

## · 专家论坛 ·

## 漫谈小儿心脏手术的心肌保护

Claus Jurgen Preusse

[关键词]: 小儿;心脏手术;心肌保护

[中图分类号]:R654.1 [文献标识码]: A [文章编号]:1672-1403(2013)02-0065-02

对于关于未成熟心肌的心肌保护,医生不应该单纯把婴幼儿的心肌视作成人心肌的缩小版。未成熟心肌由于其特殊性,其心肌保护仍然存在巨大的挑战。针对未成熟心肌的心肌保护包括体外循环、麻醉方式和手术方式,以及心脏停搏液几个方面。而停搏液是影响心脏手术预后的重要因素。

未成熟心肌的心肌保护包括停搏液的配方和灌注方式两个方面。首先,针对未成熟心肌的特点,停搏液的最佳配方中排在最重要位置的是钙的水平。Dr Baker 等人 1994 年发表在 *Ann Thorac Surg* 的一篇报道中,使用 St.Thomas 停搏液的钙浓度在 0~1.8 mM/L 范围时发现,钙浓度为 0.3 mM/L 时心肌酶的漏出量最小。然而,这不是晶体停搏液独有的现象。在使用含血停搏液的研究中,新生猪心肌缺血 70 min,在非缺氧环境下常钙和低钙停搏液对心肌的影响相同。然而在缺氧条件下,低钙时的心室收缩末弹性要优于常钙组。因此,得出停搏液中必须使用低浓度钙的结论。另外,在低钙停搏液中,镁的浓度是另外一个重要的影响因素。Dr Liska 等人发表在 *Ann Thorac Surg* 的研究报道了低钙灌注液中增加镁的浓度可改善其心肌保护作用,使心功能得到较好的改善。然而,在常钙浓度的停搏液中增加镁的浓度,并不能抵消钙对心肌的损伤。因此,停搏液在低钙的同时应该适当增加镁的浓度。

停搏液配方中另一个重要的参数是缓冲系统,缓冲系统在停搏液的心肌保护作用中发挥了重要的作用。1990 年发表在 *J ThCVS* 的一篇文章比较了成年和幼年狗常温下阻断主动脉 45 min,明显观察到幼年狗的乳酸水平显著升高。其原因为幼年心肌糖酵解水平较成年心肌高,高代谢进而产生更多的乳酸。因此,作者得出结论,停搏液在低钙浓度的同时,应该具备较高的缓冲能力。由此产生了低钙且高缓冲浓度的 HTK 液。但是,只有存在足够的渗透

空间的时候才能够使用高浓度的缓冲系统。然而,细胞外液型溶液并没有足够的渗透空间加入高浓度的缓冲物质。

除了停搏液的配方,其灌注方式也显著影响心脏手术的预后。对于婴幼儿的心肌保护,停搏液的容量应该在 30~50 ml/kg。由于婴幼儿年龄越小其冠脉阻力越低,因此,患儿体重越低则需要的灌注容量越高。合理的灌注时间应该在 4~6 min。婴幼儿行心脏手术时阻断主动脉 3 个小时左右不应强制再次灌注停搏液。对于是否应该再次灌注未成熟心肌已有研究进行了探讨。Sawa 等人 1989 年发表在 *J ThCVS* 的文章报道了在兔的未成熟心肌上比较单剂量和多剂量的停搏液灌注,实验中心肌缺氧 120 min,每 20 min 灌注一次停搏液组较单次灌注组心肌细胞形态学损伤明显。即再次灌注可加重心肌细胞形态学损伤。2003 年在 *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 上的一篇文章比较了 Del Nido 液和 HTK 液在未成熟心肌中单次灌注和多次灌注对心肌损伤的影响。此实验的研究指标为线粒体形态学评分。Del Nido 组心肌缺血 120 min 并每 40 min 再次灌注,HTK 组心肌缺血 120 min 并每 40 min 再次灌注或者无再次灌注。结果显示 HTK 组略优于 Del Nido 组,然而,无再次灌注组的形态学改变明显优于再次灌注组。因此,作者建议在可能的情况下不要再次灌注,以减少心肌损伤。2008 年北京阜外医院发表在 *ASAIO Journal* 上的一份研究比较了 St. Thomas 液和 HTK 液分别无再灌注或者每 30 min 再次灌注,临床结果清楚表明 HTK 组无再次灌注时,其死亡率及术后第一天和第二天的心肌酶水平都明显降低。另外,2011 年意大利的一项研究报道了 60 例大动脉转位的患儿,年龄 (11±7) d,平均体重 3.09 kg,HTK 液 50 ml/kg 灌注 7 min,主动脉阻断时间约 100 min,几乎 100% 自动复跳,并观察到只是在第一个 24 h 肌钙蛋白 I 轻度升高。另外,他们通过在 60 个患儿中比较了主动脉阻断时灌注 HTK 液和含血

停搏液得出结论,如果使用 HTK 液并且无再次灌注可以节省时间。2012 年 Nevvazhay 等人发表在 *Eur J Cardiothorac Surg* 的文章报道了 8 例使用 HTK 液行 Switch 手术的患儿,平均年龄 7.6 h,缺血时间 67 min,死亡率为 0。作者观察到血乳酸水平在术后 12 h 即降到了正常。乳酸水平虽也受体外循环的影响,但亦反应了心功能。因此,HTK 液对此类患儿的心肌保护作用明确的。

总而言之,合理使用停搏液包括以下四点:①停搏液的配方和灌注方式,与体外循环管理一样必然影响着心脏手术的预后;②低钙高镁的停搏液配方具有明显的优势;③未成熟心肌的高无氧糖酵解

水平决定了需要缓冲能力强大的停搏液;④单次灌注停搏液对心肌的损害比间断灌注小。因此,HTK 液不失为一个可以满足这些需求的很好的选择。最后,再次强调婴幼儿的心肌不是成人心肌的缩小版,因此,应针对未成熟心肌的特点来实施心肌保护。

此文经 Claus Jurgen Preusse, MD 同意,方颖慧根据 Claus Jurgen Preusse, MD 在南京胸心血管外科学会学术年会的发言整理。龙村审校。

(收稿日期:2013-03-05)

(修订日期:2013-03-28)

(上接第 88 页)

- [3] Borst HG, Schaudig A, Rudolph W. ARTERIOVENOUS FISTULA OF THE AORTIC ARCH: REPAIR DURING DEEP HYPOTHERMIA AND CIRCULATORY ARREST [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1964,48:443-447.
- [4] Griep RB, Stinson EB, Hollingsworth JF, *et al*. Prosthetic replacement of the aortic arch [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1975, 70(6):1051-1063.
- [5] Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, *et al*. Deep hypothermia with circulatory arrest. Determinants of stroke and early mortality in 656 patients [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993, 106(1):19-28.
- [6] Reich DL, Uysal S, Sliwinski M, *et al*. Neuropsychologic outcome after deep hypothermic circulatory arrest in adults [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 117(1):156-163.
- [7] Cooley DA, Debaquey ME, Morris GC Jr. Controlled extracorporeal circulation in surgical treatment of aortic aneurysm [J]. *Annals of Surgery* September, 1957, 146(3):473-485.
- [8] Frist WH, Baldwin JC, Starnes VA, *et al*. A reconsideration of cerebral perfusion in aortic arch replacement [J]. *Ann Thorac Surg*, 1986, 42(3):273-281.
- [9] Kazui T, Kimura N, Yamada O, *et al*. Surgical outcome of aortic arch aneurysms using selective cerebral perfusion [J]. *Ann Thorac Surg*, 1994, 57(4):904-911.
- [10] Krüger T, Weigang E, Hoffmann I, *et al*. Cerebral protection during surgery for acute aortic dissection type A: results of the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAA-DA). *Circulation*, 2011, 124(4):434-443.
- [11] Zierer A, Detho F, Dzemali O, *et al*. Antegrade cerebral perfusion with mild hypothermia for aortic arch replacement: single-center experience in 245 consecutive patients [J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(6):1868-1873.
- [12] Urbanski PP, Lenos A, Bougioukakis P, *et al*. Mild-to-moderate hypothermia in aortic arch surgery using circulatory arrest: a change of paradigm [J]? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(1):185-191.
- [13] Byrne JG, Fitzgerald DJ, Aranki SF. Simultaneous selective cerebral perfusion and systemic circulatory arrest through the right axillary artery for aortic surgery [J]. *J Card Surg*, 1998, 13(4):236-238.
- [14] Urbanski PP, Lenos A, Blume JC, *et al*. Does anatomical completeness of the circle of Willis correlate with sufficient cross-perfusion during unilateral cerebral perfusion [J]? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008,33(3):402-408.
- [15] Urbanski PP, Lenos A, Zacher M, *et al*. Unilateral cerebral perfusion: right versus left [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(6):1332-1336.
- [16] Reuthebuch O, Schurr U, Hellermann J, *et al*. Advantages of subclavian artery perfusion for repair of acute type A dissection [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 26(3):592-598.

(收稿日期:2013-03-11)

(修订日期:2013-04-07)

## · 专家论坛 ·

## 台大医院关于小儿体外膜肺氧合时的营养支持经验

郑怡惠

[关键词]: 小儿;体外膜肺氧合;营养支持

[中图分类号]:R654.1 [文献标识码]: A [文章编号]:1672-1403(2013)02-0067-04

台大医院积多年体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)生命支持时有关小儿营养方面的经验愿与同仁分享如下:

## 1 儿科患者营养需求

儿科患者年龄包括 0~16 岁,身高及体重的悬殊及营养需求差异非常大(表 1),其中早产儿的精算需求复杂,且 0~1 岁的孩童成长速度快,需要成分多,而基本营养素包括糖、脂肪、蛋白质及水分成反比例的减少,而其中特殊之处乃是除了基本需要量之外,还必须将“成长”需要的营养比例计算进去。计算公式有许多种类,本院常使用的公式如下:

**1.1 Harris Benedict Equation (HBE)** 计算基础热量消耗量(BEE),所得 BEE 大约相当于休息时热量消耗量(REE)。

男孩:  $BEE = 66 + 13.7 BW + 5 BH - 6.8 \text{ Age}$

女孩:  $BEE = 666 + 9.6 BW + 1.8 BH - 4.7 \text{ Age}$

7~18 岁(体重>20 kg)  $BEE = 12.23 BW + 3.98 BH - 20.09 \text{ Age} + 227.97 + 117.76 \text{ Sex}$  (男孩=1,女孩=0)

婴儿  $BEE = 22 + 31 BW + 1.2 BH$

单位: BEE(kcal), BW(kg), BH(cm), Age(岁)

除了公式计算之外,还需要有整体的营养评估;其项目包括:① 医疗史:包括患者的知识,准备食物的经济能力,疾病本身的情况,体重的变化,食物过敏的情形以及目前正在服用的药物等,都是医疗同仁必须先行评估和了解的部分。评估的部分包括:身高、体重、上臂中段周长(mid upper arm circumference, MUAC) 及该年龄发育状况等。② 血液检验:血液生化项目等检查报告的判读为第二部分评估的重点。

儿科重症患者需要 ECMO 生命支持有二大类,即肺部和心脏衰竭的支持。造成呼吸衰竭的情形包括:吸入胎便肺炎症候群、呼吸窘迫综合征、先天性膈疝、新生儿持续性肺高压等。而心脏衰竭急需

ECMO 支持的情况如:心脏手术后无法脱离心肺机、扩张型心肌病变、急性心肌炎、心脏移植术后、低心输出量综合征和心脏手术后的肺高压急症。这类重症病患通常处于极度病危,除了需要维持生命体征的稳定之外,还需要维持各种仪器管路的正常功能,除常规的监护治疗外,营养的照顾及给予,更是一个不可忽视的重要项目。对于新生儿及婴儿患者入住 ICU 后,为预防低血糖的发生可先给予台大 1 号液(Taita No.1) 和 50% 葡萄糖 2 amps 静脉滴定, 2~8 ml/(kg·h)。1~3 岁给予 Taita No.2, 大于 4 岁可给予 Taita No.5。还有一些制剂(内含醣类和胺基酸)可直接提供给患者使用。见表 1。

若患者使用全静脉营养支持治疗,可参考表 2,每日的蛋白质、脂肪的需要量见表 3 和表 4,给予营养素及比例。在某些的情况时热量需要增加见表 5。

## 2 全静脉营养支持

为了给予适当的营养比例和便于无菌操作,本院药局提供不同剂型静脉营养配方以便于临床选择使用。在了解有这么多的方法及营养制剂的种类之后,决定使用全胃肠外营养(TPN)的时机也是极其重要;当患儿生命征象不稳定已经超过 3 d,除了一般的水分和必要的强心剂、镇静剂之外,必须开始考虑给予全静脉营养治疗。通常从少量开始, 2~3 d 达到预定总量,给药过程中仍需监测血糖及体液电解质的变化。在 TPN 使用的同时,仍应评估是否有肠道营养支持的空间,试着给予肠道进食。当肠道进食量已大于目标热量的一半时,可以开始减少 TPN 的总量,于 1~2 d 左右停用 TPN。如果肠道进食不佳或不足,就必须再继续维持 TPN。在开始恢复进食的过程中,患者应接受基本的营养监测,以了解其营养状况,并注意避免发生过度灌食(overfeeding)或再进食综合征(refeeding syndrome)。

用于监测营养状况的指标通常一周测量一次,见表 6。

表 1 静脉营养制剂及成分

静脉营养	Amino fluid	Amino-K	Amino-K / Glycal-Amin
制剂	1000 ml/袋	500 ml/瓶	500 ml/瓶
路径	外周	外周	外周
氨基酸(g/袋)	3% (30 g)	3% (15 g)	3% (15 g)
碳水化合物(g/袋)	7.5% (75 g)	5% (25 g)	
能量(Kcal/袋)	420	160	
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	35	41	45
K <sup>+</sup> (mmol/L)	20	-	24
Mg <sup>2+</sup> (g)	2.5	-	5
Ca <sup>2+</sup> (mmol/L)	2.5	-	3
醋酸钠(mmol/L)	13	-	47
Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	35	33	41
磷酸钠(mmol/L)	10	-	
Zn <sup>2+</sup> (μmol)	5	-	
mOsm/L	900	600	735

表 2 儿科各年龄段营养素需要量和容许量

需要量	早产儿	婴儿 0~1(岁)	1~3(岁)	4~10(岁)	11~16(岁)
液体 ml/(kg·d)	100~150	100~150	-	-	-
总热 Kcal/(kg·d)	90~120	90~108	75~90	55~75	40~55
葡萄糖 mg/(kg·min)	6~8(max12~15)	5~6(max12~14)	5	5	2~5
蛋白质 g/(kg·d)	3	1.6~3	1.2~2.5	1.25~2.5	0.8~2
脂肪 g/(kg·d)	3	0.54~4	0.5~3	0.5~3	0.5~3

注: 1g=0.16 gmN

表 3 不同状况下的各年龄段每日蛋白质需要量(g/kg)

蛋白质每日需要量	早产儿	新生儿<1(月)	婴儿 1(月)~1 岁	小儿>1~10 岁	儿童 11~18 岁
器官机能正常时	2.5~3	2.5~3.0	1.6~3.0	1.2~2.5	0.8~2.0
轻微病况,维持基本营养时			2.0~2.5	2.0~2.5	1.0~1.2
代谢亢进			2.5~3.5	2.5~3.5	1.5~2.5
严重烧伤			2.5~3.5	2.5~3.5	2.0~3.0
肾衰竭、无(血液/腹膜)透析			1.6~2.0	1.0~1.8	0.6~1.0
肾衰竭、有(血液/腹膜)透析			3.0~4.0	1.5~3.6	1.2~2.7
严重肝衰竭			-	2.0~3.0	0.5~1.5

表 4 脂肪之每日需要量

项目	每日摄取(g/kg)	每日极量(g/kg)	脂肪占 TEE(%)
早产儿	3.0	3.0	20~40
败血症、重症或黄疸早产儿	0.5~1.0	1.0~2.0	≤20
足月新生儿	0.5~4.0	3.0	20~40
婴儿(>1月~1岁)	0.5~4.0	4.0	30~60
小儿(1~10岁)	0.5~3.0	4.0	30~60
儿童(11~18岁)	0.5~3.0	2.5	30~60

注: TEE: 运动产热效应

表 5 特殊状况时的热量增加

临床状况	热量增加 (%)
发烧、体温>38℃ 每 1℃	10~12
外伤并用类固醇	61
长期无成长	50~100
大手术、骨外伤	20~30
严重败血症	40~79
严重烧伤	131

### 3 肠道营养支持

当病患的生命征象趋于稳定,考虑肠道进食前,有几个因素必须再一次评估和解决:

**3.1 水肿消退** 当病患全身性水肿,肠道势必也是处于水肿及循环不良的状态,临床照护时也应积极解决病患水肿的情形,以利肠道营养的建立。

**3.2 镇静和肌肉松弛剂** 病患较稳定后,止痛镇静的浓度应逐渐减少,特别是肌肉松弛剂,否则易使肠蠕动不良或吸收变慢。

**3.3 肠鸣音增加** 每班确实评估肠音的变化和进展,逐渐好转时,即可增加进食的量。

**3.4 外科手术、胃肠道无活动性出血** 确定患儿已无外科伤口或肠胃道的出血,再开始灌食,否则频繁的处置介入或输血,都会让患儿处于压力状态,进食难维持稳定。

**3.5 乳酸< 2 mmol/L** 乳酸值是评估患儿是否处于组织缺氧与否的参数之一,乳酸值<2 mmol/L,意味组织灌流足够,间接提示肠道循环已经稳定,可以开始进食。

**3.6 使用较低浓度的血管收缩剂** ECMO 患儿经常使用强心剂,较高浓度的血管收缩剂会使患儿末梢循环冰冷或发绀,无疑地也会使肠道血管收缩,不利于食物的消化和吸收。因此,较低的强心剂,会使患儿肠道的吸收消化环境较佳。

进食通常由 5% 的糖水开始,新生儿可试喂 30~60 ml,每 4~6 h 一次,尝试 2~3 餐后若无异样,可试着换成母乳或婴儿配方乳,母亲若能提供母乳仍是营养来源的首选;监护期间仍需监测肠吸收、蠕动及排便情形,适时给予调整;若因哭闹或呼吸器的因素

造成腹胀,也可使用薄荷油或肠胃药以利症状的缓解。

婴儿配方奶除了一般市售的厂牌之外,本单位常使用一元素饮食:好敏瑞,它是一水解奶粉,不易造成腹泻,另一特点为含有 45% 的中链脂肪酸,适合使用于充血性心力衰竭、乳糜胸、需限水又要增加热量的患儿,也可适时调整浓度及热量;但只能用于<1 岁的病童。而>1 岁和<6 岁的病童则可使用小安素,其中含动植物不同蛋白质来源设计,最新建议脂肪比例并添加氨基酸,脑黄金设计,脂肪占总热量的 35%,双轨糖源能量并添加短链果寡糖设计及益生菌,提供即饮以及粉状的不同配方,配合临床上不同的需求。

当患儿病况稳定,但肠道营养仍难达到目标热量时,可考虑以下之处置:(Hypaque study) Urographin NG feeding 0.5 ml × BW +KUB,做此检查除了可将胃排空较慢或有阻塞的问题作鉴别诊断,意外发现可刺激肠道的蠕动,所以,当肠道进食情况不稳定时会安排此检查,可单次给予或一天 2~3 次。另外,可提供胃肠药协助,消化慢的患儿则可以机器设定速度,减缓灌食量及速度,分 20 h 或 24 h 给予,尽可能达到热量目标。

### 4 营养补充品

另一个让人苦恼的问题就是“腹泻”,使用 ECMO 的病患是感染的高危险群,当病患处于重症且不稳定,需长期监护时,抗生素的使用是绝对不可或缺;但在长期使用抗生素后,肠道的正常菌丛也被抗生素杀死,当肠道益菌减少时,一些有害菌趁机生长,如难治的梭状杆菌,或反复难以缓解的腹泻等,都会破坏营养的建立;有鉴于此,临床上常使用益生菌。益生菌的作用包括:① 促进乳糖消化;② 降低肠道 pH 值;③ 在肠道中与病原菌形成竞争性抑制;④ 维持肠道黏膜完整性;⑤ 增加肠道免疫功能。

常用的产品有 2 种,一是乳酶生(抗生素抵抗的乳酸菌)。给予青霉素,cefalosporin,氨基糖甙,大环内酯,四环素类抗生素,茶啉酸和化学疗法制剂时,肠内菌丛异常所引起诸症状可以改善,价格低且给药容易,故普遍使用。另一项产品为鼠李属 T 细胞

表 6 营养状况监测指标正常值及半衰期

	白蛋白	前白蛋白	转铁蛋白	T-CHO	甘油三酯	P 值
正常值	35~50 g/L	0.16~0.40 g/L	2.6~4.0 g/L	<2.00 g/L	1.3~2.2 mmol/L	1.45~1.78 mmol/L
半衰期(d)	21 d	2~3 d	8~10 d	---	---	--

-1 乳酸菌 (*Lactobacillus rhamnosus* Tcell-1)。产品强调可对以下 15 株有害菌产生抑制。弗尼斯氏弧菌 (*Vibrio furnissii*)、福式志贺氏菌 (*Shigella flexneri*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、腊芽芽胞杆菌 (*Bacillus cereus*)、变异链球菌 (*Streptococcus mutans*)、弗劳地柠檬酸杆菌 (*Citrobacter freundii*)、产气荚膜梭菌 (*Clostridium perfringens*)、创伤弧菌 (*Vibrio vulnificus*)、痢疾志贺氏菌 (赤痢菌) (*Shigella dysenteriae*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、单核增多性李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*)、小肠结肠耶尔辛氏菌 (*Yersinia enterocolitica*)、嗜虫沙门氏菌 (*Serratia entomophila*)、肺炎克雷伯氏菌肺炎亚种 (*Klebsiella pneumoniae* subsp *Peumoniae*)。此产品较昂贵,无法普遍使用,必须冷藏低于 4℃,且效期较短,若病患属于急重症病况,其效果仍是有限。

另外,用于肠道及绒毛重建,常用谷胺酰胺 (*Alanyl Glutamine*:*Glutamin*)。谷胺酰胺是体内最丰

富的氨基酸,它占骨骼肌肉 60% 的氨基酸含量,可作为肠细胞、肝细胞、淋巴细胞以及巨噬细胞用来复制细胞的能量来源。具有双氮元素,是负责周边组织致内脏器官的氮元素提供者。在身体处于高异化代谢状态之重大生理压力,例如:外伤、大手术、烧烫伤、骨髓移植、免疫功能不足或其他重症疾病时,细胞大量凋亡及机体组织蛋白崩解,导致体内谷胺酰胺大量流失,在此情况下可以用于额外补充。产品有粉状和注射溶液两种剂型。粉剂:成人:1 匙/8~6 h;儿童:0.25~0.5 g/(kg·d)。针剂:注射>6 h,1.5~2 ml/(kg·d),最大剂量 2.5 ml/(kg·d)。

除这些的经验分享之外,相信仍有许多可以再投入研究与学习的部分,希望能教学相长,所有的经验可以造福更多的患者,让装有 ECMO 的重症病童,有更多的胜算战胜病魔。

(收稿日期:2012-07-10)

(修订日期:2012-08-22)

(上接第 85 页)

- [1] Jegatheeswaran A, McCrindle BW, Blackstone EH, *et al*. Persistent risk of subsequent procedures and mortality in patients after interrupted aortic arch repair: a Congenital Heart Surgeons' Society study [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140(5): 1059-1075.
- [2] Zhu DM, Wang W, Xu ZW, *et al*. Seven years' experience of pediatric cardiopulmonary bypass: 8685 cases in Shanghai Children's Medical Center [J]. *ASAIO J*, 2006, 52(5):556-568.
- [3] 杨思源. 小儿心脏病学. 第四版. 北京, 人民卫生出版社. 2012.
- [4] Strauch JT, Spielvogel D, Haldenwang PL, *et al*. Changes in regional cerebral blood flow under hypothermic selective cerebral perfusion [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 52(2):82-89.
- [5] Kinney HC, Panigrahy A, Newburger JW, *et al*. Hypoxic-ischemic brain injury in infants with congenital heart disease dying after cardiac surgery [J]. *Acta Neuropathol*, 2005, 110(6): 563-578.
- [6] Pigula FA, Gandhi SK, Siewers RD, *et al*. Regional low-flow perfusion provides somatic circulatory support during neonatal aortic arch surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72(2):401-406.
- [7] Di Eusano M, Schepens MA, Morshuis WJ, *et al*. Brain pro-

tection using antegrade selective cerebral perfusion: a multicenter study [J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(4): 1181-1189.

- [8] Della Corte A, Scardone M, Romano G, *et al*. Aortic arch surgery: thoracoabdominal perfusion during antegrade cerebral perfusion may reduce postoperative morbidity [J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(4):1358-1364.
- [9] Milewski RK, Pacini D, Moser GW, *et al*. Retrograde and antegrade cerebral perfusion: results in short elective arch reconstructive times [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(5):1448-1457.
- [10] Kussman BD, Wypij D, DiNardo JA, *et al*. Cerebral oximetry during infant cardiac surgery: evaluation and relationship to early postoperative outcome [J]. *Anesth Analg*, 2009, 108(4):1122-1131.
- [11] Hayashida M, Sekiyama H, Orii R, *et al*. Effects of deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion on electroencephalographic bispectral index and suppression ratio [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007, 21(1):61-67.

(收稿日期:2013-03-22)

(修订日期:2013-03-28)

## · 临床研究 ·

先天性心脏病手术后并发  
多脏器功能障碍综合征的临床分析

周智恩, 孙小圣, 熊霞霞, 冯 君, 陈红英, 何伦德, 王道庄, 邓硕曾

**[摘要]:**目的 总结小儿心脏手术后多脏器功能障碍综合征(MODS)病例的临床特点,探讨发生 MODS 患者中导致死亡的危险因素和防治措施。**方法** 收集 2001 年 1 月至 2010 年 12 月本科先天性心脏病术后并发 MODS 患者 35 例,男 21 例,女 14 例;年龄(6.43±4.65)岁;体重(16.52±9.12)kg。将其中并发 MODS 的患者分为死亡组与存活组,进行比较,回顾性分析导致死亡的高危因素,总结脏器衰竭数目及 MODS 评分与病死率的关系。**结果** 本组病死率为 51.4%(18/35)。(1) 受累器官的发生率依次为心脏 100.0%(35/35)、肺脏 80.0%(28/35)、肾脏 60.0%(21/35)、肝脏 14.3%(5/35)、血液系统 11.4%(4/35)及中枢神经系统 5.7%(2/35),其中心、肺出现受损的时间最早。(2) 脏器衰竭数目在 2、3、4、≥5 个时对应的病死率分别是 25.0%、45.5%、77.7%、100.0%;MODS 评分与本组病死率亦呈显著正相关。(3) 与存活患者相比,死亡患者体外循环时间、主动脉阻断时间明显延长,二次转机、围术期意外事件发生率显著增高( $P < 0.01$ )。**结论** 心肺功能受损是导致小儿心脏术后 MODS 的原发病,MODS 死亡率随脏器衰竭数目和 MODS 评分的增加而递增,死亡的高危因素为体外循环时间及二次转机、围术期意外事件,重在预防。

**[关键词]:** 小儿;体外循环;多脏器功能障碍综合征;临床分析

**[中图分类号]:**R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2013)02-0071-04

## Clinical analysis of multiple organ dysfunction syndrome in children after cardiac surgery

Zhou Zhi-en, Sun Xiao-sheng, Xiong Xia-xia, Feng Jun, Chen Hong-ying, He Lun-de,  
Wang Dao-zhuang, Deng Shou-zeng

Department of Critical Care Medicine, Chengdu Cardiovascular Hospital, Chengdu 630031, China

**[Abstract]: Objective** To investigate the high risk factors and methods for prevention and treatment of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in children after cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** From Jan. 2001 to Dec. 2010, there were total 35 children (21 males and 14 females) complicated with MODS after cardiac surgery in our department, and these cases were divided into two groups: death group and survival group. The high risk factors results in death, and the relationship between the MODS score and the fatality rate were compared and analyzed. **Results** The overall mortality rate was 51.4% (18/35). (1) The incidence rate of cardiovascular, respiratory, renal, hepatic, hematologic and neurologic dysfunction was 100.0% (35/35), 80.0% (28/35), 60.0% (21/35), 14.3% (5/35), 11.4% (4/35) and 5.7% (2/35) respectively. Cardiac and respiratory injury appeared much earlier than other organs. (2) The more dysfunction organ systems presented, the higher mortality rate of patients would be. Furthermore, there was a significant positive correlation between clinic score and mortality rate. (3) Compared with survivals group, the death group had longer CPB time, longer aortic clamping time and higher incidence of repeat CPB support during surgery and perioperative unexpected events ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Cardiac and respiratory dysfunction are the primary diseases in children with MODS after CPB. Mortality associated with MODS is highly correlated with the number of organ failing and clinical score. The high risk factors for the death of patients with MODS are the CPB time, incidence of repeat CPB support during surgery and perioperative unexpected events.

**[Key words]:** Children; Cardiopulmonary bypass; Multiple organ dysfunction syndrome; Clinical analysis

作者单位: 610031 成都, 成都心血管病医院 重症医学科(周智恩、孙小圣、熊霞霞、冯 君、陈红英、何伦德、王道庄); 610017 成都, 成都市中西医结合医院重症医学科(周智恩); 100037 北京, 阜外心血管病医院麻醉科(邓硕曾)

多脏器功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是指发病在 24 h 以上, 两个或两个以上的器官或系统序贯性、渐进性发生的功能衰竭<sup>[1]</sup>, 一旦发生, 病情十分凶险, 病死率极高, 国

外报道病死率高达 30%~60%<sup>[2]</sup>。笔者总结了 2001 年 1 月至 2010 年 12 月本院在体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)下进行手术的先天性心脏病患者的临床资料,对 CPB 术后并发 MODS 的临床特点及 MODS 患者死亡的高危因素进行回顾性分析,以期为指导合理的防治策略提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 MODS 诊断标准** 本组病例各脏器功能衰竭均参考儿童 MODS 的诊断标准<sup>[3]</sup>,评分高于 3 分的脏器。术后 48 h 内死亡者除外。

**1.2 一般资料** 各类先天性心脏病 1 899 例,术后符合 MODS 诊断的患儿共 35 例,发生率 1.84%。其中男 21 例,女 14 例;年龄 3 个月~12(6.43±4.65)岁;体重 6.5~28.0(16.52±9.12)kg。术前诊断间隔缺损(VSD)合并重度肺动脉高压(PH)6 例,主动脉缩窄(COA)、VSD 合并重度 PH 4 例,重度肺动脉狭窄(PS)合并左心室发育不良 2 例,法洛四联症(TOF)12 例(其中重症 6 例),完全性心内膜垫缺损(TECD)合并 PH 4 例,右心室双出口(DORV)5 例,完全性大动脉转位(TGA)、肺动脉闭锁(PA)各 1 例。

**1.3 手术方法与围术期监测** 全部手术均采用静脉复合麻醉,常规建立 CPB,应用膜式氧合器,预充液选用胶体(万汶及人血白蛋白)和晶体液(乳酸林格氏液或复方氯化钠溶液,碳酸氢钠)。根据术中情况进行改良超滤。

返回 ICU 后联合应用多巴胺、多巴酚丁胺、米力农、肾上腺素等小剂量多种类正性肌力药物,严格控制水、电解质平衡,少尿者早期行腹膜透析术。所有患儿行床旁心脏多普勒超声心功能检查评价解剖修复情况和心功能。根据各器官受损伤程度进行临床评分,见表 1。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 11.5 统计软件进行资料分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,计数资料以百分比表示,脏器衰竭数目及 MODS 评分与

病死率之间的关系采用卡方检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

1 899 例患者中,术后发生 MODS 35 例,发生率 1.84%。35 例 MODS 患者中,死亡 18 例,病死率 51.4%。总计发生衰竭脏器 95 个,平均 2.71 个。围术期发生意外情况 6 例,其中鱼精蛋白过敏致低血压 3 例,麻醉诱导时心脏骤停 3 例(2 例因麻醉诱导时给药速度过快,发生低血压而引起心脏骤停;1 例因颈内深静脉置管时,出现多源性室性早搏而引起心室颤动)。二次转机 3 例(2 例因心内畸形矫治不满意,1 例因Ⅲ°房室传导阻滞,需重新缝合而二次转机),占 MODS 患者的 8.57%(3/35),显著高于非 MODS 患者的 0.15%(4/1 864)( $P < 0.01$ )。术后感染 4 例,其中肺部感染 3 例,腹膜透析致腹腔感染 1 例。

**2.1 MODS 和病死患者的疾病构成比** MODS 患者疾病构成中以复杂先心病最多,占 MODS 的 65.71%(23/35),明显高于非 MODS 的 6.22%(116/1 864)( $P < 0.01$ ),且病死率亦最高,占 MODS 患者死亡例数的 72.22%(13/18),复杂先心病是发生 MODS 和死亡的主要原因之一,见表 2。

表 2 MODS 和病死患者的疾病构成比

病种	发生例数(例,%)	死亡例数(例,%)
TOF	12(34.29)	6(33.33)
DORV	5(14.29)	3(16.67)
TECD	4(11.43)	1(11.11)
TGA	1(2.86)	1(5.56)
PA	1(2.86)	1(5.56)
VSD+PH	6(17.14)	3(16.67)
CoA+VSD	4(11.43)	1(5.56)
PS	2(5.71)	1(5.56)

表 1 多器官功能障碍的临床评分

评分	0	1	2	3	4
正性心肌药物浓度评分*	≤5	6~10	11~15	16~20	>20
氧合指数(PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	>200	200~100	100~75	75~50	<50
血胆红素浓度(μmol/L)	<17.1	17.1~34.2	34.2~85.5	85.5~171.0	>171
纤维蛋白原定量(g/L)	>1.5	1.5~1.25	1.25~1.00	1.00~0.75	<0.75
肌酐浓度(μmol/L)	<80	80~160	160~240	240~320	>320
Glasgow-pittsburgh 评分	35	28~34	22~28	15~21	<15

注:\* 正性心肌药物浓度评分=多巴胺浓度×1+多巴酚丁胺浓度×1+米力农浓度×10+肾上腺素浓度×100

**2.2 术后衰竭脏器发生的概率及发生该脏器衰竭患者的病死率** 术后衰竭器官或系统的发生率从高到低依次为心脏、肺部、肾、肝、血液系统和中枢神经系统,其中以心脏出现受损的时间最早,肺脏次之,见表 3。

**表 3 脏器衰竭发生概率及病死率[例,(%)]**

项目	衰竭发生率	病死率
心	35(100.0)	12(34.3)
肺	28(80.0)	7(25.0)
肾	21(60.0)	13(61.9)
肝	5(14.3)	5(100.0)
血液系统	4(11.4)	2(50.0)
中枢神经	2(5.7)	1(50.0)

**2.3 器官衰竭数目、临床评分与病死率的相关性** 随着器官衰竭数目的增多及临床评分分值的增加,病死率有升高的趋势,见表 4。

**表 4 器官衰竭数目、临床评分与病死率的关系**

项目	总例数(例)	死亡例数(例)	病死率(%)
器官衰竭数			
2	12	3	25.0
3	11	5	45.5
4	9	7	77.7
≥5	3	3	100.0
合计	35	18	51.4
临床评分			
1~5	8	1	12.5
6~10	9	4	44.4
11~15	10	6	60.0
15~20	5	4	90.0
21~24	3	3	100.0
合计	35	18	51.4

**2.4 影响 MODS 死亡的围术期高危因素** 本组中死亡患者与存活患者相比,CPB 时间、主动脉阻断时间显著延长,二次转机、围术期意外事件显著增高,

而年龄、术后感染、机械通气时间两者差异无统计学意义,见表 5。

### 3 讨论

MODS 是小儿体外循环术后造成死亡的重要原因,由于目前尚无统一的诊断标准,且有多个器官的损害,病情错综复杂,纵横交错,涉及多学科,常常观点不一,救治中矛盾重重,往往顾此失彼,造成临床医生的困惑。因此,迫切需要找到心脏术后发生 MODS 的临床特征,为提高抢救成功率提供帮助。

**3.1 先天性心脏病患儿临床特点** ①体重轻、年龄小;②术前合并症多:肺部感染、肺动脉高压、心力衰竭等;③各器官发育不完善,耐受 CPB 能力低下;④病情变化快,突发事件多,如肺动脉高压危象、缺氧、心律失常及心脏骤停等;⑤对器官衰竭的耐受性差,短时间内的低血压就可能出现肾或其他器官功能的衰竭,并会导致病死率增加;⑥心脏泵血是为全身脏器提供有效生理代谢的基础,当心脏发生功能不全或衰竭时,身体其他脏器将面临缺血缺氧的威胁<sup>[4]</sup>。基于上述特点,心脏术后发生 MODS 除了具有综合 ICU 的 MODS 发病特点外,还与其自身发病因素有关的影响因素,需要加以重视。

**3.2 病种与 MODS 的关系** 复杂先心病是心脏术后发生 MODS 最主要的因素。本组复杂先心病占 MODS 总例数的 65.71%,明显高于非 MODS 者的复杂先心病比例且病死率高,占 MODS 患者总死亡例数的 72.22%。这可能是由于复杂先心病往往病情重,术前心肺功能甚至其他脏器均可累及,尤其是发绀患儿长期慢性缺氧,即存的缺氧状态可使各器官生理储备受限,一旦遭受打击,更易诱发 MODS,甚至死亡<sup>[5]</sup>。另外,复杂先心病手术时间和 CPB 时间较长,MODS 发生率较高。

**3.3 各器官系统与 MODS 的关系** 本组资料显示,小儿 CPB 术后 MODS 患者各器官衰竭的发生率以心脏和肺功能衰竭发生居首位,其发生率分别为 100%和 80%,同时也是心内直视手术后 MODS 的首发脏器,其次分别是肾、肝、血液系统及中枢神经系统。这可能是由于心脏病患者术前大部分合并

**表 5 影响 MODS 的围术期高危因素比较( $\bar{x}\pm s$ )**

项目	年龄 (岁)	CPB 时间 (min)	主动脉阻断 时间(min)	二次转机 (例,%)	围术期意外 事件(例,%)	术后感染 (例,%)	机械通气 时间(min)
死亡(n=18)	6.23±1.64	165.86±73.86	99.12±45.40	2(11.11)	5(27.8)	3(16.7)	84.11±36.02
存活(n=17)	6.51±1.57	128.43±69.57**	65.00±36.10**	1(5.88)**	1(5.9)**	2(11.8)	76.02±29.45

注:与死亡组比较 \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ 。

有不同程度的心肺功能不全,增加了术后心脏和呼吸功能衰竭的发生率;另一方面,心脏手术本身均有不同程度的心肺功能损害,特别是 CPB 转流时间长者,肺组织和循环白细胞激活,细胞因子大量释放,心肺作为首个靶器官,损伤出现早,损伤重;另外,循环和呼吸系统是保证其他脏器生理代谢正常进行的必要条件,一旦心肺功能损害,其他器官极易继发受损。本研究显示肝衰竭虽然在心脏术后发生率较低,但一旦发生多已是终末期,死亡风险却是最高的(本研究中 5 例肝衰竭患者均死亡),病死率 100%,提示肝功能衰竭一旦发生,预后不良。因此,心肺功能受损是导致心脏术后 MODS 的原发病,控制原发病,改善组织血供是心脏术后防治 MODS 的关键。该结果与 Johnston<sup>[6]</sup>所报道的以肺衰竭为首发或高发脏器存在明显差异,推测与二者不同的病源,基础疾病以及致病因素有关。

### 3.4 脏器衰竭数目及 MODS 评分与病死率的关系

本研究发现 MODS 病死率随着脏器衰竭个数的增加和 MODS 评分分值的增加而显著升高,而随着病情的不断进展、恶化,死亡的风险也是增高的。脏器衰竭数目在 2、3、4、 $\geq 5$  个时对应的病死率分别是 25%、45.5%、77.7%、100%。脏器衰竭数目 $\geq 4$  的病死率为 83.3%,是脏器衰竭数目 $\leq 3$  的 2.4 倍。参考儿童 MODS 评分标准,评分 $\geq 15$  的患者病死率高达 87.5%,是评分 $\leq 15$  的 2.1 倍。由此可见,器官衰竭数目或程度的增加均可导致 MODS 死亡风险的上升,这与以前报道的结果相符<sup>[3,7]</sup>。因此,早发现,早诊断,早期给予脏器功能支持治疗,让病情尽量控制在早期,减少脏器受损数目,降低病死率是最终改善预后的关键。

**3.5 体外循环、二次转机及围术期意外事件与 MODS 病死率的关系** CPB 转流可导致机体内环境紊乱,机体免疫功能明显降低,释放和激活多种体液介质。CPB 转流特别是转流时间过长是心脏术后发生 MODS 的重要基础<sup>[2]</sup>。笔者发现 MODS 死亡患者 CPB 转流时间和主动脉阻断时间明显延长,围术期意外事件、二次转机发生率显著增高,表明 CPB 转流引起全身炎症反应的强度以及二次打击是决定是否发生 MODS 的高危因素。这是因为早期创伤、休克等致病因素引起的第一次打击使机体炎性细胞被激活处于一种“激发状态”,如损伤持续存在,再度遭受第二次打击,即使强度不大,已一触即发的免疫内

皮系统便会激发炎性介质和细胞因子,形成“瀑布样反应”而失去控制,加重原有组织损伤和器官功能障碍<sup>[8-9]</sup>。因此,尽量缩短 CPB 转流时间,避免二次转机、围术期意外事件的“第二次”打击亦是防治 MODS 的重要环节。

综上所述,心肺是小儿心脏术后发生 MODS 的首发衰竭器官,当其发生功能不全或衰竭时,应及时考虑到其他系统也有发生功能不全或衰竭的可能;脏器衰竭数目,MODS 评分,CPB 时间、二次转机及围术期意外事件是影响 MODS 患者病情和预后的因素。应密切监测各器官功能状况,积极治疗原发病,防止和减轻其他器官损伤,以减少 MODS 发生率及病死率。

### 参考文献:

- [1] 刘大为.实用重症医学 [M].北京:人民卫生出版社,2010. 387.
- [2] Combes A, Troullet JL, Bandot J, *et al*. Is it possible to cure mediastinitis in patients with major postcardiac surgery complication [J]. *The Ann of Thoracic Surgery*, 2001, 72(5): 1592-1597.
- [3] Graciano AL, Balko JA, Rahn DS, *et al*. The pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (p-MODS): development and validation of an objective scale to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(7): 1484-1491.
- [4] 陈英,毛斌,许春雷,等.冠状动脉搭桥术后并发多脏器功能障碍综合征的临床分析 [J]. *心肺血管病杂志*, 2011, 30(3): 232-236.
- [5] 周智恩,孙小圣,严善秀,等.婴幼儿体外循环手术后呼吸功能衰竭的危险因素分析. *中国体外循环杂志*, 2009, 7(3): 129-131.
- [6] Johnston JA, Yi MS, Britto MT, *et al*. Importance of organ dysfunction in determining hospital outcomes in children [J]. *J Pediatr*, 2004, 144(5): 595-601.
- [7] 北京市科委重大项目 MODS 课题组. 452 例多器官功能障碍综合征患者基础疾病的临床分析 [J]. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(3): 164-167.
- [8] Wang H, Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Am J Emerg Med*, 2008, 26(6): 711-715.
- [9] Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL, *et al*. Multiple organ dysfunction during resuscitation is not postinjury multiple organ failure. *Arch Surg*, 2004, 139(6): 590-594.

