

· 临床研究 ·

不同途径中和肝素对先天性心脏病合并肺动脉高压术后肺循环的影响

杨彦博,任旭东,张巧燕,宋 兵

(兰州大学第一医院胸心血管外科 730000)

摘要:目的 探讨不同途径输注鱼精蛋白对非紫绀型先天性心脏病合并肺动脉高压患者体外循环术后肺循环的影响。方法 选择手术治疗非紫绀型先天性心脏病患者 80 例,根据不同给药途径(主动脉、中心静脉)及有无肺动脉高压分为 4 组,每组 20 例:A1 组(无肺动脉高压、主动脉给药)、A2 组(无肺动脉高压、中心静脉给药)、B1 组(肺动脉高压、主动脉给药)、B2 组(肺动脉高压、中心静脉给药)。记录术前(T0)、输注鱼精蛋白之前(T1)、输注后 1 min(T2)、3 min(T3)、5 min(T4)、10 min(T5)、15 min(T6)、25 min(T7)各时间点肺动脉压(PAP)、肺静脉压(PVP)、中心静脉压(CVP)、气道峰压(Ppeak)、平均气道压(Pmean)等参数,并采静脉血测血清中各时间点血栓素 B2(TXB2)的水平。结果 输注鱼精蛋白后,经中心静脉给药 A2 组及 B2 组 PAP、PVP、CVP、Ppeak、Pmean 均高于经主动脉给药的 A1 组及 B1 组($P<0.05$);给药后(T2~T7)4 组患者血中 TXB2 浓度较术前(T0)均明显升高($P<0.05$),经中心静脉给药的 A2 组及 B2 组较主动脉给药的 A1 组及 B1 组升高更为显著($P<0.01$)。结论 心脏直视术后输注鱼精蛋白经主动脉给药较中心静脉给药可明显减少 TXB2 的释放,可避免鱼精蛋白直接进入肺循环刺激肺血管和气管平滑肌产生强烈痉挛,对体外循环术后患者的肺循环影响较小,特别是合并有肺动脉高压的患者。

关键词:肺循环;心脏病;高血压,肺性;鱼精蛋白类;体外循环

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.34.018

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)34-4152-03

Pulmonary circulation effects of different ways to neutralize heparin on the congenital heart disease patients with pulmonary arterial hypertension after extracorporeal circulation surgery

Yang Yanbo, Ren Xudon, Zhang Qiaoyan, Song Bing

(Department of Chest Cardiovascular Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Objective To investigate pulmonary circulation effects of protamine different infusion ways on the acyanotic congenital heart disease(CHD) patients with pulmonary arterial hypertension(PAH) after extracorporeal circulation surgery. **Methods** Select 80 cases of the CHD patients prepared for extracorporeal circulation surgery, according to the different routes of administration and with or without PAH, 80 patients are divided into 4 groups ($n=20$): A1(non-PAH, aortic root administration), A2(non-PAH, central venous administration), B1(PAH, aortic root administration), B2(PAH, central venous administration). pulmonary artery pressure(PAP), pulmonary venous pressure(PVP), central venous pressure(CVP), peak airway pressure(Ppeak), plateau airway pressure(Pmean) at the time point of preoperative(T0), before infusion of protamine (T1), 1 minute after infusion of protamine (T2), 3 min (T3), 5 min (T4), 10 min (T5), 15 min (T6) and 25 min (T7) were recorded. The level of venous blood thromboxane B2(TXB2) was detected. **Results** After infusion protamine, the PAP, PVP, CVP, Ppeak and Pmean of group A2 and group B2 are higher compared to group A1($P<0.05$) and group B1($P<0.01$) respectively; Compared with preoperation (T0), the TXB2 in 4 groups increased obviously after infusion protamine (T2 to T7) ($P<0.05$); Compared with group A1 and group B1, the TXB2 of group A2 and group B2 increased more significantly ($P<0.01$). **Conclusion** Patients with congenital heart disease after intracardial surgery with extracorporeal circulation use trace pump infusion protamine through the aortic root, which have little effect on pulmonary circulation, can significantly reduced TXB2 release compared with central vein administration, it can avoid a high concentration of protamine directly into the pulmonary circulation that can strongly stimulate the pulmonary vascular and tracheal smooth muscle. Especially in the CHD patients with PAH.

