

# 中国体外循环杂志

CHINESE JOURNAL OF EXTRACORPOREAL CIRCULATION

双月刊 2003年3月15日创刊 第22卷 第4期 2024年8月28日出版

## 主管

中国融通医疗健康集团有限公司

## 主办

融通医健期刊出版(北京)有限公司  
金安中海财富中心2号楼9层  
北京市石景山区和平西路55号院, 100041

## 编辑

《中国体外循环杂志》编辑部  
金安中海财富中心2号楼9层  
北京市石景山区和平西路55号院, 100041  
电话: 18911169469 010-68808255  
Email: zgtwxhzz@sina.com  
https://twxh.cbpt.cnki.net

## 主编

侯晓彤

## 出版单位

融通医健期刊出版(北京)有限公司  
金安中海财富中心2号楼9层  
北京市石景山区和平西路55号院, 100041

## 广告发布

融通医健期刊出版(北京)有限公司  
咨询电话: 18911163487(运营部)

## 印刷

北京市荣海印刷厂  
北京市西城区莲花池东路甲3号, 100038

## 发行

范围: 公开发行  
国内: 中国邮政集团有限公司  
北京市报刊发行局

## 订购

全国各地邮政局  
邮发代号 82-433

## 零售

金安中海财富中心2号楼9层融通医学  
期刊中心  
北京市石景山区和平西路55号院, 100041  
https://publish.cnki.net/rtyxqk  
Email: zgtwxhzz@sina.com  
电话: 18911169469 010-68808255

## 定价

国内每期20元, 全年120元

## 中国标准连续出版物号

ISSN 1672-1403

CN 11-4941/R

2024年版权归融通医健期刊出版(北京)有限公司所有  
未经授权, 不得转载、摘编本刊文章  
除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点  
本刊如有印装质量问题, 请与编辑部调换。

## 目次

### 专家论坛

关于体外循环专业质量控制指标遴选的一些思考  
..... 邓丽, 周成斌(257)

### 调查报告

2023年中国心血管外科手术和体外循环数据白皮书  
..... 中国生物医学工程学会体外循环分会(259)

河北省体外膜氧合开展情况调查分析

..... 宋豪杰, 孙艺青, 田英平, 等(263)

### 论著

急性A型主动脉夹层行根部修复手术的早期死亡危险因素分析和  
护理体会

..... 李劲松, 郭红, 段维勋, 等(268)

预置股动静脉插管在再次心脏手术中的应用

..... 王斌, 王欢, 石云, 等(274)

先天性心脏病患儿体外循环术后中性粒细胞与淋巴细胞比值变化及  
其预后的关系

..... 褚敏君, 仁赵玲, 高简, 等(277)

影响冠状动脉旁路移植术后患者发生认知功能障碍的风险因素

..... 王恒, 杨菲菲, 邵松海(282)

固定翼飞机转运体外膜氧合患者经验总结

..... 陈武, 巩秀静, 王靖, 等(287)

转化因子- $\beta$ 受体在A型主动脉夹层患者中的表达及对预后的影响  
研究

..... 常冬庆, 叶尔买克·唐沙哈尔, 邵劲杰, 等(293)

基于文献计量学分析小儿心脏术后急性肾损伤研究热点

..... 章燕, 陈昊涵, 周彦楠, 等(298)

### 病例报告

微创左心室辅助装置植入术的体外循环管理1例报告

..... 李天宝, 徐鹭鹭, 张力, 等(305)

## 基础研究

- κ - 阿片受体激动剂对体外循环大鼠肺细胞焦亡和 NLRP3 炎症小体的影响  
..... 李 龙, 高光洁 (308)
- 大鼠正中开胸升主动脉根部阻断灌注心脏停搏液体外循环模型的建立  
..... 仇冰梅, 王 雷, 丁培成, 等 (313)

## 综 述

- 经膜肺出气口实时二氧化碳监测用于评估二氧化碳分压的临床意义和可行性  
..... 端木剑宇, 梁永年, 喻 翔, 等 (318)
- 血栓弹力图在婴幼儿心脏手术中的临床应用与研究进展  
..... 袁 媛, 周荣华 (324)
- 体外循环期间溶血相关研究进展  
..... 张 寒, 吉冰洋 (329)
- 冠状动脉旁路移植手术中不同停搏液的应用现状及研究进展  
..... 陈祥舟, 郝 嘉, 刘 建, 等 (333)
- 心肌桥诊治新进展  
..... 王 臻, 张金洲 (339)
- 体外循环心脏术后谵妄  
..... 沈 立, 王 恒, 付正晨, 等 (345)

英文审校 于 洁 杨晓芳 中文审校 李佳春 任崇雷 贾世敬

本期责任编辑 李佳春

期刊基本参数 CN11-4941/R\*2003\*B\*16\*80\*chi\*P\*¥20.00\*500\*16\*2024-08

# CHINESE JOURNAL OF EXTRACORPOREAL CIRCULATION

Bimonthly    Established in March 2003    Volume 22 Number 4    August 28, 2024

## Responsible Institution

China RongTong Medical Healthcare  
Group Co., Ltd.

## Sponsor

RongTong Medical Journal Publishing  
(Beijing) Co., Ltd.  
9F China Overseas Fortune Center (JinAn) Tower 2  
No.55 Heping West St. Beijing, 100041, China

## Editing

Editorial Board of Chinese Journal of  
Extracorporeal Circulation  
9F China Overseas Fortune Center (JinAn) Tower 2  
No.55 Heping West St. Beijing, 100041, China  
Tel: 18911169469    010-68808255  
Email: zgtwxhzz@sina.com  
<https://twxh.cbpt.cnki.net>

## Editor-in-Chief

Hou Xiaotong

## Publishing

RongTong Medical Journal Publishing  
(Beijing) Co., Ltd.  
9F China Overseas Fortune Center (JinAn) Tower 2  
No.55 Heping West St. Beijing, 100041, China

## Printing

Beijing RongHai Printing Factory  
No.3 Lianhuachi East Road, Beijing, 100038, China

## Overseas Distributor

China International Book Trading  
Corporation  
P.O. Box 399, Beijing 100044, China

## Retail

RongTong Medical Journal Publishing Center  
9F China Overseas Fortune Center (JinAn) Tower 2  
No.55 Heping West St. Beijing, 100041, China  
Official website: <https://publish.cnki.net/rtyxqk>  
Email: zgtwxhzz@sina.com  
Tel: 18911169469    010-68808255

## CSSN

ISSN1672-1403  
CN11-4941/R

No content published by the journal may be reproduced  
or abridged without authorization.

All articles published represent the opinions of the  
authors, and do not reflect the official policy of the  
Editorial Board, unless this is clearly specified.

## CONTENTS IN BRIEF

- Suggestions on the selection of quality control index for extracorporeal circulation**  
..... *Deng Li, Zhou Chengbin* (257)
- White book of Chinese cardiovascular surgery and extracorporeal circulation in 2023**  
..... *Chinese Society of Extra-Corporeal Circulation* (259)
- Investigation and analysis of extracorporeal membrane oxygenation development in Hebei Province**  
..... *Song Haojie, Sun Yiqing, Tian Yingping, et al* (263)
- Analysis of early death risk factors and nursing experience of acute type A aortic dissection undergoing root repair surgery**  
..... *Li Jinsong, Guo Hong, Duan Weixun, et al* (268)
- Application of preset femoral artery and vein cannulation in redo cardiac surgery**  
..... *Wang Bin, Wang Huan, Shi Yun, et al* (274)
- Correlation between neutrophil to lymphocyte ratio changes and prognosis in children with congenital heart disease after cardiopulmonary bypass**  
..... *Chu Minjun, Ren zhaoling, Gao Jian, et al* (277)
- Risk factors of cognitive dysfunction in patients after coronary artery bypass grafting**  
..... *Wang Heng, Yang Feifei, Shao Songhai* (282)
- Summary of experience in transporting patients with extracorporeal membrane oxygenation by fixed-wing aircraft**  
..... *Chen Wu, Gong Xiujing, Wang Jing, et al* (287)
- Expression of TGFBR1 and TGFBR2 in patients with Stanford type A aortic dissection and its effect on prognosis**  
..... *Chang Dongqing, Yeermaike-Tangshahaer, Shao Jinjie, et al* (293)
- Analysis of research hotspots in pediatric cardiac surgery associated acute kidney injury based on bibliometric method**  
..... *Zhang Yan, Chen Haohan, Zhou Yannan, et al* (298)
- A case report on extracorporeal circulation management during minimally invasive implantation of left ventricular assist device**  
..... *Li Tianbao, Xu Lulu, Zhang Li, et al* (305)
- Effects of  $\kappa$ -opioid receptor agonist U50448H on pyroptosis and NLRP3 of lung in rats with cardiopulmonary bypass**  
..... *Li Long, Gao Guangjie* (308)
- Open chest cardiopulmonary bypass, cardioplegia perfusion on aortic root by ascending aorta occlusion: a new experimental rat model on cardiac surgery study**  
..... *Qiu Bingmei, Wang Lei, Ding Peicheng, et al* (313)
- Clinical significance and feasibility of real-time CO<sub>2</sub> monitoring via air outlet of membrane oxygenator for evaluation of PaCO<sub>2</sub>**  
..... *Duanmu Jianyu, Liang Yongnian, Yu Xiang, et al* (318)
- Clinical application and progress of thrombelastography in infant cardiac surgery**  
..... *Yuan Yuan, Zhou Ronghua* (324)
- Research advances on hemolysis during cardiopulmonary bypass**  
..... *Zhang Han, Ji Bingyang* (329)
- Research advances in the application of cardioplegia during coronary artery bypass grafting**  
..... *Chen Xiangzhou, Hao Jia, Liu Jian, et al* (333)
- New progress in the diagnosis and treatment of myocardial bridging**  
..... *Wang Zhen, Zhang Jinzhou* (339)
- Postoperative delirium after cardiopulmonary bypass**  
..... *Shen Li, Wang Heng, Fu Zhengchen, et al* (345)

# 《中国体外循环杂志》投稿须知

《中国体外循环杂志》为国家新闻出版署批准在国内公开发行的中文科技核心期刊。现由中国融通医疗健康集团有限公司主管、融通医健期刊出版(北京)有限公司主办出版,现为双月刊。本刊设有“专家论坛”“专家共识”“指南解读”“调查报告”“临床研究”“临床经验”“病例报告”“基础研究”“教学训练”“技术交流”“综述”“信息”等栏目。

论著类稿件应包括中英文题名、作者姓名和工作单位(至科室)、中英文摘要、中英文关键词;正文按照引言(前言)、1方法、2结果、3讨论,后附参考文献(标准著录格式)。研究论著类稿件需写明取材的数目及起止时间,分组要详细说明具体分组情况,随机对照研究的随机方法;所有涉及人或动物的文稿需伦理委员会(人或动物的)批准报告和批准文号;统计需说明所使用的统计学工具、处理方法及标准;统计列表中需标明统计值。专家论坛、专家共识、病例报告、信息等不需要中英文摘要。

**1 文题** 简单明了,能反映文章主题。一般中文文题22个汉字以内为宜。文题不宜使用中、英文缩略词语。

**2 署名** 作者的署名按照介绍信并授权书排列,在中英文文题下方排列作者姓名(间隔用逗号);英文采用汉语拼音,姓和名的首字母大写。英文地址一般仅列出第一作者或通信作者的地址。在地脚处注明作者单位,若单位(或科室)不同,分别注明邮编、省市,工作单位和科室(各作者名),以及通信作者姓名和电子邮箱。

**3 摘要** 中英文摘要采用结构式分段书写,具备文摘四要素:目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)、结论(Conclusions)。不应出现图表、冗长的数字公式和非公知公用的符号,使用缩略词语须有中文标注等。论著类稿件须有中英文摘要和3~8个关键词。论著中文摘要宜在400字以内,英文摘要与中文摘要内容要相对应。

## 4 正文

**4.1 医学名词** 以全国自然科学名词审定委员会审定公布的《医学名词》(科学出版社)为准,未审定公布的仍参照《英汉医学词汇》(人民卫生出版社)。中外医学名词使用全称,简称在全称首次出现处加括号注明。汉字的书写以最新版《新华字典》为准。药物名称以最新版本《中华人民共和国药典》(化学工业出版社)为准,并参照《药名词汇》(化学工业出版社)。药物名称应使用其学名,可注商品名,并注明英文名。

**4.2 量和单位** 执行国家有关量、单位和符号的规定及其书写规则。计量单位以国家法定的计量单位为准;量的符号是斜体,单位符号是正体。在一个组合单位符号中表示相除的斜线不能多于1条,当分母有2个以上单位时,整个分母需加圆括号并改为乘积,如ml/kg/min改为ml/(kg·min)。血压计量单位使用毫米汞柱(mmHg)。采用法定计量单位,如mg/dl需改为mg/L、pg/ml改为ng/L(旧制单位数值可括在后面)。

**4.3 缩略词语** 缩略词首次出现时应注明中英文全称,括号内的英文全称及缩略词两者间用逗号分开。

**4.4 表格和插图** 图表须具有自明性,尽量少而精且内容不得重复。每幅图和表格均应有图题和表题并用中文表示,图和(或)表中的英文或缩写应在图或表下的注释中注明中文全称。表格使用“三线表”,统计 $P$ 值( $t$ 值)需标明

具体数值。图片为原图(JPG或TIF格式,像素>300)、对比度好,层次清晰。光镜、电镜下的病理照片应标明放大倍数。

**5 参考文献** 参考文献采用顺序编码制。文献应在正文中引用处按引用顺序的数字加方括号标注于右上角,并在文末参考文献项内按顺序及标准格式著录清楚。内部刊物及待发表文章不作文献引用,但可在正文中说明。参考文献尽可能引用近5年内的文献。引用文献请与原文核对无误。书写格式及标点符号的要求,举例如下:

**5.1 期刊格式** 作者(中文名字列全姓和缩写名、外文名字列全姓缩写名,首字母大写)三位以内全列,三位以上仅列前三位;名字间用中/英文逗号隔开,名字列完用“.”未列全中文写“,等.”或英文“,et al.”。文题后标注“[J].”杂志名,年份,卷(期):起-止页。外文刊名缩写参照Pubmed检索,举例如下:

[1] 中国生物医学工程学会体外循环分会,郝星. 2020年中国心外科手术和体外循环数据白皮书[J]. 中国体外循环杂志, 2021, 19(5): 257-260. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.05.01.

[2] Gao S, Liu G, Teng Y, et al. A nationwide three-month education program for vein-arterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. ATS Sch, 2023, 4(1): 27-32. DOI: 10.34197/ats-scholar.2022-0106BR.

**5.2 书籍格式** 姓名.书名.版次(第一版不写).出版地:出版单位,出版年:起页-止页码。

[3] 侯晓彤主编. 体外生命支持理论与实践[M]. 北京: 科学出版社, 2017: XX-XX.

**5.3 其他格式** 根据所引用的文章类别不同,题名后标注为:会议[C]、学位论文[D]、标准[S]、专利[P]。

**6 基金项目** 凡有国家或省部级科研基金资助的论文,请在文稿首页注明或脚注基金项目:XX基金或XX项目(需注明基金编号),并附基金项目证书或批件的复印件(首页)寄至本编辑部。论文受企业或财团资助的项目应在文章内或后予以说明。

**7 投稿审查和处置** 作者用Word软件编排文稿,将稿件电子版通过腾云采编系统平台上传发到编辑部,并下载制式“投稿介绍信并授权书”和自动生成的稿件编号。作者需完整填写此表并经所在单位审查和加盖公章。在非公开发行的刊物上发表或在学术会议交流过的文稿,以及已用外文发表过的文稿,不属于一稿两投,但必须注明。在没有明确稿件不刊用时切勿一稿两投。如作者欲改投他刊,请及时与本刊联系,否则按一稿两投处理。作者文责自负,依照“著作权法”有关规定本刊有删改权。作者在收到本刊回执后2个月内未收到对本稿的处理通知,请及时与编辑部联系。在审阅期间,作者的修改稿在2个月内不寄还者按自动退稿处理。对拟刊登的稿件,本刊将按照要求和标准收取审稿费和出版费并给予稿费,文稿刊登后向作者赠送当期杂志2册。

**8 投稿地址:**北京市石景山区和平西路55号院,金安中海财富中心2号楼9层,邮编:100041;

《中国体外循环杂志》编辑部

移动办公电话:18911169469

Email: zgtwxhzz@sina.com

# 关于体外循环专业质量控制指标遴选的一些思考

## Suggestions on the selection of quality control index for extracorporeal circulation

邓丽, 周成斌

[关键词]: 体外循环; 心脏手术; 质量控制; 指标

[Key words]: Extracorporeal circulation; Heart surgery; Quality control; Index

质控指标体系是医疗质量管理与控制体系的重要组成部分。构建科学、规范的医疗质控指标体系对加强科学化、精细化医疗质量管理, 促进医疗质量持续改进具有重要意义<sup>[1-2]</sup>。近年来, 为进一步加强医疗质量与医疗技术管理, 规范临床诊疗行为, 促进医疗服务的标准化、同质化, 国家卫生健康委办公厅陆续发布了部分临床专业质控指标、单病种质量控制指标、国家限制类技术质控指标。截止到2023年11月国家卫健委共制定了43个专业(含限制性技术等)质量质控指标, 同期国家卫生健康委医院管理研究所汇总了2015年至2023年11月间由国家卫健委发布的各专业的医疗质量控制指标, 并编制发布了《医疗质量管理与控制指标汇编》5.0版本供临床参阅。

由于体外循环专业的特殊性, 目前国家尚未制定针对体外循环专业的质量控制指标。鉴于体外循环技术是心脏外科不可或缺的亚专科, 对心脏手术的预后具有重要的影响, 因此, 有必要制定相关的质控指标。

根据国家卫健委指标遴选制定的科学性、规范性、可操作性的原则并同时解析目前43个专业质控指标后发现, 指标选择主要侧重医疗诊疗质量(安全性、并发症等)、规范(时机、手术过程、植入物、用药等)、随访、二级预防等; 所有指标的最终目的都是助力国家早日实现医疗治疗多、快、好、省的伟大目标。鉴于此, 本质控指标遴选充分考虑了体外循环心肺支持技术的核心要点:

安全性、并发症、心肌保护和能否停机四大特征。此外, 指标编写模式参照国家卫健委质量控制指标统一版式, 具体如下:

### 1 体外循环质量控制指标

#### 1.1 体外循环转流前安全核查执行率(TW-01)

**1.1.1 定义** 单位时间内, 完成转流前安全核查例数占同期体外循环科完成体外循环转机总例数的比例。

#### 1.1.2 计算公式

$$\text{体外循环转流前安全核查执行率} = \frac{\text{完成转流前安全核查的例数}}{\text{同期完成体外转机总例数}} \times 100\%$$

**1.1.3 意义** 反映医疗机构体外循环医疗质量。

**1.1.4 说明** 安全核查内容包括但不限于: ①电源/备用电源/蓄电池核对。②气源、气压、气体连接方向、排气口是否通畅等核对。③管路连接方向、左右吸引方向核对。④泵头参数设置、松紧调节、运转情况、手摇柄核对。⑤水箱运行情况核对(电源、水位、连接、制冷加热功能是否正常等)、膜肺漏水试验等。⑥心肌保护液配置及装置安装核对。⑦压力监测、平面报警、氧饱和度监测(如有)等核对。⑧输血、配药核对。⑨肝素活化凝血时间(activated clotting time, ACT) > 480s。

#### 1.2 术中异体血使用率(TW-02)

**1.2.1 定义** 单位时间内, 体外循环术中接受异体血输注患者数占同期所有体外循环转机患者总数的比例。

#### 1.2.2 计算公式

$$\text{术中异体血使用率} = \frac{\text{体外循环术中接受异体血输注患者数}}{\text{同期所有体外转机患者总数}} \times 100\%$$

**1.2.3 意义** 反映医疗机构体外循环医疗质量。

#### 1.3 自体血回输使用率(TW-03)

基金项目: 中国博士后科学基金(2021M702780)

作者单位: 525200 高州, 广东省高州市人民医院(邓丽);

510080 广州, 广东省人民医院(周成斌)

通信作者: 周成斌, Email: zcbwww@163.com

**1.3.1 定义** 单位时间内, 体外循环围术期接受自体血回输患者数占同期所有体外循环转机患者总数的比例。

### 1.3.2 计算公式

$$\text{术中异体血使用率} = \frac{\text{体外循环术中接受逸出体外血回输患者数}}{\text{同期所有体外转机患者数}} \times 100\%$$

**1.3.3 意义** 反映医疗机构体外循环医疗质量。

## 1.4 体外循环意外事件发生率 (TW-04)

**1.4.1 定义** 单位时间内, 体外循环术中发生与体外循环过程直接相关的意外事件患者数占同期所有体外循环转机患者总数的比例。

### 1.4.2 计算公式

$$\text{体外循环意外事件发生率} = \frac{\text{体外循环意外事件患者总数}}{\text{同期所有体外转机患者总数}} \times 100\%$$

**1.4.3 意义** 反映医疗机构体外循环医疗安全质量。

**1.4.4 说明** 体外循环意外事件包括但不限于:

①各种原因导致的抗凝不足 (ACT < 480 s) 以及与抗凝相关的不良事件 (氧合器、微栓、管路内发生血栓)。②各种原因导致的氧合障碍 (氧分压 < 90 mmHg)。③各种原因导致的转机过程发现气体进入体内、氧合器打空、管路崩开、水箱不能正常运转等意外事件。④心肌灌注过程中的进气、压力异常等导致心肌保护受影响的状况。

## 1.5 体外循环相关并发症事件发生率 (TW-05)

**1.5.1 定义** 体外循环术中、术后发生与体外循环过程直接相关的并发症患者数占同期所有体外循环患者总数的比例。

### 1.5.2 计算公式

$$\text{血红蛋白尿发生率} = \frac{\text{发生血红蛋白尿患者数}}{\text{同期所有体外循环患者总数}} \times 100\%$$

$$\text{心脏复跳困难发生率} = \frac{\text{发生心脏复跳困难患者总数}}{\text{同期所有体外循环患者总数}} \times 100\%$$

**1.5.3 意义** 反映医疗机构体外循环医疗安全质量。

**1.5.4 说明** 心脏复跳困难指心脏电复律不能恢复自主心跳, 需要使用起搏器等辅助手段。

## 1.6 体外循环脱机困难发生率 (TW-06)

**1.6.1 定义** 体外循环停机困难患者数占同期所有体外循环患者总数的比例。

### 1.6.2 计算公式

$$\text{脱机困难发生率} = \frac{\text{脱机困难发生患者数}}{\text{同期所有体外转机患者总数}} \times 100\%$$

**1.6.3 意义** 反映医疗机构体外循环医疗安全质量。

**1.6.4 说明** 脱机困难指需要使用机械辅助技术脱离体外循环。

## 1.7 体外循环术中再次转机发生率 (TW-07)

**1.7.1 定义** 体外循环术中, 因手术或其他原因导致停机困难, 需要再次转机的患者数占同期所有体外循环患者总数的比例。

### 1.7.2 计算公式

$$\text{再次转机发生率} = \frac{\text{再次转机发生患者数}}{\text{同期所有体外转机患者总数}} \times 100\%$$

**1.7.3 意义** 反映医疗机构体外循环医疗安全质量。

## 2 讨论

经济、医保、医疗质量管理、规范临床诊疗行为、医疗服务的标准化、同质化这些词语现在已经成为现代医疗管理中的核心目标。然而, 要想实现这些目标, 需要有力的抓手。国家针对这一情况已经建立了比较完善的医疗管理控制体系, 科学、有力的指标是其控制体系中的灵魂。指标的遴选需要充分考虑以下几个特性: 一是科学性。根据相关专业特点和诊疗过程关键环节遴选指标, 充分考虑指标的监测价值、敏感度和导向作用。二是规范性。参照国际通行做法, 对指标的定义、计算公式、意义进行了明确界定, 对部分指标进行了补充说明, 防止出现误解误读。三是可操作性。充分考虑指标相关信息的可获得性, 并对指标进行了统一编码, 便于行业交流和信息统计, 适合各级卫生健康行政部门、质控组织和各级各类医疗机构在管理工作中应用。鉴于以上的指导思想, 我们从体外循环临床过程的关键环节和结局出发, 将体外循环安全放到首要位置, 重点遴选了影响体外循环安全的一些指标。另外, 指标遴选也充分考虑了体外循环技术的本质——人工心肺支持, 遴选了心肌保护和与停机有关核心要素指标。遴选的这些指标既有代表性又比较容易获得, 便于形成标准化, 对提升体外循环过程的质控具有很好的指导意义。

鉴于思考的角度不同, 对于未考虑到的其他关键核心要素, 也欢迎其他专家提出, 以期共同完善, 助力、提升中国体外循环专业的整体水平。

### 参考文献:

- [1] 胡松年, 陈丹, 周亚娜, 等. 我国医院医疗质量评价指标研究 [J]. 中国医院, 2021, 25 (1): 27-29. DOI: 10.19660/j.issn.1671-0592.2021.1.08.
- [2] 陈新, 程凯璇. 医疗质量指标统计及质量控制思考 [J]. 现代医院, 2022, 22 (10): 1534-1536. DOI: 10.3969/j.issn.1671-332X.2022.10.018.

(收稿日期: 2024-02-18)

(修订日期: 2024-02-23)

## • 调查报告 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.04.02

# 2023年中国心血管外科手术和体外循环数据白皮书

## White book of Chinese cardiovascular surgery and extracorporeal circulation in 2023

中国生物医学工程学会体外循环分会

[关键词]: 白皮书; 心血管手术; 体外循环; 数据; 手术量; 体外膜氧合

[Key words]: White book; Cardiovascular surgery; Extracorporeal circulation; Data; Number of operations; Extracorporeal membrane oxygenation

2024年初,中国生物医学工程学会体外循环分会(Chinese Society of Extracorporeal Circulation, ChSECC)对前一年的全国心脏大血管外科手术和心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)或体外循环(extracorporeal circulation, ECC)数量以及不同病种及地区的手术情况开展了相关调查,本文为2023年度我国(包括香港特别行政区)心脏大血管外科手术及ECC数据的调查报告。

ChSECC对于此类调查工作已经连续开展了13年,自2012年起<sup>[1]</sup>,调查数据均以白皮书的形式公开发布。此举旨在及时了解ECC专业相关的基本发展趋势,以期ECC及相关专业学科的未来发展、相关产业战略规划以及政务、政策的制定等方面提供参考信息。

### 1 调查反馈情况

向全国804家医院发送2023年心血管外科手术情况调查表,共有777家医院反馈(96.6%),其中771家医院于2023年开展了心血管外科手术。全国28个省、市、自治区的调查反馈率为100%,充分体现了全国各医院工作人员对ChSECC数据调查工作的大力支持和认可。

### 2 数据汇总分析

#### 2.1 全国心血管手术及CPB概况

**2.1.1 总体情况** 2023年度共有771家医院开展了心脏大血管外科手术,总手术量为341 804例,其中CPB下手术总量共计197 937例,占总手术

量的57.9%。与2022年相比<sup>[2]</sup>,心脏外科手术增加了78 512例,增幅为29.8%;CPB下手术占比下降2.8%。

**2.1.2 病种分类情况** 先天性心脏病手术例数为85 734例,较2022年增长了16 062例(增幅23.1%),占总手术量的25.1%,该比例较2022年略有下降(1.4%);大血管手术46 759例,较前一年增加了9 849例(增幅26.7%),占总手术量的13.7%(占比下降0.3%);冠状动脉旁路移植手术72 008例,较2022年增加了16 529例(增幅29.8%),占总手术量的21.1%,与前一年相同;心脏瓣膜手术量88 737例,较2022年增加17 187例(增幅为24.0%),占总手术量的26.0%,较去年降低1.2%。除上述四大类心脏大血管外科手术外,有48 566例其他类型心脏大血管外科手术,占总手术量的14.2%,占比较去年增长了2.9%。

2023年全国各医院上报的年龄<18岁的未成年患者心血管外科手术量共43 909例,较2022年增加了5 735例,在2023年先天性心脏病外科手术总量中占51.2%(占比下降3.6%)。我国先天性心脏病外科手术患者中,成人患者比例逐年增多,已基本达半数。

2023年全国各省、市和自治区心脏大血管手术及ECC数量分布情况如图1所示:手术量居前三位的分别是北京、河南、广东。不同类别心脏大血管手术比例的分布情况见图2。2023年CPB手术中国产膜肺应用率为9.5%,较2022年下降了0.9%。

#### 2.2 不同区域心血管手术开展情况

**2.2.1 心脏大血管手术** 2023年心脏大血管外科手术数量排名前十的省市依次为北京(47 192)、河南(28 525)、广东(25 554)、山东(23 563)、湖北(23 329)、上海(23 266)、江苏(18 456)、

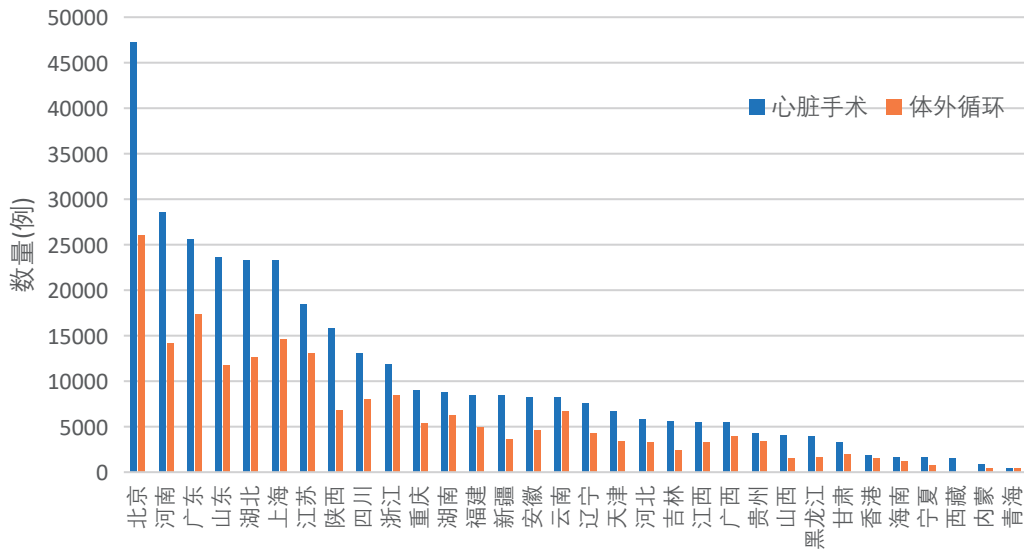


图1 2023年全国不同地区心脏手术与体外循环数量分布

陕西 (15 800)、四川 (13 109) 和浙江 (11 887)。手术量排名前十省份的手术总量为 230 681 例, 占全国总量的 67.5%。此外, 重庆、湖南、福建、新疆、安徽、云南、辽宁、天津、河北、吉林、江西及广西的心血管外科手术量均超过 5 000 例。各省份手术例数较前一年均有所增长, 增加例数最多的是北京、上海、广东、河南及陕西。

**2.2.2 CPB 手术** CPB 手术数量排名前十的省市依次为北京 (26 075)、广东 (17 400)、上海 (14 608)、河南 (14 153)、江苏 (13 081)、湖北 (12 597)、山东 (11 760)、浙江 (8 447)、四川 (8 014) 和陕西 (6 822)。排名前十省份的 CPB 手术量为 132 957 例, 占全国 CPB 总手术例数的 67.2%。2023 年 CPB 手术例数 ≥ 5 000 例的省还包括云南 (6 660)、湖南 (6 205) 和重庆 (5 357)。

**2.2.3 先天性心脏病手术** 先天性心脏病外科手术数量前十名的省市为北京 (9 403)、河南 (9 342)、广东 (7 485)、上海 (7 415)、陕西 (5 987)、湖北 (4 721)、山东 (4 480)、新疆 (3 788)、江苏 (3 309) 和四川 (2 911)。大多数省份的先天性心脏病手术例数较 2022 年均有所增长, 其中上海、北京、河南、广东及陕西增长最多, 较前一年分别增加了 3 147 例 (73.7%)、2 890 例 (44.4%)、2 175 例 (30.3%)、1 110 例 (17.4%) 及 1 050 例 (21.3%)。

**2.2.4 冠状动脉旁路移植术** 2023 年开展冠状动脉旁路移植手术例数居全国前十位的省市分别是北京 (16 038)、山东 (8 260)、河南 (7 182)、江苏 (4 392)、上海 (4 090)、天津 (3 911)、湖北 (3 279)、辽宁 (2 932)、河北 (2 674) 和广东 (2 505)。

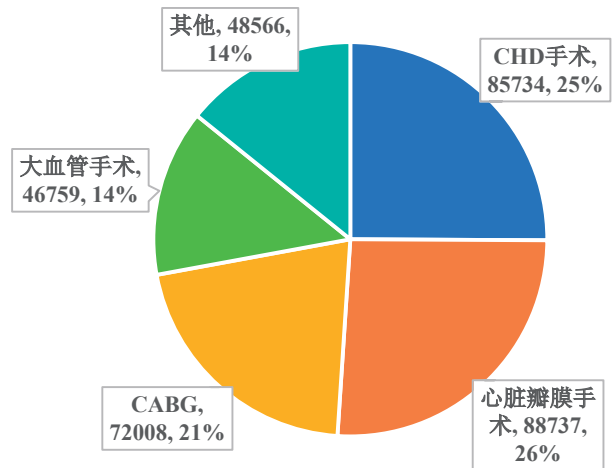


图2 2023年不同心血管病种分类手术占比

注: CABG: 冠状动脉旁路移植术; CHD: 先天性心脏病

北京、河南、上海、辽宁及江苏手术量增长较明显, 较 2022 年分别增加了 4 892 例 (43.9%)、1 636 例 (29.5%)、1 139 例 (38.6%)、1 060 例 (56.6%) 及 1 032 例 (30.7%)。

**2.2.5 大血管外科手术** 大血管外科手术量前十名的省市分别是河南 (4 484)、湖北 (4 442)、北京 (3 686)、上海 (3 359)、江苏 (3 348)、广东 (3 278)、陕西 (3 116)、山东 (2 741)、福建 (1 968) 和四川 (1 943)。上海、陕西、广东、河南和四川的大血管外科手术量较 2022 年大幅增长, 分别增加了 1 163 例 (53.0%)、836 例 (36.7%)、661 例 (25.3%)、654 例 (17.1%) 和 596 例 (44.2%)。近年来我国大血管手术技术水平得到全面提升, 省级医疗中心开展例数逐渐增多, 为就近诊治的急危重患者赢得了宝贵时间。



**2.2.6 心脏瓣膜手术** 心脏瓣膜外科手术数量前十名的省市是北京(8 183)、江苏(7 712)、上海(7 137)、广东(6 354)、湖北(5 654)、河南(5 421)、四川(5 101)、山东(4 975)、浙江(4 851)和陕西(3 804)。江苏、北京、上海、河南和陕西较2022年分别增加了2 440例(46.3%)、2 334例(39.9%)、2 052例(40.4%)、1 452例(36.6%)及1 441例(61.0%)。

**2.3 各医院心血管外科手术开展情况**

**2.3.1 心血管外科手术量** 单中心心血管外科手术例数排名前十的医院依次为北京安贞医院(20 098)、中国医学科学院阜外医院(18 874)、武汉亚洲心脏病医院(8 884)、阜外华中心血管病医院(7 503)、空军军医大学第一附属医院(7 045)、复旦大学附属中山医院(6 802)、广东省心血管病研究所(6 572)、武汉协和医院(6 517)、郑州大学第一附属医院(6 492)和四川大学华西医院(5 000)。

根据全国 771 家医院的反馈结果, 2023 年心血管外科手术例数  $\geq 1 000$  例的医院一共有 78 家(10.1%), 共完成心血管外科手术 227 284 例, 占全国总手术量的 66.5%; 而  $< 100$  例的医院有 396 家(51.4%), 共完成手术 13 970 例, 占全国手术量的 4.1%。2023 年全国开展心血管外科不同规模的医院数量及占比详见图 3, 其相应完成的心血管外科手术量及占比详见图 4。

**2.3.2 CPB 数量** 2023 年开展 CPB 手术例数排名前十的医院分别是中国医学科学院阜外医院(13 365)、北京安贞医院(8 022)、广东省心血管病研究所(5 087)、复旦大学附属中山医院(4 477)、武汉亚洲心脏病医院(4 317)、阜外华

中心血管病医院(4 203)、武汉协和医院(4 019)、四川大学华西医院(3 428)、上海儿童医学中心(2 947)和陆军军医大学第二附属医院(2 787)。

**2.3.3 体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)** 2023 年我国 387 家医院的心外科相关科室应用 ECMO 救治急危重症患者 8 556 例(包括香港特别行政区的 71 例), ECMO 开展医院较 2022 年增加了 54 家, ECMO 例数较前一年增长了 2 434 例(涨幅 39.8%)。开展例数  $\geq 20$  例的医院有 109 家(医院占比 28.2%), 开展 ECMO 共计 6 903 例(例数占比 80.7%)。本调查未涵盖在呼吸重症及急诊等领域开展的 ECMO 例数。

**2.3.4 心脏移植** 2023 年全国 64 家医院开展了心脏移植手术(较去年新增 6 家), 共计完成 995 例心脏移植, 较 2022 年增加了 293 例(增幅达 41.7%)。2023 年有 3 家医院完成 5 例心肺联合移植。

**2.4 ECC 技术专业** 2023 年我国从事 ECC 的专业人员有 2 531 人, 比 2022 年增加了 124 名。随着心脏大血管外科的快速发展, 相应需要更多 ECC 专业人员, 目前执业空缺预估约 909 位。

**3 讨论**

2023 年全国心脏大血管手术总量为 341 804 例, 较 2022 年大幅增长(增加了 78 512 例)。四大类心血管外科手术中, 瓣膜手术例数增长最多。近年来瓣膜病病因呈现新特点, 风湿性病变仍是我国瓣膜病首要病因, 但退行性病变比例快速增长<sup>[3]</sup>。

我国心血管外科 CPB 手术占比逐年下降, 2023 年非 CPB 的心血管外科手术已占总手术量的 41.1%, 这可能归因于我国结构性心脏病介入治疗领域的迅猛发展<sup>[4]</sup>, 主要包括主动脉瓣介入治疗、

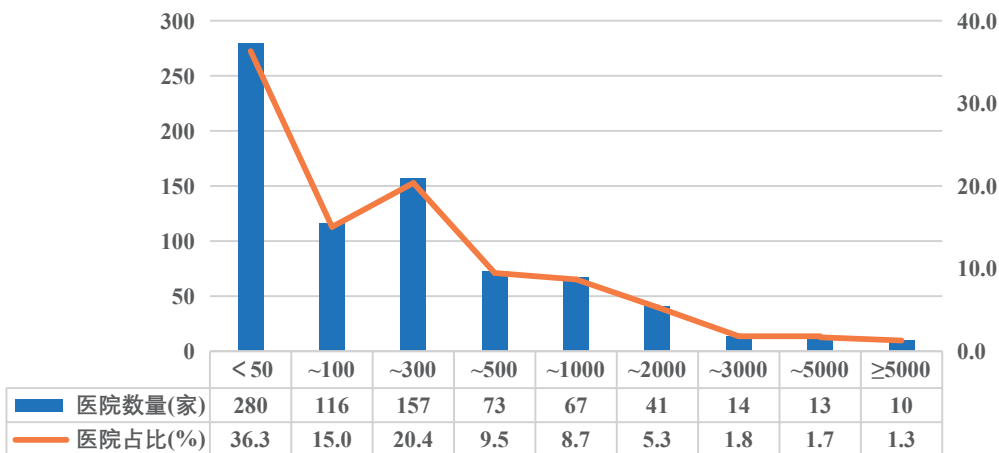


图 3 2023 年全国开展心血管外科手术不同规模的医院数量及占比

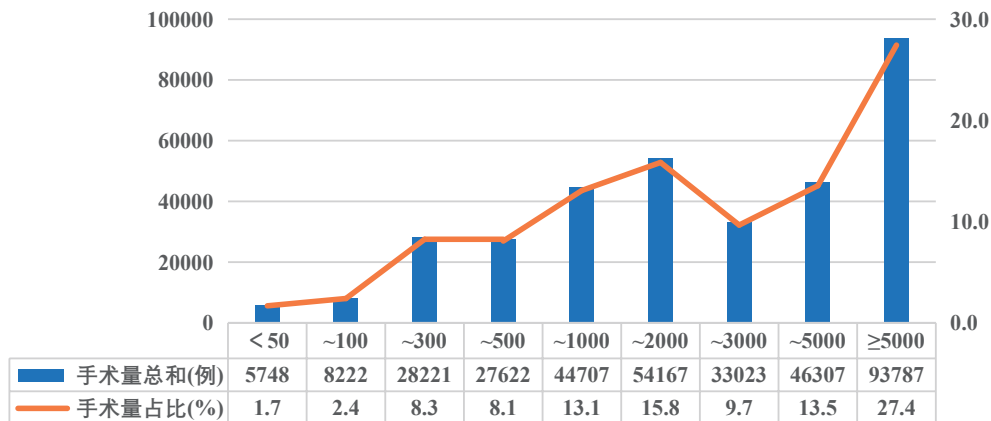


图4 2023年全国开展心血管外科手术不同规模的医院手术量及占比

二尖瓣反流介入治疗、三尖瓣反流介入治疗、左心耳封堵术及先天性心脏病介入治疗等方面。此外，介入技术在主动脉外科治疗中也取得了长足的进步，腔内修复技术在主动脉外科治疗中也发挥着重要作用<sup>[5]</sup>。

2023年我国先天性心脏病外科手术例数较前一年大幅增长，尽管如此，先心病手术占比仍持续下降，已降至25.1%。2023年我国接受心血管外科手术的成人先天性心脏病患者已趋近一半（48.8%），基于年龄、合并症及生育等问题<sup>[6-7]</sup>，这部分患者群体受到更多关注。

我国2023年心血管外科手术患者趋向北京及上海等地区就诊的患者较前增多。2023年心血管外科手术例数在500例及以上的医院合计145家（医院数量占比为18.8%），共完成手术271 991例，占全国总手术量的79.6%。

2023年心外科相关科室开展的ECMO例数较前一年增加了2 434例，增幅达39.8%，开展ECMO的中心数达387家，较前明显增多，提示了我国心血管外科领域的急危重患者救治水平整体提升。

心脏移植是终末期心衰治疗的一线推荐，我国2023年心脏移植例数较前一年快速增长，而左心室辅助装置也在快速发展中，为心衰患者带来了新的治疗选择。

此外，我国ECC专业人员仍较为紧缺，亟待加强相关人才储备和培养。

执笔：郝星（100029 北京，首都医科大学附属北京安贞医院）

致谢：感谢为本学会历年来数据调查提供无私支持帮助的每一位ECC专业人员！

声明：因ChSECC调查表主要来源于各家开展心脏手术医院的ECC专业人员数据统计，有可能无法非常全面地反映各医院的实际情况，因此本报告仅供参考，引用此白皮书数据造成的任何后果本学会均不承担法律责任。

#### 参考文献：

- [1] 朱德明. 2012年中国心脏外科和体外循环数据白皮书[J]. 中国体外循环杂志, 2013, 11(4): 193. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.jecc.2013.04.004.
- [2] 中国生物医学工程学会体外循环分会, 侯晓彤, 郝星. 2022年中国心血管外科手术和体外循环数据白皮书[J]. 中国体外循环杂志, 2023, 21(4): 197-200. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.jecc.2023.04.2.
- [3] Yang Y, Wang Z, Chen Z, *et al.* Current status and etiology of valvular heart disease in China: a population-based survey[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1): 339. DOI: 10.1186/s12872-021-02154-8.
- [4] 周达新, 吴永健. 结构性心脏病介入治疗2023年度报告精要[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2024, 32(3): 121-135. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2024.03.001.
- [5] Takayama H, Hohri Y, Brinster DR, *et al.* Open, endovascular or hybrid repair of aortic arch disease: narrative review of diverse strategies with diverse options[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2024, 65(6). DOI: 10.1093/ejcts/ezae179. DOI: 10.1093/ejcts/ezae179.
- [6] Shibbani K, Abdulkarim A, Budts W, *et al.* Participation in competitive sports by patients with congenital heart disease: AHA/ACC and EAPC/ESC/AEPC Guidelines Comparison[J]. J Am Coll Cardiol, 2024, 83(7): 772-782. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.10.037.
- [7] Opatowsky AR. The pathophysiology(ies) of heart failure in adults with congenital heart disease[J]. Heart Fail Clin, 2024, 20(2): 129-136. DOI: 10.1016/j.hfc.2024.01.001.

（收稿日期：2024-07-10）

（修订日期：2024-07-10）

## • 调查报告 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.04.03

## 河北省体外膜氧合开展情况调查分析

宋豪杰, 孙艺青, 田英平, 高恒波, 姚冬奇, 刘 亮, 吕宝谱, 肖 浩, 孟庆冰, 郑拓康, 张 睿, 崔晓磊

**[摘要]:** 目的 调查近5年河北省体外膜氧合(ECMO)开展情况。方法 河北省医师协会体外生命支持委员会于2024年1月1日至1月20日通过电话随访本省各地委员及各医院中心负责人,收集近5年ECMO开展情况。结果 近5年ECMO开展中心数由8个上升到31个,年例数由65例上升到489例,ECMO机器数量由28台增加到100台。2023年开展ECMO的科室共计47个,其中急诊ICU有18个,ICU有21个,心内科ICU有3个,呼吸ICU有2个,心外科有3个。近5年呼吸支持和循环支持患者的住院生存率有下降趋势,2022年最低,2023年较2022年有所升高,体外心肺复苏(ECPR)患者的生存率总体有升高趋势。2023年不同适应证成人ECMO患者生存率偏低,呼吸支持患者的住院生存率为41.7%、循环支持为36.4%、ECPR患者为17.9%。2023年11个地市共开展ECMO 489例,开展最多的城市为274例,开展最少的城市为11例,ECMO生存率最高的城市为51.7%,生存率最低的城市为9%。结论 近5年来河北省ECMO技术开展中心数和例数均较前明显增多,但仍存在各地区发展不平衡,生存率较国际及国内水平偏低,有待进一步完善三级医疗ECMO救治网络,加强培训与质量控制,从而推动河北省ECMO技术发展。

**[关键词]:** 体外膜氧合; 体外心肺复苏; 住院生存率; 数据收集; 质量控制

## Investigation and analysis of extracorporeal membrane oxygenation development in Hebei Province

Song Haojie, Sun Yiqing, Tian Yingping, Gao Hengbo, Yao Dongqi, Liu Liang, Lv Baopu, Xiao Hao, Meng Qingbing, Zheng Tuokang, Zhang Rui, Cui Xiaolei  
Department of Emergency, The Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei Shijiazhuang 050000, China  
Corresponding author: Cui Xiaolei, Email: aictor@163.com

**[Abstract]: Objective** To investigate the development of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in Hebei Province over the past five years. **Methods** The Extracorporeal Life Support Committee of Hebei Medical Association conducted telephone follow-up with committee members and hospital center leaders from various regions in the province from January 1st to January 20th, 2024, to collect information on the development of ECMO over the past 5 years. **Results** Over the past 5 years, the number of ECMO centers has increased from 8 to 31, the annual number of cases has increased from 65 to 489, and the number of ECMO machines has increased from 28 to 100. In 2023, there were a total of 47 departments conducting ECMO, including 18 in the emergency ICU (EICU), 21 in the ICU, 3 in the coronary care unit (CCU), 2 in the respiratory ICU (RICU), and 3 in the cardiac surgery. The hospitalization survival rate of patients with pulmonary and cardiac support has shown a downward trend in the past 5 years, with the lowest in 2022 and an increase in 2023 compared to 2022. The overall survival rate of patients undergoing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) has shown an upward trend. In 2023, the survival rate of adult ECMO patients with different indications was relatively low, with hospitalization survival rates of 41.7% for pulmonary support patients, 36.4% for cardiac support patients, and 17.9% for ECPR patients. In 2023, a total of 489 cases of ECMO were carried out in 11 cities, the city with the highest number of cases was 274, while the city with the lowest number of cases was 11. The city with the highest survival rate of ECMO was 51.7%, and the city with the lowest survival rate was 9%. **Conclusion** Over the past five years, the number of ECMO technology development centers and cases in Hebei Province have significantly increased compared to before. However, there is still an imbalance in development among different regions, and

基金项目: 2023年度河北省医学科学研究课题计划(20230074)

作者单位: 050000 石家庄, 河北医科大学第二医院急诊科

通信作者: 崔晓磊, Email: aictor@163.com

the survival rate is relatively low compared to international and domestic levels. It is necessary to further improve the three-level medical ECMO treatment network, strengthen training and quality control, and promote the development of ECMO technology in Hebei Province.

**[Key words]:** Extracorporeal membrane oxygenation; Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation; Hospitalization survival rate; Data collection; Quality control

自1972年世界第一例成人体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持下的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者得到成功救治,到如今短短50年时间,ECMO技术已经发展成为在心脏、肺或心肺衰竭情况下最为重要的救治支持手段之一。ECMO最早起源于心脏手术中的体外循环技术,它不仅能为急性心功能衰竭患者进一步介入血运重建提供稳定的循环支持,也能用于呼吸衰竭,并且能为各种原因的心跳呼吸骤停患者提供一次生的机会<sup>[1]</sup>。根据国际体外生命支持组织(Extracorporeal Life Support Organization, ELSO)统计,截止2024年4月15日,全世界完成成人静脉-静脉(veno-venous, V-V)ECMO 56 582例,成人静脉-动脉(veno-arterial, V-A)ECMO 56 112例,成人体外心肺复苏(extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR) 17 444例,共计130 138例<sup>[2]</sup>。近年来中国大陆ECMO应用的发展也非常迅猛,病例数和中心数都在迅速上升<sup>[3-4]</sup>。本省ECMO应用数量亦较前增多,但具体开展中心数、开展数量、发展趋势及质量控制均是盲区。本研究旨在调查近5年河北省ECMO开展的现状,查找优势及不足,为本省ECMO技术进一步发展提供帮助,并为下一步质量控制奠定基础。

## 1 对象与方法

**1.1 调查对象** 河北省所有地市开展ECMO的医院,包括三级医院和二级医院。

**1.2 方法** 以河北省医师协会体外生命支持委员会名义于2024年1月1日至1月20日通过电话随访河北省各地委员及各医院ECMO中心负责人,收集近5年ECMO开展情况,包括ECMO开展科室、开展例数、ECMO设备数量、适应证(呼吸支持、循环支持、ECPR)以及住院生存率,并通过耗材销售情况进行统计验证。

**1.3 统计学分析** 统计学分析及作图运用SPSS 25.0软件,检验计量资料的正态性,对服从正态分布的数据用均数和标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,不服

从正态分布的数据使用中位数和上下四分位数[M( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )]表示,计数资料用百分率表示。以 $\alpha=0.05$ 作为检验水准, $P<0.05$ 时则认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 近5年ECMO开展中心数及总例数** 河北省ECMO开展中心数由2019年的8个上升到2023年的31个;ECMO例数由2019年的65例上升到2023年的489例。见图1。

**2.2 近5年ECMO机器数量** 河北省内ECMO机器总数量由2019年的28台增加到2023年的100台。见图2。

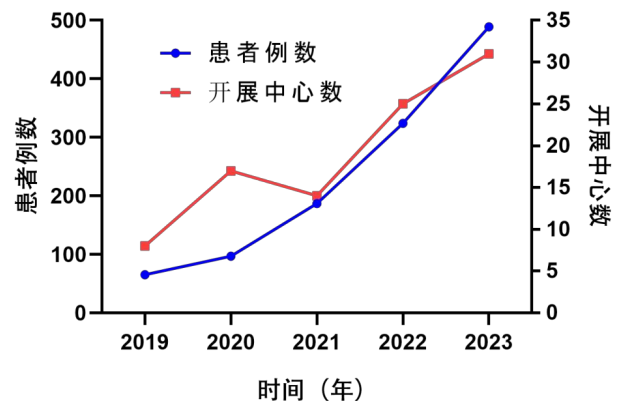


图1 近5年河北省体外膜氧合开展中心数及总例数

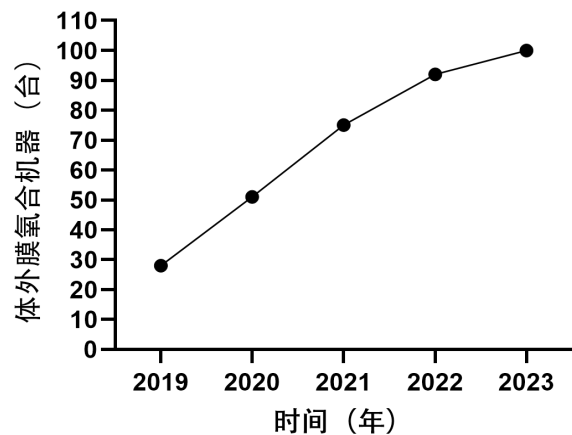


图2 近5年河北省体外膜氧合机器数量

**2.3 2023年开展ECMO的科室及例数** 2023年河北省共计47个科室开展ECMO，其中急诊ICU18个（共200例），ICU21个（共199例），心脏ICU3个（共58例），呼吸ICU2个（共18例），心外科3个（共14例）。见图3。

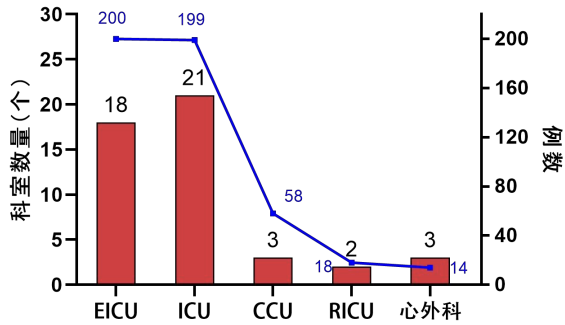


图3 2023年河北省各地市开展体外膜氧合的科室及例数  
注：EICU：急诊ICU；CCU：心脏ICU；RICU：呼吸ICU

**2.4 近5年ECMO患者住院生存率趋势** 呼吸支持患者2019至2021年的生存率较平稳，2020年

最高，为51.9%，2022年下降至30.3%，2023年回升至41.7%。循环支持患者的生存率由2019年最高的43.2%下降至2022年的30.4%，2023年较2022年有所升高，为36.4%。ECPR患者的生存率总体有升高趋势，但2023年（17.9%）较2022年（20.3%）稍有下降。见图4。

**2.5 成人ECMO患者生存率与全球注册数据比较** 2023年河北省与ELSO全球注册数据中不同适应证成人ECMO患者的生存率比较偏低，呼吸、循环支持、ECPR患者住院生存率均低于2023年ELSO全球注册数据，具体见表1。

**2.6 全省各地市ECMO开展例数及生存率** 2023年河北省11个地市共开展ECMO 489例，开展中心数为31家，开展例数最多的城市是石家庄市，为274例；开展例数最少的城市是承德市，为7例。生存率最高的城市是唐山市，为51.7%；生存率最低的城市是秦皇岛市，为9%；有14家中心年开展ECMO例数不足6例，占45.2%，具体见图5。

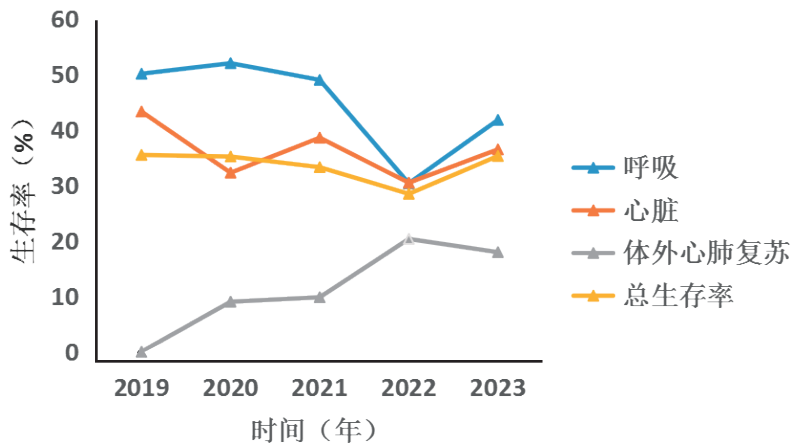


图4 近5年河北省体外膜氧合患者住院生存率

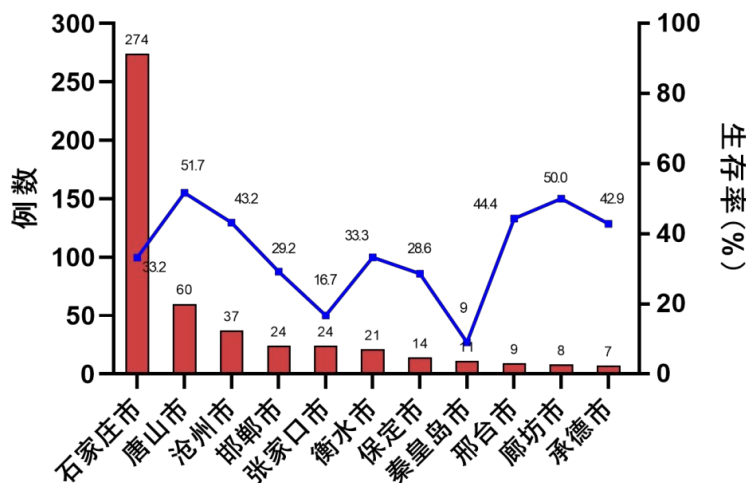


图5 2023年河北省各地市体外膜氧合开展例数及生存率

表1 2023年河北省体外膜氧合患者生存率与体外生命组织全球注册数据比较

适应证	河北省 (n=489)		ELSO 全球注册 (n=113 846)	
	患者 [n (%) ]	住院生存率 (%)	患者 [n (%) ]	住院生存率 (%)
呼吸	180 (36.8)	41.7	51 093 (44.9)	58.0
循环	225 (46.0)	36.4	47 917 (42.1)	46.0
ECPR	84 (17.2)	17.9	14 836 (13.0)	30.0

注: ELSO: 体外生命支持组织; ECPR: 体外心肺复苏

### 3 讨论

ECMO 是一种简易的机械循环辅助装置, 近年来随着 ECMO 技术的逐渐成熟, 全国越来越多的中心都开展了 ECMO 技术, 但 ECMO 具有“高风险、高消耗、高花费”等特点, 2022 年 4 月 20 日国家卫生健康委办公厅印发国家限制类技术目录和临床应用管理规范, 将 ECMO 列为限制类技术<sup>[5]</sup>。因此, 了解河北省 ECMO 开展状况, 分析其特点, 有助于更好地开展这项技术。

经调查, 2023 年河北省共有 31 个中心开展了 ECMO, 开展总例数达到 489 例。2019 年 >15 例/年的中心仅 1 家<sup>[6]</sup>, 2023 年增长至 6 家。2023 年本省 ECMO 开展情况有以下几个特点: ①开展中心数及病例数较前明显增加, 多家中心增配了 ECMO 机器。②各中心开展 ECMO 的科室共有 47 个, 以 ICU 和急诊 ICU 为主 (共 39 个科室), 占比 83.0%, 其开展的例数占总例数的 81.6%。③ECMO 患者生存率偏低。ECMO 不同适应证 (呼吸、循环、ECPR) 患者生存率与 ELSO 全球注册数据比较均偏低, 近 5 年呼吸和循环支持患者的生存率有下降趋势, 但 2023 年均较 2022 年有所升高; 近 5 年 ECPR 患者的生存率总体有升高趋势。④地区发展极不平衡且差距较大。2023 年开展 ECMO 的城市最多为 274 例, 最少仅为 7 例, 生存率最高的城市为 51.7%, 最低为 9%。⑤近半数中心年开展例数少。年开展量 < 6 例的中心有 14 家, 占 45.2%。⑥医疗资源分散。31 个中心共 47 个科室在开展 ECMO, 平均每个中心有 1.5 个科室在开展 ECMO, 甚至有一家中心 2023 年一共开展 6 例 ECMO, 分别由急诊 ICU、ICU、呼吸 ICU 三个科室各自的 ECMO 团队完成。

目前, 河北省 ECMO 开展水平虽然较 5 年前有了很大的发展, 但仍存在着诸多发展困境与障碍, 调查分析原因包括以下几点: ① ECMO 团队建设与规范化培训不完备。近 5 年呼吸和循环

