

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.02.05

两种心肌保护液对儿童心脏手术 心肌保护的前瞻性研究

荣书函, 李 焱, 廖健毅, 冉旭东

[摘要]:目的 研究对比 HTK 心肌保护液(赫特金)和 del Nido 心肌保护液在儿童心脏手术中的心肌保护作用。**方法** 将本院 88 例体外循环支持下室间隔缺损和房间隔缺损患儿随机入组,采取单盲随机对照试验,将所有患儿分为 HTK 组和 del Nido 组,分别使用 HTK 心肌保护液和 del Nido 心肌保护液,每组 44 例患儿。两组通过收集分析术前、术中和术后 2 h、术后 12 h、术后 24 h 和术后 48 h 的临床观察指标和血液样本化验指标数据得出结论。**结果** 心脏复跳时间、机械通气时间、术中至术后 4 h 的血管活性药物评分、术后 2 h 和术后 24 h 的白介素-6、术后 24 h 的肌钙蛋白 I、术后 48 h 的肌酸激酶同工酶、术后 2 h、12 h 和 48 h 的脑钠肽和术后 2 h 至 48 h 的肌红蛋白 HTK 组均低于 del Nido 组 ($P < 0.05$),其余指标均无显著差异 ($P > 0.05$)。**结论** HTK 与 del Nido 心肌保护液在儿童简单先天性心脏病心内直视手术中心肌保护作用的总体效果相仿。在部分临床指标方面,HTK 心肌保护液的心肌保护作用表现稍优于 del Nido 心肌保护液。

[关键词]: 心肌保护液;心肌保护;儿童;心脏手术;体外循环

Comparison of HTK and del Nido cardioplegia on myocardial protection in pediatric patients undergoing cardiac surgery: a prospective randomized clinical trial

Rong Shuhan, Li Xin, Liao Jianyi, Ran Xudong

Department of Cardiac Surgery, Children's Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 235000, China

Corresponding author: Li Xin, Email:lixin.home@yahoo.com

[Abstract]: Objective To study and compare the myocardial protective effects of HTK and del Nido cardioplegic solution in children's cardiac surgery. **Methods** 88 children with ventricular septal defect and atrial septal defect surgery supported by cardiopulmonary bypass were randomly divided into two groups (HTK group $n = 44$, del Nido group $n = 44$). A single-blind randomized controlled trial was conducted. The data of clinical observation indexes and blood sample test indexes before, during and 2 h, 12 h, 24 h and 48 h after the operation were collected and analyzed. **Results** Aortic cross-clamp time, mechanical ventilation time, intraoperative to 4 hours postoperative vasoactive inotrope score (VIS), interleukin-6 (IL-6) at 2 and 24 hours postoperatively, troponin I at 24 hours postoperatively (cTnI), creatine kinase isoenzyme (CKMB) at 48 hours after surgery, brain natriuretic peptide (BNP) at 2 hours, 12 hours and 48 hours after surgery, and myoglobin at 2 hours to 48 hours after surgery in HTK group were all lower than those in del Nido group ($P < 0.05$). There was no significant difference in other indicators ($P > 0.05$). **Conclusion** The overall effect of HTK and del Nido cardioplegia on myocardial protection in children with simple congenital heart disease undergoing open heart surgery is similar. In terms of some clinical indicators and myocardial enzymes, HTK is slightly better than del Nido.

[Key words]: Cardioplegic solution; Myocardial protection; Children; Cardiac surgery; Cardiopulmonary bypass

目前在儿童心内直视手术中,多数儿童心脏中心都是根据各自经验和偏好选择心肌保护液。一项全球多中心研究提示欧洲 31%的儿童心脏中心选择 HTK 心肌保护液,8%的儿童心脏中心选择 del Nido 心肌保护液。美国 32%的儿童心脏中心选择 del

