

· 临床研究 ·

乌司他丁对法洛四联症根治术婴幼儿的心肺保护作用

王显悦, 毕生辉, 王晓武, 张卫达, 梅鲁刚, 梁爱琼, 徐宇, 金振晓

[摘要]:目的 观察乌司他丁对法洛四联症根治术婴幼儿的心肺保护作用。方法 2011 年 6 月至 2012 年 3 月于我中心行根治术的连续 40 例法洛四联症婴幼儿随机分为乌司他丁组和对照组, 每组 20 例。乌司他丁组体外循环预充乌司他丁 10 000 U/kg, 术后三天内每日给予乌司他丁 10 000U/kg。对照组于相应时间点给予等量生理盐水。比较两组患儿手术时间、体外循环时间、心脏停搏时间、监护室治疗时间、术后住院时间、手术结束时动脉血压和中心静脉压、血管活性药物使用情况, 入监护室时动脉血氧分压(PaO₂)和二氧化碳分压(PaCO₂)、气道压力峰值(Ppeak)以及术后机械通气时间和肺部感染发生例数。结果 两组患儿均无住院死亡, 手术时间、体外循环时间、心脏停搏时间和术中主动脉开放后心脏复跳情况及术后住院时间无差异($P > 0.05$)。与对照组比较, 乌司他丁组患儿超滤完成后动脉血压高、中心静脉压低, 术后血管活性药物使用较少, 监护室治疗时间短(均 $P < 0.05$)。两组患儿入监护室即时 PaCO₂ 无明显差异($P > 0.05$)。与对照组比较, 乌司他丁组患儿 PaO₂ 较高, Ppeak 较低, 术后机械通气时间较短, 肺部感染发生例数少。结论 乌司他丁能够安全用于法洛四联症根治术婴幼儿围术期治疗, 对患儿心肺功能具有保护作用。

[关键词]: 乌司他丁; 法洛四联症; 婴幼儿

[中图分类号]: R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:** 1672-1403(2012)04-0203-04

Cardiopulmonary protective effects of ulinastatin in infants with tetralogy of Fallot underwent radical surgery

Wang Xian - yue, Bi Sheng - hui, Wang Xiao - wu, Zhang Wei - da, Mei Lu - gang, Liang Ai - qiong, Xu Yu, Jin Zhen - xiao.

Department of Cardiovascular Surgery, the Military General Hospital of Guangzhou Command, Guangzhou 510010, China; Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Shaanxi Xi'an 710032, China

Corresponding author: Zhang Wei - da, Email: xzwk_ZWD@hotmail.com;

Jin Zhen - ixao, Email: jinzx10262@yahoo.com.cn

[Abstract]: Objective To investigate cardiopulmonary protective effects of ulinastatin in infants with tetralogy of Fallot (TOF) underwent radical surgery under cardiopulmonary bypass. **Methods** From June 2011 through March 2012, 40 successive infants with TOF scheduled for radical surgery were randomly grouped as ulinastatin group (UTI group, 20 cases) and control group (CTL group, 20 cases). UTI patients received 10 000 U/kg of ulinastatin in prime solution for cardiopulmonary bypass, and the same dose of ulinastatin per day for 3 days after surgery. CTL infants received equal volume of saline at the same time points. The peri - operative parameters, such as operating time, cardiopulmonary bypass time, cardiac arrest time, ICU time, post - operative length of stay, mean arterial pressure (MAP) and central venous pressure (CVP) immediately after modified ultrafiltration, post - operative inotropic scores, PaO₂, PaCO₂ and peak pressure of airway (Ppeak) upon ICU arrival, ventilation time and post - operative pulmonary infections were recorded. **Results** There was no hospital death in either group. There was no statistical difference between the two groups as to operating time, cardiopulmonary bypass time, cardiac arrest time, ICU time and the ratio of spontaneous rhythm recovery after aortic cross-clamp removal. Compared with CTL group, patients in UTI group had higher MAP, lower CVP right separation from modified ultrafiltration, and shorter post - operative length of stay. The post - operative inotropic scores in UTI group were significantly reduced compared with CTL patients ($P < 0.05$). There was no statistical difference between the two groups in the values of PaCO₂. UTI patients