支持患者的生存率有下降趋势, 且患者生存率与 ELSO 全球注册数据比较均偏低, 考虑和 ECMO 开展中心数及开展例数明显升高, 但规范化培训不到位有关。在新冠感染疫情期间, 各地加大 ECMO 设备购买及技术开展, 但多数新开展中心未建立 ECMO 团队, 大多数人员未经过 3 个月的规范化培训。研究表明, 专业的 ECMO 团队可以更快速地实施 ECMO, 大大缩短抢救时间, 减少并发症、改善临床预后<sup>[7]</sup>。②地区发展极不平衡。分析可能与 ECMO 技术开展早晚有关, 如石家庄市、唐山市、沧州市在河北省较早开展 ECMO 技术, 数量也最多, 而承德市、廊坊市、邢台市开展 ECMO 技术较晚, 目前正在起步阶段, ECMO 团队建设与人员培养也在进行中, 此外与地区经济发展也有一定关系。③开展 ECMO 经验不足。ELSO 建议 ECMO 中心的年开展例数应  $\geq 6$  例, 相关研究表明患者预后与中心开展例数具有一定相关性<sup>[8]</sup>。而河北省有 14 家中心年开展 ECMO 例数不足 6 例, 占 45.2%, 这就导致经验不足、技术不熟练。④医疗保障滞后。虽然河北省 ECMO 中心数与例数逐年升高, 但较全国其他地区还是相差很多, 地区经济情况与 ECMO 是否进入医疗保险是影响 ECMO 发展的关键因素, 目前本省 ECMO 耗材和转机费均未纳入医疗保险。

根据河北省目前 ECMO 开展状况, 建议下一步采取如下改进措施: ①进一步加强 ECMO 三级医疗机制网络建设。目前近半数中心年开展例数不足 6 例, 下一步将建立以省份为多中心的区域中心, 辐射周边区域<sup>[9]</sup>, 加强 ECMO 患者集中管理, 有助于提高 ECMO 患者生存率。②加强各地 ECMO 团队建设及人员培训。虽然本省开展中心数及病例数较前明显增加, 多中心增加配备了 ECMO 机器, 但各地区发展极不平衡, 生存率有下降趋势, 主要原因是多数中心开展经验不足, 因此加强各地 ECMO 团队建设及人员培训是重中之重。目前河北省医师协会体外生命支持委

员会已通过河北医科大学第二医院培训 ECMO 技术人才 9 期, 共计 58 名学员, 接下来还会继续依托河北省医师协会体外生命支持委员会加强本省 ECMO 人才培养。③整合各中心资源, 建立 ECMO 多学科团队协作 (multi-disciplinary team, MDT), 避免医疗资源分散。ECMO 原理虽不复杂, 但在实际操作及后期管理方面经常涉及多个专业领域, 由单一团队处理必然会出现抢救效率下降的情况, 因此, 组建 MDT 的必要性就显得尤为突出<sup>[10]</sup>。一项多中心的队列研究表明, 与接受常规治疗的患者相比, 专科中心提供的 ECMO 支持对患者具有显著的生存获益<sup>[11]</sup>。目前本省开展 ECMO 的 47 个科室以 ICU 和急诊 ICU 为主 (占 83.0%), 其开展例数占总例数的 81.6%。因此, 应结合各医院特点, 整合相关资源, 建立以 ICU 或急诊 ICU 为基础的 ECMO 专科中心, 同时涵盖心内科、心外科、血管外科、呼吸科等学科的 MDT 团队, 有助于提高 ECMO 患者生存率。完善 ECMO 质量控制, 规范 ECMO 应用。近年来, 随着对 ECMO 认知度的提高, 一些中心急于提升急危重症水平和地区影响力, 在基础条件不完备的情况下盲目开展工作, 甚至出现同一中心多个团队同时开展、各学科合作不顺畅的情况, 部分中心甚至缺乏操作规范及相关数据管理, 这些问题都严重影响了 ECMO 的临床效果<sup>[12]</sup>, ECMO 中心建设及质量控制工作有待于进一步推进<sup>[13]</sup>。ECMO 虽已列为限制类技术, 但目前缺乏医院资质审查、开展人员审核、ECMO 临床应用监督管理等机制, 河北省 ECMO 质控中心的成立迫在眉睫。质控中心的成立将有利于规范 ECMO 技术的临床应用, 有效保障医疗质量和医疗安全, 并有助于数据收集、整理与分析, 不断提高医疗质量。

综上所述, 近 5 年来河北省 ECMO 中心数及例数逐步增多, 但生存率较国际水平偏低, 开展中心数量虽多, 但近半数中心年开展 ECMO 数量不足 6 例。今后将着重完善三级医疗 ECMO 救治网络, 加强 ECMO 团队建设和人才培养, 整合各中心资源、建立 ECMO 多学科团队协作, 并建立

ECMO 质量控制中心, 推动 ECMO 技术水平进一步提高。

#### 参考文献:

- [1] Wrisinger WC, Thompson SL. Basics of extracorporeal membrane oxygenation[J]. Surg Clin North Am, 2022, 102 (1): 23-35. DOI: 10.1016/j.suc.2021.09.001.
- [2] Extracorporeal Life Support Organization. ECLS International Summary of Statistics[EB/OL]. (2024-04-15) [2024-04-25]. <https://www.else.org/registry/internationalsummaryandreports/internationalsummary.aspx>.
- [3] 侯晓彤, 李呈龙, 江瑜. 2017 中国体外生命支持情况调查分析[J]. 中华医学杂志, 2018, 98 (44): 3603-3606. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.07.001.
- [4] 李呈龙, 侯晓彤, 黑飞龙, 等. 2018 中国体外生命支持情况调查分析[J]. 中华医学杂志, 2019, 99 (24): 1911-1915. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.24.014.
- [5] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发国家限制类技术目录和临床应用管理规范 (2022 年版) 的通知[EB/OL]. 2022-03-20. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7657/202204/2efe9f8ca13f499c8e1f70844fe96144.shtml>.
- [6] 崔晓磊, 马文臻, 田英平, 等. 2019 年河北省体外膜肺氧合开展情况调查分析[J]. 河北医药, 2021, 43 (2): 294-297, 302. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.02.032.
- [7] 崔永超, 杨峰, 侯晓彤. 建立专职体外生命支持团队改善成人循环衰竭患者临床预后[J]. 中国体外循环杂志, 2020, 18 (3): 131-136. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.03.02.
- [8] Becher PM, Gofling A, Schrage B, et al. Procedural volume and outcomes in patients undergoing VA-ECMO support[J]. Crit Care, 2020, 24 (1): 291. DOI: 10.1186/s13054-020-03016-z.
- [9] 周翔. 中国体外膜肺氧合应用现状及问题[J]. 中华医学杂志, 2022, 102 (25): 1859-1863. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220318-00578.
- [10] 张喆, 马青变. 体外心肺复苏的多学科团队建立与发展[J]. 中国急救医学, 2021, 41(7): 605-606. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2021.07.014.
- [11] Whebell S, Zhang J, Lewis R, et al. Survival benefit of extracorporeal membrane oxygenation in severe COVID-19: a multi-centre-matched cohort study[J]. Intensive Care Med, 2022, 48 (4): 467-478. DOI: 10.1007/s00134-022-06645-w.
- [12] 侯晓彤. 无规矩不方圆——规范中国体外生命支持技术进入倒计时[J]. 中华医学杂志, 2020, 100 (7): 481-483. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.07.001.
- [13] 国家心血管病医疗质量控制中心专家委员会体外循环与体外生命支持专家工作组. 2022 年中国体外生命支持医疗质量控制报告[J]. 中国循环杂志, 2023, 38 (6): 613-620. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.06.002

(收稿日期: 2024-03-04)

(修订日期: 2024-04-29)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.04.04

# 急性A型主动脉夹层行根部修复手术的早期死亡危险因素分析和护理体会

李劲松, 郭红, 段维勋, 刘金成, 孙京玮

**[摘要]:** 目的 分析急性 Stanford A 型主动脉夹层患者术后早期死亡危险因素及早期护理需要注意的要点。方法 回顾性分析 2018 年 12 月至 2022 年 6 月期间在空军军医大学第一附属医院行主动脉根部修复手术的 281 例急性 A 型主动脉夹层患者。以一般资料、实验室检查指标及影像学指标作为自变量, 以患者住院期间/术后 30 天是否生存作为因变量分为生存组 ( $n = 251$ ) 和死亡组 ( $n = 30$ ), 进行单因素分析和多因素 logistic 回归分析。结果 本研究共纳入 281 例患者, 住院期间/术后 30 天的死亡率为 10.7%, 通过生存组与死亡组的两组间单因素分析比较发现年龄、既往脑血管意外、既往心源性休克、术前单核细胞数、凝血酶原时间、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、D 二聚体、脑灌注不良和肾灌注不良的差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多因素 logistic 回归分析提示, 术前脑血管意外、单核细胞数、D-二聚体和脑灌注不良是住院期间/术后 30 天死亡的独立危险因素。结论 关注住院期间/术后 30 d 死亡的独立危险因素, 针对危险因素医护需共同协作积极预防、早期诊疗和护理。

**[关键词]:** 主动脉夹层; 危险因素; 主动脉根部修复术

## Analysis of early death risk factors and nursing experience of acute type A aortic dissection undergoing root repair surgery

Li Jinsong, Guo Hong, Duan Weixun, Liu Jincheng, Sun Jingwei

Department of Cardiovascular Surgery, The First Affiliated Hospital, The Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China

Corresponding author: Sun Jingwei, sunjingwei2024@126.com

**[Abstract]: Objective** To analyze the risk factors of early postoperative death in patients with acute Stanford type A aortic dissection (ATAAD) and the key points of early nursing care. **Methods** A retrospective analysis was performed on 281 patients with ATAAD who underwent aortic root repair surgery at the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University between December 2018 and June 2022. Baseline data, laboratory examination indicators and imaging indicators were used as independent variables, survival during in-hospital/postoperative 30-day was used as dependent variable to divide the patients into survival group ( $n = 251$ ) and death group ( $n = 30$ ). Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were performed. **Results** A total of 281 patients were enrolled in this study, and in-hospital/postoperative 30-day mortality rate was 10.7%. Univariate analysis showed that there were significant differences in age, previous cerebrovascular accident, previous cardiogenic shock, preoperative monocyte count, preoperative prothrombin time, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, D-dimer, cerebral malperfusion and renal malperfusion between the survival group and the death group ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that preoperative cerebrovascular accident, preoperative monocyte count, preoperative D-dimer and preoperative cerebral malperfusion were independent risk factors for in-hospital/postoperative 30-day mortality. **Conclusion** Doctors and nurses should focus on the independent risk factors for in-hospital/postoperative 30-day mortality, and cooperate to actively prevent, early diagnosis and care for these risk factors.

**[Key words]:** Aortic dissection; Risk factors; Aortic root repair

基金项目: 国家自然科学基金 (82241204、82270420、82070503); 陕西省重点研发计划 (2022ZDLSF02-01)

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学第一附属医院心血管外科

通信作者: 孙京玮, Email: sunjingwei2024@126.com



急性 A 型主动脉夹层 (acute type A aortic dissection, ATAAD) 是一种高死亡率的心血管急症。在症状出现后的前 48 h 不采取治疗的死亡率高达 50% 以上, 早期诊断和手术干预有助于挽救生命。对 ATAAD 患者进行紧急以 Bentall 为主的手术一直是主要的治疗措施<sup>[1]</sup>, 但该手术方式常导致生活质量差、出血及血栓栓塞等并发症的风险。对于大多数患者, 如果夹层并未严重累及主动脉瓣环和冠状动脉, 主动脉窦部本身无扩张而且主动脉瓣叶本身无问题, 主动脉根部可以通过窦部重建和主动脉瓣联合再悬吊术进行根部修复手术治疗。这些改进措施可降低人工瓣膜心内膜炎和终身抗凝的风险<sup>[2-3]</sup>, 逐渐受到外科医生的青睐, 成为这一类患者的首选治疗方式。然而保留主动脉根部的早期死亡危险因素尚不清楚, 如何准确识别和预防相关危险因素对降低住院期间 / 术后 30 d 的死亡率、提高预后效果十分重要, 是优化早期护理的重要依据。因此本研究以 ATAAD 患者的术前检查为基础, 筛选术后早期死亡的独立危险因素, 以指导早期临床治疗和护理。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析空军军医大学第一附属医院心血管外科于 2018 年 12 月至 2022 年 6 月行主动脉根部修复手术的 ATAAD 患者, 保留瓣膜的主动脉根部置换手术由于手术难度高且手术操作复杂, 因此未被纳入分析。所有患者均经过计算机断层扫描血管造影确诊, 排除资料不全、妊娠期妇女、年龄 < 18 岁的患者, 最终纳入 281 例患者, 根据住院期间 / 术后 30 d 是否死亡分为生存组 ( $n=251$ ) 和死亡组 ( $n=30$ )。其中男性 213 例, 女性 68 例, 年龄 29~82 ( $51.7 \pm 9.8$ ) 岁。本研究经空军医科大学第一附属医院伦理委员会批准 (20120216-4)。

**1.2 手术方法** 行标准胸骨正中切口, 小心打开心包以解除潜在的填塞。体外循环由股动脉插管和右心房上下腔静脉插管建立。阻断升主动脉后, 直视下经左右冠状动脉直接灌注心脏停搏液实现心肌保护。在降温期间, 根据主动脉夹层的病变程度和主动脉瓣的病理状态评估并决定主动脉根部手术方式。当满足主动脉根部修复手术的条件时 (即主动脉窦部直径 < 4.5 cm, 主动脉瓣瓣叶质量良好, 无瓣膜病变或不伴主动脉瓣关闭不全, 冠状动脉开口无严重受累, 夹层仅累及一到两个主动脉窦以及无结缔组织疾病的患者纳入根

部修复组。主动脉窦部直径  $\geq 4.5$  cm 且窦管交界结构严重破坏、不可修复的主动脉瓣膜病、冠状动脉开口严重受累、结缔组织疾病患者, 夹层破口位于主动脉窦部、夹层累及三个主动脉窦的患者进行主动脉根部置换术), 采取主动脉根部修复手术。本中心所有行主动脉根部修复手术的患者均采用以下手术方式: 在主动脉窦管交界上方做横切口离断主动脉, 彻底清除主动脉窦管交界近端内血栓后探查夹层向主动脉窦内累及的范围, 根据夹层累及主动脉窦的情况将毛毡片剪成匹配的大小, 然后将上述所得到的毛毡片置入近端主动脉的主动脉夹层的假腔内, 在窦管交界水平主动脉的内部分别放置人工血管和自体心包, 用 prolene 缝合线先连续垂直褥式缝合固定, 然后再连续缝合加固得到吻合缘, 再于远端的人工血管吻合, 必要时进行冠状动脉旁路移植术。鼻咽温度降至 24~26℃ 开始低温停循环, 根据撕裂范围选择全弓置换术联合象鼻支架植入术或全弓置换术或半弓置换术。

**1.3 资料收集** 回顾性收集 ATAAD 患者入院后的一般资料 (性别、年龄、身高、体重)、既往史 (高血压史、糖尿病病史、吸烟史等)、入院 24 h 内急诊检查结果 (白细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数等)、术前影像资料 (升主动脉直径、主动脉窦部直径、主动脉环直径、灌注不良部位等)、术中临床资料 (体外循环时间、主动脉阻断时间、低温停循环时间)。

**1.4 定义** 心源性休克的定义为收缩压  $\leq 90$  mmHg, 持续  $\geq 30$  min, 或需要血管升压药或机械循环支持设备维持收缩压  $\geq 90$  mmHg; 既往脑血管意外的定义为由脑供血障碍引起的神经功能丧失, 发病后 24 h 仍有残留症状的患者; 冠状动脉灌注不良使用 Neri 等人<sup>[4]</sup> 的定义, 即包括假腔累及冠状动脉口或夹层延伸至冠状动脉腔内或冠状动脉分离和完全撕脱的 ATAAD 患者; 脑灌注不良的定义为具有神经系统症状和体征且影像学显示主动脉分支血管存在夹层的 ATAAD 患者。

**1.5 统计学分析** 使用 SPSS 25.0 软件 (IBM-SPSS Inc.) 进行数据库管理和统计分析。所有连续变量均记录为平均值  $\pm$  标准差, 分类变量以百分比和例数表示, 组间单因素分析采用  $\chi^2$  检验。正态分布的连续数据分析采用独立样本  $t$  检验, 而非正态分布的数据采用曼-惠特尼秩和检验。先将生存组与死亡组患者两组间各变量进行单因素分析, 筛选出具有统计学差异的变量后, 将其代入多因

素 logistic 回归分析,最终确定影响患者住院期间/术后 30 d 的死亡独立危险因素,  $P < 0.05$  认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 单因素分析结果 患者总体住院期间/术后 30d

的死亡率为 10.7%, 单因素分析发现两组间年龄、既往脑血管意外、既往心源性休克、术前单核细胞数、凝血酶原时间、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、D- 二聚体、脑灌注不良和肾灌注不良的差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 多因素分析结果 多因素 logistic 回归分析显

表 1 急性 A 型主动脉夹层患者术前基线和术中资料比较

变量	总计 (n=281)	生存组 (n=251)	死亡组 (n=30)	P 值
男性 [n (%) ]	213 (75.8)	191 (76.1)	22 (73.3)	0.738
年龄 (岁)	51.7 ± 9.8	51.3 ± 9.6	55.0 ± 10.5	0.046
身体质量指数 (kg/m <sup>2</sup> )	25.7 ± 3.7	25.7 ± 3.7	25.6 ± 3.9	0.886
既往史				
高血压病史 [n (%) ]	249 (88.6)	222 (88.4)	27 (90.0)	0.800
高血压分级 [n (%) ]				0.770
无 [n (%) ]	32 (11.4)	29 (11.6)	3 (10.0)	
1 级 [n (%) ]	58 (20.6)	53 (21.1)	5 (16.7)	
2 级 [n (%) ]	89 (31.7)	77 (30.7)	12 (40.0)	
3 级 [n (%) ]	102 (36.3)	92 (36.7)	10 (33.3)	
糖尿病 [n (%) ]	27 (9.6)	25 (10.0)	2 (6.7)	0.575
吸烟史 [n (%) ]	156 (55.5)	129 (51.4)	17 (56.7)	0.585
心脏手术 [n (%) ]	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0.634
脑血管意外 [n (%) ]	27 (9.6)	19 (7.6)	8 (26.7)	0.001
心源性休克 [n (%) ]	19 (6.8)	13 (5.2)	6 (20.0)	0.002
实验室检查				
白细胞计数 (×10 <sup>9</sup> /L)	12.9 ± 4.8	13.1 ± 4.9	11.4 ± 3.4	0.075
淋巴细胞计数 (×10 <sup>9</sup> /L)	1.0 ± 0.5	1.0 ± 0.5	1.0 ± 0.6	0.890
中性粒细胞计数 (×10 <sup>9</sup> /L)	10.4 ± 4.7	10.5 ± 4.7	9.4 ± 3.7	0.206
单核细胞计数 (×10 <sup>9</sup> /L)	0.9 ± 0.5	0.9 ± 0.5	0.6 ± 0.3	0.013
血小板计数 (×10 <sup>9</sup> /L)	165.3 ± 73.6	167.2 ± 74.5	142.2 ± 59.4	0.079
总胆红素 (μmol/L)	25.6 ± 13.3	25.6 ± 13.5	26.5 ± 10.8	0.724
凝血酶原时间 (s)	11.8 ± 1.8	11.7 ± 1.6	12.7 ± 3.8	0.005
活化部分凝血活酶时间 (s)	30.2 ± 8.9	29.9 ± 8.7	33.1 ± 11.3	0.070
天冬氨酸转氨酶 (U/L)	61.7 ± 187.8	54.9 ± 158.1	144.7 ± 398.8	0.013
丙氨酸转氨酶 (U/L)	46.5 ± 129.1	40.9 ± 96.9	114.8 ± 322.6	0.003
肌酸激酶同工酶 (μg/L)	6.6 ± 15.9	6.4 ± 16.0	10.1 ± 14.7	0.229
D- 二聚体 (mg/L)	16.8 ± 22.7	15.7 ± 18.9	30.5 ± 48.1	0.001
肌钙蛋白 I (μg/L)	1.7 ± 12.9	1.5 ± 13.0	4.4 ± 11.6	0.237
肌酐 (μmol/L)	113.7 ± 70.1	114.1 ± 71.2	108.8 ± 57.7	0.698
射血分数 (%)	56.8 ± 4.8	56.9 ± 4.8	56.6 ± 4.8	0.806
升主动脉直径 (mm)	43.0 ± 5.3	42.9 ± 5.5	43.7 ± 4.0	0.557
主动脉窦部直径 (mm)	39.2 ± 5.0	39.5 ± 5.2	37.6 ± 3.6	0.132
主动脉瓣环直径 (mm)	22.6 ± 2.5	22.6 ± 2.5	22.5 ± 2.8	0.910
合并灌注不良				
脑部 [n (%) ]	26 (9.3)	17 (6.8)	9 (30.0)	< 0.001
冠状动脉 [n (%) ]	23 (8.2)	19 (7.6)	4 (13.3)	0.276
肾 [n (%) ]	19 (6.8)	11 (4.4)	8 (26.7)	< 0.001
肠系膜 [n (%) ]	15 (5.3)	13 (5.2)	2 (6.7)	0.732
脊髓 [n (%) ]	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0.634
髂股 [n (%) ]	56 (20.0)	50 (20.0)	6 (20.0)	0.992
手术因素				
体外循环时间 (min)	202.8 ± 30.2	202.9 ± 30.3	201.7 ± 29.6	0.910
主动脉阻断时间 (min)	95.3 ± 18.7	95.4 ± 19.0	91.1 ± 11.1	0.247
停循环时间 (min)	33.6 ± 5.5	33.7 ± 5.6	33.4 ± 5.2	0.841

示,术前脑血管意外、单核细胞数、D-二聚体、肾灌注不良和脑灌注不良是住院期间/术后30 d死亡的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表2。

### 3 讨论

主动脉夹层常表现为血管壁内膜破裂导致中膜与外膜分离,并向近端和远端延伸,近端常表现为广泛的主动根部受累<sup>[5]</sup>。根据Harris等的报道,ATAAD患者在发病后药物管理组每小时的死亡率为0.5%(48 h为23.7%),手术组的48 h死亡率为4.4%,紧急手术有助于挽救患者生命<sup>[6]</sup>。主动脉根部修复手术避免了患者终身抗凝,提高生活质量的同时也在不断降低远期根部再手术率。本研究中ATAAD患者的住院期间/术后30 d死亡率为10.7%,与既往研究对比术后住院死亡率较为接近(10%~11%)<sup>[7-8]</sup>。然而,目前少有研究讨论接受根部修复术后患者的住院期间/术后30 d的危险因素,本研究筛选此类患者的独立危险因素以期指导早期诊疗和护理。

关于如何管理合并术前神经系统功能不全的主动脉夹层患者一直是一个临床难题,术前合并脑血管意外常导致较高的住院死亡率和极差的预后<sup>[9]</sup>。既往本中心发现主动脉瓣关闭不全(中度或重度)、夹层真假管腔直径比值和颈总动脉夹层是ATAAD患者术前脑卒中的独立预测因素,因此在患者入院后创新地使用低剂量的主动脉和颈动脉联合成像。联合成像提供了有效的大脑和颈动脉病理和解剖学信息,有助于为ATAAD患者计划详细的手术程序和适当的脑保护方法<sup>[10-11]</sup>。在术中,使用分支优先灌注策略,在体外循环前优先进行脑灌注,置换主动脉弓部分支严重狭窄

或闭塞的血管<sup>[12]</sup>。在主动脉弓部置换时在普通检测手段的基础上使用电阻抗断层成像进行无创脑成像和监测<sup>[13]</sup>。上述方案用以尽可能降低术前神经系统功能不全患者在住院期间的死亡率和随访期间永久性神经系统障碍发生率。

主动脉夹层合并肾动脉灌注不良患者的早期临床症状不明显,缺乏灵敏度高的实验室指标,主动脉CT血管成像依然是诊断此类患者的首选无创检查方式<sup>[14]</sup>。当主动脉夹层累及一侧或两侧肾动脉时,不仅会造成肾血流灌注量减少,还激活了肾素-血管紧张素-醛固酮系统,使血压进一步升高,假腔持续扩张,导致肾血流进一步减少。严重者发生管状上皮细胞损伤、凋亡和坏死,进而导致急性肾损伤的发生<sup>[15]</sup>。考虑到本研究中发现肾灌注不良是ATAAD患者住院期间/术后30 d的独立死亡危险因素,对于病情较为稳定的患者,分期治疗(先通过开窗/支架植入的方式血管内再灌注,然后再进行延迟开放主动脉修复)可能会拥有更好的围术期结果<sup>[16]</sup>。如何更好地管理ATAAD合并肾脏灌注不良患者对改善患者生存和预后有重大意义,未来仍需要大样本多中心研究。

主动脉夹层发生时,血液进入假腔,激活凝血系统,假腔内血栓形成,导致纤维蛋白原前体激活,纤维蛋白单体经活化因子XⅢ交联后,纤溶酶水解产生降解产物,即D-二聚体。既往研究发现D-二聚体试验可能是评估急性主动脉夹层的一个敏感指标并为临床医生在诊断患者时提供帮助<sup>[17-18]</sup>。Li等人<sup>[19]</sup>的研究发现,D-二聚体水平 $\geq 10$  mg/L是患者术前主动脉破裂的独立危险因素之一。Feng等人<sup>[20]</sup>的研究发现,D-二聚

表2 急性A型主动脉夹层患者住院期间/术后30天死亡的多因素logistic分析

因素	B	SE	Wald- $\chi^2$	P	OR	95%CI
年龄	-0.044	0.03	2.118	0.146	0.957	0.903~1.015
既往脑血管意外	1.941	0.627	9.591	0.002	6.966	2.039~23.797
术前心源性休克	1.155	0.732	2.488	0.115	3.173	0.756~13.324
单核细胞数	1.431	0.674	4.51	0.034	4.183	1.117~15.668
凝血酶原时间	0.14	0.178	0.621	0.431	1.151	0.812~1.631
天冬氨酸转氨酶	0.006	0.007	0.646	0.421	1.006	0.992~1.019
丙氨酸转氨酶	-0.011	0.01	1.236	0.266	0.989	0.970~1.009
D-二聚体	-0.022	0.008	7.513	0.006	0.978	0.963~0.994
脑灌注不良	2.667	0.622	18.378	< 0.001	14.397	4.253~48.732
肾灌注不良	-3.046	0.658	21.421	< 0.001	0.048	0.013~0.173

体水平的升高与住院期间不良事件发生率独立相关, 可以作为预测预后的重要指标。本研究中死亡组患者的 D-二聚体血液浓度明显高于生存组 ( $P=0.016$ ,  $R=0.982$ ,  $95\%CI: 0.968 \sim 0.997$ ), 既往研究也表明 D-二聚体的升高与住院死亡率成正相关<sup>[21-23]</sup>。术前 D-二聚体浓度的增加对诊断、预测术后并发症和死亡风险都有较高的价值, 需要医护人员持续关注这一指标。

既往研究还发现多种炎症细胞通过调节炎症细胞的数量、位置和功能平衡参与了 ATAAD 的发展, 如活化的 T 细胞、B 细胞和单核巨噬细胞<sup>[24]</sup>。单核细胞作为最重要的炎症细胞之一, 可以通过不同的作用机制参与血管重构过程。单核细胞分为三个具有独特表型和功能特性的亚群: 经典 (CD14<sup>++</sup>/CD16)、中间 (CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup>) 和非经典 (CD14<sup>-</sup>/CD16<sup>++</sup>)。经典单核细胞与死亡、心肌梗死和中风等心血管事件独立相关, 并在动脉粥样硬化疾病和夹层的发展中发挥重要作用<sup>[25-26]</sup>。了解单核细胞亚群的产生、分化和功能有助于识别新的生物标志物或潜在的治疗靶点, 以减少主动脉夹层的炎症。

ATAAD 起病急骤、进展快速, 增加了护理难度, 优秀的护理模式可能在患者的治疗和康复过程中起着不可替代的作用<sup>[27-28]</sup>。首先应组建医护一体化小组, 使医护人员共同参与患者的治疗及其个体化方案的制定, 既往有研究表明, 夹层患者应用医护一体化护理模式后有助于控制血压并改善其心理状态, 提高其生活质量<sup>[29]</sup>。其次要做到规范化入院护理, 既往有研究报道, 规范化入院护理能够缓解夹层患者紧张情绪, 并有效降低死亡率和并发症发生率<sup>[30]</sup>。患者入院后, 护理人员应告知患者绝对卧床休息, 详细做好入院评估、健康宣教、生命体征监测和病情观察, 及时和医师沟通给予对症处理。另外护理人员要保持耐心、细致的态度, 根据患者心理特征和性格特征与患者进行有效沟通、交流, 并在护理过程中加强对患者身心舒适程度的询问, 根据临床不适症状实施针对性护理指导, 使患者不良情绪得到疏导, 提高临床配合程度。

对于合并脑灌注不良和脑梗死的患者, 在常规基础监测上, 通过超声测量患者的脑动脉血管搏动指数、脑血管阻力指数, 明确其脑血流变化特点。使用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评估神经功能缺损程度, Barthel 量表评估自理能

力, 生活质量综合评估问卷 (GQOL-74) 评估生活质量。因患者脑组织长期处于缺血缺氧状态, 脑组织对血气变化十分敏感, 需要护理人员使用无创机械辅助通气中时刻观察患者病情变化、瞳孔及意识变化, 及时调节呼吸机参数, 做好预防术后谵妄和其他神经系统并发症的准备<sup>[31]</sup>。

本研究有一定的局限性, 为单中心回顾性临床研究, 样本量有限且未讨论术后相关并发症及中远期预后。因手术的复杂性, 术者的熟练度和不同的灌注方式可能会影响最后的结果, 未来需要扩大样本量, 开展前瞻性多中心研究进一步分析讨论。

综上所述, 术前脑血管意外、术前单核细胞增高、D-二聚体增高、肾灌注不良和脑灌注不良是住院期间 / 术后 30 d 死亡的独立危险因素。医护人员需要提高相关危险因素认知水平, 共同协作监测、预防及积极采取有效措施以降低早期死亡率。

#### 参考文献:

- [1] Isselbacher EM, Preventza O, Black JH, *et al.* 2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of The American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 146(24): e334-e482. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001106.
- [2] Tang Y, Liao Z, Han L, *et al.* Long-term results of modified sandwich repair of aortic root in 151 patients with acute type A aortic dissection[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017, 25 (1): 109-113. DOI: 10.1093/icvts/ivw416.
- [3] Zhu C, Piao H, Wang Y, *et al.* A new aortic root reinforcement technique for acute type A aortic dissection surgery[J]. *Int Heart J*, 2019, 60(5): 1131-1136. DOI: 10.1536/ihj.18-609.
- [4] Neri E, Toscano T, Papalia U, *et al.* Proximal aortic dissection with coronary malperfusion: presentation, management, and outcome[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001, 121 (3): 552-560. DOI: 10.1067/mtc.2001.112534.
- [5] Carrel T, Sundt TM, Von Kodolitsch Y, *et al.* Acute aortic dissection[J]. *Lancet*, 2023, 401(10378): 773-788. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01970-5.
- [6] Harris KM, Nienaber CA, Peterson MD, *et al.* Early mortality in type A acute aortic dissection: insights from the international registry of acute aortic dissection[J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(10): 1009-1015. DOI: 10.1001/jamacardio.2022.2718.
- [7] Rylski B, Bavaria JE, Milewski RK, *et al.* Long-term results of neomedia sinus valsalva repair in 489 patients with type A aortic dissection[J]. *ANN Thorac Surg*, 2014, 98(2): 582-589. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.04.050.
- [8] Oda T, Minatoya K, Sasaki H, *et al.* Adventitial inversion technique for type A aortic dissection distal anastomosis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 151 (5): 1340-1345. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.01.018.

- [9] 李银玲, 王玉伟, 李慧, 等. 3H 护理结合萧氏双 C 模式在主动脉夹层手术患者中的应用[J]. 齐鲁护理杂志, 2023, 29(16): 119-123. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2023.16.038.
- [10] Zhao H, Ma W, Wen D, *et al.* Computed tomography angiography findings predict the risk factors for preoperative acute ischaemic stroke in patients with acute type A aortic dissection[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2020, 57 (5): 912-919. DOI: 10.1093/ejcts/ezz351.
- [11] Wen D, Zhao H, Duan W, *et al.* Combined CT angiography of the aorta and craniocervical artery: a new imaging protocol for assessment of acute type A aortic dissection[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9 (11): 4733-4742. DOI: 10.21037/jtd.2017.09.28.
- [12] Sun J, Xue C, Zhang J, *et al.* Extra-anatomic revascularization and a new cannulation strategy for preoperative cerebral malperfusion due to severe stenosis or occlusion of supra-aortic branch vessels in acute type A aortic dissection[J]. *Heliyon*, 2023, 9(7): e18251. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e18251.
- [13] Li Y, Zhang D, Liu B, *et al.* Noninvasive cerebral imaging and monitoring using electrical impedance tomography during total aortic arch replacement[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32 (6): 2469-2476. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.05.002.
- [14] 周彪, 容丹, 郭伟. 主动脉夹层合并肾脏灌注不良的研究进展[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2021, 7(07): 836-839. DOI: 10.19418/j.cnki.issn2096-0646.2021.07.16.
- [15] 曾航, 王继相. 急性 A 型主动脉夹层合并肾脏灌注不良的研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(08): 707-711. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2021.08.008
- [16] Bo Y, Carlo R, Elizabeth L, *et al.* Endovascular fenestration/stenting first followed by delayed open aortic repair for acute type A aortic dissection with malperfusion syndrome[J]. *Circulation*, 2018, 138(19): 2091-2103. DOI: 10.1161/circulationaha.118.036328.
- [17] Gorla R, Erbel R, Kahlert P, *et al.* Accuracy of a diagnostic strategy combining aortic dissection detection risk score and D-dimer levels in patients with suspected acute aortic syndrome[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2017, 6 (5): 371-378. DOI: 10.1177/2048872615594497.
- [18] Marill KA. Serum D-dimer is a sensitive test for the detection of acute aortic dissection: a pooled meta-analysis[J]. *J Emerg Med*, 2008, 34 (4): 367-376. DOI: 10.1016/j.jemermed.2007.06.030.
- [19] Li ZD, Liu Y, Zhu J, *et al.* Risk factors of pre-operational aortic rupture in acute and subacute Stanford type A aortic dissection patients[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9 (12): 4979-4987. DOI: 10.21037/jtd.2017.11.59.
- [20] Feng W, Wang Q, Li C, *et al.* Significant prediction of in-hospital major adverse events by D-dimer level in patients with acute type A aortic dissection[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 821928. DOI: 10.3389/fcvm.2022.821928.
- [21] Wang Z, Chen T, Ge P, *et al.* Risk factors for 30-day mortality in patients who received DeBakey type I aortic dissection repair surgery[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2021, 16 (1): 320. DOI: 10.1186/s13019-021-01702-9.
- [22] Wang M, Luo L, Xia X, *et al.* A simple model predicting in-hospital death in patients with type A acute aortic dissection[J]. *Perfusion*, 2022, 37(8): 847-851. DOI: 10.1177/02676591211029762.
- [23] Zhang Y, Chen T, Chen Q, *et al.* Development and evaluation of an early death risk prediction model after acute type A aortic dissection[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9 (18): 1442. DOI: 10.21037/atm-21-4063.
- [24] Song J, Peng H, Lai M, *et al.* Relationship between inflammatory-related cytokines with aortic dissection[J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 122: 110618. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110618.
- [25] Cifani N, Proietta M, Taurino M, *et al.* Monocyte subsets, Stanford-A acute aortic dissection, and carotid artery stenosis: new evidences[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 1-6. DOI: 10.1155/2019/9782594.
- Lu L, Tong Y, Wang W, *et al.* Characterization and significance of [26]monocytes in acute Stanford type B aortic dissection[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 1-15. DOI: 10.1155/2020/9670360.
- [27] Hage A, Hage F, Dagenais F, *et al.* Commentary: acute type A aortic dissection presenting with neurologic dysfunction: a clinical conundrum?[J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 34(3): 814-815. DOI: 10.1053/j.semtevs.2021.07.005.
- [28] 刘朝阳. 优质护理在 A 型主动脉夹层围术期护理中的应用[J]. 航空航天医学杂志, 2023, 34(11): 1377-1379. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1434.2023.11.034.
- [29] 杨明月, 秦志华, 彭晓鹏. 医护一体化护理模式在主动脉夹层手术中的应用效果[J]. 心理月刊, 2022, 17(16): 114-116, 233. DOI: 10.19738/j.cnki.psy.2022.16.037.
- [30] 查夏琴, 李文龙, 游明春. 规范化入院护理在主动脉夹层患者中的应用效果[J]. 实用临床医学, 2022, 23(2): 101-103. DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2022.02.030.
- [31] 龚艳艳, 吴桃红, 曹敏芝. 1 例心源性脑梗死后出血转化合并心肾综合征病人应用无创呼吸机治疗的护理[J]. 全科护理, 2024, 22(4): 786-790. DOI: 10.12104/issn.1674-4748.

(收稿日期: 2023-12-26)

(修订日期: 2024-04-12)

# 预置股动静脉插管在再次心脏手术中的应用

王斌, 王欢, 石云, 刘宇

**[摘要]:** 目的 探讨预置股动静脉插管在再次心脏手术中的应用。方法 回顾性分析 59 例再次心脏手术患者临床资料, 记录体外循环 (ECC) 时间、主动脉阻断时间、呼吸机辅助时间、ICU 停留时间、红细胞和血浆输入量以及 24 h 引流量。结果 全组死亡 4 例 (其中 1 例放弃治疗), 余 55 例顺利出院。ICU 住院时间为 2 (1, 4) d, 呼吸机辅助通气时间为 18.50 (15.25, 42.50) h, ECC 时间为 168.0 (139.5, 211.5) min, 主动脉阻断时间为 68.00 (54.25, 94.75) min, 红细胞输入量为 4.1 (1.5, 8.4) U, 血浆输入量为 405.0 (0.0, 802.5) ml, 术后 24 h 引流量为 200 (105, 355) ml, 冷沉淀输入量为 0.0 (0.0, 9.5) U。结论 预置股动静脉插管可降低开胸风险, 提高手术成功率。

**[关键词]:** 预置股动静脉; 再次心脏手术; 体外循环

## Application of preset femoral artery and vein cannulation in redo cardiac surgery

Wang Bin, Wang Huan, Shi Yun, Liu Yu

Department of Cardiovascular Surgery, General hospital of Northern Theater Command, Liaoning Shenyang 110016, China

Corresponding author: Liu Yu, Email: heroliu2000@sina.com

**[Abstract]: Objective** To investigate the application of preset femoral artery and vein cannulation in redo cardiac surgery. **Methods** The clinical data of 59 patients undergoing redo cardiac surgery were analyzed retrospectively. Extracorporeal circulation (ECC) time, aortic cross-clamping (ACC) time, ventilator assistance time, ICU stay time, red blood cells and plasma transfusion volumes as well as 24 h drainage volumes were recorded. **Results** Four patients died (including one who abandoned treatment), while the remaining 55 patients were successfully discharged. The median ICU stay was 2 (1, 4) days, ventilator support time was 18.50 (15.25, 42.50) hours, ECC time was 168.0 (139.5, 211.5) minutes, and ACC time was 68.00 (54.25, 94.75). The number of red blood cells, plasma, drainage fluid and cryoprecipitated were 4.1 (1.5, 8.4) U, 405.0 (0.0, 802.5) ml, 200 (105, 355) ml and 0.0 (0.0, 9.5) respectively. **Conclusion** Preset femoral artery and vein cannulation can reduce the risk of thoracotomy and improve the operation success rate.

**[Key words]:** Preset femoral artery and vein cannulation; Redo cardiac surgery; Extracorporeal circulation

再次心脏手术风险高, 手术时间长, 难度大, 并发症发生率及死亡率均较高。部分瓣膜置换术后并发症 (瓣周漏、生物瓣膜失功能)、先天性心脏病术后远期并发症、冠状动脉旁路移植术后桥血管再狭窄等均需要二次手术<sup>[1]</sup>。再次手术可能存在右心室、右心房及主动脉与胸骨粘连的情况, 因此, 在纵行劈开胸骨过程中极易造成心脏及血管系统的损伤出血<sup>[2]</sup>。本研究回顾性分析 2015 年 1 月至 2022 年 11 月北部战区总医院心血管外科采用预置股动静脉插管方式完成的再

次心脏手术 59 例, 现将体外循环 (extracorporeal circulation, ECC) 体会总结如下。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 59 例患者中, 男性 31 例, 女性 28 例, 年龄 13 ~ 76 岁。患者再次心脏手术前临床资料及前次心脏手术方式见表 1。本研究已获得北部战区总医院医学伦理委员会批准 [伦审 Y (2024) 207 号]。

**1.2 仪器与设备** Stockert 5 型人工心肺机 (德国); TerumoFX15-30 (日本)、TerumoFX15-40 (日本)、MAQUET71000 膜式氧合器 (德国), MAQUET 超滤器 (德国); SORIN 自体血液回收机 (德国)。所有患者均采用气管内插管静吸复合麻醉。麻醉

基金项目: 辽宁省“兴辽英才计划”项目 (XLYC2007053)

作者单位: 110016 沈阳, 北部战区总医院心血管外科

通信作者: 刘宇, Email: heroliu2000@sina.com

表1 59例再次心脏手术患者术前资料

临床资料	数据
年龄(岁)	43.60 ± 19.02
男性[n(%)]	31(53)
身体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	21.2 ± 2.1
高血压[n(%)]	24(41)
糖尿病[n(%)]	10(17)
高血脂[n(%)]	12(20)
术前心力衰竭[n(%)]	4(7)
冠心病[n(%)]	3(5)
心房颤动[n(%)]	13(22)
窦性心律[n(%)]	46(78)
心脏射血分数≤50%[n(%)]	6(10)
前次手术方式	
主动脉瓣置换术[n(%)]	16(27)
房室间隔缺损术[n(%)]	11(19)
CABG[n(%)]	1(2)
二尖瓣置换或成形[n(%)]	14(24)
Rastalli术[n(%)]	3(5)
右室流出道疏通术[n(%)]	2(3)
右室双出口术[n(%)]	1(2)
法洛四联症术[n(%)]	10(17)
动脉导管结扎[n(%)]	1(2)

注: CABG: 冠状动脉旁路移植术

成功后常规消毒铺无菌手术单, 经原切口切开皮肤分离皮下, 直至暴露钢丝及胸骨。于腹股沟股动脉搏动处做纵行切口, 分离组织暴露股动脉及股静脉, 缝合插管荷包, 全身肝素化 3 mg/kg 后, 穿刺针荷包中心刺入股动脉, 导丝随之置入股动脉(注意导丝进入是否流畅, 如遇卡顿, 可稍退出部分再进入), 应用扩张器充分扩张血管后, 插入股动脉插管并排除空气连接 ECC 动脉端。股静脉插管与股动脉相同, 完毕后连接 ECC 静脉端。应用真空负压辅助静脉引流以保证充分的静脉回流。活化凝血时间 >480 s 开始 ECC。预充液以乳酸钠林格液、琥珀酰明胶注射液为主, 转前预充白蛋白、甲泼尼龙、碳酸氢钠等, 血液稀释为中等程度, 转中维持红细胞压积(hematocrit, HCT) 0.20 ~ 0.25, HCT 低于 0.18 时根据需要加入悬浮红细胞。转中根据手术预估时间的长短决定降温的程度, 一般采用浅低温(30 ~ 32℃)。需要心脏停搏的患者采用 4:1 含血停搏液心肌保护, 经主动脉根部或左、右冠状动脉开口灌注停搏液, 首次灌注剂量为 20 ml/kg。记录患者 ECC 时间、主动脉阻断时间、ICU 停留时间、呼吸机辅助时间、

血制品应用情况及 24 h 引流量。

数据分析采用 SPSS 22.0 统计学软件。计量资料以中位数(四分位数)及均值 ± 标准差表示, 计数资料以例数(百分率)表示。

## 2 结果

所有患者均顺利完成再次心脏手术, 手术方式及其例数见表 2。

术后 3 例因术后心源性休克多器官功能衰竭死亡, 1 例因术后未清醒放弃治疗(大概率死亡), 其余患者均好转出院。术后呼吸机辅助时间、ICU 停留时间、ECC 时间、主动脉阻断时间、红细胞输入量、血浆输入量、冷沉淀输入量、24 h 引流量等详见表 3。

表2 59例患者的再次心脏手术方式[n(%)]

再次手术方式	数据
主动脉瓣置换术	10(17)
Bentall术	2(3)
主动脉瓣二尖瓣置换术	3(5)
二尖瓣置换术	22(37)
二尖瓣置换术迷宫	1(2)
三尖瓣成形	2(3)
室间隔缺损	1(2)
主动脉瓣下隔膜剔除	1(2)
房间隔缺损修复三尖瓣成形	2(3)
同种异体肺动脉置换	1(2)
三尖瓣置换	1(2)
孙氏手术	1(2)
右室流出道补片加宽	6(10)
左肺动脉补片加宽	1(2)
左房血栓清除术	1(2)
肺动脉瓣置换术	2(3)
主动脉瓣血管翳清除术	1(2)
人工心外管道置换	1(2)

表3 59例患者再次心脏手术术中及术后的早期临床结果

临床资料	数据
主动脉阻断时间(min)	68.00(54.25, 94.75)
体外循环时间(min)	168.00(139.5, 211.5)
呼吸机辅助时间(h)	18.50(15.25, 42.50)
ICU停留时间(d)	2(1, 4)
红细胞输入量(U)	4.1(1.5, 8.4)
血浆输入量(ml)	405.0(0.0, 802.5)
冷沉淀输入量(U)	0.0(0.0, 9.5)
24 h引流量(ml)	200(105, 355)

### 3 讨论

二次心脏手术前应常规行心脏增强 CT 明确胸骨后心脏血管与胸骨关系。再次心脏手术患者,心脏与胸骨之间会有不同程度的粘连,手术纵行劈开胸骨时及劈开胸骨后分离组织过程中极易造成右心房、右心室及主动脉破裂导致大出血<sup>[2-3]</sup>。对于部分未进行预置股动静脉插管准备的再次手术,一旦出现损伤,处理十分困难。如 CT 提示心脏及大血管与胸骨的位置相距较近,锯胸骨可能导致心脏及大血管损伤,则应优先先行股动静脉插管。

劈胸骨前预置股动静脉插管可在建立 ECC 后适当引出静脉血,保持心脏相对空虚,有利于分离胸骨及心脏<sup>[4]</sup>。单根股静脉插管配合负压吸引也可以维持静脉引流,保证血压在安全范围,维持循环稳定。待全部分离右房成功后可增加上腔静脉插管全流量转流,亦可通过调整负压大小保持静脉回流稳定,满足 ECC 需要。在日常工作中,如遇到分离心脏时心脏破裂,出血凶猛,只能紧急插管建立 ECC 挽救生命,但临时插管由于情况紧急,血压较低,常会造成插管困难或插管意外。因此,纵劈胸骨及分离组织前建立股动静脉插管使患者在可能发生的心脏破裂意外情况下有充足的保障<sup>[5]</sup>。研究团队前期报道过 1 例拟行“钢丝取出术”的患者。此患者在钢丝取出后见大量鲜血自钢丝眼及胸骨缺如部分涌出,紧急填塞压迫止血,并紧急行股动脉、股静脉插管,建立 ECC 同期迅速降温,通过膜式氧合器推注 10% 氯化钾约 60 ml,通过全升高钾(16.2 mmol/L)诱导心脏停跳并停循环,进而完成开胸及主动脉修补,术后 17 d 出院且无其他并发症<sup>[6]</sup>。此病例因拟行术式简单并未预置股动静脉插管,便在术中突发意外情况,证明了预置股动静脉插管在再次心脏手术中的保护作用。此外,由于股动静脉插管的建立,使有些手术无需分离和阻断上下腔静脉,也无需增加插管,减少了心脏上不必要的粘连分离和切口,简化了手术程序,减少了手术时间,增加了操作空间,降低了出血风险及止血难度。

预置股动静脉插管的方式,主要包括外科切开插管法和经皮穿刺插管法。近年来预置血管缝合器被应用于经皮股动静脉插管的血管修补。该

方法创伤小、出血少,安全性已被证实,已在临床广泛应用<sup>[7]</sup>。

再次心脏手术患者组织粘连严重,部分瓣膜置换术后患者服用华法林等抗凝药物,分离过程中出血风险增加明显。同时,由于手术时间延长,ECC 对血液成分破坏较大,术后创面渗血较多,术中全程应用自体血回输系统,收集术野血液、洗涤后回输给患者,可显著提高血液保护水平<sup>[8]</sup>。对于 HCT 在 0.4 以上的患者在保证循环稳定的前提下可于术前留取枸橼酸抗凝自体全血 500 ~ 1 000 ml,并在停 ECC 或手术结束后逐渐回输患者,可以有效改善患者凝血状况,减少异体血使用<sup>[8-9]</sup>。

综上,心脏再次手术风险较初次高,应从 ECC 角度将细节考虑更周到,对可能遇到的突发情况做好预案可显著降低手术风险。预置股动静脉插管可以预防再次心脏手术开胸导致的心脏破裂出血等风险,为再次心脏手术安全实行的保障。

#### 参考文献:

- [1] 李平, 尤斌, 高峰, 等. 经右胸小切口在二次心脏手术中的应用[J]. 心肺血管病杂志, 2015, 34(6): 465-469. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2015.06.009.
- [2] Liu Z, Chang C, Liu J, et al. Right ventricular rupture in redo coronary artery bypass grafting[J]. The heart surgery forum, 2020, 23(5): E685-E688. DOI: 10.1532/hf.3161.
- [3] 陆杰, 薛清, 唐杨烽, 等. 心脏术后再次行主动脉根部置换的临床分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021, 28(1): 99-103. DOI: 10.7507/1007-4848.202003100.
- [4] 雷迪斯, 陈萍, 章晓华. 二期全腔静脉-肺动脉连接术的体外循环管理[J]. 中国体外循环杂志, 2011, 9(4): 219-221. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2011.04.016.
- [5] 李传文, 李平萍, 李宪卿, 等. 心脏再次手术的体外循环体会[J]. 中国体外循环杂志, 2014, 12(1): 43-45. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.01.12.
- [6] 刘宇, 石云, 方敏华, 等. “低温假死”技术在再次心脏手术意外大出血中应用 1 例[J]. 创伤与急危重病医学, 2021, 9(4): 325-326. DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2021.04.23.
- [7] 伏超, 张洵, 金经, 等. 血管缝合器与传统缝合在股动脉入路心血管介入术中的应用效果比较[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(6): 644-648. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2022.06.006.
- [8] 梁勇升, 唐培佳, 黄海林, 等. 急性等容血液稀释联合回收式自体输血在心脏瓣膜置换手术中的应用[J]. 医学信息, 2023, 36(14): 104-107. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.14.020.
- [9] 刘言一, 朱海娟, 董文鹏, 等. 预存式自体血回输技术在择期体外循环心脏手术中的临床应用[J]. 中华全科医学, 2023, 21(1): 33-36. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002805.

(收稿日期: 2023-10-07)

(修订日期: 2024-06-06)



· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.04.06

# 先天性心脏病患儿体外循环术后 中性粒细胞与淋巴细胞比值变化及其预后的关系

褚敏君, 仁赵玲, 高 简, 李俊贤, 王晓聪, 康金锁, 陈 蓉

**[摘要]:** **目的** 探讨先天性心脏病患儿心肺转流(CPB)后中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)水平变化及其与预后情况的关系。**方法** 选取2019年1月至2022年12月因先天性心脏病在本院接受CPB手术的1岁以下婴幼儿150例,根据CPB时间分为CPB<120 min组和CPB ≥ 120 min组。收集并分析患者基线资料、血常规检查结果及术后情况(包括术后感染,机械通气时间,住ICU时间以及住院时间),评估NLR变化规律与CPB预后之间的关系。使用MannWhitney U检验比较组间差异。采用重复测量方差分析比较不同CPB时长患儿围手术期NLR值差异。**结果** CPB术后NLR呈现先升高后降低趋势,NLR峰值出现在术后第1~2天。不同CPB时长患儿术前、手术当日及术后1 d的NLR差异无统计学意义( $P>0.05$ ),从术后第2天开始,CPB ≥ 120 min患儿NLR值均高于CPB<120 min组患儿(均 $P<0.01$ )。术后发生感染、机械通气时间 ≥ 72 h、ICU住院时间 ≥ 72 h以及术后住院时间 ≥ 10 d的患儿到达NLR峰值的时间更长,且术后住院时间 ≥ 10 d的患儿术后NLR峰值更高(均 $P<0.01$ )。**结论** CPB手术时间长短可对术后NLR恢复趋势造成影响,术后NLR达峰时间长的患儿易出现预后不良情况。若患儿术后NLR达峰时间推迟,应注意及时采取措施预防术后感染及并发症。

**[关键词]:** 心肺转流;先天性心脏病;中性粒细胞与淋巴细胞比值;预后

## Correlation between neutrophil to lymphocyte ratio changes and prognosis in children with congenital heart disease after cardiopulmonary bypass

Chu Minjun, Ren Zhaoling, Gao Jian, Li Junxian, Wang Xiacong, Kang Jinsuo, Chen Rong

Department of Clinical Laboratory, Yunnan Fuwai Cardiovascular Hospital, Yunnan Kunming 650000, China

Corresponding author: Chen Rong, Email: chenrong1029@163.com

**[Abstract]:** **Objective** To investigate the changes of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and its relationship with prognosis in children with congenital heart disease(CHD) after cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** A total of 150 young children under 1 year old who underwent CPB surgery in our hospital due to CHD from January 2019 to December 2022 were selected for analysis, and were divided into CPB<120min group and CPB ≥ 120min group according to CPB time. Baseline data, blood routine examination, and postoperative outcomes (including postoperative infections, mechanical ventilation time, ICU stay, and hospital stay) were collected and analyzed to evaluate the relationship between changes in NLR and prognosis of CPB. The Mann-Whitney U test was used to compare differences between groups. Repeated measures ANOVA was employed to compare perioperative NLR values among patients with different CPB. **Results** After CPB, NLR exhibited an initial increase followed by a decrease, with the peak occurring on postoperative day 1-2. There were no significant differences in NLR between the two CPB duration groups preoperatively, on the day of surgery, and 1 day after surgery ( $P>0.05$ ). However, from postoperative day 2 onwards, patients with CPB ≥ 120 min had significantly higher NLR values compared to those with CPB<120 min (all  $P<0.01$ ). Patients who experienced postoperative infection, mechanical ventilation for ≥ 72 hours, ICU stay for ≥ 72 hours, and total hospitalization time for ≥ 10 days had longer times to reach the NLR peak, and those with hospitalization ≥ 10 days had significantly higher postoperative NLR peaks ( $P<0.01$ ). **Conclusion** The duration of CPB surgery can impact the postoperative NLR recovery trend, with longer times to reach the NLR peak being associated with adverse prognosis. Delayed peak times of postoperative NLR should prompt timely measures to prevent postoperative infections and complications.

