

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.01.06

## 微小化体外循环与超滤对 先天性心脏病术后炎症指标的影响

提运幸, 孟保英, 王元祥, 张设设, 周 星, 丁以群

**[摘要]:目的** 对比先天性心脏病术中应用微小化体外循环(ECC)策略和超滤对术后婴儿外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和C反应蛋白(CRP)变化的影响。**方法** 回顾性分析2015年1月至2018年5月于本院在ECC辅助下行先天性心脏病手术的婴儿共637例,按照术中是否应用微小化ECC策略或常规ECC是否使用超滤分为三组:微小化组(n=359)、超滤组(n=193)和非超滤组(n=85)。收集三组患儿的年龄、性别、体质量、诊断、ECC时间、主动脉阻断时间、术中是否无血预充、转中或停机后是否输血制品、术中是否应用超滤或微小化ECC策略,围术期外周血中性粒细胞、淋巴细胞和CRP,并进行比较。**结果** 微小化组的无血预充率显著高于超滤组和非超滤组,ECC中用血量明显低于超滤组和非超滤组。停机后血制品输注率各组间比较无明显差异。微小化组和超滤组的术后NLR和CRP均明显低于非超滤组。超滤组术后CRP明显低于微小化组,术后NLR两组间比较无明显差异。**结论** 微小化ECC策略可以降低婴儿先天性心脏病术后NLR和CRP,但降低术后CRP的效果低于超滤。

**[关键词]:** 微小化体外循环;超滤;先天性心脏病;体外循环;全身炎症反应综合征

### Effects of miniaturized extracorporeal circulation and ultrafiltration on postoperative inflammation indexes in infants with congenital heart disease

Ti Yunxing, Meng Baoying, Wang Yuanxiang, Zhang Sheshe, Zhou Xing, Ding Yiqun

Department of Cardiothoracic Surgery, Shenzhen Children's Hospital, Guangdong Shenzhen 518038, China

Corresponding author: Meng Baoying, Email: szmengbaoying@163.com

**[Abstract]: Objective** To compare the effect of miniaturized extracorporeal circulation (ECC) strategy and ultrafiltration on the postoperative peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and C-reactive protein (CRP) in infants with congenital heart disease. **Methods** The data of 637 infants underwent ECC-assisted congenital heart surgery from January 2015 to May 2018 was retrospectively analyzed. Children were divided into three groups: miniaturized group (n=359), ultrafiltration group (n=193) and non-ultrafiltration group (n=85) according to whether intraoperative miniaturized ECC strategy or ultrafiltration was applied. The clinical data of general information, ECC time, aortic cross-clamp time, bloodless priming, blood transfusion during ECC, ultrafiltration or miniaturized ECC strategy during surgery, and perioperative peripheral blood neutrophils, lymphocytes, and CRP were collected and analyzed. **Results** The proportion of bloodless priming in miniaturized group was significantly higher than that in ultrafiltration group and non-ultrafiltration group. Blood transfusion during ECC in miniaturized group was significantly lower than that in ultrafiltration group and non-ultrafiltration group. There was no statistically significant difference in blood transfusion after ECC among those groups. The postoperative NLR and CRP in the miniaturized group and ultrafiltration group were significantly lower than those in non-ultrafiltration group. The postoperative CRP in ultrafiltration group was significantly lower than that in miniaturized group, the postoperative NLR was not statistically different between the two groups. **Conclusion** The miniaturized ECC strategy can reduce NLR and CRP in infants with congenital heart surgery, but the effect of reducing CRP is lower than that of ultrafiltration.

**[Key words]:** Mini-extracorporeal circulation; Ultrafiltration; Congenital heart disease; Extracorporeal circulation; Systemic inflammatory response syndrome

基金项目:深圳市卫生计划系统科研项目(SZXJ2018044),深圳市医疗卫生三名工程项目(SZSM201612003)

