

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.04.06

改良 del Nido 停搏液在成人腔镜下二尖瓣瓣膜置换手术中的应用

李 帆, 胡振飞, 詹海婷, 黄一丹, 吴建江, 苟伟挺, 吴鹏凯

[摘要]:目的 比较改良 del Nido 停搏液与改良 St.Thomas 停搏液在成人腔镜下二尖瓣瓣膜置换手术中的初步临床效果。方法 收集 2018 年 2 月至 2019 年 5 月在本院胸腔镜下行二尖瓣置换术的 74 例二尖瓣瓣膜疾病成年患者, 男性 39 例, 女性 35 例, 年龄 18~68 岁。随机分为 del Nido 停搏液组(DNC)和 St.Thomas 停搏液组(STH)。采集并记录术前(T0)、术后 1 h(T1)、术后 24 h(T2)血中的心肌相关因子[肌钙蛋白, 心肌型肌酸激酶同工酶(CKMB)]的浓度, 记录体外循环时间, 停搏液灌注次数及停搏液总量; 观察并记录术后 24 h 正性肌力药物使用情况、术后 ICU 呼吸机辅助时间、ICU 的滞留时间。**结果** 两组患者年龄、体重、性别、射血分数、心肌酐、术后 ICU 呼吸机辅助时间以及术后 24 h 正性肌力药物使用情况等组间均无显著差异($P > 0.05$)。与 STH 组相比, DNC 组灌注停搏液的总量、灌注次数、体外循环时间均减少, 具有统计学差异($P < 0.05$), 术后 CKMB 降低($P < 0.05$)。**结论** 单次灌注 del Nido 停搏液在成人腔镜瓣膜手术中安全, 并且可以缩短体外循环时间。

[关键词]: 心肌保护; del Nido 心肌保护液; 成人; 腔镜手术; 二尖瓣置换术; 体外循环

Application of modified del Nido cardioplegia in thoracoscopic mitral valve replacement in adults

Li Fan, Hu Zhenfei, Zhan Haiting, Huang Yidan, Gou Weiting, Wu Pengkai

Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Medical University, Urumchi 830000, China

Corresponding author: Wu Jianjiang, Email: 1449845707@qq.com

[Abstract]: Objective To compare the preliminary clinical effects of modified del Nido cardioplegia and modified St.Thomas cardioplegia in adult thoracoscopic mitral valve replacement. **Methods** From February 2016 to December 2017, 74 patients with mitral valve diseases underwent thoracoscopic mitral valve replacement in our hospital, including 49 males and 35 females, aged from 18 to 68 years. The concentrations of myocardial related factors[troponin, myocardial creatine kinase isoenzyme (CKMB) in blood at 1 h (T1) and 24 h (T2) after operation], aortic occlusion time, cardiopulmonary bypass time, cardioplegia perfusion times and total cardioplegia dosage were observed and recorded; the clinical automatic pulsatile rate, the score of positive drugs during cardiopulmonary bypass, the amount of blood transfusion, the use of positive inotropics 24 h after operation, the time of mechanical ventilation and ICU stay were observed and recorded. **Results** There were no significant differences in age, weight, sex, ejection fraction, postoperative myocardial injury, Serum creatinine levels, postoperative ICU ventilator assistant time and the use of positive inotropic drugs 24 h after surgery between two groups ($P > 0.05$). Compared with the STH group, the total volume of cardioplegia, the perfusion times and the extracorporeal circulation time of the DNC group were lower ($P < 0.05$). **Conclusion** Single infusion of del Nido cardioplegia is safe in adult thoracoscopic valvular surgery and can shorten the time of extracorporeal circulation.