**[Key words]:** Cardiopulmonary bypass; Congenital heart disease; Neutrophil to lymphocyte ratio; Prognosis

基金项目: 云南省科技厅科技计划项目(202301AY070001-296)

作者单位: 650000 昆明, 云南省阜外心血管病医院检验科(褚敏君, 仁赵玲, 高简, 李俊贤, 王晓聪, 陈蓉); 100037 北京, 中国医学科学院协和医学院阜外医院实验诊断中心(康金锁)

通信作者: 陈蓉, Email: chenrong1029@163.com

先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 是我国儿童最常见的先天疾病之一, 致残率和死亡率高。早期进行手术干预能极大改善患儿的生存状况, 心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 是当前保障心脏外科手术成功的重要条件之一。儿童尤其是1岁以下婴幼儿 CPB 术后炎症反应相对较重, 波动大, 故而及时监测患儿术后病情, 尽早采取相应措施, 对患儿预后具有重要作用。作为新型炎症指标, 中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 获取简单便利且价格低廉, 在多种疾病预后中广泛应用。此次研究对云南省阜外心血管病医院的 150 例开展 CPB 手术的 CHD 婴幼儿围手术期 NLR 变化及炎症发展和预后情况进行回顾性分析, 以评估 NLR 在婴幼儿体外循环术预后监测中的应用价值。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 2019年1月至2022年12月在云南阜外心血管病医院就诊并接受 CPB 手术的 CHD 婴幼儿共 150 例。纳入标准: ①性别不限, 年龄  $\leq 1$  岁, 均确诊为 CHD 患儿; ②符合 CHD 手术指征, 在本院开展体外循环下行心内直视手术。排除标准: ①急诊手术, 合并患有恶性肿瘤, 肾功能不全或衰竭, 早产或严重营养不良患儿; ②术前存在感染或免疫缺陷; ③主要病历资料缺乏, 不能完成临床分析; ④住院期间中途放弃治疗自动出院。本研究已通过云南省阜外心血管病医院伦理委员会批准 (批准号: 2023-053-01), 所有患儿家长均已签署知情同意书。

**1.2 分组方法** 既往研究认为, CPB  $\geq 120$  min 是 CHD 术后发生预后不良的独立危险因素<sup>[1]</sup>, 因

此根据 CPB 时间不同将患儿分为 CPB  $\geq 120$  min 组和 CPB  $< 120$  min 组。另外, 按不同的结局事件对患儿进行分类, 分为术后发生感染组和未发生感染组、机械通气时间  $\geq 72$  h 和  $< 72$  h 组、ICU 住院时间  $\geq 72$  h 和  $< 72$  h 组以及术后住院时间  $\geq 10$  d 和  $< 10$  d 组。

**1.3 数据收集** 收集患儿的基线特征资料, 包括年龄、性别、身高、体重、心功能分级等。所有入选患儿于术前 (pre)、手术结束当日 (0 d) 以及术后一周 (1~7 d) 晨起 6 时进行血常规检测 (主要指标包括中性粒细胞绝对值, 淋巴细胞绝对值以及 NLR), 检测仪器为 sysmex。同时查询所有纳入研究的患儿的住院全程病历, 记录患者术后 7 d 内发生感染的情况、通气时间、住 ICU 时间以及术后住院时间。

**1.5 统计分析** 采用 SPSS 27.0 统计学软件进行统计分析。统计资料用例数和百分比 [ $n(\%)$ ] 表示, 使用卡方检验比较组间差异。计量资料中, 符合正态分布的使用均数  $\pm$  标准差表示, 使用  $t$  检验比较组间差异; 不符合正态分布的资料使用中位数 (M) 和四分位数间距 (Q1, Q3) 表示, 使用 MannWhitney U 检验比较组间差异。采用重复测量方差分析比较不同 CPB 时长患儿围手术期 NLR 值差异,  $P < 0.05$  认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患儿的一般情况** CPB  $< 120$  min 组与 CPB  $\geq 120$  min 组在性别、年龄、身高、体重、纽约心脏病协会心功能分级以及术前 NLR 上差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

**2.2 患儿围术期主要白细胞总体变化趋势** 在 150 例 CHD 患儿中, 外周血中性粒细胞数量

表 1 先天性心脏病患儿术前基本情况

基本资料	总体情况	CPB $< 120$ min ( $n=91$ )	CPB $\geq 120$ min ( $n=59$ )	$t/z/\chi^2$	$P$ 值
男性 [ $n(\%)$ ]	75 (50.00)	46 (50.55)	29 (49.15)	0.028	0.867
年龄 (d)	166 (97.5, 248)	195 (98, 261)	148 (90, 217)	-1.046	0.065
身高 (cm)	61.68 $\pm$ 7.04	62.12 $\pm$ 7.20	61.34 $\pm$ 6.94	0.792	0.429
体重 (kg)	5.77 $\pm$ 1.59	5.78 $\pm$ 1.59	5.75 $\pm$ 1.59	0.099	0.921
NYHA 心功能分级					
I 级 [ $n(\%)$ ]	34 (22.67)	21 (23.07)	13 (22.03)		
II 级 [ $n(\%)$ ]	93 (62.00)	57 (62.64)	36 (61.02)	0.198	0.906
III 级 [ $n(\%)$ ]	23 (15.33)	13 (14.29)	10 (16.95)		
术前 NLR	0.34 (0.23, 0.48)	0.33 (0.20, 0.46)	0.36 (0.25, 0.54)	-2.008	0.054
循环时间 (min)	140 (111, 176)	89 (68, 107)	150 (135, 176)	-12.387	$< 0.001$

注: NYHA: 纽约心脏病协会; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; CPB: 心肺转流

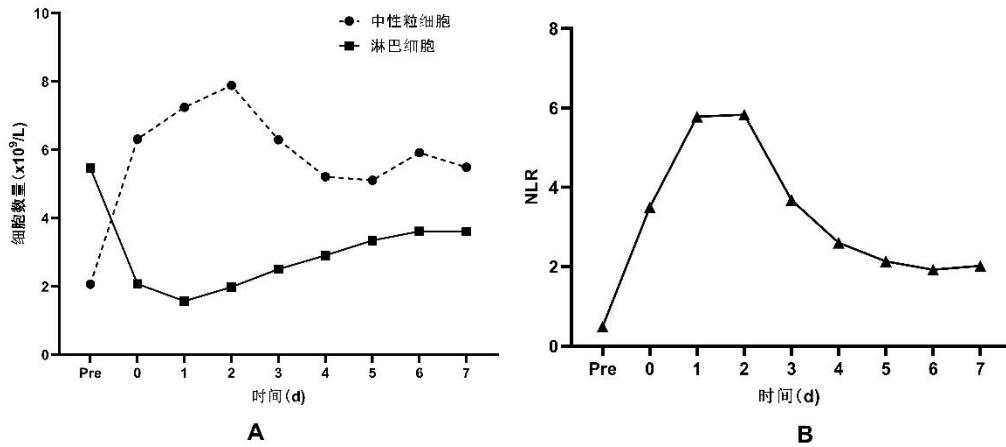


图1 先天性心脏病患儿围手术期外周主要血细胞变化趋势

注: A: 中性粒细胞和淋巴细胞趋势; B: NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; NLR 的统计学比较采用重复测量方差分析, 各时点 NLR 与术前比较均有显著差异 ( $P < 0.05$ ); 术后各时间两两比较, 1 d 与 2 d, 0 d、3 d 和 4 d, 及 5 d、6 d 和 7 d 时点间的比较均无统计学差异

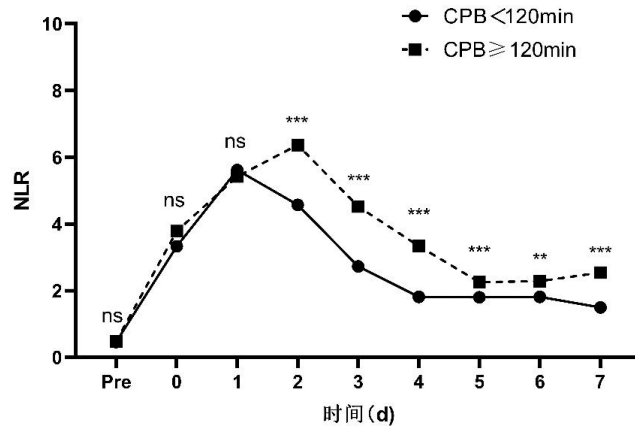


图2 先天性心脏病两组患儿围术期各时点 NLR 动态变化

注: NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 两组间各时间点 NLR 统计学比较采用重复测量的方差分析, 两组各时点检测的 NLR 与术前比较均有统计学差异 ( $P < 0.05$ ); 组间两两比较: ns 差异无统计学意义,  $** P < 0.01$ ,  $*** P < 0.001$

在 CPB 术后 2 d 内显著增加, 而淋巴细胞数量持续下降直至术后 1 d, 见图 1A。与术前相比, 患儿 CPB 术后 NLR 明显增加 ( $F=124.55$ ,  $P < 0.001$ ), 术后 1 d 与术后 2 d 的 NLR 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而这两日 NLR 均高于其他时间 ( $P < 0.05$ ), 即 NLR 峰值出现在术后 1~2 d 内, 随后逐渐回落, 并于第 4 天后趋于稳定 ( $P > 0.05$ ), 但仍相较于术前高, 见图 1B。

**2.3 不同循环时间患儿围术期 NLR 差异** 两组患儿术后 NLR 明显增加 ( $F=118.98$ ,  $P < 0.001$ ), 于术后 1 d 达到峰值, 之后逐渐回落, 一直持续到术后第 7 天仍高于正常值。两组患儿术前、手术当日及术后 1 d 的 NLR 差异无统计学意义, 从

术后 2 d 开始, CPB < 120 min 组患儿术后 NLR 下降趋势明显快于 CPB ≥ 120 min 患儿 ( $P > 0.05$ ), 见图 2。

**2.4 NLR 在患儿不同结局分组中的差异** 术后共出现感染者 60 例, 其中肺炎 47 例 (78.12%)、胸骨切口感染或纵隔炎 10 例 (15.62%)、脓毒症 3 例 (6.25%)。CPB ≥ 120 min 患儿感染率略高于 CPB < 120 min 患儿, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而在机械通气时间、住 ICU 时间、术后住院方面, CPB ≥ 120 min 组均显著高于 CPB < 120 min 组 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。按结局事件将患儿分组, 发现术后发生感染、机械通气时间 ≥ 72 h、ICU 住院时间 ≥ 72 h 以及术后住院时间 ≥ 10 d 的患儿到达 NLR 峰值的时间更长, 且

表2 先天性心脏病手术不同心肺转流时间患儿的预后情况

基本资料	总体 (n=150)	CPB<120 min (n=91)	CPB ≥ 120 min (n=59)	t/z/χ <sup>2</sup>	P 值
术后感染					
肺炎 [n (%)]	47 (31.33)	28 (30.76)	19 (32.20)		
胸骨切口感染或纵膈炎 [n (%)]	10 (6.67)	4 (4.39)	6 (10.17)	4.426	0.225
败血症 [n (%)]	3 (2.00)	2 (2.20)	1 (1.69)		
未发生感染 [n (%)]	90 (60.00)	57 (62.63)	33 (55.93)		
机械通气时间 (d)	1 (1, 3)	1 (0, 2)	3 (1, 4)	-6.130	<0.001
住 ICU 时间 (d)	6 (3.5, 11.5)	5 (3, 9)	8 (5, 15)	-4.051	<0.001
术后住院 (d)	14 (10.00, 19.75)	12 (9, 18)	17 (13, 22)	-4.203	<0.001

注: CPB: 心肺转流

表3 术后中性粒细胞与淋巴细胞比值峰值及达峰时间在不同结局分组中的差异分析

结局事件	术后达峰时间 (d)	t 值	P 值	术后 NLR 峰值	z 值	P 值
术后感染						
否	1.28 ± 0.85	-2.940	0.004	5.98 (4.43, 8.37)	-0.534	0.593
是	1.85 ± 1.48			6.13 (4.41, 9.80)		
机械通气 ≥ 72 h						
否	1.25 ± 0.78	-4.253	<0.001	6.25 (4.67, 9.51)	-1.029	0.303
是	2.08 ± 1.61			7.01 (5.08, 10.14)		
住 ICU 时间 ≥ 72 h						
否	0.96 ± 0.57	-2.806	0.006	6.10 (4.61, 7.93)	-0.554	0.579
是	1.64 ± 1.24			6.50 (4.76, 9.85)		
术后住院时间 ≥ 10 d						
否	1.07 ± 0.67	-2.694	0.008	4.86 (3.38, 6.95)	-2.861	0.040
是	1.66 ± 1.27			6.36 (4.74, 9.69)		

注: NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值

术后住院时间 ≥ 10 d 的患儿术后 NLR 峰值更高 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 3 讨论

作为最常见的先天性疾病之一, CHD 在活产新生儿中发病率约 8%<sup>[2]</sup>, 且逐年呈现上升趋势, 其中约有 30% 为危重症患儿, 是目前 5 岁以下儿童死亡和残疾的首要因素<sup>[3]</sup>。早期进行外科开胸手术干预能极大提高 CHD 患儿的生存率, 而 CPB 是当前保障心脏外科手术成功的重要条件之一。

CPB 术利用心泵和人工肺等装置代替人体心肺功能, 改变了正常的血液运输环境, 对患者的免疫细胞数量及功能产生直接影响<sup>[4]</sup>。作为免疫系统最重要的细胞类型, 中性粒细胞反映炎症持续性, 淋巴细胞则代表免疫调节通路。既往研究认为, CPB 术后中性粒细胞凋亡受到抑制, 生命周期延长, 大量中性粒细胞会加剧炎症反应扩散和组织损害<sup>[5]</sup>, 同时患儿免疫功能被抑制, 表现为外周血淋巴细胞早期凋亡增加和自然杀伤细胞活性降低<sup>[6]</sup>, 使得机体对感染的敏感性增加。本次研究发现, CPB 术后中性粒细胞急速升高,

淋巴细胞则降低, NLR 作为反映中性粒细胞与淋巴细胞比例的综合指标, 呈现先升高后降低趋势, 与既往研究一致<sup>[7,8]</sup>。在以往的文献中, NLR 峰值多出现在术后第 2 天, 而本次研究则在术后 1~2 d 之间, 相较于文献略有提前, 可能是由于本次纳入研究的患儿均为 1 岁以下, 此时期儿童骨髓等造血器官尚未完全发育成熟, 淋巴组织及细胞发育旺盛, 淋巴细胞数量恢复快, 导致淋巴细胞拐点相较于中性粒细胞有所提前, 因此使 NLR 提前下降。此外, 本研究还发现, CPB 手术时间长短并未对术后早期 NLR 的升高趋势产生明显影响, 而是主要影响后期 NLR 恢复趋势。

通过干扰免疫功能, CPB 刺激机体释放大量炎性介质, 引发一系列术后炎症反应, 对机体多种器官功能造成损害<sup>[9]</sup>。在本次研究中, CPB 术后总体感染率约为 40%, 与文献报道相似<sup>[10]</sup>。既往研究认为 CPB 时长是 CHD 患儿术后感染的风险因素<sup>[11]</sup>, 而本次研究发现 CPB ≥ 120 min 组感染率虽略高于 CPB < 120 min 组, 但差异不显著 ( $P > 0.05$ ), 可能是由于术后超早期 (2 d 内) 的炎症过程及早期抗感染治疗干扰了对术后早期感染的临床评判, 同时, 作为回顾性研究, 对既

往病例诊断也存在一定困难。此外,本研究还发现 CPB 时间越长,患儿术后机械通气时间、住 ICU 时间及术后住院时间越长,预后越差。婴幼儿发病快,波动大,及时监测患儿术后病情,尽早采取措施,对改善患儿 CHD 手术预后有重要作用。由于无法与临床医生进行体感描述,婴幼儿的病情只能靠机体生理指标变化及临床经验判断,诊断难度大,选择精准有效的预后指标对其进行监测至关重要。既往研究侧重对全身炎症指标降钙素原、C-反应蛋白等进行研究,但这些指标并非常规检测指标且较昂贵,而临床工作中的常规炎症指标白细胞又极易其他因素干扰,波动幅度大,对于预后的评估也不尽如人意。

作为近年来不断受重视的新型炎症指标,NLR 整合了两个重要且相反的炎症途径信息,机体生理条件对 NLR 的影响较小,只需进行血常规检查即可得出,快速且经济。NLR 与各种疾病进程及其预后并发症具有一定关系,尤其对炎症的进展和结局显示出良好的预测价值<sup>[12]</sup>。本研究发现,相较于 NLR 峰值,达峰时间更能反映患儿预后,术后 NLR 达峰时间长的患儿更容易出现预后不良情况。这可能是由于术后 NLR 峰值受到多种因素影响,个体差异、抗生素的使用种类和剂量等均有可能使 NLR 峰值出现改变。NLR 达峰时间对 CHD 患儿预后的影响机制尚不明确,推测可能的原因是:NLR 值的变化与外科应激导致的免疫功能抑制有关,NLR 的快速变化表明体内免疫功能变化较为剧烈,其达峰时间在一定程度上反映了术后免疫功能恢复的快慢。术后 NLR 达峰时间延长,表明患者免疫功能持续受到抑制,或可反映氧化损伤及炎症的程度较重,机体代偿恢复差,故预后效果较差。对于 1 岁以下婴幼儿,术后 1~2 d 是病情转折的关键时期,此时患儿机体免疫功能趋向恢复,会出现 NLR 峰值。若峰值时间推迟,术后 2 d NLR 仍呈现上升趋势,则可能存在较重炎症反应,应注意及时采取措施预防术后感染及并发症。

综上所述,CPB 手术时间长短并未对术后早期 NLR 的升高趋势产生明显影响,而是影响后期 NLR 恢复趋势。相较于 NLR 峰值,达峰时间更能反映患者的预后情况,术后 NLR 达峰时间长的患儿更容易出现预后不良情况。此外,本次为小样本回顾性研究,具有一定局限性,不同地区和人群的 NLR 截断值可能存在差异,要完全解释这一现象并应用于临床,还需要进一步探讨。作为

CHD 患儿手术预后的预测因素,在临床实践中密切监测 NLR 值的变化趋势,对判断患儿的预后情况具有潜在价值。

#### 参考文献:

- [1] 孔英,张明杰,陈曦,等.小儿先天性心脏病体外循环术后细胞因子变化[J].中国小儿急救医学,2022,29(5):359-362. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2022.05.008.
- [2] 商伟静,叶健莉,潘晓平.2004-2018年中国0~1岁儿童先天性心脏病死亡变化与趋势分析[J].中华预防医学杂志,2020,54(11):1249-1254. DOI:10.3760/cma.j.cn112150-20200218-00137.
- [3] 苏展豪,李守军,陈会文,等.中国和北美地区1990-2017年先天性心脏病死亡率变化趋势比较[J].中华心血管病杂志,2021,49(03):269-275. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200618-00496.
- [4] Nguyen M, Stiel L, Guilloteau A, *et al.* Leukocyte cell population data in patients with cardiac surgery and cardiopulmonary bypass: A potential readily available tool to monitor immunity[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1101937. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1101937.
- [5] Chan ER, Lee J, Meyerson H, *et al.* Vascular surgery patients with elevated neutrophil-to-lymphocyte ratios have down-regulated neutrophil complement RNA expression[J]. *Blood Adv*, 2023,7(8): 1446-1459. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008419.
- [6] Rosalinda JA, Norma SZ, Reynaldo TF, *et al.* Effects of cardiopulmonary bypass on the development of lymphopenia and sepsis after cardiac surgery in children with congenital cardiopathy[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(1): 435-442. DOI: 10.3892/etm.2019.8241.
- [7] Gao P, Liu J, Wang X, *et al.* The association between neutrophil-lymphocyte ratio and poor outcomes following infant cardiac surgery[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):529. DOI: 10.1186/s12872-021-02345-3.
- [8] 郝星,韩俊燕,王红,等.体外与非体外循环冠状动脉旁路移植术对患者围术期T细胞亚群及粒淋比影响的对比研究[J].中国体外循环杂志,2019,17(3):183-7+60. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.03.15.
- [9] 黎明,王海晨,闫扬,等.体外循环和非体外循环下冠状动脉旁路移植术的疗效和预后比较[J].中国医师杂志,2019,21(3):347-350. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2019.03.008.
- [10] 李霞,王旭,杨菊先,等.降钙素原在小儿体外循环心脏术后早期的自然变化规律及其影响因素[J].中国胸心血管外科临床杂志,2023,30(1):106-112. DOI: 10.7507/1007-4848.202101011.
- [11] 罗润娇,杜欣为,龚霄雷,等.儿童先天性心脏病术后医院感染风险因素分析[J].临床儿科杂志,2022,40(1):51-7. DOI:10.12372/jcp.2022.21e0492.
- [12] Wu X, Luo Q, Su Z, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of mortality in intensive care unit patients: a retrospective analysis of the Medical Information Mart for Intensive Care III Database [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(11): e053548. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053548.

(收稿日期:2023-12-01)

(修订日期:2024-03-15)

# 影响冠状动脉旁路移植术后 患者发生认知功能障碍的风险因素

王 恒, 杨菲菲, 邵松海

**[摘要]:** **目的** 探讨影响冠状动脉旁路移植 (CABG) 术后患者发生认知功能障碍的风险因素及预防策略。**方法** 研究对象回顾性选自于 2021 年 3 月至 2023 年 6 月在平顶山市第二人民医院接受 CABG 治疗的患者 151 例的临床资料, 依据简易精神状态评价量表 (MMSE) 分为 46 例认知功能障碍组, 105 例非认知功能障碍组。比较两组患者临床资料指标, 影响 CABG 术后患者发生认知功能障碍的危险因素采用多因素 Logistic 回归分析法进行分析, 并对应构建受试者工作特征曲线 (ROC) 预测模型。**结果** 认知功能障碍组与非认知功能障碍组进行比较, 合并高血压、合并糖尿病的患者占比、年龄、狭窄程度 (Gensini) 评分、血清尿酸 (UA) 水平相对较高, 手术时间、ICU 时间则较长 ( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄偏高、合并高血压、合并糖尿病、Gensini 评分偏高、手术时间偏长、ICU 时间偏长、血清 UA 水平偏高是影响 CABG 术后患者发生认知功能障碍的独立风险因素 (OR=1.514、1.445、1.484、1.514、1.527、1.418、1.594, 均  $P<0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示曲线下面积为 0.818, 95%CI: 0.744~0.878, 敏感度为 92.68%, 特异度为 61.62%。**结论** 影响 CABG 术后患者发生认知功能障碍的风险因素包括年龄偏高、合并高血压、合并糖尿病、Gensini 评分偏高、手术时间偏长、ICU 时间偏长、血清 UA 水平偏高, 为 CABG 术后认知功能障碍的早期预警提供新的思路, 临床可据此进行有针对性的干预手段, 从而减少术后认知功能障碍情况的发生。

**[关键词]:** 冠状动脉旁路移植术; 认知功能障碍; 风险因素; 预防策略

## Risk factors of cognitive dysfunction in patients after coronary artery bypass grafting

Wang Heng, Yang Feifei, Shao Songhai

Department of Cardiothoracic Surgery, Pingdingshan Second People's Hospital, Henan Pingdingshan 467000, China

Corresponding author: Wang Heng, Email: wangheng990@163.com

**[Abstract]:** **Objective** To explore the risk factors and preventive strategies of cognitive dysfunction in patients after coronary artery bypass grafting (CABG). **Methods** The clinical data of 151 patients with coronary heart disease who received CABG in Pingdingshan Second People's Hospital from March 2021 to June 2023 were retrospectively collected and analyzed. According to the Mini Mental State Assessment Scale (MMSE), they were divided into 46 in the cognitive impairment groups and 105 in the non-cognitive impairment groups. The clinical data of the two groups ( $n=46$ ) and the risk factors of cognitive dysfunction in patients after CABG were analyzed by multivariate Logistic regression analysis, and the corresponding receiver operating characteristic curve (ROC) prediction model was constructed. **Results** Compared with the non-cognitive impairment group, the proportion, age, Gensini score and serum uric acid (UA) level of patients with hypertension and diabetes were relatively higher, and the operation time and ICU time were longer ( $P<0.05$ ). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that the older age, hypertension, diabetes, higher Gensini score, longer operation time, longer ICU time and higher serum UA level were independent risk factors for cognitive dysfunction in patients after CABG (OR=1.514, 1.445, 1.484, 1.514, 1.527, 1.418, 1.594,  $P<0.05$ ). The ROC curve analysis showed that the area under curve was 0.818, the 95%CI was 0.744-0.878, the sensitivity was 92.68%, and the specificity was 61.62%. **Conclusion** Risk factors affecting cognitive dysfunction in patients after CABG include older age, hypertension, diabetes, higher score of Gensini, longer operation time, longer ICU time and higher

作者单位: 467000 平顶山, 河南平顶山市第二人民医院胸心外科

通信作者: 王 恒, Email: wangheng990@163.com

level of serum UA. It provides a new idea for early warning of cognitive dysfunction after CABG, so that clinical intervention can be carried out accordingly, thus reducing the occurrence of postoperative cognitive dysfunction.

**[Key words]:** Coronary artery bypass grafting; Cognitive dysfunction; Risk factors; Preventive strategy

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是一种长期威胁着人们身体健康的重大疾病,其发病率和死亡率在不断增加,占居民疾病死亡构成的40%<sup>[1-2]</sup>。认知功能障碍(cognitive dysfunction, CD)是一种介于自然衰老和阿尔茨海默病的中间阶段,术后认知功能损害在冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)术后很常见,发生率高达44%~60%,可以持续几个星期或几个月,有些患者会发展成永久的损伤,对患者的恢复及生存质量造成很大的影响<sup>[3-4]</sup>。根据调查研究<sup>[5]</sup>显示,每年CD患者进展为阿尔茨海默病的人数约占CD患者的10%~15%,对其进行早期诊断并进行干预,可以有效地延缓其病情发展。因此临床有必要将重点放置于探讨影响CABG术后患者发生CD的风险因素中,基于此,本研究回顾性分析冠心病CABG治疗的患者临床资料及影响其术后发生CD的风险因素,以期降低患者术后CD发生率提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 研究对象回顾性选自于2021年3月至2023年6月在平顶山市第二人民医院接受CABG治疗的冠心病患者151例的临床资料,于术后24~48h内对患者的CD进行评估,应用简易精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE)<sup>[6]</sup>进行判定,以MMSE评分<27分为CD组46例,≥27分为非CD组105例,表1为两组具体临床资料。纳入标准:①符合研究<sup>[7]</sup>中关于冠心病的相关诊断标准者;②CD符合研究<sup>[8]</sup>中相关诊断标准者;③临床资料齐全者。排除标准:①心、肝等重要功能障碍者;②合并其他感染性疾病者;③治疗观察期间自动离院或不配合研究,导致资料部分缺失者;④合并动脉斑块者;⑤合并颈动脉狭窄者;⑥术后血红蛋白水平下降率>30%等。本研究设计经平顶山市第二人民医院医学研究伦理委员会审批(2023-0701)。

**1.2 研究方法** 通过本院病历资料系统收集CD组与非CD组包括性别、年龄、体质量指数、是否合并心房颤动、是否吸烟、是否合并糖尿病、受教育程度(小学、初中、高中、大专及以上)、

是否合并高血压、是否喝酒、Gensini评分<sup>[9]</sup>(病变积分即代表狭窄程度评分,总积分越高意味着病变狭窄程度越重)、手术时间、重症监护时间、血清总胆固醇、尿酸、载脂蛋白A、三酰甘油、肌酐、载脂蛋白B、低密度脂蛋白胆固醇、尿素氮、高密度脂蛋白胆固醇、D-二聚体、脂蛋白a水平等临床资料。于清晨采取空腹静脉血3ml,在3500r/min的速率下离心10min,上述各项血清指标均采用Roche Diagnostics GmbH公司生产的cobas 8000型全自动生化免疫分析仪对应进行检测。

**1.3 观察指标** ①两组患者临床资料比较:参照1.2中资料收集结果,分析两组临床资料和各项指标。②CABG术后患者发生CD的风险因素分析:将①中具有统计学意义的因素纳入多因素分析,CABG术后患者发生CD的危险因素采用多因素Logistic回归分析法进行分析。③模型构建:根据多因素Logistic回归分析结果构建预测模型并评价CABG术后患者发生CD的风险因素。④绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)并分析预测模型对CABG术后患者发生CD的预测价值。

**1.4 统计学分析** 数据的处理软件为SPSS 26.0;计数资料以[n(%)]表示,两组比较予以 $\chi^2$ 检验,多组间予以 $\chi^2$ 趋势检验;计量资料经S-W检验,符合正态分布,以平均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较予以独立样本t检验。CABG术后患者发生CD的影响因素采用多因素Logistic回归分析法进行分析,采用MedCalc 11.4绘制ROC曲线对预测模型进行分析,获取曲线下面积(area under the curve, AUC),诊断敏感度及特异度。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床资料比较** CD组与非CD组进行比较,合并高血压、合并糖尿病的患者占比、年龄、Gensini评分、血清UA水平相对较高,手术时间、ICU时间则较长( $P < 0.05$ ),见表1。

**2.2 影响CABG术后患者发生CD的多因素分析** 将单因素分析具有统计学意义的指标作为自变量,是否发生CD作为因变量;多因素Logistic回归分析结果显示,影响CABG术后患者发生CD的

表1 冠状动脉旁路移植术后认知障碍 CD 组和非 CD 组患者临床资料比较

因素	CD 组 (46 例)	非 CD 组 (105 例)	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别	-	-	0.010	0.919
男 [n (%)]	21 (45.65)	47 (44.76)	-	-
女 [n (%)]	25 (54.35)	58 (55.24)	-	-
年龄 (岁)	69.52 ± 6.34	50.33 ± 5.59	18.627	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.81 ± 2.27	24.75 ± 2.44	0.142	0.887
合并高血压	-	-	8.460	0.004
是 [n (%)]	26 (56.52)	33 (31.43)	-	-
否 [n (%)]	20 (43.48)	72 (68.57)	-	-
合并心房颤动	-	-	0.320	0.572
是 [n (%)]	7 (15.22)	20 (19.05)	-	-
否 [n (%)]	39 (84.78)	85 (80.95)	-	-
合并糖尿病	-	-	4.191	0.041
是 [n (%)]	22 (47.83)	32 (30.48)	-	-
否 [n (%)]	24 (52.17)	73 (69.52)	-	-
受教育程度	-	-	2.092	0.554
小学 [n (%)]	13 (28.26)	35 (33.33)	-	-
初中 [n (%)]	19 (41.30)	43 (40.95)	-	-
高中 [n (%)]	9 (19.57)	22 (20.95)	-	-
大专及以上 [n (%)]	5 (10.87)	5 (4.76)	-	-
是否吸烟	-	-	0.209	0.647
是 [n (%)]	18 (39.13)	37 (35.24)	-	-
否 [n (%)]	28 (60.87)	68 (64.76)	-	-
是否喝酒	-	-	0.226	0.634
是 [n (%)]	14 (30.43)	28 (26.67)	-	-
否 [n (%)]	32 (69.57)	77 (73.33)	-	-
Gensini 评分 (分)	53.25 ± 13.38	16.24 ± 1.11	28.243	<0.001
手术时间 (min)	316.66 ± 37.15	254.24 ± 25.37	11.996	<0.001
ICU 时间 (h)	92.44 ± 16.53	76.11 ± 13.44	6.395	<0.001
UA (μmol/L)	342.63 ± 56.98	297.14 ± 45.96	5.193	<0.001
Cr (mmol/L)	68.82 ± 14.32	66.74 ± 13.81	0.842	0.401
BUN (μmol/L)	8.11 ± 1.35	8.08 ± 1.37	0.124	0.901
二聚体 (μg/L)	513.55 ± 54.25	496.74 ± 55.12	1.733	0.085
TC (mmol/L)	4.48 ± 0.49	4.47 ± 0.51	0.112	0.911
TG (mmol/L)	1.59 ± 0.28	1.57 ± 0.25	0.436	0.663
HDL-C (mmol/L)	1.08 ± 0.21	1.05 ± 0.22	0.782	0.436
LDL-C (mmol/L)	5.02 ± 0.25	4.95 ± 0.24	1.629	0.105
LP (a) (ng/L)	282.88 ± 36.68	283.06 ± 37.05	0.028	0.978
ApoA (g/L)	1.25 ± 0.22	1.24 ± 0.23	0.249	0.804
ApoB (g/L)	1.20 ± 0.13	1.21 ± 0.13	0.435	0.664

注: CD: 认知障碍; BMI: 身体质量指数; UA: 尿酸; Cr: 肌酐; BUN: 尿素氮; TC: 胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白; LDL-C: 低密度脂蛋白; LP (a): 脂蛋白 a; Apo: 载脂蛋白

独立风险因素包括年龄偏高、合并高血压、合并糖尿病、Gensini 评分偏高、手术时间偏长、ICU 时间偏长、血清尿酸水平偏高 (OR=1.514、1.445、1.484、1.514、1.527、1.418、1.594,  $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.3 预测模型判断影响 CABG 术后患者发生 CD

的价值分析 根据多因素 Logistic 回归分析结果建立预测模型:  $\text{logit}(P) = -7.968 + \text{年龄} \times 0.415 + \text{合并高血压} \times 0.368 + \text{合并糖尿病} \times 0.395 + \text{Gensini 评分} \times 0.415 + \text{手术时间} \times 0.423 + \text{ICU 时间} \times 0.349 + \text{血清尿酸水平} \times 0.466$ 。模型拟合效果采用



表2 影响冠状动脉旁路移植术后患者发生认知障碍的多因素 Logistic 分析

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald/ $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄偏高	0.415	0.166	6.250	0.012	1.514	1.094~2.097
合并高血压	0.368	0.159	5.357	0.021	1.445	1.058~1.973
合并糖尿病	0.395	0.179	4.870	0.027	1.484	1.045~2.108
狭窄程度评分	0.415	0.196	4.483	0.034	1.514	1.031~2.224
手术时间偏长	0.423	0.168	6.340	0.012	1.527	1.098~2.122
ICU 时间偏长	0.349	0.125	7.795	0.005	1.418	1.110~1.811
血清尿酸偏高	0.466	0.157	8.810	0.003	1.594	1.171~2.168

Hosmer-Lemeshow 拟合度进行检验,结果显示,模型拟合效果较好,自由度=10, Chi-Square 值=7.624,  $P=0.815$ 。按照预测概率  $\text{logit}(P)$  绘制预测 CABG 术后患者发生 CD 的 ROC 曲线(图1),分析结果显示当  $\text{logit}(P) > 12.867$  时, AUC 为 0.818, 95%CI: 0.744~0.878, 敏感度为 92.68%, 特异度为 61.62%。

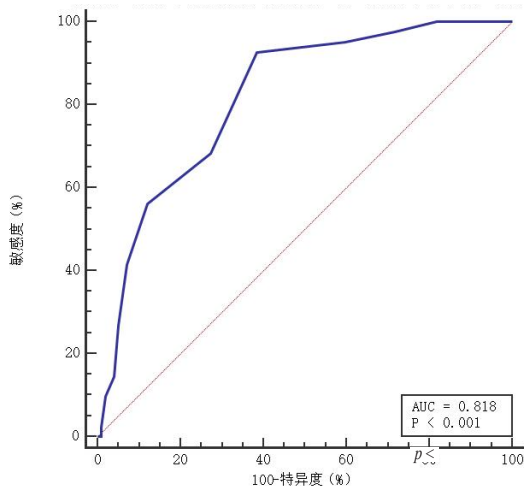


图1 冠状动脉旁路移植术后患者发生认知障碍的受试者工作曲线

### 3 讨论

CD 是 CABG 术后常见的并发症,其是以记忆、注意力能力下降为主要特征的认知损伤,严重影响患者的恢复与预后。但国内关于 CD 的相关研究尤其是 CABG 术后 CD 的发生及风险因素评估的相关报道相对较少。因此,临床医生需要了解影响 CABG 术后患者发生 CD 的风险因素,以便能更好地减少患者术后 CD 的发生率。

本研究结果显示,影响 CABG 术后患者发生 CD 的独立风险因素包括年龄偏高、合并高血压、合并糖尿病、Gensini 评分偏高、手术时间偏长、

ICU 时间偏长、血清尿酸水平偏高。分析发现,患者在衰老过程中,会出现神经细胞的萎缩和功能衰退,进而影响到身体的神经系统和脑功能,从而导致 CABG 术后患者 CD 的几率增加<sup>[10-12]</sup>。高血压是冠心病患者的常见并发症,尤其是高龄高血压患者,由于其脑血管硬化及颈动脉粥样斑块的形成,其对大脑的供血能力会更强;所以,手术时,如果出现血压的改变,很容易导致大脑的血液供应不足,进而导致脑神经功能的异常,引起认知损害<sup>[13-15]</sup>。如果长期血压高、血压波动大,特别是收缩压增高,就会对脑血管和心血管造成损害,使动脉粥样硬化加速,进而影响大脑血液循环,造成认知功能损害<sup>[16-17]</sup>。高血糖会造成神经缺血缺氧,蛋白激酶 C 的活性增强,糖基末端产物的生成等,进而损害神经元,造成认知功能的损害<sup>[18-19]</sup>。严重的冠脉损伤会引起炎症性斑块的聚集和执行功能区的萎缩,进而引起认知损害,而 Gensini 总积分越高意味着病变狭窄程度越重,对应患者发生 CD 的几率也随之增加<sup>[20]</sup>。另外,CABG 创伤大、手术时间长、需要体外循环等原因,导致患者出现严重的炎症反应,可能也是其 CD 发生较非心脏手术高的原因<sup>[21-22]</sup>。ICU 时间越长对 CD 的影响可能存在多种机制,ICU 内患者普遍存在睡眠-觉醒节律紊乱,加之呼吸机、监护仪噪声及报警音刺激等增加精神压力,均可能影响患者的认知功能<sup>[23]</sup>。升高的尿酸可引起脑血管内皮的炎性反应及氧化应激,损害血管内皮功能,引起脑白质损害,导致认知功能出现损害<sup>[24]</sup>。

此外,本研究根据多因素分析结果建立预测模型,ROC 结果显示,该模型判断影响 CABG 术后患者发生 CD 的 AUC 为 0.785, 95%CI 为 0.708~0.850, 敏感度为 85.37%, 特异度为 62.63%, 提示该预测模型有较高的效能,对临床改善患者的预后具有重要指导意义。因此,CABG 术前,工作人员需要和患者进行有效的交流,帮

助解决患者的心理问题,提高患者对现实的认识,建立起一种恰当的认识,帮助患者改变对自我、环境和未来的错误、负面的认识,并将其排除在外,排除诸如焦虑、抑郁等负面情绪,充分发挥心理防御系统的功能,让患者能够以最好的心态进行手术;在确定了病因后,可通过改善手术方法、控制炎症反应、保持脑组织灌注压的稳定性等措施,来降低或防止这种情况的发生,进而降低认知损伤风险;手术后早期对患者进行意识状态的检测,并加强对病情的监测,使其在出现认知损害的早期表现时,尽早对其进行数字排序、分类等互动训练和指间练习等进行有效的认知功能训练,改善患者的认知能力,从而减少认知损害。

综上,影响 CABG 术后患者发生 CD 的风险因素包括年龄偏高、合并高血压、合并糖尿病、Gensini 评分偏高、手术时间偏长、重症监护时间偏长、血清尿酸水平偏高,为 CABG 术后 CD 的早期预警提供新的思路,临床可据此进行有针对性的干预手段,从而减少术后 CD 情况的发生。

#### 参考文献:

- [1] Wang J, Wang X, Yu W, *et al.* Obstructive sleep apnea-induced multi-organ dysfunction after elective coronary artery bypass surgery in coronary heart disease patients[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(10): 5603-5616. DOI: 10.21037/jtd-20-2037.
- [2] Oldham AM, Hawkins AK, Lin I, *et al.* Depression predicts delirium after coronary artery bypass graft surgery independent of cognitive impairment and cerebrovascular disease: an analysis of the neuropsychiatric outcomes after heart surgery study[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2019, 27(5): 476-486. DOI: 10.1016/j.jagp.2018.12.025.
- [3] 王朝晖, 吴兵, 李荣. 缺血性心脏病病人冠状动脉搭桥术后认知功能与血清炎症因子的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(10): 1553-1557. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.10.032.
- [4] 白华, 王磊, 赵莹, 等. 冠心病患者认知功能障碍现状及发病风险预测[J]. *中国实用护理杂志*, 2022, 38(4): 241-246. DOI: 10.3760/cma.j.cn211501-20201217-04854.
- [5] 陈啸, 张嘉玮, 李佟. 老年冠心病患者认知功能障碍影响因素分析[J]. *心脑血管病防治*, 2023, 23(7): 54-57. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2023.07.011.
- [6] 史悦, 高小夏, 谈笑, 等. 中文版认知障碍简略测试量表与简易精神状态检查量表在脑卒中患者认知评估中的比较分析[J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(11): 1310-1314. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002918.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(9): 680-694. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.09.004.
- [8] 中国卒中学会, 卒中后认知障碍管理专家委员会. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(6): 519-531. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2017.06.011.
- [9] 吕盛龙, 蒋桔泉, 夏啸, 等. 急性冠脉综合征患者凝血指标及炎症因子水平与 Gensini 评分的相互关系研究[J]. *华南国防医学杂志*, 2020, 34(1): 32-36. DOI: 10.13730/j.issn.1009-2595.2020.01.008.
- [10] Chan K C, Neufeld J K. Commentary on "depression predicts delirium after coronary artery bypass graft surgery independent of cognitive impairment and cerebrovascular disease: an analysis of the neuropsychiatric outcomes after heart surgery study"[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2019, 27(5): 487-489. DOI: 10.1016/j.jagp.2018.12.031. Epub 2019 Jan 2.
- [11] Zhang SH, Jia XY, Wu Q, *et al.* The involvement of the gut microbiota in postoperative cognitive dysfunction based on integrated metagenomic and metabolomics analysis[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(6): e0310423-e0310423. DOI: 10.1128/spectrum.03104-23. Epub 2023 Nov 21.
- [12] 马魁, 金辉, 吴留广, 等. 冠状动脉搭桥术后患者并发认知功能障碍的危险因素[J]. *国际精神病学杂志*, 2022, 49(6): 1088-1090. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2022.06.035.
- [13] 骆燕芳, 叶芬, 宋洁, 等. 老年缺血性卒中后认知功能障碍的影响因素分析[J]. *国际老年医学杂志*, 2022, 43(1): 20-22, 72. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7593.2022.01.005.
- [14] 欧春影, 李传玲, 安晓雷, 等. 卒中后血管性认知功能障碍的危险因素分析及发病风险预测[J]. *山东医药*, 2019, 59(20): 68-71. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.20.019.
- [15] 刘丽云, 邢彦麟, 王子健, 等. 冠心病患者心率变异性与认知功能的相关性研究[J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21(4): 359-362. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2023.04.013.
- [16] 谢宁伟, 靳茜茜, 刘琳. 首发急性缺血性卒中患者认知功能障碍与抑郁状态的相关因素[J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(15): 1-4. DOI: 10.7619/jcmp.201915001.
- [17] 潘珍红, 姚思宇, 杨文琦, 等. 冠心病患者认知功能障碍的影响因素分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(7): 858-861, 865. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2020.07.21.
- [18] 李海霞, 蔡玉芬, 马金辉. 老年冠心病病人血清可溶性转铁蛋白受体水平与认知功能的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(14): 2367-2370. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2021.14.014.
- [19] 柳宁楠, 张宏亮, 林欣, 等. 高血压致认知功能障碍机制进展[J]. *安徽医药*, 2023, 27(6): 1065-1068. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.06.002.
- [20] 张蓉, 陆丽, 王亚昕, 等. 糖尿病患者血糖波动异常与认知功能障碍关系的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2022, 42(2): 235-240. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2022.02.016.
- [21] 陈艳红, 姚杰, 李福龙, 等. 术前红细胞分布宽度与冠状动脉旁路移植术后认知功能障碍的关系[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2021, 21(2): 114-120. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.02.008.
- [22] 周玉庆, 高唤, 李维军, 等. 吸烟与中老年冠心病患者认知功能障碍的相关性[J]. *广西医学*, 2020, 42(22): 2922-2925. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2020.22.09.
- [23] 何雯婕, 黄群, 浦静燕, 等. 老年稳定性冠心病患者体力活动、认知功能情况调查及影响因素分析[J]. *华南预防医学*, 2023, 49(9): 1171-1175. DOI: 10.12183/j.scjpm.2023.1171.
- [24] 李璐, 张颖, 张春丽, 等. 脑小血管病患者外周血 Hey, VILIP-1 和 UA 水平与病情严重程度及认知障碍的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(2): 173-178. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.035.

(收稿日期: 2024-02-02)

(修订日期: 2024-05-11)

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.04.08

## 固定翼飞机转运体外膜氧合患者经验总结

陈武, 巩秀静, 王靖, 王添隆, 王建, 滕媛, 刘刚, 闫姝洁, 张大春, 王民, 李庆有,  
王蕊, 魏彦芳, 吉冰洋

**[摘要]:** **目的** 总结体外膜氧合 (ECMO) 危重症患者固定翼飞机转运经验。**方法** 回顾性收集并分析我国 2017 年 5 月至 2023 年 3 月北京市红十字会 999 专业航空医疗救援联合相关医疗单位采用固定翼飞机转运的 11 名 ECMO 支持患者信息, 总结 ECMO 患者固定翼飞机转运中的注意事项以及可能发生的不良事件。**结果** 男性 9 名, 女性 2 名, 平均年龄 (56.6 ± 16.6) 岁; 10 例患者诊断重症肺炎, 1 例患者诊断心肌病合并心源性休克; 静脉-静脉 ECMO 10 例, 静脉-动脉 ECMO 1 例; 2 例 (18%) 患者采用 B-1999 固定翼飞机转运, 9 例 (82%) 采用 B-5999 固定翼飞机转运, 飞行距离 (713.9 ± 388.6) km, 飞行时间 (1.5 ± 0.7) h, 转运总时间 (4.4 ± 0.8) h; 转运医护团队包括 4 人 (医生 2 名, 护士 2 名)。所有患者均成功转运, 其中两名患者在转运途中出现不良反应 (心率下降、飞行中氧分压降低)。**结论** 在专业、经验丰富的 ECMO 医护团队和设备准备充分的情况下, 固定翼飞机空中医疗救援 ECMO 患者安全可行。

**[关键词]:** 体外膜氧合; 固定翼飞机; 重症肺炎; 转运

## Summary of experience in transporting patients with extracorporeal membrane oxygenation by fixed-wing aircraft

Chen Wu, Gong Xiujing, Wang Jing, Wang Tianlong, Wang Jian, Teng Yuan, Liu Gang, Yan Shujie, Zhang Dachun, Wang Min, Li Qingyou, Wang Rui, Wei Yanfang, Ji Bingyang

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

Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Guizhou Zunyi 563000, China

Department of Beijing Red Cross Emergency Medical Center, Beijing 100192, China

Corresponding author: Ji Bingyang, Email: jibingyang@fuwai.com; Wei Yanfang, Email: 1013824878@qq.com

**[Abstract]:** **Objective** To summarize the experience of fixed-wing aircraft transport for critically ill patients supported by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). **Methods** Data of 11 ECMO-supported patients transported by fixed-wing aircraft from May 2017 to March 2023 by the Beijing Red Cross 999 Aero-Medical Rescue Team in collaboration with relevant medical units were retrospectively collected and analyzed. The precautions and potential adverse events during fixed-wing aircraft transport of ECMO patients were summarized. **Results** Of the 11 patients, 9 were male and 2 were female, with an average age of (56.6±16.6) years. Ten patients were diagnosed with severe pneumonia, and one patient was diagnosed with cardiomyopathy complicated by cardiogenic shock. Ten patients received veno-venous (V-V) ECMO, and one patient received veno-arterial (V-A) ECMO. Two patients (18%) were transported by B-1999 fixed-wing aircraft, while nine patients (82%) were transported by B-5999 fixed-wing aircraft, with a flight distance of (713.9±388.6) km, flight time of (1.5±0.7) h, and total transport time of (4.4±0.8) h. The transport medical team consisted of four members (two doctors and two nurses). All patients were successfully transported, with two patients experiencing adverse reactions during transport, including decreased heart rate and decreased partial pressure of oxygen during flight. **Conclusion** Fixed-wing aircraft aerial medical rescue for ECMO patients is safe and feasible with a professional and experienced ECMO medical team and adequate equipment preparation.

**[Key words]:** Extracorporeal membrane oxygenation; Fixed-wing aircraft; Severe pneumonia; Transport

**作者单位:** 100037 北京, 中国医学科学院北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院体外循环中心 (陈武、王靖、王添隆、王建、滕媛、刘刚、闫姝洁、吉冰洋); 563000 遵义, 遵义医科大学第二附属医院重症医学科 (陈武); 100192 北京, 北京市红十字会急诊抢救中心 (巩秀静、张大春、王民、李庆有、王蕊、魏彦芳)

**通信作者:** 吉冰洋, Email: jibingyang@fuwai.com; 魏彦芳, Email: 1013824878@qq.com

当医院无法满足危重症患者所需的诊断和抢救治疗时,为了更好地抢救重症患者,就需要进行院际间转运<sup>[1]</sup>。目前危重症患者的转运主要有地面转运、空中转运、地面-空中-地面相结合转运等模式。据统计在美国危重症患者院际间转运率约 1/20<sup>[2]</sup>。随着我国社会、经济、医疗、交通运输的不断发展,危重症患者院际间的转诊逐渐频繁。在过去的 15 年中,体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)适应证也不断拓展,ECMO 的应用大幅增加,由于区域医疗水平的差异和患者就医需要,ECMO 辅助下的重症患者转运也逐渐增加。因 ECMO 患者疾病极其危重,ECMO 辅助下转运风险明显增加,国外研究报道 ECMO 患者院际间转运并发症约占 31.7%,死亡率 0.5%<sup>[3-4]</sup>。由于 ECMO 患者特殊性,目前国内外的 ECMO 患者以地面救护车转运为主,空中转运易受到气象、航空管制、机场及地面保障等因素的影响,我国开展相对较少。

本文回顾了近 6 年北京市红十字会 999 专业航空医疗救援队联合相关医疗单位采用固定翼飞机转运的 11 名 ECMO 支持患者,采取地面-空中-地面转运模式,并结合国内外固定翼飞机转运标准及经验,总结 ECMO 患者固定翼飞机转运中的注意事项以及可能发生的不良事件,为 ECMO 患者航空转运提供参考和借鉴。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 收集 2017 年 5 月至 2023 年 3 月期间,北京市红十字会 999 专业航空医疗救援队

联合相关医疗单位采用固定翼飞机转运的 11 例 ECMO 支持患者资料。包括患者的性别、年龄、既往史、诊断、意识状况、生命体征、ECMO 模式、插管位置、转运出发地、转运目的地、飞机型号、飞行时间、飞行距离、转运总时间(转出医院-机场-目的地医院)、飞行中不良事件(氧气耗尽、停泵、管道进气、管道破裂、氧合器渗漏等)、飞行中特殊操作处置等资料,见表 1。本研究已获得中国医学科学院阜外医院伦理委员会批准(2024-2273)。

**1.2 转运方法** 转运团队来自北京市红十字会 999 专业航空医疗救援队,每次转运由 2 名医师 2 名护士完成。采用 B-1999 固定翼飞机或 B-5999 固定翼飞机,转运前患者的 ECMO 系统均切换至 Cardiohelp (Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany),转运按照北京市红十字会 999 专业航空医疗救援队制定的流程完成,转运流程见图 1。

**1.2.1 转运前物品准备** 设备:ECMO(Cardiohelp)、呼吸机、监护仪、除颤仪、便携式超声机、便携式血气分析仪、便携式凝血功能监测仪、微量泵、可视喉镜等。耗材:气管插管套包、一次性手套及换药包等相关物品。药品:血管活性药物(去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺等)、镇静镇痛药物、神经肌肉阻滞剂、利尿剂等。

**1.2.2 转运前患者评估** 北京市红十字会 999 专业航空医疗救援队在采用英国国家早期预警评分量表(national early warning score, NEWS)<sup>[5]</sup>进行转运前风险评估的基础上,结合 ECMO 患者特殊性,制定了 ECMO 患者评估表。

**1.2.3 转运前交通评估** 地面转运交通情况:转

表 1 固定翼飞机转运危重症体外膜氧合患者基础资料

患者性别(岁)	既往史	诊断	意识状况(mm)	瞳孔对光反射	皮肤	气管插管	ECMO 模式	ECMO 插管	飞行中处理	不良事件
①女 31	-	心源性休克,心肌病	清醒	3 灵敏	正常	未插管	V-A	外周(左股V-右股A)	-	-
②男 73	-	病毒性肺炎	昏迷	3 迟钝	正常	经口	V-V	外周(左颈内V-左股V)	-	心率下降
③男 41	-	沼气中毒,吸入性肺炎,ARDS	镇静	2 迟钝	正常	经口	V-V	外周(股V-颈内V)	-	-
④男 65	-	弥漫性间质性肺炎,重症肺炎	镇静	3 迟钝	正常	经口	V-V	外周(股V-颈内V)	-	-
⑤男 38	-	重症肺炎,ARDS	镇静	2 迟钝	正常	经口	V-V	外周(左股V-右颈V)	吸痰	氧分压低
⑥男 71	糖尿病,高血压	重症肺炎,间质性肺炎	镇静	2 消失	正常	经口	V-V	外周(左股V-右颈V)	吸痰	-
⑦男 63	糖尿病,高血压	重症肺炎	昏迷	5 消失	压疮	经口	V-V	外周(右股V-右颈V)	-	-
⑧男 63	-	危重新冠肺炎,细菌性肺炎	镇静	2 迟钝	压疮	经口	V-V	外周(左股V-左颈V)	吸痰	-
⑨女 35	-	剖腹产后,重症肺炎	镇静	3 迟钝	压疮	气管切开	V-V	外周(右股V-右颈V)	吸痰	-
⑩男 72	糖尿病,高血压	感染性休克,重症肺炎,ARDS	镇静	2 迟钝	正常	经口	V-V	外周(右股V-右颈V)	吸痰	-
⑪男 71	糖尿病	重症肺炎	镇静	3 迟钝	正常	经口	V-V	外周(右股V-左颈V)	吸痰	-

注:ECMO:体外膜氧合;V-A:静脉-动脉;V-V:静脉-静脉;ARDS:急性呼吸窘迫综合征

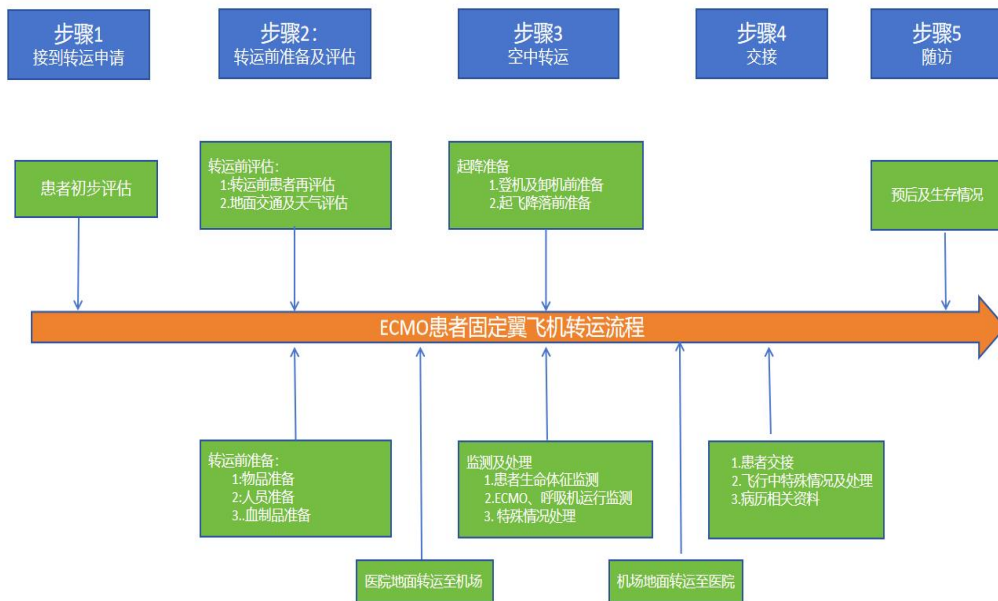


图1 体外膜氧合患者固定翼飞机转运流程

运前应先了解地面交通情况，避开拥堵路线，必要时请求相关部门建立医院—机场的绿色通道。空管部门沟通：转运前应和国内、国际空管部门做好充分沟通、协调工作，确保飞机正常起飞与降落。天气评估：明确飞行路线后应及时了解起飞及降落机场的天气情况，尽量避开恶劣天气。

**1.2.4 转运过程中的监护** 转运过程中动态监测患者生命体征（体温、呼吸、心率、血压、氧饱和度、尿量等）、ECMO（转速、流量、膜前膜后压力、氧合器血栓形成等）、呼吸机通气[模式、潮气量、频率、呼气末正压（positive end-expiratory pressure, PEEP）通气等]。转运团队根据飞行距离，对ECMO患者进行血气监测（氧分压、二氧化碳分压、酸碱平衡、葡萄糖、电解质、乳酸等）来评估患者内环境变化；凝血功能监测（活化凝血时间160~200 s）平均每2 h监测一次。

**1.3 统计学方法** 采用SPSS 16.0软件对专业航空医疗救援固定翼飞机转运ECMO患者资料进行分析，计量资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，计数资料采用频数、百分率表示。

## 2 结果

**2.1 基础资料** 静脉-静脉（veno-venous, V-V）ECMO 10例，静脉-动脉（veno-arterial, V-A）ECMO 1例；男性9名（82%），女性2名（18%），平均年龄（56.6 ± 16.6）岁。3例患者既往合并高血压、糖尿病，1例患者既往合并糖尿病；10例

患者明确诊断重症肺炎，1例患者诊断心肌病合并心源性休克；9例患者经口腔气管插管呼吸机支持治疗，1例患者行气管切开呼吸机支持治疗，1例患者鼻导管吸氧治疗。ECMO插管均为外周插管，包括股静脉-颈静脉V-V ECMO 10例、股静脉-股动脉V-A ECMO 1例；6例（54.5%）患者在飞行过程中行吸痰处理；2号患者在飞机下降过程中出现心率下降，5号患者飞行中血气分析提示氧分压56.9 mmHg，其余患者未见不良事件发生（见表1）。所有患者在转运期间未行主动脉内球囊反搏、连续性肾替代等辅助治疗。

**2.2 固定翼飞机相关资料** 2例（18%）患者采用B-1999固定翼飞机转运，9例（82%）采用B-5999固定翼飞机转运；飞行距离、飞行时间、转运总时间见表2，具体路线见图2。

**2.3 飞行期间ECMO患者资料** 飞行期间ECMO泵转速（3600 ± 439）rpm，流量（4.3 ± 1.0）L/min，氧流量（6.6 ± 2.5）L/min，飞行过程中流量稳定；

表2 固定翼飞机转运相关资料（n=11）

项目	参数
飞机型号	
B-1999[n (%) ]	2 (18)
B-5999[n (%) ]	9 (82)
飞行距离 (km)	713.9 ± 388.6
飞行时间 (h)	1.5 ± 0.7
转运总时间 (h)	4.4 ± 0.8



图2 体外膜氧合危重患者固定翼飞机转运路线

注：红色航线为 B-1999；蓝色航线为 B-5999，①~⑪患者序号

气管插管患者呼吸机参数采用肺保护性肺通气策略通气（潮气量 6 ml/kg, PEEP > 10 mmHg）；见表 3。

### 3 讨论

目前国际上空中转运主要以直升机和固定翼飞机为主，主要由转运的距离和时间决定，直升

机适宜 400 km 内的转运；超过 400 km 宜用固定翼飞机。本文中 11 例 ECMO 辅助患者由北京市红十字会 999 专业航空医疗救援固定翼飞机 [达索猎鹰 2000LX (B-1999) 和湾流 550 (B-5999)] 成功转运至目的地医院。其中 1 号患者（国内首例）由阜外医院体外循环科医生直接参加转运，为我国的 ECMO 患者固定翼飞机空中转运积累了经验<sup>[6]</sup>。

体外生命支持组织指南表明，所有设备都应符合民航局、联邦航空管理局或相关国家、国家或国际监管机构制定的同等适航性要求。本文中固定翼飞机按国际标准进行改装及设备配备，配备有完整的移动 ICU 转运单元，包括 ECMO (Cardiohelp)、呼吸机、心电监护、除颤仪、超声机、大容量备用电池、液氧等全球领先的设备<sup>[7]</sup>。其中 Cardiohelp 系统集成氧合器、离心泵以及动静脉压力、中心静脉血氧饱和度、血红蛋白、温度监测于一体，且具备重量轻（10 kg）、携带便捷、电池续航时间长（2 h）、获得欧洲使用认证等优点，是目前国际上唯一推荐空中救援的 ECMO 设备<sup>[8]</sup>。

国外研究表明 ECMO 空中转运医务人员应接受严格的培训，并取得 ECMO 空中转运培训合格证书，医务人员包括重症医生 1 名、ECMO 专家 1 名、呼吸治疗师 1 名，ECMO 专科护士 2 名，具备危重患者高级生命支持的抢救技术，且能熟练掌握相关医疗仪器设备操作方法<sup>[9-12]</sup>。本文中 11 次空中转运的医护团队均由 2 名具有丰富转运经验的医生和 2 名专科护士组成，为患者成功

表 3 飞行期间体外膜氧合患者资料 (n=11)

资料	参数
体外膜氧合	
转速 (rpm)	3 600 ± 439
流量 (L/min)	4.3 ± 1.0
氧流量 (L/min)	6.6 ± 2.5
呼吸机	
SIMV[n (%)]	5 (45.4)
PC[n (%)]	3 (27.3)
IPPV[n (%)]	2 (18.2)
VC[n (%)]	1 (9.1)
潮气量 (ml)	474.5 ± 109.3
PEEP (mmH <sub>2</sub> O)	8.0 ± 2.6
氧浓度 (%)	64.5 ± 22.9
血管活性药物	
是[n (%)]	8 (72.7)
否[n (%)]	3 (27.3)
镇静镇痛	
是[n (%)]	10 (90.1)
否[n (%)]	1 (9.1)
肝素抗凝[n (%)]	11 (100)

注：SIMV：同步间歇指令通气；PC：压力控制通气；IPPV：间歇正压通气；VC：容量控制通气；PEEP：呼气末正压

转运提供了强有力的保障。

根据2020年体外生命支持组织建议,ECMO患者转运应准备红细胞4U、血小板1U、新鲜冷冻血浆200~400 ml<sup>[12]</sup>,以应对患者在转运过程中可能发生的出血事件。本文中11例患者均为内科患者,无出血倾向,由于转运经验不足,未进行血制品的准备。现北京市红十字会999专业航空医疗救援队已按国际标准常规配备2U红细胞,其他血制品的配备根据患者情况决定。

患者病情平稳是安全转运的前提,在转运前应排除ECMO患者航空转运禁忌证,包括循环功能不稳定、凝血功能异常和活动性出血等。为保证患者转运安全,减少转运途中不良事件,提高患者转运成功率,目前采用NEWS对危重症患者进行评估,主要包括神经、呼吸及循环系统评估<sup>[5,13-15]</sup>。本研究11名患者转运前均进行了NEWS评估,所有患者在呼吸机、ECMO辅助和血管活性药物支持下病情相对稳定,达到航空转运条件。本研究中7号患者双侧瞳孔散大固定,直径5 mm,对光反射消失,考虑合并严重颅脑损伤,向患者家属交代其利弊后转运。

按国家民航局的规定,非机场救护车不能直接进入机场,本文中第1号患者经历了6次搬运,多次搬动患者可能增加患者不良事件的发生风险。因此,需在搬运患者前后对患者所有设备进行详细检查,确保与患者连接的相关管道无卡压、打折、移位或脱落,患者在进入机舱后应对患者进行妥善固定,防止在起降过程中因速度变化导致患者及物品滑落,造成二次损伤。希望将来在多部门的协作下,简化患者登机程序,减少多次搬运带来不良事件的风险。另外,本文中11例患者在安全固定的基础上均予适度镇静镇痛<sup>[16]</sup>,增加患者转运舒适度,并防止因患者烦躁导致管道脱落造成不良事件发生<sup>[4,17-18]</sup>。

飞机起降过程中易受速度变化的影响,可能导致不良事件的发生。本文中2号患者在下降过程中出现心率下降至47次/min,立即予阿托品0.5 mg、肾上腺素1 mg静脉注射后患者心率上升至正常范围,其可能原因是ECMO患者自身心功能极差,心输出量低,ECMO流量下降,致患者血压下降,冠状动脉供血不足,心肌缺血缺氧所致。目前国际上对ECMO患者转运期间宜镇静或清醒暂无统一论,为增加患者舒适度,减少飞行过程中因速度变化、噪音等对患者的影响,减少转运中的并发症(耳痛、听力丧失、缺氧、肺水肿等),

大部分以气管插管下转运为主<sup>[19-20]</sup>。本文中1号患者在清醒状态下进行ECMO空中转运,未发生任何并发症。Lebreton G等<sup>[21]</sup>报道了1例清醒V-V ECMO患者在飞机降落过程中出现急性肺水肿,立即予气管插管呼吸机通气治疗后病情稳定,其原因可能与患者自身肺功能极差、过度焦虑、自主呼吸驱动过强、心功能差、容量负荷过重等因素有关。

飞行过程中医护人员应严密监测患者生命体征变化(心率、血压、呼吸、氧饱和度)、术区情况(出血、管道移位或脱落等),必要时行相关便携式检查(血气分析、活化凝血时间监测、超声检查),根据监测结果做相应的处理。本文中11例患者有2例患者行血气分析监测,5号患者出现氧分压下降(56.9 mmHg),考虑膜式氧合器氧合效率下降所致,予调整ECMO流量和呼吸机参数(增加PEEP或氧浓度)后好转。结合国外经验<sup>[22]</sup>,总结了ECMO转运中其他常见并发症及处理措施:①低血压,检查管道有无打折和移位,在有条件的情况下监测中心静脉压,便携式超声监测下腔静脉宽度等,明确原因后可予增加流量,补充液体、血制品等,必要时加用血管活性药物等治疗;②电源故障,在起飞前确保所有设备充满蓄电,并配备大容量蓄电池,并立即转为手摇泵,转速 $\geq 3\ 000$  rpm;③插管或血管通路移位,在出发前仔细检查所有插管和血管通路的位置,若发生插管移位,迅速调整插管位置,必要时重新插管;④管道大量进气,立即检查是否有空气入路,夹闭管道,并立即予排空管道内气体;⑤出血,可能原因有凝血功能异常、置管位置管道滑动,立即行局部压迫止血治疗,有条件的情况下监测凝血功能,必要时输注预备的血制品,维持循环功能稳定。国外大中心对100名ECMO转运患者进行总结,不良事件发生率40%左右,其中10例发生氧源故障,4例出现电池故障,需要临时手动操作,管道渗漏3例,回路破裂、膜肺血栓形成、氧合器泄漏各1例,但均未导致不良结果<sup>[23]</sup>。本研究中11例患者未发生严重不良事件,与转运数量较少、患者病情相对平稳有关,在将来的转运过程中需要持续提高警惕。

本文中11例患者转运至目的地医院ICU后,将患者转运前、转运中、转运后的临床重要生命体征、各项监测数据、特殊事件处理以及患者的病历相关信息和实验室检查结果转交给目的地医

院,以便后续治疗参考<sup>[24]</sup>。本文未对11例ECMO患者进行随访,未来将对这一工作进行完善。

#### 4 结论

ECMO患者航空转运在发达国家大量开展,且已经制定了相应的规范和指南,但国内开展较少。本文在参考了国外ECMO患者航空转运的相关研究基础上,结合本中心ECMO转运经验,ECMO患者采用固定翼飞机转运在专业、经验丰富的ECMO医护团队和设备准备充分的情况下是安全可行的。

#### 参考文献:

- [1] Iwashyna TJ, Christie JD, Moody J, *et al.* The structure of critical care transfer networks[J]. *Med Care*, 2009,47(7): 787-793. DOI: 10.1097/MLR.0b013e318197b1f5.
- [2] Wagner J, Iwashyna TJ, Kahn JM. Reasons underlying interhospital transfers to an academic medical intensive care unit[J]. *J Crit Care*, 2013, 28(2): 202-208. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.07.027.
- [3] Bryner B, Cooley E, Copenhaver W, *et al.* Two decades' experience with interfacility transport on extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(4): 1363-1370. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.06.025.
- [4] Haydar B, Baetzel A, Elliott A, *et al.* Adverse events during intrahospital transport of critically ill children: a systematic review[J]. *Anesth Analg*, 2020, 131(4): 1135-1145. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004585.
- [5] Kivipuro M, Tirkkonen J, Kontula T, *et al.* National early warning score (NEWS) in a Finnish multidisciplinary emergency department and direct vs. late admission to intensive care[J]. *Resuscitation*, 2018, 128: 164-169. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.05.020.
- [6] 李勇男, 刘刚, 闫姝洁, 等. 国内首例报道固定翼医疗飞机VA-ECMO空中转运[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(S1): 43.
- [7] 田振彪, 魏建民, 王蕊. 专业航空医疗急救固定翼飞机转运患者案例分析[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2023, 18(2): 173-177+185. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2023.02.010.
- [8] Philipp A, Arlt M, Amann M, *et al.* First experience with the ultra compact mobile extracorporeal membrane oxygenation system Cardiohelp in interhospital transport[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011, 12(6): 978-981. DOI: 10.1510/icvts.2010.264630.
- [9] Broman LM, Holzgraefe B, Palmér K, *et al.* The Stockholm experience: interhospital transports on extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 278. DOI: 10.1186/s13054-015-0994-6.
- [10] Abellsson A, Rystedt I, Suserud BO, *et al.* Learning by simulation in prehospital emergency care - an integrative literature review[J]. *Scand J Caring Sci*, 2016, 30(2): 234-240. DOI: 10.1111/scs.12252.
- [11] Rambaud J, Léger PL, Porlier L, *et al.* International aircraft ECMO transportation: first French pediatric experience[J]. *Perfusion*, 2017, 32(3): 253-255. DOI: 10.1177/0267659116667805.
- [12] Labib A, August E, Agerstrand C, *et al.* Extracorporeal life support organization guideline for transport and retrieval of adult and pediatric patients with ECMO support[J]. *ASAIO J*, 2022,68(4): 447-455. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001653.
- [13] Hodgson LE, Dimitrov BD, Congleton J, *et al.* A validation of the National Early Warning Score to predict outcome in patients with COPD exacerbation[J]. *Thorax*, 2017, 72(1): 23-30. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208436.
- [14] Pimentel M, Redfern OC, Gerry S, *et al.* A comparison of the ability of the National Early Warning Score and the National Early Warning Score 2 to identify patients at risk of in-hospital mortality: a multi-centre database study[J]. *Resuscitation*, 2019, 134: 147-156. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.09.026.
- [15] Viglino D, L'her E, Maltais F, *et al.* Evaluation of a new respiratory monitoring tool "Early Warning ScoreO<sub>2</sub>" for patients admitted at the emergency department with dyspnea[J]. *Resuscitation*, 2020, 148: 59-65. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.01.004.
- [16] Nasr VG, Meserve J, Pereira LM, *et al.* Sedative and analgesic drug sequestration after a single bolus injection in an ex vivo extracorporeal membrane oxygenation infant circuit[J]. *ASAIO J*, 2019, 65(2): 187-191. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000793.
- [17] Ericsson A, Frenckner B, Broman LM. Adverse events during inter-hospital transports on extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Prehosp Emerg Care*, 2017, 21(4): 448-455. DOI: 10.1080/10903127.2017.1282561.
- [18] Barrigoto C, Fortuna P, Silva PE, *et al.* Complications during transport of adult patients on extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Perfusion*, 2023, 20: 2676591231164877. DOI: 10.1177/02676591231164877.
- [19] Gurnani PK, Michalak LA, Tabachnick D, *et al.* Outcomes of extubated COVID and Non-COVID patients receiving awake venovenous extracorporeal membrane oxygenation[J]. *ASAIO J*, 2022, 68(4): 478-485. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001632.
- [20] Camporota L, Nicoletti E, Malafrente M, *et al.* International survey on the management of mechanical ventilation during ECMO in adults with severe respiratory failure[J]. *Minerva Anestesiol*, 2015, 81(11): 1170-1183. DOI: 10.1016/S0020-7225(02)00134-9.
- [21] Lebreton G, Sanchez B, Isetta C, *et al.* Transportation of patients under extracorporeal membrane oxygenation support on an airliner: flying bridge to transplantation[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2023, 116(6-7): 335-341. DOI: 10.1016/j.acvd.2023.05.003.
- [22] Niziolek KC, Preston TJ, Osborn EC. Transport While on Extracorporeal Membrane Oxygenation Support[J]. *Crit Care Clin*, 2017, 33(4): 883-896. DOI: 10.1016/j.ccc.2017.06.009.
- [23] Foley DS, Pranikoff T, Younger JG, *et al.* A review of 100 patients transported on extracorporeal life support[J]. *ASAIO J*, 2002, 48(6): 612-619. DOI: 10.1097/00002480-200211000-00007.
- [24] Warren J, Fromm RE Jr, Orr RA, *et al.* Guidelines for the inter- and intrahospital transport of critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(1): 256-262. DOI: 10.1097/01.CCM.0000104917.39204.0A.

