

缺血后处理对法洛四联症患儿的心肺保护作用

陈日, 罗万俊, 蒋海河, 龙隆, 黄日茂, 罗凡砚

(中南大学湘雅医院心胸外科, 湖南 长沙 410008)

[摘要] 目的 缺血后处理能减轻缺血、再灌注损伤,但在心脏外科手术中的效果尚缺乏大组病例报道。该研究观察了缺血后处理对法洛四联症患儿的心肺保护作用。方法 将105例法洛四联症根治术患者随机分为常规组和处理组,常规组行常规手术,处理组给予缺血后处理,即间断夹闭升主动脉3次。术后以两组患者的ICU治疗时间、输血量、正性肌力药物评分、血流动力学、呼吸功能以及乳酸代谢作为评价指标。结果 与常规组比较,处理组ICU治疗时间明显缩短[(37±21)h vs (54±26)h],输血量及正性肌力药物计分明显减少[(308±230)mL vs (526±515)mL和(5.9±5.0) vs (10.3±7.7)],血流动力学和呼吸功能恢复更好,乳酸蓄积明显减少。结论 缺血后处理对法洛四联症根治术患儿有心肺保护作用。 [中国当代儿科杂志,2009,11(4):273-276]

[关键词] 缺血后处理;法洛四联症;心脏手术;儿童
[中图分类号] R725.4 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)04-0273-04

Cardiopulmonary protection of ischemic postconditioning in cardiac surgery in children with tetralogy of Fallot

CHEN Ri, LUO Wan-Jun, JIANG Hai-He, LONG Long, HUANG Ri-Mao, LUO Fan-Yan. Department of Cardiothoracic Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Luo W-J, Email: luowanjun@yahoo.com)

Abstract: Objective Ischemic postconditioning effectively minimizes the ischemic/reperfusion injury, and the large series of case reports on its protective effects in cardiac surgery are limited. A randomized trial was conducted to investigate the effect of ischemic postconditioning on cardiopulmonary protection in children undergoing cardiac surgery for tetralogy of Fallot. **Methods** One hundred and five children with tetralogy of Fallot undergoing surgery were randomly assigned to control ($n=58$) and ischemic postconditioning groups ($n=47$). Ischemic postconditioning was performed by intermittent aortic clamping after reperfusion. After surgery, the duration of intensive care unit (ICU) stay, capacity of blood transfusion, hemodynamics, inotropic scores, respiratory function, and release of blood lactate were assayed. **Results** There was a significant decrease in the ICU stay in the postconditioned group compared with the control group (37 ± 21 hrs vs 54 ± 26 hrs; $P < 0.05$). The capacity of blood transfusion (308 ± 230 mL vs 526 ± 515 mL; $P < 0.05$) and the inotropic scores (5.9 ± 5.0 vs 10.3 ± 7.7 ; $P < 0.05$) in the postconditioned group were significantly reduced compared with those in the control group. Blood lactate contents in the postconditioned group was significantly lower than those in the control group 1, 3, 6, 9, 12 and 20 hrs after surgery. The postconditioned group showed more improved hemodynamics and respiratory function than the control group. **Conclusions** Ischemic postconditioning may provide clinical benefits with respects to myocardial and pulmonary protections in children undergoing repair for tetralogy of Fallot.

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (4):273-276]

Key words: Ischemic postconditioning; Tetralogy of Fallot; Cardiac surgery; Child

法洛四联症是临床最常见的紫绀型先天性心脏病,尽管法洛四联症根治术成为一项成熟的术式已有多数,但由于术中体外循环(CPB)时间及心肌阻断时间较长,术后并发症发生率相对较高。因此,有效地减轻术中心肌缺血/再灌注损伤、提高手术效果并改善患儿的预后是心肌保护的主要目标。近年

来,缺血后处理(ischemic postconditioning)对心肌的保护作用越来越被重视^[1~3],但在心脏外科手术中的效果尚待验证。本研究通过对105例法洛四联症根治术患儿的分析,观察缺血后处理对法洛四联症根治术患儿的心肺保护作用。