基金项目: 广州市科技计划项目(2011J4100021); 天普研究基金(01201122, 01201104)

作者单位: 510010 广州, 广州军区总医院心脏外科中心(王显悦, 毕生辉, 王晓武, 张卫达, 梅鲁刚, 梁爱琼, 徐宇); 710032 西安, 第四军医大学西京医院心脏外科(金振晓)

通讯作者: 张卫达: xzwk_ZWD@hotmail.com; 金振晓: jinzx10262@yahoo.com.cn

had higher value of PaO₂, lower Ppeak in the same ventilation condition upon ICU admission. There were significantly less pulmonary infections in UTI patients (2/20) compared with CTL patients (8/20). **Conclusion** Peri-operative application of ulinastatin in infants with TOF underwent radical surgery under cardiopulmonary bypass is safe and has potential cardiopulmonary protective effects.

[Key words]: Ulinastatin; Tetralogy of Fallot; Infants

法洛四联症是最为常见的紫绀型先天性心脏病,目前认为法洛四联症明确诊断后应在婴幼儿时期尽早施行手术治疗^[1]。但由于婴幼儿对于体外循环和心脏手术打击的承受力较弱,心脏手术后的死亡率较其它年龄段患儿高,尤其是手术后心肺功能不全严重影响法洛四联症术后婴幼儿的病情恢复,是目前临床处理的难点^[2-3]。乌司他丁(Ulinastatin)是一种胰蛋白酶抑制剂,早期主要用于急性胰腺炎和休克等治疗,目前已经证实乌司他丁对体外循环后有良好心肺保护作用^[4],但其在婴幼儿围心脏手术期应用较少。针对于此,我们在市科技计划重点项目和天普研究基金的资助下,使用乌司他丁防治法洛四联症婴幼儿围手术期心肺功能不全,现将研究结果报告如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 2011 年 6 月至 2012 年 3 月于我中心手术治疗的 3 岁以下确诊为法洛四联症,拟行根治手术的连续患儿 40 例,按顺序纳入本前瞻、随机、双盲的研究中。排除标准包括:急诊手术、再次手术、曾行其他重大手术。随机分为乌司他丁组和对照组,每组 20 例。麻醉师、术者、ICU 医生和护士对于组别的分配不予告知。本项研究通过我院伦理委员会的批准并得到患者家属签字同意的书面知情同意。两组患儿一般情况见表 1。

表 1 两组患儿一般情况比较(n = 20, $\bar{x} \pm s$)

项目	乌司他丁组	对照组	P 值
男/女	12/8	14/6	0.507
年龄(月)	16.0 ± 9.4	18.6 ± 8.5	0.578
体重(kg)	10.9 ± 3.1	9.4 ± 2.8	0.114
McGoon 比值	1.5 ± 0.6	1.4 ± 0.8	0.350
LVEDI(ml/m ²)	24.9 ± 9.1	23.8 ± 7.8	0.620
APCAs(例)	6	4	0.465

注:LVEDI:左室舒张末容积指数,APCAs:体-肺侧支

1.2 麻醉、体外循环、手术方法及乌司他丁的应用 麻醉诱导前常规建立有创动脉血压、中心静脉压、无创脉搏氧、心电图监测。诱导和维持麻醉采用丙泊酚、瑞芬太尼和罗库溴铵。

体外循环前,给予肝素 300 U/kg 静注,维持 ACT > 480 s。使用膜肺,滚压泵,变温水箱。体外循环预充液包括乳酸林格液,人血白蛋白、血浆、甘露醇、甲泼尼龙。灌注流量开始时为 100 ml/(kg · min),然后根据温度和血液的稀释度随时调整校正。升主动脉阻断后顺灌冷血停搏液 20 ml/kg 诱导心脏停搏和心肌保护。体外循环开始后即开始降温,术中维持鼻咽温度在 28℃ 左右。升主动脉开放后复温至肛温 36℃ 后停机。静注 3 ~ 4 mg/kg 的鱼精蛋白拮抗肝素。