(收稿日期: 2024-01-24)

(修订日期: 2024-03-25)



## · 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.04.09

# 转化因子- $\beta$ 受体在A型主动脉夹层患者中的表达及对预后的影响研究

常冬庆, 叶尔买克·唐沙哈尔, 邵劲杰, 张晓猛, 买买提艾力·艾则孜

**[摘要]:** 目的 探究转化生长因子- $\beta$ 受体(TGFBR)1、TGFBR2在Stanford A型主动脉夹层(STAAD)患者中的表达及对预后的影响。方法 以2019年7月至2023年5月就诊于新疆维吾尔自治区人民医院的STAAD患者172例作为研究对象,根据患者术后存活情况划分为存活组( $n=138$ )和死亡组( $n=34$ )。对比两组患者一般临床资料及疾病特征、主动脉壁组织中TGFBR1、TGFBR2的表达水平特征。通过Spearman相关性分析及Logistic回归分析筛选STAAD患者预后不良的危险因素。通过受试者工作曲线(ROC)评价各危险因素独立及联合的预测效能。结果 死亡组患者平均主动脉壁组织中TGFBR1、TGFBR2转录水平均显著低于存活组患者( $P<0.05$ ); Spearman相关性分析及多因素Logistic回归分析发现体外循环时间(OR=1.320, 95%CI: 1.021~1.626)、TGFBR1(OR=0.015, 95%CI: 0.003~0.042)、TGFBR2转录水平(OR=0.031, 95%CI=0.011~0.093)均是STAAD患者预后不良的潜在危险因素,且各危险因素独立及联合预测患者预后不良效能均较高( $P<0.05$ )。结论 在STAAD患者主动脉壁组织中TGFBR1、TGFBR2转录水平均显著降低,且与患者预后具有负相关性,提示TGFBR1、TGFBR2有可能作为未来评估及预测STAAD患者预后的潜在标志物。

**[关键词]:** 主动脉夹层; Stanford A型; TGFBR; 预后

## Expression of TGFBR1 and TGFBR2 in patients with Stanford type A aortic dissection and its effect on prognosis

Chang Dongqing, Yeermaiike·Tangshahaer, Shao Jinjie, Zhang Xiaomeng, MaiMaitiaili·Aizezi

Department I of cardiology in cardiac and pan-vascular medicine center, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Xinjiang Urumqi 830000, China

Corresponding author: MaiMaitiaili·Aizezi, Email: shzcdq@163.com

**[Abstract]: Objective** To investigate the expression of Transforming Growth Factor- $\beta$  Receptors (TGFBR) 1 and 2 in patients with Stanford Type A Aortic Dissection (STAAD) and their impacts on prognosis. **Methods** 172 patients diagnosed with STAAD were included in this study who conducted at our hospital between July 2019 and May 2023. These patients were divided into a survival group ( $n=138$ ) and a death group ( $n=34$ ) based on their postoperative survival status. General clinical data, disease characteristics, and the expression levels of TGFBR1 and TGFBR2 in aortic wall tissues were compared between the two groups. Spearman correlation analysis and Logistic regression analysis were employed to identify potential risk factors associated with poor prognosis in STAAD patients. Furthermore, the predictive accuracy of both independent and combined risk factors was assessed using Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis. **Results** The expression levels of TGFBR1 and TGFBR2 in aortic wall tissue were significantly lower in the mortality group compared to the survival group ( $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis and multivariate Logistic regression analysis indicated that cardiopulmonary bypass duration (OR=1.320, 95%CI: 1.021~1.626), TGFBR1 (OR=0.015, 95%CI: 0.003~0.042), and TGFBR2 transcription levels (OR=0.031, 95%CI=0.011~0.093) were potential risk factors for poor prognosis in STAAD patients. Furthermore, both independent and combined risk factors demonstrated high predictive performance for poor prognosis ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression levels of TGFBR1 and TGFBR2 in aortic wall samples from individuals with STAAD showed notable downregulation and were inversely associated with patient outcomes, which implied that TGFBR1 and TGFBR2 could serve as promising indicators for assessing and predicting the prognosis of STAAD patients in forthcoming studies.

**[Key words]:** Aortic dissection; Stanford type A; TGFBR; Prognosis

**基金项目:** 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01C175); 新疆维吾尔自治区人民医院院内项目(20230120)

**作者单位:** 830000 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院心脏及泛血管医学诊疗中心心脏外一科

**通信作者:** 买买提艾力·艾则孜, Email: shzcdq@163.com

主动脉夹层根据 Stanford 分型可分为 A 型和 B 型, A 型夹层累及升主动脉, B 型夹层累及左锁骨下动脉开口以远的降主动脉。其中 Stanford A 型主动脉夹层 (Stanford type A aortic dissection, STAAD) 病情进展更为迅速、凶险, 病死率高, 严重威胁患者生命<sup>[1-2]</sup>。主动脉夹层的早期诊断、及时治疗尤为重要, 寻找主动脉夹层的早期预测分子标志物一直是目前临床研究的热点<sup>[3]</sup>。随着分子生物学技术的发展, 许多基因被确定与主动脉夹层相关<sup>[4]</sup>。有学者通过全基因组关联研究发现了转化生长因子- $\beta$  受体 (transforming growth factor- $\beta$  receptor, TGFBR) 是 TGF $\beta$ /Smad 信号通路中的关键分子, 调控着血管壁基质的降解与合成, 多项研究表明 TGFBR 基因单核苷酸多态性位点突变与主动脉夹层密切相关<sup>[5]</sup>。但既往研究大多集中于主动脉夹层患者 TGFBR 基因型与患者发病、病情进展的相关性, 针对 STAAD 患者中 TGFBR1、TGFBR2 转录水平特征与手术预后的相关性尚缺乏系统性研究<sup>[6]</sup>。基于此, 本研究旨在探究 TGFBR1、TGFBR2 在 STAAD 患者中的表达及对预后的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象与分组** 以 2019 年 7 月至 2023 年 5 月就诊于新疆维吾尔自治区人民医院的 STAAD 患者 172 例作为研究对象。入组患者年龄 44~73 岁, 其中男性 98 例、女性 74 例。纳入标准: ①所有患者均经过 CT、磁共振成像、超声等影像学检查方法, 结合患者临床症状及体征确认主动脉壁存在游离的假腔或内膜片, 符合 STAAD 的临床诊断标准<sup>[7]</sup>; ②所有患者在确诊后 2 周内均住院接受手术治疗; ③具有手术治疗指征, 无手术相关禁忌证; ④患者意识清晰, 自愿接受手术治疗及随访。排除标准: ①诊断为 Stanford B 型主动脉夹层的患者; ②患者合并严重的出凝血功能障碍; ③合并任何类型良或恶性肿瘤; ④存在血液系统疾病; ⑤既往诊断存在药物依赖或酒精依赖; ⑥患者入院时存在谵妄、昏迷等认知功能障碍或意识障碍; ⑦临床资料、实验室检验结果或预后情况不明确。所有入组患者均接受外科手术, 术中根据夹层累及范围、根部病变程度等选择 Bentall、David 或 Wheat 术。根据患者术后 1 年内存活情况划分为存活组 ( $n=138$ ) 和死亡组 ( $n=34$ )。本研究已经过新疆维吾尔自治区

人民医院伦理委员会审批 (KY2023080118), 并在术前与患者签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 收集一般临床资料** 通过医院信息系统收集入组患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、基础病史 (高血压、糖尿病、冠心病、慢性呼吸系统疾病、心包积液、肝功能不全、肾功能不全) 等术前一般临床资料; 通过手术信息系统收集患者手术方式 (Bentall 术、David 术、Wheat 术)、停循环时间、体外循环时间、手术时间等手术相关资料。

**1.2.2 TGFBR1、TGFBR2 的检测** 术中取所有患者切除的主动脉壁组织, 通过组织总 RNA 提取试剂盒提取总 RNA 并进行质量检测, 通过反转录试剂盒构建 cDNA 文库后, 参考 qRT-PCR 试剂盒配置 20  $\mu$ l 体系, 其中引物序列由上海生工合成: ① TGFBR1: F: 5'-GGCCACCATCAGCTATATTG -3', R: 5'-CTAGGCTGTTTAGCATAACC -3'; ② TGFBR2: F: 5'-AGTTGAGTGAGTCACTCGCG -3', R: 5'-ACTGTCAAGCGCAGCGGAGA -3'。设置反应条件为: ① 95 $^{\circ}$ C 变性, 3min; ② 95 $^{\circ}$ C, 10 s, 60 $^{\circ}$ C 1 min, 45 个循环; ③ 72 $^{\circ}$ C 延伸 7 min。以用  $\beta$ -actin 为内参, 以  $2^{-\Delta\Delta CT}$  表示 TGFBR1、TGFBR2 在患者主动脉壁组织中的相对转录水平。

**1.3 统计学分析** 所有临床相关数据均通过 SPSS 27.0 进行统计分析。其中年龄、停循环时间、体外循环时间、手术时间、主动脉壁组织中 TGFBR1、TGFBR2 转录水平等计量资料经过 S-W 检验, 符合正态时以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 描述, 组间采用独立样本  $t$  检验比较; 不符合正态分布以  $M (P_{25}, P_{75})$  描述, 组间采用非参数检验。性别、吸烟史、饮酒史、基础病史、手术方式等计数资料均通过例数 (%) 描述, 组间采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法比较。将不同预后的 STAAD 患者间差异  $P < 0.05$  的指标进行 Spearman 相关性分析, 强相关的指标通过 Logistic 回归分析筛选出 STAAD 患者预后不良的独立危险因素。通过受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 评估各因素独立及联合预测患者不良预后的效能。统计学检验水准取  $P < 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 不同预后的 STAAD 患者一般临床资料比较** 不同预后的 STAAD 患者间平均年龄、性别比例、病史及合并症 (吸烟史、饮酒史、糖尿病、冠心病、

慢性呼吸系统疾病、心包积液)比例、手术方式、平均停循环时间等比较均无统计学差异 ( $P>0.05$ )；死亡组患者中合并症(高血压、肝功能不全、肾功能不全)比例、平均体外循环时间及手术时间均显著高于存活组患者 ( $P<0.05$ )，见表1。

**2.2 不同预后的 STAAD 患者 TGFBR1、TGFBR2 转录水平比较** 死亡组患者平均主动脉壁组织中 TGFBR1、TGFBR2 转录水平均显著低于存活组患者 ( $P<0.05$ )，见表2。

**2.3 差异性指标与 STAAD 患者预后不良的相关性** 以 STAAD 患者预后情况为因变量赋值：死亡 =1、存活 =0；以组间差异性指标为自变量赋值：

合并高血压 =1、无高血压 =0，合并肝功能不全 =1、肝功能正常 =0，合并肾功能不全 =1、肾功能正常 =0，体外循环时间、手术时间、TGFBR1、TGFBR2 转录水平等均取原数值。Spearman 相关性分析表明 STAAD 患者合并高血压、合并肝功能不全、合并肾功能不全、平均体外循环时间、手术时间均与预后不良呈显著正相关性 ( $r/P=0.218/0.004$ 、 $0.303/<0.001$ 、 $0.157/0.040$ 、 $0.344/<0.001$ 、 $0.209/0.006$ )，平均 TGFBR1、TGFBR2 转录水平均与预后不良呈显著负相关性 ( $r/P=-0.509/<0.001$ 、 $-0.588/<0.001$ )。

**2.4 STAAD 患者预后不良的危险因素分析** 以

表1 不同预后的 Stanford A 型主动脉夹层患者一般临床资料比较

指标	存活组 (n=138)	死亡组 (n=34)	Z/ $\chi^2$ 值	P 值
年龄 (岁)	56 (51, 59)	54 (51, 56)	1.917	0.055
性别			3.203	0.074
男 [n (%)]	74 (53.6)	24 (70.6)		
女 [n (%)]	64 (46.4)	10 (29.4)		
吸烟史 [n (%)]	44 (31.9)	16 (47.1)	2.765	0.096
饮酒史 [n (%)]	30 (21.7)	10 (29.4)	0.900	0.343
基础病史				
高血压 [n (%)]	68 (49.3)	26 (76.5)	8.140	0.004
糖尿病 [n (%)]	15 (10.9)	6 (17.6)	1.169	0.280
冠心病 [n (%)]	10 (7.2)	3 (8.8)	0.097	0.755
慢性呼吸系统疾病 [n (%)]	8 (5.8)	3 (8.8)	0.417	0.518
心包积液 [n (%)]	52 (37.7)	18 (52.9)	2.632	0.105
肝功能不全 [n (%)]	8 (5.8)	8 (23.5)	10.167	0.001
肾功能不全 [n (%)]	9 (6.5)	6 (17.6)	4.242	0.039
手术方式			2.858	0.239
Bentall 术 [n (%)]	105 (76.1)	21 (61.8)		
David 术 [n (%)]	15 (10.9)	6 (17.6)		
Wheat 术 [n (%)]	18 (13.0)	7 (20.6)		
停循环时间 (min)	24 (20, 27)	25 (20, 28)	0.948	0.343
体外循环时间 (min)	161 (150, 177)	190 (163, 221)	4.498	<0.001
手术时间 (min)	421 (380, 456)	443 (410, 498)	2.736	0.006

表2 A 型主动脉夹层患者转化生长因子- $\beta$  受体两组转录水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	存活组 (n=138)	死亡组 (n=34)	t 值	P 值
TGFBR1	1.21 $\pm$ 0.14	0.82 $\pm$ 0.27	12.112	<0.001
TGFBR2	1.12 $\pm$ 0.16	0.79 $\pm$ 0.17	10.903	<0.001

注：TGFBR：转化生长因子- $\beta$  受体

Spearman 相关性分析中相关性系数  $>0.300$  的指标为潜在危险因素。通过多因素 Logistic 回归分析发现体外循环时间、TGFB1、TGFB2 转录水平均是 STAAD 患者预后不良的重要危险因素 ( $P<0.05$ ), 见表 3。

**2.5 各危险因素独立及联合预测 STAAD 患者预后不良的价值** 通过 ROC 分析可知, 体外循环时间、TGFB1、TGFB2 独立及联合预测 STAAD 患者预后不良的曲线下面积 (area under the curve,

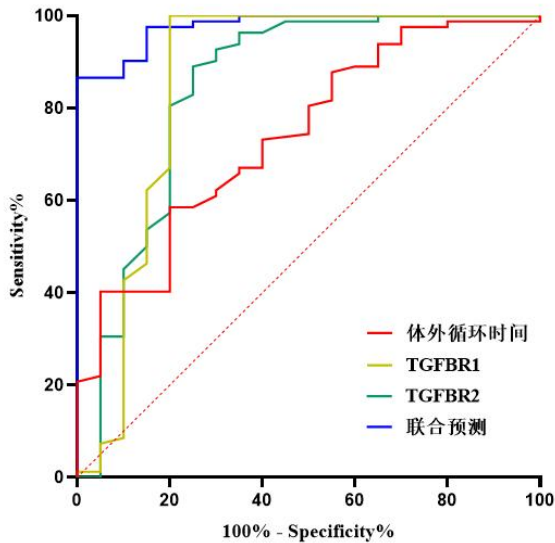


图 1 各危险因素独立及联合预测 Stanford A 型主动脉夹层患者预后不良的受试者工作曲线

注: TGFB: 转化生长因子- $\beta$  受体

AUC) 分别为 0.741、0.859、0.844 和 0.978, 其中联合预测的效能大于各指标独立预测的效能 ( $Z=5.377、4.235、4.341, P<0.05$ ), 见表 4、图 1。

### 3 讨论

主动脉夹层严重危害患者身体健康甚至生命, 是一种严重的心血管疾病, 随着我国高血压人群的增加, 主动脉夹层的患病率不断升高。主动脉夹层的分型主要包括 DeBakey 分型和 Stanford 分型。主动脉夹层分型不同治疗方法也是不同, 其中 Stanford A 型在临床中最多见, 病情进展也更迅速且严重, 危害患者生命的概率更大<sup>[8-9]</sup>。虽然随着影像学检查、分子生物学检查等手段的创新, STAAD 的诊断率有所提高, 及时实施外科手术治疗也极大改善了患者预后, 但仍存在较多因素影响 STAAD 术后的预后<sup>[10-11]</sup>。因此, 寻找特异性标志物以早期评估此类患者手术预后始终是研究的热点。

先前的研究表明, 患者术前的肾功能可能会影响 STAAD 手术后的预后。这是因为肾脏对缺血和缺氧特别敏感, 肾功能受损会导致机体无法有效排出代谢产物, 导致水钠和毒素滞留, 进而影响多脏器功能, 增加患者术后死亡风险<sup>[12-13]</sup>。在本研究中虽然观察到死亡的 STAAD 术后患者合并肝功能不全、肾功能不全比例显著较高, 但经过

表 3 Stanford A 型主动脉夹层患者预后不良危险因素分析

观察指标	$\beta$ 值	S.E 值	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI	
						下限	上限
肝功能不全	1.936	0.965	3.156	0.078	3.485	0.996	5.332
体外循环时间	0.051	0.014	7.464	$<0.001$	1.320	1.021	1.626
TGFB1	-14.232	3.114	9.034	$<0.001$	0.015	0.004	0.042
TGFB2	-16.123	3.417	8.136	$<0.001$	0.031	0.011	0.093

注: TGFB 为转化生长因子- $\beta$  受体

表 4 各危险因素独立及联合预测 Stanford A 型主动脉夹层患者预后不良的价值

观察指标	AUC	95%CI		截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
		下限	上限			
体外循环时间	0.741	0.623	0.858	163	59.45	82.10
TGFB1	0.859	0.725	0.994	0.87	79.56	83.33
TGFB2	0.844	0.720	0.967	0.92	85.32	79.90
联合	0.978	0.954	0.999			

注: AUC: 曲线下面积; TGFB: 转化生长因子- $\beta$  受体

相关性分析及多因素分析发现上述因素并非患者不良预后的潜在影响因素。导致本研究结果与既往研究存在差异的原因可能与样本量较少有关,且患者本身存在慢性肾功能不全与术后出现急性肾功能损伤对于预后的影响作用可能也存在一定差异。

转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 信号途径能够通过多个途径对血管壁的成长产生影响,包括诱导平滑肌细胞进行分化以保持其弹性和收缩能力、调整血管壁的基质成分以保持其正常状态,以及调节血管壁的炎症反应以减少对血管壁的损伤<sup>[14]</sup>。该通路参与动脉粥样硬化斑块形成过程,但具体作用机制仍不明确。此外,TGF- $\beta$  主要是通过 TGFBR1 和 TGFBR2 基因编码的两种跨膜蛋白受体来传递其信号,并且在主动脉夹层高发家族中,大约有 30% 的成员携带了 TGFBR1 基因的突变<sup>[15]</sup>。有体外实验研究表明,敲除小鼠平滑肌细胞中的 TGFBR1 和 TGFBR2 能够触发不同程度的主动脉夹层的形成。这些研究成果均显示了该途径可能参与了动脉粥样硬化形成过程<sup>[16]</sup>。然而,一项基于大样本量临床病例的基因测序研究发现,TGFBR1 和 TGFBR2 基因的突变位置多态性与主动脉夹层的发病并没有明显的关联<sup>[17]</sup>。这些证据均表明动脉壁内皮细胞是介导血管损伤和血流动力学变化的重要因素。

本研究通过单因素分析发现死亡的 STAAD 术后患者平均主动脉壁组织中 TGFBR1、TGFBR2 转录水平均显著低于存活组患者。进一步通过 Spearman 相关性分析及多因素 Logistic 回归分析确定了 TGFBR1、TGFBR2 转录水平均是 STAAD 患者预后不良的重要危险因素,且二者独立及联合预测患者预后不良的 AUC 均较高。TGFBR1、TGFBR2 水平变化与 STAAD 术后患者死亡的潜在机制与 TGF- $\beta$  及其通路密切相关。无论是通过直接还是间接作用,TGF- $\beta$  均可在细胞生长、增殖、分化、粘连、迁移以及胞外基质的合成和重塑等多个过程中起到调控作用。而 TGFBR1 和 TGFBR2 作为 TGF- $\beta$  的特异性受体,它们通过与 TGF- $\beta$  结合生成复合物,进而诱导 II 型受体对 I 型受体进行磷酸化并激活其激酶活性<sup>[18]</sup>。I 型受体进一步与下游的 Smad 蛋白结合,进而促使 Smad 蛋白进入细胞核,发挥其转录调节功能。既往研究也证实,血管受损后,平滑肌细胞的增殖与 TGF- $\beta$  的释放和激活有着紧密的联系<sup>[19]</sup>。

在正常的生理环境中,平滑肌细胞保持静止和非迁移的状态。然而,TGFBR1 和 TGFBR2 的转录水平下降意味着主动脉平滑肌细胞正在经历从收缩型到合成型的表型转变,这导致收缩型分子的表达减少,从而破坏了主动脉壁的结构和细胞外基质的平衡,这可能也是主动脉夹层患者病情进一步恶化的最主要原因<sup>[20]</sup>。因此以 TGFBR1 和 TGFBR2 作为切入点寻找主动脉夹层患者发病机制、病情转归预测均具有一定临床意义。

本研究也存在一定局限性。首先,构建的风险预测模型主要以 TGFBR1 和 TGFBR2 作为主要预测参数,虽然具有一定创新性,但仍需考虑既往研究中较公认的危险因素的影响。此外,由于研究在单中心纳入 STAAD 术后患者,最终入组患者数较少,后续需通过样本量扩大研究以提高结论的外延性。尽管如此,本研究仍认为 STAAD 患者主动脉壁组织中 TGFBR1、TGFBR2 转录水平均显著较低,且与患者预后具有负相关性,提示 TGFBR1、TGFBR2 有可能作为未来评估及预测 STAAD 患者预后的有效标志物。

#### 参考文献:

- [1] 袁千茹, 王宝珠, 马依彤. 主动脉夹层病理病因及临床治疗的研究进展 [J]. 中国心血管杂志, 2024, 29 (1): 85-89. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2024.01.016.
- [2] 丁昌盛, 李旒, 朱林文, 等. 新型生物标志物用于主动脉夹层诊断及预后评估价值的研究进展 [J]. 浙江医学, 2023, 45 (13): 1446-1453. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2023.45.13.2022-2301.
- [3] 邹艳君, 肖振平. 主动脉壁间血肿影像学诊断及预后评估的研究进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40 (6): 646-648. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2021.06.029.
- [4] 郭冰冰, 金介员, 项荣. 胸主动脉夹层遗传致病因素的研究进展 [J]. 生命科学, 2021, 33 (1): 44-52. DOI: 10.13376/j.cbbs/2021006.
- [5] 陶黎阳, 解晓东, 胡丙杰. TGFBR 基因多态性与主动脉夹层的相关性研究 [J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44 (1): 14-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7593.2023.01.004.
- [6] Yao X, Wang J, Lu Y, *et al.* Prediction and prognosis of re-intubation after surgery for Stanford type A aortic dissection [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1004005. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1004005.
- [7] 中国心胸血管麻醉学会心血管麻醉分会. Stanford A 型主动脉夹层外科手术麻醉中国专家临床路径管理共识 [J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34 (10): 1009-1013. DOI: 10.12089/jca.2018.10.017.
- [8] 张博文, 顿耀军, 刘雁翔, 等. 急性 Stanford A 型主动脉夹层合并器官灌注不良的研究进展 [J/OL]. 中国胸心血管外科临床杂志, 1-8[2024-04-08]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1492.R.20230322.1009.012.html>.

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.04.10

# 基于文献计量学分析小儿心脏术后急性肾损伤研究热点

章 燕, 陈昊涵, 周彦楠, 古 君, 周义恒, 秦 臻, 周荣华

**[摘要]:** 目的 利用文献计量学方法分析量化小儿心脏术后急性肾损伤 (CS-AKI) 的研究现状、热点及前沿, 为临床工作者和相关研究人员提供参考。方法 利用 Web of Science 检索 2005 ~ 2024 年间小儿 CS-AKI 相关文献, 利用 R 语言数据包 Bibliometrix 对文献发表年代、期刊、作者及关键词等进行可视化分析。结果 筛选出小儿 CS-AKI 相关文献 558 篇, 发文量呈逐年上升趋势。发文量前三的期刊为 Pediatric Critical Care Medicine、Pediatric Nephrology、Pediatric Cardiology。全球小儿 CS-AKI 的作者中, Devarajan P、Goldstein SL、Zappitelli M 为重要核心作者, 且美国生产力最高。高频关键词为小儿 CS-AKI 的危险因素、病因及发病机制、预后、预测因子及防治措施。结论 小儿 CS-AKI 近年来逐渐被重视, 研究热点主要为 CS-AKI 的危险因素与预后、病因与发病机制及防治措施。未来该领域的预测指标与保护措施仍可能是热门研究方向。

**[关键词]:** 急性肾损伤; 心脏手术; 小儿; 研究热点; 文献计量学分析

## Analysis of research hotspots in pediatric cardiac surgery associated acute kidney injury based on bibliometric method

Zhang Yan, Chen Haohan, Zhou Yannan, Gu Jun, Zhou Yiheng, Qin Zhen, Zhou Ronghua

Department of Anesthesiology, West China Hospital, and West China School of Medicine, Sichuan University, Sichuan Chengdu 610041, China

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

**[Abstract]: Objective** To analysis and quantify the research state, hotspots and frontiers of cardiac surgery associated acute kidney injury (CS-AKI) in pediatrics by bibliometrics, providing reference for clinicians and related researchers. **Methods** Literatures related to pediatric CS-AKI from 2005 to 2024 were retrieved using the Web of Science, and the R language package Bibliometrix was used for visual analysis of the publication year, journals, authors, and keywords of literatures. **Results** A total of 558 literatures related to pediatric CS-AKI were collected, and the number of publications has been increasing year by year. The top three journals were Pediatric Critical Care Medicine, Pediatric Nephrology, and Pediatric Cardiology. Among the global authors of pediatric CS-AKI, Devarajan P, Goldstein SL, and Zappitelli M were important core authors, and the United States had the highest productivity. The high-frequency keywords were risk factors, etiology and pathogenesis, prognosis, predictive factors, and preventive measures of pediatric CS-AKI. **Conclusion** Pediatric CS-AKI has gradually been valued in recent years, and the research hotspots are risk factors and prognosis, etiology and pathogenesis, and preventive measures of CS-AKI. The predictive indicators and protective measures in this field may still be hot research directions in the future.

**[Key words]:** Acute kidney injury; Cardiac surgery; Pediatrics; Research hotspots; Bibliometric analysis

心脏术后急性肾损伤 (cardiac surgery associated acute kidney injury, CS-AKI) 是指发生在心脏术后的肾功能急性下降及体内代谢废物蓄积的临床综合征, 是小儿先天性心脏病术后最常见的主要并

发症。有关文献显示, 小儿 CS-AKI 发生率可高达 60%, 并且与较高的围手术期死亡率、ICU 住院时间及住院总时间的延长独立相关<sup>[1]</sup>。近年来, 小儿 CS-AKI 已成为众多文章的主题, 但由于 CS-AKI 定义不同、人群不同及地区之间发病率相差较大, 再加上观念、技术、经济等差异, 全球小儿 CS-AKI 研究程度良莠不齐。文献计量学可以总体反映小儿 CS-AKI 发展现状、研究热点及前沿, 便于开展最新、最合适的研究, 避免成本浪费。本研究采用文献计量学方法, 运用科学网 (Web of

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院麻醉科 (章燕、秦臻、周荣华), 华西临床医学院 (陈昊涵、周彦楠), 心脏大血管外科 (古君); 450052 郑州, 郑州医科大学河南医学院 (周义恒)

通信作者: 周荣华, Email: wr.zhou@hotmail.com

Science) 数据库, 对 2005 年 1 月至 2024 年 5 月间小儿 CS-AKI 相关的文献进行收集和可视化分析, 以期了解小儿 CS-AKI 的研究现状、趋势、热点及难点, 提供小儿 CS-AKI 领域较全面的分析总结, 为临床工作及此后开展相关研究提供理论依据和参考。

### 1 资料与方法

在科学网核心馆藏 (Web of Science Core Collection) 中使用检索式 [(TS=(Heart Surgical Procedures) OR TS=(Cardiac Surgical Procedures) OR TS=(Cardiac Surgery)) AND (TS=(Acute Kidney Injury) OR TS=(AKI) OR TS=(Acute Kidney Failure) OR TS=(AFR)) AND (TS=(pediatric) OR TS=(pediatrics))]检索与小儿 CS-AKI 有关的文献。文章类型限定为英文论著及综述, 排除信函、会议交流等。自 2005 年 1 月 1 日至 2024 年 5 月 15 日, 共计 558 条, 将上述文献题录以 TXT 格式存储, 并使用 R 语言数据包 Bibliometrix 进行文献发表

年代、来源期刊、作者、高频关键词分布情况、高频关键词的时线图及战略坐标图等可视化结果分析。

### 2 结果

**2.1 年度发文趋势分析** 共纳入 558 篇小儿 CS-AKI 文献, 如图 1 所示, 2012 年后发文量急剧上升, 2022 年达到年发文量顶峰 62 篇, 年增长率为 19.17%, 提示该领域的研究呈逐年上升趋势。

**2.2 来源期刊及分布** 有关小儿 CS-AKI 研究领域文献发表于共计约 200 种期刊, 发文量前十的期刊见表 1, 发文量累计百分比为 45.70%。其中发文前三位的杂志分别为 Pediatric Critical Care Medicine (13.44%)、Pediatric Nephrology (12.72%)、Pediatric Cardiology (3.41%), 影响因子 1.9~4.1。排名前 2 位杂志发文量接近, 为核心圈杂志。

**2.3 文献作者及地区分布** 发文量前三的作者为 Devarajan P, Goldstein SL, Zappitelli M, 见表 2。

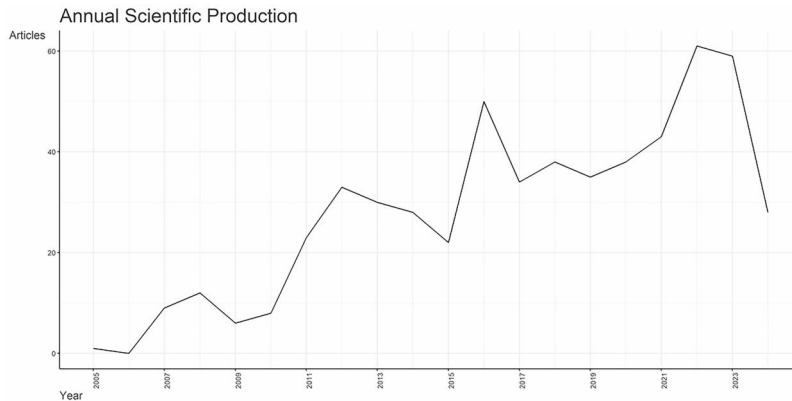


图 1 小儿心脏术后急性肾损伤相关文献的年度发文趋势

注: 2024 年发文量截止至 5 月 15 日

表 1 小儿心脏术后急性肾损伤文献发表数量排名前 10 期刊

序号	来源期刊	频次	百分比 (%)	累计百分比 (%)
1	Pediatric Critical Care Medicine (儿科重症医学)	75	13.44	13.44
2	Pediatric Nephrology (儿科肾脏病学)	71	12.72	26.16
3	Pediatric Cardiology (儿科心脏病学)	19	3.41	29.57
4	Frontiers in Pediatrics (儿科前沿)	18	3.23	32.80
5	Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery (胸外科与心血管外科杂志)	15	2.69	35.48
6	Annals of Thoracic Surgery (胸外科年鉴)	14	2.51	37.99
7	Critical Care Medicine (重症医学)	12	2.15	40.14
8	Critical Care (重症监护)	11	1.97	42.11
9	Cardiology in the Young (青少年心脏病学)	10	1.79	43.91
10	Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia (心胸血管麻醉杂志)	10	1.79	45.70

表2 小儿心脏术后急性肾损伤文献发表数量排名前10作者

序号	作者(国家)	发文量(篇)	占比(%)	h指数
1	Devarajan P (美国)	42	7.53	28
2	Goldstein SL (美国)	38	6.81	19
3	Zappitelli M (加拿大)	38	6.81	21
4	Krawczeski CD (美国)	29	5.20	18
5	Gist KM (美国)	27	4.84	12
6	Ricci Z (意大利)	25	4.48	11
7	Parikh CR (印度)	18	3.23	14
8	Cooper DS (美国)	17	3.05	10
9	Basu RK (美国)	16	2.87	10
10	Sutherland SM (美国)	16	2.87	10

其中 Devarajan P 发文量及 h 指数居于首位, 有核心领导地位。根据 558 篇文献的所有作者来源国家统计, 发表文献量排名前三位国家为: 美国

(44.6%)、加拿大(8.1%)、中国(7.2%)。显示出美国在期刊发表中具有最重要的影响力, 而中国在亚洲国家中也逐渐发挥其影响力。

**2.4 关键词热点词频分析** 上述 558 篇文献题录中出现的关键词总计 1 986 个, 运用 Bibliometrix 对其进行排序, 将出现次数  $\geq 60$  次的关键词作为高频关键词, 共计 13 个。高频关键词分布情况见表 3, 累计百分比达 70.90%。由此可见, 小儿 CS-AKI 的研究领域目前致力于改善患儿尤其是重症患儿的死亡率及预后, 并从发病机制、危险因素、诊断标准、早期预测及治疗措施等方面展开研究。

**2.5 关键词热度随时间变化分析** 对关键词时间线进行可视化, 时间线图中每个高频关键词按照时间进行排列显示, 见图 2。可以分为 2 个阶段,

表3 小儿心脏术后急性肾损伤文献高频关键词分布情况

序号	高频关键词	频次	百分比(%)	累计百分比(%)
1	cardiac-surgery (心脏手术)	185	9.32	9.32
2	children (儿童)	171	8.61	17.93
3	acute kidney injury (急性肾损伤)	165	8.31	26.23
4	mortality (死亡率)	122	6.14	32.38
5	acute-renal-failure (急性肾衰竭)	116	5.84	38.22
6	outcomes (结局)	112	5.64	43.86
7	infants (婴幼儿)	106	5.34	49.19
8	cardiopulmonary bypass (心肺转流)	83	4.18	53.37
9	critically-ill children (危重儿童)	80	4.03	57.40
10	risk-factors (风险因素)	79	3.98	61.38
11	risk (风险)	68	3.42	64.80
12	biomarkers (生物标记)	61	3.07	67.88
13	serum creatinine (血清肌酐)	60	3.02	70.90

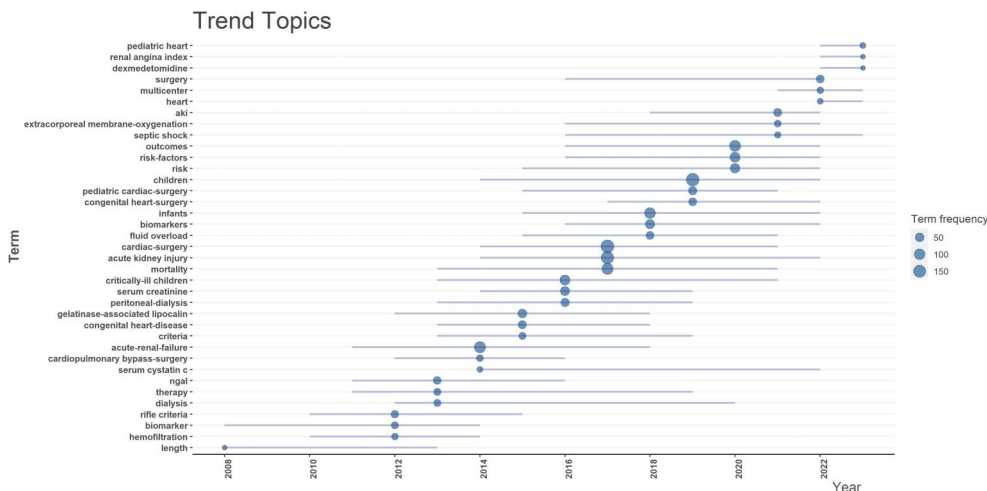


图2 小儿心脏术后急性肾损伤关键词时线图



第一阶段为 2008 ~ 2016 年, 临床进行大量观察性或随机对照研究, 了解小儿 CS-AKI 流行病学、治疗措施等, 并有改良儿童肾脏疾病风险分级, 肌酐 (Creatinine, Cr)、胱抑素 C、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 等生物标志物等的出现; 第二阶段为 2016 ~ 2022 年, 研究热点主要集中在小儿 CS-AKI 的危险因素及预后, 从炎症反应、肾脏灌注、氧供需失衡等深入探讨其发病机制原理, 尽可能发现和预测急性肾损伤的指标及有效保护因素。近年来研究热点集中在肾绞痛指数的预测价值、目标导向灌注 (goal-directed perfusion, GDP) 及右美托咪定 (Dexmedetomidine, Dex) 的保护作用。

**2.6 关键词主题战略坐标图** 战略坐标图是以向心度为横坐标, 密度为纵坐标而构建的二维图 (图 3)。密度越高则代表该主题成熟度越高; 而向心度值越大则表明该主题处于所有研究主题的核心位置。从图 3 可知, 小儿 CS-AKI 领域主题有 6 个子主题, 其中血浆 Cr、灌注/饱和度、炎症反应/溶血/氧化应激分布在第二象限, 为该领域成熟度较高的孤立主题, 提示该领域研究

证据级别较高; NGAL、死亡率、危重病儿童分布在第四象限, 为该领域的基础主题, 提示小儿 CS-AKI 中新型生物标记物、降低其死亡率及危重病儿童等主题可能成为研究热点或未来发展的趋势。

### 3 讨论

小儿 CS-AKI 的发生机制复杂, 可能与手术过程中的低灌注、缺血再灌注损伤、药物毒性、炎症反应等因素有关。此外, 小儿的肾脏发育尚未完全成熟, 这使得他们对肾脏损伤因素更加敏感。了解目前小儿 CS-AKI 研究的发展趋势和研究的重要性, 对于临床医生、研究人员以及政策制定者都至关重要, 有助于提高治疗效果, 减少医疗成本, 并最终改善患儿的生活质量。本研究借助文献计量学方法, 展现了小儿 CS-AKI 的研究现状、研究热点和前沿等, 为临床研究小儿 CS-AKI 提供参考依据。

**3.1 研究现状** 从 2005 年 1 月至 2024 年 5 月, 共收集小儿 CS-AKI 文献 558 篇, 发文量呈逐年上升趋势, 且 2012 年后发文量急剧上升, 这可能与小儿 CS-AKI 的相关研究日益受到重视及 2012 年急性肾损伤统一了诊断标准有关。小

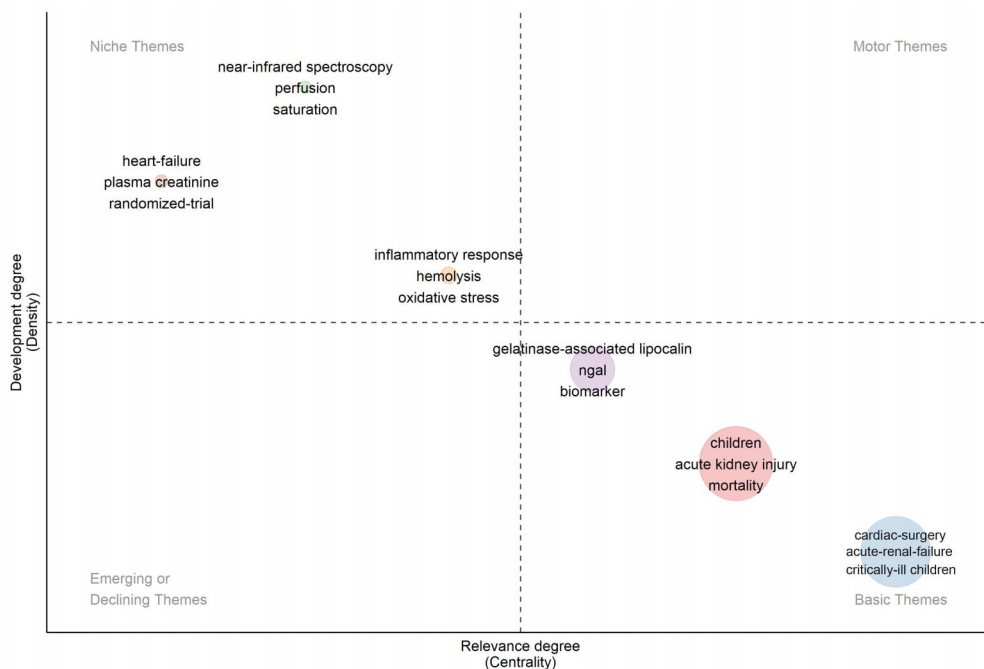


图 3 小儿心脏术后急性肾损伤关键词主题战略坐标图

注: heart-failure: 心衰; plasma creatinine: 血浆肌酐; randomized-trial: 随机试验; near-infrared spectroscopy: 近红外光谱; perfusion: 灌注; saturation: 饱和度; inflammatory response: 炎症反应; hemolysis: 溶血; oxidative stress: 氧化应激; gelatinase-associated lipocalin: 明胶酶相关脂质运载蛋白; ngal: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; biomarker: 标记物; children: 儿童; acute kidney injury: 急性肾损伤; mortality: 死亡率; cardiac-surgery: 心脏手术; acute-renal-failure: 急性肾衰竭; critically-ill children: 危重病儿童

儿 CS-AKI 相关期刊集中在小儿重症、心血管及肾脏相关杂志,如儿科重症医学、儿科肾脏病、儿科心脏病等。全球小儿 CS-AKI 的作者中,Devarajan P、Goldstein SL、Zappitelli M 发文量多, h 指数高, 占据核心领导地位。美国是该领域文献生产力最高的国家, 前 10 名高产作者和前 10 名来源期刊中超过一半来自美国, 这反映了其更强的科学实力。小儿 CS-AKI 的研究方向主要集中于危险因素、病因、发病机制、结局及防治措施等, 这与成人的研究方向类似。

**3.2 研究热点** 本研究通过高频关键词的分析及可视化, 总结目前小儿 CS-AKI 领域的研究热点大致分以下 2 个方面:

**3.2.1 小儿 CS-AKI 的危险因素与预后** 根据目前相关研究, 小儿 CS-AKI 发生的高危因素可简要概括为两类: 肾性因素及肾外性因素。肾性因素主要有: 肾脏低灌注、低氧、肾小球滤过率下降和肾毒性药物的作用<sup>[2]</sup>。肾外性因素可分为患者因素(如低龄、低体重、紫绀、复杂先心手术等)、血流动力学因素(体外循环时间较长、深低温停循环、低心排量综合征、术后早期液体超负荷、术后长时间呼吸机辅助及大量血管活性药物支持等<sup>[3]</sup>)及炎症因素(全身炎症反应综合征、脓毒症和脓毒性休克等<sup>[4]</sup>)。Mehta RL<sup>[5]</sup>等人提出, 5Rs(风险评估、识别、反应、肾脏支持和康复)式管理可以降低肾损伤后的死亡率, 而首要管理措施就是危险因素的识别, 表明风险评估和近远期预后密切相关。Gupta S<sup>[1]</sup>等人的前瞻性多中心队列研究显示 CS-AKI 会增加患儿术后机械通气时间、ICU 住院时间及住院期间并发症的发生率及死亡率。也有研究指出, 患儿 CS-AKI 的发生可能会导致术后肾功能进一步下降, 增加晚期慢性肾脏疾病的发病率, 甚至增加远期死亡的风险<sup>[6]</sup>。

**3.2.2 小儿 CS-AKI 的病因及发病机制** 肾脏是高灌注器官, 肾血流占全身血流的 20% ~ 25%, 代谢率仅次于心脏。有研究报道指出, 无论是体外循环期间还是围手术期, 肾脏缺血缺氧、再灌注损伤、炎症反应失调及微循环障碍是 CS-AKI 的重要致病因素, 进一步导致肾小管损伤、氧化应激增加、线粒体及内皮细胞损伤而发生 CS-AKI<sup>[7]</sup>。目前尚未有研究完全明确小儿 CS-AKI 的发病机制, 综合现有研究显示, 肾脏低灌注及氧供需失衡、炎症损伤以及肾内外

毒素是造成 CS-AKI 发生的最主要机制, 这些损伤过程最终都会导致肾小管受损, 尤其是外髓区的损伤。

### 3.3 研究前沿

**3.3.1 小儿 CS-AKI 的早期预测指标** 目前通过收集相关临床危险因素信息的 Mehta 评分<sup>[8]</sup>和简化肾脏指数评分<sup>[9]</sup>, 可以预测需要透析的严重 CS-AKI。一项纳入 5 万多名患者的队列研究通过观察心脏手术围术期 Cr、白蛋白、血尿素氮、碳酸氢盐及血清钠和钾的变化, 构建 CS-AKI 的预测模型, 并证实可较好预测术后 72 h 和 14 d 内的中重度 CS-AKI<sup>[10]</sup>。Wang C<sup>[11]</sup>等发现预测模型联合 N-末端前体 B 型利钠肽, 可以显著提高模型预测 CS-AKI 的能力。

常用于诊断小儿 CS-AKI 的 Cr 通常受到年龄、性别、体重、液体负荷等因素影响, 且具有低敏感性、延迟性等特点, 因此目前大量研究致力于探索新型生物标志物早期预测 CS-AKI 的发生。研究表明, 胱抑素 C、尿 NGAL 及肝型-脂肪酸结合蛋白(liver-fatty acid binding protein, L-FABP)在术后 2 h 内升高, 比 Cr 升高的时间大致提前 24 ~ 48 h<sup>[12]</sup>。肾损伤分子-1、胱抑素 C、L-FABP、白介素(interleukin, IL)-18 在心脏术后 3 h 内同时升高与院内较高死亡率相关<sup>[13]</sup>。同时, 有研究证实心脏术后 4 h 的尿基质金属蛋白酶组织抑制因子 2 及胰岛素样生长因子结合蛋白 7 对 CS-AKI 的发生有预测作用<sup>[12]</sup>。Parikh<sup>[14]</sup>团队发现, 将新型生物标志物 NGAL 和 IL-18 整合到现有预测模型中, 预测 CS-AKI 风险的准确性分别提高了 18% 和 25%, 证实新型生物标志物的出现可能有助于早期识别高危患者。近年来, 肾绞痛指数(renal angina index, RAI)结合了客观的肾脏功能指标(如 Cr)和患者的肾损伤风险因素, 可以更准确地预测 CS-AKI 的发生。一项纳入 22 项研究的荟萃分析发现 RAI 在预测 ICU 收治的患儿发生 CS-AKI 方面具有较高的敏感性(86%)和特异性(77%)<sup>[15]</sup>, 但目前还需要更多研究来验证其有效性和临床应用价值。

**3.3.2 CS-AKI 的保护措施** 小儿心脏术后一旦发生严重肾衰竭, 即使使用肾脏替代治疗方案, 也不能降低患者死亡率、肾功能恢复等问题, 故目前研究重心集中在肾损伤的防治。从关键词热度及战略坐标图分析中发现维持肾脏灌注及氧供需平衡、围术期 Dex 的使用可能可以降低小

儿 CS-AKI 的发生。许多成人的研究显示<sup>[16-17]</sup>, GDP 策略, 即维持最小安全氧供指数 (indexed oxygen delivery,  $DO_{2i}$ ) 高于临界阈值可降低 CS-AKI 的发生。鉴于小儿较高代谢率及易缺氧水肿等特点, 近年来许多学者开始探索小儿心脏手术体外循环期间的  $DO_{2i}$  临界阈值。Mirela Bojan<sup>[18]</sup>等在一项新生儿回顾性队列研究中发现, 340 ml/( $m^2 \cdot min$ ) 可能是新生儿在常温体外循环期间维持有氧代谢所需的最低  $DO_{2i}$ 。2022 年, Zhou RH 研究团队前期通过前瞻性研究观察到, 婴幼儿体外循环过程中最低  $DO_{2i}$  低于 353 ml/( $m^2 \cdot min$ ) 时, 发生 CS-AKI 的风险显著增加<sup>[19]</sup>; 2023 年, Gao P<sup>[20]</sup> 等研究人员发现, 在低体重婴幼儿进行低温体外循环时, 若在降温阶段维持  $DO_{2i}$  高于 258 ml/( $m^2 \cdot min$ ), 在复温阶段高于 281 ml/( $m^2 \cdot min$ ), 可以有效预防 AKI 的发生。在小儿体外循环心脏手术中, GDP 灌注策略降低 CS-AKI 的确切作用尚缺乏多中心大样本研究证实其有效性。

Dex 是一种高选择性  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动剂, 在心脏、肺、肾脏等器官具有保护作用, 可能通过减少氧化应激、抑制细胞凋亡、降低炎症反应、减轻缺血再灌注损伤等机制实现。Kwiatkowski<sup>[21]</sup> 等纳入 102 例先天性心脏病患儿并在手术中使用 Dex, 发现可降低 CS-AKI 的发生率, 但尚与临床预后无关。一项 90 例小儿先天性心脏病手术的随机对照研究证实, Dex 可能抑制 Toll 样受体 3/核因子- $\kappa B$  信号通路, 从而抑制炎症细胞因子的产生, 进而降低小儿 CS-AKI 的发生<sup>[22]</sup>。目前的研究还相对有限, 未来的前瞻性、多中心、大样本量的临床研究有望为 Dex 在小儿心脏手术中的应用提供更多高级别的证据。

近年来, 国外发布了成人 CS-AKI 防治相关的临床指南, 指南推荐体外循环期间避免高温灌流, 维持氧供需平衡, 以及采用微创体外循环技术来降低 CS-AKI 的发生<sup>[23]</sup>。最近一项纳入 86 项研究的荟萃分析发现, 非药物干预措施中 GDP 策略及心肌缺血预处理可以降低 CS-AKI 的风险<sup>[24]</sup>。目前尚未有针对小儿 CS-AKI 防治的相关指南, 从现有证据推荐围术期 GDP 灌注策略及 Dex 的使用来降低 CS-AKI 风险。

综上所述, 小儿 CS-AKI 目前仍为重要的研究领域之一。基于文献计量学方法分析发现, 现阶段该领域的研究热点主要为小儿 CS-AKI 的危险因素与预后、病因及发病机制, 研究前沿为

CS-AKI 的早期预测指标及保护措施。本研究为临床医生、研究人员以及政策制定者提供重要参考价值。然而, 目前仍缺乏前瞻性、大样本随机对照临床研究来明确早期诊断标志物、早期改善疾病的治疗手段 (GDP 灌注策略及 Dex 的使用) 是否能够有效降低小儿 CS-AKI 的发生。

#### 参考文献:

- [1] Gupta S, Gaur BK, Jain R, *et al.* Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury in preterm neonates hospitalized in the neonatology unit, North India: a single-center experience[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2023, 34(6): 592-601. DOI: 10.4103/sjkd.sjkd\_264\_23.
- [2] Joffe R, Al Aklabi M, Bhattacharya S, *et al.* Cardiac surgery-associated kidney injury in children and renal oximetry[J]. Pediatr Crit Care Med, 2018, 19(9): 839-845. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001656.
- [3] Gritti MN, Farid P, Manlhiot C, *et al.* Factors associated with acute kidney injury after cardiopulmonary bypass in children[J]. CJC Pediatr Congenit Heart Dis, 2023, 2(1): 20-29. DOI: 10.1016/j.cjpc.2022.11.007.
- [4] Shi S, Xiong C, Bie D, *et al.* Association between postoperative ibuprofen exposure and acute kidney injury after pediatric cardiac surgery[J]. Ren Fail, 2024, 46(1): 2318417. DOI: 10.1080/0886022X.2024.2318417.
- [5] Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA, *et al.* International society of nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology[J]. Lancet, 2015, 385(9987): 2616-2643. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60126-X.
- [6] Lysak N, Bihorac A, Hobson C. Mortality and cost of acute and chronic kidney disease after cardiac surgery[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2017, 30(1): 113-117. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000422.
- [7] Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(11): 697-711. DOI: 10.1038/nrneph.2017.119.
- [8] Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, *et al.* Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery[J]. Circulation, 2006, 114(21): 2208-2216. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635573.
- [9] Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis JY, *et al.* Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery[J]. JAMA, 2007, 297(16): 1801-1809. DOI: 10.1001/jama.297.16.1801.
- [10] Demirjian S, Bashour CA, Shaw A, *et al.* Predictive accuracy of a perioperative laboratory test-based prediction model for moderate to severe acute kidney injury after cardiac surgery[J]. JAMA, 2022, 327(10): 956-964. DOI: 10.1001/jama.2022.1751.
- [11] Wang C, Gao Y, Tian Y, *et al.* Prediction of acute kidney injury after cardiac surgery from preoperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide[J]. Br J Anaesth, 2021, 127(6): 862-870. DOI: 10.1016/j.bja.2021.08.015.