Nido 心肌保护液,4%的儿童心脏中心选择 HTK 心肌保护液^[1]。目前国内儿童心脏中心使用较广泛的是 HTK 心肌保护液和 del Nido 心肌保护液。本研究通过对比国产 HTK 心肌保护液(赫特金,HTK)和 del Nido 心肌保护液在儿童心内直视手术中的心肌保护作用,为选择临床心肌保护液提供参考依据。

作者单位:235000 苏州,苏州大学附属儿童医院心外科

通信作者:李 焱,Email:lixinchina@yahoo.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 88 例体外循环支持下室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)和房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)手术患儿随机入组,采取单盲随机对照试验。将所有患儿分为 HTK 组和 del Nido 组,两组分别使用 HTK 心肌保护液和 del Nido 心肌保护液,每组 44 例患儿。本课题经医院伦理委员会批准(伦理号:2021CS026),所有患儿及家属均知情研究并签署知情同意书。排除标准:术前心功能 III~IV 级、术前使用血管活性药物、术前有心肺复苏史和合并其他系统严重疾病者。两组患儿一般资料信息见表 1。

表 1 HTK 组和 del Nido 组患者信息(n=44)

项目	HTK 组	del Nido 组	P 值
男/女(n)	22/22	22/22	0.543
年龄(月)	15.2±13.0	13.9±10.7	0.775
体重(kg)	9.3±3.9	9.0±3.8	0.614
体表面积(m ²)	0.43±0.13	0.37±0.13	0.456

注:HTK:赫特金心肌保护液;del Nido:del Nido 心肌保护液

1.2 麻醉及手术方法 常规方法按照患儿体重计算麻醉药物使用剂量后诱导麻醉,麻醉状态下由呼吸机辅助呼吸,正中切口切开胸骨后打开心包,建立体外循环。体外循环预充液为 1~2 个单位悬浮红细胞,白蛋白 15 g,勃脉力溶液 200 ml,5%碳酸氢钠 15 ml,肝素 5~10 mg。常规主动脉、右心耳、上下腔静脉插管建立体外循环。阻断升主动脉后在主动脉根部灌注心肌保护液,心脏停跳后修复心脏畸形,修复完成后开放主动脉。针对开放主动脉后发生室颤,需立刻进行电除颤,若因冠脉进气造成除颤效果不佳,需术者挤压冠脉或再灌注一次心肌保护液。针对复跳延迟的情况,本中心主要策略是等待心脏复跳。心脏成功复跳后结束体外循环,关胸转入监护室。

1.3 心肌保护 HTK 组采用国产 HTK 心肌保护液灌注一次,灌注时间为 5~8 min,灌注量为 50 ml/kg,灌注压力 80~100 mmHg。国产 HTK 液每 1 000 ml 中含有 0.8766 g NaCl,0.6710 g KCl,0.8132 g MgCl₂,0.0022 g CaCl₂,27.9289 g 组氨酸,0.4085 g 色氨酸,0.1842 g 2-酮戊二酸-氢-钾和 5.4651 g 甘露醇。del Nido 组采用 del Nido 心肌保护液灌注一次,灌注时间为 1.5~2 min,灌注量 20 ml/kg,若主动脉阻断时间大于 90 min 再灌注一次,若小于 30 min

灌注半量,灌注压力为 100~150 mmHg。del Nido 心肌保护液中晶体溶液配方:勃脉力溶液 500 ml、20%的甘露醇 8.15 ml、25%的 MgSO₄ 4 ml、5%的 NaHCO₃ 11 ml、10%的 KCl 10 ml、2%的利多卡因 3.25 ml。再将上述晶体液与患者自体氧合血以 4:1 比例混合。灌注心肌保护液后使用冰泥辅助心脏停跳。

1.4 临床资料的采集

1.4.1 临床观察指标 术中记录体外循环时间、升主动脉阻断时间、主动脉开放后窦性心律恢复时间、正性肌力药物评分(vasoactive-inotropic score, VIS)。术后记录 24 h VIS、机械通气时间、监护室停留时间、住院时间、24 h 胸腔引流量、24 h 尿量。[VIS 公式^[2]:多巴胺+多巴酚丁胺+10×米力农×100+盐酸肾上腺素+100×去甲肾上腺素。药物单位:μg/(kg·min)]

