

· 基础研究 ·

小型猪心内直视手术的体外循环管理

丁晓晨, 郭 辉, 吴清凤, 邵燕斌, 张东亚

[摘要]:目的 研究医学手术实验用小型猪心脏手术的体外循环(CPB)管理及效果。方法 实验用小型猪 30 头,分为两组,分别于 CPB 下行心脏停跳手术(停跳组)15 例及不停跳并行心脏手术(非停跳组)15 例。基础麻醉起效后仰卧位固定于手术台上,开放耳缘静脉,行气管插管后连接呼吸机,经隐动脉及右颈内静脉置管监测动静脉压,静吸复合麻醉。采用鼓泡式氧合器及儿童管道,浅低温下流量 60~80 ml/(kg·min),平均动脉压(MAP)50~60 mm Hg, α 稳态血气管理方式,停跳组用冷晶体高钾停搏液诱导停搏,心脏复跳后调整流量脱离 CPB。根据情况使用相应的血管活性药物支持循环,止血关胸。呼吸恢复后拔除气管导管及动脉监测管,可进食后拔除静脉输液管。实验中记录麻醉药用量,麻醉及 CPB 时间,术中生命体征,各项血流动力学参数,动脉血气,呼吸机辅助时间,CPB 后血管活性药物用量,术后一周存活状况,并评价 CPB 效果。结果 30 例均顺利完成手术脱离 CPB,各期血流动力学维持较平稳,停跳组 3 例术后 7 天内死亡,非停跳组无死亡。停跳组 CPB 后循环功能较非停跳组差,并发症多,需要更长的 CPB 后并行辅助、呼吸机支持及药物辅助治疗。结论 小型猪的 CPB 过程中需要合理血液稀释、避免心脏停跳和积极的药物支持,减轻缺血再灌注损伤和术后积极有效的维护循环功能对于手术成功有着重要意义。

[关键词]: 小型猪;体外循环;心脏手术

[中图分类号]:R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2012)03-0181-04

The management of cardiopulmonary bypass in open-heart surgery on Swines

Ding Xiao - chen, Guo Hui, Wu Qing - feng, Shao Yan - bin, Zhang Dong - ya

Department of Cardiovascular Surgery, First Hospital of Tsinghua University, Beijing 100016, China

Corresponding author: Zhang Dong - ya, Email: dongyazhang@sina.com

[Abstract]: Objective To investigate the experiences and results of cardiopulmonary bypass management in Swines. **Methods**

Thirty Swines were divided into two groups: the cardiac arrest group (n = 15) underwent tricuspid valve replacement with autologous pericardium with aortic occlusion, and the parallel group (n = 15) receiving the operation without aortic occlusion. The Swines were fixed on the operation table in supine position after basic anesthesia. Then their ear veins were opened. Tracheal intubation was performed and the ventilator was connected. Tubes were placed in the saphenous artery and the right internal jugular vein to monitor the artery and venous pressure. Then the intravenous inhalational anesthesia was completed. The bubble oxygenators and children's circuits were chosen. During cardiopulmonary bypass, the flow rate was maintained between 60 - 80 ml/(kg·min), mean arterial blood pressure was maintained between 50 - 60 mm Hg with mild hypothermia, and the α -state blood gas management was applied. High potassium cardioplegia was given to induce cardiac arrest. After cardiac resuscitation, the flow rate was gradually decreased until cardiopulmonary bypass was totally weaning off. Corresponding vasoactive drugs were used to support the circulation according to the pigs' condition. After stopped bleeding, pigs' chest was closed. The tracheal catheter and arterial duct were removed after the recovery of respiratory, and the venous duct was removed after swines could take food. The dosages of anesthetics, maintenance times of general anesthesia CPB time, intraoperative vital signs, hemodynamic parameters, arterial blood gas, ventilator time, dosages of vasoactive drugs and survival rate at 1 week were recorded. Then the effects of CPB were evaluated. **Results** All Swines underwent successful operation and weaning from cardiopulmonary bypass with stable hemodynamics in each period. The cardiac arrest group had 3 pigs died in 1 week after the operation and the parallel group had none. The pigs of the cardiac arrest group also had worse circulation function, more complications, more vasoactive drugs, longer time of ventilator and assisted circulation. **Conclusion** The CPB of the Swines requires appropriate hemodilution, avoiding cardiac arrest and active drug support. Alleviating ischemia-reperfusion injury, actively and effectively maintaining the circulation function have important significance for the operation success.

