

· 临床论著 ·

持续性血液净化改善心脏体外循环手术后心脏功能的临床研究

邵峻 范阜东 张杰 葛敏 陈涛 王东进

【摘要】 目的 探讨持续性血液净化(CBP)对心脏体外循环手术后严重心功能衰竭的治疗效果。**方法** 本研究为随机、对照、前瞻性临床试验。南京鼓楼医院心胸外科于2010年1月至2012年1月收治的符合入组标准的40例心脏瓣膜病患者,随机分为对照组和CBP组,对照组仅应用常规方法(扩容、纠酸、使用多种正性肌力药物),而CBP组则在此基础上加用CBP治疗,比较治疗前后两组的血流动力学指标、超声心动图参数、心肾功能和炎症反应指标。**结果** CBP组和对照组两组患者的平均年龄、性别构成、手术相关数据、术后早期血流动力学、超声心动图参数、心肾功能和炎症反应指标均无显著性差异;治疗72 h后两组在左心房压(LAP)、平均动脉压(MAP)、心率(HR)上均有显著性差异($P < 0.05$),证实CBP可显著改善心脏术后患者的血流动力学;超声心动图指标中虽然心腔大小的改善在两组中并不明显($P > 0.05$),但CBP组左室射血分数(LVEF)值显著高于对照组($P < 0.05$);此外,CBP组的B型尿钠肽(BNP)和C反应蛋白(CRP)水平在治疗72 h后均明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 应用CBP降低心脏负荷,减少心脏做功,减轻炎症反应,为治疗心脏体外循环手术后严重心功能衰竭提供了新的方法。

【关键词】 体外循环; 心脏功能; 持续性血液净化

Clinical research of improvement in heart function after heart surgery with cardiopulmonary bypass by continuous blood purification SHAO Jun, FAN Fu-dong, ZHANG Jie, GE Min, CHEN Tao, WANG Dong-jin. Department of Cardiathoracic, Gulou Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: WANG Dong-jin, Email: glwdj@163.com

【Abstract】 Objective To explore the outcome of continuous blood purification (CBP) therapy for heart failure after heart surgery with cardiopulmonary bypass. **Methods** This study is a randomized, controlled and prospective clinic trial. Forty patients with rheumatic valvular disease admitted to cardiac-thoracic department of Gulou Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University were enrolled in terms of several rules. They were randomly divided into the CBP group and the control group. The one in control group was given routine therapy and the one in CBP group underwent CPB simultaneously. The indication of CBP was that left atrium pressure (LAP) higher than 15 mm Hg, mean arterial pressure (MAP) lower than 55 mm Hg and left ventricle ejection fraction (LVEF) lower than forty percent after the routine care. The variables refer to hemodynamic, ultrasound cardiography, heart function, renal function and inflammatory response in two groups were compared. **Results** No significant differences in the mean age, the percentage of male patients, operative data and variables about hemodynamic, ultrasound cardiography, heart function, renal function and inflammatory response in early post-operation existed. However, 72 hours later, there were obviously distinctions in LAP, MAP, HR between the two groups ($P < 0.05$). The LVEF in CBP group was higher than that in control group ($P < 0.05$). Furthermore, for the patients with CPB therapy, BNP, Cr, CRP were much lower than that of patients with routine therapy ($P < 0.05$). **Conclusion** CBP can be used to improve the heart overload, alleviate the inflammation reaction, which may be a new method for the management of severe heart failure after heart surgery with cardiopulmonary bypass.

