

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.01.15

重新审视婴幼儿心肺转流中改良超滤的使用

郑丰楠, 梁彦锴, 孟保英, 丁以群

[摘要]: 改良超滤(MUF)技术作为心肺转流中节约用血的重要手段之一,具有浓缩血液、清除炎性介质、减轻组织水肿等优点,但随着微小化体外循环技术的应用,MUF在临床应用中的获益性和必要性开始受到各中心的重新审视。本文对近年来MUF的临床使用进展予以综述。

[关键词]: 心肺转流;体外循环;改良超滤;婴幼儿;血液保护;外科手术

Reexamining the application of modified ultrafiltration in cardiopulmonary bypass in infants

Zheng Fengnan, Liang Yankai, Meng Baoying, Ding Yiqun

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

Corresponding author: Ding Yiqun, Email: ikwan.ding@outlook.com

[Abstract]: As one of important means of blood saving strategy in cardiopulmonary bypass, modified ultrafiltration (MUF) plays an important role in concentrating blood, removing inflammatory mediators and reducing tissue edema. However, since the application of miniaturized extracorporeal circulation currently, a growing number of centers have reevaluated the benefit and necessity of MUF. This article reviews the progress in the clinical application of MUF in recent years.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Extracorporeal circulation; Modified ultrafiltration; Infant; Blood protection; Cardiac Surgery

自 20 世纪心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)首次应用于临床心脏手术、并将心脏外科的发展提到一个新的高度以来,人工心肺机和氧合器的更新换代也快速促进了心脏直视手术技术的发展。随着相关学科的不断发展和完善,婴幼儿体外循环(extracorporeal circulation, ECC)技术得以不断的完善,从而将最初单纯心脏手术中生命支持的意义延伸到如目前体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)和心室辅助装置等具有更为广泛意义的生命支持及辅助技术。心脏直视手术在 CPB 技术的支持下得以安全开展,但 CPB 过程中所造成患者心肺等多器官、组织功能的损伤仍无法完全避免,尤其在心肺功能发育尚未成熟的婴幼儿中产生更显著或严重的影响^[1]。随着超滤技术的发展与完善,使得这种影响逐渐减少,并将 ECC 技术应用于新生儿及低体重儿成为可能。

1 基本概念

在婴幼儿心脏外科手术中,为了减少围术期血制品的使用,CPB 往往需要进行预充,但预充液造成的血液过度稀释可能进一步引起机体组织细胞水肿、氧供不足以及凝血功能下降等并发症^[2]。因此,自上世纪 70 年代起,超滤技术开始成为小儿 CPB 过程中不可或缺的一部分,在心脏外科手术中广泛应用。超滤的基本原理大致与肾小球滤过原理相同,利用血液中血相(有形细胞成分和血浆蛋白等)与水相(水分和小分子溶质)在中空纤维的半透膜滤器中膜内外两侧形成的跨膜压差(transmembrane pressure, TMP),将水分和小分子物质从血液中滤出,从而达到浓缩血液的目的。但在超滤过程中,有以下几个因素可能影响其滤过效果:①TMP (TMP 越大,滤出液体越多,如果超过其上限,可能导致红细胞破裂,一般膜两侧所允许的压差为 100~500 mmHg);②滤过血流量(血流流速过快将影响水分滤出效果,而流速过慢易导致红细胞滞留中空纤维,增加溶血可能,因此目前认为最适流量为 100

基金项目:深圳市医疗卫生三名工程项目(SZSM201612003);

深圳市卫生计划系统科研项目(SZXJ2018044)