作者单位:518038 深圳,深圳市儿童医院胸心外科

通讯作者:孟保英,Email: szmengbaoying@163.com

体外循环(extracorporeal circulation, ECC)中血液与管道的外表面接触,体温过低,ECC 期间肺血流减少和内毒素血症等因素诱导全身炎症反应综合征。传统 ECC 中常规使用超滤,其原因在于超滤可以通过去除体内多余的水分和炎性介质,减轻 ECC 中的血液稀释,从而增加血细胞比容,减少血液制品使用和全身炎症反应。微小化 ECC 策略通过改进 ECC 管道系统,缩短 ECC 管道长度及缩小管径,不但减少了预充量,提高无血预充率,大大降低了超滤的使用率,而且能增加术中尿量,提升术毕血细胞比容水平,减少新生儿及小婴儿心脏手术中炎症反应<sup>[1-4]</sup>。然而,在减轻婴儿先天性心脏病术后炎症反应方面,微小化 ECC 是否可比拟超滤的作用未见有文献报道。本研究拟通过对比观察婴儿外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的变化,从而探讨微小化 ECC 策略与超滤对婴儿先天性心脏病术后炎症指标 NLR 和 CRP 的改变。

## 1 资料与方法

**1.1 一般临床资料** 回顾性分析本院 2015 年 1 月至 2018 年 5 月期间在 ECC 辅助下行先天性心脏病手术的婴儿共 637 例,其中男性 325 例,女性 312 例,平均年龄(5.4±2.9)月;平均体质量(6.2±1.6)kg。按照术中是否应用微小化 ECC 策略或常规 ECC 是否使用超滤分为三组:微小化组(n=359)、超滤组(n=193)和非超滤组(n=85)。

**1.2 ECC 方法** 所有患儿 ECC 中均使用 Stokert S5 型人工心肺机,其中微小化组采用的策略是:①泵头悬挂并尽量靠近手术台,缩短管道长度,人工心肺机与手术台之间悬挂透明聚乙烯保护膜预防泵头对手术无菌区造成污染。②减小管道直径。微小化组中体质量≤4 kg 患儿使用 3/16 英寸管道,预充量 80 ml;体质量 4~8 kg 患儿动脉管和左心引流管为 3/16 英寸,主泵管、静脉管和心内吸引管为 1/4 英寸,预充量 100 ml;体质量 8~15 kg 患儿左心引流管为 3/16 英寸,其余管道均为 1/4 英寸,预充量 120 ml。③应用负压辅助静脉引流装置,术中维持压力≤-25 mmHg。④在手术切皮前静脉推注呋塞米注射液(1 mg/kg,最大剂量 10 mg/次)<sup>[2-3]</sup>。

**1.2.1 超滤组** ECC 管道均为 1/4 英寸,预充量 250 ml。常规接入超滤器且在术中使用超滤,预充液中加入呋塞米注射液(1 mg/kg,最大剂量 10 mg/次)。

**1.2.2 非超滤组** ECC 管道均为 1/4 英寸,预充量

250 ml。术中未使用超滤,预充液中加入呋塞米注射液(1 mg/kg,最大剂量 10 mg/次)。

**1.3 资料收集** 收集患儿临床资料包括年龄、性别、体质量、诊断、ECC 时间、主动脉阻断时间、术中是否无血预充、转中或停机后是否使用血制品、术中是否应用超滤或微小化 ECC 策略,围术期外周血中性粒细胞、淋巴细胞和 CRP。计算 NLR。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料正态分布以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析;非正态分布以中位数和四分位间距[Q(Q1, Q3)]表示,组间比较采用非参数检验(Kruskal-Wallis 检验),术前与术后比较采用配对样本 *t* 检验。计数资料以频数和率表示,组间比较采用卡方( $\chi^2$ )检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。组间两两比较时为避免犯 I 类错误概率,计量资料采用非参数检验,计数资料采用卡方( $\chi^2$ )检验,采用 Bonferroni 法校正检验水准,以  $P < 0.0167$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般临床资料比较** 各组患儿的年龄、性别占比、体质量、Aristotle 评分、ECC 时间、主动脉阻断时间和停循环率比较均无显著差异( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 术中用血情况对比** 各组间的无血预充率、ECC 中用血率比较均有明显差异( $P < 0.05$ ),而停机后血制品输注率各组间比较无明显差异( $P > 0.05$ )。微小化组的无血预充率显著高于超滤组和非超滤组,ECC 中用血率明显低于超滤组和非超滤组。超滤组的 ECC 中用血率明显高于非超滤组。见表 1。

