

· 论著 · 获得性心脏病 ·

Del Nido 心肌保护液在成人心脏瓣膜术中的病例对照研究



吕晓钗, 叶建熙, 刘燕

福建医科大学附属协和医院心脏外科(福州 350001)

【摘要】 目的 探讨 Del Nido 心肌保护液在成人心脏手术中心肌保护效果, 分析其在成人心脏直视术中相关优势。方法 回顾性分析 2016 年 6 月至 2017 年 1 月成人心脏瓣膜术中应用 Del Nido 心肌保护液 96 例患者的临床资料, 男 44 例、女 52 例, 平均年龄(51.36±13.31)岁, 作为 Del Nido 心肌保护液组(DNC 组)。选取同期应用传统心肌保护液 96 例作为传统心肌保护液组(CTC 组), 男 53 例、女 43 例, 平均年龄(52.91±10.95)岁。记录主动脉阻断时间、体外循环时间、心肌保护液灌注次数及总量、自动复跳率、围术期输血量及术后 24 h 内正性肌力药使用情况等。结果 DNC 组和 CTC 组患者年龄、体重、射血分数、红细胞压积、体外循环时间、主动脉阻断时间无明显差异($P>0.05$)。两组自动复跳率、术后 24 h 正性肌力药物评分、心肌酶学、肌钙蛋白-I 及住 ICU 时间差异均无显著性($P>0.05$)。与 CTC 组相比, DNC 组术中心肌保护液灌注总量、灌注次数、围术期输血量均较少, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组术后均无新发房颤及院内死亡。结论 Del Nido 心肌保护液在成人心脏瓣膜手术中有良好的心肌保护作用, 同时只需要较少静态预充量, 降低血液稀释及围术期输血量。

【关键词】 心肌保护; Del Nido 心肌保护液; 成人心脏瓣膜术

Clinical study of Del Nido cardioplegia in adult valve surgery: A case control study

LV Xiaochai, YE Jianxi, LIU Yan

Department of Cardiac Surgery, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, 350001, P.R.China

Corresponding author: LV Xiaochai, Email: lvxiaochai@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the myocardial protective effects of del Nido cardioplegia and analyze its advantages in adult cardiac surgery. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 96 adult patients undergoing cardiac valve surgery which received Del Nido cardioplegia from June 2016 to January 2017 (a group DNC). There were 44 males and 52 females with a mean age of 51.36±13.31 years. Meanwhile 96 patients who received conventional cardioplegia were randomly recruited as a control group, and there were 53 males and 43 females with a mean age of 52.91±10.95 years. Cross clamp time, cardiopulmonary bypass (CPB) time, total volume of cardioplegia, doses of cardioplegia, the rate of spontaneous defibrillation, red blood cell transfusion and vasoactive-inotropic scores in the first 24 hours (VIS24) were recorded. **Results** No significant difference in age, body weight, ejection fraction, hematokrit, CPB time and cross clamp time between DNC group and CTC group. There were no significant differences in the rate of spontaneous defibrillation, VIS24, cardiac enzymes and cardiotroponin I postoperative 24 hours, and length of ICU stay. The total volume of cardioplegia, doses of cardioplegia, perioperative blood transfusion were lower in DNC group. There was no new atrial fibrillation or in-hospital death between two groups. **Conclusion** Del Nido solution has good myocardial protection in adult cardiac valve surgery, and requires less static preload, especially less hemodilution and lower perioperative blood transfusion.

【Key words】 Myocardial protection; del Nido cardioplegia; adult valve surgery

Del Nido 心肌保护液是国外最常用的一种心肌保护液, 它已有近 20 年的历史, 不仅对降低儿童心

脏手术的死亡率和并发症具有重要作用, 也在成人心脏手术中使用和推广^[1], 但目前在国内尚未普及。本研究旨在比较 Del Nido 心肌保护液与目前临床常用传统心肌保护液在成人心脏瓣膜心内直

DOI: 10.7507/1007-4848.201710036

通信作者: 吕晓钗, Email: lvxiaochai@163.com

视术中心肌保护效果,分析 Del Nido 心肌保护液在成人心内直视术中相关优势。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2016 年 6 月至 2017 年 1 月成人心脏瓣膜术应用 Del Nido 心肌保护液 96 例患者作为 Del Nido 心肌保护液组 (DNC 组), 其中男 44 例, 女 52 例, 平均年龄 (51.36±13.31) 岁。随机选取同期应用传统心肌保护液 96 例作为传统心肌保护液组 (CTC 组), 男 53 例, 女 43 例, 平均年龄