两组患儿均行根治手术,纵行右室流出道切口疏通右室流出道,室间隔缺损修补和右室流出道加宽使用自体心包,合并 APCAs 者于体外循环开始前结扎。手术、麻醉、体外循环和 ICU 医生属于一个治疗组。

手术后所有患儿均入重症监护室监护,呼吸机辅助呼吸采用同步间歇指令通气(SIMV)模式。监测有创动脉血压,中心静脉压(CVP),根据情况使用血管活性药物和利尿剂,每小时晶体液入量根据中华医学会小儿围术期液体和输血管理指南(2009)进行,使用胶体(血浆等)调节容量。患儿苏醒后逐渐减少呼吸辅助条件,减至呼吸频率 4 次/min 且动脉血气分析指标良好,即拔除气管插管。无脏器功能不全、无手术部位活动性出血、生命体征平稳后转出重症监护室。

乌司他丁组体外循环时预充乌司他丁 10 000 U/kg,术后给予乌司他丁 10 000 U,1 次/d,持续三天。对照组于相应时间点给予等量生理盐水。

1.3 观察指标 两组患儿治疗效果和手术操作情况包括:两组患儿手术时间、体外循环时间、心脏停搏时间、ICU 治疗时间和术后住院时间。循环功能指标包括:主动脉开放后心脏自动复跳情况,观察术中血液超滤完成后即时平均动脉血压(MAP)和 CVP。血管活性药物评分:以使用药物的 μg/(kg · min)为单位计算,多巴胺、多巴酚丁胺和氨力农 × 1 + 米力农 × 15 + 肾上腺素和去甲肾上腺素 × 100^[5]。呼吸功能指标包括:入监护室时动脉血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)和气道压力峰值(Ppeak),术后机械通气时间和肺部感染发生例数。肺部感染诊断:① 多次痰培养致病菌阳性,菌落数

>10⁵;② 胸片改变伴发热,白细胞计数升高;③ 纤维支气管镜肺泡灌洗培养致病菌阳性。

1.4 统计分析 用 SPSS17.0 统计软件进行处理,结果中计量资料数据采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗效果及手术操作情况 所有患儿均治愈出院,无住院死亡病例。两组患儿手术时间、体外循环时间和心脏停搏时间、术后住院时间无明显差异;与对照组比较,乌司他丁组患儿 ICU 治疗时间较短,见表 2。

2.2 两组患儿治疗后循环功能指标比较 两组患儿主动脉开放后心脏自动复跳无明显差异。与对照组比较,乌司他丁组患儿血液超滤完成后 MAP 高、CVP 低,血管活性药物使用较少,见表 3。

2.3 两组患儿治疗后呼吸功能指标比较 两组患儿入监护室即时 PaCO₂ 和 Ppeak 无明显差异。与对照组比较,乌司他丁组患儿 PaO₂ 高,术后机械通气时间短以及肺部感染例数少。见表 4。

3 讨论

婴幼儿确诊为法洛四联症后应尽早进行手术治疗,以促进心脏和肺血管的发育^[6]。目前,制约婴幼儿法洛四联症根治手术的主要因素是围手术期的

心肺功能不全,包括低心排出量综合征、心律失常和体外循环肺损伤和肺部感染等^[7]。为了提高婴幼儿法洛四联症手术成功率,心脏外科医生在钻研手术技术同时也在不断的探寻新型婴幼儿心肺功能保护药物。

