

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.04.05

国产心肌保护液与 del Nido 停搏液在成人 心脏手术中的心肌保护研究

林 飞, 冼明海, 彭华剑, 张开天, 曹 勇

[摘要]:目的 回顾性分析比较国产心肌保护液(HTK液)与 del Nido 含血停搏液两种不同心肌保护液在成人心脏手术中的心肌保护效果,为临床选择合适的心肌保护方案提供参考。**方法** 选取收集 2018 年 8 月至 2019 年 8 月在本院行心肺转流(CPB)下心脏直视手术的 60 例成人患者纳入研究。使用国产心肌保护液为 HTK 组,共 30 例;使用 del Nido 停搏液的为 DN 组,共 30 例。采集血液中心肌损伤标志物数据及预后情况作临床比较。**结果** 在基线资料中,HTK 组术前左室舒张末内径明显更大($P=0.003$);HTK 组因心衰术前需要在 ICU 停留的患者例数更多(4:0, $P=0.038$)。两组在 CPB 时间、升主动脉阻断时间、电击除颤率、停机后用药量无统计学差异($P>0.05$);两组在各时间点的肌酸激酶、心肌型肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶水平无显著性差异($P>0.05$)。在停搏液灌注用量方面 DN 组则较少($P<0.001$),灌注次数则 HTK 组需求更少($P<0.001$)。术后 24 h 内的左室射血分数、机械通气时间、ICU 停留时间及相关并发症发生率无明显差异($P>0.05$)。**结论** 在成人心脏手术中应用国产 HTK 液及 del Nido 液都具有良好的心肌保护效果,而在病情更为危重的情况下国产 HTK 液仍然显示出一定的优越性,在单次灌注上也有潜在的优势。

[关键词]: HTK 液;del Nido 停搏液;心肌保护;成人心脏手术;心肺转流

The effects of HTK solution compared to del Nido cardioplegia on myocardial protection in adult cardiac surgery

Lin Fei, Xian Minghai, Peng Huajian, Zhang Kaitian, Cao Yong

Department of Cardiopulmonary Bypass, The Peoples's Hospital of Gao Zhou, Guangdong Gaozhou 525200, China

Corresponding author: Xian Minghai, Email: lynn.lf@163.com

[Abstract]: Objective Retrospective analysis and comparison study of the myocardial protective effects of HTK cardioplegic solution and del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery were conducted to provide reference for clinical selection of myocardial protection. **Methods** Sixty adult patients who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) were selected. The HTK group received HTK cardioplegia and the DN group received del Nido cardioplegia, each group had 30 patients. Meanwhile, myocardial injury markers data and prognosis of the patients were collected for clinical comparison. **Results** In baseline data, the HTK group had significantly larger preoperative left ventricular end-diastolic diameter ($P=0.003$); The HTK group had a higher proportion of patients requiring ICU stay before surgery due to heart failure (4:0, $P=0.038$). There was no significant difference in CPB time, ACC time, defibrillation rates, vasoactive drug dosages after CPB between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in CK, CKMB and LDH levels between the two groups ($P>0.05$). The cardioplegia dosage of DN group was lower than that of HTK group ($P<0.001$); however, the number of perfusion was less in HTK group ($P<0.001$). There was no significant difference in ejection fraction, mechanical ventilation time, ICU stay and complications within 24 hours after surgery ($P>0.05$) between the 2 groups. **Conclusion** Both HTK cardioplegia and del Nido cardioplegia have good myocardial protective effects in adult cardiac surgery, and HTK cardioplegia shows some superiority in protection of more severe patients.