1.4.2 血液化验指标 取术前(体外循环开始前)、术后 2 h、12 h、24 h 和 48 h 等 5 个时间点中心静脉血检测白介素(interleukin, IL)-6、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CKMB)、肌钙蛋白(troponin, cTn)T、cTnI、肌红蛋白、血脑钠肽(brain natriuretic, BNP)、钠、钾、钙离子和乳酸水平。

1.5 统计分析方法 使用 SPSS 23.0 进行统计学分析,数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料符合正态分布且方差齐的随机样本使用独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 则差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组患儿的性别、年龄、体重和体表面积均无显著差异,两组患儿病种均为 VSD 和 ASD。见表 1。

2.2 临床观察指标 体外循环时间、主动脉阻断时间、监护室停留时间、住院时间、术后 24 h 胸腔引流量和尿量和术后 6 h 至 24 h 的 VIS,HTK 组和 del Nido 组间差异均无统计学意义($P > 0.05$);心脏复跳时间、机械通气时间 HTK 组均低于 del Nido 组;术中至术后 4 h VIS HTK 组比 del Nido 组低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 血液化验指标 两组血清的各项化验指标术前无显著差异。术后 2 h 和 24 h IL-6、术后 24 h 的 cTnI、术后 48 h 的 CKMB、术后 2 h、12 h 和术后 48 h 的 BNP 和术后 2 h 至 48 h 的肌红蛋白 HTK 组均低于 del Nido 组($P < 0.05$),其他指标无显著差异,见表 3。术后 2 h 至 48 h 的钠、钾、钙和乳酸等指标均无显著差异($P > 0.05$),见表 4。

表 2 HTK 组和 del Nido 组临床观察指标对比 (n=44, $\bar{x}\pm s$)

项目	HTK 组	del Nido 组	P 值
体外循环时间 (min)	58.8±16.7	62.6±16.0	0.392
阻断时间 (min)	36.2±13.5	36.5±14.1	0.297
心脏复跳 (s)	29.2±23.4	60.3±54.4	0.002
呼吸机时间 (h)	8.4±6.3	9.1±2.6	0.001
监护室时间 (d)	2.2±1.7	3.0±1.9	0.234
住院时间 (d)	11.9±3.0	13.2±4.7	0.105
术后 24 h 胸腔引流量 (ml)	141.9±73.1	110.6±57.8	0.087
术后 24 h 尿量 (ml)	802.2±227.1	732.2±252.5	0.380
术后 VIS	5.6±1.7	6.0±2.1	0.048
2 h (分)	5.4±1.2	5.6±1.7	0.049
4 h (分)	5.2±1.1	5.6±1.6	0.014
6 h (分)	5.3±1.1	5.3±0.9	0.754
12 h (分)	5.3±1.1	5.3±0.9	0.914
14 h (分)	5.2±1.0	5.2±1.1	0.603
16 h (分)	5.2±1.1	5.1±1.1	0.603
18 h (分)	5.2±1.0	5.3±1.3	0.120
20 h (分)	5.2±0.9	5.2±1.4	0.060
24 h (分)	5.2±1.5	5.2±1.5	0.930

注: VIS: 正性肌力药物评分

表 3 HTK 组和 del Nido 组围术期血液化验指标对比 (n=44, $\bar{x}\pm s$)

