

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.03.03

## del Nido 停搏液在成人二尖瓣联合三尖瓣成形手术中的应用

王春乐, 刘福荣, 高雪, 晏薇, 文治强, 唐轶伦, 毛幸, 刘紫菡, 熊瑶瑶

**[摘要]:**目的 比较 del Nido 停搏液与含血停搏液在成人二尖瓣联合三尖瓣成形手术中的初步临床效果。方法 收集 2019 年 1 月至 2020 年 8 月在本院心肺转流(CPB)下进行成人二尖瓣联合三尖瓣成形手术的患者 63 例,根据术中使用的心脏停搏液种类分为观察组 30 例,对照组 33 例,观察组术中应用 del Nido 停搏液,对照组术中应用含血停搏液(血液与晶体比例为 4:1)。采集并记录术前、CPB 30 min、停机后 1 h、术后 24 h 的血红蛋白(Hb)浓度,红细胞压积(HCT),血钾离子( $K^+$ )以及乳酸(Lac)情况;术前及术后 24 h 的肌钙蛋白 I(cTnI),心肌型肌酸激酶同工酶(CKMB)的浓度及肌酐水平;CPB 时间、主动脉阻断时间、停搏液灌注次数、停搏液总量、晶体灌注量及心脏自动复跳率;术后 24 h 血管活性药物评分、呼吸机辅助时间、ICU 住院时间、术后住院时间及并发症的情况。结果 两组患者年龄、体重、性别、合并症、术后 24 h 血管活性药物评分、呼吸机辅助时间、ICU 住院时间、术后住院时间以及术前和术后 24 h 血肌酐、cTnI、CKMB、Hb、HCT、血  $K^+$ 、Lac 等组间均无显著差异( $P > 0.05$ );两组术后均无脑血管意外、肾衰竭及低心排量综合征等相关并发症;与对照组比较,观察组灌注停搏液的总量、灌注次数、CPB 时间、主动脉阻断时间、CPB 30 min Hb、HCT、血  $K^+$  均减少,具有统计学差异( $P < 0.05$ ),心脏自动复跳率及晶体灌注量均增加( $P < 0.05$ )。结论 在成人二尖瓣联合三尖瓣成形手术中,del Nido 停搏液与含血停搏液心肌保护效果无显著差异;del Nido 停搏液可以缩短 CPB 时间及主动脉阻断时间。

**[关键词]:** del Nido 停搏液;心肌保护;二尖瓣成形;三尖瓣成形;心肺转流;体外循环

### Application of del Nido cardioplegia in adult mitral and tricuspid valvuloplasty

Wang Chunle, Liu Furong, Gao Xue, Yan Wei, Wen Zhiqiang, Tang Yilun, Mao Xing, Liu Zihan, Xiong Yaoyao

Extracorporeal Life Support Center of Cardiovascular Surgery, Xiangya Second Hospital of Central South University, Hunan Changsha 410013, China

Corresponding author: Xiong Yaoyao, Email: xywangchunle@163.com

**[Abstract]: Objective** To compare the clinical effect of del Nido cardioplegia and blood cardioplegia in adult mitral and tricuspid valvuloplasty. **Methods** From January 2019 to August 2020, 63 adult patients with mitral and tricuspid valvuloplasty under cardiopulmonary bypass (CPB) in our hospital were collected. According to the types of myocardial cardioplegia used during the operation, they were divided into observation group (del Nido cardioplegia,  $n=30$ ) and control group (blood cardioplegia,  $n=33$  cases). Hemoglobin concentration (Hb), hematocrit (HCT), blood potassium ( $K^+$ ) and lactic acid (Lac) were collected and recorded preoperatively, 30 minutes after CPB, 1 hour after CPB and 24 hours after operation. The levels of cTnI, CKMB and creatinine (Cr) were measured before and 24 hours after operation. CPB time, aortic clamping time, cardioplegia perfusion times, total cardioplegia volume, crystalloid perfusion volume and the rate of automatic heart resuscitation were measured. 24 h postoperative vasoactive drugs score, ventilation time, the length of ICU stay, the length of postoperative hospital stay and complications were analyzed. **Results** There were no significant differences in age, weight, gender, complications, vasoactive drug score 24 h postoperatively, ventilation time, length of ICU stay, length of postoperative hospital stay, serum Cr, cTnI, CKMB, Hb, HCT, blood  $K^+$ , Lac between the two groups