[Key words]: HTK cardioplegia; Del Nido cardioplegia; Myocardial protection; Adult cardiac surgery; Cardiopulmonary bypass

作者单位: 525200 高州, 广东医科大学附属高州市人民医院体外循环科(林 飞、冼明海、彭华剑); 心血管外科一区(曹勇), 心血管外科二区(张开天)

通讯作者: 冼明海, Email: lynn.lf@163.com

心肌保护是心脏直视手术中重要的环节之一，其目标是利用停搏液使心脏处于心电活动停止状态，以最大限度减少心肌的能耗及缺血再灌注损伤。目前国内外各心脏中心的心肌保护方案呈多样化发展，但仍未有公认统一的最优方案。HTK 液(Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate solution)是目前临床比较广泛使用的长效心肌保护液之一，其为仿细胞内液型停搏液的代表。而 del Nido 停搏液为高 K⁺ 含血停搏液，同样是单剂量设计的心肌保护方案，近年在成人心脏手术中的应用才得到报道^[1-5]。本研究对比国产心肌保护液(HTK 液)和 del Nido 停搏液在成人心脏直视手术中的心肌保护的效果，为临床心肌保护方案的选择提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取收集 2018 年 8 月至 2019 年 8 月本院在心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)下行瓣膜手术的 60 例成人患者纳入研究。按照使用不同的心肌保护液分成 2 组，使用国产 HTK 液为 HTK 组(n=30)；使用 del Nido 停搏液的为 DN 组(n=30)。排除标准：急诊手术和合并严重的其他系统疾病患者。两组间的年龄、性别、体重、心胸比值、左房径、术前左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)值、手术方式无统计学差异。HTK 组术前左室舒张末内径比、术前 ICU 停留者数组间比较均有统计学差异(P<0.05)。两组的一般资料见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较(n=30)

项目	HTK 组	DN 组	P 值
年龄(岁)	58.4±11.4	53.6±12.8	0.142
男/女(n)	17/13	14/16	0.121
体重(kg)	53.8±9.6	53.9±9.7	0.317
心胸比值	0.63±0.1	0.60±0.1	0.263
左房径(mm)	47.5±12.5	48.5±10.6	0.722
左室舒张末内径(mm)	54.6±12.8	47.2±8.1	0.003
LVEF(%)	48.9±12.5	53.2±9.3	0.133
术前 ICU 停留(n)	4	0	0.038
手术方式			0.186
AVR(n)	11	8	
MVR(n)	9	15	
BVR(n)	10	7	

注：AVR：主动脉瓣置换术；MVR：二尖瓣置换或成形术；BVR：AVR 联合 MVR。

1.2 麻醉及手术方法 所有患者采用全身静吸复

合麻醉，术中以丙泊酚、阿曲库铵、七氟烷等维持麻醉深度。手术全部经胸部正中切口入路，在全身肝素化活化凝血时间>480 s 后，分别经升主动脉和上下腔静脉/心房双级插管建立 CPB，在阻断升主动脉后，顺行灌注心脏停搏液使心脏停搏。完成手术操作后关闭心脏各切口，经心脏充分排气后开放阻断钳，经后并行心率、血压满意后撤离 CPB。给予鱼精蛋白中和肝素后，止血关胸送返 ICU。

1.3 CPB 及心肌保护 使用德国史托克滚压泵式人工心肺机和膜式氧合器。使用醋酸钠林格液进行管路预充排气，预充液中加入肝素 4 000 U，5%碳酸氢钠 50 ml，吠塞米 10 mg。

本单位使用的 del Nido 停搏液由灌注师于术前配置，使用醋酸根复方电解质液(商品名：勃脉力 A)为基础液，详细配方见表 2。心肌保护液均经主动脉根部或冠状动脉开口进行顺行灌注。HTK 组：HTK 液初始灌注压力为 100~120 mm Hg，心电活动停止后以 50~70 mm Hg 压力维持灌注时间 5~8 min，首剂量为 30~50 ml/kg，单次最大用量 2 000 ml，单次灌注维持 180 min 心肌保护时间；需经由左右冠脉口分别灌注时，管理方式相同，灌注总时间会相对延长，约 10 min；灌注量分配约为左：右=6：4。DN 组：del Nido 停搏液经主动脉根部灌注压力为 160~180 mm Hg，经由左右冠脉口分别灌注时压力为 140~160 mm Hg，左右冠脉灌注量分配约为左：右=6：4；首剂量为 20 ml/kg，单次最大用量 1 000 ml，90 min 后根据需要加灌半量。