项目	分组	术前	术后 2 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
肌红蛋白 (μg/L)	HTK 组	30.9±15.2	370.1±180.2	70.1±34.7	34.1±12.4	22.9±8.1
	del Nido 组	31.0±14.1	537.0±284.7	111.2±57.0	42.3±22.7	27.9±19.6
	P 值	0.903	0.002	0.014	0.001	0.007
cTnI (ng/L)	HTK 组	0.06±0.01	15.1±10.2	216.8±70.8	5.6±2.5	6.6±5.5
	del Nido 组	0.08±0.01	13.0±9.0	257.4±67.5	6.7±2.6	15.9±11.6
	P 值	0.739	0.703	0.284	0.034	0.144
cTnT (ng/L)	HTK 组	23.5±4.5	865.5±705.5	819.4±546.4	755.6±458.8	888.9±332.1
	del Nido 组	21.5±5.5	1 004.3±617.1	861.8±523.9	2 723.1±580	701.3±281.1
	P 值	0.696	0.377	0.902	0.115	0.431
CKMB (μg/L)	HTK 组	3.9±1.4	65.4±32.6	31.3±15.6	16.3±6.5	4.1±1.2
	del Nido 组	4.0±1.6	69.5±35.1	44.8±17.2	19.8±8.0	7.0±4.0
	P 值	0.101	0.447	0.347	0.144	0.001
BNP (ng/L)	HTK 组	1 573±924	1 167.6±677.0	5 394±4 280	1 167±677	4 875±2 682
	del Nido 组	1 643±1 004	2 047±1 539	10 894±9 439	2 047±1 539	8 072±7 524
	P 值	0.11	0.001	0.004	0.443	0.002
IL-6 (ng/L)	HTK 组	3.8±1.8	47.1±24.9	84.6±20.4	44.7±41.2	24.7±14.3
	del Nido 组	3.6±1.5	67.1±51.4	111.0±27.5	89.7±81.3	29.3±35.6
	P 值	0.139	0.001	0.569	0.02	0.55

注: cTnT: 肌钙蛋白 T; cTnI: 肌钙蛋白 I; CKMB: 肌酸激酶同工酶; BNP: 脑钠肽; IL-6: 白介素-6

表 4 HTK 组和 del Nido 组围术期血液电解质指标对比 (n=44, $\bar{x}\pm s$)

项目	分组	术前	术后 2 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
钠 (mmol/L)	HTK 组	139.1±5.6	135.3±19.1	142.2±2.3	142.4±3.2	141.2±4.5
	del Nido 组	142.3±2.5	139.5±19.5	143.5±2.2	140.2±16.9	135.0±28.3
	P 值	0.090	0.949	0.685	0.205	0.270
钾 (mmol/L)	HTK 组	3.7±0.5	3.5±0.8	3.5±0.7	3.5±0.4	3.8±0.6
	del Nido 组	3.7±0.6	3.2±0.6	3.4±0.6	3.5±0.6	3.5±1.0
	P 值	0.765	0.186	0.711	0.480	0.375
钙 (mmol/L)	HTK 组	1.07±0.12	1.06±0.07	1.09±0.10	1.13±0.09	1.16±0.10
	del Nido 组	1.06±0.13	1.11±0.08	1.10±0.10	1.15±0.09	1.13±0.25
	P 值	0.834	0.584	0.978	0.883	0.403
乳酸 (mmol/L)	HTK 组	1.0±0.4	1.2±0.4	0.9±0.3	0.8±0.2	0.8±0.3
	del Nido 组	1.0±0.5	1.1±0.3	0.9±0.4	0.9±0.4	0.7±0.2
	P 值	0.063	0.641	0.481	0.510	0.508

3 讨论

心肌保护液主要的作用是停止所有的心肌细胞电生理活动和心肌收缩,以达到减少心肌细胞能量损失的目的^[3]。但目前心肌保护液的种类众多,心肌保护液的成分存在差异,差异原因是解决心肌细胞缺血再灌注的相关机制不同,主要机制包括升高渗透压防止心肌细胞水肿造成的心室顺应性降低、添加缓冲剂减少酸中毒和自由基损伤,以及减少机体复温和再灌注时的能量损失^[4]。心肌保护液包括含血心肌保护液和晶体心肌保护液两大类。晶体心肌保护液又根据钠离子和钾离子浓度、对心肌细胞动作电位干预时相不同分为以 HTK 心肌保护液为代表的细胞内液型心肌保护液和 St. Thomas 心肌保护液为代表的细胞外液型心肌保护液;含血心肌保护液主要代表是 del Nido 心肌保护液。

