



# 中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

## 收录证书

CERTIFICATE OF SOURCE JOURNAL  
FOR CHINESE SCIENTIFIC AND TECHNICAL PAPERS AND CITATIONS

### 中国体外循环杂志

经过多项学术指标综合评定及同行专家  
评议推荐，贵刊被收录为“中国科技核心期  
刊”（中国科技论文统计源期刊）。

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038

www.istic.ac.cn

2023年9月



# 中国体外循环杂志

ZHONGGUO TIWAIXUNHUAN ZAZHI

双月刊 2003年3月创刊 第21卷 第6期 2023年12月29日出版

第21卷终,本期附有索引

## 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

北京国际大厦B座7层

北京市海淀区中关村南大街甲18号,100081

电话:18911169469

Email: zgtwxhzz@sina.com

## 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

北京国际大厦B座7层融通医学期刊中心

北京市海淀区中关村南大街甲18号,100081

网站: <https://publish.cnki.net/tyxqk>

Email: zgtwxhzz@sina.com

电话:18911169469

## 定价

国内每期20元,全年120元

## 中国标准刊号

ISSN 1672-1403

CN 11-4941/R

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

人工智能技术对体外循环技术的促进和未来展望

.....王 伟 (321)

### 论 著

妊娠期体外循环常温搏动灌注对母胎预后的影响

.....张 力, 姜惜梦, 李慧丽, 等(323)

新型冠状病毒感染后小儿先天性心脏病心脏手术的体外循环

相关结果

.....缪 娜, 赵雪婷, 杨晓芳, 等(329)

儿童体外膜氧合院际转运研究

.....王香妮, 杨宇帆, 黄娇甜, 等(333)

还原型谷胱甘肽对全麻心脏术后患者脑损伤标志物和认知功能的影响

.....闫立会, 刘志飞, 闫建敏, 等(336)

主动脉弓部手术中温度变化对脑电阻抗的影响

.....胡志斌, 毛文帅, 郭李君, 等(342)

肥厚性梗阻型心肌病合并心房颤动外科同期射频消融手术的疗效及安全性分析

.....赵雪婷, 杨 峰, 缪 娜, 等(346)

血液灌流技术联合连续性肾替代治疗在重症急性胰腺炎患者治疗中的应用

.....曹秀丽, 赵庆华, 赵永生, 等(351)

### 病例报告

婴幼儿复杂先天性心脏病分期手术后大量出血合并血栓形成1例

.....蒋 倩, 周荣华 (355)

主动脉根部置换术后棒状杆菌致隐匿性纵隔感染1例

.....吴明亮, 宋来春 (358)

## 基础研究

维甲酸相关孤核受体 $\alpha$ 抵抗小鼠压力负荷型心肌损伤的作用及机制研究

.....杨家昌,张彬,朱瀚朝,等(360)

## 综 述

心脏手术相关急性肾损伤近五年防治进展

.....刘钦东,管玉龙,杨晓芳,等(368)

不同剂量del Nido心脏麻痹液的心肌保护研究进展

.....危登枝,李旭 (373)

冠心病左主干和(或)三支病变介入治疗与冠脉旁路移植的比较研究进展

.....杨坤,邓勇志 (376)

不同细胞来源外泌体对缺血性心脏病调控作用的研究进展

.....徐鹭鹭,周成斌 (381)

英文审校 于洁 杨晓芳 中文审校 李佳春 任崇雷

本期责任编辑 李佳春 本期责任排版 尹文文

期刊基本参数 CN11-4941/R\*2003\*B\*16\*64\*chi\*P\*¥10.00\*500\*15\*2023-06

---

---

# CHINESE JOURNAL OF EXTRACORPOREAL CIRCULATION

Binmonthly    Established in March, 2003    Volume 21, Number 6    December 29, 2023

---

## Responsible Institution

China RongTong Medical Healthcare  
Group Co., Ltd.

## Sponsor

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

## Editing

Editorial Office of China Journal of ECC  
7F Beijing International Mansion Tower B  
No.18 Zhongguancun South St. Beijing,100081, China  
Tel: 18911169469  
Email: zgtwxhzz@sina.com

## Editor-in-Chief

Hou xiaotong

## Publishing

RongTong Medical Journal Publishing  
(Beijing) Co., Ltd.  
9F China Overseas Fortune Center (Jin An) 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  
7F Beijing International Mansion Tower B  
No.18 Zhongguancun South St. Beijing,100081, China  
Email: zgtwxhzz@.com  
Tel: 18911169469

## CSSN

ISSN1672-2922

CN11-4882 / 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

**Artificial intelligence technology for the promotion of cardiopulmonary bypass technology and future prospects**

..... Wang Wei(321)

**Effect of normothermic pulsatile perfusion of extracorporeal circulation during pregnancy on maternal and fetal prognosis**

..... Zhang Li, Yao Ximeng, Li HuiLi, et al(323)

**Results of cardiopulmonary bypass related to cardiac surgery in children with congenital heart disease after Novel coronavirus infection**

..... Miao Na, Zhao Xueting, Yang Xiaofang, et al(329)

**Interhospital transfer with extracorporeal membrane oxygenation in pediatric patients**

..... Wang Xiangni, Yang Yufan, Huang Jiaotian, et al(333)

**The effect of reduced-glutathione on brain injury markers and cognitive function in patients postoperative general anesthesia cardiac surgery**

..... Yan Lihui, Liu Zhifei, Yan Jianmin, et al(336)

**Effect of temperature changing on cerebral electrical impedance during aortic arch surgery**

..... Hu Zhibin, Mao Wenshuai, Guo Lijun, et al(342)

**Analysis of the efficacy and safety of concomitant ablation during surgical myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy complicated with atrial fibrillation**

..... Zhao Xueting, Yang Feng, Miao Na, et al(346)

**Efficacy of hemoperfusion techniques combined with continuous renal replacement therapy in the treatment of patients with severe acute pancreatitis**

..... Cao Xiuli, Zhao Qinghua, Zhao Yongsheng, et al(351)

**A case report of massive bleeding complicated with thrombosis after staging cardiac surgery in an infant with complex congenital heart disease**

..... Jiang Qian, Zhou Ronghua(355)

**Corynebacterium infection of mediastinum after Bentall's surgery: a case report**

..... Wu Mingliang, Song Laichun(358)

**The effect and mechanism of retinoic acid-related orphan receptor- $\alpha$  in the resistance of pressure-loaded myocardium injury in mice**

..... Yang Jiachang, Zhang Bin, Zhu Hanzhao, et al(360)

**Progress in prevention and treatment of cardiac surgery-associated acute kidney injury in recent five years**

..... Liu Qindong, Guan Yulong, Yang Xiaofang, et al(368)

**Research progress in myocardial protection with different doses of del Nido cardioplegia solution**

..... Wei Dengzhi, Li Xu(373)

**The advances of interventional therapy and coronary artery bypass grafting for left main and/or triple vessel disease of coronary artery disease**

..... Yang Kun, Deng Yongzhi(376)

**Research progress on the regulation of exosomes derived from different cell sources in ischemic heart disease**

..... Xu Lulu, Zhou Chengbin(381)

# 《中国体外循环杂志》稿约

《中国体外循环杂志》为国家新闻出版署批准在国内外公开发行的中文科技核心期刊。现由融通医疗健康集团主管、融通医健期刊出版(北京)有限公司主办。双月刊,2024年起为80页。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;正文包含引言(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** 作者的署名按照投稿时签署的介绍信并授权书中顺序排列,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** 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相对应。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。

## 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。

**5.1 期刊格式** 作者(中文名字列全名,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,书写格式及标点符号的要求,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(需注明编号),并附基金项目证书或批件的复印件寄至本编辑部。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,将稿件电子版发到编辑部,编辑部收到文稿后会通过邮箱反馈作者杂志统一使用的“投稿介绍信并授权书”和该稿件的编号。作者需完整填写此表并经所在单位审查和加盖公章后邮寄至编辑部。编辑部在未取得“投稿介绍信并授权书”前不会刊登该稿件。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3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:**北京市海淀区中关村南大街18号北京国际大厦B座7层,中国体外循环杂志编辑部,邮编:100081

移动办公电话:18911169469

Email: zgtwxhzz@sina.com

# 人工智能技术对体外循环技术的促进和未来展望

## Artificial intelligence technology for the promotion of cardiopulmonary bypass technology and future prospects

王 伟

[关键词]: 人工智能; 体外循环; 心肺转流

[Key words]: Artificial intelligence; Extracorporeal circulation; Cradiopulmonary bypass

人工智能(artificial intelligence, AI)是指一种通过计算机程序和算法模拟人类智能的方法和技术。其目的是使计算机能够执行类似人类的认知和决策过程,从而能够解决并改进人类生活和社会中的各种问题。该技术在本世纪获得了长足的发展,也成为很多领域的研究热点。笔者曾在 2009 年出版的《小儿体外循环学》中撰写了“体外循环中的微机应用”章节,其中智能化转流设备的内容就涉及了自动控制等技术,这些技术已经属于 AI 的范畴<sup>[1]</sup>。当时认为,“在体外循环中整合计算机技术是必然的发展趋势”,时至今日,AI 技术的发展,确实在不断地促进体外循环技术的进步和发展。借此机会,对 AI 技术和体外循环技术整合方面做一综述并分享一下自己的感悟。

### 1 人工智能技术在医学领域的应用

AI 技术涵盖面很广,包括机器学习、深度学习、自然语言处理、计算机视觉等。这些技术的发展使得计算机能够处理大量的数据,自主地学习和改进,从而具备一定程度的认知和决策能力,能够自行解决一些复杂的问题。人工智能的发展潜力非常广阔,可以应用于医疗、金融、交通、教育、安全等各个领域。在未来,人工智能有望成为人类智慧的“第二大脑”,为我们的生活和工作带来更多的便利和效益。

目前认为 AI 有两种应用方式或观点,分别是强人工智能(Strong AI)和弱人工智能(Weak AI),它们之间的区别在于其能力和应用范围。强人工智能观点认为有可能制造出真正能推理(Reasoning)和解决问题(Problem solving)的智能机器,是能够与人类进行对话,能理解语言,可以自主学习、推理和解决复杂问题的智能系统,可以独立思考问题

并制定解决问题的最优方案,甚至有自己的价值观和世界观体系。而弱人工智能认为不能制造出真正地推理和解决问题的智能机器,这些机器只不过看起来像是智能的,但是并不真正拥有智能,也不会有自主意识。弱 AI 是指只能完成特定任务的智能系统,通常只具备有限的知识和能力,无法像人类一样进行复杂的推理和决策。弱 AI 主要适用于一些简单的问题和任务,如语音识别、图像识别等。强 AI 和弱 AI 的主要区别就是前者的主要目的是替代人,而后者的目的则是辅助人。强 AI 虽然是该领域的长远目标,但当今的主流科研集中在弱 AI 上。医学中的各类 AI 应用场景基本都属于弱 AI 的范畴<sup>[2]</sup>。

AI 在医学领域的应用可以追溯到上世纪 50-60 年代,比如现在常用的 24 h 脑电图和心电图监测的数据分析,就是运用了 AI 技术。也可以说,正因为有了 AI 技术,才使得脑电和心电的长时间监测成为可能,如果没有 AI 技术的辅助,仅依靠人力无法对长时程的脑电和心电进行细致的分析。日常监护所使用的监护仪,其中对心电图等的分析和报警也包含着 AI 技术。现如今人工智能在医学领域有了更广泛的应用,特别在图像分析领域发展更是突飞猛进,目前已经能通过深度学习技术来分析大量的医学图像,然后通过对患者的检验检查结果(例如 CT 和 MRI 影像,病理切片等)判断疾病和病变,辅助临床医师快速诊断。

### 2 人工智能技术在体外循环中的应用

体外循环技术最主要的使用场景是心脏手术中的心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB),和很多医学领域的 AI 使用目的相同,心肺转流中使用 AI 也是为了降低人为操作失误和优化管理举措。而且 AI 技术的应用场景也随着相关研究的进展不断深入扩大,体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)和心室辅助装置中也有 AI 技术

的身影<sup>[3]</sup>,在本文中暂不赘述。

在数十年前,为了增加安全系数,心肺机中所配置的液平面监测、压力监测和气泡监测功能就是一种简单的AI技术,监测平面、灌注压力和管道中是否存在气泡并通过声光报警来提醒灌注师,在紧急状态下还可以直接暂停灌注泵,确保患者的安全。

随着心肌保护技术的进展,现在的心肺机心肌保护液灌注过程中也整合了AI技术,大多数心肺机都能够实时计算出心肌保护液的灌注量,有些心肺机还能够实现心肌保护液的定量控制,根据相应设定自动停止心肌保护液的灌注,减少灌注师的操作。

随着对人体病理生理认识的不断加深,目标导向灌注(goal directed perfusion, GDP)成为体外循环实践中的指导理论,以满足机体氧供作为体外循环的灌注目标<sup>[4]</sup>。但是机体的氧供和氧耗计算是一个复杂的过程,灌注师无法在短时间内既管理心肺机和机体灌注,同时还通过人力来进行实时计算。最新的心肺机就以GDP理念为基础开发了相关程序,将AI技术进一步融入CPB过程。该程序通过整合现有的实时监测技术,设置一系列的参数,这些参数主要分为两类,即直接测量的参数和通过计算得到的衍生参数,前者主要是实时监测的结果,后者则是在上述结果的基础上进行计算得到的<sup>[5]</sup>。前者包括动静脉血流、氧饱和度、氧合器出口二氧化碳分压、动静脉血液的实时血气分析结果等,在此基础上,计算机通过智能算法自动计算全身氧供、氧耗、氧摄取率、体循环阻力等指标。当机体氧供不能满足要求时,心肺机会及时报警提醒灌注师CPB过程中出现的应当警惕的现象。鉴于心脏手术中部分操作比如主动脉阻断和开放等情况时需要CPB人为降低流量,该系统并不机械地对于每次低于氧供阈值的情况均予以报警,而是仅对超过一定时限的情况报警,以免过多干扰术中操作。通过这个系统,可以更好地了解患者的代谢状态,给灌注师提出相应的建议,以确保灌注过程中能够满足患者的代谢需求,使患者的CPB过程更加稳定,保持合理的代谢水平,以降低比如急性肾功能衰竭等并发症的发生。同时,该系统还能将低于氧供低限的程度和时间予以计算和叠加,给出整个手术过程中发生氧供不足现象的低限下面积,为今后的临床研究提供了便利。

在体外循环中,AI的另一类应用就是利用AI预测、计算患者的预后或者某事件的发生率,有些预测ECMO的存活率<sup>[6-7]</sup>,有些预测心脏手术后相关并发症的发生率<sup>[8-9]</sup>。不过这些预测结果的运用还是受到一定的限制,比如随着医疗技术的进步,相

关条件会受到不同程度的影响,此时预测模型是否有效就值得商榷;预测结果在一定程度上也不能完全指导临床的使用,比如不能根据ECMO使用前的预测结果来决定是否使用ECMO,预测结果只能给出对于这一人群的结果概率,而并不能完全涵盖人的个体差异,因此其实用性还是有一定的限制。

### 3 体外循环中人工智能技术发展和展望

理论上讲,AI具有自适应控制的功能,可以在CPB过程中,根据患者的生理状况和需求,智能调节体外循环装置的参数,以达到最佳的治疗效果。比如通过实时监测和分析血气结果,可以自动调整气体浓度、气体流量和灌注流量等参数,提高治疗的安全性和有效性。这就是强AI的领域,可能会成为今后的发展方向。但这类使用不仅依赖于技术的发展,还涉及医学伦理等问题。

AI技术的发展不能缘木求鱼,其运用的理论基础是人类对事物发生发展规律的总结得到的经验,比如有关GDP的研究使我们对氧供氧耗有了更明晰的认识,才使得AI能够利用这些研究结果来进行相应计算,辅助灌注师改进灌注质量。此外,应用AI的实践基础就是大量数据的获得,然后通过数据收集、整合、计算等方式寻找其间的规律,协助医务人员进行判断和决策,如果在CPB中没有实时监测的结果,该技术也不能发挥其效应。AI技术的优点在于能够在短时间内完成复杂的计算,向灌注师展现实时状况。其缺点在于其依赖于各类实时监测设备,如果需要配置的话,整体费用较高。

AI在体外循环中的应用可以提供精准的预测和监测功能,帮助医生实时掌握患者的病情,提高手术治疗的安全性和成功率。然而,尽管人工智能在医疗领域有广泛的应用前景,但目前仍需要医生的专业判断和决策来综合考虑患者的整体情况。关于强AI今后在体外循环领域中的应用,目前还难以预测,可能在医疗业务的某些领域,AI可以代替医务工作者做出判断和决策,但目前在比较复杂的领域,该技术只能作为辅助功能协助人类完成医疗工作。

#### 参考文献:

- [1] 王伟. 体外循环中的微机应用[M]. 丁文祥,苏肇伉,朱德明主编,小兒体外循环学,上海世界图书出版公司,上海,2009, 321-327.
- [2] Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine[J]. *Metabolism*, 2017, 69S: S36-S40.
- [3] Li S, Hickey GW, Lander MM, *et al.* Artificial intelligence and mechanical circulatory support[J]. *Heart Fail Clin*, 2022, 18(2): 301-309.

# 妊娠期体外循环常温搏动灌注对母胎预后的影响

张 力, 要惜梦, 李慧丽, 于芙民, 罗智超, 林中林, 孟擎擎, 肖灯科, 章晓华, 周成斌

**[摘要]:** 目的 探讨心肺转流(CPB)搏动灌注(PP)、常温对妊娠期CPB手术的孕妇及其胎儿预后的影响。方法 本文回顾性分析2014年1月1日至2020年12月31日广东省人民医院接受CPB下心脏手术的妊娠期妇女33例。灌注方式有连续性非搏动灌注(NP)组和PP组,最低温度以35℃为分界,<35℃为低温组,≥35℃为常温组。为了评价温度和灌注方式对患者的共同作用,将NP与低温设为A组,NP与常温设为B组,PP与低温设为C组,PP与常温设为D组。结果 对于温度和灌注方式对患者的共同作用,A、B、C、D四组对母体结局方面不具有统计学意义,灌注方式的主效应对母体术后24 h血红蛋白、24 h凝血酶原时间(PT)和术后24 h最高乳酸(Lac)值的影响具有统计学意义( $P<0.05$ )。PP组患者术后24 h血红蛋白水平比NP组高9.83 g/L(95%CI:0.80~18.86);术后24 h PT比NP组少2.25 s(95%CI:0.45~4.05);术后24 h最高Lac值水平比NP组低1.96 mmol/L(95%CI:0.25~3.66)。最低温度的主效应对母体住院时间的影响具有统计学意义( $P<0.01$ ),常温组患者住院时间比低温组少13.08天(95%CI:3.49~22.67)。母亲术后第28天胎儿死亡率四组间具有统计学意义( $P<0.05$ ),D组(死亡率5.26%)明显优于其他三组( $P<0.05$ )。结论 妊娠期CPB术中常温PP可以减少母亲术中血液破坏,改善母体凝血功能和内环境,减少住院时间,同时降低胎儿死亡率。

**[关键词]:** 妊娠期;心肺转流;搏动灌注;常温;母胎预后

## Effect of normothermic pulsatile perfusion of extracorporeal circulation during pregnancy on maternal and fetal prognosis

Zhang Li, Yao Ximeng, Li Huili, Yu Fumin, Luo Zhichao, Lin Zhonglin, Meng Qingqing, Xiao Dengke, Zhang Xiaohua, Zhou Chengbin

Department of Cardiopulmonary Bypass, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Guangdong Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Zhou Chengbin, Email: zcbwww@163.com

**[Abstract]: Objective** To investigate the effects of cardiopulmonary bypass (CPB) pulsatile perfusion (PP) and normothermia on the prognosis of pregnant women and their fetuses undergoing CPB surgery during pregnancy. **Methods** This paper retrospectively analyzed 33 cases of pregnant women who underwent cardiac surgery under with CPB in Guangdong Provincial People's Hospital from January 01, 2014 to December 31, 2020. The perfusion methods were nonpulsatile perfusion (NP) group and PP group, and the lowest temperature was divided by 35°C, <35°C was the hypothermia group, and ≥35°C was the normothermia group. In order to evaluate the joint effects of temperature and perfusion mode on patients, NP with hypothermia was set as group A, NP with normothermia was set as group B, PP with hypothermia was set as group C, and PP with normothermia was set as group D. **Results** For the common effects of temperature and perfusion mode on patients, groups A, B, C, and D were not statistically significant in terms of maternal outcome, and the main effects of perfusion mode were statistically significant ( $P<0.05$ ) for maternal 24h postoperative hemoglobin, 24h prothrombin time(PT), and 24h postoperative maximum lactate (Lac) values. The 24h postoperative hemoglobin levels of patients in the PP group were 9.83 g/L higher than those of patients in the NP group (95% CI: 0.80-18.86); Postoperative 24h PT was 2.25 s less than that of the NP group (95% CI: 0.45-4.05); and the level of the highest Lac value level at 24 h postoperatively was 1.96 mmol/L lower than that in NP group (95% CI: 0.25-3.66). The main effect of the lowest temperature had a statistically significant effect on the duration of maternal hospitalization ( $P<0.01$ ), with patients in the normothermia group spending 13.08 days less in hospital than those in the hypothermia group (95% CI: 3.49-22.67).

基金项目:国家重点研发计划课题(2023YFC2410305)

作者单位:510080 广州,广东省人民医院(广东省医学科学院)体外循环科(张力、要惜梦、李慧丽、于芙民、罗智超、林中林、孟擎擎、肖灯科、章晓华、周成斌);510000 深圳,中国医学科学院阜外医院深圳医院体外循环科(要惜梦);510080 广州,广东省体外生命支持工程技术研究中心(周成斌)

通信作者:周成斌,Email: zcbwww@163.com



Fetal mortality on the 28th postoperative day in mothers was statistically significant among the four groups ( $P<0.05$ ), and group D (mortality rate of 5.26%) was significantly better than the other three groups ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Normal temperature PP during CPB in pregnancy can reduce intraoperative blood destruction in mothers, improve maternal coagulation function and internal environment, and reduce hospitalization time, as well as reducing fetal mortality.

[ **Key words** ]: Pregnancy; Cardiopulmonary bypass; Pulsatile perfusion; Normothermia; Maternal and fetal prognosis

近期研究表明,由于外科技术的进步和心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)管理方案的不断优化,妊娠期接受CPB的孕妇死亡率与接受类似心脏手术的非妊娠妇女死亡率相似<sup>[1-2]</sup>,但胎儿死亡率较早期仍没有明显改善,为16%~33%<sup>[1,3]</sup>。所以对于孕妇和胎儿的保护,应该谨慎评估,寻找最佳方案。大部分中心的CPB采用非生理性血流,即连续性非搏动灌注(nonpulsatile perfusion, NP)<sup>[4]</sup>,然而NP可能会加重全身炎症反应综合征,导致微循环血流紊乱、器官损伤和术后并发症,越来越多学者提出CPB期间搏动灌注(pulsatile perfusion, PP)比NP更有益<sup>[5]</sup>。然而,妊娠期CPB选择NP或者PP,在全身系统保护母胎临床预后方面PP是否比NP更有优势仍存在争议。

CPB期间低温通过影响酸碱平衡、凝血酶活性等途径影响胎盘灌注,并可导致持续性子宫收缩<sup>[6]</sup>。胎儿心动过缓和胎儿窘迫常发生在CPB降温及复温阶段<sup>[7]</sup>。尽管多数研究<sup>[7-9]</sup>提示低温CPB会导致较高的胎儿死亡率,建议妊娠期CPB手术维持常温,但仍有学者表示并不能明确常温灌注是否可以产生有益影响,且有孕妇在低至25℃的深低温复温后仍然可以继续妊娠并成功分娩的报道。

关于孕妇接受CPB手术的文献报道众多,代表了学者们对此方面的关注,但大多文献属于患者数量较少的病例报道,近几年出现了更多回顾性分析和荟萃分析,但关于妊娠期CPB手术是否应该应用PP和常温仍有争议。本研究探讨PP、常温对妊娠期CPB手术的孕妇及其胎儿预后的影响,为临床优化妊娠期心脏手术时的CPB策略提供相关临床依据。

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 选择2014年1月1日至2020年12月31日广东省人民医院接受CPB下心脏手术的妊娠期妇女,共有33例患者符合标准纳入研究。纳入标准为:①妊娠状态;②需接受心脏手术治疗;③≥18岁的成年女性。排除标准为:①不需要使用CPB;②接受心脏手术前已分娩;③接受心脏手术前已引产或流产。

根据CPB中灌注方式和最低温度两个因素分为四组,灌注方式有NP组和PP组,最低温度以

35℃为分界,<35℃为低温组,≥35℃为常温组。为了评价温度和灌注方式对患者的共同作用,将NP与低温设为A组( $n=7$ ),NP与常温设为B组( $n=4$ ),PP与低温设为C组( $n=4$ ),PP与常温设为D组( $n=18$ )。本研究得到了广东省人民医院伦理委员会的批准[No.GDREC2019775H(R1)]。

**1.2 收集数据** 收集患者一般基线资料、患者和胎儿术中情况。记录CPB时间、主动脉阻断时间、后并行时间、灌注平均动脉压、灌注流量、心脏停搏液类型、心脏是否自动复跳、术中平均红细胞压积(hematokrit, HCT)、最低HCT;术中平均乳酸(lactic acid, Lac)、最高Lac和脱机即时Lac;术后是否死亡、术后24h的血常规、凝血功能、心功能、肾功能、肝功能、胸液量、术后Lac值、Lac最高值,以及术后气管插管时间、术后ICU停留时间、住院天数和术后并发症等资料和胎儿死亡情况。

**1.3 统计学方法** 应用SPSS 24.0软件进行处理。计量资料以平均值正负标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验或Fisher精确检验法。分类变量采用卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者术前基线情况** 全组共33例妊娠期接受CPB心脏手术的患者,年龄范围21~38岁,灌注方式和温度对术前血小板(blood platelet, PLT)计数具有交互作用, $P<0.05$ 。A组的术前PLT计数比B组低 $99.07 \times 10^9/L$ (95%CI: 25.56~172.58), $P<0.05$ ,而C组的术前PLT计数比D组高 $11.86 \times 10^9/L$ (95%CI: 52.97~76.69), $P>0.05$ 。其他基线情况没有统计学差异( $P>0.05$ )。见表1。

**2.2 术中CPB情况** 灌注方式和最低温度对母体CPB时间、主动脉阻断时间、后并行时间、灌注流量、灌注最高压力、灌注平均动脉压、术中平均HCT、术中最低HCT、术中平均Lac、术中最高Lac、脱机即时Lac等指标的交互作用不显著( $P>0.05$ )。灌注方式及最低温度各自的主效应对以上指标的影响不具有统计学意义( $P>0.05$ )。A、B组术中均采用高钾含血停搏液,C组有2例采用高钾含血停搏液(50%),2例采用del Nido停搏液(50%),D组

有 11 例采用高钾含血停搏液(61.11%), 7 例采用 del Nido 停搏液(38.89%)。四组间术中停搏液类型不具有统计学意义( $P>0.05$ )。四组间术中输血人数差异不具有统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

2.3 母体术后结局

2.3.1 母体血常规及生化指标 灌注方式对母体术后 24 h 血红蛋白(hemoglobin, Hb)具有主效应作用( $P<0.05$ )。PP 组患者术后 24 h Hb 水平比 NP 组高

9.83 g/L(95%CI: 0.80 ~ 18.86)。温度对母体术后 24 h Hb 不具有主效应作用( $P>0.05$ )。最低温度对母体术后 24 h 白细胞(white blood cell, WBC)的影响具有主效应作用( $P<0.05$ )。常温组术后 24 h WBC 比非常温组高  $6.34 \times 10^9/L$ (95%CI: 1.37 ~ 11.31,  $P<0.05$ )。灌注方式及最低温度各自的主效应对母体术后心、肝功能的影响不具有统计学意义, 交互作用不显著( $P>0.05$ )。灌注方式对母体

表 1 妊娠期接受心肺转流患者术前一般资料

变量	A 组(n=7)	B 组(n=4)	C 组(n=4)	D 组(n=18)	P 值	P' 值	P** 值
年龄(岁)	27.86±5.52	31.00±9.13	32.40±5.13	28.76±4.38	0.131 <sup>+</sup>	0.911	0.600
体重(kg)	48.43±2.07	58.83±11.96	53.84±4.44	53.93±8.98	0.120 <sup>+</sup>	0.936	0.112
手术时怀孕天数(d)	158.71±41.30	174.75±20.95	152.80±56.25	161.47±21.47	0.780 <sup>+</sup>	0.519	0.860
流产史[n(%)]	3(27.27)	2(18.18)	3(13.64)	7(31.82)	0.700 <sup>++</sup>	-	-
急诊手术[n(%)]	2(28.57)	2(50)	1(25)	3(16.67)	0.510 <sup>++</sup>	-	-
NYHA 分级							
NYHA I + II [n(%)]	3(42.86)	1(25)	1(25)	13(72.22)	0.156 <sup>++</sup>	-	-
NYHA III + IV [n(%)]	4(57.14)	3(75)	3(75)	5(27.78)			
mWHO 分级							
I + II + III ~ III 级 [n(%)]	2(28.57)	3(75)	1(25)	5(27.78)	0.371 <sup>++</sup>	-	-
III + IV 级 [n(%)]	5(71.43)	1(25)	3(75)	13(72.22)			
CARPREG 危险评分							
0 分 [n(%)]	2(28.57)	0	0	8(44.44)	0.200 <sup>++</sup>	-	-
1 分 [n(%)]	1(14.29)	2(50)	3(75)	6(33.33)			
2+3+4 分 [n(%)]	4(57.14)	2(50)	1(25)	4(22.22)			
PLT 计数( $10^9/L$ )	168.43±68.49	267.50±35.86	219.80±79.92	205.44±47.49	0.028 <sup>+</sup>	0.819	0.078
AST(U/L)	26.71±7.65	21.00±9.56	22.60±11.24	22.53±13.49	0.558 <sup>+</sup>	0.788	0.549
ALT(U/L)	15.86±6.62	28.25±25.04	21.20±15.32	23.50±31.35	0.625 <sup>+</sup>	0.977	0.478

注: P' 表示交互 P 值; P\*\* 表示四组间 P 值; P 表示灌注方式为主效应的 P 值; P\* 表示温度为主效应的 P 值; - 表示 P 值无法计算; NYHA: 纽约心脏病协会; mWHO: 世界卫生组织孕产妇心血管风险分类法; CARPREG: 妊娠心脏病风险评估; PLT: 血小板; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶

表 2 妊娠期患者心脏手术中心肺转流资料

变量	A 组(n=7)	B 组(n=4)	C 组(n=4)	D 组(n=18)	P 值	P' 值	P** 值
CPB 时间(min)	107.00±31.92	69.75±19.87	104.25±34.09	77.00±44.07	0.760 <sup>+</sup>	0.891	0.057
ACC 时间(min)	67.71±31.07	39.50±13.77	64.75±26.47	49.39±37.99	0.652 <sup>+</sup>	0.808	0.133
后并行时间(min)	27.57±3.41	23.75±5.85	27.75±9.03	22.72±7.52	0.836 <sup>+</sup>	0.884	0.135
灌注 MAP(mmHg)	61.93±8.94	72.13±5.69	73.50±6.61	70.83±13.61	0.192 <sup>+</sup>	0.901	0.746
灌注流量(ml/(m <sup>2</sup> ·min))	89.90±10.53	85.03±13.30	86.05±16.41	87.60±12.00	0.531 <sup>+</sup>	0.901	0.746
术中平均 HCT	0.275±0.042	0.258±0.041	0.275±0.023	0.297±0.053	0.304 <sup>+</sup>	0.304	0.916
术中最低 HCT	0.234±0.031	0.238±0.047	0.236±0.030	0.268±0.040	0.347 <sup>+</sup>	0.294	0.252
术中平均 Lac(mmol/L)	1.49±0.54	1.00±0.27	1.21±0.36	1.36±0.42	0.076 <sup>+</sup>	0.811	0.336
术中最高 Lac(mmol/L)	1.93±0.51	1.45±0.45	1.68±0.69	1.82±0.60	0.195 <sup>+</sup>	0.792	0.481
脱机即时 Lac(mmol/L)	2.06±0.82	1.78±0.75	1.90±0.51	2.02±0.76	0.508 <sup>+</sup>	0.887	0.785
心脏停搏液类型							
高钾含血停搏液[n(%)]	7(100)	4(100)	2(50)	11(61.11)	0.091 <sup>++</sup>	-	-
del Nido 停搏液[n(%)]	0	0	2(50)	7(38.89)			

注: P' 表示交互 P 值; P\*\* 表示四组间 P 值; P 表示灌注方式为主效应的 P 值; P\* 表示温度为主效应的 P 值; - 表示 P 值无法计算; CPB: 心肺转流; ACC: 主动脉阻断; MAP: 平均动脉压; HCT: 红细胞压积; Lac: 乳酸

术后 24 h 尿量的影响具有主效应作用( $P < 0.05$ )。PP 组患者术后 24 h 尿量比 NP 组少 456.92 ml (95%CI: 92.58 ~ 821.27)。灌注方式对母体术后 24 h 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)的影响具有主效应作用( $P < 0.05$ )。PP 组患者术后 24 h PT 水平比 NP 组少 2.25 s (95%CI: 0.45 ~ 4.05)。其他情况不具有统计学差异。见表 3。

**2.3.2 母体凝血功能** 术中不同灌注方式和最低温度对母体术后 24 h 凝血功能的影响情况均不具有统计学差异( $P > 0.05$ ), 见表 4。

**2.3.3 母体术后临床指标** 最低温度对母体术后住院时间的影响具有主效应作用( $P < 0.01$ )。常温组患者术后住院时间比非常温组少 13.08 d (95%CI: 3.49 ~ 22.67)。灌注方式对母体术后住院时间的影响不具有主效应作用( $P > 0.05$ )。灌注方式对母体术后 24 h 内最高 Lac 值的影响具有主效应作用( $P < 0.05$ )。PP 组患者术后 24 h 内最高 Lac 值水平比

NP 组低 1.96 mmol/L (95%CI: 0.25 ~ 3.66)。四组术后不良事件以及纽约心功能分级均不具有统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 5。

**2.4 胎儿结局** 全组共 33 例妊娠期接受 CPB 心脏手术的患者, 术前经彩色超声多普勒检查明确, 其中 D 组 1 例为宫内双胎妊娠, 余 32 例为宫内单胎妊娠, 共有 34 例胎儿纳入研究, 其中有 13 例胎儿死亡, 死亡率为 38.24%。

母亲术后第 28 天 A 组有 3 例胎儿死亡, B 组有 2 例胎儿死亡, C 组有 1 例胎儿死亡, D 组有 1 例胎儿死亡。结果显示四组差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 6。

至母亲分娩时 A 组有 4 例胎儿死亡, B 组有 2 例胎儿死亡, C 组有 3 例胎儿死亡, D 组有 2 例胎儿死亡。结果显示四组差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 6。

表 3 妊娠期患者心脏手术中灌注方式和最低温度对母体术后 24 h 血常规的影响

术后 24 h	A 组(n=7)	B 组(n=4)	C 组(n=4)	D 组(n=18)	交互 P 值	P 值	P** 值
WBC( $\times 10^9/L$ )	14.65 $\pm$ 4.65	20.74 $\pm$ 10.28	14.34 $\pm$ 1.87	20.92 $\pm$ 6.08	0.92	0.979	0.014
RBC( $\times 10^{12}/L$ )	3.22 $\pm$ 0.40	2.99 $\pm$ 0.32	3.30 $\pm$ 0.35	5.20 $\pm$ 6.67	0.599	0.572	0.679
Hb(g/L)	87.57 $\pm$ 6.00	90.75 $\pm$ 3.30	96.80 $\pm$ 12.91	101.18 $\pm$ 12.63	0.893	0.034	0.399
HCT	0.274 $\pm$ 0.037	0.272 $\pm$ 0.014	0.286 $\pm$ 0.035	0.304 $\pm$ 0.033	0.456	0.119	0.571
PLT( $\times 10^9/L$ )	138 $\pm$ 46.07	160.00 $\pm$ 57.83	172.40 $\pm$ 70.56	149.41 $\pm$ 54.85	0.328	0.602	0.983
CKMB(U/L)	30.64 $\pm$ 26.42	36.75 $\pm$ 22.88	44.92 $\pm$ 27.39	33.34 $\pm$ 16.79	0.314	0.534	0.754
最低 MAP(mmHg)	84.14 $\pm$ 8.09	81.25 $\pm$ 9.18	82.20 $\pm$ 3.35	76.41 $\pm$ 8.56	0.658	0.303	0.190
术后 LVEF(%)	57.71 $\pm$ 9.64	58.75 $\pm$ 9.00	64.00 $\pm$ 1.00	65.35 $\pm$ 8.92	0.963	0.069	0.729
AST(U/L)	53.57 $\pm$ 25.91	53.75 $\pm$ 27.07	46.00 $\pm$ 20.64	72.59 $\pm$ 28.96	0.238	0.611	0.232
ALT(U/L)	16.86 $\pm$ 9.01	19.75 $\pm$ 11.84	35.60 $\pm$ 35.77	25.53 $\pm$ 26.91	0.52	0.228	0.721
TB( $\mu$ mol/L)	18.50 $\pm$ 10.61	17.10 $\pm$ 6.57	26.30 $\pm$ 11.09	19.01 $\pm$ 12.39	0.526	0.299	0.352
DB( $\mu$ mol/L)	5.70 $\pm$ 3.54	4.85 $\pm$ 2.05	10.26 $\pm$ 8.74	5.39 $\pm$ 4.74	0.337	0.225	0.175
ALB(g/L)	29.47 $\pm$ 5.89	27.48 $\pm$ 1.93	31.55 $\pm$ 6.53	28.68 $\pm$ 2.98	0.803	0.350	0.170
Crea(mmol/L)	61.18 $\pm$ 8.50	53.36 $\pm$ 16.88	53.73 $\pm$ 15.20	49.30 $\pm$ 16.88	0.785	0.358	0.329
UA( $\mu$ mol/L)	318.86 $\pm$ 127.62	304.73 $\pm$ 77.88	319.06 $\pm$ 83.85	329.48 $\pm$ 90.47	0.757	0.753	0.963
尿量(ml)	2 204.29 $\pm$ 542.68	2 452.50 $\pm$ 402.19	1 980.00 $\pm$ 350.52	1 762.94 $\pm$ 426.12	0.202	0.016	0.931

注: P\* 表示灌注方式为主效应的 P 值; P\*\* 表示温度为主效应的 P 值; WBC: 白细胞; RBC: 红细胞; Hb: 血红蛋白; HCT: 红细胞压积; PLT: 血小板; CKMB: 肌酸激酶同工酶; MAP: 平均动脉压; LVEF: 左心射血分数; AST: 谷草转氨酶; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; TB: 血清总胆红素; DB: 直接胆红素; ALB: 白蛋白; Crea: 肌酐; UA: 血尿酸

表 4 妊娠期患者心脏手术中灌注方式和最低温度对母体术后 24 h 凝血功能的影响

术后 24 h	A 组(n=7)	B 组(n=4)	C 组(n=4)	D 组(n=18)	交互 P 值	P 值	P** 值
PT(s)	16.96 $\pm$ 3.73	17.00 $\pm$ 3.18	14.72 $\pm$ 0.96	14.74 $\pm$ 1.12	0.99	0.016	0.971
APTT(s)	46.10 $\pm$ 13.58	40.05 $\pm$ 2.90	42.56 $\pm$ 11.06	38.94 $\pm$ 7.28	0.746	0.537	0.204
TT(s)	33.94 $\pm$ 31.75	15.03 $\pm$ 1.70	19.12 $\pm$ 4.10	16.81 $\pm$ 3.96	0.176	0.285	0.087
FIB(g/L)	3.89 $\pm$ 1.24	4.09 $\pm$ 1.43	3.56 $\pm$ 0.40	4.15 $\pm$ 1.12	0.68	0.768	0.388

注: P\* 表示灌注方式为主效应的 P 值; P\*\* 表示温度为主效应的 P 值; PT: 凝血酶原时间; APTT: 部分凝血活酶时间; TT: 凝血时间; FIB: 纤维蛋白原

表 5 妊娠期患者心脏手术中灌注方式和最低温度对母体术后临床指标的影响

术后指标	A 组(n=7)	B 组(n=4)	C 组(n=4)	D 组(n=18)	P 值	P* 值	P** 值
24 h 最高 Lac(mmol/L)	4.87±3.59	4.53±1.84	2.54±0.66	2.95±1.47	0.655+	0.026	0.971
24 h Lac(mmol/L)	1.73±0.85	1.80±0.71	1.56±0.34	1.59±0.87	0.954+	0.566	0.871
气管插管时间(h)	41.57±76.85	13.75±8.62	13.60±11.28	8.35±9.62	0.444+	0.261	0.265
ICU 停留时间(h)	114.43±108.58	44.00±20.22	38.40±28.62	42.18±31.43	0.112+	0.085	0.156
住院时间(d)	28.57±17.91	16.25±9.22	30.60±15.96	16.76±6.68	0.873+	0.788	0.009
24 h 胸液量(ml)	500.00±282.56	394.00±231.40	258.00±127.95	375.35±281.70	0.298+	0.226	0.957
使用起搏器[n(%)]	3(42.86)	3(75)	3(75)	7(38.89)	0.42++	-	-
出血[n(%)]	2(28.57)	0	1(25)	2(11.11)	0.518++	-	-
二次手术[n(%)]	1(14.29)	1(25)	0	2(11.11)	0.86++	-	-
低蛋白血症[n(%)]	4(57.14)	4(100)	2(50)	11(61.11)	0.365++	-	-
心律失常[n(%)]	0	1(25)	2(50)	7(38.89)	0.199++	-	-
NYHA 分级							
I + II 级[n(%)]	5(71.43)	2(50)	4(100)	16(88.89)	0.166++	-	-
III + IV 级[n(%)]	2(28.57)	2(50)	0	2(11.11)			

注: P\* 表示交互 P 值; P\*\* 表示四组间 P 值; P\* 表示灌注方式为主效应的 P 值; P\*\* 表示温度为主效应的 P 值; - 表示 P 值无法计算; Lac: 乳酸; NYHA: 纽约心脏病协会;

表 6 妊娠期接受心脏手术后患者的胎儿结局

变量	A 组(n=7)	B 组(n=4)	C 组(n=4)	D 组(n=19)	四组间 P 值
母亲 ICU 期间胎儿死亡[n(%)]	2(28.57)	2(50)	1(25)	1(5.26)	0.064
母亲术后第 28 天胎儿死亡[n(%)]	3(42.86)	2(50)	1(25)	1(5.26)	0.039
母亲分娩时胎儿死亡[n(%)]	4(57.14)	2(50)	3(75)	2(12.5)	0.030

### 3 讨论

妊娠期需要接受心脏手术的患者比例很小, 但一旦需要手术, 母亲和胎儿预后均会受到影响。目前母亲术后死亡率已得到改善, 但 CPB 手术仍给胎儿带来巨大风险, 胎儿死亡率达 16% ~ 33%<sup>[10-11]</sup>。由于妊娠特殊的生理情况, 术中 CPB 处理与非妊娠妇女有所差别, PP、常温等干预措施对妊娠妇女及胎儿的预后影响仍需研究。

母体 PP 组术后 24 h Hb 水平高于 NP 组, 虽然术中 HCT 无差异, 但 PP 组 HCT 水平亦高于 NP 组。提示 PP 组术中术后红细胞破坏减少, 有效携氧的 Hb 水平更高, 较 NP 组有更强的携氧供氧能力, 胎儿的组织氧供也得以提高, 这可能改善了胎儿预后。然而 Zhao 等人<sup>[12]</sup>的结果却显示 PP 组的红细胞损害较 NP 组严重。结果差异可能与本中心采用了负压辅助静脉引流装置和微小化管道从而减少了血液破坏有关。有研究<sup>[13-15]</sup>称 PP 时溶血减少, 并不会诱导游离血红蛋白的产生, 但其机制尚未明确。

灌注方式和温度对术前 PLT 存在交互作用, 但术后 PLT 差异却消失, 提示术中凝血功能出现紊乱。尽管 PP 组和 NP 组母体术后 24 h PT 都较正常值延长, 但 PP 组比 NP 组术后 24 h PT 减少 2.25 s, 表示 PP 组可以减小 CPB 造成的凝血功能紊乱的影

