

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2期 2025年4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 层融通医学
期刊中心
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

囊泡在体外循环脏器损伤与保护中的作用

.....黑飞龙（91）

专家共识

白细胞及其活化与体外循环相关不良预后专家共识

.....杜 磊，吉冰洋，周 莉，
闫姝洁，周思危，刘 刚，喻 翔，林 静，薄致远，刘侠丽（94）

论 著

心脏停搏液在 A 型主动脉夹层手术中应用的临床效果研究

.....高兰英，薄致远，陈 剑，陈 杰，王 伟，何 琳，贾 彬（101）

体外膜氧合支持患者病原菌分布的回顾性研究

...陈 武，刘 刚，王 靖，王 建，王添隆，滕 媛，吉冰洋（108）

体外膜氧合联合连续性肾脏替代治疗患者的临床特点及抗凝治疗

.....乔 莉，张奇峰，张双龙，邢晓辉，王 征（113）

II 型杂交治疗急性 A 型主动脉夹层的疗效分析

.....李晓宁，张思雨，岳之峰，马洪亮（118）

改良超滤致循环系统进气原因分析与应对策略

.....郭 铮，张 蔚，沈 佳，姜 磊，黄坚鹤，王 伟（122）

俯卧位通气对心外科手术术后低氧血症患者的影响研究

.....刘 丽，邢丽娜，王沅芷，马 晶（127）

基于可视化分析的人工智能技术在体外循环中的研究热点及趋势

.....邓 珣，彭婷婷，刘 璐，张 山（132）

基于心肺运动试验指导冠状动脉旁路移植术后患者有氧运动康复

训练并评估对心肺功能的影响

.....刘晓配，邢凤英，王英慧，杨 璐，沈青青（140）

病例报告

HA380 灌流器在原发性高胆固醇血症冠心病患者体外循环术中使用 1 例报告

.....高 雪，熊瑶瑶（145）

基础研究

离体心脏长时间在心肌保护液中低温保存对线粒体的影响

.....王一涵，李双磊，何潇一，肖苍松（148）

中性粒细胞诱捕网在小鼠胸主动脉瘤和夹层形成中的作用及机制研究

.....张 彬，朱翰朝，孙 赫，江丽青，宋 凡，蒋鹏程、金振晓，段维勋，俞世强（153）

柠康酸对小鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究

.....封林奇，陈 城，山文菊，蹇玉红，易 蔚（162）

综 述

静脉 - 静脉体外膜氧合预后评分系统临床应用的研究进展

.....路思捷，李慧珍，李勇男，吴向阳（170）

体外膜氧合抗凝管理的新进展与挑战

.....徐恩慧，孙 琦，卢 娟，熊 鹰，魏新广，刘 燕（176）

超声心动图在体外膜氧合治疗心源性休克患者中的研究进展

.....焦显婷，李斌飞，尹 晴，古 晨，廖小卒（181）

心脏手术围术期血压变异度的研究进展

.....李维娜，周荣华（186）

体外循环心血管手术后血管麻痹综合征的治疗进展

.....卢 雨，吕 强（192）

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*106*zh*P*¥25.00*500*19*2025-4

CHINESE JOURNAL OF EXTRACORPOREAL CIRCULATION

Bimonthly Established in March 2003 Volume 23 Number 2 April 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

RongTong Medical Journal Publishing Center
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

Organ damage and protection of extracellular vesicles during cardiopulmonary bypass

.....Hei Feilong (91)

Expert consensus on leukocyte activation and poor prognosis associated with cardiopulmonary bypass

..... Du Lei, Ji Bingyang, Zhou Li, Yan Shujie, Zhou Siwei,
Liu Gang, Yu Xiang, Lin Jing, Bo Zhiyuan, Liu Xiali (94)

Application of del Nido cardioplegia in type A aortic dissection surgery

..... Gao Lanying, Bo Zhiyuan, Chen Jian, Chen Jie, Wang Wei, He Lin, Jia Bin (101)

Microbial profile in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study

..... Chen Wu, Liu Gang, Wang Jing, Wang Jian,
Wang Tianlong, Teng Yuan, Ji Bingyang (108)

Clinical characteristics and anticoagulation therapy of patients with extracorporeal membrane oxygenation combined with continuous renal replacement therapy

..... Qiao Li, Zhang Qifeng, Zhang Shuanglong, Xing Xiaohui, Wang Zheng (113)

Analysis of the efficacy of type II hybrid in the treatment of acute type A aortic dissection

..... Li Xiaoning, Zhang Siyu, Yue Zhifeng, Ma Hongliang (118)

Etiology analysis and management strategies for air embolism in circulatory systems during modified ultrafiltration

..... Guo Zheng, Zhang Wei, Shen Jia, Jiang Lei, Huang Jianhu, Wang Wei (122)

Study on the effect of prone position ventilation on patients with hypoxemia after cardiac surgery

.....Liu Li, Xing Lina, Wang Yuanzhi, Ma Jing (127)

Research hotspot and trend of artificial intelligence technology in extracorporeal circulation based on visual analysis

..... Deng Xun, Peng Tingting, Liu Lu, Zhang Shan (132)

Aerobic exercise rehabilitation training and evaluation of cardiopulmonary function improvement in patients with coronary artery bypass grafting during perioperative period based on cardiopulmonary exercise test

.....Liu Xiaopei, Xing Fengying, Wang Yinghui, Yang Lu, Shen Qingqing (140)

HA380 hemoperfutor used during cardiopulmonary bypass in patients with primary hypercholesterolemic coronary heart disease: a case report

..... Gao Xue, Xiong Yaoyao (145)

Effects of prolonged cold storage in cardioplegic solution on mitochondria in isolated hearts

.....Wang Yihan, Li Shuanglei, He Xiaoyi, Xiao Cangsong (148)

The role and mechanism of neutrophil extracellular traps in the formation of thoracic aortic aneurysm and dissection in mice
..... Zhang Bin, Zhu Hanzhao, Sun He, Jiang Liqing, Song Fan, Jiang Pengcheng, Jin Zhenxiao, Duan Weixun, Yu Shiqiang (153)

Study on the protective effect of citraconate on myocardial ischemia-reperfusion injury in mice
..... Feng Linqi, Chen Cheng, Shan Wenju, Jian Yuhong, Yi Wei (162)

Research progress on the clinical application of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation prognostic scoring systems
..... Lu Sijie, Li Huizhen, Li Yongnan, Wu Xiangyang (170)

Recent advances and future perspectives in anticoagulation management for extracorporeal membrane oxygenation
..... Xu Enhui, Sun Qi, Lu Juan, Xiong Ying, Wei Xinguang, Liu Yan (176)

Research progress on the echocardiography in cardiogenic shock patients supported by extracorporeal membrane oxygenation
..... Jiao Xianting, Li Binfei, Yin Qing, Gu Chen, Liao Xiaozu (181)

Research progress on perioperative blood pressure variation in cardiac surgery
..... Li Weina, Zhou Ronghua (186)

Advances in the treatment of vasoplegic syndrome after cardiopulmonary bypass in cardiovascular surgery
..... Lu Yu, Lü Qiang (192)

《中国体外循环杂志》
首届通信（青年）编委名单

（以下按姓氏笔画排序）

于新迪	王春乐	王结能	王 蕾	历 志	玉 红	史博伦
白 山	吕晓钗	朱翠琳	乔 帆	任为正	刘海菊	刘铭月
刘 琼	闫姝洁	孙文强	孙 立	麦振华	苏 迎	李 东
李勇男	李艳凤	李 露	杨永超	杨 帆	杨金保	杨 柯
杨晓芳	束亚琴	肖婕斐	吴刚明	吴进林	吴 彬	余咏潮
邹 磊	汪 成	沈 佳	宋默微	张 力	张 永	张 冰
张秀宁	张冠鑫	张 彬	陈泽文	罗天戈	罗竞超	周 纯
郑晶晶	赵继凯	段 炼	侯君谊	姜兆磊	贾 爰	晏 薇
徐臣年	殷 强	高 强	唐嘉佑	陶芸生	黄坚鹄	彭勤宝
蒋 伟	韩跃虎	鲁中原	廖小卒	熊际月	滕 云	薛 清
魏新广						

• 专家论坛 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.02.01

囊泡在体外循环脏器损伤与保护中的作用

Organ damage and protection of extracellular vesicles during cardiopulmonary bypass

黑飞龙

[关键词]: 体外循环; 损伤机制; 囊泡; 免疫调节; 炎症反应; 脏器保护

[Key words]: Extracorporeal circulation; Injury mechanism; Extracellular vesicles; Immunoregulation; Inflammatory response; Organ protection

体外循环是心脏外科手术的关键支撑技术,通过人工设备替代心肺功能,维持全身血液循环和氧合,极大地提高了心脏手术的成功率。然而,体外循环引致的脏器损伤问题仍未得到根本解决,心肌损伤、肺损伤、肾损伤以及脑损伤等仍是心血管手术常见的并发症。

近年来,外泌体和微囊泡作为细胞间信号传递的重要媒介逐渐受到关注。囊泡在脏器损伤的修复和保护过程中发挥着关键作用。研究表明,囊泡能够通过携带生物活性分子(如 miRNA、蛋白质、脂质等),调节免疫反应、炎症反应及细胞修复等^[1]。本文梳理了囊泡在体外循环相关脏器损伤和保护中的作用,为进一步的临床应用提供借鉴。

1 囊泡概述

囊泡是一类由细胞分泌的膜结构,能够将细胞内的物质运输到细胞外或其他细胞。这些囊泡根据大小、来源及生物学特性可分为外泌体、微囊泡和凋亡小体等类型。外泌体是直径约 30~150 nm 的小型囊泡,主要通过内体的多泡体形成,内体通过与细胞膜融合将外泌体分泌到细胞外。外泌体作为细胞间的信号载体,能够传递 RNA、蛋白质、脂质和其他生物活性分子,参与细胞间的通讯,调节免疫反应、炎症反应及细胞功能^[2];微囊泡是较大的囊泡,直径通常在 100~1 000 nm

之间,直接通过细胞膜的出芽作用生成。微囊泡含有细胞膜的一部分,携带细胞表面蛋白和一些生物分子,能够参与细胞的通讯、免疫反应以及促进细胞功能的改变^[3];凋亡小体是在细胞凋亡过程中,由受损细胞通过膜泡化过程形成的囊泡。它们携带有细胞内的 DNA、RNA 和蛋白质,通常通过巨噬细胞的吞噬作用被清除,从而参与免疫调节和组织修复^[4]。

囊泡在细胞间信号传递中起到了重要的作用,尤其在免疫调节和炎症反应中表现突出^[5]。通过携带特定的 miRNA、蛋白质和脂质,囊泡能够调节靶细胞的基因表达,改变其功能^[6]。研究表明,囊泡可以通过抑制或促进炎性因子的表达,调控免疫细胞的活性和分化,从而影响脏器的免疫反应和修复过程。

2 体外循环对脏器的损伤机制

体外循环是心脏手术中的常见技术,但其本身对脏器的损伤仍然是临床中的一大难题。体外循环过程中的血液与人工设备(如氧合器、管道等)接触,激活了补体系统、凝血系统和血小板反应。补体的激活可以引发全身性炎症反应,释放大量的炎性因子,如细胞因子、趋化因子等,进一步导致脏器损伤^[7]。体外循环引发的“再灌注损伤”通常伴随有大量自由基的产生,尤其是活性氧自由基的释放,导致细胞膜损伤、蛋白质变性及 DNA 损伤等,加重脏器的损伤^[8]。体外循环过程中,血流动力学的变化可能导致脏器灌注的不足。尤其是肾脏和脑部,它们对血流的依赖性较高,任何血流灌注的下降都会导致其功能损伤,甚至引发急性肾衰竭或脑缺血。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81670077),北京市教育委员会科研计划项目(KZ202210025031)

作者单位: 100029 北京,北京安贞医院体外循环及机械辅助循环科

通信作者: 黑飞龙, Email: heifeilong@126.com

3 囊泡在脏器保护中的潜在应用

囊泡,特别是外泌体和微囊泡,近年来在脏器保护中的应用前景逐渐获得了广泛关注。作为细胞间通讯的载体,囊泡不仅能携带细胞内的各种生物活性分子,还能在脏器损伤的预防、修复和保护过程中发挥重要作用^[9]。由于其较小的尺寸、稳定性以及能够穿越生物屏障的特性,囊泡为脏器保护提供了潜在的治疗途径。

3.1 囊泡在心肌保护中的作用 研究显示,囊泡在心肌保护中发挥重要作用^[10]。①研究发现外泌体可以通过调节心肌细胞的炎症反应和减轻氧化应激对急性心肌梗死后的心肌保护提供潜力^[11]。外泌体通过携带抗炎 miRNA (如 miR-146a),能够通过靶向炎症相关基因 (如肿瘤坏死因子- α 、白介素-6) 来抑制心脏的过度炎症反应^[12]。与此同时,外泌体中的抗氧化蛋白 (如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶) 也有助于减少由氧化应激引起的心肌损伤,进而减少心肌细胞凋亡。②外泌体不仅在抗炎和抗氧化方面表现出积极作用,还能够通过促进心肌细胞的修复和再生来促进心脏功能的恢复。研究表明,外泌体携带的特定 miRNA (如 miR-1、miR-133) 能够刺激心肌干细胞的增殖和分化,增强心肌的再生能力。此外,外泌体还可通过激活 Wnt/ β -catenin 等信号通路,进一步促进心肌的修复^[13]。

3.2 囊泡在肺保护中的作用 研究显示,来自肺组织或免疫细胞的囊泡具有潜在的治疗价值。①在急性肺损伤的发生过程中,氧化应激和局部炎症反应是重要的致病机制。囊泡 (特别是外泌体) 可以通过携带抗炎 miRNA (如 miR-155) 和抗氧化蛋白,减轻肺部的氧化损伤和炎症反应。研究表明,间充质干细胞外泌体能够通过抑制巨噬细胞中 NF- κ B 信号通路的激活,减轻肺部的炎症反应,进而减轻肺损伤^[15]。②囊泡还能通过促进肺上皮细胞的修复和再生进一步恢复肺部功能。研究发现,外泌体能够通过恢复线粒体功能促进肺上皮细胞的增殖,增强肺上皮细胞的迁移能力,并促进上皮屏障功能的恢复^[16]。这些作用使得囊泡在急性肺损伤后的修复过程中发挥了积极作用。

3.3 囊泡在肾保护中的应用 急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是体外循环过程中常见的并发症之一,来源于肾脏细胞或免疫细胞的外泌体已经成为潜在的治疗手段。①来自间充质干细胞的囊泡能通过稳定线粒体 DNA 减轻肾小管上皮细胞的

线粒体损伤和炎症反应,从而促进 AKI 的修复^[17]。

②缺血再灌注损伤是体外循环相关 AKI 的主要原因。肾脏缺血再灌注导致线粒体产生过量的活性氧,从而导致氧化应激,这是 AKI 的关键致病机制之一^[18]。外泌体能够通过携带抗氧化因子 (如超氧化物歧化酶),减轻氧化应激,保护肾脏细胞免受损伤。此外,外泌体中的 miRNA 还能够调节肾脏细胞的代谢和能量平衡,减轻肾脏细胞的功能衰竭^[19]。内皮细胞损伤在缺血性 AKI 发病机制中发挥关键作用,研究人员发现 P-选择素结合肽工程化囊泡可通过靶向受损的肾内皮细胞,减轻炎症浸润,促进肾损伤修复^[20]。

3.4 囊泡在脑保护中的应用 脑缺血再灌注损伤是体外循环中常见的并发症,尤其在心脏手术中,脑缺血可能导致术后认知功能障碍、急性脑损伤等问题。囊泡已被证明在脑保护中发挥重要作用。

①在脑缺血再灌注损伤中,氧化应激起着核心作用。间充质干细胞来源的细胞外囊泡通过携带抗氧化因子以及 miRNA 等,能够减轻脑组织的氧化损伤和炎症反应,增加突触可塑性,改善脑功能^[21-22]。②外泌体能够通过调节神经元的代谢和再生能力,促进脑组织的恢复。研究发现,来自神经胶质细胞的外泌体能够促进神经元的生长,激活神经修复通路 (如细胞外信号调节激酶 1/2、磷脂酰肌醇),促进神经元的存活和功能恢复^[23]。

4 临床前和临床研究的挑战

尽管囊泡在体外循环相关心肌、肺、肾脏和脑损伤动物实验中表现出良好的治疗效果,但在临床应用中仍面临许多挑战。心肌保护方面,囊泡的分离与纯化技术尚不成熟,特别是从血液和心脏组织中提取的质量差异较大,递送方式和靶向性仍需优化。在肺保护中,囊泡的稳定性、纯化方法和靶向性亟待解决,特别是如何使囊泡高效到达肺部并发挥最大疗效的问题。在肾脏保护方面,外泌体作用机制有待明确,且递送途径、剂量和纯化方法仍需优化。在脑保护领域,由于血脑屏障的存在,囊泡面临靶向性和递送效率的挑战。

囊泡在体外循环相关脏器损伤和保护中扮演着重要角色。通过调节免疫反应、炎症反应和细胞修复等机制,囊泡能够有效缓解脏器损伤并促进其修复。尽管当前的研究尚处于临床前阶段,但囊泡作为一种新型的治疗手段,在未来的临床应用中具有广泛前景。囊泡作为治疗载体的潜力

巨大,未来的研究应集中在囊泡的临床转化应用,解决其分离、纯化和标准化等技术问题,以期实现其在临床中的广泛应用。

参考文献:

- [1] Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, *et al.* Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions[J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 27066. DOI: 10.3402/jev.v4.27066.
- [2] Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(8): 569-579. DOI: 10.1038/nri855.
- [3] van Niel G, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(4): 213-228. DOI: 10.1038/nrm.2017.125.
- [4] Yu L, Zhu G, Zhang Z, *et al.* Apoptotic bodies: bioactive treasure left behind by the dying cells with robust diagnostic and therapeutic application potentials[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 218. DOI: 10.1186/s12951-023-01969-1.
- [5] Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1208-1215. DOI: 10.1172/JCI81135.
- [6] Li C, Ni YQ, Xu H, *et al.* Roles and mechanisms of exosomal non-coding RNAs in human health and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 383. DOI: 10.1038/s41392-021-00779-x.
- [7] Lesouhaitier M, Belicard F, Tadié JM. Cardiopulmonary bypass and VA-ECMO induced immune dysfunction: common features and differences, a narrative review[J]. *Crit Care*, 2024, 28(1): 300. DOI: 10.1186/s13054-024-05058-z.
- [8] Kurusz M. Cardiopulmonary bypass: past, present, and future[J]. *Asaio j*, 2004, 50(6): xxxiii-xxxvi. DOI: 10.1097/01.mat.0000147956.50967.67.
- [9] Owen A, Strydom CM, Gross ER. Exosomes as perioperative therapeutics to limit organ injury[J]. *Br J Anaesth*, 2023, 130(3): 248-250. DOI: 10.1016/j.bja.2022.12.014.
- [10] Barile L, Marbán E. Injury minimization after myocardial infarction: focus on extracellular vesicles[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(18): 1602-1609. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae089.
- [11] Nguyen BY, Azam T, Wang X. Cellular signaling cross-talk between different cardiac cell populations: an insight into the role of exosomes in the heart diseases and therapy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(4): H1213-h1234. DOI: 10.1152/ajpheart.00718.2020.
- [12] Li L, Cao J, Li S, *et al.* M2 macrophage-derived sEV regulate pro-inflammatory CCR2+ Mmacrophage Ssubpopulations to favor post-AMI cardiac repair[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(14): e2202964. DOI: 10.1002/advs.202202964.
- [13] Liu Y, Wang M, Yu Y, *et al.* Advances in the study of exosomes derived from mesenchymal stem cells and cardiac cells for the treatment of myocardial infarction[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 202. DOI: 10.1186/s12964-023-01227-9.
- [14] Li J, Tang Y, Yin L, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes in myocardial infarction: therapeutic potential and application[J]. *J Gene Med*, 2024, 26(1): e3596. DOI: 10.1002/jgm.3596.
- [15] Hu Q, Zhang S, Yang Y, *et al.* Extracellular vesicles in the pathogenesis and treatment of acute lung injury[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 61. DOI: 10.1186/s40779-022-00417-9.
- [16] Silva JD, Su Y, Calfee CS, *et al.* Mesenchymal stromal cell extracellular vesicles rescue mitochondrial dysfunction and improve barrier integrity in clinically relevant models of ARDS[J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(1): 2002978. DOI: 10.1183/13993003.02978-2020.
- [17] Zhao M, Liu S, Wang C, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate mitochondrial damage and inflammation by stabilizing mitochondrial DNA[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(1): 1519-1538. DOI: 10.1021/acsnano.0c08947.
- [18] Nørgård M, Svenningsen P. Acute kidney injury by ischemia/reperfusion and extracellular vesicles[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15312. DOI: 10.3390/ijms242015312.
- [19] Oh S, Kwon SH. Extracellular vesicles in acute kidney injury and clinical applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8913. DOI: 10.3390/ijms22168913.
- [20] Zhang K, Li R, Chen X, *et al.* Renal endothelial cell-targeted extracellular vesicles protect the kidney from ischemic injury[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(3): e2204626. DOI: 10.1002/advs.202204626.
- [21] Xian P, Hei Y, Wang R, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a nanotherapeutic agent for amelioration of inflammation-induced astrocyte alterations in mice[J]. *Theranostics*, 2019, 9(20): 5956-5975. DOI: 10.7150/thno.33872.
- [22] Zhou X, Deng X, Liu M, *et al.* Intranasal delivery of BDNF-loaded small extracellular vesicles for cerebral ischemia therapy[J]. *J Control Release*, 2023, 357: 1-19. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.03.033.
- [23] Lemaire Q, Raffo-Romero A, Arab T, *et al.* Isolation of microglia-derived extracellular vesicles: towards miRNA signatures and neuroprotection[J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1): 119. DOI: 10.1186/s12951-019-0551-6.
- [24] Rehman FU, Liu Y, Zheng M, *et al.* Exosomes based strategies for brain drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2023, 293: 121949. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121949.

(收稿日期: 2025-01-27)

白细胞及其活化与体外循环相关不良预后专家共识
Expert consensus on leukocyte activation and poor prognosis associated with cardiopulmonary bypass

杜 磊, 吉冰洋, 周 莉, 闫姝洁, 周思危, 刘 刚, 喻 翔, 林 静, 薄致远, 刘侠丽

[关键词]: 专家共识; 体外循环; 心肺转流; 白细胞激活; 不良预后
[Key words]: Expert consensus; Extracorporeal circulation; Cardiopulmonary bypass; Leukocyte activation; Poor prognosis

体外循环 (extracorporeal circulation, ECC) / 心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 相关的全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 与心血管手术术后多种并发症的发生和死亡息息相关, 至今仍无有效的预防和治疗方法。白细胞及其活化在该过程中发挥着重要作用。本专家共识将聚焦于 CPB 相关的白细胞及其活化特征, 通过整合循证医学证据, 按照白细胞数量及衍生指标、白细胞活化的标志物表达、活化白细胞释放的细胞因子以及活化白细胞相关的其它标志与 ECC 不良预后的关系进行总结。

本专家共识采用的推荐等级及证据等级定义详见表 1 和表 2。

自 1953 年第一例 CPB 出现以来, CPB 相关的全身炎症反应 (systemic inflammatory response, SIR) 和器官损伤一直困扰着临床, 至今仍无特异

性预防和治疗方法^[1]。其中, 白细胞及其活化与 SIR 以及器官损伤息息相关^[2-3]。因此, 通过监测白细胞及其活化的标志物将有助于预防甚至治疗 CPB 相关的 SIR 与损伤, 进而改善患者预后。

CPB 期间白细胞一方面通过接触性激活, 如血液与 CPB 管路、氧合器、热交换器接触, 另一方面通过其他因素激活, 如低温、血液稀释、缺血再灌注损伤等^[2]。激活后的白细胞多种功能性分子表达上调 (即白细胞活化的特异性标志物), 进一步促进细胞滚动、粘附、爬行并移行到损伤组织。在该过程中, 活化的白细胞可同时通过转录翻译上调并释放多种趋化因子和促炎因子^[4], 募集更多活化白细胞, 扩大炎症反应; 并释放其它特异性介质, 最终引起或加重器官损伤。

本共识将围绕 CPB 相关白细胞及其活化进行总结, 以期临床工作者提供一个相对明确的证

表 1 推荐等级定义及含义

推荐等级	定 义	含 义
I	证据表明治疗是有益的、有用的、有效的	推荐使用
II a	证据倾向于有效性	应该考虑使用
II b	没有足够的证据表明其有效性	可以考虑使用
III	证据表明无效, 在某些情况下可能是有害的	不推荐使用

表 2 证据等级及定义

证据等级	定 义
A 级	基于高质量的随机对照试验或荟萃分析的数据支持
B 级	基于中等质量的随机对照试验或观察性研究的数据支持
C 级	基于专家共识、小型研究或回顾性分析的数据支持

基金项目: 科技创新 2030- 重大项目 (2023ZD0504400-5)
作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院麻醉科 (杜 磊、周 莉、喻 翔、林 静、刘侠丽); 100037 北京, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院体外循环中心 (吉冰洋、闫姝洁、刘 刚, 薄志远); 400010 重庆, 重庆医科大学附属第一医院 (周思危)
通信作者: 杜磊, Email: dulei@scu.edu.cn; 吉冰洋, Email: jibingyang@fuwai.com

据,也为后续 CPB 相关白细胞活化的防治提供研究方向。

1 白细胞数量及衍生指标与预后

1.1 白细胞数量 冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 患者,其围术期白细胞数量的升高与术后心血管并发症和死亡风险的增加相关。术前白细胞计数 $>8.1 \times 10^9/L$ 与患者住院时间延长相关;术后第 3 天白细胞计数增加与感染密切相关^[5];而淋巴细胞的计数降低则与术后心房颤动发生相关^[5]。

小儿心脏手术术前中性粒细胞计数 $>25900/\mu l$ [换算: $\%=(\mu l/\text{白细胞总数}) \times 100\%$] 可预测术后房室传导阻滞的发生^[6]。

1.2 SIRS SIRS 的诊断为心脏术后 48 h 内满足至少以下两条标准^[7]: ①白细胞数量 $>12.0 \times 10^9/L$ 或 $<4.0 \times 10^9/L$; ②呼吸频率 >20 次/min 或动脉二氧化碳分压 ≤ 4.3 kPa (或 32 mmHg); ③心率 >90 次/min; ④核心温度 $>38.0^\circ C$ 。

一旦发生 SIRS,心脏术后并发症和死亡风险增加:术后 SIRS 的发生导致多器官功能障碍的风险增加 2.69 倍^[8];SIRS 持续时间的延长则导致术后心房颤动和 90 d 卒中的风险均增加 4.5 倍,且死亡风险增加 10.7 倍^[9]。

1.3 中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil and lymphocyte ratio, NLR) 术前 NLR >3.5 与术后 30 d 内全因死亡密切相关^[10]。术后 NLR 升高则与长期死亡以及 CABG 患者发生心包切开后综合征相关^[11]。一项荟萃分析纳入 12 项研究发现,术前 NLR 升高与术后急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的发生以及需要连续性肾脏替代治疗密切相关^[12]。无论是成人或婴儿心脏手术均发现 NLR 增高与 ICU 时间和术后呼吸机时间延长相关,且与神经系统并发症以及死亡风险增加相关^[13-15]。

也有研究显示,虽然术后第 1 天 NLR 升高可预测术后早期 AKI 的发生,但不能预测术后晚期 AKI^[16] 以及心房颤动的发生^[17]。一项纳入急性主动脉夹层手术 ($n=744$) 的研究也显示,术后 NLR 升高不能预测术后 30 d 的死亡^[18]。可见,使用 NLR 在预测心血管手术死亡风险方面可能缺乏特异性。

1.4 单核细胞-淋巴细胞乘以血小板比值 (monocyte-to-lymphocyte multiplying platelets ratio, MLPR) 和单核细胞与淋巴细胞比值 (monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR) MLPR

定义为单核细胞计数 $\times 1000/(\text{淋巴细胞计数} \times \text{血小板计数})$,术前升高是 CPB 心脏手术后 AKI 的独立风险因素^[19]。

术前 MLR ≥ 0.47 时,术后 AKI 发生风险增加,且术后发生低心排量综合征、需要肾脏替代治疗及死亡的风险也增加^[20]。

1.5 淋巴细胞/C 反应蛋白比值 (lymphocyte and C-reactive protein ratio, LCR) 心脏手术中,术前 LCR 降低可增加术后并发症风险,其低于 133.46 可预测心脏术后感染相关的死亡率^[21]。白细胞数量及衍生指标与预后见表 3。

2 活化白细胞标志物与预后

白细胞活化过程中表达或释放的特征性分子称白细胞活化标志物,主要作用为调控白细胞粘附迁移、细胞因子释放、与其他细胞间相互作用等生物学活性,在炎症反应中起关键作用。本共识将从活化白细胞膜标志物、其他特征性标志物和细胞相互作用标志物三个方面说明其与预后的关系。

2.1 活化白细胞膜标志物与 CPB 患者预后 体外循环术后白细胞活化标志物与预后见表 4。

2.1.1 整合素 CD11/CD18 家族 CD11/CD18 家族包括 CD11a/CD18、CD11b/CD18、CD11c/CD18,在白细胞活化后上调。其中 CD11a/CD18 在 T 细胞、B 细胞、单核细胞和中性粒细胞上表达。多个研究发现几乎所有患者术后第 2 天和第 3 天均出现白细胞 CD11a 和 CD18 表达的显著增加^[22-23]。

CD11b/CD18 主要在中性粒细胞和单核细胞上表达,参与粘附和吞噬作用。但有研究认为 CPB 后 CD11b 表达的上调并不仅仅是细胞粘附的增强,其表达的上调与 CPB 后的炎症水平相关,可作为预后的预测指标^[24]。表达上调的程度与疾病严重程度和不良结局呈正相关^[22-23]。然而,在小儿先天性心脏病手术中,并没有类似的发现。如一项研究发现约 50% Norwood 手术的患儿尽管 CD11b 在 CPB 后显著升高,但并不能预测术后 AKI 的发生^[24]。

2.1.2 CD14/CD16 CD14/CD16 表达是鉴定单核细胞种类的特异标志物。根据其表达特征的不同,单核细胞可分为:经典型 ($CD14^{++}CD16^{-}$)、中间型 ($CD14^{++}CD16^{+}$) 和非经典型 ($CD14^{+}CD16^{++}$)。

经典型和中间型单核细胞 ($CD14^{++}$) 具有促炎活性,其术后数量的增加与心血管不良事件的发生相关^[25]。其中,中间型单核细胞的增加也是

术后心房颤动的独立危险因素^[26]。

术后非典型单核细胞的下降则与术后免疫失调和脓毒症风险增加相关^[27]，其可能机制在于内毒素结合蛋白与CD14膜蛋白及Toll样受体相互作用而启动信号级联反应，导致炎症因子的生成增加，同时启动SIRS的发生^[28]。

2.1.3 CD64 促炎条件下可诱导单核细胞和中性粒细胞表达CD64，并随着炎症反应的加重而逐步上调，对细胞发挥吞噬作用非常重要。因此，CD64常作为中性粒细胞激活或SIRS的替代标志物。

一项观察性研究纳入先天性心脏病心脏手术患儿($n=201$)发现，术后24~48 h CD64的表达上调与术后发生呼吸机相关性肺炎的风险增加相关^[29]。另一项研究则显示，CPB后3 d内中性粒细胞CD64指数[(中性粒细胞CD64/淋巴细胞CD64)/(单核细胞CD64/中性粒细胞CD64)]均较术前增高，提示CD64指数的时间变化轨迹可反映CPB后的炎症反应^[30]。

与C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)或降钙素原比较，中性粒细胞CD64表达的上调作为感染相关的炎症指标更为可靠^[31]；而联合CD64指数的增加与CRP水平的增加可用于脓毒症的辅助诊断^[32]。

2.2 白细胞活化的其他特征性标志物与CPB患者预后 术后粒细胞和单核细胞表面调节性膜分子CD200R、血清sCD200R水平以及CD95和CD95L表达的上调与心脏术后炎症反应程度增加相关^[33]。

CD163是血红蛋白清道夫受体，仅由单核细

胞-巨噬细胞谱系的细胞表达。一项研究($n=40$)显示：与非CPB患者比较，CPB患者单核细胞CD163表达显著上调，炎症反应增加^[30]。

一项纳入心脏患儿的回顾性研究($n=41$)显示，CD3⁺T细胞<1934个/ μ l、CD4⁺T辅助细胞<1203个/ μ l和CD8⁺细胞毒性T细胞<327个/ μ l与术后早期感染相关^[34]；而CD8⁺CD28⁻或CD4⁺CD28⁻T淋巴细胞增加可独立预测术后心房颤动的发生^[35-36]。

2.3 细胞间相互作用与CPB患者预后

2.3.1 黏附分子E-选择素(CD62E)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(Intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) CD62E、VCAM-1和ICAM-1主要在血管内皮细胞表达，介导白细胞的滚动、贴壁、粘附和穿膜等细胞生物学过程^[37]。

CD62E由活化内皮细胞合成，介导白细胞的初始滚动；可溶性细胞间黏附分子和血管细胞黏附分子(sICAM-1、sVCAM-1)则促进白细胞与活化内皮细胞粘附。这些黏附分子常被作为内皮损伤和活化的早期标志。内皮细胞的激活是炎症反应的重要步骤^[37]。一项观察性研究($n=17$)发现术后VCAM-1和CD62E可作为CPB后微循环血流早期改变的特征性标志物^[38]。

2.3.2 P-选择素(CD62P)、血小板-白细胞复合体 借助CD62P表达，血小板可与中性粒细胞或单核细胞结合形成血小板-白细胞聚集体(platelet leukocyte aggregate, PLA)，并进一步促

表3 体外循环围术期白细胞数量及其衍生指标与临床预后

建议	证据等级	推荐等级
推荐1：围术期白细胞数量增加与术后并发症及死亡率风险增加相关	B	II b
推荐2：SIRS发生则术后短期肺部、心血管和感染相关并发症以及多器官功能障碍和死亡风险增加	B	II a
推荐3：术前或术后NLR升高可预测术后ICU时间以及呼吸机使用时间的延长，且AKI、肾脏替代治疗、神经系统并发症以及死亡风险增加	B	II b
推荐4：术前MLR升高与术后AKI、肾脏替代治疗、低心排量综合征以及死亡风险的增加相关	B	II b

注：SIRS：全身炎症反应综合征；NLR：中性粒细胞与淋巴细胞比值；AKI：急性肾损伤；MLR：单核细胞与淋巴细胞比值

表4 体外循环术后白细胞活化标志物与预后

建议	证据等级	推荐等级
推荐5：CPB后CD11、CD18表达上调可作为炎症反应程度的替代指标，且与不良结局呈正相关	B	II b
推荐6：术后CD64表达增加与感染风险增加相关	C	II b
推荐7：白细胞活化标志物CD163表达上调与术后炎症反应增加相关	B	II b
推荐8：术后CD4/CD8比值降低增加术后感染风险	C	II b
推荐9：术后CD62E、VCAM-1增加和术后早期微血流障碍相关	C	II b
推荐10：CPB后sCD62P浓度增加或术后PLA升高与术后心脑血管事件、ALI或AKI风险增加相关	B	II b

注：CPB：心肺转流；VCAM-1：血管细胞黏附分子1；PLA：血小板-白细胞聚集体；ALI：急性肺损伤；AKI：急性肾损伤

进白细胞活化。术后 PLA 的升高与 AKI 以及 3 年心脑血管事件的风险增加相关^[39]。

研究发现，血浆可溶性 P- 选择素（sCD62P）在 CPB 停机时下降，术后 8 h 显著升高^[4]。CPB 后 sCD62P 浓度升高可导致死亡风险、循环不稳定和急性肺损伤（acute lung injury, ALI）的风险增加^[40]。

3 活化白细胞释放的细胞因子与预后

通过检测活化细胞释放的各种细胞因子有助于预测预后。

3.1 趋化因子 活化白细胞释放的趋化因子（CCL2、CCL4、CXCL1、CXCL4、CXCL8）在进一步募集白细胞中发挥了重要作用^[2]。单核细胞趋化蛋白-1（monocyte chemotactic protein 1, MCP-1，即 CCL2）是由内皮细胞在炎性刺激下产生的一种趋化因子。术后血浆中 MCP-1 的升高可增加发生 AKI 风险^[41]；且尿液 MCP-1 水平增加与术后慢性肾病风险相关^[42]。

3.2 白细胞介素（interleukin, IL） 白细胞活化后释放大量的 IL 类物质，其浓度的升高与白细胞活化程度呈正相关。目前研究证据较多的是 IL-6 与 IL-8。

术后 IL-6 水平增加与围术期死亡率、肺功能障碍、心功能障碍和 AKI 的发生密切相关^[43]，且可预测多器官功能障碍综合征、再入院、术后感染以及术后 30 d 死亡风险^[44]。

IL-8 为白细胞趋化因子。在小儿心脏手术中发现，术后无论是血清 IL-6>293 ng/L 或 IL-8>100 ng/L，发生 AKI 2~3 级的风险分别增加 23 倍和 11 倍^[3]。术后 IL-8 水平的升高还与术后心功能障碍、ICU 时间和住院时间的延长以及住院期间死亡呈正相关^[43]。

此外，联合使用趋化因子的检测结果更具价值。联合 IL-6 和 MCP-3 可预测老年心脏手术后谵妄的发生^[45]。联合 IL-8、CCL3 和年龄可预测小儿心脏手术后多器官功能障碍的发生^[1]。

IL-10 由多种髓系和淋巴细胞产生，如

CD14⁺CD16⁺ 细胞和调节性 T 细胞。IL-10 作为主要的抗炎细胞因子，可抑制中性粒细胞与内皮细胞的相互作用，并抑制免疫功能。然而，一项前瞻性观察性研究纳入 CABG 患者（n=32）发现：CPB 后血浆 IL-10 浓度增高与术后心血管不良事件、凝血障碍和 ALI 的发生并没有相关性^[46]。

3.3 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL） CPB 心脏手术中，超过 90% 的血浆 NGAL 来源于中性粒细胞^[47]。一项纳入 52 项研究的荟萃分析发现（n=13 040），尿液和血浆 NGAL 浓度可用于识别高风险 AKI^[48]。也有研究发现，CPB 后 6 h 尿液 NGAL 浓度增加早于血清肌酐水平增加，并可早期预测成年心脏手术患者 AKI 的发生^[49]。一项前瞻性观察性队列研究发现，尿液 NGAL 反映肾小管损伤，与尿肾脏损伤分子-1 联合使用，可更准确识别 AKI 的发生^[50]。

也有研究认为，NGAL/ 肝铁蛋白-25 比值可更好识别高危 AKI 患者，预测术后 AKI 亚型^[51]。NGAL 联合尿液 IL-18，则可更好地预测 AKI 和其他不良预后^[50]。

3.4 可溶性 CD40 配体（sCD40L） sCD40L 在 T 细胞和血小板活化过程中释放，参与炎症和免疫反应。在 CABG 中，术前 sCD40L 增高的患者术后心房颤动的风险增加 1.97 倍。其中术后 6 周存在持续心房颤动的患者，sCD40L 水平更高^[52]。

3.5 Fas 基因 Fas 也称为 APO-1/CD95，是一种广泛表达的膜锚定蛋白，属于肿瘤坏死因子受体家族，其通过 Fas/Fas 配体诱导细胞凋亡。心脏手术患者术后可溶性 Fas 水平明显高于手术前，其峰值与手术时间和主动脉阻断时间有显著相关性^[53]。CPB 术后白细胞相关细胞因子与预后见表 5。

4 白细胞活化后的其他标志与预后

4.1 血清黏附分子糖胺聚糖-1（syndecan-1, SDC-1）浓度 血浆 SDC-1 为糖类胞外基质降

表 5 体外循环术后白细胞相关细胞因子与预后

建议	证据等级	推荐等级
推荐 11：血浆或尿液 MCP-1 升高与术后 AKI 或慢性肾病风险增加相关	B	II a
推荐 12：血浆 IL-6 和 IL-8 水平升高可预测术后感染、肺功能障碍、AKI、多器官功能障碍和死亡的发生以及住院时间的延长	B	II a
推荐 13：尿液 IL-18 升高可预测术后 AKI，若联合 NGAL 升高预测效果更好，并可预测其它不良预后	C	II b
推荐 14：术后血浆和尿液 NGAL 升高可早期预测 AKI，并可反映肾小管损伤	B	II a
推荐 15：术后 Fas 水平增加可作为炎症反应加重的标志物	C	II b

注：MCP-1：单核细胞趋化蛋白-1；AKI：急性肾损伤；IL：白介素；NGAL：中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白；Fas：一种膜锚定蛋白

表 6 体外循环术后白细胞活化的其他标志与预后

建议	证据等级	推荐等级
推荐 16: 术后 SDC-1、VAP-1 浓度增高与 AKI 的发生相关	C	II b
推荐 17: 术后 sTNFR-1 可能是预测心脏术后谵妄的潜在指标	C	II b
推荐 18: CPB 后 40 min 与 20 min 时循环中 cfDNA 差值与术后外周血管病变风险、呼吸机支持时间以及住院时间等成反比	C	II b
推荐 19: 术后 MIF 升高与肺功能障碍、心肌收缩功能抑制相关	B	II a

注: SDC-1: 血清黏附分子糖胺聚糖 -1; VAP-1: 血管黏附蛋白 -1; sTNFR-1: 可溶性肿瘤坏死因子受体 -1; cfDNA: 细胞游离 DNA; MIF: 巨噬细胞迁移抑制因子

解的物质。前瞻性队列研究发现,在 CPB 心脏手术中血浆 SDC-1 浓度与炎性因子 (IL-6、IL-8 和 IL-10) 水平相关^[54]。术后第 1 天的 SDC-1 浓度与 AKI 的发生相关^[54]。

4.2 血管黏附蛋白 -1 (vascular adhesion protein-1, VAP-1) 回顾性研究发现心脏手术患者 CPB 后 12 h VAP-1 水平增高可预测术后 72 h 内 AKI 的发生^[55]。

4.3 可溶性肿瘤坏死因子受体 -1 (soluble tumor necrosis factor receptor I, sTNFR-1) 一项前瞻性队列研究 ($n=318$) 发现,术后 sTNFR-1 可能是预测心脏术后谵妄的潜在指标^[56]。

4.4 细胞游离 DNA (cell-free DNA, cfDNA) cfDNA 主要由炎性细胞和损伤组织释放。CPB 启动后,循环中 cfDNA 水平增加,到主动脉开放时其水平达到峰值。一项单中心前瞻性队列研究 ($n=71$) 发现,CABG 患者 CPB 后 40 min 与 20 min 时循环中 cfDNA 差值 ($\Delta\text{cfDNA}_{40-20}$) 与外周血管病变的发生、术后呼吸机支持时间、ICU 停留时间和住院时间呈负相关^[57]。

4.5 巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) MIF 是一种已知的细胞免疫调节因子,可影响单核-巨噬细胞分化。在心脏手术患者中,术后循环 MIF 升高与 CPB 后肺功能障碍的发生、肌钙蛋白 I (troponin I, TnI) 和 8-异前列腺素升高相关;而术后 MIF 降低则可能抑制心肌收缩功能^[58]。体外循环术后白细胞活化的其他标志与预后见表 6。

5 结语

白细胞活化是 CPB 下心脏手术相关炎症反应的特征性表现,可通过进入组织并释放细胞因子、蛋白酶而产生损伤。这些标志物在一定程度上与 CPB 患者的预后相关。因此,监测白细胞活化标志物或其变化,对于识别 CPB 高风险患者、积极干预治疗有着重要意义。

利益冲突: 无

第一执笔人: 周莉

共同执笔人: 闫姝洁、周思危、刘刚、喻翔、林静、薄致远、刘侠丽

审校: 杜磊、吉冰洋

讨论专家 (按照拼音排名): 啜俊波 (哈尔滨医科大学附属第二医院)、杜磊 (四川大学华西医院)、黑飞龙 (首都医科大学附属安贞医院)、侯晓彤 (首都医科大学附属安贞医院)、郭震 (上海交通大学附属胸科医院)、吉冰洋 (中国医学科学院阜外医院)、姜福清 (中国医学科学院阜外医院深圳医院)、金振晓 (空军军医大学第一附属医院)、李平 (华中科技大学同济医学院附属协和医院)、李欣 (复旦大学附属中山医院)、李旭 (贵州省人民医院)、梁永年 (江苏省人民医院)、刘凯 (山东大学齐鲁医院)、刘燕 (武汉亚洲心脏病医院)、荣健 (中山大学附属第一医院)、宋怡 (云南省阜外心血管病医院)、王伟 (上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心)、王钊 (昆明市延安医院)、武婷 (天津市胸科医院)、肖娟 (陆军军医大学第二附属医院)、熊际月 (四川大学华西医院)、熊瑶瑶 (中南大学湘雅二医院)、许崇恩 (山东省立医院)、叶建熙 (厦门大学附属心血管病医院)、章晓华 (广东省人民医院)、赵举 (首都医科大学附属安贞医院)、周成斌 (广东省人民医院)

定稿专家: 侯晓彤 (首都医科大学附属北京安贞医院)、王晟 (首都医科大学附属北京安贞医院)、武忠 (四川大学华西医院)

参考文献:

[1] Benscoter AL, Alten JA, Atreya MR, *et al.* Biomarker-based risk model to predict persistent multiple organ dysfunctions after congenital heart surgery: a prospective observational cohort study[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 193. DOI: 10.1186/S13054-023-04494-7.

[2] Martin KR, Gamell C, Tai TY, *et al.* Whole blood transcriptomic reveals granulocyte colony-stimulating factor as a mediator of

- cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response syndrome[J]. Clin Transl Immunology, 2024, 13(2): e1490. DOI: 10.1002/cti2.1490.
- [3] Thorlacius EM, Keski-Nisula J, Vistnes M, *et al.* High-sensitive troponinT, interleukin-8, and interleukin-6 link with post-surgery risk in infant heart surgery[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2024, 68(6): 745-752. DOI: 10.1111/aas.14405.
- [4] Holm J, Cederholm I, Alehagen U, *et al.* Biomarker dynamics in cardiac surgery: a prospective observational study on MR-proADM, MR-proANP, hs-CRP and sP-selectin plasma levels in the perioperative period[J]. Biomarkers, 2020, 25(3): 296-304. DOI: 10.1080/1354750X.2020.1748716.
- [5] Aizenshtein A, Kachel E, Grosman-Rimon L, *et al.* Effects of preoperative WBC count on post-CABG surgery clinical outcome[J]. South Med J, 2020, 113(6): 305-310. DOI: 10.14423/SMJ.0000000000001100.
- [6] Urbanowicz T, Olasińska-Wisniewska A, Gładki M, *et al.* Neutrophil count as atrioventricular Block (AVB) predictor following pediatric heart surgery[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20): 12409. DOI: 10.3390/ijms232012409.
- [7] Squicciarino E, Labriola C, Malvindi PG, *et al.* Prevalence and clinical impact of systemic inflammatory reaction after cardiac surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2019, 33(6): 1682-1690. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.01.043.
- [8] Boehne M, Sasse M, Karch A, *et al.* Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: incidence, risk factors, and clinical outcome[J]. J Card Surg, 2017, 32(2): 116-125. DOI: 10.1111/jocs.12879.
- [9] Viikinkoski E, Aittokallio J, Lehto J, *et al.* Prolonged systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2024, 38(3): 709-716. DOI: 10.1053/j.jvca.2023.12.017.
- [10] Perry LA, Liu Z, Loth J, *et al.* Perioperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts mortality after cardiac surgery: systematic review and meta-analysis[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2022, 36(5): 1296-1303. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1159089.
- [11] Sevuk U, Bilgic A, Altindag R, *et al.* Value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting post-pericardiotomy syndrome after cardiac surgery[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(5): 906-911.
- [12] Wheatley J, Liu Z, Loth J, *et al.* The prognostic value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio for cardiac surgery - associated acute kidney injury: a systematic review and meta - analysis[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2022, 67(2): 131-141. DOI: 10.1111/aas.14170.
- [13] Diakos NA, Thayer K, Swain L, *et al.* Systemic inflammatory burden correlates with severity and predicts outcomes in patients with cardiogenic shock supported by a percutaneous mechanical assist device[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2021, 14(3): 476-483. DOI: 10.1007/s12265-020-10078-5.
- [14] Gao P, Liu J, Wang X, *et al.* The association between neutrophil-lymphocyte ratio and poor outcomes following infant cardiac surgery[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1): 529. DOI: 10.1186/s12872-021-02345-3.
- [15] Haran C, Gimpel D, Clark H, *et al.* Preoperative neutrophil and lymphocyte ratio as a predictor of mortality and morbidity after cardiac surgery[J]. Heart Lung Circ, 2021, 30(3): 414-418. DOI: 10.1016/j.hlc.2020.05.115.
- [16] Shikawa M, Iwasaki M, Namizato D, *et al.* The neutrophil to lymphocyte ratio and serum albumin as predictors of acute kidney injury after coronary artery bypass grafting[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 15438. DOI: 10.1038/s41598-022-19772-7.
- [17] Liu Z, Khuong JN, Caruana CB, *et al.* The prognostic value of elevated perioperative neutrophil-lymphocyte ratio in predicting postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Heart Lung Circ, 2020, 29(7): 1015-1024. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.11.021.
- [18] Chen Y, Lin Y, Zhang H, *et al.* Relationship of platelet counts and inflammatory markers to 30-day mortality risk in patients with acute type A aortic dissection[J]. Biomed Res Int, 2020: 1057496. DOI: 10.1155/2020/1057496.
- [19] Li Qian, Lv Hong, Chen Yuye, *et al.* Monocytes to lymphocytes multiplying platelets ratio as an early indicator of acute kidney injury in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a retrospective analysis[J]. Ren Fail, 2024, 46(2): 2364776. DOI: 10.1080/0886022X.2024.2364776.
- [20] Chen YB, Dong KY, Fang C, *et al.* The predictive values of monocyte-lymphocyte ratio in postoperative acute kidney injury and prognosis of patients with Stanford type A aortic dissection[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1195421. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1195421.
- [21] Pala AA, Gücü A, Sünbül SA, *et al.* Postoperative infection-related mortality and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients undergoing on-pump cardiac surgery: a novel predictor of mortality[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(10): 3686-3694. DOI: 10.26355/eurrev_202205_28864.
- [22] Pfluecke C, Wydra S, Berndt K, *et al.* Mon2-monocytes and increased CD-11b expression before transcatheter aortic valve implantation are associated with earlier death[J]. Int J Cardiol, 2020, 318: 115-120. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.05.030.
- [23] Rocha-Resende C, Yang W, Li W, *et al.* Developmental changes in myocardial B cells mirror changes in B cells associated with different organs[J]. JCI Insight, 2020, 5(16): e139377. DOI: 10.1172/jci.insight.139377.
- [24] Huber JN, Hilkin BM, Hook JS, *et al.* Neutrophil phenotype correlates with postoperative inflammatory outcomes in infants undergoing cardiopulmonary bypass[J]. Pediatr Crit Care Med, 2017, 18(12): 1145-1152. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001361.
- [25] Mossanen JC, Jansen TU, Pracht J, *et al.* Elevated circulating CD14⁺CD16⁺ intermediate monocytes are independently associated with extracardiac complications after cardiac surgery[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 947. DOI: 10.1038/s41598-020-57700-9.
- [26] Cappellari R, D'Anna M, Bonora BM, *et al.* Shift of monocyte subsets along their continuum predicts cardiovascular outcomes[J]. Atherosclerosis, 2017, 266: 95-102. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.032.
- [27] Sebastian A, Sanju S, Jain P, *et al.* Non-classical monocytes and its potential in diagnosing sepsis post cardiac surgery[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 99: 108037. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108037.
- [28] Papadopoulos N, Bakhtiary F, Grün V, *et al.* The effect of normovolemic modified ultrafiltration on inflammatory mediators, endotoxins, terminal complement complexes and clinical outcome in high-risk cardiac surgery patients[J]. Perfusion, 2013, 28(4): 306-314. DOI: 10.1177/0267659113478450.
- [29] 李青, 张冲, 许铁. 围术期肺部感染先天性心脏病小儿 CD64 的表达及临床意义 [J]. 江苏医学, 2017, 43 (01): 29-32. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.01.010.

- [30] Kolackova M, Kudlova M, Kunes P, *et al.* Early expression of Fe-gammaRI (CD64) on monocytes of cardiac surgical patients and higher density of monocyte anti-inflammatory scavenger CD163 receptor in “on-pump” patients[J]. *Mediators Inflamm*, 2008, 2008: 235461. DOI: 10.1155/2008/235461.
- [31] Djebara S, Biston P, Fosse E, *et al.* Time course of CD64, a leukocyte activation marker, during cardiopulmonary bypass surgery[J]. *Shock*, 2017, 47(2): 158-164. DOI: 10.1097/SHK.000000000000075.
- [32] Cameron LA, McPhie DL. Hardware technologies and probe development in light microscopy help drive discoveries in cell biology: introduction to a virtual symposium in The Biological Bulletin[J]. *Biol Bull*, 2016, 231(1): 3-4. DOI: 10.1086/689586.
- [33] Holmannova D, Kolackova M, Mandak J, *et al.* Inhibitory CD200R and proapoptotic CD95/CD95L molecules on innate immunity cells are modulated by cardiac surgery[J]. *Perfusion*, 2015, 30(7): 543-555. DOI: 10.1177/0267659114558286.
- [34] Gilić O, Simon D, Farkas N, *et al.* Characterization of lymphocyte subpopulations and cardiovascular markers in pericardial fluid of cardiac surgery patients[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2019, 73(4): 579-590. DOI: 10.3233/CH-190594.
- [35] Li WJ, Peng YX, Zhao LQ, *et al.* T-cell lymphopenia is associated with an increased infecting risk in children after cardiopulmonary bypass[J]. *Pediatr Res*. 2024, 95(1): 227-232. DOI: 10.1038/s41390-023-02765-1.
- [36] Kazem N, Sulzgruber P, Thaler B, *et al.* CD8⁺CD28null T lymphocytes are associated with the development of atrial fibrillation after elective cardiac surgery[J]. *Thromb Haemost*. 2020, 120(8): 1182-1187. DOI: 10.1055/s-0040-1713096.
- [37] Greenwood JC, Talebi FM, Jang DH, *et al.* Low postoperative perfused vessel density is associated with increased soluble endothelial cell adhesion molecules during circulatory shock after cardiac surgery[J]. *Microvasc Res*, 2023, 150: 104595. DOI: 10.1016/j.mvr.2023.104595.
- [38] Menzenbach J, Frede S, Petras J, *et al.* Perioperative vascular biomarker profiling in elective surgery patients developing postoperative delirium: a prospective cohort study[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(5): 553. DOI: 10.3390/biomedicines9050553.
- [39] Liu C, Yang Y, Du L, *et al.* Platelet-leukocyte aggregates is associated with adverse events after surgical intervention for rheumatic heart disease[J]. *Sci Rep*. 2019, 9(1): 13069. DOI: 10.1038/s41598-019-49253-3.
- [40] Wilcznski M, Krejca M, Stepinski P, *et al.* Platelet reactivity expressed as a novel platelet reactivity score is associated with higher inflammatory state after coronary artery bypass grafting[J]. *Arch Med Sci*, 2019, 19(2): 392-400. DOI: 10.5114/aoms.2019.90470.
- [41] Moledina DG, Isguven S, AcArthur E, *et al.* Plasma monocyte chemotactic protein-1 is associated with acute kidney injury and death after cardiac operations[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(2): 613-620. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.11.036.
- [42] Menez S, Ju WJ, Menon R, *et al.* Urinary EGF and MCP-1 and risk of CKD after cardiac surgery[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(11): e147464. DOI: 10.1172/jci.insight.147464.
- [43] Al-Fares A, Petteuzzo T, Sorbo LD. Extracorporeal life support and systemic inflammation[J]. *Intensive Care Med Exp*. 2019, 7(Suppl 1): 46. DOI: 10.1186/s40635-019-0249-y.
- [44] Everett AD, Alam SS, Owens SL, *et al.* The Association between cytokines and 365-day readmission or mortality in adult cardiac surgery[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2019, 51(4): 201-209. DOI: 10.1182/JECT-1900014.
- [45] McKay TB, Rhee J, Colon K, *et al.* Preliminary study of serum biomarkers associated with delirium after major cardiac surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2022, 36(1): 118-124. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.05.002.
- [46] Nathan N, Preux PM, Feiss P, *et al.* Plasma interleukin-4, interleukin-10 and interleukin-13 concentrations and complications after coronary artery bypass graft surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000, 14(2): 156-160. DOI: 10.1016/s1053-0770(00)90010-7.
- [47] Passov A, Petäjä L, Pihlajoki M, *et al.* The origin of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cardiac surgery[J]. *BMC Nephrol*. 2019, 20(1): 182. DOI: 10.1186/s12882-019-1380-4.
- [48] Albert C, Zapf A, Haase M, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured on clinical laboratory platforms for the prediction of acute kidney injury and the associated need for dialysis therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(6): 826-841. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.05.015.
- [49] Kar S, Alam MR, Alam SK, *et al.* Early detection of acute kidney injury by neutrophil gelatinase associated lipocalin in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass[J]. *Mymensingh Med J*, 2021, 30(4): 1051-1059.
- [50] Mutlu H, Gunduz E, Titiz TA, *et al.* Investigation of AKI with early biomarkers after cardiac surgery[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2020, 35(5): 722-731. DOI: 10.21470/1678-9741-2019-0178.
- [51] Elitok S, Devarajan P, Bellomo R, *et al.* NGAL/hepcidin-25 ratio and AKI subtypes in patients following cardiac surgery: a prospective observational study[J]. *J Nephrol*, 2022, 35(2): 597-605. DOI: 10.1007/s40620-021-01063-5.
- [52] Angeli F, Verdecchia P, Savonitto S, *et al.* Soluble CD40 ligand and outcome in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2021, 60(1): 118-126. DOI: 10.1515/ccm-2021-0817.
- [53] Kawahito K, Misawa Y, Fuse K. Transient rise in serum soluble Fas (APO-1/CD95) in patients undergoing cardiac surgery[J]. *Artif Organs*, 2000, 24(8): 628-631. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2000.06591.x.
- [54] Miyazaki A, Hokka M, Obata N, *et al.* Perioperative serum syndecan-1 concentrations in patients who underwent cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass and its association with the occurrence of postoperative acute kidney injury: a retrospective observational study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2024, 24(1): 154. DOI: 10.1186/s12871-024-02546-1.
- [55] Meersch M, Küllmar M, Renfurm R, *et al.* Vascular adhesion protein-1 is associated with acute kidney injury in high-risk patients after cardiac surgery[J]. *Anesth Analg*, 2019, 129(6): 1474-1481. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003994.
- [56] Su LJ, Chen MJ, Yang R, *et al.* Plasma biomarkers and delirium in critically ill patients after cardiac surgery: A prospective observational cohort study[J]. *Heart Lung*, 2023, 59: 139-145. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2023.02.010.
- [57] Ishay SY, Abu-Tailakh M, Raichel L, *et al.* A prospective cohort study of dynamic cell-free DNA elevation during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. *PLoS One*, 2022, 17(10): e0276443. DOI: 10.1371/journal.pone.0276443.
- [58] Averdunk L, Bernhagen J, Fehnle K, *et al.* The macrophage migration inhibitory factor(MIF) promoter polymorphisms(rs 3063368, rs755622) predict acute kidney injury and death after cardiac surgery[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9): 2936. DOI: 10.3390/jcm9092936.

• 论 著 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.02.03

心脏停搏液在A型主动脉夹层手术中应用的临床效果研究

高兰英, 薄致远, 陈 剑, 陈 杰, 王 伟, 何 琳, 贾 彬

[摘要]: 目的 比较 del Nido 停搏液与含血停搏液用于急性 A 型主动脉夹层急诊手术的心肌保护效果。方法 回顾性分析成都市第三人民医院 2020 年 1 月至 2024 年 8 月因急性 A 型主动脉夹层接受急诊外科手术的 151 例成人患者。根据术中采用的心脏停搏液分为传统含血停搏液组 (传统组, $n=95$) 和 del Nido 停搏液组 (DN 组, $n=55$)。采用倾向性评分 1:1 匹配, 得到术前术中基础数据均衡的 2 组样本作比较分析。主要研究终点是术后 48 h 肌酸激酶同工酶 (CKMB)、高敏肌钙蛋白 (HS-TnT)。次要研究终点包括术后 48 h 乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶 (CK)、 α -羟丁酸脱氢酶 (α -HBDH)、术后 48 h 左室射血分数 (LVEF)、机械通气时间、ICU 停留时间。对术前存在血清 CKMB $>4.87 \mu\text{g/L}$ 的患者做亚组分析。结果 倾向性匹配得到 2 组各 32 例样本, 分析术后两组 48 h CKMB、HS-TnT 均无显著统计学差异 ($P>0.05$); 次要研究终点无差异。亚组分析术前心肌损伤患者 (传统组 $n=66$ 例, DN 组 $n=19$ 例) 术后 48 h CKMB ($P=0.086$)、HS-TnT ($P=0.103$), 两组无显著统计学差异; CK ($P=0.042$)、LDH ($P=0.001$) 传统组显著高于 DN 组。结论 del Nido 停搏液和传统含血停搏液用于 A 型主动脉夹层患者的心肌保护效果相似, 对于术前存在心肌损伤的患者 del Nido 停搏液可能更有益。

[关键词]: 体外循环; del Nido 停搏液; 含血停搏液; 急性 A 型主动脉夹层; 心肌保护

Application of del Nido cardioplegia in type A aortic dissection surgery

Gao Lanying, Bo Zhiyuan, Chen Jian, Chen Jie, Wang Wei, He Lin, Jia Bin

The Third People's Hospital of Chengdu, Sichuan Chengdu 610000, China

Corresponding author: Jiabin, Email: 631636984@qq.com

[Abstract]: Objective To compare the efficacy of del Nido cardioplegia (DNC) and conventional blood cardioplegia (BCP) in myocardial protection during emergency surgery for acute type A aortic dissection. **Methods** A retrospective analysis was performed on 151 adults undergoing emergency ATAAD repair at Chengdu Third People's Hospital from January 2020 to August 2024. According to intraoperative cardioplegia, the patients were divided into BCP ($n=95$) and DNC ($n=55$) groups. Propensity scorematching (1:1) generated 32 matched pairs with balanced baseline characteristics. Primary endpoints were postoperative 48-hour creatine kinase - MB (CK-MB) and hy-sensitivity troponin T (HS-TnT). Secondary endpoints included postoperative 48-hour lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK), α - hydroxybutyrate dehydrogenase (α - HBDH), left ventricular ejection fraction (LVEF%), mechanical ventilation duration, and ICU stay. A subgroup analysis focused on preoperative myocardial injury (serum CK - MB $>4.87 \mu\text{g/L}$). **Results** After matching, no significant differences were observed in 48-hour CK-MB or hs-TnT between BCP and DNC groups ($P>0.05$). Secondary outcomes, including LVEF, mechanical ventilation time, and ICU stay were comparable. In the preoperative myocardial injury subgroup (BCP: $n=66$; DNC: $n=19$), CK-MB ($P=0.086$) and hs-TnT ($P=0.103$) remained nonsignificant. However, DNC demonstrated significantly lower postoperative CK ($P=0.042$) and LDH ($P=0.001$) compared to BCP. **Conclusion** DNC and BCP provide equivalent myocardial protection in ATAAD surgery. However, DNC may reduce postoperative myocardial enzyme release in patients with preoperative injury, suggesting its preferential use in high-risk cohorts.