- [12] Petrovic S, Bogavac-Stanojevic N, Latic D, *et al.* Cost-effectiveness analysis of acute kidney injury biomarkers in pediatric cardiac surgery[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2015, 25(2): 262-271. DOI: 10.11613/BM.2015.027.
- [13] Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, *et al.* Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury after pediatric cardiac surgery[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110865. DOI: 10.1371/journal.pone.0110865.
- [14] Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, *et al.* Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(9): 1737-1747. DOI: 10.1681/ASN.2010111163.
- [15] Meena J, Kumar J, Thomas CC, *et al.* Diagnostic accuracy of renal angina index alone or in combination with biomarkers for predicting acute kidney injury in children[J]. *Pediatr Nephro*, 2022, 37(6): 1263-1275. DOI: 10.1007/s00467-021-05368-2.
- [16] Cheng XQ, Zhang JY, Wu H, *et al.* Outcomes of individualized goal-directed therapy based on cerebral oxygen balance in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial[J]. *J Clin Anesth*, 2020, 67: 110032. DOI: 10.1016/j.jclinane.2020.110032.
- [17] Ranucci M, Johnson I, Willcox T, *et al.* Goal-directed perfusion to reduce acute kidney injury: a randomized trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(5): 1918-1927 e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.04.045.
- [18] Bojan M, Gioia E, Di Corte F, *et al.* Lower limit of adequate oxygen delivery for the maintenance of aerobic metabolism during cardiopulmonary bypass in neonates[J]. *Br J Anaesth*, 2020, 124(4): 395-402. DOI: 10.1016/j.bja.2019.12.034.
- [19] Zhang Y, Wang B, Zhou XJ, *et al.* Nadir oxygen delivery during pediatric bypass as a predictor of acute kidney injury[J]. *Ann Thorac Surg*, 2022, 113(2): 647-653. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.01.026.
- [20] Gao P, Jin Y, Zhang P, *et al.* Nadir oxygen delivery is associated with postoperative acute kidney injury in low-weight infants undergoing cardiopulmonary bypass[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1020846. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1020846.
- [21] Kwiatkowski DM, Axelrod DM, Sutherland SM, *et al.* Dexmedetomidine is associated with lower incidence of acute kidney injury after congenital heart surgery[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17(2): 128-134. DOI: 10.1097/Pcc.0000000000000611.
- [22] Qiu Y, Li C, Li X, *et al.* Effects of dexmedetomidine on the expression of inflammatory factors in children with congenital heart disease undergoing intraoperative cardiopulmonary bypass: a randomized controlled trial[J]. *Pediatr Investig*, 2020, 4(1): 23-28. DOI: 10.1002/ped4.12176.
- [23] Brown JR, Baker RA, Shore-Lesserson L, *et al.* The society of thoracic surgeons/society of cardiovascular anesthesiologists/American society of extracorporeal technology clinical practice guidelines for the prevention of adult cardiac surgery-associated acute kidney injury[J]. *Ann Thorac Surg*, 2023, 115(1): 34-42. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2022.06.054.
- [24] Hariri G, Collet L, Duarte L, *et al.* Prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of non-pharmacological interventions[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 354. DOI: 10.1186/s13054-023-04640-1.
- (收稿日期: 2024-05-27)  
(修订日期: 2024-06-06)

(上接 297 页)

- [9] Wang L, Liu Y, Dun Y, *et al.* Reconsideration and surgical technique report of root repair management of acute Stanford type A aortic dissection[J]. *J Card Surg*, 2022, 37(12): 5672-5675. DOI: 10.1111/jocs.17193.
- [10] Samanidis G, Kanakis M, Kourelis G, *et al.* Acute renal failure after acute type A aortic dissection repair. Insidious postoperative complication with poor short- and long-term prognosis[J]. *J Card Surg*, 2022, 37(9): 2618-2620. DOI: 10.1111/jocs.16613.
- [11] 肖文彬, 涂洪文, 周坤, 等. A型主动脉夹层术后重度急性肾损伤的危险因素与透析策略分析[J]. *重庆医学*, 2024, 53(10): 1472-1478. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2024.10.006.
- [12] Chen J, Chang R. Association of TGF- $\beta$  canonical signaling-related core genes with aortic aneurysms and aortic dissections[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 888563. DOI: 10.3389/fphar.2022.888563.
- [13] Hussein D, Olsson C, Lagerstedt-Robinson K, *et al.* Novel mutation of the TGF- $\beta$  3 protein (Loeys-Dietz type 5) associated with aortic and carotid dissections: case report[J]. *Neurol Genet*, 2021, 7(6): e625. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000625.
- [14] Yuan SM, Lin H. Expressions of transforming growth factor  $\beta$ 1 signaling cytokines in aortic dissection[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2018, 33(6): 597-602. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0129.
- [15] Tang T, Fan W, Zeng Q, *et al.* The TGF- $\beta$  pathway plays a key role in aortic aneurysms[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 501: 222-228. DOI: 10.1016/j.cca.2019.10.042.
- [16] Jondeau G, Ropers J, Regalado E, *et al.* International registry of patients carrying TGFBR1 or TGFBR2 mutations: results of the MAC (Montalcino Aortic Consortium)[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2016, 9(6): 548-558. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001485.
- [17] Yang P, Schmit BM, Fu C, *et al.* Smooth muscle cell-specific Tgfr1 deficiency promotes aortic aneurysm formation by stimulating multiple signaling events[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35444. DOI: 10.1038/srep35444.
- [18] Nyati S, Gregg BS, Xu J, *et al.* TGFBR2 mediated phosphorylation of BUB1 at Ser-318 is required for transforming growth factor- $\beta$  signaling[J]. *Neoplasia*, 2020, 22(4): 163-178. DOI: 10.1016/j.neo.2020.02.001.
- [19] Liu X, Xu C, Lou J, *et al.* Platelet TGF- $\beta$ 1 inhibits the migration and proliferation of smooth muscle cells in aneurysms[J]. *Cytokine*, 2022, 158: 155969. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155969.
- [20] Staneviciute Z, Sepetiene R, Grabauskyte I, *et al.* Investigation of TGFBR2 SNP rs4522809, Osteopontin, TGF  $\beta$ 1 and their association with dilatative pathology of ascending thoracic aorta[J]. *Cytokine*, 2018, 107: 70-73. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.11.019.
- (收稿日期: 2024-06-11)  
(修订日期: 2024-07-16)

## • 病例报告 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.04.11

## 微创左心室辅助装置植入术的体外循环管理1例报告

## A case report on extracorporeal circulation management during minimally invasive implantation of left ventricular assist device

李天宝, 徐鹭鹭, 张 力, 孟擎擎, 梁杰贤, 吴 敏, 黄劲松, 周成斌

[关键词]: 微创心脏外科; 左心室辅助装置; 体外循环

[Key words]: Minimally invasive cardiac surgery; Left ventricular assist device; Extracorporeal circulation

左心室辅助装置 (left ventricular assist device, LVAD) 是救治终末期心衰患者的重要措施之一<sup>[1-2]</sup>。传统 LVAD 植入术需要在体外循环 (extracorporeal circulation, ECC) 心脏停跳下完成手术。随着微创心脏外科的发展及第三代心室辅助装置 (ventricular assist device, VAD) 的小型化, 导致新的植入技术的创新与发展, 同微创 LVAD 植入手术相配合的 ECC 技术也随之相应的有所变化。现总结 1 例微创左心室辅助装置植入术的 ECC 管理经验, 以供临床参考和借鉴。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 患者女性, 59 岁, 体重 55 kg, 身高 160 cm, 因“反复活动后气促 2 月, 夜间阵发性呼吸困难加重 1 周”入院。心脏超声提示: 左心扩大, 左室舒张功能明显减低, 重度二尖瓣反流, 中度三尖瓣反流, 重度肺高压 (估测 76 mmHg), 起搏器植入术后。术前诊断扩张性心肌病, 心功能 IV 级。研究者与患者及其家属进行沟通后同意接受国产 LVAD (深圳核心科技公司“Corheart 6”左心室辅助系统) 植入手术。本研究经广东省人民医院 (广东省医学科学院) 医学伦理委员会批准 (KY2023-857-01)。

**1.2 麻醉方法** 采用吸入静脉复合麻醉, 术中静脉使用麻醉药物维持, 35 F 双腔经口气管插管, 左侧桡动脉测压, 右颈内放置三腔静脉导管及四腔漂浮导管。术中持续呼吸机辅助, 在进行胸腔镜操作时采用左肺通气, 右肺减压萎缩, 通气量 4.1~4.5 L/min。

**1.3 手术切口** 患者平卧位, 左侧第 5 肋间 6 cm 横切口, 打开心包, 暴露心尖, 做 LVAD 泵植入操作口, 泵的入口对向二尖瓣; 剑突下靠右侧做 3 cm 纵切口, 分离皮下组织, 建立与第五肋间切口和皮肤出口的皮下隧道 (第一段和第二段隧道), LVAD 泵驱动电缆线从右侧腋前线平脐处出皮肤。右侧锁骨中线第 2 肋间入路, 做 LVAD 泵的人工血管与升主动脉吻合 (第 3 肋间), 其外侧腋中线第 3 肋间放置 10 mm 胸腔镜做辅助。术毕左侧腋中线第 4 肋间留置左侧胸腔引流管, 具体切口位置见图 1 所示。

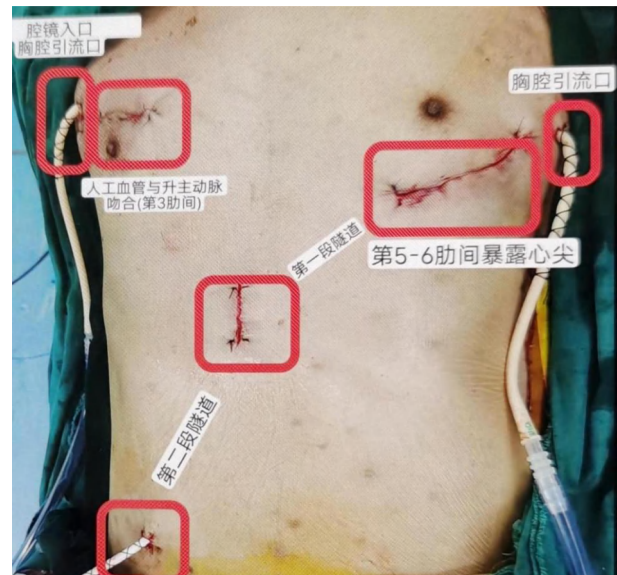


图 1 微创左室辅助装置泵植入术的切口位置

**1.4 ECC 管理** 使用 STOCKERT S5 型人工心肺机、Sorin Inspire 6 F 氧合器、Dideco 超滤器、西京 ECC 管路、负压辅助静脉引流 (vacuum assist venous drainage, VAVD) 装置、INOWill N200 型一氧化氮 (nitric oxide, NO) 机。ECC 采用右侧股动静脉插管: 分别置入股动脉插管 (17 Fr, 美国

基金项目: 国家重点研发计划 (2023YFC2410305)

作者单位: 510080 广州, 南方医科大学附属广东省人民医院

通信作者: 周成斌, Email: zcbwww@163.com

Medtronic) 和股静脉插管 (24 Fr, 常州康心)。预充液包括: 复方电解质液 1 200 ml。ECC 中负压维持在  $-10\sim-50$  mmHg; 常规超滤技术。ECC 开始前将 NO 机同膜肺氧气入口处相连, ECC 中 NO 浓度设定 40 ppm, 并持续监测输入 NO 浓度, 监测到膜肺气体出口 NO 浓度维持在  $10\sim 14.6$  ppm, ECC 同 NO 机连接方式详见图 2 所示。

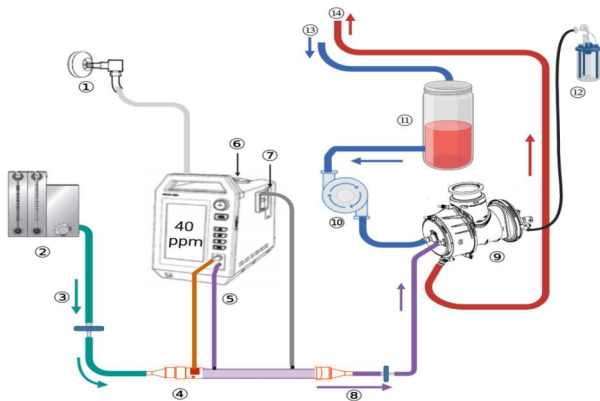


图2 体外循环同一氧化氮机连接示意图

注: ①压缩空气端; ②空氧混合仪; ③空-氧混合气; ④气体流量传感仪; ⑤ NO 气体输出端; ⑥ NO 微释控反应体; ⑦ NO 采样口; ⑧ NO、空-氧混合气; ⑨ Inspire 6F 膜肺; ⑩滚压泵; ⑪储血罐; ⑫废气; ⑬静脉引流 (股静脉); ⑭动脉灌注 (股动脉)

ECC 中采用常温体外循环, 膀胱温维持在  $36.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 气源氧浓度维持在 60%, ECC 中灌注流量  $45\sim 60$  ml/(kg·min), 平均动脉压维持  $50\sim 80$  mmHg, 活化凝血时间 (activated clotting time, ACT) 维持在  $\geq 480$  s, 每隔  $30\sim 60$  min 监测一次, 红细胞压积在  $0.25\sim 0.35$ , 在使用侧壁钳半阻断升主动脉进行人工血管吻合连接 LVAD 时降低流量, 使血压维持在  $40\sim 50$  mmHg, 当 LVAD 泵固定在心尖后, 通过释放 VAVD 负压, 使储血罐内血还回患者体内, 控制 ECC 流量使心脏持续保持适当充盈, 便于外科医生观察 LVAD 泵的位置情况, 同时辅助检查 LVAD 泵出血, 术野中持续二氧化碳吹入, 先启动 LVAD 泵运行进行人工血管排气, 当 LVAD 泵的人工血管同升主动脉完全吻合后, LVAD 泵转速从 2 200 rpm 起, 逐渐增加, 排气过程中观察经食管超声心动图 (transesophageal echocardiography, TEE) 监控主动脉吻合口的流速、瓣膜功能和左右心室容量情况, 保持心室适当充盈, 当不再有空气从人工血管上的排气针排出后, 部分松开人工血管上的阻断钳,

降低 ECC 的流量, 并增加 LVAD 泵的转速, 继续通过排气针孔排气。麻醉通过监测 TEE 判断心内无气体后拔出人造血管上的排气针。当 LVAD 泵工作正常后, 释 VAVD 负压, 通过血管钳限制静脉引流, 使储血罐内保持较低液平面, 增大 LVAD 转速至 2 798 rpm, 流量维持在  $2.8\sim 3.1$  L/min, 复查血气, 调整内环境, 逐渐降低 ECC 流量至  $20$  ml/kg 以下, 通过 TEE 观察左右心及 LVAD 情况稳定后停 ECC。脱离 ECC 时患者血压  $74/63$  mmHg, 中心静脉压  $8$  cmH<sub>2</sub>O, 肺动脉收缩压  $43$  mmHg, LVAD 转速 2 798 rpm, 流量  $2.92$  L/min。停 ECC 前将一氧化氮连接麻醉呼吸机予  $20$  ppm 辅助使用, 鱼精蛋白中和肝素, 止血关胸, 返回 ICU, 术后经呼吸机持续使用 NO  $20$  ppm 至脱离呼吸机辅助呼吸。

## 2 结果

本次 ECC 时间 165 min, ECC 中采用  $\alpha$  稳态血气管理方式, 停 ECC 前患者乳酸值  $0.7$  mmol/L。术后三天经漂浮导管测量肺动脉收缩压维持在  $38\sim 40$  mmHg。术后 LVAD 转速维持在 2 798 rpm, 流量维持在  $2.76\sim 2.92$  L/min。患者呼吸机辅助时间 19h, 住 ICU 时间 5 d, 在普通病房治疗 9 d 后出院。患者出院前复查心脏超声估测肺动脉压  $37$  mmHg。

## 3 讨论

传统 LVAD 植入术多采用正中开胸心脏停跳的方法, 可为植入泵体提供良好的手术暴露, 具有血流动力学稳定, 能够充分检查左心结构, 便于排气, 同期可以矫治心内畸形等, 但也同样面临血液稀释、凝血功能紊乱、全身炎症反应、增加肺动脉压及右心衰的风险。随着微创心脏外科的发展和第三代 LVAD 泵小型化, 微创 LVAD 泵植入技术成为可能<sup>[3]</sup>。在 ECC 或静脉-动脉体外膜氧合 (veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, V-A ECMO) 辅助循环下微创心脏外科均可以完成植入, 两者均采用外周插管、常温转流、心脏不停跳技术。避免了心肌缺血的再灌注损伤, 微创化的操作, 不仅减少了患者的创伤, 还有利于加速患者康复出院。为了进一步减少侵入性操作, 也有在不使用体外生命支持的情况下完成 LVAD 植入或更换的报道, 但这种手术被广泛认为是不安全的, 因为它与空气栓塞、中风、失血和右心衰竭等风险有关, 而这些风险是通过使用 ECC 技术避免的<sup>[4]</sup>。

微创心脏外科技术的发展推动体外循环技术的改进,常规微创LVAD植入术需经股动静脉建立ECC或采用V-A ECMO进行辅助循环,采用心尖部位的肋间入路植入小型化泵体。国外有研究采用V-A ECMO辅助循环植入是可行的,可以缩短手术时间,减少出血再探查的风险,并减少血液制品使用,减少住院时间等,然而术后两者并没有生存差异性,在选择哪种技术方面可能存在外科医生的偏见,直接采用V-A ECMO的LVAD植入是更具有挑战性的手术,由于无法打开心脏进行其他心内操作具有一定的局限性,还存在较大的进气风险<sup>[5]</sup>。两者都需要使用专用的微创操作器械和相关操作技术支持,存在股动静脉插管的操作风险。胸腔镜辅助下LVAD植入术在微创的基础上进一步降低微创心脏外科手术的切口,提高了暴露的手术视野,需要在微创心脏外科技术基础上掌握胸腔镜相关操作技术支持。

本中心该例患者是采用胸腔镜辅助下微创LVAD植入的,从胸骨旁右侧第三肋间暴露升主动脉,胸腔镜辅助下行LVAD泵流出道人造血管与升主动脉的吻合,驱动电缆的皮下走行同传统LVAD泵的植入一致。由于心脏不停跳,无需完全引空心脏和非高流量灌注,因此不必放置上腔静脉辅助引流,灌注流量以维持平均动脉压在50~80 mmHg,负压维持在-10~-50 mmHg范围内为目标。根据TEE影像的监测,适当调整转流中静脉VAVD的负压和膜肺储血罐的液平面,保持左心室合适的充盈度,配合外科医生在左心尖部位定位打孔,使LVAD泵植入后的流入口对向二尖瓣与室间隔平行,术中持续术野二氧化碳吹入。心脏不停跳,心脏内充盈血液,有利于安装完毕后尽早启动LVAD泵排气,同时使用NO可以对肺动脉高压有治疗作用。

微创LVAD植入术脱离ECC时关键是需要保持容量的平衡,需要使心脏有足够容量,又需要使左、右心容量平衡。在LVAD泵启动后,机体处于左心室、体外循环、LVAD“三心”的并行循环状态。TEE连续监测心腔容量及平衡情况下,ECC逐步降低流量,LVAD同步加流量,最终平稳过渡至LVAD+左心室的“双心”工作状态<sup>[6]</sup>。由于晚期心衰患者往往存在肺动脉高压,经过ECC的转流,有升高肺动脉压的风险,经TEE及右心导管对容量的评估和同ECC的配合显得尤为重要。在ECC转流中,人工膜肺内持续使用NO,有利于降低肺血管压力,减少血小板聚集

黏附,对ECC中心脏缺血再灌注损伤具有保护作用,可以降低LVAD术后右心衰的并发症,以及作为与ECC相关肾衰竭的潜在治疗方法<sup>[7-8]</sup>。本研究LVAD泵植入后,肺动脉压力没有显著升高,然后逐渐降低ECC流量,补充体内有效血容量,维持左右心适度充盈,使室间隔位置居中,LVAD泵的入口对向二尖瓣口,逐渐提升LVAD泵的转速,增加泵的流量,从而顺利从体外循环过渡到LVAD泵转流。ECC后经呼吸机使用NO一段时间,撤除呼吸机,患者住院期间完成LVAD泵自我管理的培训后顺利出院。

该研究是本中心首次开展ECC辅助下胸腔镜微创LVAD植入技术的应用,借鉴了胸腔镜微创瓣膜手术的经验,采用心脏不停跳技术,结合ECC中NO吸入的方法,预防了LVAD术后右心衰的并发症,微创LVAD植入过程中人工心脏、自体心脏和ECC“三心”的管理需要多方面沟通和配合,为国内其他心脏中心开展微创LVAD植入术和相关技术的应用提供了一定的临床借鉴经验。

#### 参考文献:

- [1] Varshney AS, DeFilippis EM, Cowger JA, *et al.* Trends and outcomes of left ventricular assist device therapy: JACC Focus Seminar[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(11): 1092-1107. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.01.017.
- [2] Maltais S, Anwer LA, Tchantchaleishvili V, *et al.* Left lateral thoracotomy for centrifugal continuous-flow left ventricular assist device placement: an analysis from the Mechanical Circulatory Support Research Network[J]. *ASAIO J*, 2018, 64(6): 715-720. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000714.
- [3] Carrozzini M, Bejko J, Gerosa G, *et al.* Bilateral mini-thoracotomy approach for minimally invasive implantation of HeartMate 3[J]. *Artif Organs*, 2019, 43(6): 593-595. DOI: 10.1111/aor.13387.
- [4] Hanke JS, Dogan G, Shrestha M, *et al.* Innovations in implantation techniques of ventricular assist devices[J]. *JTCVS Open*, 2021, 8: 28-32. DOI: 10.1016/j.xjon.2021.09.047.
- [5] Pappalardo F, Potapov E, Loforte A, *et al.* Left ventricular assist device implants in patients on extracorporeal membrane oxygenation: do we need cardiopulmonary bypass?[J] *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022, 34(4): 676-682. DOI: 10.1093/icvts/ivab311.
- [6] 刘晓程. 植入式左心室辅助装置手术技术与策略[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2023, 39(05): 279-282. DOI: 10.3760/cma.j.cn112434-20220920-00303.
- [7] Redaelli S, Magliocca A, Malhotra R, *et al.* Nitric oxide: clinical applications in critically ill patients[J]. *Nitric Oxide*, 2022, 121: 20-33. DOI: 10.1016/j.niox.2022.01.007.
- [8] 要惜梦. 体外循环膜肺添加一氧化氮的临床应用进展[J]. *中国体外循环杂志*, 2020, 18(5): 317-320. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.jecc.2020.05.15.

(收稿日期: 2023-11-06)

(修订日期: 2024-01-08)

## • 基础研究 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.04.12

# κ-阿片受体激动剂对体外循环大鼠肺细胞焦亡和 NLRP3炎症小体的影响

李 龙, 高光洁

**[摘要]:** 目的 通过观察 κ-阿片受体 (KOR) 激动剂 U50488H 对心肺转流 (CPB) 大鼠肺组织 NLRP3 炎症小体和细胞焦亡的影响, 探讨 U50488H 减轻 CPB 致急性肺损伤 (ALI) 的可能机制。方法 24 只成年雄性清洁级 SD 大鼠, 350 ~ 450 g, 随机分为假手术组 (Sham 组)、CPB 组和 CPB+KOR 激动剂组 (U50488H 组), 每组 8 只。U50488H 组于 CPB 前 30 min 静脉注射 1.5 mg/kg U50488H。分别于 CPB 后 0 h、1 h 和 2 h 各时点行动脉血气分析, 计算肺泡-动脉氧分压差 (AaDO<sub>2</sub>) 和呼吸指数 (RI)。三组大鼠均在停 CPB 后 2 h 时处死, 取完整右肺下叶, 采用重力法测定血管外肺水 (EVLW), HE 染色观察肺组织形态学变化。采用 ELISA 方法检测血浆脂多糖 (LPS)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白介素 (IL)-6 和 IL-4 的含量, Western blot 测定肺组织 GSDMD-C、GSDMD-N 和 NLRP3、半胱氨酸天冬氨酸酶前体 (pro-Caspase-1) 蛋白的表达。结果 CPB 组大鼠在 CPB 后 0 h、1 h 和 2 h 各时点的 AaDO<sub>2</sub> 和 RI、LPS 明显高于 Sham 组 ( $P < 0.05$ ); U50488H 组三个时点的 AaDO<sub>2</sub> 和 RI、LPS 明显低于 CPB 组 ( $P < 0.05$ )。与 Sham 组比较, CPB 组大鼠 EVLW、血浆 TNF-α 和 IL-6、肺组织 GSDMD-C、GSDMD-N 和 NLRP3、pro-Caspase-1 表达明显增高, 血浆 IL-4 水平明显降低, 其差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而 U50488H 组上述指标与 Sham 组无明显差异 ( $P > 0.05$ )。CPB 组大鼠出现了严重的肺损伤和肺泡内充血/出血, 并伴有广泛的炎症细胞浸润, U50488H 组肺损伤明显减轻。结论 KOR 激动剂 U50488H 对 CPB 所致 ALI 期间 NLRP3 炎症小体诱导的细胞焦亡具有抑制作用, 从而减轻了 CPB 后的肺损伤。

**[关键词]:** κ-阿片受体激动剂; 心肺转流; 急性肺损伤; NLRP3 炎症小体; 细胞焦亡

## Effects of κ-opioid receptor agonist U50488H on pyroptosis and NLRP3 of lung in rats with cardiopulmonary bypass

Li Long, Gao Guangjie

Department of Anesthesiology, Air Force Hospital of Northern Theater Command of Chinese PLA, Liaoning Shenyang 110042, China

Corresponding author: Gao Guangjie, Email: guangjie420@126.com

**[Abstract]: Objective** To explore the potential protective mechanism of κ-opioid receptor agonist U50488H in acute lung injury (ALI) induced by cardiopulmonary bypass (CPB) through observing its effects on NLRP3 inflammasome and pyroptosis in lung tissues of rats undergoing CPB. **Methods** 24 adult male SD rats weighing 350-450 g, were randomly divided into three groups: sham operation group (sham group), CPB group, CPB+KORs agonist group (U50488H group). U50488H 1.5 mg/kg was intravenously injected 30 minutes before CPB in group U50488H. Arterial blood gas analysis was performed at 0 h, 1 h, and 2 h after CPB, and the alveolar-arterial oxygen difference (AaDO<sub>2</sub>) and respiratory index (RI) were calculated. All rats in the three groups were sacrificed 2 hours after wean off CPB. The intact right lower lobe of the lung was taken, and the extravascular lung water (EVLW) was measured by the gravimetric method. HE staining was used to observe the morphological changes of lung tissue. ELISA was applied to test the level of LPS, TNF-α, IL-6 and IL-4 in serum. Western blot was performed for examining the expression of GSDMD-C, GSDMD-N, NLRP3 and pro-Caspase-1 in lung tissue. **Results** The values of AaDO<sub>2</sub>, RI and LPS at 0 h, 1 h and 2 h after CPB in CPB group were higher than those in sham group ( $P < 0.05$ ), while the values of AaDO<sub>2</sub>, RI and LPS in U50488H group were significantly lower than those in CPB group ( $P < 0.05$ ). Compared with the sham group, the levels of EVLW, plasma TNF-α, IL-6 and lung GSDMD-C, GSDMD-N, NLRP3, pro-Caspase-1 were increased, and the levels of plasma IL-4 was decreased in CPB group, which were statistically significant ( $P < 0.05$ ), while the above indexes were not significantly different

基金项目: 辽宁省自然科学基金资助项目 (2020-MS-043)

作者单位: 110042 沈阳市, 中国人民解放军北部战区空军医院麻醉科

通信作者: 高光洁, Email: guangjie420@126.com



in U50488H group ( $P>0.05$ ). The rats of CPB group performed serious lung damage, intra-alveolar congestion/hemorrhage and massive inflammatory cell infiltration. The lung injury was alleviated in U50488H group. **Conclusion** The KOR agonist U50488H inhibits NLRP3 inflammasome-induced pyroptosis during ALI induced by CPB, thereby mitigating post-CPB lung injury.

**[Key words]:** K-opioid receptor agonist; Cardiopulmonary bypass; Acute lung injury; NLRP3; Pyroptosis

$\kappa$ -阿片受体 ( $\kappa$  opioid receptor, KOR) 是一类阿片类受体的亚型, 由 380 个氨基酸组成, 并属于 G 蛋白偶联受体家族。它主要分布于中枢神经组织, 在大鼠海马齿状回、下丘脑、丘脑核团、大脑皮层、尾状核、嗅球、伏隔核和脊髓等部位均存在。此外, 肺迷走神经部位也发现了 KOR 的存在。KOR 在中枢神经系统中具有镇痛活性, 且不会导致呼吸抑制、成瘾性、便秘、耐受性等副作用。实验证明, KOR 激动剂不仅能够改善  $\mu$ -阿片受体激动剂引起的记忆损害, 而且可以对抗  $\mu$ -阿片受体激动后引起的药物依赖性<sup>[1]</sup>。课题组前期研究发现 KOR 激动剂 U50488H 对肺上皮屏障具有保护作用<sup>[2]</sup>, 然而其具体保护机制尚未明确。因此, 本研究通过观察 KOR 激动剂 U50488H 对心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 大鼠肺组织的细胞焦亡 GSDMD-C 和 GSDMD-N 蛋白和 NLRP3 炎症小体表达的影响, 探讨 U50488H 对肺保护的可能机制。

## 1 材料与方法

**1.1 动物与分组** 健康成年雄性清洁级 SD 大鼠 24 只, 体重 350~450 g, 随机分为假手术组 (Sham 组)、CPB 组和 CPB+KOR 激动剂 U50488H 组 (U50488H 组) 三组, 每组 8 只。Sham 组仅行动静脉穿刺置管不进行 CPB; CPB 组行动静脉穿刺置管并行体外转流 1 h; U50488H 组于 CPB 前 30 min 静脉注射 U50488H 1.5 mg/kg, 其余同 CPB 组。本研究已获得中国人民解放军北部战区空军医院医学伦理委员会批准 (20240131)。

**1.2 CPB 模型的制备** 参照文献<sup>[3-4]</sup> 建立大鼠停跳复跳 CPB 模型。大鼠术前禁食 6 h, 禁饮 2 h。2% 戊巴比妥 0.4 ml/100 g 腹腔内注射麻醉, 气管插管连接小动物呼吸机 (美国 CWE 公司提供) 行机械通气, 呼吸机参数为潮气量 12~15 ml/kg, 呼吸比 1:1, 气管插管成功后控制呼吸。麻醉维持采用间断腹腔注射戊巴比妥和静脉注射哌库溴铵 0.1 mg/kg。分别游离左右侧股动脉、颈静脉并置入 22 G 导管, 左侧连接压力传感器, 实时

监测大鼠心率和动脉压, 右侧用于 CPB 灌注。肝素化后通过右股动脉、右颈静脉建立 CPB 环路并开始 CPB。正中劈开胸骨, 动脉夹阻断主动脉, 经右颈动脉 4 °C HTK 溶液冷灌停跳心脏 20 min。CPB 期间监测大鼠血压、体温及血气变化。复温至 36 °C 时开放主动脉, 自主复跳后逐层关胸。复温至 37 °C, CPB 辅助维持 1 h 后停机。三组大鼠均在停 CPB 后 2 h 时处死, 并抽取静脉血和提取肺组织做下列实验检测。

**1.3 血浆肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素 (interleukin, IL)-6 和 IL-4 含量的测定** 应用 ELISA 试剂盒 (美国 Elabscience 公司提供) 测定各组大鼠血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-4 的光密度 (optical density, OD) 值。绘制标准曲线计算含量: 根据标准孔 OD 值绘制标准曲线, 计算各样品孔中各因子的含量, 实验步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。

**1.4 肺功能和血管外肺水 (extravascular lung water, EVLW) 和脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 水平的测定** 分别于 CPB 后 0 h、1 h 和 2 h 各时点行动脉血气分析, 计算肺泡-动脉氧分压差 (AaDO<sub>2</sub>) 和呼吸指数 (respiratory index, RI), 评估肺换气功能, 酶联免疫吸附测定法测定血浆 LPS 水平。CPB 2 h 处死大鼠后取完整右肺下叶, 采用重力法测定 EVLW 的大小。

**1.5 肺组织光镜观察** 取肺组织标本置于 10% 中性甲醛溶液中 48 h 以上, 制备石蜡切片, 片厚 5  $\mu$ m, 进行 HE 染色。石蜡切片二甲苯脱蜡, 梯度酒精水化, 苏木素染色 10 min, 自来水清洗, 酒精分化液分化 2 s, 浸泡于自来水中反蓝 20 min, 伊红染色液染色 1 min, 自来水清洗, 梯度酒精脱水, 二甲苯透明 2 次, 中性树胶封片, 在光镜下观察肺组织形态学变化。

**1.6 免疫印记测定肺组织 GSDMD-C、GSDMD-N 和 NLRP3、半胱氨酸天冬氨酸酶前体 (pro-Caspase-1) 蛋白的表达** 匀浆的肺组织用二喹啉甲酸试剂盒 (赛默飞世尔科技公司) 定量蛋白浓度, 用十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后移到

聚偏氟乙烯 (polyvinylidene fluoride, PVDF) 膜上, 将 PVDF 膜与稀释的抗 GSDMD-C 抗体和抗 GSDMD-N 抗体, 摇床上 4℃ 孵育过夜, 二抗稀释液 GDHRP 抗体室温孵育 2 h。通过电化学发光试剂盒和凝胶成像系统测蛋白质灰度值, 最后通过图像对结果进行灰度值分析。

**1.7 统计学分析** 采用 Graphpad Prism 9.0 软件对所有计量资料进行统计分析, 以平均值 ± 标准差表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较用 LSD-t 检验。P<0.05 认为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 血浆 TNF-α、IL-6 和 IL-4 水平的变化 与**

Sham 组相比, CPB 组大鼠血浆 TNF-α 和 IL-6 明显增高, 血浆 IL-4 水平明显降低, 其差异有统计学意义 (P<0.05), 而 U50488 组上述指标变化不明显, 差异无统计学意义 (P>0.05), 见图 1。

**2.2 大鼠 EVLW、LPS、AaDO<sub>2</sub> 和 RI 的变化 与** Sham 组比较, CPB 组大鼠 EVLW 明显增高, 差异有统计学意义 (P<0.05); U50488 组大鼠 EVLW 比 CPB 组明显降低 (P<0.05), 与 Sham 组差异无统计学意义 (P>0.05)。CPB 组大鼠在 CPB 后 0 h、1 h 和 2 h 各时点的 AaDO<sub>2</sub> 和 RI、LPS 明显高于 Sham 组, 差异有统计学意义 (P<0.05); U50488 组三个时点的 AaDO<sub>2</sub> 和 RI、LPS 明显低于 CPB 组 (P<0.05), 与 Sham 组的差异无统计学意义 (P>0.05)。见图 2。

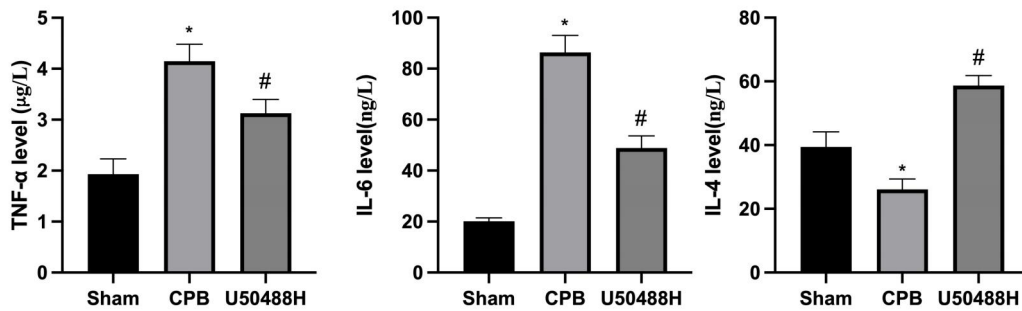


图 1 各组大鼠肿瘤坏死因子-α、白介素-6 和白介素-4 水平的比较

注: TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; CPB: 心肺转流; IL: 白介素; 与 Sham 组比较 \* P<0.05; 与 CPB 组比较 # P<0.05

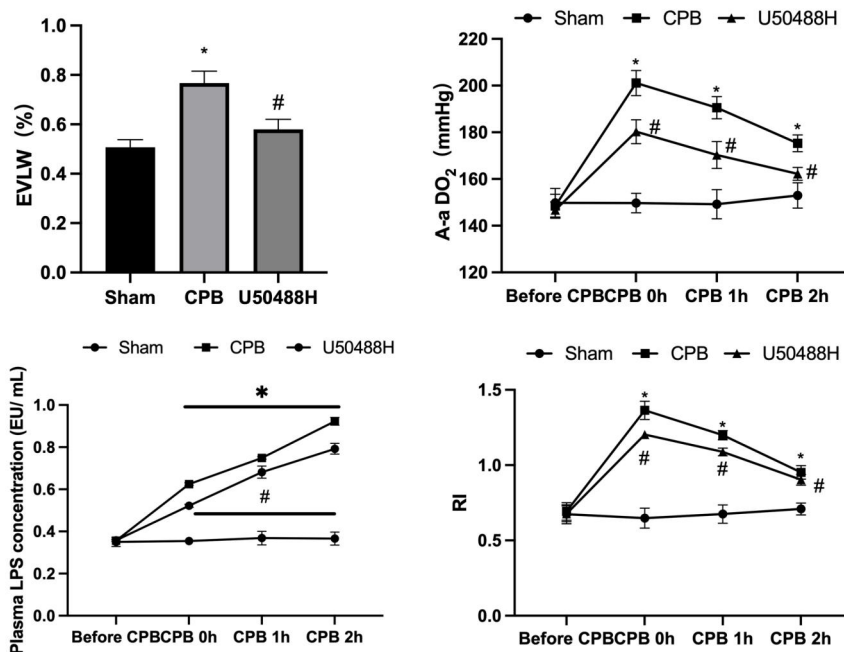


图 2 三组大鼠血管外肺水、脂多糖、和呼吸指数的比较

注: CPB: 心肺转流; EVLW: 血管外肺水; Plasma LPS concentration: 血浆脂多糖浓度; AaDO<sub>2</sub>: 肺泡-动脉氧分压差; RI: 呼吸指数; 与 Sham 组比较 \* P<0.05; 与 CPB 组比较 # P<0.05

**2.3 大鼠肺组织形态学的变化** Sham组大鼠肺组织结构完整，肺泡腔清晰，少量炎性细胞浸润；CPB组肺泡壁明显增厚，肺泡内充血/出血，炎性细胞浸润明显；U50488组肺泡壁稍增厚，肺泡内充血/出血和血管周围炎性细胞浸润较CPB组明显减轻，见图3。

**2.4 三组大鼠 GSDMD-C、GSDMD-N、NLRP3 和 pro-Caspase-1 蛋白表达的比较** CPB组大鼠肺组织 GSDMD-C、GSDMD-N、NLRP3 和 pro-Caspase-1 蛋白的表达较 Sham 组显著增强，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；U50488H组大鼠上述蛋白的表达明显低于 CPB 组 ( $P < 0.05$ )，但与 Sham 组的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见图4。

**3 讨论**

CPB肺损伤发病机制复杂，目前无明确致病机制。被广泛认可和研究的全身炎症反应综合征、肺缺血-再灌注损伤及氧化应激等。其中全身炎症反应综合征是导致CPB肺损伤最主要因素。细胞焦亡是近年来发现并证实的一种新的程序性细胞死亡方式，可诱导炎症反应，对机体抵御感染和危

险信号十分重要，被认为是引发CPB肺损伤全身炎症反应综合征的主要机制<sup>[5]</sup>。细胞焦亡是一种细胞炎性死亡的过程。在先天免疫反应中，机体缺氧缺血会触发炎性因子的释放，从而形成炎性小体复合物。这将导致Caspase-1的激活与成熟，成熟的Caspase-1将Gasdermin家族蛋白(GSDMD)进行切割，产生含有GSDMD-N端活性域的肽段。GSDMD是细胞焦亡的执行蛋白，该家族蛋白由N端和C端的结构域组成，中间由连接链连接。GSDMD-N具有内在的打孔活性，在全长状态下，GSDMD-C可抑制GSDMD-N活性<sup>[6-7]</sup>。GSDMD被切割活化后，释放的GSDMD-N可以结合膜脂质并形成孔道，进而导致细胞因子和各种细胞质内容物的释放，最终导致胞膜破裂引起细胞焦亡的发生<sup>[8]</sup>。另一方面，成熟的Caspase-1还会切割IL-1 $\beta$ 和IL-18前体，促进IL-1 $\beta$ 和IL-18成熟，然后释放到细胞外，这会吸引炎症细胞聚集，进一步扩大炎症反应。研究证实，NLRP3炎性小体是启动细胞焦亡的关键环节<sup>[9]</sup>。NLRP3炎性小体是由先天免疫受体蛋白NLRP3、适配蛋白ASC和炎性蛋白酶Caspase-1组装成的复合体，在微生物感染、内源性危险信号

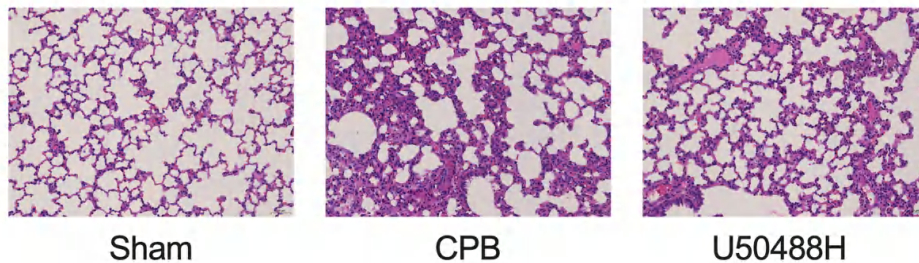


图3 三组大鼠肺组织形态学的比较 (HE × 200)

注: Sham: 假手术组, 少量炎性细胞浸润; CPB: 心肺转流组, 炎性细胞浸润明显; U50488H:  $\kappa$ -阿片受体激动剂, 炎性细胞浸润明显减轻

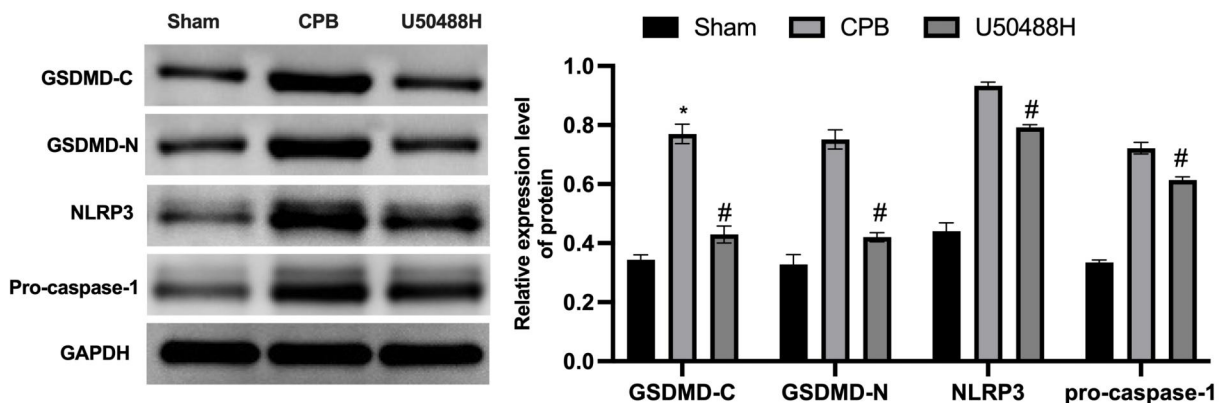


图4 三组大鼠 GSDMD-C、GSDMD-N、NLRP3 和 pro-Caspase-1 蛋白的比较

注: CPB: 心肺转流; 与 Sham 组比较 \*  $P < 0.05$ ; 与 CPB 组比较 #  $P < 0.05$

和环境刺激中发挥着关键作用<sup>[10]</sup>。组装的 NLRP3 复合体可以激活 Caspase-1, 诱导 GSDMD 依赖性细胞焦亡, 促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等炎性介质的释放, 最终参与炎症反应<sup>[11]</sup>。

既往研究发现激动 KOR 可对大鼠高原性肺水肿产生预防效果, 其机制与抑制脂质过氧化反应和纠正缩血管/舒张血管因子失衡有关<sup>[12]</sup>。前期研究发现 KOR 激动剂预处理对肺上皮屏障起到一定的保护作用<sup>[4]</sup>, 然而 U50488H 对大鼠肺组织细胞焦亡的影响尚不明了。本研究结果显示, 与 Sham 组相比, CPB 组大鼠肺组织的 GSDMD-C 和 GSDMD-N 蛋白表达上调, 大鼠在 CPB 后 0 h、1 h 和 2 h 的 AaDO<sub>2</sub> 值、RI 值和 LPS 水平显著升高; CPB 组大鼠 EVLW、血浆 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平也明显升高, 表明 CPB 后大鼠肺细胞膜破裂和促炎因子释放, 证实在 CPB 诱导的急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 过程中发生了细胞焦亡。本研究结果还显示, 在 U50488H 预处理后, 大鼠肺组织的 NLRP3 和 pro-Caspase-1、GSDMD-C 及 GSDMD-N 蛋白的表达显著减少, 大鼠 EVLW、血浆 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平明显降低, 提示 U50488H 可以下调 GSDMD-C、GSDMD-N、NLRP3 和 pro-Caspase-1 的表达, 防止肺组织细胞焦亡, 从而减轻炎症反应和肺损伤。

本研究存在一定的局限性, 首先本研究探讨肺损伤的细胞焦亡, 但没有形态学的直接证据, 略显不足。另外, 本研究只对各组大鼠肺组织 NLRP3、焦亡蛋白的表达和 大鼠 EVLW、血浆 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平进行检测和比较, 虽然变化趋势相同, 但并未对二者进行相关性分析。

综上所述, KOR 激动剂 U50488H 对 CPB 引发 ALI 期间 NLRP3 炎性小体诱导的细胞焦亡具有抑制作用, 进而降低 CPB 导致的炎症反应, 从而减轻了 CPB 所致的肺损伤。

#### 参考文献:

- [1] Wang K, Liu Z, Zhao M, *et al.*  $\kappa$ -opioid receptor activation promotes mitochondrial fusion and enhances myocardial resistance to ischemia and reperfusion injury via STAT3-OPA1 pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 874: 172987. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.172987.
- [2] 高光洁. 体外循环后大鼠肺上皮屏障功能障碍的发生机制及  $\kappa$ -阿片受体激动剂保护作用的研究 [D]. 中国医科大学, 2018.
- [3] 高光洁, 宋丹丹, 张铁铮, 等. 基质金属蛋白酶-9 在大鼠心肺转流肺损伤中的作用 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29 (4): 397-399.
- [4] 曹惠鹃, 刘敏, 张晓东, 等. N-乙酰半胱氨酸对体外循环所致大鼠肺损伤的影响及机制研究 [J]. *实用药物与临床*, 2023, 26 (07): 577-580. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202307001.
- [5] Miao R, Jiang C, Chang WY, *et al.* Gasdermin D permeabilization of mitochondrial inner and outer membranes accelerates and enhances pyroptosis[J]. *Immunity*, 2023, 56(11): 2523-2541. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.10.004.
- [6] Wang K, Sun Q, Zhong X, *et al.* Structural mechanism for GSDMD targeting by autoprocessed caspases in pyroptosis[J]. *Cell*, 2020, 180(5): 941-955. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.002.
- [7] Ding J, Wang K, Liu W, *et al.* Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 111-116. DOI: 10.1038/nature18590.
- [8] Wang Y, Gao W, Shi X, *et al.* Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 99-103. DOI: 10.1038/nature22393.
- [9] Li F, Xu M, Wang M, *et al.* Roles of mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome in multiple ozone-induced lung inflammation and emphysema[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 230. DOI: 10.1186/s12931-018-0931-8.
- [10] Puri G, Naura AS. Implication of mitochondrial ROS-NLRP3 inflammasome axis during two-hit mediated acute lung injury in mice[J]. *Free Radic Res*, 2022, 56(1): 1-16. DOI: 10.1080/10715762.2021.2023740.
- [11] Zhong WJ, Liu T, Yang HH, *et al.* TREM-1 governs NLRP3 inflammasome activation of macrophages by firing up glycolysis in acute lung injury[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(1): 242-257. DOI: 10.7150/ijbs.77304.
- [12] 罗斌, 何建斌, 高昌俊, 等. 激动  $\kappa$  阿片受体对大鼠高原性肺水肿的预防效果 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2014, 34 (1): 108-111.

(收稿日期: 2023-12-09)

(修订日期: 2024-04-01)

## • 基础研究 •

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.04.13

# 大鼠正中开胸升主动脉根部阻断灌注心脏停搏液 体外循环模型的建立

仇冰梅, 王雷, 丁培成, 章兴, 许汝坤, 胡兰鑫, 王安立

**[摘要]:** 目的 建立大鼠正中开胸模拟心肺转流(CPB)升主动脉根部阻断灌注心脏停搏液心脏停搏及复苏过程。  
方法 选取10只成年雄性SD大鼠350~450g,吸入诱导及腹腔注射麻醉后气管插管接小动物呼吸机辅助通气。右颈内静脉穿刺自制带侧孔引流管,尾动脉灌注建立体外循环,股动脉监测血压。CPB开始,正中开胸,暴露心脏,阻断升主动脉,经升主动脉根部灌注心脏停搏液,阻断30min后开放升主动脉,予以氯化钙、小剂量肾上腺素、速尿,待血流动力学稳定及血气调整满意后停机。分别于CPB开始前、CPB开始、CPB 10min、升主动脉阻断、阻断10min、20min、开放升主动脉、停机、停机后2h采集血液进行血气分析并观察停机后大鼠血流动力学指标。  
结果 7只大鼠成功建模,1只在开胸过程中呼吸心跳骤停,1只颈内静脉穿刺失败出血性休克死亡,1只颈内静脉插管过深刺激窦房结导致心脏骤停。转机时间(72±12)min,后并行时间(21±6)min,CPB期间红细胞压积显著低于基线生理值,各检测点血气均符合CPB正常标准要求。  
结论 大鼠正中开胸CPB升主动脉阻断模型是一种成本低廉、稳定可靠的实验模型,可以作为心脏手术患者器官损伤、心肌保护等的替代研究。

**[关键词]:** 大鼠; 动物模型; 体外循环; 正中开胸; 升主动脉阻断; 心肌保护

## Open chest cardiopulmonary bypass, cardioplegia perfusion on aortic root by ascending aorta occlusion: a new experimental rat model on cardiac surgery study

Qiu Bingmei, Wang Lei, Ding Peicheng, Zhang Xing, Xu Rukun, Hu Lanxin, Wang Anli

Department of Cardiothoracic Surgery, General Hospital of Eastern Theater Command, Jinling Hospital, Jiangsu Nanjing 210002, China

Corresponding author: Wang Anli, Email: 498653912@qq.com

**[Abstract]: Objective** To establish the process of cardiac arrest and resuscitation in rats with median thoracotomy to simulate cardiopulmonary bypass (CPB) by injecting cardioplegic solution from the ascending aorta root. **Methods** 10 adult male SD rats were selected (weight ranging from 350 g to 450 g). Inhalation induced and intraperitoneal injection anesthesia was followed with endotracheal intubation and small animal ventilator-assisted ventilation. The right internal jugular vein was inserted by a self-made drainage tube with lateral holes serving as venous drainage while the tail artery was intubated as arterial perfusion to establish CPB, the femoral artery was intubated and monitored for blood pressure. At the beginning of CPB, median thoracotomy was performed, the heart was exposed, and the ascending aorta was clamped. Cardioplegia was perfused through the root of the ascending aorta root. After 30 minutes of clamping, the ascending aorta was re-opened, and calcium chloride, small doses of epinephrine and furosemide were administered. Blood samples were collected before CPB, at the beginning of CPB,

基金项目: 东部战区总医院院管课题(22JCYYZD11)

作者单位: 210002 南京, 南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)心胸外科(仇冰梅、王安立); 210006 南京, 南京医科大学南京市第一医院心外科(王雷), 麻醉科(许汝坤、胡兰鑫); 210008 南京, 南京医科大学南京市儿童医院心胸外科(丁培成、章兴);

通信作者: 王安立, Email: 498653912@qq.com

10 min after CPB, at the beginning of aortic clamping, 10 and 20 minutes after clamping, aorta re-open, CPB weaned off and 2 hours after CPB weaned off for blood gas analysis. Additionally hemodynamics of rats were observed after CPB weaned off.

**Results** 7 rats successfully underwent modeling, while one suffered cardiac arrest during the thoracotomy procedure, one died of hemorrhagic shock due to failed internal jugular vein intubation, another died of cardiac arrest because of arrhythmia due to jugular vein intubation. CPB time was  $72 \pm 12$  min, post-resuscitation parallel circulation time was  $21 \pm 6$  min. Hematocrit level during CPB was significantly lower than baseline, the results of blood gas analysis at each measurement point remained acceptable as CPB standard. **Conclusion** The CPB with median thoracotomy and ascending aorta occlusion model in rats is a low-cost, stable and reliable experimental model, which can be used as an alternative study tool of organ impairment and myocardial protection in patients undergoing cardiac surgery.