响, 这可能与 PP 模式通过模拟生理血流, 维持血管内皮功能, 减少凝血功能紊乱有关<sup>[13]</sup>。但两组术后 24 h 胸液量未显示统计学差异, NP 组、PP 组分别有 2 例(18.18%)和 3 例(13.64%)患者术后出现出血症状。因此 PT 这项指标的临床意义仍有待进一步探讨。许多研究<sup>[16-17]</sup>均显示 NP 会激活凝血级联系统, 而 PP 模式下血液系统以及凝血功能可以得到更有效的保护。Onorati 等人<sup>[16]</sup>的研究表明, PP 模式下可以减小纤维蛋白原和 PLT 的消耗, 患者术后胸液量减少, 降低了患者 PLT 和血浆输注的需求。

虽然一项纳入一千多人的回顾性分析研究<sup>[15]</sup>表示 PP 并不会影响围手术期的肾功能, 但是多数研究<sup>[18-19]</sup>依然认为 PP 对肾脏会产生更有利的影响。其原因可能是人体的血管内皮细胞需要有效的血流切应力和压力负荷, 而 PP 恰好模拟了人体血流的搏动状态, NP 则无法提供足够的切应力, 影响了内皮细胞压力感受器感知压力, 破坏了循环血管活性分子的平衡, 损害了内皮功能, 导致显著的交感系统激活和进行性外周血管收缩<sup>[18]</sup>, 因此对组织灌注质量产生负面影响。肾功能则是灌注质量的敏感监测指标。虽然本研究 NP 组术后 24 h 尿量多于 PP 组, 但值得注意的是, NP 组尿量多于正常尿量, 可能提示 NP 组患者肾功能其实处于一定程度的受

损状态。

Lac 浓度被认为是评估组织灌注的良好指标。在所有 CPB 患者中,高乳酸血症的发生率高达 20%,Lac 酸中毒的发生率高达 20%<sup>[20]</sup>,与发病率和死亡率增加相关<sup>[21]</sup>。同时母体 CPB 期间,胎儿由于手术、麻醉、低灌注等因素引起血管内皮功能紊乱及儿茶酚胺水平增加,会导致进行性酸中毒,并引起胎儿血管收缩及外周血管阻力(systemic vascular resistance,SVR)增加<sup>[7]</sup>。未成熟的胎儿心肌很难耐受胎儿 SVR 的增加<sup>[22]</sup>,导致胎儿心排量减少和酸中毒进一步的加重,最终导致胎儿死亡<sup>[1]</sup>。Verdrinne 等人<sup>[23]</sup>提出,PP 模式下 Lac 水平保持稳定,而 NP 模式 Lac 水平持续升高,因此推测 PP 更易维持患者内环境稳定,防止酸中毒发展。本研究中 PP 组患者术后 24 h 最高 Lac 浓度低于 NP 组。PP 维持了正常的微循环灌注,降低了 SVR,由此改善了组织氧合,从而导致 Lac 水平降低。而低水平的 Lac 可以有效预防酸中毒的发展,为胎儿提供良好预后。

已有研究<sup>[24]</sup>证实心脏手术中应用亚低温可减轻 CPB 围术期全身炎症反应综合征及其并发症。本结果提示常温组母体全身炎症反应综合征更为明显,器官保护可能更为困难,有学者提出,常温灌注会给母体心肌保护造成困难<sup>[25]</sup>。但本研究中常温组患者未出现明显感染及炎症并发症,术后心功能也未显示出差异,说明常温 CPB 虽然刺激了母体全身炎症反应综合征,但可以被耐受,是安全的。

温度也影响了胎儿死亡率。与 PP 相似,常温可以改善胎儿死亡率、母亲术后第 28 天胎儿死亡率以及分娩时胎儿死亡率。尽管有学者表示并不能明确常温灌注是否可以产生有益影响<sup>[26]</sup>,曾有报道一孕妇在低至 25℃ 的深低温复温后仍然可以继续妊娠并成功分娩,随访至术后第 40 天母婴皆未出现明显不良临床事件<sup>[25]</sup>,但多数研究<sup>[7-9]</sup>结果提示低温 CPB 会导致较高的胎儿死亡率。CPB 期间低温通过影响酸碱平衡、凝血酶活性等途径影响胎盘灌注,并可导致持续性子宫收缩<sup>[6]</sup>。虽然胎儿心脏能够一定程度自动调节心率以耐受轻度低温,但更深的低温会对胎儿和胎盘功能产生有害影响<sup>[1]</sup>,从而增加胎儿心律失常和心脏骤停的风险。常温或亚低温( $\geq 34^\circ\text{C}$ )已被证明可以改善胎儿结局<sup>[6]</sup>。Pomini 等人<sup>[27]</sup>发表的 69 例妊娠期心脏直视手术的回顾性研究发现,低温组和常温组的胎儿死亡率分别为 24% 和 0%。而根据本研究结果,最低温度控制在 35℃ 以上,而非 34℃ 以上,对胎儿临床结局改善更为明显,与 Rimmer 团队的<sup>[28]</sup>结论一致。

综上所述,妊娠期 CPB 术中常温 PP 可以减少母亲术中血液破坏,改善母体凝血功能,减少住院

时间,改善母亲临床预后,明显降低胎儿死亡率。

#### 参考文献:

- [1] Kapoor MC. Cardiopulmonary bypass in pregnancy[J]. *Ann Card Anaesth*, 2014, 17(1): 33-39.
- [2] Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, *et al.* 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(34): 3165-3241.
- [3] Mahli A, Izdes S, Coskun D. Cardiac operations during pregnancy: review of factors influencing fetal outcome[J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69(5): 1622-1626.
- [4] Coulson TG, McPhilimey E, Falter F, *et al.* The association between pulsatile cardiopulmonary bypass and acute kidney injury after cardiac surgery: a before-and-after study[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, 34(1): 108-113.
- [5] Sunagawa G, Koprivanac M, Karimov JH, *et al.* Is a pulse absolutely necessary during cardiopulmonary bypass?[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2017, 14(1): 27-35.
- [6] Sathananthan G, Johal N, Grewal J. A case report: mechanical tricuspid valve thrombosis necessitating cardiac surgery during pregnancy[J]. *Eur Heart J Rep*, 2019, 3(2): 1-5.
- [7] Yuan SM. Indications for cardiopulmonary bypass during pregnancy and impact on fetal outcomes[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2014, 74(1): 55-62.
- [8] Yates MT, Soppa G, Smelt J, *et al.* Perioperative management and outcomes of aortic surgery during pregnancy[J]. *J Thorac Cardiovasc Surgery*, 2015, 149(2): 607-610.
- [9] Barras A, Afshar S, Sani S, *et al.* Acute type A aortic dissection and successful surgical repair in a woman at 21 weeks gestational pregnancy with maternal and fetal survival: a case report[J]. *J Cardiothorac Vas Anesth*, 2018, 32(3): 1487-1493.
- [10] Chambers CE, Clark SL. Cardiac surgery during pregnancy[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 1994, 37(2): 316-323.
- [11] Arnoni RT, Arnoni AS, Bonini RCA, *et al.* Risk factors associated with cardiac surgery during pregnancy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(5): 1605-1608.
- [12] Zhao J, Liu JP, Feng ZY, *et al.* Clinical application of pulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass in pediatric heart surgery[J]. *ASAIO J*, 2009, 55(3): 300-303.
- [13] Kocakulak M, Askin G, Küçükaksu S, *et al.* Pulsatile flow improves renal function in high-risk cardiac operations[J]. *Blood Purif*, 2005, 23(4): 263-267.
- [14] Sezai A, Shiono M, Nakata K, *et al.* Effects of pulsatile CPB on interleukin-8 and endothelin-1 levels[J]. *Artif Organs*, 2005, 29(9): 708-713.
- [15] Kang YJ, Kim MG, Son KH, *et al.* Experimental investigation of pulsatility effect on the deformability and hemolysis of blood cells[J]. *Artif Organs*, 2010, 34(4): E103-E109.
- [16] Serraino GF, Marsico R, Musolino G, *et al.* Pulsatile cardiopulmonary bypass with intra-aortic balloon pump improves organ function and reduces endothelial activation[J]. *Circ J*, 2012, 76(5): 1121-1129.
- [17] Baraki H, Gohrbandt B, Del Bagno B, *et al.* Does pulsatile perfusion improve outcome after cardiac surgery? a propensity-matched analysis of 1959 patients[J]. *Perfusion*, 2012, 27(3): 166-174.
- [18] Mohammadzadeh A, Jafari N, Hasanpour M, *et al.* Effects of pulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass on biochemical markers and kidney function in patients undergoing cardiac surgeries[J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2013, 3(3): 158-162.

# 新型冠状病毒感染后小儿先天性心脏病 心脏手术的体外循环相关结果

缪娜, 赵雪婷, 杨晓芳, 左岩松, 李刚, 王强, 赵举

**[摘要]:** **目的** 回顾分析本院小儿心脏中心短时间内实施的大量新型冠状病毒感染后的先天性心脏病(先心病)患儿心脏手术的临床结果, 总结体外循环相关临床结局和管理特点。**方法** 2023 年 1 月 3 日至 2023 年 1 月 17 日间, 本院小儿心外科所有行心脏矫治术患儿共 59 例, 回顾性分析该组患儿新冠感染相关流行病学资料、体外循环管理数据、手术前后心脏相关实验室检查和术后临床结果。**结果** 复杂先心病 13 例(包括新生儿 3 例), 简单先心病 46 例。其中 3 例新生儿始终新冠监测阴性, 围术期感染新冠患儿中位转阴时间 23.1 d, 中位年龄 10.5 月, 中位体重 9.8 kg。转机时间为 77(66, 117)min, 主动脉阻断时间 49(29, 66)min, 术中肝素使用剂量 5.1 mg/kg。呼吸机使用时间 13.1(6.0, 46.4)h, ICU 时间 46(18.7, 112.6)h, 术后住院天数 6(6, 9)d。患儿全部康复出院。**结论** 针对新冠病毒感染后转阴的简单先心病患儿行体外循环下心内直视手术, 按照常规方法进行治疗可以安全渡过围手术期, 总体临床结果满意。

**[关键词]:** 新型冠状病毒感染; 先天性心脏病; 矫治术; 心肺转流; 临床结果

## Results of cardiopulmonary bypass related to cardiac surgery in children with congenital heart disease after novel coronavirus infection

Miao Na, Zhao Xueting, Yang Xiaofang, Zuo Yansong, Li Gang, Wang Qiang, Zhao Ju

Department of Cardiopulmonary bypass and Mechanical Assistance, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: Zhao Ju, Email: zhaojucpb@163.com

**[Abstract]: Objective** This article aims to review and analyze the clinical results of a large number of children with congenital heart disease (CHD) after novel coronavirus infection in a short period of time in the pediatric heart center of our hospital, and summarize the clinical outcomes and management characteristics of cardiopulmonary bypass. **Methods** From January 3, 2023 to January 17, 2023, a total of 61 children in our pediatric cardiac surgery department who underwent cardiac correction surgery were retrospectively analyzed for the epidemiological data related to COVID-19 infection, the management data of extracorporeal circulation, the relevant laboratory examinations of the heart before and after surgery, and the clinical results after surgery. **Result** There were 13 cases of complex congenital heart disease (including 3 neonates) and 46 cases of simple congenital heart disease. Among them, 3 neonates were always negative for COVID-19. The median time to negative transition of perioperative COVID-19 infected infants was 23.1d, median age was 10.5 months, and median body weight was 9.8 kg. The transfer time was 77 (66, 117) min, the aortic occlusion time was 49 (29, 66) min, and the heparin body weight ratio was 5.1 mg/kg. The ventilator use time was 13.1 (6.0, 46.4) h, the ICU time was 46 (18.7, 112.6) h, and the postoperative hospitalization time were 6 (6, 9) days. All the children recovered and were discharged from hospital. **Conclusion** Open heart surgery under cardiopulmonary bypass for children with simple congenital heart disease who turn negative after infection with the novel coronavirus can be treated in accordance with conventional methods and can safely survive the perioperative period, and the overall clinical results are satisfactory.

**[Key words]:** COVID-19; Congenital heart disease; Surgical correction; Cardiopulmonary bypass; Clinical results

2019 新型冠状病毒(COVID-19)在全球肆虐, 系统连续 3 年的抗疫过程中付出了前所未有的  
各国医疗机构都受到巨大的冲击。我国医疗救助 努力, 因抗疫导致大量择期手术患者的延期治

**基金项目:** 首都医科大学附属北京安贞医院重大科技创新研发专项基金(KCZD202202)

**作者单位:** 100029 北京, 首都医科大学附属北京安贞医院体外循环与机械辅助科(缪娜、赵雪婷、杨晓芳、赵举), 儿童心脏病中心(左岩松、李刚、王强)

**通信作者:** 赵举, Email: zhaojucpb@163.com

疗普遍存在,其中心脏手术治疗也不例外。伴随病毒毒力的逐渐下降,奥密克戎毒株成为主要流行毒株,我国于2022年12月调整了疫情防控政策,各行各业逐渐恢复正常,医疗机构的工作重心也逐渐转向新冠病毒感染合并其他疾病的综合治疗。

COVID-19大流行期间先天性心脏病(简称先心病)婴幼儿的治疗方法和策略的相关信息十分有限<sup>[1]</sup>。但众所周知,25%的先心病患者在出生后的第一年内需要进行手术干预<sup>[2]</sup>,属于限期手术的范畴,手术时间不能任意推迟,否则会失去手术的时机或影响手术效果。经过这三年疫情以及从奥密克戎病毒感染中恢复,需要进行限期或择期手术的患儿持续增多。

本研究回顾性分析北京安贞医院2023年1月3日至2023年1月17日小儿心脏外科所有59例行心脏矫治术儿童患者,总结该组患儿新冠感染相关流行病学资料、手术前后重要脏器相关实验室检查和术后临床结果,分享本中心对该类患儿的外科诊疗策略、心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)管理方法。本研究经安贞医院伦理委员会审查批准(2024016x)并取得患儿家属知情同意。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2023年1月3日至2023年1月17日间,本院小儿心脏外科所有行心脏矫治术患儿共59例,其中男33例,女26例;新生儿3例;复杂先心病13例(包括完全性肺静脉异位引流1例,法洛四联症6例,完全性心内膜垫缺损1例,肺动脉闭锁合并室间隔缺损3例,多发室缺合并肺炎1例,主动脉瓣狭窄二瓣畸形1例),简单先心病46例(包括房间隔缺损15例,室间隔缺损31例)。其中3例新生儿始终新冠监测阴性(1例肺动脉闭锁,2例法洛四联症),围术期感染新冠患儿中位转阴时间23.1(19.3,31.8)日,最短14日,最长50日。感染新冠患儿中位年龄10.5月,最小年龄6月,最大年龄17岁。中位体重9.8 kg,最小2.5 kg,最大69 kg。所有感染新冠患儿分为简单先心病组和复杂先心病组,两组相关数据见表1。

表1 新冠病毒感染先天性心脏病患儿基本信息

	简单先心病(n=46)	复杂先心病(n=10)
年龄(月)	8.5(6.0,15.7)	8.8(7.8,17.1)
体重(kg)	8.8(6.5,17.1)	8.1(7.0,14.0)
性别男[n(%)]	25(54.3)	5(50.0)
阳性康复[n(%)]	36(78.2)	4(40)
阳康时间(d)	22.9(17.4,30.8)	20.7(18.4,26.9)
术后阳性[n(%)]	6(13.0)	4(40.0)

**1.2 心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)方法** 根据不同体重选用氧合器、管道、插管及其他耗材

和设备。10 kg以上患儿预充液选择勃脉力和佳乐施,不使用库血。10 kg以下患儿预充液选用勃脉力和20%白蛋白50ml,使用悬红1 U,5 kg以下及新生儿则将悬红洗涤后使用。预充液预充肝素1 mg/kg,如使用悬红预充则额外加入肝素10 mg/单位库血。体内肝素3 mg/kg,活化凝血时间(activated clotting time, ACT) >480 s后转机。采用浅低温CPB管理策略,维持转中红细胞压积(hematokrit, HCT)0.24。新生儿和复杂先心病患儿前并行期间予甲强龙10 mg/kg。使用HTK心肌保护液,40~50 ml/kg或至少200 ml,灌注时间5 min以上。其余则选择改良St.Thomas冷晶体停搏液20 ml/kg。维持转中HCT 0.26。

CPB过程中,持续监测静脉血氧饱和度和HCT,新生儿均使用脑氧饱和度监测,间断向气路内追加七氟烷。血气管理采用 $\alpha$ 稳态。密切监测血气分析和ACT,调整通气、氧合、酸碱和抗凝状态在合适范围。

所有患儿复温阶段均使用零平衡超滤(zero-balanced ultrafiltration, ZBUF),40~50 ml/kg,手术完成后开放升主动脉,约10 min后可以根据容量进行常规超滤(conventional ultrafiltration, CUF)。食道超声显示畸形矫治完全,继续复温止血,辅助充分后可以停机。停机后行改良超滤(modified ultrafiltration, MUF),约10 min,以回输所有机器环路余血为结束超滤标准,停止MUF后HCT 0.3以上。

## 2 结果

围术期感染新冠患儿中位转机时间为77(66,117)min,主动脉阻断时间49(29,66)min。术中使用的肝素总量和体重比为5.1 mg/kg,转中使用悬红0.8(0,1)U,总超滤量550(450,638)ml,转中尿量50(24,108)ml,转中维持HCT于0.25~0.27,停机后HCT为0.32(0.29,0.34)。中位呼吸机使用时间13.1(6.0,46.4)h,ICU时间46(18.7,112.6)h,术后住院天数6(6,9)d。简单先心病组和复杂先心病组患儿的相关CPB和术后结果见表2。手术前后化验指标比较见表3。

表2 新冠病毒感染先心病患儿体外循环和术后结果

	简单先心病(n=46)	复杂先心病(n=10)
体外循环时间(min)	73(61,92)	151(116,224)
阻断时间(min)	36(26,52)	94(56,103)
肝素体重比	5.0(4.2,5.4)	5.4(4.3,6.0)
转中尿量(ml)	50(20,100)	65(30,200)
总超滤量(ml)	530(450,612)	579(550,725)
手术结束VIS	5(3,8)	9(5,12)
呼吸机使用时间(h)	9.2(6,26)	50(17,71)
ICU时间(h)	43(18,70)	157(64,240)
术后住院时间(d)	6(5,7)	10(8,14)

注:VIS:血管活性药物评分

术后 1 例法洛四联症患者出现暂时性的肝功能不全;1 例新生儿法洛四联症患者出现气胸;1 例新生儿肺动脉闭锁患者术后出现肺不张、伤口愈合不良、肾功能不全,使用腹膜透析;余无并发症。全部患者痊愈出院。

新生儿 3 例,均在本院出生,经绿色通道直接转入小儿心脏中心 ICU。其中 1 例生后诊断为肺动脉闭锁、室间隔缺损、肺动脉发育不良、体肺侧枝供应肺动脉,在 ICU 观察治疗中出现心率渐慢至 90 次/min,血压 52/30 mmHg,脉搏血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>) 77%,明显发绀。经评估后于生后第 13 天急诊行肺动脉闭锁矫治+肺动脉汇聚术,术后延迟关胸 3 d,出现肺不张,肾功能不全行腹透。拔管时间 136.5 h,ICU 时间 647 h,术后住院 22 d 痊愈出院。另一例出生 6 d,法洛四联症,3.25 kg,行根治术,术后气胸行胸腔闭式引流后康复出院。最后一例出生 20 d,法洛四联症合并动脉导管未闭,2.6 kg,行根治术,术后恢复顺利出院。三例新生儿在院期间没有感染新冠病毒。

### 3 讨论

由于新冠病毒感染会对全身多个系统带来影响,给麻醉和手术带来挑战,目前已有不少针对新冠病毒感染后麻醉和手术的综合分析,以及外科手术时机选择的指南和研究,但尚缺乏小儿心脏手术相关内容。

鉴于奥密克戎变异株的低毒力和高传染性,其流行期间可能出现更多的轻症或无症状患者,它也是美国第 4 次流行高峰的主要毒株,此期间也有中心发布了关于奥密克戎毒株轻症患者的建议。有中心推荐对于无症状的感染者,感染后 10 日可以行择期手术<sup>[3]</sup>,Codner 等<sup>[4]</sup>的研究显示在新冠病毒感染后 14 d 以上进行手术即可获得与未感染者相同的并发症发生率,这一时间明显短于其他类似研究。有报道,儿科年龄组的新冠病例一般病程相对较轻<sup>[5]</sup>。Dong 等人<sup>[6]</sup>的一项回顾性研究中,2 135 名新冠患儿中只有 1 例死亡,并且严重症状的发生率低于成人。这与儿童强大的自身免疫力、疫苗接种和小儿肺泡上皮的高再生能力十分相关,也与儿童

表 3 新冠病毒感染先心病患儿手术前后检验指标情况(n=56)

		术前	术后	P 值
炎症标记物	IL-6(ng/L)	1.39(0.90, 2.30)	44.98(26.35, 86.42)	P<0.01
	PCT(μg/L)	0.048(0.032, 0.065)	2.249(0.914, 7.326)	P<0.01
心肌标志物	CK(U/L)	93.5(72.3, 136.5)	1 114(631, 1450)	P<0.01
	CKMB(μg/L)	4.3(3.2, 5.0)	3.2(2.2, 15.7)	P<0.01
	LDH(U/L)	251(216, 321)	502(360, 673)	P<0.01
凝血	PT(s)	12.2(11.6, 12.8)	13.9(12.3, 16.5)	P=0.144
	PT(%)	88.0(81.5, 97.0)	71.0(55.3, 87.5)	P=0.144
	INR	1.08(1.03, 1.15)	1.22(1.09, 1.45)	P=1.0
	APTT(s)	34.4(30.7, 36.4)	33.6(29.3, 34.9)	P=1.0
	FBG(g/L)	2.0(1.6, 2.4)	3.0(2.1, 3.7)	P=0.109
	D-Dimer(μg/L)	101(73, 125)	61(249, 869)	P=0.068
	FDP(μg/L)	0.9(0.7, 1.1)	5.3(2.4, 7.2)	P=0.144
肾功能	Plt(10 <sup>9</sup> /L)	319(246, 396)	207(158, 261)	P<0.01
	Uera(mmol/L)	4.2(2.9, 4.3)	5.2(4.3, 6.3)	P<0.01
	Cre(μmol/L)	28.9(21.5, 38.9)	29.7(24.9, 38.3)	P=0.161
肝功能	eGFR	202.4(177.2, 224.5)	195.1(167.0, 216.9)	P<0.01
	ALT(U/L)	19(13, 28)	16(15, 24)	P=0.362
	AST(U/L)	33(26, 46)	101(67, 159)	P<0.01
	白蛋白(g/L)	45.2(42.7, 47.32)	45.3(40.8, 47.9)	P=0.915
	总胆红素(μmol/L)	7.8(4.8, 10.5)	16.7(11.9, 26.7)	P<0.01
	直接胆红素(μmol/L)	3.1(2.2, 5.1)	7.0(4.8, 10.2)	P<0.01

注:IL-6:白细胞介素 6;PCT:降钙素原;CK:肌酸激酶;CKMB:心肌肌酸激酶同工酶;LDH:乳酸脱氢酶;PT:凝血酶原时间;APTT:部分活化凝血酶原时间;FBG:纤维蛋白原;D-Dimer: D-二聚体;FDP:血浆纤维蛋白原降解产物;Plt:血小板;Uera:尿素氮;Cre:肌酐;eGFR:肾小球滤过率;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶



的风险因素较少有关。本院作为全国较大的儿童先心病诊疗中心,积压的先心病患儿逐渐返院治疗,目前的门诊量和住院患儿数量达到往年同期的 2~3 倍。并且我国此次新冠病毒流行也以奥密克戎毒株为主,来本院大多数就诊患儿处于新冠感染后期及转阴 2~3 周,也有部分患儿未感染。因此所有患儿经术前评估,均实施心内矫治手术。

诸多报道证实,新冠病毒可以引起患儿高凝状态、系统性免疫反应综合征造成的多器官功能障碍,尤其对心脏、肺和肾脏等影响较大<sup>[7-8]</sup>。本团队在常规 CPB 管理之外,提高了肝素使用量,术中使用的肝素总量和体重比为 5.1 mg/kg,没有异常的凝血事件发生。且 CPB 过程中每间隔 20 min 测量 ACT,密切监测抗凝状态。其次所有的患儿均使用 CUF+ZBUF+MUF 三种超滤联合使用的方法。本院常规转流策略中,ZBUF 主要应用于新生儿、小婴儿复杂先心病手术 CPB 时间 3 h 以上及经历过深低温停循环+区域性脑灌注的心脏手术患儿,这些患儿更容易因为低温、长时间手术和器官灌注不良的影响,而产生严重的炎症反应。1996 年 Jourmois 首先提出 ZBUF,主要作用便是滤出炎性介质<sup>[9]</sup>,与 MUF 技术相结合,有效滤出炎性因子,减少炎性介质对肺毛细血管内皮及各器官功能的损伤,提高胶体渗透压,减少凝血酶和纤溶酶的过度激活,改善凝血功能,减少术中输血量,缩短术后呼吸机辅助时间,对肺功能具有一定保护作用。通过联合超滤技术,可发挥更好的器官保护效应。

从手术结果来看,按照常规管理+加强抗凝+联合超滤的方式进行 CPB 心脏手术,所有患儿均顺利出院。复杂先心病和新生儿患者术后住院时间、ICU 时间和拔管时间明显长于简单先心病患者。

但由于该类患儿数量较少,病情较重,无法准确分析由于本身疾病原因还是与新冠病毒感染明显相关,这部分患儿需要更进一步的研究。

总体来说,通过回顾性分析新冠疫情防控政策调整后早期行心内矫治手术患儿的临床资料可知,对于简单常规先心病手术采用合理的 ECC 管理方法可以得到比较满意的临床结果;复杂先心病患者虽然围术期恢复明显延长,但最终都顺利出院,因此对这部分患儿需要慎重把握手术时机,围手术期需要更加精细的管理,也可以达到痊愈。

#### 参考文献:

- [1] Sabatino J, Ferrero P, Chessa M, *et al.* COVID-19 and congenital heart disease: results from a nationwide survey[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 1774.
- [2] Lu X, Zhang L, Du H, *et al.* SARS-CoV-2 infection in children [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(17): 1663-1665.
- [3] Lieberman N, Racine A, Nair S, *et al.* Should asymptomatic patients testing positive for SARS-CoV-2 wait for elective surgical procedures?[J] *Br J Anaesth*, 2022, 128(5): e311-e314.
- [4] Codner JA, Archer RH, Lynde GC, *et al.* Timing is everything: surgical outcomes for SARS-CoV-2 positive patients[J]. *World J Surg*, 2023, 47(2): 437-444.
- [5] Dong Y, Mo X, Hu Y, *et al.* Epidemiology of COVID-19 among children in China[J]. *Pediatrics*, 2020, 145(6): e20200702.
- [6] Bello Valls ML, Salih HG, El Dadah OM, *et al.* Cardiac recovery and outcome of neonates and infants presenting with severe aortic coarctation and depressed cardiac function[J]. *Egypt Heart J*, 2018, 70(4): 255-260.
- [7] Gopal K, Krishna N, Jose R, *et al.* Effects of the COVID-19 pandemic on cardiac surgery practice and outcomes[J]. *J Chest Surg*, 2022, 55(1): 61-68.
- [8] 高思哲,张巧妮,吉冰洋. 新型冠状病毒肺炎的心血管系统表现 [J]. *中国体外循环杂志*, 2020, 18(2): 80-83.
- [9] Kazory A. Ultrafiltration therapy for heart failure: balancing likely benefits against possible risks [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(8): 1463-1471.

(收稿日期:2023-05-06)

(修订日期:2023-11-14)

(上接第 322 页)

- [4] Magruder JT, Weiss SJ, DeAngelis KG, *et al.* Correlating oxygen delivery on cardiopulmonary bypass with Society of Thoracic Surgeons outcomes following cardiac surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 164(3): 997-1007.
- [5] Condello I, Santarpino G, Nasso G, *et al.* Management algorithms and artificial intelligence systems for cardiopulmonary bypass. *Perfusion*[J]. 2022, 37(8): 765-772.
- [6] Stephens AF, Šeman M, Diehl A, *et al.* ECMO PAL: using deep neural networks for survival prediction in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49(9): 1090-1099.
- [7] Ayers B, Wood K, Gosev I, *et al.* Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation by using machine learning[J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 110(4): 1193-1200.
- [8] Kong X, Zhao L, Pan Z, *et al.* Acute renal injury after aortic arch reconstruction with cardiopulmonary bypass for children: prediction models by machine learning of a retrospective cohort study[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 499.
- [9] Hayward A, Robertson A, Thiruchelvam T, *et al.* Oxygen delivery in pediatric cardiac surgery and its association with acute kidney injury using machine learning[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 165(4): 1505-1516.

(收稿日期:2023-12-06)

(修订日期:2023-12-08)

# 儿童体外膜氧合院际转运研究

王香妮, 杨宇帆, 黄娇甜, 卢秀兰, 肖政辉

**[摘要]:** 目的 总结体外膜氧合(ECMO)院际转运危重症患儿的经验,为ECMO院际转运提供循证学依据。方法 回顾性分析本院2020年1月至2022年12月用救护车院际转运10例ECMO重症患儿的一般信息、疾病情况、插管的选择、ECMO转运的距离、ECMO上机前后患儿的情况、转运过程中的并发症等指标,从多方面总结经验。结果 ECMO院际转运的10例重症患儿年龄最大的为11岁,平均月龄( $52.0 \pm 48.8$ )月。疾病种类主要为急性呼吸窘迫综合征、爆发性心肌炎、重症肺炎、心力衰竭、新生儿肺动脉高压等。转运距离平均为( $234.9 \pm 98.5$ )km,转运过程中患儿呼吸循环稳定。8例患儿好转出院,1例患儿在ECMO治疗过程中,肺部多种病原菌感染,家属要求撤机,撤机后很快出现多器官功能衰竭,最后自动出院,另1例患者的家属放弃治疗。平均ECMO辅助时间为( $165.8 \pm 115.0$ )h。结论 在完善的设备和专业团队合作的基础上,使用ECMO进行重症患者院际转运,是一项具有可行性和安全性的操作,可为救治患者生命争取宝贵时间。

**[关键词]:** 体外膜氧合;院际转运;儿童;危重症

## Interhospital transfer with extracorporeal membrane oxygenation in pediatric patients

Wang Xiangni, Yang Yufan, Huang Jiaotian, Lu Xiulan, Xiao Zhenghui

Academy of Pediatrics, Hengyang Medical School, University of South China, Hunan Hengyang 421000, China

Corresponding Author: Xiao Zhenghui, Email: xiaozh888@126.com

**[ Abstract ] : Objective** To summarize the interhospital transfer experience of critically ill children with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and provide evidence for interhospital transfer of ECMO-treated patients. **Methods** To retrospectively analyse the general information, disease status, choice of intubation, distance of ECMO transfer, conditions of patients before and after ECMO transfer, complications during transfer of 10 patients underwent ECMO inter-hospital transfer in our hospital from January 2020 to December 2022 were retrospectively analyzed, and the experience was summarized from various aspects. **Results** The oldest of the 10 patients with severe diseases was 11 years old and the mean age was ( $52.0 \pm 48.8$ ) months. The main diseases were acute respiratory distress syndrome, explosive myocarditis, avian influenza, heart failure, neonatal pulmonary hypertension and so on. The mean transfer distance was ( $234.9 \pm 98.5$ ) km, and the respiratory circulation was stable during transfer. Eight children were discharged from hospital after recovered, and 1 child's lung condition was not well-controlled during ECMO treatment. This patient developed multiple organ failure soon after ECMO withdrawal and was automatically discharged eventually. Another case, the family member gave up the treatment. The average ECMO supporting time was ( $165.8 \pm 115.0$ ) h. **Conclusion** : The use of ECMO for inter-hospital transfer of critically ill pediatric patients is a feasible and safe operation based on perfect equipment and professional team cooperation, which can save precious time for patients' lives.

**[ Key word ] :** Extracorporeal membrane oxygenation; Interhospital transfer; Children; Critical illness

体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是一种能挽救生命的措施,用于支持心脏和肺的功能,为其它治疗的开展争取宝贵的时间<sup>[1]</sup>,尤其是单纯性急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患儿使用EC-

MO的预后较好<sup>[2]</sup>。但是根据目前我国经济水平,做不到每个地区的医院都开展ECMO技术,此时就需要我们提高ECMO转运的技能。

需要使用ECMO院际转运的患儿,不仅本身的病情凶险,而且在转运过程中病情也容易受到多种外界因素影响。国外报道的使用ECMO院际转运成功的案例,已说明转运具有安全性及可行性<sup>[3-4]</sup>,但我国的院际转运仍处于发展阶段,可参考的经验有限。在新冠疫情期间,本院重症医学科团队接诊了10例应用ECMO院际转运的重症患儿,现将ECMO院际转运的管理经验总结如下。

基金项目:湖南省危急重症急救能力提升与突发公共卫生应急救治关键技术协同创新工程(2020SK1010)

作者单位:421000 衡阳,南华大学儿科学院(王香妮);410007 长沙,湖南省儿童医院重症监护室(王香妮、杨宇帆、黄娇甜、卢秀兰、肖政辉)

通信作者:肖政辉, Email: xiaozh888@126.com

## 1 患儿的临床资料

**1.1 患儿的一般情况** 2020 年 1 月至 2022 年 12 月本院应用 ECMO 院际转运的重症患者,其中男 5 例,女 5 例;年龄最大的患儿为 11 岁,平均月龄( $52.0 \pm 48.8$ )月。疾病种类主要为爆发性心肌炎 3 例,急性呼吸窘迫综合征 2 例,新生儿肺动脉高压 2 例,重症肺炎 2 例,心力衰竭 1 例。其中有 2 名患儿在上 ECMO 治疗前出现心跳骤停,予以胸外按压,10 名患儿均予以机械辅助通气治疗。

### 1.2 转运前的准备

**1.2.1 医师的准备** 湖南省儿童医院的 ECMO 治疗团队由医院 9 个科室的医护人员组成,各科分工协作。本院每次外出时 2 辆救护车同时出发,ECMO 团队成员包括:2 名司机、2 名重症医学科医师、1 名外科医师、1 名麻醉科医师、2 名重症医学科护士。

**1.2.2 医院间的远程会诊及仪器准备** 当患者出现病情变化时,由当地医院高职称重症医师评估患者病情,与本院专家初步沟通患者病情,并且与患者家属达成初步转运意向。再电话通知本院重症医学部负责 ECMO 治疗的上级医师,再次评估患者病情。同时通知本院 ECMO 团队成员,携带好 ECMO 设备以及相关耗材准备去当地医院。如果转运的患者为新型冠状病毒感染者,需使用负压救护车转运,并联系相关交通部门进行协助,对路线进行规划,力求以最快的速度救治患者。

**1.2.3 患者 ECMO 的建立** ECMO 团队在出诊途中,与当地医院实时联系,掌握患者病情变化信息,到达当地医院以后,需要高级职称医师再次评估患者病情,严格把握 ECMO 的使用指征。从患儿的心肺功能、血管情况等方面,选用适合患儿的插管方式。同时对人员、设备进行分配,并与患者家属沟通情况,签署相关医疗文书后在当地医院开展 ECMO 操作。其中,当地医院的医护人员需要配合患者的抢救、用药并做好记录,ECMO 团队医生在严格无菌操作下建立通路。值得一提的是麻醉方面,有研究认为<sup>[5-6]</sup>儿科移动 ECMO 团队中包含一名专业麻醉师是必要的。在置管的过程中,儿童患者置管方式有别于成人。成人大多选择穿刺置管,而儿童患者由于血管细小,且较难在清醒环境下配合医务人员置管,本院一般是在全麻下,由外科医师在超声指导下行血管切开置管术,护理人员进行 ECMO 管路的安装调试,并协助医生进行耗材传递和活化凝血时间监测。

**1.2.4 转移 ECMO 上机患者的注意事项** 转移至救护车的过程中,患者需要平抬搬运,全程需要保证管

路通畅、没有牵拉及弯折,关注患者生命体征、管路颜色变化等情况。在转运过程中需关注患儿的呼吸、心率、血压、体温、瞳孔大小、血氧饱和度。观察患者末梢循环状态、ECMO 设备流量和转速之间的匹配情况、管路中血液的颜色变化、置管处有无渗出、机器的异常改变等。在血压方面,根据心率和血压,调整静脉-动脉(veno-arterial, V-A) ECMO 患者血管活性药物的剂量,ECMO 早期血压可能偏低,应维持平均动脉血压(mean arterial pressure, MAP)在合适范围<sup>[7]</sup>:新生儿 35~45 mmHg,儿童 50~60 mmHg。如果患者病情稳定,且无血红蛋白明显下降、ECMO 流量大幅度波动等内出血证据,转运 ECMO 患者可以考虑在 0.5~1 h 后开始<sup>[8]</sup>。有研究者认为如果在转运过程中出现了 ECMO 流量和氧分压下降,主要是由血容量不足引起,可以通过给患者补液、调整体位后观察患儿情况<sup>[8]</sup>。

患儿转运至本院后通过专用通道转移至床旁,将患者转移至病床后再次评估患儿生命体征及 ECMO 运转情况,填好交接表,与接收医师进行详细交接,回收整理医疗设备。

## 2 结果

10 例患儿都安全到达转运目的医院。本院转运的 10 例患儿,运输过程中未出现不良事件。转运距离 77~354( $234.9 \pm 98.5$ )km,平均 ECMO 辅助时间为( $165.8 \pm 115.0$ )h,无一例医务人员出现新型冠状病毒感染。8 例患儿好转出院。有 1 例患儿在 ECMO 治疗过程中肺部情况控制欠佳,家属要求改普通辅助通气,在撤离 ECMO 后很快出现多器官功能衰竭,最后自动出院。1 例患儿家属放弃治疗。

## 3 讨论

ECMO 是一项生命支持技术,在救治患者的过程中,可以考虑使用 ECMO 帮助患儿渡过最危急的时刻。尤其是部分出现 ARDS 表现的新型冠状病毒肺炎患者,建议使用 ECMO 治疗<sup>[9-12]</sup>。同时, Broman 等人<sup>[13]</sup>的研究中有 13 例患者在 ECMO 安装前死亡,表明治疗延迟问题和转诊医院在血流动力学或呼吸恶化情况下立即建立 ECMO 的重要性,强调医院应尽早联系 ECMO 中心。

转运出发前,本院有着丰富经验的专家会对患儿的病情进行远程评估及指导治疗,组织好转运团队成员,再次检查 ECMO 管路设备、急救药品、急救车的电量、储备的氧气等,避免物品的遗漏。同时合作医院的责任医师负责跟家属沟通,签好各项知情同意书,交代 ECMO 上机费用、并发症、后遗症及风险。

到达当地后再次对患儿进行评估,并选用合适的插管模式,本院转运的10例患儿中,有9例选择V-A ECMO模式,有1例患儿在治疗过程中出现血流动力学不稳定,从静脉-静脉模式改用V-A模式。ECMO上机模式的选择一直是一个难点,相关研究认为<sup>[5,8]</sup>,在其它疾病合并有新冠肺炎时,建议使用V-A模式。有研究建议<sup>[4]</sup>难治性呼吸衰竭患者最好采用V-A ECMO插管,以预防早期运输过程中可能出现的二次循环衰竭。

转运过程中,密切监测患儿呼吸、心率、血氧饱和度和、血压、体温等变化,关注患儿气管插管有无移位。ECMO上机后,血液在体外管路中转流,由于体温过低会引起患儿寒颤,因此要做好保暖工作,建议ECMO水箱温度控制在36.5~37.0℃,可使用控温毯控制外界温度预防患儿体温过低<sup>[4]</sup>。转运不同疾病的患者需要有相应的关注点,有研究提出,爆发性心肌炎患者在上机后24 h持续高乳酸血症(>3 mmol/L)和酸中毒(pH <7.35)是导致90 d死亡的危险因素<sup>[5]</sup>,因此在转运过程中,需要注意纠酸及防治高乳酸血症。在ARDS患者中,有研究<sup>[6]</sup>提出早期使用糖皮质激素可以改善病死率,但是ARDS患儿存在显著异质性,有研究认为个性化给药比较合理<sup>[7]</sup>,在转运过程中,是否给药需进行评估。新生儿肺动脉高压者中,为使肺部得到休息,建议<sup>[8]</sup>选择低机械通气参数,压力控制+同步间歇指令通气模式:吸入氧浓度21%~30%,气道峰压<20 cmH<sub>2</sub>O,吸气末正压5~10 cmH<sub>2</sub>O,呼吸频率20~25次/min,吸气时间0.4~0.5 s,潮气量4~6 ml/kg。转运重症肺炎患者时,有研究提出<sup>[9]</sup>在机械通气时实施俯卧位通气,可以通过体位改变增加肺组织背侧的通气,增加肺泡通气功能,改善肺组织通气血流比值,提高氧合,并且能减少呼吸机相关性肺炎及肺损伤的发生,因此在救治过程中,可根据条件适当地予以俯卧位通气。

在新型冠状病毒流行期间,对于新型冠状病毒感染患儿的转运也需引起重视。由于新型冠状病毒的高传染性,整个过程需要有标准的防护,尤其是在有创操作的过程中,应避免体液的直接接触。比如在置管过程中,医护人员需要穿着防渗透防护服、口罩,尤其是注意眼睛的保护,减少职业暴露。在操作过程中如果术者与助手之间有过多次配合的经验,可以减少医护感染的风险。在一些细节上也需要注意,比如手术器械一般采用碗盘传递、无菌单上的血液等需要及时清理。转运途中尽量不要吃东西、抽烟、如厕,减少不必要的手机使用等。完成任务后的救护车也需进行彻底的消毒清理。转运期间,转运团队需要与医院保持信息通畅,出

现意外时方便及时解决。

同时医院也要做好接诊的准备,到达本院后进行规范的ECMO管理,组织疑难病例全院大会诊,收集多位专家的指导意见,制定最佳后续治疗方案,确保治疗方案的严谨性。

ECMO的转运需要多个科室成员合作,在三级甲等医院组织成立一个ECMO团队,可以使更多急危重症患者及时获得救助。因此,转运技术能力的提升势在必行,模拟训练有助于提高团队效率。

## 4 结论

在完善的设备和专业团队合作的基础上,使用ECMO进行院际转运重症患儿,是一项具有可行性和安全性的操作,可以为救治患儿争取宝贵时间。

### 参考文献:

- [1] Jenks CL, Raman L, Dalton HJ. Pediatric extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Critical care clinics*, 2017, 33(4): 825-841.
- [2] 周星,吴柯叶,孟保英,等.呼吸支持的体外膜氧合技术在儿童重症疾病中的应用[J]. *中国体外循环杂志*, 2022, 20(05): 281-284.
- [3] Wilhelm MJ, Inderbitzin DT, Reser D, *et al.* Outcome of inter-hospital transfer of patients on extracorporeal membrane oxygenation in Switzerland[J]. *Swiss Med Wkly*, 2019, 149:w20054.
- [4] Fouilloux V, Gran C, Ghez O, *et al.* Mobile extracorporeal membrane oxygenation for children: single-center 10 years' experience[J]. *Perfusion*, 2019, 34(5): 384-391.
- [5] Han L, Zhang Y, Zhang Y, *et al.* Risk factors for refractory septic shock treated with VA ECMO[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(18): 476.
- [6] Nwozuzu A, Fontes ML, Schonberger RB. Mobile extracorporeal membrane oxygenation teams: the North American versus the European experience[J]. *J Cardiothorac vascular Anesth*, 2016, 30(6): 1441-1448.
- [7] Wild KT, Rintoul N, Kattan J, *et al.* Extracorporeal life Support organization (ELSO): guidelines for neonatal respiratory failure [J]. *ASAIO J*, 2020, 66(5): 463-470.
- [8] Xu Q, Jiang X, Wang T, *et al.* [Study on the extracorporeal membrane oxygenation inter-hospital transport during coronavirus disease 2019 epidemic: based on the transport experience of 6 cases of severe H1N1 influenza virus pneumonia on extracorporeal membrane oxygenation][J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2020, 32(4): 430-434.
- [9] Schmidt M, Hajage D, Landoll M, *et al.* Comparative outcomes of extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 delivered in experienced European centres during successive SARS-CoV-2 variant outbreaks (ECMO-SURGES): an international, multicentre, retrospective cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(2): 163-175.
- [10] Lebreton G, Schmidt M, Ponnaiah M, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(8): 851-862.
- [11] Ramanathan K, Antognini D, Combes A, *et al.* Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5): 518-526.