[Key words]: Extracorporeal circulation; Del Nido cardioplegia; Blood-containing cardioplegia; Acute type A aortic dissection; myocardial protection

基金项目: 四川省自然科学基金 (面上项目) (2024NSFSC0646)

作者单位: 610000 成都, 成都市第三人民医院

通信作者: 贾 彬, Email: 631636984@qq.com

急性 A 型主动脉夹层 (acute type A aortic dissection, ATAAD) 是一种严重的心血管疾病, ATAAD 国际注册研究的数据显示其发病率约为 12/100 000, 并存在大量未得到及时救治的院前死亡。对于 ATAAD, 一经发现均应积极手术治疗^[1]。

这类手术时间长, 主动脉阻断时间长, 且部分患者因主动脉夹层累及冠状动脉术前已存在心肌损伤, 因此术中心肌保护尤为重要, 合适的心脏停搏液对手术的顺利进行与患者的预后将产生有益的影响。del Nido 停搏液是一种细胞外液型心肌保护液, 最初用于小儿心脏外科手术, 在婴幼儿心脏手术中 del Nido 心脏停搏液单次灌注可提供最长达 180 min 的良好心肌保护^[2], 后来逐渐应用于成人心脏外科手术中。近几年国内外多中心将 del Nido 心脏停搏液应用于成人心脏外科, 效果良好, 但关于其用于 ATAAD 患者急诊手术的相关研究较少。

1 资料与方法

1.1 研究人群 本研究为回顾性、单中心研究。收集成都市第三人民医院心脏大血管外科 2020 年 1 月至 2024 年 8 月手术的 ATAAD 患者 ($n=151$)。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②体重 ≥ 40 kg; ③术前诊断为 ATAAD 且行急诊主动脉置换术; ④术中使用 del Nido 停搏液或传统含血停搏液。排除标准: ①患者数据缺失过多; ②同期行胸主动脉支架植入杂交手术者; ③合并妊娠、肿瘤或凝血障碍等特殊情况的患者; ④二次心脏手术患者; ⑤术前存在其它脏器明显灌注不良者。本研究已得到成都市第三人民医院伦理委员会批准 ([2023] S-183 号)。

1.2 心脏停搏液及灌注策略 使用传统含血停搏液 (传统组) 与 del Nido 停搏液 (DN 组) 晶体成分均由灌注师术前配置, 传统含血停搏液血: 晶体为 1:4, del Nido 停搏液血: 晶体为 4:1,

两组停搏液晶体配方详见表 1。在升主动脉阻断后, 心脏停搏液均经主动脉根部或冠状动脉开口顺行灌注。传统含血停搏液初始灌注压力 (停搏液灌注系统处测压) 为 150~220 mmHg, 心电活动停止后灌注压力为 150~200 mmHg 维持灌注 5~8 min。首次灌注剂量为 20 ml/kg, 单次最大用量 2 000 ml, 每 30 min 重复灌注一次。经左右冠脉口分别灌注时, 管理方式相同 (压力维持在 150~200 mmHg); del Nido 停搏液经主动脉根部灌注压力为 200~240 mmHg, 经左右冠脉口分别灌注时压力为 170~190 mmHg; 首剂量为 20 ml/kg, 单次最大用量 1 200 ml, 每 60 min 重复灌注一次。

1.3 手术及麻醉方式 所有患者采用全身静吸复合麻醉, 术中以丙泊酚、舒芬太尼、右美托咪啶、顺式阿曲库胺、七氟烷等维持麻醉深度。手术全部经胸部正中切口入路, 在全身肝素化活化凝血时间 >480 s 后, 分别经股动脉、腋动脉/左颈总动脉和上下腔静脉/心房双级插管建立心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB), 阻断升主动脉, 顺行灌注心脏停搏液使心脏停搏。完成手术操作后关闭心脏各切口, 经心脏充分排气后开放阻断钳, 经后并行心率、血压满意后撤离 CPB 给予鱼精蛋白中和肝素后, 止血关胸送返 ICU。CPB 及心肌保护使用德国索林滚压泵式人工心肺机和膜式氧合器。使用复方电解质液预充, 预充液中加入肝素 4 000 U。

1.4 研究终点 主要研究终点: 术后 48 h 肌酸激酶同工酶 (creatine kinase isoenzyme, CKMB) 和高敏肌钙蛋白 (hy-sensitive troponin, HS-TnT)。次要研究终点: 术后 48 h 乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶 (creatine kinase, CK)、 α -羟丁酸脱氢酶 (α -hydroxybutyrate dehydrogenase, α -HBDH)、术后 48 h 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、机械通气时间、ICU 时间。

表 1 传统含血停搏液和 del Nido 停搏液成分 (ml)

传统组		DN 组	
乳酸钠林格液 (四川科伦)	500	复方电解质注射液 (舒立展)	500
10% 氯化钾	3.8	10% 氯化钾	10
5% 碳酸氢钠	10	5% 碳酸氢钠	11
25% 硫酸镁	1.25	25% 硫酸镁	4
20% 甘露醇	8	20% 甘露醇	8.15
2% 利多卡因	2	2% 利多卡因 (	3.25

注: 传统含血停搏液血液晶体比 1:4; del Nido 血液晶体比 4:1; DN: del Nido 停搏液

1.5 收集指标 从本院电子病历系统收集患者人口学资料(性别、年龄、体重、身高)、合并疾病(高血压、糖尿病)、手术前后临床检测资料(CKMB、HS-TnT、LDH、CK、 α -HBDH、B型利钠肽前体、肌红蛋白(myohemoglobin, MYO)、天门冬氨酸氨基转移酶、降钙素原、LVEF)、术中临床资料(CPB时间、升主动脉阻断时间、术中电除颤率、自动复跳、后并行时间)、术后临床资料(术后新发心房颤动率、ICU机械通气时间、ICU停留时间、术后48 h和72 h LVEF、住院天数、住院费用)、手术种类(升主动脉置换术+孙氏手术、Bentall+孙氏手术、升主动脉置换术+瓣膜置换术)。见表2。

1.6 统计与分析 使用统计学分析SPSS软件29.0版。连续变量基于其是否符合正态性分布分别采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)或中位数和四分位数[M(Q1, Q3)]表示;分类变量用频数(百分

率)[$n(\%)$]表示。比较两组差异时,符合正态分布的连续变量采用 t 检验分析组间差异,不符合正态分布的连续变量采用Mann-Whitney U检验,分类变量采用卡方检验。如两组术前术中指标存在显著差异,采用1:1倾向性评分匹配法平衡术前术中混杂因素。对术前合并心肌损伤的患者进行亚组分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者资料 共151例成人患者纳入研究,其中传统组中95例中有61例(64.2%)和DN组55例中有34例(61.8%)患者行全主动脉弓置换术,所有患者术后均存活出院。比较传统组与DN组,术前人口特征、合并症等无统计学差异($P>0.05$);术前DN组CKMB($P=0.001$)、LVEF($P=0.021$)较传统组高;HS-TnT($P=0.012$)较传统组低。术后DN组CKMB($P=0.001$)、HS-TnT($P=0.018$)、

表2 急性A型主动脉夹层患者术前相关临床资料

术前项目	匹配前			匹配后		
	传统组($n=95$)	DN组($n=55$)	P 值	传统组($n=32$)	DN组($n=32$)	P 值
人口特征						
男性[$n(\%)$]	58(61.1)	37(67.3)	0.486	18(56.3)	20(62.5)	0.799
年龄[岁, M(Q1, Q3)]	58.0(48.0, 66.5)	55.0(47.5, 62.0)	0.478	55.0(45.0, 68.0)	54.0(46.0, 60.0)	0.577
体重[kg, M(Q1, Q3)]	64.0(55.0, 70.0)	65.0(60.0, 76.0)	0.97	60.0(55.0, 70.0)	67.0(60.0, 77.3)	0.110
身高[cm, M(Q1, Q3)]	165.0(156.0, 170.0)	167.0(160.0, 170.0)	0.240	165.0(157.0, 169.0)	168.0(162.5, 170.0)	0.106
合并疾病[$n(\%)$]						
糖尿病	89(93.7)	53(96.4)	0.711	31(96.9)	31(96.9)	1.000
高血压	40(42.1)	18(32.7)	0.298	12(37.5)	7(21.9)	0.274
术前临床检测[M(Q1, Q3)]						
CKMB($\mu\text{g/L}$)	8.10(3.49, 12.50)	3.01(1.49, 8.35)	0.001	7.01(2.40, 15.82)	3.63(1.44, 8.62)	0.167
CK($\mu\text{g/L}$)	89.40(52.65, 153.35)	76.00(45.00, 115.25)	0.195	97.20(29.50, 306.30)	92.40(55.70, 213.50)	0.75
LDH(U/L)	201.30(154.30, 308.40)	194.20(146.25, 332.50)	0.553	289.80(155.80, 452.20)	218.35(148.00, 404.60)	0.256
α -HBDH(U/L)	132.50(108.40, 191.95)	139.0(102.85, 192.25)	0.995	148.30(98.00, 193.20)	132.50(98.00, 193.20)	0.224
BNPSTAT(ng/L)	136.30(59.30, 353.90)	129.20(41.75, 354.90)	0.682	182.50(55.45, 384.60)	158.35(72.30, 3667.60)	0.479
HS-TnT($\mu\text{g/L}$)	96.24(13.14, 427.150)	27.00(9.83, 86.50)	0.012	135.70(13.16, 382.30)	37.10(9.16, 226.20)	0.149
MYO($\mu\text{g/L}$)	98.60(29.07, 321.15)	39.90(26.80, 235.25)	0.104	105.30(27.20, 441.80)	97.20(29.50, 306.30)	0.447
PCT($\mu\text{g/L}$)	0.21(0.07, 0.72)	0.18(0.06, 0.95)	0.919	0.72(0.18, 2.13)	0.23(0.06, 1.06)	0.116
AST(U/L)	24.10(19.40, 44.15)	28.00(20.00, 50.50)	0.453	33.60(16.90, 58.50)	24.65(17.80, 55.30)	0.757
LVEF(%)	55.00(50.50, 58.00)	56.00(54.50, 58.00)	0.021	56.00(54.00, 58.00)	56.00(52.00, 58.00)	0.746
手术种类[$n(\%)$]						
AAR/VR	76(60.8)	19(76.0)	0.178	30(93.8)	30(93.8)	1.000
AVR/孙氏手术	48(53.3)	47(78.3)	0.002	25(78.1)	25(78.1)	1.000
AAR/孙氏手术	61(70.1)	34(54.0)	0.059	6(18.8)	4(12.9)	0.732

注: CKMB: 肌酸激酶同工酶; CK: 肌酸激酶; LDH: 乳酸脱氢酶; α -HBDH: α -羟丁酸脱氢酶; BNPSTAT: B型利钠肽前体; HS-TnT: 高敏肌钙蛋白; MYO: 肌红蛋白; PCT: 降钙素原; AST: 天冬氨酸转氨酶; LVEF: 左室射血分数(首次入ICU); AAR: 升主动脉置换; VR: 瓣膜置换; AVR: 主动脉置换

LDH ($P=0.001$)、 α -HBDH ($P=0.030$)、MYO ($P=0.025$)、CK ($P=0.001$) 均低于传统组;机械通气时间 ($P=0.031$) 较传统组高。两组升主动脉阻断时间及ICU 停留时间均无显著统计学差异 ($P>0.05$)。见表2。

2.2 倾向性评分匹配 两组患者1:1倾向性评分匹配,得到两组各32例患者。术前术中资料均无

显著统计学差异 ($P>0.05$)。传统组较DN组术后CKMB ($P=0.573$)、HS-TnT ($P=0.619$) 和LDH ($P=0.30$)、CK ($P=0.061$)、 α -羟丁酸酶氢酶 ($P=0.466$)、MYO ($P=0.530$)、机械通气时间 ($P=0.641$) 均无显著差异 ($P>0.05$)。见表3和表4。

2.3 术前心肌损伤患者亚组分析 术前血清CKMB>4.87 $\mu\text{g/L}$ 患者85例,其中传统组66例,

表3 急性A型主动脉夹层患者术中相关临床资料

术中项目	匹配前			匹配后		
	传统组 ($n=95$)	DN组 ($n=55$)	P 值	传统组 ($n=32$)	DN组 ($n=32$)	P 值
CPB 时间 [min, M (Q1, Q3)]	199.0 (154.5, 227.0)	218.0 (181.0, 260.5)	0.018	213.0 (175.5, 244.5)	214.0 (164.0, 238.0)	0.783
AAC 时间 [min, M (Q1, Q3)]	122.0 (97.50, 153.0)	133.00 (107.0, 158.5)	0.170	130.5 (100.5, 144.5)	127.5 (104.5, 144.5)	0.559
电除颤 [n (%)]	78 (82.1)	48 (87.3)	0.492	25.0 (78.1)	27.0 (84.4)	0.750
自动复跳 [n (%)]	16 (16.8)	6 (10.9)	0.472	6.0 (18.8)	4.0 (12.5)	0.732
后并行时间 [min, M (Q1, Q3)]	61.0 (45.0, 96.0)	72.0 (52.5, 100.0)	0.029	66.0 (55.0, 104.5)	69.0 (52.5, 97.5)	0.648

注: DN: del Nido 心脏停搏液; CPB: 心肺转流; AAC: 升主动脉阻断

表4 急性A型主动脉夹层患者术后相关临床资料

术后项目	匹配前			匹配后		
	传统组 ($n=95$)	DN组 ($n=55$)	P 值	传统组 ($n=32$)	DN组 ($n=32$)	P 值
临床检测 [M (Q1, Q3)]						
LDH (U/L)	395.8 (267.8, 586.3)	284.0 (223.0, 379.3)	0.001	310.8 (223.5, 460.1)	273.6 (220.0, 380.0)	0.340
CK ($\mu\text{g/L}$)	152.0 (81.0, 225.0)	98.7 (54.6, 168.5)	0.018	136.9 (67.8, 211.4)	92.6 (32.0, 156.0)	0.061
α -HBDH (U/L)	252.35 (201.95, 328.03)	226.70 (171.00, 278.90)	0.030	241.75 (186.85, 287.70)	224.40 (181.20, 261.70)	0.466
BNPSTAT ($\mu\text{g/L}$)	189.95 (110.87, 418.22)	264.75 (124.90, 550.80)	0.285	226.30 (90.20, 480.15)	264.75 (142.80, 450.80)	0.736
HS-TnT ($\mu\text{g/L}$)	424.95 (200.97, 851.62)	276.00 (36.75, 725.65)	0.018	289.40 (132.10, 732.80)	300.70 (32.50, 725.00)	0.619
MYO ($\mu\text{g/L}$)	347.6 (173.5, 705.1)	259.0 (56.5, 400.7)	0.025	318.1 (108.7, 728.1)	317.0 (67.8, 430.0)	0.530
CKMB ($\mu\text{g/L}$)	18.66 (10.04, 35.92)	9.10 (2.65, 19.50)	0.001	11.40 (7.06, 23.26)	9.62 (5.00, 20.22)	0.573
PCT ($\mu\text{g/L}$)	0.52 (0.21, 2.00)	0.90 (0.33, 3.59)	0.087	0.94 (0.36, 5.32)	1.31 (0.36, 4.27)	0.877
AST (U/L)	59.25 (40.03, 82.84)	55.00 (34.10, 89.30)	0.833	51.50 (32.30, 94.90)	45.00 (24.20, 97.00)	0.732

术后临床资料 [M, (Q1, Q3)]

新发房颤 [n (%)]	92 (96.8)	54 (98.2)	1.000	29 (90.6)	31 (96.9)	0.613
机械通气时间 (d)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	0.031	2.0 (2.0, 5.0)	2.0 (1.0, 6.0)	0.641
ICU 停留时间 (d)	5.0 (3.0, 7.5)	6.0 (3.5, 8.0)	0.142	6.0 (3.0, 9.5)	5.5 (3.0, 8.0)	0.919
住院时间 (d)	23.0 (18.0, 30.0)	20.0 (15.5, 27.0)	0.076	21.0 (17.0, 26.5)	19.0 (15.0, 24.5)	0.279
48 h LVEF (%)	55.00 (50.00, 57.50)	55.00 (53.00, 58.00)	0.089	56.34 $\pm$ 5.26 ($\bar{x} \pm s$)	56.19 $\pm$ 5.15 ($\bar{x} \pm s$)	0.930
72 h LVEF (%)	56.00 (53.00, 60.00)	56.00 (54.50, 60.00)	0.942	57.34 $\pm$ 3.83 ($\bar{x} \pm s$)	56.94 $\pm$ 5.59 ($\bar{x} \pm s$)	0.565
住院费用 (万元)	19.57 (15.05, 23.99)	18.93 (15.22, 39.89)	0.643	21.93 (15.39, 26.12)	18.57 (14.69, 24.66)	0.361

注: DN: del Nido 心脏停搏液; LDH: 乳酸脱氢酶; CK: 肌酸激酶; α -HBDH; α -羟丁酸脱氢酶; BNPSTAT; B型利钠肽前体; HS-TnT; 高敏肌钙蛋白; MYO; 肌红蛋白; CKMB: 肌酸激酶同工酶; PCT: 降钙素原; AST; 天冬氨酸转氨酶; LVEF: 左室射血分数

DN 组 19 例。两组人口特征、合并症、术前血液检验、手术种类、术中信息均无显著统计学差异 ($P>0.05$)。术后 CKMB ($P=0.086$)、HS-TnT ($P=0.103$) 均无显著统计学差异;传统组 LDH ($P=0.001$)、CK ($P=0.042$) 较 DN 组高;机械通气时间 ($P=0.013$) 较 DN 组少。两组术后 48 h LEVF、ICU 停留时间、 α -HBDH 均无显著统计学差异 ($P>0.05$)。见表 5。

3 讨论

本研究发现, del Nido 心脏停搏液可安全用于 ATAAD 急诊手术, 其与传统含血停搏液相比, 两者对患者术后 CKMB、HS-TnT 水平无显著差异。del Nido 停搏液可能对术前合并心肌损伤的患者更有益, 虽然两组主要结局无差异, 但是 DN 组术后 48 h LDH、CK 低于传统组。

del Nido 停搏液历史可以追溯到 20 世纪 90 年代初, 由美国匹兹堡大学的 Pedro del Nido 教授研发^[3]。最初这种停搏液是为儿科心脏手术设计的, 特别考虑到小儿未成熟心肌不能耐受多次灌注的生理特点。del Nido 停搏液是一种以高钾为基础的改良去极化保护液, 具有缺血耐受时间长的优点, 单次灌注可间隔 90 至 120 min 以避免再灌注。它主要用于婴幼儿未成熟心肌细胞的保护, 取得了良好的临床效果。先前研究认为成熟心肌细胞和未成熟心肌的特性不同, 这导致 del Nido 心脏停搏液最初在成人心脏手术中未能广泛应用。但随着对缺血再灌注机制研究的深入, 学者们认为成人心肌抵抗缺血再灌注损伤的能力与婴幼儿相当, 自 2011 年以来, 许多心血管中心开始使用 del Nido 心脏停搏液以获得更好的心肌保护, 不过目前在 ATAAD 手术领域使用 del Nido 心脏停搏液的研究相对较少。

西安交通大学附属医院心血管外科 2021 年的一项研究, 探讨 del Nido 心脏停搏液在 ATAAD 手术中的心肌保护效果, 共纳入 150 例 ATAAD 患者, 研究结论为 del Nido 心脏停搏液在 ATAAD 手术中能更好地发挥心肌保护效果, 且不增加术后并发症的发生, 减少灌注次数、总灌注时间, 有利于促进患者康复^[4]。2022 年发表在中南大学学报上的一项研究, 通过分析接受体外循环下的 ATAAD 手术患者, 比较 del Nido 停搏液和 HTK 停搏液应用于 ATAAD 手术中的心肌保护效果和对患者预后的影响, 结论为 del Nido 停搏液应用于 ATAAD 时与 HTK 停搏液有相似的心肌保护效果, 且具有

更高的心脏自动复跳率和更低的心脏并发症发生率^[3]。北京安贞医院心脏外科危重症中心回顾研究了 2018 年 3 月至 2023 年 3 月在体外循环下行成人心脏大血管手术且主动脉阻断时间 >90 min 的患者, 研究结果显示使用 del Nido 停搏液安全有效, 可提供与含血停搏液相似的心肌保护效果, 且在血糖控制、自动复跳等方面表现出优势^[4]。国内一项单中心研究共纳入 50 例 ATAAD 患者, 比较 HTK 停搏液与 del Nido 停搏液在 ATAAD 心脏手术中的应用, 结果显示 del Nido 停搏液应用于 ATAAD 时与 HTK 停搏液心肌保护效果相似, 与传统含血停搏液相比具有更高的心脏自动复跳率和更低的心脏并发症发生率。另一项单中心回顾性研究纳入 60 例患者, 比较传统心肌停搏液与 del Nido 停搏液用于 ATAAD 手术中对心肌的保护效果, 结果显示停搏液灌注次数和灌注耗时传统组显著高于 del Nido 组, 自动复跳率两组相近, 其他临床指标均无显著统计学差异。以上研究与本研究结果一致, del Nido 停搏液与传统含血停搏液心肌保护效果相似^[3-4]。

在本研究中, 特别关注了术前 CKMB 增高存在心肌损伤的患者, 由于本中心是当地 48 h 胸痛中心, 具备全天候专病绿色通道及救治急性心梗患者的能力, 所以收治了较多这类危重患者。术前 CKMB 增高可能与 ATAAD 合并冠脉损伤有关。ATAAD 合并冠状动脉损伤分为 3 型, A 型: 主要指冠状动脉开口处被夹层累及; B 型: 夹层延伸进入冠状动脉的主干部分; C 型: 冠状动脉环形分离或完全撕脱^[5-6]。

术前 CKMB 增高意味着可能冠脉受累, 手术风险增加, 死亡率增高^[7-8]。2022 年日本志贺医科大学心血管外科的一项研究比较 ATAAD 合并或不合并 CKMB 升高的手术结果, 结果显示 ATAAD 患者中占 8.0%, 62% 的患者因心肌缺血出现 CKMB 升高, 心肌梗死组的死亡率显著高于非心肌梗死组。国内一项多中心研究收集了继发于 ATAAD 的冠状动脉灌注不良患者发生率、处理方法和结果发现, 急性冠状动脉灌注不良的发生率为 13.4%, 与更高的住院死亡率相关 (18.2% vs. 7.8%, $P<0.001$), 对于 ATAAD 合并冠状动脉损伤 (98.5%) 和大多数 B 型病变 (72.1%), 冠状动脉修复是足够的, 对于不适合修复的 B 型患者 (23.2%) 和所有 C 型患者 (100%) 行冠状动脉旁路移植术是必要的^[9-11]。

通过本研究发现, 对于术前心肌受累 ATAAD

表 5 急性 A 型主动脉夹层患者术前肌酸激酶同工酶>4.87 μg/L 分亚组后相关临床资料

分组	传统亚组 (n=66)	DN 亚组 (n=19)	z/t/x	P 值
人口特征				
男性 [n (%)]	41 (62.1)	12 (63.2)	0.007	1.000
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	56.98 ± 12.62	55.63 ± 11.30)	0.435	0.665
体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	65.21 ± 11.16	67.24 ± 10.86	-0.400	0.690
身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	165.34 ± 10.14	167.21 ± 8.69	-0.429	0.669
体表面积 [kg/m ² , M (Q1, Q3)]	1.70 (1.60, 1.86)	1.73 (1.68, 1.92)	-0.679	0.497
合并疾病 [n (%)]				
糖尿病	62 (93.9)	19 (100.0)	1.208	0.571
高血压	30 (45.5)	7 (36.8)	0.445	0.604
术前临床检测 [M (Q1, Q3)]				
CKMB (μg/L)	10.80 (7.80, 16.93)	10.10 (8.35, 14.81)	-0.107	0.914
CK (μg/L)	89.40 (52.65, 153.35)	76.00 (45.00, 76.00)	-0.111	0.912
LDH (U/L)	186.05 (143.50, 303.10)	154.70 (143.80, 267.85)	-8.888	0.375
α-HBDH (μg/L)	133.30 (108.80, 192.60)	126.70 (102.25, 159.50)	-0.876	0.381
BNPSTAT (μg/L)	126.30 (63.00, 365.20)	345.10 (119.30, 412.25)	-1.803	0.071
HS-TnT (μg/L)	256.90 (48.84, 489.20)	87.00 (25.25, 288.60)	-1.131	0.258
MYO (μg/L)	203.85 (58.68, 402.30)	289.00 (30.95, 336.70)	-0.492	0.623
PCT (μg/L)	0.02 (0.06, 0.72)	0.28 (0.06, 1.20)	-1.131	0.282
AST (U/L)	24.10 (19.40, 44.15)	28.00 (20.00, 50.50)	-0.153	0.879
LVEF (%)	54.50 (51.00, 58.00)	56.00 (53.00, 58.00)	-1.337	0.181
术中临床资料				
CPB 总时间 [min, M (Q1, Q3)]	199.0 (154.5, 227.0)	218.0 (181.0, 260.5)	-0.577	0.564
AAC 时间 [min, M (Q1, Q3)]	177.0 (95.0, 137.0)	133.0 (97.0, 138.0)	-0.418	0.676
后并行时间 [min, M (Q1, Q3)]	55.0 (36.0, 74.0)	58.0 (46.0, 76.0)	-1.148	0.251
电除颤 [n (%)]	53 (80.3)	16 (84.2)	0.223	0.823
自动复跳 [n (%)]	12 (18.2)	2 (10.5)	0.726	0.626
手术种类 [n (%)]				
AAR/VR	52 (78.8)	17 (89.5)	1.102	0.506
AVR/ 孙氏手术	44 (66.7)	11 (57.9)	0.497	0.588
AAR/ 孙氏手术	34 (51.5)	14 (73.7)	2.950	0.117
术后临床资料 [M (Q1, Q3)]				
LDH (U/L)	395.35 (267.80, 538.50)	230.60 (210.20, 309.85)	-3.697	0.001
CK (μg/L)	159.65 (69.90, 225.60)	78.50 (26.35, 168.45)	-2.030	0.042
a-HBDH (U/L)	252.35 (201.20, 320.00)	225.00 (178.20, 255.10)	-1.832	0.067
BNPSTAT (μg/L)	178.60 (104.60, 354.90)	344.10 (173.10, 579.85)	-1.368	0.171
HS-TnT (ng/L)	424.95 (202.00, 851.50)	276.00 (38.50, 725.00)	-1.628	0.103
MYO (ng/L)	381.50 (227.00, 789.10)	347.60 (68.85, 439.50)	-1.261	0.207
CKMB (μg/L)	20.26 (10.30, 35.00)	13.60 (4.83, 24.20)	-1.719	0.086
PCT (μg/L)	0.40 (0.18, 1.42)	1.30 (0.40, 14.44)	-1.623	0.105
AST (μg/L)	56.8 (37.6, 77.1)	42.1 (24.6, 96.8)	-1.719	0.442
新发心房颤动 [n (%)]	65 (98.5)	18 (94.7)	0.878	0.380
机械通气时间 (d)	1.0 (1.0, 3.0)	2.0 (1.0, 4.0)	-2.497	0.013
ICU 停留时间 (d)	5.0 (3.0, 8.0)	6.0 (4.5, 9.5)	-1.657	0.098
住院时间 (d)	23.0 (18.0, 30.0)	20.0 (15.5, 27.0)	-0.232	0.816
48 h LVEF (%)	55.0 (50.5, 57.5)	55.0 (53.0, 58.0)	-1.571	0.116
72 h LVEF (%)	57.0 (53.0, 60.0)	55.0 (52.5, 61.0)	-0.18	0.914
住院费用 (万元)	19.57 (15.05, 23.99)	18.930(15.23, 23.99)	-0.277	0.782

注：DN：del Nido 心脏停搏液；CKMB：肌酸激酶同工酶；CK：肌酸激酶；LDH：乳酸脱氢酶；α-HBDH：α-羟丁酸脱氢酶；BNPSTAT：B 型利钠肽前体；HS-TnT：高敏肌钙蛋白；MYO：肌红蛋白；PCT：降钙素原；AST：天冬氨酸转氨酶；LVEF：左室射血分数；CPB：心肺转流；AAC：升主动脉阻断；AAR：升主动脉置换；VR：瓣膜置换；AVR：主动脉置换

患者 del Nido 停搏液在术中的心肌保护效果可能更有效,我们猜测可能与 del Nido 停搏液的一些特质相关:①短期手术结果良好且夹闭时间缩短;②除颤率低:del Nido 停搏液最显著的特点之一是在夹闭解除后窦性心律自发恢复率高;③ del Nido 停搏液在降低心肌缺血和术后肌钙蛋白 T 水平方面显示出一定效果。④ del Nido 停搏液在 ATAAD 外科手术中可以提供较好的心肌保护作用,未对肾功能产生不利影响^[12-13]。术前心肌受累的患者除了心肌保护液本身外,在手术过程中,冠状动脉血流阻断和再灌注的策略对心肌保护至关重要。对于术前心肌酶谱高的患者,可能需要根据患者的具体情况制定个性化的心肌保护策略,包括药物选择、手术技术以及术后管理^[14]。

本项研究为单中心回顾性研究,这可能限制了结果的外推性,因为不同地区的患者可能因为遗传、生活方式、生活环境等因素的差异而出现不同的疾病表现和治疗反应。此外,回顾性研究依赖于已有的医疗记录和数据,可能存在数据不完整或记录不准确的问题。未记录血管活性药物剂量,在危重症患者中,这些药物的使用剂量与患者的病情严重程度和预后密切相关,从而影响研究结论的有效性。未统计冠脉受累影像学资料,研究中缺少这些影像学资料,就可能无法全面评估冠脉病变的情况,限制了研究对临床实践的指导价值。

4 结论

del Nido 停搏液和传统含血停搏液用于 ATAAD 接受急诊手术治疗患者,心肌保护效果相似。对于术前存在心肌损伤的患者,del Nido 停搏液心肌保护效果可能更佳。

参考文献:

- [1] 肖娟,刘梅,彭莉,等. Del Nido 停搏液在急性 Stanford A 型主动脉夹层外科手术后心肌保护的临床效果研究[J]. 中国心血管病研究, 2019, 17(9): 818-821. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2019.09.012.
- [2] 张伯尧,王军,唐杨峰,等. Del Nido 停搏液在急性主动脉夹层手术中的心肌保护作用及对肾功能的影响[J]. 国际

心血管病杂志, 2021, 48(5): 312-315. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2021.05.014.

- [3] 林飞,洗明海,彭华剑,等. 国产心肌保护液与 del Nido 停搏液在成人心脏手术中的心肌保护研究[J]. 中国体外循环杂志, 2020, 18(4): 212-215+211. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.jecc.2020.04.05.
- [4] 焦思杨,刘琳,马路遥,等. Del Nido 心脏停搏液与冷含血停搏液在复杂心脏手术中心肌保护效果比较[J]. 中国临床研究, 2020, 33(6): 807-810. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2020.06.020.
- [5] Minamitate N, Takashima N, Suzuki T. The impact of CK-MB elevation in patients with acute type A aortic dissection with coronary artery involvement[J]. J Cardiothorac Surg, 2022, 17(1): 169. DOI: 10.1186/s13019-022-01924-5.
- [6] 《急性主动脉夹层合并冠心病的诊断与治疗策略中国专家共识(2021)》节选[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(01): 136.
- [7] Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, *et al.* The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease[J]. JAMA, 2000, 283(7): 897-903. DOI: 10.1001/jama.283.7.897.
- [8] Saito Y, Hashimoto O, Nakayama T, *et al.* Right versus left coronary artery involvement in patients with type A acute aortic dissection[J]. Int J Cardiol, 2023, 371: 49-53. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.10.021.
- [9] 朱家德,杨珏,李欣,等. 急性 A 型主动脉夹层合并冠状动脉受累的治疗经验与临床特点[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2022, 38(4): 193-198. DOI: 10.3760/cma.j.cn112434-20210223-00069.
- [10] Malvindi PG, Tian DH, Bifulco O, *et al.* del Nido versus blood cardioplegia in adult cardiac surgery: a meta-analysis[J]. J Cardiovasc Med, 2023, 24(8): 522-529. DOI: 10.2459/JCM.0000000000001506.
- [11] 杨晓芳,赵雪婷,谢海秀,等. del Nido 心脏停搏液对成人心脏大血管手术中长时间主动脉阻断患者的心肌保护作用[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(48): 3917-3923. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231008-00669.
- [12] 韩潇,高福民,尤庆生,等. Del Nido 停搏液在重症心脏瓣膜手术中安全性和有效性分析[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(12): 1278-1282. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.12.009.
- [13] 孙皓涵,孙振,胡昊宇,等. 术前灌注不良综合征对急性 Stanford A 型主动脉夹层患者术后预后的影响[J]. 精准医学杂志, 2020, 35(3): 201-204. DOI: 10.13362/j.jpmed.202003004.
- [14] Garg SK, Rawat RS, Saad DA, *et al.* Del nido cardioplegia in adults: a retrospective observational study in comparison to modified St. Thomas cardioplegia in cardiac surgery[J]. J Cardiothorac Surg, 2024, 19(1): 266. DOI: 10.1186/s13019-024-02683-1.

(收稿日期: 2024-11-12)

体外膜氧合支持患者病原菌分布的回顾性研究

陈 武, 刘 刚, 王 靖, 王 建, 王添隆, 滕 媛, 吉冰洋

[摘要]: **目的** 回顾分析体外膜氧合 (ECMO) 支持患者的病原菌分布情况。**方法** 回顾中国医学科学院阜外医院体外生命支持电子数据库, 收集 2017 年 3 月至 2022 年 8 月期间 95 例 ECMO 支持期间病原菌检出阳性的患者。收集患者临床资料、ECMO 支持期间送检标本病原菌检出情况、感染指标峰值、ECMO 运行情况及患者结局。**结果** 患者平均年龄 (51 ± 14.4) 岁, 男性占 62.10%; 静脉-静脉 ECMO 3 例, 静脉-动脉 ECMO 92 例; 95 例患者中 89 例患者痰标本检出阳性, 15 例尿标本阳性, 3 例血培养标本阳性。标本中检出 G- 杆菌阳性共 86 株, 居前 3 位的分别是肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌; 检出 G+ 球菌阳性共 82 株, 居前 3 位的分别是凝固酶阴性葡萄球菌、黄色葡萄球菌、肠球菌; 检出真菌共 64 株, 居前 3 位的分别是类酵母菌、丝状真菌、白假丝酵母菌。G- 杆菌中鲍曼不动杆菌检出患者院内死亡率达 76%, 真菌中丝状真菌检出患者院内死亡率达 60%, G+ 球菌中金黄色葡萄球菌检出患者院内死亡率达 53.8%。**结论** ECMO 支持期间患者痰标本阳性检出率较其它标本高; ECMO 支持患者病情危重, 免疫力低下, 常合并多种病原菌感染。

[关键词]: 体外膜氧合; 静脉-动脉体外膜氧合; 病原菌; 院内感染

Microbial profile in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study

Chen Wu, Liu Gang, Wang Jing, Wang Jian, Wang Tianlong, Teng Yuan, Ji Bingyang

Department of Cardiopulmonary Bypass, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

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

[Abstract]: **Objective** To retrospectively analyze the microbial distribution patterns in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). **Methods** This single-center retrospective cohort study analyzed 95 patients with microbiologically confirmed infections during ECMO support at Fuwai Hospital from March 2017 to August 2022. Clinical data, pathogen profiles from specimens, infection biomarkers, ECMO parameters, and mortality outcomes were systematically evaluated. **Results** The cohort (mean age 51 ± 14.4 years, 62.1% male) predominantly received venoarterial ECMO (V-A ECMO: 92/95). Respiratory specimens demonstrated the highest positivity rate (89/95, 93.7%), followed by urinary (15/95, 15.8%) and bloodstream infections (3/95, 3.2%). Gram-negative bacilli (86 isolates) predominated, with *Klebsiella pneumoniae* (26.7%), *Pseudomonas aeruginosa* (22.1%), and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (18.6%) as leading pathogens. Gram-positive cocci (82 isolates) were primarily coagulase-negative staphylococci (34.1%), *Staphylococcus aureus* (29.3%), and *Enterococcus* spp. (19.5%). Fungal infections (64 isolates) featured *Candida* species (56.3%), filamentous fungi (23.4%), and *Candida albicans* (20.3%). Notably, *A. baumannii* infections correlated with 76% in-hospital mortality, filamentous fungi with 60%, and *S. aureus* with 53.8%. **Conclusion** During ECMO support, patients exhibit a significantly higher positivity rate in sputum specimens compared to other sample types. Patients receiving ECMO are critically ill with compromised immune function, frequently presenting with polymicrobial co-infections.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation; Pathogenic bacteria; Nosocomial infection

体外膜氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 是一种用于严重心肺功能衰竭患者的辅助治疗生命支持系统^[1-2]。其原理是将患者静

脉血经血泵引流出体外经过膜肺氧合后输回体内循环系统, 起到部分或全部替代心肺功能的作用, 能够为原发病的治疗赢得时间, 从而提高危重患

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院体外循环中心 (陈武、刘刚、王靖、王建、王添隆、滕媛、吉冰洋); 563000 遵义, 遵义医科大学第二附属医院重症医学科 (陈武)

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

者成活率^[3]，目前已经成为治疗难治性心力衰竭和呼吸衰竭的关键技术^[4]。由于 ECMO 患者病情危重，常合并多器官功能损害，需要应用多种抢救设备（呼吸机、持续性肾替代治疗、主动脉内球囊反搏等），且在 ICU 治疗期间医源性操作频繁，感染风险相应增加。国外有研究表明，ECMO 期间发生院内感染可延长 ICU 住院时间、机械通气时间和 ECMO 支持时间^[5-6]，进而增加患者及家属负担，影响患者预后，及时对感染病原菌进行针对性治疗尤为重要。

本研究回顾分析 ECMO 支持患者的病原菌分布，为临床医生在 ECMO 支持治疗期间相关病原菌的了解提供参考。本研究已通过中国医学科学院阜外医院伦理审查委员会审查批准（2022-1777）。

1 资料与方法

1.1 纳入排除标准 收集中国医学科学院阜外医院体外生命支持电子数据库 2017 年 3 月至 2022 年 8 月收治的 ECMO 支持患者。纳入标准：①常规方法分离培养，ECMO 支持期间行病原学检测，且检测结果不少于 1 次阳性；② ECMO 期间不同时间点标本如培养出相同病原菌，则统计第一份标本的结果，即“非重复性”结果。排除标准：①年龄小于 18 岁；② ECMO 支持时间 < 24 h。根据《医院感染诊断标准（试行）》，ECMO 相关医院感染定义为：ECMO 启动后 24 h 至 ECMO 停止后 48 h 内发生的医院感染。

1.2 患者资料收集 收集 ECMO 支持患者的年龄、性别、身体质量指数、原发疾病、既往合并症、纽约心脏病学会心功能分级；ECMO：上机前左室射血分数、适应证、上机模式、插管方式、运行时间以及撤机情况；ECMO 支持期间分泌物〔痰（气管导管吸取痰液、纤维支气管镜下肺泡灌洗液）、尿、便、开胸术后创面〕涂片或培养、血培养和中心静脉导管尖端培养；ECMO 期间白细胞计数（white blood cell, WBC）峰值、中性粒细胞计数（neutrophil count, NEUT）峰值，C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）峰值、降钙素原（procalcitonin, PCT）峰值。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 进行数据分析，计数资料表示为频率和百分比，采用 χ^2 检验；正态分布计量资料表示为均数 $\pm$ 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ），采用 t 检验；非正态分布计量资料采用中位数（四分位数）[M（Q1, Q3）] 表示。

2 结果

2.1 ECMO 患者临床特征 患者临床特征见表 1。95 例 ECMO 患者平均年龄（ 51 ± 14.4 ）岁，男性居多，占比 62.10%；身体质量指数（ 24.0 ± 4.3 ） kg/m^2 ；患者合并高血压占 31.57%，高脂血症占 34.74%，糖尿病占 18.95%。3 例患者行静脉-静脉（veno-venous, V-V）ECMO，92 例患者行静脉-动脉（veno-arterial, V-A）ECMO。3 例行 V-V

表 1 成人体外膜氧合患者临床特征（ $n=95$ ）

项目	数据
年龄（岁， $\bar{x} \pm s$ ）	51 $\pm$ 14.4
男性 [n （%）]	59（62.10）
身体质量指数（ kg/m^2 ， $\bar{x} \pm s$ ）	24.0 $\pm$ 4.3
左室射血分数（%， $\bar{x} \pm s$ ）	42.0 $\pm$ 16.3
NYHA 分级 [n （%）]	
I 级	4（4.21）
II 级	20（21.05）
III 级	19（20.00）
IV 级	52（54.74）
合并症 [n （%）]	
高血压	30（31.57）
高血脂	33（34.74）
糖尿病	18（18.95）
慢性肾衰病史	6（6.34）
脑血管意外病史	7（7.37）
慢性阻塞性肺疾病	2（2.11）
ECMO [n （%）]	
静脉-静脉	3（3.2）
静脉-动脉	92（96.8）
ECMO 插管部位 [n （%）]	
股静脉-股动脉	83（87.3）
股静脉-颈内静脉	3（3.2）
股静脉-升主动脉	9（9.5）
ECMO 插管方式 [n （%）]	
经皮外周穿刺	3（3.2）
切开置管	92（96.8）
ECMO 置管地点 [n （%）]	
手术室	44（46.3）
ICU 床旁	50（52.6）
急诊科	1（1.1）
ECMO 适应证 [n （%）]	
心脏外科术后患者 （CABG、瓣膜置换、心脏移植）	58（61.1）
非心脏外科患者 （爆发性心肌炎、急性呼吸窘迫综合征）	24（25.3）
心脏介入治疗术后	13（13.6）

注：ECMO 体外膜氧合；NYHA：纽约心脏病协会；CABG：冠状动脉旁路移植术

ECMO 患者经皮外周穿刺置管（股静脉－颈内静脉），92 例 V-A ECMO 患者行切开置管，其中股静脉－股动脉置管 83 例，股静脉－升主动脉 9 例。其中心脏手术后(冠状动脉旁路移植术、瓣膜置换) 42 例，心脏移植术后 16 例，暴发性心肌炎 12 例。

2.2 患者标本检出情况 95 例患者中，痰标本检出阳性 89 例，尿标本阳性 15 例，血培养标本检出阳性最少（3 例）（图 1）。

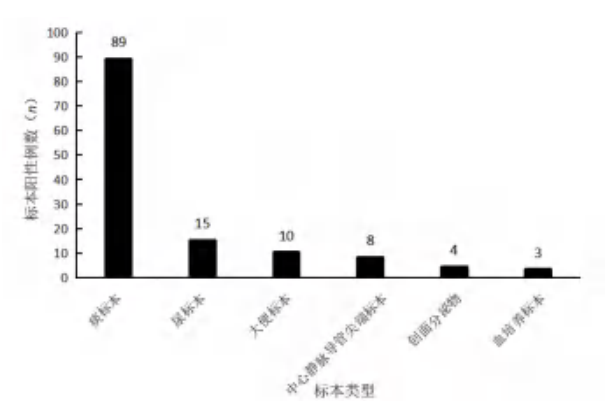


图 1 体外膜氧合支持患者标本检出阳性患者数（n=95）

2.3 病原菌检出特征 患者检出革兰氏阴性(G-)杆菌、革兰氏阳性(G+)球菌居多，真菌次之。涂片或培养出 G- 杆菌阳性共 86 株，其中未检出具体的菌株有 29 个标本（未明确具体菌株），已检出病原菌位居前 3 位的分别是肺炎克雷伯菌（21 株）、铜绿假单胞菌（6 株）、鲍曼不动杆菌（6

株）；涂片或培养出 G+ 球菌阳性共 82 株，未检出具体的菌株有 21 个标本（未明确具体菌株），其中位居前 3 位的分别是凝固酶阴性葡萄球菌（30 株）、金黄色葡萄球菌（13 株）、肠球菌（9 株）；标本中检出真菌共 64 株，位居前 3 位的分别是类酵母菌（20 株）、丝状真菌（10 株）、白假丝酵母菌（7 株）（表 2）。

2.4 ECMO 运行及相应感染指标情况 ECMO 患者撤机及相应感染指标见表 3。95 例患者中 ECMO 运行时间中位数为 139.0（88.8，186.0）h。ECMO 撤机成功 68 例（71.58%）；ECMO 院内死亡 49 例（51.58%）。ECMO 支持期间相应感染指标峰值（WBC、NEUT、CRP、PCT）均高于正常水平。

2.5 检出病原菌与患者院内死亡率 G-杆菌中，鲍曼不动杆菌检出患者院内死亡率高达 76%，其

表 3 体外膜氧合运行期间患者相应感染指标（n=95）

	数据
运行时间 [h, M (Q1, Q3)]	139.0 (88.8, 186.0)
撤机成功率 [n (%)]	68 (71.58)
院内死亡率 [n (%)]	49 (51.58)
支持期间感染指标峰值 [M (Q1, Q3)]	
白细胞 (×10 ⁹ /L)	20.6 (15.8, 26.7)
中性粒细胞 (%)	94.5 (92.3, 95.7)
C 反应蛋白 (g/L)	81.7 (24.8, 173.7)
降钙素原 (μg/L)	16.5 (4.1, 39.7)

表 2 体外膜氧合患者病原菌检出特征（n=95）

革兰氏阴性菌 (株)	总株数 (n=86)	革兰氏阳性菌 (株)	总数 (n=82)	真菌 (株)	总数 (n=64)
未明确菌株	29	未明确菌株	21	类酵母菌	26
肺炎克雷伯菌	21	凝固酶阴性葡萄球菌	30	丝状真菌	10
铜绿假单胞菌	6	金黄色葡萄球菌	13	白假丝酵母菌	7
鲍曼不动杆菌	6	肠球菌	9	酵母菌	6
嗜麦芽寡养单胞菌	5	屎肠球菌	3	近平滑假丝酵母菌	3
大肠埃希菌	3	表皮葡萄球菌	2	白色念珠菌	3
洋葱伯克霍尔德菌	3	溶血性葡萄球菌	2	葡萄牙假丝酵母	2
阴沟肠杆菌	2	肺炎链球菌	1	假丝菌	2
克氏柠檬酸杆菌	2	鸟肠球菌	1	霉菌菌丝	2
产气克雷伯菌	2			热带假丝酵母菌	1
产酸克雷伯菌	1			克柔假丝酵母	1
奇异变形杆菌	1			光滑假丝酵母菌	1
大肠杆菌	1				
产气肠杆菌	1				
弗劳地柠檬酸菌	1				
嗜麦芽芽孢单胞菌	1				
嗜铜菌	1				

次是肺炎克雷伯菌(57%)、铜绿假单胞菌菌达(33%);G+球菌中,金黄色葡萄球菌检出患者院内死亡率最高,达53.8%,其次是肠球菌(44.4%),凝固酶阴性葡萄球菌院内死亡率最低(36.7%);真菌中丝状真菌检出患者院内死亡率高达60%,其次是白假丝酵母菌(42.8%),最低是类酵母菌38.4%(图2)。

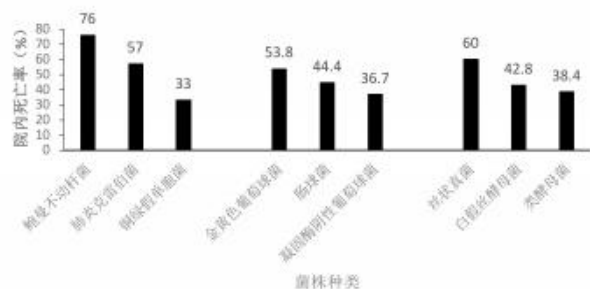


图2 病原菌检出阳性标本体外膜氧合患者院内死亡率 ($n=95$)

3 讨论

随着 ECMO 设备的不断完善, ECMO 运用领域也在不断扩大,近 10 年来,全球成人 ECMO 应用数量快速增加^[7-8]。尽管对 ECMO 的认识取得了很大的提高,但由于 ECMO 设备自身缺陷、患者疾病危重程度不同等原因,对 ECMO 支持期间的管理造成了极大的挑战。随着 ECMO 辅助时间延长,患者免疫力下降,治疗过程中并发症(感染、出血、凝血、栓塞、肢体缺血坏死等)的发生率会明显增加。有研究表明 ECMO 支持患者并发症发生率高达 77.6%,其中感染是较常见的并发症,院内感染的发生与 ECMO 持续时间之间存在显著相关性^[9-11]。国外研究报道成人 ECMO 期间院内感染发生率为 20.5%~50.0%,明确发生院内感染患者死亡率高达 63%^[12-13]。临床常通过监测患者影像学、体温变化、白细胞计数及分类、PCT、CRP 水平预测或诊断感染发生情况;国内学者谭今等对 100 例体外循环心脏术后患者进行感染指标分析,发现 WBC、PCT、CRP 明显升高^[14],其可能原因是在体外循环过程中,多种因素影响患者细胞免疫和体液免疫系统,并通过一系列病理生理过程表现出复杂的炎症反应^[15]。本研究纳入患者大部分为心脏术后患者,ECMO 支持期间感染指标峰值明显升高,与上述研究结果相似。

本研究发现 ECMO 支持期间患者痰标本检出率最高(93.7%),尿标本(15.8%)次之,血标本(3.2%)最少。痰标本检出率高的可能原因是:

①患者在 ECMO 支持期间,接受了持续气管插管、呼吸机支持治疗,甚至气管切开、纤维支气管镜检查、气道开放等操作,打破了气道的天然屏障,为病原菌入侵提供了入路;②患者长期镇静镇痛,甚至使用肌松剂治疗,导致患者气道纤毛蠕动能力减弱甚至消失,气道廓清能力下降,小支气管内痰液不能排出,若痰液引流不及时,就为细菌繁殖提供了良好环境;③长期、大剂量广谱抗生素的应用,可能筛出相应的病原菌^[16-17]。本研究血液标本检出率低的部分原因可归结于血培养时间长,在 ECMO 期间未能及时培养出阳性结果,导致数据收集缺失。

本研究发现 G- 杆菌、G+ 球菌居多,真菌次之。这表明 G- 杆菌是 ECMO 期间检出的优势菌群,主要以肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌为主,这与既往报道相一致^[13]。既往研究报道凝固酶阴性葡萄球菌是 ECMO 期间最常见的血流感染病原菌^[18],本研究标本检出结果中 G+ 球菌同样以凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌居多。这些球菌多为皮肤表面正常菌群,现已逐渐成为血行感染的重要病原菌,本研究中大多数患者为心脏术后,并行手术切开置管,可能与 ECMO 患者侵入性操作频繁相关。本研究真菌检出以类酵母菌、丝状真菌、白假丝酵母菌为主;其中类酵母菌检出率高,这与先前研究不一致^[18],可能与标本获取部位和时间相关。

本研究根据医院感染诊断标准,并结合患者临床症状及辅助检查,明确存在 ECMO 期间感染病例,分析了 ECMO 患者标本检出阳性位列前三位病原菌的院内死亡率(图2),发现检出鲍曼不动杆菌患者院内死亡率高达 76%,金黄色葡萄球菌院内死亡率为 53.8%,丝状真菌患者院内死亡率为 60%。这些细菌是临床常见病原菌,大多为定植菌。本研究纳入的 ECMO 支持患者多数为心脏外科术后,经历手术和麻醉打击,病情危重,且入 ICU 后侵入性操作频繁,住院时间长,全身免疫力低下,易并发多种病原菌感染。国外研究报道鲍曼不动杆菌感染死亡率在 17%~52%,铜绿假单胞菌感染死亡率在 18%~39%,合并真菌感染发病率为 54%,死亡率为 53%,本研究结果与其一致^[19]。因此,为减少 ECMO 期间发生院内感染,积极开展预防院内感染的培训、减少有创操作、缩短机械通气时间、加强手卫生管理、加强消毒与隔离、合理运用抗菌药物等有效措施,能减少感染机会,为尽早撤除 ECMO 创造有利条

件,提高危重症患者抢救成功率。

本研究局限性:①本研究为单中心的回顾性研究,病例数量有限。②数据收集不完善和标本检测过程中可能存在误差。③本研究主要以 V-A ECMO 为主, V-V ECMO 较少,分析存在局限性。④本研究中 ECMO 支持患者大部分使用广谱抗生素,对病原菌的检出、分布及患者结局可能有一定的影响,进一步研究将排除该混杂因素。

综上所述,本中心数据显示 ECMO 支持期间患者痰标本阳性检出率高;检出病原菌主要以 G-杆菌、G+球菌居多;ECMO 支持患者病情危重,免疫力低下,常合并多种病原菌感染。加强 ECMO 患者管理,严密监测患者病原学及感染指标变化,防止院内获得性感染,提高患者预后。

参考文献:

- [1] Hong X, Xiong J, Feng Z, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): does it have a role in the treatment of severe COVID-19? [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 94: 78-80. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.058.
- [2] 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.
- [3] Gawda R, Piwoda M, Marszalski M, *et al.* Establishing a new ECMO referral center using an ICU-based approach: a feasibility and safety study [J]. *Healthcare (Basel)*, 2022, 10(3): 414. DOI: 10.3390/healthcare10030414.
- [4] 闵苏, 敖虎山. 不同情况下成人体外膜肺氧合临床应用专家共识 (2020 版) [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35 (11): 1052-1063. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.11.002.
- [5] Lv X, Han Y, Liu D, *et al.* Risk factors for nosocomial infection in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation support treatment: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2024, 19(11): e0308078. DOI: 10.1371/journal.pone.0308078.
- [6] Li L, Xu W, Jiang W, *et al.* Nosocomial infection in paediatric patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Hosp Infect*, 2025, 155: 60-72. DOI: 10.1016/j.jhin.2024.10.011.
- [7] 任明仕, 董士勇, 申华, 等. 国产体外膜氧合设备的研发现状和应用前景 [J]. *中国体外循环杂志*, 2022, 20 (6): 365-370. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.06.10.
- [8] Wrisinger WC, Thompson SL. Basics of extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Surg Clin North Am*, 2022, 102(1): 23-35. DOI: 10.1016/j.suc.2021.09.001.
- [9] Peña-López Y, Machado MC, Rello J. Infection in ECMO patients: changes in epidemiology, diagnosis and prevention [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2024, 43(1): 101319. DOI: 10.1016/j.accpm.2023.101319.
- [10] Grasselli G, Scaravilli V, Di Bella S, *et al.* Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation: incidence, etiology, and impact on patients' outcome [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(10): 1726-1733. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002652.
- [11] Ait Hssain A, Vahedian-Azimi A, Ibrahim AS, *et al.* Incidence, risk factors and outcomes of nosocomial infection in adult patients supported by extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2024, 28(1): 158. DOI: 10.1186/s13054-024-04946-8.
- [12] Martínez-Martínez M, Nuvials FX, Riera J. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2022, 28(5): 480-485. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000976.
- [13] Wang C, Li S, Wang F, *et al.* Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation in pediatric patients: a multicenter retrospective study [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 873577. DOI: 10.3389/fped.2022.873577.
- [14] 谭今, 刘胜中, 于涛, 等. 体外循环心脏直视术后手术部位感染的危险因素分析及炎症指标表达水平 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28 (22): 3430-3433+3465. DOI: 10.11816/cn.ni.2018-173577.
- [15] Jufar AH, Lankadeva YR, May CN, *et al.* Renal and cerebral hypoxia and inflammation during cardiopulmonary bypass [J]. *Compr Physiol*, 2021, 12(1): 2799-2834. DOI: 10.1002/cphy.c210019.
- [16] Sola A. Abuse of antibiotics in perinatology: negative impact for health and the economy [J]. *Neoreviews*, 2020, 21(8): e559-e570. DOI: 10.1542/neo.21-8-e559.
- [17] Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(5): 888-906. DOI: 10.1007/s00134-020-05980-0.
- [18] Peetermans M, Matheeußen V, Moerman C, *et al.* Clinical and molecular epidemiological features of critically ill patients with invasive group A Streptococcus infections: a belgian multicenter case-series [J]. *Ann Intensive Care*, 2024, 14(1): 19. DOI: 10.1186/s13613-024-01249-7.
- [19] White PL, Dhillon R, Cordey A, *et al.* A national strategy to diagnose coronavirus disease 2019-associated invasive fungal disease in the intensive care unit [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(7): e1634-e1644. DOI: 10.1093/cid/ciaa1298.

(收稿日期: 2024-11-25)

• 论 著 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.02.05

体外膜氧合联合连续性肾脏替代治疗患者的临床特点及抗凝治疗

乔 莉, 张奇峰, 张双龙, 邢晓辉, 王 征

[摘要]: 目的 探讨体外膜氧合 (ECMO) 联合连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 患者的临床特点及抗凝治疗。方法 单中心回顾性分析 2022 年 1 月至 2024 年 5 月北京大学国际医院重症医学科 20 例接受 ECMO 治疗患者的临床数据, 比较其临床特点及抗凝方案。结果 共纳入患者 12 例, 死亡 9 例, 其中体外心肺复苏患者死亡率为 85.71%, 急性冠脉综合征患者死亡率为 60%。ECMO 联合 CRRT 患者的并发症为出血事件 (75%) 及远端肢体缺血 (33.33%)。12 例中有 8 例 (66.67%) 使用肝素联合局部枸橼酸钠抗凝, 4 例 (33.33%) 使用局部枸橼酸钠抗凝, 使用与未使用肝素抗凝的两组患者并发症发生率无显著差异 ($P>0.05$)。结论 ECMO 患者中联合 CRRT 治疗的比例高, 预后差, 死亡率高, 其中急性冠脉综合征患者生存率较高, 出血仍是此类患者常见并发症。

[关键词]: 体外膜氧合; 连续性肾脏替代治疗; 急性肾损伤; 抗凝治疗

Clinical characteristics and anticoagulation therapy of patients with extracorporeal membrane oxygenation combined with continuous renal replacement therapy

Qiao Li, Zhang Qifeng, Zhang Shuanglong, Xing Xiaohui, Wang Zheng

Intensive Care Unit, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China

Corresponding author: Wang Zheng, Email: 493486375@qq.com

[Abstract]: Objective To investigate the clinical characteristics and anticoagulation therapy of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) combined with continuous renal replacement therapy (CRRT). **Methods** Clinical data of 20 patients treated with ECMO in the Intensive Care Unit of Peking University International Hospital from January 2022 to May 2024 were retrospectively analyzed, and their clinical characteristics and anticoagulation regimen were compared. **Results** A total of 12 patients were included, and 9 of whom died. The mortality rate of ECPR patients was 85.71%, and that of acute coronary syndrome patients was 60.00%. The complications of ECMO combined with CRRT included bleeding events (75.00%) and distal limb ischemia (33.33%). Among the 12 cases, 8 cases (66.67%) were treated with heparin combined with regional citrate anticoagulation for anticoagulation, and 4 cases (33.33%) were treated with regional citrate anticoagulation for anticoagulation. There was no significant difference in the incidence of complications among patients who were treated with or without heparin for anticoagulation ($P>0.05$). **Conclusion** The proportion of ECMO patients treated with CRRT is high, the prognosis is poor, and the mortality is high. Among them, the survival rate of patients with acute coronary syndrome is high, and bleeding is still a common complication in such patients.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Continuous renal replacement therapy; Acute kidney injury; Anticoagulation therapy

体外膜氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 是一种严重循环和呼吸衰竭患者的重要的生命支持手段。重症患者在应用 ECMO 前常存在严重循环和呼吸衰竭, 易并发急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI), 有报道显示, ECMO

患者 AKI 的发生率可高达 26%~85%^[1-2]。在接受 ECMO 治疗的 AKI 患者中, 有 40% 的患者需要通过连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 来减轻液体超负荷、调节电解质酸碱紊乱^[3-6]。

ECMO 与 CRRT 联合应用已成为临床常见治疗策略, 但由于两种治疗模式在管路结构及抗凝

作者单位: 102206 北京, 北京大学国际医院重症医学科

通信作者: 王 征, Email: 493486375@qq.com

需求上的差异,抗凝管理仍存在诸多挑战。传统的肝素抗凝方式可能增加出血及血栓风险,而近年来研究^[7]表明,CRRT管路采用枸橼酸抗凝可降低全身抗凝剂量,从而减少出血并发症的发生。

本研究的临床意义在于,通过系统分析ECMO联合CRRT治疗患者的临床特征及不同抗凝策略对抗凝相关并发症的影响,为临床精准选择抗凝方案提供依据,从而优化抗凝管理、降低治疗相关风险,并改善患者预后。本研究的创新性在于深入评估枸橼酸抗凝在ECMO联合CRRT治疗中的应用效果及安全性,这一探索目前在临床研究中尚处于前沿阶段。本研究有望填补该领域的研究空白,为重症患者综合救治提供新的循证依据和实践策略。

1 对象与方法

1.1 对象 收集2022年1月至2024年5月北京大学国际医院重症医学科20例接受ECMO治疗患者的临床数据。纳入标准:①首次接受ECMO治疗的患者;②CRRT环路使用枸橼酸钠抗凝;③符合2012年改善全球肾脏病预后组织公布的CRRT治疗指征^[8]:血肌酐增加1.5~1.9倍,或血肌酐增加0.3 mg/dl (≥ 26.5 mmol/L),或尿量 <0.5 ml/(kg·h),持续6~12 h;严重液体过负荷,严重高钾血症、高钠血症或两者兼有的ECMO患者,其他严重电解质紊乱,以及不易纠正的严重酸碱平衡紊乱。排除标准:①年龄 <18 岁;②相关病历资料不全者。20例患者中12例(60%)接受CRRT治疗,纳入本研究。本研究获得北京大学国际医院伦理委员会批准(2024-KY-0048-01)。

1.2 ECMO和CRRT方法 由重症医学科ECMO小组医师及专科(包括心血管内科、外科等)医师根据病情共同决定ECMO模式。12名患者因病情需要,均使用静脉-动脉(veno-arterial, V-A)ECMO,即通过股动、静脉置管后进行ECMO治疗,ECMO流量维持在3.5~4.5 L/min。

使用血液净化机(Prismaflex, 瑞典金宝)或(费森尤斯, 德国)对AKI患者进行CRRT。CRRT管路管路的输入端和输出端分别连接在氧合器膜后和离心泵后,选择连续静脉-静脉血液滤过模式,血液置换液(成都青山利康药业股份有限公司,批号H20080452)2 000 ml/h,血液速度100~200 ml/h,输入方式前置换。CRRT管路应用枸橼酸钠溶液(上海输血技术有限公司,

批号H20043860)抗凝,初始输液速度为血流速度的1.5倍,滤器后予持续泵入5%葡萄糖酸钙溶液[0.9%生理盐水150 ml+10%葡萄糖酸钙溶液150 ml(华润双鹤利民药业(济南)有限公司,批号H37021227)]进行中和,初始输注速度为枸橼酸钠输注速度的5%。更换CRRT滤器指征:CRRT环路产生血栓导致血滤机频繁报警或不能运转,滤器使用时间达72 h,或患者放弃治疗。

1.3 抗凝 在ECMO联合CRRT治疗过程中,抗凝策略的选择需依据患者的出血及血栓风险进行个体化调整,包括肝素抗凝、枸橼酸钠抗凝及联合抗凝。①对于无活动性出血、血小板计数 $\geq 50 \times 10^9$ /L、无严重肝功能损害,且无肝素诱导的血小板减少症病史的患者,可采用肝素抗凝;②对于存在肝素使用禁忌的患者,如活动性出血、血小板计数 $<50 \times 10^9$ /L,或伴有严重肝功能障碍(丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶显著升高,肝功能分级C级),则选择枸橼酸钠抗凝。③对于血栓高风险但出血风险较高的患者,可采用低剂量肝素联合枸橼酸钠抗凝,以平衡出血与血栓风险。

1.3.1 分组 ECMO联合CRRT治疗的12例患者中采用全身肝素抗凝者为肝素组($n=8$),因凝血功能差,未静脉持续泵入肝素,仅CRRT环路使用枸橼酸钠抗凝者为非肝素组($n=4$)。

1.3.2 抗凝监测 主要包括活化凝血时间(activated clotting time, ACT)、部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)及滤器后血钙离子水平,并根据检测结果动态调整抗凝剂量。对于肝素抗凝患者,ACT维持在180~220 s,若低于180 s,则增加肝素剂量,若高于220 s,则减少剂量或暂停使用。APTT目标范围为1.5~2.5倍正常值,若超过3倍正常值或出现出血,则暂停肝素,并复查D-二聚体及血小板功能评估凝血状态。非肝素组滤器后血钙维持在0.5~0.6 mmol/L,若低于0.5 mmol/L,则降低枸橼酸钠剂量或增加钙补充,若高于0.6 mmol/L,则增加枸橼酸钠剂量,以确保抗凝效果,同时避免低钙血症的发生。

1.4 观察指标 通过医院病案信息管理系统,回顾性分析12例患者的临床资料。包括患者一般资料:性别、年龄、体质量指数、基础疾病情况等,治疗方面:ECMO及CRRT原因、急性生理与慢性健康评分II(acute physiological and chronic health evaluate, APACHE II)、序贯器官功能衰竭

评分（sequential organ failure assessment, SOFA）、实验室检查结果（包括血常规、肝肾功能、凝血功能、心肌损伤标记物、动脉血气分析等）、ECMO 型号及流量设置等参数、CRRT 设置参数及滤器使用时间等。

1.5 统计方法 数据分析采用 SPSS 29.0 统计软件。使用 Shapiro-Wilk 检验计量资料是否符合正态分布。计量资料呈正态分布采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示；非正态分布采用中位数（四分位数）[M, (Q1, Q3)] 表示；计数资料以例数（百分比）[n (%)] 表示，单元格频数 < 5 时使用 Fisher 精确检验。以 $P < 0.05$ 被认为有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床资料 观察患者共 12 例，患者术前一般资料，ECMO+CRRT 治疗情况及并发症等具体见表 1。3 名 ECMO 患者应用了股动脉远端灌注管以维持远端灌注。所有患者均出现不同程度的血常规异常，包括白细胞计数升高、血红蛋白和血小板计数低；肝肾功能表现为肝酶升高、血肌酐和尿素氮水平平均明显升高；部分患者存在凝血酶原时间延长和国际标准化比值升高，无患者因 ECMO 系统内血栓或 CRRT 环路中产生血栓而更换管路；心肌损伤标记物（如肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶）普遍升高；动脉血气分析显示存在不同程度的低氧血症和代谢性酸中毒。所有患者均接受了口服抗血小板药物，尤其是在使用 ECMO 期间。机械通气时间方面，患者普遍需长时间机械通气（平均 10~14 d）。

2.2 患者的原发病构成及病死率情况 12 例 ECMO 联合 CRRT 患者中的 7 例因体外心肺复苏（external cardiopulmonary resuscitation, ECPR）（58.33%），死亡 6 例（85.71%）；急性冠脉综合征患者 5 例（41.67%），死亡 3 例（60%）。

2.3 抗凝相关并发症发生率 比较肝素组抗凝患者及非肝素组抗凝患者的出血事件及远端肢体缺血事件发生率无明显差异（ $P=0.236$ ， $P=1.000$ ）。见表 2。

3 讨论

ECMO 是一种治疗呼吸和 / 或循环衰竭的生命支持技术，随着其技术的不断完善，适应证逐渐扩大，广泛应用于各种危重患者的救治。AKI 是 ECMO 患者死亡的独立危险因素^[3]，ECMO 联合 CRRT 治疗的意义在于发挥各自优势，有效控

表 1 体外膜氧合联合连续性肾脏替代治疗患者的临床资料（ $n=12$ ）

指标	数值
男性 [n (%)]	8 (66.67)
年龄 [岁, M (Q1, Q3)]	55 (44, 71)
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.46 ± 3.79
合并基础疾病 [n (%)]	
高血压病	5 (41.67)
冠心病	2 (16.67)
糖尿病	4 (33.33)
慢性肾功能不全	1 (8.33)
入 ICU 时 SOFA[分, M (Q1, Q3)]	17 (15, 18)
APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	35.67 ± 6.72
血常规 [M (Q1, Q3)]	
白细胞计数 (× 10 ⁹ /L)	12.34 (8.51, 19.17)
血红蛋白 (g/L)	81 (71, 99)
血小板 (× 10 ⁹ /L)	138 (105, 220)
肝肾功能 [M (Q1, Q3)]	
肌酐 (μmol/L)	160.00 (95.00, 214.00)
尿素氮 (mmol/L)	12.71 (8.51, 19.75)
ALT (U/L)	37.00 (18.00, 126.00)
AST (U/L)	52.00 (18.00, 346.00)
白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	34.7 ± 8.2
凝血功能 [M (Q1, Q3)]	
凝血酶原时间 (s)	15.90 (12.60, 19.60)
活化部分凝血活酶时间 (s)	41.60 (30.10, 54.70)
纤维蛋白原 (g/L)	2.40 (1.58, 3.49)
D- 二聚体 (mg/L)	1.15 (0.66, 6.35)
心肌损伤标记物 [M (Q1, Q3)]	
肌钙蛋白 T (ng/L)	126.80 (77.59, 9873.00)
NT-proBNP (ng/L)	481.40 (126.80, >10000.00)
动脉血气分析 [M (Q1, Q3)]	
pH 值	7.21 (7.13, 7.42)
动脉血氧分压 (mmHg)	207 (83, 422)
动脉二氧化碳分压 (mmHg)	27 (23, 44)
乳酸 (mmol/L)	7.60 (3.80, 14.60)
ECMO 持续时间 [h, M (Q1, Q3)]	84.50 (13.50, 123.25)
CRRT 滤器使用时间 [h, M (Q1, Q3)]	53 (10, 72)
肝素使用率 [n (%)]	8 (66.67)
远端灌注管使用率 [n (%)]	6 (50.00)
ECMO 流量 [L/min, M (Q1, Q3)]	3.5 (2.8, 4.0)
口服抗血小板药物 [n (%)]	3 (25.00)
输血情况 [n (%)]	10 (83.33)
机械通气时间 [h, M (Q1, Q3)]	120 (47, 278)
ACT 水平 [s, M (Q1, Q3)]	201 (192, 225)
死亡 [n (%)]	9 (75.00)
治疗中并发症 [n (%)]	
消化道出血	7 (58.33)
穿刺点严重渗血	2 (16.67)
远端肢体缺血	4 (33.33)

注：BMI：身体质量指数；SOFA：序贯器官功能衰竭评分；APACHE：急性生理与慢性健康评分；ALT：丙氨酸氨基转移酶；AST：天门冬氨酸氨基转移酶；NT-proBNP：脑钠肽前体；ECMO：体外膜氧合；CRRT：连续性肾脏替代治疗；ACT：活化凝血时间

表2 体外膜氧合联合连续性肾脏替代治疗患者肝素组和非肝素组比较 [n (%)]

事件	肝素组 (n=8)	非肝素组 (n=4)	P 值
出血			0.236
有	7 (87.5)	2 (50.0)	
无	1 (12.5)	2 (50.0)	
远端肢体缺血			1
有	3 (37.5)	1 (25.0)	
无	5 (62.5)	3 (75.0)	