**[Key words]:** Rat; Animal model; Cardiopulmonary bypass; Median thoracotomy; Ascending aorta occlusion; Myocardial protection

大鼠是由褐家鼠人工培育的实验用动物，成年个体体重多为 250 ~ 600 g 之间。由于大鼠具备与人体高度相似的循环系统，且价格相对低廉<sup>[1]</sup>，非常适合用于进行心肺转流（cardiopulmonary bypass, CPB）心血管外科手术的相关研究。但大鼠体积较小，血管及心脏的操作特别是升主动脉阻断等操作较为困难。尽管对大鼠 CPB 的建模早在 1968 年就已有报道<sup>[2]</sup>，但成功模拟真实心脏手术的正中开胸 - 升主动脉阻断及心脏停搏液灌注建模鲜有成功及内容详细的报道。

目前关于大鼠心肌保护的相关文献报道多采用离体大鼠模型，与在体实验相比，不能完全模拟临床实际 CPB 手术过程，实验结果并不能为临床患者心肌保护效果提供可靠依据。本研究查阅国内外相关文献，结合临床实际，在经过前期动物实验优化和改良后总结出一种大鼠正中开胸升主动脉根部阻断灌注心脏停搏液 CPB 模型的建立方法，以期为建立小动物心脏停跳及复跳模型提供一些借鉴。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 成年健康雄性清洁级斯泼雷格 - 多利 (SD) 大鼠，南京医科大学实验动物中心提供。体质量 350 ~ 450 g，12 ~ 16 周，术前 12 h 禁食，4 h 禁水。本实验经南京医科大学实验动物伦理委员会批准 (IACUC-1908021)。  
**1.2 实验设备** 小动物用滚压泵 (惠州联合医疗)、氧合器 (广州科玮生物)、小动物呼吸机 (哈佛 -687 型, 美国)、心电监护仪 (深圳迈瑞医疗)。  
**1.3 麻醉及术前准备** 室温 18 ~ 25℃，选取雄性 SD 大鼠，应用 3% 异氟烷吸入诱导麻醉后，用 18 G 动静脉穿刺针套管 (Insite BD 医疗, 美国) 作为气管插管经口直视下插管连接小动物

呼吸机。用 1.5% ~ 2.0% 的七氟烷维持麻醉，机械通气参数：潮气量 10 ml/kg，呼吸频率 70 次/min，吸呼比 1 : 2，吸入氧浓度 50%，维持血气中二氧化碳分压 35 ~ 45 mmHg。在 CPB 前腹腔注射麻醉药，右美托咪定 0.1 mg/kg，舒泰 15 mg/kg。将大鼠充分备皮，取仰卧位，连接心电监护仪。

**1.4 插管建立** CPB 采用颈内静脉引流管 - 尾动脉灌注管的插管方法建立 CPB，股动脉监测血压。用刀片轻轻划开尾部腹侧正中皮肤及皮下组织，充分暴露位于正中的尾动脉 1.5 ~ 2 cm，注意避免损伤血管。向游离好的尾动脉滴 1 ~ 2 滴罂粟碱溶液或 2% 利多卡因缓解因操作导致的血管痉挛。使用肝素化的 22 G 套管针 (Insite BD 医疗, 美国) 进行尾动脉穿刺插管，深度大于 2 cm。使用 18 G 套管针 (Insite BD 医疗, 美国) 用同样的方法进行颈内静脉插管，深度 2 cm。颈内静脉引流管侧面预剪一些侧孔。20 G 或 22 G 套管针穿刺大鼠股动脉持续监测有创动脉血压。

**1.5 CPB 预充与转机** 1/8 管道连接 CPB 环路。将滚压泵放置在可调高度的工作台上，并将储血器高度调整到实验台下方 10 cm 处。将 12 ml 羟乙基淀粉溶液、0.1 ml 肝素钠溶液及 0.5 ml 的 7% 碳酸氢钠溶液混合预充 CPB 环路。在预充排气过程中，将加热水箱的温度设置到最大 42℃，以减轻 CPB 启动后体温的急剧下降，并通过设置在储存器上的电热灯对管道进行加热。给予大鼠 500 IU/kg 肝素，全身肝素化后检测活化凝血时间 (activated clotting time, ACT)，ACT  $\geq 480$  s 时可转机。CPB 转机时以 0.8 L/min 向氧合器输送 100% 氧气，并将呼吸频率降至 30 次/min。

动脉氧分压在 200 ~ 400 mmHg; 转机开始后停止加热, 将温度降至 32℃ 左右。泵流量维持在 100 ~ 150 ml/(kg·min), 平均动脉压维持在 60 mmHg 以上。若转机过程中大鼠血压不稳定, 可在管路中加入 2 ~ 3 ml 的预充液。

**1.6 正中开胸及心肌保护** 当大鼠生命体征平稳, 且 CPB 转机稳定时正中开胸。胸骨正中切开后, 钝性分离附着于心脏及大血管表面的胸腺组织, 暴露升主动脉 1 ~ 1.5 cm, 距升主动脉根部 0.8 ~ 1 cm 阻断升主动脉, 于升主动脉根部置入 20 G 穿刺针, 排气后连接心脏停搏液, 灌注压力 200 mmHg 左右, 心电图直线后, 灌注压力减至 100 mmHg 左右, 灌注剂量 5 ml/kg。用冰泥覆盖心脏周围降温行心肌保护。满足以下任意 2 条即为成功阻断停跳: ①连续血压监测显示血流由波动变为平流; ②心电图波形显示无心率或低于 20 次/min; ③股动脉血压低于 20 mmHg<sup>[3]</sup>。阻断时间 30 min<sup>[3-5]</sup>, 开放升主动脉前撤除心包腔内冰泥和剩余冷水, 开放复跳。升主动脉开放后 30 s 内心脏自主复跳, 2 min 左右心脏搏动有力, 予以氯化钙(神威药业有限公司 10 ml/g, 中国四川, 0.4 ml)、少量肾上腺素(三精药业有限公司 1 ml/1 mg, 中国黑龙江, 5μg)静脉给药,

血流动力学及血气指标调整接近基线值后逐步减流量停机。成功复跳的标准如下<sup>[6]</sup>: 有创动脉血压波形规律持续, 收缩压 ≥ 60 mmHg, 窦性心律。逐步减低流量至 50 ml/(kg·min), 维持 5 ~ 10 min, 若收缩压 ≥ 70 mmHg, 进一步减低流量直至停机。

**1.7 血液浓缩** 手术过程中使用大容量低温离心机(Heraeus 600i)浓缩血液。控制参数设置为 1 000 r/min, 10 min。离心后弃去上清液, 通过股动脉回输浓缩的红细胞, 给予咪塞米 0.1 mg 以促进 K<sup>+</sup> 从体内排泄并维持实验大鼠稳定的血清钾浓度。

**1.8 数据分析** 所有值均以平均值 ± 标准差表示。使用软件 GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc.) 进行统计分析。

## 2 结果

本实验共使用 10 只大鼠进行建模, 其中 7 只大鼠建模成功, 其余 1 只在开胸过程中呼吸心跳骤停, 1 只颈内静脉穿刺失败出血性休克死亡, 1 只颈内静脉插管过深刺激窦房结导致心脏骤停。转机时间 (72 ± 12) min, 后并行时间 (21 ± 6) min, 大鼠正中开胸 CPB 见图 1, 围术期大鼠生命体征及血气分析监测指标见表 1。CPB 期间平

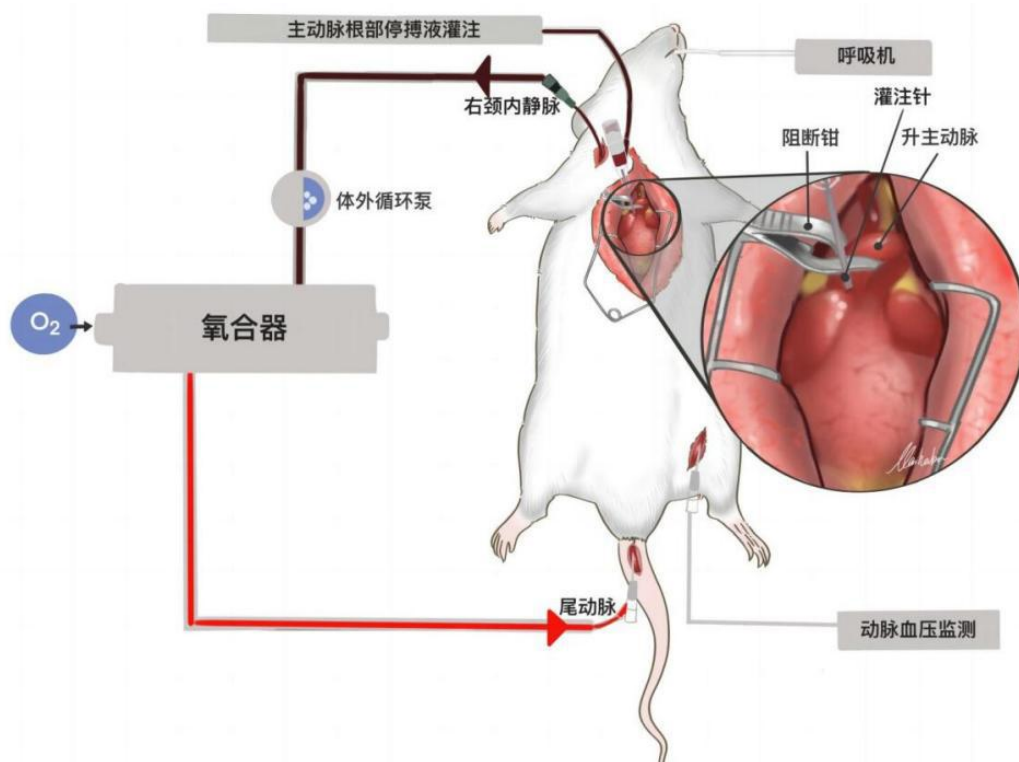


图 1 大鼠体外循环示意图

表1 围术期大鼠生命体征及血气分析监测指标 (n=7)

时间 指标	CPB 前	CPB 开始	CPB 10 min	升主动脉 阻断	升主动脉 阻断 10 min	升主动脉 阻断 20 min	开放升 主动脉	停机	停机 2 h
体重 (g)	444.3 ± 13.4	-	-	-	-	-	-	-	-
T (°C)	35.9 ± 0.3	35.6 ± 0.2	33.7 ± 0.4	32.1 ± 0.2	31.8 ± 0.3	33.3 ± 0.2	34.2 ± 0.3	35.8 ± 0.1	36.1 ± 0.1
HR (次/min)	281 ± 5	259 ± 6	242 ± 6	-	-	-	151 ± 6	229 ± 9	236 ± 8
MAP (mmHg)	106.1 ± 5.4	86.7 ± 3.5	87.0 ± 1.4	75.9 ± 1.3	76.7 ± 2.4	76.9 ± 1.8	87.1 ± 0.9	110.9 ± 3.3	100.6 ± 2.9
CPB 流量 [ml/(kg·min)]	-	65.9 ± 5.3	114.3 ± 4.5	153.6 ± 8.0	162.3 ± 5.8	164.3 ± 4.5	169.3 ± 9.8	-	-
pH	7.38 ± 0.04	7.37 ± 0.03	7.39 ± 0.04	7.38 ± 0.03	7.28 ± 0.05	7.33 ± 0.02	7.39 ± 0.03	7.40 ± 0.02	7.38 ± 0.02
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	105.4 ± 3.5	105.9 ± 3.8	209.6 ± 6.4	217.1 ± 8.0	204.6 ± 8.9	202.4 ± 10.1	196.4 ± 9.0	105.9 ± 3.7	98.9 ± 3.6
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	44.1 ± 2.0	44.3 ± 1.4	43.4 ± 1.7	44.0 ± 2.2	43.7 ± 1.7	43.4 ± 2.1	44.4 ± 1.3	43.1 ± 2.1	42.4 ± 1.6
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	22.8 ± 0.8	21.9 ± 0.6	21.0 ± 0.7	20.8 ± 0.7	20.5 ± 0.8	20.2 ± 0.6	20.8 ± 0.4	21.4 ± 0.3	21.8 ± 0.3
BE (mmol/L)	-3.9 ± 0.3	-4.2 ± 0.3	-4.3 ± 0.3	-5.5 ± 0.6	-6.1 ± 0.5	-5.9 ± 0.5	-5.1 ± 0.2	-4.0 ± 0.3	-4.1 ± 0.4
K <sup>+</sup> (mmol/L)	4.4 ± 0.2	4.3 ± 0.2	4.3 ± 0.1	5.9 ± 0.5	5.6 ± 0.4	5.4 ± 0.3	4.9 ± 0.3	4.7 ± 0.2	4.5 ± 0.2
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	142.2 ± 3.0	139.5 ± 3.0	136.2 ± 2.8	134.0 ± 2.5	129.0 ± 2.0	129.9 ± 1.8	132.2 ± 1.4	135.2 ± 1.0	135.6 ± 1.0
HCT	0.411 ± 0.013	0.394 ± 0.001	0.247 ± 0.008	0.240 ± 0.008	0.217 ± 0.008	0.226 ± 0.005	0.239 ± 0.007	0.254 ± 0.014	0.239 ± 0.009
Lac (mmol/L)	0.69 ± 0.13	0.56 ± 0.15	1.54 ± 0.20	1.87 ± 0.18	2.10 ± 0.20	2.39 ± 0.18	2.77 ± 0.26	3.10 ± 0.29	3.60 ± 0.49
Glu (mmol/L)	8.0 ± 0.3	9.6 ± 0.3	13.1 ± 0.5	16.1 ± 0.9	15.4 ± 0.5	14.6 ± 0.8	13.4 ± 0.5	11.9 ± 0.5	11.7 ± 0.5

注: CPB: 心肺转流; HR: 心率; MAP: 平均动脉压; pH: 酸碱度; PaO<sub>2</sub>: 动脉氧分压; PaCO<sub>2</sub>: 动脉二氧化碳分压; BE: 剩余碱; HCT: 红细胞压积; Lac: 血清乳酸; Glu: 血糖

均红细胞压积显著低于基线生理值, 心率、血压、体温及血电解质参数在停机后 2 h 基本恢复到基线值。

### 3 讨论

**3.1 心脏术后相关并发症** 尽管在心肌保护方面已有较为深入的研究, 但目前心肌损伤的具体机制仍不清楚, 导致心肌损伤的因素也尚不完全明确。此外, CPB 过程导致的术后并发症如呼吸衰竭、心房颤动、急性肾损伤等仍具有较高的发生率<sup>[7]</sup>, 其中围手术期心肌缺血再灌注损伤是主要因素。因此, 有必要开发一种简单可行的动物模型, 用于进一步研究心脏停跳的病理生理机制并改善患者的预后。

**3.2 动物模型的重要性及研究现状** CPB 是进行复杂心血管手术操作的必需步骤, 相应的建模过程由于接近真实手术, 步骤复杂, 长期以来最

常用的建模动物主要为比格犬和小型猪<sup>[5,8]</sup>。但上述实验动物价格昂贵、体积较大, 对实验场地、设备要求均较高。大鼠作为具有和人类相似心血管系统的试验动物, 价格相对低廉, 对场地和设备要求也较低。但同时大鼠体积偏小, 手术操作较为困难, 因此建模也具备相当的挑战性与难度。目前, 大鼠模型已被广泛用于研究 CPB 相关的多器官功能障碍, 但完全模拟心脏手术过程, 即开胸-升主动脉阻断停跳至复跳的 CPB 模型仍较少。

早在 1968 年 Popovic P 等<sup>[2]</sup>通过颈内静脉插管引流, 尾动脉插管进行动脉灌注, 但流量仅能达到正常大鼠心输出量的 40% ~ 50%。2002 年, Gourlay T 等<sup>[9]</sup>通过胸部正中和上腹部切口, 右心房引流, 经左室顶部通过心室和主动脉瓣到升主动脉置入灌注管, 需要超声定位且技术要求较高。东部战区总医院的董国华等<sup>[10]</sup>在 2004 年通



过颈内静脉引流尾动脉灌注的插管方式成功进行大鼠 CPB 建模, 流量满意, 成本低廉且稳定可靠, 因此本研究亦选取该插管方式建立 CPB。Lange 等<sup>[11]</sup> 尝试不开胸经颈总动脉置入带球囊导管直至升主动脉, 需要阻断时将球囊充气达到升主动脉阻断效果, 停搏及复跳效果均良好。但该方法需要特殊球囊导管, 且过程需超声定位球囊位置, 成本高昂。2009 年朱斌等<sup>[12]</sup> 成功建立 CPB 但未有开胸等手术操作。2018 年, 罗启鹏等<sup>[13]</sup> 通过右颈内静脉插管至右心房引流, 左颈总动脉插管进行动脉灌注, 尾动脉测压, 正中开胸, 升主动脉阻断后, 通过左心耳灌注 10% 氯化钾溶液, 成功建模。本研究汲取上述等建模相关报道, 并在实践中不断摸索, 最终形成了胸骨正中劈开及哈巴狗钳升主动脉根部阻断灌注停搏液的建模方式, 完全模拟临床实际, 成本低廉、稳定可靠。

**3.3 建立 CPB 插管的方式及注意要点** 相关建模的文献报道中, CPB 灌注管的选取除尾动脉外, 还包括股动脉和颈总动脉<sup>[10-11,14]</sup>。但尾动脉切开皮肤与鞘膜, 节省时间, 穿刺成功率高, 置管操作最为简单, 且撤除体外循环后可直接结扎, 不影响大鼠后续存活, 因此选取尾动脉作为动脉灌注管。CPB 引流管的选取除颈内静脉外亦有股静脉, 笔者选取右侧颈内静脉主要是因为解剖结构上最接近大鼠右心房, 易于在开胸后直视下调整置管位置。需要特别注意的是, 在建立 CPB 颈内静脉插管时, 若插管过深过快, 则极易诱发大鼠室速、室颤等恶性心律失常, 甚至导致大鼠死亡。此为大鼠基础心率较高, 颈内静脉插管刺激窦房结易诱发快速心律失常所致。在建立 CPB 时颈内静脉插管宜缓慢且不应过深, 待开胸暴露心脏后, 直视上腔静脉时进一步调整颈内静脉位置, 直至引流效果最佳, 另外重力引流落差高度在 30 cm 为宜, 否则会导致引流欠佳。

**3.4 温度管理** 在大鼠 CPB 转机中, 另一个难点则是控制温度<sup>[15]</sup>。早先文献有使用大功率白炽灯泡的保温方法<sup>[16]</sup>, 许汝坤、王雷等对大鼠进行 CPB (未开胸) 操作中曾利用小型电热毯进行保温<sup>[17]</sup>, 取得良好效果。本研究由于添加了升主动脉阻断及停搏后心肌保护阶段, 故该阶段模拟临床操作, 在心脏周围覆盖冰泥。待开放复跳前去除冰泥, 注射器抽走冰水, 同时利用小动物电热毯进行复温, 达到目标温度后停机。

**3.5 本模型局限性及建模方法探讨** 本建模并

未系统性设立对照组, 因 CPB 下开胸及升主动脉阻断过程对内环境等指标影响较大。本实验以转流过程中血液动力学、内环境是否平稳以及是否完整模拟临床手术过程作为判断建模成功标准。

主动脉根部穿刺置管灌注心脏停搏液, 拔除穿刺针后主动脉根部操作空间狭小血管不容易修复, 易导致术后穿刺部位出血。针对上述问题, 笔者也提出若干可能的改进方向, 并将在后续实验中进一步完善改进: ①右侧颈总动脉预先置管, 尖部深入至主动脉弓根部备心脏停搏液灌注用, 该方法在心脏停搏液灌注后, 修复颈总动脉或直接结扎即可止血, 大鼠大脑 Willis 环完整不影响脑部血供; ②除正中开胸外, 可选择经右侧 3 ~ 4 肋间小切口开胸, 暴露升主动脉, 该方法可大幅减低建模过程的损伤, 显著简化后续关胸过程, 提高大鼠的后续存活率。

与临床相比, 本模型未放置左房引流管。主要考虑到后续保证大鼠存活, 左房穿刺处止血困难, 且易造成进气及气体栓塞。因该模型只用于研究 CPB 本身, 不涉及更复杂的心内手术操作, 并未对试验造成困难。试验过程中, 仅需充分静脉引流即可保证大鼠左心容量负荷正常。当肉眼可见左室较为充盈时, 可适当增加 CPB 的转速及转流流量。由于停机观察 2 h 后均采用麻醉下失血性休克法处死大鼠, 本实验收集血液标本, 未进行心脏组织心肌酶谱、光镜、电镜及分子生物学研究, 未进一步探究该模型实验动物远期存活等问题, 这也是下一步研究的目标。

#### 参考文献:

- [1] Wei S, Cheng X, Li J, *et al.* Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation improves survival in a rat model of acute myocardial infarction[J]. *Artif Organs*, 2023, 47(7): 1163-1173. DOI: 10.1111/aor.14499.
- [2] Popovic P, Horecky J, Popovic VP. Hypothermic cardiopulmonary bypass in white rats[J]. *Ann Surg*, 1968, 168(2): 298-301. DOI: 10.1097/0000658-196808000-00019.
- [3] Zhang R, Bryson TD, Fogo GM, *et al.* Rapid treatment with intramuscular magnesium sulfate during cardiopulmonary resuscitation does not provide neuro protection following cardiac arrest[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1872-1881. DOI: 10.1007/s12035-021-02645-x.
- [4] Xiong Y, Zheng Q, Wang C, *et al.* Organ damage evaluation in a temperature-controlled circulatory arrest rat model[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 527. DOI: 10.1186/s12872-022-02955-5.

(下转 323 页)

# 经膜肺出气口实时二氧化碳监测 用于评估二氧化碳分压的临床意义和可行性

端木剑宇, 梁永年, 喻翔, 杜磊, 熊际月

**[摘要]:** 二氧化碳溶解于动脉血液产生的分压称二氧化碳分压 (PaCO<sub>2</sub>), 在维持血液酸碱度、调节血管张力等方面发挥着极其重要的作用。生理状态下, 机体化学感受器实时接收 PaCO<sub>2</sub> 信号, 并通过肺脏将 PaCO<sub>2</sub> 维持在正常范围。然而体外循环中人工通气和人工血流的建立、术野吹入 CO<sub>2</sub> 气体等可引起 PaCO<sub>2</sub> 异常, 但此时缺乏正常反射弧调节, 导致 PaCO<sub>2</sub> 异常加剧而对重要脏器, 特别是脑血管产生不利影响。因此在体外循环中行实时 PaCO<sub>2</sub> 监测具有极其重要意义, 遗憾的是, 我国目前因缺乏相应设备而仍无实施。基于麻醉过程中实时监测呼吸末 CO<sub>2</sub> 评估 PaCO<sub>2</sub>, 经膜肺气体出口实时监测 CO<sub>2</sub> (OeCO<sub>2</sub>) 用于评估 PaCO<sub>2</sub> 可能是一种简单、可行的方法, 但该技术使用中受到诸多因素影响。本文将对这些内容进行综述, 旨在通过对 OeCO<sub>2</sub> 的实时监测而改善预后。

**[关键词]:** 体外循环; 二氧化碳分压; 氧合器出口二氧化碳

## Clinical significance and feasibility of real-time CO<sub>2</sub> monitoring via air outlet of membrane oxygenator for evaluation of PaCO<sub>2</sub>

Duanmu Jianyu, Liang Yongnian, Yu Xiang, Du Lei, Xiong Jiyue

Department of Cardiovascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Nanjin Medical University, Jiangsu Nanjing 210029, China

Corresponding author: Xiong Jiyue, Email: Xiongjiyue028@163.com

**[Abstract]:** PaCO<sub>2</sub>, which means the partial pressure of carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) in arterial blood, is important in maintaining blood pH and regulating vascular tone. In physiological states, the body's chemoreceptors continuously receive PaCO<sub>2</sub> signals and maintain PaCO<sub>2</sub> within normal ranges through the lungs. During cardiopulmonary bypass (CPB), however, PaCO<sub>2</sub> may be out of normal range, because of mechanical ventilation, artificial circulation, as well as usage of CO<sub>2</sub> gas for covering the surgical field. Unfortunately, lack of physiological reflex during CPB would aggravate the abnormality of PaCO<sub>2</sub> and thus the adverse effects occur, such as its adverse effect on the cerebral vessel. Therefore, real-time PaCO<sub>2</sub> monitoring during CPB is significant, but not implemented due to the lack of equipment. Inspired by the real-time EtCO<sub>2</sub> to evaluate PaCO<sub>2</sub> during general anesthesia, real-time CO<sub>2</sub> monitoring through the exhaust of membrane oxygenator (OeCO<sub>2</sub>) may be simple and feasible to evaluate PaCO<sub>2</sub>. However, OeCO<sub>2</sub> can be affected by many factors. This review will focus on the real-time OeCO<sub>2</sub> monitoring and its significance, in the hope of improving the outcomes.

**[Key words]:** Cardiopulmonary bypass; PaCO<sub>2</sub>; OeCO<sub>2</sub>

二氧化碳 (CO<sub>2</sub>) 是细胞线粒体有氧代谢的产物, 其在循环中以化学结合、溶解 2 种形式存在。溶解于血液中的 CO<sub>2</sub> 在循环中形成分压, 并与水分子结合, 以动态平衡的形式分解成 H<sup>+</sup> 和 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>,

在维持酸碱平衡中发挥着极其重要的作用。动脉内 CO<sub>2</sub> 分压 (PaCO<sub>2</sub>), 正常为 35~45 mmHg。PaCO<sub>2</sub> 异常不仅通过改变 H<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 比值而影响血液酸碱度, 且可影响各重要脏器的灌注。

作者单位: 210029 南京, 南京医科大学第一附属医院江苏省人民医院胸心血管外科 (端木剑宇、梁永年); 610041 成都, 四川大学华西医院麻醉科 (端木剑宇, 喻翔, 杜磊, 熊际月)

通信作者: 熊际月, Email: Xiongjiyue028@163.com

基于 PaCO<sub>2</sub> 对于维持机体功能的重要作用, 生物体进化出完备的 CO<sub>2</sub> 调节机制。CO<sub>2</sub> 为脂溶性气体, 可轻易穿过血脑屏障, 在碳酸酐酶的作用下解离出 H<sup>+</sup>, 通过改变脑脊液 pH 值而刺激位于延髓的中枢化学感受器。随后机体通过调整呼

吸维持 PaCO<sub>2</sub> 正常。位于颈动脉球与主动脉体的外周化学感受器也可敏感探测到 CO<sub>2</sub> 变化, 在 PaCO<sub>2</sub> 调节中也发挥着重要作用。然而在心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 下, 人为的呼吸管理导致机体丧失了对 CO<sub>2</sub> 的调节功能, 因此极可能造成 PaCO<sub>2</sub> 异常。如手术野吹入 CO<sub>2</sub> 气体则可能加剧 PaCO<sub>2</sub> 异常而严重影响机体功能。大量研究证明 PaCO<sub>2</sub> 水平的高低和术后神经系统、循环系统、呼吸系统并发症密切相关<sup>[1-2]</sup>。因此实时 PaCO<sub>2</sub> 监测对于改善患者预后具有重要意义。目前国际上已有仪器经动脉血液直接、实时监测 PaCO<sub>2</sub> (如 CDI550), 然而该仪器暂时未进入我国而无法使用。

基于呼气末二氧化碳 (EtCO<sub>2</sub>) 与 PaCO<sub>2</sub> 的高度一致, 麻醉过程中, 实时监测 EtCO<sub>2</sub> 调整呼吸成为一种简单、可靠、性价比高的成熟技术。近年来, 该仪器被创新性的用于监测膜肺出气口内 CO<sub>2</sub> (exhaust CO<sub>2</sub> from oxygenator, OeCO<sub>2</sub>), 用于估计 PaCO<sub>2</sub>。然而由于受膜肺结构、通气、温度等诸多影响, 二者的一致性存在条件性。为推动该项工作改善患者预后, 本文将对监测意义、可行性、影响因素进行综述。

## 1 PaCO<sub>2</sub> 的临床意义

### 1.1 对脑的影响

PaCO<sub>2</sub> 过高、过低均能严重破坏脑自主血流调节机制<sup>[3]</sup>。在一定范围内 (<80 mmHg), PaCO<sub>2</sub> 能浓度依赖性影响脑血流 (cerebral blood flow, CBF), 见图 1。当 PaCO<sub>2</sub><35 mmHg 时, PaCO<sub>2</sub> 每降低 1 mmHg, CBF 降低 3%<sup>[1]</sup>。但当 PaCO<sub>2</sub><25 mmHg 时, 脑血管收缩达极限并最终发生代谢紊乱<sup>[4]</sup>。低碳酸血症导致的高 pH 可通过第二信使对血管平滑肌收缩, 甚至导致血管麻痹综合征而加剧脑微小动脉的缺血再灌注损伤<sup>[5]</sup>。当 PaCO<sub>2</sub>>45 mmHg 时, 脑动脉扩张, CBF 迅速升高。PaCO<sub>2</sub> 为 80 mmHg 时, CBF 升高 2 倍达极限<sup>[6]</sup>, 并使颅内压增高。

术中低碳酸血症和高碳酸血症均与术后缺血性卒中显著相关: 当 EtCO<sub>2</sub> ≤ 30 mmHg 时, 每下降 10 mmHg 中风风险增加 7%; 当 EtCO<sub>2</sub> ≥ 45 mmHg 时, 每增加 10 mmHg, 中风风险增加 10%<sup>[7]</sup>。

新生儿脑血管发育还未成熟, CPB 中 PaCO<sub>2</sub> 剧烈波动可对患儿神经系统产生永久性损伤<sup>[8]</sup>, 如脑瘫、认知发育障碍、脑室内出血、脑室周围白质损伤、听觉障碍等<sup>[9-11]</sup>。低碳酸血症可能导致患儿缺血再灌注损伤加重, 其原因是脑血管收

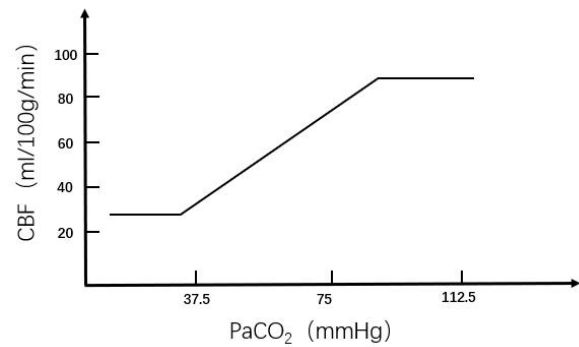


图 1 动脉二氧化碳分压与脑血流关系示意图

注: CBF: 脑血流; PaCO<sub>2</sub>: 二氧化碳分压

缩和对缺氧耐受力不强, 发生机制与肺、心肌再灌注损伤机制一致<sup>[12]</sup>。严重高碳酸血症可破坏脑血流自主调节机制, 增加了患儿脑水肿、脑出血风险<sup>[13]</sup>。一般认为新生儿 PaCO<sub>2</sub> 较安全的范围是 37.5~52.5 mmHg<sup>[8]</sup>。

### 1.2 对心血管系统的影响

高碳酸血症导致的酸中毒可抑制心肌收缩力, 其主要机制是低 pH 值导致肌浆网无法有效捕捉 Ca<sup>2+</sup><sup>[14]</sup>。PaCO<sub>2</sub> 降低可诱发冠状动脉和其分支收缩、痉挛, 使冠脉血流减少, 加重心肌缺血缺氧<sup>[11, 15]</sup>。当 PaCO<sub>2</sub> 为 20 mmHg 时冠状动脉血流减少 30%<sup>[16]</sup>, 此时尽管健康成人心电图无显著变化, 但在心绞痛患者则心电图 ST 段出现缺血性改变<sup>[17]</sup>。PaCO<sub>2</sub> 升高的直接作用为扩张血管, 但导致的 pH 值下降 (升高的 H<sup>+</sup> 浓度) 可收缩血管, 因此血管的舒、缩依赖于 2 者的综合效应<sup>[18]</sup>。

### 1.3 对血液的影响

CO<sub>2</sub> 的在血液中的物理溶解度比 O<sub>2</sub> 高 20 倍, 主要以碳酸氢盐的形式存在。CO<sub>2</sub> 还可与红细胞结合形成氨基甲酸血红蛋白。CO<sub>2</sub> 与红细胞的结合、解离, 以及影响因素可通过解离曲线迁移的数学模型理解 (见图 2)<sup>[19]</sup>。当血液 pH 值越低, CO<sub>2</sub> 越容易从红细胞中解离。O<sub>2</sub> 含量上升会导致血红蛋白释放 H<sup>+</sup>, 降低 Hb 与 CO<sub>2</sub> 的亲密度, 使 CO<sub>2</sub> 解离增加<sup>[20]</sup>。这些特性在肺内有利于排出 CO<sub>2</sub>, 而在组织中有利于 CO<sub>2</sub> 向血液内弥散。体温越低, CO<sub>2</sub> 的溶解度越高, 与血红蛋白结合能力越强, 反之亦然<sup>[19]</sup>。

### 1.4 CO<sub>2</sub> 与代谢

人体三大代谢底物包括糖、脂肪、蛋白质, 它们所含的碳分子不同, 因此有氧化后产生的 CO<sub>2</sub> 不同, 所需要的氧量也不相同。产生的 CO<sub>2</sub> 与消耗的 O<sub>2</sub> 比例可以使用呼吸商 (respiration quotient, RQ) 表示 (RQ = VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>)。正常情况下, 如机体使用糖代谢时, RQ

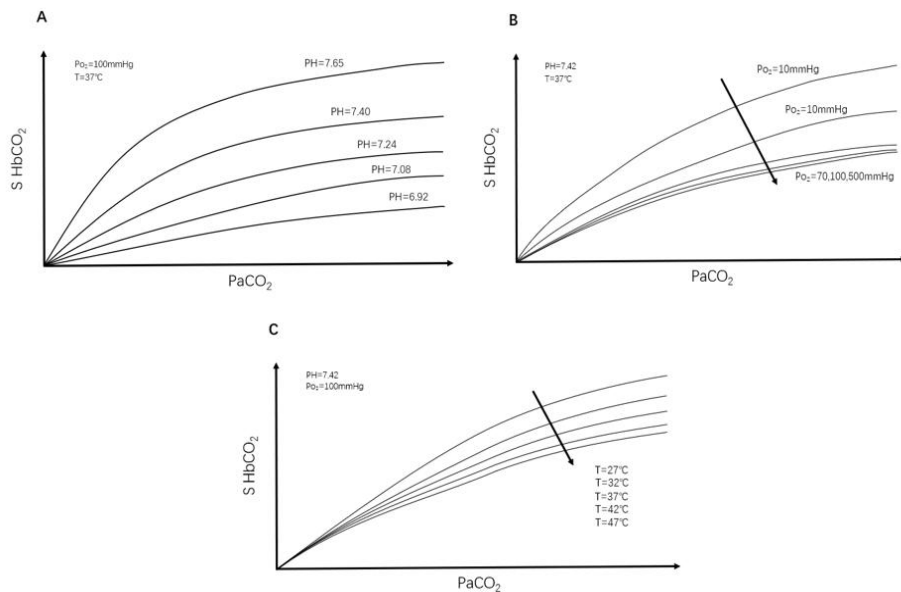


图2 血液 pH 值、氧分压和温度对血液二氧化碳结合总量的影响

注: A: pH; B: 氧分压; C: 温度; PaCO<sub>2</sub>: 动脉二氧化碳分压; S HbCO<sub>2</sub>: 二氧化碳结合总量

为 1, 若以脂肪为底物, RQ 则为 0.7, 如混合饮食, 则 RQ 值为 0.8。

当机体出现无氧酵解增加而引起乳酸增高时, 乳酸可与 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 反应产生大量 CO<sub>2</sub>, 导致 RQ 增加。在 CPB 期间, RQ 的正常值为 0.8~1。如 RQ>1, 则提示乳酸生成增加。该参数与高乳酸血症相关性良好, 并可较早发现 CPB 中器官缺氧<sup>[21-22]</sup>, 甚至 RQ 升高可以预测心脏外科术后患者死亡率<sup>[22]</sup>。

## 2 CPB 中 PaCO<sub>2</sub> 紊乱原因

CPB 中 CO<sub>2</sub> 生成、排出均异于正常。在 CPB 中, 化学感受器-中枢神经系统-肺组成的反射弧无法工作, 而肺部排出 CO<sub>2</sub> 功能也被氧合器取代。如无 PaCO<sub>2</sub> 实时监测而仅靠经验调整吸入气流量, 则紊乱不可避免。以下因素均可不同程度影响 PaCO<sub>2</sub>。

**2.1 温度因素** 在 CPB 复温过程中, 由于代谢状态的提高, CO<sub>2</sub> 的生成比降温阶段显著增加。核心温度每升高 1°C, CO<sub>2</sub> 的生成量增加 14%<sup>[23]</sup>。同时, 温度升高会使 CO<sub>2</sub> 从血液中解离增加。心脏再灌注时 CO<sub>2</sub> 水平也会升高。如遇高代谢状态, 如败血症、恶性高热、甲亢等, 使 CO<sub>2</sub> 的生成量进一步增加。

**2.2 药物因素** 纠正酸中毒时给予的碳酸氢钠可与酸性物质发生化学反应而生成大量 CO<sub>2</sub>, 此时体内 CO<sub>2</sub> 可能发生一过性紊乱。

**2.3 手术因素** 利用 CO<sub>2</sub> 气体高密度、高溶解度

原理, 心脏外科手术中常使用 CO<sub>2</sub> 气体吹入手术野, 从而有效排出心内气体, 避免气栓形成。然而高浓度 CO<sub>2</sub> 溶入血液将会造成高碳酸血症。

由于以上原因, CPB 任何时间均可发生 CO<sub>2</sub> 紊乱。因此动态 CO<sub>2</sub> 监测对于维持 PaCO<sub>2</sub> 正常具有极其重要的意义。

## 3 通过膜肺出气口实时 CO<sub>2</sub> 监测原理与应用

目前 CPB 中对 PaCO<sub>2</sub> 的监测主要依赖于血气分析。2021 年中国 CPB 调查发现, 40% 的心脏中心每隔 30~60 min 测量一次血气, 25% 的中心间隔时间 <30 min<sup>[24]</sup>。即便如此, PaCO<sub>2</sub> 紊乱仍无法避免。

膜肺是 CPB 排出 CO<sub>2</sub> 的主要方式。膜肺出气口的呼出气体中 CO<sub>2</sub> 与 PaCO<sub>2</sub> 密切相关, 因此使用红外监测技术测量气体内 CO<sub>2</sub>, 从而使动态评估 PaCO<sub>2</sub> 成为可能。其原理是, 监测仪以 200~300 ml/min 的速度将待检测气体抽取到检测器内, 发射器发射 4.26 μm 波长的红外波, 利用 CO<sub>2</sub> 对该波段的高吸收性, 传感器可根据测量的红外光谱吸收峰实时计算出 CO<sub>2</sub> 浓度。该原理已经成功用于麻醉患者的监测。EtCO<sub>2</sub> 与 PaCO<sub>2</sub> 有很强相关性, 能近似的预测患者的 PaCO<sub>2</sub><sup>[25]</sup>。

将 CO<sub>2</sub> 监测装置连接在膜肺排气口, 即可测得气体中 CO<sub>2</sub>, 称 OeCO<sub>2</sub>。临床发现 OeCO<sub>2</sub> 通常略低于 PaCO<sub>2</sub>, 差值一般在 2.5~4.5 mmHg<sup>[26]</sup>。另一项研究在常温冠状动脉旁路移植患者中比较了实时静脉 CO<sub>2</sub> 分析仪测定值与 OeCO<sub>2</sub> 的关系, 结

果发现  $O_eCO_2$  与静脉二氧化碳分压 ( $P_vCO_2$ ) 一致性较好<sup>[27]</sup>。

2019年,欧洲体外循环指南推荐常规  $O_eCO_2$  监测<sup>[28]</sup>。2001年,法国体外循环调查显示29%中心在使用连续  $O_eCO_2$  监测<sup>[29]</sup>。2021年发布的中国体外循环现状调查报告中,19.1%的医疗单位常规使用  $O_eCO_2$  监测<sup>[24]</sup>。可见  $O_eCO_2$  的重要性逐渐被认识了解,但其监测受多种因素影响,临床使用中需要注意。

#### 4 $O_eCO_2$ 的影响因素

监测  $O_eCO_2$  的目的是维持正常  $PaCO_2$ 。以下因素直接影响二者之间的关系。

**4.1 氧合器性能** 氧合器的设计和性能可能直接影响的  $CO_2$  清除。一般来讲,  $CO_2$  清除效率与氧合器交换膜面积成正比,与死腔面积成反比。然而遗憾的是,至今未见各膜肺对  $CO_2$  清除的对比研究。其他影响因素还包括血流模式,血液在中空纤维的剪切应力、氧合器出口压力、血液黏滞度、氧合器体积等。当膜肺  $CO_2$  清除效率下降时,  $O_eCO_2$  与  $PaCO_2$  的差别加大。

膜肺使用时间延长会导致氧合器膜栓子产生而气体交换面积下降,  $CO_2$  清除效率降低。如中空纤维膜内部形成冷凝水附着,则  $CO_2$  弥散效率也会降低,此时可通过脉冲式增大通气流量将冷凝水吹出。

**4.2 主泵灌注流量** 主泵流量代表单位时间内血液通过膜肺、参与气体交换的量,其与  $CO_2$  的清除效率成正比。流速越大,血液在氧合器中停留时间越短,未参与气血交换的血液比例越大,此时  $O_eCO_2$  与  $PaCO_2$  的差别加大。故每种氧合器都有其最佳血流范围以达到最优气血交换。

**4.3 通气流量** 通气流量与  $CO_2$  清除效率相关性最强。生理学中通气血流比 ( $V/Q$ ) 与  $CO_2$  清除率的概念在 CPB 中同样适用。通气增加、血流不变时,  $CO_2$  清除率与通气量成正比。

**4.4 温度变化** 心脏外科手术 CPB 中温度波动较大,降温阶段  $CO_2$  解离曲线左移,  $CO_2$  越不易释放,此时  $O_eCO_2$  与  $PaCO_2$  的差别加大。复温阶段机体代谢增加,  $CO_2$  解离曲线右移促进  $CO_2$  释放,  $O_eCO_2$  与  $PaCO_2$  的差别减小<sup>[26]</sup>。

**4.5 其他因素** 临床环境湿度、温度、大气压和一氧化氮等使用均可影响  $O_eCO_2$  的读数。

#### 5 注意事项

$O_eCO_2$  管道组成与安装  $O_eCO_2$  的检测,一般使用一根管道连接于膜肺出口,并在近出口处使用延长管连接旁路传感器,该传感器以 200~300 ml/min 速度抽吸气体样本分析  $O_eCO_2$  的  $PCO_2$  (见图3)。在此过程中,需要同时注意安全性和准确性2个问题。

大多数膜肺设有多个排气口,因此从主出气

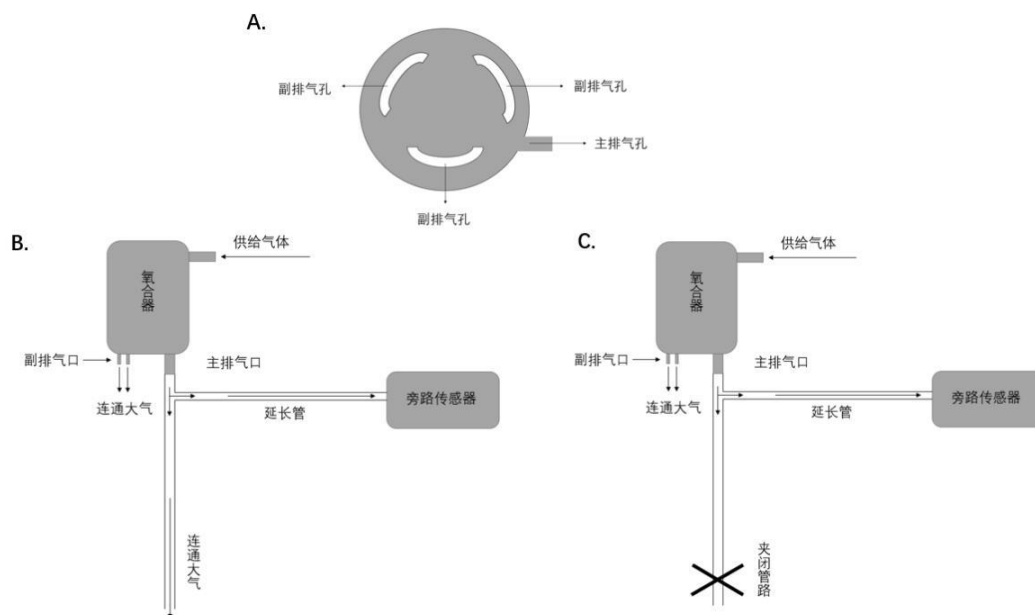


图3 几种氧合器排气口和旁路传感器连接示意图

注: A: 多数膜肺底部均设计有一个主排气口和数个副排气口; B: 测试管路一端连接于主排气口,另一端连通大气,使用延长管抽取气体检测; C: 若延长管抽取的气体来自于膜肺和大气,则将会导致样本气体里的  $CO_2$  被稀释而测定数据偏小。此时可将测试管道尾段夹闭,副排气口连通大气,即可保证安全。

口排出的气体要远小于吹入膜肺的气体流量。如果该流量小于 200~300 ml/min, 则抽吸的检测气体部分可能来自于大气, 这将导致检测气体内的 CO<sub>2</sub> 被稀释, 检测的浓度小于真实浓度。为避免该问题, 则需要增加进出口处排气管长度, 甚至将该通道关闭。此时由于其它排气口的存在, 不必担心安全问题。

极少数膜肺仅一个出气孔, 此时测定的浓度较为准确, 不需要、也绝不能将排气管通道关闭, 否则将直接影响患者安全。

如同时使用吸入麻醉, 在膜肺出气口连接了负压吸引排气, 则由于大量空气通过副排气口进入而无法测定准确。

使用小儿膜肺时, 由于气流量相对偏小, 测定的准确性需要特别注意。

总之, 由于测试管路复杂程度较高, 故通过临床研究, 建立相关标准以规范 OeCO<sub>2</sub> 的测量十分必要。同时, 在临床实施中更应该结合血气结果确定 OeCO<sub>2</sub> 和 PaCO<sub>2</sub> 的关系, 以更为精确使用 OeCO<sub>2</sub> 监测评估 PaCO<sub>2</sub>。

## 6 总结

氧合器出口测定 OeCO<sub>2</sub> 对实时评估 PaCO<sub>2</sub>、改善患者预后具有极其重要的意义。然而由于 OeCO<sub>2</sub> 测定受诸多因素的影响, 需要注意其测定的准确性和安全性, 并及时建立 OeCO<sub>2</sub> 和 PaCO<sub>2</sub> 的关系, 才能将 PaCO<sub>2</sub> 控制在正常范围。

## 参考文献:

- [1] Godoy DA, Rovegno M, Lazaridis C, *et al.* The effects of arterial CO<sub>2</sub> on the injured brain: two faces of the same coin[J]. *J Crit Care*, 2021, 61: 207-215. DOI: 10.1016/j.jcrr.2020.10.028.
- [2] Palmer BF, Clegg DJ. Respiratory acidosis and respiratory alkalosis: core curriculum 2023[J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 82(3): 347-59. DOI: 10.1053/j.ajkd.2023.02.004.
- [3] Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, *et al.* Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO<sub>2</sub>[J]. *Anesth Analg*, 1987, 66(9): 825-832.
- [4] Wettervik TS, Howells T, Hillered L, *et al.* Mild hyperventilation in traumatic brain injury-relation to cerebral energy metabolism, pressure autoregulation, and clinical outcome[J]. *World Neurosurg*, 2020, 133: e567-e575. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.09.099.
- [5] Alharbi M, Turner P, Ince J, *et al.* The effects of hypocapnia on brain tissue pulsations[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(9). DOI: 10.3390/brainsci10090614.
- [6] Harper AM, Glass HI. Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1965, 28(5): 449-452. DOI: 10.1136/jnnp.28.5.449.
- [7] Vlisides PE, Mentz G, Leis AM, *et al.* Carbon dioxide, blood pressure, and perioperative stroke: a retrospective case-control study[J]. *Anesthesiology*, 2022, 137(4): 434-445. DOI: 10.1097/aln.0000000000004354.
- [8] Wong SK, Chim M, Allen J, *et al.* Carbon dioxide levels in neonates: what are safe parameters? [J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(5): 1049-1056. DOI: 10.1038/s41390-021-01473-y.
- [9] Liu J, Li J, Qin GL, *et al.* Periventricular leukomalacia in premature infants in mainland China[J]. *Am J Perinatol*, 2008, 25(9): 535-540. DOI: 10.1055/s-0028-1083841.
- [10] Zhou W, Liu W. Hypercapnia and hypocapnia in neonates[J]. *World J Pediatr*, 2008, 4(3): 192-196. DOI: 10.1007/s12519-008-0035-5.
- [11] Fabres J, Carlo WA, Phillips V, *et al.* Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2007, 119(2): 299-305. DOI: 10.1542/peds.2006-2434.
- [12] Collins MP, Lorenz JM, Jetton JR, *et al.* Hypocapnia and other ventilation-related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants[J]. *Pediatr Res*, 2001, 50(6): 712-719. DOI: 10.1203/00006450-200112000-00014.
- [13] Skouteli HN, Kuban KC, Leviton A, *et al.* Arterial blood gas derangements associated with death and intracranial hemorrhage in premature babies[J]. *J Perinatol*, 1988, 8(4): 336-341.
- [14] Fabiato A, Fabiato F. Effects of pH on the myofilaments and the sarcoplasmic reticulum of skinned cells from cardiac and skeletal muscles[J]. *J Physiol*, 1978, 276: 233-255. DOI: 10.1113/jphysiol.1978.sp012231.
- [15] Kazmaier S, Weyland A, Buhre W, *et al.* Effects of respiratory alkalosis and acidosis on myocardial blood flow and metabolism in patients with coronary artery disease[J]. *Anesthesiology*, 1998, 89(4): 831-837. DOI: 10.1097/0000542-199810000-00006.
- [16] Rowe GG, Castillo CA, Crumpton CW. Effects of hyperventilation on systemic and coronary hemodynamics[J]. *Am Heart J*, 1962, 63: 67-77. DOI: 10.1016/0002-8703(62)90222-3.
- [17] Parkes MJ, Sheppard JP, Barker T, *et al.* Hypocapnia Alone Fails to Provoke Important Electrocardiogram Changes in Coronary Artery Diseased Patients[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1515. DOI: 10.3389/fphys.2019.01515.
- [18] Barer GR, Shaw JW. Pulmonary vasodilator and vasoconstrictor actions of carbon dioxide [J]. *J Physiol*, 1971, 213(3): 633-645. DOI: 10.1113/jphysiol.1971.sp009405.
- [19] Dash RK, Bassingthwaight JB. Erratum to: Blood HbO<sub>2</sub> and HbCO<sub>2</sub> dissociation curves at varied O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, pH, 2,3-DPG and temperature levels[J]. *Ann Biomed Eng*, 2010, 38(4): 1683-1701. DOI: 10.1007/s10439-010-9948-y.
- [20] Dash RK, Korman B, Bassingthwaight JB. Simple accurate mathematical models of blood HbO<sub>2</sub> and HbCO<sub>2</sub> dissociation curves at varied physiological conditions: evaluation and comparison with other models[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2016, 116(1): 97-113. DOI: 10.1007/s00421-015-3228-3.
- [21] Ranucci M, Isgrò G, Romitti F, *et al.* Anaerobic metabolism during cardiopulmonary bypass: predictive value of carbon dioxide derived parameters[J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(6): 2189-2195. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.01.025.
- [22] Piot J, Hébrard A, Durand M, *et al.* An elevated respiratory quotient predicts complications after cardiac surgery under ex-

- tracorporeal circulation: an observational pilot study[J]. *J Clin Monit Comput*, 2019, 33(1): 145-153. DOI: 10.1007/s10877-018-0137-0.
- [23] Bangalore H, Carter MJ, Parmar K, *et al.* Degradation of the endothelial glycocalyx contributes to metabolic acidosis in children following cardiopulmonary bypass surgery[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2021, 22(11): e571-e81. DOI: 10.1097/pcc.0000000000002746.
- [24] 刘锋, 江瑜, 郝星, 等. 2021年中国体外循环实践调查: 现状与挑战[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2022, 38: 537-542. DOI: 10.3760/cma.j.cn112434-20220220-00052.
- [25] Zhang Y, Zhou R. A review of using CO<sub>2</sub>-derived variables to detect tissue hypoperfusion during cardiopulmonary bypass[J]. *Perfusion*, 2023: 2676591221151028. DOI: 10.1177/02676591221151028.
- [26] 沈赛娥, 张温俊, 苏枫, 等. 温度改变对体外循环期间动脉血与氧合器排出气二氧化碳分压关系的影响[J]. *上海医学*, 2008, 31: 669-670. DOI:
- [27] Gerritse M, van Hoeven M, Overdeest E. Comparison of venous pCO<sub>2</sub> and exhaust pCO<sub>2</sub> for calculating CO<sub>2</sub> production during cardiopulmonary bypass[J]. *Perfusion*, 2023, 38(4): 801-806. DOI:10.1177/02676591221083790.
- [28] Kunst G, Milojevic M, Boer C, *et al.* 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(6): 713-57. DOI: 10.1016/j.bja.2019.09.012.
- [29] Charrière J, Durand C, Mandon N, *et al.* French national survey of the use of monitoring devices during cardiopulmonary bypass in 2001[J]. *Ann Fr Reanim*, 2003, 22(5): 414-420. DOI: 10.1016/s0750-7658(03)00100-x.

(收稿日期: 2024-01-30)

(修订日期: 2024-03-08)

(上接 317 页)

- [5] Marchesotti F, Rondelli V, Pesaresi M, *et al.* Combined interventional procedure and cardiopulmonary bypass surgery in a dog with cor-triatrium dexter, patent foramen ovale, and pulmonary stenosis[J]. *J Vet Intern Med*, 2019, 33(5): 2227-2234. DOI: 10.1111/jvim.15580.
- [6] Hu T, Wang J, Wang S, *et al.* Effects of the duration of postresuscitation hyperoxic ventilation on neurological outcome and survival in an asphyxial cardiac arrest rat model[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16500. DOI: 10.1038/s41598-019-52477-y.
- [7] Zhang J, Li J, An Z, *et al.* Hydromorphone mitigates cardiopulmonary bypass-induced acute lung injury by repressing pyroptosis of alveolar macrophages[J]. *Shock*, 2023, 60(1): 92-99. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002138.
- [8] Wagner R, Piler P, Uchytel B, *et al.* Systemic inflammatory response syndrome is reduced by preoperative plasma-thrombo-leukocyte aphaeresis in a pig model of cardiopulmonary bypass[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2016, 160(3): 399-406. DOI: 10.5507/bp.2016.010.
- [9] Gourlay T, Ballaux PK, Draper ERC, *et al.* Early experience with a new technique and technology designed for the study of pulsatile cardiopulmonary bypass in the rat[J]. *Perfusion*, 2002, 17(3): 191-198. DOI: 10.1191/0267659102pf5670a.
- [10] 董国华, 景华, 王常田, 等. 大鼠体外循环模型的建立[J]. *中国实验动物学报*, 2004, 12(4): 219-222. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2004.04.008.
- [11] de Lange F, Yoshitani K, Podgoreanu MV, *et al.* A novel survival model of cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass in rats: a methodology paper[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2008, 3:51. DOI: 10.1186/1749-8090-3-51.
- [12] 朱斌, Mihai V, Podgoreanu G, 等. 全流量大鼠体外循环模型的建立[J]. *中国体外循环杂志*, 2009, 7(3): 181-184. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2009.03.012.
- [13] 罗启鹏, 刘一为, 李勇男. 大鼠开胸停跳体外循环模型的构建[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(s1): 85-86.
- [14] Huang X, Hou J, Huang S, *et al.* Melatonin ameliorates myocardial injury by reducing apoptosis and autophagy of cardiomyocytes in a rat cardiopulmonary bypass model[J]. *Peer J*, 2021, 15(9): e11264. DOI: 10.7717/peerj.11264.
- [15] Wang Y, Machizawa M, Lisle T, *et al.* Suppression of Neuroinflammation attenuates persistent cognitive and neurogenic deficits in a rat model of cardiopulmonary bypass[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 780880. DOI: 10.3389/fncel.2022.780880.
- [16] Gao Y, Tang Z, Liu Y, *et al.* Moderate hypothermic circulatory arrest model in rats: a new model with hyperkalemia-induced cardioplegia[J]. *Heart Surg Forum*, 2022, 25(4): E548-E552. DOI: 10.1532/hsf.4799.
- [17] Xu R, Ding P, Wang L, *et al.* A novel survival rat model of hyperkalemia and landiolol induced cardioplegic arrest and resuscitation via cardiopulmonary bypass[J]. *Perfusion*, 2023, 8(26): 2676591231199214. DOI: 10.1177/02676591231199214.

(收稿日期: 2023-10-10)

(修订日期: 2024-03-29)

# 血栓弹力图在婴幼儿心脏手术中的 临床应用与研究进展

袁媛, 周荣华

**[摘要]:** 血栓弹力图 (TEG) 已被推荐用于指导成人心脏手术围术期血液制品使用, 其在婴幼儿复杂先天性心脏病手术中的应用及临床研究还十分有限。通过回顾近年相关临床研究, 介绍 TEG 的基本概念、监测指标及临床意义, 并对 TEG 在婴幼儿心脏手术中的应用及研究进展进行综述, 为其进一步的临床实施提供指导依据。

**[关键词]:** 血栓弹力图; 心肺转流; 心脏手术; 先天性心脏病; 术后出血

## Clinical application and progress of thrombelastography in infant cardiac surgery

Yuan Yuan, Zhou Ronghua

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

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

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

**[Abstract]:** Thromboelastography (TEG) has been recommended for guiding the use of blood products during the perioperative period of adult heart surgery, but its application and clinical research in complex congenital cardiac surgery for infants remain limited. By reviewing relevant clinical research in recent years, this paper introduces the basic concepts and monitoring indicators, and clinical significance of TEG. It also summarizes the application and research progress of TEG in pediatric cardiac surgery, to provide guidance for its further clinical implementation.

**[Key words]:** Thromboelastography; Cardiopulmonary bypass; Cardiac surgery; Congenital heart disease; Postoperative bleeding

术后出血是心脏手术中常见的并发症之一<sup>[1]</sup>。心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 过程中的长时间非生理转流会影响凝血功能, 包括血液稀释、纤溶激活、炎症反应和血液成分破坏等问题<sup>[2]</sup>。其他导致婴幼儿心脏手术后出血的高危因素还包括婴幼儿凝血系统发育尚不完善、全身肝素化对凝血系统的干扰、紫绀型先天性心脏病 (cyanotic congenital heart disease, CCHD) 患儿因超生理红细胞压积引起的凝血功能异常、再次或多次手术导致的心包与纵膈、胸骨之间的粘连以及深低温停循环技术的应用等<sup>[3]</sup>。对于婴幼儿患者而言, 少量出血也严重影响全身血容量。因

此, 如何在 CPB 后重建这类患儿的凝血功能是需要临床医生重点关注并亟待解决的问题。血栓弹力图 (thromboelastography, TEG) 是用于评估原发性和继发性凝血功能障碍的一种方法, 至今已有 80 多年的历史。近年来, TEG 在心脏手术围术期的应用逐渐受到重视, 并在肝移植、产科、创伤以及各类大出血手术中得到应用。作为床旁快速检测技术, TEG 在围术期凝血功能评估、抗凝监测、术后出血风险预测和成分输血指导等方面具有重要的临床意义。本文综述了婴幼儿 CPB 下心脏手术中 TEG 的应用现状和范围, 并对其临床前景和局限性进行阐述。

### 1 TEG 简介

**1.1 TEG 发展** 1948 年, Harter 等学者首次提出血液黏弹性检测方法学<sup>[4]</sup>, 模拟人体 37℃ 左右的

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院麻醉科 (袁媛); 610021 成都, 四川大学华西天府医院麻醉手术中心 (周荣华)  
通信作者: 周荣华, Email: wr.zhou@hotmail.com



环境中,以图形的形式显示整个凝血及纤溶过程。从20世纪80年代开始,该方法逐渐应用于临床凝血功能评估。随着技术的发展和仪器的改进,最新的TEG 6s仪器能够使用共振频率黏弹性测量和一次性多通道微流体腔来评估凝血情况<sup>[5]</sup>。

**1.2 TEG 检测原理** 血液凝结形成血凝块,其物理特性反映患者凝血功能及出血或血栓形成风险。检测中,血液样本与激活剂混合后,放入恒温样本杯,匀速旋转模拟体内血液流动。探针与悬垂丝相连,悬垂丝在血液中。液态血时,悬垂丝不随样本杯旋转,描图纸上反应图像为直线。凝血启动后,样本杯与杯盖因纤维蛋白黏附而耦合,悬垂丝受剪切应力影响旋转。传感器感应悬垂丝运动,转为电信号,经软件处理后以描记图记录。血凝块强度越大,悬垂丝扭力越大,描记图曲线宽度越大。纤溶过程使血凝块溶解,描记图曲线宽度减小。TEG可动态监测凝血启动、血凝块生成及溶解过程,反映凝血和纤溶系统功能。

**1.3 TEG 分类** 随着测量仪的改进和激活剂/抑制剂的使用,发展出多种检测方法,如枸橼酸化高岭土TEG检测(citrated kaolin thromboelastography, CK-TEG)、快速血栓弹力图检测(rapid thromboelastography, r-TEG)、肝素酶对比TEG检测(citrated kaolin with heparinase thromboelastography, CKH-TEG)以及血小板图TEG检测。在心脏手术中,r-TEG检测是常用的凝血状态检测方法,可激活内外源性凝血通路,快速得到结果。但使用肝素后,凝血因子功能被抑制,影响检测结果。为降低肝素影响,发展了CKH-TEG检测,用于评估肝素化状态下的血小板功能和纤溶状态。

**1.4 TEG 主要参数** TEG常用参数有R值(凝血启动时间)、K值(凝血块形成时间)、 $\alpha$ -Angle(最大切角)、MA值(最大血块强度)、LY30(30分钟血块溶解百分比)和EPL(血块溶解百分比预测值)。r-TEG使用冻干组织因子,缩短R值并用TEG-ACT(activated clotting time,活化凝血时间)表示,常用于代替普通TEG。R值和TEG-ACT反映凝血启动速度和凝血因子活性,K值体现了纤维蛋白原的功能, $\alpha$ -Angle反映纤维蛋白和血小板交互作用形成血凝块的速度,MA值反映血凝块硬度和血小板功能,LY30反映纤溶速度和血凝块稳定性,EPL则模拟60 min后血凝块降解情况。

## 2 婴幼儿 TEG 参数特点

“发育性止血”这一概念由Andrew等人在20世纪80年代首次提出<sup>[6]</sup>。从新生儿成长发育到成人的过程中,凝血系统也在逐渐改变。甚至不同日龄的新生儿在TEG检测结果中各项参数也存在明显差异<sup>[7]</sup>。通过对比新生儿和儿童的TEG检测结果,发现新生儿组R值明显缩短,K值缩短, $\alpha$ -Angle增大,MA值增大,这表明新生儿的凝血功能整体上呈现为相对高凝、纤溶亢进的状态<sup>[8-9]</sup>,早产儿的纤溶系统活性更强<sup>[10]</sup>,这可能是因为其纤溶抑制蛋白的生理水平较低<sup>[11]</sup>。与成人相比,新生儿的凝血酶生成量减少了30%~50%<sup>[12]</sup>,各凝血因子与抗凝物质水平也相应降低,整体凝血系统处于低水平的平衡状态<sup>[13]</sup>,这一状态能够在TEG检测结果中被描记体现。CCHD患儿由于超生理红细胞压积,可能会对TEG测量值的准确性产生影响<sup>[14]</sup>,并且其观察到

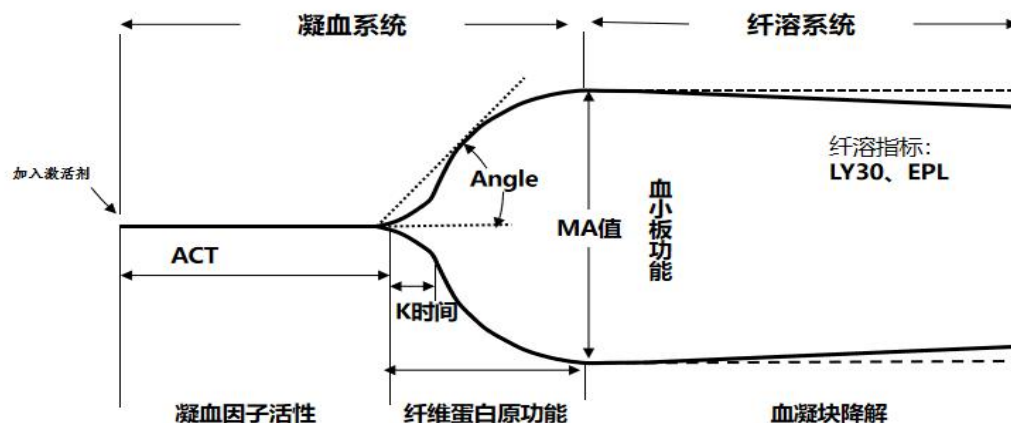


图1 快速血栓弹力图检测曲线

的 TEG 参数与高海拔<sup>[15]</sup>导致的高血红蛋白浓度和高红细胞压积的动物模型中观察到的状况类似<sup>[16-17]</sup>。然而,一项前瞻性队列研究显示,CCHD 患儿和非 CCHD 患儿的 TEG 参数无显著差异<sup>[18]</sup>。Haizinger 等人<sup>[19]</sup>将 CCHD 患儿与正常健康婴幼儿对比,发现 CCHD 患儿凝血-纤溶系统功能完整,高凝性不明显,凝血系统激活时间更长,血凝块血小板成分偏少,硬度更低。

### 3 临床应用现状

**3.1 指导监测肝素抗凝及逆转作用** CKH-TEG 检测具备有效排除肝素对整体凝血功能干扰的能力,从而实现肝素残留的精确识别。在 CPB 转流中使用了大量肝素抗凝并利用 ACT 实时监测肝素活性,评估鱼精蛋白逆转肝素的效果<sup>[20]</sup>。Peterson<sup>[21]</sup>的研究分析了凝血酶启动的纤维蛋白凝块动力学分析(thrombin-initiated fibrin clot kinetic assay, TFCK)、活化的部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、抗凝血因子 Xa (factor Xa, FXa) 活性和 TEG 对肝素鱼精蛋白平衡的评价作用。研究表明,TFCK 和 APTT 能一致地检测到术后肝素反弹,其中 APTT 与 TFCK 相关性最强,而 FXa 和 TEG 的相关性较差。Magunia<sup>[22]</sup>等人的研究指出,在 CPB 心脏手术的儿童患者中,肝素特异性 TEG 参数(CK/CKH Rtime 比值)与 ACT、APTT 和抗 FXa 测定之间没有临床相关性。尽管床旁 rTEG 检测具备迅速提供结果的能力,然而,为了全面评估基于 TEG 的不完全肝素逆转治疗在监测肝素逆转和减少失血问题方面的有效性,仍需进行深入的研究与分析<sup>[22]</sup>。

体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)期间,患者的抗凝治疗至关重要。TEG 能为接受 ECMO 的新生儿提供凝血评估的快速诊断信息,有助于指导输血治疗<sup>[23]</sup>。Stammers<sup>[24]</sup>评估了 17 例接受 ECMO 的新生儿的凝血状态,TEG 检测显示 46.5% 的病例有凝血功能异常,其中血小板功能障碍最为常见。Phillips<sup>[25]</sup>等回顾性分析 2008 ~ 2018 年 46 例接受 ECMO 支持的新生儿,评估血液制品管理、TEG 数据以及并发症情况。研究发现,使用 TEG 监测的抗凝管理标准化策略可能有助于改善血液制品治疗,减少出血并发症。Snyder 等人<sup>[26]</sup>评估了 42 例新生儿 ECMO 中比伐卢定剂量与 APTT 和 TEG 检

测 R 值的关系,结果显示无剂量-反应关系。Henderson 等<sup>[23]</sup>研究发现,以抗 FXa 活性大于 0.25 IU/ml 和 R 值大于 17.85 min 为参考指标能够降低婴幼儿 ECMO 患者血栓形成的风险,联合运用 TEG 检测与抗 FXa 因子检测,可有效促进对 ECMO 患儿在抗凝治疗前后凝血功能变化的全面监测。

**3.2 预测出血** 相较于标准的实验室凝血检测手段,TEG 检测能够全面、动态地展现凝血过程,展现出其在凝血监测领域的显著优势。在识别出血根源、预测出血风险以及优化凝血治疗策略等方面,TEG 检测均展现出更为出色的性能,因而成为更为理想的选择。MA 值低于 45 mm 与接受复杂心脏手术的儿科患者术中出血的发生率存在密切关联,术中预防性血小板输注的应用可能有助于降低 ICU 内出血事件的发生风险<sup>[27]</sup>。在部分心脏手术过程中,为确保手术的顺利进行,需应用深低温停循环技术。然而,必须明确指出,低温环境可能会对患儿的凝血功能产生一定影响<sup>[28]</sup>。Forman 等<sup>[29]</sup>对 22 名接受全身低温治疗的新生儿实施 TEG 检测,并对其出血风险进行了预测分析。实验分别以 37.0℃ 和 33.5℃ 为条件进行,结果显示 TEG 参数在两种温度下存在显著差异,尤其在 33.5℃ 时,凝血功能表现出明显的受损趋势。此外,研究结果还指出,K 值、 $\alpha$  角、MA 及凝血指数与临床出血事件的发生具有显著相关性,这进一步验证了 TEG 检测在低温环境下对出血风险的监测仍具有实际应用价值。因此 TEG 检测还可作为预测方法,为患儿的凝血功能管理提供重要依据。

**3.3 指导围术期成分输血** 目前,TEG 功能广泛应用于围术期成分输血治疗的研究和应用中。它能准确识别凝血状态,指导输血,改善患者预后,节约血液资源<sup>[30]</sup>。在目前的成人研究中,近年的输血指南也推荐利用 TEG 指导围术期成分输血<sup>[31]</sup>。目前,已有大量文献和临床研究证明 TEG 指导下的成人或儿童心脏手术围术期成分输血能够减少术后 24 h 胸腔纵膈引流量,显著减少围术期红细胞、血浆和冷沉淀的使用,减少术后气管带管时间、儿科重症监护室停留时间<sup>[32]</sup>,降低住院费用<sup>[33]</sup>,缩短住院时长<sup>[34]</sup>。Grottke<sup>[35]</sup>等人的研究表明,在围术期凝血障碍的成人和婴幼儿患者中,使用 TEG 评估纤维蛋白原补充需

求具有科学依据和临床数据支持。TEG 指导下的围术期血制品输注可限制不恰当的新鲜冷冻血浆 CPB 预充及预防性使用<sup>[36]</sup>。接受心脏手术的新生儿更需要接受 TEG 指导下的成分输血及凝血功能重建<sup>[37]</sup>。尽管 TEG 在婴幼儿成分输血方面的研究较少，特别是在新生儿领域更为稀缺，但根据现有成人及婴幼儿临床研究与资料，可推断 TEG 在指导新生儿围术期凝血功能重建方面具可行性。

#### 4 局限

TEG 检测可全面展示凝血功能，包括凝血因子激活、血小板吸附聚集及纤维蛋白原溶解，帮助医生了解凝血全貌。但应用上存在限制：操作复杂，涉及样本获取保存、选择不同样本杯、激活剂或抑制剂以及仪器校准等，可影响检验结果，需规范流程和提高操作熟练度。此外，TEG 检测无法模拟血管壁和内皮细胞对凝血反应的作用<sup>[38]</sup>。此外，TEG 检测模拟体温恒定在 37℃，无法真实反映低温对凝血功能的影响。最后，尽管 Edwards 等人已经研究了健康新生儿 TEG 参考值的范围<sup>[39]</sup>，但基于这些参考区间数据在临床输血应用方面仍需要进一步研究。

#### 5 展望与结论

TEG 作为一种前沿的检测技术，其独特的全程监测血凝块形成及稳定性的能力，在临床医学领域具有不可忽视的价值。目前，TEG 已在临床凝血功能监测及成分输血指导等多个方面得到广泛应用。然而，为了进一步扩大 TEG 的应用范围，仍需致力于简化血液样本处理流程，优化仪器操作程序，并不断完善新生儿等特定人群的参考值与范围等关键环节。随着研究的不断深入和检测参数的逐步标准化，有理由相信，TEG 检测将在婴幼儿 CPB 心脏手术等复杂医疗场景中发挥出其最大的优势。

#### 参考文献:

[1] Raphael J, Mazer CD, Subramani S, *et al.* Society of cardiovascular anesthesiologists clinical practice improvement advisory for management of perioperative bleeding and hemostasis in cardiac surgery patients[J]. *Anesth Analg*, 2019, 129. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004355.