[Key words]: Myocardial protection; del Nido myocardial protective solution; Adult; Endoscopic surgery; Mitral valve replacement; Extracorporeal circulation

基金项目:新疆维吾尔自治区重点实验室开放课题(2019D04019)
作者单位:830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院麻醉科(李 帆、胡振飞、詹海婷、黄一丹、苟伟挺、吴鹏凯)
通讯作者:吴建江; Email:1449845707@qq.com

随着近几年微创心脏外科手术的高速发展, 心脏手术微创化日趋明显, 外科技术的创新与进步对心肌保护方法提出了新的要求。不同于传统的开胸手术, 微创心脏手术具有术野小, 暴露差, 主动脉阻

断时间长特点^[1-2]。传统的含血停搏液需要每 30 min 灌注一次,这不但严重的影响了手术操作的连贯性,还增加了主动脉阻断和体外循环时间,而且短时间内灌注了大量的钾离子和液体,严重影响了患者的水电解质平衡,传统的含血停搏液已经不能满足手术的要求。从心肌保护要求角度看:微创手术、疑难复杂长时间手术、再次手术这三类患者将是心脏停搏液单次灌注或长时间间隔复灌方法的主要受益对象^[2]。

del Nido 停搏液是由美国 Pedro del Nido 教授团队提出并配制使用的一种无钙、高钾、仿细胞外液型心脏停搏液,在国内外儿童心脏手术中广泛使用,并取得了非常好的临床效果^[3]。del Nido 停搏液单次灌注心肌停搏时间长,可维持心脏停搏状态 90~120 min,其相对低廉的价格,单次灌注的长时效,仿细胞外液的生理特性,强大的细胞膜稳定作用^[4],以及其在小儿心脏手术中的安全有效的心肌保护作用都让笔者思考能否将 del Nido 停搏液应用在成人腔镜下瓣膜置换术中。

在国外,已有关于 del Nido 停搏液安全用于成人心脏手术的报道,多项研究表明,del Nido 停搏液用于成人心脏手术中是安全有效的^[5-6],但是国内在腔镜瓣膜手术中的应用鲜见报道。本研究的目的是比较 del Nido 停搏液与改良 St.Thomas 停搏液在成人腔镜下二尖瓣置换术手术中的心肌保护效果,分析其在成人微创心脏手术中的应用优势。

1 资料与方法

1.1 临床资料和分组 本研究经过本单位医学伦理委员会批准(IACUC-20180223-72)。自 2018 年 2 月至 2019 年 5 月结束,所有参与的患者均在胸腔镜下行二尖瓣置换术。纳入标准:年龄 18~68 岁;手术方式及体外循环一致;首次行心脏手术。排除标准:既往有心脏史手术;术前需要正性肌力药物支持者;合并其他心脏手术者。74 例二尖瓣瓣膜疾病患者,男性 39 例,女性 35 例,年龄 18~68 岁。用信封随机法分成改良 del Nido 停搏液(DNC 组)和改良 St.Thomas 停搏液组(STH 组)各 37 例,两组患者临床资料见表 1。

1.2 麻醉及手术方法 患者入室后常规吸氧接心电图监护,局麻下行桡动脉穿刺,静脉麻醉诱导后插双腔气管插管,行颈内静脉穿刺置管术。麻醉诱导及维持采用咪达唑仑,舒芬太尼,丙泊酚,爱可松;术中单肺通气。患者取平卧位,右侧肢体下垫高。右侧

表 1 两组患者术前一般临床资料比较(n=37)

项目	DNC 组	STH 组	P 值
年龄(岁)	60.1±8.1	61.0±7.9	0.630
男性[n(%)]	20(54)	22(59)	0.639
体重指数	30.5±5.2	31.0±6.0	0.703
高血压[n(%)]	28(76)	26(70)	0.601
高血脂[n(%)]	31(84)	30(81)	0.760
房颤[n(%)]	11(30)	13(35)	0.619
吸烟[n(%)]	19(50)	21(57)	0.641
饮酒[n(%)]	6(16)	8(21)	0.553
糖尿病[n(%)]	15(40)	17(46)	0.639
慢阻肺[n(%)]	9(24)	7(19)	0.572
术前 HCT	0.352±0.07	0.380±0.05	0.041
术前 TIA 或中风[n(%)]	1(2)	3(8)	0.304
射血分数(%)	57.6±10.5	55.6±10.9	0.424