注：单元格频数<5，采用 Fisher 精确检验，P=1.000

制容量，减少并发症以及提高患者救治成功率^[8]。本研究中，进行 ECMO 辅助治疗的患者中，有 60% 的患者同时接受了 CRRT 治疗。ECMO 联合 CRRT 治疗的患者死亡率达 75%，其中急性冠脉综合征患者的病死率为 60%，ECPR 病死率达 85.71%。急性冠脉综合征患者的死亡率与国内学者报道结果一致，ECPR 患者死亡率略低于该报道^[9]。ECPR 患者复苏过程中全身广泛缺血缺氧损伤严重，死亡率高于其他疾病患者，随着 ECMO 小组与急诊等科室协作能力及救治该类患者经验的增加，尽量缩短患者从心跳骤停至 ECMO 开始运转的时间，有望提高此类患者的生存率。

虽然近年来有学者研究发现静脉-动脉 (veno-arterial, V-A) ECMO 联合 CRRT 治疗的患者病死率呈下降趋势，但病死率仍高达 59%~61%^[10-11]。本研究中患者入 ICU 时 SOFA 评分为 17.00 分，APACHE II 评分高达 35.67 分，同时行 V-A ECMO 及 CRRT 患者的病死率明显高于既往报道，考虑与患者疾病的危重程度有关。

本研究中 ECMO 与 CRRT 的桥接方式为并联。相较于传统全身性肝素抗凝，本研究中采用的局部枸橼酸钠抗凝策略展现出独特的临床优势。ECMO 治疗时患者若无禁忌，肝素仍是最常用的抗凝药物，由于 CRRT 循环管路中血流速较低，环路与滤器无肝素涂层，故 CRRT 环路的抗凝要求高于 ECMO 管路与氧合器，我们观察到，通过 CRRT 环路中实施局部枸橼酸抗凝，在维持有效抗凝效果的同时，可显著降低全身性抗凝药物暴露量。这一策略尤其适用于存在出血高危因素的患者，例如术后患者或凝血功能障碍者。值得注意的是，局部枸橼酸抗凝可以延长 CRRT 管路的使用寿命^[12]，同时为避免过大剂量使用肝素，Giani M 等建议^[7]当 ECMO 与 CRRT 联合应用时，CRRT 滤器与管路采用枸橼酸抗凝。本中心实践表明，联合抗凝策略（肝素 + 枸橼酸钠）可

发挥协同优势：ECMO 回路中肝素维持全身适度抗凝，而 CRRT 局部枸橼酸抗凝则针对性解决体外循环高凝状态，这种分层抗凝模式可能更有利于出血与血栓风险的动态平衡。本研究中，对于没有使用肝素禁忌的患者，均采用了肝素泵入联合枸橼酸钠抗凝的方式，而有肝素使用禁忌的患者，CRRT 环路中使用局部枸橼酸钠抗凝。值得注意的是，两组患者均未发生 CRRT 管路血栓事件，且严重出血发生率（75.00%）与同类研究相比未见升高^[2]，这提示局部枸橼酸抗凝在降低血栓风险方面具有可靠效果，而联合策略可能通过减少肝素总用量降低出血风险。通过床旁 ACT 测定及检验科对患者 APTT 的测定，指导调整抗凝方案。根据既往研究结果推荐，将 ACT 目标值设定在 180~220 s^[13]，APTT 目标范围在基线上限值的 1.5~2.5 倍^[14]。虽然目前推荐滤器后游离钙浓度降低至 0.25~0.35 mmol/L 可达到理想的抗凝效果^[15]，考虑到危重患者大多伴有多器官功能障碍，在使用枸橼酸钠局部抗凝时，将滤器后游离钙浓度控制在 0.50~0.60 mmol/L 之间，无论患者是否应用肝素抗凝，没有患者因 CRRT 频发压力报警或环路中产生血栓而更换管路。在抗凝策略优化方面，我们建议采取以下措施：①建立个体化抗凝评估体系，根据患者出血风险评分（如 HAS-BLED 评分）和血栓风险评分（如 Padua 评分），动态调整抗凝强度；②强化抗凝监测，除 ACT、APTT 等传统指标外，可结合血栓弹力图评估凝血全貌；③对于高出血风险患者，优先采用纯枸橼酸抗凝方案，并通过分阶段钙离子浓度监测（系统钙、滤器后钙、体内钙）确保安全性；④建立多学科抗凝管理团队，由重症医学、血液学、药学专家共同制定个体化方案。

有荟萃分析指出 ECMO 治疗期间常见的并发症包括出血、血栓形成、感染、溶血、氧合器功能障碍、局部肢体缺血等^[16-17]。本研究中未监测到血栓事件，可能与联合抗凝策略的有效性相关，但高达 75% 的出血发生率提示仍需进一步优化抗凝强度。未来可探索枸橼酸抗凝浓度的精准调控技术，如基于实时钙离子监测的自动反馈系统，以实现更精细的抗凝管理。从病理生理机制层面分析，ECMO 联合 CRRT 治疗的高并发症发生率可能与以下机制相关：①血液与体外循环管路接触激活血小板及凝血级联反应，导致促凝与抗凝系统的动态失衡^[9]；②非生理性血流剪切力诱发血管内皮细胞损伤，释放组织因子

加剧凝血活化^[12]；③缺血再灌注过程中产生的氧自由基及炎性介质（如白介素-6、肿瘤坏死因子- α ）通过“免疫-血栓”交互作用加重器官损伤^[8]。这些机制共同导致 ECMO 患者处于“血栓-出血”双重风险的病理状态，进一步解释了本研究中高死亡率（75%）与高出血发生率（75%）的内在关联。当同时进行 CRRT 治疗时，除了管路相关并发症外，CRRT 治疗还可能对药物的分布及浓度产生影响。本研究中，发生率最高的并发症是出血事件（75.00%），未监测到患者发生血栓相关性疾病，肢体远端缺血发生率也较高（33.33%）。尽管肝素组与非肝素组患者的出血（ $P=0.62$ ）及肢体缺血（ $P=0.45$ ）发生率无统计学差异，但这种“阴性结果”可能具有重要临床提示在危重患者中（SOFA 评分 17.00 分），原发病导致的凝血紊乱可能掩盖抗凝策略的差异性效应，其次局部枸橼酸抗凝可能通过螯合钙离子抑制血小板活化^[11]，部分抵消了肝素减少带来的血栓风险，另外肢体缺血更可能与 ECMO 插管位置、灌注压调节等血流动力学因素相关，而非单纯抗凝药物选择^[16]。这提示未来研究需采用多变量分析，控制疾病严重程度等混杂因素。本研究还比较了局部枸橼酸钠抗凝联合肝素及单独使用局部枸橼酸钠抗凝的两组患者，两组患者上述两类并发症发生率无显著差异（ $P>0.05$ ）。本研究作为单中心回顾性研究，病例数量较少，临床数据有限，研究结果存在一定的局限性，结果可能存在偏倚，随着 ECMO 技术的开展，以及有条件进行多中心研究后，将能更好地研究 ECMO 联合 CRRT 治疗患者的临床特点及预后。

综上所述，本研究发现 ECMO 中超过一半的患者同时接受 CRRT 治疗，此类患者预后差，死亡率高，其中急性冠脉综合征患者的生存率高于 ECPR 患者，结合患者病情，无论是否使用肝素抗凝，局部使用枸橼酸钠抗凝后，CRRT 环路无血栓形成。

参考文献：

- [1] Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Lertjitbanjong P, *et al.* Incidence and impact of acute kidney injury in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a meta-analysis[J]. J Clin Med, 2019, 8(7): 981. DOI: 10.3390/jcm8070981.
- [2] Lumlertgul N, Wright R, Hutson G, *et al.* Long-term outcomes in patients who received veno-venous extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy: a retrospective cohort study[J]. Ann Intensive Care, 2022, 12(1): 70. DOI: 10.1186/s13613-022-01046-0.
- [3] Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, *et al.* Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study[J]. Crit Care, 2013, 17(2): R73. DOI: 10.1186/cc12681.
- [4] Kielstein JT, Heiden AM, Beutel G, *et al.* Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(1): 86-90. DOI: 10.1093/ndt/gfs429.
- [5] Swaniker F, Kolla S, Moler F, *et al.* Extracorporeal life support outcome for 128 pediatric patients with respiratory failure[J]. J Pediatr Surg, 2000, 35(2): 197-202. DOI: 10.1016/S0022-3468(00)90011-3.
- [6] Selewski DT, Wille KM. Continuous renal replacement therapy in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation[J]. Semin Dial, 2021, 34(6): 537-549. DOI: 10.1111/sdi.12965.
- [7] Giani M, Scaravilli V, Stefanini F, *et al.* Continuous renal replacement therapy in venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective study on regional citrate anticoagulation[J]. ASAIO J, 2020, 66(3): 332-338. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001003.
- [8] 高玲, 徐文红. 体外膜肺氧合联合连续性肾脏替代治疗的研究进展 [J]. 中国体外循环杂志, 2019, 17 (1) : 57-60. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.01.13.
- [9] 刘群, 卢森, 贺宏丽, 等. 同时接受体外膜氧合器和连续性肾脏替代治疗患者的临床特点分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(7) : 73-78. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.07.012.
- [10] He P, Zhang S, Hu B, *et al.* Retrospective study on the effects of the prognosis of patients treated with extracorporeal membrane oxygenation combined with continuous renal replacement therapy[J]. Ann Transl Med, 2018, 6(23): 455. DOI: 10.21037/atm.2018.11.12.
- [11] Mitra S, Ling RR, Tan CS, *et al.* Concurrent use of renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation support: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Med, 2021, 10(2): 241. DOI: 10.3390/jcm10020241.
- [12] Liu C, Mao Z, Kang H, *et al.* Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 144. DOI: 10.1186/s13054-016-1303-8.
- [13] Totapally A, Bridges BC, Selewski DT, *et al.* Managing the kidney: the role of continuous renal replacement therapy in neonatal and pediatric ECMO[J]. Semin Pediatr Surg, 2023, 32(4): 151332. DOI: 10.1016/j.sempedsurg.2023.151332.
- [14] McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, *et al.* 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines[J]. ASAIO J. 2022, 68(3): 303-310. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001659.
- [15] Alvarez G, Chrusch C, Hulme T, *et al.* Renal replacement therapy: a practical update[J]. Can J Anaesth, 2019, 66(5): 593-604. DOI: 10.1007/s12630-019-01306-x.
- [16] Jia D, Yang IX, Ling RR, *et al.* Vascular complications of extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-regression analysis[J]. Crit Care Med, 2020, 48(12): e1269-e1277. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004638.
- [17] Xiong J, Zhang L, Bao L. Complications and mortality of venovenous extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of neonatal respiratory failure: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 124. DOI: 10.1186/s12890-020-1167-1.

(收稿日期: 2024-10-09)

II 型杂交治疗急性A型主动脉夹层的疗效分析

李晓宁, 张思雨, 岳之峰, 马洪亮

[摘要]: **目的** 比较II型杂交技术和改良孙氏手术治疗急性A型主动脉夹层(ATAAD)患者的早中期疗效,旨在评估II型杂交技术治疗ATAAD的有效性。**方法** 回顾性分析河北医科大学第四医院2020年2月至2023年12月行全主动脉弓替换手术的患者,本次研究共入选患者90例,其中45例接受了改良全主动脉弓置换及象鼻支架置入术(改良组),45例接受了一期II型杂交修复术(杂交组),所有患者手术均完成顺利。**结果** 改良组年龄60岁以上13例,杂交组11例($P=0.634$),术前基础病高血压、糖尿病、冠心病两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者术前肾功能不全、心包填塞差异无统计学意义($P>0.05$)。杂交组和改良组转机时间、主动脉阻断时间、低流量时间差异均有统计学意义($P<0.001$)。患者术后拔管时间、ICU停留时间、术后住院时间、二次开胸止血例数,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后并发症仅在多器官功能障碍综合征上杂交组优于改良组($P<0.05$)。**结论** II型杂交治疗ATAAD能够缩短体外循环时间、主动脉阻断时间及低流量时间,术后并发症优于改良孙氏手术,但远期疗效仍需大样本进一步深入研究。

[关键词]: II型杂交; A型主动脉夹层; 改良孙氏手术; 全主动脉弓修复术

Analysis of the efficacy of type II hybrid in the treatment of acute type A aortic dissection

Li Xiaoning, Zhang Siyu, Yue Zhifeng, Ma Hongliang

Department of Extracorporeal Circulation Group, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Hebei Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Ma Hongliang, Email: 846358274@qq.com

[Abstract]: Objective This study compared the early and mid-term efficacy of type II hybridization technology and improved Sun's surgery in patients with acute type A aortic dissection through retrospective analysis, aiming to evaluate the effectiveness of type II hybridization technology in the treatment of type A aortic dissection. **Methods** Data of patients who underwent aortic arch replacement surgery from February 2020 to December 2023 at the Fourth Hospital of Hebei Medical University were retrospectively analyzed. A total of 90 patients were selected in this study, of which 45 had modified aortic arch replacement and elephant rhinoplasty stent placement (modified group), while the other 45 patients underwent a phase II hybrid repair surgery (hybrid group). All patients were performed surgery successfully. **Results** There were 13 cases in the modified group aged over 60 years and 11 cases in the hybrid group ($P=0.634$). There was no significant difference between preoperative hypertension, diabetes and coronary heart disease ($P>0.05$). The two groups had preoperative differences in preoperative hypertension, diabetes and coronary heart disease ($P>0.05$). There was no significant difference in renal insufficiency and pericardial tamponade ($P>0.05$). The transit time of the hybrid and improved groups was (191.31 ± 30.61) min and (235.03 ± 46.84) min, the aortic occlusion time was (130.67 ± 26.50) min and (175.71 ± 40.35) min, and the low flow time was (2.53 ± 0.66) min and (5.64 ± 3.47) min, the differences between the two groups were statistically significant ($P<0.001$). There was no significant difference between the patients in CICU residence time, postoperative hospitalization time, and secondary thoracic hemostasis cases ($P>0.05$). Multi-organ dysfunction syndrome was the only postoperative complications which was better in the hybrid group than that in the modified group ($P<0.05$). **Conclusion** Type II hybrid treatment for acute Stanford A aortic dissection can shorten the extracorporeal circulation time, aortic occlusion time and low flow time. The postoperative complications are better than those of modified Sun's surgery, but the long-term efficacy still requires further in-depth study of large samples.

[Key words]: Hybrid type II; Stanford type A aortic dissection; Modified Sun's procedure; Total aortic arch repair

作者单位: 050000 石家庄, 河北医科大学第四医院体外循环组

通信作者: 马洪亮, Email: 846358274@qq.com

急性 A 型主动脉夹层 (acute type A aortic dissection, ATAAD) 是一种严重的心血管疾病, 是指主动脉内膜撕裂, 血液进入主动脉壁, 形成真假两腔, 其发病时间 <14 d, 病情危急, 进展迅速, 随时可能出现心包填塞、主动脉破裂、猝死等严重不良预后的心血管病急症^[1]。有关研究证实, 未经治疗的 ATAAD 的 24 h 死亡率可达 50%, 而接受心脏外科手术治疗的患者 48 h 死亡率可降至 4.4%^[2], 所以通过外科手术是目前治疗 ATAAD 唯一有效的办法。由我国孙立忠教授创立的“孙氏手术”现已成为治疗 ATAAD 广泛认可的标准术式^[3]。孙氏手术在治疗 ATAAD 时, 需要在深低温停循环的条件下进行“象鼻支架”置入和全主动脉弓部置换, 然而深低温停循环可能引发一系列并发症。因此, 心脏外科医生一直在寻求更加完善、合理的手术方式, 随着杂交技术的引入, 结合开放性手术与腔内修复的杂交手术模式因其微创和简便的优势, 得到了广泛应用, 使得原本复杂且高风险的 ATAAD 手术变得更加简单和安全^[4]。根据《杂交手术治疗累及主动脉弓部病变的中国专家共识》, 对于累及弓部的 ATAAD, 需通过心脏外科手术处理升主动脉和弓部病变, II 型杂交手术为推荐术式。本文回顾性分析了在本院接受改良孙氏手术及 II 型杂交的 A 型主动脉夹层手术患者的临床资料, 以期更好地评价其技术的安全性和有效性。

1 资料和方法

1.1 一般资料 本研究回顾性分析了 2020 年 2 月至 2023 年 12 月期间在本院因 ATAAD 接受全主动脉弓替换手术的患者。研究方案已获得河北医科大学第四医院伦理委员会批准 (2024KS154)。纳入标准: ① ATAAD 患者; ② 年龄大于 18 岁小于 75 岁; ③ 无严重手术禁忌证。排除标准: ① 合并血液系统疾病或恶性肿瘤; ② 存在其他严重心肺疾病或精神障碍; ③ 合并瓣膜关闭不全或夹层累及冠状动脉; ④ 妊娠或哺乳期妇女; ⑤ 对碘剂过敏者。术前患者接受了增强 CT 主动脉检查和床旁超声心动图检查, 以确定主动脉的走行、夹层累及的范围、夹层破口的位置, 并评估是否合并主动脉瓣膜关闭不全。夹层破口位置位于降主动脉远端或年龄大于 60 岁存在停循环高危因素的患者, 优先选择 II 型杂交主动脉修复术。共入选患者 90 例, 其中 45 例接受了改良全主动脉弓置换及象鼻支架置入术 (改良组), 45 例接受了一期

II 型杂交修复术 (杂交组)。其中男性 68 例, 女性 22 例, 年龄 29~71 岁, 合并高血压 68 例 (75.6%), 糖尿病 4 例 (4.4%)。

1.2 操作方法

1.2.1 改良组 患者操作步骤如下: 胸部前正中切口, 游离股动脉进行动脉插管, 游离主动脉弓 3 分支, 经右心房插腔房管, 活化凝血时间达标, 行体外循环。右上肺静脉置左心引流管, 自主动脉弓头臂干开口近端阻断主动脉, 切开升主动脉, 自左、右冠开口灌注心脏停搏液 (HTK 液), 心脏停跳, 探查窦部及瓣环是否增宽, 瓣叶对合是否良好。予以内外垫牛心包补片三明治方法闭合假腔及加固根部, 取四分支人工血管缝合于主动脉根部。肛温降至 25℃, 切断头臂干动脉, 近端缝合, 远端插动脉管行脑灌注, 切断左颈总动脉, 近端缝合, 远端插动脉管, 与头臂干动脉插管远端分支相连, 行双侧脑灌注。停下半身循环选择性脑灌注, 松开主动脉阻断钳, 向远端剪开主动脉至左颈总动脉近心端。选择适当类型的术中支架, 置入降主动脉真腔, 阻断降主动脉及象鼻支架的涤纶血管区域, 恢复下半身血供。吻合四分支血管远端与覆膜支架近端及自体主动脉, 血管吻合完成后, 开放主动脉。心脏复跳后, 三支血管与人工血管分支分别进行端端吻合, 撤除体外循环后, 鱼精蛋白中和肝素。

1.2.2 杂交组 患者操作步骤如下: 杂交组患者手术均在杂交手术室一期完成, 心肌保护、根部缝合均与改良组一致。肛温降至 28℃, 切断头臂干动脉, 近端夹闭, 远端插动脉管行脑灌注, 切断左颈总动脉, 近端夹闭, 远端插动脉管, 与头臂干动脉插管远端分支相连, 行双侧脑灌注。停下半身循环选择性脑灌注, 游离主动脉弓, 后移主动脉阻断钳, 恢复下半身血供, 将人工血管远端与自体主动脉进行吻合, 主动脉开放。心脏复跳后, 三支血管与人工血管分支分别进行端端吻合。撤除体外循环后, 鱼精蛋白中和肝素。经股动脉置入第一枚覆膜支架, 支架覆膜部分跨过主动脉远端吻合口, 支架近心端定位于人工血管左锁骨下分支开口远端。第二枚覆膜支架与第一枚覆膜支架充分重叠, 远端覆盖降主动脉, 位于腹腔干开口近心端。

1.3 观察指标 体外循环转机时间、主动脉阻断时间、低流量时间、术后拔管时间、ICU 停留时间、急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、急性肾损伤 (acute

kidney injury, AKI)、多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)、脑梗死、心衰、二次开胸止血例数、术后住院时间等指标。

1.4 统计学方法 数据分析采用 SPSS 26.0 软件完成。正态性检验使用 Shapiro-Wilk 检验。符合正态分布的计量资料以均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 两组间比较采用独立样本 t 检验。效应值用均数差及 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示。非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [M (Q1, Q3)] 描述, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 效应值以中位数之差及 95%CI 表示。计数资料以频数和百分比描述, 并采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 效应值以相对危险度 (relativerisk, RR) 及其 95%CI 表示。 $P < 0.05$ 为

差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前临床资料 杂交组和改良组术前临床资料对比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 围术期临床资料 改良组的体外循环时间、主动脉阻断时间、低流量时间明显高于杂交组 ($P < 0.001$) ; 改良组和杂交组相比较, 患者的术后拔管时间、心脏 ICU 停留时间、术后住院时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ; 二次开胸止血例数两组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 术后并发症比较 AKI、ARDS、脑梗死、心衰两组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ; MODS 两组比较, 杂交组优于改良组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 急性 A 型主动脉夹层手术两组患者术前临床资料 ($n=45$)

临床资料	改良组	杂交组	t 值 / χ^2 值	P 值
男性 [n (%)]	33 (73.3)	35 (77.8)	0.241	0.624
年龄 ≥ 60 岁 [n (%)]	13 (28.9)	11 (24.4)	0.227	0.634
BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	26.80 $\pm$ 4.57	26.75 $\pm$ 3.07	0.027	0.884
左室射血分数 [% , M (Q1, Q3)]	62.0 (57.5, 66.0)	63.0 (60.0, 65.0)	0.044	0.673
高血压病 [n (%)]	37 (82.2)	31 (68.9)	2.166	0.144
糖尿病 [n (%)]	2 (4.4)	2 (4.4)	0.000	1.000*
冠心病 [n (%)]	2 (4.4)	2 (4.4)	0.000	1.000*
肾功能不全 [n (%)]	5 (11.1)	3 (6.6)	0.549	0.459*
心包填塞 [n (%)]	2 (4.4)	3 (6.6)	0.212	0.645*

注: *: Fisher 确切概率法

表 2 急性 A 型主动脉夹层手术两组患者围术期临床资料 ($n=45$)

临床资料	改良组	杂交组	MD 效应量值 (95%CI)	P 值
转机时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	235.03 $\pm$ 46.84	191.31 $\pm$ 30.61	40.77 (23.87~57.67)	<0.001
主动脉阻断时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	175.71 $\pm$ 40.35	130.67 $\pm$ 26.50	43.08 (28.96~57.21)	<0.001
低流量时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	5.64 $\pm$ 3.47	2.53 $\pm$ 0.66	3.11 (2.05~4.16)	<0.001
术后拔管时间 [h, M (Q1, Q3)]	13.0 (8.0, 35.5)	15.0 (11.0, 53.0)	-2.00 (-7.00~3.00)	0.382
ICU 停留时间 [h, M (Q1, Q3)]	131.5 (75.7, 224.0)	123.0 (79.0, 216.0)	11.00 (30.00~53.00)	0.573
术后出院时间 [d, M (Q1, Q3)]	18.5 (14.7, 24.3)	19.0 (16.0, 22.0)	0.00 (-3.00~3.00)	0.921

注: MD: 均数差或中位数差

表 3 急性 A 型主动脉夹层手术两组患者术后并发症比较 [$n=45$, n (%)]

术后并发症	改良组	杂交组	RR (95%CI)	P 值*
二次开胸止血	4 (8.9)	1 (2.2)	4.00 (0.76, 21.02)	0.095
急性肾损伤	5 (11.1)	3 (6.7)	1.66 (0.53, 5.16)	0.505
急性呼吸窘迫综合征	1 (2.2)	1 (2.2)	1.00 (0.09, 10.73)	1.000
多器官功能障碍综合征	4 (8.9)	0 (0.0)	-	0.011
脑梗死	6 (13.3)	2 (4.4)	3.00 (0.89, 10.09)	0.083
心衰	1 (2.2)	2 (4.4)	0.50 (0.05, 4.34)	0.665

注: RR: 相对危险度; *: Fisher 确切概率法

3 讨论

有研究表明,急性主动脉夹层单纯保守治疗的死亡率接近60%,保守治疗生存期不超过1年^[5],并且我国大血管手术量呈连续多年增长趋势^[6],因此,探寻一种安全有效的手术方式成为了临床的研究重点。在ATAAD中,约有75%~85%的患者夹层范围扩展至全弓区域并累及降主动脉,约有15%~20%的患者原发破口位于主动脉弓,因此,仅进行近端修复无法完全避免远期降主动脉不良事件的发生^[7]。杂交主动脉弓修复术通过开放手术与介入手术的结合,实现了弓上动脉去分支和腔内修复置入覆膜支架血管,手术难度较全主动脉弓置换低,无需深低温停循环且体外循环时间短,降低了血液破坏和凝血功能障碍的发生^[8],对中枢神经系统和腹腔脏器损伤小。因此Ⅱ型杂交是主动脉弓修复领域的一大创新,为不耐受深低温停循环的患者提供了更多选择。

Ⅱ型杂交主动脉弓修复术不仅能够修复升主动脉病变,还能为远端主动脉覆膜支架的置入提供充足的人造血管锚定区,同时避免了逆撕风险^[9],另外Ⅱ型杂交手术吻合口在升主动脉,可以充分暴露手术视野,降低手术难度,降低吻合口出血的风险和手术时间^[10]。有研究表明,体外循环时间是主动脉夹层患者术后发生不良结果的重要影响因素^[11]。虽然近些年来脑和心肌的保护策略在不断发展,但随着体外循环时间的延长,腹腔脏器罹患缺血性再灌注损伤的风险也在不断增加。中国医学科学院阜外医院一项研究显示:在接受Ⅱ型杂交主动脉弓修复术的122例患者中,术后早期死亡率和并发症发生率分别为9.2%和15.6%,与815例行主动脉全弓置换加冷冻象鼻术的患者相比,Ⅱ型杂交手术显著降低了肝肾功能和截瘫的发生率^[12]。另外,长时间体外循环势必影响组织正常代谢,随着体外循环时间的延长,乳酸会出现不断增高的趋势,乳酸持续性增高不降,是预后不良的一个重要指标。因此降低体外循环时间也是患者良好预后的一个重要因素。

本研究结果显示,Ⅱ型杂交治疗ATAAD与改良孙氏手术相比,无需深低温停循环,中低温即可满足手术需求。体外循环时间、主动脉阻断时间、低流量时间均明显降低,术后并发症与改

良组相比也具有优势,因此行Ⅱ型杂交手术近期预后满意。远期预后有待大样本,多中心长期随访观察进一步研究。

参考文献:

- [1] Olsson C, Thelin S, Stahle E, *et al.* Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002[J]. *J Vasc Surg*, 2007, 46(3): 609. DOI:10.1016/j.jvs.2007.07.017.
- [2] Yin J, Liu F, Wang J, *et al.* Aortic dissection: global epidemiology[J]. *Cardiol Plus*, 2022, 7(4): 151-161. DOI: 10.1097/CP9.0000000000000028.
- [3] Sultan I, Aranda ME, Bianco V, *et al.* Outcomes of carotid artery replacement with total arch reconstruction for type A aortic dissection[J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 112(4): 1235-1242. DOI:10.1016/j.athoracsur.2020.09.043.
- [4] Sobocinski J, Delloye M, Hongku K, *et al.* Malperfusion in acute type B aortic dissection-predictors of outcomes[J]. *Ann Vasc Surg*, 2019, 59: 119-126. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.01.030.
- [5] Malaisrie SC, Szeto WY, Halas M, *et al.* 2021 The American Association for Thoracic Surgery expert consensus document: surgical treatment of acute type A aortic dissection[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 162(3): 735-758.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.04.053.
- [6] 中国生物医学工程学会体外循环分会, 赵举, 黑飞龙, 等. 2021年中国心外科手术和体外循环数据白皮书[J]. *中国体外循环杂志*, 2022, 20(4): 196-199. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.jecc.2022.04.02.
- [7] 夏永立, 李长栓, 孙超. 覆膜支架植入术治疗 Stanford B型主动脉夹层的近期疗效观察[J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47(6): 689-692.
- [8] Robertson CA, Gourlay T. Development of a diagnostic sensor for measuring blood cell concentrations during haemoconcentration[J]. *Perfusion*, 2016, 32(2): 126-132. DOI: 10.1177/0267659116667806.
- [9] 国家心血管病专家委员会血管外科专业委员会. 杂交技术治疗累及弓部主动脉病变的中国专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(2): 124-129. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.02.003.
- [10] 刘天宇, 王志维, 谢孝平. Hybrid Ⅱ型杂交和全弓置换术在急性 Stanford A型主动脉夹层合并脏器灌注不良的疗效比较[J]. *临床外科杂志*, 2023, 31(9): 815-818. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2023.09.005.
- [11] 生伟, 池一凡, 牛兆倬, 等. 急性 Stanford A型主动脉夹层术后ICU监护时间延长的危险因素分析[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2016, 23(5): 434-439. DOI: 10.7507/1007-4848.20160103.
- [12] Zhang L, Yu C, Yang X, *et al.* Hybrid and frozen elephant trunk for total arch replacement in DeBakey type I dissection[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 158(5): 1285-1292. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.020.

(收稿日期: 2024-11-01)

改良超滤致循环系统进气原因分析与应对策略

郭 铮, 张 蔚, 沈 佳, 姜 磊, 黄坚鹤, 王 伟

[摘要]: 目的 分析改良超滤(MUF)致循环系统进气的原因,并探讨预防措施以及处理策略。方法 回顾性总结上海儿童医学中心近12年心肺转流(CPB)过程中发生的MUF致循环系统进气事件,并对其发生原因、处理方法、预后情况等予以分析。结果 2013年1月至2024年8月,上海儿童医学中心共计开展CPB手术34 519例,其中MUF致循环系统进气事件共计18例(0.05%),人为因素和技术因素各9例。人为因素中,灌注师操作失误8例,外科医生操作失误1例。技术因素9例均为动脉置管时插管开口靠近动脉管壁,MUF时动脉插管开口吸住动脉管壁所致。18例事件中,3例患儿出现术后短期神经系统并发症,1例死亡,其余无明显后遗症。结论 MUF致循环系统进气主要是人为疏忽和动脉插管开口吸住动脉管壁所致。加强外科置管和意外处理能力培训,术中做好核查和监测,保持术者和灌注师间良好沟通,故障设备及时报修,可降低进气事件风险,积极和正确的处理策略可减少并发症的发生。

[关键词]: 体外循环;改良超滤;不良事件;心脏手术

Etiology analysis and management strategies for air embolism in circulatory systems during modified ultrafiltration

Guo Zheng, Zhang Wei, Shen Jia, Jiang Lei, Huang Jianhu, Wang Wei

Department of Pediatric and Thoracic Cardiovascular Surgery, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 200127, China Corresponding author: Wang Wei, Email: wangwei@scmc.com.cn

[Abstract]: Objective To investigate the etiology of air embolism in circulatory systems during modified ultrafiltration (MUF) and to propose prevention measures and management strategies. **Methods** We conducted a retrospective analysis of air embolism events during cardiopulmonary bypass (CPB) at Shanghai Children's Medical Center over a 12-year period. Data on causative factors, management approaches, and clinical outcomes were systematically evaluated. **Results** Among 34,519 CPB procedures performed between January 2013 and August 2024, 18 cases (0.05%) of air embolism during MUF were identified. Human factors accounted for 9 cases (8 perfusionist errors, 1 surgical error), while technical factors comprised the remaining 9 cases, all attributed to arterial cannula orifice proximity to the vessel wall, leading to wall suction during MUF. Clinical outcomes included transient neurological complications in 3 patients and 1 mortality, with no significant sequelae in the remaining cases. **Conclusion** Air embolism during MUF primarily results from human error and arterial wall suction by cannula orifices. Implementation of comprehensive training programs for cannulation and emergency management, rigorous intraoperative verification protocols, enhanced surgeon-perfusionist communication, and timely equipment maintenance can significantly reduce air embolism risks. Prompt and appropriate management strategies are crucial for minimizing complications.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Modified ultrafiltration; Accident; Cardiac surgery

超滤指的是在静水压力梯度下通过过滤膜去除水和低分子物质的一项技术。超滤用于心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)期间,称常规超滤(conventional ultrafiltration, CUF),改良超滤

(modified ultrafiltration, MUF)常用于停机后^[1]。Naik于1991年首次描述了MUF,比CUF更有效地去除组织间隙水分,改善心肺功能,浓缩血液成分并减少出凝血相关并发症,还能一定程度上去除炎性介质^[2]。MUF因效果良好,已成为儿童CPB手术中常规技术。但MUF过程中偶有致循环系统进气不良事件发生^[3-4],处理不当会造成患者不可逆神经系统并发症,甚至死亡。本文对上海

基金项目:国家自然科学基金(82470417)

作者单位:200127 上海,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心胸外科体外循环科

通信作者:王伟, Email: wangwei@scmc.com.cn

儿童医学中心近 12 年来 CPB 应用 MUF 致循环系统进气事件原因、处理方法和预后情况进行分析，为临床预防措施以及处理策略提供借鉴。

1 资料和方法

1.1 患者资料 回顾本院 2013 年 1 月至 2024 年 8 月共计开展 CPB 手术 34 519 例，其中男性 19 872 例，女性 14 647 例，年龄 0.2 d~28 岁，体重 1.1~98 kg，手术包含所有先天性心脏病病种。本研究已经过上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心伦理委员会审批（审批编号 SCMCIRB-K2024241-1）。

1.2 CPB 和 MUF 方法 所有病例均在气管插管静脉复合麻醉下行 CPB 手术，升主动脉和上下腔静脉分别置管建立 CPB，二次及以上手术少部分选择股动静脉置管。术中使用 Stockert III 型、Stockert C 型、Terumo System I 型人工心肺机，Dideco、Maquat、Medtronic、Medos、Terumo 系列等膜式氧合器，Dideco、Maquat、Medica 等超滤器；CPB 预充和转流方法与之前一致^[5]。根据术中回流室液平面选择性进行 CUF，停 CPB 后常规行 MUF 7~12 min。停止 CPB 前钳夹并拔出一根静脉插管，仅保留一根退回右心房用于 MUF。

2013 年起，本院对 MUF 管路进行了改良（见图 1），用一内径 3 mm 旁通管，分别与超滤器和静脉管道连接端的三通处和右房插管处“T”型接口连接，并预充液体。CPB 结束，钳夹静脉回流管并将三通方向切换到旁通管方向。MUF 过程中，血液从升主动脉经超滤泵到超滤器，然后通过旁通管到右房。MUF 开始后，将已拔出的静脉插管注入生理盐水容器，将静脉管路血液回收至氧合器回流室，同时保持 CPB 回路处于预充好的备用状态。MUF 流量通常维持在 5~10 ml/(kg·min)。MUF 过程中随着超滤液的析出，通过主泵将回流室内血液补充进患者体内，维持循环稳定。

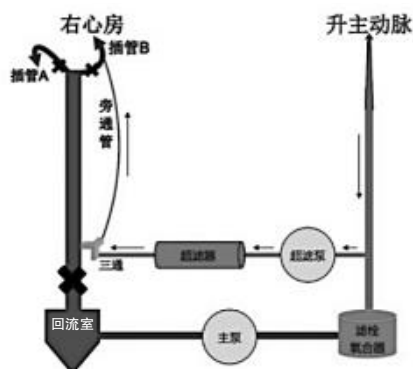


图 1 改良超滤法示意图

2 结果

CPB 手术 34 519 例中，MUF 致循环系统进气事件共计 18 例，发生率为 0.05%。其中，男性 11 例，女性 7 例；年龄 2 d~11 岁，体重 3.3~42.5 kg，病例进气原因及转归详见表 1。

2.1 循环系统进气 9 例因建立体外时主动脉插管开口靠近动脉管壁，MUF 开始后，血流方向逆转，插管开口吸住动脉管壁，局部管路形成负压，发现不及时，气体被快速吸入氧合器血相经超滤管路进入患者右心房。5 例为 MUF 结束，台上动脉插管先行拔出后，超滤泵被误触后重新运转，未及时发现，超滤泵将 MUF 管路内血液排空后，再将气体泵入右心房。1 例为 CPB 开始前误触旋钮致超滤泵开启，超滤器后段管路内形成持续正压，当 CPB 开始，松开静脉插管瞬间，旁通管内正压释放，气体从静脉插管进入右心房。1 例为 MUF 过程中，台上医生自行将主动脉插管拔出未告知灌注师，MUF 泵仍在快速运转，造成右心大量进气。1 例因旁通管先前未预充排气，MUF 时超滤泵将旁通管内气体注入右房。1 例为超滤泵压管方向安装错误，术中旁通管排气过程中，气体进入动脉管路被及时发现，未进入人体。

2.2 处理方法 18 例 MUF 致循环系统进气事件，17 例气体是通过右心房进入体内。17 例中，8 例仅采用右房荷包松解排气，3 例采用右房荷包松解排气结合 CPB 辅助排气，2 例采用右房荷包松解排气结合肺动脉穿刺排气，1 例采用 CPB 下肺动脉切开排气，1 例仅采用肺动脉穿刺排气，1 例立即重新 CPB，1 例先是采用了右房荷包排气，后重建 CPB 行冠脉顺行灌注排气。另 1 例，气体仅存在于体外管路中。该例为超滤泵压管方向错误造成，发现后立即完成管路排气并更改压管方向，未造成气体进入人体的后果。

2.3 预后情况 3 例出现短期神经系统并发症，1 例死亡。其余患儿，未造成明显后遗症。

2.3.1 1 号病例 MUF 结束，动脉插管拔出后，误触超滤泵旋钮致大量气体被泵入右房。外科医生发现心脏极度膨胀，趋于停跳，先行心脏按压，再松解右房插管荷包减压排气，但患儿自主循环无法维持。重建体外置管时，发现大量微气泡从升主动脉内涌入插管。随后再次 CPB，降温并予顺行冠脉排气，最终该病例因心泵衰竭，无法脱离 CPB 死亡。

2.3.2 10号病例 MUF开始阶段,因动脉插管口吸住动脉管壁未及时发觉,致气体进入右心。患儿随即出现气道阻力增加,氧饱和度下降,心率减慢,循环不稳定。灌注师迅速完成管路排气并再次CPB辅助30 min后,顺利停机。患儿术后头颅MRI提示左室管膜下少量出血,3月后复查头颅MRI提示正常。

2.3.3 11号病例 MUF结束,动脉插管拔出后,误触超滤泵旋钮致大量气体进入右房。外科医生立刻松解右房荷包排气减压,待生命体征稳定,

食道心超发现室间隔修补部位有2 mm残余分流,但左心未见气体。迅速重建CPB,修补室间隔残余分流。术后头颅MRI提示少量硬膜外出血,少量硬膜下出血。出院前,复查头颅MRI提示出血面积减少。一年后头颅MRI提示无明显异常。

2.3.4 16号病例 MUF过程中,动脉插管口吸住动脉管壁未及时发觉,气体进入右心,同样出现上述右心进气临床表现。再次CPB辅助20 min,顺利停机。但术后头颅B超提示脑水肿,出院时明显好转。

表1 患者心肺转流术中循环进气原因、对策及转归(以时间为序)

编号	性别	年龄(月)	体重(kg)	手术	进气原因	排气方法	结果
1	女	3	5	VSD修补	MUF完成,误触超滤泵旋钮	右房荷包松解排气+重建CPB+冠脉顺行灌注排气	心泵衰竭,死亡
2	男	5	7.6	VSD修补	MUF完成,误触超滤泵旋钮	右房荷包松解排气	无后遗症
3	男	3	4.5	VSD修补+左室流出道疏通	MUF完成,误触超滤泵旋钮	右房荷包松解排气	无后遗症
4	女	132	27	VSD封堵器取出+VSD修补	MUF中医生拔出动脉插管未通知灌注师	右房荷包松解排气+肺动脉穿刺针排气	无后遗症
5	男	9	6.2	TOF根治	MUF完成,误触超滤泵旋钮	重建CPB+肺动脉切开排气	无后遗症
6	女	12	11.1	ASD修补	动脉插管开口吸住动脉管壁	右房荷包松解排气	无后遗症
7	男	48	12.3	SV SA S/P Gleen+左室流出道疏通	旁通管未排气,进行MUF	右房荷包松解排气	无后遗症
8	女	2	4.9	COA VSD PDA 纠治	动脉插管开口吸住动脉管壁	右房荷包松解排气	无后遗症
9	男	132	42.5	气管狭窄+肺动脉吊带纠治	动脉插管开口吸住动脉管壁	右房荷包松解排气+肺动脉穿刺针排气	无后遗症
10	男	0.06	4	TGA ASD根治	动脉插管开口吸住动脉管壁	右房荷包排气+重建CPB	左室管膜下出血 无长期后遗症
11	男	3	4.5	VSD修补	MUF完成,误触超滤泵旋钮	右房荷包松解排气+重建CPB	少量颅内出血 无长期后遗症
12	男	12	10	侧进胸VSD修补	动脉插管开口吸住动脉管壁	右房荷包松解排气	无后遗症
13	女	1	3.35	VSD修补	动脉插管开口吸住动脉管壁	右房荷包松解排气+重建CPB	无后遗症
14	女	5	6	侧进胸ASD修补	动脉插管开口吸住动脉管壁	肺动脉穿刺针排气	无后遗症
15	男	66	18	侧进胸ASD修补	动脉插管开口吸住动脉管壁	右房荷包松解排气	无后遗症
16	男	0.2	3.3	TAPVC根治	动脉插管开口吸住动脉管壁	右房荷包排气	脑水肿 无长期后遗症
17	女	84	27	侧进胸ASD修补	超滤泵压反,旁通管排气致动脉管路进气	管路排气,并更改压管方向	无后遗症
18	男	96	29	侧进胸ASD修补	CPB前,误触超滤泵旋钮致旁通管内形成正压。 CPB开始,松开静脉插管瞬间正压释放致右房进气	直接CPB	无后遗症

注: MUF: 改良超滤; CPB: 心肺转流; VSD: 室间隔缺损; ASD: 房间隔缺损; SV: 单心室; SA: 单心房; S/P: 二次手术; COA: 主
动脉狭窄; TOF: 法洛四联症; TAPVC: 完全性肺静脉异位连接;

3 讨论

早期文献报道, CPB 意外发生率为 0.38%。另有统计 CPB 气栓相关意外发生率为 0.1%~0.2%。一旦在术中发生严重 CPB 意外, 死亡率高达 18%~24%^[4]。上海儿童医学中心自 MUF 应用于儿童 CPB 以来, 取得了良好的效果^[6], 但 MUF 过程中导致气体形成并进入体内的意外事件时有发生, 国内其他中心也有同类事件报道^[3-4]。本研究分析 MUF 致循环系统进气的原因, 探讨预防措施以及处理方法, 以期降低相关事件发生率和预后影响。

3.1 导致循环系统进气的原因

3.1.1 建立 CPB 时主动脉搏管置管过深 MUF 时, 因血流方向与灌注时相反, 在超滤泵快速运转下, 主动脉搏管开口吸附住动脉管壁, 导致动脉插管、超滤泵和主泵之间管路密闭并形成负压渐增的抽真空状态, 见图 1。由于氧合器也存在密闭段中, 待负压超过氧合器半透膜承受临界值, 气体会从氧合器气相被吸入血相。氧合器血相进气方式有两种: 单个气泡逐个进入和大量气体突然进入。超滤泵转速和氧合器性能不同, 气体被吸入方式和速度也会不同。发现不及时, 气体会经超滤泵注入右房。9 例该类事件中, 4 例为小于 5 kg 的婴幼儿, 4 例为侧进胸的心脏手术。小年龄婴幼儿升主动脉内径细, 置管深度较难把握。而侧进胸切口, 因升主动脉位置更深, 动脉插管进入深度也难以把握。因担心插管滑脱, 插管偏深情况较普遍。近年该类进气事件增多, 与侧进胸和小年龄手术增多相关。

3.1.2 误触超滤泵旋钮 该类事件共计 6 例, 5 例为 MUF 结束, 外科拔出动脉插管后, 误触旋钮致超滤泵再次开启, 未及时发现。后果先是超滤管路血液被排空, 随后大量气体被快速注入右房, 过右心室, 可在右室流出道和肺动脉总干处聚集后形成巨大气栓, 造成血流停滞, 右心极度膨胀, 循环衰竭。该类进气意外通常发生突然, 短时间可造成严重后果。另 1 例为 CPB 开始前误触超滤泵旋钮造成的进气。该类事件发生时间相对集中, 与期间一台心肺机超滤泵关闭键失灵, 旋钮偏松有关。

3.1.3 台上与台下医师沟通不畅 1 例为 MUF 过程中, 外科医生自行拔出主动脉搏管, 未告知灌注医生, 造成患者右房大量进气。

3.1.4 工作疏忽大意 该类意外 2 例, 分别为超滤旁通管忘记预充排气, 超滤管路压泵方向错误。

3.2 预防措施 针对动脉置管位置过深导致 MUF 进气, 外科方面, 加强侧进胸和小年龄婴幼儿主动脉搏管能力的模拟培训。灌注方面, CPB 起始阶段, 灌注师需仔细观察动脉泵压, 必要时提醒外科调整插管位置。MUF 开始阶段, 超滤泵速缓慢起步, 逐步提高, 同步观察泵压变化, 出现负压立刻停泵, 告知外科医生调整插管位置, 并查看膜肺是否有进气情况。MUF 速度通常控制在 5~10 ml/(kg·min), 最高不超过 20 ml/(kg·min)。另据观察, 氧合器血相进气的负压临界值为 -50 mmHg, 通过设置主泵负压报警可用于预防该类意外的发生。

其他意外进气事件均由人为因素造成。平时注意心肺机等设备的维护和保养, 发现故障及时报修可减少意外事件发生。CPB 开始前双人核查清单的执行要认真彻底。术中除了需要提高手术人员手术专注度, 还需加强医务人员责任心教育。心外手术术者和灌注师配合度要求较高, 重要操作必须做好沟通。另外, 气泡监测装置的应用, 可帮助预防该类意外的发生。加强 CPB 意外模拟培训, 有助于提高灌注师面对意外事件的应急能力。

3.3 处理措施 MUF 致循环系统进气通常发生突然, 处理不当, 短时间可造成无法挽回的后果。需要外科、灌注和麻醉医师紧密配合, 分析原因, 冷静处理。首先, 发现气体进入系统需立刻关停超滤泵和主泵, 并夹闭动静脉管路。迅速判断气体是否进入人体, 可通过心脏超声帮助判断。仅少量气体在右心, 可在超声引导下, 根据气体存在部位, 通过穿刺针抽吸或让其自然排出。即使少量气泡进入肺动脉分支远端, 最终也会在肺泡经气血交换被排出体外。大量气体进入右心时, 外科医生需迅速松解右房插管荷包, 排气减压。根据生命体征, 通过适当容量补充和药物调整, 维持住循环血压。通过观察肺阻力, 呼末二氧化碳分压以及血气情况, 评估气栓对肺功能的影响。残余在心腔内的气体可在食道超声引导下排除干净。必要时, 可重新启动 CPB, 辅助心肺功能的同时, 切开肺动脉帮助排气。

面对突发右心系统进气意外, 外科医生不能因心脏过度膨胀, 心率减慢甚至停跳, 立即予以按压。即使心脏解剖上不存在左右心互通的结构, 该操作也会造成无法挽回的后果。病例 1 右房大量进气后, 外科医生先行心脏按压后再松解右房荷包减压排气, 随后即发现升主动脉内泡沫样微

气栓。微气栓形成的可能途径,一方面当右心已聚集大量气体,心外按压致气栓快速进入肺动脉分支远端,肺内毛细血管网和肺泡,气栓在肺泡来不及进行气血交换,便由肺静脉进入左心,再进入主动脉。另一方面由于冠状静脉没有静脉瓣,心外按压下,右房内气栓可从冠状静脉窦开口逆向进入冠状静脉及心肌毛细血管网,再逆向进入冠状动脉,并从冠状动脉开口逆向进入升主动脉。

右心进气后,需考虑左心进气可能。特别是解剖上存在左右心互通结构的患者,迅速识别气栓并及时处理,可减轻神经系统损伤^[7]。常规实时局部脑氧或经颅多普勒脑血流监测,有助于迅速做出判断。气体一旦进入动脉系统,脑保护是重点。需立即将患者改为头低位,避免气栓再进入颈动脉。通过冰帽降温,增强镇静镇痛深度同时脑电双频指数监测,提高吸入氧浓度,观察脑氧变化,尽可能控制脑组织氧供氧耗平衡。适当维持较高血压有助于组织灌注,并促进气栓排入静脉系统。可预防性应用甘露醇,糖皮质激素等药物。必要时将动脉管路连接上腔静脉进行逆行脑灌注,同时开放主动脉根部用于排气。有报道逆行脑灌注时间为1~2 min,灌注时适当降温,灌注流量以动脉灌注压20~40 mmHg为目标^[8]。还有报道逆行脑灌注时间为5 min,流量控制在300~500 ml/min,以静脉压不超过25 mmHg为宜^[8]。逆行脑灌注期间,可通过间断按压颈内动脉帮助椎动脉内气栓排出。逆行脑灌注期间可持续超声监测气栓排出情况,并持续观察脑局部氧饱和度和脑血流变化情况。对于确诊患者,高压氧治疗是脑血管进气初期有效治疗手段,越早介入预后越好。有脑血管进气后54 h进行高压氧治疗有效的病例报道^[7]。

4 结论

CPB中MUF致循环系统进气原因主要是人为疏忽和主动脉插管开口吸住动脉管壁所致。加强外科医生置管能力和灌注师意外处理能力培训,术中做好核查和监测,保持术者与灌注师间良好的沟通,故障设备及时报修,可降低进气事件风险。面对意外进气事件,积极和正确的处理策略可减少并发症的发生。

参考文献:

- [1] Ames WA. Pro: The value of modified ultrafiltration in children after cardiopulmonary bypass[J]. *Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33(3): 866-869. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.10.044.
- [2] Wang S, Palanzo D, Ündar A. Current ultrafiltration techniques before, during and after pediatric cardiopulmonary bypass procedures[J]. *Perfusion*, 2012, 27(5): 438 - 446. DOI: 10.1177/0267659112450061.
- [3] 王敏, 张双银, 徐旭. 超低龄低体质量新生儿完全性大动脉转位矫治术改良超滤进气致延迟关胸1例[J]. *麻醉安全与质控*, 2024, 6(4): 226-228. DOI: 10.3969/j.issn.2096-2681.2024.04.011.
- [4] 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.jecc.2018.03.11.
- [5] 郭铮, 王伟, 张蔚等. 浅低温下连续心脑灌注在小儿主动脉缩窄手术中的应用[J]. *中国体外循环杂志*, 2016, 14(1): 22-25. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.jecc.2016.01.06.
- [6] Shen J, Wang W, Zhang W, *et al*. A high - efficiency MUF method benefits postoperative hemodynamic stability and oxygen delivery in neonates with transposition of great arteries[J]. *J Card Surg*, 2019, 34(6): 468-473. DOI: 10.1111/jocs.14065.
- [7] Niyibizi E, Kembu GE, Lae C, *et al*. Delayed hyperbaric oxygen therapy for air emboli after open heart surgery: Case report and review of a success story. *J Cardiothorac Surg* 2016;11:167. DOI: 10.1186/s13019-016-0553-5.
- [8] Gerstein NS, Panikkath PV, Mirrakhimov AE, *et al*. Cardiopulmonary bypass emergencies and intraoperative issues[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022 Dec;36(12):4505-4522. DOI: 10.1053/j.jvca.2022.07.011.

(收稿日期: 2024-11-06)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.02.08

俯卧位通气对心外科手术后低氧血症患者的影响研究

刘 丽, 邢丽娜, 王沅芷, 马 晶

[摘要]: 目的 评估俯卧位通气治疗对心脏外科术后低氧血症患者的临床效果和康复影响。方法 前瞻性纳入 120 例心脏外科术后低氧血症患者, 采用随机数表法将患者分为俯卧位通气组和对照组。俯卧位通气组患者于 ICU 内接受俯卧位通气治疗, 对照组进行常规治疗。分别于治疗前及治疗后 24 h、48 h、72 h 监测生命体征并进行血气分析。比较两组患者的动脉氧分压 (PaO_2)、动脉二氧化碳分压 (PaCO_2)、氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、动脉氧饱和度 (SaO_2) 或脉搏氧饱和度 (SpO_2)、生命体征和术后并发症等指标。结果 与对照组相比, 治疗前 PaO_2 、 PaCO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 和 SaO_2 数值和入组后 24 h、48 h、72 h 的生命体征 (体温、心率、呼吸频率、收缩压和舒张压) 均无显著差异 ($P>0.05$)；俯卧位通气组患者在入组后 24 h、48 h、72 h 的 PaO_2 、 PaCO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 和 SaO_2 均显著优于对照组 ($P<0.05$) 且术后并发症发生率、脱机时间显著降低 ($P<0.05$)。结论 俯卧位通气治疗能够显著改善心脏外科术后低氧血症患者的氧合状态, 减少二氧化碳潴留, 降低术后并发症发生率, 为其康复提供积极作用。

[关键词]: 俯卧位通气治疗; 心脏外科术后; 低血氧饱和度; 氧合指数

Study on the effect of prone position ventilation on patients with hypoxemia after cardiac surgery

Liu Li, Xing Lina, Wang Yuanzhi, Ma Jing

The Second Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Urumqi 830000, China

Corresponding author: Ma Jing, Email: 122593910@qq.com

[Abstract]: Objective The study aimed to evaluate the clinical efficacy and rehabilitation impact of prone position ventilation therapy on patients with hypoxemia after cardiac surgery. **Methods** A total of 120 patients with postoperative hypoxemia after cardiac surgery were prospectively included and randomly divided into a prone position ventilation group and a control group using a random number table method. Patients in the prone position ventilation group received prone position ventilation treatment in the ICU, while the control group received routine treatment. Vital signs and blood gas analysis results before treatment and at 24, 48, and 72 hours after treatment were recorded. Arterial partial pressure of oxygen (PaO_2), arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), oxygen saturation ($\text{SaO}_2/\text{SPO}_2$), vital signs and postoperative complications were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, the values of PaO_2 , PaCO_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and SaO_2 before treatment and the vital signs (body temperature, heart rate, respiratory rate, systolic and diastolic blood pressure) at 24 h, 48 h and 72 h after treatment were not significantly different ($P>0.05$). The PaO_2 , PaCO_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and SaO_2 in prone ventilation group at 24 h, 48 h and 72 h after admission were significantly better than those in control group ($P<0.05$), and the incidence of postoperative complications and offline time were significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion** Prone ventilation significantly improves oxygenation status, reduces carbon dioxide retention, and decreases postoperative complications in patients with low oxygen saturation after cardiac surgery, providing a positive impact on their recovery.

[Key words]: Prone position ventilation therapy; Post cardiac surgery; Hypoxaemia; Oxygenation index

低氧血症是心脏外科术后 ICU 患者常见的并发症之一^[1]。该情况可能由于手术创伤、全身炎

症反应、肺功能损害以及镇静药物的影响等因素引起。低氧血症不仅会增加患者的病死率和住院时间, 还会影响患者的康复进程和生活质量^[2]。在 ICU 环境下, 俯卧位通气作为一种呼吸支持手段已被广泛应用于各种呼吸衰竭的患者。俯卧位通气可通过改善肺通气/血流比例、减少肺不张

基金项目: 自治区科技援疆项目计划 (2022E02112)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院重症医学二科

通信作者: 马 晶, Email: 122593910@qq.com

和肺水肿、促进分泌物排出等机制来改善患者的氧合状态^[3]。然而，在心脏外科术后低氧血症患者中，俯卧位通气的临床效果和康复影响尚未得到充分研究。需要开展更多的深入研究来验证其安全性和有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入 2022 年 9 月至 2023 年 12 月间 120 例心脏外科术后低氧血症患者的临床资料。纳入标准：①年龄范围：18~65 岁；②完成心脏外科手术 24 h 内出现低氧血症，有呼吸衰竭表现，自主呼吸频率>20 次/min，血气分析结果显示动脉血氧分压（PaO₂）降低、二氧化碳分压（PaCO₂）升高、氧合指数（PaO₂/FiO₂）≤ 300 mmHg；③患者在术后 48 h 内入住 ICU；④患者能够配合俯卧位通气治疗。排除标准：①有严重呼吸系统疾病或肺功能不全；②孕妇或哺乳期妇女；③有严重肝肾功能损害或器官移植史；④具有自主呼吸功能障碍的患者，指无法自主维持有效呼吸、需要持续机械通气支持的患者^[4]。所有患者入组前，均接受常规机械通气支持，呼吸机参数包括压力控制模式，吸气压力为 12~8 cmH₂O，呼气末正压（positive end-expiratory pressure, PEEP）为 5~10 cmH₂O，FiO₂ 为 40%~100%，吸呼比为 1:2，入组后呼吸机模式与入组前一致。入组前，如患者出现脉搏血氧饱和度（SpO₂）<90% 或 PaO₂/FiO₂<300 mmHg，首先尝试通过增加氧浓度分数、提高 PEEP 值等

方式进行干预。对于经上述干预无效的患者，纳入本研究并随机数表法将患者分为俯卧位组和对照组，每组各 60 例。患者的基线资料见表 1。本次研究经新疆医科大学第一附属医院伦理委员会审核并批准（202213389），取得患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 俯卧位组患者采用俯卧位机械通气结合肺保护性通风策略治疗。对照组患者采用仰卧位机械通气联合肺保护性通气策略治疗。两组机械通气方法还包括舒芬太尼和丙泊酚的镇静镇痛治疗。对于俯卧位组，患者需要按照俯卧位方案完全清除气道分泌物后再进行机械通气。一位具有丰富临床经验的医护人员站在患者的头部，防止中心静脉插管和人工气道移动。两名医护人员站在患者的两侧。当管子放置正确后，要求患者侧卧向一侧倾斜，并将姿势改为俯卧。在胸部、髌骨和膝盖放置柔软的枕头，以帮助尽量减少腹部压力。随后，对于气管插管的患者，头部向一侧倾斜，对于气管切开的患者，将头部置于中间，患者的手臂自然伸展并置于两侧。俯卧位的通气模式保持不变，患者每天需要保持俯卧位 16 h 以上。如果气道中大量痰液无法清除或血流动力学不稳定，则有必要紧急将患者转回仰卧位。监测心率、平均动脉压和中心静脉压。目标是维持动脉氧饱和度（SaO₂）>90%；治疗过程中根据患者的氧合状态和动脉血气结果调整呼吸机参数。呼吸机设置为压力控制模式，吸气压力为 12 cmH₂O，PEEP 为 5 cmH₂O，吸呼比为 1:2，

表 1 心脏外科术后低氧血症患者两组基本资料对比（n=60）

特征	俯卧位组	对照组	t/χ ² 值	P 值
年龄（岁， $\bar{x} \pm s$ ）	45.62 ± 6.83	46.26 ± 7.21	0.499	0.619
男性 [n（%）]	37（61.67）	35（58.33）	0.139	0.709
BMI（kg/m ² ， $\bar{x} \pm s$ ）	25.32 ± 3.23	24.84 ± 2.90	0.857	0.393
ASA 分级 [n（%）]			0.134	0.715
Ⅱ级	28（46.67）	30（50.00）		
Ⅲ级	32（53.33）	30（50.00）		
NYHA 分级 [n（%）]			0.057	0.972
Ⅱ级	11（18.33）	12（20.00）		
Ⅲ级	38（63.33）	37（61.67）		
Ⅳ级	11（18.33）	11（18.33）		
高血压 [n（%）]	8（23.33）	6（10.00）	0.324	0.568
糖尿病 [n（%）]	5（8.33）	4（6.67）	0.120	0.729
射血分数（%， $\bar{x} \pm s$ ）	46.11 ± 10.37	45.97 ± 10.22	0.074	0.941
体外循环时间（min， $\bar{x} \pm s$ ）	126.11 ± 8.94	126.79 ± 9.13	0.412	0.681
主动脉阻断时间（min， $\bar{x} \pm s$ ）	85.39 ± 12.48	84.44 ± 13.11	0.407	0.685

注：BMI：身体质量指数；ASA 分级：美国麻醉医生学会分级；NYHA：纽约心脏病协会

每分钟通气量维持在8~10 L/min。彩色多普勒超声心动图评估左心室射血分数。治疗组患者每天俯卧位3次,每次2~4 h,期间根据患者的耐受情况(发现血流动力学不稳定,如血压下降超过20%基线值、显著低氧饱和度、脉搏氧饱和度(SpO_2)下降超过5%、患者主诉不适或出现严重皮肤压疮等情况,立即终止俯卧位通气并调整至仰卧位),每2 h更换体位一次,如患者不能耐受可随时调整至仰卧位。

1.3 观察指标 分别于治疗前及治疗后24 h、48 h、72 h,采集动脉血5 ml检测 PaO_2 、 PaCO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、 SaO_2 值。记录心率、呼吸频率、血压等生命体征指标。记录治疗期间呼吸系统感染、肺不张、肺水肿、气胸等呼吸系统并发症的发生情况。

1.4 统计学方法 本研究将运用SPSS 25.0软件分析,正态分布的连续变量以“均值 $\pm$ 标准差”表示($\bar{x} \pm s$),组间进行 t 检验;计数资料采用例数百分率表示[$n(\%)$];组间比较采用卡方检验或费舍尔精确检验,评估不同组别间的治疗指标差异,并设定显著性水平为 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 PaO_2 和 PaCO_2 检测情况 治疗前两组 PaO_2 、 PaCO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 和 SaO_2 水平无显著差异($P>0.05$);俯卧位组患者在入组后24 h、48 h、

72 h的 PaO_2 、 PaCO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 和 SaO_2 均显著优于对照组患者,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。研究期间俯卧位通气组有5例患者(占8.3%)因血流动力学不稳定或 SpO_2 下降而终止俯卧位通气。俯卧位组最终纳入55例患者进行统计分析。见表2。

2.2 两组生命体征及术后并发症检测情况 俯卧位组与对照组在入组后24 h、48 h、72 h的生命体征(体温、心率、呼吸频率、收缩压和舒张压)均无显著性差异($P>0.05$);与对照组相比,俯卧位组的术后并发症发生率、脱机时间显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。此外,俯卧位组的机械通气时间、ICU住院时间显著短于对照组。两组死亡率差异无统计学意义($P=0.465$)。俯卧位组和对照组总并发症发生率显著低于对照组($P=0.032$)。见表3。

3 讨论

心脏外科术后的低氧血症可能与多种因素相关,包括术后肺不张、肺水肿、胸腔积液、肺部感染等。这些因素不仅会影响氧合功能,还可能导致患者出现多种并发症,造成住院时间延长^[5-6]。使用呼吸机进行通气治疗干预在临床实践中很常见^[7]。本研究结果显示:俯卧位通气显著改善了患者的氧合状态,降低了二氧化碳潴留的风险,并减少了术后并发症的发生。与对照组相比,俯卧位通气组患者在治疗后的不同时间点表现出更

表2 心脏术后出现低氧血症患者两组不同时期的血气检测结果($\bar{x} \pm s$)

项目	时间	俯卧位组($n=55$)	对照组($n=60$)	t 值	P 值
PaO_2	治疗前	58.51 ± 4.22	59.22 ± 4.04	0.919	0.359
	24 h	83.52 ± 7.23	78.41 ± 6.82	3.889	<0.001
	48 h	87.24 ± 6.96	79.66 ± 7.59	4.520	<0.001
	72 h	90.10 ± 8.31	80.91 ± 6.64	5.242	<0.001
PaCO_2	治疗前	43.51 ± 4.27	44.93 ± 4.02	0.141	0.118
	24 h	39.84 ± 3.65	41.22 ± 4.24	2.144	0.032
	48 h	38.54 ± 3.23	42.07 ± 4.12	3.613	<0.001
	72 h	38.06 ± 3.88	41.83 ± 3.56	4.282	<0.001
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	治疗前	234.34 ± 18.23	240.23 ± 20.23	0.341	0.140
	24 h	285.03 ± 22.51	265.00 ± 18.16	4.816	<0.001
	48 h	302.71 ± 25.09	275.23 ± 20.09	6.922	<0.001
	72 h	320.10 ± 282.33	280.14 ± 22.24	8.472	<0.001
SaO_2	治疗前	92.33 ± 1.41	93.05 ± 1.54	0.893	0.118
	24 h	96.83 ± 1.58	95.27 ± 1.85	3.913	0.001
	48 h	97.22 ± 1.38	95.66 ± 1.76	3.541	0.003
	72 h	97.54 ± 1.24	95.88 ± 1.67	3.235	0.004

注: PaO_2 : 动脉氧分压; PaCO_2 : 动脉二氧化碳分压; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: 氧合指数; SaO_2 : 动脉氧饱和度

表 3 心脏术后出现低氧血症患者两组不同时期生命体征及术后并发症检测结果

指标	时间	俯卧位组 (n=55)	对照组 (n=60)	t/χ ² 值	P 值
体温 (℃, $\bar{x} \pm s$)	24 h	37.02 ± 0.33	37.13 ± 0.47	1.440	0.153
	48 h	37.13 ± 0.32	37.25 ± 0.41	1.739	0.085
	72 h	37.22 ± 0.45	37.31 ± 0.33	0.123	0.221
心率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	24 h	80.34 ± 5.17	82.09 ± 6.12	1.649	0.102
	48 h	81.12 ± 6.09	83.67 ± 7.23	2.036	0.044
	72 h	82.61 ± 7.78	84.23 ± 6.08	1.250	0.214
呼吸 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	24 h	18.09 ± 2.12	19.17 ± 3.12	2.152	0.034
	48 h	19.43 ± 3.02	20.32 ± 2.15	1.832	0.070
	72 h	19.00 ± 2.10	20.10 ± 3.08	2.218	0.029
收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	24 h	120.34 ± 10.76	122.31 ± 12.22	0.914	0.421
	48 h	122.51 ± 12.23	124.78 ± 10.10	1.085	0.363
	72 h	124.89 ± 11.41	126.23 ± 13.23	0.579	0.564
舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	24 h	70.23 ± 8.08	72.09 ± 9.03	1.160	0.249
	48 h	72.28 ± 9.21	74.34 ± 7.31	1.334	0.185
	72 h	74.27 ± 7.32	76.67 ± 8.12	1.659	0.100
机械通气时间 (d, $\bar{x} \pm s$)		5.43 ± 2.61	7.32 ± 2.10		0.004
脱机时间 (d, $\bar{x} \pm s$)		5.42 ± 2.65	7.33 ± 2.10	4.301	<0.001
并发症发生率 [n (%)]		15 (27.27)	25 (41.67)	2.743	0.254
肺部感染		6 (10.91)	12 (20.00)		
肺不张		4 (7.27)	10 (16.67)		
气胸		5 (9.09)	3 (5.00)		
ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)		8.51 ± 3.25	10.82 ± 4.17		0.012
死亡率 [n (%)]		2 (3.64)	4 (6.67)	0.533	0.465

高的 PaO₂ 和 PaO₂/FiO₂, 这些数据表明俯卧位通气能够有效提升低血氧状态下的氧供能力, 从而改善整体氧合状况。氧合改善的机制可能与俯卧位通气对肺部血流再分布的作用有关, 通过调整肺泡通气与血流比例, 促进了更高效的气体交换。

机械通气治疗可以改善患者的肺容量, 然而, 如果使用不当, 它可能会导致肺组织过度扩张, 肺泡反复打开和关闭, 导致呼吸机相关性肺损伤。患者处于仰卧位使用呼吸机进行通气时, 在重力的影响下, 血流可能仍分布在背侧, 通气血流的比例变得不平衡。因此, 仰卧位可能对重力依赖部位严重肺实变患者的通气无效, 而俯卧位通气则能够在某种程度上缓解这一重力效应, 促使胸腔内的压力分布更为均匀, 有利于肺部各区域通气量的提升。特别是对于肺底部的肺泡, 由于俯卧位时的肺容积增加, 俯卧位通气能够增加通气量, 进而优化了通气/血流的比例, 使得有效气体交换的区域增多, 从而改善氧合状态。既往有研究发现, 俯卧位通气可有效提高手术患者的 PaO₂ 水平和氧合指数^[8]。在 ICU 环境下, 俯卧位通气作为一种呼吸支持手段已被广泛应用于各

种呼吸衰竭的患者。李珍等^[9]发现, 俯卧位通气可提升 ICU 主动脉夹层术后患者的氧合水平, 稳定血流动力学, 并有利于缩短机械通气时间, 促进患者恢复。蒋利等人^[10]发现俯卧位通气后 24 h 患者的肺动态顺应性显著提高, 俯卧位通气后各时间点的氧合指数得到显著改善。俯卧位改善氧合的机制尚不完全清楚, 目前认为俯卧位通气能够促进背部塌陷肺泡复张, 改善通气/血流比例, 在临床接受治疗的患者肺容积增加, 功能残气量增加, 低氧状态得到改善; 患者气道阻力减小, 气道深部分泌物引流更加畅通; 因改善患者氧合而降低肺血管阻力, 能减轻右室后负荷, 改善右心功能, 俯卧位通气可能是存在循环障碍患者改善氧合的有效方法。以上作用机制解释了俯卧位通气在重度急性呼吸窘迫综合征的患者效果明确的根源, 且这一理论在多个中心得到验证^[10]。

此外, 本研究发现俯卧位通气能够显著降低患者的 PaCO₂, 在 24 h、48 h 和 72 h 的治疗时点上均显著低于对照组。这表明俯卧位通气在改善低氧血症患者二氧化碳排出方面也具有重要作用。俯卧位通气通过改善肺部通气量, 减少肺泡塌陷

和肺水肿,使得二氧化碳排出量得以提升。其背后的机制可能在于俯卧位下的重力作用使胸腔的扩张更为均匀,膈肌的下移增加了肺容量,使得整体的肺通气量得以增加,这也为二氧化碳的排出提供了更为充足的条件^[11-12]。

俯卧位通气对患者生命体征的影响也在本研究得到了关注。研究表明,俯卧位通气对患者的心率、体温、血压等生命体征无显著影响,说明该治疗方式在显著改善气体交换和氧合的同时,并未对基础生命体征产生显著的不良影响^[13]。这对于心脏外科术后的重症患者而言尤为重要,因为这些患者术后通常处于相对脆弱的生理状态,任何额外的生理负担可能加重术后恢复的难度。因此,俯卧位通气的稳定性和安全性使其在临床应用中具有有良好的可操作性^[13]。

在并发症发生率方面,本研究发现俯卧位组的术后并发症发生率显著低于对照组。降低并发症的发生率与俯卧位通气的氧合改善作用密切相关。研究指出,氧合状态的改善可以有效减少因缺氧引起的多系统损伤,避免术后肺部感染、肺水肿等呼吸系统并发症的发生。良好的氧合状态还能够支持术后组织修复过程,有助于减少术后感染和并发症的风险^[14]。此外,本研究还观察到俯卧位通气组的脱机时间显著短于对照组,这表明俯卧位通气可以帮助患者更快地脱离机械通气支持。脱机时间缩短的原因可能在于氧合状态的提升减轻了呼吸负担,从而加速了患者的康复进程^[15-16]。

本研究存在一定的局限性。首先,研究部分数据采用了病例记录,存在一定的选择性偏倚,可能会影响结果的普适性。其次,研究未对不同心脏手术类型进行细分分析,不同术式可能导致的差异未能得到充分揭示。未来的研究可以通过大规模、多中心的随机对照试验,进一步验证俯卧位通气在不同心脏手术类型中应用的效果。此外,本研究的观察时长为72 h,未能考察更长期的效果,未来可以通过延长观察期来了解俯卧位通气对长期预后的影响^[17-18]。

综上所述,本研究表明,俯卧位通气作为一种有效的辅助治疗方法,能够显著改善心脏外科术后低氧血症患者的氧合状态,降低二氧化碳潴留,减少术后并发症的发生率,并缩短脱机时间。由于其安全性高、操作简便且患者接受度较好,俯卧位通气在ICU中可作为心脏术后低氧血症患者的常规辅助通气策略。本研究为俯卧位通气在

术后低氧血症患者中的临床应用提供了有力证据,表明其不仅能有效改善患者氧合状况,还有助于减少术后并发症和加速康复进程。然而,为了全面评估俯卧位通气的最佳应用策略,未来仍需进一步研究以验证其在不同类型心脏外科手术患者中的适用性和长期效果。这将为临床上制定更科学的治疗方案提供更为可靠的数据支持,提升心脏外科术后患者的整体预后水平。

参考文献:

- [1] Li Q, Liao Y, Wang X, *et al.* Efficacy of bilateral catheter superficial parasternal intercostal plane blocks using programmed intermittent bolus for opioid-sparing postoperative analgesia in cardiac surgery with sternotomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Anesth*, 2024, 95: 111430. DOI: 10.1016/j.jclinane.2024.111430.
- [2] Lehmann S, Jawad K, Dieterlen MT, *et al.* Durability and clinical experience using a bovine pericardial prosthetic aortic valve[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 161(5): 1742-1749. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.028.
- [3] Iwata H, Kawashima S, Nakajima Y, *et al.* Preoperative hyperamylasemia relates to renal dysfunction and hyperamylasemia in cardiac surgery: an observational study[J]. *Heart Vessels*, 2024. DOI: 10.1007/s00380-024-02463-w.
- [4] Yoshida T, Tanaka A, Roldan R, *et al.* Prone position reduces spontaneous inspiratory effort in patients with acute respiratory distress syndrome: a bicenter study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(11): 1437-1440. DOI: 10.1164/rccm.202012-4509LE.
- [5] Kiskaddon AL, Stock AC, Betensky M, *et al.* Frequency, characteristics, antithrombotic therapies, and outcomes of thromboembolism in paediatric patients with CHD undergoing cardiac surgery: a single centre retrospective study[J]. *Cardiol Young*, 2024, 34(12): 2645-2649. DOI: 10.1017/s1047951124026684.
- [6] 徐超, 何松, 徐达, 等. 心脏瓣膜置换术体外循环期间 SvO₂ 和 HCT 与 POCD 的相关性分析[J]. *重庆医学*, 2023, 52(2): 185-189. DOI: 10.1056/NEJMp2310180.
- [7] Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, *et al.* Guidelines for perioperative care in cardiac surgery: enhanced recovery after surgery society recommendations[J]. *JAMA Surg*, 2019, 154(8): 755-766. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.1153.
- [8] Mangino JE, Firstenberg MS, Rhys-Williams W, *et al.* Exeporfinium chloride (XF-73) nasal gel significantly reduces staphylococcus aureus nasal carriage in cardiac surgery patients throughout surgery and the early recovery period: results from a randomized placebo-controlled phase 2 study[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2024: 1-3. DOI: 10.1017/ice.2024.122.
- [9] 李珍, 赵贝贝, 底瑞青. 俯卧位通气改善主动脉夹层术后患者低氧血症效果研究[J]. *河南外科学杂志*, 2024, 30(1): 85-87. DOI: 10.16193/j.cnki.hnwk.2024.01.003.
- [10] 蒋利, 刘顺碧, 侯力文, 等. 俯卧位通气在心脏病患者术后低氧血症中的治疗研究[J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(4): 91-94. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.04.022.