[2] Lee JW, Yoo YC, Park HK, *et al.* Fresh frozen plasma in pump priming for congenital heart surgery: evaluation of effects on

postoperative coagulation profiles using a fibrinogen assay and rotational thromboelastometry[J]. *Yonsei Me J*, 2013, 54(3): 752-62. DOI: 10.3349/ymj.2013.54.3.752.

[3] Biancari F, Kinnunen EM, Kiviniemi T, *et al.* Meta-analysis of the sources of bleeding after adult cardiac surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(4): 1618-1624. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.12.024.

[4] Hartert H. Blood clotting studies with Thrombus stressography; a new investigation procedure[J]. *Klin Wochenschr*, 1948, 26(37-38): 577-83. DOI: 10.1007/BF01697545.

[5] Robson JL, Dj Watts A, McCulloch TJ, *et al.* Correlation and agreement between the TEG® 5000 and the TEG® 6s during liver transplant surgery[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2019, 47(1): 32-39. DOI: 10.1177/0310057X18811731.

[6] Andrew M, Paes B, Milner R, *et al.* Development of the human coagulation system in the full-term infant[J]. *Blood*, 1987, 70(1):165-172. DOI: 10.1002/jcp.1040730110.

[7] Liu Q, Xu C, Chen X, *et al.* Establishing a reference range for thromboelastograph parameters in the neonatal period[J]. *Int J Lab Hematol*, 2019, 41(4): 530-535. DOI: 10.1111/ijlh.13043.

[8] 许小慧, 郭青云, 黄碧茵, 等. 足月新生儿血栓弹力图的特点及其与传统凝血项目的比较 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34 ( 14 ) : 1064-1067. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.14.006.

[9] 王孟键, 马曙轩, 张慧敏, 等. 新生儿与儿童血栓弹力图结果比较 [J]. *中国输血杂志*, 2018, 31(7): 790-792. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2018.07.028.

[10] Motta M, Guaragni B, Pezzotti E, *et al.* Reference intervals of citrated-native whole blood thromboelastography in premature neonates[J]. *Early Hum Dev*, 2017, 115: 60-63. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2017.09.014.

[11] Parmar N, Albisetti M, Berry LR, *et al.* The fibrinolytic system in newborns and children[J]. *Clin Lab*, 2006, 52(3-4): 115-124.

[12] Andrew M, Mitchell L, Vegh P, *et al.* Thrombin regulation in children differs from adults in the absence and presence of heparin[J]. *Thromb Haemost*, 1994, 72(6): 836-842. DOI: 10.1055/s-0038-1648971.

[13] Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. Acquired coagulation disorders: revisited using global coagulation/anticoagulation testing[J]. *Br J Haematol*, 2010, 147(1): 77-82. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07833.x.

[14] Spiezia L, Radu C, Marchioro P, *et al.* Peculiar whole blood rotation thromboelastometry (Rotem) profile in 40 sideropenic anaemia patients[J]. *Thromb Haemost*, 2008, 100(6): 1106-1110. DOI: 10.1160/TH08-04-0243.

[15] Daniel M, Jim P, Andre V, *et al.* Reduced coagulation at high altitude identified by thromboelastography[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(6): 1066-1071. DOI: 10.1160/TH12-01-0004.

[16] Shibata J, Hasegawa J, Siemens HJ, *et al.* Hemostasis and coagulation at a hematocrit level of 0.85: functional consequences of erythrocytosis[J]. *Blood*, 2003, 101(11): 4416-4422. DOI: 10.1182/blood-2002-09-2814.

[17] McMichael M, Smith SA, McConachie EL, *et al.* In-vitro hypo-coagulability on whole blood thromboelastometry associated with in-vivo expansion of red cell mass in an equine model[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2011, 22(5): 424-430. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3283464f83.

[18] Rizza A, Ricci Z, Pezzella C, *et al.* Kaolin-activated thromboelastography and standard coagulation assays in cyanotic and acyanotic

- infants undergoing complex cardiac surgery: a prospective cohort study[J]. *Pediatric Anesthesia*, 2017, 27(2): 170-180. DOI: 10.1111/pan.13038.
- [19] Haizinger B, Gombotz H, Rehak P, *et al.* Activated thrombelastogram in neonates and infants with complex congenital heart disease in comparison with healthy children[J]. *Br J Anaesth*, 2006, 97(4): 545-552. DOI: 10.1093/bja/ael206.
- [20] Gruenwald CE, Manlhiot C, Crawford-Lean L, *et al.* Management and monitoring of anticoagulation for children undergoing cardiopulmonary bypass in cardiac surgery[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2010, 42(1): 9-19. DOI: 10.1016/j.optlaseng.2009.01.005.
- [21] Peterson JA, Maroney SA, Zweifelhofer W, *et al.* Heparin-protamine balance after neonatal cardiopulmonary bypass surgery[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(10): 1973-1983. DOI: 10.1111/Jth.14245.
- [22] Magunia H, Schlensak S, Schlensak C, *et al.* Detection of early incomplete heparin reversal following congenital cardiac surgery: a single-center retrospective observational study[J]. *Thromb Res*, 2019, 182: 33-38. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.08.008.
- [23] Katsaras GN, Sokou R, Tsantes AG, *et al.* The use of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) in neonates: a systematic review[J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(12): 3455-3470. DOI: 10.1007/s00431-021-04154-4.
- [24] Stammers AH, Willett L, Fristoe L. Coagulation monitoring during extracorporeal membrane oxygenation: the role of thromboelastography[J]. *J Extra Corpor Technol*, 1995, 27(3): 137-145.
- [25] Henderson N, Sullivan JE, Myers J, *et al.* Use of thromboelastography to predict thrombotic complications in pediatric and neonatal extracorporeal membranous oxygenation[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2018, 50(3): 149-154.
- [26] Snyder CW, Goldenberg NA, Nguyen ATH, *et al.* A perioperative bivalirudin anticoagulation protocol for neonates with congenital diaphragmatic hernia on extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Thromb Res*, 2020, 193: 198-203. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.07.043.
- [27] Emani S, Sleeper LA, Faraoni D, *et al.* Thromboelastography is associated with surrogates for bleeding after pediatric cardiac surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 106(3): 799-806. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.04.023.
- [28] 宋小燕, 陈红武, 廖卫华, 等. 亚低温治疗对不同程度缺氧缺血性脑病新生儿凝血功能的影响 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32 ( 12 ) : 903-907. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.12.006.
- [29] Forman KR, Wong E, Gallagher M, *et al.* Effect of temperature on thromboelastography and implications for clinical use in newborns undergoing therapeutic hypothermia[J]. *Pediatr Res*, 2014, 75(5): 663-669. DOI: 10.1038/pr.2014.19.
- [30] Salib M, Mohamed MA, Majeske K, *et al.* Impact of early thromboelastography-directed therapy in trauma resuscitation[J]. *J Am Col Surg*, 2017, 225(4): S63. DOI: 10.1016/j.jamcoll-surg.2017.07.127.
- [31] Peng HT, Nascimento B, Tien H, *et al.* A comparative study of viscoelastic hemostatic assays and conventional coagulation tests in trauma patients receiving fibrinogen concentrate[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495: 253-262. DOI: 10.1016/j.cca.2019.04.066.
- [32] Kane LC, Woodward CS, Husain SA, *et al.* Thromboelastography-does it impact blood component transfusion in pediatric heart surgery?[J]. *J Surg Res*, 2016, 200(1): 21-27. DOI: 10.1016/j.jss.2015.07.011.
- [33] Redfern RE, Fleming K, March RL, *et al.* Thromboelastography-directed transfusion in Cardiac surgery: impact on postoperative outcomes[J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 107(5): 1313-1318. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.01.018.
- [34] Fleming K, Redfern RE, March RL, *et al.* TEG-directed transfusion in complex cardiac surgery: impact on blood product usage[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2017, 49(4): 283-290.
- [35] Grottko O, Mallaiah S, Karkouti K, *et al.* Fibrinogen supplementation and its indications[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 46(1): 38-49. DOI: 10.1055/s-0039-1696946.
- [36] Miao X, Liu J, Zhao M, *et al.* The influence of cardiopulmonary bypass priming without FFP on postoperative coagulation and recovery in pediatric patients with cyanotic congenital heart disease[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(11): 1437-1443. DOI: 10.1007/s00431-014-2335-1.
- [37] Cashen K, Meert K, Dalton HJ. Platelet Count and Function during Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(3): 357-365. DOI: 10.1055/s-0040-1708542.
- [38] Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, *et al.* Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2016(8): CD007871. DOI: 10.1002/14651858.cd007871.pub3.
- [39] Edwards RM, Jayendra NMB, Nicholas GA, *et al.* Parameters of thromboelastography in healthy newborns[J]. *Am J Clin Pathol*, 2008, 130(1): 99-102. DOI: 10.1309/LABNMY41RUD099J2.

(收稿日期: 2024-05-27)

(修订日期: 2024-06-06)

· 综述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.04.16

# 体外循环期间溶血相关研究进展

张 寒, 吉冰洋

[摘要]: 体外循环期间因机械破坏、炎症反应等原因引起红细胞破坏并释放大量游离血红蛋白入血, 血浆游离血红蛋白的增加与患者不良临床结局有关, 因此溶血的早期预警与治疗对患者预后至关重要, 此文对体外循环期间溶血相关的研究进展, 包括溶血的原因、机制、诊断以及治疗进行综述。

[关键词]: 体外循环; 溶血; 游离血红蛋白

## Research advances on hemolysis during cardiopulmonary bypass

Zhang Han, Ji Bingyang

Department of Cardiopulmonary Bypass, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

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

[Abstract]: Various factors such as mechanical damage and inflammatory reaction during cardiopulmonary bypass(CPB) can cause red blood cell damage and the release of a large amount of free hemoglobin. Early diagnosis and treatment of hemolysis are crucial, as an increase of free hemoglobin in plasma is associated with adverse clinical outcomes in patients. In this article, we review the research advances on hemolysis during CPB, including causes, mechanisms, diagnosis, and treatment of hemolysis.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Hemolysis; Free hemoglobin

心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 期间因机械破坏、炎症反应等原因引起红细胞 (red blood cell, RBCs) 破坏并释放大量游离血红蛋白 (free hemoglobin, FHb) 入血, 一旦机体不能有效地清除 FHb, 大量 FHb 会在实质组织内积累并引起一系列损伤, 如血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 尿与肾功能损伤<sup>[1]</sup>、血管收缩与肺动脉高压<sup>[2]</sup>、血栓形成与血小板激活<sup>[3]</sup>等。有研究表明, 血浆游离血红蛋白 (plasma free hemoglobin, PFHb) 升高是体外循环支持期间急性肾损伤和死亡的危险因素<sup>[4]</sup>。因此, 心脏手术围术期对溶血的早期预警、及时干预能够有效预防 FHb 引起的后续不良临床结局。本文就 CPB 期间溶血的原因、机制、诊断以及治疗作一综述。

### 1 CPB 支持期间溶血的原因

#### 1.1 RBCs 的机械性损伤

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院北京协和医学院国家心血管病中心阜外医院体外循环中心 [张寒 (研究生)、吉冰洋]

通信作者: 吉冰洋, E-mail: jibingyang@fuwai.com

人工肺、滤器、插管、管道和接头等组成, 系统中的湍流和高剪切力使 RBCs 形态发生改变、细胞膜过度拉伸, 从而发生溶血<sup>[4]</sup>。溶血发生的机制因泵的类型而不同, 在滚压泵中滚柱持续挤压泵管推动血液单向流动从而破坏 RBCs; 而离心泵泵头高速旋转形成涡流和黏液剪切力造成 RBCs 损伤<sup>[5]</sup>。一项 CPB 期间溶血影响因素的荟萃分析结果显示, 离心泵、重力辅助静脉引流、非搏动灌注造成的 RBCs 损伤相对较轻<sup>[6]</sup>。相比于泵的类型, CPB 持续时间过长是发生溶血更重要的危险因素。CPB 过程中的负压引流和左右心吸引使 RBCs 暴露于负压环境是导致 RBCs 破坏的另一重要因素。研究表明, CPB 期间持续 -80 mmHg 的负压会导致更多的溶血<sup>[7]</sup>。血液-空气界面的负压大小与溶血量显著相关, 左右心吸引时在吸引器的负压端开一旁路使与大气相通, 可能加重溶血。此外, 其他导致剪切力过高的因素如泵管和动脉插管过细、泵的转速过高、微栓滤器滤网孔径过细等也会引起溶血。当泵头的转速较高且同时存在低前负荷 (如静脉插管过细) 和 / 或高后负荷 (如膜肺内血栓) 时, 泵头内产生高机械

应力从而造成较严重溶血<sup>[8]</sup>。

**1.2 RBCs的非机械性损伤** 人工材料的生物相容性、炎症反应、高氧、大量库存血的使用可导致RBCs的非机械损伤。血液与CPB回路的人工材料接触后引起一定程度的激活,可出现全身炎症反应。然而研究表明,血液与非内皮回路接触只会导致轻度溶血,并可以通过触珠蛋白(haptoglobin, Hp)-血红素结合蛋白(hemopexin, Hpx)清除系统代偿<sup>[9]</sup>,但仍应该选取生物相容性好的涂层材料,以减少血液系统的激活和炎症因子的释放。Raffaelli等人的研究发现体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)中高氧可促进炎症反应以及活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成并进一步加剧氧化损伤<sup>[10]</sup>。ROS攻击红细胞膜的膜性结构,发生脂质过氧化反应,使RBCs暴露于高剪切力的环境下更易被破坏<sup>[11]</sup>。

## 2 溶血造成机体损伤的机制

溶血发生时, Hp与Hpx完成血浆Fhb和游离血红素的清除和解毒。Hp与Hb形成Hp-Hb复合体并与单核/巨噬细胞表面的清道夫受体CD163结合调节Hp-Hb内吞。Hb与Hp形成的复合体分子量大(>150 kDa)且稳定性较高,无法通过血管内皮进入实质组织,形成血浆Fhb与游离血红素的“血管内隔离”,从而减少一氧化氮(nitric oxide, NO)耗竭<sup>[12]</sup>。当机体不能有效地清除血浆Fhb时,血浆Fhb显著增加, Hb $\alpha\beta$ -二聚体含量升高,由于其分子量小(32 kDa),可以轻易通过组织屏障,如血管内皮、肾小球、室管膜上皮<sup>[13]</sup>。血浆Fhb外渗到内皮下和在各种实质组织中的积累是造成机体损伤的始动因素。

血浆Fhb穿过内皮细胞在血管周围聚集,随后与内皮源性NO反应生成高铁血红蛋白(methemoglobin, Hb-Fe<sup>3+</sup>)。RBCs破坏释放Hb的同时释放的精氨酸酶-1使生成NO的前体物质L-精氨酸水平降低<sup>[14]</sup>,导致NO合成减少。血管扩张剂NO的耗竭会导致血管收缩、炎症、凝血功能障碍和氧化还原失衡<sup>[15]</sup>。组织中Hb-Fe<sup>3+</sup>的积累有利于血红素的释放,游离血红素可造成膜脂和脂蛋白的氧化并与多种受体结合发挥分子信号转导作用,产生有毒终产物氧化低密度脂蛋白<sup>[16]</sup>以及激活炎症通路产生溶血相关的免疫功能失调。

## 3 CPB期间溶血的诊断与检测

临床表现和实验室指标相结合对溶血的诊断具有重要意义。严重溶血时会出现血红蛋白尿(尿

色改变)和迟发性黄疸,患者还可出现寒战、高热和低血压等症状。尿色改变具有延迟性,不是早期预警溶血的敏感指标。Takeishi等人的研究发现,CPB心脏直视手术患者发生溶血后的2~3h才会出现Hb尿<sup>[17]</sup>。此外,还需通过直接抗人球蛋白试验排除自身免疫性溶血性贫血。严重溶血时患者可能出现血清肌酐浓度升高,伴有肾功能损害。溶血相关的实验室检查包括如下指标。

**3.1 PFhb** PFhb水平是确定溶血是否存在和评估溶血严重程度的金标准。正常人PFhb浓度<50 mg/L。当PFhb浓度在100~500 mg/L时为轻至中度溶血,大于500 mg/L为重度溶血<sup>[18]</sup>。目前PFhb的检测大多基于分光光度计的使用。由于PFhb在415 nm附近有强吸收峰,使用分光光度计可直接测定PFhb浓度<sup>[8]</sup>。氰化高铁血红蛋白法和邻-甲联苯胺比色法均利用Hb与不同物质反应的产物有不同的吸收峰来检测PFhb水平<sup>[19]</sup>。但氰化钾是剧毒品,联苯胺具有致癌性且邻-甲联苯胺比色法的检测结果易受血浆中还原性物质(如维生素C)的干扰。酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法应用双抗体夹心测定PFhb水平,最具特异性。为避免标本溶血的干扰并缩短检测时间,PFhb的床旁即时检测设备的开发应受到重视。HemCheck<sup>TM</sup>是一种新型床旁检测PFhb设备,可即时对提取的全血样本检测PFhb水平<sup>[20]</sup>,且检测结果与其他检测方法的一致性较好。

除了基于ELISA的方法,其他检测方法均依赖于PFhb和游离血红素相似的生化特性,因此对两者不具有选择性,测量结果包含结合(与Hp和Hpx)和未结合的PFhb和游离血红素总量。此外,使用分光光度计检测方法的结果均受血浆胆红素(黄疸)和高甘油三酯血症(如肠外营养、丙泊酚输注)的干扰。使用胆红素氧化酶将黄疸标本中的胆红素氧化为胆绿素,消除其在450 nm的吸收峰<sup>[8]</sup>,可以避免血浆胆红素的干扰。

**3.2 其他溶血相关指标** 碳氧血红蛋白(carbonyl hemoglobin, COHb)、Hp、血清乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、间接胆红素均为溶血的非特异性指标且受多种因素影响。COHb是溶血的潜在标志物,血红素可被血红素氧化酶降解生成一氧化碳,内源性一氧化碳与PFhb生成COHb。然而, Bemtgen等人研究表明,ECMO期间COHb水平升高是否完全由溶血引起并不确定<sup>[21]</sup>。高氧、细菌内毒素等能够引起细胞氧化应激的因素均可激活血红素氧化酶导致COHb升高。此外,评估

COHb 水平时应考虑吸烟者的习惯, 长期吸烟者 COHb 水平较高<sup>[21]</sup>。Hp 是肝脏合成的急性期蛋白质, 在溶血的情况下, Hp 水平 < 250 mg/L<sup>[22]</sup>, 并且血浆 Hp 水平不受体外溶血的干扰。由于 Hp 无法再循环且与 PFHb 结合的能力有限, 在溶血时 Hp 显著降低甚至检测不到, 因此不能作为判断溶血严重程度的理想指标。Hp 作为溶血标志物具有一定的局限性, 肝硬化、腹部创伤等疾病可导致 Hp 水平降低, 而在炎症状态、肾病综合征、慢性阻塞性肺疾病患者中, Hp 水平升高<sup>[22-23]</sup>。红细胞破坏释放大分子蛋白质血清 LDH, 血清 LDH 水平较基线升高 > 2.5 倍强烈提示溶血<sup>[22]</sup>, 但 LDH 在其他疾病如急慢性肝炎活动期、心肌梗死、恶性肿瘤中也会升高。间接胆红素是 Hb 的代谢产物, 但受肝功能影响且溶血时升高延迟, 间接胆红素正常值为 3 ~ 16 mg/L, 溶血情况下通常 > 20 mg/L<sup>[22]</sup>。体外溶血会干扰许多以分光光度法为基础的实验室测量参数<sup>[8]</sup>, 为了测定结果的准确性, 应通过正确程序采血、及时送检, 避免血液标本发生溶血。

#### 4 CPB 期间溶血的治疗策略

发生溶血时, 首先应该寻找并明确导致溶血发生的潜在因素。检查负压是否过大, 流量、泵速是否合理等。在处理完潜在因素后, 建议 2 ~ 4 h 后重新测量 PFHb<sup>[22]</sup>, 以明确处理效果以便及时使用其他治疗策略。考虑溶血导致机体损伤的机制, 及时清除过多 PFHb 及其有毒副产物非常重要。Gleason 等人的研究表明, 使用血液净化装置 (CytoSorb) 能够降低 PFHb 和补体水平, 尤其是对于接受瓣膜置换手术的患者效果显著<sup>[24]</sup>。外源性补充 PFHb 清除剂 Hp 和 Hpx 也是预防溶血相关损伤的有效治疗方法。人源性 Hp 产品自 1985 年被日本批准用于治疗 CPB、烧伤、大量输血和创伤引起的溶血相关肾损伤<sup>[25]</sup>。然而, 高成本限制了临床 Hp 的常规使用。Hpx 在临床应用中受限与其在不同疾病中的双重作用有关, Hpx 可能会介导肾脏的潜在损伤并且增加中枢神经系统中 PFHb 的聚集<sup>[26]</sup>。

NO 耗竭在 PFHb 相关的全身并发症中具有重要作用, 因此通过多种方法补充 NO 是减少溶血相关损伤的理想方法。在氧合器气体和 / 或机械通气中加入 NO 可将 PFHb 氧化为高铁血红蛋白, 阻止血浆 NO 的进一步消耗并防止血管收缩。在心脏手术中使用吸入一氧化氮 (iNO) 能够引起选择性肺

血管舒张, 减少右心室后负荷<sup>[27]</sup>, 起到保护心脏的作用。目前 iNO 已被美国食品药品监督管理局批准用于治疗新生儿持续性肺动脉高压<sup>[28]</sup>, 并提出将其应用于成人呼吸衰竭和肺动脉高压或作为溶血导致的血管收缩、缺血再灌注损伤的预防措施<sup>[28]</sup>。此外, 还可以通过口服和静脉使用硝酸盐药物补充 NO, 如硝酸甘油或硝普纳<sup>[29]</sup>, 但预防溶血引起的末端器官损伤的静脉和口服途径剂量和浓度尚未确定。补充 L- 瓜氨酸能够提高精氨酸的利用并增加 NO 生成<sup>[14]</sup>, 被认为对溶血引起的终末器官损伤有治疗作用。当内源性 NO 耗竭时, 使用激活鸟苷酸环化酶的药物能够引起非 NO 依赖性血管扩张<sup>[30]</sup>。对于溶血导致的急性肾损伤, 保持足够的灌注压力是防止肾脏进一步缺血性损伤的关键。有研究表明, 肾小管 pH 升高可能抑制自由基生成和脂质过氧化, 对肾脏具有保护作用<sup>[29]</sup>, 但也可能增加细胞缺氧, 因此碳酸氢钠的使用应谨慎。

#### 5 小结

综上所述, CPB 期间机械破坏是 RBCs 损伤的主要原因, 结合临床表现和多项实验室指标能够提高诊断的准确性。当出现溶血时, 早期预警、及时治疗是确保危重患者良好临床结局的关键。根据溶血导致损伤的机制, 清除过多 PFHb 及其有毒副产物、补充 NO 能够有效防止溶血相关的组织损伤。

利益冲突: 无。

#### 参考文献:

- [1] Graw JA, Hildebrandt P, Krannich A, *et al.* The role of cell-free hemoglobin and haptoglobin in acute kidney injury in critically ill adults with ARDS and therapy with vv ECMO[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 50. DOI: 10.1186/s13054-022-03894-5.
- [2] Rezoagli E, Ichinose F, Strelow S, *et al.* Pulmonary and systemic vascular resistances after cardiopulmonary bypass: role of hemolysis[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, 31(2): 505-515. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.06.009.
- [3] Da Q, Teruya M, Guchhait P, *et al.* Free hemoglobin increases von Willebrand factor-mediated platelet adhesion in vitro: implications for circulatory devices[J]. *Blood*, 2015, 126(20): 2338-2341. DOI: 10.1182/blood-2015-05-648030.
- [4] Cannata A, Cantoni S, Sciortino A, *et al.* Mechanical hemolysis complicating transcatheter interventions for valvular heart disease: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(18): 2323-2334. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.295.

- [5] Johnson KN, Carr B, Mychaliska GB, *et al.* Switching to centrifugal pumps may decrease hemolysis rates among pediatric ECMO patients[J]. *Perfusion*, 2022, 37(2): 123-127. DOI: 10.1177/0267659120982572.
- [6] Bhirowo YP, Raksawardana YK, Setianto BY, *et al.* Hemolysis and cardiopulmonary bypass: meta-analysis and systematic review of contributing factors[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2023, 18(1): 291. DOI: 10.1186/s13019-023-02406-y.
- [7] Goksedef D, Omeroglu SN, Balkanay OO, *et al.* Hemolysis at different vacuum levels during vacuum-assisted venous drainage: a prospective randomized clinical trial[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 60(4): 262-268. DOI: 10.1055/s-0031-1280019.
- [8] Dufour N, Radjou A, Thuong M. Hemolysis and plasma free hemoglobin during extracorporeal membrane oxygenation support: from clinical implications to laboratory details[J]. *ASAIO J*, 2020, 66(3): 239-246. DOI: 10.1097/mat.0000000000000974.
- [9] Saczkowski R, Maklin M, Mesana T, *et al.* Centrifugal pump and roller pump in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Artif Organs*, 2012, 36(8): 668-676. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2012.01497.x.
- [10] Raffaelli G, Ghirardello S, Passera S, *et al.* Oxidative stress and neonatal respiratory extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1739. DOI: 10.3389/fphys.2018.01739.
- [11] Gretchen C, Bayir H, Kochanek PM, *et al.* Association between hyperoxemia and increased cell-free plasma hemoglobin during cardiopulmonary bypass in infants and children[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2022, 23(2): e111-e119. DOI: 10.1097/pcc.0000000000002814.
- [12] Schaer CA, Deuel JW, Schildknecht D, *et al.* Haptoglobin preserves vascular nitric oxide signaling during hemolysis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(10): 1111-1122. DOI: 10.1164/rccm.201510-2058OC.
- [13] Vallelian F, Buehler PW, Schaer DJ. Hemolysis, free hemoglobin toxicity, and scavenger protein therapeutics [J]. *Blood*, 2022, 140(17): 1837-1844. DOI: 10.1182/blood.2022015596.
- [14] Wijnands KAP, Meesters DM, Vandendriessche B, *et al.* Microcirculatory function during endotoxemia—a functional citrulline-arginine-*no* pathway and Nos3 complex is essential to maintain the microcirculation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11940. DOI: 10.3390/ijms222111940.
- [15] Samaja M, Malavalli A, Vandegriff KD. How nitric oxide hindered the search for hemoglobin-based oxygen carriers as human blood substitutes[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19) DOI: 10.3390/ijms241914902.
- [16] Thant SW, Morales NP, Buranasudja V, *et al.* Protective effect of lusianthridin on hemin-induced low-density lipoprotein oxidation[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(6) : 567. DOI: 10.3390/ph14060567.
- [17] Takeishi K, Yamamoto S, Sato Y, *et al.* Hemolysis precedes urine color change in patients undergoing open-heart surgery on cardiopulmonary bypass[J]. *Cureus*, 2023, 15(12): e49971. DOI: 10.7759/cureus.49971.
- [18] Omar HR, Mirsaedi M, Socias S, *et al.* Plasma free hemoglobin is an independent predictor of mortality among patients on extracorporeal membrane oxygenation support[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124034. DOI: 10.1371/journal.pone.0124034.
- [19] 付志刚, 刁春红, 关洋, 等. 基于分光光度法的游离血红蛋白便携检测装置的研制 [J]. *医疗卫生装备*, 2016, 37 ( 2 ) : 35-37. DOI: 10.7687/J.ISSN1003-8868.2016.02.035.
- [20] Duhalde H, Skogö J, Karlsson M. Point-of-Care hemolysis detection in blood gas specimens directly at the emergency department[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2019, 79(5): 283-287. DOI: 10.1080/00365513.2019.1612089.
- [21] Bemtgen X, Rilinger J, Holst M, *et al.* Carboxyhemoglobin (Co-Hb) correlates with hemolysis and hospital mortality in extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective registry[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(7): 1642. DOI: 10.3390/diagnostics12071642.
- [22] Balthazar T, Bennett J, Adriaenssens T. Hemolysis during short-term mechanical circulatory support: from pathophysiology to diagnosis and treatment[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2022, 19(6): 477-488. DOI: 10.1080/17434440.2022.2108319.
- [23] Higham A, Baker J M, Jackson N, *et al.* Dysregulation of the Cd163-Haptoglobin Axis in the Airways of Copd Patients[J]. *Cells*, 2021, 11(1): 2. DOI: 10.3390/cells11010002.
- [24] Gleason TG, Argenziano M, Bavaria JE, *et al.* Hemoadsorption to reduce plasma-free hemoglobin during cardiac surgery: results of REFRESH I pilot study[J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 31(4): 783-793. DOI: 10.1053/j.semtevs.2019.05.006.
- [25] Van Avondt K, Nur E, Zeerleder S. Mechanisms of haemolysis-induced kidney injury[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(11): 671-692. DOI: 10.1038/s41581-019-0181-0.
- [26] Li Y, Chen R, Wang C, *et al.* Double-edged functions of hemopexin in hematological related diseases: from basic mechanisms to clinical application[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1274333. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1274333.
- [27] Kamenshchikov NO, Duong N, Berra L. Nitric oxide in cardiac surgery: a review article[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(4): 1085. DOI: 10.3390/biomedicines11041085.
- [28] Redaelli S, Magliocca A, Malhotra R, *et al.* Nitric oxide: clinical applications in critically ill patients[J]. *Nitric Oxide*, 2022, 121: 20-33. DOI: 10.1016/j.niox.2022.01.007.
- [29] Koh LY, Hwang NC. Red-colored urine in the cardiac surgical patient—diagnosis, causes, and management[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, 35(12): 3774-3788. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.10.014.
- [30] Potoka KP, Wood KC, Baust JJ, *et al.* Nitric oxide-independent soluble guanylate cyclase activation improves vascular function and cardiac remodeling in sickle cell disease[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(5): 636-647. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0292OC.

( 收稿日期: 2024-01-24 )

( 修订日期: 2024-03-25 )



· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.04.17

# 冠状动脉旁路移植手术中不同停搏液的应用现状及研究进展

陈祥舟, 郝嘉, 刘建, 李建, 闫俊彦, 陈林

[摘要]: 体外循环心脏停跳下冠状动脉旁路移植术(CABG)仍旧是冠心病复杂多支病变血运重建的主要术式, 心脏停搏液作为心肌保护的重要因素, 一直在心脏外科手术中占据着举足轻重的地位。本文将体外循环心脏停跳下 CABG 中的心脏停搏液种类、灌注方式、应用比较等作综述, 以期为临床的合理使用提供一定参考。

[关键词]: 心脏停搏液; 冠状动脉旁路移植术; 体外循环; 心肌保护

## Research advances in the application of cardioplegia during coronary artery bypass grafting

Chen Xiangzhou, Hao Jia, Liu Jian, Li Jian, Yan Junyan, Chen Lin

Department of Cardiovascular Surgery, Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China

Corresponding author: Chen lin, Email: chenlin\_xq@aliyun.com

[Abstract]: The coronary artery bypass grafting (CABG) undergoing cardiopulmonary bypass (CPB) is still the common procedure of revascularization for complex and multi-vessel coronary artery disease. Myocardial protection is one of the key factors affecting the success of cardiac surgery, cardioplegia is the cornerstone and plays a pivotal position in the myocardial protection. This article briefly reviews the different types of cardioplegia, perfusion mode, and the comparison of application during CABG with CPB, so as to provide some references for its clinical application.

[Key words]: Cardioplegia; Coronary artery bypass grafting; Cardiopulmonary bypass; Myocardial protection

自从心脏外科诞生以来, 如何在安静、无血状态下完成心内直视手术, 还能保护心脏功能, 就一直是困扰心脏外科的重要问题之一。早期猪心脏实验表明, 常温下心肌仅能耐受几分钟的缺血时间, 心脏空跳将降低心肌氧耗的近 40%, 如果心脏停搏则能进一步降低近 90%, 这些观察结果为其后的心肌保护研究奠定了理论基础。1953 年 Gibbon 发明了人工心肺机, 心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 的出现让心脏外科先驱们看到了心脏空跳的可行性, 但空跳的心脏容易引起空气栓塞等并发症。1955 年 Melrose 提出用枸橼酸钾进行心脏灌注, 使心脏停搏, 就此拉开了心脏停搏液研究的序幕。此后的近半个

世纪, 各类停搏液不断改进和发展, 它们各有优缺点, 对心脏外科的发展起到了极大的推动作用。

随着人口老龄化以及人民生活水平的不断提高, 冠状动脉粥样硬化性心脏病, 简称冠心病 (coronary artery disease, CAD) 已然成为我国数量最多的心脏外科疾病<sup>[1]</sup>。面对复杂多支血管病变, 冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 仍旧是血运重建的主要方式。尽管非体外循环下 CABG (off-pump CABG, OPCABG) 在降低术后肾损伤、减少术后出血等方面具有一定优势, 但由于其手术难度大、对手术团队要求高、血流动力学不易掌控等原因, 使得 OPCABG 的使用比例逐渐下降。2023 年 Chan 等<sup>[2]</sup>回顾了英国 1996 ~ 2019 年所有 CABG 数据, OPCABG 占比仅为 15.7%, 可见 CPB 心脏停跳下 CABG 仍是血运重建的主流术式。CAD 疾病特点决定了其心肌保护具有以下特殊性: ①保护尚未缺血的心肌; ②防止心肌进一步缺血; ③防止缺

作者单位: 重庆 400037, 陆军军医大学第二附属医院心血管外科

通信作者: 陈林, Email: chenlin\_xq@aliyun.com

血-再灌注加重心肌损伤；④促使受损或能量耗竭的心肌复苏，增加未缺血部位心肌的活力；⑤防止心肌顿抑的发生<sup>[3]</sup>。目前，CABG术中使用的停搏液种类繁多，各单位采用的停搏液大多来自外科医生和CPB灌注师的习惯或单位传统，并无公认的最佳停搏液<sup>[4]</sup>，本综述就CABG术中停搏液种类、灌注方式、不同停搏液应用比较等作综述，以期对停搏液的合理选择和使用提供一定参考。

## 1 心脏停搏液的种类

根据停搏液中是否含有氧合血，分为晶体停搏液和含血停搏液；此外根据停搏液所含离子成分和浓度不同，又可以分为低钠微钙的细胞内液型以及钠、钙接近正常的细胞外液型两类。

### 1.1 晶体停搏液

**1.1.1 Custodiol-HTK® 液** 1975年Bretschneider首次描述了他设计出的仿细胞内液型停搏液的组成成分以及停搏原理，1979年经过改良，因其主要成分为组氨酸(Histidine)-色氨酸(Tryptophan)- $\alpha$ -酮戊二酸(Ketoglutarate)，故也被称为HTK液(表1)，目前已经完全商品化，称为Custodiol-HTK®。HTK液采用仿细胞内液的原理，其低钠微钙的离子浓度让心肌细胞膜外 $\text{Na}^+$ 下降，心肌细胞内外 $\text{Na}^+$ 离子平衡产生超极化，动作电位无法产生，仅在较低的 $\text{K}^+$ 浓度下就能停搏于舒张期。组氨酸以及组氨酸盐作为缓冲对、色氨酸稳定细胞膜、 $\alpha$ -酮戊二酸作为能量底物、甘露醇清除氧自由基，配合上4℃的低温，让HTK液一次灌注，心肌保护时长可达120~180 min，既能用于各类心血管手术，还能作为离体器官的保存液。HTK液价格高昂，在一定程度上限制了其在临床中的广泛应用，同时成人首次灌注剂量达2 000 ml，易造成患者血液稀释以及围术期低钠血症<sup>[5]</sup>。

**1.1.2 St. Thomas 液** 1976年，英国伦敦St. Thomas医院的Hearse DJ等提出了一种仿细胞外液型停搏液，被命名为St. Thomas 1号液(表2)，其存在pH值偏酸，没有碳酸氢钠做缓冲的问题，1981年通过降低St. Thomas 1号液中的钠、钾、钙离子浓度，并添加碳酸氢钠，得到St. Thomas 2号液(表2)，其含有高浓度的 $\text{K}^+$ 和 $\text{Mg}^{2+}$ ，能使心脏迅速停搏，但30 min需要重复灌注，导致过多的晶体用量，会造成心肌水肿和酸中毒。至此，以HTK与St. Thomas液为代表的晶体停搏液便登上了心脏外科的历史舞台，并沿用至今。

## 1.2 含血停搏液(blood cardioplegia, BC)

**1.2.1 Buckberg 液** 1978年，Buckberg受到St. Thomas 2号液的启发，提出了以血液作为停搏液载体的理论，按照晶体液与血液1:4的比例混合进行心脏灌注，称为Buckberg液，并按照严格的Buckberg草案由顺灌低温诱导停搏、顺灌维持、开放前逆行温灌注3种剂型组成(表3)。

**1.2.2 微量晶体停搏液(microplegia, MP)** 1993年Menasche等开创性地提出将KCl和 $\text{MgSO}_4$ 分别按800 mmol/L和300 mmol/L的浓度配成停搏液，用微量泵将停搏液与氧合血按1:66比例混合，得到MP。根据手术过程，调节微量泵速度以精准调控 $\text{K}^+$ 浓度，达到诱导停搏、维持、开放前温血复灌的目的。MP以氧合血作为载体，具有良好的携氧、渗透压、缓冲、自由基清除能力，因晶体含量低，能减轻多次停搏液灌注导致的血液稀释和心肌水肿。

稍显遗憾的是Buckberg液及MP均需要间隔

表1 Custodiol HTK® 液组成成分

成分	浓度 (mmol/L)
$\text{Na}^+$	15
$\text{K}^+$	9
$\text{Mg}^{2+}$	4
$\text{Ca}^{2+}$	0.02
组氨酸	198
色氨酸	2
$\alpha$ -酮戊二酸	1
甘露醇	30
pH	7.40 ~ 7.45 (4℃)

表2 St. Thomas 液组成成分 (mmol/L)

成分	St. Thomas 液 1号	St. Thomas 液 2号
氯化钠	144	110
氯化钾	20	16
氯化镁	16	16
氯化钙	2.4	1.2
碳酸氢钠	0	10
盐酸普鲁卡因	1.0	0
pH	5.5 ~ 7.0	7.8

表3 Buckberg 液组成成分 (ml)

成分	低温诱导剂型	维持剂型	温灌注剂型
1/4张葡萄糖盐水	392	798	235
氨丁三醇	60	123	56
柠檬酸磷酸	30	61	113
双葡萄糖溶液			
氯化钾	18	18	7.5
70%葡萄糖	0	0	26
谷氨酸/天冬氨酸	0	0	62.5
总剂量	500	1 000	500

20 ~ 30 min 重复灌注一次,以维持心肌能量底物、冲刷代谢产物、清除自由基,频繁的复灌次数严重打断了外科医生的操作,影响了手术的流畅程度<sup>[6]</sup>。

**1.2.3 del Nido 停搏液 (del Nido cardioplegia, DC)**  
1995 年美国匹兹堡大学的 Pedro del Nido 教授团队研发出以勃脉力 -A 为底物的仿细胞外液型停搏液 (表 4), 采用晶体液与血液 4 : 1 的比例混合进行灌注。DC 中高浓度  $K^+$  使心肌细胞膜去极化,不能形成动作电位,心脏快速停搏于舒张期。利多卡因作为一种 Ib 类快  $Na^+$  通道阻滞剂,既能阻断  $Na^+$  通道,提高细胞膜阈电位,又能减少跨膜离子流和能量消耗,还能影响  $Na^+Ca^{2+}$  离子交换,减少  $Ca^{2+}$  内流;  $Mg^{2+}$  作为  $Ca^{2+}$  的天然拮抗剂,可以竞争性抑制  $Ca^{2+}$  内流;基础液勃脉力 -A 本身不含  $Ca^{2+}$ ;三者共同作用,有效减少钙超载的发生。以上四种成分,使得 DC 与血液混合后成为一种高钾微钙的心肌保护液 (表 5)。此外 DC 还添加甘露醇缓解心肌水肿、清除自由基,碳酸氢钠中和酸性环境并维持细胞内 pH 水平。最后混合 20% 氧合血,克服纯晶体能量、营养物质不足的缺点,利用较低的红细胞比例,降低血液黏滞度,使其灌注更加充分<sup>[7]</sup>。DC 成分简单有效、单次灌注心肌保护时间可达 90 ~ 120 min 的特点,越来越符合现代心脏外科微创化<sup>[8]</sup>、疑难危重手术比例高的需求。此外 DC 减少反复灌注次数,增加手术流畅性,缩短阻断主动脉及 CPB 时间,自 2014 年 Kim 等<sup>[9]</sup>报道克利夫兰心脏中心将 DC 用于除 CABG 以外的成人心脏外科的效果以来,受到不少成人心脏中心的青睐。

表 4 del Nido 液组成成分

成分	剂量 (ml)
勃脉力 -A	500
10% 氯化钾	10
25% 硫酸镁	4
2% 利多卡因	3.25
5% 碳酸氢钠	11
20% 甘露醇	8.15

表 5 del Nido 停搏液与氧合血 4 : 1 混合后的终末离子浓度

离子	浓度 (mmol/L)
$Na^+$	150
$Cl^-$	132
$K^+$	24
$Ca^{2+}$	0.4
$Mg^{2+}$	6

上述三种停搏液,也是目前应用最广泛的 BC<sup>[4]</sup>。

**1.2.4 BC 的温度** BC 根据温度不同又分为冷血停搏液 (cold blood cardioplegia, CBC)、温血停搏液 (warm blood cardioplegia, WBC)、微温血停搏液 (tepid blood cardioplegia, TBC) 三种形式。CBC 的温度为一般为 4 ~ 16℃,目前应用最为广泛。1989 年 Daily 等认为,将心肌温度从 20℃降到 10℃,并不单纯意味着将心肌氧耗量从 0.3 ml/(100 g · min)降低至 0.16 ml/(100 g · min),更在于维持心肌局部深度低温,弥补 BC 在心肌分布不均的缺陷,对冠脉狭窄合并心室肥厚的患者尤为重要;不过低温所导致血液黏滞度增高、破坏细胞膜功能、抑制线粒体和肌浆网功能等不利因素也受到人们的质疑。

WBC 利用 34 ~ 36℃氧合血与停搏液混合进行持续灌注,不需要额外降温设备,操作简单,满足心肌有氧代谢,提供较好缓冲体系和能量底物,阻断主动脉后不存在缺血再灌注损伤。但 WBC 持续灌注导致术野不清,停搏液用量过多,易出现高钾血症,同时较高的温度存在增加补体激活、加重全身炎症反应等不足。2021 年 Kot<sup>[10]</sup>等的荟萃分析指出 WBC 与 CBC 在术后死亡率、心梗、急性肾损伤、脑卒中等方面均没有显著差异,显示两种温度的 BC 并没有对患者的转归产生明显的影响。究竟哪种温度的停搏液更适合 CABG 术,仍旧缺乏有力的循证医学证据做支撑。

为了避免 CBC 或 WBC 潜在的不利影响,1998 年 Hayashida 等提出采用 29℃的停搏液灌注心脏的方法,每隔 10 ~ 20 min 灌注一次。他们研究证明 TBC 在减少心肌乳酸产生的同时并不抑制心肌代谢活动,还能缓解停搏液中断或分布不均所致的缺血损伤,有利于左心室功能的保护,但是该方法目前在临床中并未广泛使用<sup>[4]</sup>。究其原因可能在于心脏停搏于舒张期心肌氧耗已经减少近 90%,低温还能进一步降低 5% ~ 10%,结合局部低温利于抑制代谢,降低能量消耗,对减轻缺血再灌注损伤也有益处。这或许也是大多数中心倾向于选择 CBC 的因素之一。

## 2 停搏液灌注方式

**2.1 冠状动脉顺行灌注 (antegrade coronary perfusion, ACP)** 对于主动脉瓣关闭良好且冠状动脉没有狭窄的患者,经主动脉根部插入灌注针,阻断主动脉以后,在滚压泵的驱动下将停搏液沿左右冠

状动脉均匀灌注到心脏各个部分,实现心脏停搏,这是临床中使用最多的灌注方式。在主动脉瓣手术中,则通过切开主动脉根部,显露左右冠状动脉开口,将冠状动脉直视灌注头对准冠状动脉开口直接进行灌注,灌注压力应保持在 250 mmHg 以内,该方法应注意操作轻柔,避免冠状动脉开口的损伤。

**2.2 经冠状静脉窦逆行灌注 (retrograde coronary sinus perfusion, RCSP)** 当患者存在主动脉瓣关闭不全、冠状动脉严重狭窄或再次行 CABG 术的时候,RCSP 是不错的选择。冠状静脉系统中没有静脉瓣,逆行灌注不受冠脉狭窄的影响,能均匀灌注心肌,同时也有利于冠脉系统内的气栓排除。由于心前静脉直接回流入右心房而非冠状静脉窦,如果仅使用逆行灌注,可能不足以对右心室进行充分的保护;其次,经冠状静脉窦插管,有导致冠状静脉窦穿孔损伤的风险;第三,由于是在静脉系统内灌注,逆行灌注压力不宜超过 50 mmHg,导致停搏液灌注速度慢,灌注时间延长,心内回血多,影响术野暴露<sup>[11]</sup>;因此 RCSP 也有一定的局限性。

**2.3 经大隐静脉桥血管灌注(桥灌)** CABG 术中,如果完成了桥血管的吻合,可以经桥血管灌注停搏液,此方法既可以保护冠脉阻塞远端的心肌组织,提供氧和其他营养物质,对尚存活性的心肌起到保护作用,同时也便于术者检查吻合口是否漏血。桥灌时需注意灌注压力要控制在 50 mmHg/支以内,根据压力调节灌注流量,防止血管损伤和吻合口撕脱<sup>[12]</sup>。

**2.4 多种方式联合灌注** CAD 患者冠脉狭窄位置及程度不一,ACP 灌注停搏液可能无法有效到达严重狭窄段远端,而 RCSP 操作较繁琐,右心室保护效果不确定,因此出现了 ACP+RCSP、ACP+桥灌、RCSP+桥灌等多种联合灌注方式,以达到扬长避短的目的,为患者心肌保护带来最大的益处。联合灌注的实施,需要手术团队术前协商,术中具体研判,密切配合。

### 3 CABG 不同停搏液的应用对比研究现状

**3.1 Buckberg 液与 Microplegia** 在 MP 出现之前, Buckberg 液作为 BC 的鼻祖,因其符合生理的特性,已经有近 20 年的临床使用历史。MP 相较于 Buckberg 液更少的晶体含量,在阻断时间长的复杂危重患者中,有效限制了血液稀释的不利影响。2013 年 Algarni 等利用倾向性配对评分

(propensity score matching, PSM)对比了 MP 与 1 : 8 Buckberg 液在 CABG 术中的应用,MP 组术后的低心输出综合征发生率更低,更有利于心室功能的恢复。2015 年 Gong 等<sup>[13]</sup>进行的一项荟萃分析显示,相比于血液与晶体 1 : 8 的 BC 组,MP 组平均减少了约 515 ml 的晶体用量,但是两组间围术期窦性心律恢复率以及心梗发生率相似。2020 年克利夫兰心脏中心 Borden 及其同事们<sup>[14]</sup>回顾分析了 10 512 余例复杂成人心脏手术的使用经验指出,MP 组较传统 1 : 4 Buckberg 液组减少了约 700 ml 的晶体使用量,术中有更低的血糖水平,就停搏液的花费而言,MP 组仅为 Buckberg 液组的 1/26,显示了使用 MP 的经济性和有效性。同年, Owen 等<sup>[15]</sup>进行的一项系统综述和荟萃分析中指出,MP 较常规 BC 在术中有更高的心脏自动复跳率、更低的正性肌力药用量、术后更短的 ICU 停留时间以及更低的磷酸肌酸激酶同工酶释放浓度,以上研究均证实 MP 对于 CAD 患者更为有益。

**3.2 Custodiol HTK® 液与 DC 液** 作为单次灌注的代表,HTK 液与 DC 均能减少主动脉阻断期间对外科医生手术操作的干扰,有利于缩短主动脉阻断时间和 CPB 时间,这也是两种停搏液受到外科医生欢迎的原因。2022 年 Xue 等<sup>[16]</sup>通过对大鼠心脏缺血再灌注模型的研究,发现 DC 具有更好的左室舒张功能保护作用,HTK 则对冠状动脉内皮功能有更好的保护作用,此外作者还提出 HTK 停搏液速度慢,先用额外的 200 ml 高钾 BC 诱导停跳,再用 HTK 维持可能会有更好的效果。2018 年 Siddiqi 等<sup>[17]</sup>比较了两种停搏液在低风险患者行 CABG 的应用效果并没有统计学差异,但仍缺乏在高风险患者中使用的证据。2021 年 Gunaydin 等<sup>[18]</sup>进行的一项前瞻性队列研究,将两种停搏液分别用在高风险的 CAD 患者中,结果显示 DC 组较 HTK 组术后有更高的白介素 -6 和肌钙蛋白水平,长期随访 DC 组术后心房颤动发生率及再入院率也较高。由此可见,在高危 CABG 术中使用 HTK 液较 DC 液安全性似乎更佳。

**3.3 DC 液与 Buckberg 液** DC 在成人心脏外科的使用历史不超过 10 年,随着越来越广泛地应用于成人心脏外科各个领域,其有效性和安全性一直是人们关注的焦点,尤其是与传统 Buckberg 液比较一直在进行。2016 年 Timek 等<sup>[19]</sup>经过 PSM 报告了初步将 DC 连续用于 100 例单纯 CABG 的结果,相较于 Buckberg 液组,DC 组除了术中更低的血糖水平外,其他临床指标均无统计学差异,

证实了DC能够提供与Buckberg液相同的心肌保护效果。2020年Likosky等<sup>[20]</sup>进行了一项多中心大样本的回顾性研究,纳入26 373名患者,将所有患者分为2014~2015年和2017~2018年前后两个时间段进行比较,发现在CABG和心脏瓣膜手术中DC的使用率从前期的19.6%上升到了后期的41.5%。相较于Buckberg液组,DC组缩短的主动脉阻断时间从前期的7 min增加到了后期的17 min,缩短的CPB时间则从前期的11 min增加到了后期的27 min,两组患者死亡率和不良事件发生率没有统计学差异,进一步证实了单次灌注对于减少阻断时间和CPB时间的重要意义。同年,Misra等<sup>[21]</sup>的一项荟萃分析指出,DC组较常规的BC组除了更高的自动复跳率、更短的主动脉阻断和CPB时间外,还能更好维持术中的糖代谢水平、术后更低的肌钙蛋白T释放和更少的输血率。2022年Suarez等<sup>[22]</sup>的前瞻性随机试验中观察到,DC组与Buckberg液组的主动脉阻断、CPB时间并没有差异,DC组有更高的自动复跳率和术后更早的肌钙蛋白峰值,术中的血糖峰值及胰岛素用量则更低,而且DC组术后的卒中发生率比Buckberg液组低约4%(2.6% vs. 6.7%)。通过上述研究,不难发现在CABG术中使用DC较Buckberg液更有利于患者的转归。

**3.4 DC与MP** 尽管DC与MP都在成人心肌保护中表现出诸多优点,但是两者却是BC里晶体含量的两个极端,DC的晶体成分含量达80%,MP则只有极少的晶体。对于阻断时间长的患者,随着灌注次数的增加,DC过多的晶体成分会导致患者血液稀释。2017年Stammers等<sup>[23]</sup>回顾性分析了美国171所医院的16 670名接受CABG或瓣膜手术的患者,发现在美国Buckberg液及MP更多应用于CABG,而HTK及DC更多用于瓣膜手术;术中超滤的使用率HTK组最高达84.9%,DC组次之为83.7%,MP组第三为40.1%,Buckberg组仅34.0%。术中异体红细胞的使用率各组之间没有差异,但是由于灌注液晶体成分的差异,灌注停搏液后HTK组患者的红细胞压积下降预测漂移最高为-9.4%,MP组最低为-7.76%。2021年Urcun等<sup>[24]</sup>的前瞻性随机试验将300名CABG患者随机分为DC组和MP组,发现除了更短的主动脉阻断时间外,DC组对患者左右心室射血分数的保护均优于MP组,DC组术后血管活性药的支持率也更低。相比而言在CABG中,DC对患者心功能的保护比MP更加有利。

#### 4 单纯CABG术中灌注方式的研究现状

CABG术中不同中心有着不同的停搏液灌注模式,并且与使用的停搏液种类相关。2020年Timek等<sup>[25]</sup>报道了851例行单纯CABG的患者,DC组均使用ACP方式,BC组则使用ACP联合RCSP,得到了DC组术后肌钙蛋白T水平较BC组低,其他指标无统计学差异的结果,证实采用ACP方式灌注DC,能获得不劣于传统RCSP灌注BC效果的结论。2022年Willekes等<sup>[26]</sup>对2 506例主动脉阻断时间超过90 min的成人心脏外科病例的研究也采用与Timek相同的停搏液以及灌注模式,经过PSM分析,发现阻断时间在150~180 min的患者中,ACP组术后肌钙蛋白T水平较RCSP组高,但是与死亡率的增加并无相关性。这一发现或许与阻断时间延长、多次灌注晶体成分含量更多的DC液造成心肌细胞水肿有关。2019年Stamou等<sup>[27]</sup>则将DC去除勃脉力-A后的其他晶体成分作为改良的MP,用于心脏外科中的高危患者,其中所有的CABG患者只采用ACP方式进行单次灌注,患者术后30 d的死亡率仅为2%,效果令人满意。

与国外几乎不使用桥灌的方式不同,国内团队更注重联合灌注模式的应用。2015年本中心<sup>[28]</sup>报告了将MP用于单纯CABG的初步经验,先ACP停跳,待大隐静脉桥血管吻合完成后,逐一将桥灌与ACP结合进行重复灌注,既能满足15~20 min复灌的要求,也有利于心肌的均匀降温。2018年上海中山医院在国内率先将DC用于成人心脏手术,2019年时慧等<sup>[29]</sup>通过7 000余例使用经验的积累,拟定了DC的使用常规,推荐首次灌注剂量20 ml/kg,体重超过50 kg者最高使用剂量1 000 ml,对于心室肥厚、主动脉瓣关闭不全的患者首次剂量可增加至1 200 ml,阻断时间超过90 min时,复灌剂量为300 ml。对于高危的CAD患者,首次灌注DC剂量1 200 ml,其中ACP 1 000 ml,RCSP 200 ml,之后再联合桥灌,保证ACP+RCSP+桥灌的灌注模式,而对再次灌注剂量不做硬性要求。由此也看出,国内对CABG中的灌注更看重灌注质量和效果。

#### 5 小结

心脏停搏液作为心脏停搏下心脏大血管手术的基石,其作用毋庸置疑,各种类型的心脏停搏液都有各自的理论基础与优缺点。目前还没有真正意义上的“完美”停搏液,只有掌握了他们

各自不同的成分以及采用适宜的灌注方法, 才可能尽量规避使用过程中的不利影响, 以满足众多 CABG 手术的需要, 不断降低患者并发症发生率和死亡率。

#### 参考文献:

- [1] 国家心血管病医疗质量控制中心, 国家心血管病专家委员会. 2022年中国心血管病医疗质量概述[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(5): 482-495. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.05.002.
- [2] Chan J, Dimagli A, Dong T, *et al.* Trend and early clinical outcomes of off-pump coronary artery bypass grafting in the UK[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2023, 64(2): ezad272. DOI: 10.1093/ejcts/ezad272.
- [3] 龙村, 李欣, 于坤主编. 现代体外循环学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017, 624-626.
- [4] Ali JM, Miles LF, Abu-omar Y, *et al.* Global cardioplegia practices: results from the global cardiopulmonary bypass survey[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2018, 50(2): 83-93. DOI: 10.1051/ject/201850083.
- [5] Hoyer A, Kiefer P, Borger M. Cardioplegia and myocardial protection: time for a reassessment? [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(5): E76-E78. DOI: 10.21037/jtd.2019.05.08.
- [6] Mick SL, Robich MP, Houghtaling PL, *et al.* del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(2): 626-634. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.10.085.
- [7] 刘海渊, 高晴云, 李艳丽, 等. Del Nido 停搏液在体外循环中的应用研究进展[J]. 中国体外循环杂志, 2019, 17(6): 375-377. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.06.15.
- [8] Luo HY, Qi XM, Shi H, *et al.* Single-dose del Nido cardioplegia used in adult minimally invasive valve surgery[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(6): 2373-2382. DOI: 10.21037/jtd.2019.05.78.
- [9] Kim JS, Jeong JH, Moon SJ, *et al.* Sufficient myocardial protection of del Nido cardioplegia regardless of ventricular mass and myocardial ischemic time in adult cardiac surgical patients[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(8): 2004-2010. DOI: 10.21037/jtd.2016.06.66.
- [10] Kot TKM, Chan JSK, Froggi S, *et al.* Warm versus cold cardioplegia in cardiac surgery: a meta-analysis with trail sequential analysis[J]. *JTCVS Open*, 2021, 6: 161-190. DOI: 10.1016/j.xjon.2021.03.011. eCollection 2021 Jun.
- [11] Lebon JS, Couture P, Colizza M, *et al.* Myocardial protection in minimally invasive mitral valve surgery: retrograde cardioplegia alone using endovascular coronary sinus catheter compared with combined antegrade and retrograde cardioplegia[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33(5): 1197-1204. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.11.042.
- [12] Ali M, Moeen M, Paras I, *et al.* Cardio-protective effects of multiport antegrade cold blood cardioplegia versus antegrade cold blood cardioplegia in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing conventional coronary artery bypass grafting[J]. *Cureus*, 2020, 12(9): e10308. DOI: 10.7759/cureus.10308.
- [13] Gong B, Ji B, Sun Y, *et al.* Is microplegia really superior to standard blood cardioplegia? The results form a meta-analysis[J]. *Perfusion*, 2015, 30(5): 375-382. DOI: 10.1177/0267659114530454.
- [14] Borden RA, Ball C, Grady PM, *et al.* Microplegia vs 4:1 blood cardioplegia: effectiveness and cost savings in complex cardiac operations[J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 110(4): 1216-1224. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.02.006.
- [15] Owen CM, Asopa S, Smart NA, *et al.* Microplegia in cardiac surgery: Systematic review and meta - analysis[J]. *J Card Surg*, 2020, 35(10): 2737-2746. DOI: 10.1111/jocs.14895.
- [16] Xue HM, Hou HT, Sun WT, *et al.* Del Nido cardioplegia better preserves cardiac diastolic function but histidine-tryptophan-ketoglutarate is better for endothelial function[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2022, 61(6): 1368-1378. DOI: 10.1093/ejcts/ezab559.
- [17] Siddiq S, Blackstone EH, Bakaeen FG. Bretschneider and del Nido solutions: Are they safe for coronary artery bypass grafting? If so, how should we use them? [J]. *J Card Surg*, 2018, 33(5): 229-234. DOI: 10.1111/jocs.13539.
- [18] Gunaydin S, Gunertem OE, Babaroglu S, *et al.* Clinical outcomes of single-dose cardioplegia in high-risk coronary bypass[J]. *J Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2021, 29(2): 7-83. DOI: 10.1177/0218492320966434.
- [19] 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. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.12.058.
- [20] Likosky DS, Wu XT, 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. DOI: 10.1182/ject-2000014.
- [21] Misra S, Srinivasan A, Jena SS, *et al.* Myocardial protection in adult cardiac surgery with del Nido versus blood cardioplegia: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Heart Lung Cir*, 2020, 30(5): 642-655. DOI: 10.1016/j.hlc.2020.10.016.
- [22] Suarez JG, Fernandez JG, Lopez DM, *et al.* Clinical impact of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: a prospective randomized trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, S0022-5223(22): 00123-00124. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2022.01.044.
- [23] Stammers AH, Tesdahl EA, Mongero LB, *et al.* Dose the type of cardioplegic technique influence hemodilution and transfusion requirements in adult patients undergoing cardiac surgery?[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2017, 49(4): 231-240. DOI: 10.1051/ject/201749231.
- [24] Urcun YS, Pala AA. Comparison of microplegia solution and del Nido cardioplegia solution in coronary artery bypass grafting surgery: which one is more effective?[J]. *J Heart Surg Forum*, 2021, 24(5): E842-E848. DOI: 10.1532/hsf.3955.
- [25] Timek TA, Beute T, Robinson JA, *et al.* Del Nido cardioplegia in isolated adult coronary artery bypass surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 160(6): 1479-1485. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.09.027.
- [26] Willekes H, Parker J, Neill J, *et al.* Efficacy of del Nido cardioplegia in adult cardiac procedures with prolonged aortic cross-clamp time[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, S0022-5223(22): 463-469. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2022.02.066.
- [27] Stamou SC, Lopez C, Novello C, *et al.* Modified whole blood microplegia in high-risk patients[J]. *J Card Surg*, 2019, 34(3): 118-123. DOI: 10.1111/jocs.13993.
- [28] 陈祥舟, 刘梅, 肖颖彬, 等. 体外循环冠状动脉旁路移植术中采用微量晶体停搏灌注法与不停跳法的心肌保护效果比较[J]. 中国体外循环杂志, 2015, 13(2): 94-98. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2015.02.07.
- [29] 时慧, 刘超启, 赵惠, 等. Del Nido 停搏液在成人心脏外科临床实践和应用常规的制定[J]. 中国体外循环杂志, 2019, 17(4): 206-214. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2019.04.06.