注:HCT:血细胞比容;TIA:短暂性脑缺血发作。

腹股沟韧带处切开皮肤,皮下组织,暴露股动脉及股静脉,插入股动脉插管,股静脉插管。分别于患者右侧腋中线第 7 肋间处打孔、右侧胸骨旁第 4 肋间打孔、右腋中线第 4 肋间打孔。于胸腔镜下,切开心包,开始体外循环;于升主动脉根部做荷包并插入灌注针,分别用棉线阻断上、下腔静脉,用腔镜阻断钳阻断升主动脉;顺行灌注心脏停搏液保护心肌,由房间隔入路行二尖瓣置换术,手术完成后缝合右心房切口,缝合心包切口,膨肺停机。术后送 ICU。

1.3 体外循环及心肌保护方法 使用德国 Stockert SC 型人工心肺机、MAQUET 成人膜式氧合器、东莞科威医疗器械有限公司生产的动脉微栓过滤器和体外循环管路。预充液包括复方氯化钠注射液 500 ml,羟乙基淀粉 130/0.4 电解质注射液 500 ml,甘露醇 250 ml。两组患者手术均采用浅低温(32~34℃)体外循环。阻断主动脉后经主动脉根部顺行灌注心脏停搏液。体外循环流量 60~80 ml/(kg·min),平均动脉压维持在 60~80 mm Hg,转中维持血细胞比容(hematocrit, HCT)>0.20, pH 7.35~7.45,动脉二氧化碳分压(PaCO₂)35~45 mm Hg。由于国内缺少勃脉力-a 液无法配制真正的 del Nido 停搏液,国内大多数采用乳酸林格液作为基液来代替勃脉力-a 液配制 del Nido 停搏液,经过文献查询本单位用醋酸钠林格液作为 del Nido 停搏液^[2,5,7]和 St.Thomas 停搏液的基础液体,故称为改良停搏液。配方见表 2。具体使用方法:配制的改良停搏液与患者氧合血(37℃)按 4:1 的比例混合。灌注流量 400 ml/

min, 压力 200~250 mm Hg。del Nido 停搏液剂量 20 ml/kg, 体重 >50 kg 患者, 总量不超过 1 L, 温度 8~12℃, 超过 120 min 再次灌注 300 ml。St.Thomas 停搏液剂量 10~15 ml/kg, 温度 4℃, 超过 30 min, 每 30 min 灌注一次, 每次 10 ml/kg。

表 2 改良 del Nido 停搏液和 St.Thomas 停搏液主要成分

主要晶体成分	del Nido	St.Thomas
醋酸钠林格液 (ml)	500	500
20%甘露醇 (ml)	6.75	—
25%硫酸镁 (ml)	4	20
氯化钾 (g)	1	1
5%碳酸氢钠 (ml)	10	40
2%利多卡因 (ml)	3.25	10

1.4 收集资料 术中记录体外循环时间、停搏液灌注次数及停搏液总量、术后 24 h 正性肌力药物使用情况。分别测定记录术前 (T0)、主动脉开放后 1 h (T1)、术后 1 h (T2)、术后 24 h (T3) 血心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)、心肌型肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzyme, CKMB) 的浓度、血肌酐 (serum creatinine, Cr) 水平、术后 1 h 和 24 h 的血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、HCT 和钾离子浓度。记录 ICU 的呼吸机辅助时间、ICU 的滞留时间及术后并发症发生率等资料。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料数据用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 计数资料以百分比 (%) 表示, 计量资料组间比较采用 *t* 检验, 计数资料组间比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 术前基本资料 两组患者除在术前 HCT 略有差外, 余在性别、年龄、术前射血分数、心脏/非心脏合并症方面均无差异 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 术中情况记录 与 STH 组相比, DNC 组的灌注液总量和灌注次数明显减少 ($P < 0.001$), 改良 del Nido 停搏液能够显著的缩短体外循环时间 ($P < 0.001$)。见表 3。

2.3 临床观察指标 CKMB 水平术后 1 h 和 24 h DNC 组较 STH 组明显降低 ($P < 0.05$)。cTnI 术后 1 h 和 24 h 两组的水平无差异 ($P > 0.05$)。血红蛋白和 HCT 术后 1 h DNC 组高于 STH 组 ($P < 0.01$)。