[收稿日期]2008-11-06;[修回日期]2008-12-18
[基金项目]湖南省卫生厅基金资助项目(B2007029)。
[作者简介]陈日,男,博士,主治医师。主攻方向:内源性心肺保护的临床研究。
[通讯作者]罗万俊,男,硕士,主任医师,中南大学湘雅医院心胸外科,邮编:410008。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2006年7月至2008年10月行法洛四联症根治术患儿105例,其中男61例,女44例,年龄0.6~16岁,体重5~52 kg。患儿的主要临床表现为紫绀以及活动后胸闷、气促,所有患者均有不同程度的发绀、杵状指,胸骨左缘2~4肋间均可闻及3~4/6级收缩期杂音。心电图均显示右室肥大。术前血红蛋白升高,肝肾功能均无明显异常。所有患者术前均经心脏超声心动图和CT扫描确诊。术前McGoon指数和左室舒张末期容积指数均达到根治手术标准。无其他重大的合并畸形。试验严格遵循我院人体试验委员会制定的伦理学标准,并获得医院伦理委员会批准。所有患儿术前监护人均签署知情同意书。

1.2 研究方法

105例患者随机分成常规组和处理组。常规组56例,男32例,女24例;常规组按常规手术方式进行手术。处理组49例,男29例,女20例;处理组常规手术后给予3个周期的缺血后处理。缺血后处理方法为:心内畸形矫正完毕后,先开放升主动脉阻断钳30 s,然后再钳夹升主动脉30 s,此为一个处理周期。

1.3 手术方式

所有患儿均在中度低温体外循环下采用膜式氧合器,1:4冷血心脏停跳液间断顺行灌注行心肌保护,经右室切口疏通右室流出道,修补室间隔缺损,自体心包片加宽流出道。术后所有患儿均送入重症监护室(ICU)监护,常规使用正性肌力药物支持心功能。

1.4 观察指标

术后观察患儿24 h的尿量、胸管引流量、ICU治疗时间、输血量、24 h正性肌力药物计分(inotropic score)、术后1,3,6,9,12,20 h的平均动脉压(MAP)、呼吸功能(呼吸机辅助通气时间、术后第1,3,6,9,12,20 h氧合指数)、乳酸代谢(术后第1,3,

6,9,12,20 h全血乳酸浓度,分别以 $C_0, C_1, C_3, C_6, C_9, C_{12}, C_{20}$ 表示),并计算术后20 h乳酸浓度曲线下面积值(area under curve, AUC_{0-20})。

计算公式

正性肌力药物计分:多巴胺 $\times 1$ + 多巴酚丁胺 $\times 1$ + 米力农 $\times 15$ + 肾上腺素 $\times 100$ + 去甲肾上腺素 $\times 100$

乳酸浓度曲线下面积值: $AUC_{0-20} = [(C_0 + C_1) \times 1 + (C_1 + C_3) \times 2 + (C_3 + C_6) \times 3 + (C_6 + C_9) \times 3 + (C_9 + C_{12}) \times 3 + (C_{12} + C_{20}) \times 8] / 2$

1.5 统计方法

所有数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS 13.0统计软件进行统计分析,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学上的显著性。

2 结果

2.1 术前两组患儿一般资料的比较

两组患儿术前在性别、年龄、体重、术前血红蛋白(Hb)浓度、氧饱和度(SaO_2)比较差异无显著性(表1)。

表1 常规组和处理组术前临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

	性别(男/女)	中位年龄(岁)	体重(kg)	Hb(g/L)	$SaO_2(\%)$
常规组	32/24	7.5	21 $\pm$ 16	151 $\pm$ 57	86 $\pm$ 8
处理组	29/20	8.0	21 $\pm$ 13	155 $\pm$ 23	86 $\pm$ 7

2.2 术中、术后两组患儿的临床指标比较

常规组死亡2例,处理组死亡1例。两组间死亡率、主动脉阻断(aortic cross-clamping, ACC)时间及CPB时间、尿量、引流量差异均无显著性。术后两组患儿在ICU治疗时间、正性肌力药物计分、输血量、呼吸机辅助时间、 AUC_{0-20} 的比较中,处理组明显低于常规组($P < 0.05$),(表2)。

