

· 临床研究 ·

## del Nido 和 HTK 停搏液在成人左心室肥厚患者心脏手术中心肌保护效果的比较

方 印, 俞 敏, 周晓凯\*

南京医科大学第一附属医院麻醉与围术期医学科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:探讨 del Nido 停搏液和组氨酸-色氨酸-酮戊二酸(histidine-tryptophan-ketoglutarate, HTK)停搏液在左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)患者行心内直视手术中的临床应用效果。方法:回顾性收集 2021 年 1 月—2022 年 12 月在南京医科大学第一附属医院心脏大血管外科进行心脏体外循环手术的 LVH 患者 75 例,根据术中使用停搏液类型分为 del Nido 组(D 组, 39 例)和 HTK 组(H 组, 36 例)。比较两组患者一般资料、手术麻醉与体外循环资料、术后临床资料及围术期心肌标志物改变等。结果:升主动脉开放后, D 组室颤发生率低于 H 组( $P < 0.01$ )。发生室颤患者中, D 组的室颤持续时间、除颤次数和除颤能量均低于 H 组( $P < 0.05$ )。D 组复跳时间长于 H 组( $P < 0.05$ ), D 组临时起搏器使用率高于 H 组( $P < 0.05$ )。体外循环结束后 15 min, D 组血管活性药评分(vasoactive-inotropic score, VIS)高于 H 组( $P < 0.001$ );而手术结束前 15 min 以及术后 6 h 两组 VIS 评分比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在心肌标志物方面, 仅发现术后 24 h, H 组肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)和肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)高于 D 组( $P < 0.05$ );两组术后 48 h 心肌标志物比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:del Nido 停搏液和 HTK 停搏液均可安全用于 LVH 患者术中心肌保护, 但使用 HTK 停搏液, 主动脉开放后室颤发生率更高, 术后 24 h CK-MB 及 cTnT 高于 del Nido 停搏液;而使用 del Nido 停搏液, 心脏复跳时间更长, 临时起搏器使用率更高, 且停机后 15 min 时的血管活性药使用量高于 HTK 停搏液。

**[关键词]** 左心室肥厚; 心肌保护; del Nido 停搏液; 组氨酸-色氨酸-酮戊二酸停搏液

**[中图分类号]** R514

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2024)02-210-08

**doi:** 10.7655/NYDXBNSN230615

## Comparison of the myocardial protective effects of del Nido and HTK cardioplegia in adult patients with left ventricular hypertrophy undergoing cardiac surgery

FANG Yin, YU Min, ZHOU Xiaokai\*

Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To explore the clinical application effects of del Nido and histidine - tryptophan - ketoglutarate (HTK) cardioplegia in patients with left ventricular hypertrophy (LVH) undergoing open-heart surgery. **Methods:** A total of 75 LVH patients who underwent cardiopulmonary bypass (CPB) surgery in our hospital from January 2021 to December 2022 were retrospectively collected and were divided into del Nido group (group D, 39 cases) and HTK group (group H, 36 cases) according to the type of cardioplegia used during open - heart surgery. General information, interoperative anesthesia and cardiopulmonary bypass data, postoperative clinical information, and changes in perioperative myocardial markers were compared between the two groups. **Results:** After releasing aortic cross-clamp (ACC), the incidence of ventricular fibrillation (VF) was lower in the group D than in the group H ( $P < 0.01$ ). Among patients with VF, the duration of VF, defibrillation times, and defibrillation energy were lower in the group D than in the group H ( $P < 0.05$ ). The group D had a longer time for spontaneous heart rhythm recovery than the group H ( $P < 0.05$ ), and the temporary pacemaker usage rate was higher in the group D than in the group H ( $P < 0.05$ ). The group D had a higher vasoactive-inotropic score (VIS) score 15 minutes after the end of CPB than the group H ( $P < 0.001$ ), while there was no significant difference in

**[基金项目]** 江苏省基础研究计划(自然科学基金)(BK20201084);“临床能力提升工程”医疗项目(JSPH-MC-2020-9)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: orthoxiaokaizhou@163.com

VIS scores between the two groups 15 minutes before the end of the operation and 6 hours after the operation ( $P > 0.05$ ). In terms of myocardial markers, only at 24 hours after surgery, the levels of creatine kinase isoenzymes-MB(CK-MB) and cardiac troponin T(cTnT) were higher in the group H than in the group D ( $P < 0.05$ ); there was no significant difference in myocardial markers between the two groups at 48 hours after surgery ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Both del Nido and HTK cardioplegia can be safely used for myocardial protection in patients with LVH during surgery. However, the use of HTK cardioplegia is associated with a higher incidence of VF after ACC removal and higher levels of CK-MB and cTnT at 24 hours after surgery compared to del Nido cardioplegia. On the other hand, the use of del Nido cardioplegia is associated with a longer time to recovery of spontaneous heart rhythm, a higher temporary pacemaker usage rates, and a higher doses of vasoactive drugs at 15 minutes after ACC removal compared with HTK cardioplegia.