作者单位:518038 深圳,深圳市儿童医院胸心外科

通信作者:丁以群,Email:ikwan.ding@outlook.com

~300 ml/min); ③滤膜的厚度; ④滤器膜孔径的数目、大小; ⑤血细胞比容(hematocrit, HCT)及机体温度等因素也可能影响超滤的效果。

目前临床上常用的超滤方法主要包括常规超滤(conventional ultrafiltration, CUF)、改良超滤(modified ultrafiltration, MUF)和零平衡超滤(zero balanced ultrafiltration, ZBUF)三种^[3]。CUF 是应用最早的超滤方法。该方法将超滤器与 CPB 通路并联,入口端和出口端分别连接动脉管路和静脉储血器。CUF 一般在 CPB 后期,即复温至撤停 CPB 期间进行。在滤出液排出的同时,由于超滤器并联于 CPB 回路中,在正常转流的情况下其滤出效果受到储血器平面的限制,有时难以维持机体容量平衡,因此达不到最大限度浓缩血液的效果。ZBUF 的概念最早由 Journois 等^[4]于 1996 年提出,不同于 CUF 中滤除多余液体的结果,ZBUF 是在 CPB 复温阶段通过较长时间的超滤,并不断补充等量电解质平衡溶液至 CPB 回路中,最终达到持续滤除并稀释炎症介质的目的,从而减少 CPB 术后全身炎症反应的发生^[5]。但需注意的是,在 ZBUF 时大容量的非血源性液体交换过程可能引起机体电解质紊乱和抗凝水平下降。MUF 技术最早于 1991 年由 Naik 等人^[6]首次提出,其超滤器在 CPB 回路中通过动脉管路-静脉管路直接连接,转流过程中 MUF 血流与 CPB 回路形成串联。不同于 CUF, MUF 通常是在 CPB 结束后进行,从而克服了 CUF 只能在 CPB 过程中滤除水分的缺点,这对于撤停 CPB 前 HCT 未达到满意状态的患儿尤为适用。而且由于 MUF 与 CPB 回路串联,直接汇入患者右心房的特点,在超滤器液体滤出的同时,CPB 回路中的剩余血液可立即补充进入超滤系统,并不断维持患者的容量。因此 MUF 使 HCT 和血液胶体渗透压上升的效果较 CUF 有显著提高。

2 MUF 在婴幼儿 CPB 中的应用

在 CPB 过程中,低温、抗凝、血液稀释、非搏动性血液灌注、血液与非生物异质界面接触等因素常可导致组织水肿,诱发全身炎症性反应,甚至引起多器官功能障碍。对于婴幼儿的全身血容量而言,庞大的 CPB 管路往往更易导致明显血液稀释,增加心脏直视手术的死亡率^[7-8]。超滤可去除体内多余水分及滤除小分子物质,CPB 中及结束后使用超滤技术,是减少上述副作用的重要工具,目的是更加有效的滤除血管外多余的水、钠和部分炎症介质、浓缩血液并减轻组织水肿。在美国各大心脏中心 MUF 技术成为标准化操作技术^[9]。在过去 20 年,大量临床

研究证实 MUF 技术能够改善临床结果、浓缩血液、提高 HCT^[4,10-12]、血小板计数^[11,13]及血浆胶体渗透压^[11]、减少血制品输注^[11-12,14]、减轻术后组织水肿^[4,13]、缩短呼吸机通气时间^[12]、胸腔引流量^[14-15]、ICU 滞留时间^[10,13]、住院时间^[14]、改善血流动力学^[10,16]及呼吸功能^[10,12,17-18]。MUF 可以清除部分炎症介质、内毒素^[19-20],如降低血浆白介素(IL)-6、IL-8 及肿瘤坏死因子浓度,减轻炎症反应^[21]; MUF 可清除部分前列腺素 E-2^[22],增加血压反应,这对保护器官功能至关重要。一些研究表明 MUF 可以减轻心肌水肿,增加左心室收缩功能,改善血流动力学,增加心脏指数及体循环动脉血压,降低正性肌力药物依赖性^[16,23]。Kotani^[24]等研究发现针对新生儿心脏直视手术采用 MUF 虽然不能缩短机械辅助通气时间,但是能避免长时间机械辅助通气,从而减少呼吸机相关并发症损伤。Warwick 等^[25]再次评估儿童 CPB 结束后进行 MUF 的获益,认为 MUF 安全可靠,且收益良多,临床应该重新认识并不断改进发展该技术。

