the need for transfusion after coronary bypass grafting surgery[J]. *Cardiol Res Pract*, 2019, 2019: 1726150. DOI: 10.1155/2019/1726150.

(收稿日期: 2025-04-01)

冠心病围术期应用体外膜氧合患者 预后的影响因素分析

王海霞, 张 琪, 鲁永花, 杜中涛, 高 磊, 侯晓彤

[摘要]: 目的 探讨冠心病患者围术期应用体外膜氧合 (ECMO) 辅助预后的危险因素。方法 本研究回顾性纳入 2019 年 1 月至 2022 年 8 月中国医师协会体外生命支持专业委员会注册数据库中冠心病围手术期应用 ECMO 辅助的患者临床资料。根据患者住院生存结局分为死亡组及存活组, 对比两组患者基线资料、ECMO 辅助前后及并发症相关资料, 分析影响患者预后的危险因素。结果 共纳入 214 例患者, 男 165 例, 女 49 例, 中位年龄 64 (58, 69) 岁, 87 例 (41%) 存活出院, ECMO 中位辅助时间 89 (26, 142) h。其中有 175 例 (82%) 住院期间接受冠状动脉旁路移植术, 39 例 (18%) 接受经皮冠状动脉介入治疗。与存活组相比, 死亡组 (127 例) 患者 ECMO 辅助前发生心跳呼吸骤停进行体外心肺复苏 (ECPR) 的比例更高 [37% (47/127) vs. 24% (21/87), $P=0.047$]。ECMO 辅助前、辅助 24 h 死亡组的乳酸均高于生存组 [12 (7, 17) mmol/L vs. 8 (4, 14) mmol/L, $P<0.001$; 8 (6, 12) mmol/L vs. 3 (2, 4) mmol/L, $P<0.001$]。ECMO 联合主动脉内球囊反搏 (IABP) 的患者有 168 例 (76%), 其中生存组与死亡组 IABP 的使用比例无统计学差异 [104 (82%) vs. 64 (74%), $P=0.145$], 但生存组患者 IABP 辅助时间较死亡组更长, 结果具有统计学意义 [49 (9, 130) h vs. 184 (88, 273) h, $P<0.001$]。多因素 logistic 回归模型分析示 ECMO 运行 24 h 乳酸水平是院内死亡的危险因素 (OR=1.391, 95%CI: 1.219~1.587, $P<0.01$)。结论 死亡组 ECPR 比例较高, 早期乳酸水平升高与不良预后相关, ECMO 运行 24 h 乳酸水平是院内死亡的危险因素, 使用 IABP 联合 ECMO 辅助可能对患者的预后有益。

[关键词]: 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 体外膜氧合; 心源性休克; 乳酸; 微循环障碍; 危险因素

Prognostic factors of patients with coronary heart disease undergoing extracorporeal membrane oxygenation during perioperative period

Wang Haixia, Zhang Qi, Lu Yonghua, Du Zhongtao, Gao Lei, Hou Xiaotong

Department of Cardiology of Weihai Municipal Hospital, Shandong Weihai 264200;

Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048; Anzhen Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: Hou Xiaotong, Email: xt.hou@ccmu.edu.cn

[Abstract]: Objectives To investigate the risk factors of perioperative use of extracorporeal membrane oxygen (ECMO) on prognosis in patients with coronary heart disease. **Methods** This study retrospectively analyzed the clinical data of patients with coronary heart disease who received ECMO-assisted treatment during perioperative period from the registered database of the Chinese Society of Extracorporeal Life Support from January 2019 to August 2022, and they were divided into death group and survival group according to the outcomes. The baseline data, preoperative and postoperative conditions of ECMO and the occurrence of complications of the two groups were compared, and the risk factors affecting the prognosis of the patients were analyzed. **Results** A total of 214 patients were enrolled, including 165 males and 49 females, with a median age of 64 (58, 69) years [M(Q1,Q3)]. 87 patients survived (41%) and were discharged from hospital, and the average ECMO-assisted time was 89 (26, 142) h. Among them, 175 cases (82%) received CABG during hospitalization, and 39 cases (18%) received PCI. Compared with the survival group, the proportion of patients in the death group (127 cases) who suffered cardiac and respiratory arrest before ECMO assistance and performed external cardiopulmonary resuscitation (ECPR) was higher [37% (47/127) vs. 24% (21/87), $P=0.047$]. The lactic acid levels in the death group before and 24 hours after ECMO were higher than those in the survival

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (202103050916)

作者单位: 264200 威海, 威海市立医院 (王海霞、张 琪、鲁永花); 100048 北京, 中国人民解放军总医院第六医学中心心血管病医学部 (高 磊); 100029 北京, 首都医科大学附属北京安贞医院 (杜中涛、侯晓彤)

通信作者: 侯晓彤, Email: xt.hou@ccmu.edu.cn

group [12 (7, 17) mmol/L vs. 8 (4, 14) mmol/L, $P<0.001$; 8 (6, 12) mmol/L vs. 3 (2, 4) mmol/L, $P<0.001$]. In addition, IABP assisted time in the survival group was longer than that in the death group [49 (9, 130)h vs. 184(88, 273)h, $P<0.001$]. Multiple logistic regression model analysis showed that lactate level at 24 hours after ECMO operation was a risk factor for hospital death (OR=1.391, 95%CI: 1.219-1.587, $P<0.01$). **Conclusion** The proportion of ECPR in the death group is higher, and early microcirculatory failure is associated with poor prognosis. The 24-hour lactate level during ECMO operation is a risk factor for in-hospital mortality, and the use of IABP combined with ECMO assistance may be beneficial for the prognosis of patients.

[Key words]: Coronary heart disease; Extracorporeal membrane oxygen; Cardiogenic shock; Lactic acid; Microvascular obstruction; Risk factors

高龄、心源性休克、冠状动脉弥漫性病变或合并器官功能衰竭等冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）患者，其围术期的死亡率、并发症的发生率居高不下^[1]。对于已有血流动力学障碍、术前评估术中有出现血流动力学不稳定高风险、术中因并发症出现循环衰竭的高危患者，经皮机械循环辅助装置^[2]，如体外膜氧合（extracorporeal membrane oxygenation, ECMO）^[3]，通过降低心脏的前后负荷、提高血氧浓度，使更多的患者得到有效心肺支持，为经皮冠状动脉介入（percutaneous coronary intervention, PCI）治疗或冠脉旁路移植术（coronary artery bypass grafting, CABG）提供时机^[4]。研究冠心病患者的预后、相关并发症影响因素较多，而对其在围术期应用 ECMO 支持的研究较少，本研究通过回顾性分析中国医师协会体外生命支持专业委员会（Chinese Medical Doctor Association Extracorporeal Life Support Professional Committee, CSECLS）注册数据库中登记上报的冠心病患者围术期应用 ECMO 的患者临床资料，探讨其结局及并发症的影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入 2019 年 1 月至 2022 年 8 月在 CSECLS 注册数据库中冠心病患者围手术期应用 ECMO 辅助治疗的患者。入组标准是围术期静脉-动脉（veno-arterial, V-A）ECMO 辅助下行 CABG 或 PCI 的成人冠心病患者，排除 ECMO 辅助时间 <24 h 的患者。本研究获得首都医科大学附属北京安贞医院伦理委员会批准（2023040X），本研究为回顾性研究已豁免知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 观察指标 ①基线资料：年龄、体重指数、合并症。②ECMO 应用：适应证、ECMO 前乳酸、ECMO 辅助 24 h 乳酸、ECMO 辅助时间及撤机率、ECMO 期间有创机械通气及主动脉内球囊反搏（intra-aortic balloon pump, IABP）的使用情况；③术后及并发症：机械通气时间、ICU 停留时间、

住院时间及并发症情况。

1.2.2 分组方法及研究终点 根据患者生存结局分为死亡组及存活组，对比两组患者基线资料、ECMO 应用情况及并发症发生情况。主要结局为冠心病围手术期应用 ECMO 患者的院内死亡发生率及其并发症分析。

1.2.3 质量控制 全国 100 余家儿童和成人 ECMO 中心的 ECMO 病例登记上报至 CSECLS 注册数据库，CSECLS 通过在该组织网站上提交的标准化电子报告表来收集 ECMO 应用情况、并发症及结局等信息。多中心数据库由专人负责管理，采用统一的数据处理中心进行数据的查询、核对、储存和分析。系统的安全性、用户管理、系统验证、数据报告、导出、修订、处理、保存、质控等均符合国际和我国关于电子数据系统的要求，具有自动生成稽查踪迹功能。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析，大多数变量正态性检验不满足正态性，只有体重指数和循环功能状态（安装前最差）最低血压、平均动脉压两个变量符合正态性，年龄可以近似正态，故这三个采用 t 检验，其他采用非参数检验 U test。计数资料采用例数和百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验。单因素 logistic 回归模型分析心脏移植围手术期应用 ECMO 的患者院内死亡的相关危险因素，单因素分析中 $P<0.1$ 的变量纳入多因素 logistic 回归模型进行分析。均为双侧检验，检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 冠心病围术期应用 ECMO 患者的一般情况 本研究最终纳入 214 例冠心病围术期应用 ECMO 患者，死亡组与存活组的原发疾病、基线资料见表 1，两组患者基线资料均无统计学差异（ $P>0.05$ ）。

2.2 ECMO 的适应证及术中资料 在 214 例 ECMO 患者中，住院期间接受 CABG 与接受 PCI 手术患者比较，生存组和死亡组之间无统计学差

异 ($P=0.421$)。diopulmonary resuscitation, ECPR)，其中死亡组
214 例患者中 ECMO 适应证主要为心原性 ECPR 患者多于生存组 ECPR 患者 ($P=0.047$)。
休克、其次为体外心肺复苏 (extracorporeal car- ECMO 辅助前、辅助 24 h 死亡组的乳酸均高

表 1 冠心病围术期应用体外膜氧合患者基线资料

项目	总体 ($n=214$)	死亡组 ($n=127$)	生存组 ($n=87$)	Z/ χ^2 值	P 值
年龄 [岁, M (Q1, Q3)]	64 (58, 69)	64 (59, 71)	61 (58, 68)	2.356	0.056
男性 [n (%)]	165 (77.1)	98 (77.2)	67 (77.0)	0.001	0.979
体重指数 [kg/m^2 , M (Q1, Q3)]	25 (23, 27)	25 (23, 27)	25 (22, 27)	0.526	0.600
LVEF[% , M (Q1, Q3)]	51 (49, 53)	55 (44, 60)	51 (38, 56)	0.984	0.019
LVEDD[mm, M (Q1, Q3)]	49 (45, 55)	49 (44, 54)	50 (46, 56)	0.979	0.227
吸烟 [n (%)]	106 (50)	59 (46)	47 (54)	1.377	0.241
合并症 [n (%)]					
高血压	132 (62)	76 (60)	56 (64)	0.278	0.598
心肌梗死病史	57 (27)	29 (23)	28 (32)	2.309	0.129
糖尿病	87 (41)	54 (43)	33 (38)	0.287	0.592
慢性肾脏病	5 (2)	4 (3)	1 (1)	0.921	0.651
高脂血症	106 (50)	64 (50)	42 (48)	0.175	0.675
心脏外科手术史	7 (3.3)	4 (3.1)	3 (3.4)	0.015	0.904
心脏介入手术史	60 (28)	34 (27)	26 (30)	0.248	0.618
脑血管病	24 (11)	13 (10)	11 (13)	0.301	0.584
心率 [次/min, M (Q1, Q3)]	101 (40, 132)	95 (32, 131)	110 (67, 138)	0.954	0.007
最低 MAP[mmHg, M (Q1, Q3)]	46 (31, 56)	40 (30, 51)	50 (42, 63)	4.489	0.018

注：LVEF：左室射血分数；LVEDD：左室舒张末内径；MAP：平均动脉压；1 mmHg=0.133 kPa

表 2 冠心病患者围术期应用体外膜氧合的适应证及操作术中资料

项目	总体 ($n=214$)	死亡组 ($n=127$)	生存组 ($n=87$)	Z/ χ^2 值	P 值
手术类型 [n (%)]				0.806	0.421
CABG	174 (81)	101 (80)	73 (84)		
PCI	40 (19)	26 (20)	14 (16)		
ECMO 适应证 [n (%)]				6.567	0.035
心原性休克	154 (72)	89 (70)	65 (75)		
ECPR	68 (32)	47 (37)	21 (24)	3.945	0.047
ECMO 首次时间 [h, M (Q1, Q3)]	89 (26, 142)	46 (14, 133)	119 (93, 165)	0.851	<0.001
IABP 使用 [n (%)]	168 (79)	104 (82)	64 (74)	2.121	0.145
IABP 辅助时间 [h, M (Q1, Q3)]	81 (9, 201)	49 (9, 130)	184 (88, 273)	0.881	<0.001
有创机械通气 [n (%)]	210 (98)	127 (100)	83 (95)	5.950	0.026
总机械通气时间 [h, M (Q1, Q3)]	144 (68, 319)	89 (43, 180)	270 (180, 456)	0.710	<0.001
ECMO 前 [M (Q1, Q3)]					
最差乳酸 (mmol/L)	9.2 (5.0, 15.7)	11.7 (6.6, 17.1)	8.3 (3.7, 14.0)	0.930	<0.001
正性肌力药物评分 [$\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$]	20 (10, 30)	20 (11, 30)	20 (11, 30)	0.850	<0.001
流量 (L/min)	3 (3, 4)	3 (3, 4)	3 (3, 4)	0.847	<0.001
最差 MAP (mmHg)	46 (31, 56)				
最差心率 (次/min)	101 (40, 132)				
ECMO 辅助 24 h[M, (Q1, Q3)]					
乳酸 ($\mu\text{mol/L}$)	4.4 (2.4, 10)	7.7 (3.5, 12.2)	2.6 (1.7, 4.4)	0.722	<0.001
正性肌力药物评分 [$\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$]	8 (0, 13)	8 (0, 13)	8 (0, 13)	0.777	<0.001
流量 (L/min)	3 (3, 4)	3 (2, 4)	3 (3, 4)	0.830	<0.001
出院时射血分数 (%)	39 (28, 52)	32 (19, 45)	46 (40, 55)	0.987	0.597

注：CABG：冠状动脉旁路移植术；PCI：经皮冠状动脉介入；ECMO：体外膜氧合；ECPR：体外心肺复苏；IABP：主动脉内球囊反搏；MAP：平均动脉压；正性肌力药物评分为多巴胺 + 多巴酚丁胺 +100× 肾上腺素 +100× 去甲肾上腺素 +15× 米力农

于生存组（均 $P<0.001$ ）差异有统计学意义。两组患者 ECMO 的适应证及操作中资料详见表 2。

2.3 ECMO 期间并发症及预后情况 在 214 例患者中，出现感染、肾功能不全需联合连续性肾脏替代治疗、肝功能不全、不同程度出血、肢体远端缺血、神经系统并发症、体外路径内血栓形成和操作并发症的数据显示，死亡组和生存组相比无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

最终有 87 例（41%）患者存活出院，生存组平均住院天数、ICU 停留时间长于死亡组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。两组患者 ECMO 期间并发症及预后情况详见表 3。

2.4 冠心病围术期应用 ECMO 患者院内死亡的危险因素分析 单因素分析中 $P<0.05$ 的变量纳入多因素 logistic 回归模型进行分析，结果显示，ECMO 运行 24 h 乳酸水平是院内死亡的危险因素，见表 4。

3 讨论

冠心病患者围术期因心输出量急剧下降、循环衰竭出现心原性休克或心跳呼吸骤停，导致组织灌注不足、微循环障碍^[5]。这一类患者常常无法耐受 PCI 治疗或 CABG，但血运重建可使大部

分患者获益，保障这一类患者手术的顺利进行十分必要。

在死亡组中 ECPR 患者占比明显高于生存组，部分患者在术中突发心脏骤停而紧急应用 ECMO，因早期呼吸循环衰竭，患者出现乳酸堆积、内环境紊乱，且 ECMO 运行 24 h 后仍不能改善微循环障碍^[6]状态，即使在 ECMO 辅助下仍有较高死亡风险，因此对于术前已存在器官功能障碍的冠心病患者，可以早期使用 ECMO 支持来保障手术的安全进行^[7]。一项荟萃分析纳入共计 1 305 例心跳骤停患者，其中 ECPR 组 295 人，结果表明 ECPR 在提高出院生存率和改善神经功能状态方面有显著优势^[8]。

与生存组相比，死亡组患者术前乳酸、正性肌力药物评分、ECMO 辅助 24 h 乳酸明显较高，且通过多因素 Logistic 回归分析，结果提示 ECMO 辅助 24 h 乳酸是死亡的危险因素。导致微循环障碍的病理机制^[9]为远端栓塞、缺血损伤、再灌注损伤、微循环损伤的易感性。尽早的 ECMO、IABP、有创机械通气等呼吸循环的支持，能够缩短患者微循环缺血时间，减轻缺血损伤及再灌注损伤^[10]，有研究在乳酸升高患者中比较静-动脉二氧化碳分压差/动-静脉氧含量差（ $P_{V-A}CO_2/C_{A-V}O_2$ ）

表 3 冠心病患者围术期应用体外膜氧合的并发症及预后

项目	总体（n=214）	死亡组（n=127）	生存组（n=87）	Z/ χ^2 值	P 值
操作并发症 [n（%）]	3（1）	3（2）	0（0）	2.084	0.273
体外路径内血栓 [n（%）]	18（8）	9（7）	9（10）	0.711	0.399
出血 [n（%）]	53（25）	36（28）	17（19）	2.149	0.143
神经系统并发症 [n（%）]	19（9）	14（11）	5（6）	1.777	0.183
肝功能异常 [n（%）]	75（35）	46（36）	29（33）	0.189	0.664
CRRT[n（%）]	98（46）	63（50）	35（40）	1.829	0.176
感染 [n（%）]	148（69）	69（54）	79（90）	32.203	0.533
远端缺血 [n（%）]	43（20）	31（24）	12（14）	3.624	0.057
住院天数 [d, M（Q1, Q3）]	17（10, 26）	13（8, 18）	28（18, 36）	0.845	<0.001
ICU 天数 [d, M（Q1, Q3）]	7（3, 15）	4（2, 8）	13（10, 19）	0.837	<0.001

注：CRRT 为连续性肾脏替代治疗

表 4 冠心病手术期应用体外膜氧合患者院内死亡的危险因素分析

变量	OR 值（95%CI）	P 值
总机械通气时间	1.00（0.998~1.003）	0.843
ECMO 前最差乳酸	0.997（0.932~1.066）	0.922
ECMO 运行 24 h 乳酸	1.391（1.219~1.587）	<0.01
IABP 辅助时间	0.998（0.994, 1.001）	0.175
正性肌力药物评分	1.012（0.992, 1.033）	0.251
住院时间	0.903（0.858, 0.950）	<0.01

注：ECMO：体外膜氧合；IABP：主动脉内球囊反搏；因变量为存活状态（死亡=0，存活=1）；自变量中，均为连续型变量

比值增加,更能可靠地预测危重患者死亡率^[11],在今后的研究中,可增加 $P_{V-A}CO_2/C_{A-V}O_2$ 比值进行分析。

在本研究中两组患者联合 IABP 辅助的比例无明显差异,围术期 ECMO 联合 IABP 的患者有 168 例(76%),但生存组患者联合 IABP 辅助的时间更长,结果具有统计学意义,这表明对于冠心病患者围术期 IABP 联合 ECMO 辅助治疗,对患者的预后积极作用。因为两者从理论上具有技术互补优势,联合使用可以将非搏动性血流转变成符合生理的搏动性血流,改善器官灌注,为顿抑、水肿的心肌细胞争取更多恢复时间,在一项回顾性分析中比较了 18 名急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者^[12],其中 ECMO 联合 IABP 组患者生存率更高,且神经系统后遗症发生率明显下降。

在本研究中,死亡组与生存组接受手术的类型无明显差异,但有研究^[13]对 ECRP、心源性休克接受紧急血运重建的患者联合 ECMO 辅助治疗,对比 CABG、PCI 两组患者的 ECMO 脱机率、住院期间存活率以及出院后中期存活率,CABG 的治疗效果优于 PCI,但这一结论仍需更多的证据来确定最佳血运重建策略。

本研究存在以下局限性,在今后的研究中,可以将冠心病患者使用 ECMO 与 ECMO 联合其他体外辅助装置的患者进行对比,探讨 ECMO 的使用时机,最佳联合使用方案,同时监测乳酸、 $P_{V-A}CO_2/C_{A-V}O_2$ 比值等灌注指标,进一步优化冠心病患者的治疗方案,使更多危重患者获益。

综上所述,对于冠心病患者应把握 ECMO 使用时机,及时使用 ECMO 辅助,保障重要脏器微循环灌注,改善血流动力学指标,但如已出现心跳骤停、呼吸循环衰竭,使用 ECMO 仍有较高死亡风险。

参考文献:

[1] Naito R, Kasai T. Obstructive coronary artery disease, a common and curable but critical comorbidity in acute decompensated heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(11): 2150-2151. DOI: 10.1002/ehf.2665.

- [2] Abdul-Rahman T, Lizano-Jubert I, Garg N, *et al*. The use of cardioprotective devices and strategies in patients undergoing percutaneous procedures and cardiac surgery[J]. *Healthcare (Basel)*, 2023, 11(8): 1094. DOI: 10.3390/healthcare11081094.
- [3] Lorusso R, Shekar K, MacLaren G, *et al*. ELSO interim guidelines for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in adult cardiac patients[J]. *ASAIO J*, 2021, 67(8): 827-844. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001510.
- [4] Smilowitz NR, Galloway AC, Ohman EM, *et al*. Coronary revascularization and circulatory support strategies in patients with myocardial infarction, multi-vessel coronary artery disease, and cardiogenic shock: insights from an international survey[J]. *Am Heart J*, 2020, 225: 55-59. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.04.011.
- [5] De Marzo V, D' Amario D, Galli M, *et al*. High-risk percutaneous coronary intervention: how to define it today?[J]. *Minerva Cardioangiol*, 2018, 66(5): 576-593. DOI: 10.23736/S0026-4725.18.04679-0.
- [6] Guo T, Zheng R, Yi H, *et al*. Association between initial microcirculation disturbance patients and mortality in patients who are critically ill: a retrospective cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(43): e35500. DOI: 10.1097/MD.00000000000035500.
- [7] Kelly B, Carton E. Extended indications for extracorporeal membrane oxygenation in the operating room[J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(1): 24-33. DOI: 10.1177/0885066619842537.
- [8] 于洁, 张艾婧, 黑飞龙. 体外膜肺氧合辅助心肺复苏对成年心脏骤停患者生存影响的 meta 分析[J]. *中国体外循环杂志*, 2015, 12(3): 137-140, 145. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.jecc.2015.03.03.
- [9] Bekkers SC, Yazdani SK, Virmani R, *et al*. Microvascular obstruction: underlying pathophysiology and clinical diagnosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(16): 1649-1660. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.037.
- [10] Bairey MC, Pepine CJ, Shimokawa H, *et al*. Treatment of coronary microvascular dysfunction[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4): 856-870. DOI: 10.1093/cvr/cvaa006.
- [11] Guo T, Zheng R, Yi H, *et al*. Association between initial microcirculation disturbance patients and mortality in patients who are critically ill: a retrospective cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(43): e35500. DOI: 10.1097/MD.00000000000035500.
- [12] van den Brink FS, Zivelonghi C, Vossenbergn TN, *et al*. VA-ECMO with IABP is associated with better outcome than VA-ECMO alone in the treatment of cardiogenic shock in ST-Elevation myocardial infarction[J]. *J Invasive Cardiol*, 2021, 33(5): E387-E392. DOI: 10.25270/jic/20.00085.
- [13] Fu HY, Chen YS, Yu HY, *et al*. Emergent coronary revascularization with percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in patients receiving extracorporeal cardiopulmonary resuscitation[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2024, 66(2): ezae290. DOI: 10.1093/ejcts/ezae290.

(收稿日期: 2024-12-11)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.03.05

产时新生儿心脏手术心肺转流管理经验

缪娜, 张晓娟, 赵雪婷, 王佳露, 汪晓南, 王强, 赵举

[摘要]: 目的 总结危重先天性心脏病(CHD)产时手术的心肺转流(CPB)管理方法和经验。方法 2022年12月至2024年4月间,本院小儿心脏中心所有危重CHD产时手术新生儿共10例,回顾性分析该组新生儿临床资料、CPB管理数据、手术前后心脏相关实验室检查和术后临床结果。结果 全组新生儿CPB时间(167.40 ± 75.18) min, 主动脉阻断时间(107.80 ± 57.18) min, 均顺利停机, 无延迟关胸。CPB期间平均肝素用量(5.50 ± 1.37) mg/kg; 库血预充量(0.8~1) U; 改良超滤时间(9.1 ± 1.29) min; 总滤液量(469 ± 96.15) ml; 鱼精蛋白用量(9.54 ± 1.48) mg/kg。其中1例术后45 d因三尖瓣中重度返流, 二次行三尖瓣成形术。1例术后因室间隔肥厚梗阻导致术后低心排死亡; 9例术后顺利康复出院。结论 产时新生儿心脏手术可以在多学科团队的密切配合下为复杂危重CHD患儿提供新的安全的更早的手术治疗机会。CPB管理涉及耗材选择、库血预充、抗凝优化、流量和血压等的精确控制, CPB期间全面氧供氧耗监测至关重要。

[关键词]: 心肺转流; 危重; 先天性心脏病; 新生儿; 产时心脏手术

Experience in management of cardiopulmonary bypass during intrapartum cardiac surgery

Miao Na, Zhang Xiaojuan, Zhao Xueting, Wang Jialu, Wang Xiaonan, Wang Qiang, Zhao Ju

Department of Cardiopulmonary Bypass and Mechanical Assistance, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: Zhao Ju, Email: zhaojucpb@163.com

[Abstract]: Objective To summarize the management of cardiopulmonary bypass (CPB) during delivery of critical congenital heart disease. **Methods** From December 2022 to April 2024, a total of 10 neonates with severe congenital heart disease underwent intrapartum surgery in the Pediatric Heart Center of our hospital. The clinical data, CPB management data, cardiac laboratory examinations before and after surgery, and postoperative clinical results were retrospectively analyzed. **Results** CPB time of all neonates was (167.40 ± 75.18) min and aortic occlusion time was (107.80 ± 57.18) min. All neonates were stopped without delayed chest closure. The average dosage of heparin during CPB was (5.50 ± 1.37) mg/kg. Blood bank pre-charge was (0.8-1) U; Improved ultrafiltration time was (9.1 ± 1.29) min; Total filtrate volume was (469 ± 96.15) ml; Protamine dosage was (9.54 ± 1.48) mg/kg. One patient underwent a second tricuspid valvuloplasty 45 days after surgery due to moderate and severe tricuspid regurgitation. One patient died of low cardiac output due to hypertrophy obstruction of ventricular septum. 9 patients recovered successfully after operation and were discharged from hospital. **Conclusion** Intrapartum neonatal cardiac surgery can provide a new safe and earlier surgical treatment opportunity for children with complex and critical congenital heart disease under the close cooperation of multidisciplinary teams. CPB management involves the precise control of consumables selection, blood storage pre-filling, anticoagulation optimization, flow and blood pressure control, etc. It is very important to monitor oxygen supply and consumption during CPB.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Critical; Congenital heart disease; Newborn; Intrapartum cardiac surgery

危重先天性心脏病(简称先心病)在我国发病率约0.146%, 占有先心病患儿出生率的14%~25%^[1]。这部分危重患儿在母体内因为有胎

儿循环的保护得以存活, 一旦从母体娩出后, 自身循环将在短时间内由胎儿循环转变为心脏畸形下的病理循环状态。出生早期如果胎儿循环的动

基金项目: 首都医科大学附属北京安贞医院重大科技创新研发专项基金(KCZD202202)

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及机械辅助循环科(缪娜、张晓娟、赵雪婷、王佳露、赵举), 麻醉科(汪晓南), 小儿心脏中心(王强)

通信作者: 赵举, Email: zhaojucpb@163.com

脉导管闭合和卵圆孔血流交通不足，患儿将因严重缺氧而出现组织酸中毒、肺水肿、循环衰竭等危重状态，从而错过手术时机，直接导致新生儿死亡^[2]。依赖胎儿循环的复杂先心病包括：左心发育不良综合征、主动脉弓离断/严重主动脉弓缩窄、室间隔完整型肺动脉瓣闭锁、重度肺动脉瓣狭窄、室间隔完整型完全性大动脉转位、完全性肺静脉异位引流等。随着胎儿超声产前诊断技术的提高，以上危重先心病患儿得以在胎儿期确诊，为实现产前产后一体化诊治创造了条件，也为产时新生儿心脏手术提出了要求。尽管目前对于危重先心病新生儿手术时机尚无定论，但是国内外均提出越早治疗获益越大。本院结合自身特点，创新性提出对胎儿期确诊复杂危重先心病且生后即面临严重缺氧可能的新生儿行产时新生儿心脏手术。

本文总结了北京安贞医院 2022 年 12 月至 2024 年 4 月小儿心脏中心共 10 例危重先心病产时手术患儿手术前后重要脏器相关实验室检查和术后临床结果，分享本中心对该类患儿的外科诊疗策略、心肺转流（cardiopulmonary bypass, CPB）管理方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2022 年 12 月至 2024 年 4 月，本院小儿心脏外科中心共 10 例危重先心病产时手术患儿，其中男 6 例，女 4 例；患儿均为足月儿，其中 4 例珍贵儿，1 例双胞胎。体重（2.3~5.0）kg，平均（3.47±0.86）kg。10 例患儿中 2 例室间隔完整型大动脉转位；2 例合并室间隔缺损型大动

脉转位；2 例室间隔完整型肺动脉闭锁；1 例重度肺动脉狭窄；1 例肺动脉起源异常；1 例重度主动脉瓣狭窄；1 例心内型完全性肺静脉异位引流。本研究已获得首都医科大学北京安贞医院伦理委员会批准（2024258x）。

1.2 麻醉方法 采用吸入静脉复合麻醉，经口气管插管，压控通气。行股动脉测压并建立深静脉通路。监测局部脑氧饱和度及肾区氧饱和度。

1.3 体外循环管理 患儿娩出后脐静脉抽血化验血型，麻醉后经股动脉抽血复核血型和交叉配血，若血型化验及复检不能明确血型者，备血选用交叉配血相合的 O 型洗涤红细胞。选用 Terumo-FX05 膜式氧合器、新生儿管道、Dedico 0.2 型超滤、负压辅助静脉引流（vacuum-assist venous drainage, VAVD）装置、七氟烷挥发罐、索林自体血液回收机。预充液选择经血液回收机清洗的红细胞悬液约 130 ml、20% 人血白蛋白 50 ml、复方电解质溶液 50 ml、5% 碳酸氢钠 15 ml、肝素 1 500 U。总预充量约 230 ml（回流室液面 50 ml），预充液 35℃ 保温。选择 8 Fr DLP 整体动脉插管（美敦力），上腔静脉 10 Fr 直角静脉插管（爱德华），下腔静脉 14 Fr 直头静脉插管（美敦力）。活化凝血时间（activated clotting time, ACT）>480 s 后开始 CPB，VAVD 辅助静脉回流。前并行期间予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 30 mg/kg，呋塞米 0.5 mg/kg。鼻咽温 33℃ 以下时阻断升主动脉，经主动脉根部灌注冷 HTK 液 50~60 ml/kg，灌注时间 5~6 min。CPB 过程中，持续监测静脉血氧饱和度和红细胞压积（hematocrit, HCT），根据血压情况向气路内追加七氟烷。血气管理采用 α 稳态，调整通

表 1 先天性心脏病产时手术患儿一般临床资料

	产妇年龄 (岁)	胎龄 (周 ^d)	体重 (kg)	患儿娩出 - 入室 (min)	麻醉结束 - 切皮 (min)	诊断	手术名称
1	37	38 ⁺²	3.4	17	178	C-TAPVC	TAPVC 矫治
2	28	39	3.3	20	84	TGA/VSD	SWITCH
3 [#]	25	38 ⁺¹	3.7	12	65	TGA/IVS	SWITCH
4	24	38 ⁺³	3.4	8	69	AOPA	AOPA 矫治
5 [#]	35	38 ⁺²	3.4	6	50	TGA/VSD	SWITCH
6	26	38 ⁺⁴	4.4	5	46	S-PS	肺动脉瓣成形
7	34	39 ⁺⁵	5.0	9	34	TGA/IVS/HCM	SWITCH
8 [#]	36	38 ⁺¹	2.7	7	77	PA/IVS	PA 矫治 +RVOT 疏通
9 [#]	33	37 ⁺²	3.1	5	82	S-AS	AV 成形
10 [*]	40	37	2.3	7	34	PA/IVS	PA 矫治 +RVOT 疏通

注：[#] 表示珍贵儿，^{*} 表示双胞胎；C-TAPVC: 心内型完全性肺静脉异位引流；TGA/VSD: 大动脉转位/室间隔缺损；TGA/IVS: 室间隔完整性大动脉转位；S-PS: 重度肺动脉瓣狭窄；PA/IVS: 室间隔完整性肺动脉闭锁；S-AS: 重度主动脉瓣狭窄；AOPA: 肺动脉起源异常；SWITCH: 大动脉换位术；RVOT: 右室流出道；HCM: 肥厚性心肌病；AV: 主动脉瓣

气、氧合、酸碱在合适范围。畸形矫治完成后复温，同时开始零平衡超滤（80~100 ml/kg）。开放升主动脉心脏自动复跳，3~5 min 后补充 3% 氯化钙 0.5~1 g，同时进行常规超滤。辅助循环至血流动力学稳定，鼻咽温 36~37.0℃、肛温 36.5℃ 以上后停机。停机后行改良超滤（modified ultrafiltration, MUF）8~10 min。术中局部脑及肾区氧饱和度稳定，变化幅度在基线水平 20% 以内。

2 结果

共 10 例患儿，均为足月择期剖宫产。存活 9 例顺利出院，1 例死亡，总体存活率 90%，死亡率 10%。其中 2 例采用快通道麻醉，术后均 20 h 内拔除气管插管，顺利恢复。1 例患儿行二次手术，术后顺利出院。

1 例死亡患儿产后即刻超声明确诊断室间隔完整型大动脉转位，室间隔中部梭形肥厚 14.5 mm，评估左室流出道血流速度正常范围，无梗阻，手术指征明确，行动脉调转术+动脉导管结扎+卵圆孔修补术，术后第 6 日拔除气管插管，拔管后循环波动明显，左室流出道压差增高，肥厚室间隔严重影响心脏功能，再次气管插管，术后 17 日因循环不能维持行 ECMO 辅助，ECMO 辅助后第 6 天（术后第 23 天）因全身水肿、无尿、高乳酸血症、凝血功能异常、电解质紊乱撤除 ECMO 后死亡。

肝素初始剂量 3 mg/kg，平均使用总量（5.50±1.37）mg/kg。CPB 期间灌注流量 120~160 ml/kg，平均动脉压 25~40 mmHg，HCT 0.25~0.27。停机 MUF 后 HCT>0.35。全组患儿 CPB 时间（167.40±75.18）min，主动脉阻断时间（107.80±57.18）min，术后机械通气时间、ICU 停留时间和术后住院天数见表 2 所示。

3 讨论

对危重先心病新生儿的手术时机虽然存在争议，但是早期的矫治手术是解除风险的最根本的方法^[3]。随着胎儿超声等产前诊断方法、外科技术、麻醉、CPB 及术后监护的整体实力的提升，本院首次提出产时手术矫治危重先心病的概念^[4]，即胎儿娩出后，在短期的胎儿循环窗口期内完成心脏畸形的矫治。其目标是避免危重先心病新生儿出生后在由胎儿循环过渡到自身病理循环过程中，突然出现病情变化，引起心脏及各器官出现功能衰竭。为了在最短的时间内中断患儿病理状态，及时恢复正常生理状态，本中心对产时手术的界定为胎儿娩出到手术麻醉开始的时间不超过 30 min^[5]，经过一段时间经验积累，胎儿娩出到手术麻醉开始的时间逐渐缩短到 10 min 以内。

本团队制定了产时手术的流程。孕妇择期行剖宫产术断脐娩出患儿，经常规护理及新生儿评分后直接接入相邻的心脏手术间，患儿入手术室后开始体表超声复核心脏畸形，同时进行麻醉诱导、经口气管插管和动静脉的穿刺置管，立即抽血复核血型 and 配血。经过团队的磨合，尤其在复检血型和配血方面已经接近普通常规手术。由于新生儿红细胞抗原数量少、自身抗体还未产生、受母体抗体干扰大且新生儿血容量少、耐受力差，输血过程中极弱的凝聚后果严重^[6]，会出现血型鉴定和配血困难，因此根据新生儿输血常见问题及处理常规^[7]，对 4 例血型不明确患儿使用 O 型 RHD 阳性洗涤红细胞配合型输血，临床结果良好。

产时心脏手术 CPB 管理方法源于新生儿管理常规^[8-9]，且更精细精准。本院总结的常规已经在之前的病例报道中有详细的阐述^[5]，在此我们强调：① CPB 耗材均使用优良、微型化膜肺和循

表 2 先天性心脏病产时手术患儿术中及术后情况

病例	转机时间（min）	阻断时间（min）	呼吸机时间（h）	ICU 时间（h）	住院时间（d）	转归
1	76	34	47	187	15	出院
2	234	158	29	235	10	出院
3	225	163	46	186	9	出院
4	180	117	2 998	3 120	163	出院
5	223	161	18	86	18	出院
6	106	58	13	144	15	出院
7	233	157	541	576	24	死亡
8	114	59	48	155	21	出院
9	145	98	74	354	20	出院
10	138	73	72	235	14	出院

环管路,选择材质过硬的微小化插管配合 VAVD 使用以确保引流通畅和流量充足,尽量少预充和抽血化验。②转流过程中对流量、温度、血流动力学监测及血气内环境监测进行精细化管理,避免循环波动,维护血流动力学的平稳。③联合使用超滤技术和血液回收装置,转中维持 HCT 0.24~0.27, MUF 后 HCT>0.35。④心肌保护使用 HTK 心脏停搏液,保证充分的灌注时间(5 min 以上)和灌注剂量(>50 ml/kg)。⑤全面监测:包括灌注安全监测(灌注压力、液平面、气泡等)、抗凝监测、血流动力学监测、体温监测、灌注质量监测(HCT、静脉血氧饱和度、局部氧饱和度等),只有全面细微的监测,才能做到灌注的目标导向性管理。

由于影响因素众多,新生儿抗凝管理至今没有统一的指南。分析原因主要是新生儿凝血-抗凝系统与成人不同,先天抗凝血酶 III 缺乏、血小板功能不足,还有 CPB 的低温、人工材料生物相容性、预充成分、预充量与机体容积比和血液稀释、外科手术过于复杂、吻合口多、手术时间和心脏阻断时间长等。2018 年,胸外科医师协会、心血管麻醉师协会和美国体外技术协会利用现有证据建立临床实践指南,包括体外循环抗凝指南^[10]。2019 年澳大利亚检测机构协会指南^[11]提出新生儿及儿童血液管理指南建议使用全血 ACT 或肝素浓度来评估肝素在新生儿和儿童的反应,肝素初始剂量 400 U/kg,追加剂量 100 U/kg,监测指标 ACT>400~480 s,监测时间 30~60 min,鱼精蛋白拮抗 0.75~1:1。由于发现新生儿指南肝素初始和追加剂量标准可能不足,2022 年发表的通过对 1992 年至 2020 年关于儿童 CPB 肝素管理策略的研究指出^[12],使用预测肝素剂量反应曲线来预测患者对肝素的反应(patient-specific concentration-based, PSCB)方法和依据体重计算肝素剂量(weight-based, WB)方法相比,PSCB 法能更充分地抗凝治疗,减少术后失血和输血,与 WB 方法相比,PSCB 方法肝素用量更大,可达到 800~1 000 U/kg。回顾本院这组产时手术患儿,肝素使用总量为 6.4~8.8 mg/kg,同时每 30 min 监测 ACT 作为肝素抗凝的常规。因此综合文献和本院常规,建议使用精准肝素浓度

监测和大剂量肝素管理,尽可能避免肝素抵抗和血栓风险。

产时手术 CPB 管理对新生儿 CPB 管理提出了更高、更严、更精益求精的要求,需要充分的 CPB 前准备和精心的术中管理,努力将 CPB 对产时新生儿的损伤降到最低,实现患儿的快速术后康复。

参考文献:

- [1] Singh Y, Lakshminrusimha S. Perinatal cardiovascular physiology and recognition of critical congenital heart defects[J]. Clin Perinatol, 2021, 48(3): 573-594. DOI: 10.1016/j.clp.2021.05.008.
- [2] 中华医学会小儿外科学分会心胸外科学组. 新生儿危重先天性心脏病术前评估中国专家共识(草案)[J]. 中华小儿外科杂志, 2017, 38(3): 164-169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2017.03.002.
- [3] 马新平, 刘彩霞, 秦珍珍. 新生儿危重先天性心脏病的围术期治疗策略[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(17): 2978-2980. DOI: 10.11655/zgywylc2021.17.026.
- [4] 李刚, 赵举, 王晟, 等. 产时手术矫治危重先天性心脏病 1 例[J]. 中国医药, 2024, 19(5): 755-757. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2024.05.024.
- [5] 缪娜, 赵雪婷, 王强, 等. 产时新生儿体外循环心脏手术 1 例[J]. 中国体外循环杂志, 2023, 21(04): 223-224. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2023.04.8.
- [6] 夏庆宇. 新生儿 ABO、RhD 配合型输血与同型输血的有效性安全性分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(22): 3304-3307. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.22.020.
- [7] 周蓉, 屈柯暄, 吕孟兴, 等. 102 例新生儿交叉配血不合原因分析及输血策略[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(2): 227-229. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.02.023.
- [8] Varghese J, Kutty S, Abdullah I, et al. Preoperative and intraoperative predictive factors of immediate extubation after neonatal cardiac surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 102(5): 1588-1595. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.04.030.
- [9] Varghese J, Kutty S, Moukagnac KDB, et al. Five-year experience with immediate extubation after arterial switch operations for transposition of great arteries[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2017, 51(4): 728-734. DOI: 10.1093/ejcts/ezw424.
- [10] Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris V, et al. STS/SCA/Am-SECT clinical practice guidelines: anticoagulation during cardiopulmonary bypass[J]. J Extra Corpor Technol, 2018, 50(1): 5-18.
- [11] Faraoni D, Meier J, New HV, et al. Patient blood management for neonates and children undergoing cardiac surgery: 2019 NATA guidelines[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2019, 33(12): 3249-3263. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.03.036.
- [12] Harnish J, Beyer K, Collins J, et al. Anticoagulation strategies in pediatric cardiopulmonary bypass, weight-based vs. concentration-based approaches[J]. J Extra Corpor Technol, 2022, 54(2): 153-160. DOI: 10.1182/ject-153-160.

(收稿日期: 2024-11-22)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.03.06

静脉-动脉-静脉体外膜氧合 在肺移植围手术期29例单中心应用体会

王大鹏, 徐忠平, 王海翔, 王逸峰, 周 涛, 许红阳

[摘要]: 目的 总结静脉-动脉-静脉体外膜氧合(V-A-V ECMO)在肺移植围手术期的应用效果。方法 回顾性分析2015年1月至2024年9月无锡市人民医院肺移植围手术期应用V-A-V ECMO辅助的29例患者的临床资料以及ECMO插管方式、初始模式、模式转换时间、撤出时间以及预后等。29例肺移植患者中男性19例,女性10例,其中肺间质纤维化18例,原发性肺动脉高压4例,矽肺3例,慢性阻塞性肺疾病2例,支气管扩张2例。单肺移植9例,双肺移植20例。29例ECMO应用原因包括术前桥接2例,术中及术后辅助27例。初始转流方式分为:V-V ECMO 6例、V-A ECMO 10例、外周V-A-V ECMO 9例、中心V-A-V ECMO 4例。因术中或术后出现恶性心律失常、心源性休克、心脏骤停、移植物失功(PGD)等原因,6例患者初始V-V模式经股动脉插管转换为V-A-V。初始V-A模式的10例患者经右侧颈内静脉置管转为V-A-V ECMO。9例患者术中直接行V-A-V ECMO辅助。4例患者手术中行中心V-A-V ECMO,术毕行股动脉置管转换为外周V-A-V ECMO。结果 29例中11例患者进行了血液滤过治疗,4例患者术后行气管切开术。21例患者顺利撤出ECMO(72.4%),其中17例围手术期存活(58.6%);8例患者因心功能或者肺功能无改善而无法撤机,最终死亡或者放弃治疗。结论 V-A-V ECMO是肺移植患者在围手术期同时出现呼吸、循环衰竭患者的一种有效的辅助手段。

[关键词]: 肺移植;围手术期;静脉-动脉-静脉体外膜氧合

Veno-arterial-venous extracorporeal membrane oxygenation in the perioperative management of lung transplantation: a single-center experience with 29 cases

Wang Dapeng, Xu Zhongping, Wang Haixiang, Wang Yifeng, Zhou Tao, Xu Hongyang

Department of Intensive Care Unit, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University,

Jiangsu Wuxi 214023, China

Corresponding author: Xu Hongyang, Email: xhy1912@aliyun.com

[Abstract]: Objective To evaluate the clinical efficacy of veno-arterial-venous extracorporeal membrane oxygenation (V-A-V ECMO) in perioperative management of lung transplantation. **Methods** A retrospective analysis was performed on 29 lung transplant patients receiving V-A-V ECMO at Wuxi People's Hospital from January 2015 to September 2024. Data included demographics, ECMO cannulation strategies, initial configurations, mode conversion timing, weaning time, and prognosis. The cohort comprised 19 males and 10 females, with underlying diagnoses of interstitial pulmonary fibrosis ($n=18$), primary pulmonary hypertension ($n=4$), silicosis ($n=3$), chronic obstructive pulmonary disease ($n=2$), and bronchiectasis ($n=2$). Nine patients underwent single-lung transplantation, and 20 underwent bilateral lung transplantation. ECMO was applied preoperatively for bridging ($n=2$) and intra-/postoperatively for cardiopulmonary support ($n=27$). Initial ECMO modes included: V-V ECMO ($n=6$), V-A ECMO ($n=10$), peripheral V-A-V ECMO ($n=9$), and central V-A-V ECMO ($n=4$). Due to malignant arrhythmia, cardiogenic shock, cardiac arrest, graft dysfunction (PGD) and other reasons during or after surgery, Six patients with initial V-V mode were converted to V-A-V via femoral artery intubation. Ten patients with initial V-A mode were converted to V-A-V ECMO via right internal jugular vein catheterization. Nine patients received direct V-A-V ECMO assistance during surgery. Four patients underwent central V-A-V ECMO during surgery, and after the operation, femoral artery intubation was performed to convert to peripheral V-A-V ECMO. **Results** Among the patients, 11 underwent hemofiltration therapy, and 4 underwent tracheostomy postoperatively. Seventeen patients (58.6%) survived perioperatively, and 21 (72.4%) were successfully weaned from ECMO. Eight patients failed to wean due to unimproved cardiac/pulmonary function and ultimately died or discontinued treatment. **Conclusion** V-A-V ECMO serves as a viable rescue strategy for lung transplant recipients with concurrent respiratory and circulatory failure during the perioperative phase.