表 2 del Nido 停搏液配方

药物	剂量(ml)
20%甘露醇	8.15
25%硫酸镁	4
10%氯化钾	10
5%碳酸氢钠	11
2%利多卡因	3.25

注：每 500 ml 基础液添加的药物剂量；上述溶液与患者自体氧合血按血晶比为 1：4 的比例混合形成终末灌注液。

1.4 围手术期临床资料的采集 心肌酶的时间点及指标：对术前(T1)、返回 ICU 时(T2)、术后 24 h(T3)和 72 h(T4)血液中肌酸激酶(creatin kinase, CK)、心肌型肌酸激酶同工酶(creatin kinase isoenzyme MB, CKMB)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)的浓度进行收集记录。对术中的复跳情况进行记录。对停止 CPB 后的血管药物使用情况进行计数评分(评分=多巴胺×1+肾上腺素×100+

去甲肾上腺素 $\times 100$)对比。观察患者术前及术后 24 h 内的心功能情况,记录术后 LVEF 值、机械通气时间、ICU 停留时间及相关并发症发生率等情况。

1.5 统计分析方法 统计分析采用 SPSS 23.0 软件进行统计处理。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间比较采用 t 检验。计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组在年龄构成、性别、体重、心胸比值、病种构成、术前 LVEF 值等无统计学差异。两组平均年龄均 > 50 岁。HTK 组术前左室舒张末内径明显更大,与 DN 组比较有显著差异($P = 0.003$)。HTK 组因心衰而术前需要在 ICU 停留的患者比率更高($P = 0.038$)。见表 1。

2.2 围手术期资料 两组病例在 CPB 时间、升主动脉阻断时间、除颤率、停机后血管药物评分、术后机械通气时间、ICU 停留时间、术后 LVEF 值、术后并发症发生率等均无统计学意义,均无出现术后低心排及临床死亡的情况。HTK 组的全部单次灌注完成手术, DN 组则复灌需求更多($P = 0.036$),而在灌注液用量方面 DN 组则较少($P < 0.001$)。见表 3。

表 3 两组患者围手术期资料比较($n = 30$)

临床资料	HTK 组	DN 组	P 值
CPB 时间(min)	134 \pm 42.5	147.2 \pm 47.8	0.267
主动脉阻断时间(min)	94.3 \pm 39.7	78.7 \pm 31.5	0.097
灌注次数	1	1.2 \pm 0.5	0.036
停搏液使用量(ml)	1 366.7 \pm 319.8	1 080.0 \pm 279.7	0.001
除颤率[n(%)]	4(13.3)	2(6.7)	0.688
停机后血管药物评分	8.4 \pm 3.0	7.6 \pm 2.9	0.359
术后机械通气时间(h)	24.4 \pm 16.0	30.0 \pm 19.5	0.376
ICU 停留时间(h)	59.3 \pm 30.6	58.9 \pm 40.8	0.514
术后 LVEF 值(%)	47.7 \pm 10.5	51.4 \pm 7.4	0.126
围手术期死亡(n)	0	0	1.000
术后恶性心律失常(n)	1	0	0.313
术后 IABP 使用(n)	0	0	1.000

注:IABP:主动脉内球囊反搏。

2.3 心肌损伤的血清学指标 收集对比各时间点血液中心肌酶指标,分析发现 CK、CKMB、LDH 的浓度在 T2、T3 时间段均增加,在 T4 呈下降趋势,统计结果在四个时间点上未见明显差异($P > 0.05$)。由于肌钙蛋白的临床数据欠缺完整性,故本研究主要体现心肌损伤的血清学指标是 CK、CKMB 和 LDH。见表 4。

3 讨论

随着心脏外科技术不断的成熟及发展,心脏外科的治疗也朝着危重及复杂的方向发展。现在心脏病高龄患者越来越多,病情较重,心肌长时间高负荷就存在不可逆的重构和弥漫性病变,并且常常合并有不同程度的冠脉病变,种种因素对术中心肌保护提出了更高的要求。选择合适的心肌保护策略,提高心肌保护效果,是保证手术安全的重要因素之一。