[Key words]: Swines; Cardiopulmonary bypass; Cardiac surgery

作者单位: 100016 北京,清华大学第一附属医院心脏外科(丁晓晨、郭 辉、吴清凤),麻醉科(邵燕斌、张东亚)

通讯作者: 张东亚, Email: dongyazhang@sina.com

3~5 个月、体重 5~20 kg 的幼龄小型猪是生物医学研究中最理想的实验动物之一,其心脏大小与人类相近,冠状动脉循环在解剖学、血液学和血流动力学方面与人类很相似,并且幼猪和成年猪均可自然发生血管粥样硬化,其粥样变前期与人类相似。故尤其适合作为研究心脏疾病的动物模型^[1],近年来越来越多的被作为实验动物应用于各种心血管外科的疾病研究中。由于小型猪与人类生理上的不同,其在心外科体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)手术中的处理存在难点,且 CPB 特点国内外相关文献报道较少,仍处于较不成熟的阶段。因此,制定合理完善的 CPB 方案对于小型猪 CPB 下的实验研究开展有着重要的意义。2008 年 1 月至 2010 年 2 月,我院动物实验室在全麻 CPB 下完成小型猪自体心包片三尖瓣置换术 30 例,于实验过程中对小型猪的 CPB 管理方法进行了研究探讨。其 CPB 处理和效果如下:

1 材料与方 法

1.1 材料 中国农科院提供的实验用小型猪 30 头,动物合格证号:SYXK(京)2006-0009,雌雄不计,月龄(6.2±0.5)个月,体重(30.0±2.8)kg,分为心脏停跳组和非停跳组,每组各 15 头,术前禁食 12 h,禁饮 8 h。实验方案经本单位伦理委员会批准后实施。

1.2 麻醉及手术过程 术前经臀部肌注咪唑安定 0.45~1.13 μmol/kg + 阿托品 0.07 μmol/kg。再肌注 3% 戊巴比妥钠 80~120 μmol/kg + 氯胺酮 1.1~2.6 μmol/kg 进行基础麻醉,起效后清洗备皮,四肢捆绑仰卧位固定于手术台上。连接心电监护,开放耳缘静脉,置入 6.5~7.0 F 单腔气管导管,连接麻醉机(德国 Drager 公司),潮气量 10~12 ml/kg,呼吸频率 12~18 次/min,吸入氧浓度 80%~100%,吸呼比 1:1.5~1:2。采用 1%~2% 异氟烷吸入 + 静注哌库溴胺 0.13~0.20 μmol/kg 及芬太尼 0.01 μmol/kg 静吸复合全麻诱导,持续吸入异氟烷维持及间断静注咪唑安定、芬太尼和哌库溴胺。经隐动脉穿刺置管接压力换能器(美国 Deltran II)测量动脉压;胸骨上方气管右侧切开皮肤,钝性分离直视下右颈内静脉穿刺置管接压力换能器,测量中心静脉压。经鼻孔置入温度感受器监测鼻咽温。常规消毒铺单后正中开胸。常规建立 CPB,剪下正常三尖瓣叶,代之以自体心包片,充分排气开放升主动脉。恢复自主心律后根据情况给予 10~20 J 电除颤,逐渐调整流量脱离 CPB,根据情况使用相应的血管活性药物,止血关胸。术毕换麻醉机为呼吸机

(德国 Siemens 900 C-1),呼吸恢复后拔除气管导管和动脉置管,正常进食后拔除中心静脉导管,送回饲养基地继续饲养及观察。

1.3 CPB 预充及管理 采用 Sarns 8000 人工心肺机及 Sarns TCM II 变温水箱,儿童型鼓泡氧合器和儿童型 CPB 管道(天津塑料研究所),儿童型动脉微栓过滤器(宁波菲拉尔公司)。以 250 ml 乳酸林格氏液(上海百特医疗用品有限公司)及 500 ml 琥珀酰明胶注射液(沈阳贝朗制药有限公司)预充管路排气。18F 主动脉插管及 28F、30F 的上下腔静脉插管(上海祥成公司)。停跳组于主动脉根部灌注冷晶体高钾停搏液,首剂 20 ml/kg,每 30 min 以 10 ml/kg 追加,停搏液均从右房吸走。CPB 流量维持于 60~80 ml/(kg·min),平均动脉压(MAP)维持于 50~60 mm Hg,停跳组体温维持于 32℃,不停跳组自然降温。两组采用 α 稳态血气管理方式。