[Key words]: Lung transplantation; Perioperative period; Veno-arterio-venous extracorporeal membrane oxygenation

基金项目: 南京医科大学无锡医学中心队列研究(WMCC202401); 无锡市卫健委面上项目(M202435)

作者单位: 214023 无锡, 南京医科大学附属无锡人民医院重症医学科

通信作者: 许红阳, Email: xhy1912@aliyun.com

肺移植是大多数终末期肺部疾病的唯一有效治疗手段,自从2001年肺移植手术中体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)取代心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)以来,大多数移植中心从2008年开始在肺移植手术中应用ECMO,取得了良好的治疗效果^[1-2],静脉-动脉(veno-arterial, V-A)ECMO提供循环和呼吸支持,当患者出现上半身低氧血症(差异性缺氧)时,无法解决右上肢和脑部及冠状动脉缺氧问题。V-V ECMO提供呼吸支持,当患者出现严重循环衰竭时,无法行有力的循环支持,静脉-动脉-静脉(veno-arterial-venous, V-A-V)ECMO解决了这一临床问题,能够同时行循环和呼吸辅助支持。

肺移植患者在围手术期出现重度肺移植植物失功(primary graft dysfunction, PGD)心力衰竭时,V-A-V ECMO提供了有力的呼吸、循环支持,并根据患者心肺功能的恢复顺序,转换为V-V ECMO或者V-A ECMO,在肺移植围手术期发挥重要支持作用。随着临床经验的积累,肺移植手术中应用中心V-A-V ECMO(股静脉-升主插管-颈内静脉)的增多,取得良好的术中辅助效果,但部分患者出现循环ECMO依赖,此时ECMO模式切换为外周V-A-V ECMO模式,可以作为有效的替代支持,因此,本回顾性研究的目的是概述V-A-V ECMO在肺移植围手术期的使用、其主要适应证、并发症以及这种治疗对患者预后的影响。为今后外周V-A-V ECMO在肺移植围手术期应用提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2015年1月1日至2024年9月30日于本院行肺移植手术患者,筛选出围手术期应用外周V-A-V ECMO支持的患者29例,其中男性19例,女性10例,本研究获得无锡市人民医院伦理委员会批准(伦理号:KY24171)。

纳入标准:①肺移植围手术期采用外周V-A-V ECMO支持的患者;②年龄大于等于18岁患者。排除标准:①多器官移植;②肺移植手术后存活时间小于24 h;③临床资料缺失的患者。

1.2 ECMO的应用

1.2.1 ECMO模式选择 根据肺移植围手术期应用国内外指南和共识选择^[3-4],根据供体、受体、术中因素,评估患者肺移植术中需要机械辅助支持后,根据患者术中有创肺动脉压及右心功能情

况选择外周V-A ECMO、V-V ECMO、中心V-A ECMO、中心V-A-V ECMO,外周V-A-V等模式。依据患者术中术后出现呼吸、循环辅助需求,切换为V-A-V ECMO模式,患者病情好转后,通过对心肺功能恢复的评估,有序撤出ECMO的V-A辅助和V-V辅助。

1.2.2 插管方式选择 外周V-A ECMO:股动脉-股静脉插管;V-V ECMO:股静脉-颈内静脉插管;中心V-A ECMO:右房-升主动脉插管;中心V-A-V ECMO:股静脉-升主动脉-颈内静脉插管;外周V-A-V ECMO:股静脉-股动脉-颈内静脉插管。外周V-A-V ECMO通过Y型管将ECMO灌注端分给股动脉、颈内静脉(颈内静脉灌注需要监测流量,并通过Hoffman钳调整颈内静脉端流量)。所有插管手术均由经验丰富的外科医生进行,股动脉置管应用外科半切开法和全切开法进行,同时置入股浅动脉6 Fr或者7 Fr远端灌注管,静脉置管采用经皮穿刺置管法,动脉插管的套管尺寸范围为15~19 Fr,静脉插管的套管尺寸范围为19~23 Fr。

1.3 研究内容 收集患者的一般资料:性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、原发病、合并症、激素服用史、肺结核病史、气胸发作史、心脏超声检查是否右房、右室增大,心脏超声评估肺动脉压力、术前血常规(白细胞、红细胞、血小板、血红蛋白水平、C反应蛋白)、凝血功能(凝血酶原时间、部分活化凝血酶原时间)、肝功能(丙氨酸氨基转移酶、总胆红素)、肾功能(血肌酐、血尿素氮、肾小球滤过率)、术前心房钠尿肽以及术前氧疗支持模式。手术资料:手术类型、手术时间、ECMO初始转流方式、切口方法、是否二次移植、有无二次开胸止血、术中是否有肺减容、供肺冷缺血时间、术中失血量、术中输血量。术后资料:V-V ECMO支持时间、V-A ECMO支持时间、V-A-V ECMO支持时间、总ECMO时间、有创机械通气时间、ICU时间、PGD严重程度、术后气管切开情况、术后是否需要肾脏替代治疗,围手术期生存情况及预后。按照患者应用ECMO的初始模式分为4组,分别为V-V转V-A-V组、V-A转V-A-V组、中心V-A-V转外周V-A-V组、直接外周V-A-V组,比较4组患者的ECMO撤机率及围手术期生存率。

1.4 统计学方法 SPSS 26.0 软件分析正态分布的数据,连续变量表示为平均值和标准差($\bar{x} \pm s$),当数据偏态时,以中位数(四分位数)

[M (Q1,Q3)]表示。分类变量以频数(百分率)[n(%)]表示。定性资料对比应用Fisher确切检验。

2 结果

2.1 患者术前一般情况 29例患者接受了V-A-V ECMO治疗,其中男性(19/29, 66%)多于女性。中位年龄为54岁(范围19~68岁)。患者基础疾病和合并症及实验室检查情况见表1。

2.2 患者术中资料 患者双肺移植20例,单肺移植9例,4例患者采取双侧前开胸切口,3例患者首次移植后患者出现重度PGD, V-A-V ECMO辅助下行二次肺移植手术,10例患者行肺减容手术,手术时间、冷缺血时间、术中失血量、术中输血量等见表2。

2.3 ECMO运转情况分析

2.3.1 初始应用原因(表3) 2例桥接患者情况,第1例患者为肺动脉高压产妇,入本院前在V-A ECMO辅助下行剖宫产术,术后V-A ECMO辅助10 d后,转换为V-V ECMO转流12 d后转至本院,入院11 d后行双肺移植手术,术中将V-V ECMO切换成外周V-A ECMO辅助,术后当天患者出现重度PGD,改为V-A-V ECMO辅助,于术后4 d撤出V-A-V ECMO动脉端、术后13 d撤出V-V ECMO,患者后续好转出院。第2例患者为肺纤维患者,术前氧合恶化, V-V ECMO术前桥接9 d后行双侧肺叶移植术,术中行升主动脉插管V-A-V ECMO辅助支持,术毕切换为外周V-A-V ECMO辅助支持,术后4 d撤出ECMO动脉管改为V-V ECMO辅助,患者出现严重感染,感染性休克,于术后13 d死亡。另外27例患者初始应用ECMO原因均为术中辅助。

2.3.2 初始模式选择(表3) 5例患者在术中首先应用V-V ECMO辅助,其中2例患者是术中切换为V-A-V ECMO模式,1例是因为术中心脏骤停,另1例是因为术中出现心原性休克,急性左心衰;其余3例是患者术后至ICU后出现心原性休克,给予切换为V-A-V ECMO辅助。11例V-A ECMO切换为V-A-V ECMO原因,其中1例患者术中出现重度PGD,即切换为外周V-A-V ECMO模式,手术结束时撤出股动脉ECMO导管,改为V-V ECMO模式,另外10例患者是由于肺移植术中行V-A ECMO,术中出现重度PGD,氧合难以维持,转换成V-A-V ECMO辅助。9例患者根据肺移植手术评估,术中直接选择V-A-V ECMO辅助,另外有4例患者术中选择中心V-A-V

表1 肺移植体外膜氧合患者基线(n=29)

项目	数据
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	48.9 $\pm$ 14.47
性别[n(%)]	
男	19 (65.52)
女	10 (34.48)
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	21.81 $\pm$ 3.3
吸烟史[n(%)]	9 (31.03)
饮酒史[n(%)]	2 (7)
血型[n(%)]	
A型	10 (34.48)
B型	7 (24.14)
O型	9 (31.03)
AB型	3 (10.34)
诊断[n(%)]	
肺间质纤维化	18 (62.07)
原发性肺动脉高压	4 (14)
矽肺	3 (10.34)
慢性阻塞性肺疾病	2 (7)
支气管扩张	2 (7)
合并症[n(%)]	
糖尿病	2 (7)
高血压	5 (17.24)
冠心病	3 (10.34)
继发性肺动脉高压	17 (58.62)
术前激素应用史	9 (31.03)
术前肺结核史	4 (14)
术前气胸史	3 (10.34)
术前肺动脉高压史	21 (72.41)
肺动脉压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	65.86 $\pm$ 24.08
实验室检查	
白细胞($\times 10^9$, $\bar{x} \pm s$)	10.60 $\pm$ 4.37
红细胞($\times 10^{12}$, $\bar{x} \pm s$)	4.40 $\pm$ 0.83
血小板($\times 10^9$, $\bar{x} \pm s$)	207.50 $\pm$ 80.08
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	129.48 $\pm$ 27.40
C反应蛋白[mg/L, M (Q1, Q3)]	10.65 (0.68, 47.41)
凝血酶原时间[s, M (Q1, Q3)]	12.10 (10.88, 15.25)
部分活化凝血酶原时间[s, M (Q1, Q3)]	28.80 (26.88, 32.93)
丙氨酸氨基转移酶(U/L, $\bar{x} \pm s$)	28.26 $\pm$ 20.41
总胆红素[μ mol/L, M (Q1, Q3)]	12.90 (7.85, 20.95)
血肌酐(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	57.74 $\pm$ 16.00
血尿素氮(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.35 $\pm$ 1.67
肾小球滤过率(ml/min, $\bar{x} \pm s$)	111.37 $\pm$ 12.98
心房钠尿肽[ng/L, M (Q1, Q3)]	357.80 (163.30, 1066.29)
术前氧疗方式[n(%)]	
鼻导管	19 (65.52)
经鼻高流量	3 (10.34)
无创呼吸机	3 (10.34)
有创呼吸机	4 (14)
ECMO	2 (7)

注: BMI: 体质质量指数; ECMO: 体外膜氧合

ECMO，手术结束时切换为外周 V-A-V ECMO。

2.3.3 ECMO 时间与撤出 有 9 例患者未能撤出 ECMO,3 例患者病情好转后直接撤出外周 V-A-V ECMO。以 V-V ECMO 撤机 16 例，以 V-A ECMO 撤机 2 例。V-V ECMO、V-A ECMO、外周 V-A-V ECMO 辅助时间见表 3。

表 2 肺移植体外膜氧合患者术中资料分析 (n=29)	
手术	数据
移植类型 [n (%)]	
单肺	9 (31.03)
双肺	20 (68.97)
双侧前开胸切口 [n (%)]	4 (13.79)
移植次数 [n (%)]	
首次移植	26 (89.66)
二次移植	3 (10.34)
肺减容 [n (%)]	
是	10 (34.48)
否	19 (65.52)
手术时间 [min, M (Q1, Q3)]	453 (387, 507)
冷缺血时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	540.41 $\pm$ 114.81
术中失血量 [ml, M (Q1, Q3)]	1 200 (800, 5 000)
术中输血量 [ml, M (Q1, Q3)]	1 550 (1 375, 3 500)

表 3 肺移植患者体外膜氧合运转情况 (n=29)	
ECMO 运转情况	数据
初始应用原因 [n (%)]	
术前桥接	2 (6.89)
术中辅助	27 (93.10)
初始应用模式 [n (%)]	
V-V	5 (17.24)
V-A	11 (37.93)
外周 V-A-V	9 (31.03)
中心 V-A-V	4 (13.79)
ECMO 转换方式 [n (%)]	
V-V 转 V-A-V	5 (17.24)
V-A 转 V-A-V	11 (37.93)
中心 V-A-V 转外周 V-A-V	4 (13.79)
ECMO 撤出模式 [n (%)]	
未能撤出	8 (27.59)
外周 V-A-V 撤出	3 (10.34)
V-V 撤出	16 (55.17)
V-A 撤出	2 (6.89)
V-V 辅助时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	101.24 $\pm$ 73.22
V-A 辅助时间 [h, M (Q1, Q3)]	48 (30.5, 85.0)
V-A-V 辅助时间 [h, M (Q1, Q3)]	47 (29, 84)
总 ECMO 时间 [h, M (Q1, Q3)]	97 (3, 171)

注：ECMO：体外膜氧合；V-V：静脉-静脉体外膜氧合；V-A：静脉-动脉体外膜氧合；V-A-V：静脉-动脉-静脉体外膜氧合

2.4 预后 患者肺移植术后有创机械通气时间、ICU 时间、术后并发症及预后见表 4。比较不同初始辅助模式的 ECMO 撤机率，比较 V-V 转 V-A-V 组、V-A 转 V-A-V 组、中心 V-A-V 转外周 V-A-V 和直接外周 V-A-V 各组间差异无统计学意义 (P=0.436)。比较不同初始辅助模式的 ECMO 围手术期生存率，比较 V-V 转 V-A-V 组、V-A 转 V-A-V 组、中心 V-A-V 转外周 V-A-V 和直接外周 V-A-V 各组间差异无统计学意义 (P=0.732)。见表 5。

3 讨论

ECMO 现在已经用于整个肺移植围术期，本中心已经完成近 1 200 例 ECMO 辅助下的肺移植手术，ECMO 在肺移植中的应用包括桥接移植以及术中和术后支持^[5-8]。术前桥接根据患者原发病和心肺功能状况选择支持模式，V-V ECMO 是终末期肺病患者氧合情况恶化的首要的初始选择^[9]，对于原发性肺动脉高压患者或者继发性肺动脉高压患者出现右心衰竭时要选择 V-A ECMO 辅助支持^[10]。在肺移植术中 ECMO 选择根据患者肺动脉压及心脏功能选择 ECMO 辅助模式，重要的是要充分认识到终末期肺病患者心肺功能衰竭的病理生理学特点，选择与其生理需求相符合的

表 4 肺移植体外膜氧合患者术后并发症及预后情况 (n=29)	
术后情况	数据
有创机械通气时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	227.28 $\pm$ 162.70
ICU 时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	251.59 $\pm$ 161.54
重度 PGD[n (%)]	
是	23 (79.31)
否	6 (20.69)
CRRT 应用 [n (%)]	
是	11 (37.93)
否	18 (62.07)
气管切开 [n (%)]	
术前已切开	1 (3.45)
术后切开	4 (13.79)
未切开	24 (82.76)
ECMO 是否撤机 [n (%)]	
是	21 (72.41)
否	8 (27.59)
预后 [n (%)]	
存活	17 (58.62)
死亡	12 (41.37)

注：PGD：原发性肺移植术失败；CRRT：连续性肾脏替代治疗；ECMO：体外膜氧合

表5 肺移植体外膜氧合患者不同初始辅助模式的撤机率

组别	V-V 转 V-A-V (n=5)	V-A 转 V-A-V (n=11)	中心 V-A-V 转外周 V-A-V (n=4)	直接外周 V-A-V (n=9)	P 值
撤机成功 (n)	4	6	3	8	0.436
撤机不成功 (n)	1	5	1	1	
撤机成功率 (%)	80	55	75	89	
围手术期存活 (n)	2	6	3	6	0.732
围手术期死亡 (n)	3	5	1	3	
围手术期生率 (%)	40	55	75	67	

注: V-V: 静脉-静脉体外膜氧合; V-A: 静脉-动脉体外膜氧合; V-A-V: 静脉-动脉-静脉体外膜氧合

ECMO 辅助支持模式, 首先根据漂浮导管测有创肺动脉压, 并结合经食道超声评估心脏功能^[11-12], 对于轻度肺动脉高压并不伴有功能障碍的患者, 选择 V-V ECMO 做术中辅助支持; 对于中重度肺动脉高压或者伴有功能障碍的患者选择 V-A ECMO 支持。虽然按照以上原则选择 ECMO 辅助模式, 肺移植术中仍可能出现一些导致呼吸、循环问题, 如肺移植手术在 V-V ECMO 辅助中, 夹闭肺动脉过程中, 出现心律失常导致血流动力学障碍、休克, 这时需要行更改 ECMO 模式, 将 V-V ECMO 模式切换为 V-A-V ECMO 模式以支持循环功能。第一种方法可以行升主动脉插管灌注, 将股静脉作为引流管, 经颈内静脉灌注行中心 V-A-V (V 行灌注) 模式, 如果升主动脉端灌注流量无法满足心输出量, 可将经颈内静脉灌注改为经颈内静脉引流转换成 V-V-A 模式, 但这种两种辅助模式在手术结束时, 患者心功能仍无好转情况下需要将升主动脉插管转换为外周 V-A-V ECMO 模式; 第二种方法患者直接行股动脉插管, 行外周 V-A-V 辅助, 手术结束如患者心功能恢复可拔出股动脉插管, 如心功能无恢复, 术毕带外周 V-A-V ECMO 继续辅助支持。另一种方法是在外周 V-A ECMO 辅助下行肺移植手术, 在 V-A ECMO 辅助下虽然可以减少移植肺的灌注, 但若手术过程中患者出现重度 PGD, 肺水肿严重, V-A ECMO 辅助会出现右半身差异性缺氧, 无法解决右上肢及大脑缺氧问题, 这时需要行颈内静脉插管转换为外周 V-A-V ECMO 辅助支持; 虽然中心 V-A ECMO (右心房、升主动脉插管) 可以解决外周 V-A ECMO 引起的半身综合征 (南北综合征) 问题, 但是如果手术结束患者心肺功能仍然未完全恢复, 需要转换为外周 V-A-V ECMO 模式继续治疗。

肺移植术后接受 V-A ECMO 或者 V-V ECMO 辅助支持患者至 ICU 时, 最常见的并发症为原发性 PGD^[13-14], 重度 PGD 患者需要 ECMO 支持毋庸

置疑, 但是选择何种 ECMO 支持方式仍然存在争议^[15-16], V-A ECMO 具有减少跨肺血流量和支持心脏功能的优点, 但如果出现搏动性丧失和肺动脉血流缺失, 则可能导致南北综合征 (分水岭现象) 或移植物缺血^[17]。肺移植患者在围手术期容易发生 PGD、心力衰竭、心源性休克, 虽然 V-V ECMO 能提供更好的氧合, 避免动脉管路并发症, 但是如果患者出现严重的血流动力学障碍, 单靠 V-V ECMO 辅助无法进行有效的循环支持, 而 V-A-V ECMO 模式结合了这两种模式的优点, 可以在肺移植围手术期做到呼吸和循环的有效支持。

对于 ECMO 切换时机的判断需要借助胸片、超声、纤维支气管镜等全面评估患者心肺功能情况, 并根据患者心肺功能恢复的先后顺序来有序将复合模式转换为单一辅助模式, ECMO 设备方面要求做精准监测静脉端流量, 应用 Hoffman 钳半夹闭静脉导管, 并根据患者呼吸、循环需求调整动静脉的流量分配比例。

对于肺移植围手术期应用 V-A-V ECMO 研究报道较少, Lee JG^[18] 等报道了 10 例双肺移植患者术中应用外周 V-A-V ECMO 辅助能够明显改善升主动脉和右桡动脉的氧分压和血氧饱和度。李影^[19] 等报道了 4 例患者在肺移植围手术期应用外周 V-A-V ECMO 模式支持, 其中 3 例患者存活出院。本研究回顾性分析了近 10 年来本中心肺移植围手术期应用外周 V-A-V ECMO 情况, 29 例患者中 V-A-V 模式最长辅助时间为 17 d, 最短辅助时间为 7 h, 脱机成功率 72.4%, 围手术期生存率 58.6%。与既往研究不同, 本研究详细描述了 ECMO 的模式转换原因及撤出方式, 在肺移植围手术期最常见的 ECMO 模式转换原因是患者在外周 V-A ECMO 辅助过程中, 出现重度 PGD, 采取俯卧位通气, 液体负平衡及一氧化氮吸入后效果仍改善不明显时, 需要尽早转换为 V-A-V ECMO 支持。另外一种比较常见现象见于患者早期应用

V-V ECMO 支持, 在术中及术后出现心衰, 大剂量强心及升压药物循环仍维持困难, 亦可尽早改为 V-A-V ECMO 模式来有力支持循环情况。另外, 随着中心 V-A ECMO 肺移植术中应用的增加, 中心 V-A 包括两种插管方式, 一种是升主动脉、右房插管, 另一种是升主动脉、股静脉插管, 两种中心 V-A 插管方式均能取得不错的效果, 提供极好的血液引流和心脏减压, 它可以避免外周 V-A ECMO 的一些不足, 如南北综合征、下肢缺血及空气栓塞等^[20], 但是如果患者手术结束时氧合及循环仍不稳定, 往往需要围手术期过渡切换为外周 V-A-V ECMO。

V-A-V ECMO 的切换时机把握非常重要, 肺移植受者围术期常常伴有心功能不全, 且术中及术后早期随时可能发生 PGD, 需要心脏、呼吸双重辅助, 及时切换为外周 V-A-V ECMO 模式可以有效进行心肺支持。

综上所述, 外周 V-A-V ECMO 是肺移植围手术期患者出现呼吸、循环衰竭的有效支持手段, 把握 ECMO 的转换和撤出时机十分关键, 需要做出准确的评估才能使患者受益。但是本研究是一项单中心、回顾性研究, 今后需要多中心、前瞻性研究进一步证实。

参考文献:

- [1] McFadden MP, Greene LC. The evolution of intraoperative support in lung transplantation: cardiopulmonary bypass to extracorporeal membrane oxygenation[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 149(4): 1158-1160. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.12.020.
- [2] Nikola R, Kajetan K, Maria P, *et al.* Central, peripheral ECMO or CPB? Comparison between circulatory support methods used during lung transplantation[J]. J Cardiothorac Surg, 2021, 16(1): 341-341. DOI: 10.1186/s13019-021-01719-0.
- [3] Matthew H, Victor BV, Ankit B, *et al.* The American Association for Thoracic Surgery (AATS) 2022 expert consensus document: the use of mechanical circulatory support in lung transplantation[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2023, 165(1): 301-326. DOI: 10.1016/J.JTCVS.2022.06.024.
- [4] 陈静瑜, 毛文君, 杨柯佳, 等. 肺移植围手术期体外膜肺氧合应用指南(2019版)[J]. 器官移植, 2019, 10(4): 402-409. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.009.
- [5] Schwarz S, Hoetzenecker K, Klepetko W. Procedural mechanical support for lung transplantation[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2021, 26(3): 309-313. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000873.
- [6] Liang H, Fritz AV, Martin AK. Perioperative circulatory support and management for lung transplantation: a case-based review[J]. Semin Cardiothorac vasc Anesth, 2022, 27(1): 68-74. DOI: 10.1177/10892532221134574.
- [7] Laskey D, Housman B, Dawodu G, *et al.* Intraoperative extracorporeal support during lung transplantation: not just for the high-risk patient[J]. J Clin Med, 2023, 13(1): 192. DOI: 10.3390/jcm13010192.
- [8] Shou LB, Kalra A, Zhou LA, *et al.* Impact of extracorporeal membrane oxygenation bridging duration on lung transplant outcomes[J]. Ann Thorac Surg, 2024, 118(2): 496-503. DOI: 10.1016/J.ATHORACSUR.2024.04.021.
- [9] Faccioli E, Terzi S, Pangoni A, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: Indications, techniques and results[J]. World J Transplant, 2021, 11(7): 290-302. DOI: 10.5500/wjt.v11.i7.290.
- [10] Inci I, Ehsam JP, Raemdonck DV, *et al.* Extracorporeal life support as a bridge to pulmonary retransplantation: prognostic factors for survival in a multicentre cohort analysis[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2022, 61(2): 405-412. DOI: 10.1093/ejcts/ezab514.
- [11] Murray AW, Boisen ML, Fritz A, *et al.* Anesthetic considerations in lung transplantation: past, present and future[J]. J Thorac Dis, 2021, 13(11): 6550-6563. DOI: 10.21037/jtd-2021-10.
- [12] Kim HJ, Shin SW, Park S, *et al.* A review of anesthesia for lung transplantation[J]. J Chest Surg, 2022, 55(4): 293-300. DOI: 10.5090/jcs.22.046.
- [13] Van Slambrouck J, Van Raemdonck D, Vos R, *et al.* A focused review on primary graft dysfunction after clinical lung transplantation: a multilevel syndrome[J]. Cells, 2022, 11(4): 745. DOI: 10.3390/cells11040745.
- [14] Hunt ML, Cantu E. Primary graft dysfunction after lung transplantation[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2023, 28(3): 180-186. DOI: 10.1097/MOT.0000000000001065.
- [15] Harano T, Ryan JP, Morrell MR, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation[J]. ASAIO J, 2021, 67(9): 1071-1038. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001350.
- [16] Takahashi T, Terada Y, Pasque MK, *et al.* Outcomes of extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplant[J]. Ann Thorac Surg, 2023, 115(5): 1273-1280. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2022.12.038.
- [17] Loo G, Huddleston S, Hartwig M, *et al.* Effect of mode of intraoperative support on primary graft dysfunction after lung transplant[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2022, 164(5): 1351-1361. DOI: 10.1016/J.JTCVS.2021.10.076.
- [18] Gu J L, Nam K, Shik K N, *et al.* The effect of additional stepwise venous inflow on differential hypoxia of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. ASAIO J, 2019, 66(7): 803-808. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001052.
- [19] 李影, 李绪言, 唐晓, 等. 静脉-动脉-静脉体外膜肺氧合在危重症呼吸衰竭合并难治性休克患者中的应用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(6): 565-571. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20221008-00803.
- [20] Li J, Long B, Xie W, *et al.* Outcomes of extracorporeal membrane oxygenation cannulation strategy in lung transplantation: a retrospective cohort study[J]. Asian J Surg, 2024, S1015-9584(24): 01811-01816. DOI: 10.1016/j.asjsur.2024.08.073.

(收稿日期: 2025-03-17)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.03.07

平均动脉压管理对心脏瓣膜术后 乳酸水平和结局的影响

张莹, 王艳, 邱浩, 涂海燕, 熊新发

[摘要]: 目的 探讨心肺转流(CPB)期间平均动脉压(MAP)管理对于心脏瓣膜术后乳酸酸中毒和围手术期结局的影响。方法 选择2021年1月至2023年3月期间本院收治的76例CPB下行心脏瓣膜置换/成形手术的成年患者为研究对象。根据随机数字表,将所有患者按1:1的比例随机分配到传统MAP组和高MAP组。传统MAP组将CPB期间MAP维持在50~60 mmHg,高MAP组通过静脉泵注去甲肾上腺素将CPB期间MAP控制在70~80 mmHg。主要观察指标为手术结束时高乳酸血症和乳酸酸中毒发生率。次要观察指标为围术期各时间点的血乳酸水平(术前、CPB结束时、手术结束时、术后4 h、术后8 h和术后12 h)以及总体预后(拔管时间、ICU住院时间、住院时间、多器官功能障碍、30 d内再入院、1年再手术、1年全因死亡率)。结果 手术结束时,高MAP组高乳酸血症(47.37% vs. 81.58%, $P=0.002$)和乳酸酸中毒(5.26% vs. 21.05%, $P=0.042$)发生率均显著低于传统MAP组。两组乳酸水平从CPB结束至术后8 h存在显著差异($P<0.05$),在术后8 h达到峰值后开始下降。与传统MAP组相比,高MAP组CPB结束时、手术结束时、术后4 h和术后8 h的乳酸水平明显更低($P<0.05$)。与传统MAP组相比,高MAP组多器官功能障碍发生率明显更低,且拔管时间、ICU住院时间、总住院时间显著缩短($P<0.05$)。结论 CPB期间将MAP控制在70~80 mmHg可更好地控制乳酸水平,降低心脏瓣膜术后乳酸酸中毒的发生率,从而有助于改善患者围手术期结局。

[关键词]: 心肺转流; 心脏瓣膜手术; 平均动脉压; 乳酸酸中毒; 预后

Effect of of mean arterial pressure management on lactate levels and outcomes after heart valve surgery

Zhang Ying, Wang Yan, Qiu Hao, Tu Haiyan, Xiong Xinfu

Department of Critical Care Medicine, Ezhou Central Hospital, Hubei Ezhou 436001, China

Corresponding author: Xiong Xinfu: 2695700763@qq.com

[Abstract]: Objective To investigate the impact of mean arterial pressure (MAP) management during cardiopulmonary bypass (CPB) on postoperative lactate acidosis and perioperative outcomes in heart valve surgery. **Methods** A total of 76 adult patients undergoing cardiac valve replacement/valvuloplasty with CPB treated in our hospital from January 2021 to March 2023 were selected as the study objects. Based on a table of random numbers, all patients were randomly assigned to the traditional MAP group and the high MAP group on a 1:1 ratio. In the traditional MAP group, MAP during CPB was maintained at 50 to 60 mmHg, while in the high MAP group, MAP during CPB was controlled at 70 to 80 mmHg by intravenous injection of norepinephrine. The main outcome measure was the incidence of hyperprolactinemia and lactic acidosis at the end of the operation. Secondary outcome measures were blood lactate levels at perioperative time points (before surgery, at the end of CPB, at the end of surgery, at 4h, 8 h, and 12 h after surgery) and overall prognosis (time to extubation, length of stay in ICU, length of stay in hospital, multiple organ dysfunction, readmission within 30 days, 1-year reoperation, and 1-year all-cause mortality). **Results** At the end of operation, the incidence of hyperprolactinemia (81.58% vs. 47.37%, $P=0.002$) and lactic acidosis (21.05% vs. 5.26%, $P=0.042$) in the high MAP group was significantly lower than that in the traditional MAP group. The lactate levels of the two groups were significantly different from the end of CPB to 8h after surgery ($P<0.05$), and began to decline after reaching a peak at 8h after surgery. Compared with the traditional MAP group, the lactate levels in the high MAP group were significantly lower at the end of CPB, at the end of surgery, and at 4h and 8h after surgery ($P<0.05$). Compared with the traditional MAP

基金项目: 湖北科技学院医学教学改革研究项目(YXJY202424)

作者单位: 436000 鄂州, 湖北鄂州市中心医院重症医学科(张莹、王艳、熊新发), 胸心血管外科(邱浩、涂海燕)

通信作者: 熊新发, Email: 2695700763@qq.com

group, the incidence of multiple organ dysfunction was significantly lower in the high MAP group, and the duration of extubation, ICU stay and total hospital stay were significantly shortened ($P<0.05$). **Conclusion** Controlling MAP at 70-80 mmHg during CPB can better control lactate levels, reduce the incidence of lactic acidosis after heart valve surgery, and thus help improve perioperative outcomes for patients.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Cardiac valve surgery; Mean arterial pressure; Lactic acidosis; Prognosis

在成人心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 心脏手术后, 乳酸水平升高的现象比较普遍, 并与术后死亡率相关^[1-2]。严重的乳酸积聚可导致乳酸性酸中毒, 进而导致血管低反应性、外周血管阻力和心肌收缩力降低, 引起心肌损伤、严重心律失常等^[3-4]。避免术后高乳酸血症对改善患者预后至关重要。引起乳酸酸中毒的原因很多, 包括心脏手术中组织灌注不足、缺氧等^[5]。平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) 是心动周期中每一瞬间动脉血压的平均值^[6]。MAP 可以通过血管活性药和/或麻醉药物进行调节, 以保持所有终末器官特别是肾脏、大脑和胃肠道的适当灌注压力, 避免组织灌注不足和缺氧^[7]。在过去的几十年里, 由于技术的进步和新型生物材料的出现, CPB 管理发生了显著的变化, CPB 期间理想的 MAP 策略仍存在争议^[8]。迄今为止, 临床上 CPB 期间的 MAP 管理标准尚缺乏共识, 且关于 MAP 与乳酸酸中毒之间的关联缺少足够的循证数据支持^[9-10]。基于 2019 年欧洲成人心脏外科 CPB 指南, CPB 期间维持 MAP 在 50~80 mmHg 是安全的^[11]。因此, 本研究比较了传统的标准 MAP (50~60 mmHg) 和高 MAP (70~80 mmHg) 对术后乳酸酸中毒和预后的影响, 以期确定 CPB 期间的理想 MAP 提供更多信息。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2021 年 1 月至 2023 年 3 月期间鄂州市中心医院收治的 76 例 CPB 下行心脏瓣膜置换/成形手术的成年患者为研究对象 [平均年龄 (60.75 ± 10.23) 岁, 35~80 岁]。纳入标准: 年龄超过 18 岁; 美国纽约心脏病协会心功能分级 (NYHA) II/III 级; 术前超声心动图提示左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 维持或轻度降低 ($\geq 40\%$); 首次接受 CPB 下心脏手术。排除标准: CPB 下心脏手术禁忌证; 术前酸碱代谢紊乱或既往有乳酸酸中毒或代谢性酸中毒病史的患者; 严重肝肾功能衰竭、接受透析的患者; 接受过心脏移植手术; 首次手术后 24 h 内因手术因素再次手术的患者; 任何心室颤动或

室性心动过速、严重症状性颈动脉粥样硬化; 接受其他心脏手术, 如主动脉根部手术、需要深低温停循环、心房颤动外科消融等。本研究经鄂州市中心医院医学伦理委员会批准 (L2022-K-08), 并根据《赫尔辛基宣言》进行, 所有患者及家属签署了知情同意书。

1.2 样本量计算 主要终点是术后高乳酸血症 (包含乳酸酸中毒)。在入组前计算样本量, 假设传统 MAP 组高乳酸血症的发生率为 85%, 实验组 (高 MAP 组) 为 40%, 认为这一差异具有临床意义。在 80% 的效能值下, 每个随机组需要 35 名患者在 $\alpha=0.05$ 的置信区间 (confidence interval, CI) 下检测高乳酸血症的差异。本研究共纳入了 76 例患者的可分析数据。

1.3 分组及目标动脉压管理 根据随机数字表, 将所有患者按 1:1 的比例随机分配到传统 MAP 组 ($n=38$, 目标 MAP 维持在 50~60 mmHg) 和高 MAP 组 ($n=38$, 目标 MAP 维持在 70~80 mmHg)。传统 MAP 组根据麻醉医师临床经验将 MAP 维持在 50~60 mmHg。当 MAP<50 mmHg 时, 静脉推注去氧肾上腺素 (0.25~0.5 mg/次, 最大剂量<2 mg)。当 CPB 期间 MAP>60 mmHg 时, 静脉输注硝酸甘油 [0.2~4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]。高 MAP 组在 CPB 期间通过静脉泵注去甲肾上腺素将 MAP 控制在 70~80 mmHg [初始剂量 0.03~0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 最大剂量 0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]。两组患者每 15 min 连续测量 1 次 MAP 并进行分析。两组术后 MAP 均维持在 65 mmHg 以上。术后根据临床经验或常规临床实践, 必要时加用去甲肾上腺素 [0.03~0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]、硝酸甘油 [0.2~4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]、肾上腺素 [0.03~0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$] 和多巴胺 [3~10 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]。此外, 两组患者均采用相同的麻醉方法和 CPB 方案^[11], 术后患者被送入 ICU 留观。

1.4 资料收集 从电子医疗记录中调取心脏手术患者的人口统计学及一般资料信息, 如身体质量指数、合并症、手术类型、手术时间、CPB 时间、主动脉阻断时间、围术期药物累积用量、血流

动力学参数及术前和术后的实验室指标 [酸碱值 (pH)、红细胞压积 (hematokrit, HCT)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、肌酐 (creatinine, Cr)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)]。

1.5 乳酸检测和结局评估 采用 GM 3500 血气分析仪 (美国 IL 公司) 进行动脉血气分析, 记录术前、CPB 结束时、手术结束时、术后 4 h、术后 8 h 和术后 12 h 这六个时间点的血乳酸水平。研究主要观察指标为手术结束时高乳酸血症和乳酸酸中毒发生率, 乳酸酸中毒定义为血乳酸水平 ≥ 5 mmol/L, pH < 7.35, 且 $\text{HCO}_3^- < 20$ mmol/L; 高乳酸血症定义为血乳酸水平 ≥ 2 mmol/L, pH < 7.35, $\text{HCO}_3^- < 20$ mmol/L。次要观察指标为术后各时间点的血乳酸水平以及总体预后 (拔管时间、ICU 时间、住院时间、多器官功能障碍、30 d 内再入院、1 年再手术、1 年全因死亡率)。

1.6 统计学处理 使用 SPSS 26.0 软件处理数据, 正态分布的连续变量以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 并进行 *t* 检验。偏态分布数据以中位数 (四分位数) [M (Q1, Q3)] 表示, 进行 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数 (百分率) [*n* (%)] 表示, 进行卡方检验。所有检验均为双侧检验, 统计学显著性假设为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料比较 传统 MAP 组和高 MAP 组在年龄、性别、身体质量指数、吸烟史、合并症、手术类型、手术时间、CPB 时间、主动脉阻断时间等方面比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

2.2 围手术期 MAP 和其他参数比较 两组 CPB 期间 MAP 均成功维持在目标血压范围内, 见表 2。高 MAP 组 and 传统 MAP 组相比, 除 CPB 期间的 MAP 外, 呼吸频率、心率、pH、 HCO_3^- 、HCT、Hb、术前及术后 24 h 时的 Cr、BUN、尿量等指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。在用药方面, 与传统 MAP 组相比, 高 MAP 组 CPB 期间去甲肾上腺素用量更高, CPB 期间硝酸甘油用量明显更低 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 乳酸酸中毒和血乳酸水平比较 手术结束时, 高 MAP 组高乳酸血症和乳酸酸中毒发生率均显著低于传统 MAP 组。两组乳酸水平从 CPB 结束至术后 8 h 存在显著差异 ($P < 0.05$), 在术后 8 h 达到峰值后开始下降。与传统 MAP 组相比, 高 MAP 组 CPB 结束时、手术结束时、术后 4 h 和术后 8 h 的乳酸水平明显更低 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 瓣膜手术心肺转流中采用不同平均动脉压患者一般临床资料比较 ($n = 38$)

指标	传统 MAP 组	高 MAP 组	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	62.13 $\pm$ 11.69	59.37 $\pm$ 8.47	1.179	0.242
性别 [<i>n</i> (%)]			0.216	0.642
女性	15 (39.47)	17 (44.74)		
男性	23 (60.53)	21 (55.26)		
身体质量指数 (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	23.11 $\pm$ 3.49	22.95 $\pm$ 3.07	0.212	0.833
吸烟史 [<i>n</i> (%)]	14 (36.84)	18 (47.37)	0.864	0.353
合并症 [<i>n</i> (%)]				
高血压	7 (18.42)	6 (15.79)	0.093	0.761
糖尿病	4 (10.53)	3 (7.89)	0.157	0.692
慢性阻塞性肺疾病	3 (7.89)	2 (5.26)	0.214	0.644
脑血管疾病	2 (5.26)	3 (7.89)	0.214	0.644
手术类型 [<i>n</i> (%)]			4.692	0.320
主动脉瓣置换术	10 (26.32)	13 (34.21)		
MVR	15 (39.47)	14 (36.84)		
MVR+TVP	3 (7.89)	7 (18.42)		
二尖瓣成形术	4 (10.53)	2 (5.26)		
其他	6 (15.79)	2 (5.26)		
手术时间 [h, M (Q1, Q3)]	4.00 (3.50, 5.00)	4.50 (3.75, 5.00)	-0.873	0.383
CPB 时间 [min, M (Q1, Q3)]	105 (80, 135)	124 (105, 145)	-1.699	0.089
主动脉阻断时间 [min, M (Q1, Q3)]	90 (70, 95)	90 (80, 105)	-0.991	0.321

注: MAP: 平均动脉压; MVR: 二尖瓣置换; TVP: 三尖瓣成形; CPB: 心肺转流

表 2 瓣膜手术心肺转流中采用不同平均动脉压患者围手术期参数比较 (n=38)

指标	传统 MAP 组	高 MAP 组	t/Z 值	P 值
MAP[mmHg, M (Q1, Q3)]				
术前	88.00 (78.00, 95.00)	85.50 (79.75, 95.00)	-0.016	0.988
CPB 期间	54.50 (52.00, 57.00)	75.00 (72.00, 78.00)	-7.522	<0.001
CPB 后 30 min	67.00 (61.75, 78.50)	71.50 (66.75, 75.25)	-1.482	0.138
手术结束时	70.00 (66.75, 76.25)	73.00 (66.75, 78.25)	-1.124	0.261
术后 4 h	71.00 (66.75, 76.75)	75.50 (69.00, 79.25)	-1.815	0.070
术后 8 h	73.50 (67.00, 80.50)	76.00 (68.75, 83.00)	-1.034	0.301
术后 24 h	77.00 (71.00, 83.75)	75.00 (66.00, 85.00)	-0.743	0.457
呼吸频率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)				
术前	15.42 ± 1.22	15.26 ± 1.18	0.581	0.563
手术结束时	15.38 ± 1.85	15.37 ± 1.51	0.026	0.980
心率 (bpm, $\bar{x} \pm s$)				
术前	86.32 ± 11.80	86.61 ± 11.60	0.108	0.914
手术结束时	86.05 ± 15.32	83.08 ± 13.31	0.902	0.370
pH[M (Q1, Q3)]				
术前	7.38 (7.31, 7.43)	7.41 (7.34, 7.47)	-1.263	0.206
手术结束时	7.36 (7.32, 7.39)	7.36 (7.29, 7.42)	-0.250	0.803
HCO ₃ ⁻ [mmol/L, M (Q1, Q3)]				
术前	23.40 (21.75, 24.98)	23.75 (22.05, 25.05)	-0.327	0.743
手术结束时	21.55 (19.83, 23.70)	21.85 (19.28, 23.33)	-0.042	0.967
HCT[M (Q1, Q3)]				
术前	0.349 (0.325, 0.377)	0.344 (0.319, 0.382)	-1.112	0.266
手术结束时	0.360 (0.320, 0.400)	0.350 (0.320, 0.380)	-1.311	0.190
Hb[g/L, M (Q1, Q3)]				
术前	139 (126, 157)	111 (103, 128)	-0.873	0.383
手术结束时	114 (104, 124)	117.00 (100, 131)	-1.112	0.266
Cr[μmol/L, M (Q1, Q3)]				
术前	80 (71, 96)	77 (62, 89)	-1.398	0.162
术后 24 h	95 (77, 122)	88.00 (70, 116)	-1.200	0.230
BUN[mmol/L, M (Q1, Q3)]				
术前	7.40 (5.66, 9.95)	6.28 (4.74, 8.35)	-1.501	0.133
术后 24 h	9.66 (7.83, 12.31)	9.00 (7.90, 11.76)	-1.160	0.246
尿量 [ml, M (Q1, Q3)]				
术前	1 000 (500, 1 500)	900 (400, 1 300)	-0.645	0.519
术后 24 h	730 (550, 1 160)	870 (630, 1 060)	-0.052	0.959
药物使用 [mg, M (Q1, Q3)]				
增压药物				
CPB 期间去氧肾上腺素	0.36 (0.26, 0.41)	0.38 (0.30, 0.48)	-1.081	0.280
CPB 期间去甲肾上腺素	0.14 (0.00, 0.19)	0.69 (0.41, 0.80)	-6.033	<0.001
术后 24 h 肾上腺素	0.72 (0.00, 1.25)	0.00 (0.00, 0.00)	-1.873	0.061
术后 24 h 多巴胺	305.50 (0.00, 311.25)	0.00 (0.00, 317.00)	-0.972	0.331
血管扩张药				
CPB 期间硝酸甘油	1.42 (0.00, 1.82)	0.00 (0.00, 2.07)	-2.346	0.019
术后 24 h 硝酸甘油	0.00 (0.00, 0.50)	0.00 (0.00, 0.70)	-0.084	0.933

注：MAP：平均动脉压；CPB：心肺转流；pH：酸碱度；HCO₃⁻：碳酸氢根；HCT：红细胞压积；Hb：血红蛋白；Cr：肌酐；BUN：血尿素氮；bpm：每分钟次数

2.4 预后比较 与传统 MAP 组相比, 高 MAP 组多器官功能障碍发生率明显更低, 且拔管时间、ICU 住院时间、总住院时间显著缩短 ($P<0.05$), 见表 4。

3 讨论

乳酸酸中毒是心脏手术后常见的代谢性紊乱, 其主要特征为乳酸水平升高, 导致血液酸碱平衡失常^[12]。乳酸严重升高不仅反映了全身组织灌注不足及缺氧, 还与术后并发症、高住院率及死亡率密切相关^[13-14]。因此, 避免术后乳酸酸中毒对改善心脏患者预后至关重要。本研究结果表明, 在 CPB 期间维持相对较高的 MAP (70~80 mmHg) 可以有效地控制乳酸水平, 降低乳酸酸中毒的发生率, 并同时缩短 ICU 住院时间和总住院时间, 对心脏瓣膜手术患者有益。本文为优化心脏瓣膜手术患者 CPB 期间的 MAP 管理提供了新的参考依据。

目前大多数严重脓毒性休克患者的治疗指南推荐在容量治疗无效时使用去甲肾上腺素使 MAP 升高至 65 mmHg 以上, 认为有利于改善循环灌注和乳酸酸中毒^[15]。因此, 充足的 MAP 可能是保证循环灌注的主要可控因素。本研究观察了 CPB 期间目标血压管理对心脏瓣膜手术后乳酸酸中毒

的影响, 发现高 MAP 组在手术结束时高乳酸血症和乳酸酸中毒发生率均显著低于传统 MAP 组, 而且高 MAP 组患者血乳酸水平在术后多个时间点均低于传统 MAP 组。究其原因, 乳酸水平升高与多种因素有关, 包括组织灌注不足、缺氧、无氧糖酵解增加等^[5]。而 MAP 高低直接影响组织灌注和氧供, 进而可影响血乳酸的产生和清除^[6,16]。当 MAP 维持在高水平时, 组织灌注压可随之增加, 从而促进了更多的血液流向组织, 改善了组织灌注情况^[16]。而且, 高 MAP 有助于改善心输出量, 同时动脉血氧含量也可能因血液流速的增加而得到一定的提升, 这有助于将更多的氧气输送到组织细胞, 满足其代谢需求。通过维持高 MAP, 可以确保足够的氧气供应, 从而减少由于缺氧所带来的乳酸生成, 保护机体的酸碱平衡。但是过高的 MAP 还可能增加血管破裂和出血的风险。因此, 在管理 MAP 时, 需要综合考虑患者的具体情况和手术需求, 制定合理的治疗策略。本研究结果提示, 在 CPB 期间, 维持相对较高 (70~80 mmHg) 的 MAP 可能有助于改善组织灌注和缺氧情况, 减少无氧代谢, 从而降低心脏术后血乳酸水平。

目前关于 CPB 期间如何维持 MAP 的研究多集中在 MAP 与术后急性肾损伤或脑损伤之间的关

表 3 瓣膜手术心肺转流中采用不同平均动脉压患者血乳酸水平比较 ($n=38$)

指标	传统 MAP 组	高 MAP 组	χ^2/Z 值	P 值
乳酸酸中毒 [n (%)]	8 (21.05)	2 (5.26)	4.145	0.042
高乳酸血症 [n (%)]	31 (81.58)	18 (47.37)	9.708	0.002
乳酸水平 [mmol/L, M (Q1, Q3)]				
术前	1.65 (1.00, 2.78)	1.65 (1.00, 2.95)	-0.286	0.775
CPB 结束时	3.45 (1.30, 6.83)	2.05 (1.20, 3.45)	-2.193	0.028
手术结束时	4.30 (2.18, 7.63)	2.45 (1.50, 4.13)	-2.692	0.007
术后 4 h	5.60 (4.40, 8.63)	3.70 (2.95, 4.65)	-4.365	<0.001
术后 8 h	6.25 (5.33, 8.83)	4.30 (3.78, 5.23)	-5.071	<0.001
术后 24 h	2.05 (1.48, 3.03)	1.80 (1.28, 2.33)	-1.665	0.096

注: MAP: 平均动脉压; CPB: 心肺转流

表 4 瓣膜手术心肺转流中采用不同平均动脉压患者预后比较 ($n=38$)

指标	传统 MAP 组	高 MAP 组	χ^2/Z 值	P 值
拔管时间 [h, M (Q1, Q3)]	17.0 (15.0, 18.0)	12.4 (11.0, 17.0)	-2.788	0.005
ICU 住院时间 [h, M (Q1, Q3)]	47 (26, 50)	44 (25, 48)	-2.324	0.020
总住院时间 [d, M (Q1, Q3)]	12 (10, 18)	11.00 (9, 15)	-2.012	0.044
多器官功能障碍 [n (%)]	11 (28.95)	4 (10.53)	4.070	0.044
30 d 内再入院 [n (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
1 年再手术 [n (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
1 年全因死亡率 [n (%)]	1 (2.63)	0 (0.0)	-	1.000

注: MAP: 平均动脉压

系上。高 MAP 组 (70~80 mmHg) 与传统 MAP 组 (40~50 mmHg) 在术后脑损伤方面差异无统计学意义, 但 CPB 期间低 MAP (<50 mmHg) 与术后急性肾损伤的发生风险增加相关^[9-10]。而本研究中两组术后 Cr、BUN 和尿量差异无统计学意义, 主要原因可能是将传统 MAP 组的 MAP 目标设定在 50~60 mmHg, 而不是 40~50 mmHg。这一结果与 CPB 期间维持高 MAP 可改善灌注的结论一致。本研究还发现与传统 MAP 组相比, 高 MAP 组术后 ICU 住院时间和总住院时间缩短, 多器官功能障碍综合征发生率降低。这可能与高 MAP 组术后乳酸水平更低有关。乳酸是无氧代谢的产物, 是组织低灌注和氧债的生物标志物和指标^[17]。众所周知, 高乳酸是心脏手术后预后不良的重要风险因素^[4,17]。有研究发现乳酸酸中毒与 CPB 后多器官功能障碍综合征发生风险存在显著相关性^[18]。因此, 在 CPB 期间维持相对较高的 MAP 可能有助于降低心脏瓣膜手术后患者的血乳酸水平, 从而改善患者的临床预后。

综上所述, CPB 期间 MAP 的有效管理不仅能有效地控制乳酸水平, 减少了乳酸酸中毒的发生, 还显著改善了患者的预后。MAP 控制在 70~80 mmHg 可更好地改善心脏瓣膜手术后的乳酸水平和缩短 ICU 住院时间。但本研究也存在一些局限性。首先, 这是一个病例数量有限的单中心研究, 可能存在选择偏倚, 影响结果的普遍适用性。其次, 未对 CPB 期间其他血流动力学指标的变化进行详细分析。因此, 未来研究应进一步扩大样本量, 并综合考虑多个血流动力学指标, 以更全面地评估 MAP 管理对心脏瓣膜手术患者预后的影响。

参考文献:

- [1] Hakim M Z, Tewarson V, Kumar S, *et al.* Early mortality in cardiac surgery-is lactate significant?[J]. Brazilian J Cardiovasc Surg, 2024, 39(5): e20230245. DOI: 10.21470/1678-9741-2023-0245.
- [2] 杨洁, 陆真, 孙浩亮, 等. 个体化预测体外循环心脏术后严重高乳酸血症风险列线图模型的构建 [J]. 中国急救医学, 2023, 43 (12): 970-975. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2023.12.008.
- [3] Teixeira FC, Fernandes TEL, Leal KCDS, *et al.* Factors associated with increased lactate levels in cardiac surgeries: scoping review[J]. Rev Bras Enferm, 2024, 77(1): e20230117. DOI: 10.1590/0034-7167-2023-0117.
- [4] Greenwood JC, Jang DH, Spelde AE, *et al.* Low microcirculatory perfused vessel density and high heterogeneity are associated with increased intensity and duration of lactic acidosis after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. Shock, 2021, 56(2): 245-254. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001713.
- [5] Zhan YF, Shi Q, Pan YC, *et al.* Sufentanil: a risk factor for lactic acidosis in patients after heart valve surgery[J]. J Cardiothorac Surg, 2022, 17(1): 233-238. DOI: 10.1186/s13019-022-01986-5.
- [6] Rajkumar KP, Hicks MH, Marchant B, *et al.* Blood pressure goals in critically ill patients[J]. Methodist DeBakey Cardiovasc J, 2023, 19(4): 24-36. DOI: 10.14797/mdcvj.1260.
- [7] Francica A, Mazzeo G, Galeone A, *et al.* Mean arterial pressure (MAP) trial: study protocol for a multicentre, randomized, controlled trial to compare three different strategies of mean arterial pressure management during cardiopulmonary bypass[J]. Trials, 2024, 25(1): 191-200. DOI: 10.1186/s13063-024-07992-3.
- [8] Puis L, Milojevic M, Boer C, *et al.* 2019 EACTS/EACTA/EBCC guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2020, 30(2): 161-202. DOI: 10.1093/icvts/ivz251.
- [9] Vedel AG, Holmgaard F, Rasmussen LS, *et al.* High-target versus low-target blood pressure management during cardiopulmonary bypass to prevent cerebral injury in cardiac surgery patients: a randomized controlled trial[J]. Circulation, 2018, 137(17): 1770-1780. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030308.
- [10] Velho TR, Pereira RM, Guerra NC, *et al.* Low mean arterial pressure during cardiopulmonary bypass and the risk of acute kidney injury: a propensity score matched observational study[J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2022, 26(3): 179-186. DOI: 10.1177/10892532211045765.
- [11] Wahba A, Milojevic M, Boer C, *et al.* 2019 EACTS/EACTA/EBCC guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2020, 57(2): 210-251. DOI: 10.1093/ejcts/ezz267.
- [12] Kamel KS, Oh MS, Halperin ML. L-lactic acidosis: pathophysiology, classification, and causes; emphasis on biochemical and metabolic basis[J]. Kidney Int, 2020, 97(1): 75-88. DOI: 10.1016/j.kint.2019.08.023.
- [13] Cotter EK, Kidd B, Flynn BC. Elevation of intraoperative lactate levels during cardiac surgery: Is there power in this prognostication?[J]. J Cardiothorac Vascular Anesth, 2020, 34(4): 885-887. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.11.049.
- [14] 侯克龙, 沈晓, 邹磊, 等. 心脏术后并发急性肾损伤的危险因素及预后分析 [J]. 中国体外循环杂志, 2022, 20 (1): 25-29, 43. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.jecc.2022.01.07.
- [15] Sturm T, Leiblein J, Schneider-Lindner V, *et al.* Association of microcirculation, macrocirculation, and severity of illness in septic shock: a prospective observational study to identify microcirculatory targets potentially suitable for guidance of hemodynamic therapy[J]. J Intensive Care Med, 2018, 33(4): 256-266. DOI: 10.1177/0885066616671689.
- [16] He HW, Liu WL, Zhou X, *et al.* Effect of mean arterial pressure change by norepinephrine on peripheral perfusion index in septic shock patients after early resuscitation[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(18): 2146-2152. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001017.
- [17] 黄慧, 张良, 赵刚, 等. 血乳酸、心肌酶谱、hs-cTnT 对体外循环心脏手术患者预后的影响 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15 (9): 1650-1653. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2023.09.042.
- [18] Zheng D, Yu GL, Zhou YP, *et al.* Association between lactic acidosis and multiple organ dysfunction syndrome after cardiopulmonary bypass[J]. Peer J, 2024, 12: e16769. DOI: 10.7717/peerj.16769.