# 还原型谷胱甘肽对全麻心脏术后患者 脑损伤标志物和认知功能的影响

闫立会, 刘志飞, 闫建敏, 苗振华

**[摘要]:**目的 探究还原型谷胱甘肽(GSH)对全身麻醉下心肺转流(CPB)心脏手术患者脑损伤的保护作用。  
方法 2020年1月至2022年12月之间在本院择期行CPB下心脏瓣膜手术的140例患者被随机分为观察组和对照组,每组70例。所有患者均采用相同的麻醉方案,观察组在麻醉诱导成功后颈内静脉注射GSH,对照组注射等量生理盐水。观察术后认知功能障碍发生率,比较术前、术后3d、术后1周采用简易智力状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分;比较麻醉诱导后即刻(T0)、CPB开始后30min(T1)、手术结束(T2)、术后6h(T3)、术后24h(T4)、术后72h(T5)的脑损伤标志物和炎症因子。**结果** 观察组术后认知障碍发生率为7.14%,显著低于对照组22.86%( $P<0.05$ )。术前两组各指标差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后3d观察组MMSE评分和MoCA评分显著高于对照组( $P<0.05$ )。两组血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100 $\beta$ 蛋白和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)在T1、T2、T3时刻持续升高,在T4时刻开始回落,T5时刻基本回落到T0水平;T1、T2、T3、T4时刻观察组血清NSE、S100 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和IL-6均显著低于对照组( $P<0.05$ ),经组间·不同时间点间交互效应比较,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。两组围术期脑电双频指数、平均动脉压、心率、麻醉剂用量、自动复跳率以及心率失常发生率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** GSH可以显著减轻CPB心脏手术患者术后认知功能障碍发生率,减轻神经功能损伤,改善炎症反应。

**[关键词]:** 还原型谷胱甘肽;心肺转流;心脏瓣膜手术;认知功能障碍;神经损伤标志物;脑保护

## The effect of reduced-glutathione on brain injury markers and cognitive function in patients after general anesthesia cardiac surgery

Yan Lihui, Liu Zhifei, Yan Jianmin, Miao Zhenhua

Department of Anesthesiology, Xingtai Third Hospital, Hebei Xingtai, 054000, China

Corresponding author: Miao Zhenhua, Email: ylhui223@126.com

**[ Abstract ]: Objective** To explore the protective effect of reduced-glutathione (GSH) on brain injury in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) by general anesthesia. **Methods** 140 patients who underwent elective heart valve surgery with CPB in our hospital from January 2020 to December 2022 were randomly divided into an observation group and a control group, with 70 cases in each group. All patients were treated with the same anesthesia regimen. After successful anesthesia induction, the observation group was injected with GSH via the internal jugular vein, while the control group was injected with an equal amount of physiological saline. The incidence of postoperative cognitive impairment and the Mini Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score before, 3 days after, and 1 week after surgery were compared. The brain injury markers and inflammatory factors at immediately after anesthesia induction (T0), 30 minutes after CPB initiation (T1), end of surgery (T2), 6 hours after surgery (T3), 24 hours after surgery (T4), and 72 hours after surgery (T5) were also compared. **Results** The incidence of postoperative cognitive impairment in the observation group was 7.14%, significantly lower than 22.86% in the control group ( $P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in various indicators between the two groups before surgery ( $P>0.05$ ); The MMSE score and MoCA score in the observation group were significantly higher than those in the control group 3 days after surgery ( $P<0.05$ ). Both groups' serum neuron specific enolase (NSE), S100  $\beta$

基金项目:邢台市重点研发计划项目(2022ZC193)

作者单位:054000,邢台,邢台市第三医院麻醉科(闫立会、刘志飞),神经外一科(闫建敏、苗振华)

通信作者:苗振华,Email:ylhui223@126.com

protein and tumor necrosis factor- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) were continuously increased at T1, T2, and T3, decreased at T4, and generally returned to T0 levels at T5; Serum NSE, S100 and TNF- $\alpha$ , IL-6 in the observation group at T1, T2, T3, and T4 time points were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ) after comparing the interaction effects between groups at different time points. There was no statistically significant difference in perioperative BIS, MAP, HR, anesthetic dosage, automatic rebound rate, and incidence of heart rate arrhythmia between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** GSH can significantly reduce the incidence of postoperative cognitive impairment, alleviate neurological damage, and alleviate inflammatory response in patients undergoing cardiac surgery with CPB.

**[ Keywords ]:** Reduced-glutathione; Cardiopulmonary bypass; Heart valve surgery; Cognitive dysfunction; Nerve injury markers; Cerebral protection

全身麻醉下心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 是心脏手术的重要辅助方式, 被广泛应用于多种心脏手术, 但 CPB 有一个不可避免的弊端, 即对中枢神经系统的损伤。脑损伤是影响心脏外科手术患者预后的主要因素, CPB 诱发的神经损伤包括脑卒中和亚临床脑损伤两种, 其中亚临床脑损伤包括术后认知功能障碍和无症状脑梗死<sup>[1-2]</sup>。CPB 下行心脏外科手术患者临床脑损伤发生率显著高于其它类型手术, 研究<sup>[3-4]</sup>报道瓣膜置换术患者术后脑卒中的发生率为 9.7%, 术后认知功能障碍发生率约为 20%~40%。目前临床对这类患者的脑保护措施主要为加强术中监测、全身麻醉方案优化以及脑保护药物干预。CPB 过程中脑部血流灌注低, 导致大脑处于缺氧状态产生的过量的活性氧, 以及恢复供氧后引发的缺血再灌注损伤可能是导致脑细胞水肿、死亡, 发生神经损伤的原因。还原型谷胱甘肽 (reduced-glutathione, GSH) 对各种缺血再灌注损伤引发的组织细胞凋亡具有一定的改善作用<sup>[5]</sup>, 但临床关于其对 CPB 心脏手术患者的脑保护作用研究较少, 本研究拟在采用相同麻醉方案的基础上给予 GSH 干预, 观察其对患者术后认知功能及对脑损伤的影响作用。

## 1 资料与方法

**1.1 研究设计与人群** 选择 2020 年 1 月至 2022 年 12 月之间在本院择期行 CPB 下心脏瓣膜手术的 140 例患者为研究对象, 其中男性 78 例, 女性 62 例, 年龄 60~76 岁, 体重 49~82 kg。140 例患者采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 70 例。本研究获得本院伦理委员会批准 (批准文号 2019-KY-45) 进行。纳入标准: ①美国麻醉医生协会麻醉分级 II~III 级; ②心功能分级 II~III 级; ③术前三无脑血管疾病、颈动脉狭窄等中枢神经功能相关疾病; ④肝肾功能正常; ⑤左室射血分数  $> 30\%$ ; ⑥家属签署知情同意书。排除标准: ①术前存在精神疾病或认知功能障碍的患者; ②存在全身麻醉禁忌

者; ③肝肾功能异常者; ④有药物滥用史者; ⑤有酗酒史者; ⑥存在视觉或听觉缺陷者。

**1.2 麻醉方法** 所有患者均采用相同的麻醉方案, 具体如下: 术前 30 min 肌肉注射 100 mg 苯巴比妥钠和 0~3 mg 东莨菪碱。入室后开放静脉通道, 进行五导联心电图、血氧监测以及桡动脉穿刺置管监测患者的动脉血压。实施麻醉诱导: 静脉注射 0.05 mg/kg 的咪达唑仑、6  $\mu$ g/kg 芬太尼、0.3 mg/kg 依托咪酯、0.4 mg/kg 维库溴铵。行气管插管机械通气, 呼吸比设置为 1:1.5~2.0, 呼吸频率 10~12 次/min, 氧气浓度 40%~99% 和流量 1.0~1.5 L/min, 维持患者的呼气末二氧化碳分压在 35~45 mmHg 范围内。麻醉维持: 给予患者 0.5~1.0  $\mu$ g/(kg·h) 舒芬太尼静脉输注, 并给予 0.1 mg/kg 顺式阿曲库铵间断静脉注射, 维持患者的平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) 在 60~110 mmHg 范围内, 脑电双频指数 (bispectral index, BIS): 40~60, 心率 (heart rate, HR): 45~100 次/min, 术中根据患者的心功能状态给予血管活性药物。术中采用 Stockert-III 型人工心肺机进行 CPB。观察组患者在麻醉诱导成功后, 将 30 mg/kg 的 GSH (山东绿叶制药有限公司, 国药准字 H20041620) 溶于 100 ml 生理盐水, 以 4~6 mg/(kg·h) 的速度通过颈内静脉注射, 对照组给予等容量生理盐水, 注射完成后开始 CPB。所有患者由同一组外科人员完成手术操作, 手术结束后将患者送入 ICU 观察, 并在患者苏醒、血流动力学稳定、肌力恢复后拔除气管导管。术后给予舒芬太尼自控静脉镇痛, 背景输注速率为 2 ml/h, 维持患者视觉模拟评分不超过 3 分。

## 1.3 观察指标

**1.3.1 认知功能评估** 分别于术前、术后 3 d、术后 1 周采用简易智力状态检查量表 (Mini-mental State Examination, MMSE)<sup>[6]</sup> 和蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)<sup>[6-7]</sup> 对患者的认知功能进行评价, MMSE 和 MoCA 总分均为 30 分, 得分越高表示认知功能越好。当 MMSE 评分  $< 27$  分时需警

惕可能存在认知障碍,以术后MMSE评分低于术前1个标准差或MoCA评分<26分为认知功能障碍。

**1.3.2 脑损伤标志物检测** 分别于麻醉诱导后即刻(T0)、CPB开始后30 min(T1)、手术结束(T2)、术后6 h(T3)、术后24 h(T4)、术后72 h(T5)采集静脉血3 ml于肝素抗凝管中,3 000 r/min离心10 min,取上清,-80℃冰箱保存待检,采用ELISA法检测血清神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)和S100β蛋白,试剂盒购自江莱生物科技有限公司,所有操作严格按照试剂盒说明进行。

**1.3.3 炎性因子检测** 检测并比较T0、T1、T2、T3、T4、T5时刻肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和白介素-6(interleukin, IL-6)。

**1.4 统计学分析** 采用SPSS 20.0软件分析。计数资料采用百分比表示,组间比较采用χ<sup>2</sup>检验,计量资料符合正态分布,以均数±标准差形式表示,组间左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、麻醉时间、手术时间、CPB时间比较采用独立样本t检验,两组间治疗前后多个时间点的认知功能评分、神经损伤标志物和炎性因子采用重复测量方差分析。P<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床资料比较** 两组性别、美国麻醉医师协会

麻醉分级、心功能分级、年龄、LVEF、麻醉时间、手术时间和CPB时间差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性,详见表1。

**2.2 认知功能比较** 对照组和观察组的术后认知障碍发生率分别为22.86%(16/70)和7.14%(5/70),差异有统计学意义(P<0.05)。术前两组MMSE和MoCA评分差异无统计学意义(P>0.05),术后3 d观察组MMSE和MoCA评分显著高于对照组(P<0.05),术后1周两组MMSE和MoCA评分差异无统计学意义(P>0.05)。详见表2。

**2.3 脑损伤标志物比较** T0时刻两组血清NSE和S100β差异无统计学意义(P>0.05),T1、T2、T3显著升高(P<0.05),T4开始回落,T5基本回落到T0水平;组间比较,T1、T2、T3、T4时刻观察组血清NSE和S100β均显著低于对照组(P<0.05),T5时刻两组血清NSE和S100β差异无统计学意义(P>0.05);经重复测量方差分析,组间·不同时间点交互效应比较,两组血清NSE和S100β差异具有统计学意义(P<0.05)。详见表3、表4。

**2.4 炎性因子比较** T0时刻两组血清TNF-α和IL-6差异无统计学意义(P>0.05),T1、T2、T3显著升高(P<0.05),T4开始回落,T5基本回落到T0水平;组间比较,T1、T2、T3、T4时刻观察组血清TNF-α和IL-6均显著低于对照组(P<0.05),T5时刻两组血清NSE和S100β差异无统计学意义(P>0.05);经

表1 瓣膜手术患者术中是否应用还原型谷胱甘肽两组临床资料比较(n=70)

分组	性别[n(%)]		麻醉分级[n(%)]		心功能分级[n(%)]		年龄(岁)	LVEF (%)	麻醉时间(min)	手术时间(min)	CPB时间(min)
	男	女	II级	III级	II级	III级					
对照组	39(55.71)	31(44.29)	54(77.14)	16(22.86)	12(17.14)	58(82.86)	63.35±6.12	48.84±4.36	214.46±14.35	178.56±16.22	82.54±6.16
观察组	41(58.57)	29(41.43)	49(70.00)	21(30.00)	15(21.43)	55(78.57)	61.69±7.22	49.17±3.88	218.85±16.33	181.39±12.02	84.08±7.22
χ <sup>2</sup> /t	0.121		2.970		0.411		1.467	0.473	1.690	1.173	1.358
P	0.733		0.085		0.521		0.145	0.637	0.093	0.243	0.177

注:LVEF:左室射血分数;CPB:心肺转流

表2 简易智力状态检查量表和蒙特利尔认知评估量表评分比较(n=70,  $\bar{x}±s$ )

组别	MMSE评分			MoCA评分		
	术前	术后3 d	术后1周	术前	术后3 d	术后1周
对照组	28.36±0.67	26.17±1.05*	27.86±0.93	28.42±0.61	26.08±1.36*	27.74±1.03
观察组	28.02±1.28	27.44±1.58**	28.17±0.74	28.02±0.44	27.22±1.08**	28.25±0.90
组间	F=16.32, P=0.000			F=12.180, P=0.000		
不同时间点间	F=120.44, P=0.000			F=78.245, P=0.000		
组间·不同时间点间	F=133.79, P=0.000			F=96.672, P=0.000		

注:MMSE:简易智力状态检查量表;MoCA:蒙特利尔认知评估量表;\*P表示与该组T0时刻比较<0.05;\*\*P表示与对照组相同时刻比较<0.05

重复测量方差分析,组间·不同时间点交互效应比较,两组血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。详见表 5、表 6。

**2.5 围术期 BIS、MAP 和 HR 比较** 两组在麻醉诱导前、CPB 前即刻、停 CPB、停 CPB15 min 的 BIS、MAP 和 HR 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),详见表 7。对照组和观察组的自动复跳率分别为:71.43%

(50/70)、80.00%(56/70),心率失常发生率分别为:12.85%(9/70)、10.00%(7/70),差异均无统计学意义 ( $\chi^2=1.398, P=0.237; \chi^2=0.282, P=0.595$ )。对照组和观察组围术期的舒芬太尼用量分别为:(1.14  $\pm$  0.22)mg、(1.09  $\pm$  0.18)mg,顺阿曲库铵用量分别为:(18.46  $\pm$  2.30)mg、(17.88  $\pm$  2.76)mg,差异无统计学意义 ( $t=1.472, P=0.143; t=1.351, P=0.179$ )。

表 3 瓣膜手术患者术中两组围术期血清神经元特异性烯醇化酶比较(n=70,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	神经元特异性烯醇化酶( $\mu\text{g/L}$ )					
	T0	T1	T2	T3	T4	T5
对照组	8.67 $\pm$ 1.24	22.36 $\pm$ 3.21*	26.57 $\pm$ 4.82*	28.58 $\pm$ 3.69*	14.39 $\pm$ 2.76*	9.11 $\pm$ 1.24
观察组	8.15 $\pm$ 1.33	16.19 $\pm$ 3.46**	18.90 $\pm$ 3.77**	22.35 $\pm$ 4.72**	10.52 $\pm$ 1.49**	8.70 $\pm$ 1.33
组间	$F=45.326, P=0.000$					
不同时间点间	$F=466.784, P=0.000$					
组间·不同时间点	$F=502.373, P=0.000$					

注:\*P表示与该组 T0时刻比较<0.05;\*\*P表示与对照组相同时刻比较<0.05

表 4 瓣膜手术患者术中两组围术期血清 S100 $\beta$  比较(n=70,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	S100 $\beta$ ( $\mu\text{g/L}$ )					
	T0	T1	T2	T3	T4	T5
对照组	68.84 $\pm$ 9.32	198.92 $\pm$ 17.44*	337.44 $\pm$ 40.32*	569.91 $\pm$ 33.08*	131.57 $\pm$ 18.22*	73.90 $\pm$ 15.35
观察组	69.20 $\pm$ 8.51	140.61 $\pm$ 15.36**	228.92 $\pm$ 32.28**	275.84 $\pm$ 27.15**	99.64 $\pm$ 16.39**	71.49 $\pm$ 10.88
组间	$F=112.307, P=0.000$					
不同时间点间	$F=896.252, P=0.000$					
组间·不同时间点	$F=1044.535, P=0.000$					

注:\*P表示与该组 T0时刻比较<0.05;\*\*P表示与对照组相同时刻比较<0.05

表 5 瓣膜手术患者术中两组围术期血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  比较(n=70,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	肿瘤坏死因子- $\alpha$ ( $\mu\text{g/L}$ )					
	T0	T1	T2	T3	T4	T5
对照组	18.64 $\pm$ 2.96	52.76 $\pm$ 5.11*	77.30 $\pm$ 8.95*	92.74 $\pm$ 9.18*	36.53 $\pm$ 6.36*	21.47 $\pm$ 4.52
观察组	17.96 $\pm$ 3.52	35.32 $\pm$ 4.48**	58.22 $\pm$ 6.61**	70.66 $\pm$ 6.80**	25.64 $\pm$ 5.12**	19.93 $\pm$ 5.60
组间	$F=133.065, P=0.000$					
不同时间点间	$F=474.392, P=0.000$					
组间·不同时间点	$F=611.373, P=0.000$					

注:\*P表示与该组 T0时刻比较<0.05;\*\*P表示与对照组相同时刻比较<0.05

表 6 瓣膜手术患者术中两组围术期血清白介素-6 比较(n=70,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	白介素-6( $\mu\text{g/L}$ )					
	T0	T1	T2	T3	T4	T5
对照组	24.26 $\pm$ 6.10	176.70 $\pm$ 35.24*	548.72 $\pm$ 40.32*	691.42 $\pm$ 51.60*	105.48 $\pm$ 12.06*	29.47 $\pm$ 8.20*
观察组	25.15 $\pm$ 5.78	125.48 $\pm$ 27.20**	336.15 $\pm$ 35.59**	448.75 $\pm$ 66.23**	72.65 $\pm$ 9.47**	27.15 $\pm$ 7.41
组间	$F=330.598, P=0.000$					
不同时间点间	$F=1346.427, P=0.000$					
组间·不同时间点	$F=1722.548, P=0.000$					

注:\*P表示与该组 T0时刻比较<0.05;\*\*P表示与对照组相同时刻比较<0.05



表 7 瓣膜手术患者术中两组围术期 BIS、MAP 和 HR 比较(n=70,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	麻醉诱导前	CPB 前即刻	停 CPB	停 CPB15 min	
BIS	对照组	96.15±4.33	50.23±5.88*	48.90±5.36*	57.67±4.20*
	观察组	97.06±5.21	48.15±4.27*	47.85±4.84*	56.65±3.69*
组间			F=1.284, P=0.456		
不同时间点间			F=46.48, P=0.000		
组间·不同时间点间			F=47.60, P=0.000		
MAP(mmHg)	对照组	84.86±6.37	86.77±7.63	70.59±5.34*	77.52±8.16*
	观察组	85.79±7.81	87.22±8.94	69.44±5.96*	78.90±9.42*
组间			F=2.021, P=0.136		
不同时间点间			F=37.323, P=0.000		
组间·不同时间点间			F=34.516, P=0.000		
HR(次/min)	对照组	75.76±8.12	76.20±9.66	74.88±8.27	77.20±12.95
	观察组	77.49±9.44	74.79±10.15	76.02±9.69	75.22±11.16
组间			F=1.066, P=0.538		
不同时间点间			F=1.744, P=0.376		
组间·不同时间点间			F=1.893, P=0.221		

注: BIS: 脑电双频指数; MAP: 平均动脉压; HR: 心率; CPB: 心肺转流; \*P 表示与麻醉诱导比较 < 0.05

### 3 讨论

心脏手术患者术后脑损伤包括认知功能障碍和无症状脑梗死, 其发生率显著高于其它非心脏、非神经和非大血管手术, CPB 是目前公认的导致术后认知功能障碍的独立危险因素<sup>[8-9]</sup>。脑损伤是 CPB 心脏手术的常见并发症, 会导致患者记忆力、逻辑思维能力、运动能力、语言表达等多种能力下降, 其中有部分患者可能进展为永久性认知功能障碍。调查研究表明在进行 CPB 心脏手术过程中, 有超过 50% 的患者在缺血 2 h 后即可通过核磁共振加权成像发现微小梗死病灶, 约有 80% 的患者在术后早期发生中枢神经系统紊乱<sup>[10-11]</sup>。

本研究比较了 GSH 干预和不干预患者围术期的神经功能、脑损伤标志物和炎症指标, 结果发现观察组术后认知功能障碍发生率显著下降, 术后 3 d 的 MMSE 评分和 MoCA 评分显著高于对照组。MMSE 和 MoCA 是使用最广泛的两种认知功能筛查量表, 具有高度的效度和信度, 该结果提示 GSH 可以有效减轻 CPB 心脏手术对神经功能的影响。目前认为心脏手术患者术后发生脑损伤和神经功能受损的主要原因有两点, 即大脑低灌注和全身性炎症反应。在 CPB 过程中, 脑血流量不可避免地被减少。大脑是高代谢器官, 对缺血缺氧耐受性低, 血流量减少是导致缺血性脑损伤的最主要原因<sup>[12]</sup>。有研究表明 CPB 手术患者术后脑损伤与全身炎症反应综合征之间存在密切联系, 降低患者围术期的炎症反应可以使患者有效获益<sup>[13]</sup>。手术过程中产

生的创伤以及缺血再灌注都可以释放大量超氧自由基, 引发瀑布炎症反应, 加速炎症细胞的募集并同时增加血管通透性, 继而破坏机体的血脑屏障, 导致神经细胞损伤或死亡, 最终导致脑损伤<sup>[14]</sup>。对脑损伤标志物和炎症因子的监测结果表明在 CPB 30 min 患者的血清中的 NSE 和 S100 $\beta$  即显著升高, 并快速升高至手术结束, 手术结束后缓慢升高并持续至术后 6 h, 在术后 24 h 开始回落。NSE 是存在于人体神经元中的一种二聚体酶, S100 $\beta$  是存在于人体星形胶质细胞中的蛋白; 正常情况 NSE 和 S100 $\beta$  在血清中含量很低, 只有发生脑细胞损伤后, 血脑屏障受损才会被释放至外周血中。NSE 和 S100 $\beta$  升高提示神经损伤发生, 两者的含量可以作为衡量脑细胞损伤程度的重要标志物。而有趣的是在上述时刻观察组血清 NSE 和 S100 $\beta$  均显著低于对照组, 比较两组的炎症因子变化得到相似的结果, 两组的血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 表现出与 NSE 和 S100 $\beta$  一致的变化趋势, 并且观察组血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 也显著低于对照组, 提示 GSH 可以显著减轻脑细胞损伤, 降低炎症反应。分析认为 GSH 的结构中含有活性巯基, 可以与活性氧发生结合, 将超氧自由基还原, 直接清除活性氧, 加速超氧自由基的代谢, 减轻过量超氧自由基对脑组织的损伤。GSH 能抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸及细胞色素 P450 还原酶活性, 减少活性氧的生成。GSH 还参与三羧酸循环和糖代谢, 可以减轻低灌注过程造成的线粒体能量供应不足, 在缺氧状态下为脑神经细胞提供能量保护。GSH 还具有良好的抗炎作用,

能抑制TNF- $\alpha$ 和IL-6等多种炎性因子的表达,减轻机体的炎症反应。已有众多动物实验表明GSH对海马体和神经元等脑组织具有保护作用<sup>[15]</sup>,脑组织中GSH含量下降是脑损伤的危险因素<sup>[16]</sup>。目前关于GSH与心脏手术脑损伤之间的临床报道较少,但有临床研究<sup>[17]</sup>通过检测干预前后患者的血清GSH水平来衡量认知功能障碍患者的体内的氧化应激反应程度,认为GSH含量不足会导致氧自由基过量损伤神经功能,国内学者王瑞娟等<sup>[18]</sup>报道GSH应用于新生儿缺氧性脑病具有不错的临床疗效。

综上所述,GSH可以显著减轻CPB心脏手术患者术后认知功能障碍发生率,减轻神经功能损伤,改善炎症反应。

#### 参考文献:

- [1] Padalino MA, Luca V, Manuela S, *et al.* Protective continuous ventilation strategy during cardiopulmonary bypass in children undergoing surgery for congenital heart disease: a prospective study[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2022, 35(2): 1-8.
- [2] Foote H, Hornik C, Hill K, *et al.* A systematic review of the evidence supporting post-operative diuretic use following cardiopulmonary bypass in children with congenital heart disease[J]. *Cardiol Young*, 2021, 31(5): 699-706.
- [3] 朱成,朱龙昌,史宏伟,等.心肺转流期间平均动脉压对瓣膜置换术患者脑功能的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(3): 233-237.
- [4] Hood R, Budd A, Sorond FA, *et al.* Peri-operative neurological complications[J]. *Anaesthesia*, 2018, 73(Suppl 1): 67-75.
- [5] 段昕好,吴凯,朱超慧,等.还原型谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱对急性药物性肝损伤患者肝功能、肝纤维化指标及血清炎症因子的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(14): 2679-2682.
- [6] Cummings, JL. Mini-mental state examination. Norms, normals, and numbers[J]. *JAMA*, 1993, 269(18): 2420-2421.
- [7] Davis D, Creavin ST, Yip J, *et al.* Montreal Cognitive Assessment for the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(10): CD010775.
- [8] 韩宏光.心脏外科围手术期脑保护中国专家共识(2019)[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(2): 129-134.
- [9] Heller BJ, Deshpande P, Heller JA, *et al.* Tissue oximetry during cardiac surgery and in the cardiac intensive care unit: a prospective observational trial[J]. *Ann Card Anaesth*, 2018, 21(4): 371-375.
- [10] Liu Y, Chen K, Mei W. Neurological complications after cardiac surgery: anesthetic considerations based on outcome evidence[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2019, 32(5): 563-567.
- [11] Hrdlicka CM, Wang J, Selim M. Neurological complications of cardiac procedures[J]. *Semin Neurol*, 2021, 41(4): 398-410.
- [12] Raffa GM, Agnello F, Occhipinti G, *et al.* Neurological complications after cardiac surgery: a retrospective case-control study of risk factors and outcome[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2019, 14(1): 23-27.
- [13] Yang Y, Yang X, Yang J. Cholinesterase level is a predictor of systemic inflammatory response syndrome and complications after cardiopulmonary bypass[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(11): 11714-11720.
- [14] Teller J, Gabriel MM, Schimmelpfennig SD, *et al.* Stroke, seizures, hallucinations and postoperative delirium as neurological complications after cardiac surgery and percutaneous valve replacement[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(11): 365-370.
- [15] 孙要军,孙博健,张艳霞,等.还原型谷胱甘肽对大鼠心肌缺血-再灌注后脑组织损伤的保护作用[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(23): 3905-3907.
- [16] 张辉,马惠清,王晓娟.银杏叶提取物通过激活Nrf2-ARE信号通路对帕金森病大鼠发挥脑保护作用[J]. *沈阳药科大学学报*, 2018, 35(8): 675-679.
- [17] 刘婷,李川,谷令,等.有氧运动联合高压氧治疗对脑卒中后认知障碍的疗效及氧化应激的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2021, 43(7): 623-627.
- [18] 王瑞娟.还原型谷胱甘肽联合盐酸纳洛酮治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果观察[J]. *药物评价研究*, 2019, 42(9): 1831-1834.

(收稿日期:2023-07-12)

(修订日期:2023-11-27)

(上接第328页)

- [19] Milano AD, Dodonov M, Van Oeveren W, *et al.* Pulsatile cardiopulmonary bypass and renal function in elderly patients undergoing aortic valve surgery[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47(2): 291-298.
- [20] Ranucci M, De Toffo B, Isgrò G, *et al.* Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome[J]. *Critical Care*, 2006, 10(6): R167.
- [21] Demers P, Elkouri S, Martineau R, *et al.* Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 70(6): 2082-2086.
- [22] Parry AJ, Westaby S. Cardiopulmonary bypass during pregnancy[J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61(6): 1865-1869.
- [23] Vedrinne C, Tronc F, Martinot S, *et al.* Better preservation of endothelial function and decreased activation of the fetal renin-angiotensin pathway with the use of pulsatile flow during experimental fetal bypass[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 120(4): 770-777.
- [24] Qing M, Michael M, Schumacher K, *et al.* The use of moderate hypothermia during cardiac surgery is associated with repression of tumour necrosis factor-alpha via inhibition of activating protein-1: an experimental study[J]. *Crit Care*, 2006, 10(2): R57.
- [25] Korsten HH, Van Zundert AA, Mooij PN, *et al.* Emergency aortic valve replacement in the 24th week of pregnancy[J]. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1989, 40(3): 201-205.
- [26] Weiss BM, Hess OM. Pulmonary vascular disease and pregnancy: current controversies, management strategies, and perspectives[J]. *Eur Heart J*, 2000, 21(2): 104-115.
- [27] Pomini F, Mercogliano D, Cavalletti C, *et al.* Cardiopulmonary bypass in pregnancy[J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61(1): 259-268.
- [28] Rimmer L, Heyward-Chaplin J, South M, *et al.* Acute aortic dissection during pregnancy: trials and tribulations[J]. *J Card Surg*, 2021, 36(5): 1799-1805.

(收稿日期:2023-09-01)

(修订日期:2023-10-25)

# 主动脉弓部手术中温度变化对脑电阻抗的影响

胡志斌, 毛文帅, 郭李君, 刘志伟, 葛根贤, 周冰, 崔勇

**[摘要]:** 目的 研究深度降温、复温与人体脑电阻抗之间的关系, 确定温度补偿脑电阻抗校正系数, 为电阻抗断层成像技术应用于脑功能监测提供参考依据。方法 2022 年 1 月至 2022 年 12 月期间实施深低温停循环联合选择性逆行脑灌注技术行主动脉弓部手术患者 32 例, 监测脑电阻抗, 并实时记录鼻咽温度变化。观察降温与复温过程中脑电阻抗变化情况, 利用 SPSS 统计软件分析两者的关系, 并推导温度变化时脑电阻抗测量的校正因子。结果 ①脑电阻抗随着温度的降低而增大, 随着温度的上升而减小, 两者呈显著线性相关[降温过程  $r=(-0.992\pm 0.008)$ ,  $P<0.05$ ; 复温过程  $r=(-0.991\pm 0.009)$ ,  $P<0.05$ ]; ②同一降温或复温过程中各例脑电阻抗与温度关系的斜率无显著性差异, 但降温与复温过程相比差异有统计学意义( $t=3.545$ ,  $P<0.05$ ); ③脑电阻抗变化幅度与变温速率无显著相关(降温过程  $r=-0.279$ ,  $P=0.121$ ; 复温过程  $r=-0.329$ ,  $P=0.066$ ); ④在降温与复温过程中脑电阻抗变化幅度分别为 1.856%/°C、1.760%/°C, 平均 1.808%/°C。结论 脑电阻抗与温度具有很强的线性相关关系; 在低温状态下测量脑电阻抗时应修正温度变化影响, 其校正因子为 1.808%/°C。

**[关键词]:** 脑电阻抗; 深低温停循环; 体外循环; 主动脉弓部手术

## Effect of temperature changing on cerebral electrical impedance during aortic arch surgery

Hu Zhibin, Mao Wenshuai, Guo Lijun, Liu Zhiwei, Ge Genxian, Zhou Bing, Cui Yong

Department of Cardiovascular Surgery, Heart Center, Zhejiang Provincial People's Hospital(Affiliated People's Hospital, Hangzhou Medical College), Zhejiang Hangzhou 310014, China

Corresponding author: Hu Zhibin, Email:hulinet169@163.com

**[ Abstract ]: Objective** The aim of this study was to define the relationship between temperature and cerebral electrical impedance(CEI), and to derive correction factors for adjustment of impedance measurements during hypothermia. **Methods** There were 32 patients undergoing aortic arch surgery by deep hypothermic circulatory arrest with selective antegrade cerebral perfusion during January 2022 to December 2022. All of them were monitored with CEI and nasopharyngeal temperature. Effect of cooling and re-warming on CEI were observed and analysed by the SPSS statistical software. **Results** 1. CEI was increasing with cooling and decreasing with re-warming. There was a strong linearly correlation between impedance and temperature for all temperatures measured(cooling:  $r=-0.992\pm 0.008$ ,  $P<0.05$ ; re-warming:  $r=-0.991\pm 0.009$ ,  $P<0.05$ ). 2. The slope for the relationship between CEI and temperature was no significantly different during cooling or re-warming, but that was significantly different between cooling and re-warming( $t=3.545$ ,  $P<0.05$ ). 3. The magnitude of CEI changes observed was not significantly correlation with the rate of temperature changes(cooling:  $r=-0.279$ ,  $P=0.121$ ; re-warming:  $r=-0.329$ ,  $P=0.066$ ). 4. The magnitude of CEI changes is about 1.856% with cooling by 1°C and about 1.760% with re-warming by 1°C. The average value was 1.808%/°C. **Conclusions** CEI was linearly related to temperature and it was the same during cooling and re-warming. The correction factors had been derived was 1.808%/°C and for adjustment of impedance measurements during hypothermia.

**[ Key words ]:** Cerebral electrical impedance; Deep hypothermic circulatory arrest; Cardiopulmonary bypass; Aortic arch surgery

电阻抗断层成像(electrical impedance tomography, EIT)是一种可通过体表测量人体内部电阻

抗分布及变化来反映区域组织病变信息的新成像技术<sup>[1]</sup>,具有安全、无创、无辐射、可实时床旁监测等优点。这种特性使EIT在手术室或重症监护室内监测脑水肿、脑灌注等脑功能成像领域显示出较好的应用前景<sup>[2-4]</sup>。主动脉弓部手术(aortic arch surgery, AAS)是治疗主动脉夹层和主动脉弓动脉瘤的一项复杂手术,通常在采用深低温停循环(deep

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY519), 2021年浙江省医师协会临床研究基金项目(恒瑞麻醉专项)  
作者单位:310014 杭州,杭州医学院附属人民医院(浙江省人民医院)心脏大血管外科

通信作者:胡志斌,Email:hulinet169@163.com

hypothermic circulatory arrest, DHCA)联合选择性脑灌注技术的体外循环下实施。深低温通常控制在 18~20℃,以此来降低 DHCA 期间脑代谢率,保护脑功能。EIT 可以实时监测心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)中深度降温、DHCA、复温各阶段的脑电阻抗(cerebral electrical impedance, CEI)变化,特别是 DHCA 时无血流或选择性脑灌注状态下 CEI 变化,及时发现灌注不良等异常,提示临床采取干预措施从而达到更好的脑保护效果。但低温对于生物电阻抗具有很大的影响<sup>[5-6]</sup>,这种影响将严重干扰 AAS 中大幅度变温及温差变化较大的 DHCA 过程中 CEI 监测结果的判读。因此,在此类手术中应用 EIT 监测脑功能前,需考虑温度与 CEI 之间的关系,去除其物理特性的影响,使得监测结果能更直接准确地反映临床特征。本研究分析 AAS 过程中深度降温与复温对 CEI 变化的影响,探讨两者关系,为后续研究与应用提供参考依据,报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 研究对象** 2022 年 1 月至 2022 年 12 月期间在浙江省人民医院心脏大血管外科诊治的急性主动脉夹层患者为研究对象。纳入标准:①18<年龄≤80 岁,男女不限;②手术采用 DHCA 联合单侧逆行脑灌注技术行主动脉弓部手术者;③术中采用 CEI 监测者。排除标准:①非 DHCA 下手术者;②脑电传感器数据干扰大、质量差者;③术后发生神经系统并发症伴阳性体征者,如昏迷或癫痫发作等。本研究经浙江省人民医院医学伦理委员会批准(批准号:2022-058),所有研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 麻醉及 CPB** 所有患者入室后行常规心电图、动脉血压、中心静脉压、鼻咽温、直肠温等监测。麻醉统一采用标准方案,以依托咪酯 0.2 mg/kg、丙泊酚 1.0~2.0 mg/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg、舒芬太尼 0.5~1.0 μg/kg 进行诱导麻醉,使用瑞芬太尼 0.2 μg/(kg·min)、罗库溴铵 7 μg/(kg·min)和异丙酚 3~8 mg/(kg·h)维持麻醉。CPB 预充以勃脉力 A、20%白蛋白为主,转流中维持红细胞压积 0.24~0.29,灌注流量 2.0~2.4 L/(m<sup>2</sup>·min),平均动脉压 50~80 mmHg。DHCA 期间,采用单侧逆行脑灌注行脑保护措施,灌注流量为 5~10 ml/(kg·min)。

**1.2.2 EIT 监测** 所有患者术中均采用 EIT(EH-300,杭州永川科技有限公司)实时连续监测并自动

记录。患者需理发光头,入手术室后,以酒精棉片清洁患者头部皮肤,将一次性使用脑电传感器粘贴于患者头部前额眉心上方 2 cm 处与枕骨隆突连线围绕一圈并固定,共 16 个电极监测 CEI。每隔 10 s 记录一个数据。手术过程中在 EIT 监测仪上对 CPB 开始、降温、主动脉阻断、DHCA、复温、主动脉开放、停机等关键步骤进行标注并记录实时温度。为了减少单侧脑灌注情况下存在全脑灌注不均衡等不确定性因素,本研究 CEI 值剔除了 DHCA 联合单侧脑灌注阶段,仅选取在主动脉阻断期间降温与复温过程中有双侧脑灌注状态下的数据。

**1.2.3 温度控制及测量** 所有患者术中均使用一次性使用温度传感器(M1837A,飞利浦)进行鼻咽温与直肠温监测。鼻咽温经右侧鼻孔插入鼻尖至耳垂的深度,直肠温经肛门插入约 8 cm 深度测量。人体温度变化由 CPB 控制,并记录相应时间。CPB 开始后实施降温,直至目标深低温,即鼻咽温降至(18±0.5)℃,直肠温(20±0.5)℃。DHCA 结束后开始复温,CPB 结束时鼻咽温恢复至 37℃左右,直肠温 36.0℃以上。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。利用相关系数评估阻抗与温度之间关系的强度,用游程检验(Runs Test)确定是否存在线性关系及组内各数据差异性。采用线性回归分析来确定该关系的斜率,并用 T 检验来确定降温或复温之间的斜率是否不同。计量资料用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )或中位数等表示,均以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 2022 年 1 月至 2022 年 12 月共收治急性主动脉夹层患者 67 人,其中行 CEI 监测 50 人;根据纳入与排除标准筛选后实际有效研究对象 32 人。术前、术中、术后一般资料见表 1。其中术后 30 d 内因腹腔内出血死亡 1 例。术后四肢肌力 IV 级以下 2 例,其中 1 例头颅 CT 检查显示无殊,1 例疑似脊髓缺血所致双下肢截瘫。

**2.2 降温与复温期间 CEI 变化** 在 CPB 开始后随着温度的下降,CEI 不断增大(图 1a);在结束停循环恢复流量后随着温度的上升,CEI 不断降低(图 1b)。在整个温度下降与上升变化期间,CEI 和温度之间存在很强的相关性;32 例患者分别进行相关系数分析,显示 CEI 与温度呈线性相关(表 2)。在复温过程中,CEI 始终在降温过程中的下方(图 2)。

表 1 患者一般临床资料(n=32)

项目	参数
男性[n(%)]	22(68.75)
年龄(岁)	51.06(25-77)
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	25.49±5.10
合并症	
高血压[n(%)]	27(84.38)
糖尿病[n(%)]	2(6.25)
冠心病[n(%)]	2(6.25)
发病后头晕史[n(%)]	8(25.00)
发病后四肢麻木史[n(%)]	2(6.25)
CPB时间(min)	270.19±50.83
阻断时间(min)	192.22±38.29
停循环时间(min)	41.66±9.24
手术方式	
部分主动脉弓手术[n(%)]	18(56.25)
全主动脉弓手术[n(%)]	14(43.75)
最低温度(°C)	18.58±0.78
30天内死亡[n(%)]	1(3.13)
术后神志清楚[n(%)]	31(96.88)
术后四肢肌力IV级以下[n(%)]	2(6.25)

**2.3 CEI与温度变化关系的斜率** 线性回归分析 CEI与温度关系的斜率,降温过程中的斜率为( $-0.172 \pm 0.026$ ),复温过程中的斜率为( $-0.197 \pm 0.032$ )。比较各例降温过程中的斜率无显著性差异( $Z=1.617, P=0.106$ );复温过程中结果相似( $Z=0.539, P=0.590$ )。但90%以上患者复温过程中CEI与温度关系的斜率均较降温过程中的斜率小,差异有统计学意义( $t=3.545, P<0.05$ )。见图2。

**2.4 CEI变化幅度与温度变化速率的关系** CEI变化幅度在降温过程中的中位数为27.16%,组内无显著性差异( $Z=0.180, P=0.857$ );与降温速率无显著相关( $r=-0.279, P=0.121$ )。CEI变化幅度在复温过程中的中位数为26.16%,组内无显著性差异( $Z=1.258, P=0.208$ );与复温速率无显著相关( $r=-0.329, P=0.066$ )。

**2.5 校正因子** CEI和温度之间的整体关系如图3所示,两者显著相关并呈线性关系( $r=-0.880, P<0.05$ )。而且在温度每变化1°C时测量CEI需修正,其校正因子见表3。

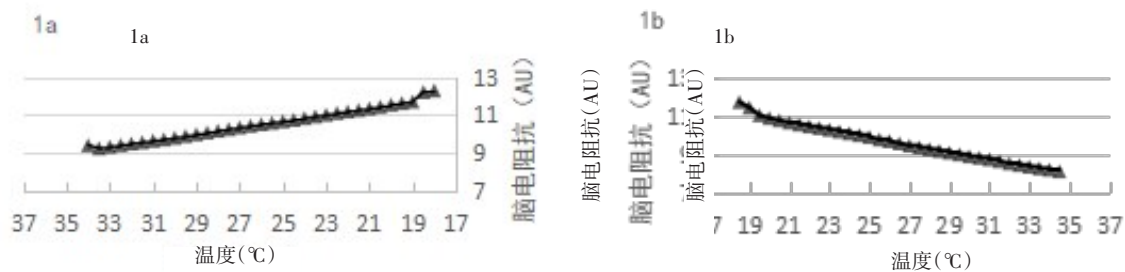


图1 降温与复温期间脑电阻抗变化

注:1a为降温与脑电阻抗变化关系,1b为复温与脑电阻抗变化关系;脑电阻抗数据采用各例平均值

表 2 脑电阻抗与温度之间关系的相关系数

	全周期	降温过程	复温过程
相关系数	-0.880±0.085*	-0.992±0.008*	-0.991±0.009*
游程检验	Z=-1.096,P=0.273	Z=-0.946,P=0.344	Z=0.025,P=0.980

注:\*表示各例间数据无显著性差异

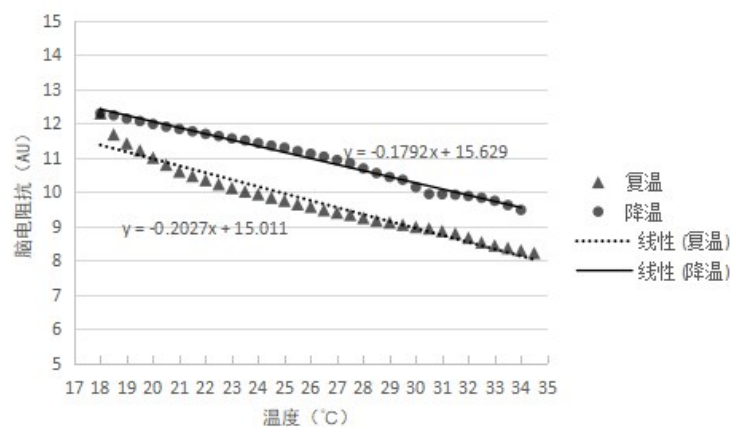


图2 复温过程中脑电阻抗与温度关系的斜率比较示例

表 3 温度变化时的脑电阻校正因子

	校正系数(%/°C)
降温过程	1.856
复温过程	1.760
温度变化	1.808

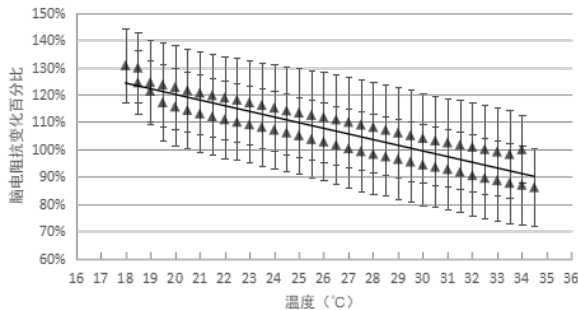


图 3 脑电阻抗与温度变化关系

注:  $X \pm S(n=32)$  及回归线展示

### 3 讨论

急性主动脉夹层是一种非常凶险的致命性疾病,死亡率极高,且起病后以每小时 1% 的速度递增<sup>[7]</sup>。主动脉弓部手术是常规有效的治疗手段之一。其中最为关键的是术中脑保护问题。自 Griep 在 1974 年引入低温停循环实施脑保护技术以来,虽历经不断发展,如 DHCA 联合选择性脑灌注技术等改善了主动脉弓部手术患者的神经系统预后<sup>[8-9]</sup>,但仍缺乏完美的脑灌注监测系统。众多学者研究认为 EIT 是一种潜在的 AAS 中脑保护等脑功能监测方法<sup>[2, 10-12]</sup>。

深低温是一种脑保护技术,但是温度是 EIT 监测的重要影响因素<sup>[5-6]</sup>。倘若采用 EIT 监测来反映 AAS 降温、复温过程,尤其是超过 1°C 温差变化的 DHCA 期间选择性单侧脑灌注时左、右脑血流灌注状态,须修正温度的影响。在本研究之前尚未有关于人体深度降温与复温过程对 CEI 影响的探讨。Schwan and Li 和 Zheng 等人曾报道温度每下降 1°C,骨骼肌和血液的阻抗就会增加约 2%<sup>[13-14]</sup>。但这种关系在受限于颅骨相对固定体积的脑组织电阻抗中可能有所不同。本研究通过急性主动脉夹层患者实施 DHCA 技术下主动脉弓部手术的治疗方法,观察主动脉阻断期间降温与复温过程中温度变化对 CEI 的影响。结果显示:①在 CPB 开始后随着温度的下降,CEI 不断增大;在结束停循环恢复流量后随着温度的上升,CEI 不断降低。在整个温度下降与上升变化期间,CEI 和温度之间存在很强的线性相关性。这种关系与 Lingwood BE 等人在仔

猪中温度与大脑和全身电阻抗之间的关系研究中报道类似<sup>[5]</sup>。②CEI 变化幅度与温度变化速率的关系无显著相关性。说明温差决定了 CEI 变化幅度,变温速度并非主要决定因素。③降温过程中每下降 1°C,CEI 增加约 1.856%;复温过程中每上升 1°C,CEI 减少约 1.760%。即在温度变化时,CEI 变化幅度约为 1.808%/°C,这也是温度对 CEI 影响需要考虑的校正因子。利用得到的校正因子,将有可能更准确判定 ASS 中降温、复温过程 CEI 变化的结果,比如当降温时 CEI 增加幅度大于 1.856%/°C 或复温时 CEI 减少小于 1.760%/°C 时,需考虑是否存在脑损伤情况,以及 EIT 监测 DHCA 期间选择性脑灌注状态,去除温度变化的影响能进一步指导并完善术中脑保护措施,从而降低术后神经系统并发症。

此外,本研究还分析了降温与复温过程中 CEI 与温度变化关系的斜率,发现 90% 以上患者复温过程中两者关系的斜率均较降温过程中的斜率小,这可能由于复温时间通常较降温时间长所致。但在同一降温或复温过程中各例两者关系的斜率无显著性差异,这也说明了上述数据的可靠性。另外还发现一个有趣的现象是在复温过程中,CEI 始终在降温过程中的下方。造成这一不同的原因可能是人体经历 DHCA 后存在不同程度脑水肿的反应,这也提示我们同一温度下复温与降温过程中 CEI 差值是否可被认为是脑损伤程度的一种指标,有待于进一步深入研究。

本研究的局限在于仅对发现的现象进行描述与总结,为后续研究与应用提供了基础成果,但并未开展对所得温度变化时 CEI 校正因子的应用研究,有待进一步持续研究。

### 4 结论

本研究的优点在于首次利用临床实践阐述了 CEI 与温度变化呈线性相关,这种关系在深度降温与复温过程都是相同的。本研究初步确定人体温度对 CEI 影响的校正因子为 1.808%/°C;进一步可细分为降温时约 1.856%/°C,复温时约 1.760%/°C。了解了在低温状态下人体电阻抗变化,则有助于利用这一物理特性来监测 AAS 术中 CPB 采用 DHCA 联合单侧顺行性脑灌注技术,以期使用 CEI 准确反映其脑保护效果。

#### 参考文献:

[1] Ke XY, Hou W, Huang Q, et al. Advances in electrical impedance tomography-based brain imaging[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1):10-32.

