

· 临床研究 ·

Del Nido 心脏停搏液与冷含血停搏液在复杂心脏手术中心肌保护效果比较

焦思杨, 刘琳, 马路遥, 郑翔翔, 秦建伟

南京医科大学第一附属医院心脏大血管外科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 比较 Del Nido 心脏停搏液与冷含血停搏液在复杂心脏手术中的心肌保护效果。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 10 月体外循环(CPB)下行复杂心脏手术(主动脉阻断时间 > 120 min)75 例患者的病例资料,按照使用的心肌保护液不同将其分为 Del Nido 停搏液组 37 例和冷含血停搏液组 38 例。收集两组患者身体质量指数(BMI)、术前及术后射血分数(EF)、体外循环时间、主动脉阻断时间、后并行时间、停搏液灌注次数及总量、两组心脏的自动复跳率、除颤率、术后 24 h 和术后 48 h 血清肌钙蛋白(cTnT)和肌酸磷酸激酶同工酶(CKMB)浓度、术后机械通气时间、ICU 滞留时间、术后住院时间、术后正性肌力药物使用天数、术后肝肾功能等临床资料。**结果** 两组患者均顺利完成手术。A 组的后并行时间、停搏液灌注次数、除颤率明显低于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。A 组术后 24 h、48 h CKMB、cTnT 水平较 B 组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** Del Nido 心脏停搏液与冷含血停搏液相比,在复杂心脏手术中,前者灌注次数更少,除颤率更低,后并行时间更短,术后 24 h、48 h CKMB、cTnT 水平明显降低,心肌保护效果要优于冷含血停搏液。Del Nido 心脏停搏液在复杂心脏手术中的临床应用是安全可行的。

关键词: Del Nido 心脏停搏液; 心肌保护; 冷含血停搏液; 复杂心脏手术

中图分类号: R 654.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)06-0807-04

Comparison of myocardial protection effect between del Nido cardioplegia and cold blood cardioplegia in complex cardiac surgery

JIAO Si-yang, LIU Lin, MA Lu-yao, ZHENG Xiang-xiang, QIN Jian-wei

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

Corresponding author: QIN Jian-wei, E-mail: qinjianwei59@sina.com

Abstract: Objective To compare the myocardial protective effects of del Nido cardioplegia and cold blood cardioplegia in complex cardiac surgery. **Methods** Seventy-five patients who received complex cardiac surgery (aortic occlusion time > 120 min) under cardiopulmonary bypass (CPB) from January 2018 to October 2019 were retrospectively studied. The patients were divided into del Nido cardioplegia group ($n = 37$) and cold blood cardioplegia group ($n = 38$) according to the different myocardial protective fluids used. The body mass index (BMI), preoperative and postoperative ejection fraction (EF), extracorporeal circulation (ECC) time, aortic occlusion time, post-parallel cycle time, number and total amount of cardioplegia, automatic rebound rate, defibrillation rate, serum levels of cardiac troponin T (cTnT) and creatine phosphokinase isoenzyme (CKMB) at 24- and 48-hour after surgery, postoperative mechanical ventilation, residence time in ICU, postoperative hospitalization time, use of positive inotropic drug after operation, postoperative liver and kidney function and other clinical data were collected and observed in two groups. **Results** All operations were successfully completed in two groups. The post-parallel cycle time, perfusion times of cardioplegia, defibrillation rate and the levels of CKMB and cTnT at 24- and 48-hour after surgery in group A were significantly lower than those in group B ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** Compared with cold blood cardioplegia solution, del Nido cardioplegia solution has advantages of fewer perfusion times, lower defibrillation rate, shorter parallel time, lower CKMB and cTnT levels at 24 and 48 hours after operation and better myocardial protection effect. The clinical application of del Nido cardioplegia is safe and feasible in complex cardiac surgery.