1.4 观察项目 ① 生命体征、血流动力学指标:MAP,心率(HR),中心静脉压(CVP);记录时间点:动静脉监测建立后(T0)、切皮后(T1)、CPB 前(T2)、CPB 10 min(T3)、30 min(T4)、CPB 结束前 10 min(T5)、CPB 后 10 min(T6)、关胸后(T7);② 动脉血气分析:pH 值,氧分压(PO₂),二氧化碳分压(PCO₂),血红蛋白(Hb),K⁺,Ca²⁺,血糖(Glu),乳酸(Lac),碱剩余(BE);③ 心脏复跳情况,血管活性药用量,CPB 时间,呼吸机辅助时间;④ 术后并发症和存活状况。

1.5 CPB 效果评估 根据术中血气、离子和代谢指标的变化、MAP 和心律情况、自动复跳率、后并行辅助循环时间、血管活性药物用量、呼吸机辅助时间及术后并发症和存活状况等综合评定 CPB 效果。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异利用 *t* 检验,*P* < 0.05 有统计学意义。

2 结 果

两组小猪均全部顺利完成手术脱离 CPB,停跳组的麻醉维持时间、CPB 时间、后并行辅助时间、呼吸机支持时间长于非停跳组,有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1;停跳组 CPB 后肾上腺素与异丙肾上腺素的用量也高于非停跳组,有统计学意义(*P* < 0.05);非停跳组在麻醉维持中静脉麻醉药用量略高于停跳组,但无统计学意义(*P* > 0.05),见表 2。血流动力学方面,T5 时间点停跳组术中 MAP 低于非停跳组、HR 高于非停跳组,存在差异(*P* < 0.05);在脱离 CPB 后的 T6 和 T7 时间点,停跳组 MAP 仍然低于非停跳组,HR 也高于非停跳组,但并无统

计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。实验监测的 T0、T2、T4、T6 四个时间点的血气结果两组间无显著差异 ($P > 0.05$), 见表 4。停跳组开放升主动脉时仅 1 例为自动复跳, 其余 14 例以 20 J 除颤 1~3 次复跳, 自动复跳率 6.7%。停跳组术后有 9 例出现胸腔积液和心包积液, 并发症发生率为 60%, 有 3 例在术后 1 周内因心包填塞或心肺功能恢复差死亡, 存活率为 80%; 非停跳组术后有 4 例发生上述并发症, 发生率为 26.7%, 全部存活。

表 1 两组小型猪的一般状况和手术状况 ($n = 15, \bar{x} \pm s$)

项目	停跳组	非停跳组	P 值
年龄(月)	6.1 ± 0.5	6.2 ± 0.4	0.563
体重(kg)	29.7 ± 3.3	30.3 ± 2.4	0.529
基础麻醉起效时间(min)	14 ± 2	15 ± 3	0.691
麻醉维持时间(min)	187 ± 18	162 ± 19*	0.001
CPB 时间(min)	106 ± 12	89 ± 11*	0.000
升主动脉阻断时间(min)	61 ± 12		
后并行辅助时间(min)	36 ± 6	22 ± 4*	0.000
呼吸机辅助时间(min)	327 ± 22	297 ± 30*	0.000
并发症数量(头)	9	4	
死亡数(头)	3	0	

注: 表示两组比较 * $P < 0.05$ 。

表 2 两组小型猪基础麻醉、麻醉维持和血管活性药用量 ($\mu\text{mol}/\text{kg}, \bar{x} \pm s$)

项目名称	停跳组	非停跳组	P 值
基础麻醉用药			
氯胺酮	20.8 ± 4.0	21.5 ± 2.9	0.53
咪唑安定	0.90 ± 0.18	0.93 ± 0.14	0.7
戊巴比妥钠	102.8 ± 10.9	104.4 ± 9.3	0.62
麻醉维持			
咪唑安定	1.81 ± 0.18	1.83 ± 0.14	0.77
芬太尼	0.078 ± 0.007	0.079 ± 0.005	0.55
哌库溴胺	0.72 ± 0.18	0.76 ± 0.13	0.55
血管活性药			
肾上腺素	0.023 ± 0.002	0.016 ± 0.003*	0.000
异丙肾上腺素	0.023 ± 0.002	0.017 ± 0.002*	0.000