(收稿日期: 2012-1-06)

(修订日期: 2012-06-06)

## · 临床研究 ·

## 婴幼儿体外循环中人工胶体液代替血浆的综合评价

赵明霞,冯正义,赵 举,胡金晓,崔永丽,龙 村,刘晋萍,胡盛寿

**[摘要]:目的** 探讨 8 kg 以上婴幼儿体外循环中人工胶体液代替血浆的效果与安全性。**方法** 90 例在体外循环下行先天性心脏病首次矫正手术的患儿随机分为三组,分别应用佳乐施、万汶和血浆预充。胶体总量(预充量+转中用量)最高达 20 ml/kg。分时点观察胶体渗透压、血红蛋白(Hb)、血小板、白蛋白、总蛋白、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、超滤量、尿量、胸液量、气管插管时间及 ICU 停留时间,进行统计学分析。**结果** 佳乐施组和万汶组在 Hb、血小板、白蛋白、总蛋白、肾功能(BUN、Cr)、超滤量、各时点的胸液量及尿量、乳酸方面与血浆组无差异( $P > 0.05$ )。佳乐施组、万汶组预充液的胶体渗透压高于血浆组( $P < 0.05$ ),三组患儿转前、转中、转后与术后 24 h 的血浆胶体渗透压无差异( $P > 0.05$ )。万汶组和佳乐施组在气管插管时间与 ICU 时间上稍短于血浆组,但无统计学差异。**结论** 8 kg 以上患儿可应用万汶或佳乐施代替血浆预充,整个体外循环中胶体用量在 20 ml/kg 以下比较安全。

**[关键词]:** 体外循环;婴幼儿;人工胶体;预充液

**[中图分类号]:**R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2013)02-0075-04

## Replacement of plasma with artificial colloids in infants undergoing open heart surgery with cardiopulmonary bypass

Zhao Ming-xia, Feng Zheng-yi, Zhao Ju, Hu Jin-xiao, Cui Yong-li, Long Cun, Liu Jin-ping, Hu Sheng-shou

State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fu Wai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: Liu Jin-ping, Email: jinpingfw@hotmail.com

**[Abstract]: Objective** To discuss the effect and safety of the replacement of plasma with artificial colloids in infants over 8 Kg undergoing heart surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** 90 infant patients undergoing heart surgery with CPB were divided into 3 groups randomly. 4% succinylated gelatin (Gelofusine), 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) or plasma were primed for CPB respectively and the largest usage was 20 ml/kg. Colloid osmotic pressure, hemoglobin amount, platelet count, albumin amount, total protein amount, urea nitrogen level, creatinine level, ultrafiltration volume, urine volume and chest-tube drainage volume at several points, together with supportively ventilative time and ICU stay time were recorded and statistically analyzed. **Results** There was no difference in hemoglobin amount, platelet count, albumin amount, total protein amount, urea nitrogen level, creatinine level, ultrafiltration volume, urine volume and chest-tube drainage volume among 3 groups ( $P < 0.05$ ). Colloid osmotic pressure was higher in priming fluid containing Gelofusine or Voluven ( $P < 0.05$ ), while there was no difference in plasma colloid osmotic pressure among 3 groups ( $P > 0.05$ ). Both supportively ventilative time and ICU stay time were shorter in Gelofusine group and Voluven group than in plasma group with no significant differences. **Conclusion** Replacement of plasma with Gelofusine or Voluven can be used for infant patients over 8 kg. The largest usage of 20 ml/kg is safe during CPB. We should make further study on coagulation function of infant patients using Gelofusine or Voluven for priming in future.

**[Key words]:** Cardiopulmonary bypass; Infant; Artificial colloid; Priming solution

体外循环采用血液稀释,有助于减少红细胞的

机械破坏以及术中血液丢失。血液稀释后降低血浆的胶体渗透压,导致液体由血管内向组织和细胞间隙里转移,引起术后水肿及其他器官功能不全<sup>[1]</sup>。为减轻这些变化,体外循环中需加入胶体液。既往在小儿体外循环中,胶体液多选择血液制品:血浆和白蛋白。血制品一方面有传播传染性疾病的风险,

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心血管病医院体外循环科(赵明霞、冯正义、赵 举、胡金晓、崔永丽、龙 村、刘晋萍),心外科(胡盛寿)

通讯作者:刘晋萍,Email: jinpingfw@hotmail.com

而最重要的是血液是一种有限的自然资源,全世界血源日趋紧张,为节约使用血液制品,本研究在 8 kg 以上患儿体外循环中应用 6% 羟乙基淀粉 130/0.4 (万汶)或 4% 琥珀酰明胶(佳乐施)代替血浆和白蛋白,探讨其临床效果与安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 2012 年 2 月至 9 月,选择本院 90 例在体外循环下行先天性心脏病首次矫正手术的患儿作为研究对象,其中男 41 例,女 49 例。患儿年龄 5 个月~5 岁,体重 8~18.3 kg,心功能 II~III 级,术前检查肝肾功能、血液生化及凝血功能均在正常范围。将患儿随机分为三组:佳乐施组、万汶组和血浆组,每组 30 例,相关情况见表 1。

**1.2 体外循环管路预充** 常规预充红细胞 1 U,勃脉力 180 ml,5% 碳酸氢钠 20 ml,肝素 2 000 U。在此基础上血浆组预充血浆 100 ml,维持液面加入胶体(万汶或佳乐施)50 ml;万汶组预充万汶 150 ml;佳乐施组预充佳乐施 150 ml。整个体外循环中胶体用量最高达 20 ml/kg。

**1.3 方法** 全组采用静吸复合麻醉,使用 JOSTRA-HL20 人工心肺机,均采用 DIDECO902 膜肺,经升主动脉和上、下腔静脉插管建立体外循环。转中红细胞比容(Hct)维持 0.24~0.30,心肌保护采用 4℃ 高钾晶体停搏液(首次 20 ml/kg,每 30 min 复灌一次半量),体外循环期间平均动脉压维持在 30~50 mm Hg,复温后行常规超滤或平衡超滤,停机后行改良超滤使患儿的 Hct 达到 0.30 以上。

**1.4 检测指标** 检测三组患儿预充液、转前、复温后、转后及术后 24 h 胶体渗透压;转前、转后及术后 24 h 血红蛋白(Hb);术前与术后 24 h 血小板、白蛋

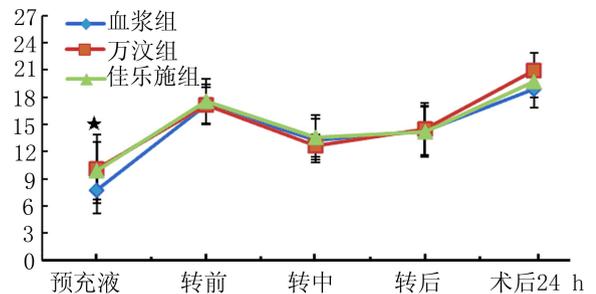
白、总蛋白、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr);记录转中超滤量;转中及术后 2 h、6 h、24 h 尿量;术后 2 h、6 h、24 h 胸液量;气管插管时间及 ICU 停留时间。

**1.5 统计学分析** 采用 SPSS 16.0 统计分析软件,数据均以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,用方差分析和分组 *t* 检验,计数资料用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为具有显著性差异。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 患儿的年龄、体重、体外循环时间和阻断时间,三组间无统计学差异( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.2 检测指标** 佳乐施组和万汶组在肾功能(BUN、Cr)、24 h 胸液量、乳酸及 ICU 时间方面与血浆组无差异( $P < 0.05$ )。预充液的胶体渗透压佳乐施组( $10.1 \pm 3.82$ ) mm Hg、万汶组( $9.85 \pm 3.17$ ) mm Hg 高于血浆组( $7.72 \pm 2.59$ ) mm Hg( $P < 0.05$ ),转前、转中、转后与术后 24 h 的血浆胶体渗透压三组患儿无差异( $P > 0.05$ )。详细情况见图 1,表 2。



注:与血浆组比较\* $P < 0.05$ 。

图 1 三组患儿胶体渗透压比较

表 1 三组患儿一般情况比较( $n=30, \bar{x}\pm s$ )

一般资料	血浆组	万汶组	佳乐施组	<i>P</i> 值
年龄(月)	21.20±12.13	20.20±11.04	22.52±12.07	NS
体重(kg)	11.25±2.70	11.19±2.71	11.83±2.39	NS
体外循环时间(min)	65.27±25.75	72.50±21.2	74.41±30.09	NS
阻断时间(min)	38.52±21.04	43.7±16.63	43.13±21.34	NS
手术种类				
室间隔缺损(VSD)(例)	12	11	13	
房间隔缺损(ASD)(例)	10	11	12	
法洛四联症(F4)(例)	5	6	3	
右室双出口(DORV)(例)	1	0	1	
三尖瓣下移(Ebstein)(例)	1	1	1	
VSD+二尖瓣成形(MVP)(例)	1	1	0	

表 2 三组患儿检测指标比较( $n=30, \bar{x}\pm s$ )

观察指标	组别	血浆组	万汶组	佳乐施组	P 值
血红蛋白(Hb)(g/L)	转前	116.62±12.26	115.60±10.26	116.24±10.15	NS
	转后	102.96±11.16	106.60±11.58	104.20±10.24	NS
	术后 24 h	124.41±12.69	122.66±8.40	131.75±13.88	NS
血小板( $\times 10^9/L$ )	术前	295.95±94.59	307.00±94.04	303.44±74.98	NS
	术后 24 h	210.38±69.18	226.00±60.84	231.35±70.36	NS
白蛋白(g/L)	术前	42.25±2.36	42.96±2.06	41.91±2.43	NS
	术后 24 h	42.88±3.52	41.40±4.71	42.08±3.36	NS
总蛋白(g/L)	术前	63.25±6.63	64.99±5.55	63.47±5.32	NS
	术后 24 h	68.00±6.61	62.54±5.69	65.95±8.49	NS
BUN(mmol/L)	术前	3.98±1.22	4.27±1.34	3.87±1.34	NS
	术后 24 h	8.20±2.98	7.22±1.49	6.52±1.67	NS
Cr( $\mu\text{mol/l}$ )	术前	27.07±5.9	29.05±6.21	28.15±4.82	NS
	术后 24 h	35.22±9.67	33.42±8.24	33.54±9.31	NS
超滤量(ml)		361.02±163.42	341.66±137.02	332.94±156.19	NS
尿量(ml)	转中	105.35±23.13	107.50±24.49	143.75±32.89	NS
	术后 2 h	221.10±115.82	219.55±84.25	180.55±109	NS
	术后 6 h	404.48±121.21	446.57±176.22	351.88±201.22	NS
	术后 24 h	1013.48±207.93	972.33±316	1000.70±243.00	NS
胸液量(ml)	术后 2 h	19.96±13.55	16.77±5.76	19.60±9.28	NS
	术后 6 h	32.62±16.11	35.00±15.9	34.29±14.95	NS
	术后 24 h	65.38±31.01	70.55±36.19	80.25±33.74	NS
气管插管时间(h)		5.95±1.23	5.88±1.32	4.65±1.07	NS
ICU 时间(h)		25.5±4.65	18.77±5.22	18.88±4.37	NS

### 3 讨论

体外循环采用血液稀释,有助于降低血液黏稠度,改善血液流变性,减少红细胞的机械性破坏以及术中血液丢失,减轻血液细胞和凝血因子的激活与消耗,减少凝血系统激活所引起的血栓与栓塞,减轻术中炎性反应、再灌注损伤及凝血功能紊乱,减少血液制品的应用和减少血源性传播疾病<sup>[2-3]</sup>。但是,血液稀释后降低了血浆胶体渗透压,水分从血管内渗透到器官、肌肉以及其他体腔中,导致体外循环术后组织水肿和体重增加。这将成为心脏手术最大的风险因素之一,在新生儿和婴幼儿患者尤其明显,而且对未成熟脏器造成的影响和危害更加剧烈<sup>[4-6]</sup>。此外,体外循环过程中机体的炎症反应与低温也是导致体液失衡的主要原因<sup>[5-6]</sup>。

体外循环预充液中常需加入适当比例的胶体液,可以维持血浆胶体渗透压,促使组织液吸收入血管内,使血浆量增加,保持有效血容量,对维持血管内容量和防止水肿有良好的临床疗效<sup>[7]</sup>。血浆胶体渗透压是血浆蛋白对抗血浆中水分从血管内移到血管外的一种阻碍力,其大小与单位体积中溶质分子或颗粒的数目有关<sup>[7-8]</sup>。体外循环中血浆胶体渗透压的维持有赖于血浆蛋白的浓度和人工胶体成分的参与。临床广泛使用的人工胶体有明胶类和羟乙基淀粉类。明胶是一种简单的小分子多肽,带有负电荷,具有良好的扩容效果,同时免疫原性的副

反应减少。目前明胶类代血浆的代表产品是佳乐施(4%琥珀酰明胶)。佳乐施的平均分子量是 3 万道尔顿; $\text{Ca}^{2+} < 0.4 \text{ mmol/L}$ ;胶体渗透压 33 mm Hg; pH 值 7.1~7.7。佳乐施的半衰期是 2~4 h,经蛋白水解酶分解为氨基酸,参与蛋白质代谢,最终产物为尿素、 $\text{CO}_2$  和水经肾脏排出体外。羟乙基淀粉是由支链淀粉合成,为了防止其被淀粉酶迅速降解,在淀粉的葡萄糖分子的三个位置(C6, C2, C3)上引入羟乙基基团取代无水葡萄糖基。有三个数值体现其性质:平均分子量,取代级和 C2 : C6。万汶的平均分子量是 13 万道尔顿,分子取代级 0.4, C2 : C6 比 9 : 1;胶体渗透压 36 mm Hg, pH 值 4.0~5.5<sup>[9]</sup>。万汶的血浆平台期是 4~6 h,经淀粉酶分解成中小分子后经肾脏排出体外。

大量文献报道认为万汶和佳乐施可安全应用于各类心脏手术,以往的研究大多是两种胶体之间的比较,另外在婴幼儿中胶体的用量问题一直没有明确限定。本研究将万汶和佳乐施与血浆进行了比较,并将人工胶体的最大用量限定于 20 ml/kg。在研究结果中,万汶和佳乐施组在预充液中的胶体渗透压高于血浆组,这主要是由于等量的万汶和佳乐施的胶体渗透压高于血浆,而在体外循环中通过常规超滤和改良超滤后,三组的胶体渗透压基本达到转前水平,在血浆组中超滤量高于万汶和佳乐施组,但无统计学意义。在肾功能的评价指标中,笔者检测了

尿量、BUN 和 Cr, 三组间无差异。本研究记录了气管插管时间和 ICU 时间, 万汶组和佳乐施组较血浆组均较短, 但无明显差异。凝血功能中只观察了胸液量, 检测了血小板, 结果无差异。然而万汶和佳乐施对凝血功能的影响一直存在争议<sup>[10]</sup>, 本研究在这方面存在一定的局限性, 在接下来的研究中将加入血栓弹力图的检查, 这将对人工胶体的安全应用提供更有价值的指导作用。

#### 4 结 论

本研究结果认为: 8 kg 以上患儿可应用万汶或佳乐施代替血浆预充, 整个体外循环中胶体用量在 20 ml/kg 以下比较安全。

#### 参考文献:

- [1] Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, *et al*. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 112(3):687-697.
- [2] 杨艳明, 李萍, 闫文正. 不同胶体液在体外循环中对心脏手术患儿胶体渗透压及凝血功能的影响 [J]. *中国体外循环杂志*, 2009, 7(4):218-220.
- [3] 李小兵, 邓硕增, 黄鑫, 等. 两种血浆代用品对婴幼儿体外循环术后转归的影响 [J]. *中国体外循环杂志*, 2008, 6(3):139-141.
- [4] 赵举, 龙村, 李桂芬, 等. 婴幼儿心脏手术围体外循环期间胶

体渗透压的变化 [J]. *中国体外循环杂志*, 2006, 4(2):85-87.

- [5] Loeffelbein F, Zirell U, Benk C, *et al*. High colloid oncotic pressure priming of cardiopulmonary bypass in neonates and infants: implications on haemofiltration, weight gain and renal function [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 34(3):648-652.
- [6] Golab HD, Scohy TV, de Jong PL, *et al*. Relevance of colloid oncotic pressure regulation during neonatal and infant cardiopulmonary bypass: a prospective randomized study [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 39(6):886-891.
- [7] Bartels C, Hadzik B, Abel M, *et al*. The importance of colloid osmotic pressure measurements to prevent oncotic overdosage during cardiac surgery [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1995, 36(5):417-422.
- [8] Golab HD, Scohy TV, de Jong PL, *et al*. Relevance of colloid oncotic pressure regulation during neonatal and infant cardiopulmonary bypass: a prospective randomized study [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 39(6):886-891.
- [9] Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, *et al*. Hydroxyethyl starch (HES) [130/0.4], a new HES specification: pharmacokinetics and safety after multiple infusions of 10% solution in healthy volunteers [J]. *Drugs R D*, 2003, 4(3):149-157.
- [10] Gandhi SD, Weiskopf RB, Jungheinrich C, *et al*. Volume replacement therapy during major orthopedic surgery using Voluven (hydroxyethyl starch 130/0.4) or hetastarch [J]. *Anesthesiology*, 2007, 106(6):1120-1127.

(收稿日期: 2013-01-07)

(修订日期: 2013-03-22)

(上接第 91 页)

- [1] Cohen J, Kogan A, Sahar G, *et al*. Hypophosphatemia following open heart surgery: incidence and consequences [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 26(2):306-310.
- [2] Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y, *et al*. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure [J]. *N Engl J Med*, 1985, 313(7):420-424.
- [3] Svagzdiene M, Sirvinskas E. Changes in serum electrolyte levels and their influence on the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2006, 42(3):208-214.
- [4] Belhaj A. Actual knowledge of systemic inflammation reaction during cardiopulmonary bypass [J]. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2012, 7(3):165-169.
- [5] Lei Q, Chen L, Zhang Y, *et al*. Predictors of prolonged mechanical ventilation after aortic arch surgery with deep hypother-

mic circulatory arrest plus antegrade selective cerebral perfusion [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009, 23(4):495-500.

- [6] Liu P, Bai X, Wang H, *et al*. Hypophosphatemia-mediated hypotension in transgenic mice overexpressing human FGF-23 [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(4):H1514-1520.
- [7] Svagzdiene M, Sirvinskas E, Benetis R, *et al*. Atrial fibrillation and changes in serum and urinary electrolyte levels after coronary artery bypass grafting surgery [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2009, 45(12):960-970.
- [8] Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, *et al*. Approach to hypophosphataemia in intensive care units - a nationwide survey [J]. *Neth J Med*, 2012, 70(9):425-430.

(收稿日期: 2013-03-05)

(修订日期: 2013-03-15)

· 临床研究 ·

# 不同的体外循环温度和方法对 婴儿外周血 CD34+/c-kit+ 干细胞表达的影响

江 淦, 徐志伟

**[摘要]:**目的 研究浅低温(MH)、深低温停循环(DHCA)和深低温停循环加选择性脑灌注(DHCA+SCP)三种转流方法对先天性心脏病婴儿外周血 CD34+/c-kit+ 干细胞表达变化的影响。**方法** 33 例先天性心脏病手术患者分为:10 例 MH 组,10 例 DHCA 组和 13 例 DHCA+SCP 组。分别于转流前(T0)、转流结束后 12~24 h(T1)、转流结束后 4~5 d(T2)测定外周动脉血中 CD34+/c-kit+ 干细胞含量变化。**结果** T0:MH 组、DHCA 组和 DHCA+SCP 组患者外周血 CD34+/c-kit+ 干细胞含量无显著差异( $P>0.05$ );T1:DHCA 组 CD34+/c-kit+ 干细胞含量显著高于 MH 组和 DHCA+SCP 组( $P<0.01$ );T2:DHCA 组 CD34+/c-kit+ 干细胞含量也显著高于 MH 组以及 DHCA+SCP 组( $P<0.01$ )。**结论** DHCA 方法与 MH 和 DHCA+SCP 方法相比会导致外周血 CD34+/c-kit+ 干细胞表达的升高,可能存在不同程度骨髓向外周血动员修复,为提高临床治疗效果提供新思路。

**[关键词]:** 浅低温;深低温停循环;选择性脑灌注技术;外周血 CD34+/c-kit+ 干细胞;婴儿

**[中图分类号]:**R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2013)02-0079-04

## The effects of different temperature and perfusion of cardiopulmonary bypass for the expression of the CD34+/c-kit+ stem cells in peripheral blood in infants

Jiang Gan, Xu Zhi-wei

Department of Thoracic cardiac surgery, Shanghai Children's Heart center, Shanghai Jiaotong University School

of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Xu Zhi-wei, Email: zwxumd@gmail.com

**[Abstract]: Objective** To investigate the effect of mild hypothermia, deep hypothermic circulatory arrest (DHCA) and selective cerebral perfusion (SCP) on the expression of CD34+/c-kit+ stem cells in peripheral blood in infants. **Methods** Thirty three infants with congenital cardiac diseases were divided into 3 groups; mild hypothermia group (10 cases), DHCA group (10 cases) and DHCA+SCP group (13 cases). The expression of CD34+/c-kit+ stem cells in peripheral blood were measured before institution of cardiopulmonary bypass (CPB) (T0), 12-24 h (T1) and 4-5 d (T2) after cessation of CPB respectively. **Results** The level of CD34+/c-kit+ stem cells in peripheral blood was significantly high in DHCA group compared with that in the other two groups at T1 and T2 ( $P<0.01$ ). **Conclusion** Our data show that DHCA cause the increase of CD34+/c-kit+ stem cells expression in peripheral blood after surgery.

**[Key words]:** Mild hypothermia; Deep hypothermia circulatory arrest; Selective cerebral perfusion; CD34+/c-kit+ stem cells in peripheral blood; Infant

随着外科手术和体外循环以及术后监护技术的进步,小儿心外科手术的预后得到明显改善。但是婴幼儿心内直视手术后的重要脏器并发症的发生率仍然较高,如:神经系统功能障碍发生率高达 10%~

25%、以及肺、肾、全身炎症反应等<sup>[1-5]</sup>。深低温停循环(deep hypothermia circulatory arrest, DHCA)加选择性脑灌注(selective cerebral perfusion, SCP)由于手术视野无血、操作方便是目前修补复杂先天性心脏畸形的常用体外循环(extracorporeal circulation, ECC)方法。虽然证实在低温下对神经系统等器官有保护效果,但一定时程的血流阻断(如 DHCA),仍然会引起脑缺血损伤<sup>[6-7]</sup>。

由于手术损伤造成的缺血、炎症等会引起骨髓

作者单位: 200127 上海,上海交通大学附属儿童医学中心心胸外科

通讯作者: 徐志伟, Email: zwxumd@gmail.com

内 C-kit+细胞产生应答向外周血动员<sup>[8-9]</sup>,且大量研究表明骨髓动员的内皮祖细胞对各器官的损伤及缺血的修复过程也有密切联系<sup>[10-12]</sup>。因此,本研究旨在通过比较浅低温(mild hypothermia, MH)、DHCA 和 DHCA+SCP 三种不同转流方法对婴儿外周血内 CD34+/c-kit+干细胞表达水平的影响,比较三种转流术后的先心病婴儿是否存在不同程度的骨髓向外周血动员修复的可能性,为将来提高临床治疗效果提供新思路。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 33 例先天性心脏病婴幼儿,男 20 例,女 13 例。年龄 1~16 个月,体重 3~12 kg。分为 MH 组 10 例, DHCA 组 10 例和 DHCA+SCP 组 13 例,(见表 1)。本研究符合本院人体试验伦理委员会制定的伦理学标准,所有入选病例均取得家属的知情同意。

表 1 各组患儿的年龄、体重与 ECC 时间( $\bar{x}\pm s$ )

项目	MH 组	DHCA 组	DHCA+SCP 组
年龄(月)	9.20±2.35	5.9±3.35	5.75±2.19
体重(kg)	7.10±1.28	6.05±1.22	5.97±1.12
ECC 时间(min)	35.60±5.22	95.62±18.24	98.23±17.42

**1.2 麻醉及 ECC 方法** 均采用静吸复合麻醉,经口气管插管。ECC 预充液由勃脉力 A、5%碳酸氢钠、10%葡萄糖酸钙、速尿、20%甘露醇、红细胞悬液、20%人血白蛋白、甲泼尼龙、肝素、抗生素等组成。MH 组以 100 ml/(kg·min) 的灌注流量,浅低温(34℃)转流后复温;DHCA 及 DHCA+SCP 组的 ECC 降温采用体表及快速转流降温技术,通过调节流量与水温控制降温速度,降至肛温 18~20℃,鼓膜温 16~18℃,DHCA 组停止 ECC;DHCA+SCP 组将主动脉插管移至无名动脉内,灌注流量 15~20 ml/(kg·min),主动脉手术修补结束后将插管退回主动脉,复温排气后恢复 ECC。血气管理方式采用 α-稳态及 pH 稳态相结合的方式,转流结束后三组均作改良超滤。

**1.3 样本采集和测定** 分别于 ECC 前(T0),ECC 结束后 12~24 h(T1),ECC 结束后 4~5 d(T2) 三个时相点抽取外周动脉血行流式细胞仪(Beckman 公司)计数检测。CD34-PE、CD117-APC 抗体及溶血素(Beckman 公司)。取试管 2 支分别加入 500 μl 外周血样本,各加 1 支溶血素 10 ml,充分混匀,室温放置 15~20 min,至悬液澄清,400 g 离心 3~5 min,

弃上清,加入 PBSA 2 ml 混匀,400 g 离心 3~5 min,洗涤一次。弃上清,分别加入 PBS 100 μl 重悬细胞备用。在上述两份已裂红处理样本中加入同型对照抗体及 CD34、CD117 抗体,充分混匀后室温避光孵育 20 min,反应结束后各加入 2 ml PBSA 混匀,400 g 离心 3~5 min,洗涤一次。弃上清,加入适量 PBSA 混匀后上机检测,先利用同型对照管调节流式细胞仪的电压条件,再进行测试管的检测<sup>[13]</sup>。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计,实验结果均以 $\bar{x}\pm s$ 表示。采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)进行统计学显著性分析, $P < 0.05$  为有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 T0** MH 组, DHCA 组和 DHCA+SCP 组患者的外周血 CD34+/c-kit+干细胞含量分别为(1.71±0.10)个/1 000 个裂红细胞、(1.94±0.23)个/1 000 个裂红细胞和(1.79±0.12)个/1 000 个裂红细胞。结果表明三组患者外周血 CD34+/c-kit+干细胞含量无显著差异( $P > 0.05$ ),见图 1。

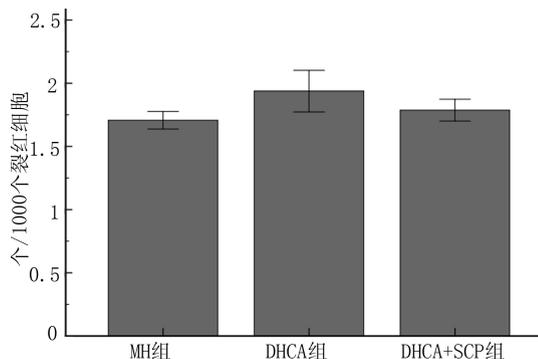


图 1 T0 外周血 CD34+/c-kit+干细胞含量

**2.2 T1** MH 组, DHCA 组和 DHCA+SCP 组患者的外周血 CD34+/c-kit+干细胞含量分别为(1.51±0.31)个/1 000 个裂红细胞、(2.20±0.36)个/1 000 个裂红细胞和(1.45±0.14)个/1 000 个裂红细胞。结果表明 DHCA 组 CD34+/c-kit+干细胞含量较 MH 组以及 DHCA+SCP 组显著升高( $P < 0.01$ ),见图 2。

**2.3 T2** MH 组, DHCA 组和 DHCA+SCP 组患者的外周血 CD34+/c-kit+干细胞含量分别为(0.55±0.25)个/1 000 个裂红细胞、(3.46±1.10)个/1 000 个裂红细胞和(0.63±0.28)个/1 000 个裂红细胞。结果表明 DHCA 组 CD34+/c-kit+干细胞含量较 MH 组以及 DHCA+SCP 组升高更为显著( $P < 0.01$ )。见图 3。

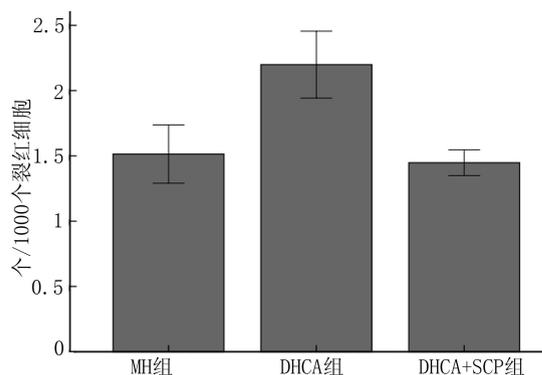


图2 T1 外周血 CD34+/c-kit+干细胞含量

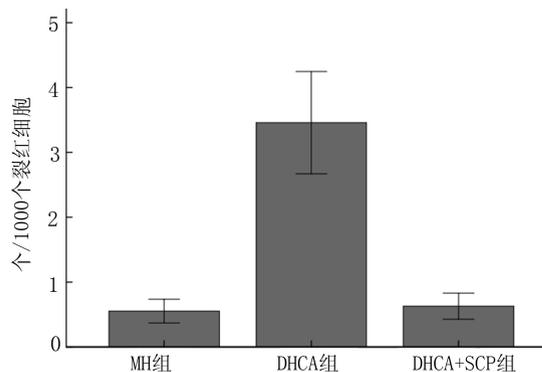


图3 T2 外周血 CD34+/c-kit+干细胞含量

### 3 讨论

有文献报道低温对 CD34 及 C-kit 干细胞表达可能产生一定影响,深低温环境下 CD34 干细胞会有一定程度的活性及动员<sup>[14-15]</sup>,但有关低温对 CD34+/c-kit+ 干细胞含量影响的临床意义及其机制尚不清楚。本研究发现 DHCA 组患者手术后 5 天内的外周血 CD34+/c-kit+ 干细胞含量持续高表达,但是 DHCA+SCP 组患者的外周血 CD34+/c-kit+ 干细胞含量则明显得到抑制,且与 MH 组相仿。本实验研究还发现 MH 组与 DHCA+SCP 组患者的外周血 CD34+/c-kit+ 干细胞表达含量无论在 T0、T1、T2 均无明显统计学变化 ( $P > 0.05$ ),而 DHCA 组患者的外周血 CD34+/c-kit+ 干细胞表达含量在这三个时相都显著升高。从低温的角度看,不同程度的低温对骨髓动员向外周血干细胞的水平可能存在不同程度的调节作用。另一方面,选择性灌注造成的内环境改变可能对骨髓动员也存在一定理化方面的影响。

CD34 选择性表达于人类及哺乳动物造血干细胞及造血祖细胞表面,且随着细胞的成熟逐渐消失,

在介导细胞黏附、造血干细胞的运输、炎症反应、淋巴细胞归巢等有重要作用。CD117 是由 c-Kit 基因编码的酪氨酸受体,表达于造血干细胞亚群、肥大细胞等<sup>[16-19]</sup>。近年来,科学家将外周血中的干细胞分成 7 个大类,其中 CD34+/CD117+ 的干细胞属于早期的内皮祖细胞类 (endothelial progenitor cells, EPCs)<sup>[20]</sup>。现阶段有大量的文献及研究证实 EPC 与心脑血管的损伤修复有着紧密的联系,缺血损伤、应激、细胞因子、药物等因素都可能造成 EPC 向损伤部位的迁移。EPC 可通过自身分化增殖形成新生血管,也可以分泌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等细胞生长因子促进本身的血管内皮增值改善供血,其具体机制可能与 PI3K/Akt 信号通路影响其迁移、Notch/Jagged1 信号通路影响其增值分化等有关<sup>[21-24]</sup>。

小儿 ECC 转流对 EPC 的影响尚无相关报道,仅有报道称在成人 ECC 心脏手术后阿托伐他丁类药物可能会引起 EPC 的升高,修复受损的血管内皮<sup>[25]</sup>,该作者通过随机双盲实验对 50 例接受过 ECC 治疗的患者研究发现患者体内的各类细胞因子水平在 ECC 后均有所升高 [白介素 (IL)-6, IL-8, 粒细胞集落刺激因子 (G-CSF), VEGF 等] 显示造成了一定的炎症及内皮损伤,而阿托伐他丁类药物可以促进 EPC 的动员,显著降低了促炎症因子的水平。由于小儿生长发育的特殊性及临床试验的限制,所以本实验尝试通过外周血内 CD34+/c-kit+ 干细胞含量间接反应 EPC 的动员情况,通过实验结果可以发现 DHCA 会造成小儿体内此类干细胞水平的上升,且术后 4-5d 更为显著,而加入 SCP 的体外转流方式即 DHCA+SCP 组患者的此类干细胞的水平与 MH 组患者的水平一致且都相对较低。从损伤修复的角度,加入 SCP 可能减少血管内皮的损伤,减轻炎症,从而降低骨髓动员向外周血的 CD34+/CD117+ 干细胞水平。

DHCA 对机体造成的影响是十分复杂的,尤其在婴幼儿生长发育变化随年龄有显著变化的阶段,所以,需要进一步的动物实验及临床研究探讨其对骨髓动员向外周血的 CD34+/c-kit+ 干细胞的含量变化的原因及机制,为将来临床治疗提供科学依据。

### 参考文献:

- [1] Ferry PC. Neurologic sequelae of open-heart surgery in children. An 'irritating question' [J]. Am J Dis Child, 1990, 144 (3): 369-373
- [2] Fessatidis IT, Thomas VL, Shore DF, et al. Brain damage after profoundly hypothermic circulatory arrest: correlations between

- neurophysiologic and neuropathologic findings: an experimental study in vertebrates [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993, 106(1):32-41.
- [3] Hirai S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 9(6):365-370.
- [4] 苏肇伉, 孙勇, 杨艳敏, 等. 深低温体外循环方法对婴儿肺功能的影响 [J]. *上海第二医科大学学报*, 2004, 24(1):41-44.
- [5] Yang Y, Cai J, Su Z, *et al*. Better protection of pulmonary surfactant integrity with deep hypothermia and circulatory arrest [J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 82(1):131-136.
- [6] 徐志伟, 张志芳, 朱德明, 等. 体外循环深低温低流量灌注的脑电图变化 [J]. *生物医学工程与临床*, 1998, 2(1):38-42.
- [7] Schultz S, Creed J, Schears G, *et al*. Comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest on brain oxygen and metabolism [J]. *J Ann Thorac Surg*, 2004, 77(6):2138-2143.
- [8] Takemoto Y, Li TS, Kubo M, *et al*. The mobilization and recruitment of c-kit+ cells contribute to wound healing after surgery [J]. *Plos One*, 2012, 7(11):e48052.
- [9] Condon ET, Wang JH, Redmond HP. Surgical injury induces the mobilization of endothelial progenitor cells [J]. *Surgery*, 135(6):657-661.
- [10] Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration [J]. *Nat Med*, 2003, 9(6):702-712.
- [11] Asahara T, Masuda H, Takahashi T, *et al*. Bone marrow origin of EPCs responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization [J]. *Circ Res*, 1999, 85(3):221-228.
- [12] Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, *et al*. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse [J]. *Circ Res*, 2002, 90(3):284-288.
- [13] Kalina T, Flores-Montero J, van der Velden VH, *et al*. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols [J]. *Leukemia*, 2012, 26(9):1986-2010.
- [14] Ivanovic Z, Kovacevic-Filipovic M, Jeanne M, *et al*. CD34+ cells obtained from "good mobilizers" are more activated and exhibit lower ex vivo expansion efficiency than their counterparts from "poor mobilizers" [J]. *Transfusion*, 2010, 50(1):120-127.
- [15] Lemoli RM, Tafuri A, Fortuna A, *et al*. Biological characterization of CD34+ cells mobilized into peripheral blood [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 22 Suppl 5:S47-50.
- [16] Wells SJ, Bray RA, Stempora LL, *et al*. CD117/CD34 expression in leukemic blasts [J]. *Am J Clin Pathol*, 1996, 106(2):192-195.
- [17] Ieckband d, Prakasam A. Mechanism and dynamics of cadherin adhesion [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2006, 8:259-287.
- [18] Kirshenbaum AS, Goff JP, Semere T, *et al*. Demonstration that human mast cells arise from a progenitor cell population that is CD34(+), c-kit(+), and expression aminopeptidase N (CD13). *Blood*, 1999, 94(7):2333-2342.
- [19] Miettinen M, Lasota J. Kit (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2005, 13(3):205-220.
- [20] Zhang Y, Huang B. Peripheral blood stem cells: phenotypic diversity and potential clinical applications [J]. *Stem Cell Rev*, 2012, 8(3):917-925.
- [21] Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, *et al*. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(3):391-397.
- [22] Taguchi A, Matsuyama T, Moriwaki H, *et al*. Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function [J]. *Circulation*, 2004, 109(24):2872-2875.
- [23] Hibbert B, Ma X, Pourdjabbar A, *et al*. Pre-procedural atorvastatin mobilizes endothelial progenitor cells: clues to the salutary effects of statins on healing of stented human arteries [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1):e16413.
- [24] Hristov M, Weber C. Endothelial progenitor cells: characterization, pathophysiology and possible clinical relevance [J]. *J Cell Mol Med*, 2004, 8(4):498-508.
- [25] Spadaccio C, Pollari F, Casacalenda A, *et al*. Atorvastatin increases the number of endothelial progenitor cells after cardiac surgery: a randomized control study [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 55(1):30-38.