表2 常规组和处理组术中术后临床观察指标 ($\bar{x} \pm s$)

	死亡数	ACC (min)	CPB (min)	引流量 (mL/24 h)	尿量 (mL/24 h)	ICU 时间(h)	正性肌力 药物计分	输血量 (mL/24 h)	呼吸机辅助 时间(h)	AUC_{0-20}
常规组	2/56	61 $\pm$ 15	84 $\pm$ 19	501 $\pm$ 513	1 299 $\pm$ 527	54 $\pm$ 26	10.3 $\pm$ 7.7	526 $\pm$ 515	28 $\pm$ 31	56.0 $\pm$ 33.5
处理组	1/49	63 $\pm$ 12	85 $\pm$ 15	410 $\pm$ 369	1 266 $\pm$ 581	37 $\pm$ 21 ^a	5.9 $\pm$ 5.0 ^a	308 $\pm$ 230 ^a	18 $\pm$ 19 ^a	33.9 $\pm$ 12.7 ^a

a:与处理组比较, $P < 0.05$

2.3 术后两组动态指标检测的比较

处理组术后第1,3,6,9,12,20小时MAP均高于同一时点的常规组值,并在第3和第12小时显著

高于常规组;处理组的术后第1,3,6,9,12,20小时氧合指数(PaO_2/FiO_2)均高于同一时点的常规组值,并在术后第9小时显著高于常规组;术后即时两

组的全血乳酸浓度无明显差异,处理组在术后第 1, 3, 6, 9, 12, 20 小时的全血乳酸浓度均显著低于同一时点的对照组值(图 1~3)。术后乳酸浓度在组内比较、与术后即时比较,常规组和处理组的乳酸浓度术后均呈逐渐增高的趋势,并于术后 9 h 达到最高值,但常规组的乳酸浓度在第 12 小时及 20 小时仍维持较高水平,而处理组的乳酸浓度在第 9 小时候之后迅速下降,并在第 20 小时明显低于第 9 小时的浓度(图 3)。