表 3 两组患者术中体外循环相关情况的比较 ($n = 37, \bar{x}\pm s$)

项目	DNC 组	STH 组	<i>P</i> 值
停搏液总量 (ml)	870±45	1 635±110	<0.002
冷灌次数	1.12±0.20	2.23±0.56	<0.0001
体外循环时间 (min)	102.58±11.56	120±25.23	0.0003

钾离子浓度在主动脉开放后 1 h、术后 1 h DNC 组明显低于 STH 组, 24 h 无差异 ($P > 0.05$)。术后 24 h 血管活性药物的使用、肌酐水平两组间均无差异 ($P > 0.05$)。见表 4。

DHC 组的机械通气时间、ICU 滞留时间及住院天数均较 STH 组短 ($P < 0.05$)。两组患者手术相关并发症的发生率均无显著差别 ($P > 0.05$)。见表 5。

3 讨论

心肌保护是进行复杂心脏手术成功的关键, 成功的心肌保护的关键在于让心脏在舒张期停搏和心肌均匀的降温^[8]。国内的各家心脏中心在成人心脏手术中大多使用的都是改良 St.Thomas 4:1 含血停搏液间断灌注。其通过高浓度的钾离子让心脏在舒张期停搏, 每 30 min 灌注一次, 可以提供充足的氧气和各种心肌能量代谢所需的底物, 并冲走代谢产物, 心肌保护效果确切, 配置简单, 价格便宜。特别适合心脏停跳时间较短的不需要多次灌注的手术^[3]。但是, 其每三十分钟就需要灌注一次的特性影响了外科大夫手术操作的流畅性, 并且多次灌注大量的高钾停搏液会造成心肌细胞水肿, 冠状动脉内皮细胞损伤, 从而影响心功能。

del Nido 停搏液是由美国匹兹堡大学 Pedro del Nido 教授针对小儿未成熟心肌肌原纤维结构不成熟, 肌原纤维排列紊乱, 其发育不全的 T 型管更容易受到钙超载的损伤而提出的一种以高钾为基础的细胞外液型保护液, 以勃迈力 A 液为基液, 在其中添加利多卡因、硫酸镁、甘露醇等成分, 晶体液与血液按 4:1 比例混合制成。del Nido 停搏液已被证明在小儿未成熟心肌保护中效果非常好^[3], 并且已经有在国外多家医院应用于成人心脏手术的报告^[5-7]。目前国内已有临床中心将 del Nido 停搏液用于成人心脏手术, 其结果均显示心肌保护效果良好, 心脏停搏时间长, 是一种使用安全, 配置简单, 价格低廉的心肌保护液。

Mishra 等^[9]对 100 例体外循环下行冠脉动脉旁路移植术或者双瓣置换术的成人患者进行了研究, 结果显示 del Nido 停搏液组和 St.Thomas 停搏液组

表 4 两组患者围术期药物支持与血生化指标的比较($n=37, \bar{x} \pm s$)

指标	术前			主动脉开放 1 h		
	DNC 组	STH 组	<i>P</i> 值	DNC 组	STH 组	<i>P</i> 值
药物支持[n(%)]				20(54)	22(59)	0.316
CKMB(ng/ml)	34.6±39.5	40.5±42.4	0.5377	112.8±40.2	130.5±70.5	0.1763
cTnI(μg/ml)	0.08±0.11	0.09±0.10	0.6836	32.0±22.2	35.0±25.0	0.5869
Hb(g/L)	99.0±11.2	96.8±13.2	0.4892	72.1±10.1	70.1±12.1	0.4427
HCT	0.29±0.04	0.30±0.04	0.2858	0.29±0.02	0.24±0.02	0.2011
钾离子(mmol/L)	4.06±0.40	4.07±0.32	0.9191	4.11±0.57	4.79±0.296	<0.001
Cr(μmol/L)	78.77±35.62	79.11±34.49	0.9665	83.94±28.94	88.77±30.07	0.4837
指标	术后 1 h			术后 24 h		
	DNC 组	STH 组	<i>P</i> 值	DNC 组	STH 组	<i>P</i> 值
药物支持[n(%)]	20(54)	22(59)	0.4258	10(27)	12(32)	0.3859
CKMB(ng/ml)	120.7±41.2	150.5±50.2	0.0067	45.5±18.0	60.8±20.1	0.0009
cTnI(μg/ml)	38.5±25.2	42.0±29.5	0.5849	15.2±8.5	19.2±9.4	0.0588
Hb(g/L)	95.0±12.8	82.0±10.8	<0.001	94.0±13.3	90.0±10.2	0.5401
HCT	0.30±0.04	0.27±0.03	0.0001	0.30±0.05	0.29±0.03	0.3004
钾离子(mmol/L)	4.21±0.45	4.59±0.71	<0.001	4.59±0.72	4.67±0.58	0.6312
Cr(μmol/L)	85.57±30.21	90.57±31.45	0.4878	115.61±49.54	118.39±48.97	0.8089