基金项目:湖南省研究生教育研究项目(2020JGYB044)

作者单位:410013 长沙,中南大学湘雅二医院 心血管外科体外生命支持中心(王春乐、高雪、晏薇、文治强、唐轶伦、毛幸、刘紫菡、熊瑶瑶);450052 郑州,郑州大学第一附属医院病案管理科(刘福荣)

通信作者:熊瑶瑶,Email:xywangchunle@163.com

( $P > 0.05$ ). There were no postoperative complications such as cerebrovascular accident, renal failure and low cardiac output in both groups. Compared with the control group, the total amount of cardioplegia, perfusion times, CPB time, aortic clamping time and the level of Hb, HCT, and blood K<sup>+</sup> at 30 minutes after CPB in the observation group significantly decreased ( $P < 0.05$ ), while the rate of automatic heart resuscitation and the volume of crystal perfusion were increased significantly ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** There was no significant difference in myocardial protection between del Nido and blood cardioplegia in adult mitral and tricuspid valvuloplasty. Del Nido cardioplegia could shorten CPB time and aortic clamping time.

**[Key words]:** del Nido cardioplegia; Myocardial protection; Mitral valvuloplasty; Tricuspid valvuloplasty; Cardiopulmonary bypass; Extracorporeal circulation

心脏瓣膜病是心脏外科常见疾病之一,手术治疗是心脏瓣膜病的主要治疗措施<sup>[1]</sup>。瓣膜成形手术是通过修复瓣叶、瓣下腱索、瓣环等以恢复病损的瓣膜功能。瓣膜成形手术无需置入人工瓣膜,保留患者自身瓣膜,避免了更换机械瓣术后需要终身抗凝而带来的诸多问题。从长远的结果看,瓣膜成形手术较瓣膜置换术有较高的远期生存率,而且大大改善了患者的术后生活质量。瓣膜成形手术难度大,手术时间较长,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心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)时间,且多次灌注增加冠脉进气的风险,传统的含血停搏液已经不能满足此类手术的要求。

del Nido 心脏停搏液(del Nido Cardioplegia)最初由美国匹兹堡大学 Pedro del Nido 教授针对小儿未成熟心肌不能耐受多次灌注的生理特点研发而成,是一种以高钾为基础的改良去极化保护液,具有缺血耐受时间长,单次灌注可间隔 90~120 min 以避免再灌注的优点,已被证实小儿未成熟心肌保护中效果良好<sup>[2]</sup>。最近多项研究表明,del Nido 停搏液用于成人心脏手术中是安全有效的<sup>[3-6]</sup>,但其在国内成人的二尖瓣联合三尖瓣成形手术中的应用鲜见报道。本研究的目的是为了对比 del Nido 停搏液与含血停搏液在二尖瓣联合三尖瓣成形手术中的心肌保护效果,现将结果报告如下:

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料和分组** 收集 2019 年 1 月至 2020 年 8 月中南大学湘雅二医院行二尖瓣联合三尖瓣成形手术患者资料。纳入标准:年龄 18~70 岁;手术方式:二尖瓣+三尖瓣成形手术;患者首次行心脏手术。排除标准:既往有心脏手术史;左心室射血分数不足 45%;合并其他心脏手术者。分组:63 例患者,男性 29 例,女性 34 例,平均年龄(47.17±1.27)岁,根据术中使用的停搏液种类分为观察组 30 例,对照组 33 例。观察组术中应用的 del Nido 停搏液,对照组术中应用的含血停搏液(血液与晶体比

例为 4:1),两种停搏液的主要成分见表 1,两组患者临床资料见表 2。

表 1 两种心脏停搏液的主要组成

成分	del Nido 停搏液	含血停搏液
复方电解质注射液(ml)	500	500
20%甘露醇(ml)	6.5	-
25%硫酸镁(ml)	4	-
10%氯化钾(ml)	10	35
5%碳酸氢钠(ml)	15	-
2%利多卡因(ml)	3.25	-