(收稿日期: 2012-12-27)

(修订日期: 2013-03-19)

## · 临床研究 ·

## 停循环和局部脑灌在主动脉弓中断手术中的应用

郭 铮,王 伟,张 蔚,沈 佳,唐嘉忠,朱德明

**[摘要]:目的** 比较深低温停循环(DHCA)与局部低流量脑灌(RCP)在小儿主动脉弓中断(IAA)纠治手术中的应用效果。**方法** 总结 31 例 3 个月以下的 IAA 合并室间隔缺损、房间隔缺损的婴儿手术病例,分为 DHCA 和 RCP 两组不同的体外循环方式,对术中转流时间,阻断时间,红细胞比容,停循环或脑灌时间,呼吸机插管时间,ICU 滞留时间,术后低心排出量,肾功能衰竭,肺部炎症,出凝血障碍,多器官功能障碍,神经系统并发症,院内死亡率等情况进行分析。**结果** RCP 组手术的体外循环时间,阻断时间及脑灌时间显著长于 DHCA 组。DHCA 组患儿死亡 1 例,神经系统并发症 2 例,RCP 组无死亡和神经系统并发症,但两组无统计学差异。**结论** IAA 手术需要较长时间在主动脉上进行操作,采用 RCP 技术可以更好的保护神经系统功能,减少并发症。

**[关键词]:** 深低温停循环;脑顺行灌注;主动脉弓中断

**[中图分类号]:**R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2013)02-0083-04

## The usefulness of deep hypothermic circulatory arrest and regional cerebral perfusion in interrupted aortic arch

Guo Zheng, Wang Wei, Zhang Wei, Shen Jia, Tang Jia-zhong, Zhu De-ming

Department of Pediatric Thoracic and Cardiovascular Surgery, Shanghai Children's Medical Center, Affiliated to Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Wang Wei, Email: wangweicpb@yahoo.com

**[Abstract]: Objective** To evaluate the effects of deep hypothermic circulatory arrest (DHCA) and regional cerebral perfusion (RCP) in interrupted aortic arch (IAA) corrective surgery. **Methods** Thirty-one infants younger than 3-month-old with IAA were undergone corrective surgery with DHCA or RCP. The bypass time, aortic clamp time, DHCA or RCP time, hematocrit, ventilation time, ICU stay time and post-operative complications were recorded and compared between two groups. **Results** The bypass time, aortic clamp time were longer in RCP group, and the RCP time was longer than DHCA time. One postoperative death and two neurological complications took place in DHCA group, while no mortality and neurological complications in RCP group. There were no significant differences in mortality and morbidity between two groups. **Conclusion** Because complicated surgery is undergone in IAA corrective procedure, RCP technique is safer to protect the brain function.

**[Key words]:** Deep hypothermic circulatory arrest; Regional cerebral perfusion; Interrupted aortic arch

主动脉弓中断(interrupted aortic arch, IAA)是复杂先天性心脏畸形之一,极大的影响患儿的生长发育,通常应在小年龄时进行手术<sup>[1]</sup>。由于该畸形独特的解剖结构,需要在深低温条件下采用全身停循环或者局部脑灌的方法进行手术,因此,对体外循环技术提出更高的要求。本文回顾性分析小婴儿在深低温停循环(deep hypothermic circulatory arrest, DHCA)和脑局部低流量灌注(regional cerebral

perfusion, RCP)下进行 IAA 手术纠治的临床经验。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 2011 年 1 月至 2012 年 12 月,有 31 例 3 个月以下的 IAA 合并室间隔缺损(VSD)和/或房间隔缺损(ASD)的患儿于上海儿童医学中心心胸外科行手术纠治,其中 DHCA 组 17 例(男 9 例,女 8 例),年龄(1.408±0.543)个月,体重(4.235±3.761)kg;RCP 组 14 例(男 8 例,女 6 例),年龄(1.384±0.642)个月,体重(4.341±3.052)kg。

### 1.2 方法

**1.2.1 麻醉方法** 两组病例均采用气管内插管静

基金项目:上海市科委项目资助(09411965200)

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小儿心胸外科

通讯作者:王伟,Email:wangweicpb@yahoo.com

脉复合全身麻醉。用  $2 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  舒芬太尼诱导麻醉,用同样剂量麻醉维持;肌肉松弛剂罗库溴铵  $0.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  诱导和  $0.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  维持。七氟烷  $1\% \sim 3\%$  吸入维持。

**1.2.2 手术方法** 采用胸骨正中切口,充分暴露手术部位后,在升主动脉和肺动脉分别插管,两根动脉插管同时灌注上下半身,体外循环后开始降温。当患儿肛温降至  $20^\circ\text{C}$  以下,停止肺动脉灌注,阻断主动脉,灌注心肌保护液,并开始进行 DHCA 或 RCP。待主动脉畸形修补完毕后恢复循环,开始升温,并在升温过程中修补心内畸形。

**1.2.3 体外循环方法** 患儿均使用 Terumo-Advanced Perfusion System 1 型人工心肺机和 Terumo RX-05 膜式氧合器,采用 Minntech HPH400 血液浓缩器进行超滤,配备有空、氧、二氧化碳混合器。预充液采用勃脉力-A 为基础液,加适量库存少血浆红细胞,保持术中血细胞比容(Hct)为 0.25 左右;加冰冻血浆、20%人血白蛋白保持灌注中胶体渗透压  $12 \text{ mm Hg}$  以上,甲泼尼龙  $30 \text{ mg/kg}$ 、速尿  $1 \text{ mg/kg}$ 、5%碳酸氢钠  $3 \sim 5 \text{ ml/kg}$  等。体外循环开始前,给予肝素  $2 \text{ mg/kg}$  进行全身肝素化,ACT 大于  $480 \text{ s}$  后开始体外循环。复温至  $25^\circ\text{C}$  时添加 20%甘露醇  $2.5 \text{ ml/kg}$ ,主动脉开放  $5 \text{ min}$  后待心脏复跳,分次加入 10%葡萄糖酸钙  $5 \sim 7 \text{ ml}$ 。术中使用 Biotrend 连续监测动、静脉血氧饱和度和 Hct,根据血气分析和电解质检查结果补充  $\text{K}^+$  和 5%碳酸氢钠。

体外循环灌注流量根据患儿体重控制在  $130 \sim 170 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ,并随温度降低略有下降。降温过程中通过气体混合器控制空气、氧气和二氧化碳气体流量和浓度,低温时采用 pH 稳态血气管理方法,升温时则采用  $\alpha$  稳态管理血气。直肠温度降至  $20^\circ\text{C}$  时阻断升主动脉,顺灌含血 1(血):4(晶体)心肌保护液  $20 \text{ ml}/\text{kg}$ ,其后每  $40 \text{ min}$  左右灌注一次,剂量减半。首次心肌保护液灌注完毕,DHCA 组停止灌注,回收体内血液至贮血瓶。RCP 组由术者将主动脉的插管延伸至无名动脉,并用阻断带分别阻断无名动脉、右锁骨下动脉和右颈总动脉,行 RCP,RCP 流量初始约  $10 \sim 20 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  以便于手术操作,其后逐渐升高至  $40 \sim 50 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。术者于停循环或局部脑灌时进行主动脉弓修补,主动脉弓修补完毕则中止 DHCA 和 RCP。RCP 组需将主动脉插管退回至升主动脉,然后恢复流量开始升温,术者于升温阶段进行心内畸形,VSD 或 ASD 修补,心内畸形修补完毕后开放主动脉,继续复温,待复温至直肠温度  $35.5^\circ\text{C}$  以上,循环稳定后停止体外循环。

超滤器并联在体外循环回路中,进出口分别与动静脉管路相联,用晶体液预充排气后钳夹备用。停机后待患者循环基本稳定,行改良超滤(modified ultrafiltration, MUF),方法如前所述<sup>[2]</sup>,MUF 流量由超滤泵控制,为  $10 \sim 15 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ,超滤器滤液出口接负压  $30 \sim 70 \text{ mm Hg}$ ,超滤过程中监测血压和左房压,如机体容量不足则从静脉贮血瓶由主动脉泵补充容量,贮血瓶内补充晶体液防止泵空,待贮血瓶及管道内血液基本回输给患儿后停止超滤。

**1.3 观察指标** 记录并观察转流时间,阻断时间,停循环或者脑灌时间,呼吸机插管时间,ICU 时间,术后各类并发症如低心排,肾衰竭,肺部炎症,出凝血障碍,多器官功能障碍,神经系统并发症的发生情况,院内死亡率等。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 18.0 统计软件进行相关数据的分析,数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,使用  $t$  检验对计量资料进行组间比较,用  $\chi^2$  检验对计数资料进行组间比较, $P < 0.05$  作为具有统计学意义的标准。

## 2 结果

**2.1 体外循环情况** DHCA 组和 RCP 组的体外循环时间有差异( $P < 0.05$ ),其原因是因为 DHCA 组停循环时间( $26.64 \pm 15.81$ ) min 不计入体外循环时间,而 RCP 组低流量时间计入心肺转流时间所致。两组主动脉阻断时间和停循环或低流量时间为有差异( $P < 0.05$ ),两者相比 RCP 组主动脉阻断时间和低流量时间均明显长于 DHCA 组( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 体外循环和术后情况比较表( $\bar{x} \pm s$ )

项目	DHCA 组(n=17)	RCP 组(n=14)
体外循环时间(min)	116.33 $\pm$ 37.96	141.19 $\pm$ 42.25*
主动脉阻断时间(min)	52.054 $\pm$ 15.81	68.84 $\pm$ 42.50*
DHCA/RCP 时间(min)	26.64 $\pm$ 15.81	41.18 $\pm$ 12.86*
术后插管时间(h)	90.72 $\pm$ 65.30	85.13 $\pm$ 42.28
ICU 滞留时间(d)	6.90 $\pm$ 3.90	6.65 $\pm$ 3.01
死亡(例/%)	1/5.9	0
神经系统并发症(例/%)	2/11.8	0
低心排出量(例/%)	7/41.2	5/35.7
肾衰(例/%)	4/23.5	3/21.4
肺部炎症(例/%)	6/35.3	4/28.6
出凝血障碍(例/%)	3/17.6	2/14.3
多脏器功能衰竭(例/%)	1/5.9	0

注:与 DHCA 比较\* $P < 0.05$ 。

**2.2 术后监护情况** 两组患儿术后呼吸机使用时间和监护时间无显著差异( $P > 0.05$ )。DHCA 组术

后早期死亡 1 例,死亡原因为:术后心功能不稳定,血压不能维持,并大量出血,于术后 12 h 发生多脏器功能衰竭死亡。两组患儿术后低心排出量,肺部炎症,肾功能衰竭和出凝血障碍的发生率均无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

DHCA 组有 2 例神经系统并发症,发生率为 11.8%,发生率高于 RCP 组,但没有统计学差异。其中 1 例表现为:术后一直处于昏迷状态,四肢抽搐,肌张力低。另 1 例表现为:术后一直处于昏迷状态,CT 提示脑部有不规则高密度影,脑出血可能。

### 3 讨论

IAA 作为复杂的先天性心脏畸形之一,因在患儿出生后早期即可导致充血性心力衰竭,严重酸中毒,以及严重的肺动脉高压等症状,所以需要在出生后尽早进行手术纠治<sup>[1,3]</sup>。由于 IAA 纠治手术时影响血液对全身的灌注,必须在全身停循环或局部停循环条件下方能进行手术,因此,IAA 手术一般采用深低温。

早期开展 IAA 纠治手术,一般只能采用 DHCA 技术,使机体温度保持在 20℃ 左右,停循环为外科医生提供纠治主动脉畸形的时间。但即使在深低温条件下,机体代谢虽有明显降低,但仍未完全停止,特别是当手术复杂,纠治时间长的情况下,患儿的各个脏器的保护,尤其是大脑的保护成为了一个棘手的问题。有实验研究表明,DHCA 状态下各个脏器组织,尤其是大脑组织,仍然存在一定的代谢量<sup>[4]</sup>。如果超过一定的时间会导致弥漫性脑损伤,影响患儿的预后。

随着研究的不断深入,现有的研究表明 DHCA 时间不宜超过 25~30 min,否则可能导致神经系统不可逆损伤<sup>[5]</sup>。但由于 IAA 纠治手术较为复杂,有时操作时间较长,不能在 30 min 内结束。因此,自上世纪末,RCP 技术出现并逐步在大动脉手术中推广<sup>[6]</sup>。

RCP 技术是在术者进行大动脉操作时仅灌注大脑,在术者操作范围内保持无血状态,既能保护神经系统功能,又不妨碍手术操作<sup>[3,6-7]</sup>。RCP 的目的是在主动脉弓纠治手术时,为脑部提供连续的血氧支持,带走大脑的代谢产物,并且维持脑温恒定在深低温状态。有些学者通过研究给出了补充意见。Pigula FA 等<sup>[6]</sup>通过人体研究发现,RCP 不仅可以给患儿大脑提供连续的血流支持,也可以给患儿腹腔内脏提供血流支持,从而对深低温手术的患儿内脏保护也带来积极的作用。对于 RCP 技术而言,首要关注的就是如何更好的发挥保护神经系统的作用,

因此,灌注中的灌注压力和流量是灌注师需要掌控的主要参数。有学者提出在成人手术中以维持右侧桡动脉和左颈总动脉平均压在 40~60 mm Hg,不高于 70 mm Hg 为宜,此压力下灌注不会引起患者大脑水肿<sup>[7-8]</sup>,但在儿童中的动脉压力仍无定论。Pigula<sup>[6]</sup>等在脑部监测技术的指导下,提出顺行脑灌注(ACP)的流量至少应该达到 40 ml/(kg·min)才能避免脑组织因氧分压过低而导致的神经系统损伤。在上海儿童医学中心,曾采用经颅多普勒技术监测 20 例患者的 RCP 过程中脑血流情况,研究发现当流量保持在 30 ml/(kg·min)时,个别患儿不能保持大脑中动脉的连续血流,因此,在采用 RCP 技术时保持血流于 40 ml/(kg·min),以确保大脑的持续灌注。

在关注大脑灌注的同时,还应注意其他脏器的保护,在 RCP 过程中,由于除大脑受到血流的直接灌注外,其他脏器如腹腔脏器仅有间接血流灌注。虽然腹腔脏器对缺血缺氧的耐受能力比大脑为强,但过长时间的无血灌注也会影响脏器功能。本研究中术后肾功能衰竭的比例高于通常心肺转流病例,可能和腹腔脏器没有灌注有关。但也有学者认为,深低温并不能很好的保护脏器耐受缺血过程,而且深低温对人体组织直接造成损害。因此,有研究认为在 RCP 时机体温度可以维持在 25~28℃ 左右。不过 RCP 过程中的最佳机体温度至今尚不清楚,有待于进一步的研究<sup>[9]</sup>。

此外,RCP 技术进入临床仅十余年,如何在使用过程中最大的发挥其保护效应,减轻神经系统并发症仍是灌注过程中主要的研究方向之一。其中最主要的是如何通过实时监测手段保证在操作过程中维持大脑的有效灌注,目前主要的监测手段有经颅多普勒监测大脑中动脉血流量,近红外光谱仪监测大脑氧饱和度和双频脑电指数监测大脑的电活动情况,间接地反映了大脑代谢情况<sup>[10-11]</sup>。以上几项技术,在国外已经成为常规的监测手段,但在本研究中尚未予以应用,今后将在使用 RCP 技术时采用实时监测手段,以保障灌注的有效性。

总之,RCP 是有效的保护神经系统的体外循环技术,同 DHCA 相比,能更好的保持大脑的血流灌注,为术者提供更长的手术操作时间,有利于精确的手术纠治。其应用范围将在复杂的心脏手术,特别是大动脉手术操作时愈加广泛。不过其使用中的监测手段、最佳条件仍是今后进一步研究的方向。

### 参考文献:

## · 临床研究 ·

## 单侧脑顺行灌注保护在主动脉全弓置换术中的应用

王维俊, 冯 缘, 康丹凤, 葛云霞, 徐根兴, 薛 松

**[摘要]:**目的 观察在主动脉全弓置换术中应用单侧脑顺行灌注保护的效果。方法 收集 2010 年 1 月至 2012 年 3 月连续 53 例主动脉全弓置换术患者资料,按术中脑保护方法分为单纯深低温停循环组(DHCA)和经右锁骨下动脉插管于停循环中行单侧脑顺行灌注组(UACP),比较两组患者体外循环时间、停循环时间、停循环温度、变温时间、术后气管插管时间、监护室滞留时间、住院时间、死亡及神经系统并发症的发生率。结果 较 DHCA 组比,UACP 组停循环时间较长( $P=0.007$ ),停循环时鼻咽温度、直肠温度均较高( $P=0.000$ ),体外循环时间( $P=0.011$ )、降温时间( $P=0.000$ )、升温时间( $P=0.000$ )则缩短,术后气管插管时间( $P=0.011$ )、监护室滞留时间( $P=0.015$ )明显缩短,住院时间无差异( $P=0.146$ )。术后 DHCA 组死亡 2 例,UACP 组无死亡,死亡率无差异( $P=0.495$ )。术后 DHCA 组偏瘫 1 例,UACP 组截瘫 1 例,比较无差异( $P=0.705$ )。结论 主动脉全弓置换术中,经右锁骨下动脉插管于停循环中行 UACP 保护简便、安全、有效,能缩短体外循环时间、减少体外循环本身和过度低温损伤,在需要停循环时间较长的手术中,其优势可能更为明显。

**[关键词]:** 主动脉全弓置换术;单侧脑顺行灌注;深低温停循环

**[中图分类号]:**R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2013)02-0086-04

## Unilateral antegrade cerebral perfusion in total aortic arch replacement surgery

Wang Wei-jun, Feng Yuan, Kang Dan-feng, Ge Yun-xia, Xu Gen-xing, Xue Song

Department of Cardiovascular Surgery, Renji Hospital, School of medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

**[Abstract]: Objective** To evaluate the effect of cerebral protection with unilateral antegrade cerebral perfusion technique in total aortic arch replacement surgery. **Methods** Fifty three consecutive patients received total aortic arch replacement surgery from Jan. 2010 to Mar. 2012. Based on the intraoperative cerebral protection methods, all these patients were divided into simple deep hypothermia circulatory arrest group (DHCA group) and unilateral antegrade cerebral perfusion group (UACP group) with the right subclavian artery cannulization. The clinical data of both groups were analyzed, including extracorporeal circulation time, circulatory arrest time, temperature of circulatory arrest, heterotherm time, postoperative intubation time, ICU retention time, hospitalization time, and incidence of death and complications of nervous system. **Results** UACP group had longer circulatory arrest time ( $40.6\pm 7.3$  min vs  $35.3\pm 6.2$  min,  $P=0.007$ ), higher nasopharyngeal temperature ( $22.6\pm 1.1^\circ\text{C}$  vs  $16.9\pm 1.9^\circ\text{C}$ ,  $P=0.000$ ) and rectal temperature ( $24.4\pm 1.2^\circ\text{C}$  vs  $20.0\pm 1.6^\circ\text{C}$ ,  $P=0.000$ ) during circulatory arrest. This group also had shorter extracorporeal circulation time ( $182.1\pm 19.9$  min vs  $208.1\pm 48.0$  min,  $P=0.011$ ), cooling time ( $37.6\pm 4.3$  min vs  $54.2\pm 11$  min,  $P=0.000$ ), and rewarming time ( $54.1\pm 5.5$  min vs  $88.6\pm 10.3$  min,  $P=0.000$ ). Postoperative intubation time ( $37.5\pm 16.8$  h vs  $54.8\pm 29.5$  h,  $P=0.011$ ) and ICU retention time ( $3.2\pm 1.0$  d vs  $4.3\pm 2.1$  d,  $P=0.015$ ) were obviously shorter in UACP group. There was no difference in hospitalization time ( $19.5\pm 5.2$  d vs  $21.5\pm 4.6$  d,  $P=0.146$ ) and mortality (2 patients died in DHCA group, none in UACP group,  $P=0.495$ ) between UACP group and DHCA group. Also there was no significant difference in the incidence of nervous system complications between two groups (1 hemiplegia in DHCA group, 1 paraplegia in UACP group,  $P=0.705$ ). **Conclusion** Unilateral antegrade cerebral perfusion technique with the right subclavian artery cannulization in total aortic arch replacement surgery is simple, safe and effective. This technique can shorten the total extracorporeal circulation time; reduce the perfusion and excessive hypothermia injury. These advantages are likely to be more pronounced in procedures that need longer circulatory arrest time.

**[Key words]:** Total aortic arch replacement surgery; Unilateral antegrade cerebral perfusion; Deep hypothermia circulatory arrest

主动脉弓部手术复杂困难,停循环使大脑面

临缺血缺氧损伤风险,术中有效地进行脑保护是手术成功的关键之一。目前,临床上常用的脑保护方法主要有单纯深低温停循环(deep hypothermia cir-

culatory arrest, DHCA)、脑顺行灌注(antegrade cerebral perfusion, ACP)和经上腔静脉逆行脑灌注方法。单纯 DHCA 中,大脑处于无灌注状态,且过深低温对血管内皮细胞损伤将影响术后主要脏器功能<sup>[1]</sup>。逆行脑灌注对大脑的灌注流量极微<sup>[2]</sup>,保护作用有限。通过大脑两侧或一侧的供应血管进行顺行灌注符合生理,避免了术中大脑缺血风险,术中采用中等低温,减轻了低温的不良作用,这一方法已被目前大多单位所采用。对于通过一侧颈动脉进行脑灌注的保护效果仍存争议。本文收集了作者单位自 2010 年 1 月至 2012 年 5 月连续 53 例主动脉全弓置换、术中分别采用 DHCA 和经右锁骨下动脉插管于停循环期间行单侧脑顺行灌注(Unilateral antegrade cerebral perfusion, UACP)两种脑保护方法患者的资料,并予以比较。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 患者共 53 例,男 41 例,女 12 例;年龄 35.0~80.0(50.2±11.0)岁;体重 48~108(74.3±15.8)kg,体表面积 1.44~2.33(1.85±0.22)m<sup>2</sup>。急诊手术 21 例,择期手术 32 例。手术方法:全组 53 例均行全弓置换术,其中同期行降主动脉支架植入 39 例、Bentall 术 17 例、二尖瓣成形术 1 例、二尖瓣置换术 3 例和冠状动脉旁路移植术 3 例。按照采用不同的脑保护方法分为 DHCA 组(n=29)和 UACP 组(n=24)。

**1.2 麻醉与监测** 入手术室后,开放外周及中心静脉通路;建立心电、指氧饱和度监测;建立双侧桡动脉及单侧足背动脉有创血压监测。咪唑安定 1~2 mg 镇静,咪唑安定 0.15~0.2 mg/kg,异丙酚 30~50 mg,芬太尼 10 μg/kg,万可松 0.2 mg/kg 麻醉诱导,气管插管。麻醉诱导后,头部置冰袋。转流中以万可松 4 mg/h、芬太尼 0.1 mg/h 维持麻醉。

**1.3 手术方法** 低温停循环探查血管病变后,植入降主动脉支架并固定,完成人造血管远端与降主动脉吻合、人造血管侧枝血管与左颈总动脉或无名动脉吻合并排气后,自人造血管侧枝插管灌注恢复循环。

**1.4 体外循环方法** 使用转子泵、膜肺、微栓过滤器,4:1 心脏停搏液变温器、超滤器。持续监测混合静脉血氧饱和度(SvO<sub>2</sub>)等。以乳酸林格液 1 000 ml 和血定安 500 ml 预充,加入人血白蛋白 20 g、20%甘露醇 3 ml/kg、5%碳酸氢钠 1 ml/kg、肝素 50 mg、甲波尼龙 15 mg/kg、乌司他丁 2 万 U/kg。术前放血或预充红细胞悬液以维持预计的红细胞比容(Hct)0.20。肝素化后,经上、下腔静脉或经右心耳

插管引流,经股动脉或经右锁骨下动脉插管供血建立体外循环。转流开始后降温,保持水温与鼻咽温温差<10℃。灌注流量 1.8~2.6 L/(min·m<sup>2</sup>),平均灌注压 50~80 mm Hg。降温至 32℃以下或心室颤动时阻断升主动脉,自冠状动脉开口灌注含血停搏液。单纯 DHCA 时,直肠温度降至 20℃以下停循环,静脉放血 15~20 ml/kg 后,维持膜肺内循环。恢复体外循环后,加入 20%甘露醇 3 ml/kg、甲波尼龙 15 mg/kg,待 SvO<sub>2</sub>>90%后开始升温。升温时仍维持水温与鼻咽温温差<10℃。通过利尿、超滤、补充红细胞悬液逐步提高 Hct 至 0.25 以上,加入人血白蛋白或血浆提高胶体渗透压。鼻咽温升至 30~32℃心脏不能自动复跳者,予以电击除颤。转流过程中,采用 α-稳态血气管理。至直肠温度 35℃以上、无明显外科出血、血流动力学及心律稳定、血气及电解质满意,停止体外循环。按 1.5:1 比例以鱼精蛋白中和肝素。

UACP 时经右锁骨下动脉插管,在直肠温度降至 24℃时停循环,停循环时阻断无名动脉、左颈总动脉及左锁骨下动脉,UACP 流量 8~15 ml/(kg·min),维持灌注压力 40~70 mm Hg,循环水温 12~15℃。其他方法同 DHCA 组。

**1.5 统计方法** 采用 SPSS 16.0 统计软件,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,计数资料以率(%)表示,正态分布数据使用 *t* 检验进行分析;非正态分布数据使用 Mann-Whitney U 进行分析。计数资料以卡方检验,*P*<0.05 认为有统计学差异。

## 2 结果

比较两组资料显示,UACP 组停循环时间较长,停循环时鼻咽温度、直肠温度较高,体外循环时间、降温时间、升温时间则较短;UACP 组术后机械通气时间、监护室滞留时间较短,但两组患者住院时间无差异。53 例术后死亡 2 例(3.8%),DHCA 组偏瘫 1 例;UACP 组截瘫 1 例。两组死亡及肢体瘫痪的发生率比较无差异。详细结果见表 1。

## 3 讨论

Borst<sup>[3]</sup>等 1964 年在矫治主动脉弓异常的手术中首次引进 DHCA 方法,Griep<sup>[4]</sup>在 1975 年成功地将 DHCA 用于主动脉弓的置换手术中,开辟了大动脉手术的新纪元。但大量研究表明<sup>[5-6]</sup>,通过单纯低温降低氧耗延长大脑的安全缺血时限有限,在低于 20℃时,确切的安全时限可能只有 25~30 min,而且,过度低温损伤可能造成凝血功能异常、脏器功

表 1 两组结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

观察项目	DHCA 组 (n=29)	UACP (n=24)	P 值
CPB 时间 (min)	208.1±48.0	182.1±19.9	0.011
停循环时鼻咽温度 (°C)	16.9±1.9	22.6±1.1	0.000
停循环时直肠温度 (°C)	20.0±1.6	24.4±1.2	0.000
降温时间 (min)	54.2±11	37.6±4.3	0.000
升温时间 (min)	88.6±10.3	54.1±5.5	0.000
停循环时间 (min)	35.3±6.2	40.6±7.3	0.007
术后机械通气时间 (h)	54.8±29.5	37.5±16.8	0.011
监护室滞留时间 (d)	4.3±2.1	3.2±1.0	0.015
住院时间 (d)	21.5±4.6	19.5±5.2	0.146
死亡率 (%)	6.9	0	0.495
肢体瘫痪 (%)	3.4	4.2	0.705

能损伤等并发症。早在 1957 年, DeBakey 等<sup>[7]</sup>就报道了在常温体外循环下采用数个泵和插管分别对锁骨下动脉和双侧颈动脉插管进行脑顺行灌注, 成功地切除了包括主动脉弓在内的动脉瘤, 但在随后报道中, 这种方法的死亡和并发症发生率很高。1986 年, Frist<sup>[8]</sup>重新报道了成功应用选择性脑顺行灌注法完成 10 例主动脉弓部手术, 直到 Kazui<sup>[9]</sup>等阐明了一系列包括插管部位、灌注量、灌注压力和灌注温度等细节后才得以广泛应用。

本文 53 例行主动脉全弓置换术患者中, 分别采用了单纯 DHCA 和 UACP 两种方法。比较结果显示, UACP 组停循环时间相对较长, 其停循环时的温度较高, 体外循环时间、变温时间、术后气管插管时间、监护室滞留时间均较 DHCA 组缩短, 两组住院时间、死亡率及神经系统并发症无差异。可见术中应用 UACP 持续供应大脑氧和营养物质, 避免了 DHCA 中大脑直接面临缺血缺氧损伤的风险; 停循环时所采用的较高温度, 使得体外循环时间也因变温时间的减少而明显缩短, 从而可以减轻体外循环所致的炎症反应, 避免过深低温对血管内膜、肺泡等严重损害, 减少并发症发生的机率。Krüger 报道<sup>[10]</sup>了近年德国 44 所中心 1 588 例手术经验, 认为低温停循环 <30 min, 单纯 DHCA 与 ACP 的保护效果并无区别, 而超过此时限的手术则建议应用 ACP。尽管本文 UACP 组的停循环时间较 DHCA 组长, 但术后神经系统并发症并无差异, UACP 起到了满意的保护作用。随着对这种方法不断研究, 近年已有许多作者报道<sup>[11-12]</sup>在主动脉弓部手术中进一步改进这种方法, 停循环时以 28°C 血液持续进行 ACP, 而机体温度采用中度低温 (25~28°C) 甚至浅低温 (30~34°C), 都能取得满意效果。

由于大脑动脉 willis 环的存在, 当其可能有解剖异常或部分病变时, 因担心单侧脑灌注可能造成对侧脑组织灌注不良, 早期多选择弓部 2~3 支血管插管进行双侧脑灌注 (选择性脑顺行灌注)。1998 年, Byrne<sup>[13]</sup>等报道成功通过右腋动脉进行 UACP, 并认为该方法安全、省时、避免了弓部分支插管时可能造成的并发症, 自此, 该方法迅速被采纳。Urbanski<sup>[14]</sup>于术前、术中通过头颅 CT、超声多普勒、脑电图、体感诱发电位检查, 结果显示即便 willis 环存在缺陷, 通过侧支尤其是颅外侧支循环, 使 UACP 仍有满意的灌注效果。Krüger 也在其报道中认为 UACP 与双侧脑灌注的效果相等。此外, Urbanski<sup>[15]</sup>还通过比较左、右 UACP 发现两者临床效果并无区别。由于右锁骨下动脉较腋动脉粗, 可以选择更大直径插管以满足安全灌注需要, 并且该血管也极少受大动脉病变累及<sup>[16]</sup>, 本组都经右锁骨下动脉插管行 UACP, 术中、术后未发现血管夹层形成或脑梗等插管相关并发症, 灌注效果满意。

主动脉全弓置换术中, 经右锁骨下动脉插管并于停循环中行 UACP 脑保护方法简便、安全、有效, 并能缩短体外循环时间、减少过度低温损伤, 在需要停循环时间较长的手术中, 其优势可能更为明显。

#### 参考文献:

- [1] Cooper WA, Duarte IG, Thourani VH, *et al.* Hypothermic circulatory arrest causes multisystem vascular endothelial dysfunction and apoptosis [J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69(3):696-703.
- [2] Boeckstaens CJ, Flameng WJ. Retrograde cerebral perfusion does not perfuse the brain in nonhuman primates [J]. *Ann Thorac Surg*, 1995, 60(2):319-327.

## · 临床研究 ·

## 深低温停循环主动脉外科术后严重低磷血症的研究

焦若男, 杜雨, 吴慧, 刘红, 曹芳芳, 张海涛

**[摘要]:目的** 研究主动脉外科术后严重低磷血症发生率及其对患者预后的影响。**方法** 回顾性分析 2011 年 1 月~2012 年 8 月深低温停循环主动脉手术病历资料 178 例,收集患者术前、术中、术后变量,包括术后两天血磷浓度、机械通气时间、ICU 时间等。根据手术后第一天血磷浓度是否 $\leq 0.48$  mmol/L 分为严重低血磷组及对照组。对两组术前、术中、术后变量做统计学分析。**结果** 急诊患者出现严重低血磷概率较高;严重低磷血症患者比对照组患者术后 24 h 内使用的血管活性药物种类多,氧合指数低。**结论** 严重低磷血症是主动脉手术后常见并发症,且与术后氧合指数和血管活性药使用剂量相关,建议对心脏术后患者常规检测血磷水平。对术后严重低磷血症的干预治疗及疗效需做进一步研究。

**[关键词]:** 低磷血症;主动脉手术;深低温停循环

**[中图分类号]:**R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2013)02-0089-04

## The clinical study of significant hypophosphatemia following aortic surgery with deep hypothermic circulatory arrest

Jiao Ruo-nan, Du Yu, Wu Hui, Liu Hong, Cao Fang-fang, Zhang Hai-tao

State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China

**[Abstract]: Objective** To investigate the prevalence of hypophosphatemia after aortic surgery, and its clinical influence. **Methods** Between January 2011 and August 2012, 178 patients underwent aortic arch replacement with deep hypothermic circulatory arrest were retrospectively analyzed. Patients were divided into two groups according to the serum phosphate (SH) level measured in the first day after surgery: low SH group (SH $\leq 0.48$  mmol/L), and control group. Preoperative, intraoperative and postoperative data of the two groups, including duration of bypass, duration of ventilation and duration of ICU were collected and analysed. **Results** Emergency patients showed more significant hypophosphatemia. Compared with in the control group, patients in the SH group required more cardioactive drugs and appeared lower oxygenation index in the first postoperative day. **Conclusion** We have shown that hypophosphatemia is common after aortic surgery and is associated with postoperative cardioactive drugs dosage and oxygenation index. We suggest that phosphate levels should be routinely measured after surgery. Appropriate replacement therapy should be developed.

**[Key words]:** Significant hypophosphatemia; Aortic surgery; Deep hypothermic circulatory arrest

重症监护室(intensive care unit, ICU)中低磷血症较常见,可发生于烧伤、大手术术后及全身炎症反应综合征患者。既往研究表明,心脏手术后并发症与术后血磷浓度有关<sup>[1]</sup>,包括机械通气时间延长、ICU 时间延长、术后住院时间延长,房颤发生率增加、死亡率增加。但目前尚无低磷血症在主动脉外科领域的研究。因此,笔者对主动脉术后血磷浓度及其对手术预后的影响进行了回顾性研究。

作者单位:北京 100037,北京协和医学院中国医学科学院国家心血管病中心阜外心血管病医院心血管疾病国家重点实验室

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 2011 年 1 月~2012 年 8 月阜外医院血管外科中心行升主动脉+全主动脉弓+支架象鼻手术 178 例,其中男性 143 例,女性 35 例,平均年龄(46.4 $\pm$ 11.1)岁。

**1.2 麻醉、体外循环及手术方法** 所有手术均在全身麻醉和深低温停循环下进行。采用常规胸部正中切口,游离主动脉根部和头臂血管,静脉给予肝素维持活化凝血时间(ACT) $>480$  s,阻断腋动脉,建立体外循环,持续血液降温,鼻咽温降至 28 $^{\circ}$ C 时,阻断升主动脉,灌注心脏停搏液,完成主动脉近心端的处理。当鼻温降至 18~20 $^{\circ}$ C,膀胱温 22~25 $^{\circ}$ C 时,患者

头低位 15~30 度,停全身体外循环行选择性脑灌注。将无名动脉、左颈总动脉和左锁骨下动脉近端阻断,同时开放升主动脉阻断钳,完成主动脉弓部和弓降部手术操作。复温至鼻咽温 37℃,膀胱温 35℃左右,血气、电解质及血流动力学满意逐步脱离体外循环。术中根据失血情况输注浓缩红细胞、新鲜冰冻血浆和血小板,纠正凝血功能障碍。

**1.3 研究指标** 手术后患者术后第一天和第二天血清磷、钙浓度。血清磷水平  $\leq 0.48$  mmol/L 定义为严重低磷血症 (significant hypophosphatemia, SH)<sup>[1]</sup>,将此类患者归为 SH 组 ( $n=41$ ),其余为对照组 ( $n=137$ )。术前变量包括性别、年龄、体重指数、是否急诊入院及有无糖尿病史、高血压病史、高脂血症史;术中变量包括体外循环时间、主动脉阻断时间、深低温停循环时间;术后变量包括机械通气时间、ICU 时间、术后住院时间、房颤发生率、住院死亡率及术后即刻、4 h、12 h、24 h 四个时间点的血管活性药种类和氧合指数。

**1.4 统计学分析** 所有资料采用 PASW18 软件进行统计学分析,数据用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。采用 Student *t* 检验和 Mann-Whitney *U* 检验对计量资料进行组间比较,应用  $\chi^2$  检验对计数资料进行组间比较,  $P < 0.05$  视为差异有统计学意义。

## 2 结果

173 例患者中,41 例为 SH 患者,发病率为 23.8%。对 SH 组与对照组病例的术前变量进行比较,结果显示急诊患者 SH 发生率较高 ( $\chi^2 = 6.24$ ,  $P < 0.05$ );其余无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。对 SH 组和对照组的术中变量进行统计学分析,结果显示两组之间无统计学差异 ( $P > 0.05$ ),见表 1。SH 组和对照组离子浓度术后变化情况见表 2。

对 SH 组和对照组的术后变量进行统计学分析,结果显示两组术后第 12 h、24 h 血管活性药种类有统计学差异 ( $P < 0.05$ ),术后即刻及术后第 4 h 血管活性药种类无统计学差异 ( $P > 0.05$ );两组术后第 4 h 氧合指数有统计学差异 ( $P < 0.05$ ),其余时间点所测参数间无统计学差异 ( $P > 0.05$ );两组间机械通气时间、ICU 时间、术后住院时间及住院死亡率均无统计学差异 ( $P > 0.05$ ),见表 3。

## 3 讨论

磷是机体重要组成元素之一,是骨骼和细胞膜的重要组成成分,维持细胞膜结构完整和功能;作为 ATP 酶的组成成分参与能量储存和转运;是红细胞 2,3-二磷酸甘油酸 (2,3-DPG) 的组成成分之一;且磷在调节酶活性、组成缓冲系统、维持体内酸碱平

表 1 两组患者术前、术中基本情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	SH 组 ( $n=41$ )	对照组 ( $n=137$ )	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄 (岁)	45.0 $\pm$ 8.8	46.1 $\pm$ 11.1	-0.52	0.60
男性 (%)	79.4	80.7	0.03 <sup>a</sup>	0.87
体重指数	25.15 $\pm$ 3.31	26.16 $\pm$ 4.22	-1.28	0.20
糖尿病史 (%)	2.9	1.8	0.00 <sup>a</sup>	1.00
高血压病史 (%)	79.4	67.2	2.12 <sup>a</sup>	0.14
高脂血症史 (%)	14.7	11.0	0.08 <sup>a</sup>	0.78
急诊 (%)	67.6	43.1	6.24 <sup>a</sup>	0.01
左室射血分数 (%)	60.08 $\pm$ 5.45	59.66 $\pm$ 6.77	0.28	0.78
体外循环时间 (min)	228.23 $\pm$ 96.00	210.61 $\pm$ 51.33	-1.36	0.18
主动脉阻断时间 (min)	109.28 $\pm$ 35.01	102.10 $\pm$ 26.52	-1.52	0.13
深低温停循环时间 (min)	23.90 $\pm$ 6.82	24.38 $\pm$ 6.54	0.41	0.69
术中红细胞用量 (u)	3.48 $\pm$ 3.69	4.30 $\pm$ 4.07	-0.999	0.32
术中血浆用量 (ml)	451.61 $\pm$ 553.70	511.54 $\pm$ 717.51	-0.428	0.67
术中血小板用量 (u)	1.32 $\pm$ 1.80	2.02 $\pm$ 4.77	-0.795	0.43