表 5 两组患者术后临床转归比较($n=37$)

项目	DNC 组	STH 组	<i>P</i> 值
呼吸机辅助时间(h)	20.1±5.59	24.5±7.21	0.0045
ICU 滞留时间(d)	2.5±1.25	3.1±1.31	0.0476
术后住院天数(d)	7.21±1.12	8.40±1.23	<0.0001
围术期死亡(n)	2	3	0.643
住院期间并发症情况			
低心排(n)	2	3	-
肾衰竭(n)	3	3	0.643
中风(n)	0	1	0.314
房颤(n)	3	4	0.691

在自动复跳率、术后主动脉内球囊反搏应用率、术后并发症发生率上没有统计学差异, del Nido 液组主动脉阻断时间、体外循环时间均较 St. Thomas 液组明显缩短, 有统计学差异。

Kim 等^[10]人选择了 53 例接受成人开胸单纯瓣膜或者冠状动脉旁路移植手术的患者, 以 St. Thomas 4:1 含血停搏液为对比标准, 主要检测指标是术后 3 天肌钙蛋白水平的峰值和变化。他们得出的是 del Nido 组的自动复跳率更高, 但是术后 3 天肌钙蛋白水平和峰值、早期死亡率、术后并发症方面都没有统

计学差异。随后, 他们对 del Nido 组进行更大规模的研究, 这次他们选择了 111 例患者, 不同于上次, 这次结果显示术后肌钙蛋白水平降低、主动脉钳夹时间缩短, 在死亡率、心脏或神经系统并发症方面没有统计学差异。

Jiang XL 等^[11]选择择期行体外循环下冠状动脉旁路移植联合心脏瓣膜置换患者 84 例, 分为 del Nido 心脏停搏液组(44 例)或 St. Thomas 心脏停搏液组(40 例)。分别测定麻醉诱导前肌钙蛋白, 以及体外循环终止后 2、12、24 h 的肌钙蛋白浓度。最后发现

在成人冠状动脉旁路移植联合心脏瓣膜置换手术中使用 del Nido 心脏停搏液是安全的,能减少心脏停搏液灌注次数,简化手术流程。肌钙蛋白的变化趋势提示 del Nido 停搏液具有更好的心肌保护作用。

本研究中 3 个时间点,DNC 组在术中心肌保护液灌注总量、灌注次数、体外循环时间、术后 ICU 的呼吸机辅助时间和滞留时间,以及住院天数均较 STH 组明显减少,术后并发症无差异,说明改良 del Nido 停搏液用于成人腔镜下二尖瓣置换术,其心肌保护作用与改良 St.Thomas 停搏液相比是安全的,其 90 min 的单次灌注时间能有效的缩短体外循环时间、减少灌注次数,能够提高术者手术操作的连贯性。