Key words: Del Nido cardioplegia; Myocardial protection; Cold blood cardioplegia; Complex cardiac surgery

近年来,随着医疗技术的进步,医疗科技的发展,心脏手术也在向着更加复杂更加多样化的方向发展,如何在保证安全的前提下,延长停搏液灌注间隔时间,减轻心肌损伤,减少术后并发症,降低停搏液费用,就成为成人心肌保护追求的目标。本文对比了新兴的改良 del Nido 停搏液(DN 液)与冷含血停搏液对长时间的体外循环下(主动脉阻断时间 > 120 min)的复杂心脏手术的心肌保护效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 1 月至 2019 年 12 月本院在体外循环(CPB)下行复杂心脏手术[复杂心脏手术为非单瓣置换手术,术中主动脉阻断时间长,手术操作复杂,如双瓣置换术合并房颤消融、DAVID 手术(保留主动脉瓣的主动脉根部替换术)、Wheat 手术(保留主动脉窦的主动脉瓣和升主动脉替换术)、主动脉全弓置换术等]75 例患者的病例资料,其中行双瓣置换术 + 三尖瓣成形术 + 房颤矫治术 24 例,行 Bentall 手术(带瓣人工血管主动脉根部替换 + 双侧冠状动脉开口移植术)或 Wheat 手术 20 例,行冠脉搭桥术 + 瓣膜置换术 4 例,行二尖瓣成形术 + 三尖瓣成形术(或合并房颤矫治术)27 例;按照使用的心肌保护液不同将其分为两组。DN 液组(A 组)37 例,男 27 例,女 10 例,年龄(58.41 ± 11.78)岁。冷含血停搏液组(B 组)38 例,男 23 例,女 15 例,年龄(58.63 ± 7.78)岁。纳入标准:均为复杂心脏手术患者;均为首次行直视下心脏手术;手术均在心脏停跳下进行。排除标准:单瓣手术患者;合并有其他可能会影响患者术后恢复的脏器疾病的患者;术前行新发心衰、脑梗患者;术前行心脏辅助[主动脉内球囊反搏(IABP)、体外膜肺氧合(ECMO)]等患者;术前行血液透析治疗的患者。

1.2 方法 两组患者均采用静吸复合麻醉,常规胸骨正中切口,上下腔静脉-主动脉根部插管,降温至 32°C ,阻断升主动脉后,顺行灌注两种停搏液。A 组体重 < 50 kg 患者以 20 ml/kg 的剂量每 120 分钟灌注一次;体重 > 50 kg 患者首次灌注总量为 1 000 ml,超出 120 min 者加灌 500 ml,灌注压力维持在 120 ~ 150 mm Hg。B 组第一次灌注 1 000 ml,之后每半小时根据手术时长再灌注 500 ml,灌注压力维持在 120 ~ 150 mm Hg。两组患者均在心脏停跳下心内直视行心脏手术,术后均转入心外 ICU。

1.3 观察指标 收集每组患者的体外循环时间、主动脉阻断时间、后并行时间,停搏液灌注次数,术后 24 h 和术后 48 h 血清肌钙蛋白 T(cTnT)、肌酸磷酸

肌酶同工酶(CKMB)浓度,气管插管时间、ICU 滞留时间、术后住院时间、术后射血分数(EF)、术后肝肾功能等临床资料。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示或中位数(百分位间距)表示,采用 t 检验或非参数检验分析,计数资料均采用 χ^2 检验和校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者年龄、性别、体质指数(BMI)、术前心功能分级、术前 EF、主动脉阻断时间、体外循环时间比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。两组患者均顺利完成手术。A 组的后并行时间、停搏液灌注次数、除颤率明显低于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

2.2 两组患者心肌标志物水平比较 两组患者术前 CKMB、cTnT 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。A 组术后 24 h、48 h CKMB、cTnT 水平较 B 组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组(n=37)	B 组(n=38)	χ^2/t 值	P 值
男/女(例)	27/10	23/15	1.307	0.253
年龄(岁)	58.41 ± 11.78	58.63 ± 7.78	0.095	0.922
BMI(kg/m ²)	22.80 ± 4.05	23.85 ± 3.42	1.214	0.233
术前心功能分级[例(%)]				
I ~ II	18(48.65)	13(34.21)	1.612	0.204
III ~ IV	19(51.35)	25(65.79)		
术前 EF(%)	57.30 ± 8.80	58.53 ± 7.64	0.646	0.159
主动脉阻断时间(min)	138.14 ± 15.21	138.96 ± 25.42	0.618	0.724
体外循环时间(min)	165.81 ± 20.71	177.49 ± 30.29	1.944	0.100

表 2 两组患者术中资料比较

组别	例数	后并行时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	灌注次数 ($\bar{x} \pm s$)	除颤率 [例(%)]
A 组	37	27.19 ± 10.20	1.22 ± 0.25	2(5.41)
B 组	38	37.62 ± 20.75	4.40 ± 0.73	10(26.31)
χ^2/t 值		2.751	25.099	4.642
P 值		0.008	0.000	0.031