(收稿日期: 2024-12-05)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.03.08

右美托咪定对体外循环下冠状动脉旁路移植术患者术中和术后炎症反应和氧化应激水平的影响

张 倩, 王 欢, 孟 成, 王继宏

[摘要]: 目的 探讨右美托咪定 (DEX) 不同剂量对在心肺转流 (CPB) 下行冠状动脉旁路移植术 (CABG) 患者术后炎症反应和氧化应激的影响, 为术后恢复和并发症预防提供依据。方法 纳入 2019 年 10 月至 2023 年 6 月收治的 212 例 CABG+CPB 患者, 随机分为对照组、DEX 低剂量组 [$0.3 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$]、中剂量组 [$0.6 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$] 和高剂量组 [$1.0 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$], 每组 53 例。比较四组的术后苏醒期并发症、住院恢复情况、血流动力学参数、熵指数、认知功能、炎症因子和氧化应激指标。结果 中、高剂量组气道感染、呼吸机依赖、心律失常、低血压和急性肾损伤发生率低于对照组和低剂量组, 但差异无统计学意义。中、高剂量组住院时间、ICU 停留时间和自主呼吸恢复时间明显低于对照组和低剂量组 ($P<0.05$)。高剂量 DEX 组中心静脉压显著高于其他组, 心脏指数在药物给药后插管时和开胸操作后时间点最低; 全身血管阻力指数显著下降, 尤其在低剂量组 ($P<0.01$)。DEX 显著影响熵指数, 尤其在药物给药后插管时, 高剂量组反应熵和状态熵持续较高 ($P<0.01$)。术后认知功能评估显示, 中、高剂量组术后 3 d 的得分明显高于对照组和低剂量组 ($P<0.01$)。炎症因子 (肿瘤坏死因子- α 、白介素-6、白介素-1 β) 和氧化应激指标 (丙二醛、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶) 在术后 3 d 升高, 但中、高剂量组在术后 3 d 和 7 d 明显低于对照组 ($P<0.01$)。结论 高剂量 DEX 可有效调节血流动力学, 改善术后认知功能, 并显著抑制炎症和氧化应激, 中高剂量 DEX 在 CABG 术后具有较好的临床效果, 且中剂量组效果最佳。

[关键词]: 右美托咪定; 冠状动脉旁路移植术; 炎症反应; 氧化应激; 心肺转流

Effect of dexmedetomidine on postoperative inflammatory response and oxidative stress in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass

Zhang Qian, Wang Huan, Meng Cheng, Wang Jihong

Department of Anesthesiology, Cardiovascular Surgery Room, Xingtai Central Hospital, Hebei Xingtai 054000, China

Corresponding author: Wang Jihong, Email: 19903193605@163.com

[Abstract]: Objective To investigate the effects of different doses of dexmedetomidine (DEX) on postoperative inflammatory response and oxidative stress in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) with cardiopulmonary bypass (CPB), and to provide evidence for postoperative recovery and prevention of complications. **Methods** A total of 212 CABG+CPB patients admitted to our hospital from October 2019 to June 2023 were randomly divided into four groups: control group, low-dose DEX group ($0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), medium-dose DEX group ($0.6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), and high-dose DEX group ($1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), with 53 patients in each group. The hemodynamic parameters, postoperative recovery period complications, hospital recovery status, entropy index, cognitive function, inflammatory cytokines, and oxidative stress markers were compared among the four groups. **Results** The incidence of airway infection, mechanical ventilation dependence, arrhythmias, hypotension, and acute renal injury in the medium and high-dose groups were lower than those in the control and low-dose groups, but the differences were not statistically significant. The length of hospital stay, ICU duration, and time to spontaneous breathing recovery were significantly shorter in the medium and high-dose groups compared to the control and low-dose groups ($P<0.05$). The central venous pressure in the high-dose DEX group was significantly higher than in the other groups, and cardiac index was lowest at intubation and post-sternotomy in the high-dose group. The systemic vascular resistance index significantly decreased, particularly in the high-dose group ($P<0.01$). DEX treatment significantly affected entropy indices, with higher response and state entropy in the high-

基金项目: 邢台市科技计划项目 (2019ZC202)

作者单位: 054000 邢台, 邢台市中心医院麻醉科 (张倩、王继宏), 心血管手术室 (王欢、孟成)

通信作者: 王继宏, Email: 19903193605@163.com

dose group at intubation ($P<0.01$). Postoperative cognitive function assessment (MoCA) showed that the scores of the medium and high-dose groups on postoperative day 3 were significantly higher than those of the control and low-dose groups ($P<0.01$). Inflammatory markers (TNF- α , IL-6, IL-1 β) and oxidative stress markers (malondialdehyde, superoxide dismutase, glutathione peroxidase) increased on postoperative day 3, but were significantly lower in the medium and high-dose groups on postoperative days 3 and 7 compared to the control group ($P<0.01$). **Conclusion** High-dose DEX effectively regulates hemodynamics, improves postoperative cognitive function, and significantly inhibits inflammation and oxidative stress. Medium- and high-dose DEX may offer better clinical outcomes after CABG, with the medium dose providing the most stable hemodynamic effects.

[Key words]: Dexmedetomidine; Coronary artery bypass grafting; Inflammatory response; Oxidative stress; Cardiopulmonary bypass

冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 是治疗冠状动脉疾病的常规外科手段, 尤其适用于多支血管病变及严重狭窄的病例。多数 CABG 手术依赖心肺转流术 (cardiopulmonary bypass, CPB) 来维持心肺功能, 因其血液与人工材料接触、缺血-再灌注损伤以及全身免疫系统激活等因素, 常导致患者术后发生系统性炎症反应综合征及氧化应激, 进而增加术后并发症的发生率^[1-3]。炎症反应和氧化应激作为中间指标, 是 CABG 手术后并发症的重要诱因。研究显示, CPB 引起的炎症反应和氧化应激是由多重机制共同作用的结果, 血液与人工导管及氧合器的接触激活了补体、白细胞、血小板和凝血系统, 促使肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素 (interleukin, IL) 及 C-反应蛋白等促炎介质的释放, 触发系统性炎症反应; 而缺血-再灌注损伤引发的氧化应激进一步加重细胞和组织的损伤, 过量的活性氧簇损害细胞膜、蛋白质及 DNA, 诱导细胞死亡, 恶化术后状况^[4-6]。研究炎症反应和氧化应激不仅有助于理解 CABG 术后的病理生理机制, 也可以为减少术后并发症和改善患者预后提供早期干预的靶点。右美托咪定 (Dexmedetomidine, DEX) 是一种高选择性 α_2 -肾上腺素能受体激动剂, 已广泛用于临床麻醉和重症治疗, 其药理特性包括镇静、镇痛、抗焦虑及维持循环稳定, 在抑制炎症反应和氧化应激方面具有潜在的保护作用^[7-8]。但其在 CABG 手术中结合 CPB 使用的具体疗效仍需进一步探讨, 因而本文探索 DEX 对 CABG 手术中的炎症和氧化应激反应的影响。

1 资料与方法

1.1 临床研究设计 本研究为前瞻性、随机对照临床试验, 旨在评估 DEX 对 CPB 下 CABG 患者的炎症反应和氧化应激的影响。研究通过邢台市

中心医院伦理委员会批准 (2019-KY-23), 所有患者在入组前均签署了知情同意书。

1.2 研究对象 研究对象为 2019 年 10 月至 2023 年 6 月期间在邢台市中心医院行 CPB 下 CABG 的冠心病患者, 共纳入 212 例, 其中男性 145 例, 女性 67 例。患者年龄范围为 62~78 岁, 平均年龄 (70.45 ± 4.12) 岁, 美国麻醉医师协会分级: II 级 141 例, III 级 71 例。纳入标准: ① 18~75 岁, 符合冠心病诊断标准^[9], 能耐受 CPB 下行 CABG 手术。② 仅限择期手术, 不包括急诊手术或急性心肌梗死患者。③ 术前左心室射血分数 $>35\%$, 无严重心功能不全。④ 术前生命体征稳定, 无不可控高血压或心律失常。⑤ 患者或直系亲属自愿签署知情同意书, 愿意参与研究并接受随访。排除标准: ① 对右美托咪定或其成分过敏者。② 重度肝功能衰竭 (肝功能分级 C 级) 或严重肾功能不全者。③ 顽固性心律失常或重度心脏瓣膜病患者。④ 严重全身性疾病 (如慢性阻塞性肺病、肿瘤等) 影响炎症反应或氧化应激水平者。⑤ 精神疾病患者, 或无法配合研究的患者。⑥ 术前或术中使用可能影响炎症反应或氧化应激的药物 (如糖皮质激素、大剂量抗氧化剂等) 者。⑦ 妊娠或哺乳期女性。

1.3 随机与盲法 本研究使用随机数字法将患者分为四组: 对照组、低剂量组、中剂量组和高剂量组, 每组 53 例。随机分组由统计学人员在患者入组时完成, 并由独立临床医师实施干预, 确保研究的随机性和盲法设计。

1.4 干预措施 所有患者均由同一麻醉和手术团队完成手术。手术前 1 日, 患者签署知情同意书, 并进行蒙特利尔认知评估 (Montreal cognitive assessment, MoCA)。术前所有患者未使用药物。进入手术室后, 进行常规的心电图、脉搏血氧和脑电双频指数监测。麻醉诱导后, 通过静脉泵注维持麻醉。各组干预措施: ① 低剂量组: DEX $0.3 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。② 中剂量组: DEX $0.6 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。

③高剂量组: DEX 1.0 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。对照组: 等体积生理盐水。所有患者均接受七氟烷麻醉, 浓度控制在 0.5%~2.0%。CPB 使用膜式氧合器, 保持主泵流量和血液参数在安全常规范围内。

1.5 结局指标 主要结局指标: ①术后苏醒期并发症: 记录术后四组患者气道感染、呼吸机依赖、心律失常、低血压和急性肾损伤等。②住院期间恢复情况: 记录四组患者住院时间、ICU 停留时间、自主呼吸恢复时间等指标。③术后 3 d 和 7 d 的炎性因子 (TNF- α 、IL-6、IL-1 β) 水平。④氧化应激指标: 丙二醛 (Malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶 (Superoxide Dismutase, SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (Glutathione Peroxidase, GSH-Px) 的活性。次要结局指标: ①术后认知功能评估: 术前 1 d、术后 3 d、术后 7 d 评估患者的认知功能 (记忆、注意力、语言能力等, 总分 30 分)。②血流动力学参数: 采集 T0 (药物给药前)、T1 (药物给药后插管时)、T2 (开胸操作后)、T3 (手术结束时) 中心静脉压 (central venous pressure, CVP)、心脏指数 (cardiac index, CI)、全身外周血管阻力指数 (systemic vascular resistance index, SVRI) 等。③熵指数监测: 反应熵 (reaction entropy, RE) 和状态熵 (state entropy, SE)。

1.6 样本量计算 公式为 $n=(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta/2}) \times (\delta_1^2+\delta_2^2)/(\text{d}^2)$, 预计每组需 33 例患者, 考虑到 10% 的脱落率, 最终每组计划纳入 37 例患者, 总样本量为至少为 148 例。

1.7 统计分析 所有数据使用 SPSS 25.0 软件进行分析。计量资料以平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA), 组内比较使用 LSD- t 检验。对于不同时间点的数据, 采用重复测量方差分析 (Greenhouse-Geisser

校正)。计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 对照组、低剂量组、中剂量组、高剂量组患者临床资料比较, 年龄、性别、体重、美国麻醉医师协会分级、手术时间、主动脉阻断时间、脉搏血氧饱和度、呼气末二氧化碳分压、术中液体入量、脑电双频指数等差异均无统计学意义。见表 1。

2.2 四组患者血流动力学参数比较 采用重复测量方差分析对数据行 Mauchly 球形检验, 干预主效应违反球形度假设条件 (CVP: 马赫利球形检验 $W=0.914$, $P=0.035$; CI: $W=0.922$, $P=0.038$; SVRI: $W=0.925$, $P=0.032$), 对自由度行 Greenhouse-geisser 校正 (μ 分别为 1.834、1.888 和 1.862), 结果显示 CVP、CI 和 SVRI 组间主效应 ($F=54.922$, 264.866, 93.911, $P<0.01$) 和时间主效应 ($F=104.368$, 296.433, 143.561, $P<0.01$) 差异有统计学意义, 在组间 * 时间点存在交互效应 ($F=37.099$, 152.548, 67.496, $P<0.01$)。

高剂量组在 T1~T3 时间点 CVP 高于其他组; CI 在不同剂量下呈现出下降趋势, 尤其在 T1、T2 时间点, 高剂量组的 CI 值最低。SVRI 在使用 DEX 后显著降低, 高剂量组在 T1、T2、T3 时间点的 SVRI 值最低 ($P<0.01$)。见表 2。

2.3 四组患者熵指数比较 采用重复测量方差分析对数据行 Mauchly 球形检验, 干预主效应违反球形度假设条件 (RE: $W=0.783$, $P=0.042$; SE: $W=0.725$, $P=0.048$), 对自由度行 Greenhouse-geisser 校正 (μ 分别为 1.912 和 1.890),

表 1 体外循环下冠状动脉旁路移植术中应用不同剂量右美托咪定患者临床资料 ($n=53$)

项目	对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	F/ χ^2 值	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	70.49 $\pm$ 4.16	71.32 $\pm$ 4.02	70.92 $\pm$ 5.23	70.58 $\pm$ 4.05	0.390	0.760
男性 / 女性 (n/n)	39/14	32/21	33/20	41/12	5.128	0.163
体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	71.65 $\pm$ 10.23	72.49 $\pm$ 9.82	72.05 $\pm$ 8.43	71.03 $\pm$ 10.55	0.213	0.888
ASA II/III 级 (n/n)	38/15	33/20	39/14	31/22	3.791	0.285
手术时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	301.76 $\pm$ 28.54	307.11 $\pm$ 24.43	310.32 $\pm$ 27.55	303.98 $\pm$ 31.87	0.927	0.429
ACC 时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	54.39 $\pm$ 7.34	55.02 $\pm$ 6.89	54.49 $\pm$ 6.16	56.10 $\pm$ 8.42	0.619	0.603
脉搏血氧饱和度 (% , $\bar{x} \pm s$)	96.39 $\pm$ 1.12	96.81 $\pm$ 1.65	96.58 $\pm$ 1.33	96.73 $\pm$ 1.57	0.882	0.451
呼气末 PCO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	41.33 $\pm$ 3.87	40.38 $\pm$ 4.05	40.56 $\pm$ 4.01	41.13 $\pm$ 3.58	0.720	0.541
术中液体入量 (ml, $\bar{x} \pm s$)	426.87 $\pm$ 54.01	436.45 $\pm$ 60.23	430.55 $\pm$ 56.11	440.28 $\pm$ 46.54	0.640	0.590
脑电双频指数 ($\bar{x} \pm s$)	95.05 $\pm$ 2.13	95.42 $\pm$ 1.87	95.36 $\pm$ 1.89	95.78 $\pm$ 2.09	1.189	0.315

注: ASA: 美国麻醉医师协会; ACC: 主动脉阻断; PCO₂: 二氧化碳分压; 右美托咪定各组剂量 [$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$] 分别为: 0、0.3、0.6、1.0

结果显示 RE 和 SE 组间主效应 ($F=159.487$ 和 437.512 , $P=0.000$) 和时间主效应 ($F=119.558$ 和 341.042 , $P=0.000$) 差异有统计学意义, 在组间 * 时间点存在交互效应 ($F=87.102$ 和 246.472 , $P=0.000$)。

DEX 对 RE 和 SE 的影响显著, 尤其在 T1 时表现突出。高剂量组的 RE 和 SE 在各时间点均持续高于其他组, 且 RE 在不同剂量组中呈现出随

剂量增加而下降的趋势, 特别是在 T1 和 T2 时间点, 差异具有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 3。

2.4 四组患者术后苏醒期并发症比较 中、高剂量组气道感染、呼吸机依赖、心律失常、低血压和急性肾损伤发生率低于对照组和低剂量组, 但差异无统计学意义, 见表 4。

2.5 四组患者住院期间恢复情况 中、高剂量组住院时间、ICU 停留时间和自主呼吸恢复时间明

表 2 冠状动脉旁路移植术患者不同剂量右美托咪定各组血流动力学参数比较 ($n=53$, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	F 值	P 值
CVP (cmH ₂ O)	T0	7.05 ± 1.23	7.02 ± 1.31	7.06 ± 1.13	6.96 ± 1.09	0.075	0.973
	T1	8.45 ± 1.34 ¹⁾	7.21 ± 1.13 ⁴⁾	8.42 ± 1.06 ^{1) 5)}	8.94 ± 1.38 ^{1) 4) 5)}	18.841	0.000
	T2	7.23 ± 1.65 ^{1) 2)}	7.56 ± 1.38	7.99 ± 1.34 ^{1) 2) 4)}	8.42 ± 1.51 ^{1) 2) 4) 5)}	6.521	0.000
	T3	7.09 ± 1.14 ²⁾	7.31 ± 1.18	7.52 ± 1.20 ^{1) 2) 4)}	7.89 ± 1.31 ^{1) 2) 3) 4) 5)}	4.201	0.000
	F 值	12.897	1.704	12.983	21.360		
	P 值	0.000	0.167	0.000	0.000		
CI [L/(min·m ²)]	T0	3.69 ± 0.37	3.74 ± 0.35	3.64 ± 0.33	3.58 ± 0.39	1.911	0.129
	T1	3.11 ± 0.33 ¹⁾	3.00 ± 0.24 ¹⁾	2.94 ± 0.26 ^{1) 4)}	2.88 ± 0.31 ^{1) 4)}	6.180	0.000
	T2	3.35 ± 0.37 ^{1) 2)}	3.23 ± 0.32 ^{1) 2)}	3.10 ± 0.35 ^{1) 2) 4)}	3.07 ± 0.27 ^{1) 2) 4)}	9.113	0.000
	T3	3.47 ± 0.36 ^{1) 2)}	3.51 ± 0.39 ^{1) 2) 3)}	3.27 ± 0.22 ^{1) 2) 3) 4) 5)}	3.15 ± 0.31 ^{1) 2) 4) 5)}	14.326	0.000
	F 值	24.208	50.894	55.019	44.480		
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000		
SVRI [kPa·s/(L·m ²)]	T0	2 115.37 ± 145.32	2 013.45 ± 203.49	2 102.36 ± 229.75	2 091.46 ± 263.54	2.413	0.068
	T1	1 203.38 ± 112.36 ¹⁾	1 365.87 ± 197.36 ^{1) 4)}	1 335.42 ± 183.75 ^{1) 4)}	1 292.99 ± 103.35 ^{1) 4)}	11.022	0.000
	T2	1 591.85 ± 155.23 ^{1) 2)}	1 639.99 ± 168.39 ^{1) 2)}	1 645.66 ± 123.88 ^{1) 2)}	1 612.55 ± 142.34 ^{1) 2)}	1.344	0.261
	T3	1 633.78 ± 113.78 ^{1) 2)}	1 706.54 ± 122.42 ^{1) 2) 4)}	1 722.98 ± 155.43 ^{1) 2) 4)}	1 702.14 ± 149.88 ^{1) 2)}	4.419	0.005
	F 值	418.210	121.202	167.219	186.403		
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000		

注: CVP: 中心静脉压; CI: 心脏指数; SVRI: 外周血管阻力指数; 经 Bonferroni 法校正, 两两比较检测水准 $\alpha=0.008$, 与 T0 相比, ¹⁾ $P<0.01$; 与 T1 相比, ²⁾ $P<0.01$; 与 T2 相比, ³⁾ $P<0.01$; 与对照组相比, ⁴⁾ $P<0.01$; 与低剂量组, ⁵⁾ $P<0.01$; 右美托咪定各组剂量 [$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$] 分别为: 0、0.3、0.6、1.0

表 3 冠状动脉旁路移植术患者不同剂量右美托咪定各组熵指数比较 ($n=53$, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	F 值	P 值
反应熵	T0	95.12 ± 2.13	95.00 ± 3.15	95.17 ± 3.41	95.20 ± 3.72	0.041	0.989
	T1	49.76 ± 7.54 ¹⁾	48.33 ± 8.99 ¹⁾	42.56 ± 8.02 ^{1) 4) 5)}	37.31 ± 7.54 ^{1) 4) 5)}	26.699	0.000
	T2	39.73 ± 7.34 ^{1) 2)}	38.84 ± 7.14 ^{1) 2)}	36.13 ± 6.72 ^{1) 2)}	33.04 ± 7.41 ^{1) 2) 4) 5)}	9.401	0.000
	T3	39.41 ± 7.15 ^{1) 2)}	38.81 ± 6.65 ^{1) 2)}	36.18 ± 7.13 ^{1) 2)}	32.54 ± 7.55 ^{1) 2) 4)}	10.210	0.000
	F 值	895.829	823.744	1008.501	1080.863		
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000		
状态熵	T0	87.99 ± 5.12	86.39 ± 6.10	85.79 ± 5.95	87.12 ± 5.34	1.501	0.215
	T1	42.77 ± 7.52 ¹⁾	40.39 ± 8.15 ¹⁾	37.12 ± 5.20 ^{1) 4)}	37.30 ± 6.23 ^{1) 4)}	8.213	0.000
	T2	32.44 ± 4.37 ^{1) 2)}	35.12 ± 6.01 ^{1) 2) 4)}	34.39 ± 4.76 ^{1) 2)}	33.04 ± 4.42 ^{1) 2)}	3.269	0.022
	T3	32.30 ± 4.82 ^{1) 2)}	35.64 ± 3.63 ^{1) 2) 4)}	34.72 ± 4.95 ^{1) 2)}	33.65 ± 5.52 ^{1) 2)}	4.792	0.003
	F 值	1193.139	851.485	1230.221	1249.328		
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000		

注: 经 Bonferroni 法校正, 两两比较检测水准 $\alpha=0.008$, 与 T0 相比, ¹⁾ $P<0.01$; 与 T1 相比, ²⁾ $P<0.01$; 与 T2 相比, ³⁾ $P<0.01$; 与对照组相比, ⁴⁾ $P<0.01$; 与低剂量组, ⁵⁾ $P<0.01$; 右美托咪定各组剂量 [$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$] 分别为: 0、0.3、0.6、1.0

显低于对照组和低剂量组 ($P<0.05$), 见表5。

2.6 四组患者认知功能评分比较 采用重复测量方差分析对数据进行 Mauchly 球形度检验, 干预主效应违反球形度假设条件 (MoCA 评分: $W=0.772$, $P=0.049$), 对自由度行 Greenhouse-Geisser 校正 (μ 为 1.918), 结果显示 MoCA 评分组间主效应 ($F=199.560$, $P=0.000$) 和时间主效应 ($F=87.647$, $P=0.000$) 差异有统计学意义, 在组间 * 时间点存在交互效应 ($F=66.401$, $P=0.000$)。

四组患者术前 1 d 的 MoCA 评分差异无统计学意义, 与术前 1 d 相比, 术后 3 d 的 MoCA 评分明显降低, 术后 7 d 有所提高, 且术后 3 d 中剂量组和高剂量组 MoCA 评分明显高于对照组和低剂量组, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。见表6。

2.7 四组患者炎症因子和氧化应激指标比较 采用重复测量方差分析对数据进行 Mauchly 球形度检验, 干预主效应违反球形度假设条件 (TNF- α : $W=0.976$, $P=0.042$; IL-6: $W=0.791$, $P=0.043$;

IL-1 β : $W=0.871$, $P=0.046$; MDA: $W=0.784$, $P=0.032$; SOD: $W=0.812$, $P=0.046$; GSH-Px: $W=0.721$, $P=0.021$), 对自由度行 Greenhouse-Geisser 校正 (μ 分别为 1.615、1.446、1.870、1.391、1.580 和 1.774), 结果显示: TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、MDA、SOD 和 GSH-Px 组间主效应 ($F=524.478$ 、610.542、587.332、312.53、314.761、216.348, $P=0.000$) 和时间主效应 ($F=461.583$ 、453.021、377.052、199.873、211.417、313.278, $P=0.000$) 差异均有统计学意义。在组间 * 时间点存在交互效应 ($F=204.351$ 、256.871、298.043、95.236、96.891、78.455, $P=0.000$)。

与术前 1 d 相比, 术后 3 d 的 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 及 MDA 水平明显提高, 而术后 7 d 有所降低, 且术后 3 d 和术后 7 d 中剂量组和高剂量组 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 及 MDA 明显低于对照组和低剂量组, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

与术前 1 d 相比, 术后 3 d 的 SOD 和 GSH-Px 水平显著降低, 术后 7 d 上述指标水平有所提高, 且术后 3 d 和 7 d 中剂量组和高剂量组 SOD

表4 体外循环下冠状动脉旁路移植术中应用不同剂量右美托咪定患者术后并发症比较 ($n=53$, n)

项目	对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	χ^2 值	P 值
气道感染	5	4	3	1	2.868	0.412
呼吸机依赖	5	3	2	2	2.120	0.548
心率失常	7	4	2	2	4.807	0.187
低血压	8	6	4	3	3.118	0.374
急性肾损伤	2	1	0	0	3.719	0.293

注: 右美托咪定各组剂量 [$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$] 分别为: 0、0.3、0.6、1.0

表5 体外循环下冠状动脉旁路移植术中应用不同剂量右美托咪定患者术后恢复情况比较 ($n=53$, $\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	F 值	P 值
住院时间 (d)	7.23 ± 0.61	$6.10 \pm 0.77^{1)}$	$5.29 \pm 1.01^{1)2)}$	$5.15 \pm 0.92^{1)2)}$	68.290	0.000
ICU 停留时间 (d)	2.51 ± 0.26	$2.06 \pm 0.41^{1)}$	$1.52 \pm 0.32^{1)2)}$	$1.47 \pm 0.27^{1)2)}$	124.930	0.000
自主呼吸恢复时间 (h)	7.21 ± 1.04	$6.10 \pm 1.33^{1)}$	$5.20 \pm 0.71^{1)2)}$	$5.15 \pm 0.82^{1)2)}$	49.270	0.000

注: 与对照组相比, $^1)P<0.05$; 与低剂量组相比, $^2)P<0.05$; 右美托咪定各组剂量 [$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$] 分别为: 0、0.3、0.6、1.0

表6 冠状动脉旁路移植术患者不同剂量右美托咪定各组认知功能评分比较 ($n=53$, $\bar{x} \pm s$)

组别	对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	F 值	P 值
术前 1 d	27.35 ± 1.54	27.83 ± 1.77	27.64 ± 1.56	27.77 ± 1.84	1.046	0.373
术后 3 d	$23.71 \pm 1.56^{1)}$	$24.91 \pm 1.72^{1)3)}$	$26.34 \pm 1.42^{1)3)4)}$	$26.39 \pm 1.30^{1)3)4)}$	38.402	0.000
术后 7 d	$25.14 \pm 1.33^{1)2)}$	$27.09 \pm 1.40^{2)4)}$	$27.45 \pm 1.25^{2)4)}$	$27.59 \pm 1.28^{2)4)}$	39.618	0.000
F 值	81.339	45.508	13.038	13.328		
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000		

注: 经 Bonferroni 法校正, 两两比较检测水准 $\alpha=0.008$, 与术前 1 d 相比, $^1)P<0.01$; 与术后 3 d 相比, $^2)P<0.01$; 与对照组相比, $^3)P<0.01$; 与低剂量组相比, $^4)P<0.01$; 右美托咪定各组剂量 [$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$] 分别为: 0、0.3、0.6、1.0

和GSH-Px明显高于对照组和低剂量组($P<0.01$)。见表7和表8。

3 讨论

DEX主要作用于蓝斑核区域,通过激活中枢神经系统和外周神经系统的 α_2 受体亚型,有效抑制去甲肾上腺素的分泌,降低交感神经系统的紧张度,实现稳定的镇静效果,在对呼吸功能影

响较小的条件下,DEX能精准调控麻醉深度,展现出镇静、镇痛及抗焦虑等多重药理效应^[11]。有研究指出实施血流动力学监测可即时评估心血管功能状态,确保各组织和器官获得充足的血液灌注,从而维持血压、心输出量及血氧饱和度等生理指标在适宜范围内,有效降低低灌注风险及潜在器官损伤;采用熵值监测技术量化麻醉深度,通过分析大脑皮层神经元活动的复杂度,指导麻

表7 冠状动脉旁路移植术患者不同剂量右美托咪定各组炎症因子比较($n=53, \bar{x} \pm s$)

指标	组别	对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	F值	P值
TNF- α (ng/L)	术前1 d	45.99 $\pm$ 6.24	45.42 $\pm$ 6.72	45.87 $\pm$ 5.32	46.10 $\pm$ 6.71	0.120	0.948
	术后3 d	76.52 $\pm$ 7.59 ¹⁾	63.26 $\pm$ 6.71 ¹⁾³⁾	53.78 $\pm$ 6.66 ¹⁾³⁾⁴⁾	52.14 $\pm$ 5.20 ¹⁾³⁾⁴⁾	152.633	0.000
	术后7 d	63.42 $\pm$ 5.60 ¹⁾²⁾	54.49 $\pm$ 6.42 ¹⁾²⁾³⁾	42.10 $\pm$ 5.98 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	42.36 $\pm$ 6.13 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	196.559	0.000
	F值	291.610	96.389	52.111	35.316		
	P值	0.000	0.000	0.000	0.000		
IL-6 (μ g/L)	术前1 d	75.13 $\pm$ 9.25	74.37 $\pm$ 7.99	76.10 $\pm$ 8.15	75.87 $\pm$ 9.12	0.435	0.728
	术后3 d	127.42 $\pm$ 15.83 ¹⁾	110.37 $\pm$ 10.22 ¹⁾³⁾	96.32 $\pm$ 6.01 ¹⁾³⁾⁴⁾	97.13 $\pm$ 6.28 ¹⁾³⁾⁴⁾	104.571	0.000
	术后7 d	109.34 $\pm$ 13.85 ¹⁾²⁾	99.32 $\pm$ 9.45 ¹⁾²⁾³⁾	82.14 $\pm$ 7.18 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	83.40 $\pm$ 6.53 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	97.122	0.000
	F值	212.385	209.813	111.163	111.803		
	P值	0.000	0.000	0.000	0.000		
IL-1 β (μ g/L)	术前1 d	21.78 $\pm$ 3.42	22.19 $\pm$ 3.66	21.99 $\pm$ 4.51	21.65 $\pm$ 3.80	0.200	0.897
	术后3 d	49.10 $\pm$ 4.12 ¹⁾	37.01 $\pm$ 3.45 ¹⁾³⁾	29.06 $\pm$ 2.22 ¹⁾³⁾⁴⁾	29.12 $\pm$ 2.56 ¹⁾³⁾⁴⁾	469.444	0.000
	术后7 d	35.14 $\pm$ 3.33 ¹⁾²⁾	29.93 $\pm$ 2.66 ¹⁾²⁾	24.50 $\pm$ 3.15 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	23.78 $\pm$ 2.89 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	163.498	0.000
	F值	746.320	269.854	58.043	80.237		
	P值	0.000	0.000	0.000	0.000		

注: TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL: 白介素; 经 Bonferroni 法校正, 两两比较检测水准 $\alpha=0.008$, 与术前1 d相比, ¹⁾ $P<0.01$; 与术后3 d相比, ²⁾ $P<0.01$; 与对照组相比, ³⁾ $P<0.01$; 与低剂量组相比, ⁴⁾ $P<0.01$; 右美托咪定各组剂量 [μ g/($\text{kg} \cdot \text{h}$)] 分别为: 0、0.3、0.6、1.0

表8 冠状动脉旁路移植术患者不同剂量右美托咪定各组氧化应激指标比较($n=53, \bar{x} \pm s$)

指标	组别	对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	F值	P值
MDA (mmol/L)	术前1 d	6.33 $\pm$ 0.79	6.45 $\pm$ 1.02	6.50 $\pm$ 1.04	6.39 $\pm$ 1.32	0.256	0.857
	术后3 d	14.13 $\pm$ 1.85 ¹⁾	10.98 $\pm$ 1.35 ¹⁾³⁾	8.94 $\pm$ 1.02 ¹⁾³⁾⁴⁾	8.91 $\pm$ 1.13 ¹⁾³⁾⁴⁾	169.498	0.000
	术后7 d	11.92 $\pm$ 1.34 ¹⁾²⁾	8.15 $\pm$ 0.56 ¹⁾²⁾³⁾	7.14 $\pm$ 0.91 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	7.11 $\pm$ 0.82 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	304.910	0.000
	F值	439.862	262.120	86.263	72.564		
	P值	0.000	0.000	0.000	0.000		
SOD (U/ml)	术前1 d	96.53 $\pm$ 9.87	95.34 $\pm$ 8.13	96.10 $\pm$ 8.84	96.91 $\pm$ 7.42	0.324	0.808
	术后3 d	53.45 $\pm$ 7.08 ¹⁾	67.40 $\pm$ 6.12 ¹⁾³⁾	72.12 $\pm$ 5.41 ¹⁾³⁾⁴⁾	74.01 $\pm$ 4.60 ¹⁾³⁾⁴⁾	132.546	0.000
	术后7 d	65.66 $\pm$ 7.39 ¹⁾²⁾	73.31 $\pm$ 8.43 ¹⁾²⁾³⁾	85.12 $\pm$ 5.91 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	84.35 $\pm$ 6.72 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	90.028	0.000
	F值	398.747	197.425	160.964	172.281		
	P值	0.000	0.000	0.000	0.000		
GSH-Px (U/ml)	术前1 d	70.23 $\pm$ 5.43	69.34 $\pm$ 4.32	71.04 $\pm$ 5.01	71.56 $\pm$ 4.78	2.079	0.104
	术后3 d	39.43 $\pm$ 5.89 ¹⁾	49.02 $\pm$ 5.30 ¹⁾³⁾	55.83 $\pm$ 4.44 ¹⁾³⁾⁴⁾	56.10 $\pm$ 5.63 ¹⁾³⁾⁴⁾	113.772	0.000
	术后7 d	47.54 $\pm$ 6.03 ¹⁾²⁾	59.42 $\pm$ 5.56 ¹⁾²⁾³⁾	64.13 $\pm$ 7.19 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	65.87 $\pm$ 7.26 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	84.297	0.000
	F值	403.083	211.366	95.550	90.639		
	P值	0.000	0.000	0.000	0.000		

注: MDA: 丙二醛; SOD: 超氧化物歧化酶; GSH-Px: 谷胱甘肽过氧化物酶; 经 Bonferroni 法校正, 两两比较检测水准 $\alpha=0.008$, 与术前1 d相比, ¹⁾ $P<0.01$; 与术后3 d相比, ²⁾ $P<0.01$; 与对照组相比, ³⁾ $P<0.01$; 与低剂量组相比, ⁴⁾ $P<0.01$; 右美托咪定各组剂量 [μ g/($\text{kg} \cdot \text{h}$)] 分别为: 0、0.3、0.6、1.0

醉药物的精确调整,避免麻醉不足或过度,减少术后认知功能障碍及应激反应的发生概率,二者结合为围术期患者管理提供细致的数据支持,确保手术过程中的生理稳态,促进术后恢复质量的提升^[12-13]。同时研究显示,DEX通过调控去甲肾上腺素的释放,降低交感神经活性,导致心率减缓及血压降低,对心血管系统产生负性频率及负性肌力作用,即心率与心肌收缩力的双重降低,已被临床应用于手术麻醉中^[14]。本研究的数据表明,DEX能显著稳定手术期间的血流动力学参数,减少CVP及CI的波动,但高剂量组的波动幅度最大。相比之下中剂量DEX在平衡疗效与安全性方面展现出最佳效果,既能维持血流动力学的稳定,又能避免对心脏产生过度的抑制作用,经过Bonferroni校正后的统计分析进一步证实,中剂量组在多个监测时间点均表现出稳定的良好效果;且中、高剂量组可能在恢复时间和住院时间方面更具优势,但在不良事件的发生率上未能显示出显著的统计学差异。

相比术前1d,术后3d炎症反应与氧化应激指标(TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、MDA)显著升高,提示手术引发强烈的炎症反应和氧化应激。至术后7d,这些指标有所下降,反映机体逐步恢复和自我调节。特别在术后3d和7d,中、高剂量组的TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和MDA水平均显著低于对照组和低剂量组($P<0.01$),表明DEX能有效抑制炎症因子和氧化应激产物的积累。术后3d,SOD和GSH-Px水平显著下降,术后7d有所回升,反映抗氧化能力的恢复。中、高剂量组在两时间点SOD和GSH-Px水平明显高于对照组和低剂量组($P<0.01$),进一步验证DEX在增强抗氧化能力和减轻氧化应激方面的显著作用。DEX通过作用于中枢及外周神经系统,降低交感神经活性,减少儿茶酚胺释放,从而抑制TNF- α 、IL-6等炎症因子的生成,减轻炎症反应^[16-17]。此外,DEX可增加SOD、GSH-Px等抗氧化酶的表达和活性,提升机体清除自由基的能力,减少氧化应激,并可能通过抑制脂质过氧化反应减少MDA等氧化产物的产生,有效保护细胞膜和细胞器的完整性。对于CABG及CPB患者,DEX通过抗炎和抗氧化作用显著减轻心肌细胞损伤,为心脏功能提供保护^[18-19]。

综上所述,DEX在较高剂量下,不仅可以有效调控血流动力学,还能提供良好的镇静效果,保护术后认知功能,并显著抑制炎症反应和氧化

应激,中、高剂量在CABG术后的应用具备更优的临床效果,且中剂量组剂量较为合适,在维持稳定的血流动力学方面效果更佳。

参考文献:

- [1] Olsen DB, Pedersen PU, Noergaard MW. Prehabilitation before elective coronary artery bypass grafting surgery: a scoping review[J]. JBI Evid Synth, 2023, 21(6): 1190-1242. DOI: 10.11124/JBIES-22-00265.
- [2] Iacona GM, Bakhos JJ, Tong MZ, *et al.* Coronary artery bypass grafting in left ventricular dysfunction: when and how[J]. Curr Opin Cardiol, 2023, 38(6): 464-470. DOI: 10.1097/HCO.0000000000001090.
- [3] Yang X, Zhu L, Pan H, *et al.* Cardiopulmonary bypass associated acute kidney injury: better understanding and better prevention[J]. Ren Fail, 2024, 46(1): 2331062. DOI: 10.1080/0886022X.2024.2331062.
- [4] Zhang M, Zhou N, Cao F, *et al.* The role and regulatory mechanism of HIF-1 α in myocardial injury in rats undergoing cardiopulmonary bypass[J]. Acta Cardiol, 2023, 78(10): 1070-1080. DOI: 10.1080/00015385.2023.2229584.
- [5] Greenberg JW, Hogue S, Raees MA, *et al.* Exogenous nitric oxide delivery protects against cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: histologic and serologic evidence from an ovine model[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2023, 166(5): e164-e173. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2023.03.030.
- [6] Ju YN, Zou ZW, Jia BW, *et al.* Ac2-26 activated the AKT1/GSK-3 β pathway to reduce cerebral neurons pyroptosis and improve cerebral function in rats after cardiopulmonary bypass[J]. BMC Cardiovasc Dis, 2024, 24(1): 266. DOI: 10.1186/s12872-024-03909-9.
- [7] Takahashi K, Yoshikawa Y, Kanda M, *et al.* Dexmedetomidine as a cardioprotective drug: a narrative review[J]. J Anesth, 2023, 37(6): 961-970. DOI: 10.1007/s00540-023-03261-w.
- [8] Duan S, Zhou S. Dexmedetomidine and perioperative arrhythmias[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2024, 38(5): 1221-1227. DOI: 10.1053/j.jvca.2024.01.006.
- [9] 中华医学会心血管病学分会基础研究学组, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组, 等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(5): 421-430. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.05.003.
- [10] Zadik L, Perlman S, Barak O, *et al.* Evaluation of montreal cognitive assessment (MoCA) administered via videoconference[J]. J Am Me Dir Assoc, 2023, 24(12): 1942-1947.e3. DOI: 10.1016/j.jamda.2023.08.015.
- [11] Guo Q, Ma M, Yu H, *et al.* Dexmedetomidine enables copper homeostasis in cerebral ischemia/reperfusion via ferredoxin 1[J]. Ann Med, 2023, 55(1): 2209735. DOI: 10.1080/07853890.2023.2209735.
- [12] Taneja S, Jain A. Systematic review and meta-analysis comparing the efficacy of dexmedetomidine to midazolam as premedication and a sedative agent in pediatric patients undergoing dental procedures[J]. Oral Maxillofac Surg, 2023, 27(4): 547-557. DOI: 10.1007/s10006-022-01087-6.