(52.91±10.95) 岁。一般临床资料见表 1。入选标准: 符合心脏瓣膜病诊断标准者; 年龄>18 岁; 行瓣膜置换术或成形术; 首次行心内直视手术; 术前肝、肾及凝血功能检查无明显异常。排除标准: 有冠脉疾病、大血管病变及合并肺、肝及肾等慢性疾病。心脏瓣膜病诊断方法^[2]: (1) 明确的呼吸困难、咳嗽、胸痛心悸、晕厥等病史, 病程特点; (2) 结合相应瓣膜病变所存在的体征; (3) 超声心动图提示瓣膜病变。

1.2 麻醉及手术

两组患者均按本院心脏手术常规处理, 患者进

表 1 一般临床资料 [例 (%) / x (s/中位数 (四分间距))]

临床资料	DNC 组 (n=96)	CTC 组 (n=96)	P 值
性别			
女	52 (54.17)	43 (44.79)	0.194 [#]
男	44 (45.83)	53 (55.21)	
年龄 (岁)	51.36±13.31 [#]	52.91±10.95	0.382 [#]
体质量 (kg)	60.42±11.14 [#]	60.95±9.34	0.723 [#]
HCT (%)	37.67±7.45 [#]	38.07±6.13	0.680 [#]
EF (%)	64.60±8.48 [#]	63.92±8.69	0.585 [#]
主要诊断			
RHD	35 (36.46)	30 (31.25)	
SBE	6 (6.25)	4 (4.17)	
MVPL	17 (17.71)	19 (19.79)	
其他心脏瓣膜病	38 (39.58)	43 (46.24)	
手术方式			
MVR	12 (12.50)	7 (7.29)	
MVR+其它	5 (5.21)	9 (9.38)	
MVR+TVP	14 (14.58)	12 (12.50)	
MVR+TVP+其它	10 (10.42)	9 (9.38)	
MVP	8 (8.33)	10 (10.42)	
MVP+TVP	9 (9.38)	7 (7.29)	
AVR	15 (15.63)	12 (12.50)	
AVR+TVP	4 (4.17)	5 (5.21)	
DVR	14 (14.58)	21 (21.88)	
DVR+其它	2 (2.08)	0 (0)	
DVR+TVP	3 (3.13)	4 (4.17)	
CPB 时间 (min)	100.54±27.50	102.64±29.82	0.612 [#]
阻断时间 (min)	55.50 (40.00 ~ 65.00)	50.00 (40.25 ~ 65.00)	0.870 [#]

HCT: 红细胞压积; EF: 射血分数; RHD: 风湿性心脏病; SBE: 亚急性感染性心内膜炎; MVPL: 二尖瓣脱垂; MVR: 二尖瓣置换术; MVP: 二尖瓣成形术; AVR: 主动脉瓣置换术; TVP: 三尖瓣成形术; DVR: 二尖瓣置换术和主动脉瓣置换术; 其它: 赘生物清除术或左房取栓术或左房折叠术; 与 DNC 组相比, [#]P>0.05

入手术室后在局麻下行桡动脉穿刺,采用静吸复合麻醉,气管插管后呼吸机辅助呼吸并行锁骨下静脉穿刺,手术采用胸骨正中切口,常规建立体外循环(CPB),在 CPB 心脏停跳下行主动脉置换手术和(或)二尖瓣置换和(或)三尖瓣膜成形术手术。

1.3 体外循环方法

用 Stockert IIICPB 机,采用进口膜式氧合器,预充液包括:乳酸林格氏液、人血白蛋白、5%NaHCO₃。全身肝素化后行主动脉、上下腔静脉、左心引流管插管,继而开始 CPB 转流,并缓慢血流及体表降温,鼻咽温降至 34℃ 时阻断升主动脉,顺行经主动脉根部灌注或切开主动脉后经左、右冠状动脉开口灌注心脏保护液。当鼻咽温降至 32℃,停止降温。心内手术基本完成,缓慢复温,鼻咽温升至 34℃ 左右时开放升主动脉,心脏自动复跳,如不复跳,用 20~30J 电击除颤。鼻咽温 36.8℃,心搏有力循环稳定后停机。停机后继续用变温毯保温。术中中度血液稀释,血细胞比积维持在 21%~25%。术中监测泵压、上下肢血压、动静脉血氧饱和度、鼻咽温、血气、电解质及活化凝血时间(ACT)等。平均动脉压在 55~80 mm Hg。DNC 组在灌注心肌保护液同时予以超滤,CTC 组根据术中情况选择超滤,一般予复温后开始。所有患者肝素按 3 mg/kg,活化凝血时间(ACT)>480 s。CPB 结束时以鱼精蛋白:肝素=(1.2~1.6):1 中和肝素,直到 ACT 值接近术前水平。