**1.2 方法** 患者入手术室后常规吸氧和心电监护,局麻下行桡动脉穿刺,静脉麻醉诱导后气管插管,行颈内静脉穿刺置管术。使用 Stockert V 型人工心肺机(德国)、TERUMO 成人膜式氧合器(日本)、动脉微栓过滤器和 CPB 管路(东莞)。预充液包括勃脉力 a 1 500 ml,甘露醇 250 ml。患者均采用静吸复合麻醉,正中开胸,上下腔静脉、主动脉根部插管,两组患者手术均采用浅低温 CPB(膀胱温 32~34℃),阻断升主动脉后,主动脉根部灌注心肌保护液,对照组第一次灌注含血停搏液,初始剂量 20 ml/kg,温度 0~4℃,每 30 min 灌注一次,每次 10 ml/kg,灌注压力 200~250 mmHg。观察组一次性灌注 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℃,灌注压力 200~250 mmHg。CPB 流量 2.0~2.8 L/(m<sup>2</sup>·min),平均动脉压维持在 60~80 mmHg,转中维持红细胞压积(hematocrit, HCT)>0.20,pH 7.35~7.45,动脉二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>) 35~45 mmHg。

**1.3 观察指标** 观察患者术前、CPB 30 min,停机后 1 h、术后 24 h 的血红蛋白(hemoglobin, Hb)浓度、HCT、血钾离子(K<sup>+</sup>)以及乳酸(lactic acid, Lac);术前及术后 24 h 的肌钙蛋白 I(troponin, cTnI),心肌型肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CKMB)的浓度及肌酐(creatinine, Cr)水平;CPB 时

表 2 两组患者一般临床资料比较

项目	对照组 (n=33)	观察组 (n=30)	P 值
年龄(岁)	48.55±1.61	45.67±1.99	0.262
性别男[n(%)]	15(45.45)	14(46.67)	0.838
体表面积(m <sup>2</sup> )	1.64±0.03	1.61±0.04	0.436
病因			
风湿性心脏病[n(%)]	23(69.70)	21(70.00)	0.993
退行性病变[n(%)]	8(24.24)	7(23.33)	
感染性心内膜炎[n(%)]	2(6.06)	2(6.67)	
合并症			
高血压[n(%)]	5(15.15)	4(13.33)	0.837
高血脂[n(%)]	1(3.03)	3(10.00)	0.257
糖尿病[n(%)]	2(6.06)	2(6.67)	0.922
房颤[n(%)]	10(30.30)	4(13.33)	0.106
肺功能不全[n(%)]	2(6.06)	2(6.67)	0.922
射血分数(%)	66.30±0.99	66.70±1.03	0.783
吸烟[n(%)]	4(12.12)	2(6.67)	0.461

间、主动脉阻断时间、停搏液灌注次数、停搏液总量、晶体灌注量及心脏自动复跳率;术后 24 h 血管活性药物评分、术后呼吸机辅助时间、ICU 住院时间、术后住院时间及并发症。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析,用 PP 图进行正态性检验。符合正态分布的计量资料用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。两组间计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者基本资料** 两组患者在性别、年龄、左心功能、合并症等方面均无差异( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.2 两组患者术中 CPB 相关情况比较** 与对照组比较,观察组灌注停搏液的总量、灌注次数、CPB 时

间及主动脉阻断时间均减少,心脏自动复跳率及晶体灌注量均增加,具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.3 两组患者围手术期生化指标的比较** 两组患者术前和术后 24 h 血 Cr、cTnI、CKMB、Hb、HCT、血 K<sup>+</sup>、Lac 等组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。与对照组比较,观察组 CPB 30 min、Hb、HCT、血 K<sup>+</sup> 均减少,具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4 和表 5。

**2.4 两组患者血管活性药物评分及临床转归比较** 两组患者术后 24 h 血管活性药物评分、呼吸机辅助时间、ICU 住院时间及术后住院时间等组间均无显著差异( $P > 0.05$ )。两组患者术后均无脑血管意外、肾衰竭及低心排等相关并发症,仅观察组有 1 例肺部感染并发症,两组患者均无死亡病例。见表 6。

表 3 两组术中心肺转流相关情况比较

项目	对照组 (n=33)	观察组 (n=30)	P 值
心肺转流时间(min)	90.39±2.95	78.40±3.07	0.006
主动脉阻断时间(min)	59.91±2.87	50.40±3.07	0.027
停搏液灌注次数(n)	1.73±0.08	1.00±0.00	0.001
停搏液总量(ml)	1 635.00±66.13	973.30±11.68	0.001
晶体灌注量(ml)	327.00±13.23	781.30±8.30	0.001
心脏自动复跳率[n(%)]	9(27.27)	20(66.67)	0.002