Key words: pulmonary circulation; heart disease; hypertension, pulmonary; protamines; extracorporeal circulation

体外循环术后鱼精蛋白中和肝素的过程中可引起血流动力学和肺循环等发生改变,导致严重的后果,特别是合并有肺动脉高压的患者^[1]。本试验旨在研究不同途径输注鱼精蛋白对体外循环(extracorporeal circulation, ECC)术后患者肺循环的影响及可能机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 2 月至 12 月在本院进行心内直视手术的非紫绀型先天性心脏病患者 80 例,包括房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)24 例、室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)46 例、ASD 合并 VSD 10 例。其中 40 例合并轻、

中度肺动脉高压(记为 B 组),其余肺动脉压力正常(记为 A 组);根据鱼精蛋白不同的给药途径将 A 组、B 组患者随机分为经主动脉(主动脉灌注管,记为 1 组)及经中心静脉(记为 2 组)途径给药,4 组患者(每组各 20 例)分别记为:A1 组、A2 组、B1 组、B2 组。所有患者心功能 NYHA(纽约心脏病协会)分级:I~II 级,肺功能正常,术前胸片、心电图均未见明显异常,术前血常规、电解质及肝肾功能均基本正常,各例均无其他病史。所有入选患者均经医院伦理委员会讨论通过,且征得患者本人或其监护人同意。4 组患者年龄、体质量、性别、病例构成比例等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 术前及鱼精蛋白中和肝素 5 min 后 ACT 值的变化 (n=20, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | ECC 时间 (min) | 主动脉阻断时间 (min) | 肝素用量 (万 U) | 鱼精蛋白用量 (mg) | ACT 生理值 | 中和肝素 5 min 后 ACT 值 |
|------|---------------|---------------|-------------|--------------|--------------|--------------------|
| A1 组 | 54.30 ± 15.55 | 40.50 ± 12.53 | 1.39 ± 0.53 | 142.6 ± 35.9 | 107.6 ± 11.7 | 111.8 ± 14.7 |
| A2 组 | 56.55 ± 19.29 | 39.70 ± 14.63 | 1.47 ± 0.53 | 148.5 ± 42.7 | 105.3 ± 12.6 | 109.9 ± 13.5 |
| B1 组 | 55.10 ± 23.79 | 40.05 ± 11.08 | 1.36 ± 0.49 | 139.9 ± 46.9 | 110.9 ± 12.4 | 110.5 ± 12.7 |
| B2 组 | 55.50 ± 14.18 | 40.40 ± 10.53 | 1.41 ± 0.84 | 144.1 ± 55.2 | 104.4 ± 11.5 | 112.5 ± 13.3 |

1.2 方法 4 组患者在全麻低温 ECC 下行心内直视手术,均由同组手术医师、麻醉医师、灌注医师共同完成。常规麻醉诱导、动态监测心电图、血压、心率等指标;首次给予肝素钠(天津生物化学制药有限公司提供)400 U/kg,使激活凝血时间(ACT) > 480 s,常规建立体外循环,右房切口直视下矫治心内畸形,心脏复跳待循环稳定后停 ECC。停机后给予鱼精蛋白(上海第一生化药业有限公司提供,按肝素:鱼精蛋白 = 100 U : 1 mg)中和肝素。中和所需鱼精蛋白加 0.9% NaCl 稀释至 50 mL 用微量泵 30 min 匀速输完;常规止血,关胸,术毕送重症监护病房(ICU)。