1.4 心肌保护液

本中心心肌保护液灌注装置采用袋装。DNC 组心肌保护液(晶体:血液=4:1)诱导停搏剂量 20 ml/kg,当体重大于 50 kg 时,其最大停搏剂量 1 000 ml,如预计主动脉阻断时间<30 min,其诱导停搏剂量为 10 ml/kg,当主动脉阻断时间>60 min 后依情况再重复灌注一次半量心肌保护液^[3]。CTC 组(晶体:血液=1:4)心肌保护液诱导停搏剂量 15~20 ml/kg,当主动脉阻断时间超过 30 min 后再重复灌注一次半量心肌保护液。

1.5 血管活性药

所有血管活性药均通过微量泵持续静脉泵入,药物包括多巴胺、多巴酚丁胺、肾上腺素、去甲肾上腺素、米力农。每小时记录 1 次药物用量。根据 Gaies 等^[4]的研究,研究使用系数将所有血管活性药物进行整合,并给予相同权重,以整合后数值作为血管活性药评分(vasoactive-inotropic scores, VIS):血管活性药物及正性肌力药物评分=多巴胺[μg/(kg·min)]+多巴酚丁胺[μg/(kg·min)]+10×米

力农[μg/(kg·min)]+100×肾上腺素[μg/(kg·min)]+100×去甲肾上腺素[μg/(kg·min)]。该评分每小时计算 1 次,如果某评分数值大于当日 24 h 内其他评分,并能够保持 3 h 以上,则该评分则作为该 24 h 内的代表性评分[VIS(24)]。

1.6 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件。正态分布计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布计量资料以中位数和四分间距表示。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 *t* 检验或秩和检验。*P*<0.05 有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料

两组患者年龄、体重、红细胞压积、射血分数(EF)、CPB 时间及升主动脉阻断时间相比较差异均无显著性(*P*>0.05,表 1)。

2.2 术中情况

DNC 组心肌保护液灌注次数明显少于 CTC 组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。DNC 组术中灌注的心肌保护液总量为(1 215.73±266.57) ml,CTC 组为(1 411.25±367.69) ml,相比统计学上具有明显差异(*P*=0.001)。DNC 组自动复跳 90 例,复跳率为 93.75%,CTC 组自动复跳 88 例,复跳率为 91.67%,相比统计学上无差异(*P*=0.579)。DNC 组与 CTC 组静态预充量分别为(1 037.50±33.25) ml 和(1 644.79±22.34) ml,相比差异具有统计学意义(*P*<0.05,表 2)。与 CTC 组相比,DNC 组围术期输血量明显减少,差异具有统计学意义(*P*<0.05);见表 2。

2.3 术后结果

两组患者术后 24 h 内均有使用多巴胺和多巴酚丁胺,大多数使用米力农,少数使用肾上腺素和去甲肾上腺素。DNC 组和 CTC 组 VIS(24)及术后住 ICU 时间,两组相比差异均无统计学意义(*P*>0.05,表 2)。术后 24 h 心肌损伤标志物,乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白-I(cTn-I)组间比较差异均无统计学意义(*P*>0.05,表 2)。两组术后均无新发房颤和院内死亡。

3 讨论

CPB 下心内直视术中,心脏经历停搏-复跳过程,心肌遭受缺血再灌注损伤,因此制定有效的心肌保护策略是心外科领域仍需进一步解决的重要

表 2 患者术中及术后临床结果比较 [例 (%) /x (s/中位数 (四分间距))]