乌司他丁是由 143 个氨基酸组成,分子量为 66 464 D 的酸性蛋白质,为尿胰蛋白酶抑制剂。能有效抑制由体外循环引发的一系列酶以及炎性介质的释放,对胰蛋白酶、透明质酸酶、巯基酶、 α -糜蛋白酶、粒细胞弹性蛋白酶、纤溶酶等多种酶有抑制作用,还有稳定溶酶体膜、抑制溶酶体酶释放、抑制心肌抑制因子产生、清除氧自由基和抑制炎性介质释放的作用。有研究认为:由于乌司他丁具有抗休克、改善循环、改善氧合、降低平均住院时间和死亡率的作用^[8],而静注乌司他丁后应激性溃疡、高血糖、真菌感染发生率均较低,可望替代糖皮质激素应用于急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征的临床救治。还有人报道^[4,9]:乌司他丁用于体外循环心脏手术及其它大手术,具有抑制炎性因子释放,减轻缺血再灌注损伤以及心脏保护作用。在肺保护方面,乌司他丁可以从多个方面减轻体外循环中各种因素对肺的损害^[10-11],乌司他丁能抑制促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α 和白介素-8 的产生,减轻肺组织炎症反应的程度,提高 PaCO₂,对促炎/抗炎因子起到全面抑制作用,并且通过抑制蛋白水解酶、抗氧化、改善微循环等多方面的作用,减轻机体炎症反应程度,使

表 2 两组患儿术中及术后情况比较($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	手术时间(min)	体外循环时间(min)	心脏停搏时间(min)	ICU 时间(h)	术后住院时间(d)
乌司他丁组	152.3 ± 17.0	88.6 ± 13.0	52.4 ± 8.8	78 ± 38	10 ± 6
对照组	144.9 ± 24.5	84.2 ± 12.7	45.9 ± 14.4	96 ± 40	11 ± 7
P 值	0.278	0.287	0.095	0.031	0.058

表 3 两组患儿循环功能指标比较($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	自动复跳(例)	超滤后 MAP(mm Hg)	超滤后 CVP(mm Hg)	血管活性药物 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$
乌司他丁组	13	74.4 ± 8.6	10.2 ± 3.1	3.6 ± 1.6
对照组	16	66.8 ± 8.4	12.4 ± 3.0	5.0 ± 2.2
P 值	0.288	0.015	0.031	0.033

表 4 两组患儿呼吸功能指标比较($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)	Ppeak(cmH ₂ O)	机械通气时间(h)	肺部感染(例数)
乌司他丁组	287.0 ± 60.8	39.6 ± 6.4	22.8 ± 7.1	27.8 ± 11.1	2
对照组	227.7 ± 82.3	37.6 ± 7.1	28.8 ± 8.6	42.1 ± 24.8	8
P 值	0.013	0.348	0.022	0.024	0.024

炎性介质的表达下调,同时抗炎介质的表达也相应下调,从而有效地保护肺功能。

乌司他丁早期临床使用对象主要是成人^[12],最近的研究表明其在小儿患者应用也有较高的安全性^[13]。我们将研究对象设置为法洛四联症手术婴幼儿,是因为此类患儿手术后心肺功能不全发生率高,研究的临床意义更大。在药物剂量上,考虑到婴幼儿肝脏和肾脏尚未发育成熟,我们采用目前已报道婴幼儿应用的低剂量方案^[14];在药物输入速度上,由于乌司他丁生物半衰期大约为 24 min,消除半衰期只有 40 min,我们在严格监测副反应情况下使用微量泵在 10 min 内输入,提高治疗血药浓度,实验中未见明确药物相关并发症,我们认为其使用剂量可能还有提高的空间。研究结果显示:乌司他丁组患儿血管活性药物使用较少,血液超滤完成后平均动脉压较高而中心静脉压较低,提示乌司他丁组患儿血流动力学更稳定,心脏功能更好;乌司他丁能够改善法洛四联症术后婴幼儿氧合功能,降低气道阻力,缩短呼吸机辅助时间,减少肺部感染的发生,说明乌司他丁对患儿肺功能也具有良好的保护作用。本研究的局限之处在于研究例数尚少,但相信通过进一步的研究,能够逐渐掌握乌司他丁的适合临床使用方法,使得更多的心脏病患者受益。