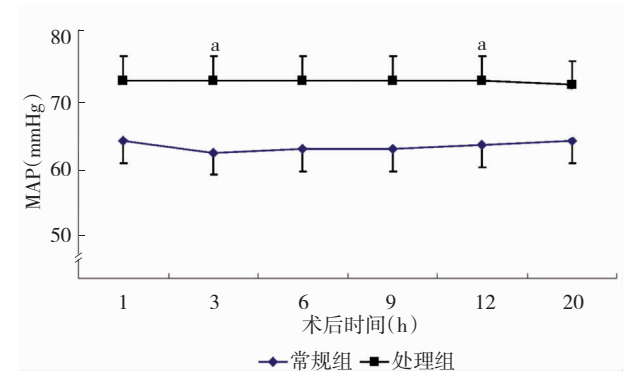


图 1 常规组和处理组术后 MAP 的变化 a: 与常规组比较, $P < 0.05$

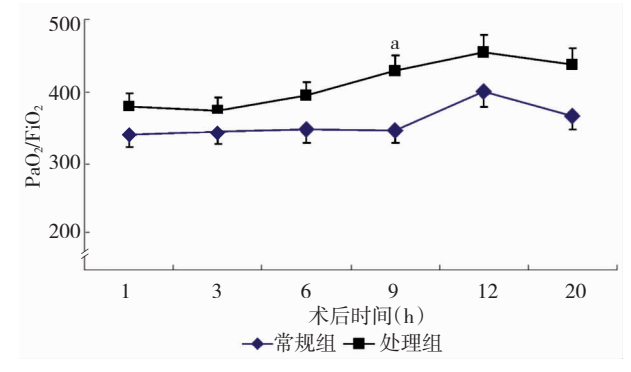


图 2 常规组和处理组术后氧合指数的变化 a: 与对照组比较, $P < 0.05$

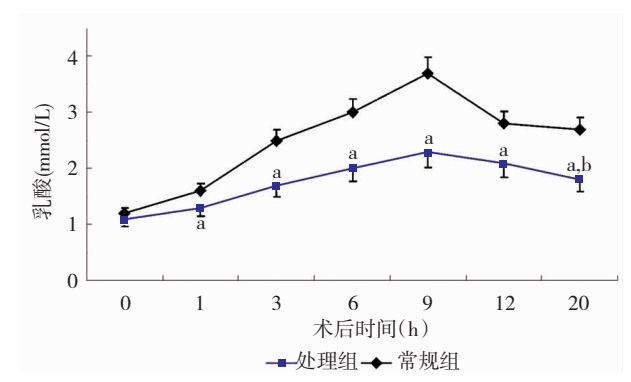


图 3 常规组和处理组术后乳酸浓度的变化 a: 与常规组比较, $P < 0.05$; b: 与同组术后 9 h 比较, $P < 0.05$

3 讨论

心脏的缺血后处理是指心脏在长时间缺血后,恢复灌注前再进行短暂、反复的再灌注/缺血处理,从而能保护心脏对抗随后的再灌注损伤。2003 年, Zhao 等^[1]首次在动物试验中发现这一现象,并进一步提出了缺血后处理的概念。缺血后处理作为机体强有力的内源性保护现象,其保护作用在多种属的动物模型^[1~3]和心脏内科冠心病的介入治疗中得到了证实^[4],但在心脏手术中是否有保护作用尚缺乏大样本病例的报道。本研究作为一项较大病例的随机对照的临床实验,通过比较处理组及常规组在血流动力学、呼吸功能和乳酸代谢等方面的指标,发现缺血后处理有效地改善了血流动力学参数,促进了呼吸功能恢复,减少了术后乳酸蓄积,从而证实了缺血后处理对法洛四联症根治术患儿有心肺保护作用。

在术中 ACC 及 CPB 时间、术后尿量及引流量无显著差异的情况下,处理组术后输血量较常规组减少约 41%,正性肌力药物计分较常规组减少约 40%,术后 MAP 则较常规组更高、更平稳。我们先前的研究发现缺血后处理能显著降低代表心肌损伤的指标——肌酸激酶同功酶(CK-MB)和肌钙蛋白(cTnI),从而减轻术后心肌缺血再灌注损伤及心肌顿抑和凋亡^[5,6]。本研究的结果间接地支持了这一结论,因为处理组术后在比常规组更少的输血量、更小剂量的正性肌力药物支持的条件下,却获得了比常规组更好、更稳定的血流动力学指标,这可能与缺血后处理有效减轻了术中心肌损伤,从而使心功能保护更好有关。

CPB 心内直视手术所产生的急性肺损伤是临床常见的并发症之一,常表现为术后顽固性低氧血症,导致辅助通气时间延长。在本研究中观察到,术后处理组较常规组有更高的氧合指数以及明显缩短的辅助通气时间(18 h vs 20 h),说明缺血后处理可减轻术后急性肺损伤,有助于呼吸功能恢复。缺血后处理改善氧合指数的机制还不清楚,可能与缺血预处理一样,存在远隔器官的保护作用有关^[7]。

乳酸是糖酵解的产物,高乳酸血症通常被定义为乳酸血浓度大于 2.25 mmol/L^[8]。低温体外循环心脏手术中,由于血液稀释和脏器低流量灌注、组织氧债增加、无氧代谢亢进,以肝脏为首的各代谢脏器处理机能低下等因素导致高乳酸血症。当体外循环结束后体温回升到正常时,原来低灌注的血管床开