【Key words】 Extracorporeal circulation; Heart function; Continuous blood purification

心脏体外循环手术后心脏功能可能出现不同程度

的损害,其原因包括术中牵拉心脏引起心肌水肿、体外循环引起的全身炎症反应及缺血再灌注损伤、冠状动脉缺血导致的泵功能衰竭等^[1]。CBP能够清除体内的各种炎症因子及潴留的水分,从而减轻机体炎症反应

及水肿,可能改善心脏功能。但在心脏体外循环手术后应用 CBP 治疗改善心功能的相关研究少有报道。从 2006 年开始,我们应用 CBP 技术治疗心脏手术后出现心功能衰竭的患者,取得了较满意的结果^[2]。本次研究为前瞻性、随机、对照的临床研究,我们于 2010 年 1 月至 2012 年 1 月对心脏体外循环手术后出现心功能衰竭的患者在手术后早期进行 CBP 治疗,并观察 CBP 治疗的临床有效性,以进一步明确 CBP 是否能够对心脏体外循环手术后心脏功能有所改善。

对象与方法

1. 研究对象:2010 年 1 月至 2012 年 1 月,选取 40 例在进行心脏体外循环手术后出现心功能衰竭的患者,所有患者符合以下条件:术后应用扩容、纠酸、使用大剂量正性肌力药物(多巴胺 $> 15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、肾上腺素 $> 0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、去甲肾上腺素 $> 0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)等常规方法处理后仍难以维持循环稳定;LAP $> 15 \text{ mm Hg}$;MAP $< 55 \text{ mm Hg}$;LVEF $< 40\%$ 。其中 16 例行单纯二尖瓣置换,12 例行二尖瓣 + 主动脉瓣置换,5 例行二尖瓣置换 + 冠状动脉搭桥手术,7 例行二尖瓣、主动脉瓣置换 + 房颤双极射频消融术。将 40 例患者按随机数字表法分为两组(随机分组方法:研究开始前先编出一系列编号:1,2,3,……,代

表着符合条件患者入选的先后顺序。从随机数字表中任意选出一串数字,每个数字分别对应一个编号,编号对应的随机数字为奇数的患者分到研究组,编号对应的随机数字为偶数的患者分到对照组)。对照组 20 例,CBP 组 20 例。两组患者的平均年龄、性别构成、手术相关数据等指标均无显著性差异,详见表 1。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属均签署知情同意书。

2. 研究方法:对照组手术后进行常规治疗(包括强心、利尿、调整血管张力、纠正酸中毒、纠正电解质紊乱等),CBP 组在常规治疗的同时早期应用 CBP。采用股静脉单针双腔管穿刺建立血管通路,使用百特公司 aquarius 血液透析滤过机,透析过滤器为百特 HF1200。全部采用持续血液透析滤过(CVVHDF)模式,血流量 $180 \sim 220 \text{ ml/min}$,透析液流量为 $500 \sim 1000 \text{ ml/min}$,置换液速度为 $1500 \sim 3000 \text{ ml/h}$,脱水量 $100 \sim 300 \text{ ml/h}$ 。根据体内液体的平衡情况及循环状态设定每小时的净流出量,使液体排出 $>$ 输入,每 24 h 液体排出超 $500 \sim 1500 \text{ ml}$ 。治疗期间如果出现血压降低至 $90/60 \text{ mm Hg}$ 以下,给予多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素等药物提高血压;如果血压仍不能维持,可暂时减少脱水量,待血压平稳后再逐渐加大脱水量。采用速碧林抗凝, $0.2 \text{ ml}/(4 \sim 6) \text{ h}$ 。

表 1 患者基本情况

| 组别 | 例数 | 男性 (例) | 年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$) | NYHA 分级(例) | | 体外循环时间 (min, $\bar{x} \pm s$) | 主动脉阻断时间 (min, $\bar{x} \pm s$) | 术前 BUN (mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 术前 Cr ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$) |
|-------|----|-----------|-----------------------------|------------|------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--|
| | | | | III 级 | IV 级 | | | | |
| CBP 组 | 20 | 8 | 48 \pm 14 | 8 | 12 | 121 \pm 52 | 48 \pm 36 | 9.0 \pm 4.8 | 107.7 \pm 68.5 |
| 对照组 | 20 | 7 | 44 \pm 15 | 6 | 14 | 132 \pm 54 | 51 \pm 33 | 8.8 \pm 5.1 | 112.8 \pm 89.4 |