表 3 两组患者心肌标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

心肌标志物	组别	例数	术前	术后 24 h	术后 48 h
cTnT(ng/L)	A 组	37	18.30 ± 14.10	1200.28 ± 617.98	819.98 ± 349.58
	B 组	38	20.67 ± 20.14	1554.09 ± 609.75	1115.77 ± 514.03
t 值			0.588	2.495	2.906
P 值			0.057	0.016	0.005
CKMB(U/L)	A 组	37	7.62 ± 5.82	72.36 ± 25.31	38.21 ± 17.73
	B 组	38	7.43 ± 3.80	85.64 ± 31.40	48.60 ± 24.88
t 值			0.167	2.013	2.077
P 值			0.868	0.049	0.042

表 4 两组患者术后情况比较

项目	A 组 (n = 37)	B 组 (n = 38)	χ^2/t 值	P 值
气管插管时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	1.76 \pm 0.98	3.76 \pm 7.09	1.699	0.093
ICU 滞留时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	4.32 \pm 2.06	7.62 \pm 10.69	1.844	0.069
术后住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	16.57 \pm 6.87	19.59 \pm 12.74	1.272	0.278
术后 EF (%) $\bar{x} \pm s$)	57.18 \pm 9.17	58.26 \pm 8.19	0.617	0.597
谷丙转氨酶 [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	57.10 (37.80, 85.20)	40.10 (35.40, 57.90)	1.992	0.077
谷草转氨酶 [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	99.70 (66.20, 156.50)	128.20 (92.80, 171.00)	1.293	0.609
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	78.16 \pm 24.71	80.30 \pm 31.55	0.326	0.746
尿素氮 [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	8.07 (6.66, 9.47)	9.10 (7.73, 11.22)	1.986	0.263

2.3 两组术后情况比较 两组患者均顺利出院,住院期间无死亡病例。两组患者术后气管插管时间、ICU 滞留时间、术后住院天数、术后肝肾功能不全发生率比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 4。

3 讨论

心脏手术的发展和心肌保护技术的发展息息相关,综合国内外近年来成人心脏外科的发展方向可以看出,复杂心脏手术例如主动脉根部替换术、主动脉全弓置换术等手术逐渐普及,开展例数不断增多^[1-2],这类手术时间较长,如果某种停搏液的重复灌注间隔时间较长同时又有较好的心肌保护效果,那无疑会给术者的操作提供便利以及增加手术的安全性。以往临床使用较多的是 4:1 冷含血停搏液,近年来随着复杂危重心脏手术的增加,心肌缺血时间的延长,对心肌保护提出了更高的要求,国内外少数医院开始采用组氨酸-色氨酸-酮戊二酸 (HTK) 和 DN 液用于成人心脏手术的心肌保护。DN 液最初是在 20 世纪 90 年代由美国匹兹堡大学 Pedro del Nido 教授针对小儿未成熟心肌不能耐受多次灌注的生理特点研发而成,是一种以高钾为基础的改良去极化心肌保护液,单次灌注可间隔 90 ~ 120 min^[3]。相关研究指出在小儿心脏手术中, DN 液心肌保护效果优于传统 4:1 冷含血停搏液。心脏停跳期间,灌注液所含能量是否足够、灌注是否充分,均会影响心脏停跳期间的心肌保护^[4]。DN 液的基质溶液中含有醋酸盐离子,可在心肌细胞内代谢,其代谢率为乳酸的 2 倍以上,可达 300 mmol/L^[5],同时其所含的 20% 的血液亦能携带部分氧和代谢底物,这使得 DN 液在心肌保护方面的作用更为突出^[6]。冷含血停搏液含有大量红细胞,使其在低温环境下黏滞力明显增加,影响了其对心肌进行有效均匀的灌注。而 DN 液采用 1:4 的混合血与晶液体比例混合,弥补了含血停搏液底物、能量不足的缺点,同时黏滞度大大降低,灌注更充分,提高了其心肌保护效果^[7-8]。在长时间的体外循环中会产生超氧阴离子、过氧化氢、羟基等对心肌细胞有害的氧自由基,而对比冷含血停搏液, DN 液所含的