1.3 标本、数据收集与处理 记录各组术前(T0)、输注鱼精蛋白之前(T1)、输注鱼精蛋白后 1 min(T2)、3 min(T3)、5 min(T4)、10 min(T5)、15 min(T6)及 25 min(T7)各时间点肺动脉压(pulmonary artery pressure, PAP)、肺静脉压(pulmonary venous pressure, PVP)、中心静脉压(central venous pressure, CVP)、气道峰压(peak airway pressure, Ppeak)、气道平台压(plateau airway pressure, Pmean)等参数。同时采静脉血 5 mL 离心后取血浆贮存于 -20 °C 冰箱中,采用放射免疫法测量血栓素 B2(thromboxane B2, TXB2, 试剂盒由北京普尔伟业生物科技有限公司提供),观察各组患者升主动脉阻断时间、ECC 时间、肝素钠用量、鱼精蛋白用量、全血活化凝固时间(activated clotting time of whole blood, ACT)的变化等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患者一般情况比较 4 组患者 ECC 时间、主动脉阻断时间、肝素及鱼精蛋白用量及 ACT 值的变化等差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

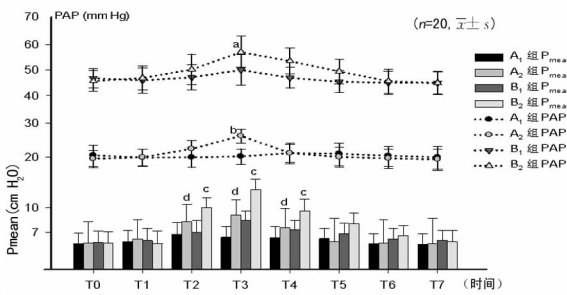
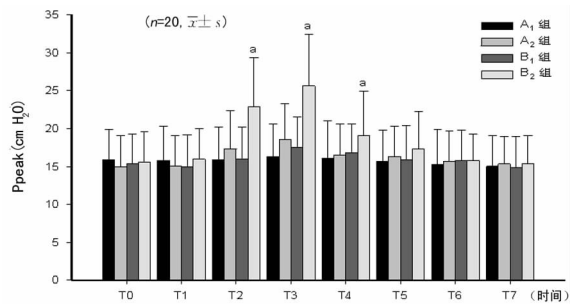


图 1 4 组患者 PAP、Pmean 的比较
a: $P < 0.05$, 与同时间点 B1 组比较; b: $P < 0.05$, 与同时间点 A1 组比较; c: $P < 0.01$, 与同时间点 B1 组比较; d: $P < 0.05$, 与同时间点 A1 组比较。

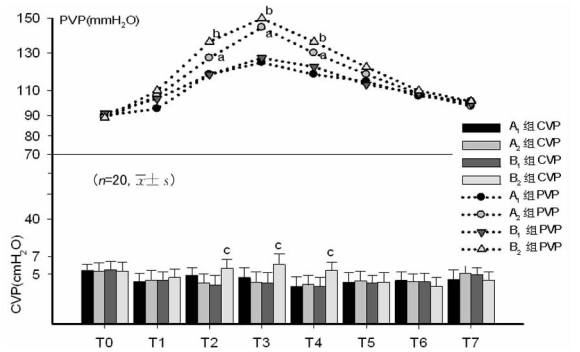
2.2 4 组患者 PAP、Pmean、PVP、CVP、Ppeak、TXB2 在不同时间点的变化比较 微量泵输注鱼精蛋白后(T3)A2 组、B2 组 PAP 明显高于 A1 组、B1 组 ($P < 0.05$),给药后(T2、T3、T4)A2 组 Pmean 明显高于 A1 组 ($P < 0.05$),给药后(T2、T3、T4)

B2 组 Pmean 显著高于 B1 组 ($P < 0.01$),见图 1。给药后(T2、T3、T4)B2 组 Ppeak 显著高于其他 3 组 ($P < 0.01$),见图 2。微量泵输注鱼精蛋白后(T2、T3、T4)A2 组、B2 组 PVP 分别明显高于 A1 组、B1 组 ($P < 0.05$),而 B2 组 CVP 明显高于其他 3 组 ($P < 0.05$),见图 3。微量泵输注鱼精蛋白后(T2~T7)4 组患者血中 TXB2 浓度较 T0 时均明显升高 ($P < 0.05$),B2 组、A2 组较 B1 组、A1 组显著升高 ($P < 0.01$),见图 4。