尿钙结合蛋白水平与体外循环术后急性肾损伤的相关性临床研究

贾 彬, 罗 勇, 陈 杰, 费俊杰, 陈 剑

[摘要]: 目的 分析评估尿钙结合蛋白 (UCaBP) 生物标志物的价值, 为心肺转流 (CPB) 后急性肾损伤 (AKI) 的早期检测提供新的诊断手段。方法 本研究纳入了 2023 年在成都市第三人民医院心脏外科接受 CPB 下心脏手术的 126 名患者。通过酶联免疫吸附实验, 在围手术期的四个时间点采集尿液样本, 检测 UCaBP 水平, 分析 CPB 与 AKI 发生的关联性。AKI 的诊断标准参照 2012 年改善全球肾病预后组织指南。结果 CPB 心脏手术 126 名患者中 38 名术后出现 AKI。UCaBP 水平在围手术期表现出显著的动态变化, 术后 AKI 患者的 UCaBP 水平显著高于非 AKI 患者, 尤其在手术结束时差异最为显著 ($P < 0.001$)。多变量回归分析显示, 手术结束时的 UCaBP 水平与 AKI 的发生具有显著相关性。结论 UCaBP 可作为 CPB 后 AKI 的潜在早期生物标志物, 其在手术结束时的升高能够可靠地预示 AKI 的发生风险。监测 UCaBP 的动态变化有助于 AKI 的早期诊断和及时干预。

[关键词]: 心肺转流; 心脏手术; 急性肾损伤; 尿钙结合蛋白; 生物标志物

Association of urinary calprotectin levels with acute kidney injury during cardiopulmonary bypass: a observational study

Jia Bin, Luo Yong, Chen Jie, Fei Junjie, Chen Jian

Department of Cardiovascular Surgery, Chengdu Third People's Hospital, Sichuan Chengdu 610000, China

Corresponding author: Chen Jian, Email: Tjmu_chenjian@126.com

[Abstract]: Objective To evaluate the potential of urinary biomarker calprotectin in the early detection of acute kidney injury (AKI) after cardiopulmonary bypass (CPB) and to propose a novel diagnostic approach. **Methods** This study enrolled 126 patients who underwent CPB-assisted cardiac surgery at Chengdu Third People's Hospital in 2023. Urine samples were collected at four perioperative time points, and urinary calprotectin levels were quantified using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The correlation between urinary calprotectin levels and AKI was assessed. AKI diagnosis was made according to the 2012 KDIGO guidelines. **Results** The study included 126 patients, 38 of whom developed AKI postoperatively. Urinary calprotectin levels exhibited significant dynamic changes during the perioperative period, with AKI patients showing markedly higher levels than non-AKI patients, particularly at the end of surgery. Multivariable regression analysis revealed a significant correlation between urinary calprotectin levels at the end of surgery and the occurrence of AKI. **Conclusion** Urinary calprotectin could serve as an early biomarker for AKI following CPB, and its elevation at the end of surgery could reliably predict the risk of AKI. Monitoring dynamic changes in urinary calprotectin levels may facilitate the early diagnosis and prompt intervention of AKI.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Cardiac surgery; Acute kidney injury; Urinary calprotectin; Biomarker

心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 相关的急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是心脏手术中一个严重的并发症, 其发生率可高达

30%^[1]。术中主动脉阻断时间、体外循环转机时间及术中低血压等均被证实为 CPB 后发生 AKI 的独立危险因素^[2]。CPB 后出现 AKI 可能会进一步导致其他器官功能障碍、延长机械通气时间和增加术后感染风险。AKI 的发生不仅与患者的短期和长期死亡率增加有关, 还与住院时间延长和医疗费用增加有关, 显著影响患者的生活质量和术后

基金项目: 四川省自然科学基金项目 (2024NSFSC0646)

作者单位: 610000 成都, 成都市第三人民医院心脏大血管外科

通信作者: 陈剑, Email: Tjmu_chenjian@126.com

康复。因此,寻找有效的生物学标志物以早期识别 AKI 的风险、监测肾功能的变化以及评估治疗效果变得尤为重要。

传统的 AKI 诊断依赖于血肌酐水平和尿量的测量,但这些指标在 AKI 的早期阶段可能不会立即反映肾功能的变化^[3]。尿液检测作为一种非侵入性的方法,提供了一种检测这些生物学标志物的手段^[4]。一些新型的尿液生物标志物,如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)、肝型脂肪酸结合蛋白(liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP)和胰岛素样生长因子结合蛋白7(insulin-like growth factor binding protein, IGFBP-7)与金属蛋白酶组织抑制剂,已被发现在 AKI 发生后很快在尿液中出现,为 AKI 的早期诊断提供可能^[6]。

近年来,研究报道尿钙结合蛋白(urinary calcium-binding protein, UCaBP)是一种与肾脏损伤密切相关的生物标志物,其尿液浓度变化可反映肾损伤的存在及严重程度^[7]。UCaBP 与血肌酐、尿素氮、KIM-1 等传统肾损伤标志物呈正相关,提示其在 AKI 早期诊断和病程监测中具有潜在应用价值^[8]。然而,目前尚未见到关于 UCaBP 与 CPB 术后 AKI 相关性的临床研究报告。基于此,本研究拟通过检测 CPB 术后患者尿液钙结合蛋白水平,结合临床资料,评估其作为 CPB 相关 AKI 早期诊断标志物的临床应用价值,以期 CPB 术后 AKI 的早期识别和干预提供新的理论依据。

1 研究对象与方法

1.1 纳入对象 纳入 2023 年 1 月至 2023 年 12 月期间,在成都市第三人民医院心脏外科进行 CPB 下心脏手术患者。纳入标准:年龄 ≥ 18 周岁,具有自主行为能力,自愿参加研究,签署知情同意书。排除标准:① CPB 前已经发生 AKI;② CPB 前存在慢性肾功能不全病史者;③接受紧急手术、心脏移植手术或心脏辅助装置植入手术等;④合并肿瘤疾病、自身免疫病及其他肾脏原发性疾病等。AKI 诊断标准参照 2012 年改善全球肾病预后组织指南标准:肾功能在术后 48 h 内迅速减退,血清肌酐升高绝对值 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dl),或升高 $\geq$ 基线值 1.5 倍,或者尿量 $<0.5 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 达到 6 h (基础肌酐定义为患者入院时的血清肌酐值)。本研究由成都市第三人民医院医学伦理审

查委员会批准(2023S-183)。

1.2 临床资料 采集患者临床基线材料,如年龄、性别、身体质量指数、合并症、左室射血分数、肾功等生化指标,记录手术时间、CPB 时间、主动脉阻断时间、术中尿量、术中输血量、术后肾功等生化指标、连续性肾脏替代治疗使用率、ICU 停留时间及住院时间等临床数据。

1.3 尿液采集 麻醉诱导后,放置 Foley 导尿管,并在特定时间点从集合管中采集尿液样本:①术前基线(T0):麻醉诱导后 60 min,皮肤切开前;②术中(T1):CPB 开始后 30 min;③手术结束时(T2);④术后 24 h(T3)。采集尿液时确认导尿管通畅,消毒集合管采样口,连接无菌注射器,缓慢抽取 5 ml 尿液。将采集的尿液立即转移至无菌采样管中,避免气泡产生。采样后再次消毒采样口,确保导尿管系统密闭。所有样本在采集后 2 h 内送至实验室进行处理。收集的尿液样本以 3 000 rpm 的速度离心 10 min,上清液分装环氧树脂管并在 -80°C 下冷冻。

1.4 UCaBP 实验检测 采用酶联免疫吸附法检测尿液样本中 UCaBP 浓度。将收集的尿液样本于 4°C 条件下以 3 000 rpm 离心 10 min,取上清液并根据检测需要进行适当稀释。参照人钙结合蛋白酶联免疫吸附试剂盒(EH4140,菲恩生物,武汉,中国)说明书,依次准备酶标板、标准品、质控品、检测抗体、酶结合物、底物溶液及终止液等试剂。实验过程中,将系列浓度标准品、质控品及处理后的待测样本分别加入预包被的微孔板中,每孔 100 μl 。将加样后的微孔板置于 37°C 恒温孵育箱中孵育 2 h。孵育结束后,采用洗板机以洗涤缓冲液清洗微孔板 5 次,每次浸泡 1 min,以去除未结合物质。随后,每孔加入 100 μl 生物素标记的检测抗体, 37°C 孵育 1 h。再次洗涤后,加入 100 μl 辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素, 37°C 孵育 30 min。洗涤后加入 100 μl TMB (四甲基联苯胺)底物溶液,室温避光反应 15 min。最后,每孔加入 50 μl 终止液终止反应,溶液颜色由蓝色转变为黄色。使用酶标仪于 450 nm 波长下测定各孔吸光度值,根据标准曲线计算样本中 UCaBP 的浓度。

1.5 统计学方法 用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,非正态分布计量资料用中位数(四分位数)[$M(Q1, Q3)$]表示,组间比较用 Wilcoxon 检验,计数资料采用卡方检验或 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 本研究符合纳入标准的患者共计186名,根据排除标准筛选后,共纳入126名患者,其中男性患者76名,女性患者50名,平均年龄为(65.3±9.8)岁。48名患者进行CPB下行冠状动脉旁路移植术,63名患者进行心脏瓣膜置换或成形手术,15名患者同期进行冠状动脉旁路移植术和心脏瓣膜置换或成形手术。共计38名患者术后出现AKI,其中34名患者为AKI I期,4名患者为AKI II期。患者术前术中临床资料详见表1。

2.2 围手术期UCaBP水平 对尿液样本的分析显示,围手术期UCaBP水平有显著动态变化。术前基线平均水平中位数(四分位数)为40.6(14.8, 62.2) μg/L,但在CPB开始后30 min显著升高至98.6(58.4, 124.5) μg/L,在手术结束时为148.6(98.4, 189.5) μg/L。在术后24 h,UCaBP水平为128.3(88.1, 137.8) μg/L(图1)。在手术后期间,根据改善全球肾病预后组织标准,126名患者中

有38名发生AKI,相当于研究人群的30%。手术结束时,相比于非AKI,AKI患者的UCaBP水平差异显著,分别为183.2(110.5, 202.9) μg/L,

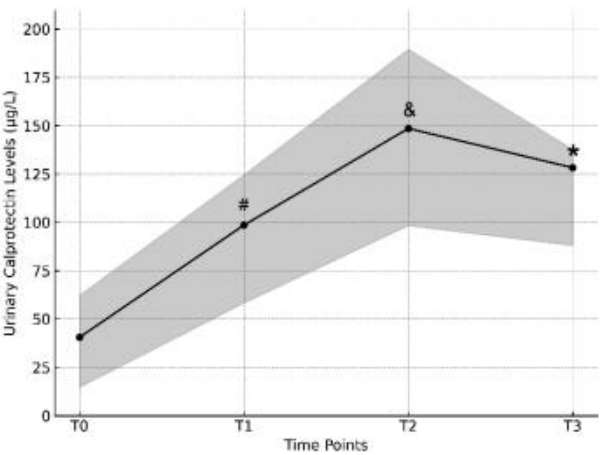


图1 体外循环期间尿钙结合蛋白的动态变化(n=126)
注: T0: 麻醉诱导后60 min, 皮肤切开前; T1: CPB开始后30 min; T2: 手术结束时; T3: 术后24 h; Urinary Calprotectin Levels: 尿钙结合蛋白; #: T1与T0比较P<0.01; &: T2与T0比较P<0.001; *: T3与T0比较P<0.01

表1 心肺转流下心脏手术患者是否急性肾损伤两组人口统计学和手术特征

变量	无 AKI (n=88)	AKI (n=38)	P 值
年龄 [岁, M (Q1, Q3)]	69.0 (55.8, 76.0)	70.0 (61.0, 75.0)	0.636
男性 [n (%)]	50 (56.8)	26 (68.4)	0.442
女性 [n (%)]	38 (43.2)	12 (31.6)	
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.7 ± 3.5	27.1 ± 5.5	0.29
基线血清肌酐 [mg/L, M (Q1, Q3)]	7.5 (7.1, 9.4)	8.7 (6.9, 11.4)	0.578
既往心肌梗死史 [n (%)]	15 (17)	8 (21)	0.812
左室射血分数<50% [n (%)]	12 (13.6)	10 (26.3)	0.532
手术类型 [n (%)]			
CABG	36 (40.9)	12 (31.6)	0.819
瓣膜	44 (50.0)	19 (50.0)	
联合	8 (9.1)	7 (18.4)	
手术特征			
手术时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	313 ± 64.3	323 ± 91.1	0.630
CPB 时间 [min, M (Q1, Q3)]	124 (106, 169)	156 (111, 192)	0.643
阻断时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	89.3 ± 43.4	92.6 ± 47.7	0.521
术中尿量 [ml, M (Q1, Q3)]	520 (403, 672)	505 (403, 628)	0.355
术中输血量 [U, M (Q1, Q3)]	1 (1, 3)	2 (1, 4)	0.082
AKI [n (%)]			<0.001
AKI I 期	0 (0.00)	34 (89.5)	
AKI II 期	0 (0.00)	4 (10.5)	
AKI III 期	0 (0.00)	0 (0.00)	
连续性肾脏替代治疗使用率 [n (%)]	0 (0.00)	30 (78.9)	0.005
ICU 停留时间 [d, M (Q1, Q3)]	2 (1, 4)	4 (3, 6)	0.034
住院时间 [d, M (Q1, Q3)]	10 (6, 14)	12 (7, 15)	0.062

注: AKI: 急性肾损伤; BMI: 身体质量指数; CABG: 冠状动脉旁路移植术; CPB: 心肺转流

非 AKI 患者的 98.3 (63.9, 114.2) $\mu\text{g/L}$ ($P<0.001$)。回归分析显示, 在调整年龄、性别、CPB 时间和基线血清肌酐后, AKI 主要与手术结束时 UCaBP 含量具有显著关联性 (表 2), 但与 CPB 开始后 30 min 与术后 24 h 并无显著关联性。

3 讨论

CPB 术后 AKI 的发生与多种因素有关, 对于高风险患者, 应进行早期干预和监测, 以减少 AKI 的发生并改善患者预后。尿液指标在早期分析 AKI 的发生发展中扮演着重要角色, 通过对尿液指标的早期分析, 不仅可以预测 AKI 的发生, 还可以对其发展进行监测, 对于制定预防措施和治疗计划至关重要。本研究发现通过检测 CPB 术后患者尿液中 UCaBP 水平, 发现术后发生 AKI 的患者显著高于非 AKI 的患者, 并且其手术结束时时间点具有显著关联性。

CPB 期间, 肾脏的血液供应可能受到影响, 导致肾脏低灌注和缺氧, 从而引起肾小管损伤^[9]。同时, CPB 可以激活炎症反应和凝血途径, 增加炎性介质的释放, 这些介质可以损伤肾小管上皮细胞^[10]。除炎症反应外, 由于血液与非生物表面接触, 可能产生大量活性氧自由基, 这些自由基可以损伤细胞膜和组织, 导致肾脏氧化应激损伤。由于肾小管损伤在 AKI 中扮演着关键角色, 肾小管上皮细胞损伤后, 可以释放一系列生物标志物到尿液中, 尿液中的特定蛋白可以作为预测和评估 AKI 的重要生物标志物, 这些标志物的水平与肾损伤的程度密切相关, 如 NGAL、KIM-1、组织金属蛋白酶抑制因子 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2, TIMP-2) 及 IGFBP-7 等。但是, NGAL 易受全身炎症影响, KIM-1 响应较慢, TIMP-2 与 IGFBP-7 需要联合应用, 可能受其他组织应激影响, 特异性受限。临床研究报道, 镜检尿样中的肾小管上皮细胞和颗粒型是心脏手术后早期 AKI 诊断的高度特异性的生物标志物^[11]。

一项荟萃分析显示, 尿脂肪酸结合蛋白和 NGAL 联合应用在儿童 CPB 术后 AKI 早期诊断中具有较高的临床价值^[12]。因此, 尿液中的肾小管损伤相关蛋白作为预测 AKI 的生物标志物, 对于早期识别、诊断和治疗 AKI 具有重要的临床意义。

钙结合蛋白是一种在人体细胞、组织以及体液中广泛分布的钙结合蛋白, 能在血浆、尿液等多种体液中被检测到。钙结合蛋白与肾小管损伤有关, 尿液中的 UCaBP 水平可能与肾小管上皮细胞的炎症状态和损伤程度相关, 有助于 AKI 的早期诊断和治疗^[13]。研究表明, 钙结合蛋白在急性肾损伤中可能作为一种早期生物标志物, 比传统的肌酐和尿量标准更敏感和特异。钙结合蛋白在缺血再灌注损伤后的表达增加, 并在 M2 型巨噬细胞介导的肾脏修复中发挥作用, 其可以作为一种与危险相关的分子模式蛋白, 能够激活 Toll 样受体 4 (TLR4)^[14]。在儿童 AKI 人群中的研究表明, 尿液中的 UCaBP 可以预测 30 d 内的死亡率和肾脏替代治疗的需求^[15]。在成人肾脏移植后的研究中发现, 术后第一天的 UCaBP 水平可以预测移植损伤以及手术后 1 个月、6 个月和 12 个月内肾功能的下降^[16]。因此, 尿液中的 UCaBP 是区分成人或儿童人群中 AKI 的良好诊断标志物, 并且其性能不受不同 AKI 标准的影响。

本研究的主要局限性是: 第一, 纳入研究人群的术后随访观察期短, 未来需进一步随访观察远期预后; 第二, 本研究主要根据改善全球肾脏病预后组织标准的 AKI 诊断, 未加入血清或尿液其他生物标志物, 缺乏对亚临床 AKI 患者的评估; 第三, 本研究仅为单中心研究, 未来需要进一步多中心或注册登记等真实世界临床研究验证。

本研究发现心脏手术患者手术结束时, 尿液中 UCaBP 水平为 CPB 后发生 AKI 的生物标志物。在整个围手术期监测 UCaBP 动态变化, 可以及早发现 AKI 并及时干预。未来需要进一步通过大样本临床研究对 UCaBP 的临床效用进行评估, 充分

表 2 心肺转流心脏术后急性肾损伤与尿钙结合蛋白水平相关性 (n=126)

变量	OR (95% CI)	回归系数 (95% CI)	P 值
急性肾损伤相关性		-3 058 (-5411~-705)	
急性肾损伤相关调整变量			
年龄	1.65 (1.22~2.23)	-86 (-214~42)	0.18
男性	0.74 (0.61~0.9)	-699 (-3 371~1 973)	0.60
体外循环时间	2.01 (1.35~3.0)	16 (-7~38)	0.17
基线血清肌酐	0.82 (0.67~1.11)	-635 (-5 161~3 891)	0.78

阐明其对心脏手术患者 CPB 术后发生 AKI 的预测价值与影响。

参考文献:

- [1] Yang X, Zhu L, Pan H, *et al.* Cardiopulmonary bypass associated acute kidney injury: better understanding and better prevention[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1): 2331062. DOI: 10.1080/0886022X.2024.2331062.
- [2] Rasmussen SB, Boyko Y, Ranucci M, *et al.* Cardiac surgery-associated acute kidney injury - a narrative review[J]. *Perfusion*, 2024, 39(8): 1516-1530. DOI: 10.1177/02676591231211503.
- [3] Stanski NL, Rodrigues CE, Strader M, *et al.* Precision management of acute kidney injury in the intensive care unit: current state of the art[J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49(9): 1049-1061. DOI: 10.1007/s00134-023-07171-z.
- [4] Malhotra R, Siew ED. Biomarkers for the early detection and prognosis of acute kidney injury[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(1): 149-173. DOI: 10.2215/CJN.01300216.
- [5] Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, *et al.* Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219(3): 554-572. DOI: 10.1111/apha.12764.
- [6] Chen JJ, Fan PC, Kou G, *et al.* Meta-analysis: urinary calprotectin for discrimination of intrinsic and prerenal acute kidney injury[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(1): 74. DOI: 10.3390/jcm8010074.
- [7] Seibert FS, Sitz M, Passfall J, *et al.* Urinary calprotectin, NGAL, and KIM-1 in the differentiation of primarily inflammatory vs. non-inflammatory stable chronic kidney diseases[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 417-424. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1885442.
- [8] Udzik J, Pacholewicz J, Biskupski A, *et al.* Higher perfusion pressure and pump flow during cardiopulmonary bypass are beneficial for kidney function-a single-centre prospective study[J]. *Front Physiol*, 2024, 15: 1257631. DOI: 10.3389/fphys.2024.1257631.
- [9] Abbasciano RG, Olivieri GM, Chubsey R, *et al.* Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024, 3(3): CD005566. DOI: 10.1002/14651858.CD005566.pub4.
- [10] Goldani JC, Poloni JA, Klaus F, *et al.* Urine microscopy as a biomarker of acute kidney injury following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. *J Bras Nefrol*, 2020, 42(1): 18-23. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0133.
- [11] Wilnes B, Castello-Branco B, Branco BC, *et al.* Urinary L-FABP as an early biomarker for pediatric acute kidney injury following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4912. DOI: 10.3390/ijms25094912.
- [12] Jana S, Mitra P, Roy S. Proficient novel biomarkers guide early detection of acute kidney injury: a review[J]. *Diseases*, 2022, 11(1): 8. DOI: 10.3390/diseases11010008.
- [13] Ebbing J, Seibert FS, Pagonas N, *et al.* Dynamics of urinary calprotectin after renal ischaemia[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146395. DOI: 10.1371/journal.pone.0146395.
- [14] Westhoff JH, Seibert FS, Waldherr S, *et al.* Urinary calprotectin, kidney injury molecule-1, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of adverse outcome in pediatric acute kidney injury[J]. *Eur J Pediatr*, 2017, 176(6): 745-755. DOI: 10.1007/s00431-017-2907-y.
- [15] Seibert FS, Rosenberger C, Mathia S, *et al.* Urinary calprotectin differentiates between prerenal and intrinsic acute renal allograft failure[J]. *Transplantation*, 2017, 101(2): 387-394. DOI: 10.1097/TP.0000000000001124.

(收稿日期: 2024-10-25)

(上接 237 页)

- [13] Ma Y, Zhang H, Bai J, *et al.* EEG characteristics before and after dexmedetomidine treatment in severe patients: a prospective study[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2024, 55(3): 384-390. DOI: 10.1177/15500594221144570.
- [14] Lim JY, Ker CJ, Lai NM, *et al.* Dexmedetomidine for analgesia and sedation in newborn infants receiving mechanical ventilation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024, 5(5): CD012361. DOI: 10.1002/14651858.CD012361.pub2.
- [15] Ye C, Shen J, Zhang C, *et al.* Impact of intraoperative dexmedetomidine on postoperative delirium and pro-inflammatory cytokine levels in elderly patients undergoing thoracolumbar compression fracture surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(18): e37931. DOI: 10.1097/MD.00000000000037931.
- [16] Zhou BY, Yang J, Luo RR, *et al.* Dexmedetomidine alleviates ischemia/reperfusion-associated acute kidney injury by enhancing autophagic activity via the alpha2-AR/AMPK/mTOR pathway[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2023, 28(12): 323. DOI: 10.31083/j.fbl2812323.
- [17] Zhong S, Sun Q, Wen J, *et al.* Dexmedetomidine attenuates inflammatory response and chronic pain following video-assisted thoracoscopic surgery for lung cancer[J]. *Surgery*, 2024, 176(4): 1263-1272. DOI: 10.1016/j.surg.2024.06.001.
- [18] Hu XC, Yang XM, Li L, *et al.* Effects of dexmedetomidine on renal function, inflammatory markers, and cognitive functioning in elderly patients undergoing hip replacement surgery[J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(8): 3713-3722. DOI: 10.62347/YFAI7091.
- [19] Zha J, Yu Y, Zhu J, *et al.* Nebulized dexmedetomidine alleviates oxidative stress in ventilator-induced lung injury via keap1-Nrf2-ARE Pathway[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2024, 23(3): 330-338. DOI: 10.18502/ijaa.v23i3.15642.

(收稿日期: 2024-11-04)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.03.10

小切口与正中开胸冠状动脉旁路移植术 基于精确匹配的比较研究

赵林莉, 张 冰, 易 蔚

[摘要]: 目的 对小切口冠状动脉旁路移植术 (MICABG) 与正中开胸非体外循环冠状动脉旁路移植术 (OPCABG) 患者开展观察性队列研究, 比较两种术式患者的围手术期相关指标并评估预后情况。方法 回顾性收集于本院行冠状动脉旁路移植术患者的临床资料, 经纳排标准筛选后纳入 MICABG 组 85 例, OPCABG 组 226 例。对两组患者以 1:1 的比例进行精确匹配, 比较两种术式患者的围手术期相关指标及预后情况, 基于生存分析比较不同术式患者主要不良心脑血管事件 (MACCE) 发生率的差异并进行亚组分析。结果 匹配后 MICABG 组患者的手术时间、术中出血量、引流管放置数目及移植血管数目显著低于 OPCABG 组 ($P<0.001$); MICABG 组和 OPCABG 组患者在 MACCE、全因死亡、非致死性卒中、非致死性心力衰竭、非致死性心梗、切口愈合不良、二次介入、因心脏疾病再入院率、院内 MACCE 及院内死亡等终点事件的发生率上无显著性差异 ($P>0.05$)。结论 与 OPCABG 组患者相比, MICABG 组手术时间明显缩短、术中出血量降低、引流管放置减少, 有利于降低患者损伤, 促进患者的早期恢复; 两组患者预后情况无显著性差异。

[关键词]: 冠状动脉旁路移植术; 小切口; 非体外循环; 生存分析; 预后

Comparative study of minimally invasive versus median sternotomy off-pump coronary artery bypass grafting based on propensity score matching

Zhao Linli, Zhang Bing, Yi Wei

Department of Cardiovascular Surgery, the First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China

Corresponding author: Yi Wei, Email: yiwei@fmmu.edu.cn

[Abstract]: Objective To compare perioperative outcomes and prognosis between minimally invasive coronary artery bypass grafting (MICABG) and median sternotomy off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG) through a propensity score-matched observational cohort study. **Methods** Clinical data of CABG patients in our hospital were retrospectively collected. After applying inclusion and exclusion criteria, 85 MICABG and 226 OPCABG group patients were enrolled. A 1:1 propensity score matching (PSM) was performed to balance baseline characteristics. Perioperative outcomes and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) were compared, with subgroup analysis and survival analysis conducted to evaluate long-term prognosis. **Results** After matching, the MICABG group demonstrated significantly shorter operative times, reduced intraoperative blood loss, fewer drainage tubes and fewer grafted vessels compared to the OPCABG group ($P<0.001$). However, no significant differences were observed in the incidence of MACCE, all-cause mortality, non-fatal stroke, non-fatal heart failure, non-fatal myocardial infarction, wound complications, repeat revascularization, cardiac-related readmissions, in-hospital MACCE or in-hospital death between the two groups (all $P>0.05$). **Conclusion** MICABG is associated with reduced surgical trauma, faster recovery, and comparable long-term outcomes to OPCABG, suggesting its viability as a less invasive alternative for selected patients. There were no significant differences in prognosis between MICABG and OPCABG patients.

[Key words]: Coronary artery bypass grafting; Minimally invasive; Off-pump; Survival analysis; Prognosis

基金项目: 陕西省重点研发计划 (2023-ZDLSF-39)

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学第一附属医院心血管外科

通信作者: 易蔚, Email: yiwei@fmmu.edu.cn

冠状动脉粥样硬化性心脏病（简称冠心病）是一种由于冠状动脉粥样硬化诱发冠状动脉狭窄、供血不足，继而引起心肌缺血坏死，出现心绞痛、心肌梗死和缺血性心力衰竭，最终导致心脏器质性功能改变的疾病^[1-2]。冠脉动脉旁路移植术（coronary artery bypass grafting, CABG）能够实现完全再血管化，为复杂冠脉病变尤其是多支病变患者提供了更有利的选择，但同时开胸手术创伤及升主动脉操作大大增加了术后感染和卒中风险^[3-4]。随着低创伤和个体化治疗理念的发展成熟，经由左胸前外侧切口进行的小切口冠状动脉旁路移植术（minimally invasive coronary artery bypass grafting, MICABG）凭借其侵入性小、恢复快的独特优势，在临床中的应用愈发广泛。既往研究显示，MICABG 相较于正中开胸术式具有其独特优势，具体表现在 ICU 停留时间及住院时间缩短、出血风险降低，患者的总生存率以及无心脏事件生存率提高^[5]。然而因手术技术和设备条件要求较高，对心脏团队的学习水平及综合决策能力也存在考验，国内仅有部分三甲医院将 MICABG 进行规模性开展^[6-7]。目前国内外对于 MICABG 与常规正中开胸术式的比较研究尚未达成共识，国内对于 MICABG 的大规模病例研究也较缺乏，需要更加丰富的临床证据支持。为继续探究 MICABG 的安全有效性及其相较于传统正中开胸术式的优势点，本研究回顾性收集于本院行 CABG 患者的临床资料并进行了比较分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2020 年 1 月至 2023 年 11 月期间于空军军医大学第一附属医院（西京医院）心血管外科行 CABG 患者的临床资料，根据纳入排除标准筛选后共纳入患者 311 例，其中 MICABG 组 85 例，常规胸骨正中切口非体外循环冠状动脉旁路移植术（off-pump coronary artery bypass grafting, OPCABG）组 226 例。纳入标准：①经冠脉造影检查，病变程度达到以下水平：左主干病变狭窄程度 $\geq 50\%$ ；前降支近端、右主干、左回旋支病变狭窄程度 $\geq 70\%$ ；2 支或 2 支以上病变且狭窄程度均 $\geq 70\%$ ；冠脉存在重度狭窄，且在最佳药物治疗下仍然存在难以缓解的心绞痛；②年龄大于 18 岁；③择期手术。排除标准：①符合入选标准，但本人或者直系亲属拒绝接受预后随访或失访者；②伴以下临床表现者：感染性疾病；严重贫血（血红蛋白含量 $<100\text{ g/L}$ ）；严重肺

气肿，胸膜粘连；严重呼吸功能不全；心功能明显下降，左心室射血分数 $<30\%$ ，左心室舒张末期内径 $>60\text{ mm}$ ；严重器官功能障碍；严重心律失常，血流动力学不稳定；重度肝肾功能不全；合并其他预后不好的心理或躯体疾病；③既往行开胸手术者；④同期行其他心脏手术者（如瓣膜修复或瓣膜置换、室壁瘤手术及先天性心脏病手术等）；⑤体外循环下 CABG 者。本研究已获得空军军医大学第一附属医院伦理委员会审查通过（KY20232123-F-1 号）。

1.2 方法 ①缺失值处理：使用 R 4.3.0 进行多重插补，计算每次数据插补的赤池信息量准则（akaike information criterion, AIC）和贝叶斯信息准则（bayesian information criterion, BIC）数值，取 AIC/BIC 值最小即拟合效能最好的一次插补数据；②匹配方法：考虑各组患者相应的吸烟史和左心室射血分数，根据有重度狭窄的冠脉血管病变支数以 1:1 的比例进行精确匹配，其中有重度狭窄的冠脉血管病变支数根据术前冠脉造影结果进行评估。

1.3 临床终点 主要临床终点定义为全因死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中、非致死性心力衰竭、非致死性心律失常、计划外二次介入或伴随症状的移植物闭塞构成的主要不良心脑血管事件（major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE）复合终点。次要临床终点包括主要临床终点的各构成部分以及切口愈合不良、心脏疾病再入院、住院期间 MACCE 和住院期间全因死亡。

1.4 临床指标收集及预后随访 所有临床指标记录皆来自于空军军医大学第一附属医院（西京医院）的电子病历数据，具体手术方案选择取决于心脏团队的综合决策，所有手术方式均按照常规技术程序标准进行，住院期间药物使用均遵循当前指南。①基线相关指标：基本信息（年龄、性别、身高、体重）、既往史（吸烟史、心梗病史、脑血管意外史、高血压史、糖尿病史、外周血管疾病史、既往介入手术史等）、术前评估（左心室射血分数、纽约心脏病协会心功能分级、欧洲心血管手术危险因素评分 II、冠脉病变情况等）；②术中情况记录：手术时间、术中出血量、正中开胸/小切口手术、桥血管数目、引流管置管数目；③术后情况记录：机械通气时间、ICU 停留时间、术后引流量、引流管置管时间及术后住院时间、围手术期并发症发生情况；④出院后随访：患者主要和次要临床终点事件的发生情况。

1.5 统计学方法 所有统计分析采用 SPSS 26.0 软件及 R 4.3.0 软件，在双侧、0.05 显著性水平下进行。符合正态分布的连续型变量以平均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用独立样本 *t* 检验进行组间比较；非正态分布的连续型变量以中位数（四分位数）[M (Q1, Q3)] 表示，采用 Mann–Whitney U 检验进行组间比较；分类变量以频数（百分率）[*n* (%)] 表示，组间比较采用卡方检验；Kaplan–Meier 法绘制生存曲线，采用单因素 Cox 比例风险回归进行生存分析，分析结果以风险比（hazard ratio, *HR*）及其 95% 置信区间（confidence intervals, *CI*）表示；同时基于单因素 Cox 回归开展亚组分析。

2 结果

2.1 病例选择 于本院心血管外科行 CABG 患者共 422 例，根据纳排标准筛选患者，进一步排除

11 名失访者后，共纳入 311 例 CABG 患者，其中 OPCABG 患者 226 例，MICABG 患者 85 例；以 1 : 1 比例精确匹配后，OPCABG 组和 MICABG 组患者各 60 例。

2.2 匹配前患者基线特征 两组患者在吸烟史方面存在差异 (*P* < 0.05)，在冠脉血管病变支数方面的差异尤为显著 (*P* < 0.001)（表 1）。

2.3 匹配后患者基线特征 基于有重度狭窄的冠脉血管病变支数将两组患者以 1 : 1 的比例进行精确匹配，同时根据吸烟史和左心室射血分数对匹配模型进行调整，精确匹配后两组患者各项基线指标无显著性差异 (*P* > 0.05)（表 2），且标准化均数差显示两组间指标差异较小^[8]。

2.4 匹配后患者围术期指标 对匹配后 OPCABG 组和 MICABG 组患者的围术期临床资料进行分析比较（表 3），结果显示 MICABG 组患者手术时间、术中失血量、引流管放置数目和桥血管数目均显

表 1 小切口和非体外循环冠状动脉旁路移植术两组匹配前患者基线资料

基线特征	CABG 总计 (<i>n</i> = 311)	OPCABG 组 (<i>n</i> = 226)	MICABG 组 (<i>n</i> = 85)	<i>P</i> 值	SMD
一般情况					
年龄 [岁, M (Q1, Q3)]	63.00 (56.00, 67.00)	63.00 (56.00, 67.00)	63.00 (57.00, 68.00)	0.576	0.039
男性 [<i>n</i> (%)]	260 (83.6)	192 (85.0)	68 (80.0)	0.379	0.131
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.61 ± 2.74	24.67 ± 2.66	24.45 ± 2.93	0.531	0.078
吸烟 [<i>n</i> (%)]	198 (63.7)	152 (67.3)	46 (54.1)	0.044	0.271
冠心病家族史 [<i>n</i> (%)]	31 (10.0)	25 (11.1)	6 (7.1)	0.402	0.140
LVEF [% , M (Q1, Q3)]	56.00 (53.00, 59.00)	56.00 (53.00, 58.00)	57.00 (54.00, 59.00)	0.052	0.247
EuroSCORE II [分, M (Q1, Q3)]	0.82 (0.67, 0.96)	0.82 (0.67, 0.96)	0.82 (0.67, 0.99)	0.482	0.066
心功能 NYHA 分级 [<i>n</i> (%)]					
Ⅱ 级	93 (29.9)	70 (31.0)	23 (27.1)	0.261	0.180
Ⅲ 级	215 (69.1)	155 (68.6)	60 (70.6)		
Ⅳ 级	3 (1.0)	1 (0.4)	2 (2.4)		
冠脉血管病变支数 [<i>n</i> (%)]					
单支病变	47 (15.1)	11 (4.9)	36 (42.4)	<0.001	1.003
两支病变	88 (28.3)	68 (30.1)	20 (23.5)		
多支病变	176 (56.6)	147 (65.0)	29 (34.1)		
既往史 [<i>n</i> (%)]					
高血压	187 (60.1)	136 (60.2)	51 (60.0)	>0.999	0.004
糖尿病	108 (34.7)	81 (35.8)	27 (31.8)	0.590	0.086
既往心梗	23 (7.4)	18 (8.0)	5 (5.9)	0.702	0.082
既往 PCI	39 (12.5)	24 (10.6)	15 (17.6)	0.140	0.203
既往脑梗	60 (19.3)	42 (18.6)	18 (21.2)	0.723	0.065
心脏瓣膜病	47 (15.1)	30 (13.3)	17 (20.0)	0.194	0.181
外周血管疾病	24 (7.7)	18 (8.0)	6 (7.1)	0.977	0.034
非心脏手术史	106 (34.1)	76 (33.6)	30 (35.3)	0.887	0.035

注：CABG：冠状动脉旁路移植术；OPCABG：非体外循环下冠状动脉旁路移植术；MICABG：小切口冠状动脉旁路移植术；SMD：标准化均数差；BMI：身体质量指数；LVEF：左心室射血分数；EuroSCORE：欧洲心血管手术危险因素评分系统；NYHA：纽约心脏病协会；PCI：经皮冠状动脉介入治疗

表 2 小切口和非体外循环冠状动脉旁路移植术两组匹配后患者基线资料

基线特征	CABG 总计 (n=120)	OPCABG 组 (n=60)	MICABG 组 (n=60)	P 值	SMD
一般情况					
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	61.91 $\pm$ 7.81	60.93 $\pm$ 7.42	62.88 $\pm$ 8.12	0.172	0.251
男性 [n (%)]	94 (78.3)	48 (80.0)	46 (76.7)	0.825	0.081
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.22 $\pm$ 2.78	24.43 $\pm$ 2.70	24.01 $\pm$ 2.86	0.405	0.153
吸烟 [n (%)]	61 (50.8)	35 (58.3)	26 (43.3)	0.144	0.303
冠心病家族史 [n (%)]	8 (6.7)	6 (10.0)	2 (3.3)	0.272	0.270
LVEF[%，M (Q1, Q3)]	57.00 (55.00, 59.00)	57.00 (55.00, 59.00)	57.00 (55.00, 59.00)	0.609	0.031
EuroSCORE II[分，M (Q1, Q3)]	0.82 (0.67, 1.00)	0.80 (0.67, 0.96)	0.84 (0.68, 1.04)	0.305	0.287
心功能 NYHA 分级 [n (%)]					
Ⅱ级	33 (27.5)	14 (23.3)	19 (31.7)	0.337	0.272
Ⅲ级	86 (71.7)	46 (76.7)	40 (66.7)		
Ⅳ级	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)		
冠脉血管病变支数 [n (%)]					
单支病变	22 (18.3)	11 (18.3)	11 (18.3)	>0.999	<0.001
两支病变	40 (33.3)	20 (33.3)	20 (33.3)		
多支病变	58 (48.3)	29 (48.3)	29 (48.3)		
既往史 [n (%)]					
高血压	72 (60.0)	34 (56.7)	38 (63.3)	0.576	0.136
糖尿病	41 (34.2)	20 (33.3)	21 (35.0)	>0.999	0.035
既往心梗	5 (4.2)	2 (3.3)	3 (5.0)	>0.999	0.083
既往 PCI	17 (14.2)	6 (10.0)	11 (18.3)	0.295	0.241
既往脑梗	25 (20.8)	14 (23.3)	11 (18.3)	0.653	0.123
心脏瓣膜病	22 (18.3)	9 (15.0)	13 (21.7)	0.479	0.173
外周血管疾病	6 (5.0)	2 (3.3)	4 (6.7)	0.675	0.153
非心脏手术史	38 (31.7)	18 (30.0)	20 (33.3)	0.844	0.072

注：CABG：冠状动脉旁路移植术；OPCABG：非体外循环下冠状动脉旁路移植术；MICABG：小切口冠状动脉旁路移植术；SMD：标准化均数差；BMI：身体质量指数；LVEF：左心室射血分数；EuroSCORE：欧洲心血管手术危险因素评分系统；NYHA：纽约心脏病协会；PCI：经皮冠状动脉介入治疗

表 3 小切口和非体外循环冠状动脉旁路移植术两组匹配后患者围术期相关指标

围术期指标	CABG 总计 (n=120)	OPCABG 组 (n=60)	MICABG 组 (n=60)	P 值
手术时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	203.38 $\pm$ 69.38	237.60 $\pm$ 58.12	169.15 $\pm$ 62.84	<0.001
术中失血量 [ml, M (Q1, Q3)]	300 (200, 500)	450 (300, 600)	200 (100, 300)	<0.001
桥血管数 [支, M (Q1, Q3)]	2 (1, 3)	2 (2, 3)	2 (1, 2)	<0.001
乳内动脉桥数	1 (1, 1)	1 (1, 1)	1 (1, 1)	0.649
大隐静脉桥数	1 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (0, 1)	<0.001
总乳内动脉桥数 [n (%)]	114 (95.0)	56 (93.3)	58 (96.7)	0.675
总大隐静脉桥数 [n (%)]	92 (76.7)	55 (91.7)	37 (61.7)	<0.001
术后临床结果 [M (Q1, Q3)]				
术后住院时间 (d)	9.00 (7.75, 11.00)	9.00 (7.75, 11.50)	9.00 (7.75, 10.00)	0.828
ICU 时间 (d)	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 3.25)	2.00 (2.00, 4.00)	0.555
带管时间 (d)	4.00 (3.00, 5.00)	4.00 (4.00, 5.00)	4.00 (3.00, 5.00)	0.286
引流量 (ml)	925.00 (613.75, 1 312.50)	975.00 (635.00, 1 312.50)	895.00 (543.75, 1306.25)	0.488
引流管数目 (支)	2.00 (1.00, 2.00)	2.00 (2.00, 2.00)	1.00 (1.00, 1.00)	<0.001
机械通气时间 (min)	621.00 (354.25, 1 216.25)	808.50 (405.50, 1 222.00)	455.50 (304.25, 1 163.00)	0.066

注：CABG：冠状动脉旁路移植术；OPCABG：非体外循环下冠状动脉旁路移植术；MICABG：小切口冠状动脉旁路移植术

著低于 OPCABG 组 ($P<0.001$)。两组共 120 例患者移植的总血管桥支数为 247 支,其中乳内动脉桥 115 支,大隐静脉桥 132 支,其中两组差异主要体现在大隐静脉桥上, MICABG 组移植率与移植数目均显著低于 OPCABG 组 ($P<0.001$)。

2.5 临床结局 远期随访结果显示, OPCABG 组和 MICABG 组患者在 MACCE、全因死亡、非致死性脑卒中、非致死性心力衰竭、非致死性心肌梗死、伴随症状的移植物闭塞以及切口愈合不良事件的发生率方面无显著性差异 ($P>0.05$) (表 4)。

2.6 生存曲线 所有患者的中位随访时间为 23.50 (18.00, 29.00) 月, 绘制 OPCABG 组和 MICABG 组患者的 Kaplan-Meier 生存曲线 (图 1), 在远期随访中两组患者在 MACCE、全因死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中、非致死性心力衰竭、二次介入手术、非致死性心律失常不良事件中的累积生存概率无显著性差异 ($P>0.05$)。

2.7 临床结局的 Cox 回归生存分析 以手术切口类型为自变量 (OPCABG=0, MICABG=1), 各

项终点事件为因变量 (否=0, 是=1) 进行单因素 Cox 比例风险回归 (表 5), 因 OPCABG 组中未发生非致死性卒中事件, 故未对此终点事件进行回归分析。结果显示, 不同手术切口类型患者的远期随访中, 各项终点事件的发生率无显著性差异 ($P>0.05$)。

2.8 OPCABG 组和 MICABG 组发生 MACCE 的亚组分析 以手术切口类型为自变量 (OPCABG=0, MICABG=1), 各项终点事件为因变量 (是或否), 以年龄 (<65 岁或≥65 岁)、性别 (女性或男性)、身体质量指数 (<24 kg/m² 或≥24 kg/m²)、糖尿病 (是或否)、高血压 (是或否)、左室射血分数 (<50% 或≥50%)、吸烟史 (是或否) 以及心功能分级 (I~II 级或 III~IV 级) 为分组变量, 进行基于单因素 Cox 比例风险回归的亚组分析 (图 2), 结果显示性别与手术切口类型、吸烟史与手术切口类型之间皆存在交互作用 (交互作用 P 值 <0.05), 即不同性别、不同吸烟史人群中, 手术切口类型与 MACCE 发

表 4 小切口和非体外循环冠状动脉旁路移植术两组匹配后患者长期随访临床事件

临床事件	CABG 总计 ($n=120$)	OPCABG 组 ($n=60$)	MICABG 组 ($n=60$)	P 值
主要临床终点 [n (%)]				
MACCE	32 (26.7)	16 (26.7)	16 (26.7)	>0.999
次要临床终点 [n (%)]				
全因死亡	8 (6.7)	4 (6.7)	4 (6.7)	>0.999
非致死性脑卒中	4 (3.3)	1 (1.7)	3 (5.0)	0.611
非致死性心力衰竭	3 (2.5)	2 (3.3)	1 (1.7)	>0.999
非致死性心肌梗死	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (5.0)	0.242
伴随症状的移植物闭塞	15 (12.5)	9 (15.0)	6 (10.0)	0.581
切口愈合不良	16 (13.3)	11 (18.3)	5 (8.3)	0.179
计划外二次介入	9 (7.5)	5 (8.3)	4 (6.7)	>0.999
心脏疾病再入院	20 (16.7)	7 (11.7)	13 (21.7)	0.221
住院期间 MACCE	8 (6.7)	5 (8.3)	3 (5.0)	0.714
住院期间全因死亡	5 (4.2)	2 (3.3)	3 (5.0)	>0.999

注: CABG: 冠状动脉旁路移植术; OPCABG: 非体外循环下冠状动脉旁路移植术; MICABG: 小切口冠状动脉旁路移植术; MACCE: 主要心脑血管不良事件

表 5 小切口和非体外循环冠状动脉旁路移植术两组患者临床结局的单因素 Cox 回归分析

临床事件	β 值	SE	Wald 值	HR 值	95%CI	P 值
MACCE	0.028	0.354	0.080	1.029	0.514~2.058	0.936
全因死亡	0.000	0.707	0.000	1.000	0.250~3.998	>0.999
非致死性脑卒中	1.220	1.156	1.055	3.387	0.352~32.650	0.291
非致死性心力衰竭	-0.699	1.225	-0.571	0.497	0.045~5.483	0.568
计划外二次血运重建	-0.083	0.673	-0.123	0.921	0.246~3.442	0.902
伴随症状的移植物闭塞	-0.285	0.528	-0.540	0.752	0.267~2.116	0.589

注: MACCE: 主要心脑血管不良事件

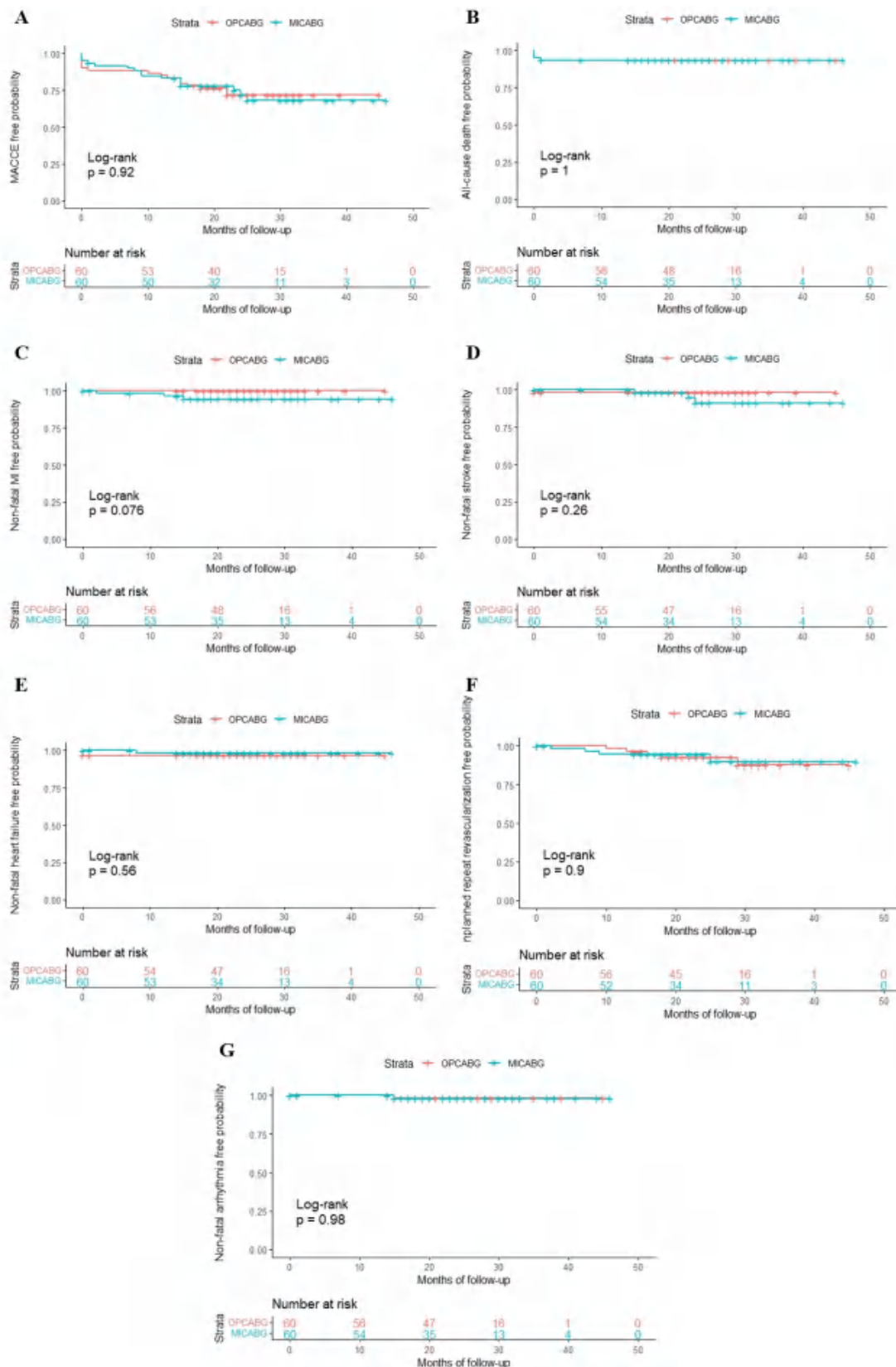


图1 小切口和非体外循环冠状动脉旁路移植术两组患者临床结局的K-M曲线

注：A：非体外循环冠状动脉旁路移植术（OPCABG）组和小切口冠状动脉旁路移植术（MICABG）组患者主要不良心脑血管事件（MACCE）的K-M曲线；B：OPCABG组和MICABG组患者全因死亡的K-M曲线；C：OPCABG组和MICABG组患者非致死性心肌梗死的K-M曲线；D：OPCABG组和MICABG组患者非致死性脑卒中的K-M曲线；E：OPCABG组和MICABG组患者非致死性心力衰竭的K-M曲线；F：OPCABG组和MICABG组患者计划外二次介入的K-M曲线；G：OPCABG组和MICABG组患者非致死性心律失常的K-M曲线；随访时间为月

生率之间的关系存在显著性差异;但在各亚组内,不同手术切口类型患者随访中 MACCE 的发生率无显著性差异 ($P>0.05$)。

3 讨论

MICABG 在保证手术视野和操作空间的前提下,实现了最低侵入性的微创入路,且通常无需在体外循环条件下进行,这就在一定程度上降低了术后全身炎症反应综合征、感染、胸骨切开后疼痛、慢性切口不愈等多种术后并发症的发生风险^[9-11]。国外多项大型临床队列研究已证明,MICABG 在实际应用中具有长期安全有效性,在 MACCE 无事件生存率上具有明显的优势^[5, 12-13]。然而,对于 MICABG 和常规术式 OPCABG 的比较分析尚未有统一结论,缺乏临床证据支持。

本研究回顾性分析了接受择期 MICABG 和 OPCABG 手术的稳定性冠心病患者的相关临床资料及随访情况。结果显示:与 OPCABG 相比,MICABG 手术时间缩短、术中出血量降低、引流管放置数目减少,但 MICABG 的移植血管数目相较之下少于 OPCABG;MICABG 和 OPCABG 患者在 MACCE、全因死亡、非致死性脑卒中、非致死性心力衰竭、非致死性心肌梗死、切口愈合不良、

二次介入、因心脏疾病再入院率、院内 MACCE 及院内死亡等终点事件的发生率上无显著性差异;在亚组分析中,性别、吸烟史亚组分别与手术切口类型存在交互作用,而在各亚组内,不同手术切口类型患者 MACCE 的发生率无显著性差异。

MICABG 在临床实践中通常采用小切口直视下冠状动脉旁路移植术 (minimally invasive direct coronary artery bypass, MIDCAB) 和小切口冠状动脉多支移植术 (minimally invasive cardiac surgery coronary artery bypass grafting, MICS CABG) 两个术式,与常规正中开胸 CABG 相比减小了手术创伤,有利于患者的早期康复^[14-15]。与正中开胸手术相比,MIDCAB 的住院时间和输血量显著缩短,并在心脏相关事件和全因事件发生率上有明显改善^[5]。关于 MICS CABG 的大型纵向随访研究也表明,该术式具有安全性和稳定性,显示出良好的短期结果及早期移植血管通畅率^[16-17]。同时,MICS CABG 的术中输血量、住院时间及住院成本也显著低于正中开胸术式^[18]。由于 MICABG 常在心脏不停跳条件下进行,部分正中开胸手术的体外循环操作可能对患者的远期预后产生不利影响,成为术式评估的混杂因素。对此,Xu 等对 MIDCAB 和 OPCABG 进行了回顾性分析,结果

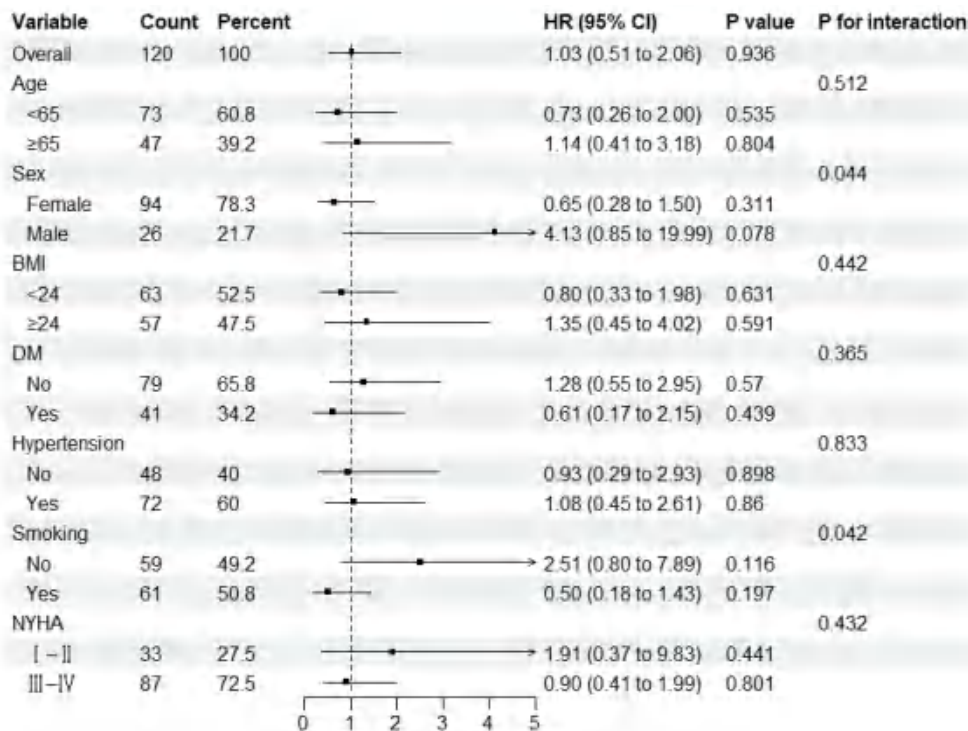


图2 小切口和非体外循环冠状动脉旁路移植术两组患者发生主要心脑血管不良事件的亚组分析

注: Age: 年龄; Sex: 性别; BMI: 身体质量指数; DM: 糖尿病; Hypertension: 高血压; Smoking: 吸烟; NYHA: 纽约心脏病协会; P for interaction: 交互作用 P 值

显示 MIDCAB 组远端吻合口造口数、手术时间、输血量、术后心肌肌钙蛋白 I 峰值、呼吸机使用时间、ICU 住院时间、总住院时间均显著低于传统 OPCABG 组,在连续随访中 MIDCAB 组的血管通畅率也显著升高^[19]。这也能与本研究分析结果中 MICABG 组患者手术时间缩短、术中出血量降低相印证,但值得注意的是,该研究中 OPCABG 组的年龄和血管病变数量均高于 MIDCAB 组,同时左室射血分数低于 MIDCAB 组,上述因素皆有可能导致 OPCABG 组患者出现不良预后的风险增加,对不同术式远期预后的比较评估造成干扰。为克服术前患者基础情况不同造成的影响,本研究考虑了两组患者基线资料中存在显著性差异的吸烟史和左心室射血分数情况,基于有重度狭窄的冠脉血管病变支数为参数进行精确匹配,匹配后的两组患者在主要基线资料上达到均衡,确保了术前患者基础情况的可比性,从而使随访结果的比较更加准确。由于避免锯开胸骨及关胸操作, MICABG 手术时间大幅缩短,术中出血量也显著降低。由于 MICABG 刀口创伤程度小于 OPCABG,其引流管放置数目也相应减少。除此之外, MICABG 的移植血管数目少于 OPCABG。考虑到两组患者术前冠脉血管病变情况无显著性差异,移植血管数目减少更可能与微创术式的不完全再血管化相关。MICABG 术式本身视野小,操作空间狭窄,手术要求也更高^[19],在既往研究中不完全再血管化的发生率高于正中开胸术式^[18]。而在后续随访中,两组患者各项终点事件的发生率无显著性差异,可能是由于微创手术避免锯开胸骨操作,降低了术后感染风险,进而减少了术后不良事件的发生,一定程度上抵消了不完全再血管化带来的不良预后风险。亚组分析中,性别和吸烟史分别与手术切口类型存在交互作用,在男性/女性亚组和有吸烟史/无吸烟史亚组中,不同手术切口类型对于 MACCE 发生率的效应值存在较大差异($HR: 0.65$ vs. 4.13 , 2.51 vs. 0.50)。与男性相比,女性患者 CABG 术后死亡、MACCE 及深部胸骨伤口感染等术后并发症的风险增加^[20-21]。不采用血泵的非体外循环手术可降低术中输血需求以及围术期并发症风险,既往研究显示,女性患者更能从非体外循环的 OPCABG 手术中获益,而这种差异在男性患者中并未体现^[22-23]。采用保留胸骨的微创手术降低了手术切口感染风险,对女性患者的来讲可能有更明显的临床意义,进而导致女性从微创手术中的收益更大,这可能是亚

组分析中性别与手术切口类型存在交互作用的一种合理性解释。与之类似,吸烟可破坏组织微环境稳态,对炎症反应和细胞功能修复具有长期影响,进而导致伤口愈合延迟^[24]。微创手术避免了胸骨切开带来的伤口不愈风险,在吸烟的高危人群中带来的收益可能更加显著。在后续研究中,仍需进一步针对性验证男性/女性、吸烟/不吸烟人群从微创手术中的获益度。尽管存在交互作用,各亚组内不同手术切口类型患者 MACCE 的发生率均无显著性差异,这表明总体回归分析结果在各亚组内仍具有稳定性和可靠性,两种术式在手术预后上并未展现出明显差异。

同时本研究尚存在一定的局限性:首先,纳入病例总数较少,匹配后各组患者人数少,易受极端值影响,分析结果的普适性与稳定性受到制约,亚组分析的分析效能也会受到影响;其次,不同术者具体操作的差异也可能造成潜在的术后影响;同时,本研究为回顾性研究,在信息收集时可能存在信息偏倚和选择偏倚。因此,在后续研究中,需进一步开展大样本前瞻性研究,延长随访时间,全面系统地收集纳入各项临床资料,以深入验证 MICABG 的远期疗效。

参考文献:

- [1] Doenst T, Haverich A, Serruys P, *et al.* PCI and CABG for treating stable coronary artery disease: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(8): 964-976. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.053.
- [2] 中国冠状动脉杂交血运重建专家共识(2022)编写组. 中国冠状动脉杂交血运重建专家共识(2022)[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2022, 38(7): 385-395. DOI: 10.3760/cma.j.cn112434-20220507-00152.
- [3] Head SJ, Milojevic M, Taggart DP, *et al.* Current practice of state-of-the-art surgical coronary revascularization[J]. *Circulation*, 2017, 136(14): 1331-1345. DOI: 10.1161/circulationaha.116.022572.
- [4] Wang B, He DP, Wang M, *et al.* Analysis of sternal healing after median sternotomy in low risk patients at midterm follow-up: retrospective cohort study from two centres[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2019, 14(1): 1-7. DOI: 10.1186/s13019-019-1000-1.
- [5] Mastroiacovo G, Manganiello S, Pirola S, *et al.* Very long-term outcome of minimally invasive direct coronary artery bypass[J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 111(3): 845-852. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2020.06.025.
- [6] Diamond SL. Systems analysis of thrombus formation[J]. *Circ Res*, 2016, 118(9): 1348-1362. DOI: 10.1161/circresaha.115.306824.
- [7] da Silva RM. Influence of inflammation and atherosclerosis in atrial fibrillation[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(1): 2. DOI: 10.1007/s11883-017-0639-0.