甘露醇可清除这些有害因子^[9-11]。心肌缺血再灌注损伤的机制中最主要的就是心肌细胞内钙离子超载^[12], DN 液种含有镁离子可竞争性抑制钙离子内流,同时其所含的利多卡因可通过影响钠钙离子交换体的激活,减少钙离子内流^[13],而且 Del Nido 所含钙离子比常规 4:1 含血停搏液少 75%,对比高钙、正常血钙和无钙停搏液有更好的心肌保护效果,因为它可以更有效地限制钙内流,减少钙负荷,降低了心脏钙离子超载导致的心肌挛缩,减轻心肌的缺血再灌注损伤^[14]。

cTnT 是存在于心肌细胞肌原纤维细丝中的肌钙蛋白复合物 I 亚单位,作为评价心肌损伤程度的指标,反映心肌细胞的结构完整和功能储备,具有高度的敏感性和特异性^[15-16], CKMB 对心肌损伤有更高的敏感性,在心肌损伤 4 ~ 8 h 内就会升高, 2 ~ 3 d 内恢复正常, 本研究表明 A 组的术后 24、48 h 的 CK-MB、cTnT 浓度,除颤率,后并行时间较 B 组明显降低,说明 DN 停搏液可以更有效地减轻心肌的缺血再灌注损伤,改善术后患者心脏功能的恢复。而且 A 组的灌注次数要明显少于 B 组,研究指出在长时间的体外循环下对心肌进行多次重复灌注可导致心肌细胞水肿及血钾浓度过高等电解质紊乱情况, DN 液单次灌注很好的减低了这种情况的发生^[17]。两组患者的气管插管时间、ICU 滞留时间、术后住院时间差异无统计学意义。Guajardo Salinas 等^[18]回顾性地对 408 例体外循环下行冠状动脉旁路移植术的患者进行研究,每例患者 DN 液平均费用仅约 5.74 美元,而 4:1 冷含血停搏液需 157.54 美元,费用明显减少。

综上所述,与 4:1 冷含血停搏液相比,在复杂心脏手术的心肌保护方面, DN 液灌注次数更少,后并行时间更短,除颤率更低,说明其拥有确切可靠的心肌保护效果,同时其重复灌注间隔时间长可为术者操作带来便利,使得手术时间明显缩短,有利于术后心脏功能的恢复,而且它的成本低廉,配置简便,因此在复杂心脏手术中使用 DN 液是安全可行的。

参考文献

[1] Viana FF, Shi WY, Hayward PA, et al. Custodiol versus blood car-

- dioplegia in complex cardiac operations: an Australian experience [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 43(3): 526-531.
- [2] De Palo M, Guida P, Mastro F, et al. Myocardial protection during minimally invasive cardiac surgery through right mini-thoracotomy [J]. *Perfusion*, 2017, 32(3): 245-252.
- [3] Ginther RM Jr, Gorney R, Forbes JM. Use of del Nido cardioplegia solution and a low-prime recirculating cardioplegia circuit in pediatrics [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2013, 45(1): 46-50.
- [4] Ota T, Yerebakan H, Neely RC, et al. Short-term outcomes in adult cardiac surgery in the use of del Nido cardioplegia solution [J]. *Perfusion*, 2016, 31(1): 27-33.
- [5] 张开天, 曹勇, 洗明海, 等. Del Nido 心脏停搏液的临床应用 [J]. *中国体外循环杂志*, 2017, 15(4): 241-244.
- [6] 刘何, 焦思杨, 马路遥, 等. 三种停搏液在成人瓣膜置换术中的心肌保护效果 [J]. *中国临床研究*, 2019, 32(6): 775-778.
- [7] 时慧, 刘超启, 赵惠, 等. del Nido 心脏停搏液在成人心脏外科临床实践和应用常规的制订 [J]. *中国体外循环杂志*, 2019, 17(4): 206-209.
- [8] 曾文辉, 杨旭晖, 朱家全, 等. Del Nido 心脏停搏液在成人心脏外科中的应用效果分析 [J]. *中国心血管病研究*, 2019, 17(9): 808-812.
- [9] 谭朝晖, 朱洪生, 富皓白, 等. 冠状动脉中冷晶体与含血停搏液灌注比较 [J]. *上海第二医科大学学报*, 2001, 21(2): 119-121.
- [10] Valooran GJ, Nair SK, Chandrasekharan K, et al. Del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery-Scopes and concerns [J]. *Perfusion*, 2016, 31(1): 6-14.
- [11] 张蔚, 于新迪, 沈佳, 等. 三种心肌保护液在儿童心脏手术中的应用观察 [J]. *中国体外循环杂志*, 2016, 14(1): 12-15.
- [12] Leistner M, Sommer S, Kanofsky P, et al. Ischemia time impacts on respiratory chain functions and Ca²⁺-handling of cardiac subsarcolemmal mitochondria subjected to ischemia reperfusion injury [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2019, 14(1): 92.
- [13] 钱净, 李雪, 杨丽琼, 等. 常见心肌损伤标志物在急性心肌梗死诊断中的应用价值 [J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(1): 31-34.
- [14] 姜秀丽, 顾天玉, 刘麟, 等. del Nido 心脏停搏液在成人冠状动脉旁路移植联合瓣膜置换手术中的安全性 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(48): 3770-3774.
- [15] Yamine M, Neely RC, Loberman D, et al. The use of lidocaine containing cardioplegia in surgery for adult acquired heart disease [J]. *J Card Surg*, 2015, 30(9): 677-684.
- [16] 黄勇, 李蔚华, 尹虹, 等. hs-cTnT、MMP 和 BMP 评估 ACS 病情和近期预后的价值 [J]. *热带医学杂志*, 2018, 18(7): 955-959.
- [17] 辛梅, 赵凯, 倪尔连, 等. HTK 液与含血停搏液用于瓣膜置换联合房颤射频消融治疗患者术中心肌保护的研究 [J]. *中国体外循环杂志*, 2013, 11(4): 207-212.
- [18] Guajardo Salinas GE, 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.