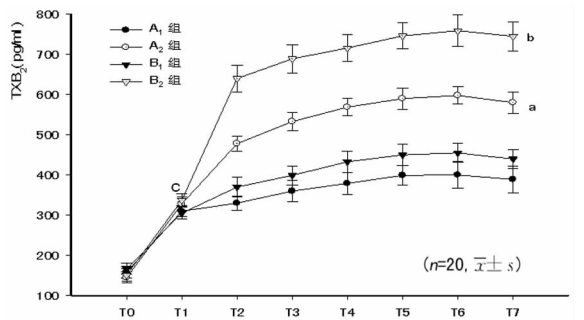
a: $P < 0.01$, 与同时间点 A1 组比较。

图 2 4 组患者 Ppeak 的变化



a: $P < 0.05$, 与同时间点 A1 组比较; b: $P < 0.05$, 与同时间点 B1 组比较; c: $P < 0.05$, 与同时间点 A1 组比较。

图 3 4 组患者 PVP、CVP 的比较



a: $P < 0.01$, 与同时间点 A1 组比较; b: $P < 0.05$, 与同时间点 A1 组比较; c: $P < 0.05$, 与同时间点 T0 比较。

图 4 4 组患者中和前后 TXB2 的变化

3 讨论

体外循环术后鱼精蛋白中和肝素可出现严重肺动脉高压、

非心源性肺水肿、气道压力升高、呼吸道阻力增加等不良反应,这是因为鱼精蛋白是 1 种多聚阳离子多肽(低分子量蛋白质),具有抗原性^[2-3],进入人体后可刺激机体产生抗体、血栓素 A₂ (thromboxane A₂,TXA₂)等致敏毒素^[4]。血栓素是磷脂代谢的 1 种产物,不同细胞磷脂代谢的产物是不同的,一般情况下在内皮细胞中最终代谢产物是前列环素 I₂,可引起血管舒张,而在血小板内的最终代谢产物是 TX,它可引起血管收缩和血小板聚集。Freitas 等^[5]研究发现,肺血管收缩主要与鱼精蛋白或鱼精蛋白肝素复合物引起肺组织释放 TXA₂ 有关。本研究是通过检测 TXB₂(为 TXA₂ 的稳定代谢产物)来观察 TXA₂ 的含量。Morel 等^[6]认为 TXA₂ 参与鱼精蛋白引起的肺血管收缩,是引起肺动脉压力升高的主要介质,并且认为血中 TXA₂ 水平的高低与鱼精蛋白-肝素复合物有关^[7]。将标记有放射元素的鱼精蛋白输注给肝素化的绵羊体内,发现鱼精蛋白-肝素复合物的清除时间明显延长,并且刺激肺脏释放 TXA₂,导致肺血管收缩,肺动脉压力升高^[8]。

有研究显示,给羊静脉注射鱼精蛋白-肝素复合物后,观察到 PAP 上升 130%,5 min 后肺血管阻力上升 100 倍,CO 降低了 38%,气道压显著增加,TXA₂ 增加了 19 倍,认为鱼精蛋白对肺循环变化的影响不是栓塞因素,而是支气管及肺血管强烈痉挛、肺实质改变所致^[9]。本实验也观察到经中心静脉给药的 A₂ 组和 B₂ 组输注鱼精蛋白后 PAP、PVP、CVP、气道压力(P_{peak}、P_{mean})均显著升高,与此同时,A₂ 组、B₂ 组患者血清 TXB₂ 明显升高,这主要是因为肺血管收缩导致肺动脉压力升高、右心室射血受阻,最后出现 CVP 升高,又进一步加重体循环有效血容量不足,并伴有 P_{peak}、P_{mean} 上升。