资料	DNC 组 (n=96)	CTC 组 (n=96)	P 值
灌注次数 (次)	1.00 (1.00 ~ 1.00)	2.00 (2.00 ~ 2.75)	<0.000 1*
心肌保护液总量 (ml)	1 215.73±266.57	1 411.25±367.69	0.001*
自动复跳	90 (93.75)	88 (91.67)	0.579 ^f
静态预充量 (ml)	1 037.50±33.25	1 644.79±22.34	<0.000 1*
围术期输血量 (U)	0.00 (0.00 ~ 1.00)	0.00 (0.00 ~ 2.00)	0.012*
VIS (24)	8.74 (7.26 ~ 10.96)	8.82 (7.34 ~ 11.61)	0.636 ^f
住 ICU 时间 (d)	2.00 (2.00 ~ 2.00)	2.00 (2.00 ~ 3.00)	0.280 ^f
术后 24 h 心肌损伤标志物			
LDH (μl)	441.27±69.15	448.26±42.63	0.400 ^f
CK (μl)	704.85±182.83	708.69±196.15	0.889 ^f
CK-MB (μl)	51.51±11.69	53.37±11.90	0.275 ^f
cTn-I (μg/l)	2.66±0.59	2.69±0.46	0.837 ^f

与 CDC 组相比, *P<0.05, ^fP>0.05; VIS (24): 24 h 正性肌力药物评分; LDH: 乳酸脱氢酶; CK: 肌酸激酶; CK-MB: 肌酸激酶同工酶; cTn-I: 肌钙蛋白-I

问题。Del Nido 心肌保护液是一种细胞外液型心肌保护液,以勃脉力 A 为基液,添加利多卡因、硫酸镁、甘露醇等成分,是晶体液与血液按 4:1 比例配制而成^[3]。勃脉力 A 是一种无糖、无钙,渗透压为 294 mmol/L,生理性 pH 值的平衡晶体液,其电解质含量和血浆内含量相仿^[5]。Lessen 等^[6]研究显示使用含糖为底液的心肌保护液,术后血糖明显增高,胰岛素需求量增加,且术后房颤发生率增加,呼吸机辅助时间延长^[7]。Del Nido 心肌保护液的另一个重要特点是含利多卡因,利多卡因是钠离子通道阻滞剂,也是一种常用的抗心律失常药,可延长心肌细胞不应期。当心脏停搏液是在一个理想环境给予时,这一作用将延长,它不仅可以加速诱导舒张期停搏,而且在长时间缺血和再灌注期间通过钠钙通道阻止钙超载^[8]。另外镁离子是天然的钙离子通道阻滞剂,且研究证明在低温心脏停跳液中加入镁离子能促进心室复苏^[9]。还有甘露醇醇被证明能同时消除自由基和防止心肌细胞水肿^[10]。正因为 Del Nido 心肌保护液存在以上诸多优势,在儿童心脏手术中得到广泛的应用。与富含内源性糖原、脂肪酸、酮体和氨基酸的婴幼儿未成熟心肌相比,成人心肌中超过 90% 的 ATP 来源于游离脂肪酸的 β 氧化^[11],而且在缺血性期间对糖的利用能力下降^[12],因此其对缺血缺氧的耐受性较差,Del Nido 心肌保护液与传统心肌保护液相比,它对停搏心肌所能提供的能量补充相对较少,那么 Del Nido 心肌保护液在成人心内直视术中是否能获益,受到了质疑。近

年来欧美国家有一系列的报道关于 Del Nido 心肌保护液在成人心内直视手术中的应用^[13-15],获得了满意的效果,但在国内尚无相关报道。本研究比较 Del Nido 心肌保护液与目前临床常用传统心肌保护液在成人心脏瓣膜心内直视术中心肌保护效果,发现两组术后 24 h 正性肌力药物评分及住 ICU 时间无差异,且术后均无新发房颤及院内死亡。应用 LDH、CK、CKMB、cTn-I 浓度评估术后心肌损伤的程度,对两组患者术后 24 h 心肌损伤标志物观察并未见显著差异。

另外本研究发现应用 Del Nido 心肌保护液在成人心内直视术中存在诸多优势:(1)在预充系统优化方面,DNC 组静态预充量与 CTC 组相比明显减少。减少静态预充量可避免在转流初期过渡的血液稀释,特别是术前贫血或成人低体重患者。(2)DNC 组术中心肌保护液灌注次数明显减少,与 Ramanathan^[14]和 Sorabella^[15]等研究一致。腺苷对细胞膜有渗透性,在多剂量或再灌注过程中被冲走,消耗产生新的三磷酸腺苷(ATP)分子所需的储存底物^[16]。文献报道灌注一次诱导剂量 Del Nido 心肌保护液可维持心脏停搏约 180 min^[3]。DNC 组几乎所有患者均只灌注一次 Del Nido 心肌保护液,在主动脉阻断期间没有出现心脏电活动,而 CTC 组主动脉阻断时间大于 30 min 患者大部分灌注两次或以上,不仅会导致手术流程的中断,干扰外科医生的操作,而且重复灌注导致产生 ATP 所需要的底物流失。(3)与 CTC 组相比较,DNC 组围术期输