• 教学训练 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.03.11

生理驱动型模拟培训 提高体外循环意外处理培训效果

赵雪婷, 杨晓芳, 李 川, 江春景, 王佳露, 黄维龙, 王济慈, 赵 举

[摘要]: 目的 评估生理驱动型模拟培训在体外循环意外处理培训中的教学效果。方法 2023年3月至2024年3月期间北京安贞医院体外循环培训基地进修学员, 参加为期1日的生理驱动型模拟培训, 通过同一学员在三次培训中意外处理能力评分的比较, 以及首次与第二次氧合器更换操作所需停循环时间的变化, 评估培训效果, 并结合首次培训后的问卷调查分析学员反馈。结果 共有63名学员参加培训, 其中22人参加3次模拟培训, 有25人进行了两次氧合器更换操作。学员的意外处理能力评分由首次的(12.18 ± 3.08)分上升至第二次的(15.68 ± 2.03)分和第三次的(17.82 ± 1.65)分($P < 0.05$)。氧合器更换操作中, 停循环时间由首次的(359.04 ± 105.64) s降至第二次的(141.40 ± 22.97) s ($P < 0.05$)。此外, 92.06%的学员认为培训对临床工作有帮助。结论 生理驱动型模拟培训能显著提升学员的理论知识 and 实际操作能力, 增强体外循环意外处理能力, 且多次培训能进一步提高学习效果。

[关键词]: 体外循环; 生理驱动型模拟培训; 继续教育; 意外事件

Physiology-driven simulation training enhances the effectiveness of cardiopulmonary bypass emergency management

Zhao Xueting, Yang Xiaofang, Li Chuan, Jiang Chunjing, Wang Jialu, Huang Weilong, Wang Jici, Zhao Ju

*Department of Cardiopulmonary Bypass and Mechanical Circulatory Support, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China**Corresponding author: Zhao Ju, Email: zhaojucpb@163.com*

[Abstract]: Objective To evaluate the educational effectiveness of physiology-driven simulation training in handling cardiopulmonary bypass (CPB) emergencies. **Methods** Trainees at the CPB training base of Beijing Anzhen Hospital from March 2023 to March 2024 participated in a one-day physiology-driven simulation training program. Training effectiveness was assessed by comparing the same trainees' scores in emergency management skills across three sessions and by measuring changes in circulatory arrest time during oxygenator replacement between the first and second attempts. Feedback was also collected through a questionnaire conducted after the first training session. **Results** A total of 63 trainees participated, of whom 22 completed three simulation training sessions, and 25 performed two oxygenator replacements. Trainees' scores in emergency management skills significantly improved, increasing from (12.18 ± 3.08) in the first session to (15.68 ± 2.03) in the second and (17.82 ± 1.65) in the third session ($P < 0.05$). The circulatory arrest time during oxygenator replacement significantly decreased, from (359.04 ± 105.64) seconds in the first attempt to (141.40 ± 22.97) seconds in the second ($P < 0.05$). Furthermore, 92.06% of trainees reported that the training was beneficial for their future clinical practice. **Conclusion** Physiology-driven simulation training significantly enhances trainees' theoretical knowledge and practical skills, improving their ability to manage CPB emergencies. Repeated training sessions can further consolidate and enhance learning outcomes.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Physiology-driven simulation training; Continuing education; Emergency

心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 技术已经从一种极具挑战性的手段发展为一种安全且可重复使用的技术, 因此在心脏外科手术中得到

了广泛应用。作为心脏手术的重要辅助技术, CPB 在确保手术顺利进行中的作用至关重要。然而, CPB 过程中可能出现氧合器进气、泵机械故

基金项目: 首都医科大学 2023 教育教学改革研究课题立项项目 (2023JYY258)

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

通信作者: 赵 举, Email: zhaojucpb@163.com

障、氧合不良、泵压过高等突发事件，这些都可能对患者安全造成严重威胁。因此，提升医务人员应对突发事件的能力尤为重要。欧洲心胸外科协会 / 欧洲心胸麻醉学协会 / 欧洲心血管灌注委员会的指南建议，通过灌注模拟训练可有效提高医疗质量和保障患者安全（IIa C）^[1]。近年来，生理驱动型模拟培训因其能够高度真实地模拟手术环境并精准再现生理反应，逐渐引起关注^[2-3]。本文旨在探讨生理驱动型模拟培训在 CPB 意外处理中的应用，分析其优势和实际效果。

1 研究与方法

1.1 研究对象 2023 年 3 月至 2024 年 3 月期间北京安贞医院 CPB 培训基地进修学员。本研究已获北京安贞医院伦理委员会批准（20241031）。

1.2 设备及耗材

1.2.1 CPB 患者模拟器 采用 Calafia Perfusion Patient Simulator 生理驱动型人体心肺模拟系统，该系统利用计算机控制的流体力学任务训练器技术，模拟患者的循环系统，并通过计算机化的生理算法，再现患者在 CPB 过程中血流动力学反应的变化（图 1a、图 1b）。该模拟器放置在手术台上，与 CPB 管路连接，模拟正在接受心脏手术的患者。

1.2.2 其他设备耗材 人工心肺机（Maquet HL-20）、变温水箱、空氧混合器、膜式氧合器。预

充液使用加入红色颜料的氯化钠注射液。

1.3 培训方法 每三个月对所有在培学员进行一次生理驱动型模拟培训，培训时间为 1 天，地点设在手术室。培训内容主要包括 CPB 意外的理论学习和意外场景模拟。模拟的 CPB 意外场景包括：静脉引流不畅、管路进气、泵压升高、氧合不良、氧合器更换、手摇泵操作、主动脉夹层形成、高钾血症等。

1.4 培训效果评估 在模拟培训过程中，培训讲师会根据 Roger 等^[4]制定的 CPB 模拟培训评分标准，对每位学员的意外处理能力进行评分。评分依据包括预判能力、专业知识、临床操作能力和团队沟通处理能力四个方面，每个方面的得分范围为 1~5 分，满分为 20 分。通过比较学员重复参加三次培训后的评分变化，评估培训效果。同时，记录每名学员更换氧合器时所需的停循环时间。通过前后对照，比较学员首次和第二次更换氧合器时的停循环时间。此外，培训结束后向首次参加的学员发放问卷，以评估本次培训的效果。

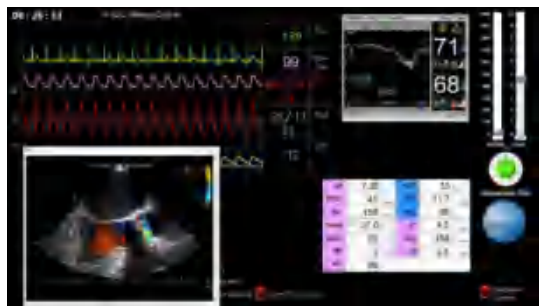
1.5 统计学分析 数据处理采用 SPSS 25.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多次培训效果采用重复测量方差分析，两次更换氧合器所需时间采用配对 *t* 检验，计数资料以频数（率）表示，*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

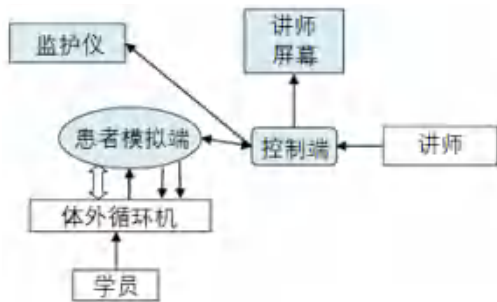
2.1 基本资料 2023 年 3 月至 2024 年 3 月期间，共有 63 名学员参与培训，其中 22 人参加了三次模拟培训，25 人进行了两次更换氧合器练习。

2.2 意外处理能力评分 单因素重复测量方差分析结果显示，学员先后三次培训中评分存有显著性差异（*F* = 137.55，*P* < 0.001）。Bonferroni 多重均数比较结果显示，第三次培训评分 > 第二次培训评分 > 首次培训评分（*P* < 0.001），见表 1。

2.3 更换氧合器时间 比较首次和第二次更换氧合器时的停循环时间，结果显示，第二次更换氧合器所需的停循环时间显著减少，差异具有统计学意义（*P* < 0.001），见表 2。



a



b

图 1 生理驱动型人体心肺模拟系统监护仪界面和连接示意图

表 1 三次生理驱动型模拟培训评分比较（*n* = 22）

	意外处理能力 评分（分）	F 检验		多重均数比较
		F 值	P 值	
首次培训	12.18 ± 3.08	137.55	<0.001	第三次培训 > 第二次培训 > 首次培训
第二次培训	15.68 ± 2.03			
第三次培训	17.82 ± 1.65			

表2 两次更换氧合器时需要停循环时间比较 ($n=25$)

	停循环时间 (s)
首次	359.04 ± 105.64
第二次	141.40 ± 22.97
t 值	10.60
P 值	<0.001

2.4 学员自评调查问卷结果 分析学员首次培训后提交的问卷 63 份,结果显示 87.30% 学员认为通过培训操作能力提升,88.89% 学员认为模拟培训的具有实用性,93.65% 学员对于培训比较满意,92.06% 学员认为培训对今后临床工作有帮助。

3 讨论

CPB 技术复杂,涉及多项关键操作。随着技术进步、材料改进以及各种监测装置的应用,CPB 不良事件的发生率已显著下降^[5-7]。然而,在 CPB 过程中,一旦发生意外情况,如泵故障、管道破裂、氧合器进气或氧合异常等,可能立即危及患者生命。操作人员必须具备迅速、准确地识别和应对意外事件的能力,并能够有效指挥团队在高压环境下保持冷静、有序操作,从而防止危机扩大,最大限度地保障患者生命安全。因此,CPB 意外处理培训尤为重要。

生理驱动型模拟培训是一种基于生理学原理和实时数据反馈的教学方法,广泛应用于医学教育和临床培训领域。该方法以患者的生理状态为核心,通过高保真模拟和实时反馈系统再现真实患者的生理反应。在培训过程中,学员的操作(如血流调节、氧气供应调整、容量恢复等)会即时影响模拟系统中患者的“生理状态”,从而帮助学习者理解如何通过调整机器参数来优化患者的生命支持,可以提升其在实际临床操作中的应对能力^[8]。

生理驱动型模拟培训的兴起源于对传统模拟培训方法的反思。传统模拟培训多依赖静态模型或简单的程序化训练,难以反映复杂的生理变化。随着计算机技术和生理监测技术的发展,生理驱动型模拟培训逐渐得到应用。这种培训方式强调生理学原理的应用,通过动态模拟帮助学员理解和应对复杂的临床场景。

在 CPB 意外处理培训中,生理驱动型模拟培训相较于传统培训具有以下几个主要优势:①生理驱动型模拟培训能够提供即时的生理反馈。学员的每一步操作(如调整泵速、氧气浓度、水箱

温度等)都会即时反映在生理参数上。例如,错误的泵速设置可能导致模拟患者低血压或乳酸升高,而降温则可以减少模拟患者的氧耗。这种反馈机制使学员能够实时感知自己操作的影响,更好地理解 CPB 过程及意外场景中的生理变化,从而提高处理突发事件的能力。②模拟培训能够营造高度逼真的临床环境。在传统培训模式中,学员难以真实投入虚拟场景中,无法体会真实临床场景中的压力。而在生理驱动型模拟培训中,场景更加贴近临床实践。例如,在停循环更换氧合器期间,模拟患者的血压会降至个位数,随着停循环时间延长,乳酸和二氧化碳逐渐积聚。学员能够体验到类似于真实手术中的紧张和压力^[9],从而提升在高压环境下的应急反应能力。③生理驱动型模拟培训具有高度的容错性和操作性。学员可以在模拟环境中创造极端情况,进行反复试错,而不会产生严重后果。这种培训方式能够提供多种意外情境,丰富学员的应对经验。④生理驱动型模拟培训提供了更多的主动学习机会。在传统培训中,教师主导的讲座占主导地位,而在生理驱动型模拟培训中,主动学习(如动手操作)占据了绝大部分培训时间。⑤生理驱动型模拟培训能够提高学员的操作技能和团队协作能力。在 CPB 意外处理中,团队协作是成功处理意外的关键因素。通过模拟培训,学员不仅能够提高个人操作技能,还能在培训中学习如何与团队其他成员有效沟通与协作,这对于处理复杂的 CPB 意外事件至关重要。

尽管生理驱动型模拟培训具有诸多优势,但其在 CPB 意外处理培训中的应用也面临一些挑战。首先,模拟设备和技术的高成本可能限制其在培训中的广泛应用。生理驱动型模拟培训需要复杂的硬件和软件支持,以提供逼真的生理反馈和高质量的模拟环境,这些设备的高昂成本可能给资源有限的医疗机构带来经济压力。其次,培训效果的评估存在一定难度。如何量化评估生理驱动型模拟培训的效果仍是一个需要进一步研究的问题。目前缺乏统一的评估标准,难以全面衡量学员在模拟培训中的表现与实际临床表现之间的相关性。评估标准的缺乏可能会影响培训的推广和应用。此外,培训师资的短缺也是一个不容忽视的问题。生理驱动型模拟培训要求培训师不仅具备扎实的理论基础和丰富的临床经验,还需熟练掌握模拟设备的操作与维护。这种复合型人才短缺可能会制约生理驱动型模拟培训的普及。

生理驱动型模拟培训为 CPB 意外处理培训提供了一种有效的手段,显著提升了学员的应急处理能力和团队协作能力。随着相关研究的深入和技术的不断进步,生理驱动型模拟培训在 CPB 意外处理培训中的应用前景将更加广阔。

参考文献:

- [1] Kunst G, Milojevic M, Boer C, *et al.* 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(6): 713-757. DOI: 10.1016/j.bja.2019.09.012.
 - [2] Searles BE, Riley JB, Darling EM, *et al.* Simulated cardiopulmonary bypass: a high fidelity model for developing and accessing clinical perfusion skills[J]. *Adv Simul (Lond)*, 2024, 9(1): 1. DOI: 10.1186/s41077-023-00269-w.
 - [3] 高国栋, 赵举, 胡强, 等. 医学模拟培训在体外循环临床教学中的应用[J]. *中国体外循环杂志*, 2018, 16(3): 136-138+145. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.03.03.
 - [4] Dias RD, Riley W, Shann K, *et al.* A tool to assess nontechnical skills of perfusionists in the cardiac operating room[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 165(4): 1462-1469. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.06.052.
 - [5] 喻翔, 杜磊. 心脏直视手术的体外循环意外事件探讨[J]. *中国体外循环杂志*, 2018, 16(3): 170-172, 192. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.03.11.
 - [6] 周荣华, 刘斌. 华西医院体外循环不良事件报告的分析[J]. *中国体外循环杂志*, 2014(4): 198-200, 209. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.04.02.
 - [7] 程捷, 陆丽娟, 何细飞. 体外膜氧合辅助治疗并发症及护理的研究进展[J]. *中国体外循环杂志*, 2024, 22(2): 165-168. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.02.17.
 - [8] Gierig S, Merkle F, Pawelke C, *et al.* Simulation in perfusion: evaluating the efficacy of a specific training with eye-tracking[J]. *Perfusion*, 2020, 35(8): 717-723. DOI: 10.1177/0267659120918779.
 - [9] Barbadoro P, Brunzini A, Dolcini J, *et al.* Stress responses in high-fidelity simulation and standard simulation training among medical students[J]. *BMC Med Educ*, 2023, 23(1): 116. DOI: 10.1186/s12909-023-04101-x.
- (收稿日期: 2024-12-18)
-
- (上接 250 页)
- [8] Schober P, Mascha EJ, Vetter TR. Statistics from A (Agreement) to Z (z Score): a guide to interpreting common measures of association, agreement, diagnostic accuracy, effect size, heterogeneity, and reliability in medical research[J]. *Anesth Analg*, 2021, 133(6): 1633-1641. DOI: 10.1213/ane.0000000000005773.
 - [9] Cain MT, Joyce DL, Szabo A, *et al.* Reduced morbidity and mortality associated with minimally-invasive single vessel coronary artery bypass compared with conventional sternotomy[J]. *Ann Surg*, 2023, 277(5): e1176-e1183. DOI: 10.1097/sla.0000000000005511.
 - [10] Squicciarino E, Margari V, Paparella D. Bilateral mini-thoracotomy for combined minimally invasive direct coronary artery bypass and mitral valve repair[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2022, 62(2): e2306. DOI: 10.1093/ejcts/ezac306.
 - [11] Guo M, Toubar O, Issa H, *et al.* Long-term survival, cardiovascular, and functional outcomes after minimally invasive coronary artery bypass grafting in 566 patients[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 168(4): 1080-1088(e1082). DOI: 10.1016/j.jtcvs.2023.07.047.
 - [12] Davierwala PM, Verevkin A, Bergien L, *et al.* Twenty-year outcomes of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery: The Leipzig experience[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 165(1): 115-127(e114). DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.12.149.
 - [13] Ruel M, Shariff MA, Lapierre H, *et al.* Results of the minimally invasive coronary artery bypass grafting angiographic patency study[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(1): 203-208. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.016.
 - [14] McGinn Jr JT, Usman S, Lapierre H, *et al.* Minimally invasive coronary artery bypass grafting dual-center experience in 450 consecutive patients[J]. *Circulation*, 2009, 120(11): S78-S84. DOI: 10.1161/circulationaha.108.840041.
 - [15] 许志锋, 万峰, 凌云鹏. 小切口直视下冠状动脉旁路移植术治疗冠心病多支病变回顾与进展[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(4): 414-416. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.04.027.
 - [16] Guo MH, Vo TX, Horsthuus K, *et al.* Durability of minimally invasive coronary artery bypass grafting[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(13): 1390-1391. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.040.
 - [17] Davierwala PM, Verevkin A, Sgouropoulou S, *et al.* Minimally invasive coronary bypass surgery with bilateral internal thoracic arteries: early outcomes and angiographic patency[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 162(4): 1109-1119(e1104). DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.12.136.
 - [18] Teman NR, Hawkins RB, Charles EJ, *et al.* Minimally invasive vs open coronary surgery: a multi-institutional analysis of cost and outcomes[J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 111(5): 1478-1484. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.06.136.
 - [19] Xu YB, Li Y, Bao WG, *et al.* MIDCAB versus off-pump CABG: comparative study[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2020, 61(2): 120-124. DOI: 10.1016/j.hjc.2018.12.004.
 - [20] Gaudino M, Franco AD, Alexander JH, *et al.* Sex differences in outcomes after coronary artery bypass grafting: a pooled analysis of individual patient data[J]. *Eur Heart J*, 2021, 43(1): 18-28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab504.
 - [21] Gaudino M, Chadow D, Rahouma M, *et al.* Operative outcomes of women undergoing coronary artery bypass surgery in the US, 2011 to 2020[J]. *JAMA Surg*, 2023, 158(5): 494-502. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.8156.
 - [22] Lamy A, Devereaux P, Prabhakaran D, *et al.* Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(16): 1489-1497. DOI: 10.1056/NEJMoa1200388.
 - [23] Mack MJ, Brown P, Houser F, *et al.* On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in a matched sample of women: a comparison of outcomes[J]. *Circulation*, 2004, 110(11Suppl): II1-II6. DOI: 10.1161/01.Cir.0000138198.62961.41.
 - [24] Sørensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(6): 1069-1079. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824f632d.
- (收稿日期: 2025-03-21)

• 病例报告 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.03.12

双膜式氧合器并联用于重度肥胖患者 1例体外循环的管理体会

Management experience of double membrane oxygenator in parallel for severe obesity patient with cardiopulmonary bypass: a cases report

李雪艳, 关英超, 林乐文

[关键词]: 重度肥胖; 体外循环; 心肺转流; 膜式氧合器; 并联

[Key words]: Severe obesity; Extracorporeal circulation; Cardiopulmonary bypass; Membrane oxygenator; Parallel connection

1 临床资料与方法

本研究已获得威海市立医院医学伦理委员会批准(20240801)。患者男, 21岁, 因查体发现主动脉根部瘤样扩张9月余入院。查体身高196 cm, 体重180 kg, 体表面积3.35 m², 身体质量指数46.8 kg/m²。心电图: 窦性心律, ST改变。超声心动图显示: 左房内径39 mm、左室舒张末内径53 mm, 收缩末内径35 mm, 主动脉窦部瘤样扩张, 内径58 mm, 主动脉根部扩张, 内径44 mm。因“主动脉根部瘤”在低温体外循环下行Bentall术。

患者全身麻醉成功后, 胸骨正中切口。肝素化后活化凝血时间>480 s (ACT Plus, Medtronic, 美国), 分别经升主动脉插入动脉供血管(Fr 24, 山东威高拓威医疗器械有限公司), 经右房插入二级静脉引流管(Fr 34/46, 山东威高拓威医疗器械有限公司), 建立体外循环。手术过程顺利, 术毕转运至心外监护室。

体外循环使用STOCKERT S5型人工心肺机(德国索林公司), 双膜式氧合器并联模式(WEGO 7000型, 山东威高新生医疗器械有限公司)。血液循环管道连接: 取3/8英寸“Y”形接头, 单端通过管道连接泵管出口, 双端通过管道分别与并联膜式氧合器进气口连接, 另一3/8英寸“Y”形接头双端通过管道分别与并联膜式氧合器出血口连接, 单端通过管道与40 μm动脉微栓过滤器入口连接。气体管道连接: 取1/4

英寸“Y”形接头, 单端通过管路与空氧混合仪连接, 双端通过管路分别与并联膜式氧合器进气口连接。水循环管道连接: 并联膜式氧合器分别连接STOCKERT S5型(德国索林公司)变温水箱的两套水循环系统, 使用时调成同一温度, 详见图1。预充复方氯化钠林格氏液2 000 ml、血浆400 ml, 5 000 IU肝素, 甲泼尼龙1 000 mg,

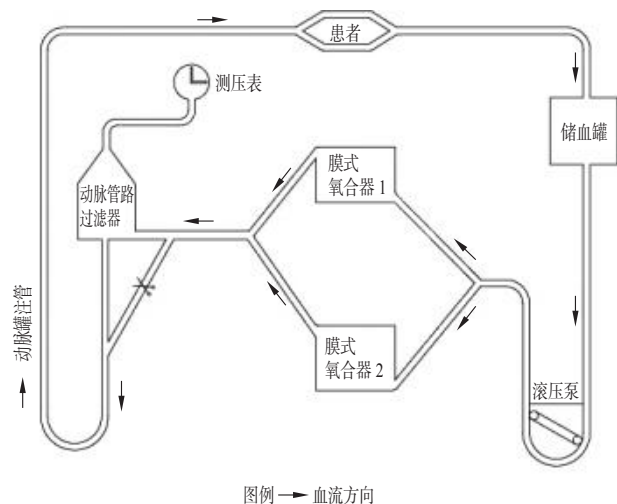


图1 双膜式氧合器并联安装示意图

注: 血液循环管道连接: 3/8英寸“Y”形接头, 单端通过管道连接泵管出口, 双端通过管道分别与并联膜肺进气口连接, 另一3/8英寸“Y”形接头双端通过管道与并联膜肺出血口连接, 单端通过管道与动脉微栓过滤器入口连接; 气体管道连接: 1/4英寸“Y”形接头, 单端通过管路与空氧混合仪连接, 双端通过管路分别与并联膜肺进气口连接。水循环管道连接: 并联膜肺分别连接STOCKERT S5型(德国索林公司, 2021年生产)变温水箱的两套水循环系统, 使用时调成同一温度

基金项目: 山东省自然科学基金青年面上专项类别 (ZR2024QH295)

作者单位: 264200 威海, 山东大学附属威海市立医院麻醉科

通信作者: 李雪艳, Email: lxy20021970@sina.com

体外循环中采用中低温 30~31℃, 轻度血液稀释 (红细胞压积>0.3)。全流量体外循环后降温, 并通过动脉管路微栓过滤器排气三通 (山东威高新生医疗器械有限公司) 预存自体血 1 000 ml, 同时参照储血器液面添加羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液、乳酸钠林格氏液, 5 min 后阻断升主动脉, 经左、右冠状动脉开口直视顺行灌注冷氧合血停搏液 (血液: 晶体液=4:1) 进行心肌保护, 首次灌注全钾停搏液 (晶体液配方: 10% 氯化钾 37.5 ml+10% 葡萄糖酸 2.5 ml+25% 硫酸镁 4 ml+0.9% 氯化钠 500 ml) 左冠 1 500 ml, 右冠 900 ml, 40 min 后, 第二次经主动脉根部灌注半钾停搏液 (晶体液配方: 10% 氯化钾 20 ml, 余同全钾停搏液) 900 ml。转流中流量 1.8~2.2 L/(m²·min), 维持平均动脉压 50~70 mmHg, 静脉氧饱和度 (SvO₂) 70%~80%, 体外循环 75 min 开始复温, 进行超滤 (山东威高拓威医疗器械有限公司 1000 型), 同时将预存自体血回输, 复温 12 min 后开放升主动脉, 心脏自动复跳, 未进行电除颤及起搏导线植入, 心内操作完成后, 后并行辅助循环 18 min, 复温至鼻咽温 37.0℃, 肛温 36.5℃, 平均动脉压 78 mmHg, 中心静脉压 8 mmHg, SvO₂ 75%, 血气、电解质无明显异常, 心律、心率符合停机标准, 降低流量至停机。在最高流量期间, 监测动脉管路中的压力未超过 250 mmHg。体外循环时间 104 min, 升主动脉阻断时间 82 min, 转中补充羟乙基淀粉 130/0.4 注射液 500 ml, 复方乳酸钠林格氏液 500 ml, 滤液 1 200 ml, 尿量 450 ml, 机器余血回收 890 ml。体外循环期间血气监测提示二

氧化碳分压 (PaCO₂) 及氧分压均大致正常, 未出现低氧和高碳酸血症, 酸碱平衡、电解质亦大致正常, 静脉回流和患者降温/复温过程顺利。

2 结果

患者术后 14 h 成功拔出气管插管, 拔管后生命体征平稳, 血气均大致正常, 酸碱平衡、电解质无异常。术后 72 h 转回病房, 术后 8 d 复查血气、酸碱平衡、电解质均大致正常。术后彩超及胸部螺旋 CT 提示: Bentall 术后, 人工机械瓣功能良好, 胸腔少量积液。患者于术后 21 d 因胸部手术切口脂肪液化行局部清创缝合术, 于术后 45 d 出院, 总住院时间 48 d。随访患者 6 个月, 无不适。

3 讨论

体外循环期间良好的血气管理与膜式氧合器的物理性能紧密相关。膜式氧合器设计中几个基本考虑因素: 体外循环期间能够提供最佳的气体交换、最大限度地减少血液成分破坏、尽可能少的预充量、最大程度减少由于与外来表面接触而导致的生物活化^[1]。对重度肥胖患者进行体外循环管理需要考虑氧合器是否能够保证患者足够的氧供, 氧合器所承受的跨膜压差, 以及在如此高灌注流量下氧合器、热交换器的输出是否满足需求^[2]。膜式氧合器具有固定的氧气转移速率, 因此在额定血流量下, 气体传输速率主要由氧合器性能决定。目前氧合器的性能允许约 350~450 ml/min 的氧气输送, 体外循环期间的极度肥胖患者, 氧债可能在任何时间段出现, 尤其是在体外循环开始、降温早期、深低温循环停止后、复温期间, 完全常温体外循环也可能出现^[3]。极度肥胖患者心肺转流期间当流量>6 L/min 时, 动脉插管尺寸、静脉回流、动脉管路压力和热交换器输出对体外循环管理尤为重要。本例患者身高 196 cm, 体重 180 kg, 体表面积 3.35 m², 身体质量指数 46.8 kg/m², 属于重度肥胖。威高单一膜式氧合器最大额定血流量 7 L/min, 转中流量 1.8~2.2 L/(m²·min) 时, 即 6.03~7.37 L/min, 接近并超过了单一膜式氧合器最大流量。对于此种情况下如何满足患者的氧合需求, 目前尚缺乏相关指南及专家共识。Miyazato A 等报道^[4], 并联使用两个膜式氧合器的静脉-静脉体外膜氧合 (veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, V-V ECMO), 治疗一名 27 岁、身体质量指数 60 kg/m²、体表面积 2.8 m²、因新型冠状病毒肺炎导致严重呼吸衰竭的严重肥胖患



图2 双膜式氧合器并联安装实图

注: 左图为并联氧气管入口管道连接; 右图为并联氧合器出入口管道连接

者,取得很好的临床疗效,表明两个膜式氧合器并联使用可能对需要 V-V ECMO 治疗的严重肥胖患者有益。Hurtado S 等^[5]报道并联使用两个膜式氧合器的 V-V ECMO,为 3 例继发于非典型病毒感染后严重呼吸窘迫综合征和顽固性低氧血症患者提供很好的呼吸支持。Leloup G 等^[6]报道一名体重 98 kg、身高 188 cm、体表面积 2.77 m² 的 27 岁男子,因外伤导致急性呼吸窘迫综合征,并联使用两个膜式氧合器的 V-V ECMO 治疗改善氧合,降低 PaCO₂。Gygax E 等^[7]报道使用两个膜式氧合器并联为一名 34 岁 190 kg 肥胖患者构建胸腹主动脉修复术的心肺转流回路,解决了预测灌注和氧合的潜在困难,在体外循环全程提供充足的氧气供应,并加快了预估的复温时间。灌注采用 alpha-stat 方案,灌注指数降低至 1.8 L/(m²·min)[而不是根据常规的 2.4 L/(m²·min)],在整个手术过程中,可以维持 6 L/min 的流量,最低静脉血氧饱和度为 62%,在整个灌注期间电解质保持正常。两个膜式氧合器并联使用的情况下,氧合膜上 80~100 mmHg 的预期压力梯度可降低至 45~55 mmHg,复温到 35℃所需的时间为 42 min。Melro LMG 等^[3]研究发现:并联或串联氧合器组合均可适度降低 PaCO₂,改善氧合,并联组合对二氧化碳去除的影响更显著。跨膜氧传递主要取决于灌注流量,二氧化碳清除主要取决于气流量。两个氧合器并联组合,血流由两个氧合器共享,因此氧合器阻力降低。两个氧合器串联组合可导致更高的血流阻力,可能导致相同转速下总血流量较低,或导致提供相同血流量的前置氧合器压力较高,增加了溶血的风险。且血流量和阻力之间呈非线性关系,在较低和较高的流量下阻力较高,在中等血流下阻力较低,呈“U”形曲线变化。据此,在本例患者体外循环管理中,尝试将两个膜式氧合器并联于体外循环管路,使氧合膜面积、变温膜面积由单一膜式氧合器 1.8 m²、0.4 m² 增加到 3.6 m²、0.8 m²,增加血液氧合能力,为患者提供充分的氧合,缩短变温时间。在该例患者的临床实践中,发现膜式氧合器并联组合不增加循环管路压力,具有较好的安全性;连接简单,具有较好的临床可操作性。术中血气监测提示患者氧合、二氧化碳去除、电解质、酸碱平衡均满意,变温时间无明显延长,提示此方

法具有较好的临床实践效果。

体外循环中膜式氧合器并联组合使用,仅限于重度肥胖患者,目前尚缺乏较多文献资料和临床研究支持,且有限的文献多属于呼吸功能支持方面。由于病例罕见,相关研究数据不足,本文无法论证根据体表面积计算流量超过单一膜肺额定最大流量时,膜式氧合器并联组合相较单一膜式氧合器上限内使用在改善患者术中氧合、通气、减少术后并发症的发生及改善患者短期和远期预后有无优势;并联组合是否对患者术中炎症因子、氧化应激、溶血、栓塞等危险因素产生影响也有待进一步探究。如果条件允许,使用 8 L 流量膜肺(如索林 INSPIER 8 F)是否也能达到很好的氧合效果,并可减少预充量、减少异源接触面积,从而减少炎症激活,对患者预后更好,都有待于后期类似病例临床实践评价。

参考文献:

- [1] Berdajs DA, de Stefano E, Delay D, *et al.* The new advanced membrane gas exchanger[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011, 13(6): 591-596. DOI: 10.1510/icvts.2011.276873.
- [2] Lonský V, Mand'ák J, Kubíček J, *et al.* Use of two parallel oxygenators in a very large patient (2.76 m²) for an acute “A” dissecting aortic aneurysm repair[J]. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2005, 48(2): 95-98.
- [3] Melro LMG, Santos YAPD, Cardozo Júnior LCM, *et al.* Exploring the association of two oxygenators in parallel or in series during respiratory support using extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2022, 34(4): 402-409. DOI: 10.5935/0103-507X.20220299-pt.
- [4] Miyazato A, Kondo Y, Seki K, *et al.* Use of two parallel oxygenators during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in a patient with severe obesity and COVID-19 pneumonia[J]. *Perfusion*, 2023, 38(8): 1738-1741. DOI: 10.1177/02676591221115264.
- [5] Hurtado S, Sepulveda V, Godoy C, *et al.* Parallel oxygenators in the same circuit for refractory hypoxemia on veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. A 3-patient series[J]. *Perfusion*, 2024, 39(8): 1715-1721. DOI: 10.1177/02676591231220315.
- [6] Leloup G, Rozé H, Calderon J, *et al.* Use of two oxygenators during extracorporeal membrane oxygenator for a patient with acute respiratory distress syndrome, high-pressure ventilation, hypercapnia, and traumatic brain injury[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(6): 1014-1015. DOI: 10.1093/bja/aer365.
- [7] Gygax E, Schüpbach P, Carrel TP. Thoracoabdominal aortic repair in a 190-kg patient: optimized perfusion with two oxygenators[J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71(1): 347-349. DOI: 10.1016/s0003-4975(00)02157-3.

(收稿日期: 2025-03-10)

• 基础研究 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.03.13

富集miR-29b的外泌体在心肌梗死后抑制心室重构的影响

郑伟, 王小明, 韩志伟, 邹龙, 范晨亮, 孙宏达, 员建平

[摘要]: 目的 探讨富集 miR-29b 的外泌体在心肌梗死 (MI) 后抑制心室重构的影响。方法 通过体外转染技术制备富集 miR-29b 的外泌体, 并通过尾静脉注射将其递送至心肌梗死的小鼠。实验分为四组: 正常对照组、MI 模型组、外泌体治疗组和富集 miR-29b 的外泌体治疗组。采用超声心动图、组织病理学染色及免疫印迹法等手段评估心功能、心室重构程度及相关分子的变化。结果 与 MI 模型组相比, 富集 miR-29b 的外泌体治疗组显著改善了心肌梗死后的心功能, 具体表现为左心室射血分数和左心室缩短分数显著提高。同时, 心肌纤维化及胶原沉积显著减少。miR-29b 在心肌组织中的表达显著上调, 胶原蛋白 I 和胶原蛋白 III 的表达显著下调。结论 小鼠尾静脉注射富集 miR-29b 的外泌体, 通过调控心肌纤维化, 显著抑制心肌梗死后的心室重构。本研究为利用富集特定 miRNA 的外泌体治疗心血管疾病提供了新的视角和潜在的治疗策略。

[关键词]: 急性心肌梗死; 外泌体; miR-29b; 心室重构; 心肌纤维化

Research on the role and mechanism of miR-29b-enriched exosomes in inhibiting post-myocardial infarction ventricular remodeling

Zheng Wei, Wang Xiaoming, Han Zhiwei, Zou Long, Fan Chenliang, Sun Hongda, Yuan Jianping

Department of Cardiology, Baotou Central Hospital, Inner Monggol Autonomous Region Baotou 014000, China

Corresponding author: Yuan Jianping, Email: 53786031@qq.com

[Abstract]: Objective To investigate the role and underlying mechanisms of exosomes (EXOs) enriched with miR-29b in inhibiting post-myocardial infarction (MI) ventricular remodeling. **Methods** miR-29b-enriched EXOs were engineered via in vitro transfection and administered to MI-induced mice through tail vein injection. The experiment was divided into four groups: normal control, MI model, EXO-treated, and miR-29b-enriched EXO-treated. Cardiac function, ventricular remodeling, and related molecular mechanisms were assessed using echocardiography, histopathological staining, and Western blot analysis. **Results** Compared to the MI model group, miR-29b-enriched EXO treatment significant improved post-MI cardiac function, in the miR-29b-enriched EXO group. miR-29b overexpression in cardiac tissue correlated with downregulated collagen I and collagen III expression. **Conclusion** Tail vein injection of miR-29b-enriched EXOs effectively suppresses ventricular remodeling post-MI by targeting myocardial fibrosis. This study highlights the potential of miRNA-engineered exosomes as a novel therapeutic strategy for cardiovascular diseases.