**2.3 炎症指标比较** 术前 NLR 和 CRP 各组间比较无明显差异( $P > 0.05$ ),术后 NLR 和 CRP 组间比较均有显著差异( $P < 0.05$ )。微小化组和超滤组的术后 NLR 和 CRP 均明显低于非超滤组。超滤组术后 CRP 明显低于微小化组,术后 NLR 两组间比较无明显差异。见表 2。

## 3 讨论

微小化 ECC 是近年来开发出的一种新的 ECC 系统,主要通过缩短管道长度和减小管径,使用内置动脉滤器的膜肺等措施减少 ECC 预充量,从而减少了围术期用血。临床研究结果表明:先天性心脏病手术患儿使用微小化 ECC 系统能显著减少预充量<sup>[5]</sup>,提高无血预充率<sup>[2]</sup>,减少 ECC 中及围术期输血量,

表 1 患儿一般资料比较

项目	微小化组 (n=359)	超滤组 (n=193)	非超滤组 (n=85)	P 值
年龄(月)	5.2±2.9	5.7±2.9	5.5±2.7	0.103
男[n(%)]	182(50.7)	100(51.8)	43(50.6)	0.966
体质量(kg)	6.1±1.6	6.4±1.7	6.2±1.6	0.072
Aristotle 评分	6.5±1.4	6.2±1.6	6.2±1.7	0.190
ECC(min)	70.0(56.0,85.0)	64.0(52.3,81.8)	61.0(49.0,78.0)	0.058
主动脉阻断时间(min)	41.6±19.2	41.3±24.8	38.0±19.6	0.363
停循环[n(%)]	15(4.2)	6(3.1)	1(1.2)	0.307
无血预充[n(%)]	143(39.8)*#	0(0.0)	0(0.0)	<0.001
ECC 中用血[n(%)]	144(40.1)*#	182(94.3)*	56(65.9)	<0.001
停机后血制品输注[n(%)]	18(5.0)	10(5.2)	0(0.0)	0.103

注: \* :与非超滤组比较,  $P < 0.0167$ ; #:与超滤组比较,  $P < 0.0167$

表 2 术前和术后炎症指标比较

项目	微小化组 (n=359)			超滤组 (n=193)			非超滤组 (n=85)		
	术前	术后	P 值	术前	术后	P 值	术前	术后	P 值
NLR	0.4(0.3,0.5)	3.1(1.8,4.8)*	<0.001	0.4(0.3,0.5)	2.5(1.6,4.1)*	<0.001	0.4(0.2,0.5)	4.8(3.5,6.7)	<0.001
CRP (mg/L)	0.4(0.4,0.4)	15.1(8.3,29.2)*#	<0.001	0.4(0.4,0.4)	7.9(4.1,18.4)*	<0.001	0.4(0.4,0.4)	25.8(14.8,35.7)	<0.001

注: \* :与非超滤组术后比较,  $P < 0.0167$ ; #:与超滤组术后比较,  $P < 0.0167$

甚至可达到围术期零输血<sup>[6]</sup>,最终减少临床用血<sup>[3]</sup>。本研究结果显示微小化组的无血预充率明显高于超滤组和非超滤组,这与本团队前期研究结果一致<sup>[2-3]</sup>。更有研究结果显示:输血量与 CRP 峰值水平相关,减少输血量的策略减轻患儿术后炎症反应<sup>[7]</sup>。因此,微小化 ECC 有望可以减轻炎症反应,因其可以减少输血需求,而输血本身是促炎性的。

在临床研究中 CRP 和 NLR 常用作全身炎症的标志物。Starinieri 等<sup>[8]</sup>以 CRP 作为接受主动脉瓣手术患者术后的炎症标志物,探讨微小化 ECC 系统是否在炎症方面比传统体外系统更有利。Jaworski 等<sup>[9]</sup>应用术后 CRP 作为指标评价先天性心脏病封堵术后儿童的感染诊断和抗生素应用情况。Gao 等<sup>[10]</sup>研究结果证实 NLR 是在不能切除的胰腺癌患者预后评估中,比血小板/淋巴细胞比值更敏感的全身炎症反应生物标志物。在注意缺陷多动障碍患儿中的研究结果表明 NLR 可能是儿童注意缺陷多动障碍的潜在炎症标志物<sup>[11]</sup>。血常规是先天性心脏病患儿围术期的常规检验项目,临床研究中易于获取并收集,故本研究以 NLR 和 CRP 作为指标,探讨微小化 ECC 策略与超滤对婴儿先天性心脏病术后炎症指标的改变。