收稿日期: 2020-03-05 修回日期: 2020-04-02 编辑: 王宇

(上接第 806 页)

- [7] Todaro M, Gaggianesi M, Catalano V, et al. CD44v6 is a marker of constitutive and reprogrammed cancer stem cells driving colon cancer metastasis [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(3): 342-356.
- [8] 高金锋, 封革. 复方苦参注射液联合化疗方案治疗晚期结肠癌 40 例 [J]. *中国药业*, 2014, 23(24): 103-105.
- [9] 朱建军, 刘英, 赵桐, 等. EORTC QLQ-C30 量表在肝癌患者生活质量评价中的应用 [J]. *河北医药*, 2014, 36(24): 3740-3742.
- [10] 胡萍, 封革, 高金锋. FOLFOX 与 XELOX 方案用于 II/III 期结肠癌辅助化疗的疗效及不良反应 [J]. *中国临床研究*, 2016, 29(11): 1544-1546.
- [11] Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints [J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(1): 43-51.
- [12] 周强. 西妥昔单抗联合 FOLFIRI 化疗方案治疗晚期结肠癌疗效观察 [J]. *山东医药*, 2014, 54(24): 66-67.
- [13] 孙春花, 徐晓俊, 过雪丹, 等. 结肠癌 CapeOX 方案新辅助化疗的临床研究 [J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2015, 7(6): 387-389, 393.
- [14] 薛大忠, 陈燕, 刘华, 等. NS-398 增强奥沙利铂诱导结肠癌细胞凋亡的作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(12): 2889-2891.
- [15] 李拥军, 邓飞, 张雪琴, 等. XELOX 和 OLF 化疗方案治疗老年晚期结肠癌的疗效及安全性 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(1): 237-238.
- [16] Thomas DS, Fourkala EO, Apostolidou S, et al. Evaluation of serum CEA, CYFRA21-1 and CA125 for the early detection of colorectal cancer using longitudinal preclinical samples [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(2): 268-274.
- [17] 马景训, 白玉洁, 丁向飞, 等. 新辅助化疗治疗结肠癌肝转移对患者血清 VEGF、CEA、CA199、CYFRA21-1 水平的影响 [J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(28): 44-45.
- [18] Dolscheid-Pommerich RC, Manekeller S, Walgenbach-Brünagel G, et al. Clinical performance of CEA, CA19-9, CA15-3, CA125 and AFP in gastrointestinal cancer using LOCITM-based assays [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(1): 353-359.
- [19] 石雪萍, 李静, 冉建华, 等. 人参皂苷 Rh2 调控 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路诱导人结肠癌细胞凋亡 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(1): 114-119.

收稿日期: 2019-09-20 修回日期: 2020-03-18 编辑: 王娜娜