[Key words]: Acute myocardial infarction; Exosome; miR-29b; Ventricular remodeling; Myocardial fibrosis

心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 是全球范围内导致心力衰竭和死亡的主要原因之一。MI 后心室重构是心脏病恶化的关键路径, 表现为心肌细胞凋亡、纤维化和心室形态及功能的异常改变^[1]。尽管当前的治疗方法在一定程度上改善了

MI 患者的预后, 但心室重构的有效预防和治疗仍面临巨大挑战^[2]。微小核糖核酸 (micro ribonucleic acid, miRNA) 是一类非编码小 RNA, 能够调控基因表达并在多种生物过程中发挥重要作用^[3-5]。研究表明, miRNA 在心血管疾病中具有显著的调

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金资助项目 (2022LHMS08014); 内蒙古医科大学联合项目 (YKD2021LH093); 内蒙古自治区 2022 年卫生健康科技计划项目 (202201508)

作者单位: 014000 包头, 包头市中心医院心内科 (郑伟), 心血管外科 (王小明、韩志伟、邹龙、员建平); 150050 哈尔滨, 哈尔滨精神专科白鱼泡医院第 11 病区 (范晨亮、孙宏达)

通信作者: 员建平, Email: 53786031@qq.com

控功能,其中 miR-29b 因其在心肌纤维化中的抑制作用而备受关注^[6]。然而,单独应用 miRNA 在体内的稳定性和有效性有限,如何有效递送特定 miRNA 至心肌组织成为研究的热点。外泌体是细胞分泌的小膜泡,富含蛋白质、脂质和核酸,能够作为细胞间通信的载体^[7]。外泌体不仅具有良好的生物相容性和低免疫原性,还能在体内稳定存在,成为递送治疗性 miRNA 的理想载体^[8]。近年来,富集特定 miRNA 的外泌体在心血管疾病治疗中的潜力逐渐被认可^[9],但其具体机制仍需进一步探讨。本研究旨在制备富集 miR-29b 的外泌体,并评估其在 MI 后抑制心室重构的作用及其潜在机制,揭示 miR-29b 在心肌纤维化调控中的影响,为 MI 后心室重构的防治提供新的理论基础和治疗策略。

1 材料与方法

1.1 动物与材料 本研究已获得北京隆安实验动物养殖中心动物实验伦理审查批准(BJLongan-L-L-0142)。成年雄性 C57BL/6 小鼠(8~10 周龄,20~25 g)40 只,由北京斯倍福实验动物中心提供,使用许可证编号 No.110324241107468776。所有小鼠在温度(22±2)℃、湿度(55±5)%和 12 h 光暗周期控制的环境中饲养,自由摄食和饮水。小鼠骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cell, BMSC)购于上海博尔森生物科技有限公司。基本培养基(minimum essential medium, MEM)、特级胎牛血清(foetal Bovine serum, FBS)、胰酶购于美国 Gibco 公司。胶原蛋白 I、胶原蛋白 III 和 3-磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体购于英国 abcam 公司。miR-29b 模拟物、逆转录试剂盒、实时荧光聚合酶链式反应(real-time fluorescent polymerase chain reaction, RT-qPCR)试剂盒购于广州瑞博生物有限公司。提取试剂盒(Trizol)、核糖核酸酶 A(RNase A)、RNase A 抑制剂、放射免疫沉淀测定(radioimmunoprecipitation assay, RIPA)蛋白裂解液、二辛可酸(BCA)蛋白定量试剂盒、辣根过氧化物酶标记羊抗大鼠二抗和电化学发光(electrochemical luminescence, ECL)超敏发光液购于北京阳光英锐生物科技公司。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 根据实验要求选取 40 只 C57BL/6 小鼠进行随机数字表法分组,共分为四组,每组 10 只。正常对照组(NC 组):不进

行任何处理。MI 模型组(MI 组):通过结扎冠状动脉前降支建立 MI 模型。外泌体治疗组(外泌体组):MI 30 min 后通过尾静脉注射外泌体(5 mg/100 g)。富集 miR-29b 的外泌体治疗组(外泌体 miR-29b 组):MI 30 min 后通过尾静脉注射富集 miR-29b 的外泌体(5 mg/100 g)。

1.2.2 小鼠 MI 模型建立 根据高尔合法建立小鼠 MI 模型^[10]。小鼠在 1.5%~2% 异氟烷麻醉下,在胸骨左侧第 3 或第 4 肋间打开胸腔,暴露心脏,使用无菌的 7-0 丝线对冠状动脉前降支进行结扎,随后迅速关闭胸腔,并缝合胸肌和皮肤层,确保没有明显的气胸迹象,在小鼠术后 24 h 进行心脏超声检查,评估左室功能和 MI 区域的运动情况。成功的 MI 模型通常表现为左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)的显著降低和局部心肌的运动异常。同时采集血样,测定血清肌钙蛋白水平。肌钙蛋白是心肌损伤的敏感指标,成功的 MI 模型应表现出显著升高的肌钙蛋白水平。

1.2.3 干细胞培养与外泌体提取 将骨髓基质细胞复苏后接种至 MEM 完全培养基中。其培养条件为含 10% FBS 和 1% 青霉素-链霉素的 MEM。细胞在 37℃ 和 5%CO₂ 环境中培养。细胞达到 70%~80% 融合时,收集细胞培养上清液。采用差速离心法提取外泌体:先以 300 g 离心 10 min 去除细胞碎片,再以 2 000 g 离心 20 min 去除大细胞器,最后以 100 000 g 超速离心 90 min 沉淀外泌体。沉淀用磷酸缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)重悬,再次离心以纯化外泌体。外泌体通过透射电子显微镜和蛋白质印记法(Western blot, WB)(CD63 和 TSG101)进行鉴定。

1.2.4 富集 miR-29b 的外泌体制备 将重悬的外泌体在电穿孔缓冲液中稀释至终浓度 1 μg/μl,添加 500 pmol 的 miR-29 模拟物,并使用 LONZA Nucleofector 4D 系统(Lonza, 德国)进行电穿孔。电穿孔后,立即用核糖核酸酶(RNase A)处理混合物 30 min,以降解自由漂浮的 miRNA 模拟物。随后,通过添加 2 μl RNase 抑制剂失活 RNase A,并通过超速离心重新分离外泌体。最终沉淀物悬浮于 PBS 中,并储存在 -80℃。通过应用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)检测外泌体中 miR-29b 的表达水平。

1.2.5 心功能评估 使用 Vevo2100 (VisualSonics, 加拿大)经胸超声心动图系统进行超声心动图检

查以评估心脏功能。用异氟烷麻醉小鼠，直到心率稳定在 400~500 次/min。然后在 MI 后第 28 d 检查各组小鼠心功能。并分析 LVEF 和左心室缩短分数 (left ventricular shortening fraction, LVFS) 的值,由一位对治疗分配不知情的研究人员进行。

1.2.6 病理学检测 在造模后第 28 d 处死小鼠,取出心脏并用 PBS 清洗。随后,用 4% 多聚甲醛固定心脏,进行石蜡包埋并切片。按照标准程序对组织切片进行马松染色 (Solarbio, 中国),然后用扫描仪对染色的切片进行成像。使用 Image J 软件计算 MI 边界,并测量每个切片上梗死区域内的活组织和疤痕面积。

1.2.7 RT-qPCR 检测 通过 RT-qPCR 法检测外泌体中 miR-29b 的电转水平和在心肌内注射不同外泌体后心肌组织中 miR-29b 的表达水平。首先,用 Trizol 试剂从细胞或心肌组织中分离总 RNA,并使用 NanoDrop 2000 分光光度计 (Thermo Scientific, 美国) 检测总 RNA 的浓度及纯度。严格按照逆转录试剂盒说明书操作,将 miRNA 逆转录生成 cDNA,并以 cDNA 作为模板,在 RT-qPCR 检测仪上进行扩增反应。以 U6 (上游 5' -3' GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT; 下游 5' -3' CGCTTCACGAATTTGCGTGTCA) 小核 RNA 作为内参,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-29b (上游 5' -3' CTGCTAGCACCATTTGAAA; 下游 5' -3' GTGCAGGGTCCGAGGT) 的相对表达水平。

1.2.8 WB 检测 将各组小鼠心脏收集后,用组织裂解液提取蛋白质,吹匀后取 20 μ l 样品,使用蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白含量并配平,然后按 4:1 的比例加入 5 $\times$ 上样缓冲液,在 100 $^{\circ}$ C

金属浴中加热 5 min。取各组样品 20 μ g,采用 4%~15% 浓度的变性蛋白预制胶 (Bio-Rad 垂直电泳仪) 进行 90 min 分离,然后采用半干转膜法转膜 70 min。使用 5% 牛血清蛋白封闭液在 37 $^{\circ}$ C 封闭 2 h,并加入一抗,溶酶体颗粒蛋白 (CD63)、肿瘤特异性蛋白 (TSG101)、胶原蛋白-I 和胶原蛋白-III 稀释比例为 1:2 000,内参选用 GAPDH,稀释比例为 1:5 000。4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,Western 洗涤缓冲液洗涤 3 次,每次 15 min,偶联辣根过氧化物酶羊抗兔 IgG (1:10 000) 室温孵育 2 h。通过 Bio-Rad 成像系统检测蛋白条带,随后使用 Image J 软件进行定量分析。

1.3 数据统计 所有数据采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示,使用 SPSS 22 进行统计分析。组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BMSC- 外泌体与外泌体-miR-29b 鉴定 在透射电子显微镜检测中,外泌体经过电转处理后显示出与未处理的外泌体相同的典型双层膜结构 (见图 1A)。在标志蛋白检测中,经电转后的外泌体中检测到的 CD63 和 TSG101 与未处理的外泌体一致,确认其外泌体身份未因电转处理而改变 (见图 1B)。同时 RT-qPCR 检测结果显示,外泌体中 miR-29b 的基础表达量较低。然而,经过电转染技术处理后的外泌体-miR-29b 中 miR-29b 的表达水平显著提高 ($P < 0.01$),显示出电转染技术在 miR-29b 富集过程中的有效性 (见图 1C)。

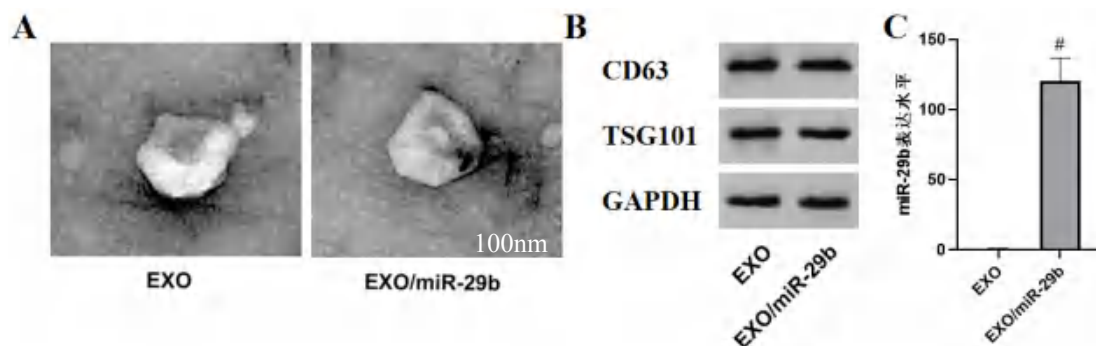


图1 对外泌体与外泌体-miR-29b 进行验证 (图 1A $\times 40\ 000$)

注: A: 未处理的外泌体显示典型的双层膜结构,电转处理后的外泌体结构几乎无变化; B: 未处理的外泌体和电转处理后的外泌体中都检测到标志蛋白 CD63 和 TSG101; C: 外泌体中 miR-29b 表达很低,电转染后的外泌体-miR-29b 中显著提高 (# 与外泌体组相比 $P < 0.01$); EXO: 外泌体; CD63: 溶酶体颗粒蛋白; TSG: 肿瘤特异性糖蛋白; GAPDH: 磷酸甘油醛脱氢酶

2.2 心功能评估 小鼠 MI 模型建立后第 28 天检查各组小鼠心功能, 通过超声心动图检测发现: MI 组的 LVEF 显著降低 ($P<0.01$), 但是, 与 MI 组相比较, 外泌体组和外泌体-miR-29b 组的 LVEF 显著提高 ($P<0.01$) (见图 2A)。同时还观察到外泌体-miR-29b 的效果要略优于单纯外泌体注射。同样, LVFS 也表现出了类似的变化趋势 (见图 2B)。

2.3 病理学检测 通过马松染色检测分析 MI 组的心肌纤维化面积显著增加 ($P<0.01$), 且心肌组织中大量蓝色胶原纤维沉积, 表明纤维化严重 (见图 3A)。同时, MI 组心肌细胞排列紊乱, 间质纤维化显著。相比之下, 外泌体组和外泌体/miR-29b 组的心肌纤维化面积显著减少 ($P<0.01$), 胶原纤维沉积明显减少, 纤维化程度大幅降低, 心肌细胞排列较为整齐, 间质纤维化显著改善 (见图 3A)。通过图像分析软件对 Masson 染色切片进行定量分析, 结果显示 MI 组的纤维化面积比例显著高于正常对照组 ($P<0.01$), 而外泌体/

miR-29b 组的纤维化面积比例显著低于外泌体组和 MI 组 ($P<0.01$) (见图 3B)。

2.4 WB 检测 检测结果显示, MI 组心肌组织中胶原蛋白-I 和胶原蛋白-III 的表达水平相对 NC 组显著升高 ($P<0.01$), 提示 MI 后心肌纤维化的发生。相比之下, 外泌体/miR-29b 组心肌组织中胶原蛋白-I 和胶原蛋白-III 的表达水平显著降低 ($P<0.01$), 表明外泌体/miR-29b 能够有效抑制心肌纤维化。相比之下, 外泌体组表现出一定程度的胶原蛋白-I 和胶原蛋白-III 蛋白表达下降, 但降幅不及外泌体/miR-29b 组 ($P<0.05$), 显示出外泌体-miR-29b 在抑制心肌纤维化中的更强效应 (见图 4)。

3 讨论

MI 是心血管系统的一大重症, 其发生是因为心肌供血不足, 致使心肌细胞死亡心肌坏死, 可能会引发心律失常、心力衰竭等严重后果, 甚至危及生命^[1]。虽然医疗技术在进步, MI 的治疗手

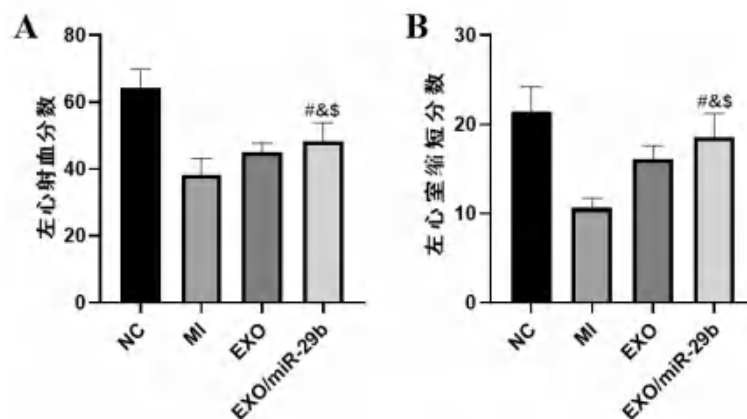


图2 超声心动图检测四组小鼠左室射血分数和左室短轴缩短分数变化

注: A: 各组小鼠左心射血分数; B: 各组小鼠左心室缩短分数。MI: 心肌梗死; EXO: 外泌体; NC: 对照; # 与正常对照组相比 $P<0.01$, & 与 MI 组相比 $P<0.01$, \$ 与 EXO 组相比 $P<0.01$



图3 马松染色检测心肌纤维化变化

注: A: 四组心肌纤维化面积和胶原纤维沉积情况 (图 3A $\times 200$); B: 四组心肌纤维化的面积比; NC: 正常对照; MI: 心肌梗死; EXO: 外泌体; # 与 NC 组相比 $P<0.01$, & 与 MI 组相比 $P<0.01$, \$ 与 EXO 组相比 $P<0.01$

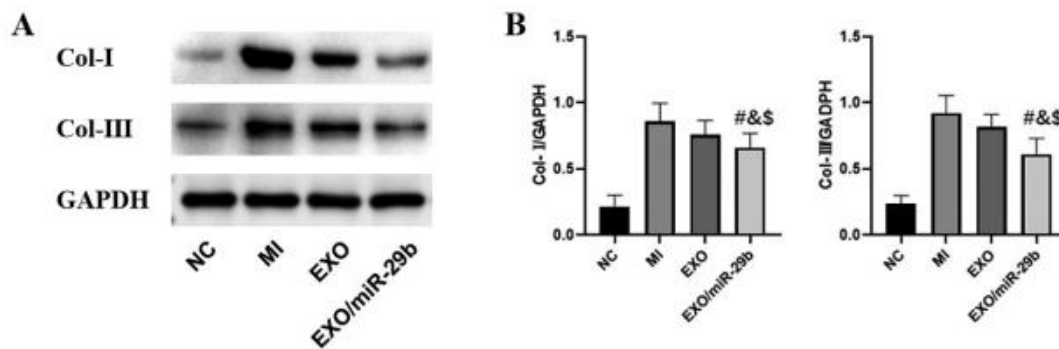


图4 免疫印记法检测不同处理组心肌组织中胶原蛋白的表达水平

注：A：四组免疫印记法的检测结果；B：免疫印记法检测的量化统计结果；Col：胶原蛋白；GAPDH：磷酸甘油醛脱氢酶；NC：正常对照；MI：心肌梗死；EXO：外泌体；#与NC组相比 $P < 0.01$ ，&与MI组相比 $P < 0.01$ ，\$与EXO组相比 $P < 0.01$

段也在升级，但患者在治疗过程中仍面临诸多挑战^[12]。外泌体是一类由细胞分泌的小型膜泡，能够携带蛋白质、脂质和核酸等生物分子，参与细胞间通信。外泌体作为miRNA的递送载体具有多项优势，包括保护miRNA免于降解、增强其稳定性、并实现精确的靶向递送^[13]。微小miRNA是一类调控基因表达的小分子RNA，参与多种生理和病理过程^[14]。miRNA通过与靶mRNA结合，导致其降解或抑制其翻译，从而调控靶基因的表达。在MI后，多个miRNA被发现参与了心肌纤维化和重构过程。

miR-29b是一种已知的抗纤维化miRNA，能够调控多种与纤维化相关的基因^[15]。影响细胞的功能和行为。本研究利用外泌体作为载体，成功地将miR-29b递送至心肌细胞。这与现有文献中的发现相一致。Zhang等人发现外泌体可以有效传递miRNA至心肌细胞，并调控纤维化相关基因的表达，从而减轻心肌纤维化^[16]。本研究结果中显示，外泌体-miR-29b显著增加了心肌组织中miR-29b的水平，并有效地抑制了纤维化相关基因（胶原蛋白-I和胶原蛋白-III）的表达。而胶原蛋白-I和胶原蛋白-III是细胞外基质的重要成分，其过度表达会导致纤维化。通过外泌体递送miR-29b，能够特异性地下调这些基因的表达，从而减少心肌纤维化。类似的研究也支持这一结论。Yuan等人的研究表明^[17]，miR-29家族成员通过靶向纤维化相关基因，显著减少了心肌纤维化。这表明外泌体是一种有效的miRNA递送工具，可以实现特定基因在病变组织中的调控。

外泌体和miR-29b在抑制心肌纤维化方面展现了协同作用。外泌体作为miRNA的载体，不

仅保护了miR-29b的稳定性，还提高了其在靶组织中的递送效率。通过外泌体介导的miR-29b递送，能够实现对纤维化相关基因的精准调控，从而显著减轻纤维化。此外，外泌体/miR-29b的效果还可能与外泌体本身携带的其他生物分子有关，这些分子可能在一定程度上协同miR-29b的抗纤维化作用^[18-20]。上述结果均表明外泌体介导的miRNA递送策略在防止心肌纤维化和改善心功能方面展现了巨大的潜力。

综上所述，本研究表明将miR-29b装载入脐带间充质干细胞来源的外泌体中，构建了外泌体/miR-29b复合物，通过双重作用机制发挥疗效。富集miR-29b的外泌体通过下调纤维化相关基因，显著抑制了MI后的心室重构，并改善了心功能。这些发现为miRNA疗法开发提供了坚实的基础，并突显了外泌体介导的递送系统在治疗心血管疾病中的潜力。进一步研究有望将这些发现转化为临床实践，并探索miRNA富集外泌体在心血管及其他纤维化疾病中的更广泛应用。

参考文献：

- [1] Shirakawa K, Endo J, Kataoka M, *et al.* IL (Interleukin)-10-STAT3-Galectin-3 Axis is essential for osteopontin-producing reparative macrophage polarization after myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2018, 138(18): 2021-2035. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035047.
- [2] Gong G, Yang XX, Li YY, *et al.* Protective effects of PI3KCG gene on acute myocardial infarction[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(2): 941-953. DOI: 10.21037/jtd.2018.01.59.
- [3] Chen S, Huang Y, Liu R, *et al.* Exosomal miR-152-5p/ARH-GAP6/ROCK axis regulates apoptosis and fibrosis in cardiomyocytes[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(4): 165. DOI: 10.3892/etm.2023.11864.

(下转 268 页)

• 基础研究 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.03.14

肠道菌群失调通过T细胞免疫和炎症加剧心梗的机制及益生菌干预效果

王亚莉, 郝少婷, 刘庆华, 李玉明, 杨向红, 夏 祎, 苑晓鹤

[摘要]: 目的 探究肠道菌群失调对心肌梗死(MI)小鼠T细胞免疫、心脏炎症和心肌胶原纤维沉积的影响。方法 构建小鼠模型,并将小鼠分为假手术组(Sham)、MI组(MI)、MI+抗生素处理(ABX)组(MI+ABX)、MI+益生菌干预组(MI+益生菌)。使用超声检测各组小鼠的心脏功能,分析各组小鼠的肠道菌群变化,酶联免疫吸附法(ELISA)检测脾脏和心脏调节性T细胞(Treg),以及小鼠心脏炎症指标白细胞介素(IL)-17、IL-23、干扰素- γ (IFN- γ)和心肌胶原纤维沉积情况。结果 与Sham组相比,各组小鼠肠道菌群门分类占比均发生了显著变化;超声心动图显示,MI和MI+ABX组小鼠心脏功能受到了不同程度的损伤,而MI+益生菌组小鼠心脏功能的损伤得到了一定程度的抑制。ELISA检测发现,Treg在MI组中增加,在MI+ABX组中降低,而益生菌处理使得Treg的降低被逆转。此外,心脏炎症指标和心肌胶原沉积在MI组和MI+ABX组中均上调表达,而在MI+益生菌组中,炎症指标和胶原沉积的增加得到了一定程度的逆转。结论 肠道菌群失调可能通过影响T细胞免疫、心脏炎症和心肌胶原纤维沉积等过程,加剧MI的病理过程。而益生菌干预则能够显著改善肠道菌群失调,恢复心脏功能,减轻炎症反应和心肌纤维化。

[关键词]: 肠道菌群; 心肌梗死; T细胞免疫; 心脏炎症; 胶原沉积; 心室重构

Mechanisms of gut microbiota dysbiosis in exacerbating myocardial infarction via T cell immunity and inflammation and the effects of probiotic intervention

Wang Yali, Hao Shaoting, Liu Qinghua, Li Yuming, Yang Xianghong, Xia Yi, Yuan Xiaohe

The 2nd Department of Cardiology, Department of Intensive Care, Handan Mingren Hospital, Hebei Handan 056000, China

Corresponding author: Hao Shaoting, Email: 417920189@qq.com

[Abstract]: Objective To investigate the effects of intestinal flora disturbance in regulating T-cell immunity, cardiac inflammation and myocardial collagen deposition in mice with myocardial infarction (MI). **Methods** A mouse model was established and the mice were divided into four groups: Sham, MI, MI+antibiotic treatment (MI+ABX) and MI+Probiotics intervention. Cardiac function was detected by ultrasound, and the changes of intestinal flora in mice in each group were analyzed. The spleen and heart Treg cells, as well as IL-17, IL-23 and IFN- γ , as well as myocardial collagen fiber deposition were detected by ELISA. **Results** Compared with Sham group, there were significant changes in the proportion of intestinal flora in all groups. Echocardiography revealed impaired cardiac function in the MI and MI+ABX groups, whereas probiotic intervention partially preserved cardiac function in the MI+Probiotics group. ELISA demonstrated elevated Treg levels in the MI group and decreased in the MI+ABX group, and restoration of Treg populations following probiotic treatment. In addition, the expression of cardiac inflammatory markers and myocardial collagen deposition was up-regulated in both the MI and MI+ABX groups, while the increase of inflammatory markers and collagen deposition was reversed to some extent in the MI+ Probiotics group. **Conclusion** The imbalance of intestinal flora may aggravate the pathological process of myocardial infarction by affecting T cell immunity, cardiac inflammation and myocardial collagen fiber deposition. Probiotic intervention can significantly improve intestinal flora imbalance, restore heart function, reduce inflammatory response and myocardial fibrosis.

[Key words]: Intestinal flora; Myocardial infarction; T-cell immunity; Heart inflammation; Collagen deposition; Ventricular remodeling

基金项目: 邯郸市科学技术研究与发展计划项目(23422083441)

作者单位: 056000 邯郸, 邯郸明仁医院心病二科(王亚莉、郝少婷、李玉明、杨向红、夏 祎、苑晓鹤), 重症医学科(刘庆华)

通信作者: 郝少婷, Email: 417920189@qq.com

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是冠状动脉急性闭塞导致心肌缺血缺氧性坏死, 主要原因是动脉硬化斑块破裂并继发血小板黏附聚集和血栓形成, 最终引起冠状动脉闭塞, 严重的冠状动脉痉挛也可导致 AMI^[1]。AMI 较常见的并发症是左心室功能障碍和心力衰竭, 其中, 心力衰竭定义为任何原因引起的初始心肌损伤, 导致心脏结构或功能的变化, 伴有心室充盈或射血能力受损的一组临床综合征^[2]。患者心脏无法维持适合机体需要的心输出量或无法维持正常的充盈压力。AMI 患者并发心力衰竭一直被认为是 AMI 患者发病率和死亡率增加的重要因素^[3]。AMI 合并心力衰竭的患者往往有不良预后, AMI 期间心力衰竭表现会大大增加急性期和慢性期的死亡风险^[4]。肠道作为抵御外来侵略的人体长城, 有着双重屏障, 一是机械屏障, 由肠道黏膜上皮细胞及细胞间紧密连接的完整性发挥主要作用; 二是免疫屏障, 主要包括肠道相关淋巴组织与巨噬细胞, 肠道中丰富的巨噬细胞通过分泌细胞因子控制肠道中促炎及抗炎反应来诱导天然免疫应答, 炎症效应使得固有层巨噬细胞对共生细菌反应减弱, 从而维持对肠道微生物的耐受性, 肠道免疫系统在共生菌的耐受性和致病菌的免疫力之间产生微妙的平衡^[5]。肠道菌群是近年来的研究热点之一, 其代谢产物氧化三甲胺与冠心病、高血压病、高脂血症和心力衰竭等心血管疾病的发生存在一定联系^[6]。以往的研究表明^[7], 肠道菌群可通过产生代谢物如短链脂肪酸、胆汁酸及氧化三甲胺等来参与机体多种疾病的病理进程, 其中就包括心力衰竭。而有些肠道细菌可诱导 CD4⁺T 细胞分化为 TH1、TH2、TH17、调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 等, 继而诱发免疫反应^[8]。基于此, 本研究探讨肠道菌群失调对 AMI 小鼠 T 细胞免疫、心脏炎症和心肌胶原纤维沉积的影响, 以期为此类患者临床诊治提供参考。本研究已获得邯郸明仁医院医学伦理委员会审查批准 (HREC-2-23-028)。

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂 ThermoMK3 酶标仪 (赛默飞世尔科技有限公司), 移液器 (德国 Eppendorf 公司), 显微镜 (德国蔡司公司), Sonix TOUCH 超声诊断系统 (加拿大超声医疗技术有限公司), DW-3000B 小动物人工呼吸机 (广州必特生物科技有限公司), 石蜡包埋机 (湖北阔海医疗科技有限公司), 石蜡切片机 (德国徕卡公司), 氨苄青

霉素、盐酸万古霉素和硫酸新霉素 (北京索莱宝科技有限公司), 白细胞介素 (interleukin, IL) -17、IL-23 和干扰素 γ (interferon, IFN) γ 试剂盒 (美国 ebioscience 公司), 小鼠 Treg 酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测试剂盒 (上海双赢生物科技有限公司), Masson 染色试剂盒 (北京索莱宝科技有限公司)。

1.2 动物饲养 新生 CS7BL/6 小鼠, 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司, 实验动物生产许可证 [SCXK (沪) 2022-0004]、实验动物使用许可证 [SYXK (沪) 2022-0012], 在独立换气笼盒系统饲养, 动物自由采食 Co 灭菌饲料 (30KGY) 和高压灭菌水, 其他饲养环境和条件严格参照 IVC 使用手册以及无特定病原动物 (SPF 级动物) 饲养标准操作规程执行。

1.3 动物分组与处理 将小鼠随机分为四组, 每组 8 只: 假手术组 (Sham)、AMI 组 (MI)、AMI+ 抗生素处理组 (MI+ABX)、AMI+ 益生菌干预组 (MI+ 益生菌)。Sham 组: 麻醉并接受与 MI 组相同的手术操作, 但不进行冠状动脉的结扎或任何导致 AMI 的处理。MI 组: 小鼠被麻醉后, 通过开胸手术暴露心脏。然后, 使用细线结扎冠状动脉的左前降支或左回旋支, 以模拟 AMI 的病理过程。手术后, 小鼠送回饲养笼中恢复 3 d。MI+ABX 组: 在 AMI 模型建立之前 7 d, 通过灌胃给予抗生素混合物 (氨苄青霉素 100 mg/kg、盐酸万古霉素 50 mg/kg 和硫酸新霉素 50 mg/kg) 以抑制肠道菌群, 然后再构建 AMI 模型。MI+ 益生菌组: 在完成 7 d 的抗生素混合物灌胃后, 再行 3 d 的益生菌 (活菌量为 10^9 CFU) 灌胃, 然后构建 AMI 模型。

1.4 超声心动图 在 AMI 造模后 3 d, 将小鼠麻醉后仰卧位固定, 将超声探头置于小鼠心前区, 选取胸骨旁左室长轴切面及腹主动脉长轴切面, 探头频率 5 MHz, 以 M 型超声测量左心室舒张末期内径 (left ventricular end diastolic dimension, LVEDd) 和左心室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic diameter, LVESd), 系统自动计算左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.5 肠道菌群检测 在 AMI 造模后 3 d 处死小鼠 (每组 8 只), 从距离肛门约 5 cm 的结肠取出一粒粪便, 放入冻存管并在 -80°C 保存, 随后委托上海市凌恩生物科技有限公司进行测序。测序使用 Illumina 250 MiSeq 平台, 分析微生物组 16S rRNA 基因 V3-V4 区域。利用 QIIME 软件进行生

物信息学分析,包括序列质量控制和过滤,使用uParse 软件进行 97% 相似度的分类单元聚类分析,并在门分类水平上进行分析。

1.6 Treg 细胞检测 取小鼠脾脏和心脏组织,加入一定量的磷酸盐缓冲液,保持 2~8℃低温,匀浆机将标本充分匀浆,3 000 rpm,离心 20 min,收集上清后使用 Treg 细胞 ELISA 检测试剂盒检测脾脏和心脏中 Treg 细胞数量。该试剂盒通过检测 Treg 细胞特异性标记物的浓度来定量 Treg 细胞的数量。

1.7 心肌组织炎症指标检测 在 AMI 造模后 3 d 处死小鼠,取心脏组织,加入一定量的磷酸盐缓冲液,保持 2~8℃低温,匀浆机将标本充分匀浆,3 000 rpm,离心 20 min,收集上清后使用 Treg 细胞 ELISA 检测试剂盒检测心脏组织中白介素(interleukin, IL)-17、IL-23 和干扰素(interferon- γ , IFN- γ) 水平。

1.8 Masson 染色 处死小鼠后取心脏组织,多聚甲醛固定后脱水、包埋、切片。随后切片脱蜡至水、用 Weigert 铁苏木素染细胞核、丽春红复染组织、磷钼酸水溶液分化、苯胺蓝染胶原纤维,随后脱水、透明并封片,镜下观察可见胶原纤维呈蓝色。

1.9 统计分析 数据处理采用 GraphPad 9.5 软件。通过独立 *t* 检验分析各组之间的差异。 $P<0.05$,具有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠肠道菌群变化 各组小鼠肠道菌群相对丰度较高的 5 个菌门依次为厚壁菌门、拟杆菌

门、疣微菌门、放线菌门、变形菌门。Sham 组小鼠肠道优势菌群为厚壁菌门,且厚壁菌门的占比高于其他门类菌群的占比之和。对比各组之间的菌群变化,发现 MI 组厚壁菌门占比显著低于 Sham 组($P<0.05$),而 MI+ABX 组的厚壁菌门占比又显著低于 MI 组($P<0.05$),但在 MI+益生菌组中,厚壁菌门的占比得到了显著的恢复($P<0.05$)。在拟杆菌门、疣微菌门、放线菌门的变化方面,MI 组这三种门分类的菌群均显著高于 Sham 组($P<0.05$),而 MI+ABX 组三种门分类菌群的占比又显著高于 MI 组($P<0.05$),但在 MI+ 益生菌组中,三种门分类菌群的占比显著下降($P<0.05$)。见表 1。

2.2 小鼠心脏功能情况 超声结果显示,在 MI 组和 MI+ABX 组中,小鼠的 LVEDd 和 LVESd 显著增加,而 LVEF 均显著低于 Sham 组($P<0.05$);但在 MI+ 益生菌组中,LVEDd、LVESd 和 LVEF 均得到了恢复($P<0.05$),见表 2。

2.3 小鼠脾脏和心脏中 Treg 细胞 ELISA 检测小鼠脾脏和心脏中的 Treg 细胞发现,在 AMI 模型中,脾脏和心脏的 Treg 细胞显著增加($P<0.05$);MI+ABX 组与 MI 组相比,Treg 细胞则减少($P<0.05$);但在 MI+ 益生菌组中,Treg 细胞得到了恢复($P<0.05$)。见图 1。

2.4 小鼠心脏炎症指标变化 ELISA 检测发现,在 MI 组和 MI+ABX 组中,小鼠心脏中的 IL-17、IL-23 和 IFN- γ 水平均显著增加($P<0.05$),且 MI+ABX 组显著高于 MI 组($P<0.05$),但在 MI+ 益生菌组中,IL-17、IL-23 和 IFN- γ 水平得到了

表 1 急性心肌梗死各组小鼠肠道菌群门水平丰度比较($n=8, \bar{x} \pm s$)

分组	Sham 组	MI 组	MI+ABX 组	MI+ 益生菌组	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
厚壁菌门	77.85 $\pm$ 3.47	57.29 $\pm$ 3.21 ^a	49.36 $\pm$ 3.15 ^b	60.40 $\pm$ 2.98 ^c	112.332	<0.001
拟杆菌门	14.87 $\pm$ 1.57	28.23 $\pm$ 1.76	34.01 $\pm$ 2.03 ^b	30.73 $\pm$ 1.70 ^c	179.593	<0.001
疣微菌门	3.55 $\pm$ 1.03	8.44 $\pm$ 1.36 ^a	9.95 $\pm$ 1.22 ^b	5.02 $\pm$ 1.14 ^c	49.283	<0.001
放线菌门	1.51 $\pm$ 0.31	3.58 $\pm$ 0.35 ^a	4.63 $\pm$ 0.46 ^b	2.13 $\pm$ 0.25 ^c	129.132	<0.001
变形菌门	0.47 $\pm$ 0.08	0.88 $\pm$ 0.07	1.04 $\pm$ 0.11	0.76 $\pm$ 0.07	65.536	<0.001
其他菌门	1.75 $\pm$ 0.11	1.58 $\pm$ 0.16	1.01 $\pm$ 0.09	0.96 $\pm$ 0.08	97.696	<0.001

注:与 Sham(假手术)组比较:^a $P<0.05$;与 MI(心肌梗死)组比较:^b $P<0.05$;与 MI+ABX(抗生素)组比较:^c $P<0.05$

表 2 急性心肌梗死各组小鼠心脏功能情况($n=8, \bar{x} \pm s$)

分组	Sham 组	MI 组	MI+ABX 组	MI+ 益生菌组	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
LVEDd(mm)	2.38 $\pm$ 0.14	2.74 $\pm$ 0.29	3.07 $\pm$ 0.22 ^b	2.65 $\pm$ 0.20 ^c	13.493	<0.001
LVESd(mm)	2.19 $\pm$ 0.21	2.67 $\pm$ 0.14 ^a	2.96 $\pm$ 0.17 ^b	2.69 $\pm$ 0.21 ^c	24.008	<0.001
LVEF(%)	88.81 $\pm$ 2.88	72.73 $\pm$ 2.06 ^a	65.47 $\pm$ 2.28 ^b	71.29 $\pm$ 2.62 ^c	129.961	<0.001

注:LVEDd:左心室舒张末期径;LVESd:左心室收缩末期径;LVEF:左室射血分数;与 Sham(假手术)组比较:^a $P<0.05$;与 MI(心肌梗死)组比较:^b $P<0.05$;与 MI+ABX(抗生素)组比较:^c $P<0.05$

一定程度的恢复 ($P<0.05$), 见图 2。

2.5 小鼠心肌组织胶原沉积变化 Masson 染色结果表明, MI 组和 MI+ABX 组小鼠心肌组织中的胶原沉积均增加, 且 MI+ABX 组的胶原沉积多于 MI 组, 但在 MI+ 益生菌组中胶原沉积的增加受到了抑制, 见图 3。

3 讨论

AMI 是一种严重的心血管疾病, 因冠状动脉血流中断导致心肌细胞缺氧坏死, 进而引发心脏功能急剧下降、心脏重塑和纤维化, 严重影响患者预后和生活质量^[9]。肠道菌群作为宿主健康的

重要因素, 与多种疾病的发展密切相关, 近年来的研究显示, 肠道菌群失调可能通过影响免疫炎症反应、心脏重塑和纤维化等过程, 加速 AMI 的进展^[10]。本研究通过构建 AMI 小鼠模型, 深入探讨了肠道菌群失调对 AMI 及其后续病理过程的影响, 为 AMI 的预防和治疗提供了新的视角。

本研究发现, AMI 小鼠的肠道菌群发生了显著变化, 厚壁菌门的占比显著下降, 而抗生素处理进一步加剧了这种变化, 但益生菌干预能够有效恢复肠道菌群的平衡。正常肠道菌群主要由厚壁菌门和拟杆菌门组成, 其中厚壁菌门中的许多细菌 (如乳酸菌、梭菌等) 是有益菌, 能够产生

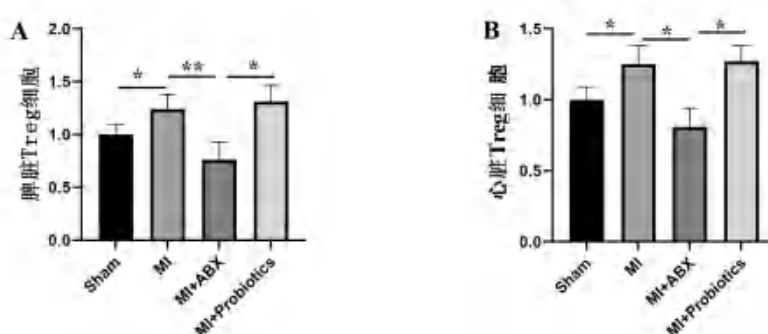


图1 心肌梗死小鼠各组脾脏和心脏中调节性 T 细胞

注: A: 小鼠脾脏中 Treg (调节性 T 细胞); B: 小鼠心脏中 Treg 细胞; Sham: 假手术; MI: 心肌梗死; ABX: 抗生素; Probiotics: 益生菌; * $P<0.05$; ** $P<0.01$

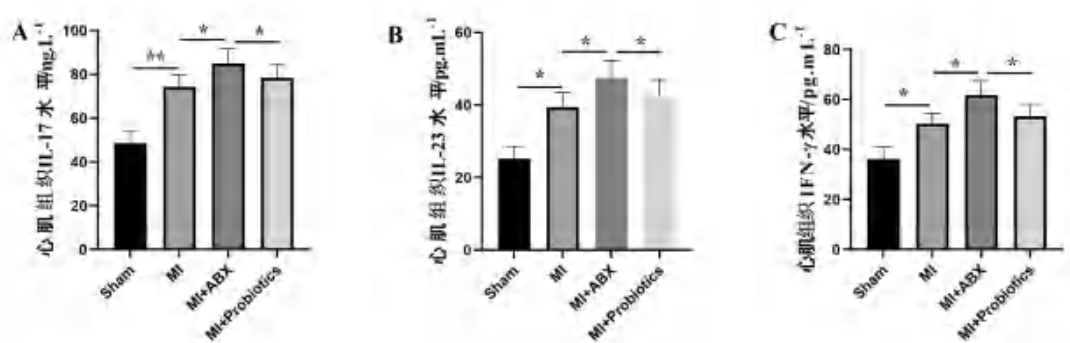


图2 心肌梗死小鼠各组心脏炎症指标变化

注: A: 小鼠心脏中 IL (白介素)-17 水平; B: 小鼠心脏中 IL-23 水平; C: 小鼠心脏中 IFN- γ (干扰素- γ) 水平; Sham (假手术) 组; MI (心肌梗死) 组; MI+ABX (抗生素) 组; MI+Probiotics (益生菌) 组; * $P<0.05$; ** $P<0.01$

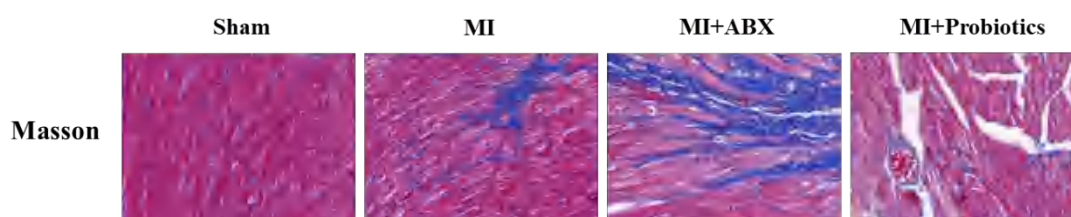


图3 小鼠心肌组织马松染色图 (400 倍)

注: Sham: 假手术; MI: 心肌梗死; ABX: 抗生素; Probiotics: 益生菌; Masson: 马松染色

短链脂肪酸 (short chain fatty acid, SCFAs), 这些代谢产物具有抗炎和维持肠道屏障功能的作用。厚壁菌门的减少可能导致 SCFAs 的减少, 进而影响肠道屏障功能和全身炎症反应^[11]。拟杆菌门、疣微菌门和放线菌门的增加可能与某些不良细菌的增殖有关, 例如, 拟杆菌门中的拟杆菌就可能与炎症性肠病和代谢性疾病有关^[12]。变形菌门的增加通常与肠道菌群失调和炎症反应加剧有关, 因为变形菌门中包含许多如大肠杆菌、沙门氏菌等的条件致病菌, 这些细菌可能产生内毒素, 进而引发全身炎症反应^[13]。因此, AMI 后肠道菌群的变化可能导致有害代谢产物的增加, 进而加剧 AMI 的病理过程。所以能表明肠道菌群在 AMI 的发生和发展中起着重要作用^[14]。此外, 抗生素处理组小鼠的 LVEDd 和 LVESd 显著增加, LVEF 显著降低, 而益生菌干预能够显著改善这些指标。这表明肠道菌群失调可能通过影响心脏功能, 进而加剧 AMI 的病理过程。在 T 细胞免疫方面, AMI 模型小鼠的 Treg 细胞数量显著增加, 表明 Treg 细胞在 AMI 后可能通过抑制免疫反应来促进心脏修复。然而, 抗生素处理导致 Treg 细胞数量减少, 这可能削弱了其免疫抑制功能, 从而加剧了心肌损伤。相反, 益生菌干预显著恢复了 Treg 细胞的数量, 这表明益生菌可能通过调节肠道菌群平衡, 间接改善了 Treg 细胞的功能^[15]。

在小鼠心脏炎症和心肌胶原沉积方面, MI 和 MI+ABX 组小鼠心脏中的炎症指标 IL-17、IL-23 和 IFN- γ 显著增加, 且 MI+ABX 组的炎症水平高于 MI 组, IL-17 和 IL-23 主要由 Th17 细胞分泌, 参与炎症反应的放大和维持; IFN- γ 主要由 Th1 细胞分泌, 参与细胞免疫反应, 这些炎性因子的上调与 AMI 后心脏损伤和纤维化的进展密切相关。这表明抗生素处理可能通过影响肠道菌群变化, 进而加剧心脏炎症反应。然而, 益生菌干预显著降低了这些炎症指标, 这可能与益生菌产生的 SCFAs 有关, SCFAs 已被证明具有抗炎作用^[16]。此外, 益生菌还可能通过其他机制如抑制氧化三甲胺生成来减轻炎症反应^[17]。在 MI 和 MI+ABX 组中, 小鼠心肌组织中的胶原沉积显著增加, 且 MI+ABX 组的胶原沉积多于 MI 组。然而, 在 MI+益生菌组中, 胶原沉积的增加得到了抑制, 这可能与益生菌对 Treg 细胞功能的恢复以及对炎症反应的抑制有关。益生菌可能通过调节肠道菌群平衡, 间接影响了心肌胶原沉积的进程^[18]。

综上所述, 本研究通过构建 AMI 小鼠模型,

深入探讨了肠道菌群失调对 AMI 及其后续病理过程的影响。实验结果表明, 肠道菌群失调可能通过影响 T 细胞免疫、心脏炎症和心肌胶原纤维沉积等过程, 加剧 AMI 的病理过程。而益生菌干预则能够显著改善肠道菌群失调, 恢复心脏功能, 减轻炎症反应和心肌纤维化。这些发现为 AMI 的预防和治疗提供了新的思路和方法。未来研究应进一步探讨肠道菌群与 AMI 之间的具体机制, 以及益生菌在 AMI 治疗中的潜在应用价值。

参考文献:

- [1] Gong FF, Vaitenas I, Malaisrie SC, *et al.* Mechanical complications of acute myocardial infarction: a review[J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(3): 341-349. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3690.
- [2] Capodanno D, Bhatt DL, Gibson CM, *et al.* Bleeding avoidance strategies in percutaneous coronary intervention[J]. Nat Rev Cardiol, 2022, 19(2): 117-132. DOI: 10.1038/s41569-021-00598-1.
- [3] Malmberg M, Gunn J, Rautava P, *et al.* Outcome of acute myocardial infarction versus stable coronary artery disease patients treated with coronary bypass surgery[J]. Ann Med, 2021, 53(1): 70-77. DOI: 10.1080/07853890.2020.1818118.
- [4] Qian H, Tang C, Yan G. Predictive value of blood urea nitrogen/creatinine ratio in the long-term prognosis of patients with acute myocardial infarction complicated with acute heart failure[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(11): e14845-e14852. DOI: 10.1097/md.00000000000014845.
- [5] Chen X, Xie X, Sun N, *et al.* Gut microbiota-derived butyrate improved acute leptospirosis in hamster via promoting macrophage ROS mediated by HDAC3 inhibition[J]. mBio, 2024, 15(10): e0190624-e0190631. DOI: 10.1128/mbio.01906-24.
- [6] Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, *et al.* Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: a review[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 2982-2989. DOI: 10.3390/nu12102982.
- [7] 肖纯钢, 丁铠, 曹华, 等. 肠道菌群对心力衰竭的影响: 聚焦氧化三甲胺 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43 (3): 763-767. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.03.062.
- [8] 黄金雨, 董政委, 王永霞. 中药单体基于肠道菌群调节 Th17/Treg 轴对自身免疫性疾病的干预研究现状 [J]. 中国药房, 2023, 34 (20): 2550-2555. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.20.19.
- [9] 王莉, 靳利梅, 金华, 等. 敦煌心痛方对心梗大鼠心肌酶、氧化应激及血清生化等因子的影响 [J]. 中国中医急症, 2024, 33 (7): 1151-1155. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.07.005.
- [10] 向密, 路迎冬, 辛来运, 等. 健脾益心方对心梗后心衰大鼠心肌损伤及肠道功能的影响 [J]. 中国中医急症, 2023, 32 (7): 1141-1144, 1149. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2023.07.003.
- [11] 徐磊, 罗小泉, 瞿萍, 等. 大鼠肥胖抑郁模型建立及肠道菌群多样性的性别差异研究 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31 (6): 743-755. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2023.06.006.
- [12] 田丽, 黄颀刚, 梁浩, 等. 炎症性肠病患者肠道菌群的临床研究 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2020, 34 (2): 180-185. DOI: 10.3760/cma.j.cn112866-20191203-00192.
- [13] 郭仕辉, 余永涛, 万佳宏, 等. 变形菌门与哺乳动物结肠肠道菌群失调相关研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34

- (4): 479-484. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202204021.
- [14] Rahman MM, Islam F, -Or-Rashid MH, *et al.* The gut microbiota (Microbiome) in cardiovascular disease and its therapeutic regulation[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 903570-903578. DOI: 10.3389/fcimb.2022.903570.
- [15] Halade GV, Mat Y, Gowda SGB, *et al.* Sleep deprivation in obeso-genic setting alters lipidome and microbiome toward subopti-mal inflammation in acute heart failure[J]. *FASEB J*, 2023, 37(5): e22899-e22905. DOI: 10.1096/fj.202300184r.
- [16] 何彦虎, 金华, 刘志军, 等. 基于“心合小肠”理论探讨肠道菌群是冠心病干预的新靶点[J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(12): 1461-1466. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202212018.
- [17] Ramireddy L, Tsen HY, Chiang YC, *et al.* Molecular identifica-tion and selection of probiotic strains able to reduce the serum TMAO level in mice challenged with choline[J]. *Foods*, 2021, 10(12): 2931-2939. DOI: 10.3390/foods10122931.
- [18] Lin CJ, Cheng YC, Chen HC, *et al.* Commensal gut microbiota-derived acetate and propionate enhance heart adaptation in response to cardiac pressure overload in mice[J]. *Theranostics*, 2022, 12(17): 7319-7334. DOI: 10.7150/thno.76002.
- (收稿日期: 2025-02-27)

(上接 262 页)

- [4] Wei YJ, Wang JF, Cheng F, *et al.* miR-124-3p targeted SIRT1 to regulate cell apoptosis, inflammatory response, and oxidative stress in acute myocardial infarction in rats via modulation of the FGF21/CREB/PGC1alpha pathway[J]. *J Physiol Biochem*, 2021, 77(4): 577-587. DOI: 10.1007/s13105-021-00822-z.
- [5] Zhou J, He S, Wang B, *et al.* Construction and bioinformatics analysis of circRNA-miRNA-mRNA network in acute myocar-dial infarction[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 854993. DOI: 10.3389/fgene.2022.854993.
- [6] Li Z, Yi N, Chen R, *et al.* miR-29b-3p protects cardiomyocytes against endotoxin-induced apoptosis and inflammatory response through targeting FOXO3A[J]. *Cell Signal*, 2020, 74: 109716. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109716.
- [7] Wu L, Tian X, Zuo H, *et al.* miR-124-3p delivered by exosomes from heme oxygenase-1 modified bone marrow mesenchymal stem cells inhibits ferroptosis to attenuate ischemia-reperfusion injury in steatotic grafts[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 196. DOI: 10.1186/s12951-022-01407-8.
- [8] Wang J, Zhang A, Huang F, *et al.* MSC-EXO and tempol ameliorate bronchopulmonary dysplasia in newborn rats by activating HIF-1alpha[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2023, 58(5): 1367-1379. DOI: 10.1002/ppul.26317.
- [9] Li SP, Lin ZX, Jiang XY, *et al.* Exosomal cargo-loading and synthetic exosome-mimics as potential therapeutic tools[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(4): 542-551. DOI: 10.1038/aps.2017.178.
- [10] Hayano S, Takefuji M, Maeda K, *et al.* Akt-dependent Girdin phosphorylation regulates repair processes after acute myocardial infarction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 88: 55-63. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.09.012.
- [11] Liu H, Liu S, Qiu X, *et al.* Donor MSCs release apoptotic bodies to improve myocardial infarction via autophagy regulation in recipient cells[J]. *Autophagy*, 2020, 16(12): 2140-2155. DOI: 10.1080/15548627.2020.1717128.
- [12] Doenst T, Haverich A, Serruys P, *et al.* PCI and CABG for treat-ing stable coronary artery disease: JACC review Topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(8): 964-976. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.053.
- [13] Kesidou D, Da CMP, de Windt LJ, *et al.* Extracellular vesicle miRNAs in the promotion of cardiac neovascularisation[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 579892. DOI: 10.3389/fphys.2020.579892.
- [14] 侯磊, 黄伟民, 王小明, 等. miR-342-5p 减轻缺氧/复氧诱导 H9c2 细胞的损伤研究[J]. *中国体外循环杂志*, 2022, 20(6): 360-364. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.jecc.2022.06.09.
- [15] 李鹏, 陈丹丹, 徐乾, 等. 地氟醚通过上调 miR-29b 表达减轻大鼠的心肌损伤[J]. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(11): 1190-1194. DOI: 10.12089/jca.2021.11.014.
- [16] Zhang YQ, Hong L, Jiang YF, *et al.* hAECs and their exosomes improve cardiac function after acute myocardial infarction in rats[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(11): 15032-15043. DOI: 10.18632/aging.203066.
- [17] Yuan J, Yang H, Liu C, *et al.* Microneedle patch loaded with exosomes containing MicroRNA-29b prevents cardiac fibrosis after myocardial infarction[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(13): e2202959. DOI: 10.1002/adhm.202202959.
- [18] Toh WS, Lai RC, Zhang B, *et al.* MSC exosome works through a protein-based mechanism of action[J]. *Biochem Soc Trans*, 2018, 46(4): 843-853. DOI: 10.1042/BST20180079.
- [19] Li H, Ding J, Liu W, *et al.* Plasma exosomes from patients with acute myocardial infarction alleviate myocardial injury by inhib-iting ferroptosis through miR-26b-5p/SLC7A11 axis[J]. *Life Sci*, 2023, 322: 121649. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121649.
- [20] Li YH, Chen JH, Yang Z. Exo-selective diels-alder reac-tions[J]. *Chemistry*, 2024, 30(17): e202304371. DOI: 10.1002/chem.202304371.
- (收稿日期: 2024-11-07)

• 综 述 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.03.15

静脉-静脉体外膜氧合动物模型研究进展

张晓倩, 费诗淇, 黄楚涵, 李勇男

[摘要]: 静脉-静脉体外膜氧合(V-V ECMO)技术是治疗严重呼吸衰竭患者的高级生命支持方式,能够显著提高呼吸重症患者存活率,但在临床中仍存在诸多问题。建立V-V ECMO动物模型能够研究V-V ECMO治疗期间并发症的病理生理机制,同时有助于新技术和新材料的研发。因此本文对利用猪、羊、兔、鼠等动物作为实验对象建立模型的相关文献进行综述,为临床应用提供一定参考价值。

[关键词]: 静脉-静脉体外膜氧合;动物模型;麻醉管理;呼吸管理;综述

Progress in animal model of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation

Zhang Xiaoqian, Fei Shiqi, Huang Chuhan, Li Yongnan

Department of Cardiac Surgery, the Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Gansu Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Li Yongnan, Email: lyngyq2006@foxmail.com

[Abstract]: Venovenous extracorporeal membrane oxygenation (V-V ECMO) is an advanced life-support modality for the treatment of patients with severe respiratory failure, which can significantly improve the survival rate of those patients but numerous complications still exist in the clinic. The establishment of an animal model of V-V ECMO can study the pathophysiological mechanisms of complications during V-V ECMO treatment and contribute to the development of new technologies and materials. Therefore, this paper provides a review of the relevant literature on the establishment of models using pigs, sheep, rabbits, mice and other animals as experimental subjects to provide some reference value for clinical application.