基于可视化分析的人工智能技术在体外循环中的研究热点及趋势

邓 珣, 彭婷婷, 刘 璐, 张 山

[摘要]: 目的 分析人工智能技术在体外循环(ECC)中应用的研究热点及趋势,为医务工作者应用人工智能技术辅助临床工作提供参考。方法 利用CiteSpace软件对Web of Science核心合集数据库中收录的相关文献进行可视化分析,包括年发文量的变化趋势、主要研究机构的分布、不同国家的研究贡献、共被引期刊和关键词聚类。结果 共116篇英文文献纳入最终分析,发文量由2020年开始呈现逐年稳步上升的趋势;中国医学科学院北京协和医学院(7篇,占6.03%)为发文最多的机构;中国和美国(37篇)为发文最多的国家,各国机构间具有一定的合作成果;Annals of Thoracic Surgery为文献共被引最多的期刊;研究热点为ECC辅助治疗相关疾病危险因素的识别、疾病预后的预测及ECC的智能化管理。未来研究趋势包含疾病风险评估与预测、优化治疗策略、辅助指南制定与决策。结论 近十年,人工智能技术在ECC中的应用研究稳步上升,显示出日益增长的研究兴趣。建议研究人员未来可在ECC中进一步应用人工智能技术于疾病风险预测及辅助指南制定等方面,为医务工作者提供更为精准、高效的辅助工具,从而提升患者的治疗效果和生活质量。

[关键词]: 体外循环; 人工智能; 可视化分析; 研究热点

Research hotspot and trend of artificial intelligence technology in extracorporeal circulation based on visual analysis

Deng Xun, Peng Tingting, Liu Lu, Zhang Shan

Department of Cardiac Surgery, Center for Cardiac Intensive Care, Beijing Anzhen Hospital; Department of Nursing, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: Zhang Shan, Email: shan1993ccmu@163.com

[Abstract]: Objective The research hotspot and trend of artificial intelligence technology applied in extracorporeal circulation were analyzed to provide reference for medical workers to apply artificial intelligence technology to assist clinical work. **Methods** The CiteSpace software was used to visually analyze the literature collected in the Web of Science core collection database, including the trend of the annual publication volume, the distribution of institutions, research contributions from different countries, cited journals and keyword clustering. **Results** A total of 116 English literatures were included in the final analysis, and the number of published papers showed a steady increase year by year since 2020. Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College (7 articles, accounting for 6.03%) were the most published institutions; China and the United States (37 articles) were the countries with the largest number of publications, and there are certain achievements in cooperation between institutions of these countries. Annals of Thoracic Surgery was the most cited journal. The research hotspots focuses on identification of risk factors, prediction of disease prognosis and intelligent management of extracorporeal circulation. Future research trends included disease risk prediction, optimizing treatment strategies, and assisting guideline development and decision making. **Conclusion** In the past decade, research on the application of AI technology in extracorporeal circulation has steadily risen, showing growing research interest. It is suggested that researchers can further apply AI technology in the future of extracorporeal circulation in the prediction of disease risk and the formulation of guidelines, so as to provide medical workers with more accurate and efficient tools, and to improve the treatment effect and quality of life of patients.

[Key words]: Extracorporeal circulation; Artificial intelligence; Visual analysis; Research hotspot

基金项目: 国家自然科学基金项目(72304196)

作者单位: 100029 北京,首都医科大学附属北京安贞医院心脏外科危重症中心(邓珣、彭婷婷); 100069 北京,首都医科大学护理学院(刘璐、张山)

通信作者: 张山, Email: shan1993ccmu@163.com

《2023年中国心血管外科手术和体外循环数据白皮书》显示,我国32个省市自治区心脏大血管外科手术总量为341 804例,其中57.9%在体外循环(extracorporeal circulation, ECC)支持下进行^[1]。ECC的主要使用场景是心脏瓣膜置换、冠状动脉旁路移植手术或心脏移植等复杂手术,术中常用心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)技术来暂时替代或支持心脏和肺的功能^[2]。因此,对患者生理参数的实时监测与精准控制在复杂的手术中显得尤为重要。然而,ECC中的各项复杂生理参数的计算较为复杂,传统人力计算的精度有限且依靠人力难以同时兼顾机器运行维护与实时计算,这些生理参数不仅是反映机器运行期间患者病情变化的重要指标,以及指导个性化方案实施的参考依据,还与患者术后的预后密切相关^[3]。近年来,人工智能(artificial intelligence, AI)技术的进一步发展,使其在医疗领域中的应用更为广泛和深入。AI可以处理海量且复杂的数据,如以接近实验的准确性来预测蛋白质的三维结构,从而大大节省实验的人力和物力^[4]。AI还可以增强图像质量并高精度分割图像,有助于提升微小病变检测的灵敏度,如通过深度神经网络构建的皮肤恶性病变识别模型,经初步验证,分类的准确性优于研究中的大部分医生^[5]。AI具有整合多模态数据的能力,如使用AI在从可穿戴设备上收集的不同信号源的生理数据集上进行建模,用于早期预测健康问题,对实现精准医疗有重要意义^[6]。AI为实时数据分析提供了技术支持,如通过对24 h心电图数据建模,为实时心房颤动预测提供技术基础^[7]。AI在医学领域的成功应用对ECC具有一定启示。AI技术可通过计算机程序和算法模拟人类智能,为ECC提供了更为精确和高效的支持^[8]。例如,用于ECC的监测和预警系统、ECC数据分析与挖掘等,帮助医生更准确地评估患者的病情,制定更为个性化的治疗方案^[9-10]。因此,本文将对近10年国际关于人工智能技术在ECC中应用的研究进行可视化分析,以期为临床医务工作者和科研人员应用AI技术辅助临床ECC工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 Web of Science核心合集数据库为英文文献的来源,主题检索词为(‘artificial intelligence’ OR ‘artificial neural network’

OR ‘natural language processing’ OR ‘deep learning’ OR ‘machine learning’ OR ‘Bayesian learning’ OR ‘random forest’ OR ‘support vector machine’ OR ‘convolutional neural network’) AND (‘extracorporeal circulation’ OR ‘cardiopulmonary bypass’ OR ‘ECMO’)。检索时间为2013年1月至2024年5月。

1.2 文献纳入与排除标准 文献纳入标准:①以“AI”和“ECC”或“CPB”或“体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)”为主题的公开发表文章;②文献类型为研究论文和综述;③文献语言限定为中文或英文。文献排除标准:①重复发表的文献。

1.3 研究方法 本研究通过系统检索Web of Science核心合集数据库,筛选了2013年1月1日至2024年5月31日间关于人工智能技术在ECC领域应用的相关文献。利用CiteSpace 6.3.R1软件对筛选出的文献进行可视化分析,包括发文趋势、机构贡献、关键词聚类等。分析过程及参数设置如下:①时间切片设置为1年,有利于捕捉到每年的研究热点和趋势变化;②网络连接强度设置为余弦相似度(Cosine),能够有效衡量关键词之间的语义相似性和关联程度,构建稳定且有意义的共现网络。③发文量分析:利用Excel绘制发文量趋势图;④发文作者/机构/国家/文献共被引情况:节点类型设置为作者/机构/国家/被引期刊,阈值设置为前50,聚焦于研究领域中最具代表性和影响力的作者/机构/国家/被引期刊;⑤高频关键词分析:关键词作为节点类型,阈值设为前30,利用最小生成树法和修剪切片网络技术优化图谱,避免因关键词过多而导致的分析结果过于复杂和分散;⑥关键词聚类分析:采用对数似然比算法对关键词进行聚类图谱生成,该方法能够量化关键词之间共现关系的显著性,通过计算观察到的共现频次与随机共现频次之间的差异,判断关键词之间的关联是否具有统计学意义,从而确保聚类结果的可靠性;通过计算聚类模块值Q和聚类平均轮廓值S,评估聚类的显著性和合理性(Q值>0.3表示聚类结构显著,S值>0.5表示聚类合理)^[11];⑦关键词突现分析:设置伽马值 γ 为0.4,最小持续时间为1年,突发检测灵敏度为2.0,以识别出在一定时间段内突然涌现并受到广泛关注的关键词,揭示领域内的研究趋势和新兴主题。

2 结果

2.1 不同年度发文量分布 经过对科学网核心合集数据库的检索, 获取了共计 116 篇无重复发表的论文, 并全部纳入了最终的分析范畴。从图 1 显示的发文年份分布来看, 发表量主要从 2020 年开始呈现出逐渐上升的趋势, 2024 年因检索时间限制收录不全, 仅纳入 10 篇。从图 1 可知, 2020 年后文献数量呈现出逐年增长的趋势, 且增长速度明显加快, 反映了 AI 技术在 ECC 领域的研究热度不断上升, 越来越多的研究者开始关注和探索这一交叉学科的潜力和应用价值。

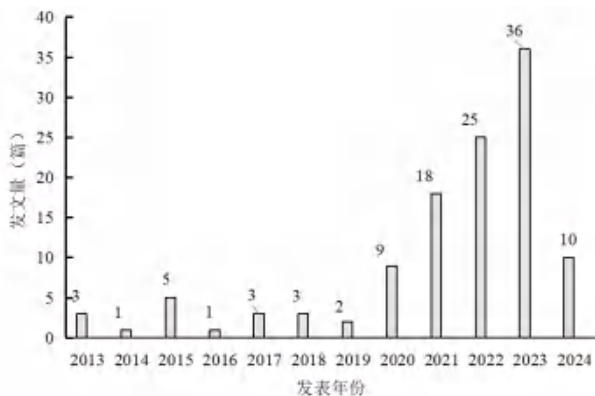


图 1 2013~2024 年人工智能技术在体外循环中相关研究年发文量

2.2 发文机构分析 本研究结果显示, 发文机构数量为 138 个, 连线数量为 165, 密度为 0.0175, 发文最多的机构为中国医学科学院北京协和医学院 7 篇 (6.03%), 其次是首都医科大学 4 篇 (3.45%)。连线数量及密度表示发文机构之间的合作程度^[12]。本研究的密度值仅为 0.0175, 说明各机构在 AI 应用于 ECC 相关研究中合作较少, 倾向于独立发文。

2.3 发文国家分析 发文国家数量为 27 个, 连线数量为 44, 密度值为 0.1254。连线数量和密度值反映了不同国家间的合作程度^[12]。本研究显示发文国家的网络密度较低, 表明不同国家之间缺乏合作。表 1 显示了在 ECC 中应用 AI 技术相关研究中发文量前 10 的国家, 发文最多的为中国和美国 (各 37 篇), 均占 31.90%。此外, 表 1 显示的中心性代表在 AI 技术应用于 ECC 的研究领域中不同国家的影响力, 值越大说明影响力越大^[13]。表 1 结果显示, 美国的影响力最大, 中心性为 0.74, 其次是法国 (中心性 0.25)、加拿大 (中心性 0.24)。

2.4 文献共被引情况 节点数量为 211, 连线数

量为 1 190, 密度为 0.0537。本研究结果中的节点及连线数量较多, 说明这些期刊常共同被 AI 技术在 ECC 中应用相关研究引用, 期刊的研究主题之间存在一定的关联, 而密度的稀疏性反映这些期刊可能涉及多个较为独立的学科, 说明了相关研究的学科交叉属性较强。此外, 表 2 中的中心性反映期刊的学术影响力, 值越大影响力越高^[13]。本研究结果显示, *Annals of Thoracic Surgery* 为文献共被引最多的期刊, 其中心性也最大 (表 2), 说明该期刊在 AI 技术应用于 ECC 相关研究中受到较大关注。

2.5 高频关键词 将意义相同的关键词进行合并, 如 “risk factors” 和 “risk factor” 两个节点合并为 “risk factors”。高频关键词反映领域内研究热点情况^[14]。如表 3 所示, “machine learning (机器学习)” 为最高频次关键词 (35 次), 反映了机器学习是应用于 ECC 中最热门的 AI 技术。在

表 1 体外循环中应用人工智能技术相关研究前 10 国家

序号	发文国家	发文数量	中心性	占比 (%)
1	中国	37	0.00	31.90
2	美国	37	0.74	31.90
3	德国	13	0.01	11.21
4	法国	6	0.25	5.17
5	加拿大	5	0.24	4.31
6	英国	5	0.03	4.31
7	日本	4	0.00	3.45
8	澳大利亚	4	0.00	3.45
9	意大利	4	0.02	3.45
10	韩国	3	0.00	2.59

表 2 在体外循环中应用人工智能技术排名前 10 的文献共被引杂志

序号	期刊名称	文献共被引 (篇)	中心性
1	<i>Annals of Thoracic Surgery</i>	73	0.15
2	<i>Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i>	55	0.02
3	<i>CIRCULATION</i>	51	0.04
4	<i>Critical Care</i>	49	0.07
5	<i>Critical Care Medicine</i>	46	0.07
6	<i>Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia</i>	37	0.05
7	<i>European Journal of Cardio-Thoracic Surgery</i>	36	0.06
8	<i>JAMA-Journal of The American Medical Association</i>	35	0.02
9	<i>New England Journal of Medicine</i>	33	0.03
10	<i>Journal of the American College of Cardiology</i>	33	0.11

表 3 显示的关键词中心性中，“risk factors（风险因素）”为中介中心性最高的关键词（0.70），表明其在研究中具有显著的影响力。

2.6 关键词聚类分析 Q 值为 0.7809，S 值为

表 3 体外循环中应用人工智能相关研究排名前 20 关键词

序号	关键词	频次	中心性
1	machine learning（机器学习）	35	0.05
2	cardiopulmonary bypass（心肺转流）	25	0.26
3	extracorporeal membrane oxygenation（体外膜氧合）	25	0.05
4	cardiac surgery（心脏手术）	24	0.33
5	outcome（结局）	22	0.17
6	risk factors（风险因素）	19	0.70
7	mortality（死亡率）	19	0.28
8	surgery（手术）	9	0.16
9	artificial intelligence（人工智能）	9	0.22
10	survival（生存）	8	0.23
11	score（分数）	7	0.06
12	support（支持）	7	0.09
13	acute kidney injury（急性肾损伤）	7	0.24
14	children（儿童）	5	0.13
15	association（关联）	5	0.30
16	congenital heart disease（先天性心脏病）	4	0.25
17	performance（表现）	4	0.54
18	cardiogenic shock（心源性休克）	4	0.00
19	heart（心脏）	3	0.03
20	biomarkers（生物标志物）	3	0.07

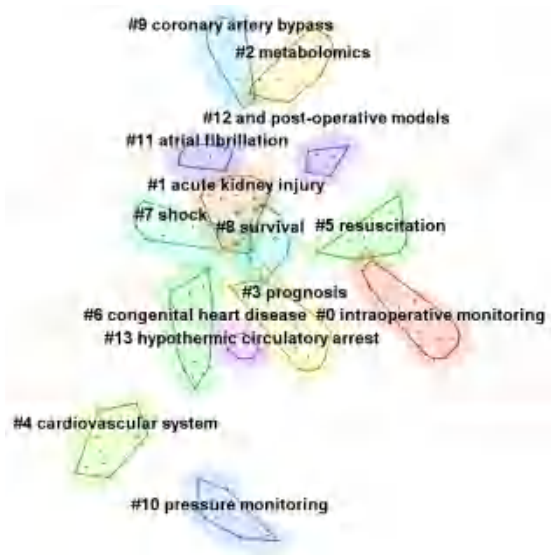


图 2 人工智能在体外循环中应用相关研究英文关键词聚类图谱

注：#0：术中监测；#1：急性肾损伤；#2：代谢组学；#3：预后；#4：心血管系统；#5：复苏；#6：先天性心脏病；#7：休克；#8：生存；#9：冠状动脉旁路；#10：压力检测；#11：心房颤动；#12：术后模型；#13：低温停循环

0.9492，说明聚类合理。图 2 呈现了关键词聚类分析的结果，颜色表示不同的聚类主题，共形成了 14 个主要的聚类，每个聚类代表了该研究领域中的一个热点主题。聚类结果为 #0 intraoperative monitoring（术中监测）、#1 acute kidney injury（急性肾损伤）、#2 metabolomics（代谢组学）、#3 prognosis（预后）、#4 cardiovascular system（心血管系统）、#5 resuscitation（复苏）、#6 congenital heart disease（先天性心脏病）、#7 shock（休克）、#8 survival（生存）、#9 coronary artery bypass（冠状动脉旁路）、#10 pressure monitoring（压力检测）、#11 atrial fibrillation（心房颤动）、#12 post-operative models（术后模型）、#13 hypothermic circulatory arrest（低温停循环）。在图 2 所示的关键词聚类图谱中，聚类数字越小代表包含的关键词越多，提示领域内具有较高关注度和广泛性的研究主题。如图 2 所示，术中监测的聚类数字最小，提示研究者对 AI 在 ECC 相关术中监测的应用较为关注。节点大小反映关键词的出现频率，密度值为 0.0186，表明聚类内部的连接相对较为稀疏，可能是因为研究者们在该主题下探索的方向较为分散，缺乏深入的交流与合作，提示研究者们在后续研究中可以更加关注该主题内部的整合与深化，通过加强不同关键词和研究方向之间的联系，推动该领域的研究向更高水平发展

2.7 关键词突现分析 英文突现词为 score（分数）、risk（风险）、machine learning（机器学习）、cardiogenic shock（心源性休克）、cardiac arrest（心脏停搏）、guidelines（指南），预测了该领域的发展趋势（图 3）。

3 讨论

3.1 人工智能技术在 ECC 中的应用研究文献特征分析 本研究结果显示，自 2020 年后，AI 技术在 ECC 中的应用快速增加。一方面，算力提升以及技术改进使得 AI 能够更准确地预测和评估 ECC 过程中的各种参数变化，从而提高手术效果和患者生存率^[15]。因此，医务工作者对该领域的关注度及研究兴趣有所增加。另一方面，相关国家的政策支持也推动了研究数量的增长，如 2020 年 7 月 23 日，我国国务院办公厅印发《关于深化医药卫生体制改革 2020 年下半年重点工作任务》^[16]，其中明确指出要推进医药卫生信息化建设，加快“互联网+医疗健康”发展，推进新一代信息技术在医药卫生领域的应用。

Top 20 Keywords with the Strongest Citation Bursts

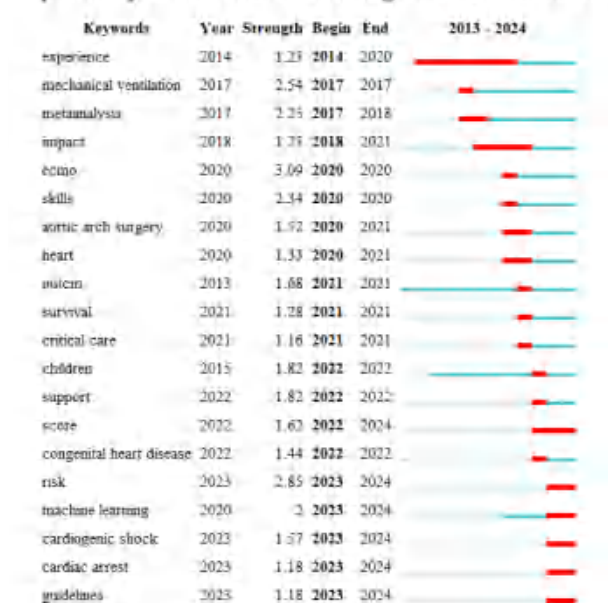


图3 人工智能在体外循环中应用相关研究的英文突现词注：红色线条表示对应时间段内的突现关键词；experience：经验；mechanical ventilation：机械换气；meta analysis：荟萃分析；impact：影响；ecmo：体外膜氧合；skills：技能；aortic arch surgery：主动脉弓手术；heart：心脏；outcome：结局；survival：生存；critical care：重症监护；children：儿童；support：支持；score：评分/得分；congenital heart disease：先天性心脏病；risk：风险；machine learning：机器学习；cardiogenic shock：心源性休克；cardiac arrest：心脏停搏；guidelines：指南

在发文国家方面，中国和美国为发表英文文章最多的国家，然而美国的影响力明显高于其他国家，我国在研究领域内的影响力有待提高。2015年，美国德克萨斯大学休斯顿健康科学中心的Huang团队^[17]首次建立人工神经网络，采用39例ECC案例的术中实验室数据训练模型，用于预测患者术后出血风险。经13个案例验证，该神经网络预测的出血与实际出血完全吻合的有9例（69.2%）。我国首都医科大学附属北京安贞医院的Wang团队^[18]首次采用随机森林模型分析1708例行主动脉弓手术的低温停循环和单侧逆行性脑灌注患者的数据，发现患者ECC中鼻咽温度与永久性神经功能障碍、持续性肾替代治疗、截瘫风险和死亡风险增加之间存在关联。上述研究的探索表明AI技术在ECC术后并发症分层管理和术中风险因素调控中的潜在应用价值，为其他国家提供参考依据。从发文机构来看，中国医学高校是主要的研究机构。尽管AI技术在ECC领域的应用已经取得了一定的进展，但各国机构和学者

间的合作交流还需要进一步加强。此外，《Annals of Thoracic Surgery》为文献共被引最多的期刊，该杂志发表心血管系统相关方向的文章，探讨新的医疗技术和手术方法的进展，为医疗专业人员提供最新的医学知识^[19]。

3.2 人工智能技术在ECC中应用的研究热点 高频关键词的频次越高，其话题热度越高，代表了研究领域的热点问题；高频关键词的中介中心性越大（中心性值 ≥ 0.1 ），其节点在该研究领域中的重要性越大，说明是研究的重点问题及切入点^[14]。本研究结果表明，机器学习是应用于ECC中热度最高的AI技术之一，但是其中心性不明显，而“人工智能”作为一个更广泛的概念，表现出了较强的中心性，说明机器学习在相关研究中的使用较为普遍，可能与技术已经较为成熟有关，并且创新研究的焦点向其他AI技术转移。另外，“体外膜氧合”也具有较高的频次和弱中心性，考虑与ECMO在相关研究中具有较高热度，但属于较为独立的研究领域有关。本研究结果还显示，“风险因素”的中心性最高，其热度排名也较靠前，表明AI技术主要被用于ECC相关的风险因素分析中。与此类似的关键词有“结局”“死亡率”“生存”，提示医务研究者对AI技术用于ECC预后预测的关注。除此之外，“表现”具有较强的中心性，然而其频次较低，说明领域研究人员对AI技术的性能表现越来越重视。

关键词聚类结果展示了AI在ECC中应用的主要方向。本研究聚类结果显示，AI技术主要用于ECC术中监测与管理、预后预测；关注的疾病或症状主要为急性肾损伤、先天性心脏病、休克等。综上所述，AI技术在ECC中的研究热点主要为疾病危险因素识别及预后预测、ECC的智能化管理和ECMO的智能化监控。

3.2.1 疾病危险因素识别及预后预测 通过AI技术的应用，能够识别出与ECC相关的各种危险因素，构建预警模型能够及时发现并预测潜在的风险，为医生提供干预方案的决策支持。我国有研究团队^[20]依据XGBoost（extreme gradient boosting）算法模型推断出预测CPB相关性急性呼吸窘迫综合征的重要蛋白质，经验证发现，这些生物标志物提升了CPB后急性呼吸窘迫综合征预测模型的性能。另有研究^[21]使用了包括朴素贝叶斯、随机森林、XGBoost等多种机器学习算法，在接受CPB心脏手术的患儿队列中开发并外部验证了儿科心脏手术相关性急性肾损伤的预测

模型,其中,预测性能最佳的 XGBoost 模型在外部验证队列中预测的准确性可达 0.889 (95% CI: 0.844~0.920), 优于传统 Logistic 回归模型。还有学者采用机器学习算法预测心脏术后心房颤动、术后谵妄发生率以及 ICU 住院时长预测等^[22-24]。AI 算法(如,深度学习、机器学习等算法)在挖掘变量间非线性关系时具有优势,有助于疾病危险因素的精准确识,促进精准医学的发展^[25]。这提示 AI 在 ECC 中应用的场景之一为 ECC 术后并发症预测,以辅助医护人员对 ECC 术后复杂并发症进行早期、个性化的干预,改善患者预后。此外,根据临床标准和专家经验,设定各项生理参数或危险因素的预警阈值,基于 AI 算法的实时预警通过发出声光报警等方式,提示医护人员关注高风险人群^[26]。然而,当前 AI 的一些主流算法,如机器学习,其运算过程缺乏解释性,难以解释运算过程背后的医学原理^[27]。因此,选择合适的模型以及引入可解释性算法增强模型的预测能力和外推性是未来研究改进的方向之一,未来应继续加强跨领域的学科合作。此外,应加强对 AI 系统与医疗设备集成的深入研究,特别是将 AI 与 ECC 设备实时集成,提升数据驱动决策的准确性。

3.2.2 ECC 的智能化管理 随着 AI 技术的不断进步,ECC 技术也将得到更多的创新和改进,减轻医生的负担,提高手术效率和患者安全性^[28-30]。而且,可视化技术为医生提供了直观的操作界面,使得参数的调整和优化变得更加便捷。例如,Condello 等^[28]开发了 ECC 管理的算法,为操作人员在 ECC 过程中选择最佳的代谢策略提供指导,以减少人为错误和优化管理。Miyamoto 等^[31]使用神经网络算法验证了 CPB 中微气泡数量与静脉储血器输送微气泡的因素之间存在着先前线性函数模型并未识别出的关联,对未来优化 CPB 系统中的微气泡识别及数量控制提供理论参考。AI 技术能够提高 ECC 技术的精细化水平,包括密切监测生命体征、各类参数的智能化调整、液体出入量平衡监测等,识别 ECC 过程中的异常模式,优化治疗过程,有助于提高患者的康复效果和生活质量^[32]。因此,实现 ECC 环路自动化调控是未来 AI 技术在该领域应用的潜在场景之一。此外,由于环路中异常情况的监测还涉及光、电学等物理技术,未来还应促进工科领域与临床的合作,如通过举办讲座促进双方的交流与合作,以更好地解决临床实际需求。

3.2.3 ECMO 的智能化监控 ECC 发展至今其应

用场景已经扩展到术后较长时间的心肺支持,如近些年应用量呈指数级增长的 ECMO 技术,AI 技术也随之应用于该领域中^[33-34]。Ayers 等^[19]以 282 例接受静脉-动脉 ECMO 的成年患者为研究对象,采用机器学习算法从电子病历中提取了 196 万个实验室数值来训练深度神经网络,用于预测患者的存活情况,机器学习模型预测预后的最重要变量包括乳酸、年龄、总胆红素和肌酐,模型总体准确率达到 82%,曲线下面积为 0.92。然而,该研究的数据来自单一中心,模型的泛化能力可能较低。澳大利亚莫纳什大学的研究团队^[8]开发了首个源于全球性多中心数据的 ECMO 患者住院死亡率风险预测模型,并通过 SHAP 算法解释不同变量对预测结果的影响,模型准确性为 72.7%,曲线下面积为 0.80。Conway 等^[29]开发了一种自动调节 ECMO 系统,利用血氧饱和度和 CO₂ 浓度传感器,结合自定义的模糊逻辑控制算法,自动调节 ECMO 系统能够准确地调节 ECMO 回路的血流量和气流量,以满足不同的呼吸需求。此外,AI 在医学领域中应用的其他研究也为 ECMO 智能化监测提供了启迪。Reinartz 等^[35]开发了一种识别通气/灌注肺扫描图像的自动化算法以辅助肺栓塞诊断,研究显示了 AI 在处理复杂通气和灌注模式中的潜在优势。这对改进 ECMO 环路中的血栓监测系统具有一定参考价值。目前,AI 在 ECMO 中主要用于解决预后预测及自适应控制问题,特别是对自适应控制的优化,如环路中血栓的更精准监测、设备故障智能化报告等场景中,AI 将发挥更多优势。未来应加强对 ECMO 设备智能化改进的相关研究,以减少设备故障、并发症等问题,提升 ECMO 的治疗效果。

3.3 人工智能技术在 ECC 中的应用趋势 本研究的突现词显示,近两年(2023~2024 年)新突现的关键词中,突现强度较高的为“风险(2.85)”“机器学习(2.00)”“分数(1.62)”“心源性休克(1.57)”。未来 AI 技术将进一步应用于 ECC 相关并发症的风险预测,以优化不良预后风险评分系统,并且未来研究可能会更加关注心源性休克人群^[36-37]。随着 AI 技术的不断发展,ECC 中的治疗策略将得到进一步优化。通过对大量历史数据的分析和学习,AI 算法能够发现隐藏在数据中的规律和模式,为医生提供更为精准的个性化治疗建议,从而提高治疗效果和减少 ECC 相关并发症的发生^[38]。例如,机器学习可以预测不同治疗方案对患者心源性休克或心脏停搏等风

险的影响,从而选择最佳的治疗路径^[30,38]。最后,基于AI技术的分析和预测结果,将为制定ECC相关的临床指南提供有力支持^[39]。通过深度挖掘数据中的有用信息,AI可以帮助医生更好地理解疾病的发病机制和影响因素,从而制定出更为科学、合理的治疗指南和辅助决策系统。

近十年来,随着AI技术的快速发展,其在医疗领域的应用也日益广泛。ECC作为重症患者治疗的重要手段,其安全性和有效性一直备受关注。因此,AI技术在ECC中的应用研究进行了广泛的探索。然而,目前各机构及学者间的合作研究尚显不足,有待进一步推进与深化。AI技术在ECC中的应用研究已经取得了一定的成果,如疾病危险因素的识别、疾病预后的预测及ECC的智能化管理,但仍需进一步深入研究和探索。未来,随着技术的不断进步和数据的不断积累,相信AI将在ECC中发挥更大的作用,为患者的治疗提供更加安全、有效的支持。

参考文献:

- [1] 中国生物医学工程学会体外循环分会, 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(04): 259-262. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.jecc.2024.04.02.
- [2] Lorusso R, Whitman G, Milojevic M, *et al.* 2020 EACTS / ELSO / STS / AATS expert consensus on post-cardiotomy extracorporeal life support in adult patients[J]. J Thorac Cardiovas Surg, 2021, 161(4): 1287-1331. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.045.
- [3] Govender K, Jani VP, Cabrales P. The disconnect between extracorporeal circulation and the microcirculation: a review[J]. ASAIO J, 2022, 68(7): 881-889. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001618.
- [4] Jumper J, Evans R, Pritzel A, *et al.* Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold[J]. Nature, 2021, 596(7873): 583-589. DOI: 10.1038/s41586-021-03819-2.
- [5] Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, *et al.* Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks[J]. Nature, 2017, 542(7639): 115-118. DOI: 10.1038/nature21056.
- [6] Dunn J, Kidzinski L, Runge R, *et al.* Wearable sensors enable personalized predictions of clinical laboratory measurements[J]. Nat Med, 2021, 27(6): 1105-1112. DOI: 10.1038/s41591-021-01339-0.
- [7] Andersen RS, Peimankar A, Puthusserypady S. A deep learning approach for real-time detection of atrial fibrillation[J]. Expert systems with applications, 2019, 115: 465-473. DOI: 10.1016/j.eswa.2018.08.011.
- [8] Stephens AF, Seman M, Diehl A, *et al.* ECMO PAL: using deep neural networks for survival prediction in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. Intensive Care Med, 2023, 49(9): 1090-1099. DOI: 10.1007/s00134-023-07157-x.
- [9] Fernandes MPB, de la Hoz MA, Rangasamy V, *et al.* Machine learning models with preoperative risk factors and intraoperative hypotension parameters predict mortality after cardiac surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2021, 35(3): 857-865. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.07.029.
- [10] Morisson L, Duceau B, Rego HD, *et al.* A new machine learning algorithm to predict veno-arterial ECMO implantation after post-cardiotomy low cardiac output syndrome[J]. Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine, 2023, 42(1). DOI: 10.1016/j.accpm.2022.101172.
- [11] Qi S, Hua F, Xu S, *et al.* Trends of global health literacy research (1995-2020): analysis of mapping knowledge domains based on citation data mining[J]. Plos One, 2021, 16(8): e254988. DOI: 10.1371/journal.pone.0254988.
- [12] 朱思漪, 付笛, 刘钧, 等. 基于CiteSpace的口腔医学临床前教育研究热点与前沿分析[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(4): 602-610. DOI: 10.12182/20220760302.
- [13] Zhu L, Ou L, Liu B, *et al.* The pyroptosis and fibrotic diseases: a bibliometric analysis from 2010 to 2024[J]. Systematic Reviews, 2024, 13(1). DOI: 10.1186/s13643-024-02703-0.
- [14] 韩振燕, 许爱明. 老年数字化健康管理研究脉络与趋势——基于CiteSpace的可视化分析[J]. 中国卫生事业管理, 2024, 41(10): 1194-1200.
- [15] Jentzer JC, Miller PE, Alviar C, *et al.* Exposure to arterial hypoxia during extracorporeal membrane oxygenator support and mortality in patients with cardiogenic shock[J]. Circ Heart Fail, 2023, 16(4): e10328. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010328.
- [16] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于印发深化医药卫生体制改革2020年下半年重点工作任务的通知[J]. 中华人民共和国国务院公报, 2020(第22期): 19-23. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3604.2020.07.009.
- [17] Huang RSP, Nedelcu E, Bai Y, *et al.* Post-operative bleeding risk stratification in cardiac pulmonary bypass patients using artificial neural network[J]. Ann Clin Lab Sci, 2015, 45(2): 181-186.
- [18] Wang XM, Yang F, Zhu JM, *et al.* Aortic arch surgery with hypothermic circulatory arrest and unilateral antegrade cerebral perfusion: perioperative outcomes[J]. J Thorac Cardiovas Surg, 2020, 159(2): 374-387. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.127.
- [19] Ayers B, Wood K, Gosev I, *et al.* Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation by using machine learning[J]. Ann Thorac Surg, 2020, 110(4): 1193-1200. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2020.03.128.
- [20] Wang Y, Chen L, Yao C, *et al.* Early plasma proteomic biomarkers and prediction model of acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass: a prospective nested cohort study[J]. Int J Surg, 2023, 109(9): 2561-2573. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000434.
- [21] Luo XQ, Kang YX, Duan SB, *et al.* Machine learning-based prediction of acute kidney injury following pediatric cardiac surgery: model development and validation study[J]. J Med Internet Res, 2023, 25: e41142. DOI: 10.2196/41142.
- [22] Chang JJ, Caneco LF, Turquette A, *et al.* Predictors of in-ICU length of stay among congenital heart defect patients using artificial intelligence model: a pilot study[J]. Heliyon, 2024, 10(4): e25406. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e25406.
- [23] Lu YF, Chen QJ, Zhang H, *et al.* Machine learning models of postoperative atrial fibrillation prediction after cardiac surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2023, 37(3): 360-366. DOI: 10.1053/j.jvca.2022.11.025.
- [24] Zhao XX, Li JL, Xie XH, *et al.* Online interpretable dynamic

- prediction models for postoperative delirium after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass developed based on machine learning algorithms: a retrospective cohort study[J]. *J Psychosom Res*, 2024, 176: 111553. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2023.111553.
- [25] Xiong HY, Alipanahi B, Lee LJ, *et al*. RNA splicing. The human splicing code reveals new insights into the genetic determinants of disease[J]. *Science*, 2015, 347(6218): 1254806. DOI: 10.1126/science.1254806.
- [26] Geisser DL, Thiagarajan RR, Scholtens D, *et al*. Development of a model for the pediatric survival after veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation score: the pedi-save score[J]. *ASAIO J*, 2022, 68(11): 1384-1392. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001678.
- [27] Imrie F, Davis R, van der Schaar M. Multiple stakeholders drive diverse interpretability requirements for machine learning in healthcare[J]. *Nature Machine Intelligence*, 2023, 5(8): 824-829. DOI: 10.1038/s42256-023-00698-2.
- [28] Condello I, Santarpino G, Nasso G, *et al*. Management algorithms and artificial intelligence systems for cardiopulmonary bypass[Z]. *Perfusion-UK*, 2022: 37, 765-772. DOI: 10.1177/02676591211030762.
- [29] Conway RG, Berk ZB, Zhang J, *et al*. Evaluation of an autoregulatory ECMO system for total respiratory support in an acute ovine model[J]. *Artificial Organs*, 2020, 44(5): 478-487. DOI: 10.1111/aor.13618.
- [30] 王伟. 人工智能技术对体外循环技术的促进和未来展望[J]. *中国体外循环杂志*, 2023, 21(6): 321-322, 332. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2023.06.01.
- [31] Miyamoto S, Soh Z, Okahara S, *et al*. Neural network-based modeling of the number of microbubbles generated with four circulation factors in cardiopulmonary bypass[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 549. DOI: 10.1038/s41598-020-80810-3.
- [32] Kim TW, Ahn J, Ryu JA. Machine learning-based predictor for neurologic outcomes in patients undergoing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1278374. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1278374.
- [33] Li S, Hickey GW, Lander MM, *et al*. Artificial intelligence and mechanical circulatory support[J]. *Heart Failure Clinics*, 2022, 18(2): 301-309. DOI: 10.1016/j.hfc.2021.11.005.
- [34] Wang W, Xiong B, Xiang S, *et al*. Visual analysis of the research literature on extracorporeal membrane oxygenation-assisted support for respiratory failure based on CiteSpace and VOSviewer: a 20-year study[J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(1): 12-25. DOI: 10.21037/jtd-23-1184.
- [35] Reinartz P, Kaiser H, Wildberger J E, *et al*. SPECT Imaging in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: automated Detection of Match and Mismatch Defects by Means of Image-Processing Techniques[J]. *J Nucl Med*, 2006, 47(6): 968-973.
- [36] Hutchins E, Rahrooh A, Feng J, *et al*. Predicting successful ECMO decannulation - a novel machine learning approach[J]. *Circulation*, 2023, 148. DOI: 10.1161/circ.148.suppl_1.13293.
- [37] Mo Z, Lu Z, Tang X, *et al*. Construction and evaluation of prognostic models of ECMO in elderly patients with cardiogenic shock based on BP neural network, random forest, and decision tree[J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(7): 4639-4648.
- [38] Leerson J, Tulloh A, Lopez FT, *et al*. Detecting oxygenator thrombosis in ECMO: a review of current techniques and an exploration of future directions[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2024, 50(2): 253-270. DOI: 10.1055/s-0043-1772843.
- [39] Dai A, Zhou Z, Jiang F, *et al*. Incorporating intraoperative blood pressure time-series variables to assist in prediction of acute kidney injury after type a acute aortic dissection repair: an interpretable machine learning model[J]. *Ann Med*, 2023, 55(2): 2266458. DOI: 10.1080/07853890.2023.2266458.

(收稿日期: 2025-01-13)

(上接 131 页)

- [11] 安红征, 周建伟, 吴永丽. 间断俯卧位通气对重度急性呼吸窘迫综合征患者的影响[J]. *齐鲁护理杂志*, 2024, 30(13): 99-102. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2024.13.029.
- [12] Li J, Yu Q, Jian Z, *et al*. The impact of prone ventilation on hypoxemia following extracorporeal cardiac surgery: a meta-analysis[J]. *Altern Ther Health Med*, 2024, 30(12): 335-339.
- [13] Zhang Y, Zhou W, Ma J. The effects of prone position ventilation on patients with acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery[J]. *Perfusion*, 2024, 2676591241228972. DOI: 10.1177/02676591241228972.
- [14] Yan Y, Geng B, Liang J, *et al*. A prediction model for nonresponsive outcomes in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome undergoing prone position ventilation: a retrospective cohort study[J]. *Intensive Crit Care Nurs*, 2025, 86: 103804. DOI: 10.1016/j.iccn.2024.103804.
- [15] Bao C, Cao H, Shen Z, *et al*. Comparison of volume-controlled ventilation, pressure-controlled ventilation and pressure-controlled ventilation-volume guaranteed in infants and young children in the prone position: a prospective randomized study[J]. *J Clin Anesth*, 2024, 95: 111440. DOI: 10.1016/j.jclinane.2024.111440.
- [16] 江雅倩, 陈钊, 徐海燕, 等. 心脏手术后急性呼吸窘迫综合征患者俯卧位通气治疗效果及有效时长观察[J]. *护理学报*, 2023, 30(9): 60-64. DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2023.09.060.
- [17] 姜会, 柏晓玲, 成忠莎, 等. 俯卧位通气在体外循环心脏术后低氧血症患者中应用效果的 Meta 分析[J]. *中华护理杂志*, 2022, 57(16): 2010-2018. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2022.16.014.
- [18] Chen Y, Lan P, Liu L, *et al*. Prone positioning ventilation treatment rescuing a patient with chlamydia abortus-induced ARDS diagnosed by next generation sequencing: a case report[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11: 1428300. DOI: 10.3389/fmed.2024.1428300.

(收稿日期: 2024-09-09)

基于心肺运动试验指导冠状动脉旁路移植术后患者有氧运动康复训练并评估对心肺功能的影响

刘晓配, 邢凤英, 王英慧, 杨 璐, 沈青青

[摘要]: 目的 研究心肺运动试验 (CPET) 对冠状动脉旁路移植术 (CABG) 患者围手术期有氧运动康复训练的指导作用以及对患者心肺功能的影响。方法 选择在本医院进行 CABG 患者 148 例, 以随机数字法分为观察组和对照组各 74 例。应用 CPET 对患者心肺功能进行测试。2 组患者经过 CABG 治疗后, 除常规护理和基础治疗外, 同时对患者进行心脏运动功能训练。观察组患者在此基础上进行有 CPET 评估的有氧运动, 其中以无氧阈前一分钟的功率作为运动负荷。对患者心功能、CPET、运动能力和肌钙蛋白 I (cTnI)、脑钠肽 (BNP) 和心型脂肪酸结合蛋白 (FABP) 表达进行检测。结果 干预后, 两组患者均有明显增强的心功能指标, 而且观察组的心功能相对于对照组强 ($P<0.05$); 对两组患者峰值氧脉搏、峰值摄氧量和无氧阈变化进行对比, 观察组患者的峰值氧脉搏、峰值摄氧量和无氧阈均较术前有所提升 ($P<0.05$); 观察组患者的峰值氧脉搏、峰值摄氧量和无氧阈提高人数多于对照组 ($P<0.05$)。经过干预后, 两组患者的 cTnI、BNP、FABP 水平均有降低, 且观察组患者的 cTnI、BNP、FABP 水平均低于对照组 ($P<0.05$)。结论 应用 CPET 指导 CABG 围手术期患者有氧运动康复训练效果良好, 能够有效提升患者心肺功能, 改善患者血清 cTnI、BNP 和 FABP 表达。

[关键词]: 心肺运动试验; 冠状动脉旁路移植术; 有氧运动; 心肺功能; 术后康复

Aerobic exercise rehabilitation training and evaluation of cardiopulmonary function improvement in patients with coronary artery bypass grafting during perioperative period based on cardiopulmonary exercise test

Liu Xiaopei, Xing Fengying, Wang Yinghui, Yang Lu, Shen Qingqing

Department of Cardiac rehabilitation, Xingtai Central Hospital, Hebei Xingtai 054000, China

Corresponding author: Shen Qingqing, Email: lxp2023102023@163.com

[Abstract]: Objective To explore the guiding role of cardiopulmonary exercise testing (CPET) in guiding perioperative aerobic exercise rehabilitation training of patients with coronary artery bypass grafting (CABG) and its effect on cardiopulmonary function. **Methods** A total of 148 CABG patients in the hospital were selected and randomly divided into observation group and control group, 74 cases in each group. CPET was used to assess cardiopulmonary function. Both groups received routine care and standard treatment post-CABG, along with cardiac functional exercise training. The observation group patients underwent aerobic exercise with CPET assessment based on this, with the power at the anaerobic threshold one minute before being set as 80% of the peak power value obtained from the CPET assessment as the exercise load. The cardiac function, CPET, exercise ability and cardiac troponin I (cTnI), brain natriuretic peptide (BNP) and heart fatty acid binding protein (FABP) expression were detected. **Results** After intervention, cardiac function improved significantly in both groups, with superior outcomes in the observation group compared to the control group ($P<0.05$). The observation group exhibited significant improvements in peak oxygen pulse, peak oxygen consumption and anaerobic threshold compared to pre-surgery levels, ($P<0.05$) and outperformed the control group in these measures ($P<0.05$). Levels of cTnI, BNP and FABP decreased in both groups after the intervention, with the observation group showing significantly lower levels than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** CPET-guided aerobic exercise rehabilitation during the perioperative period of CABG is effective in improving cardiopulmonary function of patients and reducing serum cTnI, BNP, and FABP levels in patients.

[Key words]: Cardiopulmonary exercise testing; Coronary artery bypass grafting; Aerobic exercise; Cardiopulmonary function; postoperative rehabilitation

基金项目: 邢台市重点研发计划项目 (2023ZC088)

作者单位: 054000 邢台, 邢台市中心医院心脏康复科

通信作者: 沈青青, Email: lxp2023102023@163.com

冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 是一种为改善远端心肌血液供应将自身静脉或动脉移植到狭窄冠脉近端和远端的手术, 该手术方式是治疗冠状动脉疾病的有效方式^[1]。患者术后康复管理对患者预后十分重要, 而且该疾病和手术不可预知风险较多, 若不能进行及时必要处理, 会造成患者出现残疾或者死亡等一系列不良事件^[2-3]。患者进行不同程度运动康复训练对患者术后预后发挥着不同效果, 进行中高强度持续有氧训练可有效提高患者术后预后, 但由于患者个体差异较大, 必要的强度有氧训练计划制定十分困难^[4-5]。心肺运动试验 (cardiopulmonary exercise testing, CPET) 是通过无创方法对患者运动耐力和心肺储备能力检测的方法, 可有效为各个患者制定个体化有氧运动方案^[6]。本研究拟应用 CPET 指导 CABG 围手术期训练, 并确认该干预方式对患者术后心肺功能的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择在本院进行 CABG 手术患者 148 例。应用随机数字法将患者分为观察组和对照组, 各 74 例。纳入标准: ①患者经过 CABG 手术, 纽约心功能分级 II ~ III 级; ②患者有着稳定临床症状并进行规范冠心病药物治疗。排除标准: ①合并慢性阻塞性肺病、肝肾功能不全和脑血管意外; ②血压较高, 舒张压 > 100 mmHg, 收缩压 > 160 mmHg; ③近期进行手术或外伤者。对两组患者的冠状动脉造影结果、是否吸烟、合并症、身体质量指数 (body mass index, BMI)、年龄以及性别分布进行对比并无明显差异, 具有可比性。观察组男性 48 例, 女性 26 例, 吸烟患者 10 例, 高胆固醇血症 12 例, 糖尿病 7 例, 平均年龄 (54.9 ± 6.8) 岁, BMI (25.93 ± 3.24) kg/m²。对照组患者有男性 45 例, 女性 29 例, 吸烟患者 11 例, 高胆固醇血症 13 例, 糖尿病 8 例, 平均年龄 (53.1 ± 5.2) 岁, BMI (25.63 ± 2.93) kg/m²。本研究经过邢台市中心医院伦理委员会审批 (2022-KY-26), 已获得患者知情同意并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 心肺功能评估 CPET 对患者心肺功能进行测试。患者进行手术后 2 周, 应用功率自行车递增功率方案, 全程测试均在医生监护下, 对患者呼吸时血氧饱和度、心电图、血压、心率、气体交换指标进行监测。当患者在运动过程中出现

胸闷不适、房性或室性早搏则停止测试。两组患者经过 CABG 治疗后, 除常规护理和基础治疗外, 同时行心脏运动功能训练。具体训练如下:

①由医生评估患者运动能力, 设置运动强度。②患者进行有氧运动, 运动顺序为头、肩部、上肢液阻摇和下肢踏车为主的有氧运动, 每次训练 20 min, 每周 3 次。结束后借助弹力带进行拉伸放松训练。③患者出院后对其进行每周随访 1 次, 对患者进行监督实施。观察组患者在此基础上进行有 CPET 评估的有氧运动。每次进行训练前进行热身活动和 5 min 准备。其中以无氧阈前 1 分钟的功率作为运动负荷, 患者进行功率踏车有氧运动, 每次训练 30 min, 每周进行 3 次训练。每次训练过程中均对患者的心率和血压进行关注, 当出现气促、乏力、头晕、面色苍白和胸痛等不适症状, 患者立即停止运动并进行处理。

1.2.2 心功能评估 对患者术前及训练 6 月后患者的心功能进行检测, 主要包括左心室舒张末期内径 (left ventricular end diastolic dimension, LVEDD)、左心室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic diameter, LVESD) 和左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)。其中左心室结构变化与 LVESD 和 LVEDD 相关, 其中 LVESD 正常值为 23~40 mm, LVEDD 正常值为 36~55 mm, 两者值与心功能受损情况呈正比。LVEF 与心脏收缩功能相关, 正常值为 50%~70%, 数值与左心室收缩功能呈反比。

1.2.3 CPET 检测 进行 6 月治疗后, 对患者进行 CPET, 对峰值氧脉搏、峰值摄氧量和无氧阈进行计算, 指标变化大于等于 10% 即为变化。

1.2.4 运动能力对比 对患者术后 6 月的运动能力指标进行比较, 主要包括 6 min 步行距离 (6 min walking distance, 6MWT) 和运动耐量 (exercise tolerance, METs)。其中 6MWT 主要用于 METs 情况对比, 运动距离与 METs 呈正比。METs 主要评估心肺健康, 该指标与患者心肺储备功能呈正比。

1.3 心肌损伤标志物等相关项目检测 收集患者术前和术后锻炼 2 周的空腹静脉血, 离心 (3 000 rpm, 离心半径 10 cm) 20 min 收集血清, 心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 应用酶联免疫荧光法检测, 应用免疫荧光法检测脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 水平, 应用 LEPU Quant 800 胶体金免疫层析分析仪检测心型脂肪酸结合蛋白 (fatty acid binding protein, FABP) 水平。

1.4 数据分析 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数

据分析。计量资料采用 t 检验，均数正负标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示；计数资料采用 χ^2 检验，以例数 (百分率) [$n(\%)$] 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心功能对比 术前两组患者有相似心功能指标 ($P > 0.05$)，干预后，两组患者的心功能指标均有明显增强，而且观察组的心功能相对对照组强 ($P < 0.05$)。详细数据见表 1。

2.2 CPET 变化对比 对两组患者峰值氧脉搏、峰值摄氧量和无氧阈变化进行对比，观察组患者的峰值氧脉搏、峰值摄氧量和无氧阈均较术前有

所提升 ($P < 0.05$)，两组患者的 LVEF 均无明显变化 ($P > 0.05$)，详细数据见表 2。

2.3 CPET 个体化分析 对两组患者峰值氧脉搏、峰值摄氧量和无氧阈变化进行对比，观察组患者的峰值氧脉搏、峰值摄氧量和无氧阈提高人数多于对照组 ($P < 0.05$)。详细数据见表 3。

2.4 运动能力对比 手术前，两组患者的运动能力相似 ($P > 0.05$)，经过干预后，观察组的 METs 和 6 MWD 改善程度优于对照组，详细数据见表 4。

2.5 血清 cTnI、BNP 和 FABP 水平对比 手术前两组患者的 cTnI、BNP 和 FABP 表达相似

表 1 指导冠状动脉旁路移植患者围术期心肺有氧运动两组心功能对比 ($n = 74$, $\bar{x} \pm s$)

项目		对照组	观察组	t 值	P 值 *
左室射血分数 (%)	术前	45.1 $\pm$ 4.2	44.9 $\pm$ 3.9	0.300	0.292
	术后	49.2 $\pm$ 3.2	54.5 $\pm$ 4.3	7.492	<0.001
	t 值	4.395	14.226		
	P 值 #	0.004	<0.001		
左心室收缩末期内径 (mm)	术前	66.2 $\pm$ 5.3	66.3 $\pm$ 4.9	0.214	0.639
	术后	54.3 $\pm$ 6.3	46.4 $\pm$ 4.2	16.392	<0.001
	t 值	18.239	23.414		
	P 值 #	<0.001	<0.001		
左心室舒张末期内径 (mm)	术前	41.2 $\pm$ 2.7	40.9 $\pm$ 3.2	0.195	0.716
	术后	33.2 $\pm$ 3.2	28.2 $\pm$ 2.6	7.294	<0.001
	t 值	12.145	21.936		
	P 值 #	<0.001	<0.001		

注： P 值 * 与术前比较； P 值 # 与对照组比较；术后为术后 6 个月

表 2 冠状动脉旁路移植患者围术期两组患者心肺运动试验变化 ($n = 74$, $\bar{x} \pm s$)

项目		对照组	观察组	t 值	P 值 *
无氧阈 [ml/ (min·kg)]	术前	8.6 $\pm$ 1.8	8.5 $\pm$ 1.9	0.082	0.883
	术后	11.9 $\pm$ 1.5	13.1 $\pm$ 1.6	4.175	0.014
	t 值	2.953	4.284		
	P 值 #	0.032	0.019		
峰值摄氧量 [ml/ (min·kg)]	术前	12.3 $\pm$ 2.1	12.2 $\pm$ 2.0	0.080	0.891
	术后	20.9 $\pm$ 2.4	24.8 $\pm$ 2.5	3.541	0.023
	t 值	15.352	19.342		
	P 值 #	<0.001	<0.001		
峰值氧脉搏 (ml/bpm)	术前	11.3 $\pm$ 2.3	11.1 $\pm$ 2.1	0.092	0.824
	术后	11.6 $\pm$ 2.3	13.2 $\pm$ 1.6	4.295	0.016
	t 值	0.531	2.371		
	P 值 #	0.283	0.042		
左心室射血分数 (%)	术前	56.9 $\pm$ 4.9	55.8 $\pm$ 4.2	0.216	0.629
	术后	56.9 $\pm$ 5.9	57.8 $\pm$ 3.2		0.069
	t 值	0.220	0.841		
	P 值 #	0.624	0.184		

注： P 值 * 与术前比较； P 值 # 与对照组比较；术后为术后 6 个月

($P>0.05$)，经过干预后，两组患者的 cTnI、BNP、FABP 水平均有降低，且观察组患者的 cTnI、BNP、FABP 水平均低于对照组 ($P<0.05$)。见表 5。

3 讨论

冠状动脉疾病会伴随疾病发展出现心律失常、心肌梗死和心绞痛等症状，对患者身心健康造成了极大的损害，近年来该疾病有着较高的发病率

和较高的病死率，已经成为危害我国公共卫生的重要问题^[7-8]。CABG 对冠状动脉狭窄症状有着明显改善，而且国内外均已认可该治疗方式，对患者进行良好的心脏外科护理可有效配合 CABG 治疗，对患者预后和临床疗效评估有着积极意义^[9-10]。

对 CABG 患者进行运动康复训练对可增加血管内皮一氧化氮合成释放，可改善血管内皮功能，对病变血管管腔面积有着增加作用，对内皮依赖的血管舒张功能和冠状动脉弹性有改善作

表 3 冠状动脉旁路移植患者围术期两组患者心肺运动试验个体化分析 ($n=74, n$)

项目		对照组	观察组	χ^2 值	P 值
无氧阈	升高	30	45	7.125	0.028
	不变	30	23		
	下降	14	6		
峰值摄氧量	升高	18	39	13.008	0.002
	不变	39	22		
	下降	17	13		
峰值氧脉搏	升高	27	50	18.392	<0.001
	不变	22	5		
	下降	25	19		

表 4 冠状动脉旁路移植术围术期两组患者运动能力对比 ($n=74, \bar{x} \pm s$)

项目		对照组	观察组	t 值	P 值 [*]
运动耐力 (METs)	术前	3.5 ± 1.3	3.6 ± 0.9	0.329	0.837
	术后	6.0 ± 0.8	7.1 ± 0.8	1.838	0.041
	t 值	3.105	3.295		
	P 值 [#]	0.026	0.018		
6 min 步行距离 (m)	术前	325.3 ± 6.4	326.2 ± 5.3	0.132	0.941
	术后	334.6 ± 8.4	372.3 ± 6.4	27.315	<0.001
	t 值	2.239	32.194		
	P 值 [#]	0.034	<0.001		

注： P 值^{*}与术前比较， P 值[#]与对照组比较；术后为术后 6 个月

表 5 冠状动脉旁路移植术两组患者检测项目术前术后变化对比 ($n=74, \bar{x} \pm s$)

项目		对照组	观察组	t 值	P 值 [*]
肌钙蛋白 I (μg/L)	术前	4.7 ± 1.2	4.6 ± 1.1	0.129	0.783
	术后	2.8 ± 1.4 ^a	1.2 ± 1.3 ^{ab}	6.931	<0.001
	t 值	2.018	12.351		
	P 值 [#]	0.031	<0.001		
脑钠肽 (ng/L)	术前	534.2 ± 21.1	538.4 ± 23.1	0.182	0.618
	术后	324.6 ± 32.2 ^a	124.5 ± 32.2 ^{ab}	25.315	<0.001
	t 值	27.361	42.194		
	P 值 [#]	<0.001	<0.001		
脂肪酸结合蛋白 (μg/L)	术前	38.92 ± 8.32	36.93 ± 7.49	0.163	0.528
	术后	18.29 ± 5.34	6.39 ± 4.39	19.274	<0.001
	t 值	25.195	33.821		
	P 值 [#]	<0.001	<0.001		

注： P 值^{*}与术前比较； P 值[#]与对照组比较；术后为术后 2 周

用^[11-12]。必要的运动训练对血管内皮修复和新生血管有着促进作用,可促进间充质干细胞和内皮祖细胞动员^[13]。患者进行有氧运动可改善心肌组织顺应性,减轻心肌组织重塑,能够对心肌组织氧化应激水平产生有效降低,对循环中炎症因子表达有着明显改善,改善受损心肌的收缩力和钙离子调节功能,从而对心肌重构有着减轻作用^[14-15]。前期研究表明,CABG术后进行运动康复训练对心血管疾病的再住院率和病死率有着降低作用,提高患者生活质量^[16]。传统运动康复较为单一,患者体质不同,进而较难客观定量,运动量过低难以产生治疗作用,运动过量会造成机体损伤。CPET作为临床心肺功能评估方法,具有可重复、连续、定量、客观且无创特点,可个体化指导患者运动,进而精准评估治疗。

无氧阈是检测运动心肺功能中有氧供能摄氧量的高点,可判断无氧运动和有氧运动,与机体有氧代谢能力相关^[17]。峰值摄氧量可反映骨骼肌和心肺储备功能,可反映心功能不全患者运动能力,心功能患者预后改善与峰值摄氧量增加有着明显相关性^[18]。脉搏氧饱和度即心脏每次搏动输出血流所摄取氧量,心肺功能与脉搏氧饱和度存在明显的正相关,其能够有效评估患者心肺功能。CPET对心血管系统和气体交换指标有检测作用,对脉搏氧饱和度、峰值摄氧量和无氧阈有着有效测定,对CABG患者术后运动康复训练前后心肺功能评估有着积极作用。

本研究通过CPET指导患者进行有氧运动,研究表明,CPET定量评估患者有着更好的峰值氧脉搏、峰值摄氧量和无氧阈,这表明应用CPET指导患者进行有氧运动可改善CABG患者的心肺功能。干预前后,两组LVEF变化较小,这可能与样本量少和锻炼时间短有关。本研究还显示,观察组患者的运动能力和相关血清指标均较干预前有所改善且优于对照组患者。这表明长期的心脏运动康复对机体运动的适应性逐渐增强,进而可有效提高患者的运动能力。

FABP表达是一种心肌细胞的早期心肌损伤标志物,其具有明显的心肌特异性,可以反映冠心病严重程度^[19]。BNP作为一种心室肌细胞多肽,其与排尿和排钠有关,其能够舒张血管,当心室扩张或负荷过重则会出现BNP水平升高。cTnI作为一种心肌酶,其与心肌损伤有着相关性,能够评估患者心肌损伤严重程度^[20-21]。本研究发现干预后患者cTnI、BNP和FABP均有降低,且观察

组患者的cTnI、BNP和FABP表达水平低于对照组,该结果也表明通过CPET指导患者有氧运动可有效改善CABG术后心脏功能。

综上所述,通过CPET指导CABG患者有氧运动可有效改善患者的心功能和运动能力,改善患者术后预后,临床指导意义显著。

参考文献:

- [1] Etman W, Loutfi M, Ahmed K, *et al.* Outcome of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for patients with intermediate SYNTAX II score[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(2): 101512. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101512.
- [2] Seyrek Y, Akku M. How to facilitate concurrent lower lobectomy after coronary artery bypass grafting via median sternotomy without adding anterolateral thoracotomy?[J]. *ANZ J Surg*, 2023, 93(6): 1559-1563. DOI: 10.1111/ans.18494.
- [3] Wang J, Liu H, Zeng J, *et al.* Utility of preoperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the prognosis of coronary artery bypass grafting[J]. *Am J Cardiol*, 2023, 201: 131-138. DOI: 10.1016/j.amjcard.2023.05.047.
- [4] 李静,覃腊云,欧阳辉,等.肺康复训练联合规律性有氧运动疗法对稳定期COPD患者心肺运动功能、生活质量和Th17/Treg细胞亚群失衡的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(12): 2337-2341. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.12.028.
- [5] 陈燕红,汤样华,王红亚,等.有氧耐力训练联合电针刺激疗法对脊柱侧弯患者术后康复效果的影响[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(7): 1215-1217,1262. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002561.
- [6] 张琳,田新瑞.心肺运动试验对围手术期风险评估的研究进展[J]. *心肺血管病杂志*, 2023, 42(4): 375-379. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2023.04.018.
- [7] Nishijima S, Nagao M, Yamamoto, *et al.* Coronary artery bypass grafting transiently improves myocardial flow reserve in patients with impaired left ventricular function[J]. *Int J Cardiol*, 2023, 390:131231. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.131231.
- [8] Menaka P, Rozen MA. Preoperative optimization and rapid discharge after coronary artery bypass grafting[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2023, 38(6): 471-477. DOI: 10.1097/HCO.0000000000001076.
- [9] Kochar A, Deo S V, Charest B, *et al.* Preoperative frailty and adverse outcomes following coronary artery bypass grafting surgery in US veterans[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2023, 71(9): 2736-2747. DOI: 10.1111/jgs.18390.
- [10] Chew N, Ng C, Kong G, *et al.* Meta-Analysis of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main narrowing[J]. *Am J Cardiol*, 2022, 173: 39-47. DOI:10.1016/j.amjcard.2017.07.048.
- [11] Jules M, Luca K, Jeger RV, *et al.* First-in-man concomitant mitral valve replacement and coronary artery bypass grafting using a single minimally invasive access[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2022, 62(1): ezac330. DOI: 10.1093/ejcts/ezac330.