# 肥厚性梗阻型心肌病合并心房颤动外科同期射频消融手术的疗效及安全性分析

赵雪婷, 杨 峰, 缪 娜, 杨晓芳, 赵 举

**[摘要]:** 目的 评估肥厚性梗阻型心肌病合并心房颤动外科同期行心肌切除联合射频消融的临床效果。方法 回顾性分析 2011 年 1 月至 2021 年 12 月间,在北京安贞医院心脏外科行肥厚心肌切除术的肥厚性梗阻型心肌病合并心房颤动的患者临床资料,按照术中是否行射频消融术分为两组,即联合射频消融组(SG 组, n=44)和对照组(NG 组, n=41),比较两组患者手术和术后恢复情况。结果 SG 组患者术中主动脉阻断时间较长[(122.3 ± 28.5)min vs. (109.7 ± 26.2)min, P=0.037]。两组死亡率差异无统计学意义(P>0.05),SG 组患者术后心律失常发生率较低(52.3% vs. 73.1%, P=0.047),但术后 ICU 停留时间较长[(47.5 ± 23.7)h vs. (37.8 ± 20.5)h, P=0.045]。出院 3 个月、6 个月和 12 个月时,SG 组维持窦性心律的比例分别为 90.9%、86.4% 和 81.8%。结论 肥厚性梗阻型心肌病的心肌切除同期行射频消融手术安全,心房颤动转复及窦性心律维持较好,但 ICU 停留时间较长。

**[关键词]:** 肥厚性梗阻型心肌病;心肌切除术;心房颤动;射频消融术;迷宫术

## Analysis of the efficacy and safety of concomitant ablation during surgical myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy complicated with atrial fibrillation

Zhao Xueting, Yang Feng, Miao Na, Yang Xiaofang, Zhao Ju

Department of Cardiopulmonary Bypass and Mechanical Assistance, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: Zhaoju, Email: zhaojucpb@163.com

**[ Abstract ]: Objective** To evaluate the clinical effects of simultaneous surgical myectomy septal myectomy combined with atrial fibrillation treatment in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) complicated with atrial fibrillation. **Methods** The clinical data of patients with HOCM complicated with atrial fibrillation and treated with surgical myectomy in the department of cardiac surgery, Beijing Anzhen Hospital from January 2011 to December 2021 were retrospectively analyzed. The combined radiofrequency ablation group (SG, n=44) and the control group (NG, n=41) were compared between the two groups for surgery and postoperative recovery. **Results** The SG group had a longer intraoperative aortic occlusion time (122.3±28.5 min vs 109.7±26.2 min). There was no significant difference in mortality between the two groups (P>0.05), and the incidence of postoperative arrhythmia in the SG group was lower (52.3% vs 73.1% P=0.047), but the intensive care unit stay was longer (47.5±23.7h vs 37.8±20.5h, P=0.045). At 3 months, 6 months, and 12 months after discharge, the proportion of maintenance of sinus rhythm in the SG group was 90.9%, 86.4%, and 81.8%, respectively. **Conclusion** Concomitant ablation of atrial fibrillation during surgical myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy complicated with atrial fibrillation is a safe and effective procedure. Its recovery and the maintenance of sinus rhythm are favorable. However, the intensive care unit stay was longer.

**[ Key words ]:** Hypertrophic obstructive cardiomyopathy; Surgical myectomy; Atrial fibrillation; Surgical ablation; Maze procedure

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是肥厚性梗阻型心肌病(hypertrophic obstructive cardiomyopathy,

HOCM)患者最常见的心律失常,严重影响患者生活质量和远期临床预后<sup>[1-3]</sup>。有研究报道 AF 加重 HOCM 患者心衰临床症状、增加血栓栓塞性脑中风和心因性死亡等风险<sup>[4-9]</sup>。因此,HOCM 患者合并 AF 时,积极维持窦性心律有重要临床意义。已有较多研究结果提示对于 HOCM 合并 AF 患者可采用

作者单位:100029 北京,首都医科大学附属北京安贞医院体外循环和机械循环辅助科

通信作者:赵举,Email: zhaojucpb@163.com

常规药物和内科射频消融术治疗,但复发率较高<sup>[10-11]</sup>。随着临床经验的不断积累,HOCM患者外科肥厚心肌切除术(surgical myectomy, SM)逐渐成为重要治疗手段,同期行外科AF消融术可有利于AF节律的控制<sup>[12-14]</sup>。目前HOCM患者外科肥心病切除同期联合射频消融术相关研究报道相对较少<sup>[15-18]</sup>。因此,该研究评价HOCM合并AF患者行外科肥厚心肌切除联合射频消融术的临床安全性和有效性。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 本研究回顾性分析首都医科大学附属北京安贞医院2011年1月至2021年12月间心脏外科住院的HOCM合并AF患者行外科肥厚心肌切除术的临床资料,入组标准:①HOCM诊断术前超声心动图检查室间隔最大厚度 $\geq 15$  mm,静息或激发状态时左心室流出道峰值压差 $\geq 50$  mmHg。且患者口服药物治疗不能改善症状,并除外其他引起心肌肥厚的原因。②术前合并AF:有既往病历资料证明,或者心电监测或心电图记录到至少1次的早于手术时间的AF发作。③住院期间行外科肥厚心肌切除手术。分组标准:按照手术是否同期行射频消融术,将患者分为射频消融组(SG组,  $n=44$ )和对照组(NG组,  $n=41$ )。该研究得到北京安贞医院医学伦理委员会许可(2023200X),由于为回顾性临床观察研究,无需获得患者本人及其家属的知情同意。

**1.2 研究方法** 所有患者均正中开胸,常规心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)下行手术,麻醉诱导后常规放置食道超声探头,以评估术中是否残余二尖瓣返流、二尖瓣前叶收缩期前向运动(systolic anterior motion, SAM)和左心室流出道梗阻解除情况。心脏停搏液选择康思德保护液(HTK),根据主动脉瓣情况选择主动脉根部灌注或直视下左右冠状动脉灌注,灌注剂量为30~50 ml/kg,灌注时间为5~8 min,心肌表面置冰屑降温。心脏停搏120 min需要复灌一次,复灌剂量20 ml/kg,灌注时间2~3 min。

HOCM的外科手术切除术具体手术操作细节见既往相关研究报道<sup>[19-21]</sup>。对部分患者同期行Cox-Maze IV射频消融处理(双极钳射频消融+二尖瓣线和三尖瓣线冷冻),多数患者心房壁较厚(5~6 mm),每条线应进行8~10次。同期行其他操作,如二尖瓣成形或置换、三尖瓣成形、冠状动脉旁路移植术等。术毕常规放置心肌表面起搏导线。

术后ICU严密监测心律和心率,如出现快速心

室率时,使用适量 $\beta$ 受体阻滞剂处理。如出现房性心律失常,给予胺碘酮持续静脉泵入,可进食后改为口服,直到恢复窦性心律。如患者心率 $< 60$ 次/min,停用胺碘酮或 $\beta$ 受体阻滞剂,开启临时起搏。常规给予华法林抗凝治疗,维持国际标准化比值处于2.0~2.5之间,出院前复查动态心电图和超声心动图。SG组患者出院后定期进行电话随访,了解患者心律情况。

**1.3 统计学分析** 应用SPSS 27.0统计学软件对所有数据进行分析和处理。符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用独立样本t检验,如呈非正态分布,采用中位数(M)及四分位数(25%, 75%)表示,组间比较采用秩和检验。计数资料使用频数(率)表示,组间比较采用卡方( $\chi^2$ )检验或Fisher精确检验。所有参数差异显著性检验均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组患者一般临床资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者术前超声心动结果中的左房前后径、左室舒张末径、左心室射血分数、左室流出道压差和室间隔厚度等指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。术前合并高血压、糖尿病、高脂血症、冠状动脉粥样硬化性心脏病、慢性阻塞性肺部疾病、脑梗塞史和口服相关药物史等差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

与NG组患者相比较,SG组患者术中主动脉阻断时间较长,差异有统计学意义( $P=0.037$ ),术后使用临时起搏比例较高( $P=0.031$ )。两组患者转机时间、自动复跳率和同期其他手术操作等,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

SG组患者均存活出院,NG组2例患者住院死亡,主要死亡原因分别为心脏术后低心排量综合征和心室颤动,两组死亡率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与NG组患者相比较,SG组患者术后ICU停留时间较长( $P=0.045$ ),但术后心律失常发生率较低,差异具统计学意义。两组患者呼吸机使用情况、术后住院时间、并发症、血管活性药和机械循环辅助使用情况等,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表3。

平均随访( $21.5 \pm 8.4$ )月,所有患者均存活,纽约心脏功能分级均为I~II级。出院3个月、6个月和12个月时,SG组患者维持窦性心律的比例都较高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表4。



表 1 肥厚性梗阻型心肌病合并心房颤动患者一般临床资料和合并疾病情况

	SG 组 (n=44)	NG 组 (n=41)	P 值
一般临床资料			
年龄(岁)	56.1±10.0	57.2±9.0	0.596
身高(cm)	164.2±6.6	166.6±8.1	0.107
体重(kg)	67.1±6.6	71.4±13.8	0.068
性别女/男(n/n)	19/25	15/26	0.535
NYHA 分级			
I级[n(%)]	2(4.5)	4(9.8)	0.608
II级[n(%)]	23(52.3)	15(36.6)	0.146
III级[n(%)]	18(40.9)	21(51.2)	0.341
IV级[n(%)]	1(2.3)	1(2.4)	1.000
超声心动测定结果			
左心房前后径(mm)	45.6±6.1	43.2±7.4	0.106
左心室射血分数(%)	68.6±5.6	66.5±6.5	0.113
左心室缩短分数(%)	34.4±14.3	30.2±13.5	0.168
左心室舒张末期内径(mm)	42.4±5.5	44.5±10.2	0.236
左心室收缩末期内径(mm)	25.9±3.8	27.6±5.9	0.116
左室流出道流速(s)	409.4±125.1	422.1±113.8	0.627
左室流出道压差(mmHg)	78.3±42.8	80.4±38.2	0.813
室间隔厚度(mm)	20.8±4.6	21.9±5.7	0.859
合并疾病情况			
高血压[n(%)]	15(34.1)	19(46.3)	0.249
糖尿病[n(%)]	5(11.4)	10(24.4)	0.115
高脂血症[n(%)]	2(4.6)	3(7.3)	0.935
冠状动脉粥样硬化性心脏病[n(%)]	6(13.6)	8(19.5)	0.315
脑梗塞史[n(%)]	5(11.4)	2(4.8)	0.489
术前口服药物			
β-受体阻滞药[n(%)]	28(63.6)	28(63.6)	0.800
钙通道阻滞药[n(%)]	31(70.5)	27(65.9)	0.649

注:NYHA 分级:纽约心脏功能分级

表 2 肥厚性梗阻型心肌病合并心房颤动患者同期手术及心肺转流情况

	SG 组 (n=44)	NG 组 (n=41)	P 值
阻断时间(min)	122.3±28.5	109.7±26.2	0.037
转机时间(min)	178.9±43.5	169.3±51.4	0.354
HTK 液/含血停搏液(n/n)	28/16	18/23	0.681
自动复跳率[n(%)]	22(50.0)	18(43.9)	0.574
使用临时起搏器[n(%)]	23(52.3)	12(29.3)	0.031
同期手术操作			
主动脉瓣置换术[n(%)]	1(2.3)	3(7.3)	0.559
二尖瓣置换术[n(%)]	12(27.3)	14(29.3)	0.492
二尖瓣成形术[n(%)]	7(15.9)	8(19.5)	0.663
三尖瓣成形术[n(%)]	6(13.6)	3(7.3)	0.553
冠状动脉旁路移植术[n(%)]	2(4.6)	4(9.7)	0.608

表 3 肥厚性梗阻型心肌病合并心房颤动患者术后恢复情况

	SG组(n=44)	NG组(n=41)	P值
住院死亡[n(%)]	0	2(4.8)	0.230
呼吸机机械通气时间(h)	34.7±42.2	27.6±19.4	0.328
呼吸机通气时间>48 h [n(%)]	5(11.4)	2(4.8)	0.489
术后ICU停留时间(h)	47.5±23.7	37.8±20.5	0.045
术后住院时间(d)	7.6±2.1	7.7±2.9	0.855
气管切开[n(%)]	1(2.3)	1(2.4)	1.000
再次开胸探查[n(%)]	4(9.1)	3(7.3)	0.922
术后心律失常[n(%)]	23(52.3)	30(73.1)	0.047
严重心律失常需安装永久起搏器[n(%)]	1(2.3)	3(7.3)	0.559
脑中风[n(%)]	0	2(4.8)	0.230
需持续肾脏替代治疗[n(%)]	1(2.3)	3(7.3)	0.559
是否使用肾上腺素[n(%)]	19(43.2)	15(36.6)	0.535
肾上腺素使用时间(h)	25.8±44.8	24.3±32.1	0.861
是否使用去甲肾上腺素[n(%)]	14(31.8)	13(31.7)	0.998
接受主动脉球囊反搏辅助[n(%)]	0	3(7.3)	0.216
接受体外膜氧合辅助[n(%)]	0	1(2.4)	0.482

表 4 肥厚性梗阻型心肌病合并心房颤动患者术后窦性心律患者比例

	SG组(n=44)	NG组(n=41)	P值
出院3月[n(%)]	40(90.9)	27(65.9)	0.005
出院6月[n(%)]	38(86.4)	23(56.1)	0.002
出院12月[n(%)]	36(81.8)	20(48.7)	0.001

### 3 讨论

HOCM患者左心室流出道梗阻、二尖瓣收缩期前向运动和二尖瓣返流引起左心房压升高、扩张,均增加出现AF风险。有研究报道约18%~25%的HOCM患者合并AF,患者出现不规则快速收缩节律,左心房失去收缩、左房充盈时间缩短和左心室舒张功能减低,影响心脏功能。已有较多研究结果表明AF增加HOCM患者远期死亡,使血栓栓塞事件发生概率明显增加,并严重降低患者生活质量。因此,HOCM合并AF时,应积极口服药物或进行有创干预,积极维持窦性心律<sup>[12,22]</sup>。但口服抗心律失常药物转复窦性心律成功率较低,内科单次射频消融术后高达48%~72%患者AF可能复发。本研究结果提示表明HOCM合并AF患者行外科手术切除肥厚心肌时,尽管同期行射频消融手术增加了主动脉阻断时间,但两组患者术后并发症和手术死亡率没有明显差异,且能减少术后心率失常的发生,表明手术的安全性较高。在SG组中术后需要使用临时起搏器的患者比例明显高于对照组,表明同期的射频消融手术增加了患者一过性的传导障碍的风险。尽管绝大部分此类患者可以在术后2~4d内脱

离临时起搏器的辅助,但是等待自主心律恢复的过程可能是术后ICU停留时间增加的原因。

克利夫兰医学中心于2004年首次报道HOCM合并AF患者行Maze手术操作临床效果,术后随访15个月时60%患者为窦性心律<sup>[15]</sup>。有研究报道HOCM患者行Maze术后1年、3年、5年无复发病状性AF的比例为:85%、69%、64%<sup>[12]</sup>。近期有研究报道67例HOCM患者行外科射频消融手术临床经验,结果显示1年、2年和5年的累积AF复发率分别为11%、22%和48%<sup>[18]</sup>。本研究显示HOCM合并AF患者同期行射频消融手术出院3个月、6个月和12个月时,维持窦性心律的患者比例分别为90.9%、86.4%和81.8%,窦性心率维持率显著高于对照组,矫治效果较好。

本研究也存在一定缺陷,首先,研究方法是单中心回顾性队列研究,可能存在选择性偏移,影响研究结果;其次,本研究样本量较小,可导致结果差异;最后,本研究报道患者早期临床结果(随访时间较短),远期临床效果有待进一步随访研究。

总之,HOCM合并AF患者行外科肥厚心肌切除联合射频消融术治疗可以取得较好的临床效果,

且安全性较高。对于 HOCM 合并 AF 患者行手术矫治时,应该考虑同期行外科 AF 消融术。

#### 参考文献:

- [1] MacIntyre C, Lakdawala NK. Management of arterial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2016, 133(19): 1901-1905.
- [2] Lip G, Freedman B, De Caterina R, *et al.* Stroke prevention in atrial fibrillation: past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(7): 1230-1239.
- [3] Garg L, Gupta M, Sabzmari SRA, *et al.* Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical impact, and management[J]. *Heart Failure Reviews*, 2019, 24(2): 189-197.
- [4] Guttman, OP, Rahman MS, O' Mahony C, *et al.* Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review[J]. *Heart*. 2014, 100(6): 465-472.
- [5] Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: new concepts and therapies[J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 363-375.
- [6] Garg L, Gupta M, Sabzwari SRA, *et al.* Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical impact, and management[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(2): 189-197.
- [7] Hsu JC, Huang YT, Lin LY. Stroke risk in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation: a nationwide database study[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(23): 24219-24227.
- [8] Lee SE, Park JK, Uhm JS, *et al.* Impact of arterial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2017, 103(19): 1496-1501.
- [9] Collis RA, Rahman MS, Watkinson O, *et al.* Outcomes following the surgical management of left ventricular outflow tract obstruction; A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 265: 62-70.
- [10] Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, *et al.* 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(39): 2733-2779.
- [11] January CT, Wann LS, Alpert JS, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21): e1-76.
- [12] Boll G, Rowin EJ, Maron BJ, *et al.* Efficacy of combined Cox-Maze IV and ventricular septal myectomy for treatment of atrial fibrillation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 125(1): 120-126.
- [13] Seco M, Lau JC, Medi C, *et al.* Atrial fibrillation management during septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2022, 30(1): 98-107.
- [14] Ommen SR, Mital S, Burke MA, *et al.* 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2020, 142(25): e533-e557..
- [15] Chen MS, McCarthy PM, Lever HM, *et al.* Effectiveness of arterial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93: 373-375.
- [16] Quintana E, Cox JL. Surgical management of atrial fibrillation at the time of septal myectomy[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2017, 6(4): 386-393.
- [17] Lapenna E, Pozzoli A, De Bonis M, *et al.* Mid-term outcomes of concomitant surgical ablation of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery for hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 51(6): 1112-1118.
- [18] Hodges K, Tang A, Rivas CG, *et al.* Surgical ablation of atrial fibrillation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: outcomes of a tailored surgical approach[J]. *J Card Surg*, 2020, 35(11): 2957-2964.
- [19] 刘帅,任崇雷,陈磊,等.改良Morrow手术治疗肥厚型梗阻性心脏病的中远期结果[J]. *中国体外循环杂志*, 2018, 16(2): 85-90.
- [20] Lai Y, Guo H, Li J, *et al.* Comparison of surgical results in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after classic or modified morrow septal myectomy[J]. *Medicine*, 2017, 96(51): e9371.
- [21] 阮燕萍,刘晓伟,张烨,等.室间隔部分切除术与消融术治疗肥厚型梗阻性心脏病患者的早期效果分析[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(45): 3553-3557.
- [22] Patten M, Pecha S, Aydin A. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: diagnosis and considerations for management [J]. *J Atr Fibrillation*, 2018, 10(5): 1556.

(收稿日期:2023-10-07)

(修订日期:2023-11-27)

(上接第 335 页)

- [12] Supady A, Combes A, Barbaro RP, *et al.* Respiratory indications for ECMO: focus on COVID-19[J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(10): 1326-1337.
- [13] Broman LM, Frenckner B. Transportation of critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Front Pediatr*, 2016, 4: 63.
- [14] 刘聪颖,洪成成.体外膜肺氧合治疗重症急性呼吸窘迫综合征患者应用的护理[J]. *实用临床护理学电子杂志*, 2020, 5(12): 77.
- [15] Hao T, Jiang Y, Wu C, *et al.* Clinical outcome and risk factors for acute fulminant myocarditis supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: an analysis of nationwide CSECLS database in China[J]. *Int J Cardiol*, 2023, 371: 229-235.
- [16] Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, *et al.* Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(12): 2284-2296.
- [17] 磨静佳.急性呼吸窘迫综合征诊疗研究进展[J]. *蛇志*, 2023, 35(2): 243-246+265.
- [18] 陈玉兰,杨秀芳,陈简,等.体外膜肺氧合技术在持续肺动脉高压新生儿救治中的临床应用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(7): 786-791.
- [19] 杨恬恬,陈娇娇. ICU重症肺炎患者在体外膜肺氧合支持下俯卧位通气的护理与分析[J]. *实用临床护理学电子杂志*, 2020, 5(20): 12.

(收稿日期:2023-05-15)

(修订日期:2023-10-11)

# 血液灌流技术联合连续性肾替代治疗在重症急性胰腺炎患者治疗中的应用

曹秀丽, 赵庆华, 赵永生, 王 彬, 蒲婷江, 盖胜男, 辛宪磊, 刘志伟, 任为正

[摘要]: 目的 探讨血液灌流(HP)技术联合连续性肾脏替代治疗(CRRT)在重症急性胰腺炎(SAP)患者治疗中的作用。方法 回顾性分析 2022 年 1 月至 2023 年 4 月解放军总医院收治的 SAP 患者采用 HP 联合 CRRT 的治疗效果。HP 治疗时间每次 4 h, 疗程 1~5 天。收集患者一般情况, 包括年龄、性别、身体质量指数、ICU 住院时间、接受机械通气及循环支持情况。比较灌流治疗前、治疗后次日、疗程结束后生命体征、C 反应蛋白、肌钙蛋白 T、脑利钠肽前体、白细胞计数等指标变化以及治疗结局。结果 共 19 例 SAP 患者接受了 HP 联合 CRRT 治疗, 其中 5 例患者因缺失治疗后数据不纳入统计分析。14 例接受 HP 治疗患者中, 男性患者 8 例(57.1%), 女性患者 6 例(42.9%), 平均年龄 48.1 岁, 平均身体质量指数 26.5 kg/m<sup>2</sup>。7 例患者机械通气支持(50.0%), 10 例患者接受了血管活性药物循环支持(71.4%), ICU 平均住院时间 36.4 d。治疗后 1 d 与治疗当日比较, 白介素-6、脑利钠肽前体、总胆红素明显改善, 变化有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗结束时与治疗当日比较, 体温、呼吸次数、脑利钠肽前体、谷丙转氨酶、乳酸、氧合指数明显改善, 变化有统计学意义( $P < 0.05$ )。最终 13 例患者痊愈出院, 1 例在院期间死亡(7.2%)。结论 重症急性胰腺炎患者 HP 联合 CRRT 可以有效降低脑利钠肽前体、乳酸、改善氧合指数。

[关键词]: 血液灌流; 血液净化; 连续性肾脏替代治疗; 重症急性胰腺炎

## Efficacy of hemoperfusion techniques combined with continuous renal replacement therapy in the treatment of patients with severe acute pancreatitis

Cao Xiuli, Zhao Qinghua, Zhao Yongsheng, Wang Bin, Pu Tingjiang, Ge Shengnan, Xin Xianlei, Liu Zhiwei, Ren Weizheng  
Faculty of Hepato-Pancreato-Biliary Surgery, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China  
Corresponding author: Zhao Qinghua, Email: zhaqinghuabj@163.com

[Abstract]: **Objective** To explore the role of hemoperfusion(HP) techniques combined with continuous renal replacement therapy (CRRT) in the treatment of patients with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** To retrospectively analyse the therapeutic efficacy of HP combined with CRRT in SAP patients of PLA General Hospital from January 2022 to April 2023. The duration of HP treatment was 4 h at a time for a period of 1 to 5 days. Each hemoperfusion treatment was performed for 4 hours. The treatment course was 1-5 days. Patients' general conditions including age, gender, body mass index, length of ICU stay, mechanical ventilation and circulatory support, and treatment outcome were collected. Comparison of changes in vital signs, C reactive protein, troponin T, brain natriuretic peptide precursor, white blood cell count, and other indicators of changes before perfusion treatment, the day after treatment, and at the end of the treatment course were performed. **Results** A total of 19 SAP patients were treated with HP combined with CRRT therapy, of which 5 patients were not included in the statistical analysis due to missing post-treatment data. Of the 14 patients treated with HP, 8 patients (57.1%) were male and 6 patients(42.9%) were female, with a mean age of 48.1 years and a mean body mass index of 26.5 kg/m<sup>2</sup>. Seven patients were supported with mechanical ventilation (50.0%) and 10 patients received circulatory support with vasoactive drugs (71.4%), with a mean ICU stay of 36.4 d. Compared with the day of treatment, interleukin-6, brain natriuretic peptide precursor, and total bilirubin were significantly improved 1 d after treatment( $P < 0.05$ ). There was a statistically significant improvement in body temperature, interleukin-6, and oxygenation index between the end of treatment and the day of treatment ( $P < 0.05$ ). Eventually 13 patients were discharged cured and 1 died while in hospital (7.2%). **Conclusion** HP combined with CRRT can effectively reduce brain natriuretic peptide precursors

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(821708111002238)

作者单位: 100853 北京, 解放军总医院第一医学中心肝胆胰外科医学部

通信作者: 赵庆华, Email: zhaqinghuabj@163.com

and lactate, and improve oxygenation index in patients with severe acute pancreatitis.

[ Key words ]: Hemoperfusion; Blood purification; Continuous renal replacement therapy; Severe acute pancreatitis

近年来,连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)和血液灌流(hemoperfusion, HP)技术用于重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)治疗可以起到减轻全身炎症反应综合征的作用<sup>[1-2]</sup>。SAP是一种严重的急腹症,早期以炎症反应引起的器官功能损害为主要表现而非感染性炎症。全身炎症反应综合征在急性胰腺炎的发生、发展机制中起到重要的作用<sup>[3]</sup>。多种原因导致胰酶异常激活引起胰腺组织的损伤破坏是急性胰腺炎发病的启动环节,继而多种细胞因子和炎性介质激活释放,并互相协同引起瀑布样炎症反应,导致全身多器官系统损伤甚至功能衰竭,因此阻断和减轻炎症反应是SAP治疗的关键环节<sup>[4]</sup>。多项研究表明使用中性和树脂吸附柱能够吸附多种炎性因子,阻断全身炎症反应综合征的发生或进展<sup>[5-6]</sup>,从而保护脓毒症患者的脏器功能并降低死亡率<sup>[7]</sup>。本研究回顾解放军总医院重症胰腺炎专病中心采用HP联合CRRT技术在SAP患者治疗中应用并观察其效果,以期今后的临床诊治提供有益的参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾2022年1月至2023年4月本院重症胰腺炎专病中心收治的接受过HP和CRRT治疗的重症胰腺炎患者。SAP诊断标准参考2014年中华医学会外科学分会胰腺外科学组诊治指南及修订后的亚特兰大分类,即:伴有持续(>48 h)的器官功能衰竭的急性胰腺炎,器官功能衰竭使用改进的Marshall评分进行评估。器官衰竭定义为:循环功能不全,补液后收缩压<90 mmHg;肺功能不全,氧合指数( $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ )<300 mmHg;肾功能不全,补液后肌酐水平>1.8 mg/dL(160  $\mu\text{mol/L}$ )。有以下情况之一的患者排除:①复发性胰腺炎;②慢性胰腺炎急性发作;③存在明确的器质性心脏病患者和其他患有严重的并存疾病(冠状动脉疾病、任何病因的充血性心力衰竭、慢性肾脏疾病、肝硬化等)。本项目经解放军总医院伦理委员会批准(S2023-352-01)。

**1.2 治疗方法** 血液净化机为Plasauto $\Sigma$ 型血液净化装置(日本旭化成公司生产),HP选用的HA330-II灌流器(珠海健帆生物科技股份有限公司)。实施步骤包括:选取股静脉作为穿刺血管,以最大无菌屏障建立循环血路,使用0.9%氯化钠

注射液1 500 ml预充管路,用肝素盐水浸泡1 h后,使用0.9%氯化钠注射液500 ml再次冲洗管路。将肝素钠注射液加入HA330中性树脂血液灌流器中,充分摇匀30 min后,连接于血液过滤器端,排尽空气后准备上机。设置参数,连续性静脉-静脉血液滤过(continuous vein-venous hemofiltration, CV-VH)模式,血液流速250~300 ml/min,置换液流速3 000~4 000 ml/h,初始超滤率200 ml/h,治疗中根据血压随时调整,碳酸氢钠注射液150~200 ml/h,使用阿加曲班抗凝并监测活化凝血时间值,调整抗凝药物剂量实施灌流,治疗结束回血。每次HP治疗时间4 h,疗程1~5 d。收集灌流治疗前、治疗后次日、疗程结束后生命体征并留取血标本进行炎症标记物、血常规和血液生化检测。

**1.3 数据收集** 回顾性收集患者一般情况:年龄、性别、身体质量指数、ICU住院时间、是否接受呼吸支持(机械通气)及循环支持(血管活性药物)、治疗结局;HA330-II HP治疗前、治疗后次日以及疗程结束后指标:体温、心率、呼吸次数、血压、白细胞总数、中性粒细胞百分比、白介素-6、肌钙蛋白T、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、尿素氮、肌酐、尿酸、脑利钠肽前体、C反应蛋白。

**1.4 研究方法及统计方法** 统计患者一般情况、生命体征及化验检查指标。所有统计检验使用SPSS 26.0完成。正态分布资料使用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,非正态分布数据采用中位数(四分位数)表示[M(Q1, Q3)],不同时间点的数据差异比较采用重复测量方差分析进行比较。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者的一般情况** 共19例SAP患者接受了HP治疗,其中5名患者进行了1次HP后出院或死亡,缺失治疗后数据未纳入进一步研究。14例接受HP治疗患者男性8例(57.1%),女性6例(42.9%),平均年龄48.1岁,平均身体质量指数26.5  $\text{kg/m}^2$ 。7例患者机械通气支持(50.0%),10例患者接受了血管活性药物循环支持(71.4%),ICU平均住院时间36.4 d,患者一般情况见表1。

**2.2 HP治疗前后患者相关指标变化** 治疗后1 d与治疗当日比较,白介素-6、脑利钠肽前体、总胆红素明显改善,变化有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗结束时与治疗当日比较,体温、呼吸次数、脑利钠肽

前体、谷丙转氨酶、乳酸、氧合指数明显改善,变化有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 1 纳入的急性胰腺炎患者一般情况(n=14)

项目	参数
男性[n(%)]	8(57.1)
年龄(岁)	48.14±11.1
身体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	26.46±4.1
呼吸支持[n(%)]	7(50.0)
血管活性药物支持*[n(%)]	10(71.4)
ICU 住院时间(d)	36.35±19.3
灌流治疗时间(d)	3.43±2.24
痊愈出院[n(%)]	13(92.8)

注:血管药物:重酒石酸去甲肾上腺素注射液 40~50 μg/(kg·min)

### 3 讨论

SAP 患者往往急性起病并伴有大量炎性因子释放,如果免疫反应异常导致机体促炎与抗炎反应失衡,炎性因子无法有效清除会引发多器官系统功能不全甚至危及生命。文献报道第一个死亡高峰即发生在发病后 2 周内<sup>[1]</sup>。近年来,SAP“二次打击理论”,即炎性细胞因子的产生和“级联反应”,被认为是胰腺炎进展为多器官衰竭和死亡的主要原因。有效清除或降低循环中的炎性因子水平是改善患者预后的核心。

研究已经证明,血浆置换可以有效缓解胰腺炎症状<sup>[8-9]</sup>,并成为胰腺炎治疗尤其是高脂血症性胰腺炎治疗的重要手段。然而,血浆置换受到许多因素

的限制,包括医院血浆供应和血浆分配时间,因此临床实践中使用较少。CVVH 已被证明在清除炎性介质、重建免疫系统、稳定内部环境、保护器官功能和降低死亡率方面有效,在 SAP 清除炎性因子提高生存中发挥重要作用<sup>[6,10]</sup>。相对于血浆置换、CRRT,连续 HP 经过一定的培训即可开展,对医疗资源占用较小<sup>[11]</sup>,易于推广;CRRT 能够有效清除患者血液中的中小分子炎性因子,维持水电解质和酸碱平衡,但对中大分子的炎性介质清除效果有限,在清除大分子方面无效。而 HP 是指将血液引流至体外,灌流器内吸附材料可以有效清除通常与血清蛋白质和脂质结合的疏水物质,将炎性介质与毒素吸出,再将净化的血液输送至人体,可有效达到血液净化目的,但 HP 不具有维持机体水电解质、酸碱平衡的作用。HP 联合 CRRT 能取长补短,最大限度地维持内环境稳定、清除毒素,减轻机体炎症反应,促进 SAP 患者康复<sup>[9]</sup>。研究提示 CRRT 联合 HP 应用于 SAP 患者治疗中,可有效缩短临床症状和体征消失时间、ICU 住院时间,降低急性生理和慢性健康 II 评分。与上述研究结果相似,本研究发现使用 HA330-II 联合 CRRT 患者治疗后 1 d 与治疗当日比较,白介素-6、脑利钠肽前体、总胆红素明显改善,变化有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗结束时与治疗当日比较,体温、呼吸次数、脑利钠肽前体、谷丙转氨酶、乳酸、氧合指数明显改善,变化有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示全身炎症反应改善。

表 2 连续性肾替代治疗联合血液灌流治疗前后患者相关指标变化(n=14)

(n=14)	治疗当日	治疗后 1 d			治疗结束		
		x±SD/M(Q1,Q3)	Z/t	P 值	x±SD/M(Q1,Q3)	Z/t	P 值
T(°C)	37.77(36.92,38.22)	37.20(36.60,37.62)	-1.357	0.175	36.55(36.17,37.00)	-3.006	0.003
P(次/min)	93.00±17.35	89.21±13.54	1.066	0.306	83.64±12.47	2.029	0.063
R(次/min)	18.00(16.75,20.00)	18.00(15.75,19.50)	-0.939	0.348	15.00(14.00,17.25)	-2.204	0.028
WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	12.30(11.42,16.12)	11.92(9.64,17.04)	-0.220	0.826	11.29(8.45,20.07)	-1.224	0.221
N(%)	0.90(0.83,0.92)	0.88(0.86,0.91)	-0.251	0.802	0.85(0.80,0.91)	-1.036	0.300
CRP(mg/L)	10.09(2.38,15.06)	6.49(3.67,11.88)	-1.476	0.140	7.24(3.02,15.31)	-0.659	0.510
IL-6(ng/L)	174.41(52.43,468.45)	117.75(30.02,168.40)	-2.040	0.041	95.08(35.63,211.39)	-1.224	0.221
BNP(ng/L)	668.00(393.42,1880.47)	576.35(261.67,1058.57)	-2.542	0.011	412.15(207.10,634.77)	-2.542	0.011
TnT(μg/L)	0.025(0.018,0.052)	0.027(0.016,0.046)	-0.942	0.346	0.025(0.014,0.039)	-0.502	0.615
AST(U/L)	18.85(12.95,37.30)	20.55(15.70,26.75)	-0.785	0.433	16.50(12.05,34.92)	-1.224	0.221
ALT(U/L)	22.10(6.80,67.37)	24.60(5.65,48.25)	-1.789	0.074	10.15(4.475,40.15)	-2.731	0.006
TB(μmol/L)	34.30(17.87,134.7)	23.50(11.75,107.25)	-2.040	0.041	24.75(10.65,70.85)	-2.731	0.006
Bun(mmol/L)	8.21(7.11,13.16)	9.69(6.38,20.56)	-0.973	0.331	8.81(5.27,18.39)	-0.534	0.594
Cr(μmol/L)	110.55(47.15,317.40)	123.35(43.10,294.70)	-0.874	0.382	107.80(57.80,238.67)	-1.099	0.272
Lac(mmol/L)	1.25(0.85,2.31)	1.20(0.77,1.8)	-1.873	0.061	1.05(0.82,1.70)	-2.139	0.032
PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	219.62±131.29	256.96±133.97	-1.205	0.250	299.65±100.03	-2.635	0.021

注:T:体温;P:脉搏;R:呼吸;WBC:白细胞;N:中性粒;CRP:C反应蛋白;IL-6:白介素-6;BNP:脑利钠肽前体;TnT:肌钙蛋白T;AST:谷草转氨酶;ALT:谷丙转氨酶;TB:总胆红素;Bun:尿素氮;Cr:肌酐;Lac:乳酸;PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>:氧合指数;P值分别为治疗 1 d 和治疗后与治疗当日相比较

值得注意的是,本回顾过程中曾有 5 名患者使用了 HA330-Ⅱ HP,但仅进行了 1 次治疗,均缺失治疗后数据,未纳入进一步研究。这 5 例患者中,2 例选择转院治疗,3 例患者再治疗后 12 h 内死亡,死亡原因 1 例为致命性大出血,2 例为感染性休克。接受 HA330-Ⅱ HP 的 14 例 SAP 患者共计死亡 4 例,死亡率为 28.57%(4/14)。提示临床工作中 SAP 患者病情凶险,如更早决策采取 HP 结合 CRRT 治疗可能对预后有所改善,同时也应注意到无论是 CRRT 还是 HP 均无法替代有效的感染灶引流。

综上,HA330-Ⅱ HP 结合 CRRT 可降低 SAP 患者血清炎症因子水平,改善全身炎症反应综合征,促进疾病康复。本研究仍存在一定的局限性,尽管本中心是国内最大的胰腺炎专病中心之一,目前 HA330-Ⅱ 用于 SAP 炎症风暴控制经验仍有限,评估手段、指标仍需进一步改进和完善以全方位评价其对炎症风暴的阻断效应。同时,样本量仍相对较小,且为单中心观察性研究,应谨慎地将结论拓展。

#### 4 结论

综上所述,SAP 患者 HP 联合 CRRT 可以有效降低炎症因子如白介素-6、C 反应蛋白等水平,并改善氧合指数。临床可见通过血液净化改善部分生命体征指标如脉搏、呼吸等,以及部分血常规和血液生化实验室检测指标。

#### 参考文献:

- [1] Li MQ, Shi ZX, Xu JY, *et al.* Hemodiafiltration combined with resin-mediated absorption as a therapy for hyperlipidemic acute pancreatitis[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 69(3): 699-702.
- [2] 童俊翔,任为正,徐菁,等.连续肾脏替代治疗在重症急性胰腺炎中的疗效荟萃分析[J].中国体外循环杂志,2021,19(6): 356-360.
- [3] Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(7): 493-502.
- [4] Ge P, Luo Y, Okoye CS, *et al.* Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: a troublesome trio for acute pancreatitis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132:110770.
- [5] Sun S, He L, Bai M, *et al.* High-volume hemofiltration plus hemoperfusion for hyperlipidemic severe acute pancreatitis: a controlled pilot study[J]. *Ann Saudi Med*, 2015, 35(5): 352-358.
- [6] 赵庆华,任为正,王雪飞,等.肌钙蛋白 T 水平在重症急性胰腺炎合并心肌损伤行持续床旁血滤治疗中的意义[J].中国体外循环杂志,2022,20(5):299-303.
- [7] Wang HL, Yu KJ. Sequential blood purification therapy for critical patients with hyperlipidemic severe acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(20): 6304-6309.
- [8] Gavva C, Sarode R, Agrawal D, *et al.* Therapeutic plasma exchange for hypertriglyceridemia induced pancreatitis: a rapid and practical approach[J]. *Transfus Apher Sci*, 2016, 54(1): 99-102.
- [9] Hutchison B, Collins J, Makar RS, *et al.* Retrospective analysis of outcomes in patients with acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated without therapeutic plasma exchange[J]. *Transfusion*, 2021, 61(2):537-45.
- [10] Boyarinov GA, Zubeyev PS, Mokrov KV, *et al.* Hemofiltration in patients with severe acute pancreatitis (Review)[J]. *Sovrem Tekhnologii Med*, 2020, 12(1):105-121.
- [11] 任为正,孔令雪,李欣欣,等.连续肾替代治疗医护团队教学培训在重症监护病房的经验[J].中国体外循环杂志,2021,19(3) 175-178.
- [2] Yang B, Li B, Xu C, *et al.* Comparison of electrical impedance tomography and intracranial pressure during dehydration treatment of cerebral edema[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 23: 101909.
- [3] Zhang Y, Ye J, Jiao Y, *et al.* A pilot study of contrast-enhanced electrical impedance tomography for real-time imaging of cerebral perfusion[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 1027948.
- [4] 胡旺露,闫伟,张建民.脑电图阻抗断层成像及其临床应用研究进展[J].中华神经外科杂志,2021,37(4):425-428.
- [5] Poni R, Neufeld E, Capstick M, *et al.* Feasibility of temperature control by electrical impedance tomography in hyperthermia[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(13): 3297-3321.
- [6] Lingwood BE, Dunster KR, Healy GN, *et al.* Effect of cooling and re-warming on cerebral and whole body electrical impedance [J]. *Physiol Meas*, 2004, 25(2): 413-420.
- [7] Gudbjartsson T, Ahlsson A, Geirsson A, *et al.* Acute type A aortic dissection - a review[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2020, 54(1): 1-13.
- [8] Griep RB. Resection of aortic arch aneurysms[J]. *West J Med*, 1974, 121(3): 221-222.
- [9] Bessho R. Neuroprotection during open aortic arch surgery: Cerebral perfusion methods and temperature[J]. *J Nippon Med Sch*, 2023, 90(1): 11-19.
- [10] Lan J, Wu L, Tan X, *et al.* Application of the cerebral edema monitor on cardiopulmonary bypass in infants[J]. *Brain Inj*, 2019, 33(10): 1379-1384.
- [11] 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.
- [12] Ouypornkochagorn T, Terzija N, Wright P, *et al.* Scalp-Mounted electrical impedance tomography of cerebral hemodynamics[J]. *IEEE Sens J*, 2022, 22(5): 4569-4580.
- [13] Schwan HP, Li K. Capacity and conductivity of body tissues at ultrahigh frequencies[J]. *Proc IRE*, 1953, 41(12): 1735-1740.
- [14] Zheng E, Shao S, Webster JG. Impedance of skeletal muscle from 1 Hz to 1 MHz[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1984, 31(6): 477-481.