3 重新审视 MUF 在婴幼儿 CPB 中的应用

MUF 亦存在一些缺点,如增加 CPB 预充量、非生物异物接触面积及 CPB 复杂性,从而导致血液稀释及全身炎症反应增加;导致血流动力学不稳定、大脑窃血^[26]、主动脉插管阻塞主动脉、降低核心温度、延长非生物异物接触及手术时间、室颤、低血压、气体栓塞等^[27]。基于这些缺点人们开始对 MUF 重新予以审视。关于 MUF 的诸多优点的研究资料均已超过 10 年之久,20 世纪 80~90 年代新生儿及婴儿 CPB 预充量大概 500~2 000 ml,CPB 中的 HCT 0.15~0.20,CPB 结束后进行 MUF 至关重要^[28-29]。最近十年,由于 CPB 技术及相关生物材料科技迅速发展,CPB 系统预充量显著降低,减少了血液稀释及与非生物异物接触面积显著减少,明显减轻全身炎症反应及 CPB 后的组织水肿。除了 MUF 能够较多地清除体内多余水分外,与 CUF 相比并无其他优势。Vladimir 等^[30]通过回顾性研究分析认为 CUF 能提供足够的血液浓缩功能,而 MUF 并不会导致优于 CUF 的阳性临床结果;MUF 可以减少红细胞输注率但增加冰冻新鲜血浆输注率;对于体重小于 5 kg 的婴儿 MUF 受益明显。由于新生儿及婴儿 CPB 系统微小化及预充量显著降低所致 MUF 的使用呈现下降趋势,截止 2011 年 Harvey 等^[31]调查发现 86% 的美国儿童心脏中心常规进行超滤,但其中只有 71% 的中心使用 MUF,对比 2005 年^[32]北美 50 个儿

童心脏中心 75% 的 MUF 使用率有所降低。而且使用 CUF 往往在较短的时间内,就可以在 CPB 结束时达到目标 HCT 值。

4 MUF 不再是婴幼儿 CPB 必需的技术

随着 ECC 技术及材料的迅速发展,ECC 管路系统显著减少,例如整合动脉微栓滤器的集成式膜式氧合器、真空辅助静脉引流装置等出现,导致 CPB 预充量急剧减少,血制品输注率明显降低^[33-35];成人 CPB 中弃用 MUF 后,术后机械通气时间、术中及术后血制品输注率、正性肌力药物评分、HCT 并无显著性差异。最新的回顾性研究发现微小化 ECC 管路中弃用 MUF,并没导致不良事件及副作用的发生^[36]。总之,超滤技术不再是术中控制高 HCT 的有效手段,目前临床使用的 ECC 管路系统较 20 世纪 90 年代显著微小化,预充量显著减少,而且弃用超滤使得整个 CPB 管路系统更加简单,预充量再次减少,同时亦可避免 MUF 所带来的副作用的风险。Brain^[37]等进行回顾性分析研究发现使用微小化 CPB 管路,可以避免过度血液稀释,弃用 MUF 后并没有出现不良的临床结果,而且减少了临床输血量、胸腔引流量和停 CPB 后至关胸结束的时间;由于弃用超滤,使管路系统更加简单,而且降低了医疗费用。本中心^[38]内自 2017 年 8 月临床开始使用微小化 CPB 管路,2018 年 4 月开始使用微小化 CPB 管路与自体血逆预充 (retrograde autologous priming, RAP) 技术相结合 ECC 策略,使得新生儿、婴幼儿预充量由原来的 300 ml 降至 65~90 ml,进行回顾性分析研究,MUF 及 CUF 使用率由原来的 86.6% 降至目前的 8.1%,新生儿的无血预充率由原来的 27.8% 提高至 53.9%,超滤组与非超滤组入 ICU 的 HCT、心脏直视手术超快通道率二者无显著性差异,非超滤组术后机械通气时间及 ICU 滞留时间较超滤组缩短。在微小化 ECC 管路及 RAP 技术应用的基础上显著降低 ECC 预充量,可以避免过度的血液稀释,采用术前切皮时静推呋塞米可以通过肾脏的生物滤过体内多余的水分,从而实现弃用超滤器的目的,因此 MUF 的应用亦可能需要被重新定义。

5 总结

MUF 是一个非常成熟有效的 ECC 技术,自从 20 世纪 90 年代开始应用于临床以来,给患者的病情康复带来巨大益处,但随着 ECC 及生物材料技术的迅猛发展,ECC 管路系统不断微小化,其预充量较之前显著降低。因此,对于婴幼儿 CPB 中 MUF

技术的应用需要重新审视,根据不同的 ECC 策略和患者的基础病情以及各中心团队的具体情况具体分析,选择合适个体的 ECC 策略及超滤策略。

参考文献:

- [1] Somer FD. Congenital Heart Disease in Pediatric and Adult Patients[M]. Springer International Publishing, 2017. 425-443.
- [2] Whiting D, Yuki K, Dinardo JA. Cardiopulmonary bypass in the pediatric population[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2015, 29(2): 241-256.
- [3] Wang S, Palanzo D, Undar A. Current ultrafiltration techniques before, during and after pediatric cardiopulmonary bypass procedures[J]. Perfusion, 2012, 27(5): 438-446.
- [4] Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, et al. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children[J]. Anesthesiology, 1996, 85(5): 965-976.
- [5] Matata BM, Scawn N, Morgan M, et al. A single-center randomized trial of intraoperative zero-balanced ultrafiltration during cardiopulmonary bypass for patients with impaired kidney function undergoing cardiac surgery [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2015, 29(5): 1236-1247.
- [6] NaiK SK, Knight A, Elliott M. A prospective randomized study of a modified technique of ultrafiltration during pediatric open-heart surgery[J]. Circulation, 1991, 84(5 Suppl): III422-III431.
- [7] Ranucci M, Carboni G, Cotza M, et al. Hemodilution on cardiopulmonary bypass as a determinant of early postoperative hyperlactatemia[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0126939.
- [8] Curtis N, Vohra HA, Ohri SK. Mini extracorporeal circuit cardiopulmonary bypass system: a review[J]. Perfusion, 2010, 25(3): 115-124.
- [9] Ricci Z, Polito A, Netto R, et al. Assessment of modified ultrafiltration hemodynamic impact by pressure recording analytical method during pediatric cardiac surgery [J]. Pediatr Crit Care Med, 2013, 14(4): 390-395.
- [10] 张小贞,李刚,王树伟,等. 优化改良超滤用于婴幼儿心脏手术的临床效果研究[J]. 中国体外循环杂志, 2018, 16(2): 76-79.
- [11] Ziyaeifard M, Alizadehasl A, Massoumi G. Modified ultrafiltration during cardiopulmonary bypass and postoperative course of pediatric cardiac surgery [J]. Res Cardiovasc Med, 2014, 3(2): e17830.
- [12] EA Gabnel, T Salerno. Principles of Pulmonary Protection in Heart Surgery[M]. Springer London, 2010. 251-261.
- [13] Weber CF, Jambor C, Strasser C, et al. Normovolemic modified ultrafiltration is associated with better preserved platelet function and less postoperative blood loss in patients undergoing complex cardiac surgery: a randomized and controlled study [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 141(5): 1298-1304.
- [14] Boodhwani M, Hamilton A, de Varennes B, et al. A multicenter randomized controlled trial to assess the feasibility of testing modified ultrafiltration as a blood conservation technology in cardiac surgery [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 139(3): 701-706.
- [15] Aggarwal NK, Das SN, Sharma G, et al. Efficacy of combined modified and conventional ultrafiltration during cardiac surgery in