[Key words] left ventricular hypertrophy; myocardial protection; del Nido cardioplegia; histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegia [J Nanjing Med Univ, 2024, 44(02): 210-217]

左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)患者进行心脏直视手术时,术中心肌保护十分关键。由于心室肌细胞体积增大,心肌组织更容易出现供需氧失衡,因而心室肌对缺血再灌注损伤的耐受性降低<sup>[1]</sup>。心脏手术中升主动脉切开后室颤的发生率明显增加,且肥厚心肌组织所需要的心内除颤能量和次数也大于非肥厚的正常心脏<sup>[2]</sup>。因此,如何更好地对LVH患者进行心肌保护具有重要的临床意义。

del Nido停搏液是一种细胞外液型的心脏停搏液,最初用于新生儿和小儿心脏外科手术中未成熟心肌的保护<sup>[3]</sup>,目前在成人心脏手术中的心肌保护效果也得到了良好的证实<sup>[4]</sup>。组氨酸-色氨酸-酮戊二酸(histidine-tryptophan-ketoglutarate, HTK)停搏液是一种细胞内液型的心脏停搏液,临床使用较为广泛,单次灌注可维持180 min的心肌保护时长<sup>[5]</sup>,尤其适用于耗时较长的成人复杂心脏手术<sup>[6]</sup>。这两种停搏液的临床研究大多和St. Thomas停搏液进行对比,尚缺乏两者之间的直接比较,尤其缺乏在LVH患者中的比较。

本研究通过回顾性分析del Nido和HTK两种停搏液在LVH患者行心内直视手术中的临床应用效果,旨在为两种停搏液在LVH患者中心肌保护的应用提供临床证据支持。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

本研究为回顾性研究,收集2021年1月—2022年12月在南京医科大学第一附属医院心脏大血管外科进行心脏手术的患者,入选标准:①年龄18~75岁;②术前经体表心脏超声检查示LVH, LVH诊断标准:左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)男性 $>115 \text{ g/m}^2$ 、女性 $>95 \text{ g/m}^2$ <sup>[7]</sup>;③行体外循

环下心内直视手术。排除标准:①急诊手术;②二次心脏手术;③左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $<35\%$ ;④同期进行冠状动脉旁路移植术;⑤合并严重肺、肝、肾病变;⑥入院即进入重症监护病房(intensive care unit, ICU)治疗;⑦数据资料不完整。符合入选标准的者共84例,其中急诊手术2例,二次手术1例,同期进行冠状动脉旁路移植术2例,合并尿毒症1例,数据不完整3例,最终共纳入75例患者。根据术中使用的停搏液种类分为两组:del Nido组(D组,39例)和HTK组(H组,36例)。本研究经南京医科大学第一附属医院伦理委员会的批准(2023-SR-176),并取得患者知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 麻醉和手术

患者进入手术室后常规开放静脉通道,监测心电图、脉搏血氧饱和度和有创动脉血压。静脉注射咪唑啉、丙泊酚、顺式阿曲库铵和舒芬太尼进行全身麻醉诱导并气管插管;而后行深静脉穿刺放置中心静脉导管和Swan-Ganz导管用于监测中心静脉压和心排量等指标。放置经食道超声探头进行术中心脏结构和功能的评估。术中以丙泊酚、顺式阿曲库铵、舒芬太尼和七氟烷静吸复合维持麻醉。所有手术均采用胸部正中切口开胸,全身肝素化后经升主动脉和上下腔静脉或右心房插管建立体外循环。体外循环开始后降温并阻断升主动脉,顺行法灌注心脏停搏液进行心肌保护。手术操作完成,心脏充分排气后开放升主动脉,并行辅助体外循环,观察血流动力学及内环境满意后撤除体外循环。使用鱼精蛋白中和肝素,彻底止血关胸,术毕送返心外ICU。

#### 1.2.2 体外循环和心肌保护

术中使用滚压泵式人工心肺机和膜式氧合器进行体外循环支持。体外循环管路预充液为醋酸

钠林格氏液 1 000 mL 和 50% 白蛋白 200 mL。体外循环期间,灌注流量维持在 2.2~2.6 L/(min·m<sup>2</sup>),平均动脉压维持在 50~80 mmHg,膀胱温度维持在 30~32 ℃,激活全血凝固时间维持在 480 s 以上,尿量维持在 1 mL/(kg·h) 以上,混合静脉血氧饱和度维持在 75% 以上。