• 病例报告 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.02.11

HA380灌流器在原发性高胆固醇血症冠心病患者体外循环术中使用1例报告

HA380 hemoperfutor used during cardiopulmonary bypass in patients with primary hypercholesterolemic coronary heart disease: a case report

高 雪, 熊瑶瑶

[关键词]: 血液灌流; 高胆固醇血症; 冠心病; 体外循环

[Key words]: Hemoperfusion; Hypercholesterolemia; Coronary heart disease; Cardiopulmonary bypass

1 资料与方法

1.1 病历资料 本研究已获中南大学湘雅二医院临床研究伦理委员会批准[(2021)伦审【临研】第(090)号]。患者女, 23岁, 未婚, 主因发现皮肤黄斑10余年, 活动后胸痛半年于2023年9月3日入本院。患者10余年前因腹泻就诊, 发现皮肤黄斑, 完善血脂检查发现低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)异常升高, 达20 mmol/L, 诊断为原发性高胆固醇血症, 予以口服药物降脂治疗, 症状无明显改善, 平素活动量较常人稍差, 运动量少。半年前开始出现活动后胸痛不适, 约爬3层楼或快步行走后诱发, 主要为胸前区, 持续数分钟, 伴有出汗、恶心不适, 休息后可缓解。分别于2023年5月份、8月份发生一次活动后晕厥, 晕厥前感胸痛颈部不适, 约1~3 min后缓解, 无抽搐, 醒后无明显不适。就诊于本院门诊, 完善冠脉CT血管成像(CT angiography, CTA)检查提示: 右冠多发斑块并管腔中-重度狭窄; 左主干非钙化斑块并管腔轻度狭窄, 主动脉窦管壁多发钙化。患者既往无糖尿病、高血压病史, 无吸烟史, 其母有黄色瘤病史。入院后查体: 体温36.8℃, 呼吸20次/min, 心率70次/min, 血压157/84 mmHg。慢性病容, 四肢关节处可见多发黄色斑块, 双肺呼吸音清, 心律齐, 未闻及病理性杂音。入院后次日查血常规、肝肾功能、心肌酶学、凝血常规、传染病学检查

无明显异常, 甘油三酯0.78 mmol/L, 总胆固醇12.65 mmol/L, 高密度脂蛋白胆固醇1.06 mmol/L, LDL-C 12.02 mmol/L。2023年9月9日行头部血管CTA检查示: 右侧颈动脉窦及左侧颈内动脉起始段钙化斑块。心脏彩超示: 左、右冠状动脉内膜毛糙, 左心功能测值正常范围。2023年9月10日行冠状动脉造影示: ①左主干开口及体部、尾部可见约90%管状狭窄, 前降支近端可见斑块影, 中段可见约70%弥漫性狭窄, 对角支D1中远段可见约85%弥漫性狭窄, 回旋支远段可见约80%弥漫性狭窄; ②右冠脉开口可见约90%局限性狭窄, 中段可见约90%弥漫性狭窄, 远段可见约80%弥漫性狭窄。

1.2 治疗 患者诊断为原发性高胆固醇血症、冠状动脉粥样硬化性心脏病, 入院后予以口服普罗布考(500 mg BID)、依折麦布(10 mg QD)、阿托伐他汀(40 mg QN)以及皮下注射依洛尤单抗(140 mg)降脂治疗, 阿司匹林、氯吡格雷抗血小板治疗, 单硝酸异山梨酯、美托洛尔改善心功能, 治疗25天后患者胆固醇水平无明显下降趋势, 肝功能轻度受损(图1、2)。患者于2023年9月28日在全麻体外循环下行冠状动脉旁路移植术, 术中联合应用血液灌流器(HA380, 珠海健帆生物科技股份有限公司)。

1.3 HA380血液灌流器使用方法 静态预充法预充灌流器, 将肝素注射液100 mg(2 ml)注入灌流器(先回抽空气), 在灌流器标签上注明加入抗凝剂的名称、剂量、时间。将灌流器上、下180°缓慢充分摇匀后静置。管路连接后重力排出保存液, 将灌流器连接在体外循环系统的并联侧

作者单位: 410011 长沙, 中南大学湘雅二医院体外生命支持中心

通信作者: 熊瑶瑶, Email: sjlyao@126.com

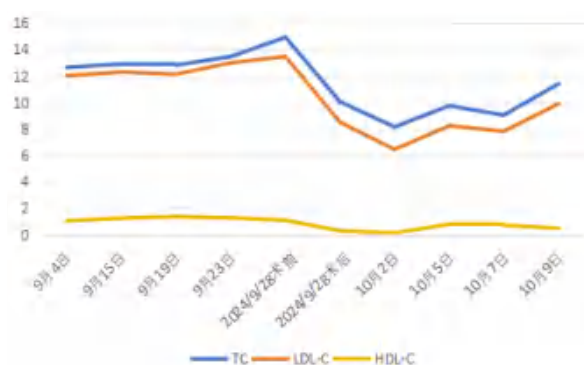


图1 患者住院期间胆固醇水平变化

注: TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇



图2 患者住院期间转氨酶水平变化

注: ALT: 丙氨酸转氨酶 (U/L); AST: 天冬氨酸转氨酶 (U/L)

支回路上,使用复方电解质溶液(勃脉力A)对体外循环管路进行主支和侧支同时预充。HA380联合体外循环治疗过程中,抗凝按体外循环标准操作,肝素化 300 IU/kg,活化凝血时间(activated clotting time, ACT) >480 s后可开始体外循环转流,每半小时监测 ACT,根据 ACT 调整肝素剂量,维持术中 ACT>480 s。

2 结果

术后患者胸痛症状明显缓解,恢复良好,顺利出院。体外循环全程使用血液灌流器净化血液,灌流时间 150 min。术后即时总胆固醇和 LDL-C 水平均明显下降,术后第二天转氨酶水平也有所下降(图2)。患者术后恢复良好,胸痛症状明显缓解。

3 讨论

原发性高胆固醇血症,又称为家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH),并不是非常罕见的遗传性疾病,患者终身暴露于高水

平的 LDL-C,约 46.3% 的患者有早发冠状动脉疾病的病史^[1]。患者一旦确诊就需要接受治疗,包括生活方式、药物治疗和其他非药物治疗方式,早期治疗可以降低主要心血管事件发生率。目前临床上使用较多的是他汀类药物联合依折麦布、胆汁酸螯合剂、烟酸等降胆固醇治疗,当饮食结构调整和药物治疗无法有效降低血浆中的胆固醇浓度时,就需要采用血浆置换、血液滤过、血液灌流等方式进行治疗^[2]。血液灌流是一种新型的血液净化技术,通过体外循环装置,将血液从人体引出,通过装有吸附剂的血液灌流器,将血液中的内源性毒素、外源性毒素及其他致病物质清除掉,再将净化后的血液回输人体,广泛应用于中毒、急慢性肾衰竭、肝病、重症等多个领域,极具发展潜力^[3-5]。吸附剂是血液灌流技术的核心材料,直接决定了血液灌流的有效性。血液灌流吸附剂的发展从最初的活性炭,到离子交换树脂、大孔吸附树脂以及现在的亲和性吸附剂、免疫吸附剂等,在血液破坏、生物相容性以及吸附专一性等各个方面都更加优化。其中,吸附树脂和亲和性吸附剂是目前临床应用较为广泛的。HA380 灌流器是一款树脂型血液灌流器,主要借助三维网状结构的分子筛作用、亲脂疏水性的树脂分子基团与被吸附物质之间的范德华力产生吸附效果,吸附物质的分子量范围小于 60 000 Da。血液中脂类物质分子直径与吸附剂表面孔隙相接近,就会被吸附而不会随血流返回体内。

体外循环手术会引发全身性炎症反应,这与术后并发症和死亡率有关^[6]。吸附型体外循环技术是将血液灌流和体外循环技术相结合,目的是为了通过吸附作用去除体外循环术中产生的炎性细胞因子,抑制炎症反应改善患者结局。已有研究证实,体外循环术中结合细胞因子吸附治疗,术中及术后患者炎性因子水平减少,血流动力学更稳定,血管活性药物的使用需求更少^[7-8],在机械通气时间、ICU 停留时间和肾脏替代治疗方面均更具优势,而且血液灌流治疗与不良事件发生率较高无关^[9]。

本例患者诊断为原发性高胆固醇血症,入院后口服药物及皮下注射依洛尤单抗行降脂治疗,降脂效果不明显,反而有肝功能轻度受损情况。患者冠脉造影及 CTA 均提示冠状动脉严重狭窄需血管重建治疗,遂行体外循环下冠状动脉旁路移植手术。术中使用 HA380 血液灌流器净化血液 150 min,术后即时总胆固醇和 LDL-C 水平均

明显下降,转氨酶水平也有所下降。HA380 血液灌流器可有效降低血浆中胆固醇水平,有降脂效果。患者高胆固醇血症有所缓解,但血液灌流并不能使患者原发病得到根治,患者术后总胆固醇和 LDL-C 水平有轻度反弹,术后的药物和非药物联合降脂治疗仍非常必要。

体外循环的发展,从最初的保障患者安全实施心脏手术,到现在随着相关技术的进步和老龄化社会的到来,接受心脏外科手术患者中高龄、再次手术、合并不同程度其他器官功能障碍等高危患者比率有所增加,如何提高灌注质量、减轻体外循环带来的损伤和促进术后恢复是每位体外循环灌注师面临的挑战^[10]。本病例旨在分享体外循环术中并联使用血液灌流器经验,血液灌流效果安全有效。

参考文献:

- [1] Pang J, Poulter EB, Bell DA, *et al.* Frequency of familial hypercholesterolemia in patients with early-onset coronary artery disease admitted to a coronary care unit[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(5): 703-708. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.07.005.
- [2] Bambauer R, Bambauer C, Lehmann B, *et al.* LDL-apheresis: technical and clinical aspects[J]. *Scientific World Journal*, 2012, 2012: 314283. DOI: 10.1100/2012/314283.
- [3] Xiao Q, Wang W, Qi H, *et al.* Continuous hemoperfusion relieves pulmonary fibrosis in patients with acute mild and moderate paraquat poisoning[J]. *J Toxicol Sci*, 2020, 45(10): 611-617. DOI: 10.2131/jts.45.611.
- [4] Singh YP, Chhabra SC, Lashkari K, *et al.* Hemoadsorption by extracorporeal cytokine adsorption therapy (CytoSorb®) in the management of septic shock: a retrospective observational study[J]. *Int J Artif Organs*, 2020, 43(6): 372-378. DOI: 10.1177/0391398819891739.
- [5] Li L, Bo W, Chen H, *et al.* Hemoperfusion plus continuous veno-venous hemofiltration in the treatment of patients with multiple organ failure after wasp stings[J]. *Int J Artif Organs*, 2020, 43(3): 143-149. DOI: 10.1177/0391398819881459.
- [6] Al-Fares A, Pettenuzzo T, Del Sorbo L. Extracorporeal life support and systemic inflammation[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 7(Suppl 1): 46. DOI: 10.1186/s40635-019-0249-y.
- [7] Trager K, Skrabal C, Fischer G, *et al.* Hemoadsorption treatment of patients with acute infective endocarditis during surgery with cardiopulmonary bypass - a case series[J]. *Int J Artif Organs*, 2017, 40(5): 240-249. DOI: 10.5301/ijao.5000583.
- [8] Bernardi MH, Rinoesl H, Dragosits K, *et al.* Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery - a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent[J]. *Crit Care*, 2016, 20: 96. DOI: 10.1186/s13054-016-1270-0.
- [9] Nemeth E, Kovacs E, Racz K, *et al.* Impact of intraoperative cytokine adsorption on outcome of patients undergoing orthotopic heart transplantation-an observational study[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(4): e13211. DOI: 10.1111/ctr.13211.
- [10] Aneman A, Brecht N, Brodie D, *et al.* Advances in critical care management of patients undergoing cardiac surgery[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(6): 799-810. DOI: 10.1007/s00134-018-5182-0

(收稿日期: 2024-09-29)

(上接 144 页)

- [12] Kavsak PA, Mondoux SE, Ainsworth C, *et al.* High-sensitivity cardiac troponin and the importance of cutoffs in patients with prior coronary artery bypass grafting with suspected NSTEMI[J]. *Int J Cardiol*, 2022, 356: 36-37. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab724.2251.
- [13] Sabatine MS, Bergmark BA, Murphy SA. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease: an individual patient data meta-analysis[J]. *Lancet*, 2022, 398(10318): 2247-2257. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00701-2.
- [14] Koechlin L, Boeddinghaus J, Nestelberger T, *et al.* Lower diagnostic accuracy of hs-cTnI in patients with prior coronary artery bypass grafting[J]. *Int J Cardiol*, 2022, 354: 1-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.02.025.
- [15] Damme AV, Mcdermott S, Mcmurtry S, *et al.* Secondary prevention and rehabilitation for spontaneous coronary artery dissection: a systematic review[J]. *Can J Cardiol*, 2023, 39(11S): S395-S411. DOI: 10.1016/j.cjca.2023.08.013.
- [16] Boakye E, Grandhi GR, Dardari Z, *et al.* Cardiovascular risk stratification among individuals with obesity: The Coronary Artery Calcium Consortium[J]. *Obesity*, 2023, 31(9): 2240-2248. DOI: 10.1002/oby.23832.
- [17] 章金蓉, 包凤岐, 费惠慧, 等. 心肺运动试验指导下四肢联动训练治疗脑卒中后非特异性腰痛的效果研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(1): 117-123. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.013.
- [18] 雷翔梨, 郭文玲. 心肺运动试验在冠心病治疗及康复中的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(2): 290-292. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2023.02.016.
- [19] 赖娟, 王勉, 邓霖, 等. 血府逐瘀汤加减对痰瘀痹阻型冠心病稳定型心绞痛患者 SOD、ET-1、sICAM-1 及 Th1/Th2 平衡的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2023, 40(4): 820-826. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2023.04.006.
- [20] 司东雷, 李静, 李文洪, 等. miR-29b 及相关炎症因子水平与冠脉 CTA 钙化积分的相关性[J]. *贵州医科大学学报*, 2022, 47(6): 722-727. DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2022.06.017.
- [21] 邹燕, 肖凯强, 何雪梅, 等. miRNAs 与血管新生关系的研究进展[J]. *山东医药*, 2018, 58(10): 106-109. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.10.033.

(收稿日期: 2024-10-17)

• 基础研究 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.02.12

离体心脏长时间在心肌保护液中低温保存对线粒体的影响

王一涵, 李双磊, 何潇一, 肖苍松

[摘要]: **目的** 研究心脏保存液 (HTK) 对离体大鼠心脏长时间低温保存的效果, 观察其在血流动力学和心脏组织结构方面的变化, 并初步探讨 HTK 液低温保存对心肌线粒体的结构和功能的影响。**方法** 24 只雄性 SD 大鼠, 体重 280~360 g, 随机分为 3 组, 分别是假手术组 (Sham)、HTK 液低温保存 8 h 组 (HTK-8) 和 12 h 组 (HTK-12)。利用 Langendorff 装置记录心脏血流动力学变化、利用苏木精-伊红 (HE) 染色观察心肌组织的结构改变, 通过透射电镜观察心肌细胞线粒体的变化, Western blot 免疫印迹方法检测线粒体相关蛋白的表达。**结果** 在血流动力学方面, HTK-8 组中心脏泵功能恢复率和最大舒张末压恢复率高于 HTK-12 组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。HE 染色显示 HTK-8 组的心肌细胞结构相对较为完整, 间质水肿、细胞肿胀和脂肪改变的程度均明显轻于 HTK-12 组。透射电镜观察心肌线粒体结构, 与 Sham 组相比, HTK-8 组和 HTK-12 组的线粒体呈现肿胀, 线粒体嵴紊乱; 但是 HTK-8 组的线粒体改变轻于 HTK-12 组。线粒体功能方面, 随着保存时间的延长, 调控线粒体分裂和融合的两种蛋白发生显著变化, 提示线粒体功能受损。**结论** 随着离体心脏保存时间的延长, 心肌线粒体的结构和功能受损加剧, 从而导致心脏整体功能的下降。

[关键词]: 心脏低温保存; HTK 心肌保护液; 心肌保护; 线粒体; 大鼠

Effects of prolonged cold storage in cardioplegic solution on mitochondria in isolated hearts

Wang Yihan, Li Shuanglei, He Xiaoyi, Xiao Cangsong

Graduate School of Medical School of Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100037, China

Department of Cardiovascular Surgery, the Sixth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Xiao Cangsong, Email: xcs301@sohu.com

[Abstract]: Objective To investigate the effect of cardioplegic solution (HTK) on isolated rat hearts during prolonged cold storage, observing changes in hemodynamics and cardiac tissue structure, and preliminarily exploring the effects of HTK on myocardial mitochondria under cold storage conditions. **Methods** 24 male SD rats weighing 280-360 g were randomly divided into three groups: sham group, HTK cold storage for 8 hours (HTK-8) and 12 hours (HTK-12). Cardiac hemodynamic changes were recorded using the Langendorff device, and structural changes in myocardial tissue were observed using HE staining, changes in cardiomyocyte mitochondria were assessed through transmission electron microscopy, and the expression of mitochondria-associated proteins was detected by Western blot. **Results** In terms of hemodynamics, the recovery rate of pump function and maximum end-diastolic pressure were significantly higher in HTK-8 than in HTK-12, with a statistically significant difference ($P<0.05$). HE staining showed that the cardiomyocyte structure of HTK-8 was relatively intact, and the degree of interstitial edema, cell swelling and fat changes were significantly less severe than that of HTK-12. Transmission electron microscopy showed mitochondrial swelling and cristae disruption in both HTK-8 and HTK-12 groups, but the changes were less severe

基金项目: 军委科技委基础加强计划重点研究项目 (2019-JCJQ-ZD-195-00)

作者单位: 100037 北京, 解放军医学院研究生院 (王一涵); 100853 北京, 解放军总医院第六医学中心心血管外科 (王一涵、李双磊、何潇一、肖苍松)

通信作者: 肖苍松, Email: xcs301@sohu.com

in the HTK-8 group. In terms of mitochondrial function, the two proteins regulating mitochondrial fission and fusion changed significantly with the extension of preservation time, suggesting impaired mitochondrial function. **Conclusion** Prolonged cold storage of isolated hearts exacerbates mitochondrial structural and functional damage, contributing to overall cardiac function.

[Key words]: Prolonged cryopreservation; Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate solution; Myocardial protection; Mitochondria; Rat

心脏移植仍然是改善终末期心力衰竭患者生活质量和生存率的首选方法^[1-2]。虽然在过去的几十年里取得了明显的进展,但供体心脏的保存时间仍然限制了心脏移植的广泛应用。随着供体心脏保存时间的延长,心肌细胞的缺血缺氧性损伤更趋严重,心肌细胞线粒体生成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)减少,能量代谢出现功能障碍。线粒体是网状结构的细胞器,一直处于融合和分裂的动态平衡状态,在分裂方面其主要的调控蛋白为动力相关蛋白1(dynamin related protein, DRP1),融合方面主要是线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, MFN2),据文献报道,心脏离体保存后心肌线粒体 DRP1 和 MFN2 的平衡被干扰,导致其功能紊乱,从而引起移植后的心脏功能障碍^[3-5]。为了探究心肌线粒体在离体心脏超长保存过程中结构和功能的改变以及对心功能所产生的影响,本文利用心肌保护液(Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate, HTK)对大鼠离体心脏进行低温超长保存,以心肌细胞线粒体的变化为切入点展开研究。

1 材料和方法

1.1 实验动物 成年雄性SD大鼠24只,体重280~360 g,由北京隆安动物养殖中心提供,使用许可证编号:SYXK(京)2024-0018,饲养环境室温保持25℃,湿度40%~55%。实验大鼠随机分为3组,每组8只。分别为假手术组(Sham),HTK离体保存8 h组(HTK-8)和HTK离体保存12 h组(HTK-12)。实验经过北京隆安实验动物养殖中心动物伦理委员会批准(BJLongan-L-2024-00014)。

1.2 实验试剂与仪器 HTK液(购自北京卫世康医疗科技有限公司);多道生理信号分析记录系统BIOPAC MP150和Langendorff装置(美国Biopac Systems Inc公司);显微外科手术器械(瑞沃德生命科技有限公司);DRP1、MFN2、磷酸甘油醛脱氢酶(reduced glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase, GAPDH)等蛋白抗体(武汉三鹰生物技术有限公司);克-亨氏(Krebs-Hensleit's, K-H)液配方

(mM/L): NaCl 119, KCl 4.7, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1.1, NaHCO_3 25, EDTA(乙二胺四乙酰) 0.5, GLU(葡萄糖) 11, CaCl_2 1.7, MgSO_4 1.2。充入95% O_2 +5% CO_2 ,维持pH: 7.35~7.45。

1.3 Langendorff模型的建立 大鼠称重后,以20 mg/kg戊巴比妥钠进行腹腔注射麻醉,并且按照1 000 U/kg肝素抗凝。仰卧位固定,行气管切开,插管连接呼吸机,机械通气,正中切口开胸暴露心脏,迅速取出心脏,用预备好2~8℃的K-H液灌注清洗,固定于改良后的Langendorff灌注装置上,维持灌注压90~100 cmH₂O^[7-9]。灌注液温度维持在(36±1)℃,心脏周围小环境温度维持在(35±1)℃。从开胸取心到灌注开始的时间控制在40 s以内,尽可能缩短心肌缺血时间。切开左心耳,经左心房和二尖瓣口将测压导管的尖端球囊送入左心室,测压导管的末端连接多道生理信号分析记录系统。左室球囊内注射适量生理盐水,使左心室舒张末压维持在8~12 mmHg。稳定灌注20~30 min后,记录心率(heart rate, HR)、左室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)、左室舒张末压(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)、左室内压最大上升/下降速率(maximum rate of increase/decrease of left chamber pressure, $\pm dp/dt_{\max}$)的基础值和灌注液流出速率,并收集冠脉流出液。随后,① Sham组, K-H液继续灌注65 min。② HTK-8组和HTK-12组各灌注4℃预冷的HTK心脏保存液100 ml,待心脏停跳后继续灌注,共计灌注5 min,再浸泡在HTK保存液中,分别在4~6℃环境中静止保存8 h或12 h。保存结束后将心脏重新移至Langendorff装置,逐渐复温至36~37℃, K-H液复灌使心脏复跳,持续灌注60 min,并同时监测复灌后血流动力学指标^[13-15]。大鼠心脏离体灌注程序见图1。



图1 大鼠心脏离体保存和灌注实验程序示意图

1.4 检测指标与检测方法

1.4.1 血流动力学指标 包括 HR、LVSP、LVEDP、 $\pm dp/dt_{max}$ 、HR 和左室压力差（左室收缩压—舒张末压）乘积（HR and pressure product, RPP），以及冠脉流出液的流速。分别在离体心脏灌停前以及保存 8 h 和 12 h 复灌开始后的 5 min、15 min、30 min、45 min、60 min 时记录各项指标并收集冠脉流出液。计算相应指标的恢复率 =（复灌后数值 / 复灌前数值） $\times 100\%$ 。

1.4.2 心肌组织病理学变化 实验结束后，收集各组心脏样本，包埋固定行 HE 染色，光镜下观察心脏组织病理结构的改变。

1.4.3 心脏超微结构变化 实验结束后，将左室组织放入电镜固定液中常温保存 2 h 后，再放入 4℃ 冰箱保存 24 h。之后进行包埋固定切片，通过电子显微镜观察心肌纤维和线粒体的结构变化。

1.4.4 蛋白印迹法检测心肌组织线粒体 DRP1 和 MFN2 取各组大鼠心室肌组织，加入细胞裂解液和蛋白酶抑制剂进行超声研磨破碎，12 000 转，4℃ 离心 10 min；收集总蛋白，二喹啉甲酸法蛋白定量后向每组样品蛋白中加入细胞裂解液配平，按 4:1 比例加入 5 倍上样缓冲液后，100℃ 水浴 10 min。取各组样品 25 μ g，制备 8% 凝胶，将蛋白加至各凝胶孔，恒压 400 V，30 min；然后使用湿转方式进行转膜 30 min。配 5% 脱脂奶粉封闭液封闭 2 h，然后配 5% 牛血清蛋白 + 洗涤缓冲液（tris buffered saline tween, TBST）稀释一抗，DRP1 和 MFN2 浓度为 1:5 000，内参选 GAPDH，浓度为 1:4 000。4℃ 孵育过夜；使用 TBST 洗涤 3 次，每次 10 min，羊抗兔 IgG 二抗（1:10 000）室温孵育 1 h，TBST 洗涤 3 次，每次 10 min。通过 Tannon 成像系统检测蛋白质条带，使用 Image J 软件进行定量分析。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计软件对计量资料采用均数 $\pm$ 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较使用 *t* 检验，*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流动力学方面的变化 复灌时，与 Sham 组比较，HTK-8 和 HTK-12 两组的各种心功能指标都发生了显著变化，详见图 2。HTK-8 组心脏 RPP（图 2A）的恢复率优于 HTK-12 组。HTK-12 组的 LVEDP 明显高于 HTK-8 组（图 2B）。同样，HTK-8 组左室内压 $\pm dp/dt_{max}$ 速率的恢复率高于 HTK-12 组（图 2C 和 2D）。HTK-8 组和 HTK-12 组之间 HR 的指标恢复率在复灌 30 min 和 60 min 有统计学差异，LVSP 的指标恢复率在复灌 30 min 有统计学差异，见表 1。

2.2 冠脉流出液变化 收集复灌开始后 5 min、15 min、30 min、45 min 和 60 min 时的冠脉流出液，并记录恢复率后，与 HTK-8 组相比，冠脉流出液恢复率在复灌 15 min 无显著性差异，其余时间段均具有显著性差异，见表 1。

2.3 心肌组织病理学改变 光镜观察结果显示，将离体心脏使用 HTK 液分别保存 8 h 或者 12 h，并经过 1 h 的复灌以后，与 Sham 组相比，HTK-8 组和 HTK-12 组均出现心肌细胞结构的改变，但与 HTK-12 组相比，HTK-8 组心肌细胞结构紊乱的变化较为轻微，心肌纤维排列不规整、间质水肿、细胞肿胀的程度均明显轻于 HTK-12 组。见图 3。

2.4 心肌线粒体结构变化 Sham 组的心肌线粒体结构正常，心肌纤维清晰排列有序。与 Sham 组相比，HTK-8 组和 HTK-12 组的线粒体呈现肿胀，线粒体嵴紊乱，并且随着保存时间的延长，线粒体结构改变会愈加明显，水肿程度加剧，线粒体内出现许多空白区，线粒体嵴变得松散紊乱，这些变化在 HTK-12 组表现得尤为突出，见图 4。

2.5 线粒体分裂 / 融合相关蛋白表达 利用蛋白印迹方法检测了与线粒体功能相关的两个蛋白质，分别是 DRP1 和 MFN2，前者主要调控线粒体分裂，后者主要调控线粒体融合。随着心脏保存时间的延长，以及复灌时的缺血再灌注打击，DRP1

表 1 大鼠离体心脏不同低温保存时间两组再灌注后心率和左室收缩压及冠脉流出液恢复率比较（*n* = 8， $\bar{x} \pm s$ ）

复灌后 (min)	HR 恢复 (%)			LVSP 恢复 (%)			冠脉流出液恢复 (%)		
	HTK-8	HTK-12	<i>P</i> 值	HTK-8	HTK-12	<i>P</i> 值	HTK-8	HTK-12	<i>P</i> 值
5	86.0 $\pm$ 21.4	62.2 $\pm$ 26.3	0.73	60.7 $\pm$ 26.5	66.3 $\pm$ 22.9	0.56	82.5 $\pm$ 10.0	60.7 $\pm$ 10.1	0.02
15	81.5 $\pm$ 11.4	89.0 $\pm$ 18.4	0.38	78.0 $\pm$ 20.7	59.5 $\pm$ 22.6	0.12	64.2 $\pm$ 5.3	55.0 $\pm$ 4.7	0.06
30	82.0 $\pm$ 10.8	72.5 $\pm$ 34.4	0.05	80.3 $\pm$ 21.3	59.3 $\pm$ 22.5	0.03	56.5 $\pm$ 5.4	49.5 $\pm$ 5.0	0.04
45	79.2 $\pm$ 12.9	77.2 $\pm$ 30.8	0.06	78.2 $\pm$ 22.5	61.0 $\pm$ 27.6	0.15	50.8 $\pm$ 7.5	42.5 $\pm$ 7.6	0.03
60	68.8 $\pm$ 20.6	77.2 $\pm$ 25.2	0.04	73.3 $\pm$ 23.7	56.2 $\pm$ 26.1	0.13	46.2 $\pm$ 9.5	38.2 $\pm$ 10.5	0.01

注：HR：心率；LVSP：左室收缩压；HTK：心肌保护液；各项恢复率为与复灌前的基础值相比；*P* 值为与 HTK-8 比较

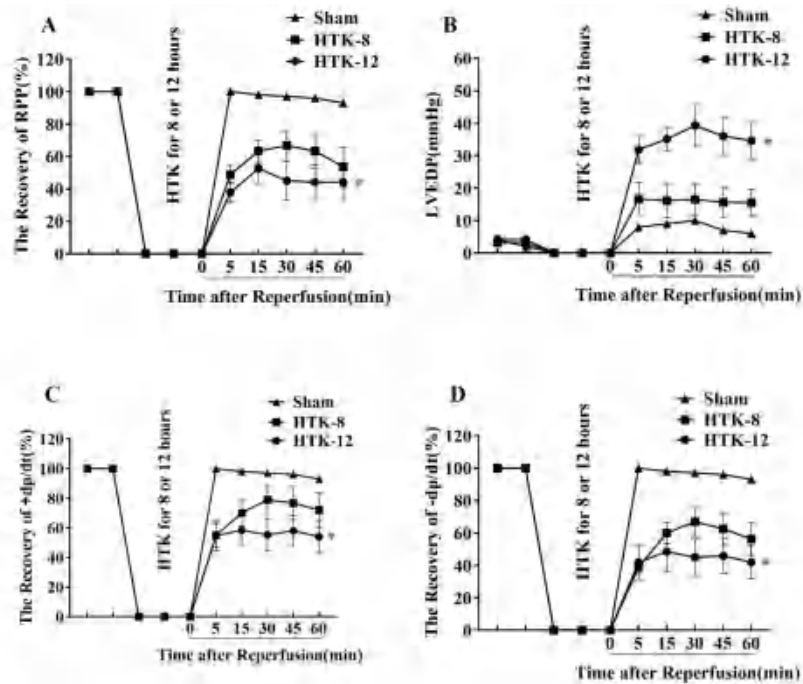


图2 大鼠三组不同时间低温心功能指标的变化情况 (n=8)

注：三组指标均以恢复率表示，A：RPP：心率和左室压力差乘积；B：LVEDP：左室舒张末压；C和D： $\pm dp/dt$ ：左室内压上升/下降速率；Time after reperfusion：再灌注时间；HTK for 8 or 12 hours：HTK液离体心脏保存8或12 h；*与HTK-8组相比 $P < 0.05$

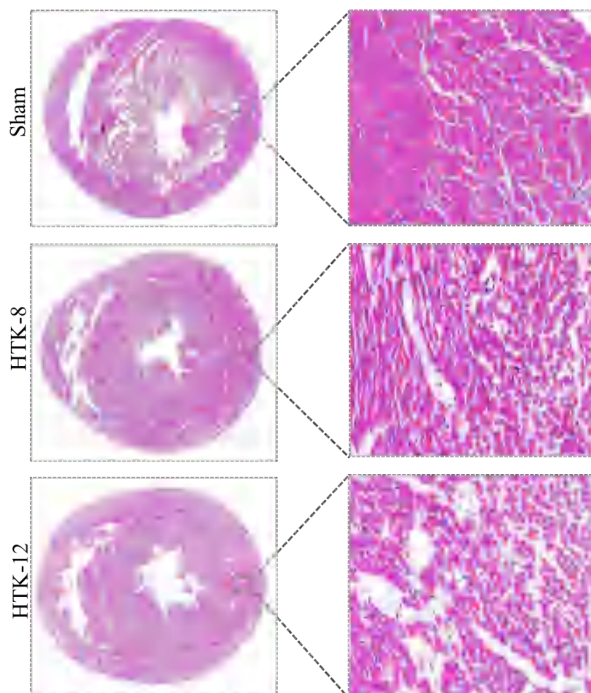


图3 大鼠三组不同时间低温保存左心室组织染色的光镜图像 (40倍)

注：左图为心脏横断面的原始图片，右图为左室壁类似区域的放大图像；HTK液分别保存8 h或者12 h，并经过1 h的复灌以后，与Sham组相比HTK-8组和HTK-12组均出现心肌细胞结构的改变，HTK-8轻于HTK-12

增加而MFN2却减少，说明线粒体的正常分裂与融合功能受损，进而导致心肌细胞的功能障碍。三组心肌组织的DRP1和MFN2变化情况见图5，其中需要说明的是，与Sham组相比，HTK-8组中MFN2已表现下降趋势，但未出现有统计学意义的差异，也许与检测样本数量偏少有关。

3 讨论

由于离体心脏有着极为严苛的保存条件，在心脏移植的过程中很难保证供体心脏在有效的时间内被移植到患者体内。大多数离体心脏的保存时间不超过6 h，被迫成为边缘供心，不得不弃用，这也严重制约了心脏移植手术的发展^[6-8]。离体心脏缺血期间，心肌细胞内所产生的各种代谢物在缺血组织中显著积累，同时心肌细胞内的线粒体ATP不断被消耗，只能通过糖酵解途径产生ATP，导致线粒体pH降低，影响细胞代谢，心肌细胞结构完整性出现破坏，甚至出现不可逆损伤，导致供心功能受损，极大降低患者移植后生存率^[9]。因此本研究详细描述使用HTK液对大鼠心脏进行Langendorff离体灌流，分别对离体心脏进行8 h和12 h的保存，观察心脏功能和结构所产生的变化。

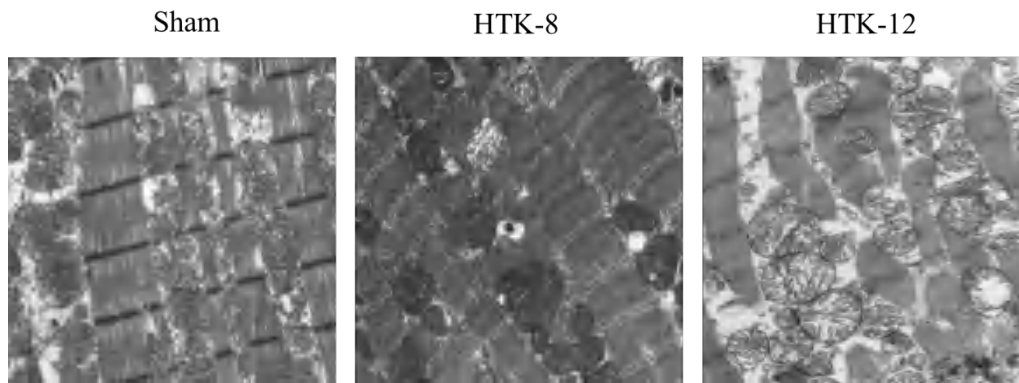


图4 大鼠三组不同时间低温保存左心室组织线粒体结构的变化情况(7000倍)

注:透射电镜评估心肌细胞线粒体结构的改变;与Sham组相比,HTK-8组和HTK-12组的线粒体呈现肿胀,线粒体嵴紊乱松散,随着保存时间的延长,线粒体结构改变会愈加明显,尤其是HTK-12更为明显

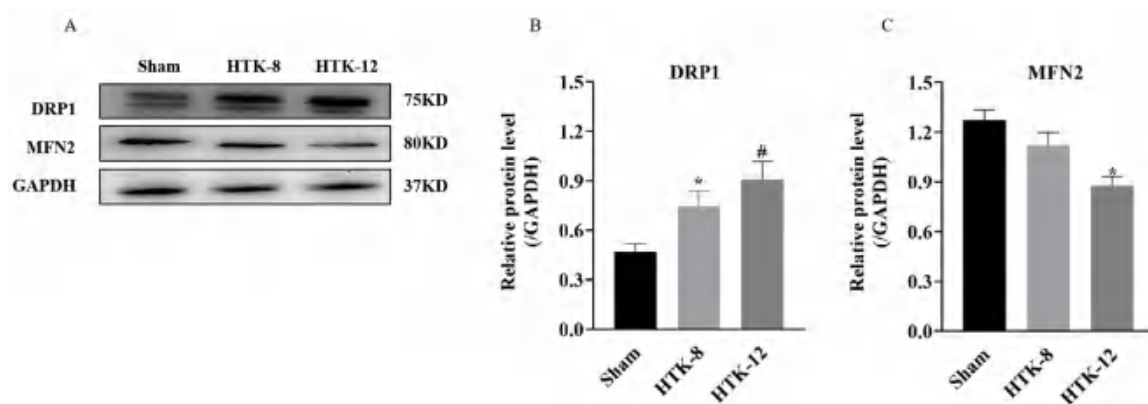


图5 大鼠三组不同时间低温保存左心室组织线粒体相关蛋白含量的表达

注:A:各组相关蛋白的灰度;B:DRP1:动力相关蛋白1;C:MFN2:线粒体融合蛋白2;Relative protein level:相对蛋白水平;GAPDH:磷酸甘油醛脱氢酶;*:与Sham组相比 $P<0.05$;#:与HTK-8相比 $P<0.05$

心脏血流动力学作为检测离体心脏的功能学指标,可反映心脏的功能状态变化。通过对离体心脏的血流动力学数据进行分析,HTK-12组的RPP、LVEDP、dp/dtmax速率和左室最大冠脉流出量恢复率低于HTK-8组,说明在这几个方面HTK液的保护效果在离体保存时间达到12h时明显下降。在HR和LVSP的恢复率中,HTK-12组与HTK-8组相比总体无显著性差异,但是能看出随着离体保存时间的延长,HR和LVSP呈现出下降趋势,可能是因为参与统计的数据量较少,后续实验中可加大统计样本量。对离体保存后的心脏组织进行病理HE染色,与HTK-8组相比,HTK-12组心肌细胞排列紊乱,细胞间质水肿明显。通过透射电镜观察心肌组织线粒体,也正如预期一样,HTK-12组线粒体肿胀肥大,结构松散,心肌细胞排列紊乱混杂,线粒体结构受到影响。在分子生物学方面,对线粒体相关蛋白的表达进行检测分析,结果发现HTK-12组中DRP1增加

和MFN2减少更为显著,表明线粒体分裂与融合功能受损,导致线粒体融合/分裂蛋白失衡,进而产生心肌细胞的线粒体功能障碍^[3,9-11]。

综上所述,本研究通过使用HTK液对大鼠心脏进行不同时间的离体保存,记录血流动力学指标并进行分析,对心脏组织进行病理染色分析,并使用透射电镜观察心肌细胞线粒体结构,对线粒体相关蛋白进行探究,可能在延长离体心脏保存时限中提供线粒体相关方面的思路和机制表达,但是并未对具体的作用机制进行深入探讨,后续可进一步进行更深入的实验来挖掘。

参考文献:

- [1] Quader M, Cholyway R, Wickramaratne N, *et al.* Refining murine heterotopic heart transplantation: a model to study ischemia and reperfusion injury in donation after circulatory death hearts[J]. *Animal Model Exp Med*, 2021, 4 (3): 283-296. DOI: 10.1002/ame2.12176.

(下转 161 页)

• 基础研究 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.02.13

中性粒细胞诱捕网在小鼠胸主动脉瘤和夹层形成中的作用及机制研究

张 彬, 朱翰朝, 孙 赫, 江丽青, 宋 凡, 蒋鹏程, 金振晓, 段维勋, 俞世强

[摘要]: 目的 探讨中性粒细胞诱捕网 (NETs) 在小鼠胸主动脉瘤和夹层 (TAAD) 形成中的作用及机制。方法 饮水加入 β -氨基丙腈 (BAPN) [1 g/(kg·day)] 构建小鼠 TAAD 模型, 采用腹腔注射脱氧核糖核酸酶 I (DNase I) [20 mg/(kg·day)] 清除 NETs。80 只 3 周龄雄性 C57BL/6 小鼠随机分为对照组 (Con+V)、对照 +DNase I 组 (Con+DNase I)、BAPN+V 组和 BAPN+DNase I 组。4 周后记录各组小鼠 TAAD 发生率和破裂率, 主动脉弓超声测量胸主动脉最大内径, 苏木精-伊红染色观察主动脉壁结构改变, 纤维组织染色观察主动脉壁弹力纤维断裂, 试剂盒检测血清瓜氨酸组蛋白 H3 (citH3)、循环核酸 (cfDNA) 和核小体水平, 免疫荧光染色检测 citH3、髓过氧化物酶和 α -平滑肌肌动蛋白荧光表达, 末端标记法观察细胞凋亡, 实时定量聚合酶链式反应检测白介素-1 β 、白介素-6 和肿瘤坏死因子 α mRNA 表达, 蛋白印迹法检测 citH3、肽酰基精氨酸脱亚氨酶 4、基质金属蛋白酶 2、基质金属蛋白酶 9、沉默信息调节因子 1 (SIRT1)、乙酰化叉头转录因子 1 和乙酰化肿瘤抗原 p53 表达。结果 Con+V 组及 Con+DNase I 组 TAAD 发生率与破裂率均为 0, BAPN+V 组 TAAD 发生率和破裂率为 90.0% 和 55.0%, BAPN+DNase I 组 TAAD 发生率和破裂率为 50.0% 和 30.0%。与 Con+V 组比较, BAPN+V 组小鼠主动脉内径增大, 血管壁扩张伴弹力纤维断裂明显; 血清 citH3、cfDNA 和核小体水平上升, 主动脉 NETs 生成增多; 主动脉炎症和平滑肌细胞凋亡增加, SIRT1 信号通路表达下调 ($P<0.01$)。与 BAPN+V 组比较, BAPN+DNase I 组小鼠主动脉内径减小, 血管壁损伤及弹力纤维断裂减轻; 血清 citH3、cfDNA 和核小体水平下降, 主动脉 NETs 生成减少; 主动脉炎症和平滑肌细胞凋亡减弱, SIRT1 信号通路表达上调 ($P<0.01$)。结论 小鼠 TAAD 的发生与 NETs 抑制 SIRT1 信号通路进而上调胸主动脉炎症和促进平滑肌细胞凋亡有关, 而 NETs 抑制剂 DNase I 能减少 TAAD 的形成, 具有显著的血管保护效应。

[关键词]: 中性粒细胞诱捕网; 胸主动脉瘤; 夹层动脉瘤; 炎症; 凋亡; 沉默信息调节因子 1; 小鼠

The role and mechanism of neutrophil extracellular traps in the formation of thoracic aortic aneurysm and dissection in mice

Zhang Bin, Zhu Hanzhao, Sun He, Jiang Liqing, Song Fan, Jiang Pengcheng, Jin Zhenxiao, Duan Weixun, Yu Shiqiang
Department of Cardiovascular Surgery, the First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China

Corresponding author: Yu Shiqiang, Email: yushiq@fmmu.edu.cn

[Abstract]: Objective To investigate the role and mechanism of neutrophil extracellular traps (NETs) in the formation of thoracic aortic aneurysm and dissection (TAAD) in mice. **Methods** A mouse TAAD model was induced by β -aminopropionitrile (BAPN) administration (orally, diluted in drinking water, 1 g/kg/day), and DNase I (20 mg/kg/day) was intraperitoneal injected to remove the generated NETs in vivo. Eighty 3-week-old male C57BL/6 mice were randomly divided into Con+V group, Con+DNase I group, BAPN+V group and BAPN+DNase I group. After 4 weeks, the incidence and rupture rate of TAAD were recorded. The maximum internal diameter of thoracic aorta was measured by the aortic ultrasonography. H&E and EVG staining were used to describe the aortic histological changes and elastin degradation. Serum levels of citH3, cfDNA and nucleosome were detected by special kits. citH3, MPO and α -SMA fluorescence intensity were detected by immunofluorescence staining.

基金项目: 国家自然科学基金专项项目 (82241204), 国家自然科学基金面上项目 (82270420), 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82300388), 西京创新研究院-联合基金“临床医学+药学”科研项目 (LHJJ2023-YX15)

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学第一附属医院心血管外科 (张彬、朱翰朝、孙赫、江丽青、金振晓、段维勋、俞世强), 空军军医大学药学院中药与天然药物学教研室 (宋凡); 441000 襄阳, 中国人民解放军 95195 部队 (蒋鹏程)

通信作者: 俞世强, Email: yushiq@fmmu.edu.cn

Apoptosis was observed by TUNEL staining. The mRNA expressions of IL-1 β , IL-6 and TNF- α were detected by qRT-PCR. The protein expressions of citH3, PAD4, MMP2, MMP9, SIRT1, Ac-foxo1 and Ac-p53 were detected by Western Blot. **Results** The incidence and rupture rate of TAAD in Con+V group and Con+DNase I group were 0, the incidence and rupture rate of TAAD in BAPN+V group were 90.0% and 55.0%, and the incidence and rupture rate of TAAD in BAPN+DNase I group were 50.0% and 30.0%. Compared with Con+V group, the maximum internal diameter of thoracic aorta in BAPN+V group was increased, the vascular wall became dilated, and the elastic fibers broken obviously. Besides, the serum levels of citH3, cfDNA and nucleosome were increased, and the formation of NETs in aorta in BAPN+V group was increased. Additionally, the inflammation of aorta tissue and apoptosis of smooth muscle cell were significantly enhanced, while the expression of SIRT1 signaling pathway was significantly down-regulated in BAPN+V group ($P<0.01$). Compared with BAPN+V group, the maximum internal diameter of thoracic aorta in BAPN+DNase I group was decreased, the damage of vascular wall and the breakage of elastic fibers were relieved. Besides, the serum levels of citH3, cfDNA and nucleosome were decreased, and the formation of NETs in aorta in BAPN+DNase I group was decreased. Additionally, the inflammation of aorta tissue and apoptosis of smooth muscle cell were significantly reduced, while the expression of SIRT1 signaling pathway was significantly up-regulated in BAPN+DNase I group ($P<0.01$). **Conclusion** The occurrence of TAAD in mice is associated with the inhibition of SIRT1 signaling pathway by NETs, which subsequently upregulates inflammation in the thoracic aorta and promotes apoptosis of smooth muscle cell. Notably, the NETs scavenger DNase I can reduce the formation of TAAD and has a significant vascular protective effect.

[Key words]: Neutrophil extracellular traps; Thoracic aortic aneurysm; Dissecting aneurysm; Inflammation; Apoptosis; SIRT1; Mice

胸主动脉瘤和夹层 (thoracic aortic aneurysm and dissection, TAAD) 是一种以胸主动脉壁扩张和内膜破裂导致主动脉壁中层分离为主要病理特征的血管重症疾病, 随着人口老龄化和高血压人群的比重增加, 其发病率逐年攀升^[1-2]。此外, 胸主动脉夹层病情发展迅速且致残致死率高, 已经成为显著影响人类健康的重大医疗和社会问题。然而, 目前临床上用于预防主动脉变性或延缓疾病进展的药物很少^[3]。因此, 针对 TAAD 病因和发病机制的进一步探究, 以制定有效的治疗策略, 进而预防或减缓 TAAD 的病程进展成为当前主动脉疾病研究领域的一个热点。

主动脉瘤和夹层 (aortic aneurysm and dissection, AAD) 形成的病理生理机制复杂且多样, 其中, 中性粒细胞所致的慢性无菌炎症在 AAD 的进展中起着重要作用^[4-5]。中性粒细胞除可吞噬和脱颗粒外, 还能通过释放中性粒细胞诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) 清除体内病原体, 在先天免疫中发挥关键作用, 但是持续的 NETs 形成又可因其促炎特性造成组织损伤^[6]。NETs 是细胞外的一种网状结构, 以 DNA 为骨架, 富含多种颗粒蛋白及组蛋白^[7]。值得注意的是, 心肌梗死、动脉粥样硬化、慢性阻塞性肺疾病及许多无菌性疾病都与 NETs 的生成有关^[8-9]。并且最近的研究表明, NETs 与腹主动脉瘤的形成和生长密切相关^[10], 然而 NETs 在 TAAD 中的作用尚不清楚。因此, 本课题组采用经典的饮水加入 β -氨基丙腈

(β -aminopropionitrile, BAPN) 饮水法建立 TAAD 小鼠模型, 旨在探究 NETs 对 TAAD 形成的影响及潜在作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及主要试剂 本研究已获得空军军医大学第一附属医院医学伦理委员会批准 (IA-CUC-20241409)。3 周龄雄性 C57BL/6 小鼠, 购自空军军医大学实验动物中心, 使用许可证号: SYXK (军) 2012-0022。试剂: BAPN (Sigma, 美国)、脱氧核糖核酸酶 I (Deoxyribonuclease I, DNase I) (Merck, 美国)、瓜氨酸组蛋白 H3 (Citrulline histone H3, citH3) 和核小体酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immuno sorbent assay, Elisa) 检测试剂盒 (上海酶澳生物科技, 中国)、细胞游离 DNA (cell-free DAN, cfDNA) Elisa 检测试剂盒 (上海臻科生物科技, 中国)、末端标记法 (terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated Nick end labeling, TUNEL) 凋亡检测试剂盒 (Roche, 瑞士)、抗 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、髓过氧化物酶 (Myeloperoxidase, MPO)、基质金属蛋白酶 2 (Matrix metalloproteinase 2, MMP2)、MMP9、沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1)、叉头转录因子 1 (forkhead transcription factor 1, foxo1)、细胞肿瘤抗原 (p53) 和磷酸甘油醛脱氢酶 (reduced glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体

(Proteintech, 美国)、抗 citH3、肽基精氨酸脱亚胺酶 4 (peptidyl arginine deiminase 4, PAD4) 抗体 (Abcam, 美国)。抗 Ac-p53 抗体 (CST, 美国)、抗 Ac-foxo1 抗体 (ThermoFisher, 美国)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组及模型建立 采用随机抽样法将小鼠分为以下 4 组: 对照组 (Con+V)、对照 +DNase I 组 (Con+DNase I)、BAPN+V 组和 BAPN+DNase I 组, 每组 20 只。Con+V 组: 正常饮水联合生理盐水 (对照溶剂: V) 腹腔注射 4 周。Con+DNase I 组: 正常饮水联合 DNase I [20 mg/(kg·day)] 腹腔注射 4 周。BAPN+V 组: BAPN[1 g/(kg·day)] 饮水联合生理盐水腹腔注射 4 周。BAPN+DNase I 组: BAPN[1 g/(kg·day)] 饮水联合 DNase I [20 mg/(kg·day)] 腹腔注射 4 周。使用小动物超声仪, 分别在饮水第 2、3、4 周检测 TAAD 是否形成。实验过程中所有死亡小鼠立即解剖并保留组织标本。

1.2.2 主动脉超声检测 使用 Vevo2100 小动物超声仪进行小鼠胸主动脉超声检测。小鼠经异氟烷麻醉后仰卧位固定于操作平台上, 选用 MS400 探头, 选择主动脉弓直径检测模式, 将探头放置于小鼠胸骨上段, 微调探头直至获得清晰的升主动脉、主动脉弓及部分降主动脉图像, 以同时看见无名动脉、左侧颈总动脉及左侧锁骨下动脉为标志记录图像, 使用 VevoLab 3.1.0 软件测量胸主动脉最大内径。

1.2.3 脉搏波速度 (pulse wave velocity, PWV) 检测 以左侧颈总动脉作为测量靶点计算 PWV。B 超模式下进行, 近端测量点为主动脉弓向左侧颈总动脉远端 1 mm 处, 远端测量点为左侧颈总动脉分叉近端 1.5 mm 处。利用脉冲多普勒超声记录在近端和远端两测量点心电图以计算近、远端测量点时间差, PWV 测量公式为近、远端测量点距离/时间差。

1.2.4 主动脉组织病理学染色

1.2.4.1 苏木精和伊红 (hematoxylin and eosin, HE) 染色 胸主动脉组织固定于 4% 多聚甲醛中, 制备成 5 μm 厚的组织切片。经脱蜡和水化处理后,

使用 HE 染液染片, 经无水乙醇脱水透明处理后封片, 显微镜下观察主动脉壁结构改变并拍照。

1.2.4.2 纤维组织染色 胸主动脉组织固定于 4% 多聚甲醛中, 制备成 5 μm 厚的组织切片。经脱蜡和水化处理后, 使用 Verhoeff 和 Van Gieson 染液染片, 经无水乙醇脱水透明处理后封片, 显微镜下观察主动脉壁弹力纤维断裂情况并拍照。使用弹力蛋白评分法评估弹性纤维损伤程度: 1 级为弹性纤维完整无破坏; 2 级为弹性纤维可见轻微破坏; 3 级为弹性纤维有明显断裂点; 4 级为弹性纤维严重损害并伴有可视的断裂点。

1.2.5 血清 NETs 标志物测定 采集血液标本, 3 000 rpm 离心 10 min 后留取上清。按照 ELISA 试剂盒说明书, 采用 ELX808 型酶标仪测定血清中 NETs 标志物 citH3、cfDNA 和核小体的水平。

1.2.6 免疫荧光染色 主动脉标本经 4% 多聚甲醛固定后制成 5 μm 厚的石蜡组织切片。切片经过脱蜡和抗原提取后, 用 5% 牛血清白蛋白封闭 1 h, 用指定的一抗在 4℃ 下孵育过夜。随后切片与相应的偶联二抗室温孵育 1 h, 4',6'-二脒基-2-苯基吲哚 (4',6'-diamidino-2-phenylindole, DAPI) 染色细胞核 10 min。NETs 用抗 citH3 和 MPO 抗体共染进行标记。平滑肌细胞收缩表型用抗 α-SMA 抗体进行标记。

1.2.7 末端标记法 (TdT-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL) 染色 主动脉标本经 4% 多聚甲醛固定后制成 5 μm 厚的石蜡组织切片。将石蜡切片用 0.1% 的 TritonX-100 室温孵育 20 min。避光滴加 TUNEL 染液, 37℃ 孵育 2 h。随后用 DAPI 染液染色细胞核 10 min。激光共聚焦显微镜观察并拍照, 绿色荧光指示凋亡阳性细胞。

1.2.8 实时定量聚合酶链式反应 (real-time quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测 通过 Trizol 试剂提取心脏组织中的总 RNA, 并使用 PrimeScript RT 试剂盒将其逆转录成 cDNA。采用 Taqman 基因表达法, 使用 Applied Biosystems Prism 7000 序列检测系统进行 qRT-PCR。引物由上海吉凯基因医学科技股份有限公司

表 1 相关基因引物序列

基因	正向 (5' ~3')	反向 (5' ~3')
IL-1β	TGGGCTCAAAGGAAAGAAT	CAGGCTTGCTCTGCTTGT
IL-6	GATGGATGCTACCAACTGGA	CCAGGTAGCTATGGTACTCCAGAA
TNF-α	TCAGCCTCTTCTCATTCCTG	CAGGCTTGCTACTCGAATTT
GAPDH	AGAACATCATCCCTGCATCC	AGTTGCTGTTGAAGTCGC

注: IL: 白介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子 α; GAPDH: 磷酸甘油醛脱氢酶

司构建。以 GAPDH 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算样品中目的基因 mRNA 的相对表达量。

1.2.9 蛋白印迹法蛋白表达检测 将制备好的主动脉组织蛋白样品经过十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳后转移到聚二氟乙烯膜上。用 5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h 后, 用指定的一抗 4℃ 过夜孵育条带, 然后用相应的辣根过氧化物酶偶联二抗继续室温孵育条带 2 h。用 ChemiDoc™ XRS+ 成像系统检测蛋白条带, 用 ImageJ 软件定量。

1.3 统计学分析 正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 使用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计分析。两组间比较采用独立样本 *t* 检验。多组间的统计差异通过 Bonferroni 校正的单向方差分析进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TAAD 小鼠血清及胸主动脉组织中 NETs 表达升高 血液循环中 NETs 标志物 cfDNA、citH3 和核小体水平检测结果显示, 与 Con+V 组相比, BAPN+V 组小鼠血清 cfDNA、citH3 和核小体水平显著升高 ($P < 0.01$)。与 BAPN+V 组小鼠相比, BAPN+DNase I 组小鼠血清 cfDNA、citH3 和核小体水平明显降低 ($P < 0.01$)。主动脉组织 NETs 形成检测显示, 与 Con+V 组相比, BAPN+V 组小鼠胸主动脉 citH3 与 MPO 共染明显增多, citH3 与 PAD4 表达显著增强 ($P < 0.01$)。与 BAPN+V 组小鼠相比, BAPN+DNase I 组小鼠 citH3 与 MPO 共染明显减少, citH3 与 PAD4 表达显著减弱 ($P < 0.01$)。见图 1。

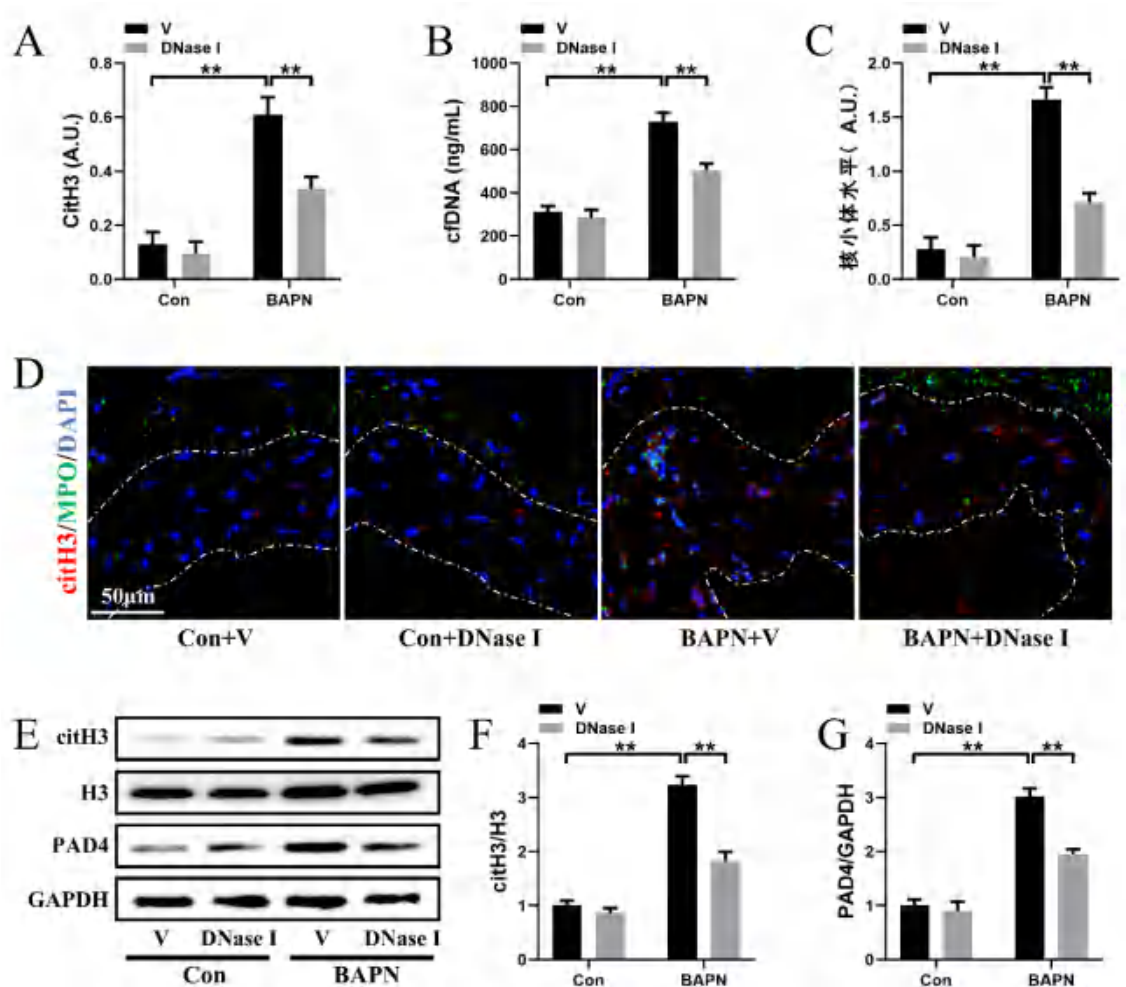


图1 各组小鼠血清及胸主动脉组织中性粒细胞诱捕网表达

注: A: 血清瓜氨酸组蛋白 H3 (citH3) 水平; B: 血清细胞游离 DNA (cfDNA) 水平; C: 血清核小体水平; D: 中性粒细胞诱捕网 (NETs) 免疫荧光染色代表图 (红色标记 citH3, 绿色标记髓过氧化物酶 (MPO), 蓝色标记细胞核, 白色虚线指示血管内外膜, 红色与绿色共染处代表 NETs; 标尺为 50 μ m); E: 免疫印迹法检测条带典型图; F: citH3 半定量分析; G: 肽基精氨酸脱亚胺酶 4 (PAD4) 半定量分析; Con: 对照组; V: 对照溶剂; BAPN: β -氨基丙腈; DNase I: 脱氧核糖核酸酶 I; GAPDH: 磷酸甘油醛脱氢酶; ** 为 $P < 0.01$

2.2 NETs 清除剂 DNase I 减少小鼠 TAAD 发生及主动脉扩张 TAAD 发生率与破裂率统计结果显示, Con+V 组与 Con+DNase I 组小鼠 TAAD 发生率与破裂率均为 0, BAPN+V 组小鼠 TAAD 的发生率为 90.0%, 破裂率为 55.0%, 而 BAPN+DNase I 组小鼠 TAAD 发生率及破裂率均明显下降, 分别为 50.0% 和 30.0%。

小鼠行主动脉弓超声计算胸主动脉最大内径及 PWV 值, 结果显示, 与 Con+V 组相比, BAPN+V 组小鼠胸主动脉最大内径增加 ($P<0.01$), 动脉明显扩张。与 BAPN+V 组小鼠相比, BAPN+DNase I 组小鼠胸主动脉最大内径减小 ($P<0.01$), 动脉扩张得到明显缓解。PWV 值与动脉硬化程度呈正相关, 与 Con+V 组相比, BAPN+V 组小鼠 PWV 值增加 ($P<0.01$), 动脉明显硬化。与 BAPN+V 组相比, BAPN+DNase I 组小鼠 PWV 值减小 ($P<0.01$), 动脉硬化得到明显缓解。见图 2。

2.3 NETs 清除剂 DNase I 抑制 TAAD 小鼠胸主动脉弹力蛋白降解和 MMPs 表达 胸主动脉组织病理染色结果显示, Con+V 组与 Con+DNase I 组小鼠胸主动脉组织形态均为完整规则的闭环状, 中膜弹力层均完整且具有良好组织结构, 弹力蛋白评分为 1 级。BAPN+V 组小鼠胸主动脉组织形

态显著扩张, 中膜弹力层明显断裂且丢失, 弹力蛋白评分明显升高。与 BAPN+V 组小鼠相比, BAPN+DNase I 组小鼠组织形态得到了一定程度保护, 中膜弹力层断裂显著改善, 弹力蛋白评分明显降低。见图 3A-3C。

MMP2 和 MMP9 蛋白表达结果显示, 与 Con+V 组相比, BAPN+V 组小鼠胸主动脉 MMP2 与 MMP9 表达明显增加 ($P<0.01$)。与 BAPN+V 组相比, BAPN+DNase I 组小鼠胸主动脉 MMP2 与 MMP9 表达明显下降 ($P<0.01$)。见图 3D-3F。

2.4 NETs 清除剂 DNase I 抑制 TAAD 小鼠胸主动脉炎症水平 与 Con+V 组相比, BAPN+V 组小鼠胸主动脉炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 表达明显上调 ($P<0.01$)。与 BAPN+V 组相比, BAPN+DNase I 组小鼠胸主动脉炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 表达显著下调 ($P<0.01$)。见图 4。

2.5 NETs 清除剂 DNase I 抑制 TAAD 小鼠胸主动脉平滑肌细胞丢失 TUNEL 及免疫荧光染色结果显示, 与 Con+V 组比较, BAPN+V 组小鼠胸主动脉平滑肌细胞收缩表型标志蛋白 α -SMA 表达显著下降, 细胞凋亡率明显升高 ($P<0.01$)。与 BAPN+V 组比较, BAPN+DNase I 组小鼠胸主动脉平滑肌细胞收缩表型标志蛋白 α -SMA 表达显著