本实验经主动脉根部和中心静脉途径微量泵输注鱼精蛋白后 5 min 均能有效中和肝素,使 ACT 接近肝素化前的生理值,说明这两种途径输注鱼精蛋白中和肝素的作用无差别,但在预防鱼精蛋白不良反应方面,经主动脉根部途径给药明显优于中心静脉途径,是因为鱼精蛋白在到达肺脏之前,大多形成鱼精蛋白-肝素复合物并且被稀释,这样避免了高浓度鱼精蛋白-肝素复合物进入肺循环引起肺血管收缩、血管通透性增加及支气管收缩,从而减轻肺动脉压力及气道压力升高等严重不良反应。临床研究表明经主升动脉注射鱼精蛋白能够减轻肺损伤,利于婴幼儿体外循环保护^[10];主动脉途径给药亦能避免鱼精蛋白对心肌的直接抑制作用^[11],并绕开了肺循环而减少Ⅲ型免疫反应发生,有利于体外循环术后心肺功能的保护,尤其对有肺动脉高压者较安全^[12-13]。另外,术后中和肝素采取个体化用药方案亦是减轻不良反应的措施之一;近年来国内学者应用体外膜肺氧合(extra-corporeal membrane oxygenation,ECMO)技术对严重鱼精蛋白过敏患者进行心肺支持取得了良好效果^[14]。本临床实验结果表明经主动脉途径输注鱼精蛋白可减少机体 TXB₂ 的释放,从而减轻鱼精蛋白对肺循环的影响,特别是对合并有肺动脉高压的患者临床意义更大。

参考文献:

[1] Hiong YT, Tang YK, Chui WH, et al. A case of catastrophic pulmonary vasoconstriction after protamine ad-

ministration in cardiac surgery: role of intraoperative transesophageal echocardiography [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2008, 22(5): 727-731.

- [2] Nybo M, Madsen JS. Serious anaphylactic reactions due to protamine sulfate: a systematic literature review [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2008, 103(2): 192-196.
- [3] Balhorn R. The protamine family of sperm nuclear proteins [J]. Genome Biology, 2007, 8(9): 227-230.
- [4] Tsai YT, Chang LC, Lin YF, et al. Protamine-associated hypotension in patients on hemodialysis: retrospective study and prevalence of antiprotamine antibodies [J]. Clinical Nephrology, 2009, 72(2): 122-128.
- [5] Freitas CF, Faro R, Dragosavac D, et al. Role of endothelin-1 and thromboxane A(2) in the pulmonary hypertension induced by heparin-protamine interaction in anesthetized dogs [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2004, 43(1): 106-112.
- [6] Morel DR, Zapol WM, Thomas SJ, et al. C5a and thromboxane generation associated with pulmonary vasoconstriction and broncho-constriction during protamine reversal of heparin [J]. Anesthesiology, 1987, 66(5): 597-604.
- [7] Morel D, Costabella P, Pittet J. Adverse cardiopulmonary effects and increased plasma thromboxane concentrations following the neutralization of heparin with protamine in awake sheep are infusion rate dependent [J]. Anesthesiology, 1990, 73(3): 415-424.
- [8] Montalescot G, Fischman AJ, Strauss HW, et al. Imaging the ovine heparin-protamine interaction within-111 protamine [J]. J App Physiol, 1993, 75(2): 963-971.
- [9] Horiguchi T, Enzan K, Mitsuhata H, et al. Heparin-protamine complexes cause pulmonary-hypertension in goats [J]. Anesthesiology, 1995, 83(4): 786-791.
- [10] 孟保英, 张青, 王涛, 等. 经升动脉注射鱼精蛋白的肺保护作用 [J]. 中国综合临床, 2011, 27(3): 235-238.
- [11] 邹晓雷, 潘志浩, 郭建荣, 等. 食管超声心动图评价鱼精蛋白循环效应 [J]. 现代实用医学, 2010, 22(7): 792-794.
- [12] Ocal A, Kiris I, Erdinc M, et al. Efficiency of prostacyclin in the treatment of protamine-mediated right ventricular failure and acute pulmonary hypertension [J]. Tohoku J Exp Med, 2005, 207(1): 51-58.
- [13] 沈定荣, 张青, 王涛, 等. 升动脉注射鱼精蛋白对体外循环后婴儿细胞因子与补体的影响 [J]. 中华小儿外科杂志, 2011, 32(4): 290-293.
- [14] 王晓伟, 梁永年, 陈宇, 等. 心脏手术中鱼精蛋白重度不良反应致严重循环抑制的临床对策 [J]. 中国体外循环杂志, 2009, 7(3): 167-172.

(收稿日期: 2013-09-25 修回日期: 2013-10-10)