HTK 液是目前临床广泛使用的冷晶体心脏停搏液之一,依靠与细胞内液相近的成分发挥作用,其特点^[6]为低 Na^+ 、低 K^+ 、低 Ca^{2+} 配方,并含有强大的缓冲盐系统及能量底物,在缺血期间保持心肌细胞内酸碱平衡及 ATP 水平,减轻心肌损伤^[7]。其优越的心肌保护效果及长达 180 min 的心肌缺血保护时间,使其得到很多临床医师的青睐。

del Nido 停搏液最初是由匹兹堡大学开发的,为保护未成熟心肌而设计的配方,已应用于临床多年,近年被应用于成人心脏外科手术。del Nido 停搏液的血晶比为 1 : 4 配比的高 K^+ 含血冷停搏液,以醋酸钠林格液为基础液,混合 20% 自体含氧血液;醋酸根及自体血的缓冲盐形成了良好的缓冲系统,使其具有良好的心肌保护能力^[8]。其含血量较经典的 St. Thomas 含血停搏液(4 份血 1 份晶体)低,黏稠度更低,理论上更加有利于灌注液均匀分布于心肌。del Nido 停搏液建议的复灌时间为 90 ~ 120 min^[2],同样为长效的单剂量心肌保护方案,有较多报道将其与经典的 Buckberg 停搏液进行对比^[9-11],显示了其有同样优秀的心肌保护效果,并且

表 4 两组患者 CK、CKMB、LDH 值在各时间点的比较($n = 30, \bar{x}\pm s$)

时间点	CK($\mu\text{mol/L}$)			CKMB($\mu\text{mol/L}$)			LDH($\mu\text{mol/L}$)		
	HTK 组	DN 组	P 值	HTK 组	DN 组	P 值	HTK 组	DN 组	P 值
T1	1.47 \pm 0.80	1.25 \pm 0.55	0.206	0.28 \pm 0.07	0.43 \pm 0.09	0.472	4.66 \pm 1.83	4.22 \pm 1.31	0.298
T2	11.94 \pm 4.93	11.36 \pm 4.95	0.649	1.34 \pm 0.63	1.40 \pm 0.56	0.702	9.22 \pm 2.45	9.89 \pm 2.86	0.335
T3	14.20 \pm 6.05	12.55 \pm 6.03	0.294	0.97 \pm 0.47	0.87 \pm 0.29	0.357	9.66 \pm 2.65	8.90 \pm 2.75	0.348
T4	9.15 \pm 6.56	9.13 \pm 7.87	0.989	0.42 \pm 0.17	0.41 \pm 0.14	0.761	8.00 \pm 2.89	7.10 \pm 2.18	0.179

在管理上有优越性,有替代传统 Buckberg 停搏液的趋势。国内专家也联合制定了 del Nido 停搏液在成人心肌保护的应用常规^[4],对临床很有指导意义,但其对成人的心肌保护仍存在争议性,包括应用的范围及保护时限,复灌时机,对缺血心肌的保护等等,其安全性仍然缺乏大量的循证依据^[12-13]。

血清中 CK、CKMB 是反映心肌损伤的敏感指标。本研究数据显示 CK、CKMB 在术后均明显的升高,提示了手术中心肌有缺血再灌注损伤。观察两组围手术期心肌酶数据无统计学差异,提示了两种保护液的心肌保护效果相近,这也反映在短期的预后情况上:血管活性药物用量、术后 EF 值、机械通气时间、ICU 停留时间及术后并发症情况等无统计学差异。心脏超声结果也显示了两种停搏液均很好的保存了患者(90%以上)的射血分数。一篇国内 Meta 分析^[14]对比了 HTK 液与高 K⁺停搏液的心肌保护效果,结果显示两者在心肌酶的指标没有显著差异,与本研究结果相近,另外一份随机对照研究^[15]也得到相似的结论。本研究虽然从心肌酶指标、术后短期的预后情况上两组未见统计学差异,而在基线资料中显示,HTK 组在术前的舒张末内径明显较 DN 组大($P < 0.05$),术前发生心衰并在 ICU 停留的比率明显更高($P < 0.05$),术前 EF 值相对较低,从侧面反应了 HTK 组患者总体的病情更为危重,不过两组得到的临床预后结果却非常相近,从一定程度上显示了 HTK 液具有更好的心肌保护效果。有研究者^[16]在重症瓣膜病患者中展开随机对照分析,分为 3 组每组 24 例,4:1 血晶冷停搏液组、St.Thomas II 液组及 HTK 液组,发现在术后心功能恢复、心肌酶数据等方面 HTK 液组有明显的优越性。辛梅^[17]等的研究显示,HTK 组的心肌酶指标下降更加显著,但最终临床转归包括 30 d 死亡率并无显著差异。笔者认为,HTK 液在成人心脏手术患者的应用仍然值得进一步探索。