[Key words]: Venovenous extracorporeal membrane oxygenation; Animal model; Anesthesia management; Respiratory management; Review

体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是一种体外生命支持技术,为严重呼吸衰竭和心力衰竭患者提供心肺支持^[1]。静脉-静脉(veno-venous, V-V)ECMO目前广泛用于呼吸支持辅助,主要适应证包括严重急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病及肺移植等^[2-5]。据全球体外生命支持组织统计,截止2024年5月,V-V ECMO支持成人患者共计56 581例,存活率66%,儿童患者共计13 774例,存活率73%,新生儿患者共计35 713例,存活率87%。尽管V-V ECMO已显著提高呼吸重症患者的存活率,但在临床应用中仍存在出血、血栓、感染及不同器官并发症等问题^[6-8]。通过动物实验研究不仅能更好

地理解V-V ECMO在不同病理生理状态下的作用机制,还可用于测试新技术、新材料的安全性和有效性,是更好地解决临床应用相关问题的基础。目前,国内外学者已经将猪、羊、兔、大鼠、小鼠等动物作为V-V ECMO模型建立的实验对象,本文将对相关文献进行综述,总结不同动物模型的造模方式、麻醉管理、插管方式、相关参数等,探讨其在研究中各自的优势和局限性,为相关研究提供参考价值。

1 V-V ECMO大中型动物模型

1.1 猪模型 由于猪的肺结构与人类高度相似、易于饲养和繁殖、体型适中、便于手术操作等优势,近年来被广泛用于V-V ECMO动物实验模型的建立(见表1)。V-V ECMO猪模型中多采用农场小猪、长白猪、巴西猪等品系,有明确周龄报道的研究较少,仅有两项研究提及^[3,9],所用猪均属成年范畴,生理条件成熟。猪体重一般在30~60 kg,研

基金项目:甘肃省科技计划项目(23JRRA1502)

作者单位:730030 兰州,兰州大学第二医院(第二临床医学院)心脏外科(张晓倩、费诗淇、黄楚涵、李勇男);730000 兰州,兰州大学(张晓倩)

通信作者:李勇男,Email: lyngyq2006@foxmail.com

究纳入的雌猪与雄猪比例相当，有助于减少性别差异带来的偏差。体温监测方面，仅有一项研究采用直肠测温^[3]，其余均未提及。除一项研究外^[12]，其余研究均进行血压监测，常采用股动脉、颈内动脉穿刺方式，Shen J 团队^[10]及 Mendes PV 团队^[11]采用肺动脉置管的方式监测肺动脉压，但导管型号及监测设备未报道。血气指标与呼吸管理及 V-V ECMO 运行参数等有关，持续监测和合理调整血气指标对于保证猪在实验过程中的生理稳定和实验结果的准确性具有重要意义，但大多研究未报道动脉血气数据。

麻醉呼吸管理是建立安全稳定 V-V ECMO 猪模型的基础，常采用的麻醉药物如：丙泊酚、地西洋、异氟烷、戊巴比妥钠等，绝大多数相关研究给药采用静脉、肌肉注射方式，Nathan G 团队使用吸入异氟烷维持麻醉^[14]。静脉、肌肉注射方式相对操作简单且可控性强。麻醉前禁食时间大部分未提及，绝大部分研究采用机械通气，猪人工气道的建立大多选择经口插入气管导管，可消除气管切开造成的有创损伤和感染风险，根据猪常规生理特征，呼吸频率设为 12~20 次/min 左右，潮气量大多控制在 5~9 ml/kg，吸入氧浓度及呼气末正压各个实验间差异较大。

ECMO 环路主要包括：插管（引流端与灌注端）、血泵、氧合器及连接管路。与临床实践不同，回路还添加热交换器与回流室装置^[10]。引流端血

管置管位置包括颈静脉、股静脉等，Peek GJ 团队报道右髂总静脉置管^[12]；灌注端选择的置管血管种类与引流端基本一致。插管型号为 12 F~23 F。Darling EM 团队选用单管双腔导管于右颈内静脉单次置管^[13]。ECMO 环路静态预充量 800 ml，预充液种类较为统一，多为羟乙基淀粉、乳酸钠林格注射液、不同浓度的生理盐水等。除 Darling EM 团队^[13]和 Mendes PV 团队^[11]采用 5 000 U/kg 和 1 000 IU/h 的超量肝素化策略，其余实验均在 100 U/kg 水平附近持续输注，除 Nathan G 团队报道活化凝血时间（activated clotting time, ACT）时间 260~340 s 外^[14]，其余均为 180~200 s。转机流量在 50~100 ml/（kg·min）不等。转机时间提及较少，其长短会影响猪的生理状态和并发症发生率，时间过长可能发生全身炎症反应、心脏骤停等不良后果。三项研究在实验过程中采取补液措施，注射乳酸钠林格注射液或 4% 葡萄糖盐水^[10-12]。具体模型的建立和管理参数见表 2。

1.2 羊模型 羊同样是常用的大型动物模型之一。与猪相比，羊的体型更大，模型建立简便，手术操作便利，生理指标易监测，更适合进行长时间、大规模的实验研究。羊的血液系统、解剖结构与生理功能与人类相似，可以建立呼吸功能衰竭等多种与 V-V ECMO 治疗相关的疾病模型，能够更好地模拟人类的疾病状态和治疗效果。与其他大型哺乳动物相比，羊的饲养成本相对较低，

表 1 静脉-静脉体外膜氧合大中型动物模型的基础特征

作者，发表时间	国家	动物基本信息				麻醉管理		呼吸管理与血压监测	
		种属	性别	年龄	体重（kg）	麻醉药物	给药途径	是否气管插管	是否血压监测
Camboni 2011 ^[17]	美国	羊	雄	成年	58±3	硫喷妥钠	静注	—	是
Camboni 2011 ^[5]	美国	羊	雄	成年	58±3	硫喷妥钠	静注	—	是
Camboni 2013 ^[2]	美国	羊	雄	成年	56±3	硫喷妥钠、布比卡因	静注	—	是
Passmore 2017 ^[18]	澳大利亚	羊	雌	18 个月	39~58	阿法沙龙、咪达唑仑、氯胺酮	静注	是	是
Lai 2019 ^[19]	美国	羊	—	—	—	异氟醚	注射、吸入	—	是
Platts 2019 ^[20]	澳大利亚	羊	雌	18 个月	40~45	阿法沙龙、咪达唑仑、氯胺酮	静注	是	是
Peek 1999 ^[12]	英国	猪	雌	—	33~75	丙泊酚、戊巴比妥、吗啡	静注	—	—
Darling 2006 ^[13]	美国	猪	—	—	16	戊巴比妥钠	静注	是	是
LaFayette 2009 ^[14]	美国	猪	—	—	26±3	异氟烷	注射、吸入	—	是
Shen 2013 ^[10]	中国	猪	雌雄	—	25~35	氯胺酮、地西洋、阿托品	肌注	是	是
Hayes 2013 ^[15]	美国	猪	—	—	—	赛拉嗪、替拉唑	肌注	是	是
Wang 2016 ^[9]	中国	猪	雌	4-6 周	7~8	氯胺酮、地西洋	肌注	是	否
Mendes 2016 ^[11]	巴西	猪	雌	—	79~81	泮库溴铵、硫喷妥钠	—	是	否
Deniel 2024 ^[16]	法国	猪	—	—	—	丙泊酚、芬太尼	肌注、吸入	是	是
Vincendeau 2024 ^[3]	法国	猪	—	36 周	45~60	丙泊酚	静注	是	否
Sreenan 2000 ^[21]	加拿大	兔	—	—	3.7~4.7	氟烷	肌注、吸入	是	是

且易于获取，具有较高的成本效益比。实验中选用的大多为绵羊，两项研究分别选用了南非肉用美利奴羊 / 边区莱斯特羊^[5,17]，年龄多为 18 个月或成年，体重在 40~58 kg 区间，均属于成年羊范畴，成年羊的心脏、血管尺寸及血液容量等参数与人类相似，免疫恢复能力和抗创伤能力强，生理反应更加稳定且可预测，有利于模型的建立。同样，纳入的羊雌雄性别比例相当，减少性别差异导致的偏差。纳入的所有实验羊均进行血压监测，主要通过颈动脉穿刺完成，但也有少数实验选择在面动脉置管进行测压^[2,17]，多采用聚氯乙烯管，部分实验将 16 F 血管导管插入右心房测量右心房压力^[5,17]。纳入的所有实验均进行血气监测，但是检测部位和方法没有明确说明。

大部分实验都选择静脉注射麻醉，麻醉药物为硫喷妥钠、咪达唑仑、阿法沙龙、氯胺酮等。仅 Angela Lai 团队进行静脉注射诱导麻醉，并用吸入方式维持麻醉，使用的药物分别为丙泊酚和异

氟烷^[21]，同时所有活体羊实验均给予镇痛药。呼吸机相关参数中潮气量为 10 ml/kg 或 4~6 ml/kg，部分研究设置 ECMO 转机前的呼吸频率为 12~15 次 /min，ECMO 后设置为 4~8 次 /min^[5,17]，部分实验的呼吸频率为 6 次 /min^[19,20,22]。

羊的体型大，模型建立简便，手术操作便利，与插管相关的外科操作可以在肉眼下采用常规手术器械完成，不需要借助显微外科器械进行。多数研究的引流端和灌注端都选择右颈静脉进行穿刺，在引流端多采用 21~23 F 型号的导管，在灌注端多选用 19~21 F 的导管。仅一个实验引流端使用 18 F 套管从髂静脉插管，灌注端使用 18 F 直套管从右颈静脉插管^[5]。部分研究采用 Avalon Elite Bi-Caval 双腔导管，降低再循环，减少感染、出血等并发症^[5,17,19]。绝大多数实验都选用离心泵，离心泵选用 Biomedicus 或 Rotaflow 型号。预充量大多在 850~1 050 ml，除一项研究选用胶体液 1% 白蛋白的盐水溶液作为预充液^[19]，其他明

表 2 静脉 – 静脉体外膜氧合大中型动物模型建立及管理参数

作者，发表时间	血泵类型	膜肺型号	预充液		体外膜氧合运行参数		引流端 / 灌注端	
			总量 (ml)	组成成分	肝素化	流量 (L/min)	血管	型号 (F)
Camboni 2011 ^[17]	离心泵	Capiox SX	850	乳酸钠林格注射液、8.4% 碳酸氢钠溶液	100 U/kg	2.5~3.5	下腔静脉	21
Camboni 2011 ^[5]	离心泵	Capiox SX	850	乳酸钠林格注射液、碳酸氢钠溶液	100 U/kg	2.5~3.5	髂静脉 / 右颈静脉	18
Camboni 2013 ^[2]	离心泵	Capiox SX	1050	乳酸钠林格注射液、8.4% 碳酸氢钠溶液	80 U/h	1.0~3.5	右颈静脉	27
Passmore 2017 ^[18]	离心泵	PLS Quadrox D	900	Plasma-lyte 148	4 U/ (kg·h)	2.76 ± 0.58	右颈内静脉	21~23 / 19~21
Lai 2019 ^[19]	滚压泵	自研	—	1% 白蛋白盐水溶液	200 U/kg	0.3	颈静脉	—
Platts 2019 ^[20]	离心泵	PLS Quadrox D	900	Plasma-lyte 148	4 U/ (kg·h)	2.76 ± 0.58	右颈内静脉	22/19
Peek 1999 ^[12]	滚压泵	自研	800	羟乙基淀粉	100 U/kg	50~90 ml/ (kg·min)	右股静脉或右髂总静脉 / 颈外静脉或股静脉	21/17
Darling 2006 ^[13]	滚压泵	Terumo	200	乳酸钠林格注射液、碳酸氢钠	5 000 U/kg	—	右颈内静脉	15
LaFayette 2009 ^[14]	滚压泵	Medtronic	—	—	—	0.5~1.75	颈外静脉	21
Shen 2013 ^[10]	离心泵	Quadrox PLS	700~800	羟乙基淀粉 130/0.4、乳酸钠林格注射液	150 U/kg	50 ml/ (kg·min)	股静脉 / 颈内静脉	15
Hayes 2013 ^[15]	—	Quadrox D	—	—	—	50~100 ml/ (kg·min)	—	16
Wang 2016 ^[9]	滚压泵	MEDOS	—	—	100 U/kg	70~80 ml/ (kg·min)	右颈外静脉 / 右股静脉	12/8
Mendes 2016 ^[11]	离心泵	Medizintechnik Maquet CPB	—	37℃ 生理盐水	1 000 IU/h	—	左股静脉 / 右颈外静脉	20/21
Deniel 2024 ^[16]	—	自研	—	0.9% 生理盐水	推注：100 UI/kg，连续 10 UI/ (kg·h)	65 ml/ (kg·min)	右颈静脉 / 右股静脉	19/23
Vincendeau 2024 ^[3]	离心泵	PLS-I	—	0.9% 生理盐水	100 U/kg	70 ml/ (kg·min)	右股总静脉 / 右颈外静脉	21/17
Sreenan 2000 ^[21]	滚压泵	Avecor	—	抗凝兔血	50 U/kg	0.1~0.45	— / 颈外静脉	12

确报道预充液成分的实验均使用晶体液，主要是800~1 000 ml的乳酸钠林格注射液和50 ml的8.4%碳酸氢钠溶液的混合液或900 ml的Plasma-lyte 148溶液。ECMO启动前需要全身血液肝素化抗凝，肝素化策略为100 U/kg，ACT值为大于400 s，肝素化策略为80 U/h或4 U/(kg·h)的模型设定ACT值为200~300 s，肝素化策略为200 U/kg的ACT为100~180 s。转机流量大多为1.0~3.5 L/min不等。部分研究通过静脉注射0.5 g甲基泼尼松龙以减少对环路异物表面的炎症反应^[2,5,17]。详情见表2。

1.3 兔模型 兔子的心肺系统、血流动力学参数和人类相似，且相比于猪、羊等大动物与小鼠、大鼠等小型动物，兔子体型适中，血管系统相对简单，便于进行手术操作，加之其成本低等优点，同样被应用于V-V ECMO动物模型的建立。但兔模型在V-V ECMO的研究上应用较少，仅Con Sreenan团队报道^[21]。选用平均体重4.5 kg的新西兰白兔，性别及周龄未被提及。肌肉注射氯胺酮与乙酰丙嗪药物进行麻醉，芬太尼镇痛，吸入异氟烷进而维持麻醉。采用Sarns滚压泵、硅树脂膜氧合器、硅胶囊及连接管路，使用12 F DL导管进行引流和回流，灌注端插管部位为颈外静脉。ECMO环路管道用抗凝兔血进行预充，流量设置为100~400 ml/min。

2 V-V ECMO 小动物模型

大鼠和小鼠是目前常用的小动物模型，其解剖结构与人类几乎相同，生理和病理过程与人体相似，体积小易于获得，实验可重复性高且成本相对较低，造模过程相对简单，比大动物更容易处理和维护。V-V ECMO模型建立多采用C57BL/6

小鼠和Sprague-Dawley大鼠（见表3），大鼠体重均在300~450 g之间，周龄报道较少，性别均为雄性，排除雌鼠体内激素周期性变化可能对实验结果产生影响。体温监测方式多为直肠测温，方式简单易行。实验鼠大多数采用吸入麻醉，如异氟烷或七氟烷，明确给予镇静镇痛药物的仅有德国的两个团队^[24-25]。大鼠模型中多采用14或16 G导管^[24,27,29-30]，根据大鼠的生理特征，呼吸频率设定为70~75次/min^[25-27]，潮气量控制在6 ml/kg^[25-27]，吸入氧浓度多在20%~50%^[22-25,27,29-30]，呼气末正压少有研究提及，控制在2~3 cmH₂O^[25-27]，Edinger F团队对大鼠采用肺保护通气策略^[29-30]。实验过程中大多都通过股动脉对血压进行监测，留置针型号以24 G多见^[25-27,29-30]。

ECMO环路包括人工血泵、膜式氧合器和连接环路等（见表4）。小鼠与大鼠选用的人工血泵为蠕动泵，膜式氧合器选取的有Micro-1、西京小鼠膜肺及西京大鼠膜肺^[25-27,29-30]。ECMO环路预充量中，小鼠模型预充量为0.5 ml^[22-23]，大鼠模型预充量在6~9 ml之间^[24-30]，预充液种类主要包括乳酸钠林格注射液、羟乙基淀粉、生理盐水，同时添加肝素。笔者团队和日本团队提及膜式氧合器的交换面积及预充量，其中笔者团队膜式氧合器交换面积为200 cm²，预充量为3 ml。血管入路主要通过颈静脉引流同时经颈静脉灌注回流，小鼠选用留置针型号为1 F及2 F^[22-23]，大鼠选用型号有16~22 G^[24-30]。笔者团队采用三腔管置于右侧颈静脉，同时实现静脉血引流、动脉血灌注及静脉补液，避免额外建立血管通路导致损伤^[25-27]。Edinger F团队模型通路建立是通过股静脉引流再经颈内静脉灌注回流^[29-30]。各团队ECMO转机时间均在2~4 h，其中小鼠转机流量控制在3~5 ml/

表3 静脉-静脉体外膜氧合小动物模型的基本特征

作者，发表时间	国家	动物基本信息			体温监测 部位	麻醉管理		呼吸管理及血压监测	
		种属/品系	性别	体重（g）		麻醉药物	给药途径	是否进行 气管插管	是否血压 监测
Madrahimov 2018 ^[22]	德国	小鼠/C57BL/6	雄	-	直肠	异氟烷	吸入	无	是
Natanov 2019 ^[23]	德国	小鼠/C57BL/6	雄	25~35	-	异氟烷	吸入	无	-
Fujii 2020 ^[24]	日本	大鼠/SD	雄	400~450	直肠	异氟烷	吸入	有	是
Li 2021 ^[25]	中国	大鼠/SD	雄	350±50	直肠	七氟烷	吸入	有	是
Huang 2022 ^[26]	中国	大鼠/SD	雄	350±50	直肠	七氟烷	吸入	有	是
Zhang 2022 ^[27]	中国	大鼠/SD	雄	300~400	直肠	戊巴比妥钠，利多卡因	腹腔注射	有	是
Fujii 2024 ^[28]	日本	大鼠/SD	雄	400~450	直肠	异氟烷	吸入	无	是
Edinger 2024 ^[29]	德国	大鼠/Lewis	雄	330~350	直肠	异氟烷，咪达唑仑	吸入，静注	有	是
Edinger 2024 ^[30]	德国	大鼠/Lewis	雄	330~350	直肠	异氟烷，咪达唑仑	吸入，静注	有	是

表 4 静脉-静脉体外膜氧合小动物模型建立及管理参数

作者, 发表时间	血泵 类型	膜式氧合器		预充液		引流 / 灌注血管	留置针型号	运行参数		
		型号	气流量 (ml/min)	总量 (ml)	组成成分			肝素化 (IU/kg)	时间 (h)	流量 [ml/ (kg·min)]
Madrahimov 2018 ^[22]	滚压泵	-	-	0.5	肝素 碳酸氢钠 肝素	左颈静脉 / 右颈静脉 左颈静脉	2 F/1 F 2 F	2.5 IU/g	2	3~5
Natanov 2019 ^[23]	滚压泵	-	-	0.5	1:1Tetraspan: Sterofundin 肝素	右颈内静脉 / 右股静脉	外 1.2 mm 内 0.8 mm/ 16 G	500	2	50~60
Fujii 2020 ^[24]	滚压泵	自研	500~600	8	6% HES130/0.4 乳酸钠林格注射液	右颈静脉	5.5 F 20 G/22 G	300	3	80~90
Li 2021 ^[25]	滚压泵	西京	80~100	6	6% HES130/0.4 乳酸钠林格注射液	右颈静脉	5.5 F 20 G/22 G	300	3	80~90
Huang 2022 ^[26]	滚压泵	西京	80~100	6	6% HES130/0.4 乳酸钠林格注射液	右颈静脉	5.5 F 20 G/22 G	300	3	80~90
Zhang 2022 ^[27]	滚压泵	西京	80~100	6	6% HES130/0.4 乳酸钠林格注射液	右颈静脉	5.5 F 20 G/22 G	300	3	80~90
Fujii 2024 ^[28]	滚压泵	自研	500~600	8	肝素 生理盐水	右颈外静脉	17 G	500	2	50~60
Edinger 2024 ^[29]	滚压泵	Micro-1	20~70	9	肝素 羟乙基淀粉	股静脉 / 颈内静脉	18 G/20 G	400	2	45~90
Edinger 2024 ^[30]	滚压泵	Micro-1	20~70	9	肝素 羟乙基淀粉	股静脉 / 颈内静脉	18 G/20 G	400	2	45~90

注: HES: 羟乙基淀粉

(kg · min)^[22-23], 大鼠转机流量控制在 45~90 ml/ (kg · min)^[24-30]。转机期间均进行全身血液肝素化抗凝, 其中小鼠肝素化策略为 2.5 IU/g^[22-23], 大鼠肝素化策略为 300~500 IU/kg^[24-30]。

3 结论

V-V ECMO 是救治严重呼吸衰竭患者的重要手段, 如何达到最佳疗效的同时减少相关器官并发症至关重要。通过建立稳定的 V-V ECMO 动物模型, 可进一步研究其对机体影响, 有助于改善管理策略, 减少并发症发生, 改善患者生存质量。借助 V-V ECMO 大动物模型可以在未来进行研究改进膜材料、优化膜结构等, 提高氧合器的气体交换效率和使用寿命, 探索 V-V ECMO 技术与其他治疗方法联合应用研究及临床策略, 更好地挽救危重症患者生命。借助 V-V ECMO 小动物模型可以探索 V-V ECMO 治疗期间并发症的病理生理机制, 也可通过建立不同疾病模型探索 V-V ECMO 治疗相关机制。

利益冲突: 无

参考文献:

[1] Mahmoud AA, Avedissian SN, Al-Qamari A, et al. Pharmacokinetic assessment of pre- and post-oxygenator vancomycin concentrations in extracorporeal membrane oxygenation: a prospective observational study[J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59(12):

1575-1587. DOI: 10.1007/s40262-020-00902-1.
[2] Camboni D, Rojas A, Sassalos P, et al. Long-term animal model of venovenous extracorporeal membrane oxygenation with atrial septal defect as a bridge to lung transplantation[J]. ASAIO J, 2013, 59(6): 558-563. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3182a91ddb.
[3] Vincendeau M, Klein T, Groubatch F, et al. Improving oxygenation in severe ARDS treated with VV-ECMO: comparative efficacy of moderate hypothermia and landiolol in a swine ARDS model[J]. Intensive Care Med Exp, 2024, 12(1): 74. DOI: 10.1186/s40635-024-00655-2.
[4] Tonetti T, Zanella A, Pérez-Torres D, et al. Current knowledge gaps in extracorporeal respiratory support[J]. Intensive Care Med Exp, 2023, 11(1): 77. DOI: 10.1186/s40635-023-00563-x.
[5] Camboni D, Akay B, Pohlmann JR, et al. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation with interatrial shunting: a novel approach to lung transplantation for patients in right ventricular failure[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 141(2): 537-542.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.092.
[6] Munshi L, Walkey A, Goligher E, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(2): 163-172. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30452-1.
[7] Fisser C, Malfertheiner MV. Infection and colonisation in V-V ECMO-not a predictor of poor outcome[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(Suppl 17): S2045-S2047.
[8] Koehler P, Bassetti M, Kochanek M, et al. Intensive care management of influenza-associated pulmonary aspergillosis[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(12): 1501-1509. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.04.031.
[9] Wang X, Zhang L, Sun B. Neonatal type II alveolar epithelial cell transplant facilitates lung reparation in piglets with acute lung injury and extracorporeal life support[J]. Pediatr Crit Care Med, 2016, 17(4): e182-e192. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000667.
[10] Shen J, Yu W, Shi J, et al. Effect of venovenous extracorporeal

- membrane oxygenation on the heart in a healthy piglet model[J]. J Cardiothorac Surg, 2013, 8: 163. DOI: 10.1186/1749-8090-8-163.
- [11] Mendes PV, Park M, Maciel AT, *et al.* Kinetics of arterial carbon dioxide during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation support in an apnoeic porcine model[J]. Intensive Care Med Exp, 2016, 4(1): 1. DOI: 10.1186/s40635-015-0074-x.
- [12] Peek GJ, Scott R, Killer HM, *et al.* A porcine model of prolonged closed chest venovenous extracorporeal membrane oxygenation[J]. ASAIO J, 1999, 45(5): 488-495. DOI: 10.1097/00002480-199909000-00023.
- [13] Darling EM, Crowell T, Searles BE. Use of dilutional ultrasound monitoring to detect changes in recirculation during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in swine[J]. ASAIO J, 2006, 52(5): 522-524. DOI: 10.1097/01.mat.0000237589.20935.a4.
- [14] LaFayette NG, Schewe RE, Montoya JP, *et al.* Performance of a MedArray silicone hollow fiber oxygenator[J]. ASAIO J, 2009, 55(4): 382-387. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3181a44263.
- [15] Hayes D Jr, Preston TJ, Davis IC, *et al.* Contrast transthoracic echocardiography and the placement of a bicaval dual-lumen catheter in a Swine model of venovenous extracorporeal membrane oxygenation[J]. Artif Organs, 2013, 37(6): 574-576. DOI: 10.1111/aor.12044.
- [16] Deniel G, Dhelft F, Lancelot S, *et al.* Pulmonary inflammation decreases with ultra-protective ventilation in experimental ARDS under VV-ECMO: a positron emission tomography study[J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1338602. DOI: 10.3389/fmed.2024.1338602.
- [17] Camboni D, Akay B, Sassalos P, *et al.* Use of venovenous extracorporeal membrane oxygenation and an atrial septostomy for pulmonary and right ventricular failure[J]. Ann Thorac Surg, 2011, 91(1): 144-149. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.07.036.
- [18] 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. DOI: 10.1186/s13054-017-1788-9.
- [19] Lai A, Demarest CT, Do-Nguyen CC, *et al.* 72-Hour in vivo evaluation of nitric oxide generating artificial lung gas exchange fibers in sheep[J]. Acta Biomater, 2019, 90: 122-131. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.04.004.
- [20] Platts DG, Shiino K, Chan J, *et al.* Echocardiographic assessment of myocardial function and mechanics during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation[J]. Echo Res Pract, 2019, 6(2): 25-35. DOI: 10.1530/ERP-18-0071.
- [21] Sreenan C, Osiovič H, Cheung PY. Quantification of recirculation by thermodilution during venovenous extracorporeal membrane oxygenation[J]. J Pediatr Surg, 2000, 35(10): 1411-4. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001428.
- [22] Madrahimov N, Khalikov A, Boyle EC, *et al.* Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation in a Mouse[J]. J Vis Exp, 2018, (140): 58146. DOI: 10.3791/58146.
- [23] Natanov R, Khalikov A, Gueler F, *et al.* Four hours of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation using bi-caval cannulation affects kidney function and induces moderate lung damage in a mouse model[J]. Intensive Care Med Exp, 2019, 7(1): 72. DOI: 10.1186/s40635-019-0285-7.
- [24] Fujii Y, Sumikura H, Nagahama D. Establishment of a novel miniature veno-venous extracorporeal membrane oxygenation model in the rat[J]. Artif Organs, 2021, 45(1): 63-67. DOI: 10.1111/aor.13769.
- [25] Li Y, Huang J, Zhang R, *et al.* Establishment of a venovenous extracorporeal membrane oxygenation in a rat model of acute respiratory distress syndrome[J]. Perfusion, 2023, 38(1): 85-91. DOI: 10.1177/02676591211031468.
- [26] Huang J, Zhang R, Zhai K, *et al.* Venovenous extracorporeal membrane oxygenation promotes alveolar epithelial recovery by activating Hippo/YAP signaling after lung injury[J]. J Heart Lung Transplant, 2022, 41(10): 1391-1400. DOI: 10.1016/j.healun.2022.06.005.
- [27] Zhang R, Zhai K, Huang J, *et al.* Sevoflurane alleviates lung injury and inflammatory response compared with propofol in a rat model of VV ECMO[J]. Perfusion, 2024, 39(1): 142-150. DOI: 10.1177/02676591221131217.
- [28] Fujii Y, Abe T. Establishment of a novel miniature double-lumen catheter single-cannulation venovenous extracorporeal membrane oxygenation model in the rat[J]. Membranes (Basel), 2024, 14(3): 55. DOI: 10.3390/membranes14030055.
- [29] Edinger F, Zajonz T, Mayer N, *et al.* A novel model of venovenous extracorporeal membrane oxygenation in rats with femoral cannulation and insights into hemodynamic changes[J]. Biomedicines, 2024, 12(8): 1819. DOI: 10.3390/biomedicines12081819.
- [30] Edinger F, Zajonz T, Holtz L, *et al.* New insights into hepatic and intestinal microcirculation and pulmonary inflammation in a model of septic shock and venovenous extracorporeal membrane oxygenation in the rat[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(12): 6621. DOI: 10.3390/ijms25126621.

(收稿日期: 2024-12-10)

• 综 述 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.03.16

成人体外循环心脏手术的肺保护策略

王 艺, 侯丽宏

[摘要]: 肺部并发症在心脏手术后很常见, 其临床表现多样, 发生机制复杂, 与炎症和氧化应激密切相关。本文综述了成人体外循环心脏手术的肺保护策略, 包括手术和体外循环技术的创新、围术期管理优化(肺保护性通气策略、麻醉药物选择、血糖调控和血制品合理输注)、药物干预和呼吸肌锻炼等。深入理解现有治疗方法及其组合, 有助于为不同患者群体制定个体化的治疗策略, 从而最大限度地争取患者的获益, 并降低医疗负担。

[关键词]: 心脏手术; 体外循环; 肺部并发症; 围术期管理; 药物治疗; 机械通气

Strategies for lung protection in adult patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

Wang Yi, Hou Lihong

Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China

Corresponding author: Hou Lihong, Email: 909723907@qq.com

[Abstract]: Postoperative pulmonary complications (PPCs) are prevalent following adult cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, presenting with diverse clinical manifestations and complex mechanisms that are closely linked to inflammation and oxidative stress. This article reviews lung protection strategies in adult cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, encompassing innovations in surgical and bypass techniques, optimization of perioperative management—such as lung-protective ventilation strategies, selection of anesthetic drugs, blood glucose regulation, and rational transfusion of blood products—as well as pharmacological interventions and respiratory muscle training. A comprehensive understanding of existing treatment methods and their combinations can help to formulate individualized treatment strategies for various patient populations, thereby maximizing patient benefits and alleviating the medical burden.

[Key words]: Cardiac surgery; Cardiopulmonary bypass; Pulmonary complications; Perioperative management; Pharmacological intervention; Mechanical ventilation

术后肺部并发症(postoperative pulmonary complications, PPCs)在心脏手术后发生率高达50%^[1], 临床表现从轻度的肺不张到危及生命的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。肺功能障碍不仅延长了患者的住院时间, 并显著增加了其他术后并发症的发生率和死亡风险^[2]。

1 心脏手术相关的肺功能障碍机制

心脏手术期间导致肺功能障碍的机制主要与心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)、手术创伤、缺血再灌注损伤以及输血相关^[3]。接受开

胸手术的患者, 术后早期发生肺不张、胸腔积液和术后疼痛的几率会增加。术后疼痛会限制深呼吸; 手术切口, 特别是通过正中胸骨切开术, 破坏了胸壁的完整性, 导致呼吸肌力量下降和胸壁力学变化。在CPB期间, 血流模式改变、剪切力、缺血和再灌注以及循环细胞因子等因素会损害血管内皮细胞功能, 并激活多种促炎和促凋亡通路, 这些变化导致气体交换异常、肺力学功能受损、肺内分流增加以及弥散功能降低^[4]。术后使用血液制品可能会增加全身及肺部炎症反应。输注血液制品的储存时间与输血相关的不良反应有关, 接受储存超过两周血液增加呼吸功能不全的风险, 并延长机械通气^[5]。因此, 本文旨在回顾减少心脏手术PPCs的临床研究进展, 以期临床实践提供参考。

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学第一附属医院麻醉与围术期医学科

通信作者: 侯丽宏, Email: 909723907@qq.com

2 心脏手术的肺保护策略

2.1 体外循环技术的改进

2.1.1 微创体外循环系统 为了减轻 CPB 相关的过度炎症反应和免疫激活对患者的不利影响,人们对 CPB 技术不断改进创新,引入了微创体外循环(minimal invasive extracorporeal circulation, MiECC)的概念^[6]。MiECC 系统结合了手术、麻醉和灌注管理技术的综合策略,可在 CPB 期间实现更生理性的灌注,并最大限度地减少 CPB 的副作用。临床证据表明^[7], MiECC 可以减少炎症反应和氧化应激、减少大脑微气栓形成,减少血液稀释和围术期的出血和输血需求;促进微循环灌注的恢复,对肺、肝、肠等终末器官功能有潜在保护作用。在肺保护方面,相较于传统 CPB, MiECC 可以能改善术后早期氧合,降低呼吸功能不全发生率。

2.1.2 生物相容性涂层管路 肝素涂层管路通过在体外循环管路表面结合肝素分子,避免血液与人工材料的直接接触,从而减少炎症反应并改善血小板功能^[8],并显示出降低再次开胸率、减少输血需求、缩短通气时间的益处。此外,还开发了生物相容性更佳的材料,如磷酸胆碱涂层、聚-2-甲氧乙基丙烯酸酯涂层、SEC 聚合物涂层^[9]等,但这些涂层回路对患者的临床获益需要进一步研究来证实。

2.1.3 白细胞滤过 白细胞过滤器能够捕获与全身炎症反应综合征相关的激活的中性粒细胞和单核细胞,减轻炎症和氧化应激,这可能有助于限制 CPB 后心肌和肺功能障碍的发生^[10]。尽管白细胞过滤器能去除活化的白细胞,改善术后早期的肺功能,但并未降低死亡率和其他临床结局^[11]。

2.1.4 超滤 超滤技术利用静水压梯度从血浆中去除多余液体和低分子量物质,促进血液的浓缩,提高红细胞压积和血浆胶体渗透压,减少肺水^[12]。目前,围术期可用的超滤技术包括常规超滤、改良超滤和零平衡超滤。改良超滤已被证明可降低小儿 CPB 手术后的炎症反应,并改善心肺功能^[13]。在成人心脏手术中,改良超滤可以减少血流动力学不稳定和术后的出血及输血需求,但在清除促炎细胞因子、改善临床结局方面未显示出优势^[14]。

2.1.5 CPB 术中联合血液吸附技术 血液吸附技术利用生物相容性高、多孔的非极性聚合物吸附珠,通过表面吸附的原理来捕获疏水性细胞因子,清除游离血红蛋白和胆红素,并增强内皮糖萼的

稳定性^[15]。小规模研究显示,术中血液吸附可减轻炎症反应、降低严重 ARDS 的发生率^[16]。但也有研究未发现其临床获益。因此,血液吸附技术对特定患者群体的临床效果还需进一步研究评估。

2.1.6 CPB 期间的肺灌注 对于肺缺血再灌注相关问题的深入理解,推动了肺灌注策略的探索。动物实验模型发现,肺灌注策略能够抑制炎症和凋亡通路的激活^[17]。小样本研究显示^[18],使用氧合血进行肺动脉灌注,改善了患者术后肺氧合功能和肺部顺应性。然而,一项接受心脏手术且合并慢性阻塞性肺疾病患者的随机对照试验研究^[19],未发现氧合血肺动脉灌注在改善术后氧合方面的显著优势。因此,这项技术能否转化为更优的临床结局尚存在不确定性,其益处可能仅限于特定患者群体。

2.2 外科技术的发展 近十年来,微创心脏外科发展迅速。相比于传统的正中胸骨切开术,小切口与胸腔镜辅助心脏手术采用较小的切口,避免了完全的胸骨切开,具有创伤小、恢复快、美观性好等优点;并且在新发心房颤动、脑卒中、伤口感染和死亡率等术后并发症发生率方面,与传统手术相当^[20-21]。但目前关于小切口与胸腔镜下心脏手术后肺损伤发生率以及远期预后需要更多高质量的数据支持。

2.3 麻醉管理

2.3.1 麻醉药物选

2.3.1.1 吸入麻醉药物和静脉麻醉药物 在心脏手术麻醉中,相比于丙泊酚为基础的全凭静脉麻醉,挥发性吸入麻醉药(如七氟烷、地氟烷)具有抗炎、抗氧化和抗凋亡作用^[22],并且对内皮细胞表面糖萼以及肺泡上皮细胞和内皮细胞之间的紧密连接具有保护作用^[22],从而对 CPB 相关肺损伤具有保护效应。但临床研究^[23]未显示出吸入麻醉药(七氟烷或地氟烷)在降低 CPB 术后 PPCs 发生率和严重程度的显著优势。

2.3.1.2 右美托咪定(Dexmedetomidine, Dex) Dex 是一种高度选择性 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,已被证明可减轻心脏手术相关的应激反应,具有抗炎和器官保护的作用^[24]。在肺损伤模型^[25]和临床研究中^[26], Dex 通过降低血浆中炎性介质的浓度;上调抗氧化基因表达,减轻炎症组织中的氧化应激,显示出肺保护作用。同时, Dex 独特的镇痛、镇静特性,可减少全身麻醉中阿片类药物和镇静药物的需求,缩短术后机械通气时间。

2.3.2 远程缺血预处理 (remote ischemic preconditioning, RIPC) RIPC 是一种非药物性干预, 通过短暂诱导四肢缺血再灌注, 减轻重要器官在经历缺血再灌注的影响。目前的研究发现 RIPC 可通过多种分子因素, 对心肌细胞、肾脏、肺产生保护作用。荟萃分析^[27]显示, RIPC 改善了术后氧合, 缩短术后机械通气时间, 降低术后 ARDS 发生率; 然而, 纳入该分析的研究存在较高的异质性, 且部分试验的样本量较小。因此, 仍需开展大规模的随机对照试验, 进一步证实 RIPC 对围术期重要器官的保护作用及其远期效益。

2.3.3 血制品合理输注 输血相关急性肺损伤是一种严重并发症, 其发生率介于 0.08%~8% 之间^[28], 通常在输血后 6 h 内发生。表现为输血后 6 h 内出现的低氧血症和非心源性肺水肿。合理实施输血方案可能有助于减少血液制品的输注及其相关并发症。多中心研究显示^[29], 引入基于床旁即时检测血液黏弹性和使用纤维蛋白原及凝血酶原复合物浓缩物的算法, 可显著减少血液制品输注。此外, 在围手术期可采取措施^[30]降低输血相关急性肺损伤风险, 包括术前纠正贫血 (如术前静脉注射铁剂和 / 或促红细胞生成素)、避免过度血液稀释和液体超负荷、仔细控制围术期出血、缩短 CPB 时间等。

2.3.4 围术期血糖管理 围手术期血糖异常事件, 包括高血糖、低血糖和血糖波动过大, 与心脏手术后较高的发病率和死亡率显著相关^[31]。大型回顾性研究表明, 围手术期血糖浓度 > 200 mg/dl (11.1 mmol/L)^[32] 是术后死亡、心肌梗死、肾脏和神经系统并发症的重要预测因素。围术期低血糖定义为血糖浓度 < 70 mg/dl (3.9 mmol/L), 其引起的交感激活和血流动力学变化, 可能在心脏手术中诱发心肌缺血和心律失常, 并可能影响神经功能恢复 (如谵妄和认知功能障碍)^[33]。此外, 较高的血糖变异性^[31] (血糖波动幅度较大) 是心脏手术术后主要不良事件 (30 d 死亡率、急性肾损伤、机械通气时间延长等) 的独立预测因素。因此, 心脏手术围术期血糖控制至关重要, 在控制高血糖的同时, 避免低血糖的发生, 并在预计血糖波动较大时提高监测频率。

2.3.5 围术期机械通气策略

2.3.5.1 驱动压导向的肺保护性通气 在机械通气的患者中, 驱动压 (ΔP) 定义为吸气末气道压即气道平台压与呼气末正压 (positive end expiratory pressure, PEEP) 的差值^[34]。目前肺保护

性通气策略除了小潮气量通气、PEEP 和肺复张操作外, 越来越注重降低驱动压。Mathis 等人^[35]针对心脏手术的回顾性研究发现, 整体的肺保护策略 (即中位潮气量 < 8 ml/kg 预测体重、中位驱动压低于 16 cmH₂O, 中位 PEEP $\geq$ 5 cmH₂O) 与 PPCs 的减少独立相关, 尤其是驱动压 < 16 cmH₂O 与 PPCs 直接相关。在心脏手术中, 驱动压导向的通气策略在预防肺不张和改善呼吸系统顺应性方面展现出优势。2024 年美国胸外科医师协会发布的的心脏手术围术期监护联合共识声明^[36]也将保护性通气策略的证据等级评定为 A 级。

2.3.5.2 CPB 期间的机械通气策略 在心脏手术 CPB 期间, 为了提供最佳的手术视野和条件, 停止机械通气是一种常见做法。一些学者提出在 CPB 期间实施低潮气量^[37]通气可能改善 CPB 后早期的肺氧合指数、肺泡-动脉血氧分压差和肺内分流。然而随机对照试验研究^[38]未发现通气策略组与对照组的显著差异。鉴于 CPB 期间维持低潮气量通气的低成本和安全性, 在满足手术需求的情况下可考虑采用。

2.3.5.3 肺复张策略 有 30%~72% 的心脏手术患者术后存在肺不张, 合理的肺复张操作, 可减少术后肺不张、肺炎和低氧血症的发生率^[39]。PROVECS 研究^[40]显示, 在术中多个时间点进行肺复张降低了严重低氧血症的发生率, 并改善了肺顺应性。除了在术中实施肺复张, 小样本研究^[41]显示在心脏外科监护室中对低氧血症患者实施肺复张 (15~30 cmH₂O 的复张压力) 在改善术后氧合、减少肺不张方面的积极影响。尽管肺复张的益处已得到广泛认可, 但心脏手术患者实施肺复张需要谨慎选择强度, 避免血流动力学的剧烈波动。

2.4 药物干预 炎症与氧化应激在心脏手术后肺功能障碍的发展中起着关键作用。多项实验动物模型和临床研究通过给予血管扩张剂、抗氧化剂和抗炎药物等手段, 旨在调节这一复杂的病理过程。

2.4.1 吸入血管扩张剂 CPB 心脏手术引发的全身炎症反应与肺动脉内皮功能障碍密切相关^[42], 这表现为肺动脉阻力的显著升高相关, 并可能会加重肺动脉高压, 导致右心室后负荷持续增加, 甚至导致右心衰竭和循环衰竭, 显著恶化患者预后。吸入血管扩张剂可以选择性降低肺血管阻力, 而不引起全身性低血压。吸入一氧化氮^[43]可增加细胞内鸟苷酸水平, 松弛血管平滑肌, 降低肺血管阻力, 优化通气 / 血流比值, 提升氧合效率。

吸入性前列环素类药物^[44]（如依前列醇、伊洛前列素和曲前列环素）可促进环磷酸腺苷的生成、减轻肺缺血-再灌注损伤、增强内皮屏障功能，显示出围术期肺保护的潜力。

2.4.2 米力农与左西孟旦 米力农是一种磷酸二酯酶Ⅲ抑制剂，能够增强心脏收缩力并降低肺血管阻力。在心脏手术合并肺动脉高压的患者中，吸入米力农可以减轻 CPB 相关的炎症反应，预防肺血管内皮功能障碍，并有助于顺利撤机^[45]。

左西孟旦是一种新型钙敏化剂，具有增强正性肌力和血管扩张的特性。吸入左西孟旦在肺动脉高压治疗中可能是一种潜在的治疗策略。一项初步的随机对照试验^[46]显示，吸入左西孟旦在降低肺动脉压方面的效果与米力农相当，且药效持续时间更长。未来仍需更多高质量的证据支持吸入性左西孟旦和米力农在心脏手术患者中的应用价值。

2.4.3 抗炎药物 西维来司作为一种特异性中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂，研究显示^[47]，预防性使用能改善高危心脏手术患者术后氧合指数，减少炎症因子水平并缩短机械通气时间。乌司他丁是一种具有抗炎和抗凝活性的尿胰蛋白酶抑制剂，荟萃分析显示^[48]乌司他丁可显著减轻 CPB 引起的炎症反应。然而，CPB 心脏手术中乌司他丁的使用剂量和时机尚无统一的标准，还需更多高质量的研究进一步探索。

2.4.4 其他药物 糖皮质激素因显著的抗炎作用曾广泛用于心脏手术，但大型临床研究及荟萃分析^[49]未发现其在改善患者预后方面的显著效果，并可能增加高血糖、消化道出血的风险。鉴于此，2024 年《改善体外循环相关全身炎症反应专家共识》将其推荐等级评定为Ⅱb^[50]。

N-乙酰半胱氨酸作为谷胱甘肽的前体，具有清除自由基的能力，能减少中性粒细胞的氧化爆发反应和弹性酶活性。但目前尚无临床证据^[51]证实其在改善氧合，减少 PPCs 或改善临床结局方面的显著效果。

既往学者提出了针对炎症和器官损伤的靶向干预策略。其中，补体抑制疗法通过抑制病理性的补体激活来减少下游炎症反应和组织损伤。在 CPB 中使用针对人 C5 的单克隆抗体^[52]，能够剂量依赖性地抑制补体激活过程中炎性介质的形成，并减少术后出血、心肌损伤和认知功能下降。但目前，补体抑制疗法在临床中的应用仍有限^[53]，需要更多高质量的临床研究来验证其在改善肺部

并发症和临床预后方面的有效性和安全性。

2.5 物理治疗 术前和术后预防性的物理治疗可作为肺保护的一种预防措施。通过使用呼吸训练器、吹气球、腹式呼吸、缓慢最大吸气后屏气等方式^[54-55]来增强呼吸肌的力量和耐力，提高肺活量和潮气量。

3 小结

随着外科手术技术和体外循环技术的进步，CPB 围术期的肺保护策略日益受到重视。心脏手术后肺功能障碍的管理是一个多阶段的综合干预过程，需要外科医生、麻醉医生、灌注医师以及护理团队的紧密协作。驱动压导向的肺保护性通气策略、优化血液制品的使用以及血糖管理是改善患者预后、提供高质量治疗的关键环节。术前和术后的物理治疗有助于增强患者的肺功能储备，而术中和术后合理的药物干预则有助于减轻炎症反应，并可能缩短机械通气时间。但目前部分研究的证据水平较低，需要相关高质量的研究为围术期肺保护提供循证医学支持。

参考文献：

- [1] Fischer MO, Brotons F, Briant AR, *et al.* Postoperative pulmonary complications after cardiac surgery: the VENICE international cohort study[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2022, 36(8 Pt A): 2344-2351. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.12.024.
- [2] Maffezzoni M, Bellini V. Con: mechanical ventilation during cardiopulmonary bypass[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2024, 38(4): 1045-1048. DOI: 10.1053/j.jvca.2023.12.003.
- [3] Tanner TG, Colvin MO. Pulmonary complications of cardiac surgery[J]. Lung, 2020, 198(6): 889-896. DOI: 10.1007/s00408-020-00405-7.
- [4] Vidal MM, Musch G, Kaczka DW. Pulmonary pathophysiology and lung mechanics in anesthesiology: a case-based overview[J]. Anesthesiol Clin, 2012, 30(4): 759-784. DOI: 10.1016/j.anclin.2012.08.003.
- [5] Bitargil M, Arslan C, Basbug HS, *et al.* Transfusion-related acute lung injury following coronary artery bypass graft surgery[J]. Perfusion, 2015, 30(8): 626-628. DOI: 10.1177/0267659114568367.
- [6] Anastasiadis K, Murkin J, Antonitsis P, *et al.* Use of minimal invasive extracorporeal circulation in cardiac surgery: principles, definitions and potential benefits. A position paper from the Minimal Invasive Extra-Corporeal Technologies international Society (MiECTiS)[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2016, 22(5): 647-662. DOI: 10.1093/icvts/ivv380.
- [7] Monaco F, D' Andria Ursileo J. Pro: Is minimally invasive extracorporeal circulation superior to conventional cardiopulmonary bypass in cardiac surgery?[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2024, 38(11): 2831-2835. DOI: 10.1053/j.jvca.2024.01.026.
- [8] Mangoush O, Purkayastha S, Haj-Yahia S, *et al.* Heparin-bonded circuits versus nonheparin-bonded circuits: an evaluation of their

- effect on clinical outcomes[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, 31(6): 1058-1069. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.01.029.
- [9] Hasegawa T, Oshima Y, Yokoyama S, *et al.* Clinical application of a new ternary polymer, SEC-1 coat, for pediatric cardiopulmonary bypass circuits: a prospective randomized pilot study[J]. *Perfusion*, 2020, 35(8): 826-832. DOI: 10.1177/0267659120915387.
 - [10] Zhang X, Zhou C, Zhuang J, *et al.* Effects of leukocyte depletion on cardiopulmonary protection and inflammation after valve surgery[J]. *Int J Artif Organs*, 2010, 33(11): 812-818.
 - [11] Spencer S, Tang A, Khoshbin E. Leukodepletion for patients undergoing heart valve surgery[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(7): D9507. DOI: 10.1002/14651858.CD009507.
 - [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. DOI: 10.1177/0267659112450061.
 - [13] Berdat PA, Eichenberger E, Ebell J, *et al.* Elimination of proinflammatory cytokines in pediatric cardiac surgery: analysis of ultrafiltration method and filter type[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127(6): 1688-1696. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.01.030.
 - [14] Torina AG, Silveira-Filho LM, Vilarinho KA, *et al.* Use of modified ultrafiltration in adults undergoing coronary artery bypass grafting is associated with inflammatory modulation and less postoperative blood loss: a randomized and controlled study[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(3): 663-670. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.04.012.
 - [15] Ronco C, Bellomo R. Hemoperfusion: technical aspects and state of the art[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 135. DOI: 10.1186/s13054-022-04009-w.
 - [16] Doukas P, Hellfritsch G, Wendt D, *et al.* Intraoperative hemoabsorption (CytosorbTM) during open thoracoabdominal aortic repair: a pilot randomized controlled trial[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(2): 546. DOI: 10.3390/jcm12020546.
 - [17] Li W, Wu X, Yan F, *et al.* Effects of pulmonary artery perfusion with urinary trypsin inhibitor as a lung protective strategy under hypothermic low-flow cardiopulmonary bypass in an infant piglet model[J]. *Perfusion*, 2014, 29(5): 434-442. DOI: 10.1177/0267659113517286.
 - [18] Santini F, Onorati F, Telesca M, *et al.* Selective pulmonary pulsatile perfusion with oxygenated blood during cardiopulmonary bypass attenuates lung tissue inflammation but does not affect circulating cytokine levels[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42(6): 942-950. DOI: 10.1093/ejcts/ezs199.
 - [19] Buggeskov KB, Sundskard MM, Jonassen T, *et al.* Pulmonary artery perfusion versus no pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass in patients with COPD: a randomised clinical trial[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2016, 3(1): e000146. DOI: 10.1136/bmjresp-2016-000146.
 - [20] Qiu Z, Chen X, Xu Y, *et al.* Does full sternotomy have more significant impact than the cardiopulmonary bypass time in patients of mitral valve surgery?[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2018, 13(1): 29. DOI: 10.1186/s13019-018-0719-4.
 - [21] 卓琳, 许洋, 张超, 等. 完全胸腔镜下微创心脏瓣膜手术的研究进展[J]. *国际心血管病杂志*, 2021, 48(4): 210-214. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2021.04.006.
 - [22] Oshima Y, Otsuki A, Endo R, *et al.* The effects of volatile anesthetics on lung ischemia-reperfusion injury: basic to clinical studies[J]. *J Surg Res*, 2021, 260: 325-344. DOI: 10.1016/j.jss.2020.11.042.
 - [23] He LL, Li XF, Jiang JL, *et al.* Effect of volatile anesthesia versus total intravenous anesthesia on postoperative pulmonary complications in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2022, 36(10): 3758-3765. DOI: 10.1053/j.jvca.2022.06.014.
 - [24] Geng J, Qian J, Cheng H, *et al.* The influence of perioperative dexmedetomidine on patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e152829. DOI: 10.1371/journal.pone.0152829.
 - [25] Chen Y, Bian W, Xu B. Pretreatment with dexmedetomidine alleviates lung injury in a rat model of intestinal ischemia reperfusion[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(3): 1233-1241. DOI: 10.3892/mmr.2020.10942.
 - [26] Xie Y, Jiang W, Zhao L, *et al.* Effect of dexmedetomidine on perioperative inflammation and lung protection in elderly patients undergoing radical resection of lung cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(10): 2544-2553.
 - [27] Kashiwagi S, Mihara T, Yokoi A, *et al.* Effect of remote ischemic preconditioning on lung function after surgery under general anesthesia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 17720. DOI: 10.1038/s41598-023-44833-w.
 - [28] Peters AL, Van De Weerd EK, Goudswaard EJ, *et al.* Reporting transfusion-related acute lung injury by clinical and preclinical disciplines[J]. *Blood Transfus*, 2018, 16(3): 227-234. DOI: 10.2450/2017.0266-16.
 - [29] Scolletta S, Simioni P, Campagnolo V, *et al.* Patient blood management in cardiac surgery: the “granducato algorithm” [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 289: 37-42. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.025.
 - [30] Vlaar AP. Transfusion-related acute lung injury: current understanding and preventive strategies[J]. *Transfus Clin Biol*, 2012, 19(3): 117-124. DOI: 10.1016/j.traccli.2012.03.001.
 - [31] Thongsuk Y, Hwang NC. Perioperative glycemic management in cardiac surgery: a narrative review[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2024, 38(1): 248-267. DOI: 10.1053/j.jvca.2023.08.149.
 - [32] Duncan AE, Abd-Elseyed A, Maheshwari A, *et al.* Role of intraoperative and postoperative blood glucose concentrations in predicting outcomes after cardiac surgery[J]. *Anesthesiology*, 2010, 112(4): 860-871. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d3d4b4.
 - [33] Stamou SC, Nussbaum M, Carew JD, *et al.* Hypoglycemia with intensive insulin therapy after cardiac surgery: predisposing factors and association with mortality[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142(1): 166-173. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.09.064.
 - [34] Williams EC, Motta-Ribeiro GC, Vidal MM. Driving pressure and transpulmonary pressure: how do we guide safe mechanical ventilation?[J]. *Anesthesiology*, 2019, 131(1): 155-163. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002731.
 - [35] Mathis MR, Duggal NM, Likosky DS, *et al.* Intraoperative mechanical ventilation and postoperative pulmonary complications after cardiac surgery[J]. *Anesthesiology*, 2019, 131(5): 1046-1062. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002909.
 - [36] Grant MC, Crisafi C, Alvarez A, *et al.* Perioperative care in cardiac surgery: a joint consensus statement by the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Cardiac Society, ERAS International Society, and The Society of Thoracic Surgeons (STS)[J]. *Ann Thorac Surg*, 2024, 117(4): 669-689. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2023.12.006.
 - [37] Zhang MQ, Liao YQ, Yu H, *et al.* Effect of ventilation strategy during cardiopulmonary bypass on postoperative pulmonary complications after cardiac surgery: a randomized clinical trial[J].