放并释放出大量的乳酸进入循环,又造成术后乳酸值急剧增高^[9]。因此,心脏术中、术后伴发高乳酸血症的病人常预示着较高的并发症和死亡率^[10]。

本研究发现缺血后处理对术后乳酸代谢产生了有益的影响。我们观察到,在术后1~20 h中,处理组各时点乳酸值均明显低于同时点的常规组。缺血后处理对术后乳酸代谢的积极影响体现在减少乳酸的生成和加快乳酸清除两个方面。在本研究中,术后0~9 h可视为乳酸生成释放期,在这一时段内,处理组明显低于常规组的同时点值,峰值浓度均数较常规组低38%,说明缺血后处理明显减少了术后乳酸的生成;术后9~20 h可视为乳酸清除期,在这一时段,常规组乳酸浓度仍处于较高水平,尽管均数较峰值下降,但差异无显著性,而处理组乳酸浓度除了均数较峰值下降外,在术后20 h体现了差异的显著性,说明缺血后处理明显加快乳酸清除。因此,作为反映术后乳酸蓄积的指标AUC₀₋₂₀,处理组的均数值较常规组下降了34%,并体现了差异有显著性。

乳酸是反映机体氧供/氧耗和组织灌注状态的重要指标。有研究表明,肺是乳酸生成的主要来源,CPB术后肺部乳酸释放可明显增加,并与术后高乳酸血症和辅助通气时间延长相关^[11]。因此,处理组术后呼吸功能的改善可能与缺血后处理减轻术后乳酸蓄积有关。同时,处理组更好的血流动力学状况有利于改善组织灌注,也可能有助于术后乳酸代谢的改善。处理组由于得益于更好的血流动力学指标、呼吸功能的改善,同时又避免了较大剂量的正性肌力药物对脏器的不良影响,这些都助于患者一般情况的好转,因此处理组的患者在ICU的治疗时间比常规组明显缩短。

缺血后处理的实施简单安全,可操控性强,保护作用确切,已引起了心脏外科医生的广泛关注^[12~15],其具体保护机制以及在心脏外科中的应用值得进一步的研究。

[参 考 文 献]

[1] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic precondition-

ing[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(2):H579-H588.

[2] Yang XM, Proctor JB, Cui L, Krieg T, Downey JM, Cohen MV. Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(5):1103-1110.

[3] Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, Wang NP, Corvera JS, Halkos ME, et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 62(1):74-85.

[4] Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, et al. Postconditioning the human heart[J]. *Circulation*, 2005, 112(14):2143-2148.

[5] Luo WJ, Li B, Lin GQ, Huang RM. Postconditioning in cardiac surgery for tetralogy of Fallot[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133(5):1373-1374.

[6] Luo WJ, Li B, Chen R, Huang R, Lin G. Effect of ischemic postconditioning in adult valve replacement[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 33(2):203-208.

[7] Cheung MM, Kharbanda RK, Konstantinov IE, Shimizu M, Frndova H, Li J, et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(11):2277-2282.

[8] Marceau G, Sapin V, Jacomet C, Ughetto S, Cormerais L, Regagnon C, et al. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia in HIV-positive persons: implications for the management of treated patients[J]. *Clin Chem*, 2003, 49(7):1154-1162.

[9] Munoz R, Laussen PC, Palacio G, Zienko L, Piercey G, Wessel DL. Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: an early indicator of morbidity and mortality[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 119(1):155-162.

[10] Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, et al. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery[J]. *Chest*, 2003, 123(5):1361-1366.

[11] Gasparovic H, Plestina S, Sutlic Z, Husedzinovic I, Coric V, Ivancan V, et al. Pulmonary lactate release following cardiopulmonary bypass[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, 32(6):882-887.

[12] Ramzy D, Rao V, Weisel RD. Clinical applicability of preconditioning and postconditioning: the cardiothoracic surgeons's view[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 70(2):174-180.

[13] Sadat U, Walsh SR, Varty K. Cardioprotection by ischemic postconditioning during surgical procedures[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2008, 6(7):999-1006.

[14] Luo W, Li B, Chen R, Huang R, Lin G. Effect of ischemic postconditioning in adult valve replacement[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 33(2):203-208.

[15] Luo W, Li B, Lin G, Chen R, Huang R. Does cardioplegia leave room for postconditioning in paediatric cardiac surgery? [J]. *Cardiol Young*, 2008, 18(3):282-287.

(本文编辑:吉耕中)