注:<sup>a</sup> 为  $\chi^2$  值。

表 2 两组患者术后离子浓度情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	SH 组 ( $n=41$ )	对照组 ( $n=137$ )	<i>t</i>	<i>P</i>
第一天血磷浓度 (mmol/L)	0.31 $\pm$ 0.13	1.11 $\pm$ 0.47	15.93	0.00
第二天血磷浓度 (mmol/L)	0.97 $\pm$ 0.34	1.24 $\pm$ 0.84	2.10	0.04
第一天血钙浓度 (mmol/L)	2.35 $\pm$ 0.49	2.24 $\pm$ 0.36	-1.34	0.18
第二天血钙浓度 (mmol/L)	2.27 $\pm$ 0.17	2.21 $\pm$ 0.16	-2.04	0.04

表 3 两组患者主动脉术后情况( $\bar{x}\pm s$ )

项目	SH 组 (n=41)	对照组 (n=137)	t	P
呼吸机时间 (min)	28.23±26.20	39.16±93.70	0.82	0.41
ICU 时间 (d)	3.81±3.55	3.78±5.13	0.04	0.97
术后住院时间 (d)	11.50±6.08	13.03±7.28	1.36	0.18
房颤发生率 (%)	12.5	22.4	0.25 <sup>a</sup>	0.61
死亡率 (%)	9.4	1.8	3.63 <sup>a</sup>	0.06
术后血管活性药 (种类)				
即刻	1.00±0.73	1.08±0.70	0.37	0.71
4 h	2.06±0.85	1.67±0.73	1.79	0.08
12 h	2.25±0.86	1.66±0.76	2.65	0.01
24 h	1.60±0.83	1.12±0.77	2.04	0.04
术后氧合指数				
即刻	173.46±111.85	229.36±215.36	0.97	0.34
4 h	183.25±83.35	273.13±157.95	1.12	0.04
12 h	233.02±164.02	293.07±214.11	1.01	0.32
24 h	396.14±290.83	440.21±242.68	0.55	0.59

注:<sup>a</sup>为  $\chi^2$  值。

衡中起着重要的作用<sup>[2]</sup>。心脏术后患者约 50% 发生低磷血症, 这些患者表现为术后机械通气时间和住院时间延长<sup>[3]</sup>。然而, 发生低磷血症机制仍不明确, 但低磷血症常发生于术后即刻, 因此, 低磷血症的发生可能与手术过程相关。

冠状动脉旁路移植术已被证实能够诱发机体急性期反应, 产生高浓度的白细胞介素-6 和其他促炎细胞因子<sup>[4]</sup>。在本研究中急诊患者低磷血症发生率较高, 原因可能为急诊手术患者机体急性期反应强烈, 炎性因子产生过多。这些高水平的细胞因子可使磷酸从血管内到血管外的转移, 进一步加重低磷血症。接受心脏手术的患者出现血磷浓度降低的另一个原因是低体温, 低温可使交感神经兴奋, 血糖增高<sup>[5]</sup>, 由于浓度梯度葡萄糖向细胞内转移, 驱使磷酸盐进入细胞内进入糖代谢途径造成低磷血症。

本研究结果显示, 术后 24 h 内严重低磷血症患者比对照组患者使用的血管活性药物种类多, 且术后 12 h、24 h 有统计学差异。在心肌收缩耦联过程中钠泵和钙泵通过消耗三磷酸腺苷完成钠、钾、钙离子的转运, 而磷离子是高能磷酸键的重要组成部分, 手术后出现的血磷浓度下降, 可影响线粒体呼吸链三磷酸腺苷的生成, 使心肌收缩力下降, 因此, 术后需增加血管活性药物用量。大鼠实验表明, 低磷酸血症可使平均动脉压和心脏指数下降, 低磷血症为儿茶酚胺药物剂量依赖性, 低磷血症与  $\beta$  受体介导的磷酸盐从细胞外向细胞内转移有关<sup>[6]</sup>, 所以, 血管活性药物的使用又加重了低磷血症。

本研究还发现, 术后第 4 h 两组氧合指数有统计学差异, 其他时间点两组氧合指数虽无统计学差异, 但对照组的氧合指数均低于严重低磷血症组, 由于

磷离子是红细胞 2,3-DPG 的组成成分之一, 而 2,3-DPG 又是哺乳动物类包括人类红细胞中糖酵解代谢旁路的重要中间产物, 其主要功能之一是降低血红蛋白和氧的结合力, 使氧解离曲线右移, 增加氧的释放。当血磷浓度低时, 2,3-DPG 生成减少, 氧解离曲线左移, 可使血红蛋白和氧不易分离, 影响氧气供应。且有研究显示, 低磷酸盐血症已经被证明能降低膈肌收缩性导致呼吸肌功能障碍, 结果使机械通气时间延长、脱机失败<sup>[7]</sup>。

有研究表明, 低磷血症与心脏术后呼吸机时间延长、ICU 停留时间延长、术后住院时间延长、术后室上性心律失常的发生率增高和死亡率上升相关<sup>[7]</sup>。但本研究未发现低磷血症对深低温停循环主动脉外科术后患者上述变量产生影响, 其可能原因为主动脉手术创伤较大, 术后可出现各系统并发症, 如主动脉术后神经系统并发症的发生可使机械通气时间延长等。因此, 今后需对出现同种并发症患者术后低磷血症进行进一步分层分析, 以得出低磷血症对于呼吸机时间等变量的影响。

一项荷兰对所有 ICU 血磷浓度监测情况及低磷血症处理情况的研究中显示, 39% 的 ICU 进行规律监测; 心脏术后患者在 ICU 低磷血症出现概率多于其他 ICU 患者; 66% 的患者在 ICU 纠正血磷后未出现补磷相关副作用<sup>[8]</sup>, 但仍缺乏补磷疗效的相关研究。

心脏大手术后患者常出现低磷血症, 且与术后氧合指数下降和血管活性药用量增多相关, 建议心脏术后常规检测血磷水平。对于低磷血症干预治疗的时机、方法与疗效需要做进一步的探讨。

参考文献:

(转第 78 页)

## · 临床研究 ·

## 心脏瓣膜置换术后早期认知功能障碍相关危险因素研究

许 涛, 赵珍珍, 王嘉峰, 朱文忠, 王 军

**[摘要]:目的** 观察和评测体外循环下心脏瓣膜置换术后早期术后认知功能障碍,统计相关发生率并分析其相关临床危险因素。**方法** 连续观测行无代谢性疾病及神经系统疾病心脏瓣膜置换术患者 90 例。收集患者的一般信息、教育程度、原发性高血压病史、ASA 分级、心脏功能分级、术前心脏射血分数、主动脉阻断开放体位、手术时间、麻醉时间、体外循环时间、阻断时间、复温时间及麻醉药物种类和使用剂量等参数,采用简易智力心理量表(MMSE)评分方法对患者进行术前和术后评分。术前术后 MMSE 评分下降 2 分及以上的患者为术后认知功能障碍,所有数据录入 SPSS14.0 行 logistic 多因素统计分析,  $P < 0.05$  为统计学意义上有显著差异。**结果** 多因素分析显示,年龄 OR 值为 1.34 (1.01~1.78, 95% CI), 阻断时间 OR 值为 2.17 (1.09~4.32, 95% CI), 七氟烷吸入浓度 OR 值为 0.505 (0.34~0.74, 95% CI), 均具有显著统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 年龄和主动脉阻断时间是体外循环下心脏瓣膜置换术后早期认知功能障碍的相关危险因素。七氟烷在临床应用浓度下,随吸入浓度的提高,术后认知功能障碍的发生率呈下降趋势。

**[关键词]:** 体外循环; 术后认知功能障碍; 心脏瓣膜置换术; 七氟烷

**[中图分类号]:** R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:** 1672-1403(2013)02-0092-04

## Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction after cardiac valve replacement

Xu Tao, Zhao Zhen-zhen, Wang Jia-feng, Zhu Wen-zhong, Wang Jun

Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Wang Jun, Email: junwangok@163.com

**[Abstract]: Objective** To elucidate relative clinical independent risk factors for postoperative cognitive dysfunction (POCD) after cardiac valve replacement. **Methods** Clinical research was consecutively conducted in cardiac valve replacement. The patients who had metabolism syndrome and/or history of neurologic deficits were excluded. Minimal mental state examination (MMSE) was adapted to evaluate the cognitive function of patient preoperatively and postoperatively. Patients who had MMSE decline  $\geq 2$  were thought to be POCD. Information of the patients was recorded, including general information, education state, hypertension, ASA, classification of heart failure, ejection fraction, head-down position, surgery time, anesthesia time, on pump time, aortic cross-clamp time, rewarming time and anesthetic dosage. Variants were enrolled into multifactor analysis for which single factor analysis was significantly ( $P < 0.1$ ). Logistic regression analysis was employed for multifactor analysis in risk factors on POCD. **Results** Logistic regression analysis revealed that OD of age, aortic cross-clamp time, sevoflurane were 1.34 (1.01-1.78, 95% CI), 2.17 (1.09-4.32, 95% CI) and 0.505 (0.34-0.74, 95% CI) respectively ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** This part of trial suggested that age and aortic cross-clamp time are both independent risk factor for POCD after cardiac valve replacement. And sevoflurane under the clinical use concentration provide prevention to POCD with concentration dependent effect.

**[Key words]:** Extracorporeal circulation; Postoperative cognitive dysfunction; Cardiac valve replacement; Sevoflurane

术后认知功能障碍(Postoperative cognition dysfunction, POCD)是一个心血管手术术后常见的神经系统并发症。心血管术后 POCD 发病率有文献报道高达 7%~69%,并且病程时间可延长至术后 3

个月甚至 2 年。严重的患者可能造成再次入院或死亡,而且造成患者家庭或社会负担增加<sup>[1-3]</sup>。早期认知功能障碍会严重影响患者 ICU 滞留时间,住院时间,住院费用甚至增加围术期并发症发生率以及病死率<sup>[4]</sup>。并且早期认知功能障碍的严重程度与远期认知功能障碍的发生率相关<sup>[5]</sup>。

作者单位: 200433 上海,第二军医大学附属长海医院麻醉科

(许 涛、赵珍珍、王嘉峰、朱文忠),胸心外科(王 军)

通讯作者: 王 军, Email: junwangok@163.com

## 1 资料与方法

本实验经长海医院伦理委员会批准,所有入选患者均在告知实验内容后签署知情同意书。入选条件:①患者年龄大于 18 岁(含);②择期进行心脏瓣膜置换术。剔除标准:①术前简易智力心理量表(Mini-mental state examination, MMSE)评分 $<24$ ;②急诊或术后有二次手术;③吸毒患者或酒精成瘾的患者;④存在心理精神疾病的患者;⑤有神经系统疾病史的患者。

2011 年 7 月~2012 年 3 月,入院心脏瓣膜置换术患者 92 例,1 例患者术后再行开胸止血术,1 例患者术后死亡,入选患者 90 例。所有患者在术前一天进行麻醉访视时,进行 MMSE 评分检测,术后第 5 日再进行两次 MMSE 评分检测。术后 MMSE 评分低于首次评分 2 分者,被认为存在 POCD。

入组患者无术前用药。进入手术室后,进行标准监测,包括 5 导联心电图、脉搏氧饱和度、有创动脉压力监测。麻醉诱导给予咪达唑仑  $0.07\sim 0.1\text{ mg/kg}$ ,舒芬太尼  $0.7\sim 1.0\text{ }\mu\text{g/kg}$ ,罗库溴铵  $0.6\text{ mg/kg}$ ,依托咪酯  $0.3\text{ mg/kg}$ 。诱导给药 2 min 后,实施气管内插管。气管内插管成功后,给予机械通气控制呼吸,吸入氧浓度 60%。麻醉维持七氟烷吸入,并持续静脉泵注舒芬太尼  $0.8\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ,顺式阿曲库铵  $0.2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。术中间断给予咪达唑仑,舒芬太尼加深麻醉。应用血管活性药物维持血流动力学稳定。

在主动脉插管操作前 10 min,自中心静脉给予肝素  $3\text{ mg/kg}$  行全身肝素化,体外循环(extracorporeal circulation, ECC)过程中每 30 min 给予肝素  $1\text{ mg/kg}$ ,保持术中激活凝血时间 $>500\text{ s}$ 。ECC 开始后,行全身降温。术中维持直肠温度  $30^{\circ}\text{C}$ ,ECC 流量维持在  $2.2\sim 2.5\text{ L}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$ 。平均动脉压维持在  $45\sim 75\text{ mm Hg}$ 。术中心肌保护采用低温含血心脏停搏液主动脉根部或冠状动脉窦口直接顺行灌注,每 20 min 一次,并同时给予心脏局部低温。主动脉阻断开放后,给予心血管活性药物辅助心脏复苏,逐渐调整血流动力学状态,评估并实施脱离体外循环支持。

记录患者术前、术后 MMSE 评分,年龄,性别,教育程度,ASA 分级,NYHA 心功级分级,左心室射血分数(EF),手术时间,麻醉时间,ECC 时间,阻断时间,复温时间,咪唑安定用量,依托咪酯用量,舒芬太尼用量,术中七氟烷吸入浓度。

所有数据录入 SPSS 14.0,通过单因素分析筛选可能相关的临床危险因素( $P\leq 0.1$ ),随后纳入多

因素统计分析早期术后认知功能障碍的相关危险因素。多因素 logistic 回归统计分析, $P<0.05$  为统计学意义上有显著差异。

## 2 结果

入组患者平均年龄( $40.5\pm 21.5$ )岁,男性 52 例,女性 38 例,其中小学文化程度 12 人,中学文化程度 52 人,大学文化程度 26 人。患者 ASA 评级,心功能评级和左心室 EF 平均值见表 1。手术时间,麻醉时间,ECC 时间,阻断时间,复温时间、术中麻醉药物用量见表 1。单因素分析见表 2。年龄,ASA 分级,手术时间,麻醉时间,阻断时间,ECC 时间,复温时间,七氟烷浓度等( $P<0.1$ )纳入多因素分析。年龄,阻断时间与 POCD 发病成正相关,七氟烷吸入浓度与 POCD 发病成负相关( $P<0.05$ ),见表 3。

表 1 入组患者一般情况表

项目	总数
年龄(岁)	$40.5\pm 21.5$
性别(男/女)	52/38
教育程度	
小学(例,%)	12 (13.3)
中学(例,%)	52 (57.8)
大学(例,%)	26 (28.9)
ASA 分级(2/3/4)	8/63/19
NYHA 心功能分级(2/3/4)	7/65/18
EF(%)	$48.4\pm 7.3$
手术时间(h)	$3.2\pm 1.1$
麻醉时间(h)	$4.0\pm 1.0$
ECC 时间(min)	$87.3\pm 23.3$
阻断时间(min)	$51.4\pm 22.3$
复温时间(min)	$34.2\pm 1.5$
咪达唑仑用量(mg)	$10.2\pm 2.7$
依托咪酯用量(mg)	$15.4\pm 7.9$
舒芬太尼用量( $\mu\text{g}$ )	$241.8\pm 72.1$
七氟烷吸入浓度(%)	$1.9\pm 1.2$

## 3 讨论

心脏瓣膜置换术是目前国内心血管手术的一种常见心内直视手术。术中 ECC,低温以及术后气栓等问题都有可能是与 POCD 相关。国外对 POCD 的研究多集中于冠状动脉旁路移植手术(coronary artery bypass grafting, CABG),年龄是一个重要的独立因素<sup>[6]</sup>。但国内心脏瓣膜置换术,主要病因多为风湿性心脏病患者,与国外退行性和先天性心脏瓣膜病患者不同。因此,在年龄上国内心脏瓣膜置换术患者发病和接受治疗的年龄远低于国外 POCD 主要研究人群 CABG 患者的年龄,并且与退行性和先天性心脏瓣膜病患者也有不同年龄区别。另外,近

表 2 心脏瓣膜置换术后 POCD 危险因素单因素分析结果

项目	POCD	非 POCD	P 值
年龄(岁)	46.3±15.4	38.6±15.8	0.041
男/女(例)	32/26	20/12	0.142
教育			0.122
小学(例)	6	6	
中学(例)	24	28	
大学(例)	14	12	
ASA 分级(2/3/4)(例)	2/42/12	6/21/7	0.005
NYHA 心功能分级(2/3/4)(例)	4/33/8	3/32/4	0.309
EF(%)	46.8±8.5	48.8± 8.1	0.173
手术时间(h)	3.7±1.3	3.0±0.8	0.003
麻醉时间(h)	4.5±1.5	3.7±0.6	0.001
ECC 时间(min)	103.2±36.8	82.1±28.1	<0.001
阻断时间(min)	62.1±24.0	43.8±18.9	<0.001
复温时间(min)	31.9±3.2	33.0±1.2	<0.001
咪达唑仑用量(mg)	10.2±3.4	10.5±2.3	0.502
依托咪酯用量(mg)	27.3±11.1	23.4±9.1	0.108
舒芬太尼用量(μg)	281.2±118.8	262.8±99.8	0.122
七氟醚浓度(%)	1.5±1.0	2.3±1.1	0.002

表 3 心脏瓣膜置换 POCD 相关危险因素多因素分析结果

因素	变异系数	P 值	OR (95%CI)
年龄	0.29	0.043	1.34 (1.01-1.78)
麻醉时间	0.44	0.053	1.55 (1.00-2.41)
阻断时间	0.77	0.028	2.167 (1.09-4.32)
七氟烷吸入浓度	-0.68	0.000	0.505 (0.34-0.74)

期麻醉药物的发展和提示,某些全麻药品具有相关保护作用<sup>[7]</sup>。因此,国内心脏瓣膜置换术 POCD 的发病率及相关危险因素尚不明确,本文对这类患者的 POCD 发病率及相关危险因素进行了相关研究工作。

早期 POCD 会增加医疗处理的复杂性,延长住院日。以往对 POCD 的研究多数集中在 CABG 患者。这类患者常伴有代谢性疾病、中风史和高龄因素,这些因素本身对 POCD 影响较大<sup>[8-10]</sup>。而心血管手术由于 ECC 等一系列特殊病理生理现象的存在,所造成的围术期低灌注和微栓仍旧存在。因此,在非 CABG 患者中发病率及相关危险因素的分析,也需要进一步研究。

在诸多 ECC 的数据中,只有主动脉阻断时间具有统计学意义。主动脉阻断时间,是 ECC 时间中,完全依赖 ECC 的时间,没有任何形式的并行循环,反应的是独立的 ECC 脑灌注时程。主动脉阻断时间为 POCD 独立的危险因素,可以认为是 ECC 下低灌注状态导致 POCD 的发生<sup>[11]</sup>。虽然关于 ECC 对大脑低灌注主要存在于两个方面。一个方面是灌注压,虽然目前没有一个公认的最为合理的灌注压力,但大部分的中心都接受 50~60 ml/(kg·min) 的灌注流量。早先的研究认为,在神经损伤的患者,维持

较高的灌注压力有助于患者减少 POCD 的发病率。但也有研究认为,ECC 压力过低或过高都有可能造成神经损伤发生率的增加。因此,合理的灌注压力至今仍仍是临床面临的一个问题。其次,传统 ECC 以滚轴泵的形式提供无搏动血流,这种无搏动血流被认为组织灌注效果较生理性搏动性血流差,也可能是 ECC 下低灌注状态的一种原因<sup>[11-13]</sup>。虽然 ECC 对脑组织低灌注情况不能直接得到有效的监测,但局部脑氧饱和度的监测可能通过大脑局部氧合状态的变化,间接的提供一种评价。近期的研究表明,局部脑氧饱和度的改变在一些老年患者中与 POCD 的发病率具有相关性<sup>[14-15]</sup>。因此,有学者认为应该在 ECC 过程中常规监测局部脑氧饱和度。

低灌注导致 COPD 的病理生理机制并不十分明确。目前所知低灌注可能首先导致灌注区域低氧和能量供应下降<sup>[16-17]</sup>。随着细胞线粒体内 ATP 水平的下降,许多凋亡相关基因被激活。线粒体内 Bcl-2 家族蛋白过表达,导致线粒体释放细胞色素 C,然后诱导细胞凋亡。线粒体内 ATP 水平进一步的下降,还可以导致细胞坏死,并产生进一步的炎症反应。最终导致低灌注区域的神经功能障碍<sup>[18-19]</sup>。

除了低灌注以外,ECC 损伤神经功能的另外一条主要因素是炎症反应。在早前的基因多态性的研

究中发现 P-选择素和 C 反应蛋白的过度表达会造成 COPD 易感性的增加。这充分表明了, ECC 炎症反应在 COPD 发病中的重要性<sup>[20]</sup>。

关于麻醉药物对神经功能的影响, 争论始终存在。有些研究认为, 在亚麻醉浓度七氟烷会导致记忆功能的下降, 然而 Liu 及同事设计的实验中, 采用了训练后立即给予七氟烷的处理。这样的研究结果, 可能更多的揭示了七氟烷的麻醉效能, 并不能完全证明七氟烷在临床条件下的整体效能<sup>[21]</sup>。另外一个方面, 晚近的一些实验表明, 七氟烷在预处理和后处理方面都具有减轻神经系统缺血损害和缺血再灌注损害的效应<sup>[22-23]</sup>。而临床实验中, 早前 Delphin 等研究发现, 七氟烷可以促进非体外循环下 CABG 患者早期拔管和认知功能恢复。本研究的结果显示, 随七氟烷吸入浓度的增高, POCD 的发病率呈下降趋势, 且具有统计学差异<sup>[24]</sup>。因此, 笔者认为在非 CABG 心内直视手术的患者中, 七氟烷对认知功能具有保护效能。然而, 具体七氟烷如何在心血管术中对认知功能起到保护效能的, 其确切机制仍需要进一步的研究揭示。

#### 参考文献:

[1] Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, *et al.* Central nervous system complications of cardiac surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2000, 84(3):378-393.

[2] Grocott HP, Mackensen GB, Grigore AM, *et al.* Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery [J]. *Stroke*, 2002, 33(2):537-541.

[3] McLean RF, Wong BI, Naylor CD, *et al.* Cardiopulmonary bypass, temperature, and central nervous system dysfunction [J]. *Circulation*, 1994, 90(5 Pt 2):11250-255.

[4] Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, *et al.* Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction [J]. *Anesthesiology*, 2009, 110(3):548-555.

[5] Lombard FW, Mathew JP. Neurocognitive dysfunction following cardiac surgery [J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2010, 14(2):102-110.

[6] Evered L, Scott DA, Silbert B, *et al.* Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic [J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(5):1179-1185.

[7] Rortgen D, Kloos J, Fries M, *et al.* Comparison of early cognitive function and recovery after desflurane or sevoflurane anaesthesia in the elderly: a double-blinded randomized controlled trial [J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(2):167-174.

[8] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, *et al.* Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*. 1998, 351(9106):857-861.

[9] Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, *et al.* Metabolic syndrome exacerbates short-term postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: results of a pilot study [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25(2):282-287.

[10] Mathisen L, Andersen MH, Hol PK, *et al.* Preoperative cerebral ischemic lesions predict physical health status after on-pump coronary artery bypass surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130(6):1691-1697.

[11] Gao L, Taha R, Gauvin D, *et al.* Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery [J]. *Chest*, 2005, 128(5):3664-3670.

[12] Kilo J, Czerny M, Gortlitz M, *et al.* Cardiopulmonary bypass affects cognitive brain function after coronary artery bypass grafting [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72(6):1926-1932.

[13] Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, *et al.* On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(19):1827-1837.

[14] de Tournay-Jetté E, Dupuis G, Bherer L, *et al.* The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25(1):95-104.

[15] Mohandas BS, Jagadeesh AM, Vikram SB. Impact of monitoring cerebral oxygen saturation on the outcome of patients undergoing open heart surgery [J]. *Ann Card Anaesth*, 2013, 16(2):102-106.

[16] Bendzus M, Reents W, Franke D, *et al.* Brain damage after coronary artery bypass grafting [J]. *Arch Neurol*, 2002, 59(7):1090-1095.

[17] Bendzus M, Weijers HG, Wiesbeck G, *et al.* Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism; correlation with clinical and neuropsychological data. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001, 22(10):1926-1932.

[18] Wang C, Youle RJ. The role of mitochondria in apoptosis [J]. *Annu Rev Genet*, 2009, 43:95-118.

[19] Galluzzi L, Morselli E, Kepp O, *et al.* Targeting post-mitochondrial effectors of apoptosis for neuroprotection [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1787(5):402-413.

[20] Mathew JP, Podgoreanu MV, Grocott HP, *et al.* Genetic Variants in P-Selectin and C-Reactive Protein Influence Susceptibility to Cognitive Decline After Cardiac Surgery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(19):1934-1942.

[21] Liu XS, Xue QS, Zeng QW, *et al.* Sevoflurane impairs memory consolidation in rats, possibly through inhibiting phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  in the hippocampus [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2010, 94(4):461-467.

[22] Zitta K, Meybohm P, Bein B, *et al.* Cytoprotective effects of the volatile anesthetic sevoflurane are highly dependent on timing and duration of sevoflurane conditioning; Findings from a human, in-vitro hypoxia model [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 645(1-3):39-46.

[23] Wang JK, Yu LN, Zhang FJ, *et al.* Postconditioning with sevoflurane protects against focal cerebral ischemia and reperfusion injury via PI3K/Akt pathway. *Brain Res*, 2010, 1357:142-151.

[24] Delphin E, Jackson D, Gubenko Y, *et al.* Sevoflurane Provides Earlier Tracheal Extubation and Assessment of Cognitive Recovery Than Isoflurane in Patients Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007, 21(5):690-695.

(收稿日期: 2013-03-11)

(修订日期: 2013-03-18)

## · 临床经验 ·

## 开辟绿色通道救治动脉瘤患者的体外循环应对策略

陈祥舟, 刘梅, 肖颖彬, 王学锋, 陈林, 李福平, 郝嘉

**[摘要]:目的** 探讨开辟绿色通道救治动脉瘤患者的体外循环(CPB)应对策略,以及术中重要脏器的保护方法。**方法** 回顾性分析本院从2010年1月至2012年3月开辟绿色通道救治的37例动脉瘤患者;其中Stanford A型主动脉夹层29例,升主动脉瘤3例,马凡综合征5例;行升主动脉替换9例(合并冠状动脉旁路移植1例),升主动脉+主动脉半弓替换3例,升主动脉替换+术中支架植入11例, Bentall术10例, Bentall术+术中支架植入术4例。CPB采用右侧股动脉插管6例,右侧腋动脉插管22例,右侧股动脉及右侧腋动脉插管的单泵双管灌注9例;采用中度低温19例,深低温停循环(DHCA)及上腔静脉逆行灌注(RCP)4例, DHCA及选择性脑顺行灌注(SACP)14例;常规使用自体血液回收系统(ICS)。**结果** 本组病例CPB时间164~343(222.1±30.2)min;主动脉阻断时间47~215(119.7±29.1)min;DHCA时间3~49(24.5±11.3)min;术中或术毕进行超滤31例,滤出液体250~4300(2396.3±829.1)ml;ICS洗涤红细胞176~1645(647.4±209.1)ml。术后清醒时间8~76(32.7±14.3)h,术后死亡4例,包括多器官功能衰竭3例,心跳骤停1例;其余患者均康复出院,无神经系统功能障碍及与CPB相关并发症。**结论** 根据手术部位和方法,选择相应的插管位置及CPB方法是绿色通道动脉瘤患者手术成功的基础,加强术中CPB管理及重要脏器保护是减少术后并发症的关键。

**[关键词]:** 绿色通道;动脉瘤;体外循环;脏器保护

**[中图分类号]:**R654.1 **[文献标识码]:**A **[文章编号]:**1672-1403(2013)02-0096-05

## Strategy of cardiopulmonary bypass for aortic aneurysm surgery in 37 cases underwent the green channel emergency operation

Chen Xiang-zhou, Liu Mei, Xiao Ying-bin, Wang Xue-feng, Chen Lin, Li Fu-ping, Hao Jia

Department of Cardiopulmonary Bypass of Cardiovascular Surgery Institute of PLA, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China

Corresponding author: Liu Mei, Email: liumei182002@yahoo.com.cn

**[Abstract]: Objective** To explore the strategy of cardiopulmonary bypass (CPB) for aortic aneurysm surgery patients underwent the green channel emergency operation and methods of the important organs protection during CPB. **Methods** The clinical materials and management of CPB were retrospectively analyzed for 37 cases underwent the green channel emergency operation with aortic aneurysm from Jan. 2010 to Mar. 2012, which included Stanford type A aortic dissection in 29 cases, ascending aorta aneurysm in 3 cases and Marfan's syndrome in 5 cases. The operation procedure included ascending aorta replacement in 9 cases combined with coronary artery bypass grafting (CABG) in 1 case, ascending aorta replacement and semi arch replacement in 3 cases, ascending aorta replacement and endovascular stent in 11 cases, Bentall procedure in 10 cases, Bentall procedure and endovascular stent in 4 cases. The perfusion methods included right femoral artery cannulation in 6 cases, right axillary artery cannulation in 22 cases, the double arterial lines (right femoral artery cannulation and right axillary artery cannulation) with single pump head perfusion in 9 cases; and moderate hypothermia CPB in 19 cases, deep hypothermic circulation arrest (DHCA) combined with retrograde cerebral perfusion (RCP) form superior vena cava in 4 cases, DHCA combined with selective antegrade cerebral perfusion (SACP) in 14 cases. Intra-operative cell salvage (ICS) system was used in all 37 cases. **Results** The time of CPB, aortic cross-clamping and DHCA were 164-343 (222.1±30.2) min, 47-215 (119.7±29.1) min and 3-49 (24.5±11.3) min. The ultrafiltration was used in 31 cases during or at the end of CPB and filter fluid was 250-4300 (2396.3±829.1) ml, the ICS washed red blood cell was 176-1645 (647.4±209.1) ml. 37 cases recovered consciousness after operation in 8-76 (32.7±14.3) h. 4 cases died postoperatively including 3 cases of multiple organs failure and 1 case of heart arrest, while others recovered well with no neurological and perfusion correlated complication.

作者单位: 400037 重庆,第三军医大学附属新桥医院 全军心血管外科研究所

通讯作者: 刘梅, E-mail: liumei182002@yahoo.com.cn

**Conclusion** According to the segment of aortic aneurysm and the different methods of surgical operations, the suitable method for correct cannulation and CPB are the base of successful operation. Strengthening the management of CPB and protection of important organs are the keys of decreasing the postoperative complications.

[Key words]: Green channel; Aortic aneurysm; Cardiopulmonary bypass; Organ protection

为了及时救治动脉瘤患者,赢得宝贵的救治机会,从 2010 年起我院特别针对确诊的动脉瘤患者开辟绿色通道,缩短术前住院时间,从入院起即以最短时间完善各类检查措施,明确无禁忌证之后立即进行手术治疗;其中需要在体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)下完成手术的有 37 例,约占本院同期开辟绿色通道救治各类动脉瘤患者的 45.7%,取得了较为满意的临床效果。现将该类患者的 CPB 应对策略及术中重要脏器的保护方法进行总结回顾。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 2010 年 1 月至 2012 年 3 月本院为动脉瘤患者的救治开辟绿色通道,其中有 37 例患者在 CPB 下完成手术。所有病例均经心脏彩超及胸部 CT 和 CT 血管造影(CTA)检查,确定动脉瘤的类型、部位、范围、瘤体最大直径;经过检查,明确诊断为 Stanford A 型主动脉夹层 29 例,升主动脉瘤 3 例,马凡综合征 5 例。见表 1。

**1.2 麻醉方法** 均采用静脉及吸入复合麻醉方式,常规穿刺左侧桡动脉及右侧颈内静脉作为术中平均动脉压(MAP)及中心静脉压(CVP)监测,采用单泵双管灌注患者增加左侧足背动脉压监测。需要进行深低温停循环(deep hypothermic circulation arrest, DHCA)的患者在鼻咽温度降至 20℃ 后采用头低脚高位,并戴冰帽进行脑部低温保护。

**1.3 CPB 设备及预充** 采用 Stockert S3 型人工心肺机和进口膜式氧合器(Medtronic Affinity-541、Medos-7000、Maquet-Quadrox adult),血液回收机(Medtronic),超滤器(Sorin BLS 805),所有患者术

中均使用血温、红细胞比容(Hct)、静脉血氧饱和度(SvO<sub>2</sub>)动态监测(Sorin)。

预充液由复方电解质注射液(勃脉力-A)、人工胶体(万汶、血定安)、悬浮红细胞、血浆或人血白蛋白,5%碳酸氢钠、20%甘露醇(2.5 ml/kg)、10%氯化钾、25%硫酸镁、3%氯化钙、吠塞米(10~20 mg)、甲泼尼龙(30 mg/kg)、乌司他丁(1.0~2.0 万 U/kg)等组成,预充总量在 1 400~1 800 ml,预充后的晶胶比 0.35~0.5,维持转中 Hct 0.23~0.27。

**1.4 插管位置的选择** 无需处理主动脉弓降部且无名动脉未受累的患者,选择右侧腋动脉或右侧股动脉插管;如果夹层累及肾动脉,涉及主动脉弓降部的手术需要 DHCA,则选择右侧股动脉及右侧腋动脉插管,进行单泵双管灌注;在 DHCA 过程中先经腋动脉进行选择性的脑顺行灌注(selective antegrade cerebral perfusion, SACP),若 SACP 见左颈总动脉内回流血量不佳,则改用经上腔静脉逆行脑灌注(retrograde cerebral perfusion, RCP)。具体插管情况见表 2。

**1.5 CPB 方法** 建立 CPB 后,均经右上肺静脉插入左心引流管才开始降温,待鼻咽温降至 30~31℃ 时阻断主动脉,经左右冠状动脉开口灌注 4:1 含血心肌保护液(K<sup>+</sup>浓度 22 mmol/L),首次剂量 15~20 ml/kg,之后每隔 25~30 min 重复灌注一次(K<sup>+</sup>浓度 8~10 mmol/L),剂量为 10 ml/kg,升主动脉近心端吻合完成后改为主动脉根部顺行灌注。单纯的升主动脉替换及 Bentall 术采用中度低温(鼻咽温 26℃)CPB,灌注流量维持在 1.8~2.6L/(min·m<sup>2</sup>),平均动脉压(MAP)60~80 mm Hg;DHCA 则

表 1 各类患者术前临床资料( $\bar{x}\pm s$ )

项目	Stanford A 型主动脉夹层(n=29)	升主动脉瘤(n=3)	马凡综合征(n=5)
男/女(例)	24/5	2/1	5/0
年龄(岁)	53.2±11.9	39.0±11.3	40.6±13.1
体重(kg)	67.5±10.1	55.3±4.4	59.2±6.6
左室射血分数(%)	56.3±6.6	57.2±0.8	56.1±5.4
心功能分级 I/II/III/IV(例)	0/15/12/2	0/2/1/0	0/2/2/1
瘤体最大直径(mm)	4.6±1.3	9.8±2.2	8.0±0.9
合并高血压(例)	24	1	1
合并肾功能不全(例)	6	0	1
合并心包积液(例)	12	0	0
合并冠心病(例)	1	0	0
术前住院时间(h)	4.5±0.9	5.6±1.1	5.1±1.3

表 2 患者动、静脉插管情况及脑保护方式(n=37)

项目	RFA	RAA	RFA+RAA	RA	SVC+IVC	DHCA+RCP	DHCA+SACP
升主动脉替换(例)	1	8	-	8	1	-	-
升主动脉+半弓替换(例)	-	2	1	3	-	1	2
升主动脉替换+术中支架(例)	-	6	5	9	2	2	9
Bentall(例)	5	5	-	9	1	-	-
Bentall+术中支架(例)	-	1	3	4	-	1	3

注:RFA:右股动脉;RAA:右腋动脉;RA:右房;SVC:上腔静脉;IVC:下腔静脉。

在吻合升主动脉近心端的过程中缓慢均匀降温至鼻咽温度 18~19℃,直肠温度 20~21℃,经腋动脉插管进行 SACP,流量 5~10 ml/(kg·min),左侧桡动脉压力 30~40 mm Hg;如发现左颈总动脉内血液回流量不佳,停止 SACP,夹闭微栓过滤器灌注出口端,开放动脉微栓过滤器上端三通,使三通排气口与上腔静脉引流管之间的侧支开放(转前常规连接,既可以作为 RCP 的通路,也可以作为改良超滤使用)改为 RCP,流量 5 ml/(kg·min),颈内静脉压力不超过 20 mm Hg。当主动脉远心端吻合及弓降部处理完成后,排尽主动脉内气体,在现有温度下恢复转流,待 SvO<sub>2</sub>>65%之后开始复温,保持鼻咽温与水温之差 3℃以内,鼻咽温与直肠温之差 5℃以内,复温过程控制在 70~90 min。变温水箱最高温度设置在 38.8℃,待停机后设为 39℃通过变温毯持续保温。复温过程中积极调整机体的电解质及酸碱度,当鼻咽温达到 28℃,再次加入 20%甘露醇(2.5 ml/kg),复温后进行常规或零平衡超滤,使停机前的 Hct 达到 0.27~0.30,当直肠温达到 35℃,仔细检查各吻合口无明显出血及各项生命体征平稳后,逐渐停机。常规使用自体血液回收系统(intra-operative cell salvage, ICS)。

## 2 结果

患者术前住院时间 3~7(4.6±1.2)h。CPB 时间 164~343(222.1±30.2)min;主动脉阻断时间 47~215(119.7±29.1)min;DHCA 时间 3~49(24.5±11.3)min,14 例 SACP 时间 2~32(20.7±8.4)min,4 例 RCP 时间 5~28(17.8±7.5)min,DHCA 时最低鼻咽温度为 18.1~20.7(19.2±1.4)℃、直肠温度 20.2~22.9(21.3±2.6)℃。超滤 31 例,其中零平衡超滤 7 例,滤出液体 250~4000(2335.7±1187.8)ml;改良超滤 5 例,滤除液体 400~600(530±64)ml;常规超滤 19 例,滤出液体 550~4300(2389.2±825.5)ml;ICS 洗涤红细胞 176~1645(647.4±209.1)ml。术后清醒时间 8~76(32.7±14.3)h,术后死亡 4 例(10.8%),包括多器官功能衰竭 3 例,心跳骤停 1 例;其余患者均康复出院,无神经系统功能障碍。

## 3 讨论

主动脉瘤是指因各种原因使动脉壁发生退行性变化,引起全层组织变薄呈瘤样扩张性的病变,其病情相当凶险,死亡率很高,发病率为 5.9 个/(10 万人·年)<sup>[1]</sup>。按病理解剖分类,又分为真性动脉瘤、假性动脉瘤、主动脉夹层,真性动脉瘤当瘤体直径超过 5.5 cm 时必须实施手术治疗;急性主动脉夹层的患者病情都十分凶险,且发展迅速,均有发生破裂的可能,不经过及时的手术救治死亡率极高,为了预防破入心包腔的危险,是急诊手术的绝对适应证<sup>[2-3]</sup>。在 2010 年之前我院约有 15%明确诊断的该类患者由于各种原因未能及时进行手术而发生猝死。因此,从 2010 年 1 月开始,医院协调各相关科室力量,开辟绿色通道救治确诊的动脉瘤患者,从入院起即以最短时间完善各类检查,缩短术前住院时间,尽最大努力为该患者赢得手术救治的时间和机会。对于需要在 CPB 下完成手术的该类患者而言,选择恰当的插管位置和 CPB 方法对手术成功及术后恢复都有十分重要的影响;针对其已经出现的重要脏器功能不全,如何加强 CPB 中重要脏器的保护更是减少术后并发症的关键。现就插管位置选择及 CPB 中大脑、肾脏保护进行讨论。

**3.1 插管位置** 插管位置应由手术医师、灌注师第一时间根据动脉瘤的部位、范围、类型、手术方法及手术团队的习惯共同讨论确定。有研究表明虽然升主动脉插管最符合顺行血液灌注,但患者术后脑卒中发生率高<sup>[4]</sup>,对于 Stanford A 型主动脉夹层患者而言,由于升主动脉被夹层累及,不作为常规考虑。腋动脉很少发生粥样硬化病变,且可提供顺行全身灌注,当需要 DHCA 时,可直接进行 SACP<sup>[5]</sup>,若夹层未累及,通常将右侧腋动脉作为动脉插管的首选,并通过右腋动脉插管完成 DHCA 中的 SACP,但是右侧腋动脉插管时,应注意避免损伤邻近的臂丛神经。股动脉插管便捷,只有针对单纯的马凡综合征或升主动脉真性动脉瘤的患者,才选择股动脉插管,但作为一种逆行灌注方式,应结合患者术前的外周血管超