(收稿日期:2023-07-05)

(修订日期:2023-09-07)

(上接第 345 页)

# 婴幼儿复杂先天性心脏病分期手术后大量出血 合并血栓形成 1 例

A case report of massive bleeding complicated with thrombosis after staging cardiac surgery in an infant with complex congenital heart disease

蒋倩, 周荣华

[关键词]: 婴幼儿; 心脏手术; 体外循环; 出血; 血栓形成

[Key words]: Infant; Cardiac surgery; Cardiopulmonary bypass; Bleeding; Thrombosis

婴幼儿凝血系统发育不成熟, 术后出血等血液系统并发症发生率远高于儿童和成人。现报道 1 例复杂先天性心脏病婴幼儿分期心脏手术后大量出血合并血栓形成的病例, 以期对婴幼儿复杂心脏手术围术期血液管理提供临床经验。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 患儿女, 10 个月, 5.6 kg。因“先天性心脏病: 永存动脉干, 呼吸衰竭”救治于华西第二医院小儿 ICU, 进一步检查显示患儿合并多器官功能损伤, 予以有创呼吸机呼吸支持及相应对症治疗, 好转后, 为行心脏手术而转入华西医院小儿 ICU。入院诊断为: ①先天性心脏病 永存动脉干; ②室间隔缺损 卵圆孔未闭; ③脓毒血症; ④呼吸衰竭; ⑤重症肺炎; ⑥肝损害; ⑦心肌损害; ⑧肾损害; ⑨凝血功能障碍; ⑩低蛋白血症; ⑪电解质紊乱; ⑫低纤维蛋白原血症。予以强心、利尿、抗心衰、抗感染、红细胞输注纠正贫血、白蛋白对症支持等治疗, 拟分期行主肺动脉 Banding 术、永存动脉干矫治术。

**1.2 救治过程** 入院后第 5 天行主肺动脉 Banding 术, 术后引流量多, 弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 全套检查显示凝血功能障碍, 输注库存红细胞 (packed red blood cells, PRBC)、新鲜冰冻血浆 (fresh frozen plasma, FFP)、凝血酶原复合物及维生素 K1 (vitamin K1, Vit K1) 肌注。术后第 20 天在心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 下行永存动脉干矫治术, 术前

实验室检查显示轻度贫血 [血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 102 g/L]、血小板 (platelet, PLT) 计数低下 ( $26 \times 10^9/L$ ) 及凝血功能障碍 [凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 14.6 s, 活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 55.8 s, 抗凝血酶 III (antithrombin III, AT III) 55.0%, 纤维蛋白降解产物 (fibrinogen degradation product, FDP) 16.4 mg/L, D-二聚体 (D-dimer) 7.2 mg/L FEU], 积极准备血液制品。永存动脉干矫治术历时 410 min, CPB 时间 157 min, 主动脉阻断时间 130 min。CPB 预充 PRBC 1.5 U、PLT 50 ml, CPB 中采用浅低温 ( $33 \sim 34^\circ C$ )、灌注流量  $2.8 \sim 3.2 L/(m^2 \cdot min)$ , 主动脉开放后再补充 PLT 50 ml, 停机后行改良超滤, 鱼精蛋白中和肝素后再输注 PLT 100 ml。考虑到该患儿存在严重凝血功能紊乱, 术中行血常规、DIC 全套及血栓弹力图 (thrombelastograph, TEG) 检测, 及时评估患儿凝血功能; CPB 复温期间, Hb 94 g/L, PLT  $12 \times 10^9/L$ , 纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 1.24 g/L, AT III 26.6%, FDP 21.4 mg/L, D-dimer 9.04 mg/L FEU, 输注血小板、鱼精蛋白中和肝素后的凝血指标有所改善 [Hb 126 g/L, PLT  $72 \times 10^9/L$ , PT 19.6 s, 国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 1.68, APTT 62.3 s, FIB 1.65 g/L, AT III 42.2%, FDP 26.6 mg/L, D-dimer 10.99 mg/L FEU], TEG 提示患儿凝血因子活性稍低, 纤溶亢进。手术结束后转入小儿 ICU。

术后患儿凝血功能障碍, 一方面因大量出血而输注大量血液制品; 另一方面, 又同时合并血栓形成, 予以抗凝治疗。术后第一天胸腔引流量多达  $20 \sim 40 ml/h$ , 结合实验室检查结果 (Hb 95 g/L, PLT  $108 \times 10^9/L$ , PT 18.2 s, INR 1.56, APTT 51.8 s, FIB

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81970346)

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院麻醉科

通信作者: 周荣华, Email: wr.zhou@hotmail.com



1.41 g/L, AT III 39.6%), 输注 PRBC 230 ml、人凝血酶原复合物 240 IU、人纤维蛋白原 0.25 g、巴曲亭 0.5 U。术后第三日实验室指标显示血小板计数下降及凝血功能紊乱(PLT 计数  $16 \times 10^9/L$ , PT 13.9 s, INR 1.20, APTT 43.8 s, FIB 1.30 g/L, AT III 40.3%), 予以输注血小板 200 ml; 同时, 患儿左足拇趾、第二趾颜色发紫, 第四趾及小趾颜色发白, 考虑足趾供血小动脉栓塞, 给予低分子肝素 100 IU/kg 皮下注射抗凝治疗、前列地尔 0.928  $\mu\text{g}$  静脉滴注改善微循环。其后仍然合并出血, 引流量 50 ~ 150 ml/d, 结合凝血指标输注 PRBC、PLT。术后第 12 天血管彩超提示: 左侧颈内静脉及锁骨下静脉血栓形成, 右侧股浅动脉上段闭塞伴侧支形成, 远端动脉缺血改变, 予以肝素 30 IU/(kg·h) 泵注, 并根据 APTT 动态调整肝素用量。术后第 17 天, 桥接华法林治疗(0.48 mg 每晚 1 次)。术后第 21 天, 患儿出现全身大面积散在出血点, APTT 96.5 s, INR 8.70, 于是停止华法林抗凝, 予以 Vit K1 2 mg 拮抗治疗, 同时输注 FFP。术后第 22 天, 复查血管彩超, 见双侧颈内静脉血栓部分充填, 结合凝血检测结果(PLT  $40 \times 10^9/L$ , PT 28.8 s, INR 2.51, APTT 56.8 s, FIB 1.89 g/L, AT III 42.2%, FDP 28.4 mg/L, D-dimer 13.27 mg/l FEU), 再次输注血小板 1 个治疗量, 并再次予以华法林抗凝。治疗过程见图 1。

永存动脉干矫治术后第 25 天, 因残余肌部室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)行“肌部 VSD 修补术”, 术中见十余个肌部 VSD, 手术难度大, CPB 停机后止血困难, 手术历时 12 h。术后凝

血功能障碍进一步加剧, 再次大量出血, 予以大量成分输血及止血药物。半个月后, 仍然因残余肌部 VSD 而行“肌部 VSD 封堵术”。鉴于患儿肌部 VSD 数量及形态, 高度怀疑瑞士奶酪型 VSD, 后续基因检测予以了证实。

## 2 结果

该患儿住院时间 106 d, 共输注 PRBC 23 U, FFP 1 110 ml, PLT 7.1 个治疗量。出院前患儿一般状况稳定, 血管彩超提示双侧上下肢动、静脉未见明显血栓, 双侧颈内及锁骨下静脉未见明显血栓。术后三年内随访, 患儿情况良好。

## 3 讨论

复杂先天性心脏病患儿通常在低龄时需要接受甚至多次手术治疗, 小儿心脏术后出血的发生率高达 20%, 12% 出现大量出血, 多达 5% 的患者需要紧急探查止血<sup>[1]</sup>。大量出血增加血液制品输注量, 增加术后并发症发生率和死亡率, 直接影响患儿临床结局。同时, 小儿心脏术后血栓形成的发生率为 11%<sup>[2]</sup>。低龄患儿更易发生出血合并血栓形成, 研究显示, 大于 10 岁的小儿心脏手术患者, 出血合并血栓形成的发生率 < 2%, 然而, < 1 岁的婴幼儿心脏术后出血合并血栓形成的发生率超过 25%<sup>[3]</sup>。

婴幼儿血液系统及肝脏功能发育不成熟, 凝血因子水平较低, Vit K 相关凝血因子(II、VII、IX、X、XI、XII)约为成人的 50%, 凝血酶原水平较低, 而凝血抑制蛋白(蛋白质 C、S 及 AT III)也仅为成人的



图 1 永存动脉干患儿矫治术后出血与血栓形成的治疗过程

注: HB: 血红蛋白; PLT: 血小板; PT: 凝血酶原时间; APTT: 部分凝血活酶时间; FIB: 纤维蛋白原; AT-III: 抗凝血酶 III; FDP: 纤维蛋白原降解产物; D-dimer: D-二聚体

40%,凝血激活处于较低水平的平衡<sup>[4]</sup>;抗凝系统中 $\alpha 2$ 巨球蛋白却是成人的200%,起到AT III生理代替作用,使AT III降低的婴幼儿避免发生血栓,因此,小儿血栓事件的发生率低。然而,婴幼儿纤溶系统功能也低下,纤溶酶原仅为成人的50%,组织纤维溶酶原激活物降低、纤溶酶原激活物抑制剂正常或升高。故婴幼儿患者围术期出凝血功能失平衡后,容易出血,且一旦发生凝血,血栓形成后不易溶解。本例患儿为复杂先天性心脏病婴幼儿,术前合并心衰、脓毒症、肝肾功能不全、多器官损伤、贫血及凝血功能紊乱等,这都是术后凝血功能障碍的预警因素,尽管第一次主肺动脉Banding术并未采用CPB,但术后仍然出现大量出血,这与患儿基础疾病关系密切。而第二次CPB下永存动脉干矫治术,更加加重凝血功能障碍,进而出现术后大量出血的同时合并血栓形成的恶性循环。

婴幼儿心脏手术围术期多学科、综合性血液保护措施可降低术后出血,改善患儿预后。①术前措施:积极纠正心衰、抗感染、保肝、Vit K1治疗、维持循环及内环境稳定、个体化纠正术前凝血功能障碍。②CPB中实施无血预充技术可减少预充量、节约用血及降低心脏术后并发症和死亡率<sup>[5]</sup>,具体的无血预充技术包括:术前7天促红细胞生成、采用mini CPB管路、超滤与改良超滤、“skin to skin”自体血液回收、急性等容性血液稀释、逆行自体血液预充、抗纤溶药物(氨甲环酸、6-氨基己酸)、采用生物相容性高的肝素涂抹CPB环路、外科局部止血药物的使用等。③术中合理地抗凝与拮抗可以防止凝血系统激活,保护凝血功能<sup>[6]</sup>。婴幼儿代谢率高,凝血酶原和AT III的水平较低,要达到与成人相同的抗凝效果,婴幼儿的肝素用量更大。常规400 U/kg肝素不能满足小婴儿和新生儿需要,而常规1:1鱼精蛋白拮抗用量则偏高。低水平的抗凝血酶与肝素反应性降低相关,并导致凝血因子的激活和消耗。有研究表明,新生儿及小婴幼儿CPB前进行AT III替代治疗,可提高抗凝血酶活性,降低肝素用量,降低血栓并发症且并不增加出血,但仍有待进一步临床研究验证其临床疗效<sup>[7]</sup>。④围术期合理地输血和血液制品不仅能纠正儿童的凝血功能障碍,还有助于降低术后并发症和死亡率<sup>[8-10]</sup>。2019澳大利亚国家检测机构协会指南<sup>[11]</sup>推荐,对于非紫绀性患儿,术后红细胞输注阈值为Hb 70 g/L,或有临床贫血症状体征时的术后输血阈值为Hb 80 g/L。而对于紫绀性患儿,有临床贫血症状体征时,术后红

细胞输注阈值为Hb 90 g/L,且存储时间较短的新鲜血更有利于临床预后<sup>[12-13]</sup>。⑤床旁快速诊断凝血功能检测,如血栓弹力图和旋转血栓弹力图,能快速反映凝血全貌<sup>[14]</sup>,鉴别凝血因子缺乏与血小板功能障碍,区分自身凝血功能障碍、抗凝药物影响及外科性出血,进而个体化指导心脏术后凝血功能重建。

#### 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(5): 1209-1221.
- [2] Manlhiot C, Menjak IB, Brandao LR, *et al.* Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery[J]. *Circulation*, 2011, 124(14): 1511-1519.
- [3] Sebastian R, Ahmed MI. Blood conservation and hemostasis management in pediatric cardiac surgery[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 689623.
- [4] Cashen K, Meert K, Dalton HJ. Platelet count and function during pediatric extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(3): 357-365.
- [5] Murin P, Boettcher W, Ozaki S, *et al.* Asanguineous cardiopulmonary bypass in infants: impact on postoperative mortality and morbidity[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 68(1): 59-67.
- [6] Stocker CF, Horton SB. Anticoagulation strategies and difficulties in neonatal and paediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)[J]. *Perfusion*, 2016, 31(2): 95-102.
- [7] Robert A, Katherine J, Kathleen Murkowski, *et al.* A Pilot Study of Antithrombin replacement prior to cardiopulmonary bypass in neonates[J]. *Artificial Organs*, 2016, 40(1): 80-85.
- [8] Iyengar A, Scipione CN, Sheth P, *et al.* Association of complications with blood transfusions in pediatric cardiac surgery patients [J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(3): 910-916.
- [9] Redlin M, Kukucka M, Boettcher W, *et al.* Blood transfusion determines postoperative morbidity in pediatric cardiac surgery applying a comprehensive blood-sparing approach[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(3): 537-542.
- [10] Kipps AK, Wypij D, Thiagarajan RR, *et al.* Blood transfusion is associated with prolonged duration of mechanical ventilation in infants undergoing reparative cardiac surgery[J]. *Pediatric Crit Care Med*, 2011, 12(1): 52-56.
- [11] Faraoni D, Meier J, New HV, *et al.* Patient blood management for neonates and children undergoing cardiac surgery: 2019 NATA Guidelines[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33(12): 3249-3263.
- [12] Gauvin F, Spinella PC, Lacroix J, *et al.* Association between length of storage of transfused red blood cells and multiple organ dysfunction syndrome in pediatric intensive care patients[J]. *Transfusion*, 2010, 50(9): 1902-1913.
- [13] Redlin M, Habazett H, Schoenfeld H, *et al.* Red blood cell storage duration is associated with various clinical outcomes in pediatric cardiac surgery[J]. *Transfus Med Hemother*, 2014, 41(2): 146-151.
- [14] Cholette JM, Faraoni D, Goobie SM, *et al.* Patient blood management in pediatric cardiac surgery: a review[J]. *Anesth Analg*, 2018, 127(4): 1002-1016.

(收稿日期:2023-07-23)

(修订日期:2023-10-25)

## · 病例报告 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2023.06.10

# 主动脉根部置换术后棒状杆菌致隐匿性纵隔感染 1 例

## Corynebacterium infection of mediastinum after Bentall's surgery: a case report

吴明亮, 宋来春

[关键词]: 隐匿性纵隔感染; 棒状杆菌; 主动脉根部置换手术; 病例报告

[Key words]: Occult mediastinal infection; Corynebacterium; Bentall's surgery; case report

### 1 临床资料

**1.1 病历资料** 患者男, 69 岁, 于 2021 年 12 月 7 日入院。既往高血压 2 月, 收缩压最高达 180 mmHg, 口服乐卡地平 10 mg/次/日。查体: 心界向左下扩大, 主动脉瓣第一、二听诊区可闻及收缩期 3/6 级吹风样杂音, 向颈部传导, 舒张期轻度叹息样杂音, 无传导, 水冲脉、毛细血管搏动征、大血管枪击音阳性。心脏彩超提示主动脉瓣二瓣化畸形 (Type 1A 型), 主动脉瓣轻度狭窄并重度关闭不全, 左室增大, 主动脉瓣无冠窦瘤, 二尖瓣轻度反流。入院时 CT 见图 1。于 2021 年 12 月 10 日在全麻体外循环下行生物瓣-Bentall+心表临时起搏器安置术 (阻断 109 min, 手术总时长 245 min), 术后恢复良好出院。

**1.2 胸骨伤口感染及治疗** 2 周后因伤口愈合不良入院, 患者诉手术刀口处疼痛, 有波动感, 皮肤无破溃, 无发热、红肿不适, 后续几日胸部切口上段陆续有少量淡黄色液体渗出, 分泌物未培养出细菌。对刀口愈合不良处进行清创缝合、清洁换药等对症治疗。半月后患者开始出现反复低热不适, 感染指标轻度升高, 伤口中段 2 cm 可见皮下紫纹表现, 可触及波动感, 不排除胸骨感染、骨髓炎可能, 留取分泌物培养出革兰氏阳性菌, 后经抗炎处理伤口迁延不愈, 考虑隐匿性胸骨感染的可能性较大, 遂于 2022 年 3 月 5 日行“清创缝合术+钢丝去除术+带蒂肌瓣切取移植术”, 探查发现上段胸骨整体均有骨质破坏, 以中下段为重, 存在感染病灶及部分坏死组织, 胸骨中下段后骨板下少量脓腔, 部分钢丝松动, 钢

丝眼少许脓液, 留取脓液送培养。拆除全部钢丝, 去除坏死胸骨及增生组织, 清除伤口坏死组织及缝线。以双氧水、活力碘反复清洗创面, 充分游离右侧胸大肌肌瓣, 游离翻转部分胸大肌进入前纵隔, 填充胸骨缺损区, 用万古霉素稀释后浸润创面, 同时予以减张缝合固定, 置纵膈及右侧胸壁皮下引流管各 1 根。术后抗感染 (头孢他啶+万古霉素), 常规换药及对症支持治疗。术中胸骨腔脓液细菌培养出克罗彭施特棒状杆菌, 根据药敏试验 (利奈唑胺、复方磺胺、利福平) 调整抗生素用药。住院期间给予患者上述针对性的抗菌药物治疗。

### 2 结果

经过近 3 个月的治疗, 患者病情稳定, 出院时一般情况可, 无发热, 手术切口愈合良好。复查 CT 提示胸骨愈合尚可, 未见胸腔积液, 见图 2。随访至今无复发。

### 3 讨论

深部胸骨伤口感染 (deep sternal wound infection, DSWI) 作为开胸直视手术的术后并发症之一, 其平均发生率不超过 2%<sup>[2]</sup>, 通常发生在术后 1 周左右, 其临床表现往往不显著, 早期可有发热、白细胞计数升高、局部红肿、胸骨叩击痛、溢脓等, 胸片以及胸部 CT 可见胸骨后间隙和纵膈增宽, 密度加深, 胸膜反应征象, 则提示纵膈感染的可能性<sup>[3]</sup>。尤其是像本案例中较为隐匿的棒状杆菌感染, 需早期全面的引流液或分泌物细菌培养找出致病菌。DSWI 的主要致病菌即革兰氏阳性菌, 并且近年来占比呈上升趋势, 其次是革兰氏阴性菌<sup>[4]</sup>。而克氏棒状杆菌作为一种无芽孢、需氧型、葡萄糖发酵和亲脂性的革兰氏阳性菌, 常见于肉芽肿性乳腺炎<sup>[5]</sup>, 在 DSWI 中却比较少见。

基金项目: 武汉市科技局-应用基础前沿项目 (2020020601012317);

武汉市科技局-知识创新专项基础研究项目 (2022020801010577)

作者单位: 430081 武汉, 武汉科技大学医学部医学院 [吴明亮 (研究生)]; 430022 武汉, 武汉亚洲心脏病医院心外科 [吴明亮、宋来春]

通信作者: 宋来春, Email: songlaichun@aliyun.com

DSWI 一经确诊,需对致病菌针对性应用敏感抗生素,并加强营养支持治疗,纵隔感染严重,全身消耗明显,因而加强支持治疗很有必要。对于胸骨纵隔感染的外科处理,目前国内外治疗方案尚未统一,如开放引流换药、伤口彻底清创后胸骨再固定、封闭负压引流、清创后肌瓣或大网膜瓣转移重建胸骨等<sup>6)</sup>。一旦明确诊断,应及时手术清创、引流,胸骨后用抗生素溶液或者低浓度碘伏溶液持续冲洗以减少感染扩散,加速愈合。对重症感染者可在清创后敞开胸骨,抗生素纱布持续湿敷,每日换药。待创面清洁、无分泌物,新鲜肉芽组织生长后再延迟闭合胸骨。合理有效的全身抗感染治疗和营养支持治疗也是治疗心脏手术后纵隔感染的必要手段之一<sup>17)</sup>。

本例患者术后初期恢复比较顺利,术后近一个

月才逐渐开始出现纵隔感染相关征象,早期的伤口分泌物并未培养出棒状杆菌,这也说明了感染灶是从纵隔深部开始的,导致纵隔内切口迁延不愈,其他致病菌对胸壁切口的感染几率增加。因此,术中感染可能性较小,引流管源性感染可能性较大,也不排除患者出院后对切口换药不及时,敷料清洁保护不到位造成感染的可能。患者出院时为其制定了用药计划。抗感染 3-6 个月,用药见表 1。

小结:①棒状杆菌所引起的纵隔感染比较隐匿,难以发现。②一旦发现就应积极进行彻底的清创处理。③针对棒状杆菌目前还没有较为成熟的抗生素治疗方案,参考棒状杆菌引起的肉芽肿性乳腺炎的相关治疗经验,根据药敏试验,长期联合应用敏感抗生素治疗很关键<sup>18-9)</sup>。

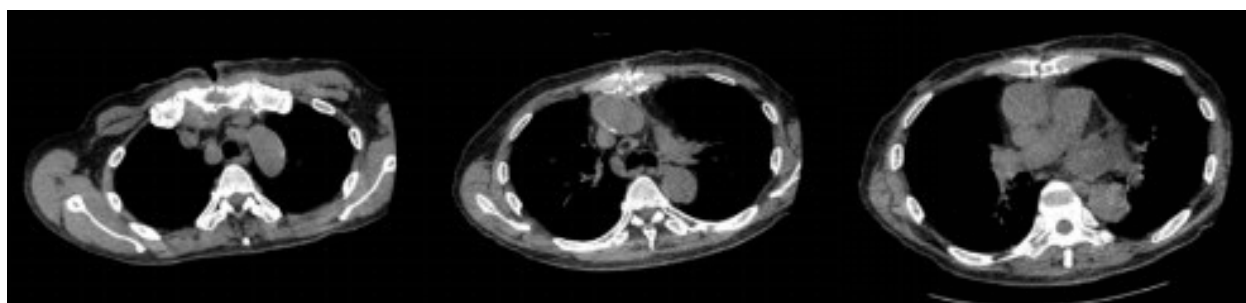


图 1 患者入院时 CT



a、平第一肋层面

b、平第二肋层面

c、平第三肋层面

图 2 患者出院时 CT

表 1 深部胸骨伤口感染患者治疗出院后用药计划

	出院后第 1~2 周	出院第 3 周及以后
利奈唑胺	0.6 g po q12h	
阿莫西林克拉维酸钾分散	3 pia po bid	3 pia po bid
复方磺胺甲噁唑片	0.96 g po bid	0.96 g po bid
叶酸片	10 mg po tid	10 mg po tid
利福平胶囊		0.45 g po qd

注:po:口服;q12h:每 12h 一次;bid:一天两次;tid:一天三次;qd:一天一次

(下转第 367 页)

## · 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2023.06.11

# 维甲酸相关孤核受体 $\alpha$ 抵抗小鼠压力负荷型心肌损伤的作用及机制研究

杨家昌, 张彬, 朱瀚朝, 李霞云, 江丽青, 金振晓, 刘金成, 段维勋, 俞世强

**[摘要]:** 目的 探究维甲酸相关孤核受体 $\alpha$ (ROR $\alpha$ )在小鼠压力负荷引起的心肌损伤中的具体作用。方法 通过小鼠主动脉弓缩窄手术(TAC)后8周建立压力负荷型心肌损伤模型。实验小鼠分为以下4组:假手术(Sham)+空载病毒(null)处理组(Sham+null组)、Sham+心肌特异性过表达ROR $\alpha$ 病毒处理组(Sham+ROR $\alpha$ 组)、TAC+null组、TAC+ROR $\alpha$ 组。TAC后8周检测心肌ROR $\alpha$ 表达水平;心脏收缩功能;心肌纤维化指标包括心肌血管周纤维化百分比、组织间隙纤维化百分比、结缔组织生长因子(CTGF)、I型胶原蛋白(Collagen I)表达水平;心肌肥厚指标包括心脏体重比、心肌细胞平均横截面积、脑钠肽(BNP)表达水平;氧化应激指标包括活性氧(ROS)产量、丙二醛(MDA)水平、超氧化物歧化酶(SOD)活性、核因子 $\kappa$ B相关因子2(Nrf2)、超氧化物歧化酶2(SOD2)表达水平;炎症反应指标包括核因子 $\kappa$ B-基因结合(NF- $\kappa$ B)含量、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )表达水平。**结果** 与TAC+null组相比,TAC+ROR $\alpha$ 组小鼠心脏ROR $\alpha$ 表达水平明显增高;心脏收缩功能显著改善;心肌纤维化指标包括心肌血管周纤维化百分比、组织间隙纤维化百分比、CTGF、Collagen I表达水平显著降低;心肌肥厚指标包括心脏体重比、心肌细胞平均横截面积、BNP表达水平显著降低;氧化应激指标包括心肌ROS生成、MDA含量显著降低,而Nrf2、SOD2表达水平明显增高;炎症反应指标包括心肌NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 表达水平显著降低(均 $P<0.05$ )。**结论** 心肌特异性过表达ROR $\alpha$ 处理可通过抑制心肌组织氧化应激和炎症反应、延缓TAC所致的心肌肥厚和心肌纤维化,最终发挥减轻压力负荷型心肌损伤的保护作用。

**[关键词]:** 维甲酸相关孤核受体 $\alpha$ ;压力负荷;心肌损伤;氧化应激;炎症反应

## The effect and mechanism of retinoic acid-related orphan receptor- $\alpha$ in the resistance of pressure-loaded myocardium injury in mice

Yang Jiachang, Zhang Bin, Zhu Hanzhao, Li Xiayun, Jiang Liqing, Jin Zhenxiao, Liu Jincheng, Duan Weixun, Yu Shiqiang

Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Yu Shiqiang, Email: 157812490@qq.com

**[Abstract]: Objective** To investigate the protective effects and underlying mechanisms of retinoic acid-related orphan receptor- $\alpha$  (ROR $\alpha$ ) treatment on myocardial injury induced by pressure overload in adult C57BL/6 mice. **Methods** The pressure overload induced myocardial injury model was established in mice by 8 weeks after transverse aortic constriction (TAC) surgery. The experimental mice were divided into the following four groups: Sham+null, Sham+ROR $\alpha$ , TAC+null, and TAC+ROR $\alpha$  groups. The main detection indicators after eight weeks of TAC surgery were as follows: ROR $\alpha$  expression levels, cardiac contractile function, myocardial fibrosis indicators include the percentage of myocardial perivascular fibrosis, the percentage of myocardial interstitial fibrosis, connective tissue growth factor (CTGF) and collagen I expression levels; cardiac hypertrophy indicators include heart weight/body weight (HW/BW), average cross-sectional area of myocardial cells and expression levels of brain natriuretic peptide (BNP); oxidative stress indicators include reactive oxygen species (ROS) production, malondialdehyde (MDA) levels, superoxide dismutase (SOD) activity, nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and superoxide dismutase 2 (SOD2) expression levels; inflammatory response indicators include nuclear factors- $\kappa$ -Gene binding (NF- $\kappa$ B) content and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) expression levels. **Results** Compared with the TAC+null group, the mice in TAC+ROR $\alpha$  group showed significantly higher ROR $\alpha$  level with a better cardiac contractile function ( $P<0.05$ ), lowered the percentage of myocardi-

基金项目:国家自然科学基金-面上项目(81970213)

作者单位:710032 西安,空军军医大学西京医院心血管外科[杨家昌(研究生)、张彬、朱瀚朝、江丽青、金振晓、刘金成、段维勋、俞世强];710069 西安,西北大学生命科学学院(李霞云)

通信作者:俞世强,Email:157812490@qq.com

al perivascular fibrosis and myocardial interstitial fibrosis ( $P<0.05$ ), CTGF and Collagen I expression level ( $P<0.05$ ), decreased the heart weight ratio, mean cross-sectional area of cardiomyocytes and BNP expression level ( $P<0.05$ ), reduced myocardial ROS production and MDA content ( $P<0.05$ ), increased Nrf2 and SOD2 expression levels, declined myocardial NF- $\kappa$ B and TNF- $\alpha$  expression levels ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Myocardial specific has a protective effect in attenuating pressure overloaded myocardial injury by inhibiting oxidative stress and inflammatory responses in myocardial tissues, and delaying aortic arch reduction-induced myocardial hypertrophy and myocardial fibrosis.

**[ Key words ]:** Retinoic acid-related orphan receptor- $\alpha$ ; Pressure overload; Myocardial injury; Oxidative stress; Inflammatory reaction

慢性心衰是冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、高血压、心脏瓣膜病、扩张型心肌病等多种心血管疾病的终末期阶段,是心脏病患者致死致残的重要原因,易使患者反复、长期住院,带来巨大的经济负担<sup>[1]</sup>。在多种致心衰的因素中,压力负荷的作用不容忽视<sup>[2]</sup>。压力负荷在早期引起左室心肌代偿性肥厚,心功能尚能维持正常,但压力负荷长期且持续存在最终诱发病理性心肌重塑,导致心衰甚至猝死等严重心血管不良事件<sup>[3]</sup>。

维甲酸相关孤核受体  $\alpha$  (retinoic acid-related orphan receptor- $\alpha$ , ROR $\alpha$ )是近年来发现的一种褪黑素新型核受体,在心脏、肝脏、骨骼肌、皮肤、肺、脂肪、肾脏、胸腺和脑等多种组织器官中广泛表达,其编码基因位于人体第 15 号染色体上,而在小鼠体内则位于第 9 号染色体上<sup>[4]</sup>。ROR $\alpha$  也是机体内源性心血管保护分子之一,具有抗氧化、抗炎等生物学活性<sup>[5]</sup>。激活 ROR $\alpha$  对于改善多种病理刺激引起的器官组织纤维化有明显保护作用,可有效缓解糖尿病心肌病、心肌缺血再灌注损伤等多种心血管疾病<sup>[6]</sup>,但 ROR $\alpha$  对压力负荷型心肌损伤的抵抗作用仍有待研究。本实验采用小鼠主动脉弓缩窄术(transverse aortic constriction, TAC),探讨 ROR $\alpha$  对压力负荷引起的心肌损伤的保护作用及其具体机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验材料

**1.1.1 主要试剂** 小鼠 ROR $\alpha$  基因过表达腺相关病毒购买自上海汉恒生物科技有限公司;丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(super-oxide dismutase, SOD)检测试剂盒购买自南京建成生物工程研究所;超氧化物阴离子荧光探针(di-hydroethidium, DHE)购买自美国 Invitrogen 公司;蛋白酶抑制剂、磷酸酶抑制剂购买自美国 Sigma 公司;抗 ROR $\alpha$ 、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、胶原蛋白 I(Collagen I)、核因子- $\kappa$ -基因结合(nuclear factor- $\kappa$ -gene binding, NF- $\kappa$ B)抗体购买自美国 abcam 公司;抗超氧化物歧化酶 2(su-

peroxide dismutase 2, SOD2)、核因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 - related factor 2, Nrf2)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )抗体购买自美国 Cell signaling 公司;磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体购买自美国 Proteintech 公司;比霉素酸测定法蛋白定量试剂盒购买自美国 Pierce 公司;羊抗兔、羊抗鼠二抗购买自北京中衫金桥公司。

**1.1.2 实验动物** 8~10 周龄雄性 C57BL/6 小鼠,体重 20~22 g,购买自空军军医大学实验动物中心。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 动物模型的建立** 通过 TAC 诱导小鼠心肌损伤。具体操作流程如下:①在麻醉诱导仓中用与空气混合的 2% 异氟烷(0.5~1.0 L/min)麻醉小鼠;②使用 20 号管经口插管并以 100~120 次/min 呼吸(0.15 ml 潮气量)通气,吸入异氟烷(1%~2%)维持麻醉;③剃除小鼠腹部毛发;④消毒铺巾;⑤行开胸术并暴露主动脉弓;⑥在无名动脉和左颈总动脉之间放置 5 号垫针后结扎主动脉弓,随即移除该针,留下狭窄空间;⑦关胸并对合皮肤,将小鼠转移到加热垫上密切监测。假手术(Sham)小鼠除不进行 TAC,其他手术操作完全相同。

**1.2.2 实验分组及处理方式** 将 60 只 C57BL/6 小鼠随机分为 4 组: Sham + 空载病毒(null)处理组(Sham+null 组), n=10; Sham + 心肌特异性过表达 ROR $\alpha$  病毒处理组(Sham+ROR $\alpha$  组), n=10; TAC + null 组, n=20; TAC + ROR $\alpha$  组, n=20。各组小鼠 Sham 或 TAC 术前 3 周分别尾静脉注射小鼠 ROR $\alpha$  基因过表达腺相关病毒或对照空载病毒(100  $\mu$ l/只,  $1 \times 10^{12}$  PFU/ml)。

**1.2.3 心脏功能检测** Sham 及 TAC 8 周后,剃除小鼠胸前毛发。用 VEVO 770 (VisualSonics 公司,加拿大)小动物超声仪和 30-MHz 超声探头(型号: RMV707B)检测左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)、舒张期室间隔厚度(interventricular septal thickness at diastole, IVSd)、收缩期室间隔厚度(interventricular septal

thickness at systole, IVSs)、舒张期左室后壁(left ventricular posterior wall at diastole, LVPWd)厚度、收缩期左室后壁(left ventricular posterior wall at systole, LVPWs)厚度等心功能指标。

**1.2.4 心脏重量、体重比值评估** Sham 及 TAC 8 周后,测定动物体重(body weight, BW)后对动物实施安乐死,解剖分离动物的心脏并测定心脏重量(heart weight, HW),根据数据计算出 HW/BW 比值。

**1.2.5 心脏组织学染色** Sham 及 TAC 8 周后,迅速取下心脏,将心脏浸入 10% 甲醛溶液中,48 h 后石蜡包埋,制备 5  $\mu\text{m}$  厚度组织切片,使用小麦胚芽凝集素(wheat germ agglutinin, WGA)染色检测平均心肌细胞横截面积,使用苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色检查心脏横截面积,使用 Masson 染色检测心肌纤维化程度。用 Image J 软件(NIH, 美国)在每个染色切片中随机选择 10 个高倍视野进行心肌细胞平均横截面积和胶原沉积程度的定量评估。

**1.2.6 心肌组织活性氧(reactive oxygen species, ROS)含量测定** Sham 及 TAC 8 周后,快速取下心脏,用预冷的磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)洗涤后在液氮中快速冷冻并切成 5  $\mu\text{m}$  厚度组织切片。按照 DHE 检测试剂盒说明书避光滴加 DHE 反应液, PBS 洗片后置于 Olympus FV1000 激光共聚焦显微镜(Olympus 公司, 日本)下观察并采集图像,使用 Image J 软件对切片荧光强度进行分析。

**1.2.7 心肌组织 MDA 含量及 SOD 活性检测** Sham 及 TAC 8 周后,迅速取下心脏,用生理盐水(1:9)制备蛋白匀浆。按照说明书分别检测心肌组织中脂质过氧化物 MDA 含量和抗氧化酶 SOD 活性。

**1.2.8 心肌组织 NF- $\kappa\text{B}$  免疫荧光染色** Sham 及 TAC 8 周后,快速取下心脏,用 4% 多聚甲醛固定 48 h 后石蜡包埋并纵切。用 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  处理石蜡切片 30 min,然后在室温下用 Immuno-Block 实际孵育 30

min。使用抗 NF- $\kappa\text{B}$  抗体在 4  $^{\circ}\text{C}$  加水浴箱中过夜,然后与 Alexa 荧光素标记的二抗在 37  $^{\circ}\text{C}$  孵育 1 h。最后切片用二脒基苯基吲哚(4',6'-diamidino-2-phenylindole, DAPI)染色细胞核并在 Olympus - FV1000 激光共聚焦显微镜(Olympus 公司, 日本)下进行成像。

**1.2.9 心肌组织蛋白表达测定** Sham 及 TAC 8 周后,迅速取下心脏,提取蛋白样品并进行蛋白电泳。在电泳加样孔内蛋白样品经电泳、转膜、封闭等步骤后于 4  $^{\circ}\text{C}$  孵育抗 ROR $\alpha$ 、BNP、CTGF、Collagen I、SOD2、Nrf2、TNF- $\alpha$  等各为(1:1000)一抗,过夜;继而室温孵育相应二抗(1:5000)1.5 h。使用 BioRad 成像系统检测蛋白质条带并使用 Image J 软件定量。

**1.3 统计分析** 用 GraphPad Prism 9.0 统计学软件进行统计分析,实验数据均以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm \text{SD}$ )表示,差异显著性检验采用单因素方差分析(ANOVA),比较两组间差异用 LSD-t 检验。 $P < 0.05$  表示有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 心肌特异性过表达 ROR $\alpha$  显著上调 TAC 小鼠心肌组织 ROR $\alpha$  表达** 对心肌组织中 ROR $\alpha$  蛋白表达检测的结果显示(见图 1),与 Sham+null 组相比,TAC+null 组小鼠心肌组织中 ROR $\alpha$  的表达量显著降低( $P=0.032, n=5$ );与 TAC+null 组相比,TAC+ROR $\alpha$  组小鼠心肌组织中 ROR $\alpha$  的表达量明显提高( $P=0.022, n=5$ );与 Sham+null 组相比,Sham+ROR $\alpha$  组小鼠心肌组织中 ROR $\alpha$  的表达量显著提升( $P=0.025, n=5$ )。

**2.2 心肌特异性过表达 ROR $\alpha$  改善 TAC 小鼠心脏收缩功能障碍** 小鼠 TAC 8 周后用小动物超声测量仪检测心脏功能(见图 2)。与 Sham+null 组相比,TAC+null 组小鼠心脏功能明显受损,表现为

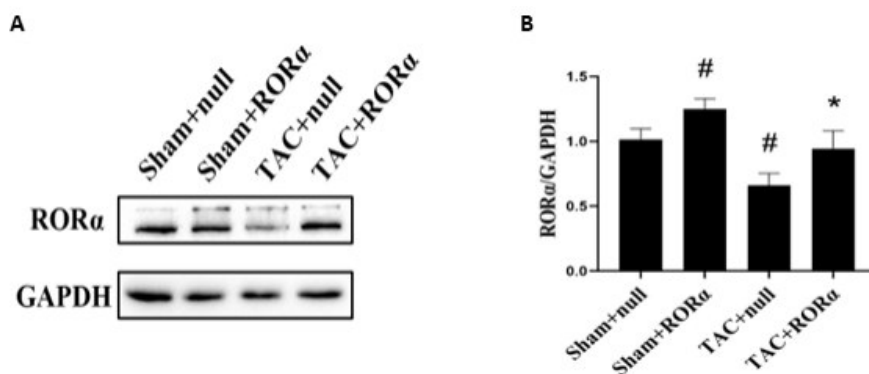


图 1 心肌特异性过表达维甲酸相关孤核受体  $\alpha$  处理对其在心肌表达水平的影响

注:A:免疫印迹法检测维甲酸相关孤核受体(ROR $\alpha$ )表达水平;B:ROR $\alpha$  表达水平;# $P < 0.05$ :与 Sham+null 组相比; \* $P < 0.05$ :与 TAC+null 组相比

LVEF 与 LVFS 显著降低 ( $P=0.039$ ,  $n=10$ ) ; IVSd/IVSs、LVPWd/ LVPWs 显著升高 ( $P=0.044$ ,  $n=10$ ) ; 与 TAC+null 组相比, TAC+ROR $\alpha$  组小鼠的 LVEF 与 LVFS 显著升高 ( $P=0.034$ ,  $n=10$ ) , IVSd/ IVSs、LVPWd/ LVPWs 显著降低 ( $P=0.029$ ,  $n=10$ ) ; 与 Sham+null 组相比, Sham+ROR $\alpha$  组小鼠心脏功能无显著改变。

**2.3 心肌特异性过表达 ROR $\alpha$  抑制 TAC 小鼠心肌组织纤维化** 石蜡切片胶原纤维染色显示(见图 3A~C), 与 Sham+null 组相比, TAC+null 组小鼠的左心室心肌组织血管周、组织间隙纤维化百分比明显提高 ( $P=0.033$ ,  $n=5$ ) ; 与 TAC+null 组相比, TAC+ROR $\alpha$  组小鼠的血管周、组织间隙纤维化百分比明显降低 ( $P=0.024$ ,  $n=5$ ) ; 与 Sham+null 组相比, Sham+ROR $\alpha$  组小鼠的血管周、组织间隙纤维化百分比无显著差异。对纤维化相关蛋白表达检测的结果显示(见图 3D~F), 与 Sham+null 组相比, TAC+null 组小鼠心肌组织中 CTGF、Collagen I 的表达量显著升高 ( $P=0.019$ ,  $n=5$ ) ; 与 TAC+null 组相比, TAC+ROR $\alpha$  组小鼠心肌组织中 CTGF、Collagen I 的表达量明显降低 ( $P=0.041$ ,  $n=5$ ) ; 与 Sham+null 组相比, Sham+ROR $\alpha$  组小鼠心肌组织中 CTGF、Collagen I

的表达量无统计学差异。

**2.4 心肌特异性过表达 ROR $\alpha$  改善 TAC 小鼠心肌肥厚** 与 Sham+null 组相比, TAC+null 组小鼠 HW/BW 显著升高 ( $P=0.027$ ,  $n=10$ ) ; 与 TAC+null 组相比, TAC+ROR $\alpha$  组小鼠 HW/BW 明显降低 ( $P=0.046$ ,  $n=10$ , 见图 4A)。WGA 和 HE 染色显示(见图 4B~D), 与 Sham+null 组相比, TAC+null 组小鼠的心脏显著增大、心肌细胞平均横截面积明显增大 ( $P=0.022$ ,  $n=5$ ) ; 与 TAC+null 组相比, TAC+ROR $\alpha$  组小鼠的心脏显著减小、心肌细胞平均横截面积明显减小 ( $P=0.027$ ,  $n=5$ )。对心肌肥厚相关蛋白表达检测的结果显示(见图 4E、F), 与 Sham+null 组相比, TAC+null 组小鼠心肌组织中 BNP 表达量显著升高 ( $P=0.034$ ,  $n=5$ ) ; 与 TAC+null 组相比, TAC+ROR $\alpha$  组小鼠心肌组织中 BNP 表达量明显降低 ( $P=0.029$ ,  $n=5$ )。与 Sham+null 组相比, Sham+ROR $\alpha$  组小鼠的以上指标均无明显差异。

**2.5 心肌特异性过表达 ROR $\alpha$  减轻 TAC 小鼠心肌组织氧化应激损伤** 通过对心肌组织中 ROS 生成、MDA 含量及 SOD 活性的测定显示(见图 5A~D), 与 Sham+null 组相比, TAC+null 组小鼠心肌组织中 ROS 生成及 MDA 含量显著上升、SOD 活性明显降