HTK 心肌保护液是利用低钠使细胞钠离子无法内流产生动作电位,是目前临床上儿科心内直视手术中具有代表性的晶体心肌保护液^[5]。HTK 心肌保护液主要成分是在细胞内液成分的基础上增加了组氨酸、 α -酮戊二酸、色氨酸和甘露醇等组成成分。HTK 心肌保护液溶液黏度低,能利用平衡作用充分有效的灌注血管以及组织间隙,最终使心肌细胞内外环境达到离子、温度和氧代谢平衡来降低心肌耗氧量。其特点是“低钠微钙”和“平衡作用”,“低钠”可以平衡细胞内外钠离子浓度,减少细胞水肿。“微钙”可以有效防止细胞内钙超载,更好保护细胞微观结构和减少线粒体能量损耗^[6]。

del Nido 心肌保护液是利用高血钾影响心肌细

胞动作电位去极化,是一种是专为儿科心脏手术设计的含血心肌保护液^[7]。del Nido 含血心肌保护液特点是含有自体含氧血这一天然缓冲剂,溶液含氧量高且含有丰富的葡萄糖等有机物质,可以有效改善心肌血液微循环和清除氧自由基,减少氧化应激损伤。血液中的胶体缓冲系统和生理浓度的电解质也可以保护心肌细胞的正常生理特性和代谢,减少心肌细胞缺血再灌注造成的心肌损伤。

关于哪种心肌保护液更适合儿童心内直视手术的研究,既往的文献实验设计的观察指标较少,且多为回顾性研究^[8-9]。本研究采用前瞻性研究且术后采用多个时间点的多个指标综合评估,减少变量和保证数据的完整,减少偏倚,使结论更具有科学性。

在本研究中发现两组术后心肌损伤指标都有显著上升,证明手术存在缺血再灌注损伤。肌红蛋白、cTn 和 CKMB 都是传统的心肌损伤标记物;BNP 是心衰指标。肌红蛋白和 BNP 在 2 h, 12 h 和 48 h HTK 组均低于 del Nido 组 ($P < 0.05$),其他 cTnI、CKMB 指标仅在术后部分时间点 HTK 组低于 del Nido 组 ($P < 0.05$)。VIS 能反映患者对血管活性药物依赖程度,分数越低心功能恢复越好^[2]。术中至术后 4 h 内 HTK 组的 VIS 均低于 del Nido 组,但术后 6 h 至术后 24 h 内 VIS 表现并无显著差异。在术中和术后早期 HTK 心肌保护液对心功能恢复更加有利。此外 HTK 组心脏复跳时间与 del Nido 组存在显著差异 ($P = 0.002$),术中使用 HTK 心肌保护液比 del Nido 心肌保护液心脏更容易复跳,两组均未出现心脏复跳失败或室颤。机械通气时间可以反映术后心

肺功能的恢复情况^[10],术后 HTK 组的机械通气时间短于 del Nido 组($P = 0.001$)。一些研究表明 HTK 心肌保护液容易造成术后稀释性低钠血症^[11]; del Nido 心肌保护液钾离子含量高,容易造成术后高血钾^[12]。所以针对这点实验设计了术后血液中离子浓度对比,但结果表明两组术后并未出现难以纠正的低钠和高钾,且两组离子水平差异不具有统计学意义。

有研究表明手术血管内皮损伤与缺血再灌注有关^[13],而 IL-6 可以反映冠脉内皮细胞功能^[2],结果术后 2 h 和 24 h 的 IL-6 HTK 组与 del Nido 组存在显著差异($P = 0.001$ 和 $P = 0.02$),这点表明 HTK 心肌保护液在保护血管内皮细胞方面优于 del Nido 心肌保护液,考虑可能与 del Nido 心肌保护液的高钾影响内皮细胞功能有关^[14],一篇随机对照研究^[15]也证明在保护血管内皮功能方面,HTK 心肌保护液比含血心肌保护液更具优势。但此项指标最佳的样本是取自冠状窦处的静脉血^[2],但由于条件限制本研究只能取中心静脉血液进行检测,这也是此研究的局限性之一。