但是不能就此推断改良 del Nido 停搏液用于所有的成人心脏手术都是安全有效的。成人的成熟心肌细胞与小儿的未成熟心肌细胞是不同的。首先,成人心肌细胞对葡萄糖的利用能力下降,无氧代谢的能力下降。其次,高能磷酸盐在成人心肌细胞中的消耗要比在小儿未成熟心肌中快得多,这样就导致只有少量的底物来产生新的 ATP^[6,12-13]。后续笔者还将会继续思考并改进 del Nido 停搏液在成人心脏手术中的使用,比如能否提高血液在保护液中的比例,配成血液:晶体=4:1 的停搏液,从而减轻心肌细胞的水肿;小儿患者灌注量超过 1 L 并不提供更多的保护效果,还可能造成复跳延迟^[14],但是由于小儿心肌与成人心肌的不同,在成人手术中超过 1 L 的冷灌液是否能提供更好的心肌保护效果;高危患者如冠脉多支病变,心肌肥厚患者,心功能差的患者使用改良 del Nido 停搏液是否安全?

综上所述,改良 del Nido 停搏液同改良 St.Thomas 停搏液相比在成人胸腔镜心脏手术中,在具有同样良好的心肌保护作用的同时具备减少灌注次数、缩短体外循环时间、增加手术连贯性的优点。是成人胸腔镜下心脏手术的安全有效、方便好用的心脏保护液。

参考文献:

[1] De Palo M, Guida P, Mastro F, *et al*. Myocardial protection during minimally invasive cardiac surgery through right mini-thoracotomy[J]. *Perfusion*, 2017, 32(3): 245-252.

- [2] 时慧,刘超启,赵惠,等. del Nido 心脏停搏液在成人心脏外科临床实践和应用常规的制订[J]. *中国体外循环杂志*, 2019, 17(4):206-210.
- [3] Panigrahi D, Roychowdhury S, Guhabiswas R, *et al*. Myocardial protection following del Nido cardioplegia in pediatric cardiac surgery[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2018, 26(4): 267-272.
- [4] Yerebakan H, Sorabella RA, Najjar M, *et al*. del Nido cardioplegia can be safely administered in high-risk coronary artery bypass grafting surgery after acute myocardial infarction: a propensity matched comparison[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2014, 9: 141.
- [5] Timek T, Willekes C, Hulme O, *et al*. Propensity matched analysis of del Nido cardioplegia in adult coronary artery bypass grafting: initial experience with 100 consecutive patients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(6): 2237-2241.
- [6] Cayir MC, Yuksel A. The Use of del Nido cardioplegia for myocardial protection in isolated coronary artery bypass surgery[J]. *Heart Lung Circ*, 2020, 29(2): 301-307.
- [7] 陈波,曹勇,冼明海,等. 改良 Del Nido 停搏液与改良 St.Thomas 停搏液在成人联合瓣膜置换术中的心肌保护效果分析[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2018, 25(1): 58-62.
- [8] Sorabella RA, Akashi H, Yerebakan H, *et al*. Myocardial protection using del Nido cardioplegia solution in adult reoperative aortic valve surgery[J]. *J Card Surg*, 2014, 29(4): 445-449.
- [9] Mishra P, Jadhav RB, Mohapatra CK, *et al*. Comparison of del Nido cardioplegia and St. thomas hospital solution—two types of cardioplegia in adult cardiac surgery[J]. *Kardiochirurgia Pol*, 2016, 13(4): 295-299.
- [10] Kim K, Ball C, Grady P, *et al*. Use of del Nido cardioplegia for adult cardiac surgery at the cleveland clinic: perfusion implications [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2014, 46(4): 317-323.
- [11] Jiang XL, Gu TY, Liu L, *et al*. Safety of del Nido cardioplegia in coronary artery bypass grafting combined with heart valve replacement in adults[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2019, 99(48): 3770-3774.
- [12] Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, *et al*. Cell biology of ischemia/reperfusion injury[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2012, 298: 229-317.
- [13] Valooran GJ, Nair SK, Chandrasekharan K, *et al*. del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery—scopes and concerns [J]. *Perfusion*, 2016, 31(1): 6-14.
- [14] Matte GS, del Nido PJ. History and Use of del Nido Cardioplegia Solution at Boston Children's Hospital[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2012, 44(3): 98-103.

(收稿日期:2019-10-09)

(修订日期:2020-01-20)