心脏停搏液经升主动脉根部灌注管或直接经冠状动脉开口顺行灌注。D 组: del Nido 停搏液经主动脉根部灌注时压力为 100~120 mmHg, 经左右冠状动脉灌注时压力为 50~60 mmHg, 左右冠脉灌注量比例为左:右=6:4。del Nido 停搏液首次灌注量为 20 mL/kg, 单次最大剂量为 1 000 mL, 90 min 后根据手术进展追加 10 mL/kg 灌注量。H 组: 4~8 ℃ HTK 停搏液经主动脉根部灌注时初始压力为 100~120 mmHg, 至心脏停搏及电活动静止后以 50~60 mmHg 灌注压维持灌注 5~8 min; 经左右冠状动脉灌注时, 左右冠脉灌注量比例为左:右=6:4。HTK 停搏液首次灌注量为 30~50 mL/kg, 单次最大剂量为 2 000 mL, 180 min 后根据手术进展追加灌注量。

### 1.2.3 临床资料采集

收集两组患者年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI)、原发病因、合并症、吸烟史、饮酒史、美国麻醉医师协会 (American Society of Anesthesiologists, ASA) 分级、纽约心脏协会 (New York Heart Association, NYHA) 分级、术前用药情况; 术前心脏彩超指标: 左心室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、室间隔 (interventricular septal, IVS) 厚度、左室后壁 (left ventricular posterior wall, LVPW) 厚度、LVEF、LVMI 等; ② 手术麻醉资料: 手术时长、手术方式、停机后及手术结束前血管活性药评分 (vasoactive-inotropic score, VIS); ③ 体外循环及停搏液使用情况: 体外循环时长、主动脉阻断时长; 停搏液灌注量、灌注次数、灌注时间和预充液总量; 主动脉开放后心脏复跳情况; ④ 心肌损伤标志物: 手术前 24 h 内 (T1)、术后 24 h (T2)、术后 48 h (T3) 静脉血肌酸激酶 (creatinine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase-MB, CK-MB)、肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 和氨基末端脑利钠肽前体 (N-terminal probrain natriuretic peptide, NT-proBNP) 水平; ⑤ 术后恢复及并发症情况: 机械通气时长、ICU 时长、住院时长、术后 6 h 的 VIS 评分。

围术期并发症: 肺部感染、新发心肌梗死、急性肾功能不全、恶性心律失常、低心排量综合征、卒中、死亡、二次开胸止血等; VIS 评分=多巴胺 [ $\mu\text{g}/$

(kg·min)]+多巴酚丁胺 [ $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ]+10×米力农 [ $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ]+100×肾上腺素 [ $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ]+100×去甲肾上腺素 [ $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ]。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件分析。正态分布计量资料以均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 非正态分布计量资料以中位数 (四分位数) [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 组间检验比较采用非参数检验; 计数资料以例数和百分比 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。两组间不同时间点数据比较采用重复测量方差分析, 相同时间点两组数据比较采用两因素 (时间、分组) 方差分析; 重复测量方差分析前均进行球形检验, 并以 H-F 法调整相关的自由度。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

两组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级、NYHA 分级、术前基础疾病、既往病史、术前用药情况、术前超声心动图参数和左室肥厚病因等比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 1)。

### 2.2 两组患者手术及体外循环情况的比较

两组患者手术种类、手术时长、体外循环时间、主动脉阻断时间和体外循环管路预充量等比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。H 组停搏液灌注量明显高于 D 组, 差异有统计学意义 ( $t = -2.14, P < 0.05$ )。而停搏液灌注时间方面, H 组的灌注时间明显长于 D 组, 差异有统计学意义 ( $t = -9.46, P < 0.01$ , 表 2)。

### 2.3 两组患者心脏复跳及 VIS 评分的比较

在升主动脉开放后, D 组室颤的发生率低于 H 组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.06, P < 0.01$ )。在发生室颤的患者中, D 组的室颤持续时间、除颤次数和除颤能量均低于 H 组, 差异有统计学意义 ( $t = -2.43, P < 0.05$ ;  $t = -2.87, P < 0.01$ ;  $t = -2.90, P < 0.01$ )。在自主心律恢复时间上, D 组复跳时间明显长于 H 组, 差异有统计学意义 ( $t = 2.36, P < 0.05$ )。在临时起搏器使用上, D 组临时起搏器使用率高于 H 组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 3.88, P < 0.05$ ); 而在使用临时起搏器的患者中, 两组起搏器使用时间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。体外循环结束后 15 min, D 组 VIS 评分高于 H 组, 差异有统计学意义 ( $t = 3.78, P < 0.01$ ); 手术结束前 15 min 以及术后 6 h, 两组患者 VIS 评分差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 3)。