超滤是一种公认 ECC 期间血液浓缩方法,减少心内直视手术中液体超载,提高血细胞比容<sup>[12]</sup>。

传统 ECC 系统常规应用超滤主要是因为传统的 ECC 预充量大,为了滤除体内多余的水分。在某些机构已尝试不再进行改良超滤,主要的动机是简化和小型化的 ECC 管路将减少血液稀释,降低在 ECC 期间输血的可能性,并潜在地提高安全性<sup>[13]</sup>。本中心前期临床研究结果表明:在采用小型化 ECC 管路系统的基础上选择性应用超滤的新 ECC 策略,患儿术中尿量增加,术后血细胞比容可比拟常规应用超滤的传统 ECC<sup>[3]</sup>。此外,还认为超滤通过降低炎症介质的水平来减弱炎症反应<sup>[14]</sup>。本研究结果表明:超滤组的术后 NLR 和 CRP 均明显低于非超滤组,提示术中超滤可以降低婴儿先天性心脏病术后炎症指标 NLR 和 CRP。

ECC 诱发的全身炎症反应综合征的病理机制认为是 ECC 管道的非生理性异质界面与血液接触后,激活体液级联反应系统和细胞因子。较短的管道意味着血液与之相互作用的表面积较小,这可能会减少炎症反应。微小化 ECC 系统旨在减少血液与异物表面和空气的接触,并减少预充体积,以避免血液稀释和炎症,已被证明可降低术后细胞因子水平和其他炎症标志物<sup>[16]</sup>。临床研究的结果证明了微小化 ECC 系统在微创主动脉和二尖瓣手术中的炎症、血液稀释和临床结果方面的优势<sup>[17]</sup>;比常规 ECC 系统引起更少的全身性炎症<sup>[18]</sup>。陈萍等<sup>[19]</sup>将 40 例在

ECC 下行心内畸形矫治术的新生儿及小婴儿随机分为例数相同的两组后对比发现:与传统 ECC 相比,微小化 ECC 管路能减少新生儿及小婴儿心脏手术后炎症反应。本研究结果显示:微小化组的术后 NLR 和 CRP 均明显低于非超滤组,提示微小化 ECC 可降低婴儿先天性心脏病术后炎症指标,可能是与微小化 ECC 减轻术中炎症反应有关。微小化 ECC 减小炎症反应的机制可能是通过减弱了 p38-丝裂原活化蛋白激酶活化和活性氧,从而减弱白细胞中促炎性细胞内信号传导反应<sup>[4]</sup>;改变内皮细胞活化炎症模式<sup>[16]</sup>。

本中心在微小化 ECC 策略基础上选择性使用超滤,不但大大降低了超滤使用率,而且对患儿术后临床预后转归并未产生明显影响<sup>[3]</sup>。从前期的临床研究结果显示:应用微小化 ECC 策略降低了 ECC 预充量,婴幼儿中大部分弃用了超滤<sup>[2]</sup>,但是从减轻先天性心脏病术后炎症反应方面探讨微小化 ECC 策略是否可比拟超滤的作用尚未见有文献报道。本研究通过对比分析微小化组和超滤组的术后 NLR 和 CRP 的改变后发现:两组 NLR 无明显差异,但超滤组 CRP 明显低于微小化组,提示微小化 ECC 对降低婴儿先天性心脏病术后 NLR 效果与超滤相似,但对降低术后 CRP 的作用低于超滤。

综上所述,微小化 ECC 策略不但可以提高婴儿先天性心脏病手术中无血预充率,降低围术期用血量,而且还可以降低术后 NLR 和 CRP 水平。然而,微小化 ECC 策略对降低婴儿先天性心脏病术后炎症指标 CRP 的作用低于超滤。