- J Cardiothorac Surg, 2021, 16(1): 319. DOI: 10.1186/s13019-021-01699-1.
- [38] Nguyen LS, Estagnasie P, Merzoug M, *et al.* Low tidal volume mechanical ventilation against no ventilation during cardiopulmonary bypass in heart surgery (MECANO): a randomized controlled trial[J]. Chest, 2021, 159(5): 1843-1853. DOI: 10.1016/j.chest.2020.10.082.
- [39] Hu MC, Yang YL, Chen TT, *et al.* Recruitment maneuvers to reduce pulmonary atelectasis after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2022, 164(1): 171-181. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.10.142.
- [40] Lagier D, Fischer F, Fornier W, *et al.* Effect of open-lung vs conventional perioperative ventilation strategies on postoperative pulmonary complications after on-pump cardiac surgery: the PROVECS randomized clinical trial[J]. Intensive Care Med, 2019, 45(10): 1401-1412. DOI: 10.1007/s00134-019-05741-8.
- [41] Miura MC, Ribeiro DCC, Yamada DSL, *et al.* The effects of recruitment maneuver during noninvasive ventilation after coronary bypass grafting: a randomized trial[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 156(6): 2170-2177. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.05.004.
- [42] Humbert M, Lau EM, Montani D, *et al.* Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Circulation, 2014, 130(24): 2189-2208. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006974.
- [43] Chester AH, Yacoub MH, Moncada S. Nitric oxide and pulmonary arterial hypertension[J]. Glob Cardiol Sci Pract, 2017, 2017(2): 14. DOI: 10.21542/gcsp.2017.14.
- [44] Marcus B, Marynen F, Fieuws S, *et al.* The perioperative use of inhaled prostacyclins in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Can J Anaesth, 2023, 70(8): 1381-1393. DOI: 10.1007/s12630-023-02520-4.
- [45] Denault AY, Bussières JS, Arellano R, *et al.* A multicentre randomized-controlled trial of inhaled milrinone in high-risk cardiac surgical patients[J]. Can J Anaesth, 2016, 63(10): 1140-1153. DOI: 10.1007/s12630-016-0709-8.
- [46] Liu K, Wang H, Yu SJ, *et al.* Inhaled pulmonary vasodilators: a narrative review[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(7): 597. DOI: 10.21037/atm-20-4895.
- [47] Tang YX, Fan ZW, Li J, *et al.* Sivelestat in patients at a high risk of postoperative acute lung injury after scheduled cardiac surgery: a prospective cohort study[J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 591-601. DOI: 10.2147/JIR.S442208. eCollection 2024.
- [48] He G, Li Q, Li W, *et al.* Effect of ulinastatin on interleukins and pulmonary function in bypass patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Herz, 2020, 45(4): 335-346. DOI: 10.1007/s00059-018-4732-0.
- [49] Abbasciano RG, Olivieri GM, Chubsey R, *et al.* Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2024, 3(3): D5566. DOI: 10.1002/14651858.CD005566.pub4.
- [50] 张漂昀, 张冰, 张成梁, 等. 改善体外循环相关全身炎症反应专家共识[J]. 中国体外循环杂志, 2024, 22(5): 349-359. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.05.01.
- [51] Erdil N, Eroglu T, Akca B, *et al.* The effects of n-acetylcysteine on pulmonary functions in patients undergoing on-pump coronary artery surgery: a double blind placebo controlled study[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(1): 180-187.
- [52] Fitch JC, Rollins S, Matis L, *et al.* Pharmacology and biological efficacy of a recombinant, humanized, single-chain antibody C5 complement inhibitor in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass[J]. Circulation, 1999, 100(25): 2499-2506. DOI: 10.1161/01.cir.100.25.2499.
- [53] Banerjee D, Feng J, Sellke FW. Strategies to attenuate maladaptive inflammatory response associated with cardiopulmonary bypass[J]. Front Surg, 2024, 11: 1224068. DOI: 10.3389/fsurg.2024.1224068.
- [54] Rodrigues SN, Henriques HR, Henriques MA. Effectiveness of preoperative breathing exercise interventions in patients undergoing cardiac surgery: a systematic review[J]. Rev Port Cardiol (Engl Ed), 2021, 40(3): 229-244. DOI: 10.1016/j.repc.2020.08.013.
- [55] Chen X, Hou L, Zhang Y, *et al.* The effects of five days of intensive preoperative inspiratory muscle training on postoperative complications and outcome in patients having cardiac surgery: a randomized controlled trial[J]. Clin Rehabil, 2019, 33(5): 913-922. DOI: 10.1177/0269215519828212. Epub 2019 Feb 6.

(收稿日期: 2024-10-30)

• 综 述 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.03.17

体外膜氧合后神经损伤的研究进展

马 鑫, 李慧珍, 李勇男, 吴向阳

[摘要]: 体外膜氧合 (ECMO) 通常被用来为心脏手术的患者提供呼吸循环支持, 以确保手术的顺利进行。而随着 ECMO 技术的迅速发展, ECMO 的应用场景得到了极大扩展。与此同时, ECMO 的应用伴随着一系列并发症, 这些并发症显著影响患者的预后。其中, 神经炎症的危害最为明显。患者的基础疾病和 ECMO 的不同插管方式均与神经炎症的发生相关。通过对近年来 ECMO 后神经系统并发症文章的分析, 总结 ECMO 期间神经损伤的种类以及相关的监测手段和治理措施, 以期为临床早期识别和干预提供理论指导。

[关键词]: 体外膜氧合; 神经损伤; 预后; 监测方法; 治理措施

Research progress on neurological injury following extracorporeal membrane oxygenation

Ma Xin, Li Huizhen, Li Yongnan, Wu Xiangyang

Department of Cardiac Surgery, the Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Gansu Lanzhou 730030, China

Corresponding author: Wu Xiangyang, Email: wuxyok@163.com

[Abstract]: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is widely utilized to provide cardiopulmonary support for patients undergoing cardiac surgery, ensuring procedural success. With rapid advancements in ECMO technology, its clinical applications have expanded significantly. However, ECMO-related complications, particularly neurological injuries, critically impact patient prognosis. Among these complications, neuroinflammation poses the most substantial threat, influenced by both patients' underlying conditions and ECMO cannulation strategies. This review synthesizes recent literature on neurological complications post-ECMO, focusing on the types of neurological injuries, monitoring approaches, and therapeutic interventions, aiming to provide theoretical guidance for early clinical recognition and management.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Neurological injury; Prognosis; Monitoring approach; Therapeutic intervention

体外膜氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 技术已被广泛应用于急性呼吸窘迫综合征、心脏骤停等危重症患者的救治。截至 2024 年, 体外生命支持组织 (Extracorporeal Life Support Organization, ELSO) 的数据显示, 全球共有 230 652 例患者使用了 ECMO, 其中 155 027 例采用静脉-动脉 (veno-arterial, V-A) ECMO, 76 689 例采用静脉-静脉 (veno-venous, V-V) ECMO。随着临床应用的增多, ECMO 对神经系

统尤其是对神经炎症的潜在作用已引起越来越多的关注。神经炎症被认为是神经损伤和神经功能障碍的核心机制之一, 可能导致认知功能减退、意识障碍等一系列后遗症。Sutter 等人的研究发现, 接受 ECMO 的患者中急性脑损伤 (acute brain injury, ABI) 的总体发生率为 13%, 表明 ECMO 支持的患者存在较高的神经损伤和神经系统并发症的风险^[1]。因此, 本文就 V-V ECMO 和 V-A ECMO 在神经炎症中的临床表现和潜在机制作一综述, 进一步分析不同 ECMO 模式中神经系统潜在的损伤影响, 为优化 ECMO 治疗策略提供理论依据。

1 ECMO 期间常见短期神经损伤

1.1 缺氧缺血性脑损伤 Shoskes 等人进行的一项荟萃分析显示, 16% 的 ECMO 患者存在 ABI,

基金项目: 甘肃省卫生健康行业科研计划项目 (GSWSQN2022-06); 2023 年甘肃省高校产业支撑计划项目 (2023CYZC-04)

作者单位: 730030 兰州, 兰州大学第二临床医学院 (马鑫、李慧珍); 兰州大学第二医院心脏外科 (李勇男、吴向阳)

通信作者: 吴向阳, Email: wuxyok@163.com

其中一半为缺氧缺血性脑损伤 (hypoxic ischemic brain injury, HIBI)。V-A ECMO 患者的 HIBI 发生率显著高于 V-V ECMO 患者, 分别为 13% 和 1%^[2]。Migdady 等人关于体外心肺复苏 (external cardiopulmonary resuscitation, ECPR) 的荟萃分析进一步指出, 接受 ECPR 的患者中有 27% 发生 ABI, 其中 23% 为 HIBI^[3]。HIBI 的机制复杂, 涉及多种生理和病理因素, 包括循环中断(缺氧缺血)引发不同程度的细胞膜功能障碍、局部和全身炎症反应、兴奋性毒性增加、微血管异常(与内皮损伤和血管反应性改变相关)、血脑屏障的改变和水肿反应。脑稳态的丧失, 加剧了这些病变的恶化。而全身性的异常(血压、动脉氧和二氧化碳含量、发热、电解质或血糖)也可能会恶化病变^[4]。V-A ECMO 的患者在 ECMO 启动前通常经历严重的低血压和低氧血症, 若 V-A ECMO 无法迅速恢复足够的血压和氧合, 可能导致 HIBI。ECMO 泵虽能代替心脏泵血, 但其血流为恒定的非搏动性血流, 会导致患者脉压降低。研究表明, 低脉压是 V-A ECMO 后 ABI 的独立危险因素, 其机制可能是与机械循环支持下搏动性血流的丧失, 导致脑部自动调节功能障碍, 削弱脑血管对脑灌注压和二氧化碳变化的正常保护反应有关^[5-7]。此外, 插管位置可能对脑血流产生潜在影响, Papademetriou 等人发现, 在接受 V-A ECMO 的新生儿中, 颈动脉结扎增加了大脑右半球同侧脑血流自动调节功能损伤的风险。Johnson 等人的研究也表明, 脑血流自动调节受损与脑血流不对称有关^[8]。右颈内静脉和右颈动脉插管虽操作便捷且可避免肢体缺血, 但可能增加右侧大脑半球缺血性损伤的风险^[9-10]。此外, 右颈动脉插管后可能出现右侧脑组织氧饱和度的暂时性下降。外周股动脉插管则可能引发 Harlequin 综合征(南北综合征), 导致脑灌注不对称, 进而引发缺氧^[11]。因此, 确保适当的心室卸载对于避免大脑缺血至关重要^[12]。

1.2 缺血性脑卒中 ELSO 注册数据库的数据显示, 2012 年至 2021 年期间, 缺血性脑卒中的发生率逐年增加, 每年病例数较上一年增加约 1.21 倍^[13]。HIBI 是指更广泛的缺氧和缺血引起的脑部损伤, 而缺血性脑卒中则特指脑部血流中断导致的急性事件。ECMO 期间缺血性脑卒中的机制主要包括血栓栓塞和脑灌注不足。血栓形成与 ECMO 回路的特征及患者的合并症密切相关。V-A ECMO 运行期间使血液由自然搏动转变成平流灌

注, 加剧了内皮功能障碍和脑血管自动调节机制的受损^[14]。同时血液接触管道、泵等非生物表面, 进而激活凝血系统、炎症级联反应并促进血小板活化, 促进了微小血栓的形成^[15]。V-V ECMO 则更多与反流血栓栓塞相关的静脉窦血栓形成有关, 尽管 ECMO 系统及动静脉插管采用多种涂层技术来增加生物组织相容性, 但仍无法同正常血管内皮细胞一样具有分泌功能, 产生抵抗血栓形成的类似内皮的保护机制^[16-17]。ECMO 支持后的缺血性脑卒中预后较差, 导致不同程度的神经系统功能缺损, 如肢体瘫痪、言语障碍或认知功能下降等。因此, 预防和治疗 ECMO 支持后的缺血性脑卒中, 改善患者的预后, 仍是亟待探索的领域。

1.3 出血性脑卒中 出血性脑卒中是 ECMO 后常见的神经系统并发症之一, 根据 2010 年至 2017 年 ECMO 数据库的数据显示, V-A ECMO 和 V-V ECMO 患者的出血事件发生率分别为 62.1% 和 37%^[18]。Jaecho Hwang 等人根据 2012 年至 2021 年的 ELSO 数据库数据进行分析表明, V-A ECMO 患者发生的出血事件会增加 ECMO 运行初期的死亡风险。ECMO 引起出血的机制主要有: ①血脑屏障破坏: ECMO 相关的炎症反应、全身低氧状态和抗凝治疗共同削弱了血脑屏障功能, 再灌注时, 脑血流恢复可能引发氧化应激, 加速血脑屏障损伤。②高灌注和脑血管调节障碍: ECMO 改变了正常的脑血管自我调节能力, 高流量状态下, 血管调节能力受限, 导致局部高灌注引发微血管破裂。③血流动力学不稳定: ECMO 支持的患者常伴有多脏器功能障碍, 脑灌注压力的剧烈波动增加了脑血管壁破裂的风险。④凝血与纤溶系统的激活: 表现为凝血因子和血小板的过度消耗, 引发消耗性凝血病。在 ECMO 运行期间, 血流剪切力破坏血液稳态, 导致高分子量血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 多聚体显著减少, 削弱血小板聚集和凝血功能, 增加出血风险。研究表明, ECMO 支持患者的出血事件与获得性血管性血友病综合征 (acquired von Willebrand syndrome, AVWS) 密切相关。AVWS 是由 vWF 结构和功能异常引起的出血性疾病。此外, vWF 多聚体的过度丢失还可能损害血管形成, 导致血管网络脆弱, 进一步加剧出血风险^[19-21]。

1.4 癫痫 尽管癫痫发作在 ECMO 支持期间相对少见, 但一旦发生, 患者的死亡风险将显著增加。Jaecho Hwang 等人的荟萃分析纳入 40 420 例成年 ECMO 患者, 评估了癫痫的发生率、死亡率及其

相互关系。在所有 ECMO 类型中, 癫痫的发生率为 3%, 其中 V-V ECMO 为 2%, V-A ECMO 为 3.5%。V-V ECMO 患者中, 伴有癫痫发作的患者的死亡率为 55.1%, 显著高于无癫痫发作患者的 36.7%。V-A ECMO 患者中, 伴有癫痫发作的患者死亡率为 74.4%, 而无癫痫发作的患者为 56.1%^[22]。ECMO 支持期间发生癫痫的原因通常与心脏骤停、颅内出血或缺血性卒中引起的 HIBI 有关^[23]。血流动力学的变化可能导致神经元损伤, 进而引起细胞外钾和谷氨酸浓度增加, 促使神经元异常放电, 最终引发癫痫^[24]。此外, 缺氧缺血对血脑屏障功能的影响也可能导致癫痫的发生。Seiffert 等人通过胆盐破坏大鼠皮层血脑屏障建立了局灶性破坏模型, 证实血脑屏障功能失调会引起癫痫发作^[25]。

2 ECMO 期间神经损伤的主要监测手段

2.1 经颅多普勒超声 (transcranial doppler sonography, TCD) TCD 是一种廉价、无创的技术, 用于测量大脑动脉内的血流速度, 可实时评估脑血流动力学变化。在 ECMO 支持的患者中, 监测脑血流速度有助于评估大脑是否存在缺血或过度灌注的风险。然而, 其局限性包括对局部神经损伤的敏感度较低, 难以进行持续的长期监测, 以及只能测量近端大动脉的血流情况^[26]。

2.2 CT 血管造影 (CT angiography, CTA)、CT 灌注成像 (CT perfusion, CTP) 和常规脑血管造影 (common cerebral angiography, CCA) 头颅 CT 能够提供快速、高分辨率的脑结构三维图像, 适用于 ECMO 支持患者的急性出血情况。然而, CT 在检测缺血性梗死特别是较小病变时存在一定局限性。Hassan 等人的研究指出, 右腋动脉插管方式的 V-A ECMO 会在头颈部 CTA 和 CTP 上产生明显的造影剂不透明伪影, 类似于大血管闭塞的影像表现^[27]。而 CCA 则会显示右腋动脉插管患者头臂干和锁骨下动脉的血流逆转^[28]。

2.3 磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) MRI 提供了高空间分辨率和高信噪比的颅脑结构及扩散图像, 是识别神经损伤的理想方法^[29]。对于 ECMO 患者, 弥散加权成像可以早期检测梗死, 高敏感性加权成像甚至能够识别微小的出血^[30-31]。无论是 V-A ECMO 还是 V-V ECMO 支持的成年患者, 脑微出血均较常见于皮质下 U 型纤维和深部白质区域^[32]。由于 MRI 检查对于受检者有严格要求, 接受 ECMO 治疗的患者通常在拔管后才能进行 MRI 检查, 因此床旁便携式低磁

场 MRI 应运而生。Sung-Min Cho 等人评估了便携式低磁场 MRI 在 ECMO 患者中的可行性和安全性, 指出该设备能够在 1 h 内安全完成检查^[33]。然而, 由于该研究仅在 3 名患者中进行, 因此需要更多的研究来评估便携式低磁场 MRI 的安全性、有效性和成本效益。

2.4 无创多模态神经监测方案 (noninvasive multimodal neural monitoring scheme, NMN) NMN 通过在指定时间间隔内进行一系列神经学检查, 包括脑电图、TCD、体感诱发电和神经成像 (CT、MRI) 等, 旨在实现 ECMO 治疗期间对神经损伤的早期检测。Chin Siang Ong 等人的一项回顾性研究表明, 标准化的 NMN 可提高 ECMO 支持患者 ABI 的检出率^[34]。

2.5 神经系统评分量表 神经系统检查包括精神状态、脑干反射和运动功能的评估。常用的标准化评分量表有格拉斯哥昏迷评分、美国国立卫生院卒中量表和神经瞳孔指数 (neuropupillary index, NPI) 等^[35-36]。NPI 是一种基于多变量评估患者神经功能状态的客观指标, 涉及瞳孔对不同强度光刺激的反应, 包括对光反射的潜伏期、振幅和恢复时间等参数^[37]。在一项单中心研究中, 接受 V-A ECMO 支持后 24~72 h 内, 异常 NPI (NPI<3) 对预测 90 d 死亡率具有 100% 的特异性和 53% 的敏感性^[38]。需要注意的是, NPI 并非唯一的神经功能评估工具, 应结合其他临床信息和手段共同使用, 以获得更全面的评估结果。

2.6 血浆生物标志物 血液中的某些蛋白质能够起到提示神经损伤的作用, 可根据其来源分为以下类别: ①反应神经元损伤的标记, 包括神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)、细胞间黏附分子-5 (intercellular adhesion molecule-5, ICAM-5) 和脑源性神经营养因子等; ②反映星形胶质细胞损伤的标记物, 包括星形胶质蛋白 (S100 β) 和胶质纤维酸性蛋白; ③反映神经炎症的标记物, 包括 ICAM-5 和趋化因子配体 2^[39]。目前研究较多的血清标志物则是 NSE 及 S100 β , 因此 ELSO 组织推荐使用 NSE 及 S100 β 作为 ECMO 支持患者的神经损伤血浆生物标志物^[36]。NSE 主要由神经元在损伤情况下释放, 可在血清和脑脊液中检测到^[40]。Walter Petermichl 等人的研究发现, NSE 是 ECPR 生存的良好预测因子, 但 NSE 易受溶血影响^[41]。S100 β 主要由星形胶质细胞分泌, 神经损伤后即刻从受损细胞中释放, 因此被视为 ABI 的可靠生物标志物^[42]。在使

用 V-A ECMO 进行心肺复苏的患者中, NSE 及 S100 β 均可预测缺氧缺血性脑病后的神经系统结局, 而 NSE 和 S100 β 水平的变化则可作为预测 V-V ECMO 治疗期间新发颅内病变和生存率的随访参数^[43]。我国专家共识推荐在早期动态监测血浆脑损伤生物标志物^[39]。

3 ECMO 期间神经损伤的干预策略

3.1 低温干预 目标温度管理 (target temperature management, TTM) 是具有脑保护作用的重要治疗措施, 包括治疗性低温、正常体温控制和发热治疗^[44]。TTM 通过降低脑代谢、调节脑血流量、抑制细胞凋亡通路激活、减少炎症反应等机制发挥减低颅内压和神经保护的作用^[45-46]。Sergei 等人的研究表明, 通过降低温度对心脏骤停后的猪进行心肺复苏, 可以维持脑血流量、脑灌注压和氧气代谢^[47]。尽管目前的研究认为 TTM 能有效缓解神经重症患者继发性神经损伤, 但在实际临床中, 仍需结合其他不同治疗措施对患者实施个体化的 TTM 治疗方案。

3.2 抗凝干预 ELSO 指南指出, 成人 V-V ECMO 患者的抗凝管理缺乏有效的证据支持。而 V-A ECMO 患者推荐常规使用抗凝剂来治疗^[48]。因肝素能够快速起效, 易于监测、调整剂量并且在发生出血并发症时, 能够通过使用鱼精蛋白快速逆转, 所以国际血栓与止血学会仍然推荐肝素作为 ECMO 抗凝治疗的首选药物^[49]。Sebastian 等人的研究表明, 将低剂量重组组织纤溶酶原激活剂注射到 ECMO 回路中可以减少氧合器血栓的形成^[50]。然而, 抗凝治疗的必要性仍存在争议。Sven 等人的研究指出, 在 ECMO 期间, 无论是否持续进行全身抗凝, 血栓形成的概率相似, 但全身抗凝会增加出血风险, 因此他们建议省略全身抗凝以降低 ECMO 期间的出血风险^[51-52]。

3.3 药物干预 ECMO 支持期间发生神经损伤的主要机制是神经细胞的氧化应激和全身炎症反应。目前, 临床主要使用丁苯酞来缓解脑损伤, 其作用包括改善能量代谢、抗自由基、抗炎和抗凋亡等^[53]。现有针对神经保护药物的研究主要集中在抗氧化应激以及减少自由基的生成。其中具有代表性的药物是 BMX001。Peng Wang 等人通过对诱导心脏骤停的大鼠持续注射 BMX001 后发现, 大鼠的自发活动以及神经功能缺损得到显著改善, 大鼠海马神经元比例也显著降低^[54]。另一种代表性药物是 J-147, 能够上调神经元中的激

活转录因子 6 的表达。Zhu Yuan 等人进行的一项关于 J-147 化合物的研究中, 通过对心脏骤停后自主循环再现前一天的大鼠给予化合物 147, 并在自主循环再现后 1 min 内给药, 发现大鼠神经功能得到了恢复, 并且减少了神经元的死亡^[55-56]。总体而言, 这些结果在临床中尚未得到实质性转化。因此, 迫切需要此类临床前研究为寻找和优化候选药物的疗效提供理论指导和事实依据。

3.4 其他干预 针对 ECMO 期间神经损伤的并发症, 临床上多采用对症综合处理的干预策略。通过控制颅内压、维持良好的脑血流和灌注, 可以减少脑损伤的进一步恶化^[57]。ELSO 共识指南中也明确了内外科综合干预在其中的重要地位^[36]。

4 未来展望

ECMO 作为抢救危重心肺功能衰竭患者的重要技术, 已被广泛应用于临床。然而, ECMO 后的神经系统并发症仍是影响患者预后的关键因素之一。现有研究和临床数据表明, 使用 V-A ECMO 的患者中神经系统损伤的发生率明显高于 V-V ECMO 患者, 尤其在当前 V-A ECMO 使用人数显著多于 V-V ECMO 的情况下。常见的神经损伤包括 HIBI、缺血性脑卒中、出血性脑卒中、癫痫等, 其发生发展与 ECMO 模式 (如 V-A 或 V-V)、患者的基础病情、抗凝治疗及脑血流变化密切相关。无论是采用更特异、更敏感的监测手段来评估神经损伤, 还是采取更有效的治疗方法和全面的策略以减少 ECMO 相关神经损伤的发生, 都是非常必要的。尽管技术进步和临床管理的改进在一定程度上减少了神经损伤的发生, 但这些并发症仍与较高的死亡率和不良的长期预后密切相关。为了进一步降低神经损伤风险, 未来应加强对患者的神经监测, 优化抗凝策略, 确保充分的脑灌注和氧合, 从而改善患者的整体生存率和生活质量。

参考文献:

- [1] Sutter R, Tislar K, Marsch S. Acute neurologic complications during extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review[J]. Crit Care Med, 2018, 46(9): 1506-1513. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003223.
- [2] Shoskes A, Migdady I, Rice C, *et al.* Brain injury is more common in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation than venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care Med, 2020, 48(12): 1799-1808. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004618.

- [3] Migdady I, Rice C, Deshpande A, *et al.* Brain injury and neurologic outcome in patients undergoing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(7): e611-e619. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004377.
- [4] Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(12): 1393-1414. DOI: 10.1007/s00134-021-06548-2.
- [5] Wilcox C, Choi CW, Cho SM. Brain injury in extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: translational to clinical research[J]. *J Neurocrit Care*, 2021, 14(2): 63-77. DOI: 10.18700/jnc.210016.
- [6] Khanduja S, Kim J, Kang JK, *et al.* Hypoxic-ischemic brain injury in ECMO: pathophysiology, neuromonitoring, and therapeutic opportunities[J]. *Cells*, 2023, 12(11): 1546. DOI: 10.3390/cells12111546.
- [7] Shou BL, Wilcox C, Florissi I, *et al.* Early low pulse pressure in VA-ECMO is associated with acute brain injury[J]. *Neurocrit Care*, 2023, 38(3): 612-621. DOI: 10.1007/s12028-022-01607-y.
- [8] Johnson TW, Dar IA, Donohue KL, *et al.* Cerebral blood flow hemispheric asymmetry in comatose adults receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 858404. DOI: 10.3389/fnins.2022.858404.
- [9] Busch DR, Baker WB, Mavroudis CD, *et al.* Noninvasive optical measurement of microvascular cerebral hemodynamics and autoregulation in the neonatal ECMO patient[J]. *Pediatr Res*, 2020, 88(6): 925-933. DOI: 10.1038/s41390-020-0841-6.
- [10] Erdil T, Lemme F, Konetzka A, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation support in pediatrics[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2019, 8(1): 109-115. DOI: 10.21037/acs.2018.09.08.
- [11] Levy Y, Starck J, Mary AL, *et al.* Hidden Harlequin syndrome in neonatal and pediatric VA-ECMO[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 146. DOI: 10.1186/s13054-022-04017-w.
- [12] Chalifoux N, Ko T, Slovis J, *et al.* Cerebral autoregulation: a target for improving neurological outcomes in extracorporeal life support[J]. *Neurocrit Care*, 2024, 41(3): 1055-1072. DOI: 10.1007/s12028-024-02002-5.
- [13] Hwang J, Kalra A, Shou BL, *et al.* Epidemiology of ischemic stroke and hemorrhagic stroke in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 433. DOI: 10.1186/s13054-023-04707-z.
- [14] Themas K, Zisis M, Kourek C, *et al.* Acute ischemic stroke during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a narrative review of the literature[J]. 2024, 13(19): 6014. DOI: 10.3390/jcm13196014.
- [15] Doyle AJ, Hunt BJ. Current understanding of how extracorporeal membrane oxygenators activate haemostasis and other blood components[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 352. DOI: 10.3389/fmed.2018.00352.
- [16] 司向, 管向东. 体外膜肺氧合抗凝管理现状和挑战 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102 (25): 1864-1869. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220223-00373.
- [17] Figueroa Villalba CA, McMullan DM, Reed RC, *et al.* Thrombosis in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) circuits[J]. *ASAIO J*, 2022, 68(8): 1083-1092. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001605.
- [18] Nunez JI, Gosling AF, O' Gara B, *et al.* Bleeding and thrombotic events in adults supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an ELSO registry analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(2): 213-224. DOI: 10.1007/s00134-021-06605-w.
- [19] Hayakawa M, Takano K, Kayashima M, *et al.* Management of a COVID-19 patient during ECMO: paying attention to acquired von Willebrand syndrome[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(4): 396-401. DOI: 10.5551/jat.58362.
- [20] Wang H, Li D, Chen Y, *et al.* Shear-induced acquired von Willebrand syndrome: an accomplice of bleeding events in adults on extracorporeal membrane oxygenation support[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1159894. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1159894.
- [21] Mazzeffi M, Kon Z, Menaker J, *et al.* Large dual-lumen extracorporeal membrane oxygenation cannulas are associated with more intracranial hemorrhage[J]. *ASAIO J*, 2019, 65(7): 674-677. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000917.
- [22] Hwang J, Akbar AF, Premraj L, *et al.* Epidemiology of seizures and association with mortality in adult patients undergoing ECMO: a systematic review and meta-analysis[J]. *neurology*, 2024, 103(4): e209721. DOI: 10.1212/WNL.0000000000209721.
- [23] Yan K, Tang LK, Xiao FF, *et al.* Brain development in newborns and infants after ECMO[J]. *World J Pediatr*, 2024, 20(6): 556-568. DOI: 10.1007/s12519-023-00768-w.
- [24] Illum B. Evaluation, treatment, and impact of neurologic injury in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation: a review[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2021, 23(5): 15. DOI: 10.1007/s11940-021-00671-7.
- [25] Meijer WC, Gorter JA. Role of blood-brain barrier dysfunction in the development of poststroke epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2024, 65(9): 2519-2536. DOI: 10.1111/epi.18072.
- [26] Chenouard A, Toulgoat F, Rolland A, *et al.* Right watershed cerebral infarction following neck cannulation for veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in pediatric septic shock: a case series[J]. *Perfusion*, 2021, 36(3): 293-298. DOI: 10.1177/0267659120946724.
- [27] Aboul-Nour H, Poyiadji N, Mohamed G, *et al.* Challenges of acute phase neuroimaging in VA-ECMO, pitfalls and alternative imaging options[J]. *Interv Neuroradiol*, 2021, 27(3): 434-439. DOI: 10.1177/1591019920962881.
- [28] Aboul-Nour H, Jumah A, Abdulla H, *et al.* Neurological monitoring in ECMO patients: current state of practice, challenges and lessons[J]. *Acta Neurol Belg*, 2023, 123(2): 341-350. DOI: 10.1007/s13760-023-02193-2.
- [29] Vasung L, Charvet CJ, Shiohama T, *et al.* Ex vivo fetal brain MRI: recent advances, challenges, and future directions[J]. *Neuroimage*, 2019, 195: 23-37. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.03.034.
- [30] Tabet M, Custer C, Khan IR, *et al.* Neuromonitoring of pediatric and adult extracorporeal membrane oxygenation patients: the importance of continuous bedside tools in driving neuroprotective clinical care[J]. *ASAIO J*, 2024, 70(3): 167-176. DOI: 10.1097/MAT.0000000000002107.
- [31] Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, *et al.* Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: a meta-analysis[J]. *Neurology*, 2017, 89(8): 820-829. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004259.
- [32] Le Guennec L, Bertrand A, Laurent C, *et al.* Diffuse cerebral microbleeds after extracorporeal membrane oxygenation support[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(5): 594-596. DOI: 10.1164/rccm.201411-2118LE.
- [33] Cho SM, Wilcox C, Keller S, *et al.* Assessing the safety and feasibility of bedside portable low-field brain magnetic resonance

- imaging in patients on ECMO (SAFE-MRI ECMO study): study protocol and first case series experience[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 119. DOI: 10.1186/s13054-022-03990-6.
- [34] Ong CS, Etchill E, Dong J, *et al.* Neuromonitoring detects brain injury in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 165(6): 2104-2110. e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.09.063.
- [35] Debaty G. Prognostic value of signs of life throughout cardiopulmonary resuscitation for refractory out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2021, 162: 163-170. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.022.
- [36] Cho SM, Hwang J, Chiarini G, *et al.* Neurological monitoring and management for adult extracorporeal membrane oxygenation patients: extracorporeal life support organization consensus guidelines[J]. *ASAIO J*, 2024, 70(12): e169-e181. DOI: 10.1097/MAT.0000000000002312.
- [37] Zhang H, Xu J, Yang X, *et al.* Narrative review of neurologic complications in adults on ECMO: prevalence, risks, outcomes, and prevention strategies[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 713333. DOI: 10.3389/fmed.2021.713333.
- [38] Miroz JP, Ben-Hamouda N, Bernini A, *et al.* Neurological pupil index for early prognostication after venoarterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Chest*, 2020, 157(5): 1167-1174. DOI: 10.1016/j.chest.2019.11.037.
- [39] 中国医师协会体外生命支持专业委员会. 体外膜氧合患者脑监测中国专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2024, 104 (9) : 662-673. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231009-00686.
- [40] Chiarini G, Cho SM, Whitman G, *et al.* Brain injury in extracorporeal membrane oxygenation: a multidisciplinary approach[J]. *Semin Neurol*, 2021, 41(4): 422-436. DOI: 10.1055/s-0041-1726284.
- [41] Petermichl W, Philipp A, Hiller KA, *et al.* Reliability of prognostic biomarkers after prehospital extracorporeal cardiopulmonary resuscitation with target temperature management[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2021, 29(1): 147. DOI: 10.1186/s13049-021-00961-8.
- [42] Tefr Faridová A, Heřman H, Danačíková Š, *et al.* Serum biomarkers of hypoxic-ischemic brain injury[J]. *Physiol Res*, 2023, 72(S5): S461-S474. DOI: 10.33549/physiolres.935214.
- [43] Walther J, Schmandt M, Muenster S, *et al.* The serum biomarkers NSE and S100B predict intracranial complications and in-hospital survival in patients undergoing veno-venous ECMO[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 30545. DOI: 10.1038/s41598-024-82898-3.
- [44] Presciutti A, Perman SM. The evolution of hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: a history in the making[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2022, 1507(1): 60-69. DOI:10.1111/nyas.14676.
- [45] Sun YJ, Zhang ZY, Fan B, *et al.* Neuroprotection by therapeutic hypothermia[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 586. DOI: 10.3389/fnins.
- [46] 中国医师协会神经外科分会神经重症专家委员会, 北京医学会神经外科分会神经外科危重症学组, 中国神经外科重症管理协作组. 神经重症目标温度管理中国专家共识 (2022 版) [J]. *中华神经医学杂志*, 2022, 21 (7) : 649-656. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20220515-00336.
- [47] Valkov S, Nilsen JH, Mohyuddin R, *et al.* Autoregulation of cerebral blood flow during 3-h continuous cardiopulmonary resuscitation at 27°C [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 925292. DOI: 10.3389/fphys.2022.925292.
- [48] McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, *et al.* 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines[J]. *ASAIO*, 2022, 68(3): 303-310. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001652.
- [49] Helms J, Frere C, Thiele T, *et al.* Anticoagulation in adult patients supported with extracorporeal membrane oxygenation: guidance from the Scientific and Standardization Committees on Perioperative and Critical Care Haemostasis and Thrombosis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis[J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(2): 373-396. DOI: 10.1016/j.jtha.2022.11.014.
- [50] Mang S, Danziger G, Metz C, *et al.* Injection of recombinant tissue plasminogen activator into extracorporeal membrane oxygenators postpones oxygenator exchange in COVID-19[J]. *ASAIO J*, 2022, 68(8): 1017-1023. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001733.
- [51] Olson SR, Murphree CR, Zonies D, *et al.* Thrombosis and bleeding in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) without anticoagulation: a systematic review[J]. *ASAIO J*, 2021, 67(3): 290-296. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001230.
- [52] Goh T, Gao L, Singh J, *et al.* Platelet adhesion and activation in an ECMO thrombosis - on - a - chip model[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(30): e2401524. DOI: 10.1002/advs.202401524.
- [53] 李震中, 冯立群, 马青变, 等. 《2020 中国心脏骤停后脑保护专家共识》解读三: 药物治疗 [J]. *中华脑血管病杂志 (电子版)*, 2021, 15 (6) : 356-360. DOI: 10.11817/j.issn.1673-9248.2021.06.001.
- [54] Wang P, Li Y, Yan B, *et al.* Manganese porphyrin promotes post cardiac arrest recovery in mice and rats[J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(7): 957. DOI: 10.3390/biology11070957.
- [55] Yuan Z, Lu L, Lian Y, *et al.* AA147 ameliorates post-cardiac arrest cerebral ischemia/reperfusion injury through the co-regulation of the ATF6 and Nrf2 signaling pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1028002. DOI: 10.3389/fphar.2022.1028002.
- [56] Marasini S, Jia X. Neuroprotective approaches for brain injury after cardiac arrest: current trends and prospective avenues[J]. *J Stroke*, 2024, 26(2): 203-230. DOI: 10.5853/jos.2023.04329.
- [57] 张溧昀, 张冰, 张成梁, 等. 改善体外循环相关全身炎症反应专家共识 [J]. *中国体外循环杂志*, 2024, 22 (5) : 349-359. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.05.01.

(收稿日期: 2025-02-24)

《中国体外循环杂志》稿约

《中国体外循环杂志》将更名为《中国体外生命支持》杂志，是国家新闻出版署批准在国内外公开发行的中文科技核心期刊，现由中国融通医疗健康集团有限公司主管、融通医健期刊出版（北京）有限公司主办出版，为双月刊。本刊收稿范围为与体外生命支持相关的体外循环、心肺转流、体外膜氧合、人工肺（氧合器）、人工心（泵）、人工肾（透析滤过）、人工肝（吸附过滤）、呼吸和循环辅助，以及与之相关的基础研究等临床研究或经验性论文。以论著、调查报告、教学训练、病例报告、基础研究、综述等栏目刊出，并设有专家论坛和/或专家共识等行业权威性文章专栏。

论著类稿件应包括中英文的题名、作者姓名（拼音）、工作单位（至科室）、所在城市、通信作者信息、摘要和关键词；正文按照前言、方法、结果、讨论四段式书写，后附参考文献。

1 文题 简单明了，能反映文章主题，勿使用中、英文缩略词语。

2 署名 按照论文授权书签署顺序排列，英文采用汉语拼音，姓和名的首字母大写。如作者单位或科室不同，在地脚处分别注明邮编、城市、工作单位和科室（作者名，同一单位可省略），以及通信作者和电子邮箱。

3 摘要 中英文摘要采用结构式分段书写：目的（Objective）、方法（Methods）、结果（Results）、结论（Conclusion）。不应出现图表、冗长的数字公式和非公知公用的符号，使用缩略词语须有中文标注。中英文关键词3~8个。论著中英文摘要400字左右，英文与中文摘要内容相对应。专家论坛、专家共识、病例报告、信息等无需中英文摘要，但需有英文标题和中英文关键词。

4 正文 所有涉及人和动物的研究均需提供所在单位的伦理委员会批准资料并在文中注明单位名称和批号；论著类稿件需写明取材的数目、起止时间、纳排标准、分组具体情况、随机对照研究的随机方法、治疗或干预方法具体内容、统计使用的统计学工具、处理方法及标准；统计列表中需标明统计值和 P 值。

4.1 医学名词 以全国自然科学名词审定委员会审定公布的《医学名词》（科学出版社）为准，未审定公布的仍参照《英汉医学词汇》（人民卫生出版社）。汉字的书写以最新版《新华字典》为准。药物名称以最新版本《中华人民共和国药典》（化学工业出版社）为准，并参照《药名词汇》（化学工业出版社）。药物名称应使用其学名，可注商品名，并注明英文名。

4.2 量和单位 执行国家有关量、单位和符号的规定及其书写规则。计量单位以国家法定的计量单位为准；量的符号是斜体，单位符号是正体。在一个组合单位符号中表示相除的斜线不能多于1条，当分母有2个以上单位时，整个分母需加圆括号并改为乘积，如： ml/kg/min 改为 $\text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。血压计量单位使用毫米汞柱（ mmHg ）。采用法定计量单位，如： mg/dl 需改为 mg/L 、 pg/ml 需改为 ng/L （旧制单位数值可括在后面）。

4.3 缩略词语 尽量少用缩略词语。首次出现的缩略词应注明中英文全称。

4.4 表格和插图 表格和图须具有自明性。尽量少而精且内容不得重复，每幅图和表格均应有图题和表题并用中文表示。

图和/或表中的英文缩写应在图表下的注释中注明。表格使用“三线表”，项目或标题后标注单位和方法[单位， $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q1, Q3)$]，列出统计值（ $t/Z/\chi^2$ 值）和 P 值的具体数值。图片为原图（JPG或TIF格式，像素>300）、对比度好，层次清晰并置于文稿内。光镜、电镜下的病理照片应标明放大倍数。

5 参考文献 采用顺序编码制，尽可能引用近5年内的文献。文献应在正文中引用处按引用顺序的数字加方括号标注于右上角，并在文末参考文献项内按顺序及标准格式书写清楚。内部刊物及待发表文章不作文献引用，但可在正文中说明。书写格式及标点符号的要求，举例如下：

5.1 期刊格式 作者（中文名字列全名，外文名字全列姓缩写名；三位以上仅列前三位；名字间用中/英文逗号隔开）名字列完用“.”未列全中文写“等.”或英文“*et al.*”。文题后标注“[J].”杂志名，年份，卷（期）：起-止页。DOI码。注意中英文标点符号、空格和大小写。

[1] 张溧昀，张冰，张成梁，等. 改善体外循环相关全身炎症反应专家共识[J]. 中国体外循环杂志，2024，22(5): 349-359. DOI: 10.13498/j.ckni.chin.j.ecc.2024.05.01.

[2] Massart N, Mansour A, Flecher E, *et al.* Clinical Benefit of extubation in patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. Crit Care Med, 2022, 50(5): 760-769. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005304.

5.2 书籍格式 姓名. 书名. 版次（第一版不写）. 出版地：出版单位，出版年：起页-止页码。

[3] 侯晓彤主编. 体外生命支持理论与实践[M]. 北京：科学出版社，2017.

5.3 其他格式 根据所引用的文章类别不同，题名后标注为：会议[C]、学位论文[D]、标准[S]、专利[P]。

6 基金项目 凡有国家或省部级科研基金资助的论文，请在文稿首页注明或脚注基金项目：XX基金或XX项目（需注明编号），并附基金项目证书或批件的复印件寄至本编辑部。论文受企业或财团资助的项目应在文章内或后予以说明。

7 投稿审查和处置 作者应使用Word软件编排文稿，通过腾云采编系统平台（<https://twxh.cbpt.cnki.net>）投稿，并下载制式“论文授权书”。作者需完整填写此授权书并经所在单位审查和加盖公章后在系统中上传，如文章录用则需将原件寄回编辑部备案。未按要求提供论文授权书及医学伦理审批的稿件不予刊登。已在非公开发行的刊物上发表或在学术会议交流过的文稿，以及已用外文发表过的文稿，不属于一稿两投，但必须注明。在没有明确稿件不刊用时切勿一稿两投。如作者欲改投他刊，请及时与本刊联系，否则按一稿两投处理。作者文责自负，依照《中华人民共和国著作权法》有关规定本刊有删改权。作者在收到本刊回执后3个月内未收到对本稿的处理通知，请及时与编辑部联系。在审阅期间，作者的修改稿在2个月内不寄还者按自动退稿处理。对拟刊登的稿件，本刊将收取审稿费和出版费并予以稿费，文稿刊登后向作者赠送当期杂志2册。

8 联系地址 北京市石景山区和平西路55号院 金安中海财富中心2号楼9层《中国体外循环杂志》杂志编辑部 邮编：100041；办公电话：010-68808255，18911169469 Email: zgtwxhzz@sina.com



中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

收录证书

CERTIFICATE OF SOURCE JOURNAL
FOR CHINESE SCIENTIFIC AND TECHNICAL PAPERS AND CITATIONS

中国体外循环杂志

经过多项学术指标综合评定及同行专家
评议推荐，贵刊被收录为“中国科技核心期
刊”(中国科技论文统计源期刊)。

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038

www.istic.ac.cn

2024年9月