在本研究中,HTK 组全部单次灌注完成手术,复灌需求更少($P < 0.05$);del Nido 组中 77%的病例实施了单次灌注。HTK 的单次灌注对术者而言仍然具有很大的吸引力,它能简化管理,又可避免重复灌注带来的潜在风险。但是值得注意的是 HTK 组的灌注总量更大,需要注意排除多余的灌注液,避免大量吸回 CPB 中,引起血液稀释及电解质紊乱。由于 HTK 液为成品配方,使用方便,而在国内 del Nido 停搏液则一般为人工配制,存在一定的配制质量控制的风险,这是临床使用需要考虑的因素。

本研究存在一些局限性。一是回顾性分析的固有性局限,且样本量比较小,病种组成较为复杂。二

是本研究资料不可避免存在组间资料的数据偏倚。此外,因为围术期血清肌钙蛋白数据不完整,没有纳入本研究来评估心肌的损伤程度。未来需要更大的样本量进一步开展前瞻性研究。

通过回顾分析,本研究显示了在成人换瓣手术中应用 HTK 液及 del Nido 停搏液都具有良好的心肌保护效果,而在病情更为危重的情况下 HTK 液仍然显示出一定的优越性,在单次灌注上也有潜在的优势。

参考文献:

- [1] Li Y, Lin H, Zhao Y, *et al*. Del Nido cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery: a systematic review and Meta-analysis[J]. ASAIO J, 2018, 64(6): 360-367.
- [2] Mishra P, Jadhav RB, Mohapatra CK, *et al*. Comparison of del Nido cardioplegia and St. thomas hospital solution—two types of cardioplegia in adult cardiac surgery[J]. Kardiochir Torakochirurgia Pol, 2016, 13(4): 295-299.
- [3] Ziazadeh D, Mater R, Himelhoch B, *et al*. Single-dose del Nido cardioplegia in minimally invasive aortic valve surgery[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 29(4): 477-478.
- [4] 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): 206-210.
- [5] 肖娟,刘梅,彭莉,等. Del Nido 停搏液在急性 Stanford A 型主动脉夹层外科手术中心肌保护的临床效果研究[J]. 中国心血管病研究, 2019, 17(9): 818-821.
- [6] Prathane S, Kuptanon C, Intanoo W, *et al*. Custodial-HTK solution for myocardial protection in CABG patients[J]. J Med Assoc Thai, 2015, Suppl 7: S164-S167.
- [7] 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.
- [8] Matte GS, DelNido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at boston children's hospital[J]. J Extra Corpor Technol, 2012, 44(3): 98-103.
- [9] Mick SL, Robich MP, Houghtaling PL, *et al*. Del Nido versus buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 149(2): 626-636.
- [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] Tam DY, Fremes SE. Del Nido cardioplegia: A one stop shot for adult cardiac surgery[J]? J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 155(3): 1019-1020.
- [12] Cayir MC, Yuksel A. The use of del Nido cardioplegia for myocardial protection in isolated coronary artery bypass surgery[J]. Heart Lung Circ, 2020, 29(2): 301-307.
- [13] Siddiqi S, Blackstone EH, Bakaeeen FG. Bretschneider and del Nido solutions; are they safe for coronary artery bypass grafting? if so, how should we use them[J]? J Card Surg, 2018, 33(5): 229-234.