在临床上 HTK 心肌保护液优点是已商品化,相比于需要灌注师配置的 del Nido 心肌保护液来说使用更加方便。但 HTK 心肌保护液灌注时间 5~8 min 长于 del Nido 心肌保护液的 1.5~2 min,这是较多术者在意的一点。总体来说本研究中指标出现显著差异的连续性变化较少,大多数指标仅在部分时间点表现出显著性差异。因此两种心肌保护液效果总体相仿,但 HTK 心肌保护液在主动脉阻断时间约半小时的简单先天性心脏病手术中相对具有优势。本研究对象为主动脉阻断时间较短的 VSD 和 ASD 患儿,可能对临床观察指标和生化指标影响并不明显。若要得出更加具有说服力的结论则需要进一步进行大样本的多中心临床随机试验。

参考文献:

- [1] Harvey B, Shann KG, Fitzgerald D, *et al*. International pediatric perfusion practice: 2011 survey results[J]. J Extra Corpor Technol, 2012, 44(4): 186-193.
- [2] Talwar S, Bhoje A, Sreenivas V, *et al*. Comparison of del Nido

- and st thomas cardioplegia solutions in pediatric patients: a prospective randomized clinical trial[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 29(3): 366-374.
- [3] Buckberg GD. Update on current techniques of myocardial protection[J]. Ann Thorac Surg, 1995, 60(3): 805-814.
- [4] Allen BS, Barth MJ, Ilbawi MN. Pediatric myocardial protection: an overview[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2001, 13(1): 56-72.
- [5] Bretschneider HJ. Myocardial protection [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 1980, 28(5): 295-302.
- [6] Schaefer M, Gebhard MM, Gross W. The effect of melatonin on hearts in ischemia/reperfusion experiments without and with HTK cardioplegia[J]. Bioelectrochemistry, 2019, 129: 170-178.
- [7] McRobb CM, Mejak BL, Ellis WC, *et al*. Recent advances in pediatric cardiopulmonary bypass [J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2014, 18(2): 153-160.
- [8] Romolo H, Hernisa L, Fakhri D, *et al*. Comparison between blood and non-blood cardioplegia in tetralogy of Fallot[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2019, 27(2): 75-79.
- [9] Drury NE, Yim I, Patel AJ, *et al*. Cardioplegia in paediatric cardiac surgery: a systematic review of randomized controlled trials [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2019, 28(1): 144-150.
- [10] Ali I, Hassan A, Shokri H, *et al*. Efficacy of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution versus blood cardioplegia in cardiac surgical procedures: a randomized controlled parallel group study [J]. Heart Surg Forum, 2021, 24(1): E170-E176.
- [11] Lueck S, Preusse CJ, Welz A. Clinical relevance of HTK-induced hyponatremia[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 95(5): 1844-1845.
- [12] 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.
- [13] Brettner F, Chappell D, Schwartz L, *et al*. Vascular endothelial dysfunction during cardiac surgery: on-pump versus off-pump coronary surgery[J]. Eur Surg Res, 2017, 58(5-6): 354-368.
- [14] Dobson GP, Faggian G, Onorati F, *et al*. Hyperkalemic cardioplegia for adult and pediatric surgery: end of an era [J]? Front Physiol, 2013, 4: 228.
- [15] Mercan I, Dereli Y, Topcu C, *et al*. Comparison between the effects of bretschnneider's HTK solution and cold blood cardioplegia on systemic endothelial functions in patients who undergo coronary artery bypass surgery: a prospective randomized and controlled trial [J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2020, 35(5): 634-643.

(收稿日期:2021-06-11)

(修订日期:2021-08-26)