表 4 两组患者围手术期 Hb、HCT、血 K<sup>+</sup>、Lac 比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	术前			CPB 30 min			停机后 1 h			术后 24 h		
	对照组 (n=33)	观察组 (n=30)	P 值	对照组 (n=33)	观察组 (n=30)	P 值	对照组 (n=33)	观察组 (n=30)	P 值	对照组 (n=33)	观察组 (n=30)	P 值
Hb(g/L)	129.08±3.14	130.90±2.32	0.774	79.55±0.92	72.73±0.60	0.001	113.20±1.67	107.40±1.57	0.014*	108.50±3.82	114.40±2.20	0.200
HCT	0.40±0.01	0.40±0.01	0.764	0.26±0.03	0.23±0.00	0.001	0.36±0.01	0.34±0.01	0.062	0.36±0.02	0.34±0.01	0.482
K <sup>+</sup> (mmol/L)	4.12±0.06	4.03±0.06	0.202	5.33±0.09	4.83±0.04	0.001	4.34±0.06	4.03±0.06	0.001*	4.21±0.05	4.20±0.06	0.899
Lac(mmol/L)	0.91±0.04	0.81±0.04	0.098	2.10±0.08	2.09±0.09	0.932	2.02±0.12	2.07±0.15	0.817	2.01±0.11	1.91±0.15	0.587

注:Hb:血红蛋白;HCT:红细胞压积;K<sup>+</sup>:钾离子;Lac:乳酸;与对照组比较\* P<0.05

表 5 两组患者围手术期 cTnI、CKMB 及 Cr 比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	术前			术后 24 h		
	对照组(n=33)	观察组(n=30)	P 值	对照组(n=33)	观察组(n=30)	P 值
cTnI(μg/L)	0.05±0.00	0.05±0.00	-	6.15±0.72	4.31±0.80	0.093
CKMB(μg/L)	1.00±0.00	1.00±0.00	-	28.75±2.36	24.10±1.68	0.120
Cr(mg/L)	67.70±3.03	68.12±3.24	0.925	77.55±3.07	79.88±5.54	0.707

注:cTnI:心肌肌钙蛋白;CKMB:肌酸激酶同工酶;Cr:肌酐

表 6 两组患者血管活性药物评分及临床转归比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	对照组(n=33)	观察组(n=30)	P 值
术后 24 h 血管活性药物的评分(分)	6.24±0.20	6.00±0.34	0.528
呼吸机辅助时间(h)	18.20±0.61	18.59±0.77	0.688
ICU 住院时间(d)	2.27±0.10	2.30±0.10	0.846
术后住院时间(d)	9.58±0.67	9.30±0.41	0.735

注:血管活性药物评分=多巴胺[μg/(kg·min)]+多巴酚丁胺[μg/(kg·min)]+10×米力农[μg/(kg·min)]+100×肾上腺素[μg/(kg·min)]+100×去甲肾上腺素[μg/(kg·min)]+10 000×垂体后叶素[units/(kg·min)],然后取 24 h 平均值

### 3 讨论

与普通含血停搏液相比,del Nido 停搏液可有效的延长灌注间隔时间(90~120 min),减少再灌注次数,这不仅加快了手术的进程,也减少了冠脉进气的风险。本研究中,与对照组相比,观察组灌注停搏液的总量、灌注次数、CPB 时间、主动脉阻断时间均减少,佐证了既往关于 del Nido 停搏液在这一方面的优势<sup>[7-10]</sup>。目前有些研究表明 del Nido 停搏液可提高心脏自动复跳率<sup>[5]</sup>,其潜在机制包括 del Nido 停搏液中利多卡因以及硫酸镁,前者通过抑制心肌细胞膜钠通道,其可增加心肌细胞的不应期。此外,利多卡因还可以影响 Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> 交换体激活,减少 Ca<sup>2+</sup> 内流,从而减少了细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度,同时硫酸镁也可以拮抗 Ca<sup>2+</sup>,加之基液为复方电解质为不含钙,最终形成了细胞内“低钙”的环境,减少了心肌再灌注损伤,促进了心肌细胞的复跳,本研究也发现 del Nido 停搏液可显著提高患者心脏自动复跳率。但 Matte