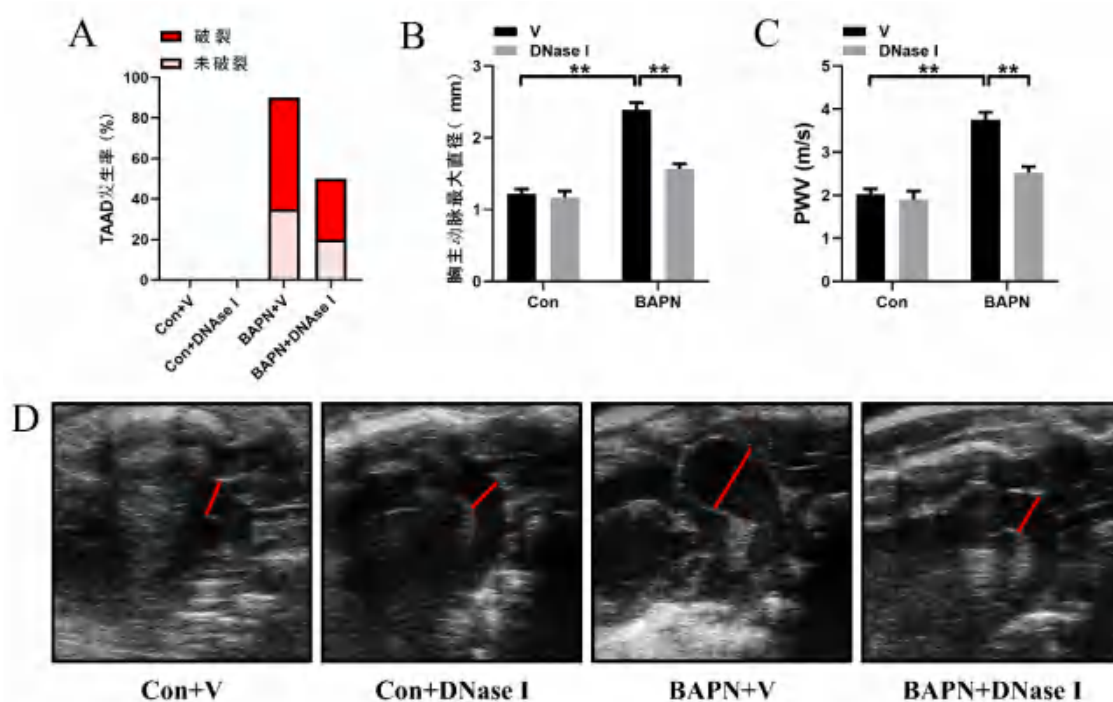


图2 脱氧核糖核酸酶 I 对小鼠胸主动脉瘤 / 夹层发生率及主动脉扩张的影响

注: A: 胸主动脉瘤和夹层 (TAAD) 发生率与破裂率; B: 胸主动脉最大内径; C: 脉搏波速度 (PWV) 测量值; D: 主动脉弓切面超声典型图; Con: 对照组; V: 对照溶剂; BAPN: β -氨基丙腈; DNase I: 脱氧核糖核酸酶 I; ** 为 $P<0.01$

上升,细胞凋亡率明显下降($P<0.01$)。见图5。

2.6 NETs清除剂DNase I抑制TAAD小鼠胸主动脉SIRT1水平下调 SIRT1信号通路相关分子表达结果显示,与Con+V组比较,BAPN+V组小鼠胸主动脉SIRT1蛋白表达显著减低,SIRT1下游调控分子foxo1和p53乙酰化程度显著升高($P<0.01$)。与BAPN+V组相比,BAPN+DNase I组小鼠胸主动脉SIRT1蛋白表达显著增加,SIRT1下游调控分子foxo1和p53乙酰化程度显著下降($P<0.01$)。见图6。

3 讨论

TAAD是多种因素诱发的胸主动脉局灶性扩张,甚至各层之间出现裂隙,可因主动脉瘤破裂或夹层撕裂而导致猝死。由于迄今为止没有发现有效的治疗药物,手术仍然是挽救患者生命的唯一方法^[2-3]。因此,深入探究TAAD发病机制并制定相关治疗策略是改善TAAD患者预后的重要举措。

炎症是参与主动脉瘤和夹层(aortic aneurysm and dissection, AAD)形成的关键机制^[11]。既往研

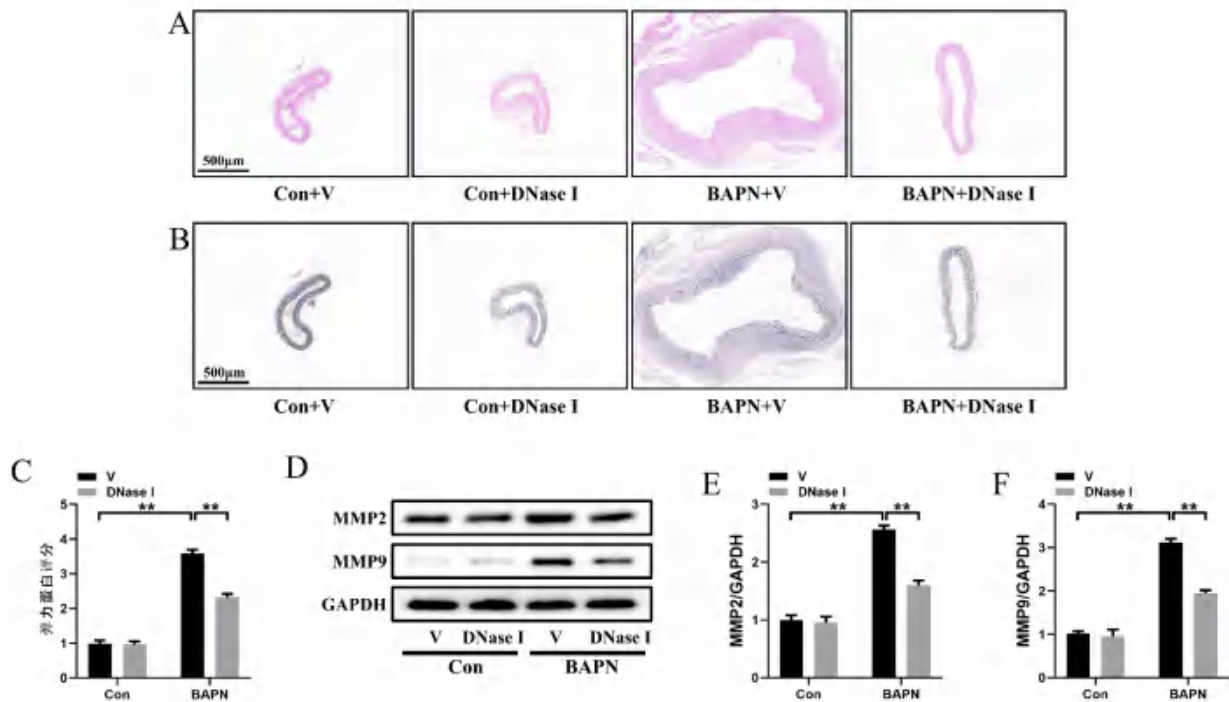


图3 脱氧核糖核酸酶 I 对小鼠胸主动脉弹力蛋白降解和基质金属蛋白酶表达的影响

注: A: 苏木精-伊红染色代表图(标尺为 500 μm); B: EVG (VERHOEFF'S VAN GIESON) 染色代表图(标尺为 500 μm); C: 弹力蛋白评分; D: 免疫印记法检测条带典型图; E: 基质金属蛋白酶 2 (MMP2) 半定量分析; F: MMP9 半定量分析; Con: 对照组; V: 对照溶剂; BAPN: β-氨基丙腈; DNase I: 脱氧核糖核酸酶 I; GAPDH: 磷酸甘油醛脱氢酶; ** 为 $P<0.01$

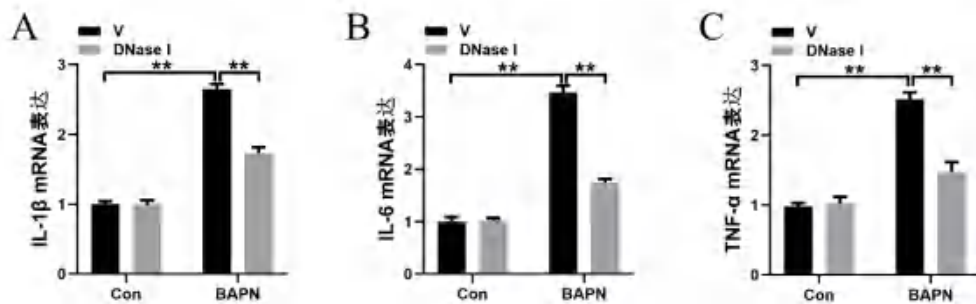


图4 脱氧核糖核酸酶 I 对小鼠胸主动脉炎症水平的影响

注: A: 主动脉白介素 1β (IL-1β) 信使核糖核酸 (mRNA) 表达统计; B: 主动脉 IL-6 mRNA 表达统计; C: 主动脉肿瘤坏死因子 α (TNF-α) mRNA 表达统计; Con: 对照组; V: 对照溶剂; BAPN: β-氨基丙腈; DNase I: 脱氧核糖核酸酶 I; ** 为 $P<0.01$

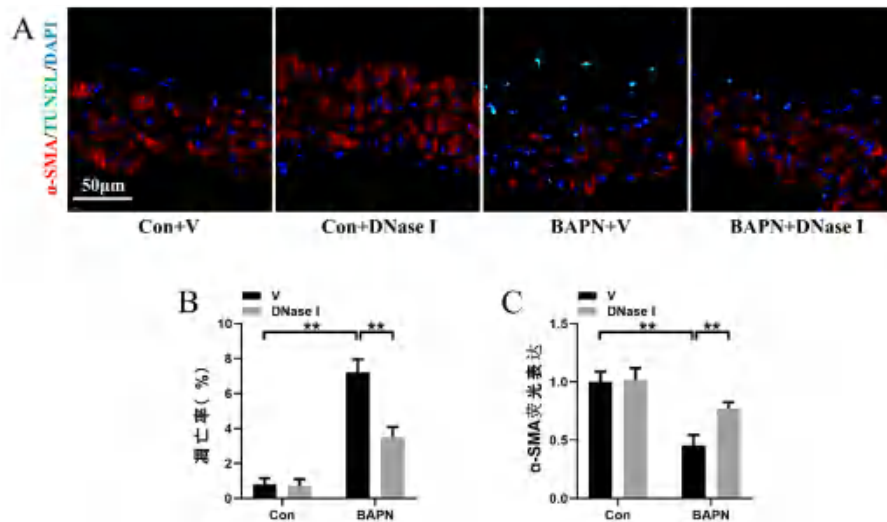


图5 脱氧核糖核酸酶 I 对小鼠胸主动脉平滑肌细胞丢失的影响

注: A: 末端标记法 (TUNEL) 及 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 免疫荧光染色代表图 (红色标记 α -SMA, 绿色标记凋亡细胞核, 蓝色标记所有细胞核; 标尺为 50 μ m); B: 平滑肌细胞凋亡率统计; C: α -SMA 荧光表达半定量分析; DAPI: 4',6-二脒基-2-苯基吲哚; Con: 对照组; V: 对照溶剂; BAPN: β -氨基丙腈; DNase I: 脱氧核糖核酸酶 I; **为 $P < 0.01$

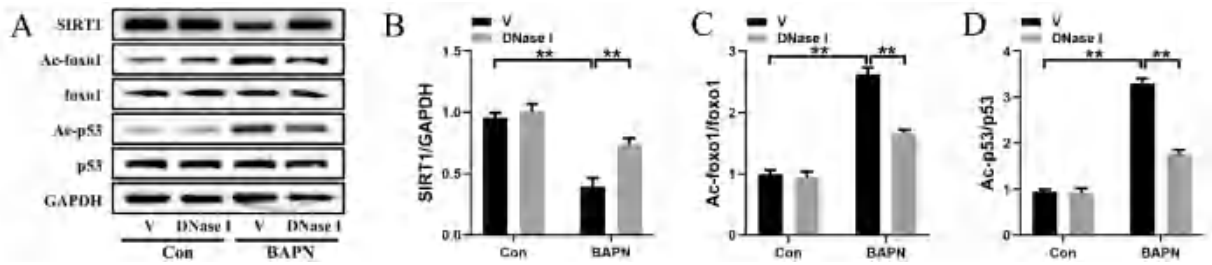


图6 脱氧核糖核酸酶 I 对小鼠胸主动脉沉默信息调节因子 1 信号通路的影响

注: A: 免疫印迹法检测条带典型图; B: 沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 半定量分析; C: 乙酰化-叉头转录因子 1 (Ac-foxo1) /foxo1 半定量分析; D: 乙酰化-细胞肿瘤抗原 (Ac-p53) /p53 半定量分析; Con: 对照组; V: 对照溶剂; BAPN: β -氨基丙腈; DNase I: 脱氧核糖核酸酶 I; GAPDH: 磷酸甘油醛脱氢酶; **为 $P < 0.01$

究在主动脉瘤样本中发现了先天性和适应性免疫细胞浸润, 包括中性粒细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞和淋巴细胞等。其中, 已经有大量证据显示中性粒细胞参与了 AAD 的免疫炎症过程^[12-13]。中性粒细胞以多种方式发挥功能, 而 NETs 在炎症相关疾病中的表现非常突出。NETs 是由 DNA、组蛋白和颗粒蛋白组成的网状结构物质, NETs 的释放是一种新发现的中性粒细胞活化方法, 可被内源性炎症刺激物激活^[14]。近年来, 关于 NETs 在心血管疾病中的研究越来越多^[7-8]。值得注意的是, NETs 成分已被鉴定为预测腹主动脉瘤生长的循环生物标志物^[15]。然而, NETs 在 TAAD 中的作用尚不清楚。本研究发现, 与 Con+V 组相比, BAPN+V 组小鼠血液循环中 NETs 标志物 cfDNA、citH3 和核小体水平显著升高。同时 BAPN+V 组小

鼠胸主动脉组织中 NETs 组成成分 citH3 与 MPO 共表达明显增强, 并且介导组蛋白瓜氨酸化的 PAD4 表达显著上调, 以上结果提示 NETs 同样在 TAAD 形成过程中扮演重要角色。

DNase I 可以将 NETs 的 DNA 骨架水解成短的寡核苷酸, 是目前有效的可用于清除 NETs 的药物。此外有研究发现, 抑制 NETs 的形成可显著减少主动脉瘤的形成^[10, 16]。本研究使用 DNase I 同样观察到, 与 BAPN+V 组小鼠相比, BAPN+DNase I 组小鼠血清和胸主动脉组织中 NETs 水平均明显下降。进一步观察其对 TAAD 形成的影响发现, 与 BAPN+V 组相比, BAPN+DNase I 组小鼠 TAAD 发生率及破裂率均明显降低, 胸主动脉最大内径减小, 动脉扩张及硬化得到明显缓解。胸主动脉组织病理染色结果也显示, 与 BAPN+V 组

小鼠相比, BAPN+DNase I 组小鼠组织形态得到了一定程度保护, 中膜弹力层断裂显著改善。以上结果表明, 清除 NETs 可有效抵抗小鼠 TAAD 的发生发展。

在感染过程中, NETs 可捕获并杀灭微生物。然而, 在无菌炎症期间, NETs 的存在通常与组织损伤和不受控制的炎症有关^[17]。NETs 的释放可导致进一步的炎症细胞募集, 进而分泌各种细胞因子和趋化因子^[18]。细胞因子可激活 MMPs, 导致主动脉壁间质和基底膜蛋白等结构降解, 从而促进主动脉壁中膜变性和病理性重塑^[19]。本研究观察到, 与 BAPN+V 组小鼠相比, BAPN+DNase I 组小鼠主动脉壁细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达明显降低, 同时 BAPN+DNase I 组小鼠胸主动脉 MMP2 与 MMP9 表达明显下降。以上结果表明, 使用 DNase I 清除 NETs 可明显减轻 TAAD 小鼠主动脉炎症并抑制 MMPs 的释放。

进行性平滑肌细胞丢失是 AAD 的另一个重要特征, 可引发主动脉功能障碍和退行性变, 导致 AAD 和最终破裂^[20]。已在人和动物的主动脉瘤组织中检测到凋亡相关标志物, 并且大多数凋亡细胞是动脉中层的平滑肌细胞^[13, 21]。通过对平滑肌细胞标记物 α -SMA 进行免疫荧光染色, 本研究观察到, 与 Con+V 组比较, BAPN+V 组小鼠胸主动脉 α -SMA 表达显著下降, 同时进行 TUNEL 染色发现, 平滑肌细胞凋亡率明显升高; 而 DNase I 可明显逆转上述损伤改变。以上结果表明, 清除 NETs 可显著抑制 TAAD 小鼠胸主动脉平滑肌细胞的丢失。

SIRT1 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性去乙酰酶, 与响应炎症、代谢和氧化应激的保护作用相关^[22]。血管系统中缺乏 SIRT1 会加剧病理性血管重塑^[23]。Chen 等证实^[24], 血管平滑肌 SIRT1 缺失与老年小鼠腹主动脉瘤的恶化相关。Enkhjargal 等报道^[25], 血管平滑肌 SIRT1 对于预防小鼠主动脉夹层至关重要。此外, Qu 等发现^[26], NETs 激活了甲基转移酶样蛋白 3 (METTL3) 介导的肺泡上皮细胞中 SIRT1 mRNA 的甲基化, 导致异常自噬, 进而促进脓毒症相关急性肺损伤的发展。然而, NETs 促进 TAAD 的形成是否与调控 SIRT1 信号有关尚待探究。本研究结果发现, 与 Con+V 组比较, BAPN+V 组小鼠胸主动脉 SIRT1 蛋白表达显著减低, SIRT1 下游调控分子 foxo1 和 p53 乙酰化程度显著升高, 而使用 DNase I 清除 NETs 可明显上调 TAAD 小鼠主动脉组织 SIRT1 信

号通路的表达。以上结果表明, NETs 可能是通过抑制 SIRT1 信号加速小鼠 TAAD 的形成与进展, 但是其具体的分子调控机理仍需进一步阐明。

综上所述, 本研究证实 NETs 通过增强主动脉壁炎症和促进平滑肌细胞凋亡加速 TAAD 的形成与进展, 并且 NETs 在其中的致伤机制可能与抑制 SIRT1 信号通路密切相关。同时 NETs 清除剂 DNase I 对 TAAD 的保护作用也提示, 针对 NETs 清除或生成过程的靶向干预将成为预防和治疗 TAAD 的重要措施之一。

参考文献:

- [1] Rodrigues BJ, Meester J, Luyckx I, *et al.* The genetics and typical traits of thoracic aortic aneurysm and dissection[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2022, 23: 223-253. DOI: 10.1146/annurev-genom-111521-104455.
- [2] Juraszek A, Czerny M, Rylski B. Update in aortic dissection[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2022, 32(7): 456-461. DOI: 10.1016/j.tcm.2021.08.008.
- [3] Milewicz DM, Ramirez F. Therapies for thoracic aortic aneurysms and acute aortic dissections[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(2): 126-136. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310956.
- [4] Yang M, Zhou X, Pearce S, *et al.* Causal role for neutrophil elastase in thoracic aortic dissection in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(10): 1900-1920. DOI: 10.1161/ATVBAHA.123.319281.
- [5] Yuan Z, Lu Y, Wei J, *et al.* Abdominal aortic aneurysm: roles of inflammatory cells[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 609161. DOI: 10.3389/fimmu.2020.609161.
- [6] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 134-147. DOI: 10.1038/nri.2017.105.
- [7] Bonaventura A, Vecchie A, Abbate A, *et al.* Neutrophil extracellular traps and cardiovascular diseases: an update[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 231. DOI: 10.3390/cells9010231.
- [8] Klopff J, Brostjan C, Eilenberg W, *et al.* Neutrophil extracellular traps and their implications in cardiovascular and inflammatory disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 559. DOI: 10.3390/ijms22020559.
- [9] Islam MM, Takeyama N. Role of neutrophil extracellular traps in health and disease pathophysiology: recent insights and advances[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15805. DOI: 10.3390/ijms242115805.
- [10] Ibrahim N, Bleichert S, Klopff J, *et al.* Reducing abdominal aortic aneurysm progression by blocking neutrophil extracellular traps depends on thrombus formation[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2024, 9(3): 342-360. DOI: 10.1016/j.jacbs.2023.11.003.
- [11] Skotsimara G, Antonopoulos A, Oikonomou E, *et al.* Aortic wall inflammation in the pathogenesis, diagnosis and treatment of aortic aneurysms[J]. *Inflammation*, 2022, 45(3): 965-976. DOI: 10.1007/s10753-022-01626-z.
- [12] Li H, Bai S, Ao Q, *et al.* Modulation of immune-inflammatory responses in abdominal aortic aneurysm: emerging molecular targets[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 7213760. DOI:

- 10.1155/2018/7213760.
- [13] Liu B, Granville DJ, Golledge J, *et al.* Pathogenic mechanisms and the potential of drug therapies for aortic aneurysm[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(3): H652-H670. DOI: 10.1152/ajpheart.00621.2019.
- [14] Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(5): 274-288. DOI: 10.1038/s41577-022-00787-0.
- [15] Plana E, Oto J, Medina P, *et al.* Novel contributions of neutrophils in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm, the role of neutrophil extracellular traps: a systematic review[J]. *Thromb Res*, 2020, 194: 200-208. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.07.039.
- [16] Sharma AK. Implications of targeting neutrophil extracellular traps in aortic aneurysms[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2024, 9(3): 361-363. DOI: 10.1016/j.jacbts.2024.01.005.
- [17] Li X, Xiao S, Filipczak N, *et al.* Role and therapeutic targeting strategies of neutrophil extracellular traps in inflammation[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 5265-5287. DOI: 10.2147/IJN.S418259.
- [18] Castanheira F, Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation[J]. *Blood*, 2019, 133(20): 2178-2185. DOI: 10.1182/blood-2018-11-844530.
- [19] Rylski B, Schilling O, Czerny M. Acute aortic dissection: evidence, uncertainties, and future therapies[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(10): 813-821. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac757.
- [20] Chen Y, He Y, Wei X, *et al.* Targeting regulated cell death in aortic aneurysm and dissection therapy[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 176: 106048. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.106048.
- [21] Chakraborty A, Li Y, Zhang C, *et al.* Programmed cell death in aortic aneurysm and dissection: a potential therapeutic target[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 163: 67-80. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2021.09.010.
- [22] Chen C, Zhou M, Ge Y, *et al.* SIRT1 and aging related signaling pathways[J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 187: 111215. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111215.
- [23] Budbazar E, Rodriguez F, Sanchez JM, *et al.* The role of sirtuin-1 in the vasculature: focus on aortic aneurysm[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 1047. DOI: 10.3389/fphys.2020.01047.
- [24] Chen HZ, Wang F, Gao P, *et al.* Age-associated sirtuin 1 reduction in vascular smooth muscle links vascular senescence and inflammation to abdominal aortic aneurysm[J]. *Circ Res*, 2016, 119(10): 1076-1088. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308895.
- [25] Budbazar E, Sulser PDLS, Tsukahara Y, *et al.* Redox dysregulation of vascular smooth muscle sirtuin-1 in thoracic aortic aneurysm in marfan syndrome[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(8): e339-e357. DOI: 10.1161/ATVBAHA.123.319145.
- [26] Qu M, Chen Z, Qiu Z, *et al.* Neutrophil extracellular traps-triggered impaired autophagic flux via METTL3 underlies sepsis-associated acute lung injury[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 375. DOI: 10.1038/s41420-022-01166-3.

(收稿日期: 2024-12-09)

(上接 152 页)

- [2] Niederberger P, Farine E, Raillard M, *et al.* Heart transplantation with donation after circulatory death: what have we learned from preclinical studies?[J]. *Circulation Heart Failure*, 2019, 12 (4): 14. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005517.
- [3] Chang X, Niu S, Shang M, *et al.* ROS-Drp1-mediated mitochondria fission contributes to hippocampal HT22 cell apoptosis induced by silver nanoparticles[J]. *Redox Biol*, 2023, 63: 102739. DOI: 10.1016/j.redox.2023.12739.
- [4] Tonsho M, Michel S, Ahmed Z, *et al.* Heart transplantation: challenges facing the field[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2014, 4 (5): a015636. DOI: 10.1101/cshperspect.a015636.
- [5] Anttila K, Streng T, Pispä J, *et al.* Hypoxia exposure and B-type natriuretic peptide release from Langendorff heart of rats[J]. *Acta Physiol*, 2017, 220 (1): 28-35. DOI: 10.1111/apha.12767.
- [6] Duan L, Hu G, Wang E, *et al.* Del Nido versus HTK cardioplegia for myocardial protection during adult complex valve surgery: a retrospective study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21 (1): 604. DOI: 10.1186/s12872-021-02411-w.
- [7] Scheuer SE, Jansz PC, Macdonald PS, *et al.* Heart transplantation following donation after circulatory death: Expanding the donor pool[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40 (9): 882-889. DOI: 10.1016/j.cardfail.2022.03.353.
- [8] Dong L, Fan Y, Shao X, *et al.* Vitexin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in Langendorff-perfused rat hearts by attenuating inflammatory response and apoptosis[J]. *Food Chem. Toxicol*, 2011, 49 (12), 3211-3216. DOI: 10.1016/j.fct.2011.09.040.
- [9] Yang M, Linn BS, Zhang Y, *et al.* Mitophagy and mitochondrial integrity in cardiac ischemia-reperfusion injury[J]. *Biochim. Biophys Acta Mol, Basis Dis*, 2019, 1865 (9): 2293-2302. DOI: 10.1016/j.bbdis.2019.05.007.
- [10] Tokuyama T, Yanagi S. Role of mitochondrial dynamics in heart diseases[J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(10): 1876. DOI: 10.3390/genes14101876.
- [11] Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, *et al.* Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS[J]. *Nature*, 2014, 515(7527): 431-435. DOI: 10.1038/nature13909.

(收稿日期: 2024-11-07)

• 基础研究 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.02.14

柠康酸对小鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究

封林奇, 陈 城, 山文菊, 蹇玉红, 易 蔚

[摘要]: 目的 探讨柠康酸在脂多糖 (LPS) / 干扰素 γ (IFN- γ) 诱导 RAW264.7 巨噬细胞在炎症中的作用以及在小鼠心肌缺血再灌注损伤 (MI/RI) 中的作用。方法 通过 LPS/IFN- γ 诱导 RAW264.7 巨噬细胞产生炎症反应, 细胞计数试剂 (CCK-8) 评估柠康酸处理后细胞活力, 实时荧光定量聚合酶链反应和蛋白免疫印迹评价 RAW264.7 巨噬细胞的炎症反应; 通过构建 MI/RI 模型, 比较小鼠腹腔注射外源性柠康酸后的心功能变化。通过荧光免疫染色、实时荧光定量聚合酶链反应和蛋白免疫印迹测定 MI/RI 后心脏的炎症反应, 通过 Bax 蛋白表达和原位末端标记法染色测定 MI/RI 后心肌细胞凋亡。结果 柠康酸在给药剂量 1~10 mmol/L 和处理时间 4 h 时可显著减轻 LPS/IFN- γ 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞的炎症, 并且具有剂量依赖性。柠康酸治疗显著减轻了小鼠 MI/RI 后的心脏炎症和心肌细胞凋亡, 显著改善了小鼠 MI/RI 后的心功能。结论 柠康酸通过减轻小鼠 MI/RI 后的心脏炎症和心肌细胞凋亡, 改善了小鼠 MI/RI 后的心脏功能。

[关键词]: 柠康酸; 心肌缺血 - 再灌注损伤; RAW 264.7 巨噬细胞; 心脏功能; 炎症反应; 心肌细胞凋亡

Study on the protective effect of citraconate on myocardial ischemia-reperfusion injury in mice

Feng Linqi, Chen Cheng, Shan Wenju, Jian Yuhong, 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 investigate the role of citraconate in LPS/IFN- γ induced inflammation of RAW264.7 macrophages and its effect on myocardial ischemia-reperfusion injury (MI/RI) in mice. **Methods** The inflammatory response of RAW264.7 macrophages was induced by LPS/IFN- γ , and the cell viability after citraconate treatment was evaluated by cell counting reagent (CCK-8). The inflammatory response of RAW264.7 macrophages was evaluated by real-time fluorescence quantitative PCR and western blot. The MI/RI model was constructed to compare the changes in cardiac function after intraperitoneal injection of exogenous citraconate in mice. The inflammatory response of the heart after MI/RI was determined by fluorescence immunostaining, real-time fluorescence quantitative PCR, and protein immunoblotting. The expression of BAX (Bcl-2 associated X) protein and apoptosis of myocardial cells after MI/RI were measured by TUNEL. **Results** The dosage and treatment time of citraconate for LPS/IFN- γ - induced RAW264.7 macrophages were determined to be 1 mmol/L to 10 mmol/L for 4 hours; citraconate significantly alleviated LPS/IFN- γ induced inflammation in RAW264.7 macrophages and exhibited a dose-dependent effect. Citraconate treatment significantly reduced cardiac inflammation and myocardial cell apoptosis in mice after MI/RI, and significantly improved cardiac function in mice after MI/RI. **Conclusion** Citraconate improves the cardiac function of mice after MI/RI by alleviating cardiac inflammation and myocardial cell apoptosis.

[Key words]: Citraconate; Myocardial ischemia-reperfusion injury; RAW 264.7 macrophages; Cardiac function; Inflammation; Myocardial cell apoptosis

心血管疾病是引起全球死亡主要病因, 心肌缺血是导致心肌损伤的心血管疾病的重要因素^[1], 据统计 2019 年全球由于缺血性心脏病引起的死亡

人数高达 49.2%^[2-3]。介入冠状动脉再灌注策略越来越多地用于治疗缺血性心脏病^[4]。虽然这种治疗方法可以在一定程度上减轻心肌缺血损伤, 但

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 [封林奇 (研究生)、易 蔚], 老年医学科 [陈 城、山文菊 (研究生)、蹇玉红]

通信作者: 易 蔚, Email: yiwei@fmmu.edu.cn

是冠状动脉闭塞后血液供应恢复后,心脏中发生了氧化应激和局部炎症反应,从而进一步使组织损伤加剧,这个病理过程称为心肌缺血-再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MI/RI)^[5],其中的局部炎症反应在MI/RI损伤中发挥重要作用^[6],但目前的研究仍未达到预期疗效,所以需要一种可行的治疗手段减轻MI/RI损伤中的炎症反应。柠康酸近期被发现存在于哺乳动物的组织和血液中^[7],具有显著抗炎的免疫调控功能^[8]。本研究通过构建RAW264.7巨噬细胞的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和 γ 干扰素(interferon, IFN- γ)激活模型(LPS/IFN- γ)及C57小鼠MI/IR模型,探究柠康酸在小鼠MI/IR中的炎症保护作用,为减轻MI/IR提供新的治疗思路和治疗方法。

1 材料与方法

1.1 实验材料 实验动物 C57BL/6 雄性小鼠购买自空军军医大学实验动物中心,并经过其实验动物医学的伦理批准(IACUC-20240011)。本实验选取8周龄野生型 C57BL/6 雄性小鼠。RAW264.7巨噬细胞购自上海富衡生物科技有限公司。主要设备包括:实时定量聚合酶链反应(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)检测系统和多功能酶标仪(美国 Bio-Rad 公司),化学发光凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司),研究所采用的小动物超声影像系统(加拿大 Visual Sonics 公司),荧光切片扫描仪(日本奥林巴斯公司)。主要试剂包括:柠康酸试剂(美国 MedChemExpress 公司),组织和细胞总 RNA 提取试剂盒(北京天根生化有限公司),胎牛血清、高糖细胞培养基(dulbecco's modified eagle medium, DMEM)、胰酶、CCK-8 细胞增殖与细胞毒性检测试剂盒和青链霉素混合液溶液(武汉塞维尔公司)。末端标记法(terminal labeling, TUNEL)细胞凋亡检测试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技有限公司),苯基吡啶(DAPI)染色试剂、荧光淬灭封片剂、放射免疫沉淀测定裂解液、磷酸酶抑制剂和蛋白酶抑制剂(中国碧云天公司),逆转录预混液和 SYBR Green qPCR 预混液(北京启衡星生物有限公司),抗氧化氮合酶2(nitrous oxide synthase 2, NOS2)单克隆抗体、抗核因子红细胞2相关因子2(nuclear factor-erythroid-2-related factor 2, Nrf2)单克隆抗体(武汉三鹰生物技术有限公司),抗 Bax2 单克隆抗体(Santa Cruz 生物公司),抗 CD68 单克隆抗体(美

国 ABCAM 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养与试验方案 RAW264.7 巨噬细胞被接种于含有青链霉素混合液的 DMEM 完全培养基中,在 37℃ 的温度下,以及 95% 空气和 5%CO₂ 的环境中进行培养。根据细胞生长状况,适时进行培养基的更换或细胞的传代操作。在诱导 RAW264.7 巨噬细胞时,使用 LPS/IFN- γ 处理细胞 3 h 后更换培养基。随后,加入柠康酸进行处理,而未经 LPS/IFN- γ 处理的细胞作为空白对照组。

1.2.2 细胞活力测定 将 RAW264.7 巨噬细胞悬液均匀铺展于 96 孔板中,待细胞完全贴附于板底后,对实验组 LPS/IFN- γ 处理 3 h 后施加药物。接着每孔加入 10 μ l 细胞计数试剂盒(CCK-8)试剂,并继续避光孵育 1 h。最终在 450 nm 波长下测定各孔的吸光度值,并按照以下公式计算细胞活力:细胞活力 = [(实验孔吸光度 - 空白孔吸光度) / (对照孔吸光度 - 空白孔吸光度)] $\times$ 100%。

1.2.3 细胞和组织总 RNA 提取及实时荧光 qPCR 使用 RNA 提取试剂盒按照使用说明提取细胞和心脏组织的总 RNA,并使用逆转录预混液逆转录为 cDNA。使用 SYBR Green PCR 预混液和前后引物混合后在 CFX Connect 实时 qPCR 检测系统上进行实时荧光 qPCR。细胞中的实时荧光 qPCR 使用 β -actin mRNA 表达水平用于标准化,心脏组织中的实时荧光 qPCR 使用磷酸甘油醛脱氢酶 mRNA 表达水平用于标准化。

1.2.4 细胞和组织总蛋白提取及蛋白免疫印迹 提取细胞和组织中的总蛋白采用含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的放射免疫沉淀测定裂解液对组织和细胞进行裂解。在进行 SDS-PAGE(十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺)凝胶电泳时加入等量的蛋白质样本,在电泳完成后,将 SDS-PAGE 凝胶的蛋白质转移聚偏二氟乙烯膜上。再使用含有 2% 牛血清白蛋白的洗涤缓冲液对膜进行 1 h 的封闭处理,然后将膜与一抗进行过夜孵育。之后,将聚偏二氟乙烯膜与二抗共同孵育 2 h。最后,使用化学发光底物溶液对条带进行显影,并利用 ImageJ 软件对结果进行分析。

1.2.5 小鼠 MI/RI 模型 将 8 周龄小鼠随机分为两组,即假手术组(Sham)和 MI/RI 组。在 MI/RI 实验组中,小鼠被施以 2.0% 的异氟烷进行麻醉,并被置于仰卧位进行固定。随后,通过气管插管进行开胸手术以暴露心脏。采用 6.0 号带针的缝

合线,在左心耳下缘约2~3 mm的位置进行穿刺,直至达到肺动脉圆锥的旁边,随后以活结的方式对左前降支进行结扎。结扎后,可以观察到结扎线以下的心脏区域出现缺血性变色,呈现灰白色。实验者逐层关闭胸腔,并对小鼠进行复苏。在缺血30 min后,再次开胸并松开结扎线,以实现24 h的再灌注。在缺血再灌注24 h后取心脏组织,置于-80℃保存和放入4%多聚甲醛固定,用于后续实验。

1.2.6 实验动物的分组与给药方法 随机选取8周龄的小鼠,分为两组,一组施以Vehicle[成分包含二甲基亚砜(Dimethyl sulfoxide, DMSO)]的腹腔注射,另一组施以柠檬康酸(剂量为50 mg/kg)的腹腔注射。在注射后,首先采集超声心动图作为基线(Baseline)数据。给药2 h后,构建MI/RI模型,随后在再灌注24 h后再次检测小鼠的超声心动图。

1.2.7 免疫荧光染色及Tunel法检测细胞凋亡 将保存在4%多聚甲醛的心脏组织样本包埋在冰冻切片包埋试剂中,冷冻后将包块切成5 μm的冰冻切片。室温复温1 h后,用0.3%Triton X-100穿透细胞膜,并用免疫染色封闭缓冲液封闭。将

一抗滴加在切片上,并孵育过夜。加入荧光二抗,避光孵育2 h,然后用DAPI对细胞核进行复染。之后使用荧光切片扫描仪扫描切片。Tunel法检测细胞凋亡时在冰冻切片室温复温1 h后,用0.3%Triton X-100穿透细胞膜,并用免疫染色封闭缓冲液封闭。将Tunel检测液滴加在切片上37℃避光孵育1 h,然后用DAPI对细胞核进行复染。之后使用荧光切片扫描仪扫描切片。

2 结果

2.1 不同剂量的柠檬康酸以及给药时间对LPS/IFN-γ诱导的RAW264.7巨噬细胞活力的影响 对LPS/IFN-γ诱导的RAW264.7巨噬细胞给予不同剂量的柠檬康酸分别培养0 h、1 h、2 h、4 h,通过使用CCK-8试剂盒进行细胞活力测定。研究结果显示,在1 mmol/L、2 mmol/L、5 mmol/L和10 mmol/L的浓度下,药物作用1 h、2 h和4 h后,细胞活力未见显著变化。然而,当剂量提升至25 mmol/L时,细胞活力明显下降,并且给药后时间越长,细胞活力降低的趋势越大,本研究选用了4 h作为后续治疗的最佳给药时间,并且确定了1 mmol/L至10 mmol/L的最适给药剂量区间,见图1。

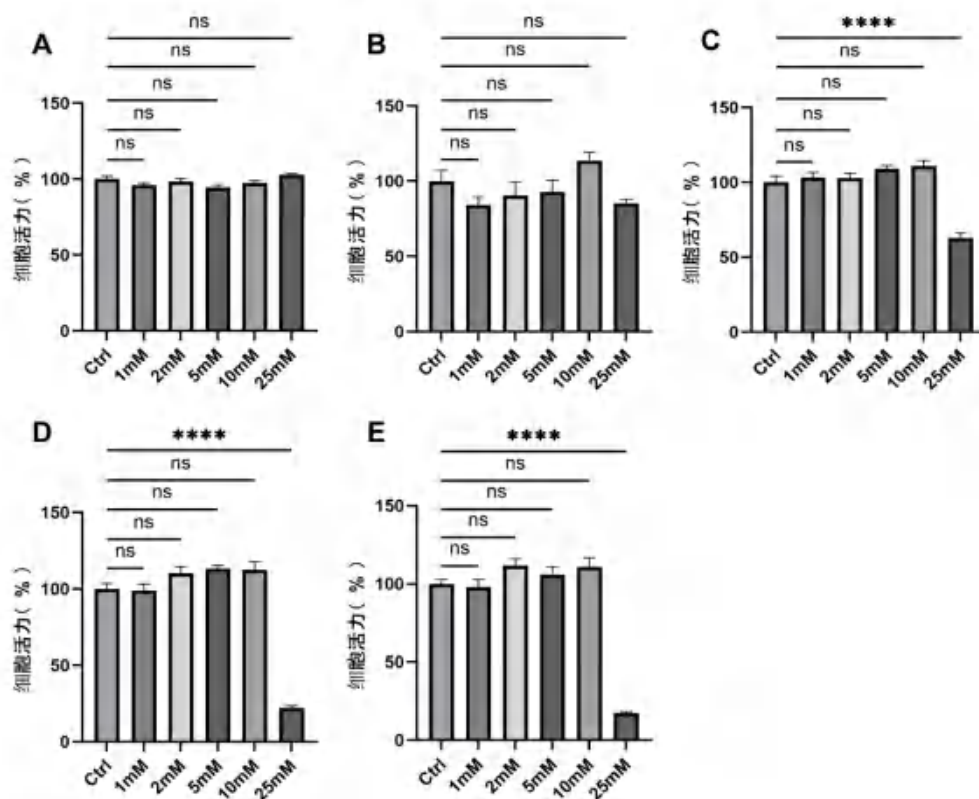


图1 不同剂量的柠檬康酸以及给药时间对脂多糖/干扰素-γ诱导的RAW264.7巨噬细胞活力的影响(每组n=5)

注:Citra: 柠檬康酸; LPS/IFN-γ: 脂多糖/干扰素-γ; 图A~E: 分别对应不同剂量的柠檬康酸处理LPS/IFN-γ诱导的RAW264.7巨噬细胞0 h、1 h、2 h、3 h、4 h对细胞活力的影响; Ctrl: 空白对照组; ns: $P>0.05$; ****: $P<0.0001$

2.2 不同剂量的柠康酸对 LPS/IFN- γ 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞的抗炎作用 之前的试验已经确定柠康酸的最适给药剂量区间的 1 mmol/L 至 10 mmol/L, 在不同剂量的柠康酸给药 4 h 后测定 RAW264.7 巨噬细胞的炎症相关分子肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白介素 (interleukin, IL)-6、IL-1 β 、CD86、NOS2 和趋化因子配体 9 (chemokine cc-motif ligand 9, CXCL9) 的 mRNA 表达量, 结果显示, LPS/IFN- γ 诱导 RAW264.7 巨噬细胞后炎症分子 mRNA 表达显著升高, 证明

LPS/IFN- γ 成功诱导了 RAW264.7 巨噬细胞的炎症, 在柠康酸处理后 TNF、IL-6、IL-1 β 、CD86、NOS2 和 CXCL9 的 mRNA 表达量显著下降, 差异有统计学意义, 表明柠康酸显著减轻 LPS/IFN- γ 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞的炎症, 并且具有剂量依赖性, 见图 2A 至 F。蛋白免疫印迹结果显示, 柠康酸给药显著减少了 NOS2 蛋白的表达, 而增加了转录因子 Nrf2 蛋白的表达, 同样提示柠康酸显著减轻 LPS/IFN- γ 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞的炎症, 见图 3A 至 B。

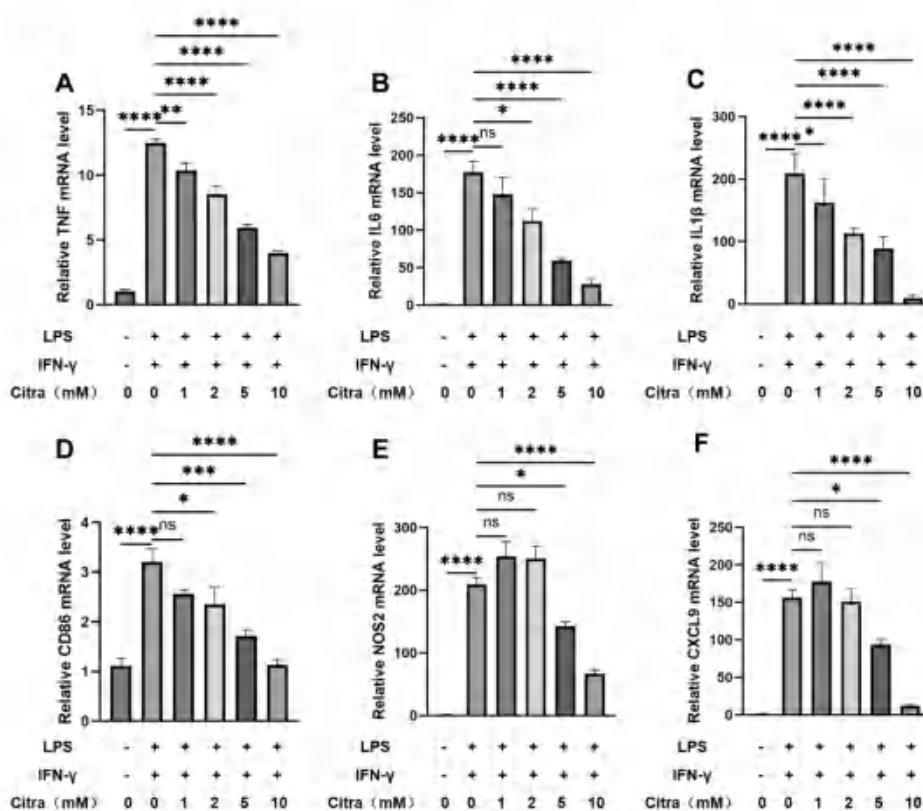


图2 不同剂量的柠康酸对 LPS/IFN- γ 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞的抗炎作用 (每组 $n=5$)

注: Citra: 柠康酸; LPS/IFN- γ : 脂多糖 / 干扰素 - γ ; TNF: 肿瘤坏死因子; IL: 白介素; NOS2: 氧化氮合酶 2; CXCL9: 趋化因子配体 9; 图 A 至图 F: 不同剂量的柠康酸处理 LPS/IFN- γ 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞对细胞的 TNF、IL6、IL1 β 、CD86、NOS2 和 CXCL9 的 mRNA 含量的影响; ns: $P>0.05$; *: $P<0.05$; **: $P<0.01$; ***: $P<0.001$; ****: $P<0.0001$

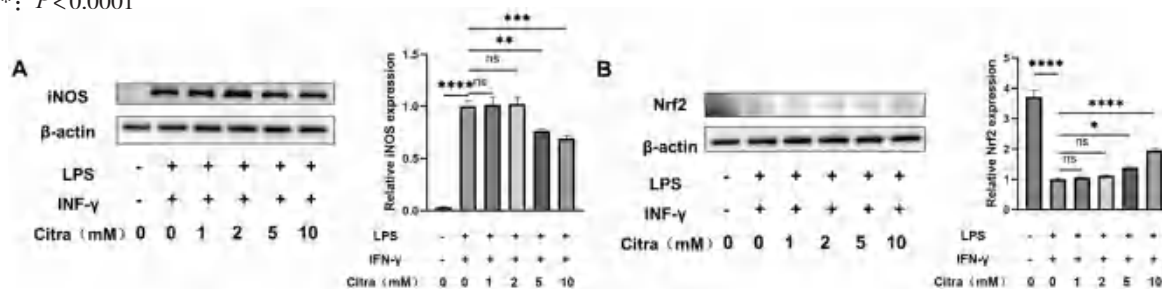


图3 不同剂量的柠康酸对 LPS/IFN- γ 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞的炎症分子相关的蛋白表达 (每组 $n=5$)

注: Citra: 柠康酸; LPS/IFN- γ : 脂多糖 / 干扰素 - γ ; Nrf2: 红系衍生的核因子 2 相关因子; 图 A 至图 B: 不同剂量的柠康酸处理 LPS/IFN- γ 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞对细胞的 NOS2 和 Nrf2 蛋白含量的影响; ns: $P>0.05$; *: $P<0.05$; **: $P<0.01$; ***: $P<0.001$; ****: $P<0.0001$

2.3 柠康酸对 C57 小鼠 MI/RI 后心功能的保护作用 在小鼠的 MI/RI 过程中心脏的炎症反应被激活, 这个过程中伴随着中性粒细胞和单核巨噬细胞等免疫细胞的浸润, 释放细胞因子和趋化因子等, 加剧组织损伤^[9]。LPS/IFN- γ 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞能够分泌大量促炎介质, 进而被活化成为促炎巨噬细胞, 能够模拟小鼠 MI/RI 过程中的心脏炎症反应, 探究柠康酸治疗对小鼠 MI/RI 的保护作用。在进行 MI/RI 处理之前, 小鼠

的心功能基线没有显著差异。然而, 在注射外源性柠康酸后, MI/RI 后小鼠的左室射血分数显著提高, 这表明柠康酸能够缓解小鼠 MI/RI 后的心功能障碍, 见图 4。

2.4 柠康酸对 C57 小鼠 MI/RI 后心脏的炎症保护作用 MI/RI 小鼠的心脏组织的 qPCR 结果显示 (见图 5 A~F), 注射柠康酸显著减少了炎症相关分子 TNF、IL-6、IL-1 β 、CD36、NOS2 和 CXCL9 的 mRNA 表达量, 说明柠康酸减轻小鼠

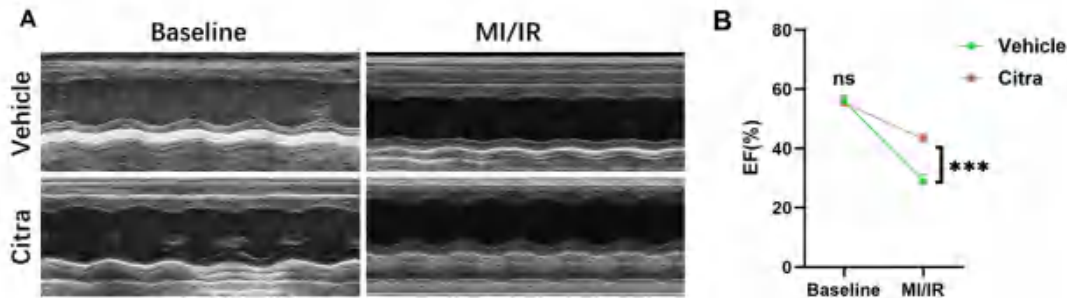


图 4 柠康酸对心肌缺血再灌注损伤前后心功能的影响 (每组 $n=5$)

注: 图 A: 超声心动图在基线组和缺血再灌注损伤组中的代表性图片; 图 B: 超声心动图在基线组和缺血再灌注损伤组中的左室射血分数的折线统计图; EF: 射血分数; Citra: 柠康酸; Vehicle: 二甲亚砜组; Baseline: 基线资料; MI/RI: 缺血再灌注损伤; ns: $P>0.05$; ***: $P<0.001$

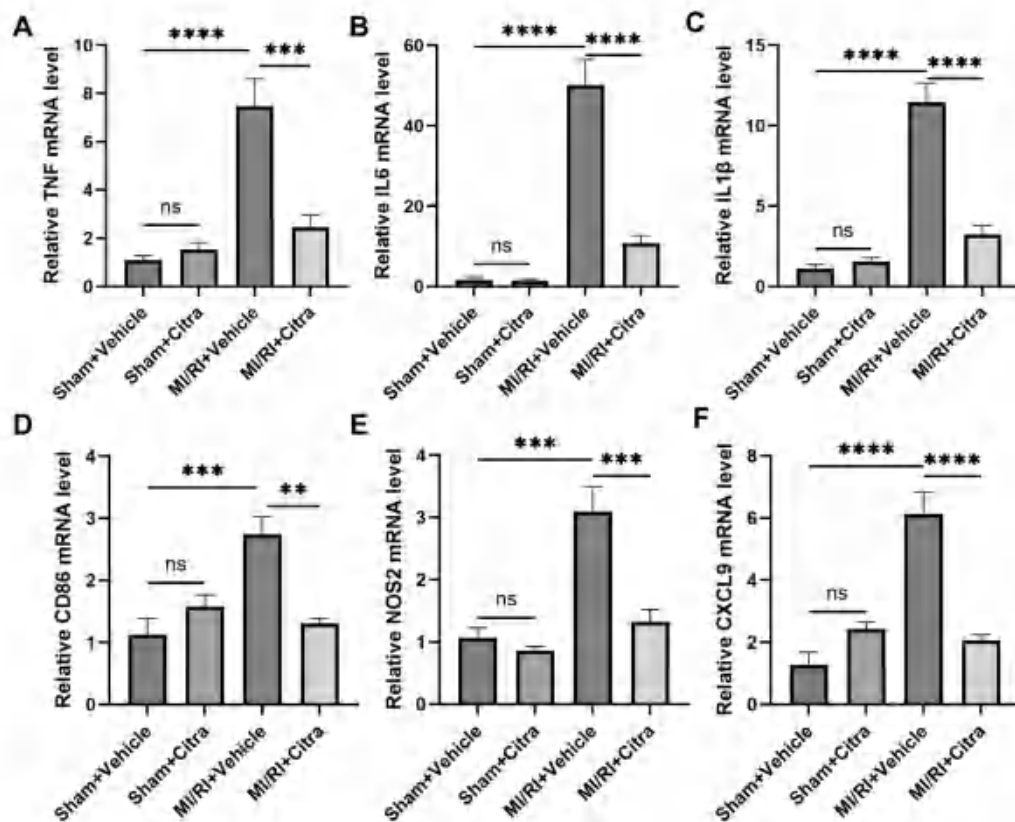


图 5 柠康酸对小鼠心肌缺血再灌注损伤的心脏炎症的影响 (每组 $n=5$)

注: Citra: 柠康酸; Vehicle: 二甲亚砜; LPS/IFN- γ : 脂多糖 / 干扰素 γ ; TNF: 肿瘤坏死因子; IL: 白介素; NOS2: 氧化氮合酶 2; CXCL9: 趋化因子配体 9; 图 A 至图 F: 柠康酸对小鼠心肌缺血再灌注损伤的心脏组织的 TNF、IL-6、IL-1 β 、CD86、NOS2 和 CXCL9 的 mRNA 含量的影响; ns: $P>0.05$; **: $P<0.01$; ***: $P<0.001$; ****: $P<0.0001$

MI/RI 后的心脏炎症分子的表达。蛋白免疫印迹结果显示, 柠康酸显著增加了 MI/RI 小鼠的心脏组织 Nrf2 蛋白的表达, 同样提示柠康酸显著减轻小鼠 MI/RI 后心脏的炎症, 见图 6A。免疫荧光结果显示, 注射柠康酸的 MI/RI 的心脏组织 CD68 阳性的细胞显著减少, 提示柠康酸显著降低了炎症巨噬细胞的数量, 见图 6B。

2.5 柠康酸减少了 C57 小鼠 MI/RI 后心脏的细胞凋亡 细胞凋亡是 MI/IR 后心脏重要的细胞死亡方式^[10], TUNEL 染色结果显示, 柠康酸处理能显著减少 MI/IR 后心脏的细胞凋亡, 见图 7A。蛋白免疫印迹结果显示, 柠康酸处理后的小鼠心脏组织 Bax 蛋白的表达显著减少, 提示了心脏组织中细胞凋亡减少, 见图 7B。

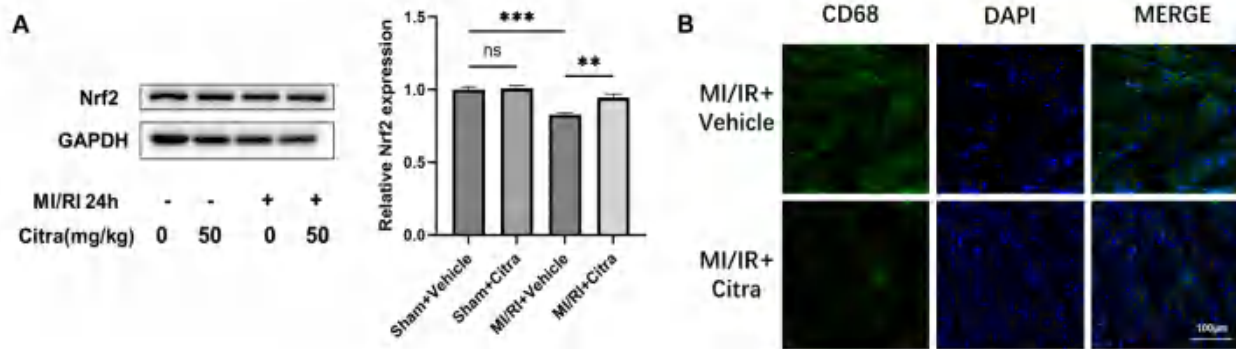


图6 柠康酸对小鼠心肌缺血再灌注损伤的心脏炎症的影响 (每组 $n=5$)

注: Citra: 柠康酸; LPS/IFN- γ : 脂多糖/干扰素- γ ; Nrf2: 红系衍生的核因子2相关因子; 图A: 柠康酸对小鼠心肌缺血再灌注损伤的心脏组织的 Nrf2 蛋白含量的影响; 图B: 柠康酸处理小鼠心肌缺血再灌注损伤的心脏组织的 CD68 的免疫荧光染色代表图像; ns: $P>0.05$; **: $P<0.01$; ***: $P<0.001$; ****: $P<0.0001$

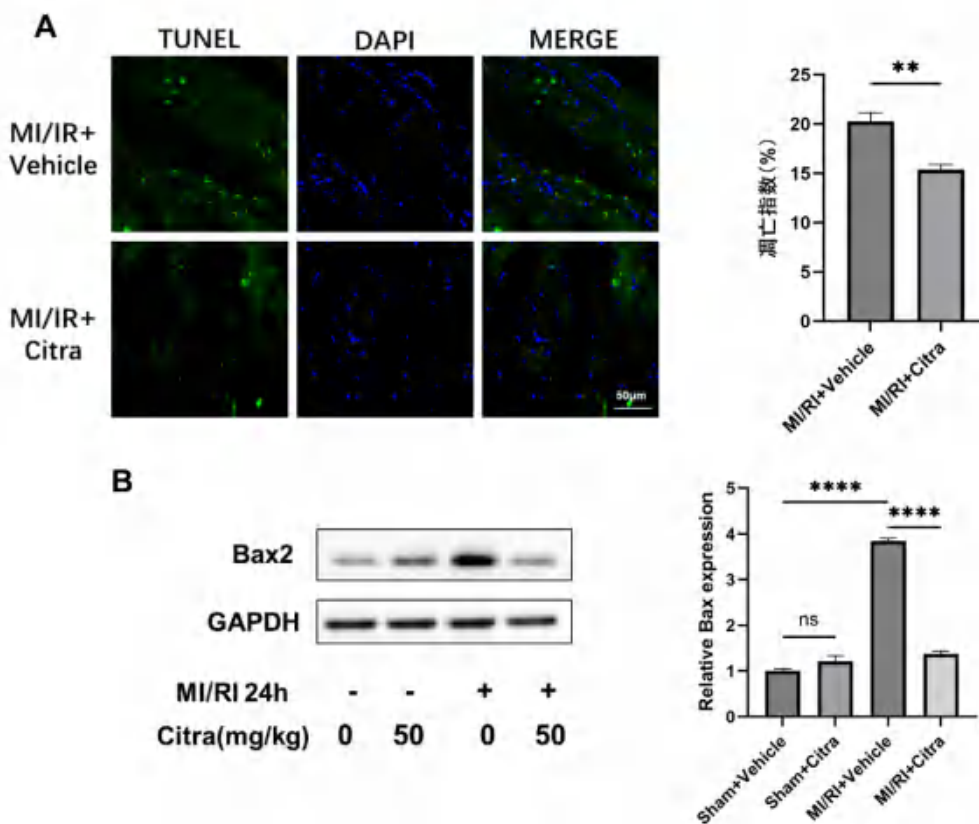


图7 柠康酸对小鼠心肌缺血再灌注损伤的心脏炎症的影响 (每组 $n=5$)

注: Citra: 柠康酸; Vehicle: 二甲基亚砷; 图A: 柠康酸处理小鼠心肌缺血再灌注损伤的心脏组织的末端原位标记法染色代表图像; 图B: 柠康酸对小鼠心肌缺血再灌注损伤的心脏组织的 Bax 蛋白含量的影响; Sham: 假手术; MI/RI: 缺血再灌注损伤; ns: $P>0.05$; **: $P<0.01$; ****: $P<0.0001$

3 讨论

尽管近些年对 MI/RI 的研究已经有很大进展,但是目前并没有减少心脏 MI/RI 损伤的有效临床疗法^[11]。MI/RI 发生的潜在机制复杂,包括钙超载、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生、线粒体功能障碍和炎症反应等^[12-13],在 MI/RI 过程中的炎症反应被激活,中性粒细胞和单核巨噬细胞等免疫细胞浸润心肌,释放细胞因子和趋化因子等,加剧组织损伤^[9]。单核细胞和巨噬细胞在缺血后心脏修复中具有关键作用,并在 MI/RI 炎症反应期间表达广泛的异质性和动力学,促炎单核细胞迁移到损伤心肌部位,表达 TNF- α 和 IL-1 β ,在 LPS/IFN- γ 存在下分化成能够分泌大量促炎介质的活化促炎巨噬细胞^[14]。

衣康酸、中康酸和柠康酸是天然存在的异构体,衣康酸是活化巨噬细胞的关键代谢物,其与代谢和免疫之间的联系已经被深入研究^[15],柠康酸作为衣康酸的同分异构体近期被发现存在于哺乳动物的血液和淋巴结和脾脏中^[7],柠康酸的产生似乎与衣康酸及其另一种同分异构体不同,其产生机制尚不清楚。柠康酸与衣康酸同样具有免疫调节特性,能够抑制糖酵解,减少促炎细胞因子,抑制病毒感染。本研究发现柠康酸能够显著降低 LPS/IFN- γ 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞的炎症表达,同时柠康酸能够减轻小鼠 MI/IR 后的心脏组织的炎症和凋亡,进而增强小鼠心功能。

柠康酸对 MI/RI 的保护机制尚需深入研究,有研究表明琥珀酸会在缺血阶段累积,并在再灌注期间被琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase, SDH) 迅速再氧化。这一过程通过线粒体复合物 I 的逆向电子传递,导致大量线粒体 ROS 的产生^[16],与衣康酸不同的时,柠康酸不能直接抑制 SDH。但是,在衣康酸及其两种异构体中,ROS 是最具亲电性的衣康酸及其两种异构体之一,它最有可能对半胱氨酸残基进行烷基化,有研究表明衣康酸能够对 kelch 样 ECH 相关蛋白 1 上的半胱氨酸残基进行烷基化,从而保护 Nrf2 免受泛素化和蛋白酶体降解的影响,进而促进细胞保护性基因的表达^[17]。同时柠康酸对 Nrf2 的活化作用最强,表现出明显的抗氧化作用^[8],在再灌注期间,ROS 的产生和抗氧化防御系统的缓冲能力之间的不平衡导致细胞损伤和死亡,而抗氧化途径的 Nrf2 的上调可能是一个重要靶点^[18]。同时有研究发现巨噬细胞分泌的衣康酸抑制心肌细胞凋亡^[19],

柠康酸作为衣康酸的同分异构体同样可能在巨噬细胞和心肌细胞中的联系发挥作用,本研究进一步证实了柠康酸抑制 MI/RI 后的心肌细胞凋亡。

综上所述,本研究表明,柠康酸能够缓解由 LPS/IFN- γ 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞炎症反应,并减轻 MI/IR 小鼠心脏的炎症和心肌细胞凋亡,从而对 MI/IR 小鼠的心脏功能发挥保护作用。本研究表明柠康酸能够激活心脏的细胞 Nrf2 抗氧化途径以及其能够抑制 MI/RI 后的心肌细胞凋亡,但其具体机制尚需进一步研究。柠康酸的抗炎特性有助于维持机体免疫和炎症的平衡,其心脏保护作用也为药物研发开辟了新的可能性。

参考文献:

- [1] Wang K, Li Y, Qiang T, *et al.* Role of epigenetic regulation in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105743. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105743.
- [2] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, *et al.* Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- [3] Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risks : a compass for global action[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 2980–2981. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.021.
- [4] Sabatine MS, Braunwald E. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) study group[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(22): 2822–2845. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.060.
- [5] Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 92–100. DOI: 10.1172/JCI62874.
- [6] Yao Y, Li F, Zhang M, *et al.* Targeting CaMKII- δ ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting myocardial inflammation[J]. *Circ Res*, 2022, 130(6): 887–903. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319478.
- [7] Winterhoff M, Chen F, Sahini N, *et al.* Establishment, validation, and initial application of a sensitive LC-MS/MS assay for quantification of the naturally occurring isomers itaconate, mesaconate, and citraconate[J]. *Metabolites*, 2021, 11(5): 270. DOI: 10.3390/metabo11050270.
- [8] Chen F, Elgaher WAM, Winterhoff M, *et al.* Citraconate inhibits ACOD1 (IRG1) catalysis, reduces interferon responses and oxidative stress, and modulates inflammation and cell metabolism[J]. *Nat Metab*, 2022, 4(5): 534–546. DOI: 10.1038/s42255-022-00577-x.
- [9] Pluijmers NJ, Atsma DE, Quax PHA. Post-ischemic myocardial inflammatory response: a complex and dynamic process susceptible to immunomodulatory therapies[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 647785. DOI: 10.3389/fcvm.2021.647785.
- [10] Xiang Q, Yi X, Zhu XH, *et al.* Regulated cell death in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(3): 219–234. DOI: 10.1016/j.tem.2023.10.010.
- [11] Heusch G, Gersh BJ. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a

- continual challenge[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(11): 774-784. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw224.
- [12] Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardio-protection in perspective[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(12): 773-789. DOI: 10.1038/s41569-020-0403-y.
- [13] Veltman D, Wu M, Pokreisz P, *et al*. Clec4e-receptor signaling in myocardial repair after ischemia-reperfusion injury[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2021, 6(8): 631-646. DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.07.001.
- [14] Nahrendorf M, Swirski FK. Monocyte and macrophage heterogeneity in the heart[J]. *Circ Res*, 2013, 112(12): 1624-1633. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300890.
- [15] Chen F, Lukat P, Iqbal AA, *et al*. Crystal structure of cis-aconitate decarboxylase reveals the impact of naturally occurring human mutations on itaconate synthesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(41): 20644-20654. DOI: 10.1073/pnas.1908770116.
- [16] Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, *et al*. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS[J]. *Nature*, 2014, 515(7527): 431-435. DOI: 10.1038/nature13909.
- [17] Mills EL, Ryan DG, Prag HA, *et al*. Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf2 via alkylation of KEAP1[J]. *Nature*, 2018, 556(7699): 113-117. DOI: 10.1038/nature25986.
- [18] Zhang J, Pan W, Zhang Y, *et al*. Comprehensive overview of Nrf2-related epigenetic regulations involved in ischemia-reperfusion injury[J]. *Theranostics*, 2022, 12(15): 6626-6645. DOI: 10.7150/thno.77243.
- [19] Gong S, Zhai M, Shi J, *et al*. TREM2 macrophage promotes cardiac repair in myocardial infarction by reprogramming metabolism via SLC25A53[J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(2): 239-253. DOI: 10.1038/s41418-023-01252-8.