注: 表示两组比较 * $P < 0.05$ 。

3 讨论

小型猪具有获取和饲养容易、成本较低的特点, 且解剖结构及血液生化指标等生理形态与人非常近似, 与其他常见大型实验动物相比, 更适用于诸如心脏手术和器官异体移植术等外科复杂手术的研究。但低龄小型猪主要脏器功能发育不全, 全麻及 CPB 容易引起循环系统的并发症, 是术后死亡的重要原因^[2-3]。在解剖上, 小型猪后肢隐动脉发达, 位置相对较表浅、易触及, 是经皮穿刺置管测量动态血压的理想血管^[4], 但在实际操作过程中发现: 小型猪的动脉血管较细且应激性高, 一旦受到穿刺损伤立即收缩, 穿刺置管成功率低; 同时因其颈部脂肪较厚, 传统的经皮颈内静脉穿刺法亦难成功。我们在实验中采取切开皮肤直视下穿刺动静脉法建立置管监测, 成功率 100%^[5]。

小型猪的 CPB 动静脉置管过程与人相同, 稍有差异的是: 其打开胸腔所见的心脏相当于人的中位心, 右心房转位到心脏的后侧面, 上、下腔静脉位置偏深, 使用普通静脉插管置管难度较大, 我们认为采用直角型的静脉插管会更容易。CPB 过程中流量、灌注压力、代谢及温度管理均参考临床灌注的方式, 效果理想。在实验早期发现血液稀释对猪影响较大, 术中 Hb 低于 60 g/L 时复苏成功率和术后存活率均较低, 之后采取减少预充量、同种异体输血及血液超滤等措施降低血液稀释度, 保持 Hb 不低于 70 g/L, 显著提高了手术成功率。

无论停跳组还是非停跳组, 小型猪在 CPB 后均出现心率缓慢、心肌收缩无力、低血压等情况, 早期应用山莨菪碱、钙剂、多巴胺等药物效果不佳, 后发现持续泵入一定量的异丙肾上腺素和肾上腺素可维持循环稳定。停跳组的大多数小型猪在主动脉开放后不易复跳, 极易发生室颤, 需电除颤、静注利多卡

表 3 两组小型猪各时点血流动力学情况

时点	停跳组			非停跳组		
	MAP(mm Hg)	HR(bpm)	CVP(mm Hg)	MAP(mm Hg)	HR(bpm)	CVP(mm Hg)
T0	97 ± 11	113 ± 9	8.6 ± 1.0	94 ± 12	112 ± 11	8.7 ± 1.0
T1	93 ± 17	102 ± 10	8.4 ± 1.0	92 ± 16	102 ± 12	8.5 ± 0.8
T2	82 ± 14	114 ± 12	7.1 ± 0.8	80 ± 15	112 ± 13	7.3 ± 1.1
T3	52 ± 9	-	-	56 ± 11	82 ± 14	-
T4	58 ± 7	-	-	62 ± 9	62 ± 10	-
T5	67 ± 10	73 ± 7	-	78 ± 9*	84 ± 8*	-
T6	82 ± 10	95 ± 10	7.6 ± 1.4	87 ± 11	97 ± 8	7.9 ± 0.8
T7	93 ± 13	102 ± 13	8.2 ± 0.8	99 ± 12	107 ± 10	8.3 ± 0.8

注: 表示两组比较 * $P < 0.05$ 。

表 4 两组小型猪的动脉血气分析结果($n = 15, \bar{x} \pm s$)