表1 一般资料  
Table 1 General data

Variables	Group D(n=39)	Group H(n=36)	P
Gender[n(%)]			
Male	22(56.4)	22(61.1)	0.680
Female	17(43.6)	14(38.9)	
Age(years, $\bar{x} \pm s$ )	59.4 ± 11.0	58.4 ± 10.0	0.685
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	24.7 ± 4.3	25.2 ± 3.5	0.554
ASA( $\bar{x} \pm s$ )	3.2 ± 0.4	3.2 ± 0.5	0.496
NYHA( $\bar{x} \pm s$ )	2.7 ± 0.6	2.7 ± 0.7	0.890
Hypertension[n(%)]	17(43.6)	15(41.7)	0.866
DiabetesMellitus[n(%)]	6(15.4)	4(11.1)	0.586
Hyperlipemia[n(%)]	5(12.8)	6(16.7)	0.638
COPD[n(%)]	1(2.6)	0(0.0)	>0.999
Atrial fibrillation[n(%)]	7(17.9)	5(13.9)	0.632
Stroke[n(%)]	4(10.3)	2(5.6)	0.453
Smoking history[n(%)]	12(30.8)	8(22.2)	0.403
Alcohol consumption history[n(%)]	5(12.8)	7(19.4)	0.434
ACEI/ARB[n(%)]	2(5.1)	4(11.1)	0.419
β-blockers[n(%)]	27(69.2)	22(61.1)	0.460
Calcium blockers[n(%)]	15(38.5)	13(36.1)	0.833
Causes of left ventricular hypertrophy[n(%)]			0.141
Aortic valve stenosis	14(35.9)	19(52.8)	
Hypertrophiccardiomyopathy	25(64.1)	17(47.2)	
Preoperative echocardiogram			
IVS(mm, $\bar{x} \pm s$ )	16.6 ± 3.8	17.0 ± 4.3	0.705
LVPW(mm, $\bar{x} \pm s$ )	12.4 ± 2.0	12.8 ± 2.4	0.537
LVEDD(mm, $\bar{x} \pm s$ )	50.5 ± 7.7	49.0 ± 6.9	0.372
LVEF(% , $\bar{x} \pm s$ )	61.0 ± 6.5	61.9 ± 5.6	0.497
LVM(g, $\bar{x} \pm s$ )	316.8 ± 91.2	314.1 ± 98.6	0.904
LVMI(g/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	182.9 ± 43.1	183.3 ± 54.4	0.846

表2 两组患者手术和体外循环情况的比较

Table 2 Comparison of surgical and cardiopulmonary bypass outcomes between the two groups

Variables	Group D(n=39)	Group H(n=36)	P
Procedures[n(%)]			0.141
Aortic valve replacement	14(35.9)	19(52.8)	
Morrow	25(64.1)	17(47.2)	
Duration of procedures(min, $\bar{x} \pm s$ )	268.3 ± 69.2	285.8 ± 54.7	0.229
Duration of cardiopulmonary bypass(min, $\bar{x} \pm s$ )	132.4 ± 53.6	139.9 ± 48.1	0.527
Duration of aortic cross-clamp(min, $\bar{x} \pm s$ )	91.9 ± 40.0	99.8 ± 39.2	0.386
Priming volume(mL, $\bar{x} \pm s$ )	1 038.5 ± 288.0	1 033.3 ± 343.9	0.944
Cardioplegia volume(mL, $\bar{x} \pm s$ )	1 566.7 ± 563.0	1 851.4 ± 587.3	0.035
Times of administering cardioplegia( $\bar{x} \pm s$ )	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.5	0.819
Duration of administering cardioplegia (min, $\bar{x} \pm s$ )	5.6 ± 1.2	8.1 ± 1.1	<0.001

2.4 两组患者心肌标志物和NT-proBNP的比较

T1~T3各时间点的心肌标志物和NT-proBNP水平见表4。对各时间点的心肌标志物和NT-proBNP

行两因素重复测量方差分析,结果显示:H组CK-MB整体高于D组( $F_{组间}=6.22, P=0.015$ ),差异有统计学意义;两组CK-MB随着时间的延长先增高后降低



表3 两组患者心脏复跳及VIS评分的比较

Table 3 Comparison of recovery of spontaneous heart rhythm and VIS score between the two groups