- children[J]. *Ann Card Anesth*, 2007, 10: 27-33.
- [16] Davies MJ, Nguyen K, Gaynor JW, *et al*. Modified ultrafiltration improves left ventricular systolic function in infants after cardiopulmonary bypass[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 115(2): 361-369.
- [17] Turkoz A, Tunçay E, Balci ST, *et al*. The effect of modified ultrafiltration duration on pulmonary functions and hemodynamics in newborns and infants following arterial switch operation[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(7): 600-607.
- [18] 胡萍, 姜志斌, 许蓼梅, 等. 零平衡超滤和改良超滤联合应用对婴幼儿心脏手术后肺功能的影响[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2014, 39(7): 698-702.
- [19] Atkins BZ, Danielson DS, Fitzpatrick CM, *et al*. Modified ultrafiltration attenuates pulmonary-derived inflammatory mediators in response to cardiopulmonary bypass[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 11(5): 599-603.
- [20] Papadopoulos N, Bakhtiyar F, Grun V, *et al*. The effect of normovolemic modified ultrafiltration on inflammatory mediators, endotoxins, terminal complement complexes and clinical outcome in high-risk cardiac surgery patients[J]. *Perfusion*, 2013, 28(4): 306-314.
- [21] He S, Lin K, Ma R, *et al*. Effect of the urinary tryptin inhibitor ulinastatin on cardiopulmonary bypass-related inflammatory response and clinical outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Ther*, 2015, 37(3): 643-653.
- [22] Yokoyama K, Takabayashi S, Komada T, *et al*. Removal of prostaglandin E2 and increased intraoperative blood pressure during modified ultrafiltration in pediatric cardiac surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137(3): 730-735.
- [23] Bierer J, Stanzel R, Henderson M, *et al*. Ultrafiltration in pediatric cardiac surgery review[J]. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2019, 10(6): 778-788.
- [24] Kotani Y, Honjo O, Osaki S, *et al*. Effect of modified ultrafiltration on postoperative course in neonates with complete transposition of the great arteries undergoing arterial switch operation[J]. *Circ J*, 2008, 72(9): 1476-1480.
- [25] Ames WA. Pro: The value of modified ultrafiltration in children after cardiopulmonary bypass[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33(3): 866-869.
- [26] Medlin WM, Sistino JJ. Cerebral oxygen saturation changes during modified ultrafiltration[J]. *Perfusion*, 2006, 21(6): 325-328.
- [27] Darling E, Nanry K, Shearer I, *et al*. Techniques of paediatric modified ultrafiltration: 1996 survey results[J]. *Perfusion*, 1998, 13(2): 93-103.
- [28] Loor G, Li L, Sabik JF 3rd, *et al*. Nadir hematocrit during cardiopulmonary bypass: end-organ dysfunction and mortality[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(3): 654-662.
- [29] Draaisma AM, Hazekamp MG, Frank M, *et al*. Modified ultrafiltration after cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 1997, 64(2): 521-525.
- [30] Milovanovic V, Bisenic D, Mimic B, *et al*. Reevaluating the importance of modified ultrafiltration in contemporary pediatric cardiac surgery[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(12)pii: E498.
- [31] Harvey B, Shann KG, Fitzgerald D, *et al*. International pediatric perfusion practice: 2011 survey results[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2012, 44(4): 186-193.
- [32] Groom RC, Froebe S, Martin J, *et al*. Update on pediatric perfusion practice in north america: 2005 survey[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2005, 37(4): 343-350.
- [33] Nuskowski MM, Deutsch N, Jonas RA, *et al*. Randomized trial of the terumo capiox FX05 oxygenator with integral arterial filter versus terumo capiox baby RX05 and terumo capiox AF02 arterial filter in infants undergoing cardiopulmonary bypass[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2011, 43(4): 207-214.
- [34] Berryessa R, Wiencek R, Jacobson J, *et al*. Vacuum-assisted venous return in pediatric cardiopulmonary bypass[J]. *Perfusion*, 2000, 15(1): 63-67.
- [35] Walker JL, Young HA, Lawson DS, *et al*. Optimizing venous drainage using an ultrasonic flow probe on the venous line[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2011, 43(3): 157-161.
- [36] 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.
- [37] Mejak BL, Lawson DS, Ing RJ. Modified ultrafiltration in pediatric cardiac surgery is no longer necessary[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33(3): 870-872.
- [38] 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.

(收稿日期:2019-10-25)

(修订日期:2019-12-09)

(上接第 60 页)

- [34] Amigoni A, Mozzo E, Brugnaro L, *et al*. Four-side near-infrared spectroscopy measured in a paediatric population during surgery for congenital heart disease[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011, 12(5): 707-712.
- [35] Ruf B, Bonelli V, Balling G, *et al*. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case-control study[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 27.
- [36] Owens GE, King K, Gurney JG, *et al*. Low renal oximetry correlates with acute kidney injury after infant cardiac surgery[J]. *Pediatr Cardiol*, 2011, 32(2): 183-188.
- [37] Martini S, Corvaglia L. Splanchnic NIRS monitoring in neonatal care: rationale, current applications and future perspectives[J]. *J Perinatol*, 2018, 38(5): 431-443.
- [38] Erdoes G, Rummel C, Basciani RM, *et al*. Limitations of current near-infrared spectroscopy configuration in detecting focal cerebral ischemia during cardiac surgery: an observational case-series study[J]. *Artif Organs*, 2018, 42(10): 1001-1009.
- [39] Bevan PJ. Should cerebral near-infrared spectroscopy be standard of care in adult cardiac surgery[J]? *Heart Lung Circ*, 2015, 24(6): 544-550.

(收稿日期:2020-02-12)

(修订日期:2020-03-12)