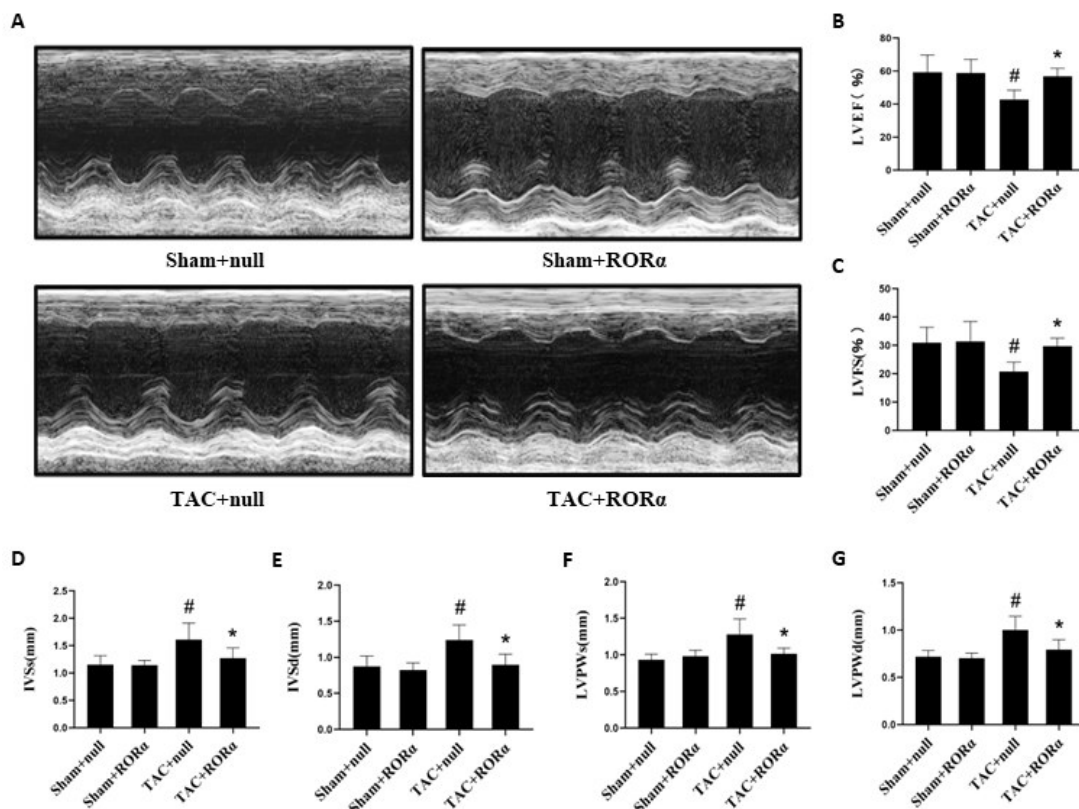


图 2 心肌特异性过表达维甲酸相关孤核受体  $\alpha$  处理对心脏功能的影响

注: A: M 型超声检测心脏收缩功能; B: 左室射血分数统计图; C: 左室短轴缩短率统计图; D: 收缩期室间隔厚度统计图; E: 舒张期室间隔厚度统计图; F: 收缩期左室后壁厚度统计图; G: 舒张期左室后壁厚度统计图; # $P<0.05$ : 与 Sham+null 组相比; \* $P<0.05$ : 与 TAC+null 组相比



低( $P=0.024, n=5$ );与TAC+null组相比,TAC+ROR $\alpha$ 组小鼠心肌组织中ROS生成及MDA含量显著下降、SOD活性明显升高( $P=0.026, n=5$ )。与Sham+null组相比,Sham+ROR $\alpha$ 组小鼠心肌组织中ROS生成、MDA含量及SOD活性均无明显差异。进一步检测心肌组织氧化应激相关蛋白表达结果显示(见图5E~G),与Sham+null组相比,TAC+null组小鼠心肌组织中Nrf2与SOD2表达量显著降低( $P=0.040, n=5$ );与TAC+null组相比,TAC+ROR $\alpha$ 组小鼠心肌组织中Nrf2和SOD2的表达量明显提高( $P=0.018, n=5$ );与Sham+null组相比,Sham+ROR $\alpha$ 组小鼠心肌组织中Nrf2和SOD2的表达量无显著变化。

**2.6 心肌特异性过表达ROR $\alpha$ 抑制TAC小鼠心肌组织炎症反应** 小鼠TAC 8周后通过NF- $\kappa$ B染色检测心肌组织炎症反应结果显示(见图6A、B),与Sham+null组相比,TAC+null组小鼠心肌组织中NF- $\kappa$ B的表达显著升高( $P=0.033, n=5$ );与TAC+null组相比,TAC+ROR $\alpha$ 组小鼠心肌组织中NF- $\kappa$ B含量明显降低( $P=0.047, n=5$ )。对炎症反应相关蛋白表达检测的结果显示(见图6C、D),与Sham+null相比,TAC+null组小鼠心肌组织中TNF- $\alpha$ 的表达量显著升高( $P=0.038, n=5$ );与TAC+null组相比,TAC+ROR $\alpha$ 组小鼠心肌组织TNF- $\alpha$ 的表达量显著

降低( $P=0.036, n=5$ )。与Sham+null组相比,Sham+ROR $\alpha$ 组小鼠心肌组织中NF- $\kappa$ B与TNF- $\alpha$ 的表达量均无显著变化。

### 3 讨论

心肌重塑是慢性心衰发生发展最重要的病理基础<sup>[2]</sup>。随着对心衰防治认识的不断深入,心衰的治疗目标已从过去的增加心肌收缩力改善患者短期症状转变为逆转或延缓心肌重塑,降低心衰患者住院率和提高长期生存率<sup>[7]</sup>。心肌重塑主要表现为心肌肥大、心肌纤维化等,因此,寻找抑制心肌肥大和心肌纤维化的方法是延缓心肌重塑的有效途径<sup>[8]</sup>。

心肌肥大与正常心功能相关时被称为生理性肥大,与心功能障碍相关时,被归类为病理性肥大。病理性肥大由高血压、心肌梗死等引起的异常血流动力学应激导致<sup>[9]</sup>,其中氧化应激、炎症反应被认为在心脏病理性肥大发展过程中起关键作用<sup>[10]</sup>。

心肌纤维化的发生与心脏成纤维细胞产生胶原瘢痕组织相关<sup>[11]</sup>。心肌纤维化可导致左室功能障碍,进而发展为心力衰竭<sup>[12]</sup>。有充分证据显示,氧化应激损伤和炎症反应是心肌纤维化的重要始动因素<sup>[13]</sup>。因此,寻找有效药物抑制心脏氧化应激损伤和炎症反应进而干预心肌肥大及心肌纤维

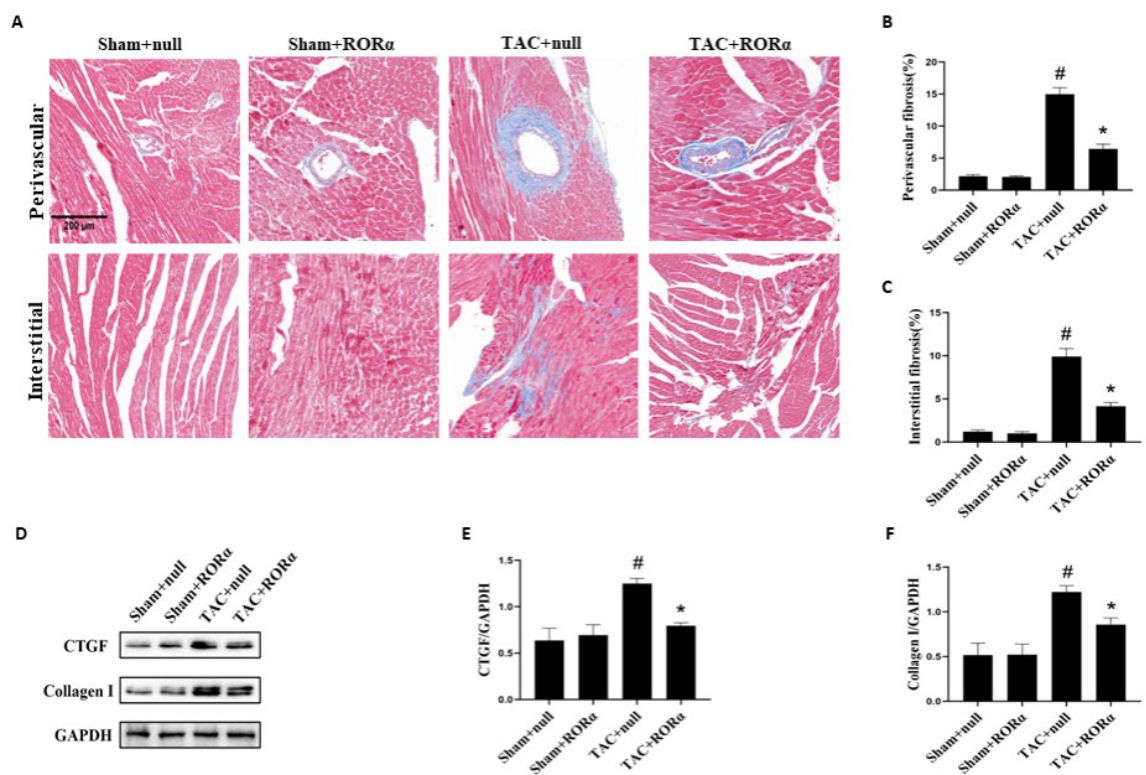


图3 心肌特异性过表达维甲酸相关核受体 $\alpha$ 处理对心肌纤维化的影响

注:A:Masson染色检测心肌纤维化程度( $\times 200, n=5$ );B:血管周纤维化百分比统计图;C:组织间隙纤维化百分比统计图;D:免疫印记法检测结缔组织生长因子(CTGF)、I型胶原蛋白(Collagen I)表达水平;E:CTGF表达水平统计图;F:Collagen I表达量统计图;# $P<0.05$ :与Sham+null组相比;\* $P<0.05$ :与TAC+null组相比

化的发生发展是心衰防治领域的重点研究方向。

ROR $\alpha$  参与包括生长发育、代谢和昼夜节律调控等多种生理过程,也是近年来新发现的机体内源性心血管保护分子之一<sup>[4]</sup>。有研究证实,通过腹腔注射链脲霉素构建 I 型糖尿病心肌损伤模型,与野生型同窝小鼠相比,ROR $\alpha$  基因缺陷小鼠心肌舒张功能障碍以及心肌重塑明显加重,而过表达 ROR $\alpha$  可以明显逆转糖尿病引起的心脏功能和结构损伤<sup>[6]</sup>。有研究证实,通过皮下包埋微量泵持续输注血管紧张素 II (Ang II) 以构建病理性心肌肥厚模型,与野生型同窝小鼠相比,ROR $\alpha$  基因缺陷小鼠心肌肥厚、收缩功能受损程度更明显<sup>[14]</sup>。此外,ROR $\alpha$  对于改善多种病理刺激引起的器官组织纤

维化有明显保护作用<sup>[11]</sup>。激活 ROR $\alpha$  可通过抑制 5-脂氧合酶抑制肝星形细胞的激活,从而缓解肝纤维化<sup>[15]</sup>。然而,激活 ROR $\alpha$  能否逆转压力负荷引起的心肌肥大和心肌纤维化反应,进而缓解心衰发生发展尚未阐明。而本研究结果证实,与 TAC+null 组相比,TAC+ROR $\alpha$  组小鼠心脏收缩功能明显改善,心肌肥大程度、心肌组织纤维化水平都显著降低,提示激活 ROR $\alpha$  在压力负荷型心肌损伤中的保护作用。

ROR $\alpha$  对于人体多个系统的氧化应激和炎症反应均有抑制作用。有研究证实,ROR $\alpha$  可通过抑制氧化应激和 NF- $\kappa$ B 表达来抑制法氏囊 B 淋巴细胞的凋亡<sup>[16]</sup>。ROR $\alpha$  也可通过减少氧化应激和炎症

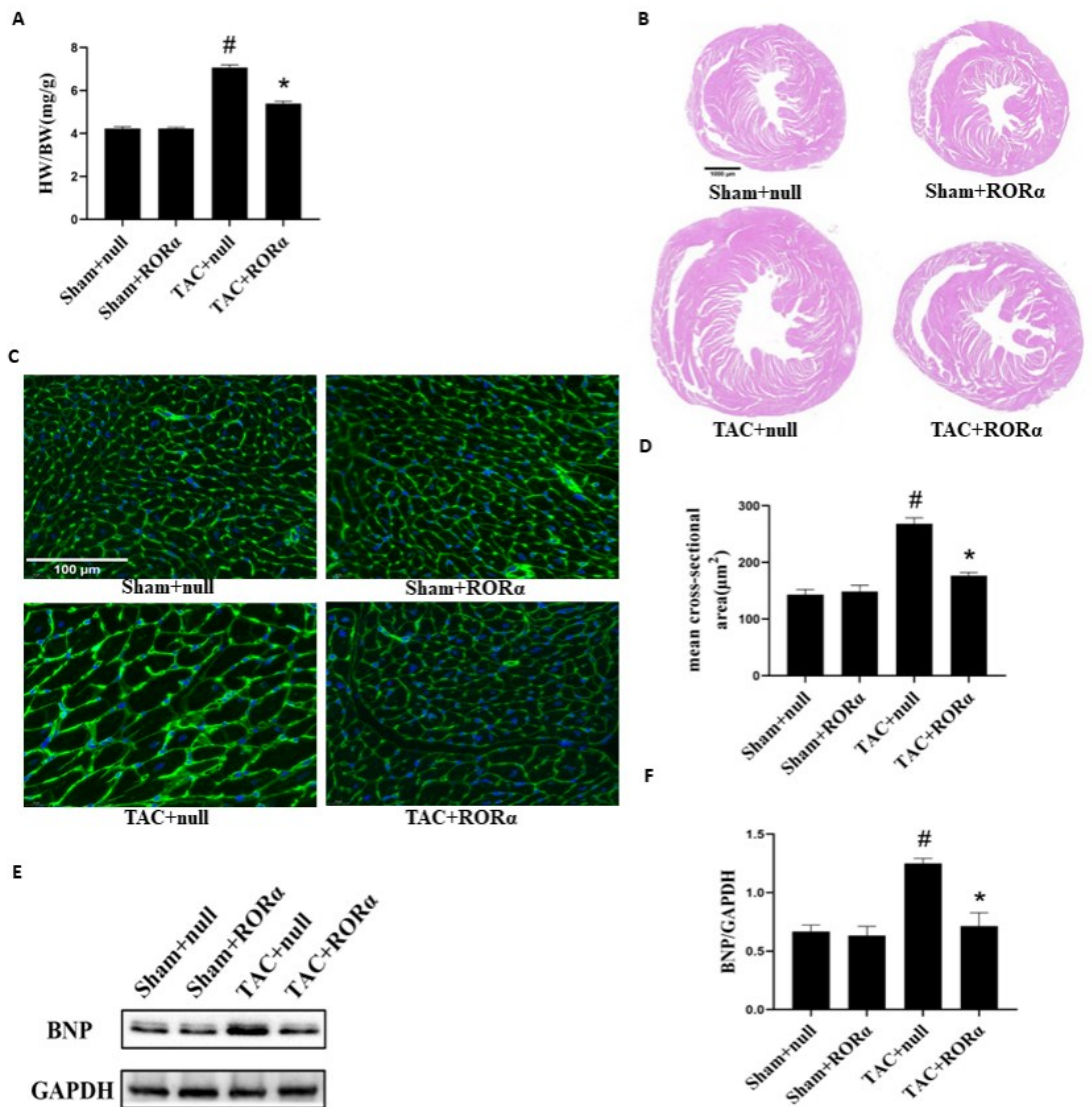


图 4 心肌特异性过表达维甲酸相关孤核受体  $\alpha$  处理对心肌肥厚的影响

注:A:心脏体重比例量化图;B:HE染色检测心脏横截面积( $\times 20$ ,n=5);C:WGA染色检测平均心肌细胞横截面积( $\times 400$ ,n=5);D:平均心肌细胞横截面积统计图;E:免疫印记法检测脑钠肽(BNP)表达水平;F:BNP表达水平统计图;<sup>#</sup> $P < 0.05$ :与 Sham+null 组相比;<sup>\*</sup> $P < 0.05$ :与 TAC+null 组相比

来影响心血管系统的广泛生理和病理过程,包括动脉粥样硬化、心肌缺血/再灌注损伤、糖尿病心肌病等<sup>[6]</sup>。然而激活ROR $\alpha$ 能否通过抑制氧化应激和炎症反应减轻心肌肥大和心肌纤维化,进而发挥心脏

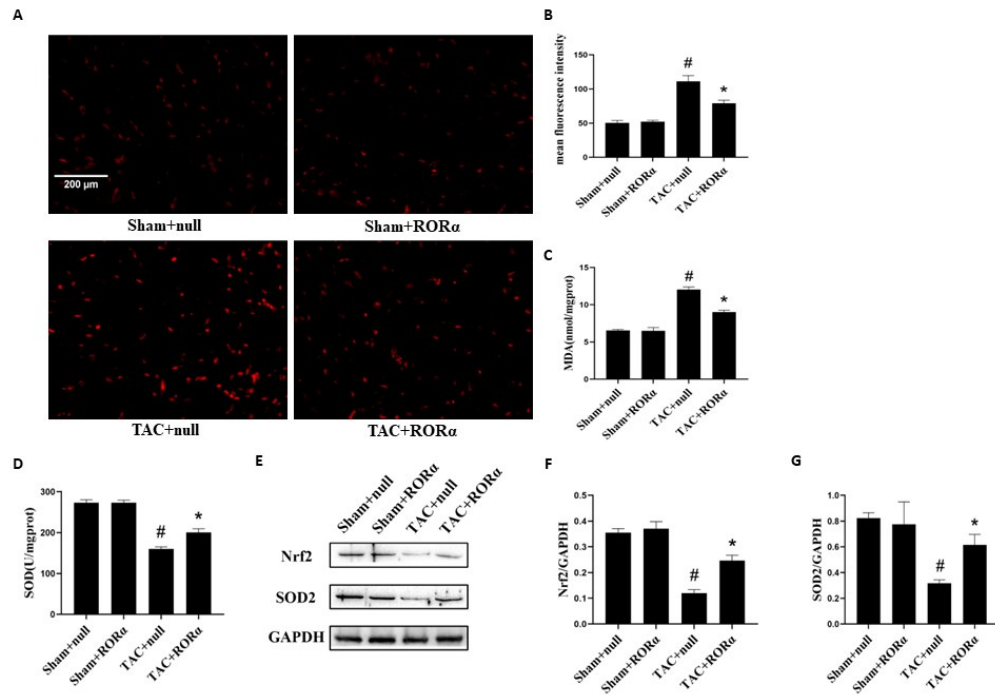


图5 心肌特异性过表达维甲酸相关孤核受体 $\alpha$ 处理对心肌氧化应激水平的影响

注:A:活性氧(ROS)荧光染色检测ROS产量( $\times 400, n=5$ );B:ROS平均荧光强度统计图;C:MDA含量统计图;D:SOD活性统计图;E:免疫印记法检测核因子红系2相关因子2(Nrf2)、超氧化物歧化酶2(SOD2)表达水平;;F:Nrf2表达水平统计图;G:SOD2表达水平统计图;# $P < 0.05$ :与Sham+null组相比;\* $P < 0.05$ :与TAC+null组相比

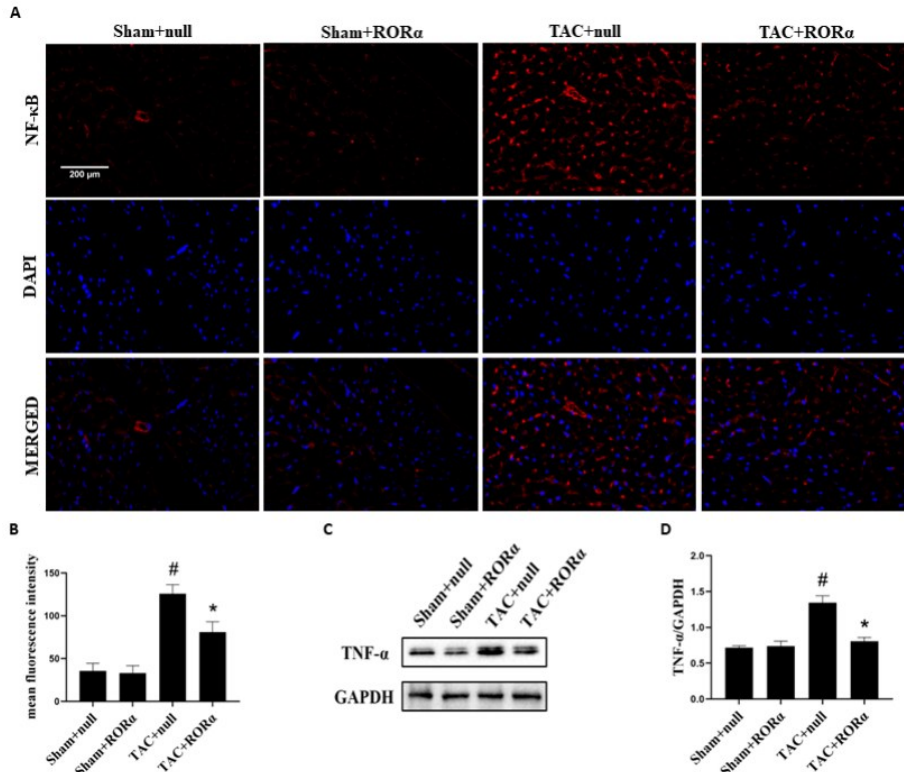


图6 心肌特异性过表达维甲酸相关孤核受体 $\alpha$ 处理对心肌炎症反应的影响

注:A:核因子- $\kappa$ -B基因结合(NF- $\kappa$ B)荧光染色检测心肌组织炎症反应( $\times 400, n=5$ );B:NF- $\kappa$ B平均荧光强度统计图;C:免疫印记法检测肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )表达水平;D:TNF- $\alpha$ 表达水平统计图;# $P < 0.05$ :与Sham+null组相比;\* $P < 0.05$ :与TAC+null组相比

保护作用仍待进一步探究。而本研究结果显示,与 TAC+null 组相比, TAC+ROR $\alpha$  组小鼠心肌组织中 ROS 生成及 MDA 含量显著下降、SOD 活性明显升高、NF- $\kappa$ B 与 TNF- $\alpha$  的表达量显著降低,证实了 ROR $\alpha$  对于心脏氧化应激和炎症反应的抑制作用。

综上所述,本研究首次提出并证明,心肌特异性过表达 ROR $\alpha$  处理可通过抑制心肌组织氧化应激和炎症反应延缓 TAC 所致的心肌肥厚和心肌纤维化,最终发挥减轻压力负荷型心肌损伤的保护作用。本研究为临床上应用 ROR $\alpha$  治疗压力负荷引起的心肌损伤提供了新的理论依据。

#### 参考文献:

- [1] Wang H, Shi J, Shi S, *et al.* Bibliometric analysis on the progress of chronic heart failure[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(9): 101213.
- [2] Di Palo KE, Barone NJ. Hypertension and heart failure: prevention, targets, and treatment[J]. *Heart Fail Clin*, 2020, 16(1): 99-106.
- [3] Ren Z, Yu P, Li D, *et al.* Single-cell reconstruction of progression trajectory reveals intervention principles in pathological cardiac hypertrophy[J]. *Circulation*, 2020, 141(21): 1704-1719.
- [4] Matsuoka H, Michihara A. Identification of the RORalpha transcriptional network contributes to the search for therapeutic targets in atherosclerosis[J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(11): 1607-1616.
- [5] Zoccarato A, Shah AM. RORalpha nuclear receptors in protection against angiotensin II-induced cardiac hypertrophy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(2): H357-H359.
- [6] Chen Y, Zhang SP, Gong WW, *et al.* Novel therapeutic potential of retinoid-related orphan receptor alpha in cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3462.
- [7] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e895-e1032.
- [8] Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective[J]. *Circ Res*, 2021, 128(10): 1421-1434.
- [9] Zhu F, Li P, Sheng Y. Treatment of myocardial interstitial fibrosis in pathological myocardial hypertrophy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1004181.
- [10] Oldfield CJ, Duhamel TA, Dhalla NS. Mechanisms for the transition from physiological to pathological cardiac hypertrophy[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98(2): 74-84.
- [11] Espeland T, Lunde IG, Amundsen BH, *et al.* Myocardial fibrosis[J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2018, 138(16).
- [12] Gonzalez A, Schelbert EB, Diez J, *et al.* Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: Biological and translational perspectives[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(15): 1696-1706.
- [13] Yao H, He Q, Huang C, *et al.* Panaxatriol saponin ameliorates myocardial infarction-induced cardiac fibrosis by targeting Keap1/Nrf2 to regulate oxidative stress and inhibit cardiac-fibroblast activation and proliferation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 190: 264-275.
- [14] Zoccarato A, Shah AM. RORalpha nuclear receptors in protection against angiotensin II-induced cardiac hypertrophy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(2): H357-H359.
- [15] Shajari S, Laliena A, Heegsma J, *et al.* Melatonin suppresses activation of hepatic stellate cells through RORalpha-mediated inhibition of 5-lipoxygenase[J]. *J Pineal Res*, 2015, 59(3): 391-401.
- [16] Zhang Y, Wang Z, Dong Y, *et al.* Melatonin nuclear receptors mediate green-and-blue-monochromatic-light-combinations-inhibited B lymphocyte apoptosis in the Bursa of chickens via reducing oxidative stress and Nfkappab expression[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(4): 748.

(收稿日期:2023-06-01)

(修订日期:2023-09-11)

(上接第 359 页)

#### 参考文献:

- [1] 蔡小碧,程可洛,陈林,等.正中剖胸心脏直视术后胸骨纵隔感染的外科治疗体会[J]. *广东医学院学报*, 2014, 32(03): 343-344.
- [2] 霍桂军,张传煜,冀振春,等.心脏大血管手术后纵隔感染外科治疗体会[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(96): 92.
- [3] Zukowska A, Zukowski M. Surgical site infection in cardiac surgery[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(23): 6991.
- [4] 梁晓,蒋文杰,黄立军,等.纵隔感染外科诊疗经验与思考[J]. *实用口腔医学杂志*, 2023, 39(02): 141-146.
- [5] Tauch A, Fernández-Natal I, Soriano F. A microbiological and clinical review on *Corynebacterium kroppenstedtii*[J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 48:33-39.
- [6] 徐广琪,霍然.胸骨伤口深部感染的临床分类与诊疗进展[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2021, 32(03): 192-194.
- [7] 韦柳炎,李明秋.心脏正中开胸术后深部胸骨切口感染 15 例治疗体会[J]. *现代医学*, 2022, 50(4): 429-433.
- [8] Saraiya N, Corpuz M. *Corynebacterium kroppenstedtii*: a challenging culprit in breast abscesses and granulomatous mastitis[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2019, 31(5): 325-332.
- [9] Tabaja H, Comba IY, Pritt BS, *et al.* Granulomatous mastitis secondary to *Corynebacterium kroppenstedtii*[J]. *IDCases*, 2022, 28: e01489.

# 心脏手术相关急性肾损伤近五年防治进展

刘钦东,管玉龙,杨晓芳,黑飞龙

[摘要]: 心脏手术相关急性肾损伤(CSA-AKI)是指源于心脏手术的一种急性并发症,根据手术的不同类型,CSA-AKI 的发生率约为 5%~42%。作为心脏术后常见并发症,CSA-AKI 与围术期死亡率增加、重症监护室和住院时间延长等不良后果紧密相关。关于 CSA-AKI 的早期预测及治疗一直是研究的热点,现就其近五年新进展综述如下。

[关键词]: 心脏手术;急性肾损伤;预测指标;治疗

## Progress in prevention and treatment of cardiac surgery-associated acute kidney injury in recent five years

Liu Qindong, Guan Yulong, Yang Xiaofang, Hei Feilong

Department of cardiopulmonary bypass, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: Hei Feilong, Email: heifeilong@126.com

[Abstract]: Acute kidney injury caused by cardiac surgery is known as cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). Depending on the type of surgery, the incidence of CSA-AKI ranges from approximately 5% to 42%. A tight association has been found between CSA-AKI and perioperative mortality, prolonged stay in the hospital and intensive care unit (ICU) after cardiac surgery. This article summarizes the progress made in the last five years on CSA-AKI's early prevention and treatment.

[Key words]: Cardiac surgery; Acute kidney injury; Predictive indicator; Treatment

心脏手术相关急性肾损伤(cardiac surgery-associated acute kidney injury, CSA-AKI)指的是发生于心脏手术后的以肾小球滤过率严重降低和血肌酐(creatinine, Cr)升高为特征的一种肾脏疾病,约见于 5%~42% 的心脏手术患者<sup>[1-2]</sup>。虽然目前对于 CSA-AKI 没有准确的定义,但是临床上常以改善全球肾脏病预后组织(kidney disease: improving global outcomes, KDIGO)标准为参考。CSA-AKI 的高发生率会导致患者围术期死亡率增加、ICU 和住院时间延长<sup>[3]</sup>。虽然目前对该疾病的认知尚不完全,但是近年来研究发现了许多与 CSA-AKI 相关的预测指标,提高了高危人群的识别,对于预防该疾病具有重要意义;同时,越来越多的新治疗措施

被探索并有望应用于临床。因此,本文就近年来 CSA-AKI 相关的预测指标及治疗措施进行综述。

### 1 发病机制

CSA-AKI 的机制很复杂,目前并未被完全阐明。经典的理论认为(见图 1),包括体外循环(extracorporeal circulation, ECC)相关的低流量、低血压、低心排量、ECC 引发的溶血及随后的内源性一氧化氮(nitric oxide, NO)耗竭在内的各种原因导致的肾脏灌注不足是 CSA-AKI 的重要发病机制<sup>[4]</sup>;另外 ECC 应用引起的缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)会通过细胞损伤或细胞死亡相关的线粒体通透性转变孔的开放而促成 CSA-AKI;心脏手术引起的组织损伤及血液在 ECC 中的暴露可激活多种炎症通路,增加促炎细胞因子释放,并增强氧化应激反应,促使 CSA-AKI 的发生;另外肾毒性物质、遗传倾向等也被认为是 CSA-AKI 的发病机制之一<sup>[5]</sup>。

近年来,随着分子生物技术的进步,科学家发现基因多态性可能是 CSA-AKI 潜在的发病机制。有研究指出信号转导和转录激活因子 3(一种在炎

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2020-I2M-C&T-B-066)

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[刘钦东(硕士研究生)、管玉龙];100029 北京,首都医科大学附属北京安贞医院心脏外科危重症中心体外循环与机械循环辅助科(杨晓芳、黑飞龙)

通信作者:黑飞龙,Email:heifeilong@126.com

症反应中起重要作用的转录因子)的 Rs1053004 GG 基因型与冠状动脉旁路移植术后 AKI 风险降低显著相关<sup>[6]</sup>;另有研究指出,血管紧张素转换酶-D 等位基因与 CSA-AKI 风险增加相关,而白细胞介素(interleukin, IL)6-572C 等位基因与 CSA-AKI 风险降低相关<sup>[7]</sup>;RAR 相关孤立受体 C 的 Rs9017 GG 基因型与 IL-17 水平和 CSA-AKI 风险的增加有关<sup>[8]</sup>。这一类研究提示基因的变异可能会通过调节肾脏中炎症的程度来造成 CSA-AKI 或保护肾脏,从而决定 CSA-AKI 的严重程度。虽然目前相关研究较少,但是为未来通过遗传相关检测尽早预防 CSA-AKI 打下了基础。

## 2 预测指标

目前 CSA-AKI 的诊断依然主要依靠我们所熟知的几大分期标准:例如 KDIGO 标准、急性肾损伤网络工作组标准以及 RIFLE (risk, injury, failure, loss, end stage kidney disease) 标准,它们对 CSA-AKI 的诊断主要依赖于 Cr 以及尿量,但是这些标准都具有滞后性,会延误诊断而错过最佳治疗时机<sup>[9]</sup>。近年来,研究者在血液学指标和非血液指标等方面发表了大量研究,为 CSA-AKI 的早期诊断提供了诸多可行的思路,现选取其中的典型代表进行介绍。

**2.1 可溶性尿激酶纤溶酶原激活物受体 (soluble urokinase plasminogen activator receptor, suPAR)** suPAR 是一种糖基磷脂酰肌醇锚定的膜蛋白的游离形式,可反映体内免疫激活程度和炎症水平。其水平升高可激活足细胞上的  $\beta$ -3 整合蛋白,致使足突形成受阻<sup>[10]</sup>,损害肾小球的滤过功能,导致肾功能损伤。Hayek 等指出,在心脏手术患者中,27% 患者术后发生 CSA-AKI, suPAR 处于最高四分位数 ( $\geq 0.0051 \text{ mg/L}$ ) 时发生 CSA-AKI 的概率为 40%<sup>[11]</sup>; Rasmussen 等人还指出, suPAR 升高不仅仅

与 CSA-AKI 的发生相关,亦与 CSA-AKI 的严重性独立相关: suPAR 每增加一倍, KDIGO 定义的 1 期 CSA-AKI 发生风险增加 1.5 倍, 2~3 期 CSA-AKI 发生风险增加 2.44 倍<sup>[12]</sup>。由于相关样本都是在术前采集,可以在手术之前就识别高危患者,便于临床医师在术中采取重点管理措施。但是目前的研究均为回顾性,会存在选择偏倚。同时,作为一种新型生物指标,虽然可以通过血液样本检测,但相关技术尚不成熟,需要专门的设备,费用高昂,目前尚不能进行推广。

**2.2 肾阻力指数 (renal resistive index, RRI)** RRI 反映肾血管阻力,通常应用多普勒超声对肾脏小叶间动脉测量获得。RRI 等于肾动脉收缩期流速与舒张期流速的差值除以收缩期的流速。其正常值为 0.5~0.7,一般不超过 0.7<sup>[13]</sup>。比值增高往往提示有肾动脉狭窄、梗阻等情况。因此 RRI 主要用来评估肾灌注,而肾灌注不足正是 CSA-AKI 发生的重要生理机制。Cherry 等人发现 ECC 后 RRI > 0.74 的患者发生 CSA-AKI 的风险增加, RRI > 0.79 时风险更高<sup>[14]</sup>; Zhou 等人同样发现, ECC 及术后 RRI 升高均可较好预测 CSA-AKI, 以术后 RRI 升高预测价值更高<sup>[15]</sup>。临床上,作为心脏手术围术期必备的检查项目,通过超声测量 RRI 简单易得。目前 RRI 主要有两种测量途径:一种是通过经食管超声心动图,其图像相对清晰,并且不干扰手术,可以通过口入路随时检查;另一种是通过经体表多普勒超声测量。利用无创的方法在术中或手术结束时获取 RRI,相较于传统方法时效性明显。但有研究发现 RRI 会受主动脉病变等相关因素干扰<sup>[16]</sup>,因此在分析 RRI 时应充分排除干扰因素。

**2.3 尿氧分压 (urinary oxygen partial pressure,  $\text{PuO}_2$ )**  $\text{PuO}_2$  指的是溶解于尿液中的氧气所产生的张力。当尿液首次形成时,  $\text{PuO}_2$  与肾髓质氧分压相

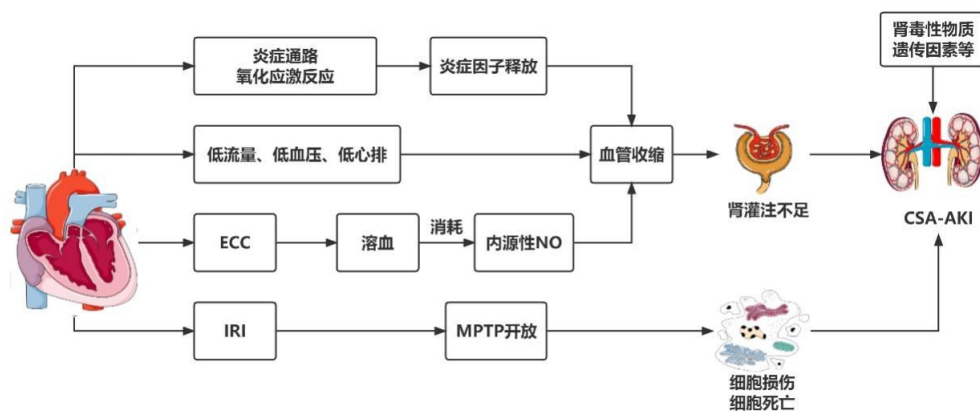


图 1 心脏手术相关急性肾损伤机制

注: ECC: 体外循环; IRI: 缺血再灌注损伤; NO: 一氧化氮; MPTP: 线粒体通透性转变孔; CSA-AKI: 心脏手术相关急性肾损伤

似,因此可以反映肾髓质的灌注。而肾最易受缺氧损伤的区域便是髓质,因为该区域肾小管粗升支代谢率高,组织灌注又较低<sup>[17]</sup>。前期动物实验发现  $\text{PuO}_2$  是可监测的<sup>[18]</sup>,在实践中也证实了人体  $\text{PuO}_2$  监测仪的可行性。在相关文献中,尽管不同研究所测得的  $\text{PuO}_2$  不尽相同,但围术期  $\text{PuO}_2$  较低的患者患 CSA-AKI 的风险更高,尤其是 ECC 结束后<sup>[17, 19-20]</sup>。作为一种无创性的监测手段,  $\text{PuO}_2$  监测不仅安全可靠,并且可以对肾功能进行实时监测,相较于传统的 Cr 更及时。但是该参数目前的监测手段仍存在一定不足:虽然理想情况下可实时监测,但受限于流速,在低尿流量时,  $\text{PuO}_2$  可能会受到周围组织或环境的影响,不能客观反映真实值<sup>[17]</sup>;另外,最近的研究样本均来自于术前无肾脏疾病的患者,实际肾脏疾病状态是否会对结果产生干扰同样需要考虑<sup>[21]</sup>;最后,由于目前还未形成关于  $\text{PuO}_2$  的正常范围,其与 CSA-AKI 之间究竟是阈值反应还是线性剂量反应目前不得而知。未来通过大型研究,确定其正常范围是重要的任务。

**2.4 氧供指数 (oxygen delivery index,  $\text{DO}_2\text{I}$ )** 氧供 (oxygen delivery,  $\text{DO}_2$ ) 指的是每分钟输送到全身组织的氧流量,可以用心输出量乘以动脉血含氧量表示。ECC 过程中  $\text{DO}_2\text{I}$  与血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 浓度、动脉血氧饱和度 (arterial oxygen saturation,  $\text{SaO}_2$ )、泵流量和动脉血氧分压 (arterial oxygen partial pressure,  $\text{PaO}_2$ ) 有关<sup>[22]</sup>,多通过以下公式来计算:泵流量 [ $\text{ml}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$ ]  $\times$  [ $\text{Hb}(\text{g}/\text{L}) \times 1.36 \times \text{SaO}_2(\%) + \text{PaO}_2(\text{mmHg}) \times 0.031$ ]。肾脏对  $\text{DO}_2$  高度依赖,特别是在 ECC 进行过程中,循环血流呈非搏动状态,肾髓质将比内脏器官或心脏更易缺氧<sup>[23]</sup>。近年来,多篇研究发现 ECC 过程中的低  $\text{DO}_2\text{I}$  是 CSA-AKI 发生的高危因素:澳大利亚科学家提出 ECC 期间  $\text{DO}_2\text{I}$  的最低值与 CSA-AKI 的发生独立相关,  $\text{DO}_2\text{I}$  每降低  $10 \text{ ml}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$ , CSA-AKI 发生风险增加 7%<sup>[24]</sup>; Mukaida 等以  $300 \text{ ml}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$  为阈值,指出发生 CSA-AKI 的患者  $\text{DO}_2\text{I}$  阈值下面积和持续时间增加,  $\text{DO}_2\text{I}$  时间-剂量反应比最低  $\text{DO}_2\text{I}$  更能评估 CSA-AKI 风险<sup>[25]</sup>; Oshita 等也以  $300 \text{ ml}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$  为阈值,指出相较于最低  $\text{DO}_2\text{I}$  和累计阈值下面积,单次最大阈值下面积与 CSA-AKI 发生风险更相关<sup>[22]</sup>。这些研究都发现低  $\text{DO}_2\text{I}$  与较高的 CSA-KI 风险相关,但采取的验证方法不尽相同。究竟应该避免  $\text{DO}_2\text{I}$  过低还是更应该减少低于某一阈值的持续时间尚无定论。另外相关研究未考虑体温对于机体氧供需平衡的影响。但是此类研究的发现,不仅提供了及时的 CSA-AKI 预警信息,更为心脏手术中

ECC 的管理提供了指导性意见,催生了基于 ECC 技术参数改进来预防 CSA-AKI 的方法的诞生。

**2.5 血压变异性 (blood pressure variability, BPV)** 血压是术中麻醉医师和体外循环医师最关注的参数之一。既往研究指出,术中低血压是 CSA-AKI 的重要危险因素,但是多年来,心脏手术中最佳的血压管理目标仍无定论。血压并非一成不变,而是处于波动状态。为了更好地描述血压的波动, BPV 的概念应运而生。BPV 通过收集一段时间内的血压值,然后应用不同的公式来计算。根据时间的不同, BPV 可以分为非常短期的 BPV (两次心跳之间的波动),短期 BPV (如几小时内的波动,几天内的波动)和长期 BPV (如季节性甚至按年的波动)<sup>[26]</sup>。心脏手术主要关注非常短期和短期 BPV。研究指出, BPV 越大发生 CSA-AKI 的风险越高<sup>[27-28]</sup>。这为麻醉医师和体外循环医师提供了重要的术中管理信息:即在心脏手术中,不仅要避免低血压,而且要尽可能地避免血压波动过大,维持血压在一定的范围内可能是最佳的管理。但是目前来看,似乎 BPV 与 CSA-AKI 的这种关联只在收缩压或平均动脉压中观测到,舒张压变异性与 CSA-AKI 的关联并不显著<sup>[28]</sup>;另外,不同时间截点 (术前、术中或术后) 所测得的 BPV 对结果的影响也有差异,并且变换 BPV 计算方式得出的结果甚至可能与目前的主流研究结果相反<sup>[29]</sup>,学界内也尚未形成推荐的 BPV 管理范围。未来该领域仍需更多投入。

### 3 治疗

目前关于 CSA-AKI 的治疗尚缺乏循证医学等级较高的特异的治疗措施,更多的在于加强对高危患者的监测和护理。CSA-AKI 一旦发生,患者的预后往往较差。不过近年来,关于改进 ECC 管理措施和药物治疗 CSA-AKI 方面取得了一定进展。

**3.1 目标导向灌注 (goal-directed perfusion, GDP)** 在前述内容中介绍到,心脏手术中低  $\text{DO}_2\text{I}$  已经被多数研究确定为 CSA-AKI 的重要危险因素。ECC 中的  $\text{DO}_2\text{I}$  阈值在学界正在受到越来越多的重视。如何改进 ECC 的管理,达到满意的  $\text{DO}_2\text{I}$  成为探索的重点,由此诞生了 GDP 的策略。GDP 指的是在心脏手术过程中,将 ECC 的管理重点从泵流量转移至  $\text{DO}_2\text{I}$ ,摒弃仅仅以体重和温度为参考进行的流量管理,转而对  $\text{DO}_2\text{I}$  进行实时监测并调整相关参数,维持其在临界值以上,从而保证 ECC 过程中的组织灌注,减少不良并发症<sup>[23]</sup>。Ranucci 及其同事在 2018 年进行的一项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 指出, ECC 期间维持  $\text{DO}_2\text{I} \geq 280$

ml/(m<sup>2</sup>·min)使得 1 期 CSA-AKI 的发生风险降低了 55%<sup>[30]</sup>;随后, Mukaida 等人指出,维持 ECC 期间的 DO<sub>2</sub>I≥300 ml/(m<sup>2</sup>·min)同样降低了 CSA-AKI 的总体发生率<sup>[31]</sup>。两项 RCT 同时指出, GDP 将 CSA-AKI 的发生率降低了 50% 以上,显示出令人欣喜的治疗效果。在一篇系统综述中, GDP 被 GRADE 证据质量分级标准列为中级证据<sup>[2]</sup>。2023 年的美国胸外科医师协会/美国心血管麻醉医师协会/美国体外循环技术学会将其作为 I 类推荐写入预防成人 CSA-AKI 的临床实践指南<sup>[32]</sup>。目前关于该方法的研究尚存一定的问题:关于 GDP,目前只观察到对 1 期 CSA-AKI 的保护作用,未来其是否能发挥对各期 AKI 的预防作用尚有待探索;另外,虽然一项研究推荐维持最低 DO<sub>2</sub>I≥270 ml/(m<sup>2</sup>·min)<sup>[33]</sup>,但是指南中并未给出 DO<sub>2</sub>I 推荐范围;由于目前没有自动计算 DO<sub>2</sub>I 的软件植入 ECC 中,手动计算 DO<sub>2</sub>I 相对比较复杂<sup>[34]</sup>。但是该理念的提出仍为体外循环医师的 ECC 管理提供了指导性的意见,促使改变 ECC 相关技术成为防止 CSA-AKI 的重要努力方向。

**3.2 Teprasiran** 研究发现, p53 基因在 IRI 后可以激活负责生长停滞和细胞死亡的基因,引起组织损伤。因此,有学者推测抑制 p53 基因可以减轻细胞死亡及其带来的器官功能受损。Teprasiran 是一种小干扰 RNA,通过中和靶向信使 RNA 分子来抑制 p53 基因的表达,从而减轻 IRI。在给药后, Teprasiran 特异性地积累于近端肾小管上皮细胞。Thielmann 等人发现,单次静脉注射 Teprasiran 后, CSA-AKI 发生的相对风险下降 25.8%, CSA-AKI 的持续时间也明显缩短。虽然 p53 对抑制癌症基因的表达有重要作用,但 Teprasiran 用药后长达 1 年的监测也未发现恶性肿瘤发生率增加,且未发现其他安全性问题<sup>[35]</sup>。目前在药物治疗 CSA-AKI 方面,缺乏来自于高质量 RCT 的 I 类证据。该药物的出现,有希望在未来改写临床指南,为预防和治疗 CSA-AKI 提供可靠的药物治疗。但目前仍存疑问:研究中单次剂量降低了 CSA-AKI 的发生率和严重程度,但是具体实践中,该药物的最佳剂量应该是多少? 多次用药是否获益更大? 多次用药后对于诱发肿瘤的风险如何? 另外,该研究选取的人群是 CSA-AKI 高危对象,对于低风险患者的影响尚不得知;手术类型仅限于冠状动脉旁路移植术单一类型,对于其他类型以及联合手术是否有效仍有待验证。但无论如何,该研究提供了一种有望在未来应用于临床的治疗方法,也为后续该药物进一步的临床研究打下了基础。

**3.3 NO** 心脏手术中应用 ECC 时机械应力等因素会导致溶血,释放出来的 Hb 会消耗内源性 NO,形

成高铁血红蛋白<sup>[4]</sup>。NO 是体内的血管舒张剂,通过激活平滑肌细胞内的鸟苷酸环化酶,升高细胞内环磷酸鸟苷水平,使多种蛋白质磷酸化,最终降低细胞内钙离子浓度,实现血管舒张<sup>[36]</sup>。NO 被消耗后导致血管收缩,引发组织灌注不足。因此设法减少 ECC 相关的溶血或者外源性补充 NO 成为探索方向。Kamenshchikov 团队指出在整个 ECC 过程中应用 0.004% 的 NO 可显著降低 CSA-AKI 总发生率 (20.8% vs 41.6%),同时会减轻炎症反应。在安全性方面,治疗组仅出现 NO 代谢物一过性增高<sup>[36]</sup>; Lei 等指出从 ECC 开始应用 0.008% 的 NO 可使 CSA-AKI 的发生风险降低 22%, 30 天、90 天以及 1 年的总体主要肾脏不良事件发生率也明显下降<sup>[4]</sup>; Hu 等所做的荟萃分析也指出 NO 的应用可以降低 CSA-AKI 的发生<sup>[37]</sup>。作为一种血管舒张剂,NO 近年来已经应用于肺动脉高压等心血管疾病的治疗<sup>[38]</sup>。在 ECC 过程中持续吸入,不仅能保证肾脏灌注,还可以扩张全身血管,增加其他脏器的灌注,减少重要脏器的损伤。但是作为一种气体,NO 在应用过程中必须保证良好的密闭性,避免泄露造成的手术室环境污染。虽然目前的研究未发现相关安全性问题,但探索 NO 治疗的最佳安全剂量范围和持续时间仍是未来需要努力的方向。

## 4 展望

作为心脏术后常见以及严重并发症,目前 CSA-AKI 仍是极具挑战性的问题。在缺乏明确有效治疗方法的情况下,临床医生必须采取及时有效措施防止肾功能不全的发展,预防往往比治疗更重要。预测方面,已经涌现出一批有前景的预测指标,但多数研究实际上尚未取得显著的进步。因此,进一步探索具有前瞻性的早期识别方法是十分必要和迫切的。治疗方面,时机是一个关键因素,虽然出现了 GDP 和 Teprasiran 这样有前景的干预措施,但是仍没有任何一项单一的治疗措施可以做到面面俱到,可能需要多种药物或干预措施联合应用。未来,更多更大型的研究仍需投入到该领域,促进 CSA-AKI 的预防和治疗。建立新的生物标志物,不仅有益于 CSA-AKI 的早期诊断和分期,而且对预防措施的实施具有重要意义。

### 参考文献:

- [1] Mao H, Katz N, Ariyanon W, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury[J]. Blood Purif, 2014, 37 Suppl 2: 34-50.
- [2] Peng K, McIlroy DR, Bollen BA, et al. Society of cardiovascular anesthesiologists clinical practice update for management of acute kidney injury associated with cardiac surgery[J]. Anesth Analg, 2022, 135(4): 744-756.