表 2 治疗前后血流动力学指标的变化($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | LAP(mm Hg) | | MAP(mm Hg) | | HR(次/min) | |
|------------|----|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| CPB 组 | 20 | 22.3 \pm 2.3 | 8.8 \pm 1.7 | 60.5 \pm 3.0 | 74.4 \pm 11.3 | 98.4 \pm 6.8 | 81.2 \pm 6.9 |
| 对照组 | 20 | 21.8 \pm 2.7 | 10.9 \pm 2.1 | 62.4 \pm 4.1 | 64.7 \pm 5.1 | 96.7 \pm 7.2 | 88.5 \pm 7.5 |
| <i>t</i> 值 | | 0.63 | 3.476 | 1.673 | 3.499 | 0.768 | 3.203 |
| <i>P</i> 值 | | 0.536 | 0.003 | 0.111 | 0.002 | 0.452 | 0.005 |

表 3 治疗前后超声心动图参数的变化($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | LAD(mm) | | RAD(mm) | | RVD(mm) | | LVD(mm) | | EF(%) | |
|------------|----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 |
| CPB 组 | 20 | 58.3 \pm 16.2 | 46.8 \pm 12.3 | 52.7 \pm 14.8 | 41.7 \pm 11.4 | 44.6 \pm 12.3 | 38.5 \pm 10.8 | 49.8 \pm 13.5 | 43.6 \pm 10.2 | 36.1 \pm 9.8 | 48.8 \pm 10.6 |
| 对照组 | 20 | 60.1 \pm 15.8 | 49.9 \pm 13.2 | 49.9 \pm 15.4 | 42.2 \pm 14.7 | 46.1 \pm 12.6 | 38.2 \pm 11.2 | 47.9 \pm 12.6 | 46.2 \pm 15.1 | 37.5 \pm 10.2 | 41.2 \pm 11.7 |
| <i>t</i> 值 | | 0.356 | 0.768 | 0.586 | 0.120 | 0.381 | 0.086 | 0.460 | 0.638 | 0.443 | 2.153 |
| <i>P</i> 值 | | 0.726 | 0.452 | 0.565 | 0.906 | 0.707 | 0.932 | 0.651 | 0.528 | 0.663 | 0.044 |

表4 CBP治疗前后两组相关生化指标的变化($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | BNP (pg/ μ l) | | BUN (mmol/L) | | Cr (μ mol/L) | | CRP (mg/L) | |
|------------|--------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| CPB组 | 2352.2 \pm 787.6 | 560.6 \pm 225.4 | 25.7 \pm 17.1 | 22.6 \pm 10.7 | 127.6 \pm 39.2 | 115.1 \pm 27.8 | 74.4 \pm 20.1 | 22.5 \pm 15.0 |
| 对照组 | 2285.8 \pm 691.9 | 1428.1 \pm 423.5 | 24.6 \pm 15.4 | 28.9 \pm 13.3 | 121.1 \pm 46.3 | 107.2 \pm 34.2 | 82.0 \pm 39.1 | 52.3 \pm 29.1 |
| <i>t</i> 值 | 0.283 | 8.087 | 0.214 | 1.651 | 0.479 | 0.802 | 0.773 | 4.071 |
| <i>P</i> 值 | 0.389 | <0.001 | 0.833 | 0.115 | 0.317 | 0.214 | 0.223 | <0.001 |

撤机标准:CBP治疗后待心功能得到明显改善, LAP < 10 mm Hg、MAP > 60 mm Hg、超声心动图提示心肌收缩力增强且 LVEF > 40%、24 h 尿量 > 1500 ml 为撤机指征。

3. 评价指标:记录两组患者在治疗前和治疗后 72 h 的血流动力学、超声心动图参数、心肾功能和炎症反应指标变化。血流动力学指标包括 LAP、MAP、HR; 超声心动图参数包括左心房内径(left atrium diameter, LAD)、左心室内径(left ventricular diameter, LVD)、右心房内径(right atrium diameter, RAD)、右心室内径(right ventricular diameter, RVD)和 LVEF; 心肾功能和炎症反应指标包括尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、BNP 和 CRP 水平变化情况。