组别	项目	T0	T2	T4	T6
停跳组	pH	7.49 ± 0.04	7.44 ± 0.05	7.39 ± 0.03	7.38 ± 0.02
	PaCO ₂ (mm Hg)	38.8 ± 3.1	35.3 ± 3.0	38.5 ± 3.0	35.9 ± 3.1
	PaO ₂ (mm Hg)	224.5 ± 39.5	243.8 ± 49.7	132.6 ± 31.8	189.9 ± 51.9
	Hb (g/L)	113 ± 7	107 ± 7	71 ± 6	87 ± 5
	K ⁺ (mmol/L)	4.33 ± 0.45	3.72 ± 0.34	4.43 ± 0.51	3.68 ± 0.22
	Ca ²⁺ (mmol/L)	1.68 ± 0.37	1.30 ± 0.34	1.47 ± 0.40	1.99 ± 0.53
	Glu (mmol/L)	5.4 ± 0.8	5.9 ± 0.7	6.4 ± 0.7	7.4 ± 0.9
	Lac (mmol/L)	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.5	3.0 ± 1.1	3.4 ± 0.7
	BE (mmol/L)	-0.5 ± 1.2	-0.4 ± 1.8	-1.3 ± 2.2	-2.8 ± 1.6
非停跳组	pH	7.48 ± 0.05	7.43 ± 0.04	7.40 ± 0.03	7.39 ± 0.02
	PaCO ₂ (mm Hg)	38.4 ± 3.1	35.0 ± 3.2	38.9 ± 2.9	36.1 ± 2.7
	PaO ₂ (mm Hg)	220.9 ± 39.7	249.9 ± 50.8	137.8 ± 30.6	198.0 ± 52.2
	Hb (g/L)	114 ± 8	108 ± 6	70 ± 5	85 ± 4
	K ⁺ (mmol/L)	4.41 ± 0.53	3.69 ± 0.34	4.57 ± 0.51	3.72 ± 0.25
	Ca ²⁺ (mmol/L)	1.65 ± 0.38	1.32 ± 0.32	1.52 ± 0.45	2.06 ± 0.45
	Glu (mmol/L)	5.3 ± 0.8	6 ± 0.7	6.6 ± 0.8	7.1 ± 0.9
	Lac (mmol/L)	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.4	2.9 ± 1.0	3.3 ± 0.7
	BE (mmol/L)	-0.6 ± 1.3	-0.4 ± 1.9	-1.6 ± 2.2	-2.6 ± 1.7

因和心血管活性药物,甚至使用临时起搏器维持心律,该组无论是自主复跳还是除颤后复跳心律均不易维持,这些变化与 Li 和 Tirilomis 的报道类似^[2,6],并且停跳组肾上腺素及异丙肾肾上腺素用量均高于非停跳组,统计学上有显著性差异。同时停跳组术后心包积液和胸腔积液的并发症发生率及死亡率也高于非停跳组。分析原因为:心脏停跳方式本身相对于非停跳方式对心肌的损伤重,通常术后需要更长时间的辅助循环和药物支持,正如动脉穿刺时所见,小型猪机体对创伤应激性强,动脉血管存在创伤后严重收缩现象;心脏停跳后冠脉循环缺血,造成升主动脉开放后冠状动脉仍持续收缩或痉挛,心肌供血不足,机体对缺血再灌注损伤敏感,因此,心脏功能恢复所需时间长,CPB 后较之临床需要更多的血管活性药支持,并且心律失常、术后并发症的发生率及死亡率也更高。如条件允许采用膜肺及 HTK 心脏停搏液或可降低缺血再灌注损伤,得到更好的结果。

目前,国内外小型猪 CPB 管理的相关资料还比较少,我们的经验是小型猪对缺血再灌注损伤耐受性差,对创伤应激性强,在 CPB 过程中要减少血液稀

释,避免心脏停跳并给予及时、足量的药物支持,尽量减轻缺血再灌注损伤和积极有效的术后循环功能维护对于手术成功有着重要意义。

参考文献:

- [1] 郑振辉,周淑佩,彭双清. 实用医学实验动物学[M]. 北京:北京大学医学出版社,2008. 182 - 183.
- [2] Li D, Ren BH, Shen Y, *et al*. A Swine model for long-term evaluation of prosthetic heart valves [J]. ANZ J Surg, 2007, 77 (8):654 - 658.
- [3] 宋兵,祁亮,任旭东,等. 小型猪心内直视手术两种麻醉方法的对比研究 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2010, 31 (3):362 - 365.
- [4] 胡建华,姚明,崔淑芳. 实验动物学教程[M]. 上海:上海科学技术出版社,2009. 108 - 109.
- [5] 李慧先,邵燕斌,张艳丽,等. 小型猪体外循环下心脏手术的麻醉 [J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(8):31 - 34.
- [6] Tirilomis T, Liakopoulos OJ, Coskun KO, *et al*. Myocardial contractile function in survived neonatal piglets after cardiopulmonary bypass [J]. J Cardiothorac Surg, 2010, 5:98.

(收稿日期:2012-03-01)

(修订日期:2012-04-24)