声,避免插管造成脑栓塞、假腔灌注等并发症的发生<sup>[6]</sup>。涉及主动脉弓降部的手术,特别是 Stanford A 型主动脉夹层,如果夹层累及肾动脉,降主动脉没有第二破口,则选择右侧股动脉及右侧腋动脉插管,进行单泵双管灌注,可能更有助于患者肾脏的灌注(有待进一步观察和论证)同时缩短 DHCA 时间。

**3.2 脑保护** 当鼻咽温度保持在 15~18℃,大脑停循环的安全时限只有 30 min,一旦停循环时间超过 30 min,术后神经系统并发症的发生几率将成倍增加<sup>[7]</sup>。在需要处理主动脉弓降部的手术中采用 DHCA 结合 SACP 或 RCP 无疑为患者的脑保护提供了更为有效的途径,也延长了 DHCA 时间。SACP 作为生理性灌注,在 DHCA 中能为脑部提供充足的氧和营养物质,且 90%以上的人脑基底环是完整的,单侧灌注就能满足脑的供血要求<sup>[8-9]</sup>。所以,本组一直将经右侧腋动脉插管进行的 SACP 作为脑保护的首选方法。进行 SACP 时,流量控制在 5~10ml/(kg·min),左侧桡动脉压力 30~40 mm Hg,最高不超过 50 mm Hg,否则过大的流量和压力可能会造成患者脑水肿或脑出血,加重脑损伤,延迟术后清醒时间,也可能产生严重的精神症状<sup>[10]</sup>。虽然仍有不少学者还是主张在 SACP 时增加左颈总动脉插管,脑保护的效果才更明确,但 Kazui 等<sup>[11]</sup>通过对 420 例主动脉弓置换患者的研究得出结论,无论单侧或双侧 SACP 对脑并发症的影响并无显著差异,同时姚昊等<sup>[12]</sup>近期对 105 例胸主动脉瘤患者常规进行术前双侧颈动脉超声检查时发现约有 50%的患者存在一侧或双侧的颈动脉斑块。因此,笔者所在手术团队达成共识,如果在处理主动脉弓部的同时还要在左颈总动脉内插管,可能会导致夹层内血栓或粥样硬化斑块脱落进入脑循环,不仅增加手术难度,也增加患者脑栓塞的发生率;本组 14 例 DHCA 联合 SACP 的患者,术后清醒时间 12~48 h,无神经系统并发症,证明脑保护效果满意。此外,在 SACP 过程中术者应注意观察左侧颈总动脉的血液回流情况,当回流量少于 30 ml/min,提示左侧脑灌注不足<sup>[13]</sup>,此时,采用夹闭微栓出口端,通过动脉微栓过滤器上端三通排气口与上腔静脉引流管之间的侧支进行 RCP。虽然目前就 RCP 能否提供有效的脑灌注尚存在争议,但是 Appoo 等<sup>[14]</sup>及陈锁成等<sup>[15]</sup>的报道均证明 DHCA 与 RCP 联合使用在脑保护中具有明显的效果。对于 RCP 的压力和流量有研究证实当颈内静脉内压力高于 24.98 mm Hg 时脑供血量并不增加,反而引起严重的脑水肿,甚至引发脑卒中和死亡率增加<sup>[5]</sup>,同样 Bavari 等的报道也得出相似的结论,

在成人 RCP 中平均流量 400 ml/min,维持上腔静脉压力在 19.5 mm Hg,取得的效果最满意。本组 4 例 RCP 患者,流量 5 ml/(kg·min),颈内静脉压力不超过 20 mm Hg,术后也均未出现任何神经系统并发症,此外,术者还认为利用 RCP 清除脑血管内气栓有其独特的效果。因此,DHCA 中使用 SACP 还是 RCP,除了术中判断左颈总动脉内的血液回流量外,也要根据手术团队的共识和习惯作出选择。

本组患者在 DHCA 前,鼻咽温度降至 20℃时,给患者头部戴上冰帽直至复温,从外部也对脑组织进行降温,使整个大脑组织降温更为均匀。目前,很多学者都认为 DHCA 的安全时限取决于脑的最终温度,均匀的深低温不仅可以减缓脑组织内氧饱和度的降低速度,也有利于脑组织内的 ATP 含量维持在较高水平。因此,术中冰帽保护脑的温度平衡是很有必要的安全措施<sup>[15]</sup>。同时采取头低足高位,更有利于脑部气栓的排出。此外,甲泼尼龙 30 mg/kg 可以稳定细胞膜,防止细胞水肿;复温至 28℃追加 20%甘露醇 2.5 ml/kg,可减轻脑水肿;乌司他丁 1.0~2.0 万 U/kg,广泛抗炎,这些药物也可以起到一定的脑保护作用。

除以上的脑保护措施外,温度管理也很重要。刘宁宁等<sup>[16]</sup>研究推测 DHCA 导致的细胞损伤主要发生在复温阶段;如果复温过程过快很容易造成脑组织复温不均,脑血流和代谢不平衡,导致术后神经系统并发症<sup>[17]</sup>。因此,阶梯性复温显得很重要,恢复转流后暂不复温,待 SvO<sub>2</sub>>65%之后才开始复温,保持鼻咽温与水温之差在 3℃以内,鼻咽温与直肠温之差在 5℃以内,待鼻咽温 35℃后,水温不变,平衡鼻咽温与直肠温之差到 2℃以内,再设置水温至 38℃,最高温度设置在 38.8℃,停机后设为 39℃通过变温毯持续保温<sup>[8]</sup>,同时室温设置到 24~26℃。

**3.3 肾保护** 急性肾衰竭(acute renal failure, ARF)是 CPB 心内直视手术后的严重并发症,而术前肾脏情况是抵御 CPB 肾损伤的主要因素<sup>[18]</sup>。对于本组开辟绿色通道救治的动脉瘤患者,有 7 例术前已经合并肾功能不全,CPB 中的肾保护显得尤为重要。首先要维持患者的血流动力学稳定,必要时可以小剂量使用多巴胺[3μg/(kg·min)]等正性肌力药物维持心排出量,同时应避免使用肾动脉血管收缩药,防止对肾功能造成进一步损害<sup>[18]</sup>。对于 Stanford A 型主动脉夹层,夹层累及肾动脉的患者,消灭假腔,恢复肾动脉有效血流是减少肾缺血和缺氧性损伤的关键<sup>[19]</sup>。因此,如果 Stanford A 型主动脉夹层在降主动脉或腹主动脉没有第二破口,笔者选择

经右侧腋动脉及股动脉插管进行单泵双管灌注,可以第一时间改善肾脏的供血,在降温及复温过程中保证肾脏的充足灌注;CPB 中足背动脉 MAP 保持在 60~80 mm Hg,从而维持肾小球滤过率的相对稳定。其次,对于年龄超过 70 岁,术前合并高血压或肾功能不全的患者,在保证 CPB 中稳定的血流动力学同时,较高的 Hct (>0.25),对维持肾脏的有效灌注也很重要<sup>[20]</sup>;最后,尽量缩短 DHCA 时间,减少肾脏的缺血缺氧,恢复转流后均匀复温并追加 20% 甘露醇 2.5 ml/kg 及呋塞米 10~20 mg,可加强利尿功能;必要时还应使用超滤,不仅可以有效提高 Hct 及胶体渗透压,减轻组织水肿,还能减缓肾脏的负担,滤出部分炎性介质。此外,积极处理 CPB 中由于肾功能不全引起的酸碱失衡和电解质紊乱,当出现明显的血液破坏时,立即加入碳酸氢钠碱化尿液,可以预防游离血红蛋白在肾小管形成沉淀。以上措施都能有效保护肾脏功能,防止肾功能的进一步损害,本组 7 例合并术前肾功能不全的患者,除 2 例患者最终因合并多器官功能衰竭死亡外,其余 5 例均治愈出院。

综上所述,开辟绿色通道救治动脉瘤患者,在争取尽快进行手术救治,降低患者术前死亡率的同时对外科医生和灌注师也提出了更高的要求。这不仅需要外科医生具有精湛的手术技术和丰富的临床经验,还需要灌注师熟练掌握多种灌注技术以及各重要脏器的保护方法,避免已经存在功能不全的脏器进一步受损。因此,对于该类患者的 CPB 应对策略,首先应将手术团队的共识和习惯,动脉瘤的类型、部位、范围以及手术方法进行综合考虑,选择适当的插管位置和 CPB 方法,为手术顺利实施打好基础;其次,应加强 CPB 管理,全面、合理使用各种脏器保护措施,保护重要脏器功能,才能有效减少术后 CPB 相关并发症的发生。

## 参考文献:

- [1] 刘维永.胸主动脉瘤及主动脉夹层外科治疗进展 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2003,10(1):50-53.
- [2] 汪曾炜,刘维永,张宝仁.心脏外科学 [M].北京:人民军医出版社,2003:1511-1521,1534-1542.
- [3] Cooley DY. Aortic aneurysm operation: past, present, and future [J]. Ann Thorac Surg,1999,67(6):1959-1962.
- [4] Tiwari KK, Murzi M, Bevilacqua S, et al. Which cannulation (ascending aortic cannulation or peripheral arterial cannulation) is better for acute type A aortic dissection surgery [J]? Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2010,10(5):797-802.
- [5] 董培青.主动脉弓外科脑保护的研究进展 [J].中国体外循环杂志,2010,8(2):65-68.
- [6] 刘梅,肖颖彬,彭莉,等.101 例心脏大血管手术体外循环策略 [J].局解手术学杂志,2011,20(5):499-500.
- [7] Hedayati N, Sherwood JT, Schomish SJ, et al. Axillary artery cannulation for cardiopulmonary bypass reduces cerebral microemboli [J]. J Thorac Cardiovasc Surg,2004,128(3):386-390.
- [8] 缪娜,侯晓彤,刘瑞芳,等.应用孙式手术治疗主动脉夹层的体外循环管理策略 [J].中国体外循环杂志,2010,8(2):72-74.
- [9] Pacini D, Di Marco L, Di Bartolomeo R. Methods of cerebral protection in surgery of the thoracic aorta [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther,2006,4(1):71-82.
- [10] Jakob H, Tsagakis K, Tossios P, et al. Combining classic surgery with descending stent grafting for acute DeBakey type I dissection [J]. Ann Thorac Surg,2008,86(1):95-101.
- [11] Kazui T, Yamashita K, Washiyama N, et al. Aortic arch replacement using selective cerebral perfusion [J]. Ann Thorac Surg,2007,83(2):S796-798.
- [12] 姚昊,王强,骆璇,等.经右侧腋动脉插管选择性单侧脑灌注在主动脉瘤手术中的应用 [J].中国体外循环杂志,2011,9(4):224-226.
- [13] 倪虹,刘晓明,李砚平,等.主动脉弓部手术中的脑保护方法 [J].中国体外循环杂志,2010,8(2):69-71.
- [14] Appoo JJ, Augoustides JG, Pochettino A, et al. Perioperative outcome in adults undergoing elective deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion in proximal aortic arch repair: evaluation of protocol-based care [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth,2006,20(1):3-7.
- [15] 陈锁成,丁国文,施益军,等.上腔静脉逆行灌注脑保护技术在 DeBakey I 型夹层主动脉瘤手术中的应用 [J].中国体外循环杂志,2012,10(1):41-44.
- [16] 刘宁宁,孙立忠,郑军,等.深低温停循环脊髓损伤的微透析研究 [J].中国体外循环杂志,2009,7(1):43-47.
- [17] Malvindi PC, Scarscia G, Vitale N. Is unilateral antegrade cerebral perfusion equivalent to bilateral cerebral perfusion for patients undergoing aortic arch surgery [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg,2008,7(5):891-897.
- [18] 董培青.体外循环损伤与保护 [M].北京:人民卫生出版社,2007:6-7,166-171,178-180.
- [19] 张曙东,王天策,孙卫红,等.104 例胸主动脉瘤手术的体外循环转流经验 [J].中国体外循环杂志,2012,10(1):36-40.
- [20] Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery [J]. J Thorac Cardiovasc Surg,2005,129(2):391-400.

(收稿日期:2012-05-24)

(修订日期:2012-11-14)

## · 临床经验 ·

## 体外循环后血管麻痹综合征的治疗

李明, 张总刚, 杜宇奎, 阿依别克, 艾力

**[摘要]:**目的 总结体外循环心脏术后血管麻痹综合征(VS)的诊断及治疗。方法 2006年8月至2012年10月我院共完成体外循环心脏手术2021例,期间发生11例体外循环术后VS,均在术后6h内得到确诊。结果 11例VS患者心脏术后早期均表现严重低血压伴血流动力学高排低阻现象。所有患者经大剂量缩血管药物治疗,均顺利出院。结论 VS是心脏外科术后较少见的并发症,救治成功的关键在于早期正确诊断,尽早使用合适的缩血管药物。

**[关键词]:** 体外循环;血管麻痹综合征;缩血管药物

**[中图分类号]:**R654.1 **[文献标识码]:**A **[文章编号]:**1672-1403(2013)02-0101-03

## Therapy of vasoplegic syndrome after cardiopulmonary bypass

LI Ming, Zhang Zong-gang, Du Yu-kui, A Yi Bie Ke, Ai Li

Department of Cardiothoracic, Affiliated Zhuhai Hospital of Jinan University, Guangdong Zhuhai 519000, China

**[Abstract]: Objective** To analyze the diagnosis and treatment of vasoplegic syndrome (VS) after heart surgery undergoing cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** We retrospectively analyzed 11 patients diagnosed with VS among 2021 cases performed open heart surgery with CPB from August 2006 to October 2012. For these 11 patients, VS was confirmed in 6 hours after patients were transferred back to intensive care unit. This study summarized clinic syndrome and therapy strategy of these 11 patients with VS. **Results** VS patients were identified with high heart output and low systemic resistance during the early period after open heart procedure with CPB. VS patients require intravenously continuous injection of large doses of vasoconstrictor to maintain hemodynamic stabilization. All of these patients were discharged successfully from hospital without any other complications. **Conclusion** VS is a rare complication of patients underwent cardiac procedure with CPB. The key strategy of the therapy is proper vasoconstrictor infusion after early accurate diagnosis in ICU.

**[Key words]:** Cardiopulmonary bypass; Vasoplegic syndrome; Vasoconstrictor

血管麻痹综合征(vasoplegic syndrome, VS)是指脱离体外循环后早期出现的,有潜在致命危险的心脏术后并发症。主要表现为术后早期低血压、低外周血管阻力、正常或增高的心排血量、常伴有心动过速,处理不当可导致高达25%死亡率的严重并发症<sup>[1-2]</sup>。目前大部分观点认为它是体外循环(extracorporeal circulation, ECC)后严重全身炎症反应的表现, ECC后大量的促炎因子释放导致小动脉扩张,引起外周血管阻力下降、血管麻痹。

从2006年8月~2012年10月,本院共发生11例心脏术后VS,占同期手术量的0.54%。现将其临床表现和治疗经验总结报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 本组11例。男8例,女3例;年

龄42~74岁,体重46~87 kg。11例均为后天获得性心脏病,8例为风湿性心脏病;2例为冠心病合并瓣膜病,术前心功能3级;1例为主动脉夹层。2例风湿性心脏病及主动脉夹层患者术前长期口服开博通。术前均行超声心动图检查,所有病例左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)均大于0.35,冠心病患者经冠脉造影确诊。

**1.2 麻醉和手术方法** 所有患者均在全麻中低温体外循环下进行手术治疗。ECC时间55~140 min,主动脉阻断时间34~110 min。7例术后自动复跳,4例电击除颤复跳。脱离ECC时,所有患者有创动脉血压收缩压均超过90 mm Hg。

**1.3 VS临床表现和处理方法** 11例患者在脱离ECC后30 min~4 h,血压逐渐下降至50~70 mm Hg/30~40 mm Hg。低血压过程中,动脉氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)为100%,动脉氧分压(PaO<sub>2</sub>)正常,末梢温暖,尿量正常或偏高[>2 ml/(kg·h)],中心静脉压(CVP)3~8 mm Hg,心率(HR)110~160次/min。

作者单位:519000 珠海,暨南大学附属珠海医院心胸外科(李明);830001 新疆,新疆维吾尔自治区人民医院心外科(张总刚、杜宇奎、阿依别克、艾力)

CVP 偏低者,首先考虑血容量不足,给予快速补液,此类患者表现为 CVP 很快正常而血压上升不明显;经积极补液治疗 CVP 正常后或开始即表现为 CVP 正常者,早期首先考虑低心排,多巴胺加至  $12 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ,肾上腺素  $0.15 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ,血压缓慢上升至  $90 \text{ mm Hg}/60 \text{ mm Hg}$  后再度下降,此阶段末稍温暖,尿量偏多或正常。床旁心脏彩色超声提示左室心肌收缩良好并排除心包填塞,遂考虑伴发 VS,立即给予去甲肾上腺素  $0.05 \sim 0.08 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  持续泵入,并在 2 h 内逐渐减少肾上腺素用量至  $0.05 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ,多巴胺  $8 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。患者血压逐渐上升,血清乳酸水平逐步降低。24~48 h 血流动力学持续稳定后,去甲肾上腺素逐渐减量至停,循环状态良好。

## 2 结果

11 例患者经确诊对症治疗后均恢复良好,痊愈出院。

## 3 讨论

心脏术后,尤其是 ECC 停机早期,笔者发现有些病例表现较高的心排血量和较低的外周血管阻力状态,其中大部分患者有自限性,这种高排低阻状态会逐渐逆转,但仍有少数患者这种状态仍持续存在,如不及时处理可能会继发心肌缺血、心律失常、围术期心梗直至多脏器功能衰竭等严重并发症。有人把这种持续存在的低血压状态称为心脏术后 VS<sup>[1]</sup>,是指在脱离 ECC 后 6 h 以内出现的综合征,发生率约为 0.4%,VS 通常具有以下血流动力学特点:①严重并持续存在的低血压,收缩压小于  $70 \text{ mm Hg}$ ;②心输出量正常或升高,心脏指数大于  $2.5 (\text{L}/\text{min} \cdot \text{m}^2)$ ;③体循环阻力降低,体循环阻力指数小于  $1400 \text{ dyne} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$ <sup>[2]</sup>。VS 发生的病理机制尚不明确,考虑是多因素参与的结果,可能与 ECC 过程中大量的炎性反应介质及其相互间作用有关,如与儿茶酚胺浓度减低、ECC 过程中一系列炎性因子、内毒素的作用、低温、血浆精氨酸血管加压素浓度下降以及一氧化氮合成分泌增多有关<sup>[3]</sup>。主要危险因素有 LVEF 低( $<0.35$ );术前长期使用血管紧张素酶抑制剂(Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI);术前应用肝素;ECC 时间长等<sup>[4]</sup>。本组病例中,所有患者 LVEF 均大于 0.35,有 3 例患者长期口服 ACEI。由于个体差异,病因机制未明,VS 很难预测;同时,其临床表现易与低血容量性休克、低心排混淆,从而导致处理不当,发生严重后果。本

组 11 例患者中,一经诊断后即去甲肾上腺素  $0.05 \sim 0.08 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ,持续使用 24~48 h,顺利恢复出院<sup>[5]</sup>。因此,早期诊断,尽早采用缩血管治疗,维持有效循环血压是治疗的关键。VS 的临床表现主要有:术后早期即表现严重并持续存在的低血压,收缩压小于  $70 \text{ mm Hg}$ ;心脏充盈压正常或略低,扩容对改善血流动力学作用不明显,心动过速,心率大于  $100 \text{ 次}/\text{min}$ ;肢体末稍温暖,毛细血管充盈好,尿量正常或偏多;SpO<sub>2</sub>正常,PaO<sub>2</sub>偏高;使用大剂量缩血管药才能维持血压,同时无少尿、末稍冷和脉搏细弱等表现<sup>[6]</sup>。在临床表现中,血压低但未稍温暖,尿量正常或偏多为简单有效的诊断标准。各项有创监测指标如:CVP、肺动脉嵌压及心排出量等为早期诊断和治疗提供有力的证据。

从以上临床表现不难与低血容量性休克,低心排出量等鉴别。临床上不难诊断,误诊多因思想上没有 VS 的概念。治疗上,一旦确诊,应立即使用有效的缩血管药,去甲肾上腺素能迅速收缩血管提升灌注压,有效地纠正血流动力学高排低阻现象,而对心率或肾血管无显著作用,因此,可作为首选血管收缩药,且早期使用效果显著。肾上腺素与去甲肾上腺素类似,但其加快心率作用明显,通过临床治疗结果观察,其作用效果不明显,酸中毒持续存在,可作为次选。大剂量多巴胺在早期不仅无效,还强烈收缩肾血管损害肾功能,而且多种儿茶酚胺类药物的剂量联合应用,严重干扰内环境的稳定。笔者的经验是在加用去甲肾上腺素后,迅速减少其它儿茶酚胺类药物用量。治疗过程中如果加用去甲肾上腺素尿量仍多,可加用小剂量血管加压素,尿量维持在基本正常范围内,防止液体大出大入,显著减少单位时间液体输入量,避免液体相关性肺间质水肿和低氧血症的发生。有文献报道使用亚甲蓝拮抗一氧化氮作用,被认为是治疗 VS 的另一种选择<sup>[7]</sup>。

ECC 后 VS 发生率不高,但处理不当后果严重;处理得当,VS 是可逆的。在临床工作中要根据临床表现考虑是否为 VS,做到判断准确、治疗及时。因此,提高救治 VS 成功的关键是在于早期诊断和治疗。

## 参考文献:

- [1] Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, *et al.* Vasoplegic syndrome: a new dilemma [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994, 107(3):942-943.
- [2] Mekontso-Dessap A, Houel R, Soustelle C, *et al.* Risk factors for post-cardiopulmonary bypass vasoplegia in patients with preserved left ventricular function [J]. Ann Thorac Surg, 2001, 71(5):1428-1432.

## · 基础研究 ·

## 心室辅助装置部分辅助对羊心脏血流动力学的影响

李海洋, 吴广辉, 蔺嫦燕, 侯晓彤, 陈琛, 刘修健, 徐创业, 王璟, 杨朋, 渠文波

**[摘要]:**目的 探讨左心室辅助装置在体部分辅助健康实验羊及对羊心脏血流动力学影响。方法 实验中,通过心室辅助装置绵羊在体植入辅助实验,辅助装置入口通过不停跳方式植入左心尖,出口与降主动脉吻合。术前以及术后测量羊心输出量、平均动脉压、左房压、左室压(舒张期和收缩期)和心率等血流动力学参数。结果 8例实验动物,5例术后存活超过24h。实验期间辅助装置没有机械故障发生。实验羊植入心室辅助装置在体部分辅助后,扰乱了羊正常的血液动力学状态,增加了心输出量,降低了心率及左室舒张末期压力,但是平均动脉压、左房压没有显著变化。结论 正常实验羊植入心室辅助装置部分辅助支持后,左心室工作量减少,实验动物保持了一个比较正常的心脏血流动力学状态。

**[关键词]:** 心室辅助装置;部分辅助;在体实验;血液动力学

**[中图分类号]:**R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2013)02-0103-05

## Partial support of the ovine heart with left ventricular assist device: implication for hemodynamic

Li Hai-yang, Wu Guang-hui, Lin Chang-yan, Hou Xiao-tong, Chen chen, Liu Xiu-jian,

Xu Chuang-ye, Wang Jing, Yang Peng, Qu Wen-bo

Capital University of Medical Sciences, An Zhen Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Lin Chang-Yan, Email:

**[Abstract]: Objective** In Vivo evaluation the hemodynamic changes of the left ventricular assist device assisted normal ovine hearts. **Methods** In this study, the ventricular assist device was implanted into the left ventricular apex on beating hearts. The outflow graft of each device was anastomosed to the descending aorta. The left ventricular-stroke volume (LVSV), mean arterial blood pressure (MAP), left atrial pressure (LAP), left ventricular pressure (LVP) peak diastolic, LVP peak systolic and heart rate (HR) were performed on schedule. Data associated with pump function were collected continuously. **Results** Five of the 8 animals survived over 24 hours. No thrombus formation or mechanical wearing was observed inside the pump. The partial support of the ovine heart with left ventricular assist device disrupted the normal sheep hemodynamic status, which increased cardiac output, reduced heart rate and left ventricular end-diastolic pressure. But no significant change was observed in mean arterial pressure and left atrial pressure. **Conclusion**

The partial support of the normal ovine heart with left ventricular assist device can decrease the left ventricular workload; experimental animals can maintain a relatively normal cardiac hemodynamics status.

**[Key words]:** Ventricular assist device; Partial support; In vivo test; Hemodynamic

对于终末期心衰,目前药物治疗作用不明显,心脏移植是最有效的治疗手段<sup>[1]</sup>,但是由于供体有限(全球每年3500例),能够接受心脏移植的患者(全球每年30000例)寥寥无几,大约30%患者等待期

间死亡<sup>[2]</sup>,制约了心脏移植的发展。由于上述心脏供体的短缺和其它治疗方法的局限性,极大地促进了机械循环辅助支持的发展。随着全球科技水平的不断攀升,机械循环辅助技术及辅助设备的不断改进,通过左心室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD)治疗心衰,在过去的几年则取得了长足的发展。LVAD是部分或全部代替自然心脏心室泵血的机械装置,并列于心脏工作,将部分或全部血液由左心室引出泵入到升(降)主动脉,经过过去几十年的发展,LVAD辅助循环已经成为治疗终末期心衰的一种常规、有效方法。目前全球有十几种

**基金项目:** 国家高技术研究发展 863 计划(20012AA041605)

首都卫生发展科研专项项目(2011-1005-02)

**作者单位:** 100029 北京,首都医科大学附属北京安贞医院体外循环科(李海洋、侯晓彤),心肺血管疾病研究所(吴广辉、蔺嫦燕、刘修健、徐创业、王璟);215125 江苏,苏州同心医疗器械有限公司(陈琛、杨朋、渠文波)

**通讯作者:** 蔺嫦燕, Email:LLbc@sina.com

LVAD 已经应用于临床,用于心脏移植等待供体桥梁过度(bridge to transplant, BTT)、不能心脏移植患者最终治疗(destination therapy, DT)以及心脏恢复治疗(bridge to myocardial recovery, BTR)。美国 2011 年的机械辅助循环支持部门间注册研究(INTERMACS)报告称, LVAD 辅助患者术后 1 年生存率可以达到 75%<sup>[3]</sup>。LVAD 的出现为挽救终末期心衰患者提供了一种有效的手段,大大提高了患者的生活质量。

早期 LVAD 主要被作为终末期心衰患者心脏移植等待供体桥梁过度 BTT 应用,期间一些报告发现,部分患者植入 LVAD 后,左心室功能逐渐恢复到正常水平, LVAD 移除后无需再做心脏移植。在临床上,该现象被称为 LVAD 辅助后心脏重构逆转(reverse remodeling)。这些结果的报道使 LVAD 治疗心衰后心室重构逆转的发生发展机制成为 LVAD 应用领域的一个研究热点<sup>[4-5]</sup>。本课题合作单位苏州同心医疗器械有限公司研制开发了采用磁悬浮驱动的第三代植入心室辅助装置-同心 VAD。本实验通过在健康绵羊体内植入同心 VAD,评估其对实验动物心功能的影响,通过分析术前及术后心脏血液动力学变化情况,探讨 LVAD 植入对心脏功能影响,为探讨心室辅助装置引起心脏重构逆转提供部分理论和实验依据。

## 1 材料与方 法

**1.1 实验动物** 健康绵羊 8 只,体重(59±9)kg,由北京平谷区模拟医院提供,术前身体状况良好,无发烧、咳嗽等症状,动物批号:SYXK(京)2010-0019。

**1.2 心室辅助装置** 同心心室辅助装置(图 1)为无轴承磁悬浮离心血泵。血泵血液接触面采用了目前血液相容性较好的钛合金材料,血泵重量约 350 g 左右,可以提供 10 L/min 的辅助支持。



图 1 同心心室辅助装置

**1.3 主要实验设备** 特制羊笼(自制)、麻醉机(Aeon7200,北京谊安医疗系统股份有限公司)、心电监护仪(RSM-4101K,日本 NIHON KOHDEN)、测压导管(深圳益心达医学新技术有限公司)、ACT 测量仪及耗材(ACT II,美国美敦力)、麻醉器械直喉镜、气管插管、吸痰器、手电筒、侧壁钳、心尖开孔刀(苏州同心医疗器械)、心外科手术器械、肋骨牵开器、滑线、2 ml 抗凝管(BD 公司,美国)、5ml 采血管(BD 公司,美国)、2-0 聚酯不可吸收缝合线(Ethi-bond,美国强生公司)、引流瓶(7A-230,鱼跃医疗)、电磁流量计(Transonics, Ithaca, NY)、测压导管(益心达医学新技术有限公司,深圳)等。

**1.4 实验试剂** 鹿眠宁(吉林华牧动物保健品有限公司)、盐酸塞拉嗪(吉林省方正动物药业科技有限公司)、氯胺酮注射液(江苏恒瑞医药有限公司)、丙泊酚注射液(西安立邦制药有限公司)、异氟烷(上海雅培制药有限公司)、利多卡因注射液(上海和丰药业有限公司)、肝素(常州千红生化制药股份有限公司)、氯化钾注射液(天津药业焦作有限公司)、维库溴铵(哈尔滨三联药业)、戊巴比妥钠(上海艾研生物科技有限公司)、注射用青霉素钠(华北制药股份有限公司)、华法林(Orion, 芬兰)、鱼精蛋白注射液(上海第一生化有限公司)等。

**1.5 麻醉和术前准备** 羊术前 24 h 禁食禁水。术前肌注鹿眠宁(4 mg/kg)和盐酸塞拉嗪(0.5 mg/kg)。经左耳静脉建立静脉通路。静脉注射氯胺酮(15 mg/kg)以诱导麻醉。气管插管后接呼吸机辅助呼吸,用纯氧(100%)和异氟烷(3%),以及持续静滴丙泊酚[6~8 mg/(kg·h)]维持麻醉。

**1.6 植入式左心辅助模型的建立** 实验动物麻醉后,右侧卧位。静滴利多卡因(2 mg/min)防止心律失常,静脉注射维库溴铵(5 mg)维持肌肉松弛。常规消毒铺单后,用电刀沿皮肤切口方向切开胸壁肌肉,经左侧第四肋间进胸,肋骨牵开器撑开肋骨间隙。将辅助装置主体血泵的驱动线由第 8 肋左侧椎旁区域穿出。剪开心包充分暴露左心室心尖部,分离剥除部分胸降主动脉外膜,经静脉给予肝素(1.5 mg/kg),使得全血活化凝血时间(activated clotting time, ACT)值达 400 s 以上,以侧壁钳钳夹主动脉峡部远端降主动脉,将降主动脉阻断处切开,用 4-0 聚丙烯缝合线与泵 10 mm 出口人工血管做一个侧壁缝合,吻合期间静点硝普钠控制颈动脉血压,吻合完毕后钳夹泵出口人工血管,松开主动脉侧壁钳,检查吻合口处有无漏血。查无漏血后,用 2-0 聚酯不可吸收缝合线将血泵入口与心尖吻合袖套缝于心尖

合适位置处(10 针或 12 针),用尖刀在心尖吻合袖套孔内开十字孔,用心尖开孔刀通过十字孔于心尖开孔,拔出心尖开孔刀瞬间,入口插管快速插入心尖吻合袖套孔内并固定。血泵在 1 800 rpm 下排气;移开泵出口人工血管阻断钳后调节血泵转速到辅助转速 2 400 rpm 左右,使血泵流量保持在 3~4 L/min 左右,形成左心房→心室辅助装置→降主动脉的循环旁路(Bypass)。最后注射鱼精蛋白注射液逆转肝素作用,安置胸腔引流管接引流瓶,并连接低负压吸引,严密止血、常规关胸。术中开始经静脉给予青霉素 480 万单位,预防感染。

**1.7 数据采集** 动物左心室辅助模型建立后,下肢动脉插管建立有创动脉压连续监测,主动脉内植入微型压力计导管,两条充液测压导管分别置入左心房,左心室接生理记录仪进行主动脉、左心室,左心房压力测量。管状超声流量计探头分别置于血泵出口人工血管与主肺动脉测血泵输出流量及心输出量。基线值及术后相关参数测量均在一个稳定状态下(一个状态保持 10 min)测量 30 s。

## 2 结果

**2.1 实验动物** 8 例实验动物植入前体征平稳,植入实验后 5 例存活时间超过 24 h,其余 3 例因麻醉、手术操作死亡,2 例存活时间过 20 天。

### 2.2 动物实验

**2.2.1 手术过程** 血泵植入无需体外循环,手术方法简单,时间较短,由于有前期可植入性动物实验基础,血泵植入后解剖结构匹配良好,血泵入口植入左心尖,出口吻合于降主动脉。

**2.2.2 术后护理** 图 2 和图 3 为 2 例羊存活时间超过 20 天以上术后在观察室照片,均没有厌食、感染或神经系统并发症。

**2.2.3 血泵植入对实验羊血流动力学影响** 取 5 例存活时间超过 24 h 羊术前及术后 24 h 时血液动力学指标做统计分析。实验羊血泵植入前后心输出量、平均动脉压(MAP)、左房压(LAP)、左室压[舒张期(LVPpeakD)和收缩期(LVPpeakS)]和心率(HR)等指标变化见表 1。

正常实验羊植入心室辅助装置在体部分辅助后,扰乱了羊正常的血液动力学状态,增加了心输出

量,降低了心率及左室舒张末期压力,但是平均动脉压、左房压没有显著变化。



图 2 羊 1 术后第 20 天照片



图 3 羊 2 术后第 38 天照片

## 3 讨论

德国的一个心脏中心研究人员指出,131 例慢性扩张型心肌病患者,LVAD 植入后有 32 人心脏功能全部恢复正常(myocardial recovery),成功脱机后 5 年生存率为 78.3%<sup>[6]</sup>。英国的一篇报告显示 15 例非缺血性心肌病患者 LVAD 辅助后,11 例成功撤机,11 例脱机患者在随后的 4 年随访期间内只有 2 例死亡<sup>[7]</sup>。在临床上,该现象被称为 LVAD 辅助后心室重构逆转(reverse remodeling)。这些结果的报道使 LVAD 被用来作为 BTR 的应用例数大大增加,也使 LVAD 治疗心衰后心室重构逆转的发生发展机

表 1 实验羊血泵植入前后血液动力学指标( $\bar{x} \pm s$ )

项目	LVSV(ml)	MAP(mmHg)	LAP(mm Hg)	LVPpeakD(mm Hg)	LVPpeakS(mm Hg)	HR(bpm)
基础值	103±9	76±8	16±6	15±2	98±5	88±5
辅助值	114±12	75±5	15±5	15±2	90±8	74±4

注:LVSV:左室收缩末容积。

制成为 LVAD 应用领域的一个研究热点<sup>[4-6]</sup>。

国内由于 LVAD 研发方面的限制, LVAD 大都处于实验阶段<sup>[8-9]</sup>, 植入后心室重构逆转方面的研究还没有报道。国外 LVAD 辅助后重构逆转的研究也围绕几个心室重构因素展开。血液动力学方面, LVAD 辅助支持大大提高心力衰竭患者心输出量, 同时降低左室充盈压<sup>[10]</sup>。Drakos 等利用全视野数字显微镜及电子显微镜发现, 经过 LVAD 治疗, 慢性心衰患者心内膜及心外膜组织中微血管密度显著增高, 同时微血管内皮细胞也被激活, 提示心肌血供的改善<sup>[11]</sup>; 组织学方面, 心衰的心肌组织在体积、长度及横径上均较正常心脏组织明显增大, LVAD 辅助治疗后心肌细胞的体积、长度、横径较非 LVAD 治疗组显著减小, 同时伴随着左室扩张程度减少、心室质量减轻<sup>[12]</sup>; 心衰标记物方面, LVAD 辅助后心房尿钠肽 (ANP) 及脑钠肽 (BNP) 的含量也大大降低<sup>[13]</sup>。LVAD 治疗的患者心肌细胞收缩能力显著优于未经过 LVAD 支持治疗的患者, 对  $\beta$ -肾上腺素受体 ( $\beta$ -adrenergic receptor, BAR) 的反应性也更好, 快速舒张能力也有明显改善<sup>[6]</sup>。LVAD 辅助后可使心肌在一定程度上恢复, 并导致心肌分子学、基因学上的改变的报道也很多<sup>[13-16]</sup>。以上都是 LVAD 临床应用中的一些观察结果。Egemen Tuzun 等通过牛的扩心病动物模型 LVAD 辅助实验, 观察辅助后重构逆转现象, 结果发现辅助后心室收缩和舒张期的体积、壁厚, ANP 和内皮素-1 的水平下降, 病理组织学和血流动力学指标改善,  $\beta$ -肾上腺素受体和抗肌萎缩蛋白的表达正常化, 心室重构逆转发生明显<sup>[17]</sup>。

目前, 国外 LVAD 主要用于终末期心衰患者, 其辅助策略是采用全辅助方式, 即辅助期间主动脉瓣基本处于常关状态。这种辅助支持方式使得自然心脏左心室的负荷大大降低, 甚至会接近于零, 自然心脏左室基本上不做功, 其结果使部分患者发生心肌细胞萎缩和心室硬化<sup>[18-20]</sup>, 从而阻碍心室重构逆转的发生, 对患者心血管系统反而有害。研究人员还发现间断减少 LVAD 流量或间断开闭 LVAD, 对于心室重构逆转有积极作用<sup>[21]</sup>。综上所述, LVAD 辅助可以恢复心输出量和增加全身器官灌注, 致重构逆转发生。但是 LVAD 植入后导致的血液动力学、心脏负荷及冠脉血流的变化情况如何, 这种变化与心室重构逆转的具体关系是什么? 到底哪个变化因素对心室重构逆转有积极作用还需要进一步探讨。

本研究通过 LVAD 对正常动物在体辅助, 得到植入后心脏血流动力学变化情况。血泵植入后扰乱了羊正常的血液动力学状态, 增加了心输出量, 降低了心率及左室舒张末期压力, 降低了自然心脏左心

室的负荷, 这可能是 LVAD 植入后引起重构逆转的一个因素。本实验不足的是实验没有超声心动图的数据支持, 实验例数也较少, 也缺乏心衰动物模型的对照实验, 是未来努力的方向。

本实验在体实验结果令人满意, 两只实验羊在体辅助分别为 21 d 和 38 d, 无并发症, 实验羊各脏器病理检查结果表明血泵植入对实验羊生理功能无影响, 与国外同类心室辅助装置的研究结果相近, 同国内实验阶段血泵比较有明显优势。未来通过大样本动物实验为临床实验提供可靠基础, 早日实现心室辅助装置国产化, 为国人造福。

## 参考文献:

- [1] Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report--2010 [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(10):1089-1103.
- [2] Mielniczuk L, Mussivand T, Davies R, *et al.* Patient selection for left ventricular assist devices [J]. *Artif organs*, 2004, 28(2):152-157.
- [3] Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, *et al.* Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(2):115-123.
- [4] Mann DL, Barger PM, Burkoff D. Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target [J]? *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(24):2465-2472.
- [5] Maybaum S. Cardiac recovery during continuous-flow left ventricular assist device support: some good news from across the Atlantic [J]. *Circulation*, 2011, 123(4):355-357.
- [6] Dandel M, Weng Y, Siniawski H, *et al.* Long-term results in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy after weaning from left ventricular assist devices [J]. *Circulation*, 2005, 112(9 Suppl):I37-45.
- [7] Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, *et al.* Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(18):1873-1884.
- [8] 黄焕雷, 祁周措, 姚丽明, 等. 20mL 小儿罗叶泵的动物存活实验等[J]. *北京生物医学工程*, 2012, 31(3):251-257.
- [9] 柳光茂, 周建业, 胡盛寿, 等. 基于激光三维扫描技术的微型轴流泵叶轮加工精度检测 [J]. *北京生物医学工程*, 2012, 31(4):338-342.
- [10] Rowland CA. Pump it up with an LVAD left ventricular assist device [J]. *Nursing*, 2012, 42(4):47-50.
- [11] Drakos SG, Kfoury AG, Hammond EH, *et al.* Impact of mechanical unloading on microvasculature and associated central remodeling features of the failing human heart [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(5):382-391.
- [12] Altemose GT, Gritsus V, Jeevanandam V, *et al.* Altered myocardial phenotype after mechanical support in human beings with advanced cardiomyopathy [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1997, 16(7):765-773.