4. 统计学分析:全部数据采用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计学分析。计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组术前计数资料的比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率计算法,而术前以及术后不同时间点计量资料比较采用配对 *t* 检验,两组术后计量资料比较采用两样本 *t* 检验,*P* < 0.05 认为差异具有统计学意义。

结 果

两组患者治疗前血流动力学、超声心动图参数、心肾功能和炎症反应指标均无显著性差异(*P* > 0.05)。治疗 72 h 后两组在 LAP、MAP、HR 上均有显著性差异(*P* < 0.05),证实 CBP 可显著改善心脏术后患者的血流动力学;超声心动图指标中虽然心腔大小的改善在两组中并不明显(*P* > 0.05),但 CBP 组 LVEF 值显著高于对照组(*P* < 0.05),此外,CBP 组的 BNP 和 CRP 水平在治疗 72 h 后均明显低于对照组(*P* < 0.05)。详见表 2~4。

讨 论

心功能衰竭的患者多数会有液体潴留的现象,通过各种方法取得满意的液体平衡,减少器官水肿以及减轻心脏前、后负荷,均能够使心功能得到一定程度的改善。已有报道显示血液滤过通过减少液体超负荷而达到改善心脏功能的作用^[3-4]。

充血性心力衰竭时神经内分泌因子激活,使交感神经兴奋,儿茶酚胺浓度升高,肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,心钠素分泌增多,以及内皮素、前列腺素、激肽类等多种神经体液因子的变化,虽然在一定程度上可代偿因血液动力学改变给机体造成的不利影响,但更重要的是加剧了血液动力学的紊乱,从而形成恶性循环。通过血液滤过清除一些不利的神经体液因子,有可能打断恶性循环,取得较好的疗效^[5-6]。

随着对心力衰竭发病机制研究的深入,越来越多的证据表明炎症在心力衰竭的发生发展中发挥着重要作用。报道显示心力衰竭患者血清中炎症标志物如:C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)增高水平与心力衰竭的严重程度呈正比关系^[7-8]。目前认为心力衰竭至少部分的与这些因子的破坏性作用有关,一些心力衰竭的发病机制也与炎症因子有很大关系。

而体外循环可能引发全身炎症反应综合征。早期即有补体片段或内毒素的释放,开始复温数分钟后有细胞因子的释放。CRP 作为一种典型的炎症因子,可反映机体炎症应激反应的负荷。本研究中两组患者治疗前 CRP 分别为(154.4 \pm 40.1) mg/L 及(156.0 \pm 49.1) mg/L,提示体外循环后患者 CRP 水平显著升高。在治疗后两组 CRP 水平分别降至(52.5 \pm 20.09) mg/L 及(2.3 \pm 39.1) mg/L,其结果显示 CBP 治疗后 CRP 水平下降更为显著,提示 CBP 可能清除患者体内炎症因子,从而减轻体外循环后的炎症反应。

体外循环可能造成极度血液稀释,当脱离体外循环时,患者体外循环回路中的血液被浓缩后重新输入体内,此时可能造成一段时间的液体负荷过多,加重心脏前负荷^[9]。尤其对于术前心功能较差的患者,术后早期即表现为 LAP 显著升高。应用 CBP 治疗能够有效脱水,并能对脱水量进行精确调节,避免短时间内脱水过量引起血流动力学不稳定。本研究中 CBP 组患者在治疗后 LAP 显著下降,MAP 显著升高,提示 CBP 能够有效降低心脏前负荷,改善供血。