- [3] Ortega-Loubon C, Fernández-Molina M, Carrascal-Hinojal Y, *et al.* Cardiac surgery-associated acute kidney injury[J]. *Ann Card Anaesth*, 2016, 19(4): 687-98.
- [4] Lei C, Berra L, Rezoagli E, *et al.* Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(10): 1279-1287.
- [5] Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(11): 697-711.
- [6] Chegeni SA, Rahimzadeh M, Montazerghaem H, *et al.* Preliminary report on the association between STAT3 polymorphisms and susceptibility to acute kidney injury after cardiopulmonary bypass[J]. *Biochem Genet*, 2018, 56(6): 627-638.
- [7] Saw KME, Ng RGR, Chan SP, *et al.* Association of genetic polymorphisms with acute kidney injury after cardiac surgery in a Southeast Asian population[J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0213997.
- [8] Gholamipour Z, Rahimzadeh M, Montazerghaem H, *et al.* RORC gene polymorphism is associated with acute kidney injury following cardiac surgery[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2021, 65(10): 1397-1403.
- [9] Harky A, Joshi M, Gupta S, *et al.* Acute kidney injury associated with cardiac surgery: a comprehensive literature review[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2020, 35(2): 211-224.
- [10] Hayek SS, Koh KH, Grams ME, *et al.* A tripartite complex of suPAR, APOL1 risk variants and  $\alpha(v)\beta(3)$  integrin on podocytes mediates chronic kidney disease[J]. *Nat Med*, 2017, 23(8): 945-953.
- [11] Hayek SS, Leaf DE, Samman Tahhan A, *et al.* Soluble urokinase receptor and acute kidney injury[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(5): 416-426.
- [12] Rasmussen SR, Nielsen RV, Møgelvang R, *et al.* Prognostic value of suPAR and hsCRP on acute kidney injury after cardiac surgery[J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 120.
- [13] Andrikou I, Tsioufis C, Konstantinidis D, *et al.* Renal resistive index in hypertensive patients[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(12): 1739-1744.
- [14] Cherry AD, Hauck JN, Andrew BY, *et al.* Intraoperative renal resistive index threshold as an acute kidney injury biomarker[J]. *J Clin Anesth*, 2020, 61: 109626.
- [15] Zhou K, Ren A, Zhu H, *et al.* The correlation between intraoperative renal resistive index and cardiac surgery-associated acute kidney injury - A pilot, prospective, observational, single center study[J]. *J Clin Anesth*, 2020, 67: 110066.
- [16] Andrew BY, Cherry AD, Hauck JN, *et al.* The Association of aortic valve pathology with renal resistive index as a kidney injury biomarker[J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 106(1): 107-114.
- [17] Silverton NA, Lofgren LR, Hall IE, *et al.* Noninvasive urine oxygen monitoring and the risk of acute kidney injury in cardiac surgery[J]. *Anesthesiology*, 2021, 135(3): 406-418.
- [18] Ngo JP, Lankadeva YR, Zhu MZL, *et al.* Factors that confound the prediction of renal medullary oxygenation and risk of acute kidney injury from measurement of bladder urine oxygen tension [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 227(1): e13294.
- [19] Zhu MZL, Martin A, Cochrane AD, *et al.* Urinary hypoxia: an intraoperative marker of risk of cardiac surgery-associated acute kidney injury[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(12): 2191-2201.
- [20] Noe KM, Ngo JP, Martin A, *et al.* Intra-operative and early post-operative prediction of cardiac surgery-associated acute kidney injury: urinary oxygen tension compared with plasma and urinary biomarkers[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2022, 49(2): 228-241.
- [21] Hu RT, Lankadeva YR, Yanase F, *et al.* Continuous bladder urinary oxygen tension as a new tool to monitor medullary oxygenation in the critically ill[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 389.
- [22] Oshita T, Hiraoka A, Nakajima K, *et al.* A better predictor of acute kidney injury after cardiac surgery: the largest area under the curve below the oxygen delivery threshold during cardiopulmonary bypass[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(15): e015566.
- [23] 高鹏, 靳雨, 张沛瑶, 等. 氧供指数与体外循环后急性肾损伤的研究进展[J]. *中国体外循环杂志*, 2021, 19(6): 376-380.
- [24] Newland RF, Baker RA, Woodman RJ, *et al.* Predictive capacity of oxygen delivery during cardiopulmonary bypass on acute kidney injury[J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 108(6): 1807-1814.
- [25] Mukaida H, Matsushita S, Kuwaki K, *et al.* Time-dose response of oxygen delivery during cardiopulmonary bypass predicts acute kidney injury[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 158(2): 492-499.
- [26] 侯陈玮, 秦春妮, 梁影, 等. 重症患者血压变异性与住院死亡率关系的研究[J]. *中国体外循环杂志*, 2021, 19(6): 351-355.
- [27] Jinadasa SP, Mueller A, Prasad V, *et al.* Blood pressure coefficient of variation and its association with cardiac surgical outcomes[J]. *Anesth Analg*, 2018, 127(4): 832-839.
- [28] Li Y, Zheng T, Zhu J, *et al.* Variability of blood pressure and risk of postoperative acute kidney injury in patients undergoing surgery for acute aortic dissection: A 11-year single-center study[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2023, 25(5): 463-469.
- [29] Packiasabapathy S, Prasad V, Rangasamy V, *et al.* Cardiac surgical outcome prediction by blood pressure variability indices Poincaré plot and coefficient of variation: a retrospective study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1): 56.
- [30] 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.
- [31] Mukaida H, Matsushita S, Yamamoto T, *et al.* Oxygen delivery-guided perfusion for the prevention of acute kidney injury: A randomized controlled trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 165(2): 750-760.e5.
- [32] 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.
- [33] Smoor RM, van Dongen EPA, Verwijmeren L, *et al.* Critical oxygen delivery threshold during cardiopulmonary bypass in older cardiac surgery patients with increased frailty risk[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2022, 61(3): 685-692.
- [34] Kang J, Meineri M, Borger M A, *et al.* Strategies to reduce acute kidney injury after cardiopulmonary bypass: is it only about oxygen delivery?[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2022, 61(3): 69369-4.
- [35] Thielmann M, Corteville D, Szabo G, *et al.* Teprasaran, a small interfering RNA, for the prevention of acute kidney injury in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical study[J]. *Circulation*, 2021, 144(14): 1133-1144.
- [36] Kamenshchikov NO, Anfinogenova YJ, Kozlov BN, *et al.* Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: a randomized trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 163(4): 1393-1403.e9.
- [37] Hu J, Spina S, Zadek F, *et al.* Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis[J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1): 129.
- [38] Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: a review[J]. *Jama*, 2022, 327(14): 1379-1391.

(收稿日期:2023-05-17)

(修订日期:2023-08-07)

# 不同剂量 del Nido 心脏麻痹液的心肌保护研究进展

危登枝, 李 旭

[摘要]: del Nido 液(DN 液)是一种心肌保护液,不仅能在心脏外科手术时为停搏的心脏提供良好的保护作用,还能维持清晰的手术视野。但目前对 DN 液灌注剂量及再灌注间隔时间的评价指标国内外尚无统一标准,基于目前相关研究,本文仅对成人心肌在不同 DN 液灌注剂量下的心肌保护效果进行综述,以提供临床参考价值。

[关键词]: del Nido 液;心脏外科手术;体外循环;心肌保护

## Research progress in myocardial protection with different doses of del Nido cardioplegia solution

Wei Dengzhi, Li Xu

Graduate School of Zunyi Medical University, Guizhou Zunyi 563000, China; Department of Cardiovascular Surgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guizhou Guiyang 550002, China

Corresponding author: Li Xu, Email: 1004412352@qq.com

[Abstract]: Del Nido(DN) cardioplegic solution is a myocardial protective solution that not only provides good protection for the heart during cardiac surgery, but also maintains a clear surgical field of vision. However, at present, there is no unified standard for the evaluation of DN solution perfusion dose and reperfusion interval time at home and abroad. Based on current relevant research, this article only reviews the myocardial protective effects of DN for adult myocardium under different DN solution doses to provide clinical reference value.

[Key words]: Del Nido cardioplegic solution; Cardiac surgery; Extracorporeal circulation; Myocardial protection

传统心脏外科手术中,心脏停搏往往为外科医生提供清晰的手术视野,而随着体外循环(extra-corporeal circulation, ECC)下心脏停搏的发生,心肌损害的程度也逐步上升,此时,为心肌提供保护的重要性在心脏手术中日益凸显。del Nido 液(del Nido Cardioplegic solution, DN 液)作为临床常用停搏液之一,相较于晶血比 1:4 的传统含血停搏液,其再灌注间隔时间的延长为 ECC 下的心肌提供了良好的保护效果。

20 世纪 90 年代初,由美国匹兹堡大学 Pedro del Nido 教授等人<sup>[1]</sup>专门为儿童研发的心肌保护液——DN 液问世。该停搏液是一种高钾微钙仿细胞外液型溶液,主要以勃脉力 A 为基液,其中每 1 000 ml 基液中包含 20% 甘露醇 16.3 ml、50% 硫酸镁 4 ml、8.4% 碳酸氢钠 13 ml、15% 氯化钾 13 ml 及 1% 利多卡因 13 ml。多年来,高钾一直作为心脏停搏的金标准,而关于金标准也是在钾离子浓度安全范

围,即 10~30 mmol/L 前提下引导心脏停搏<sup>[2]</sup>。尽管如此, DN 液中 24 mmol/L 的钾离子浓度似乎并不足以提供充分的心肌保护,这是由于当钾离子浓度大于 10 mmol/L 时,至少有 5 个机制可对缺血再灌注后的心肌造成损伤<sup>[3]</sup>,尤其以高钾引起的致命性心律失常最为严重。而 DN 液中利多卡因的加入,一方面弥补了高钾去极化停搏液的不足,另一方面还作为钠离子通道阻滞剂缩短了动作电位时长,延长了有效不应期<sup>[4]</sup>。此外, DN 液中的硫酸镁更是在心肌缺血缺氧状态下竞争性抑制了钙离子的内流,减少了心肌缺血再灌注损伤。而关于 20% 自体含氧血,其优点之一是具有酸碱缓冲和氧自由基清除能力,其次是减少了血液流动的黏滞性,最后是其构成的微钙环境使得心脏能更好地停搏。在心脏停搏期间,具有高渗性质的甘露醇通过清除氧自由基减轻了心肌细胞水肿,而碳酸氢钠的加入则使得心肌细胞内外酸碱平衡得以维持<sup>[5]</sup>。在成人心脏外科手术中, DN 液通常以 20 ml/kg, 最多不超过 1 000 ml 作为首剂灌注。而当心脏外科手术时间过长时,为防止心肌损伤发生,有研究者选择改变首剂灌注量<sup>[5]</sup>,但大多数外科医生通常选择灌注第二剂、

作者单位:563000 贵州遵义,遵义医科大学研究生院[危登枝(研究生)];550002 贵州贵阳,贵州省人民医院心脏大血管外科[危登枝(研究生)、李旭]

通信作者:李旭,Email: 1004412352@qq.com

甚至多剂 DN 液,但在主动脉阻断后何时给予,以及给予 DN 液的最适剂量目前尚无统一标准<sup>[6]</sup>。本综述就 DN 液在成人心脏外科手术中以不同剂量灌注后对心肌保护效果展开讨论,为 DN 液的临床应用提供参考价值。

## 1 DN 液的单剂量灌注

研究发现,与传统含血停搏液相比, DN 液不仅减少了灌注剂量,还降低了术后除颤次数<sup>[7-8]</sup>,并证实术后早期钠离子浓度的增加、红细胞的输注、正性肌力药物的支持可增加容量负荷和促使炎症发生,进一步增加了术后心房颤动的风险<sup>[7]</sup>。同时, Cuneyt 等人<sup>[9]</sup>在一项对照研究中发现 DN 液灌注后其胸管引流量、血制品及正性肌力药物的使用均低于传统含血停搏液组,这更从侧面印证了 DN 液降低了术后心房颤动的发生率。此外,通过灌注 DN 液,其术后血糖峰值、钾离子浓度及肌钙蛋白水平均较传统含血停搏液更低<sup>[10]</sup>,但值得注意的是,肌钙蛋白水平似乎随着主动脉阻断时间的延长而升高<sup>[11]</sup>。基于 DN 液的晶血比为 4:1,王春乐等人<sup>[12]</sup>在一项临床研究中发现, DN 液灌注后的血红蛋白和红细胞压积较传统含血停搏液低,尤其以 ECC 后 30 min、停机后 1 h 最为显著,但在术后 24 h 开始, DN 液灌注组的血红蛋白却较传统含血停搏液组高<sup>[13]</sup>,这可能跟 DN 液早期灌注后的晶体含量更多有关。在神经系统并发症中,有研究发现, DN 液灌注后其脑卒中的发生率较传统含血停搏液更低<sup>[14-15]</sup>。同时,在消化系统中, Marzouk 等人<sup>[16]</sup>还发现 DN 液的灌注减少了胃肠道及肝脏并发症的发生。在泌尿系统中,研究发现 DN 液以 20 ml/kg 最大不超过 1 500 ml 进行单剂量灌注时, DN 液降低了肌酸激酶水平及肾损伤发生率<sup>[17]</sup>,尤其以减少肾衰竭 I 期最明显<sup>[18]</sup>,但这与最大灌注剂量是否相关目前仍需研究验证。此外, Ahmet 等人<sup>[19]</sup>还证实了肾损伤与 DN 液使用剂量和血制品的相关性。综上,可以发现在与传统含血停搏液比较的临床研究中, DN 液组的主动脉阻断时间短于含血停搏液组,且主动脉阻断时间均在 90 min 内。由此可知,当成人心脏外科手术的心肌缺血时间控制在 90 min 内时, DN 液单剂量灌注后的心肌保护效果较传统含血停搏液更具优势。

## 2 DN 液的多剂量灌注

在心肌缺血时间较长的复杂成人心脏外科手术中, DN 液如何分次灌注以提供良好的心肌保护至今尚无统一论,其再灌注间隔时间更是长短不

一。在两项临床研究中, DN 液均以 20 ml/kg 的首次剂量进行灌注,在主动脉阻断 90 min 后再次灌注 DN 液 500 ml,结果发现, DN 液与传统含血停搏液心肌保护效果相同,但在恢复主动脉血流后 DN 液组的自发性窦性心律恢复得更快<sup>[20-21]</sup>。 Narongrit 等人<sup>[22]</sup>同样以相同的首剂灌注量,在主动脉阻断 90 min 后开始灌注第二剂,但其灌注量根据手术时长决定,研究结果发现, DN 液灌注后心室颤动、心房颤动、心房扑动的发生率、术后肌钙蛋白 T 水平及正性肌力药物的使用均较传统含血停搏液低。同等条件下,在另一项前瞻性临床研究中研究者以同样的首剂灌注量进行灌注,而在主动脉阻断 80 ~ 90 min 时灌注第二剂 DN 液,结果与传统含血停搏液相比,两者在心肌保护方面无明显差异,但在降低脑微栓子发生率上 DN 液的低频灌注剂量似乎更占优势<sup>[23]</sup>。在 Holliann 等人<sup>[24]</sup>一项有关主动脉手术的临床研究中, DN 液的灌注次数多达 5 剂,该研究同样以 20 ml/kg 的剂量进行首剂灌注,约每间隔 60 min 灌注一次 DN 液 500 ~ 700 ml。结果显示与传统含血停搏液相比,尽管 DN 液在缩短 ECC 时间及心肌保护效果上更好,但在主动脉阻断时间至 150 min 时开始, DN 液组肌钙蛋白 T 水平明显高于传统含血停搏液组。由此可见,尽管 DN 液均以 20 ml/kg 的剂量进行首剂灌注,但在再灌注剂量及间隔时间不同时,其术后结果亦将产生差异。此外,在与传统含血停搏液对比的另一项临床研究中,研究者以 1 250 ml 的 DN 液行首剂灌注,在主动脉阻断 60 min 后灌注 625 ml 第二剂 DN 液,结果发现 DN 液虽然缩短了 ECC 时间、减少了正性肌力药物使用,以及更好地恢复了窦性心律,但在主动脉阻断时间超过 180 min 时,其肌酸激酶同工酶及肌钙蛋白 T 水平升高较传统含血停搏液更为显著<sup>[5]</sup>。由此可见,当 DN 液首剂灌注量不同时,尽管缩短第二剂灌注时间能为手术争取长时程心脏停搏,心肌依然会随着缺血时间的延长而产生不良后果。在上述研究中,存在一个较为常见的现象是主动脉阻断时间均超过了 90 min,而在此情况下多剂量灌注 DN 液似乎成为临床医生的首选,但在灌注剂量及间隔时间的选择上依旧存在差异。然而,可以明确的是当主动脉阻断时间超过 90 min 时, DN 液提供的心肌保护效果将随着主动脉阻断时间的延长而降低,故而在心肌缺血时间较长的心脏外科手术中, DN 液需要遵循个体化原则谨慎使用。

## 3 结论与展望

综上所述,与长时间心肌缺血所需的多剂量停

搏液相比,大部分单剂量停搏液在成人心脏外科手术中的心肌保护效果似乎更好,尤以 DN 液最佳,该停搏液在减少室颤发生率<sup>[25]</sup>、降低围手术期死亡率上更有优势<sup>[26]</sup>。而在单剂量 DN 液的使用中,多项荟萃分析证明, DN 液不仅减少了 ECC 时间及除颤次数,还与术中血糖和术后心肌损伤标志物的降低相关<sup>[27-29]</sup>,同时还维持了血细胞形态,减少了溶血的发生<sup>[30]</sup>。此外, Salis 等人<sup>[31]</sup>还发现 DN 液随着 ECC 的延长其心肌保护效果明显降低,这是因为长时间的 ECC 增加了术后死亡率的发生。由此可见, DN 液在较长 ECC 的应用中产生良好的心肌保护效果有时长限制,而关于时长的限定目前还有待考究。另一方面, Sanetra 等人<sup>[30]</sup>发现,在 DN 液的灌注中,不同浓度的利多卡因似乎还与溶血相关,更有研究证明,当灌注第二剂 DN 液后,利多卡因会因浓度的增加而使心率失常、癫痫的发生率上升<sup>[32]</sup>。可见, DN 液在不同剂量灌注中,利多卡因的浓度将影响心脏搏动的效果及术后并发症的发生。然而,更值得引起注意的是,在有关 DN 液的临床应用中,上述研究大部分患者为男性,目前已有研究证明性别因素为 DN 液灌注下成人心脏产生不同结果的因变量<sup>[33]</sup>。当主动脉阻断时间在 90 min 内时,女性的平均主动脉阻断时间短于男性,且 DN 液灌注量较男性少。研究提到其原因可能与生理水平上线粒体内钙离子水平及男女性心脏大小差异有关。有动物研究表明,成年雌性和雄性大鼠的心脏对线粒体内游离基质钙含量的调节存在差异,其中,雌性大鼠心脏对钙调节剂的反应较小<sup>[34]</sup>。因此,与男性相比,女性心肌细胞更容易发生线粒体功能障碍<sup>[35]</sup>,在 ECC 期间女性心肌细胞内钙离子含量较男性高,故而当 DN 液进行多剂量灌注时,女性发生“钙悖论”的可能性更低<sup>[2]</sup>。除上述 DN 液不同给药剂量及给药间隔时间会对成人心肌产生不同效果外, Megan 等人<sup>[36]</sup>的新型给药策略,以及 Zeki 等人<sup>[37]</sup>通过改良 DN 液亦产生了良好的心肌保护效果。

目前,尽管 DN 液在临床应用中已证明了其特有的优势,但该停搏液的不足也日益凸显,如当 DN 液进行多剂量灌注时,其中仅含 20% 的自体含氧血被稀释,导致 DN 液中能量底物减少。就该问题而言,在 DN 液高钾停搏基础上阻止窗电流的发生,或通过能量物质的添加,亦或调整 DN 液的灌注方式等策略上,能否使心肌细胞能量消耗减少以达到较好的心肌保护效果,未来仍需大量研究进行验证。

#### 参考文献:

[1] Matte GS, Del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia

- solution at Boston Children's Hospital[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2012, 44(3): 98-103.
- [2] Chambers DJ, Fallouh HB. Cardioplegia and cardiac surgery: pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 127(1): 41-52.
- [3] 张开天,曹勇,洗明海,等. DelNido 心脏停搏液的临床应用[J]. *中国体外循环杂志*, 2017, 15(4):241-244.
- [4] Dobson GP, Jones MW. Adenosine and lidocaine: a new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127(3): 794-805.
- [5] Lenoir M, Bouhout I, Jelassi A, *et al*. Del Nido cardioplegia versus blood cardioplegia in adult aortic root surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 162(2): 514-522.e2.
- [6] Waterford SD, Ad N. Del Nido cardioplegia: Questions and (some) answers[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 165(3): 1104-1108.
- [7] Comentale G, Parisi V, Fontana V, *et al*. The role of Del Nido Cardioplegia in reducing postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery in patients with impaired cardiac function[J]. *Heart Lung*, 2023, 60: 108-115.
- [8] Salinas GEG, Nutt R, Rodriguez-Araujo G. Del Nido cardioplegia in low risk adults undergoing first time coronary artery bypass surgery[J]. *Perfusion*, 2017, 32(1): 68-73.
- [9] Eris C, Engin M, Erdolu B, *et al*. Comparison of del Nido cardioplegia vs. blood cardioplegia in adult aortic surgery: is the single-dose cardioplegia technique really advantageous? [J]. *Asian J Surg*, 2022, 45(5): 1122-1127.
- [10] 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.
- [11] Kuciński J, Górska A, Deja MA. Del Nido cardioplegia as a safe and effective method of myocardial protection in adult patients undergoing cardiac surgery: a single-center experience[J]. *Kardiologia Pol*, 2019, 77(11): 1040-1046.
- [12] 王春乐,刘福荣,高雪,等. del Nido 停搏液在成人二尖瓣联合三尖瓣成形手术中的应用[J]. *中国体外循环杂志*, 2021, 19(03): 136-140.
- [13] Lin X, Jiang Y, Zhu P, *et al*. The application of del Nido cardioplegia for myocardial protection in adult coronary artery bypass grafting: a cohort study[J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14(1): 177-184.
- [14] Özkara T, Kaygın Ma, Ergün S, *et al*. Myocardial protection in isolated coronary artery bypass grafting: del Nido versus blood cardioplegia[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2023, 38(2): 259-264.
- [15] Garcia-Suarez J, Garcia-Fernandez J, Martinez Lopez D, *et al*. Clinical impact of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: A prospective randomized trial[J]. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2023, 166(5):1458-1467.
- [16] Marzouk M, Lafreniere-Bessi V, Dionne S, *et al*. Transitioning to del Nido cardioplegia for all-comers: the next switching gear?[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 215.
- [17] Sanetra K, Gerber W, Shrestha R, *et al*. The del Nido versus cold blood cardioplegia in aortic valve replacement: A randomized trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 159(6): 2275-2283.
- [18] Sanetra K, Gerber W, Domaradzki W, *et al*. Use of del Nido cardioplegia in acute coronary syndrome cases with decreased ejection fraction[J]. *Perfusion*, 2022, 2676591221144166.
- [19] Kağan As A, Engin M, Amaç B, *et al*. Effect of del Nido cardioplegia use on kidney injury after coronary bypass operations[J]. *Rev Assoc Méd Bras*, 2021, 67(9): 1322-1327.
- [20] Chen H, Wang L, Wan L, *et al*. Use of del Nido cardioplegia in

# 冠心病左主干和(或)三支病变介入治疗与冠脉旁路移植的比较研究进展

杨 坤, 邓勇志

**[摘要]:** 长期以来, 冠状动脉旁路移植术(CABG)是冠心病左主干和(或)三支病变患者的首选血运重建治疗方案。近年来, 随着腔内影像学技术的快速发展和新型支架的研发和应用, 经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后远期通畅率有一定的提高, 靶血管再血管化率有所降低, 成为冠心病左主干和三支病变的可供选择的治疗方法之一。本文总结冠心病左主干和(或)三支病变血运重建方式的最新研究进展, 为临床决策提供依据。

**[关键词]:** 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 左主干病变; 多支血管病变; 冠状动脉旁路移植术; 经皮冠状动脉介入治疗

## The advances of interventional therapy and coronary artery bypass grafting for left main and/or triple vessel disease of coronary artery disease

Yang Kun, Deng Yongzhi

Department of Cardiovascular Surgery, the Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Cardiovascular Hospital (Institute), Shanxi Clinical Medical Research Center of Cardiovascular Disease, Shanxi Taiyuan 030024, China  
Corresponding author: Deng Yongzhi, Email: olympicschina@163.com

**[Abstract]:** Coronary artery bypass grafting (CABG) has been the preferred choice of treatment for left main coronary artery disease (LMCAD) and triple vessel disease (TVD) for quite long time. In recent years, due to the rapid development of endoluminal imaging technology and the introduction of novel coronary artery stents, percutaneous coronary intervention (PCI) has become one of the alternative treatment choice for LMCAD and TVD as the long-term patency and target vessel revascularisation rates have been improved compared with the previous ones. But there is still no international consensus on therapeutic decision-making for LMCAD and TVD lesions. This paper summarizes the available evidence on the long-term outcomes of these two therapeutic strategies for LMCAD and TVD lesions in order to aid clinical decision-making and improve the therapeutic effect.

**[Key Words]:** Coronary artery disease; Left main coronary artery disease; Multivessel coronary artery disease; Coronary artery bypass grafting; Percutaneous coronary intervention

冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)是目前世界范围内最常见的心血管疾病之一, 全球每年约有 700 万人死于 CAD<sup>[1]</sup>。长期以来, 冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)因其远期通畅率高、二次手术率低等优点, 被认为是 CAD 左主干病变(left main coronary artery disease, LMCAD)和冠脉三支病变(triple vessel disease, TVD)血运重建的标准术式<sup>[2]</sup>。但 CABG 同时存在术

后感染以及心律失常等并发症, 有研究指出 CABG 术后房颤患者死亡风险升高, 住院时间明显延长<sup>[3]</sup>。

随着新一代药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)和腔内影像学等技术的发展, 经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后远期通畅率较前有所改善, 加之其手术创伤小、术后恢复快等优点, 成为 LMCAD 和(或)TVD 治疗的可供选择方案之一<sup>[4]</sup>。但 PCI 也存在冠脉穿孔、支架内再狭窄以及血栓栓塞等风险。

2018 年 ESC/EACTS(欧洲外科协会/欧洲心胸外科协会)血运重建指南建议使用胸外科医师协会与欧洲心脏手术风险评估系统 II<sup>[5]</sup>评估手术风险, 使用 SYNTAX 评分系统<sup>[6]</sup>评估病变复杂程度, 综合评分后选取合适的治疗方式<sup>[7]</sup>。近年来临床研究证

基金项目: 山西省重点研发计划资助项目(Grant No: 201903D321176)

作者单位: 山西医科大学附属心血管病医院, 山西省心血管病医院(研究所), 山西省心血管病临床医学研究中心心脏大血管外科, 太原, 030024, 中国

通讯作者: 邓勇志, Email: olympicschina@163.com

实使用该评分系统选择手术方式可使多数患者获益,但复杂性CAD患者同时合并高血压及糖尿病等多种疾病,此类患者血运重建策略的选择仍然是一个激烈争论的话题,因此有必要评估和总结近年来两种血运重建策略长期结果的现有证据,为临床冠心病患者的治疗提供依据。

## 1 LMCAD

冠状动脉左主干供应左心室约84%的心肌,因此LMCAD是CAD中风险最高的病变亚群<sup>[8]</sup>。LMCAD可发生在开口节段(23%)、中间节段(15%)和远端节段(61%)<sup>[9]</sup>,通常伴有多支血管病变(multivessel coronary artery disease, MVD),孤立性LMCAD仅占患者的4%~6%<sup>[10]</sup>。由于疾病的位置和严重程度不同,单一治疗方法可能不适用于所有的患者。

近年来影响最大的两个研究是EXCEL[评价XIENCE(依维莫司洗脱支架)与CABG手术对左主干血运重建的有效性]与NOBLE(北欧-波罗的海-英国左主干血运重建研究)试验。在EXCEL试验中,对使用XIENCE与CABG两种方式治疗LMCAD的患者进行3年随访,发现两种治疗方式死亡率、心肌梗死(myocardial infarction, MI)发生率以及脑卒中率无明显差异,并且PCI术后1个月内并发症更少<sup>[11]</sup>;与之不同的是NOBLE实验进行随访后发现PCI治疗组死亡、心梗、脑卒中以及再次血运重建的主要复合终点事件发生率高于CABG<sup>[12]</sup>。Park等<sup>[13]</sup>对两种研究进行分析后认为这种差异是由于NOBLE实验中患者随访时间不同导致的,CABG的远期临床结果可能优于PCI。为了验证该假设,Akintoye等<sup>[14]</sup>对EXCEL、NOBLE、PRECOMBAT(左主干冠状动脉疾病患者CABG手术与西罗莫司洗脱支架血管成形术随机比较)和SYNTAX四项随机对照实验共4394例患者数据进行荟萃分析,对比了术后1年和术后5年的情况,发现PCI和CABG治疗LMCAD术后5年的全因死亡率无显著差异( $RR$  1.03, 95%  $CI$ : 0.79~1.33),但与术后1年相比变化明显[1年  $RR$  0.83, 95%  $CI$ : 0.60~1.17, 5年  $RR$  1.18, 95%  $CI$ : 0.84~1.64,  $P=0.18$ ]; MI[1年  $RR$  0.88, 95%  $CI$ : 0.66~1.17, 5年  $RR$  3.31, 95%  $CI$ : 2.11~5.18,  $P=0.003$ ]; 脑卒中[1年  $RR$  0.44, 95%  $CI$ : 0.24~0.82, 5年  $RR$  1.55, 95%  $CI$ : 0.75~3.21,  $P=0.04$ ]。结果表明,两组患者全因死亡率无差异,而PCI术后1年内脑卒中发生率明显低于CABG,但在5年中MI发生率更高。这种差异可能是由于两者术后抗凝治疗方案差异所致,具体原因需临床试验进一步验

证。Chew等<sup>[15]</sup>对5项10年随访时间的随机对照试验共4595例患者数据进行荟萃分析,发现PCI和CABG术后10年全因死亡率分别为12.0%和10.6% ( $HR$  1.093, 95%  $CI$ : 0.925~1.292,  $P=0.296$ ),两种术式在5年内的MI( $HR$  1.006, 95%  $CI$ : 0.992~1.021,  $P=0.391$ )和脑卒中( $HR$  1.005, 95%  $CI$ : 0.998~1.013,  $P=0.133$ )发生率无差异。5年后,PCI组血运重建比CABG组更常见( $HR$  1.807, 95%  $CI$ : 1.524~2.144,  $P<0.001$ ),而PCI与CABG治疗LMCAD的10年全因死亡率无统计学差异。

其他关于使用新型DES-PCI治疗LMCAD的研究有相似的结果。Ahmad等<sup>[16]</sup>对5项随机对照试验共4612例患者数据进行分析,发现5年中DES-PCI与CABG治疗LMCAD的全因死亡率无显著差异( $RR$  1.03, 95%  $CI$ : 0.81~1.32,  $P=0.779$ ),脑卒中( $RR$  0.74, 95%  $CI$ : 0.35~1.50,  $P=0.400$ )以及MI( $RR$  1.22, 95%  $CI$ : 0.96~1.56,  $P=0.110$ )也无统计学意义,但PCI组血运重建的风险更高( $RR$  1.73, 95%  $CI$ : 1.49~2.02,  $P<0.001$ );在最新一项随机对照试验中,中低解剖复杂性的LMCAD患者PCI和CABG的临床结局一致,认为对于此类患者PCI可作为CABG的替代治疗方法<sup>[17]</sup>。

对于LMCAD的研究大多选取SYNTAX评分低于33的低中度病变复杂程度的患者病例,现有的临床对照研究结果提示两种治疗方式在MI、脑卒中以及再次血运重建等次要终点上存在差异,CABG治疗组患者主要心脑血管不良事件发生率更低,生存质量高于PCI治疗组;而5至10年全因死亡率相似。在多个非劣性研究中并未发现PCI优于CABG。

然而,上述随机对照研究时对患者进行了筛选,其结果不能完全适用于临床中的所有患者。Persson等<sup>[18]</sup>收集了瑞典2005~2015年临床中进行血运重建的11137名LMCAD患者的数据,进行回顾性病例对照研究。结果显示接受PCI治疗患者的全因死亡率高于接受CABG治疗的患者;与CABG相比,PCI术后主要心血管和脑血管不良事件的发生率更高( $HR$  2.8, 95%  $CI$ : 1.8~4.5)。该研究中,将患者自身因素纳入血运重建方式的选择标准中,其结果更符合临床实际情况,CABG组预后明显优于PCI组。

## 2 MVD

SYNTAX试验是迄今为止比较多支血管病变CABG和PCI的最重要的试验,包含1800例MVD或LMCAD患者病例。在实验过程中,依据患者病

变长度、位置、钙化以及狭窄程度等 12 个特征,制定了 SYNTAX 评分系统。实验结果显示,PCI 组 1 年时主要心脑血管不良事件(major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE)发生率显著高于 CABG 组(17.8%:12.4%, $P=0.002$ );在 5 年随访中,CABG 组 MACCE 发生率仍低于 PCI 组(26.9%:37.3%, $P<0.001$ ),结果未能体现 PCI 的非劣性,CABG 仍然是 LMCAD 和(或)TVD 患者的标准治疗方法。进一步对结果进行分析后发现 CABG 和 PCI 的相对疗效取决于 CAD 的复杂性,对于 SYNTAX 评分 $\geq 33$ 的 LMCAD 与 MVD 患者,PCI 的死亡率高于 CABG;对于 SYNTAX $<33$ 分的患者,CABG 和 PCI 的 5 年预后无明显差异<sup>[19]</sup>。

最近 SYNTAX 试验的 10 年随访数据显示,其中三支血管病变亚组中 PCI 组 10 年全因死亡率为 28%,明显高于 CABG 组 21%( $HR 1.42, 95\%CI: 1.11 \sim 1.81, P<0.05$ )。而在 LMCAD 患者中,两种治疗方式无显著差异。CABG 在 TVD 患者中提供了显著的生存益处,而在 LMCAD 患者中则没有。这可能归结于两个因素,首先 CABG 的优势在于与病变节段远端相吻合来缓解复杂和弥漫性动脉粥样硬化疾病的影响;而 PCI 仅治疗明显血流受限的病变部位,不能保护远端病变血管。其次,对于复杂 CAD 的患者,CABG 具有更高的远期血管通畅率<sup>[20]</sup>。

考虑到患者个体差异的影响,Takahashi 等<sup>[21]</sup>在 SYNTAX 评分的基础上整合患者性别、年龄、左室射血分数、肌酐清除率、LMCAD、慢性阻塞性肺病以及外周血管疾病等 7 项因素,制定了 SYNTAX II 评分系统,并进行了交叉验证,证明了新标准的合理性。最新一项研究中,Lin 等<sup>[22]</sup>对 4 324 例 MVD 患者数据进行分析,并使用 SYNTAX II 评分进行分层,发现与 CABG 组相比,PCI 组患者 5 年全因死亡率( $HR 1.32, 95\%CI: 1.04 \sim 1.67, P=0.03$ )明显升高,心源性死亡( $HR 1.81, 95\%CI: 1.31 \sim 2.49, P<0.01$ )、MI ( $HR 7.00, 95\%CI: 4.58 \sim 10.68, P<0.01$ )、再次血运重建( $HR 7.93, 95\%CI: 6.01 \sim 10.46, P<0.01$ )的风险增加。在一项多中心、国际、非有效性试验研究中使用血流储备分数指导的 PCI 组 MI( $HR 1.7, 95\%CI: 1.1 \sim 2.7, P=0.02$ )、再次血运重建( $HR 1.9, 95\%CI: 1.3 \sim 2.7, P=0.001$ )和 MACCE( $HR 1.5, 95\%CI: 1.2 \sim 2.0, P=0.002$ )的发生率均高于 CABG 组<sup>[23]</sup>。

另外,Chang 等<sup>[24]</sup>比较了 CABG 与 DES-PCI 对 1 275 名非糖尿病 MVD 患者 5 年预后情况,结果显示与 CABG 组相比,PCI 组全因死亡率( $HR 0.65, 95\%CI: 0.43 \sim 0.98, P=0.039$ )、MI ( $HR 0.40, 95\%CI: 0.24 \sim 0.65, P<0.001$ )更高,提示 CABG 对非糖尿

病患者远期生存益处更高。其他一些对比研究有相似的结论<sup>[25]</sup>。

2018 年 ESC/EACTS 指南提出依据 SYNTAX 评分对患者进行分层治疗策略,对于评分较低、病变较轻的患者两种术式均可选择,预后无明显差异;对于 SYNTAX 评分高的复杂病变患者,CABG 术后具有较低的全因死亡率及心肌梗死发生率,是此类患者的首选治疗方式。而相比一般患者,MVD 患者的评分更高,并且目前的研究表明对于 MVD 患者 PCI 术后血管重建率更高,CABG 治疗组患者生活质量更高,远期获益更多。

### 3 合并糖尿病对 CAD 治疗策略的影响

糖尿病是心血管疾病的独立危险因素<sup>[26]</sup>,糖尿病患者 MVD 的患病率达到 50%,并且 65% 糖尿病患者与 CAD 相关<sup>[27]</sup>。在一项 10 年的随访研究中发现糖尿病患者脑卒中、MI 等事件的发生率是普通患者的 1.5 倍<sup>[28]</sup>。根据 2021 年国际糖尿病联合会的数据,全球约有 5.37 亿成年人患有糖尿病,预计到 2030 年将增至 6.43 亿<sup>[29]</sup>。CAD 合并糖尿病患者人数也将上升,对这类患者治疗策略的选择尤为重要。

2012 年,FREEDOM(糖尿病患者未来血运重建的评估:多血管疾病的最佳管理)试验整合了 SYNTAX 评分( $26 \pm 9$ )的 1 900 例患者数据,比较 MVD 的糖尿病患者早期 DES-PCI 和 CABG 的临床疗效,在 5 年随访期间,CABG 治疗组全因死亡率和 MI 发生率远低于 PCI 治疗组<sup>[30]</sup>。近期关于 FREEDOM 试验的 7 年延长随访报告显示,在患有 MVD 的糖尿病患者中,CABG 全因死亡率仍低于 PCI<sup>[31]</sup>。

2018 年,Head 等<sup>[32]</sup>汇总了 11 项随机对照试验共计 11 518 例患者数据进行分析,发现糖尿病患者 5 年 PCI 死亡率高于 CABG( $15.7\%:10.7\%, HR 1.44, 95\%CI: 1.20 \sim 1.74, P=0.001$ ),并且随着 SYNTAX 评分的增加,CABG 较 PCI 优势更加明显。当 SYNTAX $\geq 33$  分时 PCI 死亡率明显高于 CABG (PCI 16.5%:CABG 11.6%, $P=0.003$ )。Carvalho 等<sup>[33]</sup>纳入 4 项随机对照试验共 1 080 例糖尿病 LMCAD 患者数据进行分析,发现 PCI 术后全因死亡率、MI 以及脑卒中的综合结局风险更高( $RR 1.30, 95\%CI: 1.09 \sim 1.56, P=0.004$ )。

最新一项研究中,Jaiswal 等<sup>[34]</sup>整合了 27 项研究共 37 091 名受试者数据,比较了多支血管病变糖尿病患者 PCI 与 CABG 术后 5 年的情况,发现与 CABG 相比,PCI 术后的全因死亡率( $OR 1.18, 95\%CI: 1.02 \sim 1.37, P=0.03$ )、MI 发生率( $OR 1.85, 95\%CI: 1.46 \sim 2.36, P<0.001$ )、再次血运重建率( $OR 3.08, 95\%CI:$

2.34~4.05,  $P<0.01$ )和心源性死亡率( $OR$  1.27, 95% $CI$ : 1.02~1.59,  $P=0.04$ )更高,预后更差。Urso等<sup>[35]</sup>对8项随机对照研究进行荟萃分析后发现CABG组1年、5年以及10年的生存率均高于PCI组。

2021年美国冠脉血运重建指南推荐CABG作为糖尿病三支血管疾病患者的首选血运重建方式<sup>[36]</sup>。在临床工作中,多数糖尿病患者CAD病变范围比普通患者更广泛,SYNTAX评分更高。糖尿病是预测患者预后情况的决定性因素,并且在CAD血运重建方式选择上起关键作用。对糖尿病患者而言,CABG的远期预后明显优于PCI,CABG仍是糖尿病患者CAD血运重建的首选策略。

#### 4 总结

目前临床上对于CAD血运重建策略的选择以SYNTAX评分为指导。对于低、中危病变的患者,PCI可能成为CABG之外的可选治疗方案;对于患糖尿病或SYNTAX评分较高的复杂病变患者,CABG仍是首选。由于CAD患者个体差异较大,评分标准可能无法涉及所有临床患者,在2021年指南中建议将患者的个人意向纳入选择标准中,当无法选择合适的治疗方式时,通过多学科共同权衡治疗风险与受益,选择合适的治疗策略。

综上,PCI是低、中危LMCAD患者的合理治疗选择,而对于高危左主干和(或)多支血管病变,尤其合并糖尿病的患者,PCI并未展现出明显优势,CABG术后5至10年预后效果更好。

#### 参考文献:

- [1] Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the magnitude of coronary artery disease and acute coronary syndrome: a narrative review[J]. *J Epidemiol Glob Health*, 2021, 11(2): 169-177.
- [2] Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, *et al.* Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience[J]. *Circulation*, 1995, 91: 2335-2344.
- [3] Omar A, Elshihy EM, Singer M, *et al.* Perioperative risk factors predisposing to atrial fibrillation after CABG surgery[J]. *Heart Surg Forum*, 2021, 24(2): E402-E406.
- [4] Kuramitsu S, Sonoda S, Ando K, *et al.* Drug-eluting stent thrombosis: current and future perspectives[J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2021, 36(2): 158-168.
- [5] Nashef SA, Roques F, Sharples LD, *et al.* EuroSCORE II[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(4): 734-744.
- [6] Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, *et al.* Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9867): 629-638.
- [7] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, *et al.* 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2): 87-165.