## · 基础研究 ·

## 不同温度大鼠无血预充深低温停循环模型的建立

朱 贤, 陆 龙, 赵向东, 孙燕华, 吴树彬, 刘晋萍, 吉冰洋, 姚建民

**[摘要]:**目的 建立温度可控的大鼠深低温停循环(DHCA)完全脑缺血模型。方法 23 只 SD 大鼠分为五组。A 组:DHCA 15~20℃ (n=5); B 组:DHCA 20~25℃ (n=5); C 组:DHCA 25~30℃ (n=5); D 组:常温体外循环组(n=5); E 组:假手术组(n=3)。七氟烷诱导麻醉,颈静脉置入自制多孔静脉引流管为静脉引流端,左侧股动脉 22G 套管针穿刺监测血压,鼠尾动脉 20G 套管针穿刺为动脉灌注端,转机过程中分别于 6 个时间点抽取血气,记录各时间点血气值及复跳时间。结果 2 只大鼠死亡,其余 21 只大鼠均顺利完成实验过程,DHCA 各组心脏复跳后,乳酸值明显升高,血压、心率较 D、E 组降低。结论 本实验模型可用于研究温度及其他干预条件下 DHCA 对大脑及其他脏器的影响。

**[关键词]:** 深低温停循环;大鼠;模型

**[中图分类号]:** R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:** 1672-1403(2013)02-0107-05

## Establishment of a temperature-controlled deep hypothermic circulatory arrest model without blood priming in rats

Zhu Xian, Lu Long, Zhao Xiang-dong, Sun Yan-hua, Wu Shu-bin, Liu Jin-ping, Ji Bing-yang, Yao Jian-min

Anhui Medical University, Anhui Hefei 230032, China; Department of Cardiopulmonary Center, the Military General Hospital of Beijing, Beijing 100700, China

Corresponding author: Ji Bing-yang, Email: dr.ji.cpb@gmail.com

Yao Jian-min, Email: jimiao@vip.sina.com

**[Abstract]: Objective** To establish a temperature-controlled deep hypothermic circulatory arrest(DHCA) model in rats with complete ischemic brain. **Methods** Twenty three rats were divided into 5 groups, A: DHCA group 15℃-20℃ (n=5); B: DHCA group 20℃-25℃ (n=5); C: DHCA group 25℃-30℃ (n=5); D: normthermic CPB group (n=5); E: sham group (n=3). After sevoflurane inhalation anesthesia, homemade multiorificed catheter was cannulated in right jugular vein for venous drainage. 22G catheter was cannulated in left femoral artery for monitoring arterial blood pressure, 20G catheter was cannulated in tail artery for the arterial inflow. Blood gas, homodynamic parameters, interval of cardiac recovery were measured in six time points before the end of the process. **Results** Twenty one rats survived during the experiment, while two died. After heart resuscitation, comparing to D, E group, lactate of rats in three DHCA groups significantly increased, heart rate and blood pressure declined. **Conclusion** The model could be used to study pathophysiology of brain and other organs caused by DHCA in different temperature and other interventions.

**[Key words]:** Deep hypothermic circulatory arrest; Rat; Model

深低温停循环(deep hypothermic circulatory arrest, DHCA)技术的应用已有 60 多年的历史,目前常用于成人大血管外科以及部分小儿复杂先天性心

脏病的畸形矫治,在临床上发挥着重要作用,然而, DHCA 技术引起诸多并发症,尤其是神经系统并发症,长久以来困扰着临床工作者。

目前,针对深低温停循环 DHCA 的实验研究,仍然缺乏一个有效的动物模型。传统的大动物模型费用昂贵,需要耗费较大的人力物力,不适合大样本实验的开展。大鼠价格便宜,来源丰富,和人类同源性较好且具有丰富的基因和蛋白的检测手段,受到广大临床科研工作者的青睐<sup>[1]</sup>。本篇文章结合近年来国内外的相关研究,建立了一种改良的大鼠深低温停循环 DHCA 模型。

作者单位: 230022 合肥,安徽医科大学(朱 贤);100700 北京,北京军区总医院心肺一区(朱 贤、陆 龙、赵向东、姚建民);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,阜外心血管病医院体外循环科(孙燕华、吴树彬、刘晋萍、吉冰洋)

通讯作者: 吉冰洋, Email: dr.ji.cpb@gmail.com

姚建民, Email: jimiao@vip.sina.com

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物与分组** 本实验经中国医学科学院阜外心血管病医院动物伦理委员会批准。成年健康雄性 SD 大鼠 23 只, 体重 350~450 g (由中国医学科学院阜外心血管病医院动物中心提供), 根据停循环温度的不同分为五组: A 组: DHCA 15~20°C ( $n=5$ ); B 组: DHCA 20~25°C ( $n=5$ ); C 组: DHCA 25~30°C ( $n=5$ ); D 组: 常温体外循环组 ( $n=5$ ); E 组: 假手术组 ( $n=3$ )。

**1.2 体外循环管道**<sup>[2]</sup> 整体管道由回流室(5 ml 注射器), 硅胶管道(内径 4 mm), 小动物膜肺(东莞科威医疗用品有限公司, 预充量 < 4 ml), 变温器(西京医疗用品有限公司, 预充量 < 3 ml), 双头滚压泵(德国 Stockert 公司), 变温水箱(Maquet Critical Care AB, Solna, Sweden)。管道预充液组成: 11 ml 胶体(6% 羟乙基淀粉 130/0.4, 北京费森尤斯卡比医药有限公司), 0.5 ml 肝素(250 IU/ml, 常州千红生化制药有限公司), 维持回流室 2~3 ml 初始液面高度。

**1.3 外科准备** 随机选取实验大鼠, 称重。七氟烷吸入诱导麻醉, 四肢固定于操作台, 置肛温。16G 麻醉套管针经口气管内插管, 接小动物呼吸机(Harvard Apparatus)行机械通气, 吸入 100% 纯氧混合 3% 七氟烷维持麻醉, 呼吸频率初始设定为 60 次/min, 潮气量 8~10 ml/kg (可根据血气值进行调节)。在外科显微镜(Oberkochen German)下进行尾动脉(20G 套管针灌注用)、左侧股动脉(22G 套管针监测用)穿刺置管, 右侧颈静脉(22G 静脉输液针硅胶管改制)用精细外科剪刀剪开, 在动脉鞘管导丝引导下, 经缺口送入静脉引流管, 尖端至右房水平(前期实验中已明确颈静脉至右心房距离并做上标记)。所有置管血管远心端丝线结扎, 近心端丝线固定置管, 防止滑脱。静脉引流重力高度为 35 cm。全身 400 U/kg 肝素化后, 行持续血流动力学监测。

**1.4 转流过程** 体外循环管道预充排气, 预充液为 6% 羟乙基淀粉 130/0.4。所有靶血管置管完毕后, 将静脉引流管置于回流室, 开始体外循环, 根据引流速度调整合适泵速, 维持回流室液面平衡, 以纯氧和二氧化碳混合气体进行氧合并根据实际血气值进行调节, 尽可能维持 pH 值和二氧化碳分压(PCO<sub>2</sub>) 的相对稳定。实验过程中若出现血压明显下降, 则予以补充胶体, 所有实验过程均不使用任何血管活性药物。转中动脉灌注流量为 100~150 ml/(kg·min)。

转流过程分为五个阶段: ① 常温体外循环: 维持 15 min; ② 降温: 利用变温水箱降至目标温度, 时

间限定为 30 min; ③ 停循环: 降温完毕后停机, 静脉端继续引流, 取 20 ml 注射器自回流室吸取大鼠血液储存, 直至血压成一条直线时夹闭静脉端, 停循环维持 30 min, 期间出现温度上升时, 给予体表均匀碎冰屑维持温度; ④ 复温: 将 20 ml 注射器中的血液重新注入回流室, 静脉引流打开, 开始体外循环, 变温水箱复温, 温差 < 8°C, 心脏复跳, 直至温度达到 33~34°C 以上, 复温时间为 1 h; ⑤ 停机: 体温达到目标温度后停机, 呼吸机维持 30 min。

**1.5 实验数据采集** 分别于术前, 降温前, 停循环前, 复温后 20 min, 停机前, 停机后 30 min 六个时间点采集大鼠血流动力学指标和进行血气分析。

**1.6 统计处理** 应用 SPSS 13.0 软件进行处理和统计分析, 数据用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 对六个时间点数据进行单因素方差分析, 各组数据之间应用 LSD 检验(Least significant Difference, 最小显著差值法);  $P < 0.05$  表明有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 实验结果** 各组大鼠体重均值无统计学差异。实验过程中共出现 2 只大鼠死亡, C 组中 1 只大鼠复跳后出现无法控制的低血压后停止实验, 开腹检查后发现不明原因的腹腔出血。D 组中 1 只大鼠在转机开始 10 min 后突然出现血压下降, 补充液体无明显效果后停止实验, 开腹检查发现腹腔间隙渗液较多, 考虑是由过敏反应引起的急性血压下降。其余 21 只大鼠均顺利停机。实验结束后开腹检查, A、B、C、D 四组腹腔中均发现有不同程度的间隙渗出, D 组渗出程度轻于 A、B、C 组。复跳时间, A 组明显较 B、C 组延长 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 血流动力学结果** 见表 2。血红蛋白(Hb)和红细胞比容(Hct)均可维持在目标值范围内, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> 处于正常范围, 但 PaCO<sub>2</sub> 波动较大。

平均动脉压(MAP): 降温前各组 MAP 无明显差异, 降温复温期间, 不同的温度对血压的影响较大。停机后 30 min MAP D、E 组高于 A、B、C 组 ( $P < 0.05$ ), 前两组间无明显统计学差异 ( $P > 0.05$ ), A 组术后血压高于 B、C 组 ( $P < 0.05$ ), 后两组之间无明显差异 ( $P > 0.05$ )。

心率(HR): 温度对心率的影响较大, 停机后 30 min 心率 B、C 组比较于 D、E 组有所减慢 ( $P < 0.05$ ), 其他组之间未见有明显统计学差异。

**2.3 乳酸(Lac)** 停循环前三个时间点, 各组间 Lac 值无明显差异。复温后 20 min, A、B、C 三组 Lac 值明显高于 D、E 组 ( $P < 0.05$ ), A、B、C 三

表 1 各实验动物基线资料( $\bar{x}\pm s$ )

组别	体重(kg)	平均停循环温度(°C)	复跳温度(°C)	复跳时间(min)
A 组	401.6±21.42	18.50±0.48	20.46±0.57	11.21±3.32*
B 组	390.40±17.05	22.38±0.54	23.08±1.01	3.76±2.77
C 组	389.75±23.43	26.80±1.06	27.47±0.71	4.64±0.71
D 组	405.25±19.81	无	无	无
E 组	399.33±11.59	无	无	无

注:\* 与 B 组和 C 组比较  $P < 0.05$ 。表 2 实验过程中各时间点血气分析比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	组别	术前	降温前 (15 min)	停循环前 (45 min)	复温后 20 min (95 min)	停机前 (125 min)	停机后 30 min (155 min)
MAP (mm Hg)	A 组	109.84±19.94	87.52±8.19	41.62±15.04	49.90±16.35	57.71±17.38	67.04±14.61* <sup>#</sup>
	B 组	116.24±13.18	104.26±21.95	64.02±18.84	56.53±13.72	48.94±9.43	58.16±13.08*
	C 组	120.87±13.77	116.28±7.44	76.77±11.85	45.28±4.75	45.82±9.59	53.99±18.69*
	D 组	112.27±12.73	100.07±13.55	83.47±20.18	77.70±12.73	76.79±10.20	88.53±12.06
	E 组	124.40±13.52	122.24±6.45	107.91±5.13	100.95±6.74	90.01±11.42	101.05±12.37
HR (bpm)	A 组	371.05±76.28	356.44±38.86	90.97±14.88	157.00±31.51	337.69±30.96	332.04±22.42
	B 组	394.82±66.32	359.49±59.61	133.29±17.89	199.78±45.00	325.18±47.08	290.70±28.12*
	C 组	363.18±48.70	415.07±68.02	204.78±29.83	255.16±69.64	339.20±35.38	304.74±32.26*
	D 组	338.53±32.86	363.21±54.70	380.60±59.29	362.31±24.59	391.05±41.04	398.86±57.82
	E 组	371.49±21.07	410.99±24.80	426.26±84.70	377.70±71.67	344.88±11.90	363.30±31.09
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	A 组	44.08±6.26	31.08±8.88	34.32±5.88	35.32±8.06	35.24±6.90	48.93±0.90
	B 组	42.54±8.45	37.12±10.17	45.46±6.00	38.43±11.97	32.40±6.59	39.92±9.50
	C 组	39.23±7.04	25.57±1.79	28.10±3.04	29.73±6.54	31.05±4.51	30.40±4.68
	D 组	39.80±5.91	30.63±6.79	30.08±5.62	34.25±7.84	30.50±4.84	39.88±4.61
	E 组	41.63±6.11	39.7±2.57	40.50±2.26	42.50±5.26	41.73±4.07	46.23±3.95
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	A 组	406.04±108.91	269.52±57.63	391.02±77.15	339.76±75.47	273.02±73.69	374.90±52.31
	B 组	465.68±52.13	289.48±84.92	374.08±84.58	369.86±58.77	241.18±30.23	381.26±36.95
	C 组	455.93±50.51	268.68±72.21	282.57±136.78	303.48±90.18	249.45±94.85	450.70±68.67
	D 组	395.10±107.86	263.88±66.70	309.73±65.01	224.75±72.46	239.50±68.61	375.10±89.80
	E 组	399.00±147.46	395.60±8.00	386.57±17.70	379.07±20.41	343.03±4.53	369.87±28.23
pH	A 组	7.46±0.04	7.56±0.09	7.49±0.13	7.42±0.10	7.45±0.06	7.34±0.02
	B 组	7.48±0.08	7.48±0.09	7.39±0.03	7.32±0.08	7.47±0.03	7.41±0.06
	C 组	7.49±0.06	7.55±0.14	7.52±0.14	7.42±0.10	7.47±0.13	7.49±0.02
	D 组	7.48±0.02	7.56±0.12	7.56±0.10	7.46±0.11	7.50±0.11	7.42±0.05
	E 组	7.46±0.05	7.46±0.03	7.45±0.03	7.44±0.04	7.42±0.07	7.41±0.02
Lac±mmol/L	A 组	0.94±0.25	2.04±0.79	1.76±0.49	6.30±1.41* <sup>#</sup>	5.44±3.97* <sup>#</sup>	2.62±1.28
	B 组	1.10±0.41	2.18±1.26	2.60±1.92	9.22±1.87* <sup>△</sup>	11.44±2.22*	7.06±2.41*
	C 组	1.70±0.74	3.08±1.31	2.75±1.00	12.10±1.18*	12.33±3.78*	8.48±3.74*
	D 组	0.95±0.74	2.05±0.68	2.57±0.69	3.30±0.86	3.95±0.42*	1.90±0.32
	E 组	1.13±0.32	1.10±0.30	1.43±0.15	1.63±0.51	2.27±0.47	2.10±0.70
Hb(g/L)	A 组	132.8±2.2	72±2.8	71.8±10.5	71.6±10.5	70.8±8.1	86.4±12.9
	B 组	131.6±0.23	69.2±0.97	74.6±1.02	74.2±0.58	67.8±0.22	79.4±0.79
	C 组	133.5±0.81	72.8±0.50	77.3±0.24	76.5±0.37	68.8±0.32	78.0±0.82
	D 组	130.0±0.22	79.0±0.61	74.5±0.61	77.8±0.83	72.3±0.80	77.5±0.87
	E 组	140.0±0.30	124.7±0.31	125.3±0.57	118.3±0.55	109.0±1.14	112.0±0.53
Het(L/L)	A 组	0.40±0.01	0.21±0.01	0.21±0.02	0.21±0.03	0.21±0.02	0.26±0.04
	B 组	0.39±0.01	0.20±0.03	0.22±0.03	0.22±0.02	0.20±0.01	0.24±0.02
	C 组	0.40±0.02	0.22±0.02	0.23±0.01	0.23±0.01	0.20±0.01	0.24±0.02
	D 组	0.39±0.01	0.24±0.02	0.23±0.02	0.24±0.02	0.21±0.01	0.24±0.03
	E 组	0.42±0.01	0.37±0.01	0.37±0.02	0.35±0.02	0.33±0.04	0.33±0.02
T(°C)	A 组	35.04±0.25	36.20±0.39	18.50±0.48	22.90±2.31	34.58±0.59	34.70±0.21
	B 组	35.04±0.39	36.34±0.40	22.38±0.54	26.22±2.64	34.38±0.42	34.58±0.42
	C 组	35.23±0.64	36.43±0.30	26.80±1.06	29.15±0.44	34.10±0.52	34.55±0.45
	D 组	34.88±0.40	35.95±0.13	36.53±0.35	36.58±0.30	36.55±0.31	36.33±0.15
	E 组	34.47±0.32	35.83±0.72	36.30±0.70	36.57±0.32	36.33±0.32	36.47±0.25

注:\* 与 D 组和 E 组比较  $P < 0.05$ ;<sup>#</sup>A 组与 B 组比较  $P < 0.05$ ;<sup>△</sup>B 组与 C 组比较  $P < 0.05$ 。

组间, A 组 < B 组 < C 组 ( $P < 0.05$ ); 停机前, A、B、C 三组 Lac 值明显高于 D、E 组 ( $P < 0.05$ ), A、B、C 三组间, A 组 < B、C 组 ( $P < 0.05$ ), B、C 组之间无统计学差异; 停机后 30 min, 各组 Lac 数值均有下降趋势, 而 B、C 组显著高于其他各组 ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

神经系统功能障碍是患者 DHCA 术后最常见的并发症之一, 有数据表明, 体外循环或 DHCA 术后, 短暂的神经功能障碍发生率为 5.8% ~ 28.1%, 而不可逆的神经功能损伤达到 1.8% ~ 13.6%<sup>[3]</sup>。低温作为 DHCA 过程中神经系统保护的重要措施之一, 一直备受争议。低温可以降低大脑的代谢率, 减少兴奋性递质谷氨酸盐的释放<sup>[4]</sup>, 最近的研究表明, 低温可能通过诱导某些蛋白质的表达发挥主动保护作用<sup>[5]</sup>, 另一方面, 低温可以引起凝血机制障碍, 氧解离曲线左移, 心肌收缩功能障碍等一系列并发症, 并且增加临床输血量<sup>[6]</sup>。如何选择合适的温度, 既可以保护神经系统免受缺血缺氧损伤, 又可以减少低温相关的并发症, 是一个值得思考的问题。

建立简便易行的大鼠模型对深低温停循环过程进行研究一直是研究人员关注的热点。近年来, 国内外均有报道成功建立大鼠深低温停循环模型, 国内一些文章报道采用夹闭颈动脉的方法达到脑缺血的效果<sup>[7-8]</sup>。2011 年, Waterbury T 等报道了大鼠无血预充的深低温停循环模型的建立, 通过降温至 18℃ 以下, 模拟临床停循环过程<sup>[9]</sup>。本课题组对大鼠深低温停循环模型进行了一定程度的改进, 并取得了良好的效果。

#### 3.1 模型建立方法

**3.1.1 停循环方式** 大鼠脑组织主要由椎动脉和颈总动脉供血, 夹闭颈动脉仅能使大脑处于一个相对缺血的状态, 而椎动脉仍然可以对大脑的部分区域进行供血。临床上 DHCA 过程中, 大脑基本处于无血状态, 并非单纯的缺血过程, 夹闭颈动脉并不能完全模拟 DHCA 过程。另有采用单纯降温的方式使心脏停跳<sup>[9]</sup>, 本实验研究过程中发现, 当大鼠体温降至 18℃ 以下时, 大鼠的血压仍有明显的波形, 心脏仍有微弱的跳动, 单纯采用降温的方法无法使心脏按照既定的温度要求停跳。综合考虑多方面因素, 本实验采用了将大鼠全身血液引空的方式使心脏停跳, 模拟大鼠脑组织完全缺血的状态, 其优点在于: ①更贴近临床过程; ②可以在任意温度下模拟 DHCA 过程, 研究不同温度下各器官的病理生理过程。

**3.1.2 温度调控方式** 实验中的温度控制装置采用

临床变温水箱和动物变温器。目前大多文献中报道的降温复温方式各不相同, 然而, 大部分均存在温度控制不精确、效率不高等缺点。本实验首次将临床变温水箱应用于实验, 增加的管道预充量不会对实验产生较大的影响, 亦可以模拟临床精确的控制大鼠体温。

**3.1.3 部分实验方法的选择** 实验过程采用滚压泵, 气体麻醉, 无血预充, 更好的模拟了临床过程, 动脉插管采用尾动脉, 避免了过去股动脉插管损伤大动脉的缺点。静脉插管采用自制的静脉采血针硅胶管, 成功率高, 取得了良好的效果。

**3.2 实验数据分析** 从数据结果来看, 相比较于常温体外循环组和假手术组, 30 min 的停循环过程造成了 DHCA 组大鼠体内大量无氧代谢产物 Lac 的堆积, 温度越低, Lac 数值越低, 这从一个侧面反应了低温可以通过降低能量的消耗来达到机体的保护作用。除 2 只死亡大鼠, 各 DHCA 组的大鼠心脏均成功复跳, 复跳时间与停循环温度相关, B、C 组停机后心率较其他组有所减慢, 考虑可能由于在温度较高的条件下, 缺血对心肌功能的影响较大。术中恢复血流供应后, 各 DHCA 组均出现组织间隙渗出, 停机后各组大鼠血压均可平稳维持, 但是 DHCA 各组血压相对较低, 这可能与大鼠体内血管扩张, 血管壁通透性增加相关。

**3.3 实验中存在的不足** 本实验中先后使用纯氧和空氧混合气体作为膜肺的氧合气体, 但是大鼠在实验过程中出现了 PaCO<sub>2</sub> 下降, pH 升高的呼吸性碱中毒表现, 随后改用二氧化碳压力钢瓶, 利用二氧化碳和纯氧的混合气体对静脉血进行氧合, 可以根据转中大鼠的血气值调节 PCO<sub>2</sub> 和 PO<sub>2</sub> 在合适的范围。但二氧化碳压力钢瓶无法恒定维持 CO<sub>2</sub> 的流量, 从而造成转中 PCO<sub>2</sub> 数值标准差增大。

总的来说, 本实验成功建立大鼠 DHCA 模型, 和以往的模型相比, 该模型使大脑处于完全缺血的状态, 并且温度调控精确方便, 对于研究不同温度以及其他干预因素下 DHCA 对各脏器的影响有着积极的意义。

#### 参考文献:

- [1] Ballaux PK, Gourlay T, Ratnatunga CP, et al. A literature review of cardiopulmonary bypass models for rats [J]. *Perfusion*, 1999, 14(6): 411-417.
- [2] 朱贤, 吉冰洋, 刘晋萍, 等. 新型无血预充大鼠体外循环模型的建立 [J]. *中国体外循环杂志*, 2012, 9(3): 171-174.

## · 基础研究 ·

## 大鼠体外循环后血浆二胺氧化酶与小肠黏膜基质蛋白变化的相关性研究

商宏伟, 孙盛斌, 肖颖彬, 刘梅

**[摘要]:**目的 探讨大鼠体外循环(CPB)后血浆二胺氧化酶活性与小肠黏膜细胞外基质蛋白变化的相关性,为阐明 CPB 后肠黏膜屏障损害的发生机制提供依据。**方法** 健康成年雄性清洁级 SD 大鼠 40 只,随机分为 CPB 组( $n=20$ )和假手术组( $n=20$ ),另取 10 只作为正常对照组。应用大鼠 CPB 模型进行操作并于转流结束后取血液标本及小肠组织标本,分光光度法测定血浆二胺氧化酶活性,免疫组化、放射免疫法和天狼星红苦味酸染色法测定小肠组织层粘连蛋白、IV 型胶原和间质中 I、III 型胶原构成及含量变化,并进行统计学分析。**结果** CPB 组血浆中二胺氧化酶活性比假手术组和正常对照组显著增高( $P=0.018$ );免疫组化显示 CPB 组小肠组织中层粘连蛋白和 IV 型胶原蛋白表达下降,出现上皮基底膜变薄,部分出现断裂消失,含量明显低于假手术组和正常对照组;CPB 组小肠间质中 I 型胶原、III 型胶原相间排列紊乱交错, I 型胶原减少明显。图像分析表明 CPB 组小肠组织胶原容积分数明显减少,而假手术和正常对照组之间无显著差异。线性回归及相关分析结果 CPB 后小肠黏膜层粘连蛋白、IV 型胶原含量、胶原容积分数与血浆二胺氧化酶活性呈显著的负相关。**结论** CPB 后肠黏膜细胞外基质各成分含量下降与结构破坏是肠黏膜屏障功能损害的重要因素之一。

**[关键词]:** 体外循环;大鼠;细胞外基质;肠黏膜屏障

**[中图分类号]:**R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2013)02-0111-05

## Study on the correlation between plasma diamine oxidase activity and the changes of extracellular matrix of intestinal mucosa in rats after cardiopulmonary bypass

Shang Hong-wei, Sun Sheng-bin, Xiao Ying-bin, Liu Mei

Department of Cardiothoracic Surgery, PLA 254 Hospital, Tianjin 300142, China

**[Abstract]: Objective** To study the correlation between plasma diamine oxidase activity and the changes of extracellular matrix (ECM) of intestinal mucosa in rats after cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** CPB model in rats was established. 40 SD rats were randomly divided into CPB group ( $n=20$ ) and sham-operation (SH) group ( $n=20$ ), another 10 SD rats were taken as normal control (N) group. The plasma diamine oxidase (DAO) activity was measured by spectrophotometry, and the ECM component laminin (LN) and type I, III, IV collagens of intestinal mucosa were measured by immunohistochemistry, radioimmunity and picrosirus red stained respectively. **Results** The plasma DAO activity in group CPB ( $1.817 \pm 0.359$  U/ml) was significantly higher than those in group SH and N ( $P=0.018$ ), while the contents of intestinal mucosa of LN and type IV collagen in group CPB were obviously decreased compared with those in group N and SH. It showed that the epithelial basement membrane of intestinal mucosa became thinner, partly ruptured and even disappeared by immunohistochemistry in group CPB. Type I and III collagens arranged interphasely but in disorder in group CPB, especially the type I collagen was significantly decreased. The collagen volume fraction (CVF) was significantly decreased in group CPB compared with group SH and N, but there is no difference between group SH and N. The changes of LN and type I, III, IV collagens in the intestinal mucosa in group CPB were significantly negatively correlated with the activity of plasma DAO by linear correlative analysis. **Conclusion** The contents decrease of the components of ECM and the disorganization in intestinal mucosa were the important factors of intestinal barrier dysfunction after cardiopulmonary.

**[Key words]:** Cardiopulmonary bypass; Rats; Extracellular matrix (ECM); Intestinal barrier

肠黏膜屏障是指肠道能够阻止肠内有害物质如细菌和毒素等穿过肠黏膜进入人体其他组织、器官和血液循环的一种结构和功能总和。正常的肠屏障

由机械屏障、化学屏障、免疫屏障和生物屏障共同构成。已有研究表明体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)术后早期即可出现肠黏膜屏障功能的损害,是造成 CPB 后肠源性感染和系统性炎症反应(systemic inflammatory response, SIRS)发生发展的重要原因之一<sup>[1]</sup>。细胞外基质(extracellular matrix,

作者单位: 300142 天津,解放军第 254 医院心胸外科(商宏伟、孙盛斌);400037 重庆,第三军医大学附属新桥医院心血管外科(肖颖彬、刘梅)

ECM)与上皮细胞相互作用是损伤后黏膜修复与重建的重要因素<sup>[2-3]</sup>,而 CPB 引起的肠黏膜细胞凋亡可能是导致肠屏障功能受损肠源性感染的细胞学基础。但是 CPB 后肠黏膜 ECM 变化及其在肠屏障功能中的作用还未确定。本研究旨在观察 CPB 后肠黏膜上皮基底膜层粘连蛋白(laminin, LN)、IV 型胶原和间质中 I、III 型胶原构成及含量变化,探讨其与肠屏障功能障碍的相关性,为阐明 CPB 后肠黏膜屏障损害的发生机制和探索 CPB 肠黏膜屏障保护提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 大鼠 CPB 模型<sup>[4-5]</sup>:

**1.1.1 实验动物** 成年健康雄性清洁级 SD 大鼠由第三军医大学实验动物中心提供,体重 350~500 g。术前 6 h 禁食水。

**1.1.2 仪器设备** CPB 滚压式血泵(丹麦 polystan A/S, Denmark),配套硅胶泵管内径 4 mm。大鼠专用膜式氧合器(表面积 0.10 m<sup>2</sup>)和热交换器均由西安西京医疗器械公司定制;变温水箱(Sarns, Ann Arbor, Michigan, 美国)。转流管道由硬塑料管组成,颈静脉插管为 18G 一次性静脉留置针(BD Intima-II integrated catheter),平均动脉压(MAP)和动脉灌注插管均为 24G 的一次性静脉留置针。20 ml 注射器作为静脉贮血器。表式血压计改装后用于监测 MAP,连接管道以微量泵注射器延长管代替,温度计测定肛温。气管插管由 8 号婴儿胃管代替;小动物呼吸机为浙江大学医疗仪器厂产品。

**1.1.3 预充** 预充液总量 25 ml,成分:新鲜的同种大鼠血液 10~15 ml、血定安 6 ml、乳酸林格氏液 4 ml、5%碳酸氢钠 1 ml、20%甘露醇 1 ml、肝素钠 300 IU/kg。

**1.1.4 手术方法** 术前 30 min 阿托品 0.03 mg/kg 皮下注射。10%乌拉坦溶液 10 ml/kg 腹腔注射麻醉,手术过程中根据情况追加。大鼠仰卧固定于实验操作台上。气管切开插管,呼吸机吸入氧浓度为 21%,呼吸频率 60 次/min,吸呼比为 1:2,潮气量 16~20 ml/kg。经左侧股动脉插入 24G 留置针后接动脉测压表;再游离出左颈动脉、颈静脉,远端结扎。经过左股动脉测压管注射肝素钠 300 U/kg 使全身肝素化。采用 24G 静脉留置针经左颈动脉逆行插入作为动脉灌注管;经左颈静脉将 18G 静脉留置针穿刺直至右心房水平作为静脉引流管。连接泵管后开始转流。转流开始时灌注流量约为 35 ml/(kg·min),逐渐增加到约 90~120 ml/(kg·min),平均流量为(85.0±12.5)ml/(kg·min)。转流开始后停止呼吸机辅助呼吸,氧合器供氧(FiO<sub>2</sub>为 100%),氧流量与灌注流量比值保持在 0.8~1.0。转流过程中

MAP 保持在 60~80 mm Hg。转流稳定后将肛温逐渐降至约 32.0℃,转流 60 min 后逐渐复温,直肠温度达到约 37.0℃后停止 CPB。恢复机械通气,待自主呼吸稳定后撤离呼吸机。总转流时间(75±9)min。

**1.2 实验分组** 随机分为 CPB 组(n=20)、假手术组(SH 组,仅在各部位进行插管操作,不转流,n=20)和正常组(N 组,n=10)。

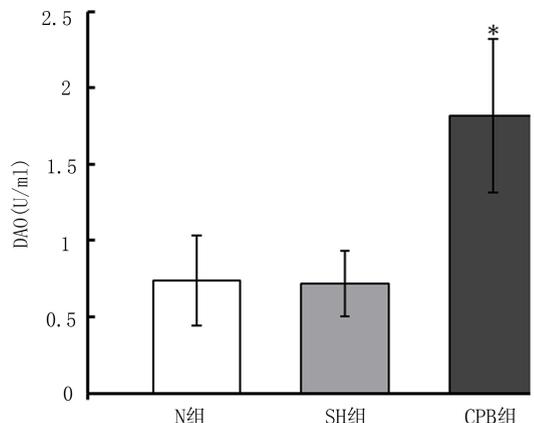
**1.3 标本留取及处理** CPB 结束后 2 h 处死动物,无菌条件下取肠系膜上静脉血分离血浆-70℃保存待测;取距回盲部 5 cm 的回肠肠段 2 cm,按黎君友<sup>[6]</sup>方法进行肠组织匀浆,-70℃保存;另取肠段 2 cm,作病理分析。

**1.4 指标测定** 按照黎君友等<sup>[6]</sup>建立的分光光度法测定血浆二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)活性;由于 CPB 使用的血液稀释对各指标浓度的影响,用以下公式校正:校正值=测定值×转流前红细胞比容(Hct)/测定时 Hct。放射免疫法测定回肠组织匀浆中 LN、IV 型胶原含量,试剂盒购自上海海军医学研究所,按说明书操作。免疫组化和天狼星红苦味酸染色法分别进行肠组织 LN、IV 型胶原和 I、III 型胶原染色,偏振光显微镜下可见 I 型胶原呈红黄色、III 型胶原呈绿色。采用 DT2000 型形态图像分析软件 V2.0 进行拍照分析,计算小肠黏膜胶原容积分数(collagen volumn fraction, CVF),CVF=小肠黏膜胶原面积/所测术野总面积,所有标本随机取 5 个视野测量,取平均值。

**1.5 统计学处理** 所有数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 SPSS11.0 统计软件进行独立样本 *t* 检验、线性回归及相关分析。*P* < 0.05 为有显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 血浆 DAO 活性变化 见图 1。



注:与其他两组比较 \* *P* < 0.05。

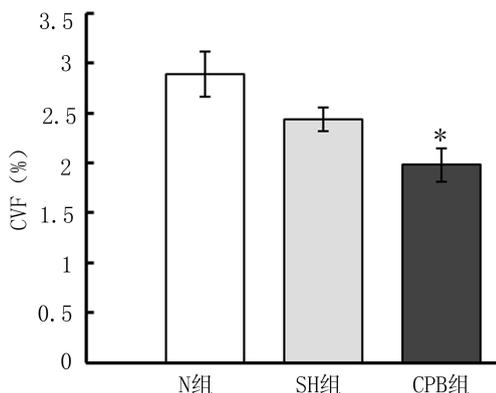
图 1 实验结束时 DAO 活性

**2.2 小肠黏膜 LN 和 IV 型胶原变化** ① 免疫组化结果显示:与对照组相比,CPB 大鼠小肠黏膜中层 LN 和 IV 型胶原蛋白表达下降,上皮基底膜变薄,部分断裂消失,见图 2、3。② 定量分析:放射免疫结果显示大鼠小肠黏膜组织匀浆中层 LN 和 IV 型胶原含量在 CPB 后明显下降,显著低于假手术组和正常对照组,见图 4。

**2.3 小肠黏膜 I、III 型胶原含量变化** 天狼星红苦味酸染色偏振光显微镜下胶原定性结果显示:正常对照组和假手术组小肠黏膜染色和间质性细胞外间质中 I 型胶原(红黄色)、III 型胶原(绿色)相间排列整齐,含量丰富,呈条索状;CPB 组可见条索状的染色明显减少,排列紊乱交错,红黄色的 I 型胶原减少明显,见图 5。

与正常对照组和假手术组比较,CPB 组小肠组织小肠黏膜胶原容积分数明显减少,而假手术组和正常对照组之间无显著差异,见图 6。

**2.4 小肠黏膜 ECM 变化与血浆 DAO 活性的相关性** 线性回归及相关分析结果 CPB 后小肠黏膜层粘连蛋白、IV 型胶原含量、小肠黏膜胶原容积分数与血浆 DAO 活性呈显著负相关。见图 7。



注:与其他两组比较 \*  $P < 0.05$ 。

图 6 实验结束时小肠黏膜 CVF

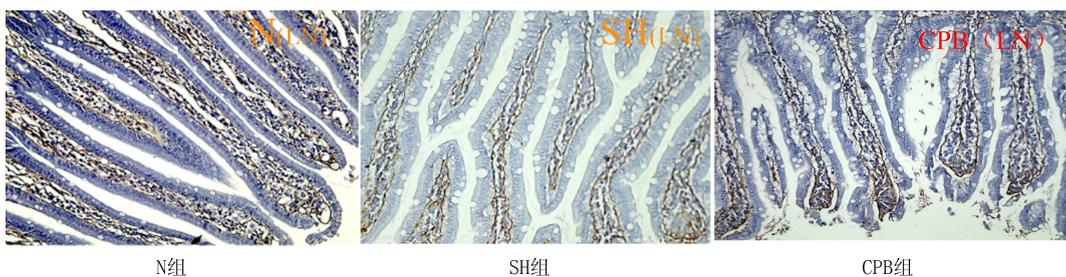


图 2 小肠黏膜组织层粘连蛋白表达( $\times 200$ )

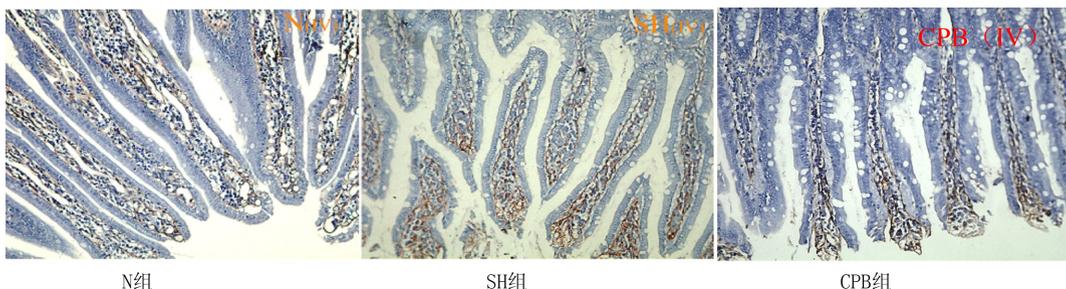
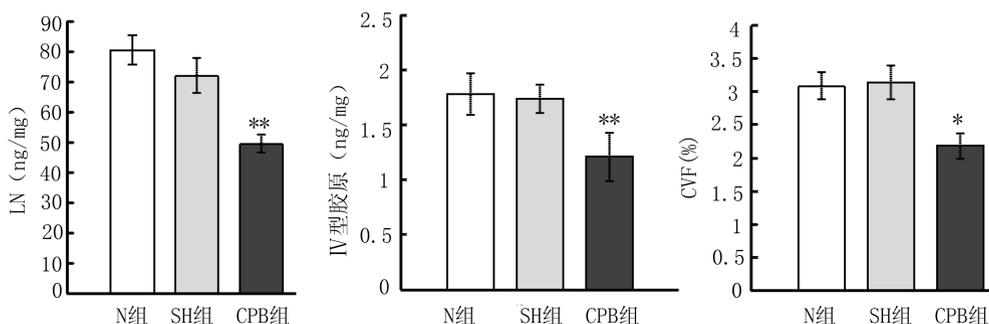


图 3 小肠黏膜 IV 型胶原蛋白表达( $\times 200$ )



注:与其他两组比较 \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 。

图 4 实验结束时 LN 和 IV 型胶原含量定量分析

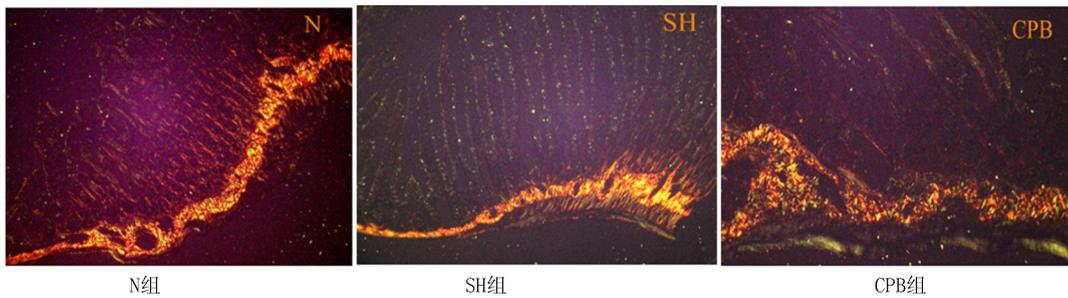


图5 实验结束小肠黏膜天狼星红染色( $\times 200$ )

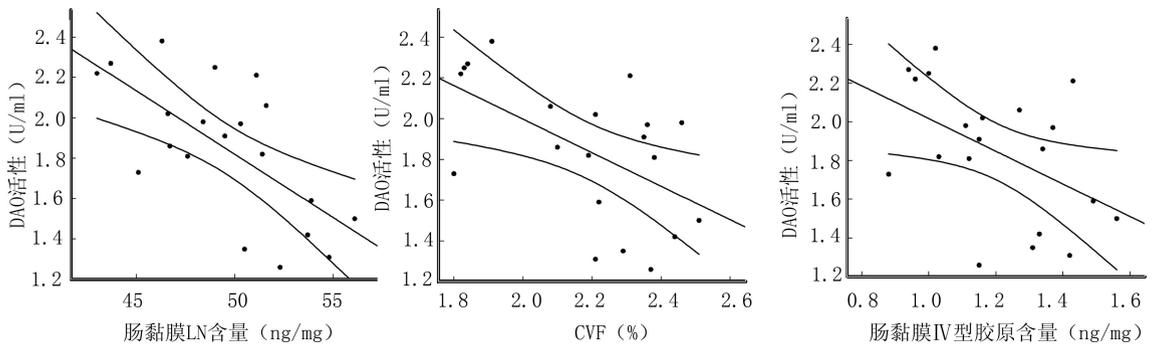


图7 肠黏膜 LN、IV型胶原含量、CVF 与血浆 DAO 活性关系

### 3 讨论

CPB 过程中血液重新分布,以大脑为代表的主要脏器血流基本不变,而腹腔脏器血流骤然减少,加上 CPB 过程的血液稀释,肠道处于低氧、低压、低灌注状态。CPB 时肠道屏障功能易受到破坏与肠道特有的组织结构有关,由于特殊的血管解剖学和“逆流交换机制”(countercurrent exchange mechanism),即小动脉以直角方式进入绒毛,边扩散氧边走行至绒毛尖部,造成绒毛尖部氧分压低于基底部。在小肠血流减少时逆流交换机制亢进,从而使黏膜遭受缺血打击,而肠绒毛顶部是对局部缺氧最敏感最易受打击的部位。研究发现 CPB 引起肠黏膜损伤的组织学特征是小肠部分绒毛水肿、片状坏死、脱落,固有层血管充血、中性粒细胞浸润及淋巴细胞浸润、柱状上皮坏死,部分绒毛断裂、脱落,结果表明 CPB 后肠上皮细胞完整性和细胞骨架发生改变,是造成肠屏障功能变化的物质基础,并证实肠上皮细胞凋亡在 CPB 后肠屏障功能损害中起重要作用<sup>[2,5,7-8]</sup>。但是对于小肠黏膜 ECM 成分变化在屏障功能障碍发生中作用的研究鲜有报道。

DAO 是所有哺乳动物肠黏膜上皮绒毛细胞胞浆中具有高度活性的细胞内酶。DAO 不但能够反映肠黏膜完整性和损伤程度,而且能通过无创性测

定外周血中 DAO 活性变化来反映肠黏膜状态,是反映小肠黏膜机械屏障的完整性和损伤程度较为理想的指标<sup>[1,7,9]</sup>。本实验结果显示:CPB 组血浆 DAO 活性明显升高,提示 CPB 后肠黏膜完整性破坏,肠屏障功能已经受损。

肠黏膜上皮细胞基底面与深部结缔组织之间共同形成的薄膜称为基底膜,构成基底膜的主要成分是 LN、IV 型胶原和硫酸肝素蛋白多糖等。基底膜下面是间质性 ECM,富含含有 I、III 型胶原、纤维 LN 和多种糖蛋白等。生理状态下基底膜除了具有支持、连接和固着作用外,还有利于上皮细胞与深部组织间的物质交换。新近研究表明基底膜还可以引导上皮细胞移动,影响细胞的增殖和分化。肠黏膜屏障的重要基础是肠上皮细胞和基底膜结构与功能的完整性和稳定性。肠黏膜 ECM 与上皮细胞之间的相互作用是损伤后黏膜修复的重要因素<sup>[1]</sup>。有关 ECM 对于肠屏障功能的影响可以从以下方面考虑:① ECM 成分参与细胞的连接、信号传递,是细胞赖以生存的重要基础<sup>[1,9-10]</sup>;② 间质性 ECM 成分 I、III 型胶原含量变化可使得肠黏膜正常形态发生变化,如肠绒毛内微血管、乳糜管和各种纤维网状结构发生改变引起功能障碍,而不是通过促进细胞凋亡的途径造成屏障功能的损害。

本研究表明 CPB 后大鼠小肠黏膜上皮基底膜

LN 和 IV 型胶原表达明显减少,基底膜出现变薄、断裂或缺如。间质性 ECM 中 I、III 型胶原的降解增加,含量下降。CPB 后小肠黏膜 LN、IV 型胶原含量、CVF 与血浆 DAO 活性呈显著的负相关。其中 LN 和 IV 型胶原含量与血浆 DAO 活性相关性更显著,提示 CPB 后肠黏膜 ECM 各成分含量下降与结构破坏是肠屏障功能损害的重要因素之一。术后监测血浆 DAO 活性对于肠黏膜功能监测和保护有重要意义。

### 参考文献:

- [1] Basson MD. Invited research review: cell-matrix interaction in the gut epithelium [J]. *Surgery*, 2003, 133(3):263-267.
- [2] Grootjans J, Lenaerts K, Derikx JP, *et al*. Human intestinal ischemia-reperfusion-induced inflammation characterized: experiences from a new translational model [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(5):2283-2291.
- [3] Zitta K, Meybohm P, Bein B, *et al*. Serum from patients undergoing remote ischemic preconditioning protects cultured human intestinal cells from hypoxia-induced damage [J]. *Mol Med*, 2012, 18(1):29-37.
- [4] 商宏伟,肖颖彬,刘梅,等.大鼠非经胸体外循环模型的建

立 [J]. *中华实验外科杂志*, 2005, 22(3):370-371.