(收稿日期: 2024-12-25)

信 息

《中国体外循环杂志》拟更名为《中国体外生命支持》杂志，现正履行报批手续。

随着科学和医疗技术的进步，对于危重症的救治有了越来越多的手段和方法：从常规心脏手术的心肺转流（CPB）到非心脏外科手术的体外循环（ECC）；从术中应用超滤技术发展到人肾的替代治疗（CRRT）和人工肝的吸附装置（AHAD）；从主动脉球囊反搏（IABP）的应用到心室辅助装置（VAD）、人工心脏（AH）的安装；以及被人们形容为终级治疗的体外膜氧合（ECMO）辅助呼吸循环到体外心肺复苏（ECPR）的抢救等，这些新技术的发展和应用，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。

杂志更名既保留了原刊的知名度，又能增加新的元素；既体现了高精尖的医疗技术，又能扩展和涵盖更为广泛的学科。杂志更名有利于与国内外各级相关组织接轨，扩大专业面和影响力，为人类对生命的敬重和医疗事业的进步贡献一份力量！

静脉-静脉体外膜氧合预后 评分系统临床应用的研究进展

路思捷, 李慧珍, 李勇男, 吴向阳

[摘要]: 静脉-静脉体外膜氧合 (V-V ECMO) 是一种用于治疗严重呼吸衰竭的高级生命支持技术, 适用于那些对常规治疗无效的重度急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者以及其他需要临时呼吸支持的患者。及时识别接受 V-V ECMO 治疗患者的死亡危险因素, 并全面分析幸存者的长期预后是至关重要的。目前, 对严重 ARDS 行 V-V ECMO 的死亡预测 (PRESERVE) 评分、呼吸 ECMO 生存预测 (RESP) 评分、ECMO 协作网络 (ECMOnet) 评分以及危重症评分包括序贯器官衰竭评分 (SOFA)、简化急性生理学评分 (SAPS II)、急性生理和慢性健康 (APACHE) 评分等广泛应用于 V-V ECMO 患者的评估。本综述系统总结现有的 V-V ECMO 预后评分系统, 有助于辅助临床医生更准确地评估危重患者、合理选择恰当的 ECMO 干预时机, 从而减少不必要的医疗资源消耗, 提高患者的存活率及生活质量。

[关键词]: 体外膜氧合; 体外生命支持; 预后评分系统; 危重症; 重症监护; 急性呼吸窘迫综合征

Research progress on the clinical application of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation prognostic scoring systems

Lu Sijie, 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]: Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (V-V ECMO) is an advanced life support technique employed in the management of severe respiratory failure, particularly in patients with severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) who have not responded to conventional therapies, as well as in other conditions requiring temporary respiratory support. Identifying mortality risk factors and comprehensively analyzing the long-term prognosis of V-V ECMO patients are critical. Currently, various prognostic scoring systems are widely applied for V-V ECMO assessment, including the PRESERVE score, RESP score, ECMOnet score, and critical illness scoring systems such as the SOFA, SAPS II, and APACHE scores. This review systematically summarizes the existing prognostic scoring systems for V-V ECMO, aiming to assist clinicians in accurately assessing critically ill patients, optimizing ECMO intervention timing, reducing unnecessary resource consumption, and ultimately improving survival rates and quality of life in these patients.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Extracorporeal life support; Prognostic scoring system; Critical illness; Intensive care; Acute respiratory distress syndrome

体外膜氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 是一种有效的体外生命支持技术^[1]。特别是新冠肺炎疫情期间, ECMO 是救治危重症患者的关键措施^[2-3]。ECMO 模式包括静脉-静脉体外膜氧合 (veno-venous, V-V) ECMO 和静脉-动脉体外膜氧合 (veno-arterial, V-A) ECMO。

V-V ECMO 主要提供呼吸支持, V-A ECMO 主要提供呼吸和循环支持^[4-5]。V-V ECMO 可以为重度呼吸衰竭患者提供全面的呼吸支持, 尤其适用于经过最佳常规治疗后仍存在可能逆转的低氧性或高碳酸血症性呼吸衰竭患者^[6-7]。

尽管越来越多的证据表明 ECMO 可以显著改善危重症患者的预后, 但其死亡率仍然处于较高水平。根据国际体外生命支持组织 (Extracorporeal

基金项目: 甘肃省科技计划项目 (23JRRA1502)

作者单位: 700030 兰州, 兰州大学第二临床医学院 (路思捷、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

Life Support Organization, ELSO) 近期的数据, 2018 年至 2023 年, 接受 V-V ECMO 呼吸支持的成年患者死亡率为 42%^[8]。由于 ECMO 需要消耗大量的医疗资源, 适当评估 ECMO 使用的风险, 判断 ECMO 的介入时机就变的尤为重要。Giraud R 等^[9]的研究结果表明, 对于严重急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 患者, 早期考虑 V-V ECMO 临床效果较佳, 推迟介入 (即超过机械通气的第七天) 将显著降低生存率。另一项回顾性临床研究也表明^[10], V-V ECMO 延迟介入与 ARDS 患者死亡率逐渐上升密切相关。

因此, 临床实践中, 需要 V-V ECMO 预后评分系统来客观量化危重症患者的情况, 本文就 V-V ECMO 预后评分作一综述, 概述 V-V ECMO 临床应用中常用的几种预后评分系统, 并总结不同评分系统的适应证和特点, 旨在帮助临床医生在不同情况下选择合适的评分系统, 避免不必要的医疗资源消耗, 提高 V-V ECMO 患者生存率和生活质量。

1 对严重 ARDS 行 V-V ECMO 患者的死亡预测评分

2013 年, Schmitt 等^[11]提出死亡预测 (the predicting death for severe ARDS on V-V ECMO, PRESERVE) 评分系统是预测接受 V-V ECMO 治疗的 ARDS 患者的死亡率。该评分包括 8 个 ECMO 启动前变量 (表 1)。PRESERVE 评分得分越高, 生存率越低。根据评分, 6 个月累积生存概率分别为 97% (0~2 分)、79% (3~4 分)、54% (5~6 分) 及 16% (>7 分)。一方面, PRESERVE 评分可以帮助医生评估患者是否适合 V-V ECMO 治疗, 并预测其生存概率。这对于指导临床决策和患者家属沟通具有重要意义。另一方面, 通过 PRESERVE 评分, 可以将患者根据死亡风险分层, 有助于个性化治疗计划的制定和资源的合理分配。一项多中心回顾性研究发现^[12], PRESERVE 评分 [曲线下面积 (area under the curve, AUC) =0.658, 95%CI: 0.598~0.717] 和呼吸 ECMO 生存预测 (respiratory ECMO survival prediction, RESP)

表 1 静脉-静脉体外膜氧合评分系统

评分系统	纳入指标	优点	缺点	适用人群	存活率 (%) 样本量 (n)
PRESERVE 评分 ^[11]	年龄	1. 简便易行	1. 患者群体限制	接受 V-V ECMO 治疗的 ARDS 患者	40 (140)
	身体质量指数	2. 其预测性有助于临床决策	2. 评分因素的局限性		
	免疫功能受损状态	3. 全面评估风险分层			
	SOFA 评分				
	ECMO 前机械通气持续时间				
	俯卧位通气				
	平台期压力				
	呼气末正压				
RESP 评分 ^[15]	年龄	1. 原始样本量大且为多中心研究	1. 随着疾病和治疗方法的发展, 需要重新校准	接受 V-V ECMO 治疗的患者	43 (2 355)
	免疫功能受损状态	2. 准确预测预后	2. 评价项目多、内容复杂		
	ECMO 前机械通气持续时间				
	急性呼吸道诊断组诊断				
	中枢神经系统功能障碍				
	急性非肺部感染				
	ECMO 前神经肌肉阻滞剂使用				
	ECMO 前一氧化氮使用				
	ECMO 前碳酸氢盐输注				
	ECMO 前心脏骤停				
	PaCO ₂				
	吸气压力峰值				
ECMOnet 评分 ^[22]	ECMO 前住院时间	1. 参数获取简单, 便于评价	1. 评分结果受患者基础疾病影响严重	接受 V-V ECMO 治疗的甲型流感肺炎致 ARDS 患者	31.7 (193)
	胆红素	2. 对甲型流感肺炎引起的 ARDS 患者预测具有准确性	2. 需要进一步临床研究验证扩大适应证		
	肌酐				
	红细胞压积				
	平均动脉压				

注: PRESERVE: 生存预测; V-V ECMO: 静脉-静脉体外膜氧合; ARDS: 急性呼吸窘迫综合征; SOFA: 序贯器官衰竭; RESP: 呼吸 ECMO 生存预测; PCO₂: 二氧化碳分压; ECMOnet: ECMO 协作网络

评分 (AUC=0.651, 95%CI: 0.592~0.710) 在预测 V-V ECMO 患者死亡率方面比经典危重症序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) (AUC=0.582, 95%CI: 0.520~0.645) 表现出更好的准确性。在 Huespe IA 等^[13] 的回顾性队列研究中 PRESERVE 评分 (AUC=0.64, 95%CI: 0.45~0.83) 评估 COVID-19 患者 ECMO 死亡率预测评分也表现出较好的预测性。也有研究表明^[14] PRESERVE 评分在预测 ECMO 后治疗结果方面比 RESP 评分表现更好, 但是由于总体样本量较小造成的偏倚, 仍需要进一步的前瞻性随机研究来有效评估这些预测性生存分数的效用。PRESERVE 评分系统综合了多种可能影响患者预后的因素, 如年龄、身体质量指数、免疫功能状态等, 可以为患者提供一个较为全面的评估。

然而, PRESERVE 评分也有一些局限性。一方面, PRESERVE 评分主要基于 ARDS 患者开发, 可能不适用于所有需要 ECMO 治疗的患者, 如因心源性休克或心肺移植后需要 ECMO 的患者。另一方面, PRESERVE 评分未能覆盖所有可能影响预后的因素, 如患者的社会经济状态、治疗团队经验、以及患者心理状态等。在不同的医疗环境和患者群体中, PRESERVE 评分的准确性和可靠性可能有所不同。尽管存在这些局限性, PRESERVE 评分仍然是一个有用的工具, 可以帮助临床医生在考虑 ECMO 治疗时做出更适宜的临床决策。

2 RESP 评分

RESP 评分由 Schmidt 等^[15] 在 2014 年为患有严重急性呼吸衰竭的患者而开发的。该评分包括 12 个 ECMO 启动前变量 (表 1), 评分范围在 15~22 分之间, 可分为 5 个风险水平, 评分越高, 生存率越低。RESP 评分采用 ECMO 启动前的变量, 根据患者的不同情况准确预测生存率, 可以为患者及其家人提供对疾病可能预后的早期评估。与仅限于法国 140 例患者的 PRESERVE 评分相比, RESP 评分采用来自 ELSO 的 2 355 例患者进行评估, 原始样本量更大, 从而减小选择性偏倚。RESP 接受过 18 次外部验证, 是 V-V ECMO 评分系统进行外部验证次数最多的评分, 一定程度上增加了其可信度^[16]。Rozenowajg S 等人^[17] 推荐 RESP 评分作为 V-V ECMO 支持的可信预后预测模型。2021 年 ELSO 提出的指南中也建议使用 RESP 评分来识别最有可能从 V-V ECMO 支持中

受益的 ARDS 患者^[18]。

然而, RESP 评分也存在局限性, 与现有的 V-V ECMO 评分相比, RESP 评分有更多繁琐的评估项目, 可能限制其在临床实践中的推广开展。也有研究认为, RESP 评分可以与反映患者肝肾功能的评分互补使用, 以提高对接受 V-V ECMO 的 ARDS 患者的结局预测的准确性^[19]。此外, Joshi H 等^[20] 发现, RESP 评分在 COVID-19 感染接受 V-V ECMO 治疗的患者中, 预测效能降低, 按 RESP 风险等级划分的实际生存率远远低于原评分模型给出的参考生存率。Pratt EH 等的单中心回顾研究也发现了同样的问题^[21]。因此, 随着疾病和治疗方法的发展, 特别是在传染病大流行期间, 对于不同类型的呼吸系统疾病和不同的治疗方案, 需要重新优化 RESP 评分。

3 ECMO 协作网络评分

ECMO 协作网络评分 (ECMO Collaborative Network, ECMOnet) 评分主要预测接受 V-V ECMO 治疗的甲型流感病毒 (H1N1) 引起的 ARDS 患者的死亡风险。Pappalardo F 等^[22] 对来自 14 个临床中心的 60 名成年患者的死亡率进行了多变量分析, 最终确定了 5 个危险因素: ECMO 开始前的住院时间、胆红素、肌酐、红细胞压积值和平均动脉压。ECMOnet 评分越高患者死亡率越大, 4.5 分被认为是最适合预测死亡风险的临界值。ECMOnet 评分被认为是评估急性呼吸衰竭患者 V-V ECMO 介入最佳时机的高效工具。一项回顾性队列研究也证实了在仅包括 H1N1 患者的样本分析中, ECMOnet 评分表现出良好的预测性 (AUC 0.79, $P=0.045$)^[23]。Brazzi L 等^[24] 的研究表明 ECMOnet 评分所需的参数在临床环境中很容易获得, 这使其成为可供远程转院危重症患者选择的一个便捷且高效的评分工具。

然而, ECMOnet 评分系统的局限性为生化指标的选择, 如, 胆红素和肌酐, 通常受到患者的其他基础疾病 (如肾衰竭和胆道疾病) 的影响。由于无法平衡患者之间基线水平差异的问题, 评分结果的普遍适用性可能受到限制。此外, ECMOnet 评分是专门为 H1N1 引起的 ARDS 患者设计的, 因此, 在将其用于其他接受 V-V ECMO 治疗的患者时, 需要进一步验证来评估其准确性。

4 其它可用于 V-V ECMO 患者的危重症评分

4.1 SOFA 评分 SOFA 评分是一种广泛应用于 ICU 患者的器官功能障碍评估工具^[25], 涉及呼吸、循环、神经、凝血功能、肝脏和肾脏系统的综合评估。多项研究表明, 接受 ECMO 治疗前的 SOFA 评分与患者的生存率密切相关。较高的 SOFA 评分预示着较差的预后, 对患者进行连续的 SOFA 评分评估可以准确预测医院死亡率^[26-27]。Lambden S 等^[28] 研究发现, SOFA 评分 >14 是接受 ECMO 支持患者住院死亡率的独立预测因子。且有研究发现, ECMO 前 SOFA 评分是结核病相关 ARDS 的 ECMO 患者 90 天死亡率增加显著相关的因素, 提示 SOFA 评分的应用范围还可进一步扩大到此类患者^[29]。同时, 在 ECMO 作为桥接治疗手段时, 如心脏移植或肺移植的桥接过程中, SOFA 评分可用于评估桥接的可行性和成功率。较高的 SOFA 评分表明患者在桥接期间发生并发症的风险更高, 器官功能恢复的难度更大。尽管有多种新兴的 ECMO 专用评分系统, SOFA 分数也经常作为参考用于评估这些分数的准确性^[30]。PRESERVE 评分甚至将 SOFA 评分作为评价指标之一^[11]。临床医生可以使用 SOFA 评分来预测 ECMO 相关的死亡率, 作为制定治疗方案的参考依据, 并确定 ECMO 支持的必要性和最佳时机。

4.2 简化急性生理评分 (simplified acute physiology score II, SAPS II) SAPS II 评分的主要目的是预测 ICU 的患者死亡率^[31]。多项研究强调 SAPS II 评分在不同 ECMO 条件下的预测价值。Kim 等^[32] 指出, SAPS II 评分是急诊接受 ECMO 患者死亡率的有效预测因子。Lee HS 等^[33] 的研究也显示 SAPS II 评分可以作为 ECMO 启动的实时决定因素, 并有效预测 ECMO 患者生存和顺利脱机概率。此外, Choi 等^[34] 的研究显示, SAPS II 评分对接受 ECMO 的脓毒性休克患者死亡率的预测效能显著, 当 SAPS II 评分达到 80 分的患者可以考虑接受 ECMO。SAPS II 评分的纳入变量包括年龄、器官衰竭、潜在疾病相关因素、心率、血压、体温和血清碳酸氢盐水平, 优势在于充分考虑患者的生理参数和既往健康状况, 展现出更广泛的适用性。SAPS 评分可以帮助医生在 ECMO 治疗前后评估患者的死亡风险。

4.3 急性生理和慢性健康评分 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) APACHE 评分是用于评估 ICU 患者严重程度及预测住院死亡率的评分系统。APACHE 评分包括对患者生理状态的详细评估, 以及对患者慢性健康状况的考

虑^[35]。自 1984 年报道以来, APACHE 评分经历四代演变, 其中 APACHE II、III 和 IV 均可用于评估 ECMO 患者的预后, 适用于 V-V ECMO 和 V-A ECMO 模式^[36-37]。APACHE II 评分大于 35 分的患者, 其接受 ECMO 治疗后的生存率明显低于评分较低的患者。这是因为高 APACHE 评分表明患者存在严重的生理功能紊乱和潜在的疾病风险, 对 ECMO 治疗的耐受性和反应性可能较差^[37]。2006 年, Zimmerman JE 等^[38] 人建立了 APACHE IV 评分系统, 该评分引入了新的变量, 包括机械通气时间、溶栓和镇静对格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma scale, GCS) 总分的影响、GCS 的重新评估、动脉氧分压 / 吸入氧浓度分数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 比值和疾病特殊亚型分型。研究表明该评分可用于预测 ECMO 桥接治疗至心脏移植患者的死亡率^[39-40]。APACHE IV 评分越高, 住院死亡率越高, 短期预后越差。Wang 等^[41] 比较了不同的评分系统, 发现 APACHE IV 评分预测死亡的受试者工作特征 AUC 最令人满意 [(0.792 ± 0.076)], 95%CI: $0.643 \sim 0.940$, $P < 0.05$]。

5 总结与展望

在实际应用中, 选择适当的评分系统应基于具体的临床情况、可用数据和医疗团队的专业知识。各评分系统各具独特的优势和局限性, 其综合应用可提供更为准确的患者预后评估。PRESERVE 评分、RESP 评分和 ECMOnet 评分对评估 V-V ECMO 患者的病情起着至关重要的作用。针对 PRESERVE 评分, 我们注意到其最初是为了预测 6 个月的生存率而设计的。因此, 其在特定疾病如流感相关 ARDS 患者中的适用性可能存在局限。为了克服这一局限性, 可以考虑对评分系统进行调整, 使其更适应特定人群的需求, 例如在 COVID-19 患者中。RESP 评分的原始样本量最大, 涵盖 ECMO 启动前的患者数据, 其在预测 COVID-19 患者 ECMO 结果方面表现出的优势。但其评价指标比较繁琐, PRESERVE 评分可以作为补充。同时 RESP 评分也需要进行前瞻性研究, 以验证和调整 RESP 评分, 确保其在不同情况下的准确性和可靠性, 适应不断变化的大流行情况和患者预期死亡率。ECMOnet 评分因其评分指标简单且易于获取, 成为急诊入院缺乏充足评估的危重 ARDS 患者的首选, 其可以通过引入专家意见、进行专家访谈或利用专家评估模型来提高评价的客观性和科学性。同时, 确保数据的准

确性和完整性,借助信息系统或数据分析工具来辅助数据处理,减少人为误差。但是值得注意的是,三种评分系统的评估指标中均未包括对凝血功能的检测,ECMO患者出血(30%~70%)和血栓发生(4%~22%)的风险均不低^[42],在早期评估中增加凝血功能的监测或将有助于降低ECMO患者这方面的风险。目前,已有新开发的ECMO治疗评分对生存的预测(PREdiction of Survival on ECMO Therapy-Score, PRESET)^[23]包含了对凝血功能的检测,成为接受V-V ECMO的ARDS患者决策支持的新选择,但其有效性仍待进一步检验。临床上危重症评分被广泛用于评估患者的生命体征,将V-V ECMO评分与危重症评分相结合,可以综合判断适应证患者ECMO的介入时机。随着临床实践的不断发展和研究的深入,这些评分系统有望不断优化,以提高预测准确性和临床适用性。

未来,开发更为全面和精准的ECMO评分系统将是一个重要研究方向,结合大数据分析和人工智能技术以提高预后评估的准确性。最新研究报道由人工智能辅助下的V-A ECMO生存评分(ECMO predictive algorithm, ECMO PAL),表现出更高的准确性和受试者工作特征AUC值^[43],对复杂的重症监护治疗进行人工智能预测将有助于ECMO患者选择更好的治疗方案。同时,针对不同患者群体和机构特点的个性化评分模型也应受到重视。加强多中心临床研究将有助于验证和优化评分工具的有效性。此外,跨学科合作将是推动ECMO支持领域发展的关键,尤其是在整合临床、护理和管理资源方面。综上所述,随着ECMO技术的不断发展和临床应用的深化,应基于此开发完善的评分系统,为改善患者预后和优化医疗资源配置提供重要支持。

参考文献:

- [1] Tonna JE, Cho SM. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation[J]. Crit Care Med, 2024, 52(6): 963-973. DOI: 10.1097/CCM.0000000000006185.
- [2] Tam D, Norman H, Chen LL. An integrative review: evaluating the risks, benefits, and efficacy of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in treating ARDS secondary to COVID-19[J]. Crit Care Nurs Q, 2024, 47(1): 2-8. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000485.
- [3] Savarimuthu S, BinSaeid J, Harky A. The role of ECMO in COVID-19: can it provide rescue therapy in those who are critically ill?[J]. J Card Surg, 2020, 35(6): 1298-1301. DOI: 10.1111/jocs.14635.
- [4] Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the International Extracorporeal Life Support Organization Registry[J]. Lancet, 2021, 398(10307): 1230-1238. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01960-7.
- [5] Wheeler CR, Bullock KJ. Extracorporeal membrane oxygenation [J]. Respir Care, 2023, 68(8): 1158-1170. DOI: 10.4187/respcare.10929.
- [6] Wieruszewski PM, Ortoleva JP, Cormican DS, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory failure[J]. Pulm Ther, 2023, 9(1): 109-1026. DOI: 10.1007/s41030-023-00214-2.
- [7] Bernhardt AM, Schrage B, Schroeder I, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation[J]. Dtsch Arztebl Int, 2022, 119(13): 235-244. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0068.
- [8] Organization ELS (2024) ECLS Registry Report International Summary 2024. <https://www.elso.org/registry/internationalsummaryandreports/international>.
- [9] Giraud R, Legouis D, Assouline B, *et al.* Timing of VV-ECMO therapy implementation influences prognosis of COVID-19 patients[J]. Physiol Rep, 2021, 9(3): e14715. DOI: 10.14814/phy2.14715.
- [10] Rosenberger P, Korell L, Haeberle HA, *et al.* Early VV ECMO implantation may be associated with lower mortality in ARDS[J]. Respir Res, 2023, 24(1): 230. DOI: 10.1186/s12931-023-02541-z.
- [11] Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, *et al.* The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(10): 1704-1713. DOI: 10.1007/s00134-013-3037-2.
- [12] Fisser C, Rincon-Gutierrez LA, Enger TB, *et al.* Validation of prognostic scores in extracorporeal life support: a multi-centric retrospective study[J]. Membranes (Basel), 2021, 11(2): 84. DOI: 10.3390/membranes11020084.
- [13] Huespe IA, Lockhart C, Kashyap R, *et al.* Evaluation of the discrimination and calibration of predictive scores of mortality in ECMO for patients with COVID-19[J]. Artif Organs, 2023, 47(6): 1007-1017. DOI: 10.1111/aor.14493.
- [14] Majithia-Beet G, Naemi R, Issitt R. Efficacy of outcome prediction of the respiratory ECMO survival prediction score and the predicting death for severe ARDS on VV-ECMO score for patients with acute respiratory distress syndrome on extracorporeal membrane oxygenation[J]. Perfusion, 2023, 38(7): 1340-1348. DOI: 10.1177/02676591221115267.
- [15] Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, *et al.* Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189(11): 1374-82. DOI: 10.1164/rccm.201311-2023OC.
- [16] Pladet LCA, Barten JMM, Vernooij LM, *et al.* Prognostic models for mortality risk in patients requiring ECMO[J]. Intensive Care Med, 2023, 49(2): 131-141. DOI: 10.1007/s00134-022-06947-z.
- [17] Rozencwajg S, Pilcher D, Combes A, *et al.* Outcomes and survival prediction models for severe adult acute respiratory distress syndrome treated with extracorporeal membrane oxygenation[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 392. DOI: 10.1186/s13054-016-1568-y.
- [18] Tonna JE, Abrams D, Brodie D, *et al.* Management of adult patients supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)[J]. ASAIO J, 2021, 67(6): 601-

610. DOI: 10.1097/mat.0000000000001432.
- [19] Watanabe S, Kurihara C, Manerikar A, *et al.* MELD score predicts outcomes in patients undergoing venovenous extracorporeal membrane oxygenation[J]. ASAIO J, 2021, 67(8): 871-877. DOI: 10.1097/mat.0000000000001321.
- [20] Joshi H, Flanagan M, Subramanian R, *et al.* Respiratory ECMO Survival Prediction (RESP) score for COVID-19 patients treated with ECMO[J]. ASAIO J, 2022, 68(4): 486-491. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001640.
- [21] Pratt EH, Morrison S, Green CL, *et al.* Ability of the respiratory ECMO survival prediction (RESP) score to predict survival for patients with COVID-19 ARDS and non-COVID-19 ARDS: a single-center retrospective study[J]. J Intensive Care, 2023, 11(1): 37. DOI: 10.1186/s40560-023-00686-z.
- [22] Pappalardo F, Pieri M, Greco T, *et al.* Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia: the ECMOnet score[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 275-281. DOI: 10.1007/s00134-012-2747-1.
- [23] Hilder M, Herbstreit F, Adamzik M, *et al.* Comparison of mortality prediction models in acute respiratory distress syndrome undergoing extracorporeal membrane oxygenation and development of a novel prediction score: the PREdiction of Survival on ECMO Therapy-Score (PRESET-Score)[J]. Crit Care, 2017, 21(1): 301. DOI: 10.1186/s13054-017-1888-6.
- [24] Brazzi L, Lissoni A, Panigada M, *et al.* Simulation-based training of extracorporeal membrane oxygenation during H1N1 influenza pandemic: the Italian experience[J]. Simul Healthc, 2012, 7(1): 32-34. DOI: 10.1097/SIH.0b013e31823ebccb.
- [25] Tongyoo S, Chanthawatthanarak S, Permpikul C, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support for acute hypoxemic respiratory failure patients: outcomes and predictive factors[J]. J Thorac Dis, 2022, 14(2): 371-380. DOI: 10.21037/jtd-21-1460.
- [26] Elabbassi W, Aila FA, Chowdhury MA, *et al.* The impact of severity of initial illness, determined by SOFA score, and presence of anemia on outcomes among patients requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support: a single center experience[J]. Indian Heart J, 2017, 69(6): 762-766. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.05.003.
- [27] Laimoud M, Alanazi M. The validity of SOFA score to predict mortality in adult patients with cardiogenic shock on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. Crit Care Res Pract, 2020, 2020: 3129864. DOI: 10.1155/2020/3129864.
- [28] Lambden S, Laterre PF, Levy MM, *et al.* The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 374. DOI: 10.1186/s13054-019-2663-7.
- [29] Ait Hssain A, Petit M, Wiest C, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for tuberculosis-related acute respiratory distress syndrome: an international multicentre retrospective cohort study[J]. Crit Care, 2024, 28(1): 332. DOI: 10.1186/s13054-024-05110-y.
- [30] Chong WH, Saha BK, Medarov BI. A systematic review and meta-analysis comparing the clinical characteristics and outcomes of COVID-19 and influenza patients on ECMO[J]. Respir Investig, 2021, 59(6): 748-756. DOI: 10.1016/j.resinv.2021.07.006.
- [31] Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, *et al.* A simplified acute physiology score for ICU patients[J]. Crit Care Med, 1984, 12(11): 975-977. DOI: 10.1097/00003246-198411000-00012.
- [32] Kim KI, Lee HS, Kim HS, *et al.* The pre-ECMO simplified acute physiology score II as a predictor for mortality in patients with initiation ECMO support at the emergency department for acute circulatory and/or respiratory failure: a retrospective study[J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2015, 23: 59. DOI: 10.1186/s13049-015-0135-x.
- [33] Lee HS, Kim HS, Lee SH, *et al.* Clinical implications of the initial SAPS II in veno-arterial extracorporeal oxygenation[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(1): 68-83. DOI: 10.21037/jtd.2018.12.20.
- [34] Choi MJ, Ha SO, Kim HS, *et al.* The Simplified Acute Physiology Score II as a predictor of mortality in patients who underwent extracorporeal membrane oxygenation for septic shock[J]. Ann Thorac Surg, 2017, 103(4): 1246-1253. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2016.07.069.
- [35] Karagoz S, Tekdos Seker Y, Cukurova Z, *et al.* The effectiveness of scoring systems in the prediction of diagnosis-based mortality[J]. Ther Apher Dial, 2019, 23(5): 418-424. DOI: 10.1111/1744-9987.12780.
- [36] Knaus WA, Wagner DP, Draper EA. The value of measuring severity of disease in clinical research on acutely ill patients[J]. J Chronic Dis, 1984, 37(6): 455-463. DOI: 10.1016/0021-9681(84)90029-8.
- [37] Chen X, Lei X, Xu X, *et al.* Intensive care unit-acquired weakness in patients with extracorporeal membrane oxygenation support: frequency and clinical characteristics[J]. front med (Lausanne), 2022, 9: 792201. DOI: 10.3389/fmed.2022.792201.
- [38] Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, *et al.* Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2006, 34(5): 1297-1310. DOI: 10.1097/01.CCM.0000215112.84523.F0.
- [39] Lechiancole A, Russo CF, Olivieri GM, *et al.* Prognostic value of APACHE IV score in patients bridged to heart transplantation on ECMO[J]. Clin Transplant, 2024, 38(6): e15370. DOI: 10.1111/ctr.15370.
- [40] Lechiancole A, Sponga S, Isola M, *et al.* Heart transplantation in patients supported by ECMO: is the APACHE IV score a predictor of survival?[J]. Artif Organs, 2018, 42(6): 670-673. DOI: 10.1111/aor.13099.
- [41] Wang R, Sun B, Li XY, *et al.* Predictive values of different critical scoring systems for mortality in patients with severe acute respiratory failure supported by extracorporeal membrane oxygenation[J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2016, 39(9): 698-703. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.09.008.

(收稿日期: 2024-12-10)

体外膜氧合抗凝管理的新进展与挑战

徐恩慧, 孙 琦, 卢 娟, 熊 鹰, 魏新广, 刘 燕

[摘要]: 在体外膜氧合 (ECMO) 期间, 抗凝管理的目标是防止管路、氧合器和患者体内血栓形成, 同时最大限度地减少出血并发症。出血及血栓是 ECMO 治疗中常见的并发症, 且与死亡及不良预后的增加显著相关, 抗凝治疗是保持 ECMO 通畅和避免血栓引发并发症的必要条件, 同时也是出血性并发症的促成因素。如何减少出血预防血栓形成, 成为 ECMO 支持治疗中面临的首要问题之一。因此, ECMO 支持期间凝血情况的监测和抗凝策略变得尤为关键。本文就 ECMO 运行期间抗凝策略及抗凝监测研究进展进行综述, 探讨当前 ECMO 治疗过程所面临的挑战。

[关键词]: 体外膜氧合; 抗凝; 抗凝管理; 监测; 进展

Recent advances and future perspectives in anticoagulation management for extracorporeal membrane oxygenation

Xu Enhui, Sun Qi, Lu Juan, Xiong Ying, Wei Xinguang, Liu Yan

Department of Cardiopulmonary Bypass, Wuhan Aisa Heart Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology; School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430000, China

Corresponding author: Liu Yan, Email: liuywh@aliyun.com

[Abstract]: During extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), the goal of anticoagulation management is to prevent thrombus formation within the circuit, oxygenator, and the patient's body, as well as minimizing bleeding complications. Bleeding and thrombosis are common complications in ECMO therapy and are significantly associated with increased mortality and adverse outcomes. Anticoagulation is essential for maintaining ECMO circuit patency and preventing thromboembolic complications but also contributes to bleeding complications. How to reduce bleeding while preventing thrombus formation has become one of the primary challenges in ECMO support. Therefore, monitoring coagulation status and implementing anticoagulation strategies during ECMO support are particularly critical. This article reviews the latest research progress on anticoagulation strategies and monitoring during ECMO and explores the challenges currently faced in ECMO treatment.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Anticoagulation; Complications; Monitoring; Anticoagulation management

体外膜氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO), 能为经常规治疗无效的严重心肺功能衰竭患者提供短期的呼吸和 (或) 循环支持, 让患者的心脏和肺部得以休整, 从而争取到恢复和接受进一步治疗的宝贵时间^[1]。近年来, ECMO 在全球范围内的应用呈爆发式的增长, 并在提高危重患者的生存率、支持复杂呼吸及循环系统手术与器官移植等方面起着重要作用^[2]。由于目前尚无法完全控制血液与体外管路材料之间的相互作用及应用 ECMO 后机体的炎症反应和

凝血反应, 在 ECMO 支持期间凝血功能障碍的发生率高达 78%^[3], 在患者中可表现为凝血功能低下导致的出血及凝血功能亢进导致的血栓形成, 是 ECMO 患者最常见的死亡原因之一^[4]。这提示目前推荐的抗凝管理存在缺陷, 需要更全面的抗凝监测方法和抗凝管理措施来有效减少 ECMO 期间出血并预防血栓形成。本文就当前 ECMO 支持期间凝血功能障碍机制、抗凝监测和抗凝策略的最新进展进行综述, 以期为 ECMO 抗凝管理提供参考。

基金项目: 湖北省卫生健康委员会 2021 指导性项目 (WJ2021F018); 2023 年武汉市医学科学研究项目 (WX23A76)

作者单位: 430000 武汉, 武汉科技大学附属武汉亚洲心脏病医院体外循环科 (徐恩慧, 孙琦, 卢娟, 熊鹰, 魏新广, 刘燕); 武汉科技大学医学部医学院 (徐恩慧)

通信作者: 刘燕, Email: liuywh@aliyun.com

1 ECMO 凝血功能障碍的机制

1.1 凝血系统的基本概念 凝血系统是人体内一套复杂而精细的生理机制，其主要功能是维持血管的完整性，防止过度出血，同时避免血管内形成血栓。凝血过程涵盖血管收缩、血小板聚集、凝血因子激活以及纤维蛋白形成这几个生理环节^[5]。在此过程中，纤维蛋白原、凝血酶原以及凝血因子Ⅲ、凝血因子X等关键凝血因子扮演着至关重要的角色。同时，组织因子途径抑制物、组织型纤溶酶原激活剂、抗凝血酶和蛋白C则肩负着调控^[5]，以维持凝血与抗凝之间的动态平衡。

1.2 ECMO 期间发生凝血功能障碍的机制

1.2.1 生物材料与血液的接触反应 在ECMO运行期间，血液长期与非内皮化的人工材料（包括泵、膜氧合器和管路）接触，这些材料缺乏内皮细胞分泌功能，不能构建类似血管内皮的保护屏障来防止血栓的生成，进而引发血小板的激活与聚集，促使血栓形成^[6]。此外，血液中的凝血因子（如凝血因子Ⅵ、血管性血友病因子vWF）会被消耗或降解，尤其是在持续进行抗凝治疗时，使凝血功能下降而出血风险增加^[7]。

1.2.2 凝血途径激活 当血管内皮损伤后，组织因子的释放会激活凝血因子并加快凝血进程^[8]。此外，ECMO本身以及患者的基础疾病如手术创伤、严重感染、内毒素等，会进一步破坏血管内皮完整性，从而激活凝血反应并使其效应放大^[9]。

1.2.3 免疫系统与凝血系统的相互作用 激活的血小板和白细胞可增加促血栓形成因子（如组织因子）的数量，加速血凝。此外，ECMO期间抗凝剂的使用（如肝素）可能会促进中性粒细胞对氧合器的黏附，诱导血栓的形成^[10]。

2 ECMO 的抗凝管理

2.1 ECMO 中的抗凝剂 在ECMO抗凝治疗中所用的抗凝药物有肝素、直接凝血酶抑制剂（direct thrombin inhibitor, DTI）、Xa因子抑制剂、Ⅱa因子抑制剂、甲磺酸莫奈司他。其中，肝素和DTI是目前ECMO患者中应用最为广泛的抗凝药物^[11]。

2.1.1 肝素 肝素是临床上ECMO首选的抗凝药物，这主要得益于其价格低廉、剂量可调节以及能够通过鱼精蛋白中和等优点^[12]。肝素通过与抗凝血酶（antithrombin, AT）结合使其抑制凝血酶、因子Xa的效能增强从而间接发挥抗凝作用。在ECMO患者中使用肝素存在几个缺点^[13]：①肝

素抵抗现象：肝素除了与AT结合外，还会与血液中的血浆蛋白、内皮细胞和巨噬细胞结合，这种多靶点的结合特性显著影响了其在患者体内的剂量反应。此外，由于新生儿和儿童体内的抗凝血酶浓度较低、分布容积较大以及部分成人患者抗凝血酶缺乏，肝素在他们体内的药代动力学表现出显著差异，导致即使用较高剂量的肝素仍无法达到抗凝目标。在这种情况下，为了使监测指标达到目标值，往往需要追加更多的肝素，这可能会引发出血风险。②肝素诱导的血小板减少症（heparin-induced thrombocytopenia, HIT）：使用肝素还可能引发免疫相关的不良反应，即HIT。HIT分为两种类型，其中Ⅱ型HIT为免疫反应介导，常在使用肝素后5~10天出现，表现为血小板显著减少，甚至可能伴有血栓栓塞和急性全身反应。尽管有研究显示HIT在新生儿中较为罕见，但在成人ECMO患者中的发生率却在0.8%~7%之间，且常见于多次接触肝素的成年患者。

2.1.2 DTIs 在ECMO支持期间，怀疑或确诊HIT和肝素耐药的患者可用DTI来代替肝素进行抗凝治疗。与肝素不同，DTI作为一种短效抗凝剂可不依赖AT发挥抗凝作用，而是直接抑制循环中游离的和与纤维蛋白结合的凝血酶^[1]，因此DTI理论上应该比肝素有更可预测的给药方法。一项荟萃分析^[2]结果表明，DTI相较肝素的院内死亡率、重大出血和泵相关血栓事件发生率更低。目前临床上常用的DTI是比伐卢定和阿加曲班，比伐卢定是一种合成的双价水蛭素类似物，能够可逆地和凝血酶结合并抑制其活性及胶原蛋白诱导的血小板激活^[14]。相比肝素，由于不依赖AT使得其生物利用度更高。在ECMO中比伐卢定的应用主要受限于缺乏逆转剂，导致用药过量或出血时难以止血。其次，比伐卢定在肾功能受损患者中代谢缓慢，易引起药物积聚，因此在此类患者中需降低剂量。此外，比伐卢定在血液停滞区域快速代谢，使其不适用于静脉-动脉ECMO的抗凝。另一项研究^[15]表明，在比伐卢定的使用中也会存在不明病因的比伐卢定抵抗现象。阿加曲班是一种合成的直接凝血酶抑制剂，起效时间在30 min以内，半衰期为39~51 min，其主要在肝脏代谢，因此不推荐用于严重肝功能不全的患者，但肾功能衰竭对其影响较小^[16]。在ECMO期间应用阿加曲班作为抗凝剂的主要问题是缺乏有效拮抗剂。此外，由于其半衰期较短，可通过停药或减少剂量来控制出血。

2.1.3 Xa 因子抑制剂 Xa 因子抑制剂通过抑制关键凝血因子 Xa, 减少凝血酶生成, 降低血栓风险, 其抗凝效果精准且不受抗凝血酶水平影响, 在最近的应用和研究显示, 相比肝素, Xa 因子抑制剂可减少出血风险, 显示出了其在 ECMO 中的潜在优势。例如, 磺达肝癸钠作为一种选择性 Xa 因子抑制剂, 已被证明在严重急性 HIT 中作为抗凝剂有效^[17]。Parlar 等人^[18]在 ECMO 支持期间对 HIT 患者每日皮下注射磺达肝癸钠, 未观察到不良反应。与需要通过活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 监测的 DTIs 相比, 在监测磺达肝癸钠时抗 Xa 因子测定法更为可靠, 因为它不受患者个体因素 (HIT 患者凝血酶原水平) 的影响。

2.1.4 甲磺酸莫奈司他 (nafamostat mesylate, NM) NM 是一种能直接抑制凝血酶、纤溶酶、激肽释放酶、XIIa 因子和 Xa 因子等的丝氨酸蛋白酶抑制剂, 目前已经应用于 ECMO 抗凝管理。Lim 等人最新研究^[19]指出在 ECMO 中使用 NM 的结果存在矛盾。在 ECMO 中, 相较肝素接受 NM 抗凝治疗的患者更易出现出血并发症, 但血栓栓塞风险二者相当。然而, 也有研究认为 NM 是肝素的合适替代品, 可降低 ECMO 患者的出血风险^[20]。与其他新型抗凝剂一样, NM 的给药方案尚无统一标准。此外还需注意 NM 致患者高钾血症的副作用, 使用过程中应密切监测电解质^[21]。

2.1.5 新型在研抗凝剂 凝血因子 XIIa (coagulation factor XIIa, FXIIa) 是接触激活内源性凝血途径和钾激肽系统的关键血浆丝氨酸蛋白酶, 其抑制剂通过阻断内源性凝血途径, 可能在减少血栓形成的同时避免显著增加出血风险^[22]。近年来开展了多项关于 XIIa 因子抑制剂的动物模型应用研究。Xu P 等人研究发现, 一种与人免疫球蛋白 Fc 区融合的单域抗体 (Nb-Fc) 能够以构象依赖的方式识别 FXIIa 并抑制 FXIIa 的形成。在雄性小鼠模型中, Nb-Fc 可抑制动脉血栓形成而不影响止血。在 ECMO 小鼠模型中, FXII 的抑制或敲除减少了氧合器膜上的血栓沉积和全身微血管血栓, 并显著降低了 D-二聚体、碱性磷酸酶、肌酐和肿瘤坏死因子- α 的循环水平。此外, FXII 阻断还减弱了微血管中性粒细胞黏附、血小板聚集及其相互作用。Nb-Fc 为缓解血栓炎性疾病提供了有希望的治疗途径^[23]。

Gerling K 及其团队研发了一种新型的共价 C1-酯酶抑制剂 (C1-esterase inhibitors, C1-INH)

涂层。C1-INH 不仅能有效抑制补体系统的激活, 还能阻断 FXII 的激活过程。与传统的肝素涂层相比, 这种含有 C1-INH 的涂层能显著降低 FXIIa 的活性。该研究还首次证实, C1-INH 作为补体抑制剂的共价涂层能够显著改善材料的血液相容性^[24]。此外, 一种新型直接口服抗凝剂正在开发中, 这类药物通过抑制内源性凝血途径中的 FXIa 发挥作用。研究表明, FXI 在血栓形成中起关键作用, 但在止血过程中几乎无影响, 因此针对 FXI 的抗凝剂可能比现有直接口服抗凝剂更安全^[25]。

2.2 抗凝监测 ECMO 治疗中, 抗凝监测是确保患者安全和治疗效果的关键环节。由于 ECMO 涉及血液与体外循环系统的接触, 容易引发凝血反应, 因此需要密切监测抗凝状态, 以平衡出血和血栓风险。

2.2.1 实验室监测指标 ① APTT 是用于监测抗凝效果的常用技术, 适用于评估肝素和比伐卢定。其目标值通常为基线的 1.5~2.5 倍, 但具体范围因实验室的仪器和试剂不同而有所差异, 因此不能将一个 ECMO 中心的数据简单应用于其他中心。此外, APTT 可能受多种因素影响, 如急性期反应物、高 C 反应蛋白、高胆红素血症和狼疮抗凝剂等^[26]。②抗 Xa 测定通过检测患者血浆中肝素-抗凝血酶复合体对 Xa 的抑制程度来评估肝素的抗凝效果, 是一种更直接的监测方法。其结果不受血液稀释、血小板减少或凝血因子缺乏等因素影响, 且与肝素浓度的相关性优于活化凝血时间 (activated clotting time, ACT) 和 APTT^[27]。③ ACT 是一种快速、简便的床旁即时检测方法, 广泛应用于 ECMO 中心以指导肝素使用和抗凝监测。与实验室检测相比, ACT 的优势在于可在床边进行全血测试, 样本量少且成本低。然而, ACT 结果可能受血液稀释、血小板功能障碍、贫血、低纤维蛋白原血症和凝血因子缺陷等多种因素影响^[13]。④ Ecarin 是一种从锯鳞蝰蛇毒液中提取的金属蛋白酶, 可特异性激活凝血酶原, 用于检测 DTI 的活性^[28]。Teruya 等人研究证实, Ecarin 凝血时间 (Ecarin coagulation time, ECT) 可用于 ECMO 中比伐卢定的浓度监测, 且 ECT 结果与比伐卢定浓度相关性高。Loudior A 等^[29]还开发了一种新型即时检测 ECT 设备, 其与比伐卢定相关性良好。尽管 ECT 在 ECMO 中的应用尚不广泛, 但其与抗凝剂浓度的强相关性表明这种方法值得在未来 ECMO 环境中进一步研究。⑤旋转血栓弹性测量 (rotating thrombus elasticity measurement, ROTEM) /

血栓弹力图 (thromboelastogram, TEG) 通过动态监测患者的凝血状态, 以优化抗凝治疗和预防出血或血栓并发症。研究表明, 与传统凝血试验 (如 APTT) 相比, TEG 和 ROTEM 能够更全面地评估从凝血到纤溶的全过程, 提供更接近生理状态的凝血功能信息^[30]。

2.2.2 新型实时抗凝监测方法 ①光学监测方法: 光学方法是一种非侵入性、实时监测血栓的技术, 通过检测不同波长光的散射强度来评估凝血状态^[31]。Morita 等人^[32]在 ECMO 泵和管路上各安装一个微型光学血栓传感器, 使用新鲜猪血作为试验对象。结果显示泵内有血栓形成, 体外管路内未见血栓形成。目前, 光学方法仅限于动物试验, 其临床应用受限于高光谱相机对焦距离的精确调整以及高光谱成像和光学相干层析成像等技术的硬件成本较高^[33]。②声音检测: 声学监测技术利用超声或声波在血液中的传播特性, 通过检测声波的反射、吸收和频谱变化来评估离心泵中的血栓形成。该方法具有低成本、操作简便、且结果可靠等优点, 且能够在血栓形成的早期阶段检测到泵内的血栓^[32]。然而, 由于声音的来源来自泵, 声学监测技术目前仅限于监测离心泵内的抗凝效果, 无法对泵外其他部位的抗凝状态进行监测^[34]。③荧光方法: 在 ECMO 抗凝监测中通过荧光显微镜技术实现, 主要用于监测凝血酶形成和血栓早期发展。该技术利用荧光标记纤维蛋白原, 通过测量荧光强度的变化和分布来计算凝血时间, 进而评估肝素浓度对抗凝效果的影响^[35]。④Sun 等人^[36]结合全血流式细胞术和荧光显微镜技术, 监测 ECMO 回路中离心泵和氧合器的血小板活化情况, 发现 ECMO 运行 4 h 后, 血小板活化和纤维蛋白原黏附增加, 提示血栓形成风险。这种方法能够实时动态监测血栓形成, 尤其适用于 ECMO 高剪切率区域。不过, 该技术目前仍处于研究阶段, 未来需进一步优化以推动其临床应用。⑤电测量: 在 ECMO 抗凝监测中, 电测量技术基于生物电阻抗原理通过监测纤维蛋白导电性评估凝血过程^[34]。Sifuna 等人^[34]将两个不锈钢电极结合在丙烯酸管上制成的传感器用于测量管-接头处的介电常数变化, 结果表明, 该传感器能够在 $t = 9 \text{ min}$ 后检测到界面处的血栓形成。该技术具有高灵敏度、快速和微量血样等优点, 并可实现床旁即时检测, 实时调整抗凝药物剂量, 降低血栓和出血风险^[37]。然而, 其侵入性 (电极需接触血液) 以及在 ECMO 中的应用仍处于探索阶段, 限制了

其临床推广, 未来需进一步优化技术以提升其应用价值。

3 未来展望与总结

在 ECMO 中找到适当的抗凝剂和相关监测方法以平衡血栓形成和出血是至关重要的。最近研究表明与其他抗凝剂相比, 因子 XIIa 抗体的优势在于它们不会增加出血的风险。尽管它只在动物 ECMO 回路中进行了测试, FXIIa 相关抗凝疗法似乎是 ECMO 支持中预防血栓形成的有前景的方法^[38]。多项研究^[39]表明, ECMO 期间低剂量抗凝在减少出血并发症的同时, 能够维持有效的抗凝效果, 且相较标准剂量在血栓并发症和死亡率方面无显著差异, 尤其在成人中较为明显。然而, 低剂量抗凝在儿科 ECMO 患者中的研究仍不足, 其效果和安全性有待进一步验证。因此, 需要更多临床试验来确定成人和儿科患者的最佳抗凝剂量和监测方案。此外, 纳米载药系统利用材料变形或解聚实现局部药物释放的特性在 ECMO 抗凝中展示出了巨大的潜力。其中, 纳米颗粒可用于纳米治疗靶向输送, 它们在高剪切应力下破裂并释放抗血栓药物, 类似于血小板的作用^[40]。这种剪切敏感纳米颗粒仅在高剪切应力区域 (如泵和氧合器) 精准释放药物, 而在低剪切应力下保持完整。此项技术有望减少了抗凝剂的使用量, 还可能降低出血风险。此外, 基于微流控人工器官支持技术有望通过简化操作和减少血液循环相关并发症, 有望成为突破 ECMO 抗凝的诸多限制的一个机会。其优势在于能够模拟生理微循环的关键特征, 如血管结构和气体传输膜的小尺寸, 以及再现血管网络的平滑分支特性。这种技术不仅能降低凝血和出血风险, 还能减少对传统抗凝剂的依赖^[41]。

4 总结

目前, 多种抗凝监测方法可用于评估 ECMO 患者凝血状态并指导抗凝剂量调整, 然而这些方法与对应抗凝剂的相关性各异。尽管新型抗凝剂陆续被开发, 但其应用仍受限于自身半衰期短、缺乏有效拮抗剂以及监测方法不足等问题。为了实现血栓与出血风险的最佳平衡, 需综合运用多种监测技术, 而非仅依赖单一手段。未来研究还应着重于开发新型抗凝剂、微流控人工器官支持技术、基于纳米生物材料的靶向载药系统以及实时床旁监测方法, 以降低血栓形成和出血的风险。

参考文献:

- [1] Hadaya J, Benharash P. Extracorporeal membran oxygenation[J]. JAMA, 2020, 323(24): 2536. DOI: 10.1001/jama.2020.9148.
- [2] Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, *et al.* Venoarterial ECMO for adults: JACC scientific expert panel[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(6): 698-716. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.038.
- [3] Song JC, Zhang W, Zhang L, *et al.* Consensus of Chinese experts on standardized evaluation of coagulation dysfunction in severe patients[J]. Med J Chin PLA, 2022, 47(2):107-117. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2022.02.0107.
- [4] Heuts S, Makhoul M, Mansouri A, *et al.* Defining and understanding the “extra- corporeal membrane oxygenation gap” in the veno- venous configuration: timing and causes of death[J]. Artif Organs, 2022, 46(3): 349-361. DOI: 10.1111/aor.14058.
- [5] Sierra C, Moreno M, Garcia-Ruiz JC. The physiology of hemostasis[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2022, 33(Suppl 1): S1-S2. DOI: 10.1097/MBC.0000000000001099.
- [6] Kumar G, Maskey A. Anticoagulation in ECMO patients: an overview[J]. Indian J Thorac Cardiovasc Surg, 2021, 37(Suppl 2): 241-247. DOI: 10.1007/s12055-021-01176-3.
- [7] Šoltés J, Skribuckij M, Říha H, *et al.* Update on anticoagulation strategies in patients with ECMO - a narrative review[J]. J Clin Med, 2023, 12(18): 6067. DOI: 10.3390/jcm12186067.
- [8] 刘伟, 卢帝君, 王旭东. 体外膜肺氧合心肺复苏的凝血特点及抗凝挑战 [J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48 (9) : 1017-1020. DOI: 10.3969/j. issn.2095-8552.2020.09.004.
- [9] Buiteman-Kruizinga LA, Schultz MJ. Ultra-low tidal volume ventilation for lung protection: not so fast[J]. Lancet Respir Med, 2023, 11(11): 949-950. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00225-4.
- [10] Meyer AD, Rishmawi AR, Kamucheka R, *et al.* Effect of blood flow on platelets, leukocytes, and extracellular vesicles in thrombosis of simulated neonatal extracorporeal circulation[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(2): 399-410. DOI: 10.1111/jth.14661.
- [11] Burša F, Sklienka P, Frelich M, *et al.* Anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation-a mini-review[J]. Medicina(Kaunas), 2022, 58(12): 1783. DOI: 10.3390/medicina58121783.
- [12] McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, *et al.* 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines[J]. ASAIO J, 2022, 68(3): 303-310. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001652.
- [13] 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.jth.2022.11.014.
- [14] Kumar G, Maskey A. Anticoagulation in ECMO patients: an overview[J]. Indian J Thorac Cardiovasc Surg, 2021, 37(Suppl 2): 241-247. DOI: 10.1007/s12055-021-01176-3.
- [15] Berlioz BE, Patel P, Sanghavi DK. Bivalirudin[M]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 28, 2024.
- [16] Zeibi Shirejini S, Carberry J, Mcquiltan ZK, *et al.* Current and future strategies to monitor and manage coagulation in ECMO patients[J]. Thromb J, 2023, 21(1):11. DOI: 10.1186/s12959-023-00452-z.
- [17] Goto E, Horinaka S, Ishimitsu T, *et al.* Factor Xa inhibitors in clinical practice: comparison of pharmacokinetic profiles[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2020, 35(1): 151-159. DOI: 10.1016/j.dmpk.2019.10.005.
- [18] Astor TL, Borenstein JT. The microfluidic artificial lung: mimicking nature’ s blood path design to solve the biocompatibility paradox[J]. Artif Organs, 46(7): 1227-1239. DOI: 10.1111/aor.14266.
- [19] Santos J, Vedula EM, Lai W, *et al.* Toward development of a higher flow rate hemocompatible biomimetic microfluidic blood oxygenator[J]. Micromachines, 12(8): 888. DOI: 10.3390/mi12080888.
- [20] Dabaghi M, Saraei N, Fusch G, *et al.* An ultra-thin, all PDMS-based microfluidic lung assist device with high oxygenation capacity[J]. Biomicrofluidics, 13(3): 034116. DOI: 10.1063/1.5091492.
- [21] Lang Y, Zheng Y, Qi B, *et al.* Anticoagulation with nafamostat mesilate during extracorporeal life support[J]. Int J Cardiol, 2022, 366: 71-79. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.07.022.
- [22] Wilbs J, Kong XD, Middendorp SJ, *et al.* Cyclic peptide FXII inhibitor provides safe anticoagulation in a thrombosis model and in artificial lungs[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3890. DOI: 10.1038/s41467-020-17648-w.
- [23] Xu P, Zhang Y, Guo J, *et al.* A single-domain antibody targeting factor XII inhibits both thrombosis and inflammation[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 7898. DOI: 10.1038/s41467-024-51745-4.
- [24] Gerling K, Ölschläger S, Avci-Adali M, *et al.* A Novel C1-esterase inhibitor oxygenator coating prevents FXII activation in human blood[J]. Biomolecules, 2020, 10(7): 1042. DOI: 10.3390/biom10071042.
- [25] Fredenburgh JC, Weitz JI. News at XI: moving beyond factor Xa inhibitors[J]. J Thromb Haemost, 2023, 21(7): 1692-1702. DOI: 10.1016/j.jth.2023.04.021.
- [26] 郭小靖, 盖玉彪, 王 伟, 等. 体外膜肺氧合患者抗凝及出血风险管理的最佳证据总结 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (9) : 963-967. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221018-00926.
- [27] Honore PM, Barreto Gutierrez L, Kugener L, *et al.* Use of multiple laboratory tests including anti- factor Xa to optimally manage anticoagulation during ECMO[J]. Critical Care, 2020, 24(1): 427. DOI: 10.1186/s13054-020-03145-5.
- [28] Teruya J, Bruzdoski K, Hensch L, *et al.* How to best monitor bivalirudin anticoagulant effect for ECMO and VAD—Comparison of four assay methods[J]. Int J Lab Hematol, 2022, 44(3): 589-94. DOI: 10.1111/ijlh.13780.
- [29] Davidson S. Assays to monitor bivalirudin[J]. Methods Mol Biol, 2023, 2663: 369-380. DOI: 10.1007/978-1-0716-3175-1-24.
- [30] 宋景春, 张伟, 张磊, 等. 重症患者凝血功能障碍标准化评估中国专家共识 [J]. 解放军医学杂志, 2022, 47 (2) : 107-117. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2022.02.0107.
- [31] Zeibi SS, Carberry J, Mcquiltan ZK, *et al.* Current and future strategies to monitor and manage coagulation in ECMO patients[J]. Thromb J, 2023, 21(1): 11. DOI: 10.1186/s12959-023-00452-z.
- [32] Morita N, Sakota D, Oota-Ishigaki A, *et al.* Real-time, non-invasive thrombus detection in an extracorporeal circuit using micro-optical thrombus sensors[J]. Int J Artif Organs, 2021, 44(8): 565-573. DOI: 10.1177/0391398820978656.
- [33] Sifuna MW, Koishi M, Uemura T, *et al.* Connector sensors for permittivity-based thrombus monitoring in extracorporeal life support[J]. J Artif Organs, 2021, 24(1): 15-21. DOI: 10.1007/s10047-020-01190-z.

• 综 述 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2025.02.17

超声心动图在体外膜氧合治疗 心源性休克患者中的研究进展

焦显婷, 李斌飞, 尹 晴, 古 晨, 廖小卒

[摘要]: 对于心源性休克 (CS) 的患者, 体外膜氧合 (ECMO) 可帮助其在心脏功能衰竭时保持足够的氧合和血流, 并提供双心室支持。临床对于这类患者的心功能评估、判断非常重要, 需及时了解其继发心力衰竭的危险因素, 给予相关干预措施。作为常用的心功能评估手段, 超声心动图在 ECMO 启动前就开始使用了, 但其评估结果对这类患者成功撤机的影响仍在探索中。因此, 本文将详细阐述超声心动图在接受 ECMO 治疗的 CS 患者中的应用现状和研究进展。

[关键词]: 体外膜氧合; 超声心动图; 心源性休克; 危险因素; 撤机; 心功能

Research progress on the echocardiography in cardiogenic shock patients supported by extracorporeal membrane oxygenation

Jiao Xianting, Li Binfei, Yin Qing, Gu Chen, Liao Xiaozu

Department of Anesthesiology, Zhongshan People's Hospital, Guangdong Medical University, Guangdong Zhongshan 528403, China

Corresponding author: Li Binfei, E-mail: lbf8@msn.com

[Abstract]: In patients with cardiogenic shock (CS), extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) can help maintain adequate oxygenation and blood flow in the event of heart failure, providing biventricular support. Timely assessment of cardiac function and identification of secondary heart failure risk factors are crucial for making informed interventions. Echocardiography, a commonly used tool for cardiac function evaluation, has been employed even before ECMO initiation in these patients. However, the impact of echocardiographic findings on the successful weaning of ECMO in this patient population remains under investigation. This review aims to comprehensively discuss the current applications and research progress of echocardiography in CS patients receiving ECMO.

[key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Echocardiography; Cardiogenic shock; Risk factors; Weaning; Cardiac function

心源性休克 (cardiogenic shock, CS) 患者心肌的急性损伤是导致心脏泵功能衰竭的根本原因。其发生率和病死率在 1 年内可达 50%^[1]。无论是急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 还是其他类型的心肌损伤, 当心脏无法有效收缩时, 心输出量急剧减少。这种情况会进一步引发心脏的代偿反应, 如交感神经系统、肾素-血管紧张素系统的激活, 以维持血压和器官灌注。然而, 这些代偿机制往往不足以让心功能维持长期

稳定, 反而可能导致心脏负荷加重, 加速心功能的衰竭^[2]。体外膜氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 的核心作用是通过减轻心脏负荷, 为心肌恢复争取时间, 并且心脏功能的恢复直接决定了 ECMO 撤机的成功率。通过体外支持, 心脏可以在“休息”状态下逐渐恢复, 尤其是在 AMI 或心肌炎引发的急性心衰情况下, 短期内心肌功能可能逐步改善^[3-4]。超声心动图 (ultrasonic cardiogram, UCG) 利用高频声波获取心脏结构及功能的实时动态图像。由于其便捷性、实时性和无创性, UCG 已成为 CS 患者评估心脏功能的重要工具, 特别是在接受 ECMO 支持的患者中通过评估左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、心脏舒张功能、室间

基金项目: 中山市社会公益科技研究项目 (2022B1108)

作者单位: 524023 湛江, 广东医科大学 (焦显婷、李斌飞、廖小卒); 528403 中山, 广东省中山市人民医院麻醉科 (李斌飞、尹晴、古晨、廖小卒)

通信作者: 李斌飞, Email: lbf8@msn.com

隔运动等指标,临床医生可以判断其心脏功能的恢复进度,从而决定 ECMO 撤机的时机^[5-6]。本文将阐述 UCG 在接受 ECMO 治疗的 CS 患者中的应用现状和研究进展。通过梳理最新的临床研究和技术发展,探讨 UCG 在该领域的未来应用方向。

1 ECMO 在 CS 患者中的应用

自 20 世纪 70 年代 ECMO 被首次应用以来,随着设备和技术的不断改进,它在各种急危重症中的应用日益广泛,尤其在 CS 患者的治疗中,ECMO 成为一种重要的支持手段。根据支持的目的和体外循环的方式,ECMO 可分为静脉-动脉(veno-arterial, V-A) ECMO 和静脉-静脉(vein-veinous, V-V) ECMO 两大类。其中, V-A ECMO 主要用于心脏功能支持,尤其可为 CS 患者提供足够的血流灌注,缓解心脏负荷,允许心肌在低负荷状态下休息和恢复^[4-7], V-V ECMO 虽然不提供任何直接的循环支持,但氧合血液和脱氧血液返回右心以及一旦使用 ECMO 后二尖瓣血流速度的降低对右心室后负荷有好处^[8]。体外生命支持组织提出的 V-A ECMO 适用于 CS 治疗的标准应包括:动脉收缩压<90 mmHg,尿量<30 ml/h,乳酸>2 mmol/L,混合静脉血氧饱和度<60%,意识状态改变 6 h 且对最佳药物治疗无反应^[9]。其核心作用是通过减轻心脏负荷,为心肌恢复争取时间。在 CS 患者中,心脏功能的恢复直接决定了 ECMO 撤机的成功率。此外,在 ECMO 支持下,药物治疗(如正性肌力药物、血管扩张剂等)的效果也能得到优化。而且,体循环和肺循环的血流模式发生了显著变化。对于 V-A ECMO,体循环主要依赖于体外泵血,而肺循环则部分依赖于残存的心脏功能。这种血流模式的改变可能引发复杂的血流动力学问题,例如主动脉逆流、肺水肿等^[10]。因此,ECMO 治疗过程中需要持续监测肺动脉压、静脉压等参数,以确保有效的氧供和循环支持。但当 V-A ECMO 运行时,由于外周动脉的插管血流与心脏泵出的血流可能存在抵抗,可能会导致心脏腔室的血流淤滞,尤其是在心功能严重受损的情况下,左心室内血液可能无法有效排空,进而形成血栓并且长期使用 ECMO 还可能导致左心室扩张和心肌壁张力增加,进而影响心脏的长期恢复^[11]。因此,实时评估心脏的负荷状态,调整 ECMO 参数,尤其是 UCG 的介入监测,显得尤为重要。

2 ECMO 支持下 CS 患者的 UCG 的应用

2.1 UCG 的原理及心功能的评估 UCG 是利用发射和接收声波,经过计算机处理后呈现出心脏结构及运动状态。根据目前的指南,CS 患者应进行完整的 UCG 检查,以量化心室衰竭的程度并评估是否需要单心室或双心室支持^[9]。临床上最常用的 UCG 类型包括二维超声、三维超声、M 型超声和多普勒超声,每种技术有其独特的作用,能够提供不同维度的心脏功能信息^[12]。通过二维超声可以清晰看到左心室、右心室的大小、形态和室壁运动,并可以定量测量 LVEF。LVEF 是评估左心室功能的重要指标,它能够反映心脏泵血功能的有效性。在 CS 患者中,LVEF 通常显著下降,显示出心功能的严重损害。因为,CS 患者常常伴有心肌损伤,导致部分心肌丧失正常的收缩功能,形成“运动异常区域”(如心肌梗死区域),所以还可以观察心室壁的运动确定心脏病变的范围和程度^[13-14]。此外,三维超声能够更准确地提供心肌损伤的空间定位和运动参数,提升诊断的精确性。多普勒超声,在评估瓣膜功能方面具有重要作用。通过多普勒技术,临床医生可以定量评估二尖瓣、三尖瓣、主动脉瓣等的功能状态,观察是否存在反流或狭窄,并根据反流或狭窄程度对治疗策略进行调整,还能实时监测心腔内及大血管的血流动力学情况^[15]。CS 患者有时伴随心包积液,严重时可能引发心包填塞,进一步加重心脏泵功能的损害。通过二维超声可以直观地观察心包腔内的积液量及其对心脏功能的影响,评估是否需要通过穿刺等手段进行干预。还有常见机械性并发症包括室间隔穿孔、乳头肌断裂等,这些急性并发症可通过 UCG 快速诊断^[12]。例如,室间隔穿孔导致左、右心室之间异常分流,能够通过彩色多普勒超声直观显示异常血流情况。

2.2 UCG 在 ECMO 启动前心功能的评估 V-A ECMO 回路主要由静脉插管、泵、氧合器和动脉插管组成,对于 CS 患者,通常采用股动脉、股静脉或颈内静脉通路经皮或手术切开建立^[4]。由于出血、血栓形成和感染是 V-A ECMO 的主要并发症,目前其管理监测的主要方法为 UCG^[9]。其中,经胸超声心动图(transsthoracic echocardiography, TTE)通常是容易实现的。然而,患者的疾病情况、近期有无手术治疗及是否行机械通气都有可能影响到发射和接受声波,在这种情况下,可能需要经食管超声心动图(transesophageal

echocardiography, TEE)^[16]。此外,与TTE相比,TTE更是适用于患者出现心脏骤停时或进行过较短的胸部按压后^[17]。在置管前,了解血管解剖状态将有助于排除置管的潜在威胁,及时识别血栓、血管狭窄、动脉瘤或严重动脉粥样硬化。并且,血管直径的测量有助于选择导管的大小,从而协助置管。在置管时,也可用UCG确认导丝通过股动脉进入降主动脉的路径来确认导丝的位置^[18]。UCG还可以帮助确定与ECMO回路无关的引流不足和体外血流下降的原因,这可能是由于动静脉插管位置的变化、插管附近血栓的形成、血容量不足或咳嗽、张力性气胸、胸腔积液或心包填塞时胸腔内压增高所致^[19-21]。

2.3 UCG在ECMO启动过程中的应用 在ECMO治疗开始的初期,UCG用于评估心脏功能和血流动力学的基线情况。在V-A ECMO支持下,若观察到左心室的扩张和心室内压力增高,提示心脏泵血功能恢复不足,可能需要进一步调节ECMO的流速或考虑其他机械辅助设备,如左心室辅助装置(轴流泵)。Cevasco等^[22]研究亦支持左心室卸载是处理左心室扩张的最佳策略,可直接降低左心室前、后负荷,应在V-A ECMO支持过程中尽早使用,特别是对AMI患者,可实时监测LVEF、室壁运动、心腔内压力等关键参数。UCG在ECMO期间的另一个重要作用是早期识别并发症,如心室血栓形成、心包积液、血流逆流等^[23]。CS患者常常由于长时间的低心输出量及血流淤滞,导致心腔内的血栓形成风险增加。特别是对于左心室内血栓的评估,UCG能够通过二维图像和彩色多普勒成像准确定位血栓的位置和大小,可有效避免这些血栓堵塞体外循环设备,或者脱落后引发血管栓塞^[24]。因此,通过超声的定期监测,可以及早发现血栓并采取相应的干预措施。

2.4 UCG在ECMO撤机过程中的应用 ECMO作为CS患者的生命支持手段,其最终目标是心脏功能的恢复,这应结合血流动力学、生理学和UCG参数来判断双心室恢复的体征^[25],因此在ECMO撤机期间应监测心功能,一旦心脏功能恢复,就应尽早撤机,避免长时间ECMO支持引发的并发症,同时注意撤机对患者血流动力学的影响。UCG指导ECMO撤机作用的研究较少,一篇已发表的研究表明在ECMO撤机时并没有发现右心室功能有任何变化^[26]。但是CS患者往往存在右心室功能不全,并且低氧血症和高碳酸血症可能增加右心室后负荷并加重右心室功能障碍,因

此,通过UCG评估右心室的收缩功能、右心室流出道的血流情况以及右心室与左心室的协同作用就显得尤为重要。常用参数包括右心室射血分数(right ventricular ejection fraction, RVEF)、三尖瓣环收缩位移和右心室-左心室舒张期直径比^[27]。Ortuno^[28]等研究结果提示撤机成功的右心指标应包括较小的右心室腔、较高的RVEF及较大的右心室面积变化率和右心室应变幅度。所以,在ECMO撤机前,RVEF通常要达到一定的标准,才能确保撤机后循环的稳定,否则,撤机后可能出现血流动力学不稳定或再次CS。CS患者血流动力学变化的适应还取决于双心室收缩力、心室相互依赖性、前负荷和后负荷。在V-A ECMO支持下,LVEF是判断心功能恢复的重要指标之一^[29-30]。一般来说,CS患者的LVEF在启动ECMO时往往极低,随着心肌的逐渐恢复,LVEF应该逐步上升至安全水平。通常情况下,撤机前要求LVEF达到33.4%以上,这表明心脏的泵血能力已部分恢复,能够承担一定的负荷^[31]。此外,超声还可以评估左心室的舒张功能和室间隔运动。左心室的舒张功能反映了心脏在舒张期血液的回流情况,而室间隔运动的异常(如运动减弱或反向运动)则提示心脏功能恢复仍不完全^[32]。在V-A ECMO支持下,体外泵血部分替代了心脏的泵血功能,因此撤机前需要评估心脏的自主输出量是否足够支持全身的血流灌注。通过UCG可以实时监测心输出量和每搏量,这些指标直接反映了心脏泵血的有效性。

在成功脱离ECMO后,患者的心功能仍需持续监测,UCG是这一阶段的重要监测工具,能够实时评估心脏的功能状态,观察撤机后的心室功能变化、血流动力学状态以及心腔内是否有新的病理改变。如果撤机后心功能出现明显下降,例如LVEF下降、右心室扩张等,提示心脏功能恢复不足,可能需要重新评估治疗策略,甚至考虑再次进行机械循环支持。

3 UCG对于CS患者长期预后的应用

UCG不仅在短期内评估心功能恢复情况,还能提供长期预后评估的依据。研究表明^[30-33],CS患者撤机后LVEF、心脏舒张功能、心腔大小等参数与患者的长期生存率和生活质量密切相关。通过超声监测这些指标,可以预测患者的长期预后,并为后续治疗提供依据。例如,如果撤机后超声显示LVEF恢复良好、室壁运动正常且无明显的

心室扩张,患者的长期预后往往较好,CS复发的风险较低^[34-35]。相反,如果超声显示心功能恢复不佳,患者可能需要进一步的心脏支持治疗,甚至考虑心脏移植等手术。另外,UCG作为一种动态监测工具,可以根据患者的具体病情变化,实时调整治疗方案。对于左心室功能恢复较快的患者,UCG可以帮助决定提早撤机的时机;而对于功能恢复缓慢或并发症风险较高的患者,超声则能够帮助制定更长时间的机械支持计划。

未来,UCG在ECMO治疗中的应用前景将更加广阔。随着技术的进步,超声成像的清晰度和精确性的进一步提高,自动化与智能化技术的引入将使得诊断更加便捷和准确。通过与多种影像学技术的结合,以及人工智能的深入应用,UCG有望在ECMO治疗的个体化和精准医学中发挥更加重要的作用。此外,随着远程医疗的发展,UCG的远程应用也将成为可能,进一步打破地域和资源的限制,帮助更多的CS患者获得及时、有效的治疗。

参考文献:

- [1] Morgan M, Yellapu V, Short D, *et al.* Trends in in-hospital mortality in patients admitted with cardiovascular diseases in the united states with demographics and risk factors of all cardiovascular in-hospital mortality: analysis of the 2021 national inpatient sample database[J]. *Cureus*, 2024, 16 (10): e70620. DOI: 10.7759/cureus.70620.
- [2] Choi KH, Kang D, Park H, *et al.* In-hospital and long-term outcomes of cardiogenic shock complicating myocardial infarction versus heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2024, 26 (7): 1594?1603. DOI: 10.1002/ehf.3333.
- [3] Chimed S, van der Bijl P, Lustosa R, *et al.* Functional classification of left ventricular remodelling: prognostic relevance in myocardial infarction[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9 (2): 912?924. DOI: 10.1002/ehf2.13802.
- [4] 王殿琳. 急性心肌梗死后心脏骤停患者体外膜氧合联合急诊PCI急救效果的影响因素[J]. *河南医学研究*, 2021, 30 (26): 4888-4891. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2021.26.025.
- [5] 王茜, 李易, 尹万红, 等. 体外膜肺氧合重症可视化实践管理与决策[J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43 (3): 247-252. DOI: 10.19538/j.nk2023030113.
- [6] Mohsin M, Farooq MU, Akhtar W, *et al.* Echocardiography in a critical care unit: a contemporary review[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2022, 20 (1): 55?63. DOI: 10.1080/14779072.2022.2036124.
- [7] Wang K, Wang L, Ma J, *et al.* Intra-aortic balloon pump after va-ecmo reduces mortality in patients with cardiogenic shock: an analysis of the chinese extracorporeal life support registry[J]. *Crit Care*, 2024, 28 (1): 394. DOI: 10.1186/s13054-024-05129-1.
- [8] Melamed R, Block J, Martins SL, *et al.* Predictors and outcomes associated with right ventricular function in patients with acute respiratory distress syndrome treated with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Perfusion*, 2024, 23: 2676591241277947. DOI: 10.1177/02676591241277947.
- [9] 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.
- [10] Lim Y, Kim MC, Jeong I-S. Left ventricle unloading during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: review with updated evidence[J]. *Acute Crit Care*, 2024, 39(4):473-487. DOI: 10.4266/acc.2024.00801.
- [11] Teijeiro-Paradis R, Gannon WD, Fan E. Complications associated with venovenous extracorporeal membrane oxygenation-what can go wrong?[J]. *Crit Care Med*, 2022, 50 (12): 1809?1818. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005673.
- [12] Ochagavía A, Palomo-López N, Fraile V, *et al.* Hemodynamic monitoring and echocardiographic evaluation in cardiogenic shock[J]. *Med Intensiva (Engl Ed)*, 2024, 48 (10): 602?613. DOI: 10.1016/j.medine.2024.07.001.
- [13] Riccardi M, Cani DS, Pagnesi M, *et al.* Assessing aortic flow with doppler echocardiography in cardiogenic shock: a crucial diagnostic tool[J]. *Echocardiography*, 2024, 41 (8): e15901. DOI: 10.1111/echo.15901.
- [14] Flower L, Waite A, Boulton A, *et al.* The use of echocardiography in the management of shock in critical care: a prospective, multi-centre, observational study[J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50 (10): 1668?1680. DOI: 10.1007/s00134-024-07590-6.
- [15] Cha S, Kostibas MP. Echocardiographic and point-of-care ultrasonography (pocus) guidance in the management of the ecmo patient[J]. *J Clin Med*, 2024, 13 (9): 2630. DOI: 10.3390/jcm13092630.
- [16] Vieillard-Baron A, Millington SJ, Sanfilippo F, *et al.* A decade of progress in critical care echocardiography: a narrative review[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45 (6): 770?788. DOI: 10.1007/s00134-019-05604-2.
- [17] Fair J, Mallin MP, Adler A, *et al.* Transesophageal echocardiography during cardiopulmonary resuscitation is associated with shorter compression pauses compared with transthoracic echocardiography[J]. *Ann Emerg Med*, 2019, 73 (6): 610?616. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2019.01.018.
- [18] Thevathasan T, Füreder L, Fechtner M, *et al.* Left-ventricular unloading with impella during refractory cardiac arrest treated with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2024, 52 (3): 464?474. DOI: 10.1097/CCM.0000000000006157.
- [19] Orban C, Borjog T, Talpau C, *et al.* The jack-in-the-box: pericardial decompression syndrome managed by a multidisciplinary approach with early initiation of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: a case report[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60 (11): 1747. DOI: 10.3390/medicina60111747.
- [20] Donker DW, Meuwese CL, Braithwaite SA, *et al.* Echocardiography in extracorporeal life support: a key player in procedural guidance, tailoring and monitoring[J]. *Perfusion*, 2018, 33 (1 suppl): 31?41. DOI: 10.1177/0267659118766438.
- [21] Ruisanchez C, Sarraide JA, Gonzalez-Fernandez C, *et al.* Sudden dysfunction of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation caused by intermittent cannula obstruction: the key role of echocardiography[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (7): 1055?1056. DOI: 10.1007/s00134-017-4704-5.