血量明显降低。曾有报道使用 Del Nido 心肌保护液, 围术期输血量减少, 但均缺乏有利的证据^[17-18]。笔者认为 DNC 组围术期输血量明显低于 CTC 组, 与 CTC 组需要较多自体氧合血液配置心肌保护液相关, 特别是在配置首剂心肌保护液时, 结合本中心应用袋装心肌保护液灌注装置, 为了保证液平面, 有时还需增加预充量, 加重血液稀释, 输血量增加。另外, 四份的自体氧合血液经过低温、泵的碾压、左右心负压吸引等过程, 增加了血液破坏, 且多次灌注, 加重了这一现象。

总之, 本研究发现 Del Nido 心肌保护液在成人心脏瓣膜手术中有良好的心肌保护作用, 避免多次手术流程中断, 减少静态预充量, 降低血液稀释及围术期输血量, 特别是术前贫血或成人低体重患者。本研究中两组患者年龄、术前 EF、体外循环时间、主动脉阻断时间均无明显差异, 故可基本剔除年龄、术前心功能状况等因素对研究结果的影响, 从而减小研究数据的偏移。本文的不足之处对于术后心肌组织学改变、复杂手术、重症患者及主动脉阻断时间 > 90 min 的心肌保护效果缺乏相关数据, 在今后我们将进行前瞻性随机对照研究, 并对术后心肌组织学改变、复杂手术、重症患者及远期疗效进一步评估。

参考文献

- 1 Valooran GJ, Nair SK, Chandrasekharan K, *et al.* Del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery-scopes and concerns. *Perfusion*, 2016, 31(1): 6-14.
- 2 易定华, 徐志云, 王辉山, 主编. 汪曾炜刘维张宝仁心脏外科学. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2016. 428-576.
- 3 Matte GS, del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital. *J Extra Corpor Technol*, 2012, 44: 98-103.
- 4 Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, *et al.* Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*, 2010, 11(2): 234-238.
- 5 Rizoli S. Plasmalyte. *J Trauma*, 2011, 70: S17-S18.
- 6 Lessen R, DiCapua J, Pekmezaris R, *et al.* Our experience with two cardioplegic solutions: dextrose versus nondextrose in adult cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol*, 2012, 44: 134-138.
- 7 Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, *et al.* Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80: 862-866.
- 8 Bito A, Inoue K, Asano M, *et al.* Experimental myocardial preservation study of adding perfluorochemicals (FC43) in lidocaine cardioplegia. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 48: 280-290.
- 9 Brown PS, Holland Fw, Parenteau GL, *et al.* Magnesium ion is beneficial in hypothermic crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg*, 1991, 51(3): 359-367.
- 10 Powell WJ Jr, DiBona DR, Flores J. The protective effect of hyperosmotic mannitol in myocardial ischemia and necrosis. *Circulation*, 1976, 54(4): 603-615.
- 11 Goodwin GW, Ahmad F, Doenst T, *et al.* Energy provision from glycogen, glucose and fatty acids on adrenergic stimulation of isolated working rat hearts. *Am J Physiol*, 1998, 274(4 Pt 2): H1239-1247.
- 12 Lopaschuk GD, Wambolt RB, Barr RL. An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993, 264: 135-144.
- 13 Mick SL, Robich MP, Houghtaling PL, *et al.* Del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(2): 626-634.
- 14 Ramanathan R, Parrish DW, Armour TK, *et al.* Use of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 63(7): 624-627.
- 15 Sorabella RA, Akashi H, Yerebakan H, *et al.* Myocardial protection using Del Nido cardioplegia solution in adult reoperative aortic valve surgery. *J Card Surg*, 2014, 29: 445-449.
- 16 Grosso MA, Banerjee A, St. Cardiac 5'-nucleotidase activity increases with age and inversely relates to recovery from ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992, 103: 206-209.
- 17 Yerebakan H, Sorabella RA, Najjar M, *et al.* Del Nido Cardioplegia can be safely administered in high risk coronary artery bypass grafting surgery after acute myocardial infarction: a propensity matched comparison. *J Cardiothorac Surg*, 2014, 9: 141.
- 18 Vistarini N, Laliberté E, Beauchamp P, *et al.* Del Nido cardioplegia in the setting of minimally invasive aortic valve surgery. *J Perfusion*, 2017, 32(2): 112-117.

本文编辑: 董敏