(收稿日期: 2024-01-31)

(修订日期: 2024-04-02)

· 综述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.03.18

# 心肌桥诊治新进展

王 臻, 张金洲

**[摘要]:** 心肌桥是一种常见的先天性冠脉畸形, 在普通人群中发生率约 20%。心肌桥常见的劳力性胸痛症状可严重影响患者生活质量, 严重时可导致心梗甚至心源性猝死。本文阐述了心肌桥影像学诊断及心肌桥外科手术治疗方面的新进展和争议, 提出了心肌桥临床决策路径。

**[关键词]:** 心肌桥; 先天性冠状动脉畸形; 诊断; 外科治疗

## New progress in the diagnosis and treatment of myocardial bridging

Wang Zhen, Zhang Jinzhou

Department of Cardiovascular Surgery, Xi'an International Medical Center Hospital Affiliated To Northwest University, Shaanxi Xi'an 710100, China

Corresponding author: Zhang Jinzhou, Email: zhang.jinzhou@000516.cn

**[Abstract]:** Myocardial bridging is a common congenital coronary malformation that occurs in about 20% of the general population. Exertional chest pain, which is common with myocardial bridge, can seriously affect patients' quality of life. In severe cases, it can lead to myocardial infarction or even cardiogenic sudden death. This article reviews the new progress and controversy in the imaging diagnosis and surgical treatment of myocardial bridge, and proposes a clinical decision-making path of myocardial bridge.

**[Key words]:** Myocardial bridging; Congenital coronary malformation; Diagnosis; Surgical treatment

心肌桥 (myocardial bridging, MB) 是指覆盖在冠状动脉表面的心肌组织<sup>[1]</sup>, 其内穿行的冠状动脉被称为穿隧动脉, 属于一种先天性冠状动脉畸形<sup>[2]</sup>。普通人群通过冠状动脉增强 CT 血管造影 (CT angiography, CTA) 的 MB 检出率可高达 19% ~ 22%, 冠脉造影检出率约为 2% ~ 6%<sup>[2-3]</sup>。MB 最常发生于左前降支中段<sup>[4]</sup>。以往认为, MB 是一种良性病变。近年来, 越来越多的证据表明, MB 可引起心肌缺血、心肌梗死、心功能不全、心律失常、冠脉痉挛, 甚至猝死<sup>[5-6]</sup>。因此, 越来越多的学者开始关注 MB 的诊断和治疗。

### 1 临床表现

心绞痛是 MB 最常见的症状<sup>[2]</sup>, 其中 55% ~ 70% 是劳力性心绞痛, 也可表现为前壁或

间壁非 Q 波性急性心梗。MB 可分为表浅型和深入型<sup>[2]</sup>, 其引起的心肌缺血程度与 MB 的部位、长度及厚度紧密相关。一般来说, MB 长度越长, 心肌缺血症状越明显; MB 厚度越厚, 心肌缺血症状越可能出现<sup>[7]</sup>。

MB 导致心肌缺血、冠状动脉血流储备 (coronary flow reserve, CFR) 下降的机制主要包括三方面<sup>[8]</sup>: ① MB 引起的心肌缺血不仅与收缩期冠状动脉被挤压有关, 而且冠状动脉管径变窄可持续至舒张中晚期, 进一步延长心肌缺血时间。舒张早中期冠状动脉扩张延迟是 MB 内 CFR 降低的主要原因<sup>[9]</sup>。② MB 内冠状动脉血流速度增加伴随异常的血流动力学改变。研究发现, MB 冠状动脉内峰值血流速度最大值 (maximal peak flow velocity, MPV) 较 MB 近端和远端增加 2 倍, 舒张期/收缩期平均血流速度比值 (diastolic/systolic flow velocity ratio, DSVR) 也明显增加 2.4 ~ 2.9 倍。③ 尸检和血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS) 发现, MB 近端冠状动脉产生动脉粥样硬化斑块的几率是生理状态下的 2 倍以

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划一般项目 (面上) (2023-JC-YB-815)

作者单位: 710100 西安, 西北大学附属西安国际医学中心医院心血管外科

通信作者: 张金洲, zhang.jinzhou@000516.cn

上<sup>[7-8]</sup>，这加重了 MB 导致的心肌缺血的发生。

## 2 诊断

MB 诊断包括解剖诊断和功能评估。解剖诊断指明确 MB 的部位、长度、深度和毗邻关系等。功能评估指鉴别 MB 是否影响冠状动脉血流及其是否导致心肌缺血。

**2.1 冠脉造影 (coronary angiogram, CAG)** 是最常见的冠状动脉有创检查，“挤牛奶征”是 MB 患者在 CAG 中最具特征的影像<sup>[10-11]</sup>。CAG 可见 MB 挤压导致的冠状动脉狭窄延迟至舒张期，持续大概 136 ms 或 26% 舒张期时间 (4% ~ 50%)，这可能也是 MB 导致心肌缺血的主要机制<sup>[12]</sup>。CAG 检查显示 MB 穿隧动脉直径在舒张期减小 24%~58%，收缩期减小 71% ~ 99%<sup>[13]</sup>，而收缩期冠状动脉挤压可因注射硝酸甘油等血管扩张剂进一步加重<sup>[14]</sup>。一般认为收缩期冠状动脉直径挤压  $\geq 70\%$ ，舒张中晚期冠状动脉挤压  $\geq 30\%$  即可判定为 MB。尽管 CAG 在冠心病冠状动脉狭窄中作为影像证据金标准，但其诊断浅表型 MB 的检出率明显低于冠脉 CTA，特别是对于近端有固定狭窄的情况下，可造成漏诊或误诊，且 CAG 无法进行功能评估<sup>[15]</sup>，因此限制了其在 MB 诊断中的应用。

**2.2 冠脉 CTA (coronary CT angiography, CCTA)** 由于 MB 穿隧动脉的非圆形管腔、复杂的血流动力学及管径的周期性变化等原因，加之 MB 动态性狭窄受血管外挤压程度、心肌内张力等影响，冠状动脉内有创检查在 MB 中的应用往往受限。因为具有出色的三维建模功能及高解析率，CCTA 诊断准确性及性价比均较 CAG 高<sup>[11,15]</sup>，目前已成为临床上 MB 诊断应用最广泛的一种无创检查手段<sup>[1]</sup>。有文献报道，心绞痛患者中 CCTA 的 MB 检出率可高达 76%<sup>[11,16]</sup>。CCTA 检查可明确 MB 部位、长度和深度、穿隧动脉的管腔构型、血管壁等情况，指导临床依据解剖特性和分型制定不同的治疗方案<sup>[7]</sup>。利用 CT 血流储备分数 (CT fractional flow reserve, CT-FFR) 技术评估可以有效预测 MB 缺血风险，一般认为 CT-FFR 小于 0.75 ~ 0.8 即提示存在心肌缺血。有研究发现 MB 长度、出口等因素对 CT-FFR 等有负影响，对缺血具有较高诊断价值<sup>[17]</sup>。但目前 CT-FFR 仅限于静息状态下，还未在临床广泛应用。

**2.3 IVUS** IVUS 可以精确观察冠脉内径、面

积及血管壁情况，能够对冠脉血管壁进行三维成像。MB 穿隧动脉在 IVUS 检查中呈特征性“半月形”<sup>[7,18]</sup>，提示穿隧动脉持续到舒张期存在不同程度被挤压。通过 IVUS 有助于了解 MB 穿隧动脉收缩期压缩比、舒张期血管扩张延迟、MB 厚度、MB 近端粥样硬化斑块、冠状动脉逆重塑、间隔支和对角支关系<sup>[11,18]</sup>。IVUS 对轻度压缩敏感性高，可提高 MB 检出率至 23%<sup>[19]</sup>。IVUS 还能发现冠状动脉内斑块、夹层等的严重程度及分布等信息。IVUS 还可测定舒张期血流储备分数 (diastolic fractional flow reserve, dFFR)，一般认为 dFFR  $< 0.76$  即有临床意义<sup>[1]</sup>。但 IVUS 并不能提供功能性评价，加之操作中过快撤除导致低估 MB 长度等原因，故目前在 MB 诊断中应用受限。

**2.4 多层螺旋 CT (multislice spiral CT, MSCT) / 单光子发射计算机化断层显像 (single photon emission computed tomography, SPECT)** MSCT 可明确一段冠状动脉被心肌包绕，同时还可进行 MB 功能评价和反映血流动力学改变<sup>[7]</sup>。而 SPECT 可提示 MB 引起的可逆性心肌灌注缺损和冠状动脉直径收缩引起的心肌缺血相对定量<sup>[11]</sup>。但因费用昂贵及便利性欠佳，并未作为 MB 一线检查方法。

**2.5 负荷超声检查** 由于 MB 是动态性狭窄，因此对 MB 的诊断不能仅局限于解剖和形态学，而应用变时性或药物刺激等对 MB 进行功能及生理学评估至关重要。对于有症状的 MB 患者，负荷超声检查可以鉴别 MB、心肌缺血及二者之间关系<sup>[20]</sup>。但负荷超声检查对于 MB 引起的心肌缺血敏感性低，仅可作为 MB 患者功能评估的初级检查。而应用多普勒评估冠状动脉内血流动力学和多巴酚丁胺激发的 dFFR 测定可做为进一步的功能评估<sup>[1]</sup>。

**2.6 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT)** 在 MB 检查中，OCT 可以更有效地检测斑块及提供更详细的冠状动脉形态细微结构。OCT 的解析度在 10  $\mu\text{m}$  级别，比标准 IVUS 系统的精度提高了约 10 倍<sup>[21]</sup>。MB 在 OCT 检查中表现为特异性的“收缩期压缩的边界清晰伴内部混杂低清梭形声影”<sup>[2]</sup>。OCT 研究发现，MB 穿隧动脉缺少血管外膜滋养层，后者可促进管周脂肪细胞向血管内趋化炎性细胞及分泌细胞因子，这可能是穿隧动脉不发生动脉粥样硬化或狭窄的原因之一<sup>[22]</sup>。OCT 还可以观察到 MB 近端冠状动脉



壁纤维内膜增生,而穿隧动脉及远端冠状动脉未见增生<sup>[21]</sup>。然而,和IVUS一样,如果OCT操作过程中撤除过快,可能会低估MB长度。由于穿透性差及过快撤除的缺陷,因此OCT并不是MB监测最理想的手段。为克服这一缺点,可以结合纤维光学镜头静止方法提高MB检测率,然而这一方法临床并不常用。因此MB诊断时更倾向于使用IVUS而非OCT<sup>[2]</sup>。

**2.7 血管内多普勒 (intravascular Doppler, IVD)** MB穿隧动脉的血流动力学在IVD超声检查中呈特异性“指尖征”<sup>[23]</sup>,其中三个时相分别代表快速舒张早期血流加速、快速舒张中期血流减速及舒张中晚期平台期。IVD既可进行病变血管功能评价、血管痉挛评估、微血管病变评估、激发动态收缩期狭窄及血管内皮功能评价,还可以有效检测MB近端斑块以及血管重塑。IVD研究发现,穿隧动脉收缩期被挤压,导致MB近端逆向血流<sup>[23]</sup>,而穿隧动脉在收缩期前向血流的突然中断产生局部低管壁剪切力,可能促进MB近端形成粥样硬化斑块<sup>[7,24]</sup>。MB诊断中IVD的主要缺点是多巴胺、乙酰胆碱及腺苷等药物剂量并无统一限定值,有相应药物副作用且不易规范化操作<sup>[2]</sup>,加之操作耗时长,限制了其在MB诊断方面的应用。

**2.8 FFR** FFR是诊断固定冠状动脉狭窄的金标准。一般认为 $FFR < 0.75$ 即可考虑诊断MB。但也有观点认为,传统FFR仅适用于MB近端冠状动脉固定狭窄的诊断金标准,评估MB穿隧动脉血流动力学则有较大的不足<sup>[2,25]</sup>。其主要原因可能与MB收缩期超射导致穿隧动脉内显著的舒张期压力梯度和正常甚至负的收缩期压力梯度有关。这些都不同于冠状动脉固定狭窄所致的非显著性平均和舒张期压力梯度差<sup>[26]</sup>。这可导致传统FFR所测得的收缩期和舒张期平均压升高,从而低估MB的血流动力学显著性<sup>[26]</sup>。因此更建议使用dFFR联合多巴胺对MB进行检测评估。研究显示静脉注射低剂量多巴胺联合冠脉内注射低剂量腺苷增加发现前降支MB更大舒张期压力梯度的阳性率<sup>[27]</sup>。在固定狭窄中,dFFR值与均值无显著差异。但是在测量MB动态性狭窄时,dFFR相关特性理论上比常规的均值FFR更具优势<sup>[28]</sup>。其原因主要有两点,一是dFFR检测限制在舒张期内,可避免冠状动脉内负向梯度对整体压力测量的影响;二是dFFR允许识别和

量化舒张期冠状动脉血流,因此在MB中对舒张影响更小。研究发现,注射多巴胺使冠脉压缩达到最大值,患者发生胸痛症状等缺血性改变,而平均FFR无明显改变,也表明dFFR是更灵敏的MB检测手段<sup>[5]</sup>。然而,由于dFFR使用仍然繁琐且耗时,因此在大多导管室中并不常规进行。

**2.9 瞬时无波形比率 (instantaneous wave-free ratio, iFR)** 近期iFR在MB诊断中的应用发展迅速。iFR无需使用血管扩张剂。在舒张期“无波”期间对冠状动脉内压进行采样,处于一个心动周期的该时期内微血管阻力基本上是稳定且最小,同时流量是整个心动周期内的最高时相<sup>[29]</sup>。由于iFR是舒张期特异性指标,在MB生理功能评价方面具有良好的应用前景。与FFR相比,iFR发现MB狭窄阳性率更高。iFR目前仅在静息状态下被证实有效,iFR  $\leq 0.89$ 考虑阳性。iFR联合正性肌力药物测量静息及应力状态下的MB生理功能评估仍处于实验状态<sup>[30]</sup>,因此iFR在MB中的应用价值仍有待考证。

### 3 治疗

**3.1 药物治疗** 药物治疗是有症状MB的首选。药物治疗的目的是降低心率,减轻心肌挤压幅度,增加冠脉血运和心肌灌注<sup>[2,7,11]</sup>。 $\beta$ -受体阻滞剂是一线治疗药物。对于 $\beta$ -受体阻滞剂禁忌证(重度哮喘)和冠状动脉痉挛时可应用钙离子通道阻滞剂。MB患者应该谨慎应用或避免应用硝酸酯类药物,其机制在于硝酸酯类药物扩张MB近端冠状动脉导致近端反向血流增加,降低心绞痛发作阈值,加重心肌缺血症状。如果乙酰胆碱试验证明确实存在MB内冠脉内皮细胞功能不全时,才考虑应用硝酸酯类药物<sup>[16,31]</sup>。另外,因为MB近端冠状动脉出现动脉粥样硬化的几率增加,因此也有研究建议MB患者进行抗血小板治疗<sup>[11]</sup>。MB是一种冠脉解剖畸形,所以药物治疗在本质上是姑息性治疗<sup>[1]</sup>,停用药物后症状往往复发。

**3.2 冠脉支架植入** 对于药物治疗无效的MB,首先推荐外科治疗。有报道发现冠状动脉内支架植入可以减轻MB穿隧动脉挤压程度、降低冠脉内峰值血流压力,使冠状动脉内血流正常和减轻症状<sup>[32]</sup>。但第一代药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)或金属裸支架(bare metal stent, BMS)置入后严重不良事件发生率高,包括冠脉破裂、支架毁损、支架再狭窄和支架内血栓形成

等<sup>[10,33-34]</sup>。而径向支撑力更强的第二代DES在改善MB穿隧动脉血流动力学及减少支架内再狭窄方面仍缺乏大规模随机对照研究结果支持<sup>[2]</sup>。因此,药物治疗无效的MB患者应谨慎选择行经皮冠状动脉内支架置入,尤其是深入型MB。

**3.3 外科手术** 目前临床常用的外科手术方式为冠状动脉松解手术和冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)。这两种术式有各自应用的局限性。冠脉松解手术即通过切除覆盖在MB内冠状动脉表面的心肌纤维束以达到解除冠状动脉束缚目的<sup>[35-36]</sup>。有研究显示,冠脉松解术后中长期随访约60%患者胸痛症状消失,日常活动能力、心绞痛发作频率、治疗满意度、生活质量均明显改善,无心血管相关死亡率发生<sup>[35]</sup>。在儿童MB患者中,冠状动脉松解术也显示出良好的术后早期效果<sup>[1,37]</sup>。然而,因为MB内冠状动脉走行的不确定性,MB松解术可能引起术中冠状动脉损伤、心室壁穿孔、术后早期出血和远期室壁瘤形成、症状复发等严重并发症<sup>[10,35,38]</sup>,使MB内冠状动脉松解术的临床应用受到一定限制<sup>[39]</sup>。目前认为对于严重MB(长度大于2.5 cm,深度大于0.5 cm)、舒张期MB内冠状动脉直径小于MB远端冠状动脉直径的患者,不适宜进行冠状动脉松解手术<sup>[11,40]</sup>。

CABG是治疗MB常用的外科手术方式之一<sup>[7]</sup>。由于75%以上MB累及左前降支,因此左乳内动脉-左前降支(left internal mammary artery-left anterior descending, LIMA-LAD)是MB患者目前最常采用的手术方案。有研究发现在梗阻肥厚性心肌病合并MB患者中,术后中期随访结果显示行CABG术与冠状动脉松解术的患者其心血管相关死亡率均为零<sup>[41-43]</sup>。然而,MB患者与冠心病患者LIMA-LAD手术疗效有显著区别,主要表现在MB患者LIMA-LAD术后LIMA桥闭塞率很高,2年闭塞率40.9%左右<sup>[39]</sup>,而冠心病患者LIMA-LAD术后LIMA桥10年闭塞率仅5%<sup>[44]</sup>。这些差别提示冠心病患者和MB患者LIMA-LAD术后LIMA桥可能存在不同的血流动力学改变。

研究表明,前降支MB患者LIMA-LAD术后桥血管闭塞机制与竞争性血流有关。所谓竞争血流指桥血管血流(LIMA)和原位冠状动脉(LAD)血流在吻合口处竞争前向血流,常见于近端冠状动脉狭窄不严重的动脉桥血管内<sup>[45]</sup>。竞争血流在造影时的表现为,LIMA选择性造影

无可见血流,LAD造影可见LIMA反向血流<sup>[46]</sup>,导致LAD桥血管出现“线性征”,最终引起桥血管闭塞<sup>[47]</sup>。是否出现竞争血流取决于桥血管与冠状动脉腔内压力差。有文献报道称,前降支MB合并近端冠脉粥样硬化导致冠状动脉狭窄的患者,LIMA-LAD术后桥血管通畅率显著高于近端冠状动脉未狭窄的患者<sup>[39]</sup>。可能的机制是近端冠状动脉狭窄导致远端冠状动脉内压力低于LIMA桥内压力,消除了LIMA桥的反向血流。Bazylev等报道17例MB患者LIMA-LAD手术,6例在桥血管内检测到反向血流,其中4例发生LIMA桥血管闭塞。而结扎前降支后,LIMA桥反向血流消失,全部桥血管维持通畅<sup>[48]</sup>。以上报道提示,竞争血流导致的桥血管内反向血流可能是LIMA-LAD术后桥血管闭塞的主要原因,消除或减轻反向血流有助于维持桥血管通畅<sup>[48]</sup>。前降支MB应用大隐静脉作为血管移植物,大大提高桥血管远期通畅率<sup>[40]</sup>。MB手术的小样本研究显示,无论是LIMA或是大隐静脉(great saphenous vein, GSV)桥血管均可发生术后闭塞,但GSV闭塞率更低,这可能与GSV静脉瓣防止反向血流有关<sup>[49]</sup>。无论LIMA桥还是GSV桥血管,术后胸痛症状减轻程度约在68%~94%之间,组间无明显统计学差别<sup>[49]</sup>。最近文献介绍一种新的手术方式——MB旁路移植手术,即选取适当长度LIMA段,分别与MB入口和出口处的冠状动脉行端侧吻合,使LIMA桥血管内压力与MB冠状动脉内压力相等,可以消除反向血流,术后36月LIMA桥血管保持通畅<sup>[2,50-51]</sup>。但MB旁路移植手术的远期效果还有待多中心临床研究验证<sup>[2]</sup>。

综上所述,虽然MB发病率较高,但有症状、需要干预的患者比例不高。目前,临床对于MB的治疗尚需进一步规范。结合文献初步拟定MB临床诊治路径(图1),可供临床借鉴。

#### 参考文献:

- [1] Maeda K, Schnitger I, Murphy DJ, *et al.* Surgical unroofing of hemodynamically significant myocardial bridges in a pediatric population[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(4): 1618-1626. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.01.081.
- [2] Sternheim D, Power DA, Samtani R, *et al.* Myocardial bridging: diagnosis, functional assessment, and management: Jacc state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(22): 2196-2212. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.09.859.
- [3] Hostiu S, Negoii I, Rusu MC, *et al.* Myocardial bridging: a me-

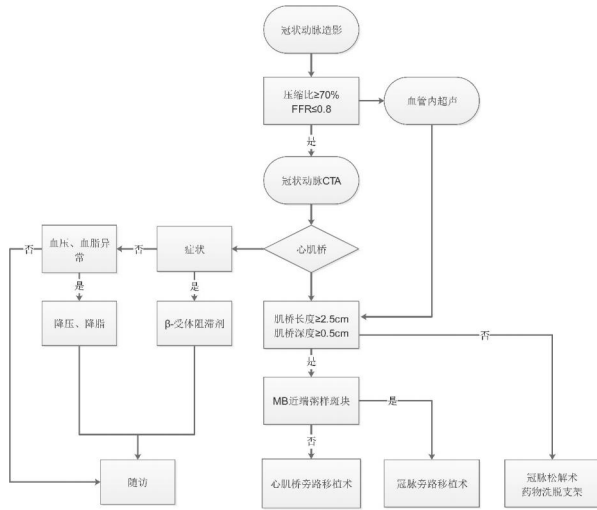


图1 心肌桥临床诊治路径  
注：FFR：血流储备分数；MB：心肌桥

ta-analysis of prevalence[J]. J Forensic Sci, 2018, 63(4): 1176-1185. DOI: 10.1111/1556-4029.13665.

[4] Qian JY, Zhang F, Dong M, *et al.*. Prevalence and characteristics of myocardial bridging in coronary angiogram--data from consecutive 5525 patients[J]. Chin Med J (Engl), 2009,122(6): 632-635. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.06.008.

[5] Tarantini G, Barioli A, Nai Fovino L, *et al.*. Unmasking myocardial bridge-related ischemia by intracoronary functional evaluation[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2018, 11(6): e006247. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.006247.

[6] Hourmozdi JN, Schimmel D. Myocardial bridging[J]. N Engl J Med, 2024, 390(5): e11. DOI: 10.1056/NEJMicm2307383.

[7] Corban MT, Hung OY, Eshthardi P, *et al.*. Myocardial bridging: contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(22): 2346-2355. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.049.

[8] Uusitalo V, Saraste A, Pietila M, *et al.*. The functional effects of intramural course of coronary arteries and its relation to coronary atherosclerosis[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2015, 8(6): 697-704. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.04.001.

[9] Gould KL, Johnson Nils P. Myocardial bridges: lessons in clinical coronary pathophysiology[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2015, 8(6): 705-709. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.02.013.

[10] Boyd JH, Pargaonkar VS, Scoville DH, *et al.*. Surgical unroofing of hemodynamically significant left anterior descending myocardial bridges[J]. Ann Thorac Surg, 2017, 103(5): 1443-1450. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.08.035.

[11] Tarantini G, Migliore F, Cademartiri F, *et al.*. Left anterior descending artery myocardial bridging: a clinical approach[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(25): 2887-2899. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.973.

[12] Bourassa MG, Butnaru A, Lesperance J, *et al.*. Symptomatic myocardial bridges: overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(3): 351-359. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02768-7.

[13] Schwarz ER, Klues HG, vom Dahl J, *et al.*. Functional, angiographic and intracoronary doppler flow characteristics in symptomatic patients with myocardial bridging: effect of short-term intravenous beta-blocker medication[J]. J Am Coll Cardiol, 1996,

27(7): 1637-1645. DOI: 10.1016/0735-1097(96)00062-9

[14] Hongo Y, Tada H, Ito K, *et al.*. Augmentation of vessel squeezing at coronary-myocardial bridge by nitroglycerin: study by quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound[J]. Am Heart J, 1999, 138(2 Pt 1): 345-350. DOI: 10.1016/s0002-8703(99)70123-7.

[15] 王猛, 马晨越, 王全龙, 等. 冠状动脉 CT 血管成像与冠状动脉造影对心肌桥检出的对比研究 [J]. 空军航空医学, 2023, 40 ( 3 ) : 241-245. DOI: 10.3969/j.issn.2097-1753.2023.03.012.

[16] Lee MS, Chen CH. Myocardial bridging: an up-to-date review[J]. J Invasive Cardiol, 2015, 27(11): 521-528.

[17] 陈萍, 罗琳, 陈强, 等. LAD 纵深型心肌桥形态与 CT-FFR 的关系研究 [J]. 临床心血管病杂志, 2023, 39 ( 4 ) : 297-302. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2023.04.012.

[18] Bose D, Philipp S. Images in clinical medicine. High-resolution imaging of myocardial bridging[J]. N Engl J Med, 2008, 358(4): 392. DOI: 10.1056/NEJMicm072887.

[19] Tsujita K, Maehara A, Mintz GS, *et al.*. Comparison of angiographic and intravascular ultrasonic detection of myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery[J]. Am J Cardiol, 2008, 102(12): 1608-1613. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.07.054.

[20] Lin S, Tremmel JA, Yamada R, *et al.*. A novel stress echocardiography pattern for myocardial bridge with invasive structural and hemodynamic correlation[J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(2): e000097. DOI: 10.1161/jaha.113.000097.

[21] Ye Z, Lai Y, Yao Y, *et al.*. Optical coherence tomography and intravascular ultrasound assessment of the anatomic size and wall thickness of a muscle bridge segment[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2019, 3(S1): 772-778. DOI: 10.1002/ccd.28094

[22] Nishimiya K, Matsumoto Y, Wang H, *et al.*. Absence of adventitial vasa vasorum formation at the coronary segment with myocardial bridge - an optical coherence tomography study[J]. Int J Cardiol, 2018, 250: 275-277. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.09.211.

[23] Ge J, Jeremias A, Rupp A, *et al.*. New signs characteristic of myocardial bridging demonstrated by intracoronary ultrasound and doppler[J]. Eur Heart J, 1999, 20(23): 1707-1716. DOI: 10.1053/uhj.1999.1661.

[24] Corban MT, Hung OY, Timmins LH, *et al.*. Reply: Myocardial bridging[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(20): 2179-2181. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.009.

[25] Tremmel JA, Schnittger I. Myocardial bridging[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(20): 2178-2179. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.993

[26] Hakeem A, Cilingiroglu M, Leesar MA. Hemodynamic and intravascular ultrasound assessment of myocardial bridging: fractional flow reserve paradox with dobutamine versus adenosine[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2010, 75(2): 229-236. DOI: 10.1002/ccd.22237.

[27] Escaned J, Cortés J, Flores A, *et al.*. Importance of diastolic fractional flow reserve and dobutamine challenge in physiologic assessment of myocardial bridging[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(2): 226-233. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00588-6.

[28] Pargaonkar VS, Kimura T, Kameda R, *et al.*. Invasive assessment of myocardial bridging in patients with angina and no obstructive coronary artery disease[J]. EuroIntervention, 2021, 16(13): 1070-1078. DOI: 10.4244/eij-d-20-00779.

[29] Sen S, Asrress KN, Nijjer S, *et al.*. Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow re-

- serve and is not improved with adenosine administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(13): 1409-1420. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.034.
- [30] Teragawa H, Oshita C, Ueda T. The myocardial bridge: potential influences on the coronary artery vasculature[J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2019, 13: 1179546819846493. DOI: 10.1177/1179546819846493.
- [31] Ge J, Erbel R, Gørgø G, *et al.*. High wall shear stress proximal to myocardial bridging and atherosclerosis: intracoronary ultrasound and pressure measurements[J]. *Br Heart J*, 1995, 73(5): 462-465. DOI: 10.1136/hrt.73.5.462.
- [32] Ernst A, Bulum J, Šeparović Hanževački J, *et al.*. Five-year angiographic and clinical follow-up of patients with drug-eluting stent implantation for symptomatic myocardial bridging in absence of coronary atherosclerotic disease[J]. *J Invasive Cardiol*, 2013, 25(11): 586-592.
- [33] Santucci A, Jacoangeli F, Cavallini S, *et al.*. The myocardial bridge: incidence, diagnosis, and prognosis of a pathology of uncertain clinical significance[J]. *Eur Heart J Suppl*, 2022, 24(Suppl 1): I61-I67. DOI: 10.1093/eurheartjsupp/suac075.
- [34] Yamamoto K, Sugizaki Y, Karpaliotis D, *et al.*. Presence and relevance of myocardial bridge in lad-pci of cto and non-cto lesions[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2024, 17(4): 491-501. DOI: 10.1016/j.jcin.2023.12.017.
- [35] Hemmati P, Schaff HV, Dearani JA, *et al.*. Clinical outcomes of surgical unroofing of myocardial bridging in symptomatic patients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 109(2): 452-457. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.07.005
- [36] Wang H, Pargaonkar VS, Hironaka CE, *et al.*. Off-pump minithoracotomy versus sternotomy for left anterior descending myocardial bridge unroofing[J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 112(5): 1474-1482. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.11.023.
- [37] Yetman AT, McCrindle BW, MacDonald C, *et al.*. Myocardial bridging in children with hypertrophic cardiomyopathy--a risk factor for sudden death[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(17): 1201-1209. DOI: 10.1056/nejm199810223391704.
- [38] Attaran S, Moscarelli M, Athanasiou T, *et al.*. Is coronary artery bypass grafting an acceptable alternative to myotomy for the treatment of myocardial bridging?[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 16(3): 347-349. DOI: 10.1093/icvts/ivs459.
- [39] Ji Q, Shen J, Xia L, *et al.*. Surgical treatment of symptomatic left anterior descending myocardial bridges: myotomy vs. bypass surgery[J]. *Surg Today*, 2020, 50(7): 685-692. DOI: 10.1007/s00595-019-01935-1.
- [40] Royse A, Pamment W, Pawanis Z, *et al.*. Patency of conduits in patients who received internal mammary artery, radial artery and saphenous vein grafts[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 148. DOI: 10.1186/s12872-020-01433-0.
- [41] Wang S, Wang S, Lai Y, *et al.*. Midterm results of different treatment methods for myocardial bridging in patients after septal myectomy[J]. *J Card Surg*, 2021, 36(2): 501-508. DOI: 10.1111/jocs.15226.
- [42] Basso C, Thiene G, Mackey-Bojack S, *et al.*. Myocardial bridging, a frequent component of the hypertrophic cardiomyopathy phenotype, lacks systematic association with sudden cardiac death[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(13): 1627-1634. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp121.
- [43] Kunkala MR, Schaff HV, Burkhart H, *et al.*. Outcome of repair of myocardial bridging at the time of septal myectomy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97(1): 118-123. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.079.
- [44] Caliskan E, de Souza DR, Boning A, *et al.*. Saphenous vein grafts in contemporary coronary artery bypass graft surgery[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(3): 155-169. DOI: 10.1038/s41569-019-0249-3.
- [45] Sabik JF 3rd, Blackstone EH. Coronary artery bypass graft patency and competitive flow[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(2): 126-128. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.029.
- [46] Kim JS, Kang Y, Sohn SH, *et al.*. Occurrence rate and fate of competitive flow of the left internal thoracic artery used in y-composite grafts[J]. *JTCVS Open*, 2022, 11: 116-126. DOI: 10.1016/j.xjon.2022.06.006.
- [47] Adlam D, Channon KM. Radial artery graft string sign due to lumen obliteration by neointima: insight from optical coherence tomography[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(5): 586-587. DOI: 10.1016/j.jcin.2010.10.017.
- [48] Bazylev VV, Nemchenko EV, Mikuliak AI, *et al.*. Role of flowmetry in tactics of bypass grafting for myocardial bridge of the anterior descending artery[J]. *Angiol Sosud Khir*, 2018, 24(3): 143-150.
- [49] Bockeria LA, Sukhanov SG, Orekhova EN, *et al.*. Results of coronary artery bypass grafting in myocardial bridging of left anterior descending artery[J]. *J Card Surg*, 2013, 28(3): 218-221. DOI: 10.1111/jocs.12101.
- [50] 张金洲, 张瑜, 郭颖强, 等. 心肌桥旁路移植手术治疗心肌桥 1 例报告 [J]. *心脏杂志*, 2020, 32 ( 3 ) : 332-334. DOI: 10.12125/j.chj.202004101.
- [51] Zhang JZ, Zhu GY, Zhang Y, *et al.*. Myocardial bridge bypass graft: a novel surgical procedure for extensive myocardial bridges[J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 112(2): e115-e117. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.11.055.

(收稿日期: 2023-10-30)

(修订日期: 2024-04-30)

## · 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.04.19

## 体外循环心脏术后谵妄

沈立, 王恒, 付正晨, 冯缘, 王维俊, 薛松

[摘要]: 体外循环术后谵妄是一种心脏体外循环手术后常见且严重的并发症, 影响预后。本综述将从体外循环手术后谵妄的分类、病理生理学机制、危险因素、预防等方面进行总结, 并从体外循环角度讨论可行的干预预防措施。

[关键词]: 体外循环; 术后谵妄; 谵妄预防; 心脏术后

## Postoperative delirium after cardiopulmonary bypass

Shen Li, Wang Heng, Fu Zhengchen, Feng Yuan, Wang Weijun, Xue Song

Department of Cardiovascular Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Xue Song, Email: xuesong64@163.com

[Abstract]: Postoperative delirium is a common and critical complication after cardiopulmonary bypass (CPB) and is associated with poor prognosis. This review will summarize the classification, pathophysiological mechanisms, risk factors, and prevention of postoperative delirium after CPB.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Postoperative delirium; Delirium prevention; Post-cardiac surgery

心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 心脏手术术后谵妄 (postoperative delirium, POD) 是一种常见且严重的并发症, 发生在接受心脏手术并使用 CPB 的患者中。根据《精神疾病诊断与统计手册第四版修订版》的定义: 谵妄是急性发作的神经认知障碍, 表现为意识混乱, 伴注意力不集中、思维混乱、不连贯以及感知功能异常、行为异常等, 与神经功能恢复延迟有关。而 CPB POD 是指患者在经历心脏大血管手术后出现的谵妄, 主要发生在术后第 1 ~ 3 d。由于受 CPB 的影响, 心脏手术患者 POD 的发病率可达 3% ~ 31% 不等<sup>[1]</sup>。POD 可直接影响患者预后, François 等研究表明, POD 是心脏手术术后 3 年患者预后不良的独立危险因素, 并影响远期生活质量, 且证实了谵妄的发生与早期认知表现改变之间的联系<sup>[2]</sup>。这篇综述将从谵妄整体的分类、病理生理学机制、发病风险因素、预防等方面进行综合分析和总结, 并从 CPB 角度着重讨论可行的干预预防措施。

基金项目: 上海交通大学医学院附属仁济医院临床创新培育基金 (RJPY-DZX-005)

作者单位: 200127 上海, 上海交通大学医学院附属仁济医院心血管外科

通信作者: 薛松, Email: xuesong64@163.com

## 1 分类

了解不同分类和谵妄类型, 在围术期针对性调整预防治疗策略具有一定临床意义。POD 可按发生时相分为早期谵妄 (手术后 24 h 内) 和迟发性谵妄 (手术后 24 h 后)。迟发性谵妄多与术后新出现的并发症有关, 如感染、出血等。按程度可分为轻度、中度和重度谵妄。按认知状态表现分为: ①高活动型: 主要表现为躁动、攻击包括撕扯导管、幻觉和定向障碍; ②低活动型: 以迟缓、嗜睡和互动减少为特点; ③混合型: 在高活动型与低活动型之间波动。分类对预后具有一定指导意义, 有证据表明, 高龄患者中, 与高活动型谵妄患者 (占比 40.6%) 相比, 混合型谵妄患者 [占比 31%, 比值比 (odds ratio, OR) = 2.0, 95% 置信区间 (confidence interval, CI): 1.02 ~ 3.9] 和低活动型谵妄患者 (占比 25.9%, OR=4.7, 95%CI: 1.6 ~ 14) 死亡率更高<sup>[3]</sup>。此外, Charles 等研究存在不同类型认知障碍的 POD 患者和无谵妄患者, 发现 POD 患者在处理速度和视觉构建速度方面有更显著的下降, 记忆力、注意力等术后一年可逐渐恢复<sup>[4]</sup>。

## 2 病理生理学机制

CPB POD 的发病机制尚不完全清楚。现有研

究表明,谵妄的发生主要与神经递质系统的缺陷或功能障碍、异常的应激反应和神经炎症有关,了解其发生机制可为其预防和治疗提供理论依据。POD多见于全身炎症反应的患者,而CPB术中的机械通气、低体温、缺氧缺血、炎症反应等因素均可能导致谵妄的发生。机械通气导致的低氧和高碳酸血症可影响脑细胞的正常功能,导致神经传导异常。同时,CPB术中作为保护作用的低体温亦可导致脑血流减少,进一步加重脑缺氧、缺血,复温过程破坏脑自动调节机制致脑水肿都会促进谵妄的发生。同样,CPB术后产生的炎症反应和炎性介质释放也可能对脑功能产生负面影响,引发POD,假说机制包括但不限于血脑屏障损伤、大脑微循环失调、小胶质细胞活化致神经炎症反应、5羟色胺和乙酰胆碱能神经递质失衡等<sup>[5]</sup>。大脑炎症反应是由小胶质细胞、星形胶质细胞和巨噬细胞的激活介导的。小胶质细胞的激活伴随着大量潜在毒性介质的产生(如一氧化氮、超氧化物、单核细胞趋化蛋白-1),以及促炎细胞因子如肿瘤坏死因子、干扰素- $\gamma$ 的进一步增强和释放,并产生炎症级联反应,该级联反应诱导血管内皮细胞和周围细胞的进一步激活,导致血脑屏障损伤、微循环失调<sup>[6]</sup>。CPB POD发生率高的主要原因可能是CPB途径触发的炎症反应,包括活化免疫细胞与CPB管路直接接触、粒细胞的直接激活及其与血管内皮细胞的反应,也通过刺激补体系统、凝血和纤溶系统,诱导细胞因子产生和减少一氧化氮合成来触发炎症反应,最终导致微循环水平上的自动调节机制改变,影响大脑血流,导致灌注不足引发POD<sup>[7]</sup>。而抗胆碱能活性的改变是谵妄的预测因素,为ICU意识模糊评估量表的阳性指标之一,血浆和脑脊液乙酰胆碱水平降低与谵妄有关,减少使用抗胆碱能药物可以缓解谵妄症状<sup>[8]</sup>。此外,CPB POD还可能由手术操作所致,如主动脉钳夹夹持过程中动脉粥样硬化斑块移位脱落或微栓和气栓产生<sup>[9]</sup>。从上述POD的多种可能发生机制的理论来看,POD的发生是多种综合因素叠加造成的,因此CPB POD的合理预防管理模式应是围术期全程多学科参与的综合预防。

### 3 发病危险因素

CPB POD的发病风险因素众多,包括高龄、基础疾病(如脑血管疾病、糖尿病、高血压等)、手术类型[如复杂冠状动脉旁路移植术(coronary

artery bypass grafting, CABG)、联合心脏瓣膜置换术、需停循环的大血管手术等]、术前认知功能状态等(如阿尔茨海默病、轻度认知障碍等)都会增加患者发生POD的风险。从药物角度,Viderman D等研究评估氯胺酮对麻醉后神经认知功能障碍的影响观察发现,术后使用氯胺酮组与对照组的POD发生率无显著差异<sup>[10]</sup>。一项对34个研究(24个队列,2个观察性研究和8项随机对照试验)的系统回顾分析得出年龄、既往精神疾病、脑血管疾病、既往认知障碍、手术类型、围手术期血液制品输注、术后心房颤动和机械通气时间等与POD的发生有充分的相关性证据,术后血氧饱和度和肾功能不全也得到了中等水平证据的支持<sup>[11]</sup>。Theologou S等对179名心脏POD的研究发现ICU术后2d谵妄发生率为11.2%(20/179),术后第2天谵妄的主要独立预测因素是中粒细胞与淋巴细胞的比率( $P=0.001$ )和尿素水平( $P=0.016$ ),围手术期肌酐( $P=0.006$ )和血钠( $P=0.039$ )水平的升高与谵妄的发生显著相关,欧洲心脏手术风险评估系统评分升高( $P=0.001$ )、ICU住院时间延长( $P<0.001$ )和气管插管延长( $P=0.01$ )也是具有统计学意义的指标<sup>[11]</sup>。另一项研究中,384名患者接受了CPB下CABG,结果表明CPB时间与谵妄发生率有明显相关性,CPB大于142 min(CPB持续时间的第90个百分位数)的患者与CPB小于54 min(第10个百分位数)的患者相比,谵妄的相对风险(relative risk, RR)分别为2.18(95%CI: 1.39 ~ 3.07,  $P=0.002$ )与1.51(95%CI: 0.92 ~ 2.29,  $P=0.010$ )<sup>[12]</sup>。一项对300例接受CABG、瓣膜手术或主动脉手术的患者人群的回顾性研究统计了POD的发生率为32%,多因素回归分析确定了POD与年龄(OR=1.056, 95%CI: 1.002 ~ 1.113,  $P=0.041$ )、CPB时间(OR=1.1014, 95%CI: 1.004 ~ 1.025,  $P=0.007$ )、新鲜冷冻血浆输注(OR=1.127, 95%CI: 1.006 ~ 1.262,  $P=0.039$ )和心房颤动(OR=4.801, 95%CI: 1.844 ~ 12.502,  $P<0.001$ )之间的相关性(曲线下面积: 0.835,  $P<0.001$ )<sup>[13]</sup>。对于灌注医师而言,任何导致脑血流脑供氧不足的情况以及手术过程中的CPB干预措施都可影响患者谵妄发生。一项囊括142名70岁及以上的择期心脏手术患者术中CPB特征的回顾性研究发现,谵妄患者往往具有明显较大的术前体重和体表面积,CPB时间更长,CPB的液体正平衡更高,单位体表面积比例的全身泵流

量更低, CPB 期间混合静脉血氧饱和度低于 75% 的持续时间明显延长<sup>[14]</sup>。值得关注的干预因素有转中平均动脉血压的管理模式、低温脑灌注保护策略及近红外光谱 (near infrared reflectance spectroscopy, NIRS) 的相关性、HTK 心脏停搏液引起的血液过度稀释与水电解质平衡紊乱, 将在预防部分着重讨论。

#### 4 POD 的预防

关注 CPB POD 的预防具有重要的临床获益意义, 谵妄的非药物治疗是预防和治疗的<sup>[15]</sup>。与其他术后并发症一样, 首先应由手术团队综合预防, 以减小不必要创伤、改善神经功能恢复为目的优化手术方案, 选择合适的手术方式、麻醉方式、镇痛方式, 减少不必要输血等; 加强术后管理, 保持环境安静、舒适, 减少刺激, 给予充足营养避免 ICU 获得性虚弱; 早期识别和干预, 及时发现谵妄的临床表现, 分析可排除的危险因素并尽可能排除。围术期应评估患者的认知功能状态, 并选择合适药物控制术后疼痛, 同时减少镇静镇痛药物的过度使用。应针对不同的原因采取相应的措施: 对于因低氧导致的谵妄, 应及时纠正低氧血症, 增加氧供给、消除氧耗增加因素; 对于需停循环的大血管手术应选择可进行脑灌注脑保护的手术方案; 对于可能因炎症反应引起的谵妄, 使用抗炎药物进行治疗。

对于灌注医师而言, 手术过程中的一些干预措施可影响患者 POD 发生。谵妄可由脑供血供氧不足引起, 在维持充足的泵流量的同时, 维持合适的转中血压十分重要, 可直接影响脑血流。对于转中平均动脉血压的管理根据《中国体外循环专业技术标准 (2021 版)》建议: CPB 前, 灌注师必须与 CPB 负责医师或手术团队就 CPB 过程中血压管理方案进行沟通和确认, 明确术中基于患者年龄、体温和术前状态的可接受血压范围, 灌注师必须与手术团队密切合作, 按工作规程维持 CPB 期间合理血压<sup>[16]</sup>。这个可接受的范围, 通常来说要根据脑血流自主调节范围来确定较合适。而根据《2019 年欧洲心胸外科学会 / 外科协会年会 / 外科学会欧洲成人心脏术中 CPB 指南》推荐, 泵流量足够时平均动脉压低于 50 mmHg 时应积极使用缩血管药物<sup>[17]</sup>, 这些都是基于人群脑血流自主调节范围给出的经验。但脑血流自主调节机制存在个体差异并受多重因素影响, 即同样是

满足泵流量情况下平均动脉压 50 mmHg 的灌注压管理下限, 对于高危患者可存在脑缺血风险。近期的一篇随机对照试验研究关注了这种调节机制的个体化差异, 优化了灌注管理方案, 通过术前经颅多普勒测量大脑中动脉血流, 自主调节机制所匹配的平均动脉压进行确定, 在 CPB 启动前即匹配作为 CPB 中的平均动脉压管理下限阈值。与统一设置大于 60 mmHg 组的转中血压下限阈值相比, 这种个性化管理组患者具有较低的 POD 发生率<sup>[18]</sup>。关于目标导向灌注 (goal-directed perfusion, GDP), 已有研究证明 GDP 在预防术后急性肾损伤方面的有效性<sup>[19]</sup>, 但 GDP 对谵妄的益处还需要进一步研究。Mukaida H 等通过研究氧输送导向灌注策略对谵妄的影响发现, 以氧供为目标进行 GDP, 多因素分析结果确定输注的红细胞单位数、插管时间和低于红细胞压积阈值 0.25 的累积时间是 POD 的预测因素<sup>[20]</sup>。这些类型不同的个体化 GDP 理念或将是临床 CPB 医师可以优化灌注方案的方向。

对于需停循环的大血管手术患者, 术中低温脑灌注保护可持续提供脑组织氧供以避免停循环时脑组织缺血缺氧损伤, 目前常用几种选择性脑灌注技术。脑灌注对于主动脉弓手术脑保护降低包括谵妄在内的神经并发症的有效性已有广泛共识, 主要是因为其有效减少了脑组织缺血缺氧的时间和程度。如何做好脑灌注脑保护是关键<sup>[21]</sup>, 建议监测患者脑部的 NIRS 并以此为根据调整脑灌注流量或策略。NIRS 的监测有助于评估停循环期间所采用脑灌注方案的有效性和安全性<sup>[22]</sup>, 选择满足脑组织氧供需需求的流量, 单侧选择性脑灌注时应监测双侧 NIRS 以减少因大脑血管 Willis 环个体的差异性而影响脑保护效果。对于高氧管理, Marcos G 研究了 310 例患者并指出, 术中每 0.1 h 高氧血的脑再灌注与谵妄 OR 值增加 65% 独立相关 (OR=1.65, 95%CI: 1.12 ~ 2.44, P=0.01), 缺血前的高氧也与谵妄独立相关 (OR=1.10, 95%CI: 1.01 ~ 1.19, P=0.02), 缺氧相关性不足 (OR=1.12, 95%CI: 0.97 ~ 1.29, P=0.11), 高氧血脑再灌注后氧化损伤的增加可能部分介导了这种关联, 需要进一步的研究来评估术中大脑高氧的潜在有害作用<sup>[23]</sup>, 这也提示了脑灌注脑保护时在满足脑氧供前提下可能不宜应用过高氧浓度血进行灌注。

此外, 不同心脏停搏液的选择也会对 POD 产

生影响。如康思德® 心肌保护液 (HTK) 为晶体液具有比含血停搏灌注液更大的稀释度, 导致低血红蛋白浓度, HTK 停搏液成分特点也会引起低钠血症和代谢性酸中毒。Marc Irsqusi 等<sup>[24]</sup> 发现, 使用 HTK 的患者术后第 3 天谵妄发生率达 11.9%, 高于含血灌注液组的 3.2%, 这提示了术中及时处理停搏液相关过度稀释与水电解质平衡紊乱的必要性。

总体而言, CPB POD 是一种常见而严重的并发症。应了解其发病因素, 进行针对性的预防, 减少 POD 发生, 以期提高患者的生存率和生活质量。

#### 参考文献:

- Gosselt AN, Slooter AJ, Boere PR, *et al.* Risk factors for delirium after on-pump cardiac surgery: a systematic review[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 346. DOI: 10.1186/s13054-015-1060-0.
- Labaste F, Porterie J, Bousquet P, *et al.* Postoperative delirium is a risk factor of poor evolution three years after cardiac surgery: an observational cohort study[J]. *Clin Interv Aging*, 2020, 15: 2375-2381. DOI: 10.2147/CIA.S265797. eCollection 2020.
- Gual N, Inzitari M, Carrizo G, *et al.* Delirium subtypes and associated characteristics in older patients with exacerbation of chronic conditions[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2018, 26(12): 1204-1212. DOI: 10.1016/j.jagp.2018.07.003.
- Brown CH 4th, Probert J, Healy R, *et al.* Cognitive decline after delirium in patients undergoing cardiac surgery[J]. *Anesthesiology*, 2018, 129(3): 406-416. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002253.
- O'Neal JB, Shaw AD. Predicting, preventing, and identifying delirium after cardiac surgery[J]. *Perioper Med (Lond)*, 2016, 5: 7. DOI: 10.1186/s13741-016-0032-5.
- Dong Y, Xu Z, Huang L, *et al.* Peripheral surgical wounding may induce cognitive impairment through interleukin-6-dependent mechanisms in aged mice[J]. *Med Gas Res*, 2016, 6(4): 180-186. DOI: 10.4103/2045-9912.196899.
- 周建雄, 杨静. 术后谵妄病因及机制研究进展[J]. *实用老年医学*, 2019, 33(1): 7-11. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2019.01.003.
- Gray SL, Hanlon JT. Anticholinergic medication use and dementia: latest evidence and clinical implications[J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2016, 7(5): 217-224. DOI: 10.1177/2042098616658399.
- Mattimore D, Fischl A, Christophides A, *et al.* Delirium after Cardiac Surgery-A Narrative Review[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(12): 1682. DOI: 10.3390/brainsci13121682.
- Viderman D, Aubakirova M, Nabidollayeva F, *et al.* Effect of ketamine on postoperative neurocognitive disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(13): 4314. DOI: 10.3390/jcm12134314.
- Theologou S, Giakoumidakis K, Charitos C. Perioperative predictors of delirium and incidence factors in adult patients post cardiac surgery[J]. *Pragmat Obs Res*, 2018, 9: 11-19. DOI: 10.2147/POR.S157909.
- O'Neal JB, Billings FT 4th, Liu X, *et al.* Risk factors for delirium after cardiac surgery: a historical cohort study outlining the influence of cardiopulmonary bypass[J]. *Can J Anaesth*, 2017, 64(11): 1129-1137. DOI: 10.1007/s12630-017-0938-5.
- Andrási TB, Talipov I, Dinges G, *et al.* Risk factors for postoperative delirium after cardiac surgical procedures with cardioplegic arrest[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2022, 62(1): ezab570. DOI: 10.1093/ejcts/ezab570.
- Smulter N, Lingehall HC, Gustafson Y, *et al.* Disturbances in oxygen balance during cardiopulmonary bypass: a risk factor for postoperative delirium[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(2): 684-690. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.08.035.
- Oldham MA, Flanagan NM, Khan A, *et al.* Responding to ten common delirium misconceptions with best evidence: an educational review for clinicians[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2018, 30(1): 51-57. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.17030065.
- 中国生物医学工程学会体外循环分会, 中华医学会胸心血管外科学分会, 中国医师协会心血管外科医师分会. 中国体外循环专业技术标准 (2021 版) [J]. *中国体外循环杂志*, 2021, 19(2): 67-72. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.02.02.
- Wahba A, Milojevic M, Boer C, *et al.* 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2020, 57(2): 210-251. DOI: 10.1093/ejcts/ezz267.
- Brown CH 4th, Neufeld KJ, Tian J, *et al.* Effect of targeting mean arterial pressure during cardiopulmonary bypass by monitoring cerebral autoregulation on postsurgical delirium among older patients: a nested randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2019, 154(9): 819-826. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.1163.
- Ranucci M, Johnson I, Willcox T, *et al.* Goal-directed perfusion to reduce acute kidney injury: a randomized trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(5): 1918-1927, e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.04.045.
- Mukaida H, Matsushita S, Minami Y, *et al.* Risk factors for postoperative delirium on oxygen delivery-guided perfusion[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2022, 17(1): 193. DOI: 10.1186/s13019-022-01938-z.
- Qu JZ, Kao LW, Smith JE, *et al.* Brain protection in aortic arch surgery: an Evolving field[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, 35(4): 1176-1188. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.11.035.
- Lewis C, Parulkar SD, Bebawy J, *et al.* Cerebral neuromonitoring during cardiac surgery: a critical appraisal with an emphasis on near-infrared spectroscopy[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(5): 2313-2322. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.03.032.
- Lopez MG, Pandharipande P, Morse J, *et al.* Intraoperative cerebral oxygenation, oxidative injury, and delirium following cardiac surgery[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 103: 192-198. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.039.
- Irsqusi M, Loos D, Dielmann K, *et al.* Influence of cardioplegic solution on incidence of delirium after CABG surgery: use of calafiore blood cardioplegia versus HTK-Bretschneider-solution in a single-center retrospective analysis from 2017 to 2021[J]. *J Card Surg*, 2022, 37(12): 4670-4678. DOI: 10.1111/jocs.17059.

(收稿日期: 2023-12-22)

(修订日期: 2024-04-28)