- [5] 商宏伟,肖颖彬,陈林,等.大鼠非经胸体外循环模型的建立 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2005,21(2):108-110.
- [6] 黎君友,于燕,郝军,等.分光光度法测定血和小肠组织二胺氧化酶活性 [J]. *氨基酸和生物资源*, 1996, 18(4):28-30.
- [7] Tsunooka N, Maeyama K, Hamada Y, *et al*. Bacterial translocation secondary to small intestinal mucosal ischemia during cardiopulmonary bypass, Measurement by diamine oxidase and peptidoglycan [J]. *Eur J Cardio-Thorac Surg*, 2004, 25(2):275-280.
- [8] 商宏伟,肖颖彬,刘梅,等.体外循环早期小肠粘膜细胞凋亡的实验研究 [J]. *中国体外循环杂志*,2005, 3(2):90-93.
- [9] Gorssmann J, Walther K, Artinger M, *et al*. Apoptosis signaling during initiation of detachment-induced apoptosis ("anoikis") of primary human intestinal epithelial cells [J]. *Cell Growth Differ*, 2001, 12(3):147-155.
- [10] Takahata R, Ono S, Tsujimoto H, *et al*. Postoperative Serum Concentrations of High Mobility Group Box Chromosomal Protein-1 Correlates to the Duration of SIRS and Pulmonary Dysfunction Following Gastrointestinal Surgery [J]. *J Surg Res*, 2011, 170(1):135-140.

(收稿日期:2012-10-23)

(修订日期:2013-02-17)

(上接第 102 页)

- [3] Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, *et al*. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 116(6):973-980.
- [4] 许建屏,龙村,齐瑞东,等.低温对兔心脏手术血管麻痹综合征的影响 [J]. *中华医学杂志*,2002,82(2):127-130.
- [5] Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, *et al*. Vasoplegic syndrome after open heart surgery [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1998,39(5):619-623.

no), 1998,39(5):619-623.

- [6] 支伟伟,王红兵,张金洲,等.心脏手术后血管麻痹综合征的临床诊治进展 [J]. *中国体外循环杂志*,2011, 9(3),190-192.
- [7] Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, *et al*. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77(2):496-499.

(收稿日期:2012-11-08)

(修订日期:2013-01-23)

(上接第 110 页)

- [3] Stier GR, Verde EW. The postoperative care of adult patients exposed to deep hypothermic circulatory arrest [J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007, 11(1):77-85.
- [4] Grigore AM, Murray CF, Ramakrishna H, *et al*. A Core Review of Temperature Regimens and Neuroprotection during Cardiopulmonary Bypass: Does Rewarming Rate Matter [J]? *Anesth Analg*, 2009, 109(6):1741-151.
- [5] Wang L, Ma Q, Yang W, *et al*. Moderate hypothermia induces marked increase in levels and nuclear accumulation of SUMO2/3-conjugated proteins in neurons [J]. *J Neurochem*, 2012, 123(3):349-359.

- [6] Campos JM, Paniagua P. Hypothermia during cardiac surgery [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2008, 22(4):695-709.

- [7] 顾群,莫绪明,彭卫,等.深低温停循环大鼠脑保护模型的建立 [J]. *中华实验外科杂志*,2008,25(9):1209-1210.
- [8] 陶运明,莫绪明,谷兴琳,等.深低温停循环大鼠模型的建立 [J]. *江苏医药*, 2005, 31(7):536-537.
- [9] Waterbury T, Clark TJ, Niles S, *et al*. Rat model of cardiopulmonary bypass for deep hypothermic circulatory arrest [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(6):1549-1551.

(收稿日期:2013-04-09)

(修订日期:2013-04-10)

## · 综 述 ·

## SUMO 化调节在深低温停循环脑保护机制中的研究进展

孙 鹏(综述),吉冰洋,龙 村(审校)

[关键词]: 深低温停循环;脑保护;SUMO 化;SUMO 蛋白

[中图分类号]:R654.1 [文献标识码]: A [文章编号]:1672-1403(2013)02-0116-03

深低温停循环(deep hypothermic circulatory arrest, DHCA)作为一种复杂的体外循环技术应用于复杂先心病矫治和大血管手术,目的是为外科医生提供清晰无血的术野。但应用 DHCA 需要完全阻断动脉血流,因此,会导致患者术后发生不同程度的一过性或永久性的神经功能障碍<sup>[1]</sup>,主要包括术后精神错乱、焦虑、瞻望、意识不清、中风和昏迷等。有研究表明,DHCA 后一过性和永久性的神经功能障碍的发生率高达 8%和 9.3%<sup>[2]</sup>,因此,DHCA 中如何避免和减轻缺血后脑损伤的研究成为目前研究的热点。传统的机制认为在 DHCA 过程中通过应用深度低温降低缺血神经细胞的能量代谢和低温状态下神经细胞的 ATP 损耗,但其详细机制未被完全阐明<sup>[3]</sup>。新近研究表明在低温动物的大脑组织中发现大量的 SUMO 化(SUMOylation)调节,并证实 SUMO 化调节可增强神经细胞对缺血性损伤的耐受性<sup>[4]</sup>。SUMO 化调节是否与深度低温减轻大脑组织神经细胞损伤的分子机制相关,引起学者的广泛关注。现就 SUMO 化调节与 DHCA 中脑保护机制的研究进展进行综述。

## 1 SUMO 蛋白的简述和分类

SUMO 化调节是一种针对靶蛋白的翻译后调节,SUMO 蛋白(small ubiquitin-like modifier)通过共价键可逆的结合到靶蛋白上,通过多种酶促瀑布反应,在细胞的生理调节中起重要作用。自 1996 年首次发现 SUMO-1 蛋白以来,陆续发现了 SUMO-2、SUMO-3 和 SUMO-4 蛋白<sup>[5]</sup>。SUMO-1 又被称为 GMP1、UBL1、PIC1、sentrin 和 Smt3c<sup>[5-9]</sup>,分子量 11kDa,独立结合于调节 DNA 双链交换的核丝状蛋白 RAD51/52 上<sup>[6]</sup>。SUMO-1 的功能是对核孔

蛋白(Ran-GTPase-activating protein 1, RanGAP1)进行共价键的 SUMO 化调节<sup>[5,10]</sup>。SUMO-2 蛋白又被称为 sentrin2<sup>[11]</sup>、Smt3b 和 GMP 相关蛋白<sup>[5,9]</sup>,SUMO-3 蛋白又被称为 sentrin3 和 Smt3a<sup>[9,11]</sup>。SUMO-2 和 SUMO-3 蛋白具有 97%的同源性,仅 N 段 3 个残基不同,抗体也无法区分二者差异,因此,二者常被称为 SUMO-2/3 蛋白<sup>[12,13]</sup>。但 SUMO-2/3 与 SUMO-1 的同源性只有大约 50%<sup>[12-13]</sup>。SUMO-4 蛋白目前只发现于肾脏、淋巴结和脾脏<sup>[14-15]</sup>。由于 SUMO-4 蛋白在空间结构的关键部位有一个脯氨酸残基,其是否具有结合到其他靶蛋白的功能,目前未得到阐明<sup>[16]</sup>。

## 2 SUMO 化调节的结合与解离过程

SUMO 蛋白在 SUMO 化调节的结合过程中首先转录成没有活性的前体蛋白,该前体蛋白随后被 SUMO 特异蛋白酶(sentrin/SUMO-specific protease, SENP)剪切,暴露出 C 端的二氨基乙酸模体,随后经活化与 E1 活化酶的活化位点形成 ATP 依赖的硫酯键。活化了的 SUMO 蛋白通过 SUMO 化调节过程中唯一的一种 E2 结合酶 Ubc9 的半胱氨酸活化位点与 Ubc9 结合,最后通过 E3 连接酶将 SUMO 蛋白转移至靶蛋白,完成 SUMO 化调节。SUMO 化调节的解离过程由 SUMO 蛋白酶 SENP 介导,解离后的 SUMO 蛋白又可以重新与靶蛋白结合。这是一个快速动态可逆的循环过程<sup>[13,17]</sup>。

## 3 SUMO 化调节的翻译后修饰

SUMO 化调节通过许多途径来修饰其靶蛋白,在细胞周期调节、基因转录分化和细胞定位中起到重要作用。这种在翻译后调节蛋白质稳定性和功能的过程即为翻译后修饰。SUMO 化调节的翻译后修饰主要包括泛素化、乙酰化、磷酸化、甲基化、糖基化等,起到调节基因转录、蛋白质降解等多种作用<sup>[13,18]</sup>。

基金项目:国家自然科学基金(81270384)

作者单位:100037 北京,中国医学科学院北京协和医学院阜外心血管病医院体外循环科。[孙鹏(在读硕士)]

通讯作者:吉冰洋,E-mail: dr.ji.cpb@gmail.com

#### 4 细胞应激与 SUMO 化调节的激活

许多类型的细胞应激均可引起 SUMO 化表达的增加。COS-7 细胞(非洲绿猴肾细胞)在静止状态下有大量游离的 SUMO-2/3 蛋白,但当其受到热应激、乙醇及渗透性应激时,导致 SUMO-2/3 化的普遍增加<sup>[19]</sup>。将细胞暴露于增高的温度中,靶蛋白热休克因子 1 会迅速与 SUMO-1 蛋白结合于赖氨酸 298 位点,以调节热休克因子 1 的 DNA 结合能力,活化靶基因的转录<sup>[20]</sup>。氧化应激对 SUMO 化的调节依据条件不同而方式不同。低浓度的活性氧通过直接抑制 E1 活化酶和 E2 结合酶 Ubc9,导致 SUMO-1 和 SUMO-2 结合蛋白的迅速消失<sup>[21]</sup>。高浓度的活性氧通过可逆形成二硫化物,抑制 SUMO 蛋白酶 SENP1 活性,阻止 SUMO 结合蛋白的解离<sup>[22]</sup>。将细胞暴露于极低浓度的呼吸抑制剂亚砷酸盐中,亦可导致 SUMO 结合蛋白浓度的大量升高<sup>[23]</sup>。与 DHCA 密切相关的细胞应激为脑缺血和低温。

#### 5 脑缺血与 SUMO 化的激活

有学者模拟动物的冬眠过程,在降低地松鼠的心率、脑血流、脑血糖消耗和体温后,使用蛋白质印迹分析发现,动物大脑组织的大部分区域蛋白质 SUMO 化水平升高,包括 SUMO-1 和 SUMO-2/3 化,同时伴有游离 SUMO 蛋白的减少,且 SUMO 化过程中唯一的一种 E2 结合酶 Ubc9 的浓度升高与 SUMO 化水平升高保持一致。冬眠过程结束后,SUMO 结合蛋白的浓度也迅速下降,提示 SUMO 化与冬眠过程存在着紧密的联系<sup>[4,24]</sup>。Zhao 通过设计地松鼠的冬眠模型,亦发现了脑组织中 SUMO 化的高表达现象<sup>[25]</sup>。

氧/糖剥夺模型(oxygen/glucose deprivation, OGD)是一种离体的大脑缺血性模型,有学者在 OGD 模型中,通过使人骨髓神经母细胞瘤(SHSY5Y)细胞的 Ubc9 过表达,发现 SHSY5Y 细胞对短暂的 OGD 耐受性明显增强,而 Ubc9 是 SUMO 化中唯一的一种 E2 结合酶<sup>[26]</sup>。Lee 等<sup>[4]</sup>对 SHSY5Y 细胞的 OGD 耐受性研究,亦发现了相同的结果,SHSY5Y 细胞 SUMO 化的水平决定了其对 OGD 的耐受性。Lee 等随后又对大脑皮层神经细胞进行亚致死性的 OGD 预处理,发现预处理过的大脑皮层神经细胞对严重的 OGD 损伤的耐受性要远超过没有进行预处理的神经细胞。实验中还发现 SUMO-1 化高表达可增强 SHSY5Y 细胞对 OGD 的耐受性,而去除或减少内源性的 SUMO-1 使 SHSY5Y

细胞更易受 OGD 损伤;对大脑皮层神经细胞做相同的处理,结果亦然<sup>[27]</sup>。Liam 等发现进行无损伤的 OGD 预处理后,细胞对严重的 OGD 损伤的耐受性提高,且 SUMO-2/3 化水平降低<sup>[28]</sup>。

Yang 等结扎小鼠两侧颈总动脉将平均动脉压降到 30 mm Hg 以下,维持 10 min 后进行血流再灌注。在此短暂的前脑缺血模型中发现,大脑皮层和海马组织的 SUMO-2/3 化水平明显升高,伴游离 SUMO-2/3 浓度的降低。缺血再灌注损伤后 E2 结合酶 Ubc9 的浓度在海马组织没有变化,但在大脑皮层组织却是降低的。产生这个矛盾可能的原因是在大脑皮层组织 SUMO-2/3 化水平升高,抑制了 SUMO 化的解离过程,从而推断 SUMO 化过程中唯一的一种 E2 结合酶 Ubc9,并非 SUMO 化的限制因素<sup>[23]</sup>。Yang 等<sup>[29]</sup>随后又在实验中发现,通过诱导局灶脑缺血,SUMO 化表达最明显的部位在顶叶皮层,位于脑膜中动脉支配区域边缘处的神经细胞,再次提出缺血后 SUMO 化的表达对神经细胞具有保护作用。

#### 6 低温与 SUMO 化的激活

Lee 等<sup>[4]</sup>通过麻醉地松鼠,保持其体温在 24℃,发现单纯的低温条件亦可出现 SUMO 化的高表达。有学者通过大鼠的体外循环模型将温度分别控制在 37℃和 18℃,转流 1 h 后取出大鼠组织,通过蛋白质印迹分析发现,深低温组的大鼠脑组织中大量 SUMO 化的高表达,且 SUMO-2/3 化的变化显著高于 SUMO-1 化,但常温组的 SUMO 化表达没有任何变化<sup>[30]</sup>。对细胞进行 OGD 损伤处理前进行 30 min 4℃的预处理,可减少 54%的 SUMO-2/3 化表达,并显著减少细胞的死亡<sup>[28]</sup>。

#### 7 结 语

综上所述,SUMO 化调节的高表达可增强神经细胞在低温状态下对缺血性损伤的耐受性。而通过何种途径激活 SUMO 化调节的高表达,发挥其内源性的脑保护作用,可能是未来 DHCA 中脑保护的研究方向。

#### 参考文献:

- [1] Kunihara T, Grün T, Aicher D, *et al*. Hypothermic circulatory arrest is not a risk factor for neurologic morbidity in aortic surgery: a propensity score analysis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130(3): 712-718.
- [2] Di Eusanio M, Wesselink RM, Morshuis WJ, *et al*. Deep hypothermic circulatory arrest and antegrade selective cerebral per-

- fusion during ascending aorta-hemiarch replacement: a retrospective comparative study [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 125(4): 849-854.
- [3] Zhurav L, Wildes TS. Pro: topical hypothermia should be used during deep hypothermic circulatory arrest [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(2): 333-336.
- [4] Lee YJ, Miyake S, Wakita H, *et al*. Protein SUMOylation is massively increased in hibernation torpor and is critical for the cytoprotection provided by ischemic preconditioning and hypothermia in SHSY5Y cells [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(5): 950-962.
- [5] Matunis MJ, Coutavas E, Blobel G. A novel ubiquitin-like modification modulates the partitioning of the Ran-GTPase-activating protein RanGAP1 between the cytosol and the nuclear pore complex [J]. *J Cell Biol*, 1996, 135(6 Pt 1): 1457-1470.
- [6] Shen Z, Pardington-Purtymun PE, Comeaux JC, *et al*. UBL1, a human ubiquitin-like protein associating with human RAD51/RAD52 proteins [J]. *Genomics*, 1996, 36(2): 271-279.
- [7] Boddy MN, Howe K, Etkin LD, *et al*. PIC 1, a novel ubiquitin-like protein which interacts with the PML component of a multiprotein complex that is disrupted in acute promyelocytic leukaemia [J]. *Oncogene*, 1996, 13(5): 971-982.
- [8] Okura T, Gong L, Kamitani T, *et al*. Protection against Fas/APO-1- and tumor necrosis factor-mediated cell death by a novel protein, sentrin [J]. *J Immunol*, 1996, 157(10): 4277-4281.
- [9] Lapenta V, Chiurazzi P, van der Spek P, *et al*. SMT3A, a human homologue of the *S. cerevisiae* SMT3 gene, maps to chromosome 21qter and defines a novel gene family [J]. *Genomics*, 1997, 40(2): 362-366.
- [10] Mahajan R, Delphin C, Guan T, *et al*. A small ubiquitin-related polypeptide involved in targeting RanGAP1 to nuclear pore complex protein RanBP2 [J]. *Cell*, 1997, 88(1): 97-107.
- [11] Kamitani T, Kito K, Nguyen HP, *et al*. Characterization of a second member of the sentrin family of ubiquitin-like proteins [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(18): 11349-11353.
- [12] Gareau JR, Lima CD. The SUMO pathway: emerging mechanisms that shape specificity, conjugation and recognition [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(12): 861-871.
- [13] Wilkinson KA, Henley JM. Mechanisms, regulation and consequences of protein SUMOylation [J]. *Biochem J*, 2010, 428(2): 133-145.
- [14] Bohren KM, Nadkarni V, Song JH, *et al*. A M55V polymorphism in a novel SUMO gene (SUMO-4) differentially activates heat shock transcription factors and is associated with susceptibility to type I diabetes mellitus [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(26): 27233-27238.
- [15] Guo D, Li M, Zhang Y, *et al*. A functional variant of SUMO4, a new I kappa B alpha modifier, is associated with type I diabetes [J]. *Nat Genet*, 2004, 36(8): 837-841.
- [16] Owerbach D, McKay EM, Yeh ET, *et al*. A proline-90 residue unique to SUMO-4 prevents maturation and sumoylation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 337(2): 517-520.
- [17] Meulmeester E, Melchior F. Cell biology: SUMO [J]. *Nature*, 2008, 452(7188): 709-711.
- [18] Hannoun Z, Greenhough S, Jaffray E, *et al*. Post-translational modification by SUMO [J]. *Toxicology*, 2010, 278(3): 288-293.
- [19] Saitoh H, Hinchev J. Functional heterogeneity of small ubiquitin-related protein modifiers SUMO-1 versus SUMO-2/3 [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(9): 6252-6258.
- [20] Hong Y, Rogers R, Matunis MJ, *et al*. Regulation of heat shock transcription factor 1 by stress-induced SUMO-1 modification [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(43): 40263-40267.
- [21] Bossis G, Melchior F. Regulation of SUMOylation by reversible oxidation of SUMO conjugating enzymes [J]. *Mol Cell*, 2006, 21(3): 349-357.
- [22] Xu Z, Lam LS, Lam LH, *et al*. Molecular basis of the redox regulation of SUMO proteases: a protective mechanism of intermolecular disulfide linkage against irreversible sulfhydryl oxidation [J]. *FASEB J*, 2008, 22(1): 127-137.
- [23] Yang W, Sheng H, Warner DS, *et al*. Transient global cerebral ischemia induces a massive increase in protein sumoylation [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(2): 269-279.
- [24] Lee YJ, Hallenbeck JM. Insights into cytoprotection from ground squirrel hibernation, a natural model of tolerance to profound brain oligoemia [J]. *Biochem Soc Trans*, 2006, 34(Pt 6): 1295-1298.
- [25] Zhao J. Sumoylation regulates diverse biological processes [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64(23): 3017-3033.
- [26] Hillion JA, Takahashi K, Maric D, *et al*. Development of an ischemic tolerance model in a PC12 cell line [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005, 25(2): 154-162.
- [27] Lee YJ, Castri P, Bembry J, *et al*. SUMOylation participates in induction of ischemic tolerance [J]. *J Neurochem*, 2009, 109(1): 257-267.
- [28] Loftus LT, Gala R, Yang T, *et al*. Sumo-2/3-ylation following in vitro modeled ischemia is reduced in delayed ischemic tolerance [J]. *Brain Res*, 2009, 1272: 71-80.
- [29] Yang W, Sheng H, Warner DS, *et al*. Transient focal cerebral ischemia induces a dramatic activation of small ubiquitin-like modifier conjugation [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(5): 892-896.
- [30] Yang W, Ma Q, Mackensen GB, *et al*. Deep hypothermia markedly activates the small ubiquitin-like modifier conjugation pathway; implications for the fate of cells exposed to transient deep hypothermic cardiopulmonary bypass [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(5): 886-890.

(收稿日期: 2012-10-12)

(修订日期: 2012-11-06)

· 综述 ·

# 体外膜肺氧合技术在急性肺栓塞中的应用

王 惠(综述),龙 村(审校)

[关键词]: 体外膜肺氧合;急性肺栓塞

[中图分类号]:R654.1 [文献标识码]: A [文章编号]:1672-1403(2013)02-0119-04

急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)是内源性或外源性栓子堵塞肺动脉引起肺循环障碍的临床和病理生理综合征。在美国等西方国家,肺栓塞的发病率和死亡率在心血管疾病中占第3位<sup>[1,2]</sup>。未经治疗的 APE 死亡率高达 30%,如能得到及时诊断和有效治疗,死亡率可以下降至 2%~8%<sup>[3]</sup>。高危 APE 患者,如果药物治疗失败或没有条件进一步诊治,会出现生命危险,而体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)在临床上可为 APE 患者提供机械辅助支持,快速干预挽救生命。早在 1976 年就有使用 ECMO 成功治疗 APE 的报道<sup>[4]</sup>,近年来随着科学技术的发展,ECMO 在 APE 的临床应用逐年增加。

## 1 APE 的病理生理学改变

APE 一旦发生,肺动脉管腔堵塞,血流减少或中断,引起不同程度的血流动力学和呼吸功能改变。轻者可无任何变化,临床上无明显症状或仅轻微焦虑不适。当肺血管床堵塞超过 30%~50%时<sup>[5]</sup>,患者出现血流动力学改变,大块和/或多发的栓子可以突然增加肺血管阻力,超过右心室所能承受的后负荷水平,出现右心室扩张,右心室舒张末压升高,致使右心室室壁张力增加,右心室耗氧量增加,导致右心室缺血,右心收缩功能降低。当右心室压力急剧增高时,室间隔向左心室侧膨隆偏移,从而导致收缩性左室功能不全。患者表现为晕厥或全身性低血压,进一步发展成休克,甚至死亡。

在 APE 发作时,以下因素会导致低氧血症的产生<sup>[6]</sup>:心搏出量下降导致进入肺循环的混合静脉血氧饱和度下降;在毛细血管床上,低灌注区域和由非梗死血管支配的高灌注区域引起通气-血流比例失调,进一步产生低氧血症;约有三分之一的患者右

心房压力增高会引起卵圆孔继发开放,形成右向左分流,导致严重的低氧血症。

## 2 APE 的诊断及治疗策略

APE 其临床表现为缺乏特异性,诊断价值有限,出现典型胸痛-呼吸困难-咯血三联征的 APE 患者小于 1/3<sup>[7]</sup>。当临床上出现不明原因的呼吸困难、胸痛、晕厥或休克时,要考虑 APE 的可能性。对于怀疑 APE 的患者,临床医师应迅速对患者进行危险分层,因为致死性肺栓塞通常发生于入院后早期<sup>[8]</sup>。依据临床症状、右心功能不全及心肌损伤的标志物对患者进行危险分层<sup>[7]</sup>。当 APE 患者出现休克和持续性低血压(收缩压<90 mm Hg 或血压降低>40 mm Hg 达 15 min 以上,除外新出现的心律失常、低血容量或败血症)可诊断为高危 APE<sup>[5]</sup>。

APE 的常规治疗方法包括使用血管活性药物、呼吸支持、抗凝、溶栓、介入治疗和外科取栓<sup>[5]</sup>。高危 APE 是威胁生命的急性事件,需要特殊的治疗策略,应接受更积极的治疗,如药物性溶栓、介入溶栓或取栓、外科取栓<sup>[7]</sup>。高危 APE 患者,如果常规治疗失败或没有条件进一步治疗,会出现生命危险,而 ECMO 可为 APE 患者提供机械辅助支持,快速干预,维持循环稳定,挽救生命。

## 3 APE 患者应用 ECMO 辅助的病理生理变化

高危 APE 患者血流动力学不稳定的主要原因是急性肺动脉高压、右心功能不全和低氧血症。当 APE 患者使用 ECMO 辅助时,患者的静脉血被引入 ECMO 管路中,通过膜式氧合器氧合后再将血液灌入体内,肺血流量减少,肺动脉压力和右心负荷降低,右心功能得到辅助支持,而膜式氧合器提供更多的氧供,有效改善低氧血症,避免机械通气所致的气道损伤,改善全身循环灌注,保证循环和呼吸稳定<sup>[9]</sup>。APE 患者应用 ECMO 的目的为短期辅助右心功能及呼吸功能,使心脏和肺得到充分休息,全身氧供和血流动力学处在相对稳定的状态,为患者赢

作者单位:作者单位:100037 北京,阜外心血管病医院体外循环科

通讯作者:龙 村,E-mail: fuwaicpb@mx.cei.gov.cn

得进一步诊治的机会。

## 4 ECMO 的在 APE 临床应用的优点

**4.1 ECMO 在 APE 患者急救中的应用** 高危 APE 是威胁生命的急性事件,病死率高达 52.4%,10% 的 APE 患者死于发病后 1 h 以内<sup>[5,10]</sup>。APE 患者发生休克或心脏骤停,如果常规治疗失败或没有条件进一步诊断或治疗,会出现生命危险,抢救时机稍纵即逝。在床旁使用准备好的 ECMO 系统进行快速预充及经皮穿刺置管,可以在 5 min 之内建立起 ECMO<sup>[11]</sup>,使其在患者床旁迅速建立 ECMO 将变为可能,可快速稳定循环挽救生命,为濒死的患者赢得了进一步诊治的机会。Arlt M 等<sup>[12]</sup>报道了 21 例使用便携式 ECMO 抢救心源性休克的患者中,其中 1 名为 APE 患者并且存活。丹麦学者 Kjaergaard B 等<sup>[13]</sup>报道 15 名诊断不明的心脏骤停的患者,通过 ECMO 辅助稳定血流动力学后,经 CT 或肺动脉造影检查有 6 名患者确诊为 APE,其中 2 名患者存活。

**4.2 ECMO 在 APE 患者转运中的应用** 高危 APE 患者需要接受更积极的治疗,如药物性溶栓、介入溶栓或取栓(血栓碎裂后吸出)、外科取栓<sup>[7]</sup>。然而,不是所有医院都具有介入治疗和外科手术治疗的条件。作为心肺支持的辅助设备,使在心脏中心医院外建立 ECMO 成为可能,ECMO 可以作为连接医院之间的桥梁。Hori D 等<sup>[14]</sup>报道 1 例急性大面积肺栓塞的患者,当患者行 CT 检查时突然休克,安装了 ECMO 稳定血流动力学后,转运至日本埼玉医疗中心心血管外科行外科取栓术,术后停机困难,ECMO 运行 7 天撤离,患者存活出院。

**4.3 ECMO 在外科取栓术后的应用** 对于那些内科治疗及介入治疗失败并且病情危急的患者,应考虑行外科取栓术<sup>[5]</sup>。1961 年 Cooley DA 等<sup>[15]</sup>首次报道了在体外循环辅助下成功完成取栓术。外科取栓术的死亡率较高为 30%,术前发生心脏骤停或休克的患者死亡率高达 59%<sup>[16]</sup>。当外科取栓术后因肺动脉高压和右心功能不全无法脱离体外循环时,可使用 ECMO 辅助。Digonnet A 等<sup>[17]</sup>报道 21 例行外科取栓术的患者,有 4 名患者因无法停机行 ECMO 辅助,但是这 4 名患者都死于多器官功能衰竭。Hori D 等<sup>[14]</sup>报道 1 例急性大面积肺栓塞的患者,术前因休克行 ECMO 辅助,行外科取栓术后不能停机,继续 ECMO 辅助,存活出院。

## 5 ECMO 的入选标准及排除标准

迄今为止,对 APE 何时使用 ECMO 辅助的问题,尚有争议,没有明确统一的适应证。Michigan 大

学外科中心使用 ECMO 治疗大面积肺栓塞的入选标准:药物治疗失败或血流动力学不稳定以致不能进行下一步治疗的患者;排除标准:年龄>70 岁、不可逆的严重神经系统损伤、机械通气时间>7 天或恶性肿瘤<sup>[11]</sup>。

## 6 ECMO 的管理

ECMO 是一种短中期的心肺支持过程,在整个 ECMO 系统中,平稳合理的 ECMO 管理是治疗成功的重要保证。本文着重介绍 APE 患者中 ECMO 模式的确定、抗凝、ECMO 的撤离 3 方面的内容。

**6.1 ECMO 的模式的确** 按照引流和注入血液的血管类型,ECMO 主要分为两种类型<sup>[18]</sup>:从静脉系统引出动脉分支注入为 VA-ECMO,VA-ECMO 适用于心功能衰竭或心肺功能同时衰竭的患者;从静脉引出又注入静脉为 VV-ECMO,VV-ECMO 主要用于传统的呼吸衰竭疗法治疗无效的可逆性肺部疾病,对循环支持无直接作用。高危 APE 患者发病时,大块和/或多发的栓子堵塞肺血管,导致肺动脉压力急性升高、右心功能不全和低氧血症<sup>[5]</sup>。VA-ECMO 可以通过静脉血的容量转换,降低肺动脉压力、超负荷的右心房和右心室压力,改善低氧血症,提供循环和呼吸支持<sup>[19-20]</sup>。APE 中应用 ECMO 模式为 VA-ECMO。

**6.2 抗凝** 抗凝是 APE 患者治疗的基础。APE 患者最初需要采用快速起效的抗凝剂来进行短期治疗(至少 5 天),然后用维生素 K 拮抗剂治疗至少 3 个月,能显著降低肺栓塞复发率和病死率<sup>[7]</sup>。在怀疑 APE 的患者中,抗凝治疗应在等待确诊的同时启动<sup>[5]</sup>。大多数 APE 患者适合采用静脉使用普通肝素或皮下低分子量肝素、磺达肝素进行初始抗凝治疗。普通肝素用法:第 1 次推注(80 U/kg),然后连续输注,通常以 18 U/(kg·h)开始,不断调整肝素用量,目标是使活化部分凝血酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)达到正常值的 1.5~2.5 倍<sup>[7]</sup>。高危 APE 患者 ECMO 辅助期间也需要抗凝,以防止体外循环管道出现凝血。主要的抗凝剂是普通肝素,ECMO 插管时给予首剂肝素(通常为 100 U/kg)后,开始持续微量泵输注肝素,以维持活化凝血时间(activated clotting time,ACT)180~200 s 的范围内,一般肝素输注速度为 25~100 U/(kg·h)<sup>[11,21]</sup>。当 APE 患者出现肝素诱导的血小板减少症(heparin induced thrombocytopenia,HIT)时,抗凝应选用肝素替代物,如血小板抑制剂(依前列醇、替罗非班)、直接凝血酶抑制剂(来匹卢定、比伐卢定或阿加曲班)或低分子量肝素(达钠肝素)<sup>[22]</sup>。

**6.3 ECMO 的撤离** 经过一段时间的支持,血流动力学稳定之后,应评价有无不可逆的脑损伤,如果出现了严重的不可逆的脑损伤或其他重要器官的衰竭,要终止 ECMO。如果 4~5 d 的 ECMO 辅助后,肺血流及右心功能仍未恢复,可行肺血管造影明确栓塞的范围并考虑行外科取栓术。

经过短期的 ECMO 辅助后,如果肺血流及右心功能恢复,ECMO 即可撤除。当血流动力学稳定、肺动脉血氧饱和度和全身动脉血氧饱和度上升、床旁超声心动图显示右心功能恢复和血栓溶解,可以考虑停止 ECMO。在 ECMO 试行停止后,应继续观察患者 1~3 h,病情稳定后方可拔除插管<sup>[11]</sup>。

## 7 临床应用效果

早在 1976 年 Cooper JD 等<sup>[4]</sup>就报道了 ECMO 在 APE 患者中的成功应用。Kolvekar 等<sup>[23]</sup>报道 3 名 APE 患者应用 ECMO,并且 100% 存活。日本学者 Kawahito K 等<sup>[2]</sup>报道了 7 名 APE 患者使用 ECMO,其中 4 名患者存活,存活率为 57%。Maggio P 等<sup>[11]</sup>报道 21 名使用了 ECMO 的 APE 患者中 13 名存活,存活率为 62%,主要死亡原因(50%)为不可逆的神经系统损伤。Digonnet A 等<sup>[17]</sup>报道 4 名患者因外科取栓术后无法停机行 ECMO 辅助,但这 4 名患者都死于多器官功能衰竭。ECMO 辅助失败的主要原因为神经系统损伤和多器官功能衰竭<sup>[25]</sup>,发生率与患者的原本的循环状况相关<sup>[26]</sup>,出现休克或心脏骤停的患者死亡率高。当 APE 患者出现持续低血压或休克,如果药物治疗无效,应尽快建立 ECMO,及时为患者提供有效的心肺支持,缩短机体重要器官缺血和缺氧时间。ECMO 运行过程中,应密切关注患者的自身循环和呼吸功能恢复情况,适时过渡到自身呼吸循环,避免长时间辅助。术前就表现明显的脑损伤,应放弃 ECMO 辅助<sup>[11]</sup>。在 ECMO 过程中需要全面的监测适时调整 ECMO 参数,维持患者内环境稳定,一旦出现神经系统不可逆的严重损伤或重要器官衰竭,应考虑放弃 ECMO 辅助。

综上所述,ECMO 能为血流动力学不稳定的高危 APE 患者提供快速有效的心肺支持,稳定循环和呼吸状态,挽救生命,为患者赢得进行进一步诊治的机会。但迄今为止,APE 患者使用 ECMO 尚无明确统一的适应证,ECMO 在 APE 患者治疗的有效性评估也缺乏大样本的对照性研究,还需要积累更多的临床经验,才能选择最佳的治疗时机和方案。

## 参考文献:

[1] Benotti JR, Dalen JE. The natural history of pulmonary embol-

ism [J]. Clin Chest Med, 1984, 5 (3): 403-410.