在本研究中我们利用床旁超声心动图技术实时监

测患者心脏功能的变化。心脏外科术后的危重患者由于病情需要不宜搬动,因此床旁超声心动图成为一种术后监测的简便、安全的方法。我们对所有患者术后常规进行超声心动图的检查,虽然超声心动图显示心腔大小的改善在两组中都不明显,但CBP组治疗后LVEF值为 $(48.8 \pm 10.6)\%$,对照组为 $(41.2 \pm 11.7)\%$,CBP组LVEF值显著高于对照组,证明CBP治疗有效改善了术后患者的心脏功能。

心力衰竭患者BNP升高多早于临床症状及其他检查,故BNP是反映心功能异常的最敏感、特异的指标之一^[10]。Cristina等^[11]应用缓慢连续性超滤(SCUF)技术对15例慢性充血性心力衰竭的患者进行治疗,结果显示SCUF能够有效清除组织水肿,改善心脏功能。BNP从治疗前的 $(21\ 810 \pm 13\ 016)$ pg/ml降低到 (8581 ± 5549) pg/ml,心输出量和 dP/dt_{max} 也较治疗前明显改善。本研究中两组患者在治疗后BNP均有不同程度改善,对照组由之前的 (3285.8 ± 791.9) pg/ μ l降低到 (2279.1 ± 823.5) pg/ μ l,而CBP组由之前的 (3352.2 ± 987.6) pg/ μ l降低至 (1587.6 ± 725.4) pg/ μ l,其结果提示CBP组对心功能的改善更显著,与对照组相比差异有统计学意义。

心脏体外循环手术后早期应用CBP能够显著降低炎症反应,有效减轻心脏前负荷,降低左心室舒张末压力,减少心脏做功,显著改善心功能衰竭患者的血流动力学,为治疗心脏体外循环手术后严重心功能衰竭提供了新的方法。

参 考 文 献

- [1] 李斌飞,廖小卒,程周,等.体外膜肺氧合联合主动脉内球囊反搏在冠状动脉旁路移植术后心功能不全中的应用.中国体外循环杂志,2011,9:13-15.
- [2] 葛敏,陈涛,张杰.心脏手术后重症右心衰竭早期应用连续性肾脏替代治疗的临床分析[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2012,6:1948-1950.
- [3] Ronco C, Ricci Z, Brendolan A, et al. Ultrafiltration in patients with hypervolemia and congestive heart failure. *Blood Purif*, 2004, 22: 150-163.
- [4] 邵峻,张杰,武忠,等.持续性血液净化治疗瓣膜置换术后严重心功能衰竭.南京医科大学学报:自然科学版,2011,31:1240-1242.
- [5] 王质刚.血液净化学.3版.北京:北京科学技术出版社,2010:424-475.
- [6] 许先锋.连续性血液净化对顽固性心力衰竭患者左室结构及功能的影响.实用心脑血管病杂志,2007,15:141-142.
- [7] Evangelos O, Dimitris T, Gerasimos S, et al. The role of inflammation in heart failure; new therapeutic approaches. *Hellenic J Cardiol*, 2011, 52:30-40.
- [8] Parissis JT, Nikolaou M, Farmakis D, et al. Self-assessment of health status is associated with inflammatory activation and predicts long-term outcomes in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11: 163-169.
- [9] 张杰,邵峻,葛敏,等.心脏恶液质患者手术后早期连续性肾脏替代疗法治疗效果观察.山东医药,2011,51:40-41.
- [10] Emdin M, Passino C, Prontera C, et al. Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal ProBNP for early diagnosis of heart failure. *Clin Chem*, 2007, 53:1289-1297.
- [11] Cristina G, Daniele L, Gian FG, et al. Cardiac efficiency improvement after slow continuous ultrafiltration is assessed by beat-to-beat minimally invasive monitoring in congestive heart failure patients: a preliminary report. *Blood Purif*, 2010, 29:44-51.

(收稿日期:2013-04-07)

(本文编辑:张岚)

邵峻,范阜东,张杰,等.持续性血液净化改善心脏体外循环手术后心脏功能的临床研究[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(12):5308-5311.

中 华 临 床 医 生 杂 志