- [22] Cevasco M, Takayama H, Ando M, *et al.* Left ventricular distension and venting strategies for patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. J Thorac Dis, 2019, 11 (4): 1676?1683. DOI: 10.21037/jtd.2019.03.29.
- [23] Saleh Y, Abdelkarim O. Left atrial thrombosis in the setting of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. Echocardiography, 2024, 41 (10): e70000. DOI: 10.1111/echo.70000.
- [24] Bawaskar P, Hooker Mendez AA, Athwal PSS, *et al.* Evolution of left ventricular thrombus on serial cardiovascular magnetic resonance imaging[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2025, 26(2): 349-358. DOI: 10.1093/ehjci/jeae271.
- [25] Charbonneau F, Chahinian K, Bebawi E, *et al.* Parameters associated with successful weaning of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review[J]. Crit Care, 2022, 26 (1): 375. DOI: 10.1186/s13054-022-04249-w.
- [26] Guinot P-G, Soullignac C, Zogheib E, *et al.* Interactions between veno-venous extracorporeal membrane oxygenation and cardiac function: an echocardiographic study upon weaning[J]. Br J Anaesth, 2016, 117 (6): 821?822. DOI: 10.1093/bja/aew365.
- [27] Lashin H, Olusanya O, Smith A, *et al.* Association between right ventricular systolic parameters measured by echocardiography and stroke volume derived from pulmonary artery catheter in ischemic cardiogenic shock[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2024, 38(11): 2592?2600. DOI: 10.1053/j.jvca.2024.07.024.
- [28] Ortuno S, Delmas C, Diehl J-L, *et al.* Weaning from veno-arterial extra-corporeal membrane oxygenation: which strategy to use?[J]. Ann Cardiothorac Surg, 2019, 8(1): E1-E8. DOI: 10.21037/acs.2018.08.05.
- [29] Uemura K, Kawada T, Kamiya A, *et al.* Prediction of circulatory equilibrium in response to changes in stressed blood volume[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 289(1): H301-307. DOI: 10.1152/ajpheart.01237.2004.
- [30] Lackermair K, Brunner S, Orban M, *et al.* Outcome of patients treated with extracorporeal life support in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: 1-year result from the eels-shock study[J]. Clin Res Cardiol, 2021, 110(9): 1412?1420. DOI: 10.1007/s00392-020-01778-8.
- [31] Alonso-Fernandez-Gatta M, Merchan-Gomez S, Gonzalez-Cebrian M, *et al.* Echocardiographic prediction of successful weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. Am J Crit Care, 2022, 31(6): 483?493. DOI: 10.4037/ajcc2022588.
- [32] Tavazzi G, Colombo CNJ, Klersy C, *et al.* Echocardiographic parameters for weaning from extracorporeal membrane oxygenation - the role of longitudinal function and cardiac time intervals[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2025, 26(2): 359-367. DOI: 10.1093/ehjci/jeae274.
- [33] Siriwardena M, Brahmabhatt DH, Douflé G, *et al.* Prognostic echocardiographic findings in patients supported with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2023, 12(6): 391?395. DOI: 10.1093/ehjacc/zuad038.
- [34] Kim D, Park Y, Choi KH, *et al.* Prognostic implication of RV coupling to pulmonary circulation for successful weaning from extracorporeal membrane oxygenation[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2021, 14 (8): 1523?1531. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.02.018.
- [35] Menon PR, Flo Forner A, Marin-Cuartas M, *et al.* 30-day perioperative mortality following venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy cardiogenic shock in patients with normal preoperative ejection fraction[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2021, 32 (5): 817?824. DOI: 10.1093/icvts/ivaa323.

(收稿日期: 2024-12-24)

(上接 180 页)

- [34] Zeibi Shirejini S, Carberry J, McQuilten ZK, *et al.* Current and future strategies to monitor and manage coagulation in ECMO patients[J]. Thromb J, 2023, 21(1): 11. DOI: 10.1186/s12959-023-00452-z.
- [35] Meyer AD, Rishmawi AR, Kamucheka R, *et al.* Effect of blood flow on platelets, leukocytes, and extracellular vesicles in thrombosis of simulated neonatal extracorporeal circulation[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(2): 399-410. DOI: 10.1111/jth.14661.
- [36] Sun W, Wang S, Chen Z, *et al.* Impact of high mechanical shear stress and oxygenator membrane surface on blood damage relevant to thrombosis and bleeding in a pediatric ECMO circuit[J]. Artif Organs, 2020, 44(7): 717-26. DOI: 10.1111/aor.13646.
- [37] Mohammadi Aria M, Erten A, Yalcin O. Technology advancements in blood coagulation measurements for point-of-care diagnostic testing[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2019, 7: 395. DOI:10.3389/fbioe.2019.00395.
- [38] Jiang S, Jia Z, Zheng Y, *et al.* Bifunctional fusion protein targeting both FXIIa and FXIa displays potent anticoagulation effects[J]. Life Sci, 2022, 309: 121021. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.121021.
- [39] Lv X, Deng M, Wang L, *et al.* Low vs standardized dose anticoagulation regimens for extracorporeal membrane oxygenation: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2021, 16(4): e0249854. DOI: 10.1371/journal.pone.0249854.
- [40] Tran HDN, Moonshi SS, Xu ZP, *et al.* Influence of nanoparticles on the haemostatic balance: between thrombosis and haemorrhage[J]. Biomater Sci, 2021, 10(1): 10-50. DOI: 10.1039/d1bm01351c.
- [41] Astor TL, Borenstein JT. The microfluidic artificial lung: Mimicking nature's blood path design to solve the biocompatibility paradox[J]. Artif Organs, 2022, 46(7): 1227-1239. DOI: 10.1111/aor.14266.

(收稿日期: 2024-11-04)

心脏手术围术期血压变异度的研究进展

李维娜, 周荣华

[摘要]: 血压变异度 (BPV) 是描述患者在某一时间范围内个体血压测量值波动情况的连续变量, 它反映了血压的动态变化, BPV 被证明与心血管疾病及术后结局有关。近年来, 有关心脏手术围术期 BPV 对临床预后的研究越来越多, 本文通过回顾近年相关临床研究, 介绍了 BPV 的基本概念、常用表达形式, 综述 BPV 在心脏手术中的应用现状及其与心脏术后不良结局之间的关联, 分析现有研究中关于围术期血压管理策略对 BPV 的调控效果, 并对未来研究方向进行展望, 旨在为优化心脏手术的围术期管理和改善患者预后提供参考。

[关键词]: 血压变异度; 围术期; 心脏手术; 预后

Research progress on perioperative blood pressure variation in cardiac surgery

Li Weina, Zhou Ronghua

Department of Anesthesiology, West China Hospital of Sichuan University, Sichuan Chengdu 610041, China

Corresponding author: Zhou Ronghua, Email: wr.zhou@hotmail.com

[Abstract]: Blood pressure variability (BPV) is a continuous variability that quantifies the fluctuation in individual blood pressure measurements over a defined period, reflecting dynamic changes in blood pressure. BPV has also been shown to correlate with cardiovascular diseases and postoperative outcomes. In recent years, increasing attention has been paid to the role of BPV during the perioperative period of cardiac surgery. This reviews discusses the fundamental concepts of BPV, its commonly used metrics, and the current application of BPV in cardiac surgery, particularly its relationship with adverse postoperative outcomes. Additionally, the review examines the effects of various perioperative blood pressure management strategies on BPV regulation and provides an outlook on future research directions. The goal is to offer insights for optimizing perioperative management in cardiac surgery and improve patient outcomes.

[Key words]: Blood pressure variability; Perioperative period; Cardiac surgery; Prognosis

1 前言

近十年来, 心脏手术总量呈逐年上升趋势。根据《2023 年中国心脏外科和体外循环数据白皮书》^[1]统计, 2023 年我国心血管外科手术量 341 804 例, 其中使用心肺转流 (cardiopulmonary by pass, CPB) 的手术量为 197 937 例, 占比 57.9%。研究表明, 心脏术中血流动力学的变化与患者术后结局密切相关^[2]。血压偏离基线水平较大, 不仅会增加心肌缺血的风险, 还显著提高术后卒中、神经认知功能障碍^[3]以及肾损伤^[4-5]的发生率。此外, 许多研究显示, 围术期间, 平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)

低于脑血流自动调节功能的压力下限, 与术后急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)^[6-10] 的发生有显著相关性。2017 年伦敦“围术期质量倡议”会议指出, 术中低血压与心肌损伤、肾损伤及 30 d 死亡率呈强相关性。维持动脉收缩压高于 100 mmHg 和 MAP 高于 60~70 mmHg, 可有效降低相关风险^[11]。因此, 采用多维度的监测指标综合评估患者血压变异度 (blood pressure variability, BPV) 趋势, 并优化血压管理, 对于维持血流动力学的稳定性以及改善患者预后^[12] 具有至关重要的意义。

2 BPV 概述

目前, 术中血压监测主要依赖上臂式无创血压监测及有创动脉置管血压监测。上臂式无创血

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院麻醉科

通信作者: 周荣华, Email: wr.zhou@hotmail.com

压监测为单次测量且需要测量时间,无法及时捕捉血压快速波动。另外,其测量结果易受袖带松紧度、测量部位、患者体位变动等多种因素影响,澳大利亚的一项评估报告显示,仅18.3%的上臂袖带设备经过准确性验证,揭示了该手段测量数值的较大差异性和不确定性^[13]。而有创动脉血压监测虽然能够实时测量动脉血压,但缺乏血压变化的连续变量,包括血压波动的幅度、频率等特征,存在一定局限性。

BPV是一个连续变量,它描述了患者在某个时间段内血压测量值的变化程度,反映了血压的变化趋势,并能表示术中血压管理的情况。相较于传统单次血压测量,BPV能够提供术中更全面、动态的信息,更重要的是,BPV与术后预后结局联系更紧密^[14-16]。因此,术中BPV可作为重要的临床指标,用于评估患者的术中血压管理和预后情况。

3 BPV 表达形式

3.1 标准差 (standard deviation, SD) SD是衡量一段时间内血压测量值离散程度的重要指标,它是评估血压稳定性和波动性的常用指标。

3.2 变异系数 (coefficients of variation, CVs) CVs是通过计算同一时期连续血压值的SD除以其平均值来衡量血压值的变异程度,反映了血压值的相对波动情况。CVs较大时,表明血压波动幅度大,稳定性差;反之,CVs较小时,表明血压波动幅度小,稳定性好。

3.3 平均真实变异性 (average real variability, ARV) ARV是一种用于评估血压波动程度的指标,它计算的是连续血压测量值之间的绝对差值的平均值。与传统的SD相比,ARV能够更直接地反映血压在相邻测量点之间的实际变化,该数值表示了在一段时间内,血压测量值之间平均的波动幅度。Hansen^[17]等人首先提出了ARV方程:

$$ARV = \frac{1}{\sum w} \sum_{k=1}^{n-1} w \times |BP_{k+1} - BP_k|$$

其中, BP_k 和 BP_{k+1} 分别表示连续两次血压测量值, w 是两次测量之间的时间间隔 (以 min 为单位), n 是血压测量的总次数。相比SD而言,它不仅反映血压偏离平均值的程度,而且考虑了血压测量值的顺序。

鉴于传统ARV公式仅适用于等间隔测量,Mascha^[18]等人提出了一种改进的Generalized ARV

公式,以适应非等间隔血压测量数据。形成了目前通用的ARV公式:

$$Generalized\ ARV = \frac{1}{T} \sum_{k=1}^{n-1} |BP_{k+1} - BP_k| \text{ mmHg / min}$$

其中, BP_k 和 BP_{k+1} 分别表示连续两次血压测量值, T 是从第一次到最后一次血压测量的总时间 (以 min 为单位)。该标准公式消除了血压记录时间间隔必须相等的局限,使得应用更加灵活。

3.4 独立于均值的变异性 (variability independent of the mean, VIM) VIM是通过特定的复杂数学公式计算,旨在最大程度地减少平均血压对BPV评估的影响,从而更纯粹地反映血压波动本身的特征。然而,其计算复杂、数据要求高、解释难度大以及缺乏统一标准等缺点也限制了其在临床实践中的广泛应用。

3.5 偏离基线血压的幅度与持续时间乘积所得的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 通过预先设定基线收缩压 (systolic blood pressure, SBP), 并对血压偏离幅度与时间关系的函数进行积分计算得到,即以超出该预设基线值范围之外 (高于或低于) 的SBP-时间曲线总面积 [通常以每小时标准化, 单位为 mmHg/ (min · h)] 来表现血压控制,反映了血压偏离基线的幅度在一段时间内的累积效应,它能够综合评估血压的整体波动情况。AUC曾被Solomon Aronson^[19]等人用于评价心脏手术中使用氯维地平与硝酸甘油、硝普钠、尼卡地平治疗急性高血压的疗效。

3.6 血流动力学稳定指数 (C10%) Dariusz Gajniak^[20]等人设计的一个用于评估血流动力学稳定性的指标,它指的是在整个监测期间内,血压值保持在 $MAP \pm 10\%$ 范围内的时间百分比。较高的C10%值表示血压在手术期间大部分时间都保持在相对稳定的范围内,从而反映了良好的血流动力学状态。C10%作为一种评估血流动力学稳定性的指标,具有直观性、可操作性和相关性高等优点。然而,在应用过程中需要注意阈值设定、监测时长、监测完整性和个体差异性问题,以确保评估结果的准确性和可靠性。目前C10%仍在研究和验证阶段,并未广泛作为BPV的标准化测量方法。

3.7 BPV 表达形式应用现状 在目前,SD、CVs与ARV在临床应用中较为常见。SD、CVs通常采用动态血压监测 (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) 获取数据^[21-22]。ABPM设备

可以在规定时间内按照预设的时间间隔（通常为15~30 min）自动测量血压。通过对这些测量数据进行统计分析，可以得到血压的平均值、SD等参数。如果无法进行ABPM，家庭血压监测（home blood pressure monitoring, HBPM）也可以作为一种替代方法。患者在家中按照规定的时间（如每天早晚）和正确的测量方法（如安静休息5~10 min后测量）进行血压测量，并记录数据。积累一段时间（如1~2周）的数据后，也可以用于计算血压的SD和CVs。不过，由于HBPM测量次数相对ABPM较少，其准确性可能稍逊一筹。

对于ARV的获取，一些能够进行高频血压测量的设备更为合适^[21]。例如可穿戴式连续血压监测设备，它们可以在较短的时间间隔（如几分钟甚至更短）内连续测量血压，这样能够更精准地捕捉相邻血压测量值之间的变化，从而准确计算ARV^[23]。但这种设备目前在临床常规应用中还不普及，主要用于一些特定的研究场景或对血压波动监测要求较高的患者。在临床研究中，结合ABPM数据，通过专门的统计软件或算法也可以计算ARV，不过这种方法在数据处理上相对复杂一些。

4 BPV在心脏手术围术期的应用研究

目前围术期BPV的纳入时间段主要为手术操作期间。

4.1 成人心脏手术围术期BPV相关研究 成人心脏手术围术期BPV相关研究在近年来受到了广泛关注。多项研究表明，心脏手术围术期BPV的增加与预后不良结局的发生风险增加相关。最先实现BPV在心脏手术围术期应用的是Solomon A^[14]的研究，这项研究通过对7504例冠状动脉旁路移植手术患者的血压数据进行回顾性分析，发现术中平均SBP波动持续时间（超出105~130 mmHg范围）是术后30 d死亡率的一个独立预测因子，其预测能力最强（OR=1.03，95% CI: 1.02~1.39， $P<0.0001$ ）。

Deschamps A^[24]等人的前瞻性观察发现，心脏手术前，通过对Valsalva手术反应的心率变异性（heart rate variability, HRV）和BPV，可以识别自主神经储备减少的患者，一些证据表明，他们可能存在围术期并发症的风险增加。Shen X^[25]研究在2019年6月至2022年12月期间接受心脏手术并在心血管重症监护病房停留超过24 h的成年患者，术后谵妄（postoperative delirium, POD）的发

生率为15.0%（324/2164），平均发生在术后第3天。与未患POD的患者相比，患POD的患者术中平均血压水平（ $P=0.015$ ）和血压ARV水平（ $P<0.001$ ）以及术后24 h平均血压水平（ $P=0.003$ ）在统计学上较低。然而，术后24 h，POD患者ARV的收缩压（8.64 mmHg vs. 7.91 mmHg， $P<0.001$ ）、舒张压（4.00 mmHg vs. 3.77 mmHg， $P=0.014$ ）和平均血压（5.23 mmHg vs. 4.94 mmHg， $P=0.001$ ）都显著高于非POD患者。LASSO回归和进一步的logistic回归分析显示，术中血压ARV（OR: 0.92， $P<0.001$ ）、平均中心静脉压（OR: 1.05， $P=0.048$ ）和术后24 h收缩压ARV（OR: 1.17， $P=0.002$ ）是POD的独立危险因素，围术期ARV，尤其是术后高ARV暴露与POD相关。Wiórek A^[26]通过前瞻性观察研究，评估非心脏手术环境下术中BPV对术后死亡率的影响，证明了血压变异显然是增加术后死亡风险的因素之一，统计模型的诊断准确率很高，舒张压的BPV似乎比SBP的BPV更能准确预测死亡率。

Sayuri P. Jinadasa^[27]等人的回顾性分析发现，在接受CPB下心脏手术的3687名患者中，SBP的CVs与30 d死亡率和肾功能衰竭显著相关，且每增加0.10的CVs，死亡风险和肾功能衰竭风险分别显著增加150%和104%。SBP的CVs与死亡率的关联主要体现在CPB前，而与肾功能衰竭的关联在CPB前后均体现显著关联。相比之下，MAP的CVs与死亡率和肾功能衰竭无显著关联。2020年，Senthil Packiasabapathy^[28]等人在同一中心和同一样本下的另一项研究发现，使用Poincaré图和CV量化的术中BPV在预测30 d死亡率和术后肾功能衰竭方面表现不佳，AUC统计量接近0.5，显示出较差的预测能力。相比之下，美国胸外科医师协会风险评分在预测不良预后方面表现出较强的性能。

最近，Li Y^[29]等回顾性分析了2010年1月至2020年12月，接受急性主动脉夹层手术的69名患者，研究发现较高的BPV与术后AKI风险增加显著相关，多变量分析后发现患者SBPV变异度与主动脉夹层手术后AKI独立相关，而舒张压变异度与主动脉夹层术后AKI无显著相关性。

4.2 儿童心脏手术围术期BPV相关研究 随着医疗技术的不断进步，儿童心脏手术的成功率显著提高，但围术期的高风险并发症仍然是临床面临的重要挑战。国内外多项研究表明，BPV与儿童心脏手术围术期的不良预后密切相关。Nugent

JT^[30]等人回顾性纳入了3 670名1~17岁住院儿童,探讨患儿住院期间高血压、BPV与AKI之间的关联。研究表明,高血压被确认为住院儿童发生AKI的独立风险因素,SBP的BPV与AKI的发生呈显著正相关。BPV增高会干扰肾脏自动调节机制、损害血管内皮功能,加剧肾脏损伤。在高血压患儿中,BPV的增高进一步加剧了AKI的风险。

Fishbein JE^[31]等人研究纳入了接受心脏手术的患儿,通过连续监测术中及术后的血压变化,计算了BPV的相关指标,评估了患者的肾功能变化以判断AKI的发生情况。研究发现,在儿科心脏手术过程中,BPV的增高与术后AKI的发生显著相关。BPV较高的患者,术后AKI的发生率明显升高。BPV可能通过影响肾脏血流灌注、增加肾脏的氧化应激、干扰肾小管功能等途径,导致肾功能受损,进而引发AKI。

5 心脏手术围术期调控 BPV 策略及效果

在心脏手术围术期,维持血压稳定性是保证BPV稳定的关键,是保障手术成功和患者安全的关键环节^[32]。目前心脏围术期维持血压稳定的干预措施主要有以下几点。

5.1 目标导向液体管理 (goal-directed fluid management, GDPM) GDPM的核心目标是通过血流动力学参数,例如:每搏输出量、心输出量和混合静脉血氧饱和度,指导液体管理和血管活性药物的使用,从而维持足够的循环血量及组织氧供^[33]。GDPM是一种个体化的液体管理策略,根据围术期患者不断变化的液体需求进行精准补液。与传统的开放性液体治疗(可能导致液体过负荷)和限制性补液(可能导致容量不足)相比,GDPM通过实时监测和调整液体输注量,能够更精确地满足患者的液体需求,从而维持血压的稳定,改善其近期及远期预后^[10-11]。液体种类的选择也是影响血压稳定性的重要因素,对于血流动力学不稳定的患者,可能需要使用更多的胶体液以维持循环^[34]。

5.2 目标导向灌注 (goal-directed perfusion, GDP) CPB 策略 GDP是在传统非生理灌注指标(灌注流量、灌注指数、红细胞压积、平均动脉压、氧分压、二氧化碳分压、混合静脉血氧饱和度等)的基础上,结合氧供、氧耗、二氧化碳生成指数、局部组织氧饱和度等氧代谢指标,指导个体化的灌注流量、血液稀释。这种策略能够更精准地满足患者在CPB期间的生理需求,从而维持血压稳定。

5.3 近红外光谱 (near infrared reflectance spectroscopy, NIRS) 脑血管可随血压的变化自动调节颅内灌注压,在心脏手术中,当MAP波动于43~90 mmHg,机体可通过脑血流的自主调节(cerebral autoregulation, CA)功能,维持正常的脑血流量。而当MAP变化较大时,脑灌注就会受到影响^[11]。CPB中的血压应该维持在CA的压力范围内,而最佳血压是指具有最佳CA功能的血压。研究表明,CPB期间CA的MAP低限有较大的变化范围(43~97 mmHg),仅靠CA曲线不能准确预测维持脑血流的最低MAP。通过NIRS监测局部脑氧饱和度(rScO₂),可以作为CPB期间血压控制的靶向指标,使血压管理更加准确^[11]。最新研究显示,与单纯监测rScO₂相比,NIRS衍生的CA指数可能是一种更可靠的脑生理和神经认知预后的指标,通过CA功能监测引导的灌注压力管理(即所谓的最佳血压)是可行的,这种个体化的CPB血压管理策略可能会改善患者临床预后^[11]。

5.4 其他药物 Dariusz Gajniak^[20]等人进行了一项随机对照试验研究,探索了静脉注射利多卡因是否会影响大血管手术患者的术中BPV。结果显示,与安慰剂相比,全身麻醉下使用基于理想体重速率的1%利多卡因静脉输注对患者的动脉BPV(包括SBP和MAP)没有显著影响。

Omboni S^[37]在一项包含10项双盲、随机、ABPM研究的汇总个体数据分析中,评估奥美沙坦单用或与1~3种抗高血压药物联用对24 h的BPV和血压下降分布的影响,发现与安慰剂和单一疗法相比,奥美沙坦联用组对24 h收缩期BPV/舒张期BPV的影响最大(mmHg: 2.6/1.9; -1.9/-1.3; 1.4/1.3),能够产生更大、更持续且更平稳的血压降低,这种平稳的血压降低是有效预防未控制的心血管后果的理想特征。

5 现有研究的总结与展望

综上所述,BPV在心脏手术围术期的相关研究取得了显著进展。BPV的多种表达形式为动态监测血压变化提供了科学依据,其与术后不良结局的相关性也得到了证实。然而,现有研究仍存一些局限:①BPV数据采集和指标选择的局限性:不同研究在BPV数据采集的方法、频率、时长等方面存在差异,导致研究结果难以直接比较。②BPV导致不良预后作用机制研究的局限性:尽管多项研究表明BPV与心脏手术围术期不良预后相关,但具体因果关系尚需进一步研究。③不良

预后结局指标选择的局限性：目前研究多集中于在 AKI 和 30 d 死亡率等结局指标上，对 POD、认知功能障碍等其他常见并发症的关注较少。④研究设计的局限性：多数研究为回顾性研究，前瞻性研究和随机对照试验相对较少，限制了研究结论的可靠性和普适性。

未来心脏手术围术期 BPV 应用研究的方向应从以下几个方面考虑：首先，统一 BPV 数据采集标准，包括数据采集的方法、频率和时长，务求全面覆盖心脏手术的全过程（从 CPB 前到 CPB 后），并且可以采用多种 BPV 量化指标进行综合分析，以提高评估的准确性和全面性。其次，对于围术期 BPV 与术后预后的相关性，术后结局指标除了传统的 AKI 和 30 d 死亡率外，还可考虑纳入 POD、认知功能障碍等常见且对患者生活质量有重大影响的并发症。此外，可基于多种 BPV 指标和患者基础信息建立预测模型，这些模型能够较准确地预测心脏手术围术期的不良预后，为术中血压管理提供个性化的建议。同时，还可进行干预性研究，评估不同干预措施对 BPV 及患者预后的影响。

综上所述，未来心脏手术围术期 BPV 应用研究的展望应聚焦于统一标准、拓展结局指标、建立预测模型、加强前瞻性和随机对照试验研究等方面，为优化心脏手术患者围术期管理提供强力保障。

参考文献：

- [1] 中国生物医学工程学会体外循环分会，侯晓彤. 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] Suen WS, Mok CK, Chiu SW, *et al.* Risk factors for development of acute renal failure (arf) requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery[J]. *Angiology*, 1998, 49(10): 789-800. DOI: 10.1177/000331979804900902.
- [3] Yuan S. Acute kidney injury after cardiac surgery: risk factors and novel biomarkers[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2019, 34(3): 352-360. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0212.
- [4] Hirano D, Ito A, Yamada A, *et al.* Independent risk factors and 2-year outcomes of acute kidney injury after surgery for congenital heart disease[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46(3): 204-209. DOI: 10.1159/000480358.
- [5] Fuhrman DY, Kellum JA. Epidemiology and pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, 30(1): 60-65. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000412.
- [6] Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, *et al.* The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (csa-aki)[J]. *Int J Artif Organs*, 2008, 31(2): 166-178. DOI: 10.1177/039139880803100210.
- [7] Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11): 4210-4221. DOI: 10.1172/JCI45161.
- [8] Scholz H, Boivin FJ, Schmidt-Ott KM, *et al.* Kidney physiology and susceptibility to acute kidney injury: implications for renoprotection[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(5): 335-349. DOI: 10.1038/s41581-021-00394-7.
- [9] Chakane PM, Leballo G. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: pathophysiology and diagnostic modalities and management[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2020, 31(4): 205-212. DOI: 10.5830/CVJA-2019-069.
- [10] Park SK, Hur M, Kim E, *et al.* Risk factors for acute kidney injury after congenital cardiac surgery in infants and children: a retrospective observational study[J]. *Plos One*, 2016, 11(11): e166328. DOI: 10.1371/journal.pone.0166328.
- [11] Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, *et al.* Perioperative quality initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 122(5): 563-574. DOI: 10.1016/j.bja.2019.01.013.
- [12] 章燕, 周荣华. 目标导向灌注策略在心脏手术中的应用及研究进展 [J]. 中国体外循环杂志, 2023, 21(4): 241-245. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2023.04.13.
- [13] Picone DS, Deshpande RA, Schultz MG, *et al.* Nonvalidated home blood pressure devices dominate the online marketplace in australia: major implications for cardiovascular risk management[J]. *Hypertension*, 2020, 75(6): 1593-1599. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14719.
- [14] Aronson S, Stafford-Smith M, Phillips-Bute B, *et al.* Intraoperative systolic blood pressure variability predicts 30-day mortality in aortocoronary bypass surgery patients[J]. *Anesthesiology*, 2010, 113(2): 305-312. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181e07ee9.
- [15] Aronson S, Levy JH, Lumb PD, *et al.* Impact of perioperative blood pressure variability on health resource utilization after cardiac surgery: an analysis of the eclipse trials[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(3): 579-585. DOI: 10.1053/j.jvca.2014.01.004.
- [16] Packiasabapathy S, Susheela AT, Mujica F, *et al.* Significance of intra-operative blood pressure data resolution: a retrospective, observational study[J]. *F1000 Research*, 2018, 7: 275. DOI: 10.12688/f1000research.13810.1.
- [17] Hansen TW, Thijs L, Li Y, *et al.* Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations[J]. *Hypertension*, 2010, 55(4): 1049-1057. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140798.
- [18] Mascha EJ, Yang D, Weiss S, *et al.* Intraoperative mean arterial pressure variability and 30-day mortality in patients having non-cardiac surgery[J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(1): 79-91. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000686.
- [19] Aronson S, Dyke CM, Stierer KA, *et al.* The eclipse trials: comparative studies of clevidipine to nitroglycerin, sodium nitropruside, and nicardipine for acute hypertension treatment in cardiac surgery patients[J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(4): 1110-1121. DOI: 10.1213/ane.0b013e31818240db.
- [20] Gajniak D, Mendrala K, König-Widuch G, *et al.* Effect of lidocaine on intraoperative blood pressure variability in patients undergoing major vascular surgery[J]. *Bmc Anesthesiol*, 2024, 24(1):170. DOI: 10.1186/s12871-024-02550-5.

- [21] Gajniak D, Mendrala K, König-Widuch G, *et al.* Effect of lidocaine on intraoperative blood pressure variability in patients undergoing major vascular surgery[J]. BMC Anesthesiol, 2024, 24(1): 170. DOI: 10.1186/s12871-024-02550-5.
- [22] Xu C, Fu Z, Wu W, *et al.* Association between high-sensitivity C-reactive protein and blood pressure variability in subacute stage of ischemic stroke[J]. Brain Sci, 2023, 13(7): 998. DOI: 10.3390/brainsci13070998.
- [23] Jhee JH, Oh D, Seo J, *et al.* Short-term blood pressure variability and incident CKD in patients with hypertension: findings from the cardiovascular and metabolic disease etiology research center-high risk (CMERC-HI) study[J]. Am J Kidney Dis, 2023, 81(4): 384-393.e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.08.017.
- [24] Deschamps A, Denault A, Rochon A, *et al.* Evaluation of autonomic reserves in cardiac surgery patients[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2013, 27(3): 485-493. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.07.016.
- [25] Shen X, Tao H, Chen W, *et al.* Perioperative blood pressure variability as a risk factor for postoperative delirium in the patients receiving cardiac surgery[J]. BMC Anesthesiol, 2024, 24(1): 424. DOI: 10.1186/s12871-024-02817-x.
- [26] Wiórek A, Krzych LJ. Intraoperative blood pressure variability predicts postoperative mortality in non-cardiac surgery-a prospective observational cohort study[J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(22): 4380. DOI: 10.3390/ijerph16224380.
- [27] Jinadasa SP, Mueller A, Prasad V, *et al.* Blood pressure coefficient of variation and its association with cardiac surgical outcomes[J]. Anesth Analg, 2018, 127(4): 832-839. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003362.
- [28] Packiasabapathy S, Prasad V, Rangasamy V, *et al.* Cardiac surgical outcome prediction by blood pressure variability indices poinecare plot and coefficient of variation: a retrospective study[J]. BMC Anesthesiol, 2020, 20(1): 56. DOI: 10.1186/s12871-020-00972-5.
- [29] Li Y, Zheng T, Zhu J, *et al.* Variability of blood pressure and risk of postoperative acute kidney injury in patients undergoing surgery for acute aortic dissection: a 11-year single-center study[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2023, 25(5): 463-469. DOI: 10.1111/jch.14654.
- [30] Nugent JT, Ghazi L, Yamamoto Y, *et al.* Hypertension, blood pressure variability, and acute kidney injury in hospitalized children[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(9): e29059. DOI: 10.1161/JAHA.122.029059.
- [31] Fishbein JE, Barone M, Schneider JB, *et al.* Blood pressure variability during pediatric cardiac surgery is associated with acute kidney injury[J]. Pediatr Nephrol, 2022, 37(4): 871-879. DOI: 10.1007/s00467-021-05234-1.
- [32] Gunaratne C, Ison R, Price CC, *et al.* Development of a probabilistic Boolean network (PBN) to model intraoperative blood pressure management[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2024, 249: 108143. DOI: 10.1016/j.cmpb.2024.108143.
- [33] 于霜霜, 赵晓春. 围术期目标导向液体治疗策略与进展 [J]. 医学综述, 2018, 24 (21) : 4286-4291. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.21.025.
- [34] Miao X, Liu J, Zhao M, *et al.* Evidence-based use of FFP: the influence of a priming strategy without FFP during cpb on postoperative coagulation and recovery in pediatric patients[J]. Perfusion, 2015, 30(2): 140-147. DOI: 10.1177/0267659114537328.
- [35] 中国高血压防治指南修订委员会, 中国高血压联盟, 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南 (2024 年修订版) [J]. 中华高血压杂志 (中英文), 2024, 32 (7) : 603-700. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2024.07.002.
- [36] 赵丽云. 心血管手术围术期血管活性药物的应用 [J]. 心脑血管病防治, 2014, 14 (5) : 360-361. DOI: 0.3969/j.issn.1009-816X.2014.05.002.
- [37] Omboni S, Kario K, Bakris G, *et al.* Effect of antihypertensive treatment on 24-h blood pressure variability: pooled individual data analysis of ambulatory blood pressure monitoring studies based on olmesartan mono or combination treatment[J]. J Hypertens, 2018, 36(4): 720-733. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001608.

(收稿日期: 2024-10-07)

体外循环心血管手术后血管麻痹综合征的治疗进展

卢 雨, 吕 强

[摘要]: 血管麻痹综合征 (VPS) 是一种体外循环心脏和大血管手术后常见并发症, 严重影响心脏手术患者术后康复。如何降低体外循环后 VPS 的发生率, 改善 VPS 患者的预后一直是临床医生关注的问题。近年来, 有关心脏术后 VPS 的预防和治疗取得了一些进展。本文将在 VPS 病理生理机制基础上, 对不同治疗方案和药物的疗效、不良反应等进行综述。

[关键词]: 血管麻痹综合征; 心脏手术; 体外循环; 风险因素; 预防; 药物治疗

Advances in the treatment of vasoplegic syndrome after cardiopulmonary bypass in cardiovascular surgery

Lu Yu, Lyu Qiang

School of Medicine, University of Electronic Science and Technology, Sichuan Chengdu 610072, China

Corresponding author: Lü Qiang Email: qingmu119120@163.com

[Abstract]: Vasoplegic syndrome (VPS) is a common complication after cardiopulmonary bypass in cardiac and macrovascular surgery, which seriously affects the postoperative recovery of patients. How to reduce the incidence of VPS after cardiopulmonary bypass and improve the prognosis of patients undergoing VPS has always been concerned by clinicians. In recent years, some progress has been made regarding the prevention and treatment of VPS after cardiac surgery. In this paper, we will review the efficacy and adverse effects of different regimen and drugs based on the pathophysiologic mechanisms of VPS.

[Key words]: Vasoplegic syndrome; Cardiac surgery; Cardiopulmonary bypass; Risk factors; Prevention; Pharmacotherapy

血管麻痹综合征 (vasoplegic syndrome, VPS) 是指在心输出量正常或升高的情况下, 经液体治疗和大剂量升压药后仍存在明显低血压和全身血管阻力降低为特征的一组综合征。心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 心血管手术后, VPS 发生率最高可达 40% 以上^[1]。VPS 明显增加术后患者器官衰竭的发生率、延长 ICU 停留时间和总的住院时间, 并且也增加 30 d 再入院率以及术后死亡率^[2]。近年来, 除儿茶酚胺类血管升压药外, 其他多种非儿茶酚胺类药物也被用于恢复血管张力和改善 VPS。本综述从 CPB 后 VPS 的发病机制出发, 比较不同药物在 VPS 中的应用情况, 以期为更加优化的临床治疗方案提供依据。

1 临床诊断

由于文献中存在广泛的异质性, 心脏术后 VPS 并没有完全统一的标准。普遍认为, 心脏手术后 VPS 患者表现为平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) 低 (<50 或 <65 mmHg), 心功能正常或增加, 外周血管阻力低。难治性 VPS 则是指在增加血管升压药和液体支持治疗情况下, 心指数增加 [>2.5 L/(min·m²)], 外周血管阻力 <800 dynes/(s·cm⁵), 充盈压正常或增加, MAP <50 mmHg^[3]。Tsiouris 等人根据 MAP 和血管升压药的使用情况, 将 VPS 分为: ①轻度: MAP 50~60 mmHg, 需要使用一种血管升压药; ②中度: MAP 50~60 mmHg, 需要使用两种或两种以上血管升压药; 或 MAP <50 mmHg 并服用一种血管升压药; ③重度: MAP <50 mmHg, 需要使用两种或两种以上的血管升压药^[4]。随着血管麻痹的严重程度增加, 患者的 ICU 停留时间、住院时间、30 d 再入院和死亡率也随之进一步增加^[4]。

作者单位: 610072 成都, 电子科技大学医学院 (卢雨、吕强); 四川省医学科学院 四川省人民医院 (电子科技大学附属医院) (吕强)

通信作者: 吕强, Email: qingmu119120@163.com

2 发病机制

在正常情况下,去甲肾上腺素、血管紧张素Ⅱ和血管加压素激活血管平滑肌细胞中各自的受体,促进 Ca^{2+} 内流,胞质内 Ca^{2+} 增加导致肌球蛋白轻链磷酸化,引起肌动蛋白-肌球蛋白相互作用和血管平滑肌收缩^[5]。心脏手术中,由于CPB和其他多种因素导致这些血管舒缩调节机制紊乱,因此出现血管麻痹现象。

2.1 炎症因子释放 由于CPB过程中血液与异物表面接触、红细胞机械破坏导致游离血红蛋白明显增加,激活了补体级联反应并促进大量促炎因子的表达,如白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等^[6-7]。另外,手术创伤、器官缺血再灌注、血液制品输注、内毒素从肠道进入血液循环中等因素导致氧自由基、内皮素、血小板活化因子、血栓素A₂、前列腺素和其他血管活性物质增加,这些物质进一步加重炎症反应^[3]。

2.2 一氧化氮(nitric oxide, NO)生成增加 炎症因子通过激活核因子 κB 刺激诱导型NO合酶亚型的表达,产生大量NO。NO激活血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)中的可溶性鸟苷酸环化酶和ATP敏感性钾通道,分别促进环一磷酸鸟苷的形成和膜超极化,导致肌球蛋白轻链去磷酸化和胞质内 Ca^{2+} 减少,抑制血管平滑肌收缩;NO还增加过氧亚硝酸盐的产生,后者通过损害VSMC中的生物能量、激活基质金属蛋白酶以及抑制儿茶酚胺及其受体来促进血管麻痹^[5]。

2.3 肾上腺素能受体改变 IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等炎症因子通过两种机制损害肾上腺素受体依赖性信号传导。第一,通过减少血管 α_1 -肾上腺素受体的表达,导致基因转录水平的启动子活性受到抑制^[5]。第二,是由于炎症因子依赖性刺激及低血压对压力感受器的刺激,导致儿茶酚胺过度释放,而持续的儿茶酚胺刺激会通过激活G蛋白耦联受体激酶诱导G蛋白偶联肾上腺素受体磷酸化,从而抑制儿茶酚胺的结合和下游信号传导^[6]。

2.4 血管加压素水平降低 血管加压素是一种在下丘脑中产生并通过垂体后叶释放到循环中的非儿茶酚胺激素,其生理作用之一是与交感系统、肾素-血管紧张素协同维持动脉血压。血管加压素对健康人的血管舒缩张力影响很小,但在VPS

中特别重要,因为它能够中和NO的影响并减少NO的产生^[8]。在休克患者低血压早期,血管加压素急剧增加,然后逐渐降低,导致相对血管加压素缺乏,最终与其他因素一起共同促进了VPS的发生^[5]。

3 危险因素

与VPS相关的危险因素较多,在一项回顾性研究中发现,平均欧洲心脏手术风险评分系统Ⅱ(EuroSCOREⅡ)评分高、术前肾功能不全、术前使用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers, ARB)和利尿剂、CPB时间和主动脉阻断时间更长的患者,术后发生血管麻痹的风险更高^[9]。在一项冠状动脉旁路移植手术的回顾性研究中发现,术中输注血小板浓缩物和HTK(Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate)液也是VPS的独立危险因素^[10]。另外,既往心脏手术史、联合冠状动脉旁路移植和瓣膜手术、主动脉阻断时间长、术中红细胞输注也增加VPS的发生风险^[11]。

4 预防和治疗

预防和有效的治疗措施是改善心脏术后VPS结局的关键。虽然,迄今为止,并没有特定的药物或方法可以较好地预防心脏术后VPS的发生,但基于VPS的危险因素,某些措施或许可以降低VPS发生率。Van Vessel等人的一项心衰患者术后VPS的回顾性研究中提出了一个风险评分体系,包括年龄、性别、手术类型、肌酐清除率和甲状腺素水平的价值、是否存在贫血和 β 受体阻滞剂的使用。使用该评分,将发生VPS的风险分为低、中和高风险,其发生率分别为13%、39%和65%。根据计算的分数,术前优化血流动力学和改善肾功能等措施可能有助于降低重症心脏患者术后VPS的风险^[12]。术前继续使用肾素血管紧张素系统阻滞剂(ACEI和ARB)与心脏术后VPS的因果关系仍存在争议。观察性研究的荟萃分析表明,术前继续使用ACEI与血管麻痹和术后使用正性肌力药物支持的风险增加有关,但在随机对照试验中未观察到这些关联^[13]。最近的研究显示,术前停用ACEI和ARB可减少难治性VPS的发生率^[14]。鉴于糖尿病患者术中使用HTK液与术后VPS明显相关,因此,该类患者心脏术中应选择其他含血心脏停搏液^[10]。此外,应尽可能缩短主动

脉阻断时间和CPB时间,减少术中输注血液制品。

CPB或者心脏术后,当低血压在液体复苏和心脏功能优化的情况下仍无法纠正,则需要快速诊断是否发生VPS,并积极采取治疗来消除严重低血压和由此导致的灌注不足。因此,血管麻痹性休克治疗的首要任务是恢复血管张力。目前的治疗方案包括儿茶酚胺类、血管加压素、血管紧张素Ⅱ,以及NO和/或炎症相关的调节剂(亚甲蓝、羟钴胺素和皮质类固醇等)。

4.1 儿茶酚胺类 儿茶酚胺类药物主要作用于 α 和 β 肾上腺素能受体,用于血管治疗麻痹性休克的此类药物有肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、去氧肾上腺素。肾上腺素除了激动血管平滑肌上的 α_1 受体,增加 Ca^{2+} 内流,引起血管收缩外,对 β_1 受体具有更强的激动作用,这会增加心肌收缩力,也会增加心动过速的风险,造成心肌供需失衡。在多巴胺用作血管升压药时,容易引发心律失常和其他不良反应,并增加ICU住院时间和住院死亡率^[15]。在心脏手术后血流动力学稳定的患者中,苯肾上腺素可增加肺血管阻力和外周血管阻力,并且不会改变肺血管阻力/外周血管阻力比值;还可增加双心室充盈压和左心室舒张末期面积;心脏的排出量也会增加^[16],但对于其在血管麻痹中的应用尚未被明确推荐。

去甲肾上腺素是心脏术后VPS的一线治疗药物。去甲肾上腺素主要作用于 α_1 受体导致强效血管收缩,其次作用于 β_1 受体,可轻微心输出量增加,通常没有代偿性心率或心肌需氧量增加。在难治性VPS中,单纯增加去甲肾上腺素用量,并不能达到满意的血压和组织灌注。这是因为NO生成增加、钾通道和肾上腺素能受体激活、以及血管加压素和皮质类固醇缺乏,导致血管对去甲肾上腺素的反应降低或丧失^[17]。相反,随着去甲肾上腺素剂量增加,心动过速、心房颤动、心肌耗氧量和乳酸血症发生率明显增加^[18]。高剂量去甲肾上腺素还可能导致免疫抑制、易发生继发感染;干扰细胞能量代谢、增加氧化应激;严重收缩外周血管,增加肢端坏死风险^[19-20]。因此,如果大剂量去甲肾上腺素不能快速恢复MAP,应尽早加用非儿茶酚胺类血管升压药。一项关于去甲肾上腺素单药治疗与去甲肾上腺素和血管加压素联合治疗的大型系统性研究表明,联合治疗可降低死亡率和心房颤动^[21]。关于何时启用非儿茶酚胺药物治疗,并没有统一意见,现有文献显示,去甲肾上腺素的阈值在 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}) \sim 0.7 \mu\text{g}/$

$(\text{kg} \cdot \text{min})$, MAP的阈值在 $55 \sim 70 \text{ mmHg}$ 之间即可考虑使用^[18]。

4.2 血管加压素(vasopressin, VP) VP通过作用于血管平滑肌的V1受体引起血压明显升高。因此,VP也经常用于脓毒性休克或其他麻痹性休克,但一般是被推荐与去甲肾上腺素联合使用^[22]。由于VP可显著提高血压,减少去甲肾上腺素的剂量,且不会增加肠系膜或肢端缺血,因此,降低了血管舒张性休克和新发心房颤动等围手术期并发症发生率^[23]。Hajjar^[17]等人比较了VP和去甲肾上腺素对心脏手术VPS患者的治疗效果,发现VP组患者急性肾功能衰竭、肾替代治疗和心房颤动发生率较低,30 d内的严重并发症发生率和死亡率也较低;手指或肠系膜缺血、心肌梗死和低钠血症的发生率在两组之间没有差异。因此作者认为,VP可以作为治疗心脏手术后VPS的一线药物。根据目前的证据,欧洲心胸麻醉师协会建议在心脏术后VPS患者用儿茶酚胺类药物治疗过程中,如果引起 β 肾上腺素能不良反应或在难治性VPS患者中,推荐输注 $0.03 \sim 0.06 \text{ U/min}$ VP进行补救治疗;此外,VP对肺血管阻力无影响,右心室衰竭患者可能从VP中获益更多^[18]。

4.3 血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, ATⅡ) ATⅡ可激活1型血管紧张素受体,引起血管收缩、动脉血压升高。在高输出休克(ATHOS-3)试验中发现,对高剂量常规血管升压药无反应的血管舒张性休克患者,加用ATⅡ可有效增加血压,减少儿茶酚胺类药物剂量,并且不增加多器官衰竭和其他心血管事件^[24]。基于该研究结果,ATⅡ于2017年底被美国食品和药物管理局批准用于治疗分布性休克。ATHOS-3事后分析表明,在去甲肾上腺素剂量 $\leq 0.25 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 时加用ATⅡ明显降低28 d死亡率;同样,ATⅡ可快速提高心脏术后VPS患者的血压,纠正长时间低血压引起的不良事件^[25-26]。在心脏手术患者中,与去甲肾上腺素相比,ATⅡ可抑制肾素释放,同时维持醛固酮水平,对肺血管的影响也不明显^[27-28]。ATⅡ代谢与肾脏和肝脏清除无关,不受肾、肝功能障碍的影响,在心脏术后VPS高危患者中,输注ATⅡ12 h似乎是可行的^[29]。最近,波兰麻醉学和重症医学会建议,心脏术后VPS患者如果使用了 $0.3 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 去甲肾上腺素等效剂量升压药物后,但 $\text{MAP} < 65 \text{ mmHg}$ 和/或经证实的全身血管阻力 $< 500 \text{ dynes}/(\text{s} \cdot \text{cm}^5)$,血管床充盈正常,ATⅡ可作为二线药物^[30]。

4.4 亚甲蓝 亚甲蓝通过直接清除 NO、抑制 NO 合酶和鸟苷酸环化酶活性三种机制来抵消 NO 依赖性血管舒张,是儿茶酚胺难治性血管舒张性休克的辅助药物。亚甲蓝与其他血管升压药联合使用,增加了平均动脉压、心率和外周血管阻力,降低乳酸水平和肾衰竭发生率^[31]。在一项对已经诊断 VPS 后早期使用亚甲蓝治疗的回顾性研究中发现,与仅使用常规血管升压药相比,亚甲蓝与其他升压药具有叠加效应,早期联合使用可显著改善患者的血流动力学,但 90 d 死亡率没有变化^[32]。由于亚甲蓝可能诱发 5-羟色胺能综合征、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症患者的急性溶血,以及高剂量 (>7 mg/kg) 时导致内脏灌注受损^[2]。因此,并不推荐在 CPB 后使用亚甲蓝治疗 VPS,仅作为常规血管升压药难治性低血压病例的补救疗法^[18]。

4.5 羟钴胺素 羟钴胺素是维生素 B12 的一种,通过抑制一氧化氮合酶、直接灭活 NO 和通过直接结合降低硫化氢毒性等作用,增加血管张力。在脓毒性休克患者中给予羟钴胺素,与安慰剂相比,可短暂减少血管加压剂的剂量^[33]。同样,在一项比较羟钴胺素和亚甲蓝对 CPB 后血管麻痹性休克患者治疗效果的回顾性观察研究中显示,羟钴胺素在血流动力学改善和血管升压药需求方面具有有利影响^[34]。在一组 33 例 CPB 期间或之后因难治性低血压而接受了羟钴胺素治疗的患者中,发现 24 例患者存在升压效应,但这种反应具有高度异质性^[35]。但 Khandekar 等认为,在 CPB 术中和术后接受羟钴胺治疗的患者,在使用血管升压药的天数上并没有差异^[36]。根据现有的证据,羟钴胺素最好在确认维生素缺乏或血管升压药效果较差时使用,而不是常规使用^[2]。

4.6 糖皮质激素 普遍认为,糖皮质激素具有抗炎作用,明显降低炎症细胞因子、诱导型一氧化氮合酶和环氧合酶-2 表达;同时,可增加肾上腺素受体表达和敏感性,改善休克时对血管升压药的反应^[37]。在脓毒性休克中,虽然糖皮质激素可加速逆转患者的休克症状,但对死亡率的影响存在争议^[38-39]。目前,还没有糖皮质激素在心脏手术后 VPS 患者治疗效果的研究。因此,没有证据支持将其用于治疗 CPB 诱导的血管麻痹。

5 小结

VPS 是心脏手术后的常见并发症,对主要临床结局有重大影响。越来越多的 VPS 危险因素被识别,临床工作中,可以通过改善心脏手术患者

术前状况,优化术前和术中治疗方案,缩短 CPB 时间,尽可能预防或减少 VPS 发生,降低其严重程度。已确诊 VPS 的患者,在使用血管升压药之前,应优先考虑液体复苏和心脏功能管理。及时、早期治疗持续性低血压,保护重要脏器功能可能是改善预后的最佳途径。目前,并没有治疗心脏手术后 VPS 的血管活性药物的最佳方案,去甲肾上腺素仍然是首选药物,在难治性情况下,尽快联合应用其他非儿茶酚胺类药物进行治疗是一个不错的选择。

参考文献:

- [1] Nash CM. Vasoplegic syndrome in patients undergoing cardiac surgery: a literature review[J]. AACN Advanced Critical Care, 2021, 32(2): 137-145. DOI: 10.4037/aacnacc2021299.
- [2] Hwang KY, Phoon PHY, Hwang NC. Adverse clinical effects associated with non-catecholamine pharmacologic agents for treatment of vasoplegic syndrome in adult cardiac surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2024, 38(3): 802-819. DOI: 10.1053/j.jvca.2023.12.016.
- [3] Datt V, Wadhwa R, Sharma V, et al. Vasoplegic syndrome after cardiovascular surgery: A review of pathophysiology and outcome-oriented therapeutic management[J]. J Card Surg, 2021, 36(10): 3749-3760. DOI: 10.1111/jocs.15805.
- [4] Tsiouris A, Wilson L, Haddadin AS, et al. Risk assessment and outcomes of vasoplegia after cardiac surgery[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 65(10): 557-565. DOI: 10.1007/s11748-017-0789-6.
- [5] Ltaief Z, Ben-Hamouda N, Rancati V, et al. Vasoplegic syndrome after cardiopulmonary bypass in cardiovascular surgery: pathophysiology and management in critical care[J]. J Clin Med, 2022, 11(21): 6407. DOI: 10.3390/jcm11216407.
- [6] Busse LW, Barker N, Petersen C. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery—review of pathophysiology and update of treatment options[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 36. DOI: 10.1186/s13054-020-2743-8.
- [7] 杜磊, 周成斌. 体外循环相关全身炎症反应与器官损伤[J]. 中国体外循环杂志, 2024, 22(3): 169-170. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.03.01.
- [8] Shaefi S, Mittel A, Klick J, et al. Vasoplegia after cardiovascular procedures-pathophysiology and targeted therapy[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2018, 32(2): 1013-1022. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.10.032.
- [9] Bastopcu M, Sargin M, Kuplay H, et al. Risk factors for vasoplegia after coronary artery bypass and valve surgery[J]. J Card Surg, 2021, 36(8): 2729-2734. DOI: 10.1111/jocs.15663.
- [10] Palm CL, Baumhove L, Pabst S, et al. Independent factors for the development of vasoplegic syndrome in patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. Front Cardiovasc Med, 2024, 11: 1446861. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1446861.
- [11] Dayan V, Cal R, Giangrossi F, et al. Risk factors for vasoplegia after cardiac surgery: a meta-analysis[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2019, 28(6): 838-844. DOI: 10.1093/icvts/ivy352.
- [12] van Vessel ME, Palmen M, Couperus LE, et al. Incidence and predictors of vasoplegia after heart failure surgery[J]. Eur J

- Cardiothorac Surg, 2017, 51(3): 532-538. DOI: 10.1093/ejcts/ezw316.
- [13] Noubiap JJ, Nouthe B, Sia YT, *et al.* Effect of preoperative renin-angiotensin system blockade on vasoplegia after cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis[J]. World J Cardiol, 2022, 14(4): 250-259. DOI: 10.4330/wjc.v14.i4.250.
 - [14] Sánchez MB, Villa CR, de Gopegui Miguelena PR, *et al.* Factors associated with vasoplegic shock in the postoperative period of cardiac surgery and influence on morbidity and mortality of the use of arginine vasopressin as rescue therapy[J]. Med Intensiva (Engl Ed), 2024, 48(7): 392-402. DOI: 10.1016/j.medicine.2024.04.003.
 - [15] Suzuki R, Uchino S, Sasabuchi Y, *et al.* Dopamine use and its consequences in the intensive care unit: a cohort study utilizing the Japanese intensive care patient database[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 90. DOI: 10.1186/s13054-022-03960-y.
 - [16] Juhl-Olsen P, Berg-Hansen K, Nørskov J, *et al.* The haemodynamic effects of phenylephrine after cardiac surgery[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2023, 67(7): 869-876. DOI: 10.1111/aas.14256.
 - [17] Hajjar LA, Vincent JL, Galas FRBG, *et al.* Vasopressin versus norepinephrine in Patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: the VANCS randomized controlled trial[J]. Anesthesiology, 2017, 126(1): 85-93. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001434.
 - [18] Guarracino F, Habicher M, Treskatsch S, *et al.* Vasopressor therapy in cardiac surgery-an experts' consensus statement[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2021, 35(4): 1018-1029. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.11.032.
 - [19] Hartmann C, Radermacher P, Wepler M, *et al.* Non-hemodynamic effects of catecholamines[J]. Shock, 2017, 48(4): 390-400. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000879.
 - [20] Stolk RF, van der Pasch E, Naumann F, *et al.* Norepinephrine dysregulates the immune response and compromises host defense during sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 202(6): 830-842. DOI: 10.1164/rccm.202002-0339OC.
 - [21] McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, *et al.* Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2018, 319(18): 1889-1900. DOI: 10.1001/jama.2018.4528.
 - [22] García-Álvarez R, Arboleda-Salazar R. Vasopressin in sepsis and other shock states: state of the art[J]. J Pers Med, 2023, 13(11): 1548. DOI: 10.3390/jpm13111548.
 - [23] Dünser MW, Bouvet O, Knotzer H, *et al.* Vasopressin in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2018, 32(5): 2225-2232. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.04.006.
 - [24] Khanna A, English SW, Wang XS, *et al.* Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock[J]. N Engl J Med, 2017, 377(5): 419-430. DOI: 10.1056/NEJMoa1704154.
 - [25] Wieruszewski PM, Bellomo R, Busse LW, *et al.* Initiating angiotensin II at lower vasopressor doses in vasodilatory shock: an exploratory post-hoc analysis of the ATHOS-3 clinical trial[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 175. DOI: 10.1186/s13054-023-04446-1.
 - [26] Klijian A, Khanna AK, Reddy VS, *et al.* Treatment with angiotensin II is associated with rapid blood pressure response and vasopressor sparing in patients with vasoplegia after cardiac surgery: a post-hoc analysis of angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS-3) study[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2021, 35(1): 51-58. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.08.001.
 - [27] Lim J, Zhang K, Miles L, *et al.* The effects of angiotensin II versus norepinephrine on pulmonary vascular resistance in cardiac surgery: post hoc analysis of a randomized controlled trial[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2024, 38(12): 2950-2958. DOI: 10.1053/j.jvca.2024.09.148.
 - [28] Coulson TG, Miles LF, Zarbock A, *et al.* Renin-angiotensin-aldosterone system dynamics after targeted blood pressure control using angiotensin II or norepinephrine in cardiac surgery: mechanistic randomised controlled trial[J]. Br J Anaesth, 2023, 131(4): 664-672. DOI: 10.1016/j.bja.2023.06.056.
 - [29] Sadjadi M, von Groote T, Weiss R, *et al.* A pilot study of renin-guided angiotensin-II infusion to reduce kidney stress after cardiac surgery[J]. Anesth Analg, 2024, 139(1): 165-173. DOI: 10.1213/ane.0000000000006839.
 - [30] Krzych ŁJ, Nadziakiewicz P, Kuciewicz-Czech E. Proposal for the use of angiotensin II in distributive shock after extracorporeal circulation - position paper of the section of intensive care medicine and the section of cardiothoracic anaesthesiology of the polish society of anaesthesiology and intensive therapy[J]. Kardiolog Torakochirurgia Pol, 2024, 21(2): 96-98. DOI: 10.5114/kitp.2024.141146.
 - [31] Zhao CC, Zhai YJ, Hu ZJ, *et al.* Efficacy and safety of methylene blue in patients with vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 950-596. DOI: 10.3389/fmed.2022.950596.
 - [32] Kofler O, Simbeck M, Tomasi R, *et al.* Early use of methylene blue in vasoplegic syndrome: a 10-year propensity score-matched cohort study[J]. J Clin Med, 2022, 11(4): 1121. DOI: 10.3390/jcm11041121.
 - [33] Patel JJ, Willoughby R, Peterson J, *et al.* High-dose IV hydroxocobalamin (vitamin B12) in septic shock: a double-blind, allocation-concealed, placebo-controlled single-center pilot randomized controlled trial (the intravenous hydroxocobalamin in septic shock trial) [J]. Chest, 2023, 163(2): 303-312. DOI: 10.1016/j.chest.2022.09.021.
 - [34] Cadd M, Watson U, Kilpatrick T, *et al.* Hydroxocobalamin versus methylene blue for treatment of vasoplegic shock following cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2024, 38(12): 3188-3199. DOI: 10.1053/j.jvca.2024.09.135.
 - [35] Shah PR, Reynolds PS, Pal N, *et al.* Hydroxocobalamin for the treatment of cardiac surgery-associated vasoplegia: a case series[J]. Can J Anaesth, 2018, 65(5): 560-568. DOI: 10.1007/s12630-017-1029-3.
 - [36] Khandekar DA, Seelhammer TG, Mara KC, *et al.* Intraoperative versus postoperative hydroxocobalamin for vasoplegic shock in cardiothoracic surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2023, 37(12): 2538-2545. DOI: 10.1053/j.jvca.2023.08.145.
 - [37] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
 - [38] Sprung CL, Annane D, Keh D, *et al.* Hydrocortisone therapy for patients with septic shock[J]. N Engl J Med, 2008, 358(2): 111-124. DOI: 10.1056/NEJMoa071366 (2008).
 - [39] Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, *et al.* Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock[J]. N Engl J Med, 2018, 378(9): 809-818. DOI: 10.1056/NEJMoa1705716.

(收稿日期: 2024-11-15)

《中国体外循环杂志》稿约

《中国体外循环杂志》拟更名为《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，在脚注处分别注明邮编、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.00000000000005304.

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