参考文献:

- [1] Moraes Neto FR, Santos CC, Moraes CR. Intracardiac correction of tetralogy of fallot in the first year of Life: short - term and mid - term results [J]. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2008, 23 (2): 216 - 223.
- [2] 杨丽华. 法乐四联症围术期呼吸道管理的方法探讨 [J]. *医学信息(手术学分册)*, 2007, 20(2): 128 - 129.
- [3] Luijnenburg SE, Peters RE, van der Geest RJ, *et al*. Abnormal right atrial and right ventricular diastolic function Relate to im-

paired clinical condition in patients operated for tetralogy of Fallot [J]. *Int J Cardiol*, 2012.

- [4] 赵琦峰,张静,胡型锦,等. 乌司他丁和抑肽酶对心肌缺血再灌注损伤保护作用的对比研究 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2007, 22(10): 748 - 751.
- [5] Jin Z, Duan W, Chen M, Yu S, *et al*. The myocardial protective effects of adenosine pretreatment in children undergoing cardiac surgery: a randomized controlled clinical trial [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 39(5): e90 - 96.
- [6] O'Connor MJ, Ravishankar C, Ballweg JA, *et al*. Early systemic - to - pulmonary artery shunt intervention in neonates with congenital heart disease [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142 (1): 106 - 112.
- [7] Hashemzede K, Hashemzede S. Early and late results of total correction of tetralogy of Fallot [J]. *Acta Med Iran*, 2010, 48 (2): 117 - 122.
- [8] 雷李美. 乌司他丁在多发创伤并发休克治疗中的作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2007, 27(9): 1265 - 1266.
- [9] 屈家虎,胡观成. 乌司他丁治疗重型颅脑损伤的临床疗效及预后分析 [J]. *医学临床研究*, 2010, 27(11): 2098 - 2100.
- [10] 刘刚,王晶,赵研. 乌司他丁对心肺复苏大鼠心功能及心肌组织 CD11b、ICAM-1 的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2010, 16(4): 413 - 416.
- [11] 杨文凯,龚南平,杨春丽,等. 乌司他丁对体外循环术中肺脏的保护作用 [J]. *中国体外循环杂志*, 2010, 8(1): 37 - 38.
- [12] 向强,杨小文,董爱萍,等. 乌司他丁对成人先天性心脏病手术炎症反应的影响 [J]. *中国体外循环杂志*, 2007, 5 (1): 17 - 19.
- [13] 王妍心,陈胜阳. 乌司他丁对儿童体外循环后肺的保护作用 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(11): 846 - 847.
- [14] 李桂芬,孙桂民,高国栋,等. 乌司他丁对婴幼儿体外循环炎症反应的影响 [J]. *中国体外循环杂志*, 2003, 1(1): 13 - 15.

(收稿日期: 2012-06-04)

(修订日期: 2012-06-26)

中国生物医学工程学会体外循环分会 2013 年学术活动简讯

- 1 2013 年 4 月举办“全国 ECMO 学习班”,为期 2~3 天,地点:暂定北京阜外医院。
- 2 2013 年继续举办“第 16 期全国体外循环理论培训班”,时间 8 月,为期 5 天,地点:阜外医院。
- 3 2013 年 10 月 11~13 日在北京国际会议中心召开“第 6 届全国体外循环学术会议暨首届亚太体外生命支持学术会议”。此次会议由体外循环分会、重症医学分会、ALSO 协会联合举办。
- 4 计划参加其他学会举行的学术会议,并设立体外循环专业分会场。

以上学术活动的具体时间,请大家关注体外循环网站(www.chinacpb.com)。

体外循环分会秘书处联系电话:010-68315943 E-mail:twxhfh@163.com

联系人:杨舒娅 联系电话:13641151344