- [2] Robin ED, Mc Cauley RF. The diagnosis of pulmonary embolism: when will we ever learn [J]? Chest, 1995, 107 (1): 3-4.
- [3] No authors listed. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2000, 21 (16): 1301-1336.
- [4] Cooper JD, Teasdale S, Nelems JM, et al. Cardiorespiratory failure secondary to peripheral pulmonary emboli. Survival following a combination of prolonged extracorporeal membrane oxygenator support and pulmonary embolectomy [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1976, 71(6): 872-877.
- [5] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2008, 29(18): 2276-2315.
- [6] Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis [J]. Circulation, 2003, 108(22): 2726-2729.
- [7] Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism [J]. N Engl J Med, 2010, 363(3): 266-274.
- [8] Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy [J]. Chest, 1995, 108(4): 978-981.
- [9] Allen S, Holena D, McCunn M, et al. A review of the fundamental principles and evidence base in the use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill adult patients [J]. J Intensive Care Med, 2011, 26(1): 13-26.
- [10] Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Massive pulmonary embolism [J]. Circulation, 2006, 113(4): 577-582.
- [11] Maggio P, Hemmila M, Haft J, et al. Extracorporeal life support for massive pulmonary embolism [J]. J Trauma, 2007, 62 (3): 570-576.
- [12] Arlt M, Philipp A, Voelkel S, et al. Hand-held minimised extracorporeal membrane oxygenation: a new bridge to recovery in patients with out-of-centre cardiogenic shock [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 40 (3): 689-694.
- [13] Kjaergaard B, Frost A, Rasmussen BS, et al. Extra corporeal life support makes advanced radiologic examinations and cardiac interventions possible in patients with cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2011, 82(5): 623-626.
- [14] Hori D, Tanaka M, Kohinata T, et al. Successful usage of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge therapy for acute pulmonary embolism between hospitals [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 58(6): 283-286.
- [15] Cooley DA, Beall AC Jr, Alexander JK. Acute massive pulmonary embolism. Successful surgical treatment using temporary cardiopulmonary bypass [J]. JAMA, 1961, 177(5): 283-286.
- [16] Stein PD, Alnas M, Beemath A, et al. Outcome of pulmonary embolectomy [J]. Am J Cardiol, 2007, 99(3): 421-423.
- [17] Digonnet A, Moya-Plana A, Aubert S, et al. Acute pulmonary embolism: a current surgical approach [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2007, 6(1): 27-29.

## · 综 述 ·

## 高碳酸血症脑保护作用的研究进展

吴树彬(综述),刘晋萍(审校)

[关键词]: 高碳酸血症;脑氧代谢率;脑缺血;脑出血

[中图分类号]:R654.1 [文献标识码]: A [文章编号]:1672-1403(2013)02-0122-03

脑是代谢水平高、血流丰富的器官,尽管脑组织的重量仅占体重的 2%,但血流量却占心输出量的 15%~20%。哺乳动物中,脑血管在正常情况下具有自主调节功能,即平均动脉压在 50~150 mm Hg 时,脑血流(cerebral blood flow, CBF)相对稳定。当大脑处于病理状态时,如缺血再灌注、深低温停循环等,大脑会因为缺血缺氧而产生脑损伤。然而,越来越多的证据表明,高碳酸血症可以改善组织灌注和氧合<sup>[1]</sup>。因此,当机体处于再灌注状态时,诱导机体处于轻至中度的高碳酸血症,可以在灌注压相对较低时,维持 CBF 相对恒定,这对大脑再灌注是有益的。高碳酸血症可以改善脑部灌注,增加脑部供血和供氧,主要是因为二氧化碳可以扩张脑部血管,其机制包括抑制  $\text{Ca}^{2+}$  通过电压依赖性钙通道<sup>[2]</sup>、激活 ATP 敏感性钾通道<sup>[3]</sup>、一氧化氮通路和大电导钙敏感性钾通道<sup>[4-5]</sup>。

## 1 高碳酸血症对大脑生理的影响

**1.1 CBF**  $\text{CO}_2$  是 CBF 强有力的调节因子,在 CBF 和脑容量的调节中起重要的作用。动脉二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ ) 每升高 1 mm Hg, CBF 相应增加约 6%,但 CBF 的增加存在区域差异;大鼠对高碳酸通气反应也存在年龄和性别差异<sup>[6]</sup>。Varsha Jain 等<sup>[7]</sup>的研究数据暗示,高碳酸血症稳定一段时间后, CBF 才达到平衡状态。这可能是由于  $\text{CO}_2$  调节的生理作用要通过降低周围血管的 pH 来实现。当  $\text{PaCO}_2$  恢复正常时, CBF 一般在 30 min 内回落至正常水平或出现大幅降低<sup>[8-9]</sup>。CBF 出现下降可能是因为  $\text{CO}_2$  随着呼吸不断被清除,但是细胞内的化学性缓冲介质则需要一段时间才能达到平衡,从而会导致出现一过性的碱中毒,这种一过性的 pH 上升可使

局部终末小动脉收缩,从而导致了 CBF 降低。

**1.2 氧合** 高碳酸血症明显有利于氧合<sup>[1]</sup>。主要机制如下。①在急性呼吸性酸中毒时,可以通过波尔效应使氧离曲线右移,降低氧气与血红蛋白的亲合力,促进氧气向组织解离。②高碳酸血症可以扩张小血管,促进氧气的运输和组织灌注<sup>[10]</sup>。脑实质动脉占脑部血管阻力的 40%,因此,调节其动脉管径对于脑组织的灌注非常重要<sup>[11]</sup>。③高碳酸血症可以通过增强低氧肺血管收缩改善通气血流比例<sup>[12]</sup>。④高碳酸血症可以增加心输出量,而心输出量是外周组织氧供的重要因素之一,因此,可以改善外周组织氧供。

**1.3 脑氧代谢率(cerebral metabolic rate of oxygen,  $\text{CMRO}_2$ )** 高碳酸血症作为一种常见的病理生理状态,对  $\text{CMRO}_2$  的影响至今仍存在巨大的争议,因此,也备受相关科研工作者和临床医生的关注。最近,Varsha Jain 等<sup>[7]</sup>报道了人在静息和高碳酸血症情况下全  $\text{CMRO}_2$  的研究结果,即轻度的高碳酸血症(吸入 5%的  $\text{CO}_2$ )可以轻微降低  $\text{CMRO}_2$ ,但是幅度较小没有统计学意义。尽管之前对人的研究应用的方法不同,但是同样采用了 Fick  $\text{CMRO}_2$  定量原则<sup>[13]</sup>。在这种情况下,Chen 和 Pike<sup>[13]</sup>得出了与 Varsha Jain 相似的结论:在轻度高碳酸血症情况下,人  $\text{CMRO}_2$  没有较大变化。然而,在另一项最近发布的研究中, Xu 等<sup>[14]</sup>发现轻度的高碳酸血症可以使人  $\text{CMRO}_2$  降低 13%。

在探讨高碳酸血症对  $\text{CMRO}_2$  影响的动物实验中,也得出了与上述类似的矛盾结果。在麻醉的羔羊模型中, Hino<sup>[8]</sup>发现高碳酸血症对  $\text{CMRO}_2$  的影响很小。然而, Jones 等<sup>[15]</sup>给麻醉的大鼠吸入 10%的  $\text{CO}_2$  时,  $\text{CMRO}_2$  升高了 30%;吸入 5%的  $\text{CO}_2$  时  $\text{CMRO}_2$  却只有轻微的改变。Martin 等<sup>[16]</sup>给予清醒大鼠吸入 5%的  $\text{CO}_2$  获得的结果与上述后者相同,即  $\text{CMRO}_2$  只有轻微的改变。但是却与 Zappe 等<sup>[17]</sup>的研究数据差异很大,后者给麻醉的恒河猴吸入 6%

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81100178)

作者单位: 100037 北京,北京协和医学院 中国医学科学院阜外心血管病医院体外循环科

通讯作者: 刘晋萍, Email: jinpingfw@hotmail.com

的  $\text{CO}_2$ ,  $\text{CMRO}_2$  会下降约 15%。当然,引发研究出现不同结果的原因是多方面的,其一是方法学的不同,因为不同的麻醉方式和警觉状态会显著改变神经元反应性,吸入的  $\text{CO}_2$  浓度和持续时间差异也比较大;另外一个影响结果的重要因素是对人的研究和动物实验在原则上有很大的差别,与动物相比,前者更注重伦理关怀<sup>[13]</sup>。

## 2 高碳酸血症对大脑病理的影响

**2.1 缺血性脑损伤**  $\text{CO}_2$  作为刺激脑血管扩张强有力的刺激因子,在脑部血管自主调节功能完整的情况下,可以扩张脑部血管,降低脑部血管阻力,增加 CBF 和颅内压。一般来说,颅内压升高会减少脑灌注,引起血管“窃血”而造成大脑缺血,这种情况在临床应该是极力避免的。然而,最近的研究表明,在大鼠暂时性全大脑缺血再灌注损伤模型中,给以轻至中度的高碳酸血症 ( $\text{PaCO}_2$  为 60~100 mm Hg) 虽然显著升高了颅内压,但却明显减轻了脑缺血再灌注损伤<sup>[18]</sup>。在临床研究和动物实验中<sup>[19-20]</sup>,也证明提高  $\text{PaCO}_2$  水平可以减轻大脑缺血再灌注损伤。高碳酸血症减轻大脑缺血再灌注损伤的具体机制至今未被阐明,但是可能与下述因素有关。首先,  $\text{PaCO}_2$  在 CBF 和脑血容量的调节中起重要的作用。新近研究表明,  $\text{PaCO}_2$  在 25.1~76.5 mm Hg 范围内与 CBF 呈线性关系,  $\text{PaCO}_2$  每升高 1 mm Hg, CBF 会增加 4.0 ml/(100 g · min)<sup>[21]</sup>。CBF 和氧供增加,会促进大脑葡萄糖的利用和氧化代谢,维持脑组织高能磷酸的储备<sup>[20]</sup>;并且,高碳酸血症引起的 pH 降低还会抑制无氧糖酵解,减少乳酸产生。其次,脑缺血再灌注损伤后短暂的轻至中度的高碳酸血症会延迟神经元功能的恢复,降低神经元对兴奋性损伤和去极化的敏感性,因此,在再灌注的关键时期能够改善能量平衡,减轻细胞内的  $\text{Ca}^{2+}$  负荷<sup>[20]</sup>。另外,轻度至中度的高碳酸血症在脑缺血后的神经保护作用可能与激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴、发挥抗炎和抗氧化效应、减少神经递质的释放和削弱神经递质功能有关<sup>[22]</sup>。

然而,需要注意的是,严重的高碳酸血症会引起脑水肿<sup>[18]</sup>,抑制心血管系统,导致心输出量下降,反过来加重脑缺血和原有的脑损伤<sup>[23]</sup>。其分子机制包括降低细胞内外的 pH、激活酸敏感性离子通道<sup>[24]</sup>、损伤细胞内的  $\text{Ca}^{2+}$  稳态<sup>[23]</sup>、导致线粒体功能障碍和损害细胞增殖<sup>[25]</sup>。

**2.2 出血性脑损伤** 急性高碳酸血症可以通过扩张脑血管和增加脑血容量升高颅内压,这是高碳酸

血症在临床上对中枢神经系统的最大影响。因此,一直以来,高碳酸血症被视为脑出血的禁忌证,并且在临床上通常给予脑出血患者过度通气治疗,以降低  $\text{PaCO}_2$  和颅内压。此外,先前还有研究表明,高碳酸血症和脑室内出血呈单变量正相关关系,会增加婴幼儿脑室内出血的倾向<sup>[26]</sup>。然而,在应用多变量分析的观察性试验中,几乎所有研究都没有发现高碳酸血症和脑室内出血有密切的关系。Linder N 等<sup>[27]</sup>也未发现这两者之间存在关系。耐人寻味的是, Petridis AK 等<sup>[28]</sup>发现给发生蛛网膜下腔出血的急性呼吸窘迫综合征患者施以保护性肺通气(即允许性高碳酸血症  $\text{PaCO}_2$  为 50~60 mm Hg)并没有引起患者颅内压增高。Hagen EW 等<sup>[29]</sup>在一项回顾性研究中发现,与正常血碳酸含量相比,接受高碳酸血症的极低体重出生儿脑室内出血倾向更小。这为科研工作者和临床医生认识高碳酸血症提供了新的视角。虽然,高碳酸血症引起颅内压升高已广为临床医师接受,但是在轻度高碳酸血症情况下,颅内压不上升也不是没有可能。首先,与直接提高动脉氧分压相比,提高相同程度的  $\text{PaCO}_2$  引起的脑氧分压增加幅度是前者的三倍<sup>[1]</sup>。而脑氧含量的增加会诱导正常脑组织的血管收缩,结果会降低颅内压,使血液流向缺血区。因此,轻度的高碳酸血症,其升高颅内压的作用有可能被升高的脑氧分压代偿,但是重度的高碳酸血症势必会引起颅内压的上升。其次,高碳酸血症情况下,脑脊液的谷氨酸水平非常低,因此,容易推测抑制兴奋性氨基酸神经递质的分泌可能与颅内压降低有关。

## 3 结语

上述发现和其它一些研究证明了  $\text{CO}_2$  在脑损伤治疗中潜在的保护作用。因此,也许有必要重新审视被临床医生认为理所应当的临床治疗,即脑损伤都给予过度通气治疗。临床科学与与  $\text{CO}_2$  相关的基础研究成果并不同步,这就需要进一步研究  $\text{PaCO}_2$  的改变对大脑病理生理的影响,尤其是对脑损伤的影响。尽管轻至中度的高碳酸血症在体内和体外试验中被证明具有减轻脑损伤的作用,但是仍然有必要警惕其对颅内压和脑室内出血等的影响。无论如何,“治疗性高碳酸血症”为脑损伤的患者的治疗带来了希望,但是需要进一步研究以证明其临床应用的合理性。

## 参考文献:

[1] Hare GM, Kavanagh BP, Mazer CD, et al. Hypercapnia in-

- creases cerebral tissue oxygen tension in anesthetized rats [J]. *Can J Anaesth*, 2003,50(10):1061-1068.
- [2] West GA, Leppla DC, Simard JM. Effects of external pH on ionic currents in smooth muscle cells from the basilar artery of the guinea pig [J]. *Circ Res*, 1992,71(1):201-209.
- [3] Wang X, Wu J, Li L, *et al*. Hypercapnic acidosis activates KATP channels in vascular smooth muscles [J]. *Circ Res*, 2003,92(11):1225-1232.
- [4] Lindauer U, Kunz A, Schuh-Hofer S, *et al*. Nitric oxide from perivascular nerves modulates cerebral arterial pH reactivity [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001,281(3):H1353-1363.
- [5] Dabertrand F, Nelson MT, Brayden JE. Acidosis dilates brain parenchymal arterioles by conversion of calcium waves to sparks to activate BK channels [J]. *Circ Res*, 2012,110(2):285-294.
- [6] Holley HS, Behan M, Wenninger JM. Age and sex differences in the ventilatory response to hypoxia and hypercapnia in awake neonatal, pre-pubertal and young adult rats [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2012,180(1):79-87.
- [7] Jain V, Langham MC, Floyd TF, *et al*. Rapid magnetic resonance measurement of global cerebral metabolic rate of oxygen consumption in humans during rest and hypercapnia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011,31(7):1504-1512.
- [8] Hino JK, Short BL, Rais-Bahrami K, *et al*. Cerebral blood flow and metabolism during and after prolonged hypercapnia in newborn lambs [J]. *Crit Care Med*, 2000,28(10):3505-3510.
- [9] Claassen JA, Zhang R, Fu Q, *et al*. Transcranial Doppler estimation of cerebral blood flow and cerebrovascular conductance during modified rebreathing [J]. *J Appl Physiol*, 2007,102(3):870-877.
- [10] Komori M, Takada K, Tomizawa Y, *et al*. Permissive range of hypercapnia for improved peripheral microcirculation and cardiac output in rabbits [J]. *Crit Care Med*, 2007,35(9):2171-2175.
- [11] Iadecola C, Nedergaard M. Glial regulation of the cerebral microvasculature [J]. *Nat Neurosci*, 2007,10(11):1369-1376.
- [12] Wang Z, Su F, Bruhn A, *et al*. Acute hypercapnia improves indices of tissue oxygenation more than dobutamine in septic shock [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008,177(2):178-183.
- [13] Chen JJ, Pike GB. Global cerebral oxidative metabolism during hypercapnia and hypocapnia in humans: implications for BOLD fMRI [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010,30(6):1094-1099.
- [14] Xu F, Uh J, Brier MR, *et al*. The influence of carbon dioxide on brain activity and metabolism in conscious humans [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011,31(1):58-67.
- [15] Jones M, Berwick J, Hewson-Stoate N, *et al*. The effect of hypercapnia on the neural and hemodynamic responses to somatosensory stimulation [J]. *Neuroimage*, 2005,27(3):609-623.
- [16] Martin C, Martindale J, Berwick J, *et al*. Investigating neural-hemodynamic coupling and the hemodynamic response function in the awake rat [J]. *Neuroimage*, 2006,32(1):33-48.
- [17] Zappe AC, Uludag K, Oeltermann A, *et al*. The influence of moderate hypercapnia on neural activity in the anesthetized nonhuman primate [J]. *Cereb Cortex*, 2008,18(11):2666-2673.
- [18] Zhou Q, Cao B, Niu L, *et al*. Effects of permissive hypercapnia on transient global cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Anesthesiology*, 2010,112(2):288-297.
- [19] Ueno K, Takamoto S, Miyairi T, *et al*. Arterial blood gas management in retrograde cerebral perfusion: the importance of carbon dioxide [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001,20(5):979-985.
- [20] Vannucci RC, Brucklacher RM, Vannucci SJ. Effect of carbon dioxide on cerebral metabolism during hypoxia-ischemia in the immature rat [J]. *Pediatr Res*, 1997,42(1):24-29.
- [21] Pollock JM, Deibler AR, Whitlow CT, *et al*. Hypercapnia-induced cerebral hyperperfusion: an underrecognized clinical entity [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009,30(2):378-385.
- [22] Brambrink A, Orfanakis A. "Therapeutic hypercapnia" after ischemic brain injury: is there a potential for neuroprotection [J]? *Anesthesiology*, 2010,112(2):274-276.
- [23] Vannucci RC, Towfighi J, Brucklacher RM, *et al*. Effect of extreme hypercapnia on hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat [J]. *Pediatr Res*, 2001,49(6):799-803.
- [24] Shono Y, Kamouchi M, Kitazono T, *et al*. Change in intracellular pH causes the toxic Ca<sup>2+</sup> entry via NCX1 in neuron- and glia-derived cells [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2010,30(3):453-460.
- [25] Vohwinkel CU, Lecuona E, Sun H, *et al*. Elevated CO<sub>2</sub> levels cause mitochondrial dysfunction and impair cell proliferation [J]. *J Biol Chem*, 2011,286(43):37067-37076.
- [26] Kaiser JR, Gauss CH, Pont MM, *et al*. Hypercapnia during the first 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants [J]. *J Perinatol*, 2006,26(5):279-285.
- [27] Linder N, Haskin O, Levit O, *et al*. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study [J]. *Pediatrics*, 2003,111(5 Pt 1):e590-595.
- [28] Petridis AK, Doukas A, Kienke S, *et al*. The effect of lung-protective permissive hypercapnia in intracerebral pressure in patients with subarachnoid haemorrhage and ARDS. A retrospective study [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2010,152(12):2143-2145.
- [29] Hagen EW, Sadek-Badawi M, Carlton DP, *et al*. Permissive hypercapnia and risk for brain injury and developmental impairment [J]. *Pediatrics*, 2008,122(3):e583-589.

(收稿日期: 2012-11-09)

(修订日期: 2013-03-27)

· 综 述 ·

# 糖尿病心肌对常规保护措施抵抗机制的研究进展

方颖慧(综述),袁媛,龙村(审校)

[关键词]: 糖尿病;心脏手术;心肌保护;信号通路;线粒体;抵抗机制

[中图分类号]:R654.1 [文献标识码]: A [文章编号]:1672-1403(2013)02-0125-04

随着生活水平提高和生活方式的改变,近年来糖尿病的发病率增长加快,到 2011 年全球糖尿病患者约 3.66 亿,到 2030 年可能增加到 5.52 亿。糖尿病为心血管疾病的重要危险因素,其发生缺血性心脏病是非糖尿病患者的 2~3 倍,糖尿病患者行冠状动脉旁路移植术后具有更高的死亡率<sup>[1]</sup>。因此,糖尿病患者行心脏手术时的心肌保护成为亟待解决的问题。

然而,对于糖尿病心肌的心肌保护的研究却未得到理想的效果。在临床研究中,心肌梗死 24 h 前的心绞痛为其后的急性心肌梗死提供了天然的类似缺血预处理(Ischemic preconditioning, IPC)的作用,与梗死前没有心绞痛症状的患者相比心肌损伤较轻、预后较好<sup>[2]</sup>,但此效应在糖尿病患者中未观察到。提示糖尿病患者对缺血预处理的保护作用抵抗。在动物实验中,糖尿病心肌对各种心肌保护措施,如 IPC、缺血后处理(Ischemic postconditioning, IPOST)、吸入麻醉药、二氮嗪、红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)的心肌保护作用抵抗<sup>[3-6]</sup>。因此,糖尿病心肌的心肌保护成为临床工作中的难题。

很多研究发现,糖尿病心肌的信号通路异常、线粒体功能障碍。为了探索针对糖尿病心肌的可能的保护措施和靶点,本文从保护性信号通路改变及线粒体改变两个方面综述糖尿病心肌对保护性措施抵抗的机制,为糖尿病心肌的心肌保护提供思路 and 方向。

## 1 糖尿病心肌的信号通路改变

常规的心肌保护措施多是通过再灌注损伤补救激酶(Reperfusion injury salvage kinase, RISK)通路和生存活化因子增强途径(Survivor activating factor enhancement, SAFE)通路最终抑制线粒体通透性转换孔(Mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放或开放线粒体 ATP 敏感性钾通道(Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels, Mito-K<sub>ATP</sub>)起到

心肌保护作用的。然而,糖尿病心肌由于代谢重塑导致保护性信号通路在不同水平发生了改变,导致糖尿病心肌更易受到缺血损伤,并且在保护性措施的刺激下不能相应发生应答,最终导致糖尿病心肌对保护性措施抵抗。

**1.1 RISK 信号通路** RISK 信号通路是一组促存活蛋白激酶,包括磷脂酰肌醇-3-激酶(Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶 B(Protein kinase B, PKB)又称 Akt、细胞外信号调节激酶 1/2(Extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2)、糖原合成酶激酶 3-β(Glycogen synthase kinase, GSK3-β)及人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)等。正常心肌中,IPC、IPOST 及药物处理等保护措施可通过激活或抑制这些信号分子进而起到心肌保护作用,而信号通路异常是糖尿病心肌对保护措施抵抗的重要原因。

PI3K/Akt 异常是糖尿病心肌对 IPC 的保护作用抵抗的重要原因之一。Tsang 等<sup>[7]</sup>对 II 型糖尿病大鼠的研究中观察到 Akt 磷酸化水平降低,一个循环的缺血 5 min 再灌注 10 min 预处理未能起到保护作用,而加大预处理的强度,即三个循环的预处理可通过增加 Akt 的磷酸化水平而减少糖尿病心肌的梗死面积,并且提示糖尿病心肌对常规的缺血预处理抵抗的原因可能是 PI3K/Akt 通路的下调。Sivaraman 等<sup>[8]</sup>在糖尿病患者心肌组织缺氧复氧模型中亦得到相同结论,即糖尿病患者的心肌在足够强度的预处理刺激下仍可通过上调 Akt 磷酸化水平得到保护。但是 Ghosh 等<sup>[9]</sup>在糖尿病患者心房组织的缺氧复氧模型中三个循环的 IPC 并没有观察到保护作用。这可能与其 15 min 的缺氧时间激活了细胞死亡程序有关,或者与其组织处理方式和实验观察指标不同有关。总而言之,糖尿病心肌由于心肌保护阈值的升高,需要更高强度的保护措施起到心肌保护作用。

PTEN 是 PI3K/Akt 通路的负性调节因子。高

血糖可导致活性氧和活性氮生成进而上调 PTEN, 从而拮抗 Akt<sup>[10]</sup>。Mocanu<sup>[11]</sup>的实验中发现在 Goto-Kakizaki(GK)大鼠心肌 PTEN 水平上调。Wang<sup>[12]</sup>也在糖尿病患者中发现,高糖和氧化应激导致 PTEN 上调,Akt 磷酸化水平下降。因此,在糖尿病心肌中,PTEN 上调抑制 PI3K/Akt 通路,可能是糖尿病心肌对保护措施抵抗的原因<sup>[13]</sup>,使之失活可增加心肌缺血和再灌注损伤后的存活。

ERK1/2 在慢性糖尿病心肌模型对缺血敏感性和对保护性措施的反应性中起到重要的作用。在慢性糖尿病大鼠模型中 ERK1/2 的磷酸化水平降低,进而导致心肌对缺血再灌注损伤更加敏感<sup>[14]</sup>。在正常心肌中,IPOST 通过上调 ERK1/2 起到心肌保护作用。然而链脲霉素(Streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病模型中心肌 ERK1/2 的水平不能相应上调,从而对心肌保护措施抵抗<sup>[4]</sup>。瑞芬太尼预处理亦未能恢复糖尿病心肌 ERK1/2 的磷酸化水平,从而不能抑制缺血再灌注导致的凋亡<sup>[15]</sup>。

Juhaszova<sup>[16]</sup>第一次报道了糖原合成酶激酶 3-β(Glycogen synthase kinase, GSK3-β)的活性是决定 mPTP 开放阈值的因素之一,抑制 GSK3-β 的活性可抑制 mPTP 的开放。而糖尿病心肌 GSK3-β 的活性是正常情况下的两倍多<sup>[17]</sup>,可能是糖尿病心肌对心肌保护措施抵抗的原因。有研究报道,GSK3-β 抑制剂预处理对单次注射 STZ 诱导的糖尿病大鼠有心肌保护作用<sup>[17]</sup>。Gross<sup>[18]</sup>在实验中使用 GSK3-β 抑制剂,可减小 STZ 糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤,在正常心肌和糖尿病心肌都有效。提示 GSK3-β 及其下游通路仍是完整的,可成为保护糖尿病心肌的重要手段和研究靶点。

**1.2 SAFE 信号通路** SAFE 通路是 RISK 通路之外较新的一条保护性信号通路,主要包括 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)和转录激活因子 3(Signal transducer and activator of transcription, STAT3)。正常心肌中,JAK/STAT 的激活在 IPC、IPOST 中起到重要的作用<sup>[19]</sup>。

然而,糖尿病心肌中 JAK-2 的磷酸化水平降低,阿片类受体激动剂和 EPO 在正常心肌可通过 JAK-2 介导心肌保护作用,但是在自发性 II 型糖尿病(OLETF)大鼠模型中未能有效提高 JAK-2 的磷酸化水平而起到心肌保护作用<sup>[20]</sup>。Hotta<sup>[20]</sup>在实验中发现,糖尿病心肌中血管紧张素 II 一型受体(Angiotensin II type 1, AT1)介导钙神经素活性上调,从而导致了 JAK-2 磷酸化障碍,可能是糖尿病心肌对 IPC 抵抗的原因。通过 2 周的 AT1 受体抑制剂

缬沙坦处理后,钙神经素恢复正常,促红素对心肌的保护作用恢复。另外,糖尿病心肌中内质网应激和 JAK-2 激活障碍,可导致 ERK 和 GSK3-β 信号通路异常,进而对 EPO 的心肌保护作用抵抗<sup>[21]</sup>。

STAT3 是 RISK 通路之外的心肌 IPC 和 IPOST 的效应因子,其下调可损害 IPC 和 IPOST 的保护作用。STAT3 缺陷的小鼠表现为心功能障碍,并且更易受到缺血再灌注损伤<sup>[22]</sup>。虽然尚无直接证据证明 STAT3 在人类糖尿病心肌中的表达及活性水平如何。然而,Drenger 的研究提示,STAT3 下调可能是糖尿病大鼠心肌对 IPOST 抵抗的原因<sup>[23]</sup>。因此,提高 STAT3 的磷酸化水平,可能恢复糖尿病心肌对 IPOST 的反应性。STAT3 在人类糖尿病心肌对各种保护性措施的反应性中起什么样的作用,尚需进一步研究。

## 2 线粒体功能异常

糖尿病时,由于胰岛素抵抗,活性氧产生过多及脱偶联蛋白激活,导致心肌线粒体功能障碍<sup>[24]</sup>。Mito-K<sub>ATP</sub> 和 mPTP 在糖尿病心肌中受损,而这两个通道是 IPC 心肌保护的重要效应器。

Mito-K<sub>ATP</sub> 是通过降低线粒体膜电位从而降低线粒体在缺血再灌注时 Ca<sup>2+</sup> 蓄积。然而,糖尿病状态下 Mito-K<sub>ATP</sub> 功能异常<sup>[25]</sup>,其开放剂二氮嗪预处理未能为糖尿病患者心肌提供保护作用。但激活 Mito-K<sub>ATP</sub> 的下游蛋白激酶 PKC 和 p38MAPK 可起到对糖尿病心肌的保护作用<sup>[26]</sup>。另外,外源性补充一氧化氮(NO)或者抑制内源性 NO 生成,可以对糖尿病患者的的心肌细胞起到保护作用<sup>[27]</sup>,NO 位于 Mito-K<sub>ATP</sub> 下游和 p38MAPK 的上游,说明 Mito-K<sub>ATP</sub> 下游通路在糖尿病心肌中仍是完整的。

mPTP 是保护性信号通路的最终靶点,心肌缺血再灌注时氧化应激及钙超载等导致 mPTP 开放。mPTP 开放导致线粒体肿胀、破裂,线粒体内细胞色素 C 等促凋亡物质释放入细胞质,进而导致细胞凋亡坏死。有研究报道,在糖尿病大鼠心肌中发现内质网应激增加,导致 PI3K/Akt, ERK, 及 GSK3-β 信号分子的改变,最终导致了 mPTP 功能障碍,进而导致对心肌保护措施抵抗<sup>[21]</sup>。线粒体钙储备能力(Calcium retention capacity, CRC)为 mPTP 开放阈值的指标,EPO 可保持正常 Wistar 大鼠心肌缺血再灌注时的 CRC 水平,而此作用在糖尿病 GK 大鼠中无效<sup>[28]</sup>,提示 mPTP 受损为糖尿病心肌对保护措施抵抗的重要原因。

## 3 展望

综述以上研究,针对糖尿病心肌的心肌保护可

从以下几个方面进一步研究。

首先,由于糖尿病心肌的保护性信号通路磷酸化水平降低,其得到保护所需要的阈值升高,需要更大强度的保护性措施起到心肌保护作用。因此,在安全范围内需要多大强度的保护措施能对糖尿病心肌起到心肌保护作用需要进一步研究。

其次,GSK3- $\beta$  及 Mito-K<sub>ATP</sub> 下游通路仍是完整的。因此,针对 GSK3- $\beta$  或 Mito-K<sub>ATP</sub> 下游通路的保护性药物可以尝试用于糖尿病的心肌保护。

一些抗糖尿病药物可恢复糖尿病心肌对保护措施的反应性。吡格列酮,可恢复 IPC 对糖尿病大鼠心肌的保护作用,从而减少再灌注心律失常。二甲双胍在降血糖的作用之外,可降低糖尿病和非糖尿病大鼠心肌的梗死面积<sup>[29]</sup>。亦有临床研究发现服用二甲双胍的患者心肌梗死的发生率降低<sup>[30]</sup>。格列美脲可恢复糖尿病大鼠心脏对 IPC 保护作用的反应性。因此,抗糖尿病药物的心肌保护具有很好的应用前景,其作用机制需要进一步研究。

总之,糖尿病作为心血管疾病重要的危险因素,其对心肌的影响非常复杂,需要更多的研究去认识糖尿病心肌改变的机制,以便发现心肌保护的有效靶点,为临床应用提供思路和方法。

#### 参考文献:

- [1] Calafiore AM, Di Mauro M, Di Giammarco G, *et al*. Effect of diabetes on early and late survival after isolated first coronary bypass surgery in multivessel disease [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 125(1):144-154.
- [2] Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, *et al*. Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(4):1007-1011.
- [3] Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning [J]. *Pharmacol Rev*, 2007, 59(4):418-458.
- [4] Przyklenk K, Maynard M, Greiner DL, *et al*. Cardioprotection with postconditioning: Loss of efficacy in murine models of type-2 and type-1 diabetes [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(5):781-790.
- [5] Tai W, Shi E, Yan L, *et al*. Diabetes abolishes the cardioprotection induced by sevoflurane postconditioning in the rat heart in vivo: Roles of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  and its upstream pathways [J]. *J Surg Res*, 2012, 178(1):L96-104.
- [6] Ghaboura N, Tamarelle S, Ducluzeau PH, *et al*. Diabetes mellitus abrogates erythropoietin-induced cardioprotection against ischemic-reperfusion injury by alteration of the risk/gsk-3 $\beta$  signaling [J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(1):147-162.
- [7] Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, *et al*. Preconditioning the diabetic heart: the importance of Akt phosphorylation [J]. *Diabetes*, 2005, 54(8):2360-2364.
- [8] Sivaraman V, Hausenloy DJ, Wynne AM, *et al*. Preconditioning the diabetic human myocardium [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(6B):1740-1746.
- [9] Ghosh S, Standen NB, Galinianos M, *et al*. Failure to precondition pathological human myocardium [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(3):711-718.
- [10] Song P, Wu Y, Xu J, *et al*. Reactive nitrogen species induced by hyperglycemia suppresses akt signaling and triggers apoptosis by upregulating phosphatase pten (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10) in an lkb1-dependent manner [J]. *Circulation*, 2007, 116(14):1585-1595.
- [11] Mocanu MM, Field DC, Yellon DM. A potential role for PTEN in the diabetic heart [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2006, 20(4):319-321.
- [12] Wang B, Raedschelders K, Shrivah J, *et al*. Differences in myocardial pten expression and akt signalling in type 2 diabetic and nondiabetic patients undergoing coronary bypass surgery [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 74(6):705-713.
- [13] Ruan H, Li J, Ren S, *et al*. Inducible and cardiac specific pten inactivation protects ischemia/reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(2):193-200.
- [14] Xu G, Takashi E, Kudo M, *et al*. Contradictory effects of short- and long-term hyperglycemias on ischemic injury of myocardium via intracellular signaling pathway [J]. *Exp Mol Pathol*, 2004, 76(1):57-65.
- [15] Kim HS, Cho JE, Hwang KC, *et al*. Diabetes mellitus mitigates cardioprotective effects of remifentanyl preconditioning in ischemia-reperfused rat heart in association with anti-apoptotic pathways of survival [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 628(1-3):132-139.
- [16] Juhaszova M, Zorov DB, Kim SH, *et al*. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(11):1535-1549.
- [17] Yadav HN, Singh M, Sharma PL, *et al*. Involvement of gsk-3 $\beta$  in attenuation of the cardioprotective effect of ischemic preconditioning in diabetic rat heart [J]. *Mol Cell Biochem*, 2010, 343(1-2):75-81.
- [18] Gross ER, Hsu AK, Gross GJ, *et al*. Diabetes abolishes morphine-induced cardioprotection via multiple pathways upstream of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  [J]. *Diabetes*, 2007, 56(1):127-136.
- [19] Boengler K, Buechert A, Heinen Y, *et al*. Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in aged and stat3-deficient mice [J]. *Circ Res*, 2008, 102(1):131-135.
- [20] Hotta H, Miura T, Miki T, *et al*. Angiotensin ii type 1 receptor-mediated upregulation of calcineurin activity underlies impairment of cardioprotective signaling in diabetic hearts [J]. *Circ Res*, 2010, 106(1):129-132.
- [21] Miki T, Miura T, Hotta H, *et al*. Endoplasmic reticulum stress in diabetic hearts abolishes erythropoietin-induced myocardial protection by impairment of phospho-glycogen synthase kinase-3 $\beta$ -mediated suppression of mitochondrial permeability transition [J]. *Diabetes*, 2009, 58(12):2863-2872.
- [22] Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Fuchs M, *et al*. Signal transducer and activator of transcription 3 is required for myocardial capillary growth, control of interstitial matrix deposition, and heart protection from ischemic injury [J]. *Circ Res*, 2004, 95

(2):187-195.

- [23] Drenger B, Ostrovsky IA, Barak M, *et al.* Diabetes blockade of sevoflurane postconditioning is not restored by insulin in the rat heart phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3- and phosphatidylinositol 3-kinase-mediated inhibition [J]. *Anesthesiology*, 2011, 114(6):1364-1372.
- [24] Boudina S, Bugger H, Sena S, *et al.* Contribution of impaired myocardial insulin signaling to mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the heart [J]. *Circulation*, 2009, 119(9):1272-1283.
- [25] Han JS, Yan DM, Zhu HY, *et al.* diabetes counteracts the protective effect of the diazoxide preconditioning on ischemic reperfused rat heart [J]. *Zhonghua wai ke za zhi*, 2009, 47(15):1185-1188.
- [26] Hassouna A, Loubani M, Matata BM, *et al.* Mitochondrial dysfunction as the cause of the failure to precondition the diabetic human myocardium [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69(2):450-458.

- [27] Barua A, Standen NB, Galinanes M. Modulation of the nitric oxide metabolism overcomes the unresponsiveness of the diabetic human myocardium to protection against ischemic injury [J]. *J Surg Res*, 2011, 171(2):452-456.
- [28] Itoh T, Kouzu H, Miki T, *et al.* Cytoprotective regulation of the mitochondrial permeability transition pore is impaired in type 2 diabetic goto-kakizaki rat hearts [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(6):870-879.
- [29] Calvert JW, Gundewar S, Jha S, *et al.* Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via ampk-*enos*-mediated signaling [J]. *Diabetes*, 2008, 57(3):696-705.
- [30] No authors listed. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (ukpds 34). Uk prospective diabetes study (ukpds) group [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131):854-865.

(收稿日期:2013-03-04)

(修订日期:2013-03-24)

(上接第 106 页)

- [13] Ambardekar AV, Buttrick PM. Reverse remodeling with left ventricular assist devices; a review of clinical, cellular, and molecular effects [J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(2):224-233.
- [14] Hall JL, Fermin DR, Birks EJ, *et al.* Clinical, molecular, and genomic changes in response to a left ventricular assist device [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(6):641-652.
- [15] Wohlschlaeger J, Schmitz KJ, Schmid C, *et al.* Reverse remodeling following insertion of left ventricular assist devices (LVAD): a review of the morphological and molecular changes [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 68(3):376-386.
- [16] Mann DL, Burkoff D. Myocardial expression levels of micro-ribonucleic acids in patients with left ventricular assist devices signature of myocardial recovery, signature of reverse remodeling, or signature with no name[J]? *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(22):2279-2281.
- [17] Tuzun E, Bick R, Kadipasaoglu C, *et al.* Modification of a volume-overload heart failure model to track myocardial re-

modeling and device-related reverse remodeling [J]. *ISRN cardiol*, 2011, 831062.

- [18] Kinoshita M, Takano H, Taenaka Y, *et al.* Cardiac disuse atrophy during LVAD pumping [J]. *ASAIO Trans*, 1988, 34(3):208-212.
- [19] Kinoshita M, Takano H, Takaichi S, *et al.* Influence of prolonged ventricular assistance on myocardial histopathology in intact heart [J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61(2):640-645.
- [20] Klotz S, Foronjy RF, Dickstein ML, *et al.* Mechanical unloading during left ventricular assist device support increases left ventricular collagen cross-linking and myocardial stiffness [J]. *Circulation*, 2005, 112(3):364-374.
- [21] Formica P, Murthy S, Edwards P, *et al.* A structured 3-step approach to evaluate cardiac recovery with continuous flow circulatory support [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(12):1440-1442.

(收稿日期:2013-04-07)

(修订日期:2013-04-9)

(上接第 121 页)

- [18] Lindstrom SJ, Pellegrino VA, Butt WW. Extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Med J Aust*, 2009,191(3):178-182.
- [19] Bartlett RH, Gattinoni L. Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2010,76(7):534-540.
- [20] Marasco SF, Lukas G, McDonald M, *et al.* Review of ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) support in critically ill adult patients [J]. *Heart Lung Circ*, 2008,17(4):41-47.
- [21] Gorlinger K, Bergmann L, Dirkmann D.Coagulation management in patients undergoing mechanical circulatory support [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2012,26(2):179-198.
- [22] Bauer C, Vichova Z, Ffrench P, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation with danaparoid sodium after massive pulmonary embolism [J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(4):1101-1103.

- [23] Kolvekar SK, Peek GJ, Sosnowski AW, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenator for pulmonary embolism [J]. *Ann Thorac Surg*,1997, 64(3):883-884.

- [24] Kawahito K, Murata S, Adachi H, *et al.* Resuscitation and circulatory support using extracorporeal membrane oxygenation for fulminant pulmonary embolism [J]. *Artif Organs*, 2000,24(6):427-430.
- [25] Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal Life Support Registry Report 2004 [J]. *ASAIO J*,2005,51(1):4-10.
- [26] Cengiz P, Seidel K, Rycus PT, *et al.* Central nervous system complications during pediatric extracorporeal life support: incidence and risk factors [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(12):2817-2824.

(收稿日期:2012-03-01)

(修订日期:2012-06-25)