#### 参考文献:

- [1] 姜磊,王伟,沈佳,等. 改进型体外循环管道在婴幼儿体外循环中的应用[J]. 上海交通大学学报(医学版),2016,36(4):609-612.
- [2] 刘怀普,丁以群,吴柯叶,等. 微小化体外循环对婴幼儿心脏外科超快通道麻醉的影响[J]. 中国体外循环杂志,2019,17(3):149-152.
- [3] 吴柯叶,丁以群,孟保英,等. 婴幼儿微小化体外循环手术中超滤的选择性使用[J]. 中国体外循环杂志,2020,18(1):12-16.
- [4] Nguyen BA, Fiorentino F, Reeves BC, *et al*. Mini bypass and proinflammatory leukocyte activation: a randomized controlled trial [J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(4): 1454-1463.
- [5] 王葵亮,曹倩,泮思林,等. 低预充体外循环方法对低体重婴幼儿心脏手术影响的初步研究[J]. 中国体外循环杂志,2017,15(4):193-195.
- [6] 雷迪斯,章晓华,周成斌,等. 微小化体外循环对低体重小儿围术期输血量及预后的影响[J]. 中国体外循环杂志,2017,15(1):9-12.
- [7] Kwak JG, Park M, Lee J, *et al*. Multiple approaches to minimize transfusions for pediatric patients in open-heart surgery[J]. *Pediatr Cardiol*, 2016, 37(1): 44-49.
- [8] Starinieri P, Declercq PE, Robic B, *et al*. A comparison between minimized extracorporeal circuits and conventional extracorporeal circuits in patients undergoing aortic valve surgery: is 'minimally invasive extracorporeal circulation' just low prime or closed loop perfusion [J]? *Perfusion*, 2017, 32(5): 403-408.
- [9] Jaworski R, Haponiuk I, Irga-Jaworska N, *et al*. Kinetics of C-reactive protein in children with congenital heart diseases in the early period after cardiosurgical treatment with extracorporeal circulation[J]. *Adv Med Sci*, 2014, 59(1): 19-22.
- [10] Gao Y, Wang WJ, Zhi Q, *et al*. Neutrophil/lymphocyte ratio is a more sensitive systemic inflammatory response biomarker than platelet/lymphocyte ratio in the prognosis evaluation of unresectable pancreatic cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(51): 88835-88844.
- [11] Avci S. Evaluation of the neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as inflammatory markers in children with attention-deficit hyperactivity disorder[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 72(7): 522-530.
- [12] Mongero L, Stammers A, Tesdahl E, *et al*. The effect of ultrafiltration on end-cardiopulmonary bypass hematocrit during cardiac surgery[J]. *Perfusion*, 2018, 33(5): 367-374.
- [13] McRobb CM, Ing RJ, Lawson DS, *et al*. Retrospective analysis of eliminating modified ultrafiltration after pediatric cardiopulmonary bypass[J]. *Perfusion*, 2017, 32(2): 97-109.
- [14] Sever K, Tansel T, Basaran M, *et al*. The benefits of continuous ultrafiltration in pediatric cardiac surgery[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2004, 38(5): 307-311.
- [15] Kosour C, Dragosavac D, Antunes N, *et al*. Effect of Ultrafiltration on Pulmonary Function and Interleukins in Patients Undergoing cardiopulmonary bypass [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(4): 884-890.
- [16] Formica F, Mariani S, Broccolo F, *et al*. Systemic and myocardial inflammatory response in coronary artery bypass graft surgery with miniaturized extracorporeal circulation: differences with a standard circuit and off-pump technique in a randomized clinical trial[J]. *ASAIO J*, 2013, 59(6): 600-606.
- [17] Baumbach H, Rustenbach CJ, Ahad S, *et al*. Minimally invasive extracorporeal bypass in minimally invasive heart valve operations: a prospective randomized trial[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(1): 93-100.
- [18] Kiaii B, Fox S, Swinamer SA, *et al*. The early inflammatory response in a mini-cardiopulmonary bypass system: a prospective randomized study[J]. *Innovations (Phila)*, 2012, 7(1): 23-32.
- [19] 陈萍,雷迪斯,章晓华,等. 微小化体外循环管路减少新生儿及小婴儿术中用血量及炎症反应[J]. 中国体外循环杂志,2010,8(3):136-139.

(收稿日期:2020-03-26)

(修订日期:2020-05-12)