等<sup>[11]</sup>发现,小儿患者 del Nido 停搏液灌注量超过 1 L 并不提供更多的心肌保护效果,还可能造成复跳延迟。与此同时,Mishra 等<sup>[12]</sup>对 100 例在 CPB 下行冠状动脉旁路移植术或双瓣置换术的成人患者进行研究,发现 del Nido 停搏液和 St.Thomas 停搏液两组患者电除颤率无统计学差异。本研究发现 del Nido 停搏液相较普通含血停搏液可提高心脏自动复跳率,与之前 Kim WK 等学者研究一致,但由于本研究样本量不多,尚缺乏普遍性,故未做统计学结论。因此对于 del Nido 停搏液能否更有效的提高患者心脏自动复跳率,仍需要更多的多中心,大样本,前瞻性的试验加以佐证。

良好的心肌保护是心脏手术成功的关键,心肌型 CKMB、cTnI 含量和心血管药物评分是反应术中心肌保护效果的重要检测指标。本研究结果显示,两组患者在心肌酶学含量及心血管药物评分方面,观察组较对照组低,但结果并无统计学差异,然而 Valooran 等<sup>[13]</sup>研究发现 del Nido 停搏液可以减少心

肌缺血,术后心肌 cTnI 含量显著低于对照组。与此同时本研究表明 del Nido 停搏液与含血停搏液均可以提供良好的心肌保护。目前对于 del Nido 停搏液的争议点主要在于其灌注了大量晶体液,会对患者的血液进行稀释,同时降低了 HCT,影响了外周的血氧供应。本中心的研究也提示了 del Nido 灌注的晶体液量明显多于对照组,且 CPB 中 30 min Hb、HCT 也明显低于对照组;针对于此,本中心采取了适当利尿及超滤等办法,可有效的解决此问题。在停机后 1 h 及术后 24 h 两组的 HCT 均无统计学差异。Lac 是反应外周微循环组织灌注的可靠且重要的指标<sup>[14-15]</sup>,本研究发现两组 Lac 水平在术前、CPB 30 min、停机后 1 h 以及术后 24 h 组间均无统计学差异,提示可能由 del Nido 停搏液引起的血液稀释,不影响外周微循环组织灌注。并且本研究发现,虽然大量灌注晶体液后两组在 CPB 30 min 以及停机 1 h 后血 K<sup>+</sup>有统计学意义,但其数值均在人体血钾正常范围内,无临床意义。本研究为单中心研究,样本量不多,尚缺乏普遍性,对于 del Nido 停搏液的潜在不足,仍需更多的前瞻性实验或临床分析研究,对于远期疗效仍需长期随访及观察。

综上所述,在成人二尖瓣联合三尖瓣成形手术中,del Nido 停搏液与含血停搏液的心肌保护效果无显著差异。del Nido 停搏液可以减少灌注次数、缩短 CPB 时间及主动脉阻断时间,使手术更具连贯性。del Nido 停搏液在成人二尖瓣联合三尖瓣成形手术中可提供有效的心脏保护。

#### 参考文献:

- [1] Harb SC, Griffin BP. Mitral valve disease: a comprehensive review [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(8): 73.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Ucak HA, Uncu H. Comparison of del Nido and intermittent warm blood cardioplegia in coronary artery bypass grafting surgery [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 25(1): 39-45.
- [5] 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.
- [6] Puis L, Milojevic M, Boer C, *et al*. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2020, 30(2): 161-202.
- [7] 李帆,胡振飞,詹海婷,等.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 [J]. *中国体外循环杂志*, 2020, 18(4): 216-220.
- [8] 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.
- [9] Kim WK, Kim HR, Kim JB, *et al*. del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: beyond single-valve surgery [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018, 27(1): 81-87.
- [10] Likosky DS, Wu X, Fitzgerald DC, *et al*. Evaluating changes in del Nido cardioplegia practices in adult cardiac surgery [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2020, 52(3): 173-181.
- [11] 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.
- [12] 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]. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, 2016, 13(4): 295-299.
- [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] Ryoo SM, Lee J, Lee YS, *et al*. Lactate level versus lactate clearance for predicting mortality in patients with septic shock defined by sepsis-3 [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(6): e489-e495.
- [15] Minton J, Sidebotham DA. Hyperlactatemia and cardiac surgery [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2017, 49(1): 7-15.

(收稿日期:2020-09-27)

(修订日期:2021-01-26)