- [8] Collet C, Capodanno D, Onuma Y, *et al.* Left main coronary artery disease: Pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(6): 321-331.
- [9] Davidson LJ, Cleveland JC, Welt FG, *et al.* A practical approach to left main coronary artery disease: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(22): 2119-2134.
- [10] Ragosta M. Left main coronary artery disease: importance, diagnosis, assessment, and management[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2015, 40(3): 93-126.
- [11] Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, *et al.* Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(23): 2223-2235.
- [12] Mäkikallio T, Holm NR, Lindsay M, *et al.* Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10061): 2743-2752.
- [13] Park DW, Park SJ. Percutaneous coronary intervention of left main disease: Pre- and post-EXCEL (Evaluation of XIENCE everolimus eluting stent versus coronary artery bypass surgery for effectiveness of left main revascularization) and NOBLE (Nordic-Baltic-British left main revascularization study) Era[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2017, 10(6): e004792.
- [14] Akintoye E, Salih M, Olagoke O, *et al.* Intermediate and late outcomes with PCI vs CABG for left main disease - Landmark meta-analysis of randomized trials[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2021, 23: 114-118.
- [15] Chew NWS, Ng CH, Kong G, *et al.* Meta-analysis of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main narrowing[J]. *Am J Cardiol*, 2022, 173: 39-47.
- [16] Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD, *et al.* Mortality after drug-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(34): 3228-3235.
- [17] Park S, Park SJ, Park DW. Percutaneous coronary intervention for left main coronary artery disease: Present status and future perspectives[J]. *JACC Asia*, 2022, 2(2): 119-138.
- [18] Persson J, Yan J, Angerås O, *et al.* PCI or CABG for left main coronary artery disease: the SWEDHEART registry[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(30): 2833-2842.
- [19] Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, *et al.* Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9867): 629-638.
- [20] Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, *et al.* Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10206): 1325-1334.
- [21] Takahashi K, Serruys PW, Fuster V, *et al.* Redevelopment and validation of the SYNTAX score II to individualise decision making between percutaneous and surgical revascularisation in patients with complex coronary artery disease: secondary analysis of the multicentre randomised controlled SYNTAXES trial with external cohort validation[J]. *Lancet*, 2020, 396(10260): 1399-1412.
- [22] Lin S, Guan C, Wu F, *et al.* Coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion and multivessel disease[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2022, 15(2): e011312.



- [23] Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, *et al.* Fractional flow reserve-guided PCI as compared with coronary bypass surgery[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(2): 128-137.
- [24] Chang M, Ahn JM, Lee CW, *et al.* Long-term mortality after coronary revascularization in nondiabetic patients with multivessel disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(1): 29-36.
- [25] Glenn IC, Iacona GM, Mangi AA. Percutaneous coronary intervention with stenting versus coronary artery bypass grafting in stable coronary artery disease[J]. *Int J Angiol*, 2021, 30(3): 221-227.
- [26] Singh M, Arora R, Kodumuri V, *et al.* Coronary revascularization in diabetic patients: current state of evidence[J]. *Exp Clin Cardiol*, 2011, 16(1): 16-22.
- [27] Einarson TR, Acs A, Ludwig C, *et al.* Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 83.
- [28] Lee K, Ahn JM, Yoon YH, *et al.* Long-term (10-Year) outcomes of stenting or bypass surgery for left main coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(8): e015372.
- [29] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, *et al.* IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [30] Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, *et al.* Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(25): 2375-2384.
- [31] Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, *et al.* Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: The FREEDOM follow-on study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(6): 629-638.
- [32] Head SJ, Milojevic M, Daemen J, *et al.* Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data[J]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 939-948.
- [33] Carvalho PEP, Veiga TMA, Machado FSL, *et al.* Long-term outcomes of percutaneous versus surgical revascularization in patients with diabetes and left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Card Surg*, 2022, 37(12): 4646-4653.
- [34] Jaiswal V, Sattar Y, Peng Ang S, *et al.* Long term outcomes of percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus with multi vessels diseases: a meta-analysis[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2023, 46: 101185.
- [35] Urso S, Sadaba R, González-Martín JM, *et al.* Coronary surgery provides better survival than drug-eluting stent: A pooled meta-analysis of Kaplan-Meier-derived individual patient data[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, S0022-5223(23)00258-1.
- [36] Writing Committee Members, Lawton JS, Tamis-Holland JE, *et al.* 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(2): e21-e129.

(收稿日期:2023-08-07)

(修订日期:2023-09-04)

(上接第 375 页)

- acute aortic dissection surgery[J]. *Perfusion*, 2021, 36(3): 233-238.
- [21] Koda Y, Kitahara H, Nishida H, *et al.* A proposed redosing interval of del Nido cardioplegia solution in adult cardiac surgery: a propensity-matched study[J]. *Perfusion*, 2021, 36(5): 463-469.
- [22] Kantathut N, Cherntanomwong P, Khajareern S, *et al.* Lactated Ringer's as a base solution for del Nido cardioplegia[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2019, 51(3): 153-159.
- [23] Mukdad L, Toppen W, Sanaiha Y, *et al.* Incidence of cerebral microemboli in single-dose vs. multidose cardioplegia in adult cardiac surgery[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2018, 50(3): 143-148.
- [24] Willekes H, Parker J, Neill JJ, *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): 00463-00469.
- [25] Gambardella I, Gaudino M, Antoniou GA, *et al.* Single- versus multidose cardioplegia in adult cardiac surgery patients: a meta-analysis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 160(5): 1195-1202.
- [26] Tan J, Bi S, Li J, *et al.* Comparative effects of different types of cardioplegia in cardiac surgery: a network meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 996744.
- [27] Zhai K, Cheng X, Zhang P, *et al.* Del Nido cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery: a systematic review and update meta-analysis[J]. *Perfusion*, 2023, 38(1): 6-17.
- [28] 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]. *Heart Lung Circ*, 2021, 30(5): 642-655.
- [29] An KR, Rahman IA, Tam DY, *et al.* A systematic review and meta-analysis of del Nido versus conventional cardioplegia in adult cardiac surgery[J]. *Innovations (Phila)*, 2019, 14(5): 385-393.
- [30] Sanetra K, Domaradzki W, Cisowski M, *et al.* The impact of del Nido cardioplegia solution on blood morphology parameters[J]. *Perfusion*, 2023, 38(2): 277-284.
- [31] Salis S, Mazzanti VV, Merli G, *et al.* Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2008, 22(6): 814-822.
- [32] Fresilli S, Labanca R, Monaco F, *et al.* Del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2023, 37(7): 1152-1159.
- [33] Honzel E, Nemeth S, Kazzi BE, *et al.* Assessing sex-based differences in postsurgical clinical outcomes after use of del Nido cardioplegia[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2022, 62(5): ezac472.
- [34] Mccully JD, Rousou AJ, Parker RA, *et al.* Age- and gender-related differences in mitochondrial oxygen consumption and calcium with cardioplegia and diazoxide[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(3): 1102-1109.
- [35] Cao Y, Vergnes L, Wang YC, *et al.* Sex differences in heart mitochondria regulate diastolic dysfunction[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3850.
- [36] Chung MM, Erwin WC, Ning Y, *et al.* A novel dosing strategy of del Nido cardioplegia in aortic surgery[J]. *JTCVS open*, 2022, 10: 39-61.
- [37] Temizturk Z, Azboy D, Uysal A. The effects of amino acids enriched del Nido cardioplegia on myocardial leucocyte accumulation and ventricular functions in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery[J]. *Heart Surg Forum*, 2021, 24(1): E38-E47.

(收稿日期:2023-06-30)

(修订日期:2023-09-04)

# 不同细胞来源外泌体对缺血性心脏病 调控作用的研究进展

徐鹭鹭, 周成斌

[摘要]: 外泌体是细胞在生理和病理条件下都能分泌的纳米级膜性囊泡。该囊泡作为细胞间可溶性蛋白质、脂质、RNAs 和其它生物活性分子转运的载体,代表了一种新型细胞通讯机制。多项研究表明外泌体参与缺血性心脏病发展的多个阶段并具有心脏保护作用。本文对心脏细胞和不同干细胞来源外泌体在缺血性心脏病中的调控作用进行归纳总结,以期为缺血性心脏病的诊断和治疗提供新思路。

[关键词]: 外泌体;缺血性心脏病;心肌梗死;心脏保护

## Research progress on the regulation of exosomes derived from different cell sources in ischemic heart disease

Xu Lulu, Zhou Chengbin

Department of Cardiovascular Surgery, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Zhou Chenbin, Email: zcbwww@163.com

[Abstract]: Exosomes are nanosized membrane vesicles secreted by cells under both physiological and pathological conditions. The vesicles represent a novel mechanism of intercellular communication by serving as mediators for transport between cells with cytosolic proteins, lipids, RNAs and other bioactive molecules. Several studies have showed that exosomes involve multiple stages in ischemic heart disease and play an important role in cardioprotection. In this review, the regulation of exosomes derived from cardiac cells and different stem cells in ischemic heart disease is summarized in order to provide new insight for both diagnostics and therapeutics of ischemic heart disease.

[Key words]: Exosomes; Ischemic heart disease; Myocardial infarction; Cardioprotection

缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)是由于心脏血流灌注减少,导致心肌氧供/氧需失衡、心肌细胞代谢异常、心脏不能正常工作的一类临床综合征。其发病机制涉及血管内皮功能障碍、动脉粥样硬化斑块破裂、冠状动脉血管痉挛和炎症反应等<sup>[1]</sup>。冠状动脉狭窄闭塞引起心肌缺血、坏死和心肌冬眠或顿抑,导致心肌纤维化和心脏重塑,进而发展为心力衰竭。传统的血运重建术和药物治疗仅能缓解心肌缺血过程,且不可避免地存在心肌缺血-再灌注损伤的风险,因此进一步探索 IHD 的发病机制有助于开发新的诊疗方法。

外泌体是一种由脂质双分子层包裹的细胞外囊泡,由 Pan 等在 1983 年从绵羊网织红细胞中首次发现,并于 1987 年由 Johnstone<sup>[2]</sup>正式命名。

外泌体直径介于 30 ~ 150 nm,在透射电镜下呈现杯口状,由多种细胞分泌并广泛分布于人体体液当中。研究发现,外泌体作为细胞通讯的载体向靶细胞传递功能性蛋白和 RNA,参与 IHD 的发生发展和心脏功能的调控<sup>[3]</sup>。本文就心脏细胞和不同干细胞来源外泌体对 IHD 发病机制的调控作用展开综述,以探索外泌体在 IHD 临床诊疗中的应用前景。

### 1 外泌体的形成和生物学特征

外泌体的形成过程涉及质膜双重内陷、多泡体的产生和质膜融合<sup>[4-6]</sup>。第一次质膜内陷形成早期内体(early-sorting endosomes, ESEs), ESEs 发育成熟为晚期内体后进行第二次质膜内陷,形成携带腔内囊泡(intraluminal vesicles, ILVs)的多泡体(multivesicular bodies, MVBs), MVBs 与质膜融合时将 ILVs 释放到胞外成为外泌体。

外泌体携带蛋白质、脂质、核酸和细胞代谢产物参与细胞间的信息交流,不同细胞来源外泌体富

基金项目:国家重点研发计划课题(2023YFC2410305)

作者单位:510080 广州,广东省心血管病研究所,广东省人民医院心外科,广东省医学科学院[徐鹭鹭(研究生)、周成斌]

通信作者:周成斌, Email: zcbwww@163.com

集的生物信息存在差异,造成外泌体结构和功能的异质性。外泌体携带多种蛋白质,如内体分选复合物相关蛋白(ALIX、VPS4、VTA1、TSG101等)、四跨膜蛋白(CD9、CD63、CD81、CD82等)、整合素、热休克蛋白和多种酶类,参与MVBs合成、内容物分选、受体细胞识别和膜的转运融合<sup>[7-9]</sup>。其中ALIX、TSG101、CD81、CD63、CD9是常用的外泌体标志物。外泌体还富含鞘磷脂、胆固醇、磷脂酰丝氨酸和神经酰胺,能维持脂质双分子层稳定性,并与靶细胞上受体相互作用促进外泌体的摄取<sup>[10]</sup>。此外,外泌体选择性地富集miRNA、lncRNA、circRNA等非编码RNA,在调节受体细胞基因表达上具有重要作用。不同的细胞种类和微环境刺激造成其中一部分外泌体非编码RNA的表达差异,且与疾病的发展和严重程度相关,提示外泌体非编码RNA可能成为诊断和治疗IHD的新工具<sup>[11-12]</sup>。

## 2 心脏细胞来源外泌体对IHD发病机制的调控作用

在缺氧刺激下,血管内皮细胞、心肌细胞、成纤维细胞选择性地组装内容物并促进外泌体释放,外泌体通过内吞作用、质膜融合被靶细胞摄取,或结合靶细胞膜受体以激活信号通路<sup>[13]</sup>,调控细胞表型和功能,参与IHD发展的多个阶段和心脏功能的调节、恢复过程。

**2.1 血管内皮细胞来源的外泌体** 血管内皮功能障碍是IHD早期的发病原因之一。炎症、缺氧刺激促进内皮细胞外泌体的释放并改变其蛋白、RNA和脂质内容物,抑制冠状动脉内皮细胞的增殖并破坏内皮屏障功能,表明病理环境下的内皮细胞外泌体可能减慢IHD的心脏修复进程<sup>[14]</sup>。然而,外泌体也介导内皮细胞对免疫细胞和其它心脏细胞的调控,参与血管内皮的保护以维持心血管稳态。血管内皮细胞外泌体释放miR-126、miR-143、miR-145、miR-214、miR-210、miR-216和miR-155,减少粥样斑块面积并抑制巨噬细胞浸润和内皮细胞凋亡,发挥抗动脉粥样硬化的作用<sup>[15-17]</sup>。此外,血管内皮细胞中丰富的miR-214能够调节共济失调毛细血管扩张突变的表达,抑制细胞衰老并刺激血管新生<sup>[18]</sup>。可见外泌体通过表达不同的miRNA实现对IHD发病机制的双向调控。

**2.2 心肌细胞来源的外泌体** 心肌细胞缺氧、坏死是引起心脏功能异常的直接原因。缺氧刺激诱导心肌细胞释放含肿瘤坏死因子、白介素-6等炎性介质的外泌体,调节心肌缺血后的炎症反应<sup>[19]</sup>。最近,Chen等人<sup>[20]</sup>表明,心肌细胞来源的外泌体miR-146a-5p促进M1巨噬细胞的极化以诱导心梗后的

炎症反应,同时增加血管内皮生长因子的表达促进心脏缺血性损伤后的血管再生。此外,缺氧心肌细胞含有丰富的miR-222、miR-143和circHIPK3<sup>[21-22]</sup>,这类非编码RNA经外泌体被临近的内皮细胞摄取,促进内皮细胞的增殖、迁移和小管样结构形成,增强血管新生并改善心梗后的纤维化。上述研究证明了心肌细胞来源的外泌体调控周围细胞凋亡、增殖、迁徙,参与IHD的炎症反应、血管再生和心脏重塑。

**2.3 心脏成纤维细胞来源的外泌体** 心脏成纤维细胞是心肌损伤修复过程中发挥关键作用的细胞类型。在IHD中,成纤维细胞在细胞因子和神经体液因子作用下分化为肌成纤维细胞并产生细胞外基质蛋白,参与心肌受损部位的修复。Luo等<sup>[23]</sup>证明心脏成纤维细胞外泌体通过miR-423-3p/RAP2C途径在缺血再灌注损伤的急性期发挥对心肌细胞的保护作用。Liu等<sup>[24]</sup>报道心肌缺血再灌注损伤后,心脏成纤维细胞释放外泌体增多,并将miR-133a传递给心肌细胞并抑制心肌细胞凋亡。可见在心肌缺血-再灌注损伤阶段成纤维细胞外泌体对心肌保护具有一定作用。

## 3 干细胞来源外泌体对IHD的调控作用

近年来,干细胞通过旁分泌产生外泌体已成为许多专家的共识,其中研究最广泛的有间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)外泌体和诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)外泌体。相比于其它细胞来源的外泌体,干细胞外泌体继承了亲代细胞的组织修复特性,在IHD中参与心肌细胞凋亡、炎症反应、心脏纤维化、血管新生的调控作用<sup>[12, 25]</sup>。

**3.1 MSCs来源的外泌体** MSCs是一种起源于中胚层的多能干细胞,因其来源广泛、容易获取、免疫原性低的特点,逐步成为干细胞领域的研究热点之一。研究表明,MSCs外泌体在心肌缺血、梗死后通过传递miRNA和其它生物活性分子诱导心肌细胞增殖存活、减轻心脏纤维化、改善缺血-再灌注后的心脏功能<sup>[26-28]</sup>。有趣的是,对MSCs进行适当预处理能增强外泌体对IHD的组织修复性能,这与外泌体中蛋白和基因表达谱的改变有关。最近,Xiong等人<sup>[29]</sup>发现通心络预处理MSCs能上调MSCs外泌体miR-146a-5p的表达,通过抑制IRAK1/NF- $\kappa$ B p65信号通路对抗心肌细胞炎症和凋亡,改善左心射血分数。此外,缺氧预处理能上调MSCs外泌体miR-26a、miR-210、miR-19a、miR-126、miR-125b-5p的表达,显著增加心肌细胞存活率和血管密度,减小梗

死面积,并促进心功能更好地恢复<sup>[30]</sup>。以上提示 MSCs 外泌体作为靶向药物在治疗 IHD 中的可能性。

**3.2 iPSCs 及其衍生细胞来源的外泌体** iPSCs 是成体细胞通过基因重编程获得的多能干细胞,能分化为多种细胞类型。iPSCs 外泌体中不仅高度富集调节细胞周期、适应组织缺氧、促进血管生成的 miR-17-92 簇,还含有骨形态发生蛋白、成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子、血小板源性生长因子等功能蛋白,可调节 IHD 的心肌细胞修复、内皮细胞增殖和血管新生<sup>[31]</sup>。同时,Gao 等人<sup>[32]</sup>证明 iPSCs 源性心脏细胞 (induced pluripotent stem cell-derived cardiac cells, iPSC-CCs) 能抑制细胞凋亡、维持细胞内钙稳态、增强能量代谢,从而促进心肌细胞增殖和内皮细胞管形成,并保护心肌细胞对抗缺氧环境。以上研究表明外泌体继承了亲代 iPSCs 及其衍生细胞心脏保护和组织再生的特性。然而,iPSCs 衍生细胞外泌体与自体心脏细胞外泌体可能在结构、内容物和功能上存在差异,因此需要对 iPSC-CCs 外泌体做进一步表征。

#### 4 总结与展望

本文综述了心脏细胞和不同干细胞来源的外泌体在 IHD 发病机制中的调控作用,显示外泌体作为细胞通讯的载体在诊断和治疗 IHD 上的可能潜力,但其临床应用仍有一些局限性。一方面,许多研究未能明确定义细胞外囊泡的类别,且外泌体的提取和鉴定技术缺乏标准化,这可能会影响临床试验结果的准确性,同时也限制了外泌体高效地生产。另一方面,外泌体在输送过程中可能被其它非特异细胞摄取,因此应提高外泌体向靶组织和细胞的运送效率。近年的研究发现,通过直接对外泌体进行多肽修饰可以增强其对心脏缺血区域的靶向性并产生更好的疗效<sup>[33-34]</sup>。此外,延长外泌体在局部作用的半衰期是该领域临床转化的另一挑战。目前,借助水凝胶等生物材料可以实现外泌体在局部的缓释作用。例如,将 islet-1 过表达增强的 MSCs 外泌体渗入血管生成素-1 水凝胶中,水凝胶将外泌体保留在心肌梗死部位,提高了血管内皮细胞的存活率和血管生成效果,并加速心功能的恢复<sup>[35]</sup>。总之,利用不同细胞来源的外泌体调控 IHD 发病机制,开展前临床阶段的研究,未来需要关注外泌体的表征技术、靶向输送效率和局部作用效果,以促进外泌体在 IHD 防治中的临床转化。

#### 参考文献:

[1] Severino P, D'Amato A, Pucci M, *et al.* Ischemic heart disease

- pathophysiology paradigms overview: from plaque activation to microvascular dysfunction[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(21): 8118.
- [2] Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, *et al.* Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes) [J]. *J Biol Chem*, 1987, 262(19): 9412-9420.
- [3] Røsland Ø, Høydal MA. Cardiac exosomes in ischemic heart disease - a narrative review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(2): 269.
- [4] Teng F, Fussenegger M. Shedding light on extracellular vesicle biogenesis and bioengineering[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 8(1): 2003505.
- [5] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [6] Hadizadeh N, Bagheri D, Shamsara M, *et al.* Extracellular vesicles biogenesis, isolation, manipulation and genetic engineering for potential in vitro and in vivo therapeutics: an overview[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10:1019821.
- [7] Larios J, Mercier V, Roux A, *et al.* ALIX- and ESCRT-III-dependent sorting of tetraspanins to exosomes[J]. *J Cell Biol*, 2020, 219(3): e201904113.
- [8] Jankovičová J, Sečová P, Michalková K, *et al.* Tetraspanins, More than markers of extracellular vesicles in reproduction[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7568.
- [9] Zhang Y, Liu Y, Liu H, *et al.* Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential[J]. *Cell Biosci*, 2019, 9:19.
- [10] Donoso-Quezada J, Ayala-Mar S, González-Valdez J. The role of lipids in exosome biology and intercellular communication: Function, analytics and applications[J]. *Traffic*, 2021,22(7): 204-220.
- [11] De Giusti JC, Santalla M, Das S. Exosomal non-coding RNAs (Exo-ncRNAs) in cardiovascular health[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 137: 143-151.
- [12] Henning RJ. Cardiovascular exosomes and microRNAs in cardiovascular physiology and pathophysiology[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(2): 195-212.
- [13] Mathieu M, Martin-Jaular L, Lavieu G, *et al.* Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 9-17.
- [14] Carter N, Mathiesen AH, Miller N, *et al.* Endothelial cell-derived extracellular vesicles impair the angiogenic response of coronary artery endothelial cells[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 923081.
- [15] Wang Y, Xie Y, Zhang A, *et al.* Exosomes: an emerging factor in atherosclerosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115: 108951.
- [16] Zhou H, Wang B, Yang Y, *et al.* Exosomes in ischemic heart disease: novel carriers for bioinformation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109451.
- [17] He S, Wu C, Xiao J, *et al.* Endothelial extracellular vesicles modulate the macrophage phenotype: potential implications in atherosclerosis[J]. *Scand J Immunol*, 2018, 87: e12648.
- [18] Moeinabadi-Bidgoli K, Rezaee M, Hossein-Khannazer N, *et al.* Exosomes for angiogenesis induction in ischemic disorders[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(6): 763-787.
- [19] Fang J, Zhang Y, Chen D, *et al.* Exosomes and exosomal cargos: a promising world for ventricular remodeling following myocardial infarction[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 4699-4719.
- [20] Chen C, Cai S, Wu M, *et al.* Role of cardiomyocyte-derived exosomal microRNA-146a-5p in macrophage polarization and acti-

- vation[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 2948578.
- [21] Liu Y, Wang M, Yu Y, *et al.* Advances in the study of exosomes derived from mesenchymal stem cells and cardiac cells for the treatment of myocardial infarction[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 202.
- [22] Wang Y, Zhao R, Shen C, *et al.* Exosomal CircHIPK3 released from hypoxia-induced cardiomyocytes regulates cardiac angiogenesis after myocardial infarction[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 8418407.
- [23] Luo H, Li X, Li T, *et al.* microRNA-423-3p exosomes derived from cardiac fibroblasts mediates the cardioprotective effects of ischaemic post-conditioning[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115: 1189-1204.
- [24] Liu N, Xie L, Xiao P, *et al.* Cardiac fibroblasts secrete exosome microRNA to suppress cardiomyocyte pyroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Mol Cell Biochem, 2022, 477(4): 1249-1260.
- [25] Yang PC. Induced pluripotent stem cell (iPSC) - derived exosomes for precision medicine in heart failure[J]. Circ Res, 2018, 122: 661-663.
- [26] Poomani MS, Mariappan I, Perumal R, *et al.* Mesenchymal stem cell (MSCs) therapy for ischemic heart disease: a promising frontier[J]. Glob Heart, 2022, 17(1): 19.
- [27] Wen Z, Mai Z, Zhu X, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate cardiomyocyte apoptosis in hypoxic conditions through microRNA144 by targeting the PTEN/AKT pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11: 36.
- [28] Zhao J, Li X, Hu J, *et al.* Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate myocardial ischaemia-reperfusion injury through miR-182-regulated macrophage polarization[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(7): 1205-1216.
- [29] Xiong Y, Tang R, Xu J, *et al.* Tongxinluo-pretreated mesenchymal stem cells facilitate cardiac repair via exosomal transfer of miR-146a-5p targeting IRAK1/NF- $\kappa$ B p65 pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 289.
- [30] Moghaddam AS, Afshari JT, Esmaceli SA, *et al.* Cardioprotective microRNAs: lessons from stem cell-derived exosomal microRNAs to treat cardiovascular disease[J]. Atherosclerosis, 2019, 285: 1-9.
- [31] Adamiak M, Cheng G, Bobis-Wozowicz S, *et al.* Induced pluripotent stem cell (iPSC) - derived extracellular vesicles are safer and more effective for cardiac repair than iPSCs[J]. Circ Res, 2018, 122(2): 296-309.
- [32] Gao L, Wang L, Wei Y, *et al.* Exosomes secreted by hiPSC-derived cardiac cells improve recovery from myocardial infarction in swine[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(561): eaay1318.
- [33] Vandergriff A, Huang K, Shen D, *et al.* Targeting regenerative exosomes to myocardial infarction using cardiac homing peptide [J]. Theranostics, 2018, 8(7): 1869-1878.
- [34] Wang X, Chen Y, Zhao Z, *et al.* Engineered exosomes with ischemic myocardium-targeting peptide for targeted therapy in myocardial infarction[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(15): e008737.
- [35] Hu X, Ning X, Zhao Q, *et al.* Islet-1 mesenchymal stem cells-derived exosome-incorporated angiogenin-1 hydrogel for enhanced acute myocardial infarction therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2022, 14(32): 36289-36303.

(收稿日期:2023-06-27)

(修订日期:2023-09-05)

## 国家级继续医学教育项目 医学论文写作和科研能力提升高级研修班 通知(第一轮)

各医院、高校及科研单位:

加强医学科技创新、科研能力提升及医疗机构能力建设是推动新时期卫生健康事业高质量发展的有力保障,其中医学学术期刊可以发挥重要的平台、窗口作用。中国融通医学期刊方阵是应军队期刊改革而形成的期刊集群,其主管主办单位分别为中国融通医疗健康集团有限公司和融通医健期刊出版(北京)有限公司。为展示央企办刊新势力、学术交流新平台、医学进步新力量,助力提升卫健系统干部职工管理和科研水平,融通医学期刊方阵联合相关单位定于2024年3月29日-31日在北京举行“医学论文写作和科研能力提升高级研修班”,可线上线下同时参会。现通知如下:

会议时间:2024年3月29-31日

会议地点:北京四川驻京办龙爪树宾馆(北京朝阳区小红门路312号)。

承办单位:北京欧耐特国际文化有限公司

收费标准:注册费线下参会每人1500元;线上参会每人1000元;学员食宿、交通费用自理。

收款账号:0200215109200065021

开户名:北京欧耐特国际文化有限公司

开户行:中国工商银行股份有限公司北京南纬路支行

拟参会人员请扫二维码并填写报名回执表,发送至会务组邮箱 [aiyizhiyeguanli@163.com](mailto:aiyizhiyeguanli@163.com),会务组将定向发送《报到通知》。

会务组联系人:张老师 13269312292(报名咨询);郎老师 18611778318(商务合作);张老师 13269312292(论文征集);徐老师 132693178259(学分申领)

报名请扫二维码:



# 中国体外循环杂志

## 2023年 第21卷 总目录

### 专家论坛

- 踔厉前行 促进学科发展——纪念《中国体外循环杂志》创刊20周年  
..... 侯晓彤 (1)
- 体外循环的历史与思考  
..... 黑飞龙 (65)
- 人工智能在体外循环中的应用前景  
..... 吉冰洋 (129)
- 与学会同成长 共促学科发展——纪念《中国体外循环杂志》创刊20周年  
..... 任崇雷, 李佳春 (193)
- 低温诱导假死—延时复苏技术的现状与展望  
..... 王辉山 (257)
- 人工智能技术对体外循环技术的促进和未来展望  
..... 王伟 (321)

### 专家共识

- 体外循环中负压辅助静脉引流装置操作流程及使用标准  
..... 体外循环质控委员会专家组 (259)

### 调查研究

- 2021年体外循环手术与全国灌注师现况调查  
..... 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 (4)
- 2022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 (197)

### 论 著

- 改良迷你体外循环系统在体重小于55 kg成人中应用的临床效果及对炎症因子的影响  
..... 张玲, 黄莹山, 陈蓉, 等 (10)
- 改良迷你体外循环联合微量停搏液在成人低体重患者心脏手术中的应用效果  
..... 张明敏, 陈鑫, 郑明秀, 等 (14)
- 生存率评分系统对体外心肺复苏患者预后的预测价值  
..... 李伟, 陈旭锋, 梅勇, 等 (20)
- 泵控脑灌注在主动脉弓置换手术中的应用  
..... 石云, 王斌, 肖雄, 等 (25)
- 右美托咪定对心脏瓣膜置换患者术后急性肾损伤的影响  
..... 孙斌, 闫莉, 刘倩, 等 (28)
- 全胸腔镜技术在左房黏液瘤外科治疗中的临床应用  
..... 兰怀, 王镇龙, 杨文举, 等 (33)
- 心脏瓣膜手术中适度血糖控制对术后康复进程的影响  
..... 林丽珠, 李东涛, 范海鸣, 等 (37)
- 体外膜氧合在产褥期患者中的应用  
..... 郝星, 邵程程, 杨峰, 等 (66)
- 两种超滤方法处理体外循环后余血的对照研究  
..... 赵成秀, 程与恒, 张光信, 等 (71)
- 肺动脉闭锁合并室间隔缺损患者应用流量研究的临床结果  
..... 段欣, 赵明霞, 崔勇丽, 等 (76)
- 快速通道麻醉心肺转流下冠状动脉旁路移植术后早期低氧血症的危险因素分析  
..... 张倩倩, 王伟 (80)
- 急性Stanford A型主动脉夹层患者术后谵妄危险因素的荟萃分析  
..... 周旺涛, 通耀威, 王于强, 等 (85)

- 急性Stanford A型主动脉夹层合并高血压患者的临床特征与短期预后  
..... 丁伟, 段维勋, 王伟光, 等 (92)
- 经导管主动脉瓣置换治疗主动脉瓣狭窄术前超声影像学评估  
..... 王振东, 刘洋, 徐臣年, 等 (98)
- 多动脉非体外循环冠状动脉旁路移植早中期疗效  
..... 张仁腾, 姜辉, 陶登顺, 等 (103)
- 下肢灌注评估量表预防股静脉—动脉体外膜氧合患者下肢缺血的护理实践  
..... 刘艳, 陈志兰, 曹新颖, 等 (107)
- 心肺转流对冠状动脉旁路移植术后应用体外膜氧合辅助患者临床结局的影响  
..... 邵涓涓, 邵程程, 王粮山, 等 (132)
- 术后红细胞分布宽度峰值和达峰时间与先天性心脏病患儿术后结局的关系  
..... 卢婷婷, 罗润娇, 姜磊, 等 (136)
- 待手术时间对A型主动脉夹层患者全弓置换术预后的影响  
..... 任加琴, 王义舜, 林静, 等 (141)
- 腹主动脉夹层去分支杂交手术临床分析  
..... 王臻, 陈冬辉, 白丽君, 等 (149)
- 预弯长鞘技术在经股静脉途径经导管二尖瓣瓣中瓣植入术中的临床应用经验  
..... 徐臣年, 刘洋, 翟蒙恩, 等 (153)
- 体外膜氧合护理核心能力指标体系构建  
..... 李文玉, 徐小群, 赵初环, 等 (161)
- 运动恐惧在体外循环术后患者心脏康复锻炼自我效能和生活质量之间的中介效应  
..... 朴京京, 于亚群, 李琪, 等 (167)
- 全腔静脉肺动脉连接术后谷丙转氨酶升高与持续性胸腔积液的相关性研究  
..... 刘琦, 王晗, 钟杏, 等 (201)
- 胸部肿瘤切除术中同期行体外循环辅助胸腔灌流化疗的临床应用  
..... 沈育美, 陈磊, 王一飞, 等 (208)
- 冠状动脉旁路移植患者术前心理状况对低氧血症发生的影响  
..... 罗小婷, 符欢, 梁瑜 (212)
- 简易左心转流在心脏不停跳冠状动脉旁路移植术中的应用  
..... 钱晓亮, 陈月, 赵子牛, 等 (216)
- 经肋间小切口主动脉根部置换手术临床经验  
..... 赵泽正, 董兆芮, 迟海涛, 等 (219)
- 体外膜氧合在成人心脏术后合并严重急性呼吸衰竭患者中的应用  
..... 江春景, 杨峰, 郝星, 等 (263)
- 终末温血逆灌结合del Nido心脏停搏液在成人心脏外科手术中的心肌保护作用  
..... 刘超启, 陈洪松, 罗海燕, 等 (267)
- 非体外循环与体外循环下冠状动脉旁路移植术对患者中期预后的影响  
..... 樊苗, 翟蒙恩, 罗恒, 等 (272)
- 体外循环术中血液灌流降低主动脉夹层术后急性肾损伤发生风险  
..... 赵长缨, 冯哲, 牛佳兰, 等 (277)
- 人工肝技术在心血管手术后严重高胆红素血症治疗中的应用  
..... 刘红, 裴锋博, 陈祖君, 等 (282)

信息化智能柜在体外循环耗材管理中的应用及效果评价  
 .....张 小 贞,刘高峰,郑惠灵,等(287)

体外循环术后患者运动恐惧现状及影响因素分析  
 .....张 秀 艳,张翠娟 (291)

妊娠期体外循环常温搏动灌注对母胎预后的影响  
 .....张 力,要惜梦,李慧丽,等(323)

新型冠状病毒感染后小儿先天性心脏病心脏手术的体外循环相关结果  
 .....缪 娜,赵雪婷,杨晓芳,等(329)

儿童体外膜氧合院际转运研究  
 .....王 香 妮,杨宇帆,黄娇甜,等(333)

全麻下探讨还原型谷胱甘肽对全麻心脏术后患者脑损伤标志物和认知功能的影响  
 .....闫立会,刘志飞,闫建敏,等(336)

主动脉弓部手术中温度变化对脑电阻抗的影响  
 .....胡志斌,毛文帅,郭李君,等(342)

肥厚性梗阻型心肌病合并心房颤动外科同期射频消融手术的疗效及安全性分析  
 .....赵雪婷,杨 峰,缪 娜,等(346)

血液灌流技术联合连续性肾替代治疗在重症急性胰腺炎患者治疗中的应用  
 .....曹秀利,赵庆华,赵永生,等(351)

**病例报告**

改良体外膜氧合支持下先天性气管狭窄矫治 3 例  
 .....姚仕文,李 帅,丘新燕,等(111)

产时新生儿体外循环心脏手术 1 例  
 .....缪 娜,赵雪婷,王 强,等(223)

应用静脉-静脉体外膜氧合成功救治重症百日咳婴儿 1 例  
 .....杨 青,孔艳霞,孟晓宁,等(225)

体外膜氧合辅助下儿童气管异物取出术一例  
 .....张丽娟,武 勇 (295)

婴幼儿复杂先天性心脏病分期手术后大量出血合并血栓形成 1 例  
 .....蒋 倩,周荣华 (355)

主动脉根部置换术后棒状杆菌致隐匿性纵隔感染 1 例  
 .....吴明亮,宋来春 (358)

**教学研究**

在临床实际诊疗下的心血管外科案例教学法对加强医学生临床思维的探索与实践  
 .....张 冰,金振晓,孙 阳,等 (43)

评估体外膜氧合高仿真模拟培训在医学临床教育中的效果  
 .....江春景,杨 峰,郝 星,等(228)

**基础研究**

小鼠主动脉弓狭窄术左室肥厚模型的评价研究  
 .....刘 杰,李 泱,陈雅婷,等 (47)

体外循环术后患者来源的肠道菌群重建对肠黏膜损伤大鼠菌群特征和炎症反应的影响  
 .....伊小婷,范嘉宁,刁玉刚,等(113)

简易灌注装置同时提取成年小鼠心肌细胞和心脏成纤维细胞  
 .....师 雷,金振晓,谭延振,等(172)

基因编辑“猪-恒河猴”异位心脏异种移植的围术期治疗及管理经验  
 .....张 冰,姬鹏飞,彭岚刚,等(232)

熊果酸对压力超负荷心肌肥厚保护作用机制初步研究  
 .....石 广 永,张 冰,赵 琳,等(298)

维甲酸相关核受体 $\alpha$ 抵抗小鼠压力负荷型心肌损伤的作用及机制研究  
 .....杨 家 昌,张 彬,朱瀚朝,等(360)

**综 述**

成人静脉-动脉体外膜氧合建立时机的不同评价指标  
 .....黎 雨,刘达兴,田仁斌 (51)

Stanford A 型主动脉夹层围术期低氧血症的研究进展  
 .....刘 海 渊,高晴云,李艳丽,等(56)

乌司他丁在心脏外科围术期中的应用进展  
 .....黄绍军,刘海渊,张帅朋,等(61)

肝素诱导血小板减少症患者体外循环及体外膜氧合中的抗凝处理  
 .....李 哲,管玉龙,黑飞龙 (119)

心脏停搏液的临床应用进展  
 .....喻 翔,杜 磊,熊际月 (124)

人血白蛋白在心脏加速康复外科中的作用  
 .....张辰宇,穆心苇 (179)

右美托咪定在体外循环中的心肌保护作用研究进展  
 .....汪子钰,刘 斌 (183)

血管活性药物评分在危重症患者中临床应用现状  
 .....胡 耀,王粮山,张 帅,等(189)

体外膜氧合全身抗凝治疗的研究进展  
 .....王 睿,任禹澄,通耀威,等(237)

目标导向灌注策略在心脏手术中的应用及研究进展  
 .....章 燕,周荣华 (241)

钝性胸主动脉损伤的诊断与治疗现状  
 .....任 聪,孙京玮,段维勤,等(246)

三维打印技术在指导经导管三尖瓣置换术中的应用与展望  
 .....毛 予,王义为,翟蒙恩,等(250)

体外循环术后肺部及神经系统并发症的研究进展  
 .....姜 军,王 峰,田仁斌,等(304)

体外膜氧合期间患者院内感染及抗生素临床应用管理的研究进展  
 .....路思捷,翟科蓉,李鸣明,等(308)

心脏直视术后老年患者谵妄的研究现状  
 .....曹秀艳,邓见青,李俊凤,等(313)

新型冠状病毒流行期间开展心脏外科手术的研究进展  
 .....王佳露,赵 举 (317)

心脏手术相关急性肾损伤近五年防治进展  
 .....刘钦东,管玉龙,杨晓芳,等(368)

不同剂量 del Nido 心脏麻痹液的心肌保护作用研究进展  
 .....危登枝,李 旭 (373)

冠心病左主干和(或)三支病变介入治疗与冠脉旁路移植的比较研究进展  
 .....杨 坤,邓勇志 (376)

不同细胞来源外泌体对缺血性心脏病调控作用的研究进展  
 .....徐鹭鹭,周成斌 (381)

**信 息**

华东六省一市第六届体外循环学术交流会在南京成功举办  
 .....肖立琼 (196)

《中国体外循环杂志》第五届编委会全体会议在北京召开  
 .....任崇雷 (207)

# 《中国体外循环杂志》第五届编委会人员名单

名誉总编辑 龙 村 朱晓东 胡小琴 胡盛寿

顾 问 (以下按姓氏笔画排序)

丁文祥 王春生 庄 健 文其祥 孙立忠 孙宗全 李立环 朱德明  
刘迎龙 刘维永 肖明第 肖颖彬 吴清玉 何国伟 范全心 易定华  
罗 毅 徐志伟 徐新根 龚庆成 黄伟明 董培青

总 编 辑 侯晓彤

副 总 编 辑 王 伟 王辉山 李 欣 刘 燕 吉冰洋 任崇雷 肖苍松 周成斌  
金振晓 郭应强 黑飞龙

常 务 编 委 王 红 王 旭 王 晟 王 嵘 邓勇志 刘 宇 刘 斌 刘 楠  
刘金成 刘晋萍 李 平 李白翎 杜 磊 张近宝 张希全 张海波  
武 婷 陈祖君 陈婷婷 余 海 罗 哲 周荣华 杨 剑 洪小杨  
赵 举 胡 畅 郭 震 郭惠明 荣 健 龚志云 梅 举 钱向强  
程兆云 董念国 熊瑶瑶 黎笔熙 魏 翔

编 委 于 坤 王 军 王明岩 王常田 王 晶 王越夫 王 锆 邓 丽  
马洪亮 石 佳 叶卫华 叶建熙 龙小飞 龙 翔 卢安东 田 峰  
任 宏 史嘉玮 吕 强 李力兵 李斌飞 刘金平 刘建华 刘喜成  
阮秀璇 许崇恩 肖立琼 肖 娟 吴 扬 张 然 张庆国 朱海燕  
闵 苏 谷天祥 陈 焕 陈会文 何发明 何 蕾 杜桂芳 杜雪江  
周 庆 周志强 周更须 周京军 周岳廷\* 武庆平 宋来春 杨 阳  
杨 明 杨 峰 杨 璐 林 茹 林柏松 姜 楠 赵 荣 郝 星  
郭克芳 柳克祥 凌云鹏 姚允泰 胡志斌 袁 素 袁海云 柴婵娟  
徐博翎\* 晏馥霞 康红军 曹 舸 崔永春 崔 勇 章晓华 屠国伟  
强 毅 温仕宏 韩 涛 葛圣林 雷 翀 雷黎明 程光存 翟蒙恩  
磨国鑫

外籍编委 Kashiwa Koichi(日本) Anno Makoto(日本) Hiraki Masahiro(日本)  
Goto Takeshi(日本) Han Li(加拿大) Wang Dongfang(美国)  
游晓芒(美国) Ashraf William Khir(英国) Ulrich Steinseif(德国)