Variables	Group D(n=39)	Group H(n=36)	P
VF[n(%)]	9(23.1)	19(52.8)	0.008
Duration of VF(min, $\bar{x} \pm s$ )	0.2 $\pm$ 0.5	0.7 $\pm$ 1.1	0.019
Shocks of VF( $\bar{x} \pm s$ )	0.3 $\pm$ 0.6	0.9 $\pm$ 1.1	0.006
Total energy of shocks(J, $\bar{x} \pm s$ )	8.2 $\pm$ 16.0	23.9 $\pm$ 28.5	0.005
Time for cardiac contraction recovery(min, $\bar{x} \pm s$ )	2.7 $\pm$ 1.5	2.0 $\pm$ 1.2	0.021
Temporary pacing[n(%)]	13(33.3)	5(13.9)	0.049
Duration of temporary pacing(min, $\bar{x} \pm s$ )	25.6 $\pm$ 40.3	11.7 $\pm$ 31.4	0.098
VIS			
15 min after cardiopulmonary bypass	17.4 $\pm$ 3.4	14.6 $\pm$ 2.9	<0.001
15 min before the end of surgery	13.5 $\pm$ 3.4	13.0 $\pm$ 4.1	0.576
6 h after surgery	10.1 $\pm$ 4.8	10.7 $\pm$ 5.1	0.590

( $F_{\text{时间}}=116.39, P < 0.001$ ), H组增高程度大于D组( $F_{\text{交互}}=9.25, P = 0.001$ ), 差异有统计学意义。对两组各时间点行两因素(分组、时间)方差分析, 结果显示T2时间点H组CK-MB明显高于D组( $F=10.17, P=0.002$ )差异有统计学意义; 而T1和T3时间点两组CK-MB比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表4)。

经两因素重复测量方差分析发现, 两组患者CK、cTnT和NT-proBNP整体比较, 差异无统计学意

义( $F_{\text{组间}}$ 分别为0.16、3.86、0.07,  $P$ 值分别为0.695、0.053、0.792); 对两组患者各时间点CK、cTnT和NT-proBNP分别行两因素(分组、时间)方差分析, 结果显示T2时间点H组cTnT明显高于D组( $F=4.58, P=0.036$ ), 差异有统计学意义; 而T1和T3时间点两组患者cTnT比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 此外, 两组患者各时间点CK和NT-proBNP比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表4)。

表4 两组患者心肌标志物和NT-proBNP的比较

Table 4 Comparison of myocardial markers and NT-proBNP between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

Time point	Groups	CK(mg/mL)	CK-MB(ng/mL)	cTnT(pg/mL)	NT-proBNP(pg/mL)
T1	D(n=39)	27.8 $\pm$ 13.3	3.1 $\pm$ 1.8	16.0 $\pm$ 7.3	1 463.6 $\pm$ 1 446.0
	H(n=36)	28.9 $\pm$ 10.4	3.2 $\pm$ 3.2	17.1 $\pm$ 11.7	1 431.7 $\pm$ 1 254.1
T2	D(n=39)	171.1 $\pm$ 109.9	32.1 $\pm$ 22.2*	707.0 $\pm$ 514.3*	4 258.3 $\pm$ 6 092.5
	H(n=36)	188.9 $\pm$ 194.1	53.2 $\pm$ 34.1	1 044.6 $\pm$ 827.0	4 355.3 $\pm$ 6 002.3
T3	D(n=39)	120.7 $\pm$ 69.7	15.1 $\pm$ 15.2	490.9 $\pm$ 454.6	3 525.8 $\pm$ 3 079.1
	H(n=36)	122.7 $\pm$ 114.0	18.0 $\pm$ 18.4	639.2 $\pm$ 493.7	4 060.3 $\pm$ 6 388.8

Compared with Group H, \* $P < 0.05$ . T1: within 24 h before surgery. T2: 24 h after surgery. T3: 47 h after surgery.

### 2.5 两组患者术后资料的比较

两组患者术后机械通气时间、ICU停留时间、住院总时长以及术后各种并发症发生率比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ , 表5)。

## 3 讨论

心肌肥厚可由原发性肥厚型心肌病或者继发性后负荷增加如高血压或主动脉瓣狭窄等所产生。肥厚的心肌会造成心脏结构、功能和分子生物学的不良影响, 包括心肌细胞体积增大、代谢需求增加、异常蛋白质合成、毛细血管/心肌细胞比例降低、心肌

纤维化、微血管痉挛以及心肌收缩受损等<sup>[8]</sup>。此外, 肥厚的心肌降低了心室的顺应性和舒张功能。研究显示, LVH患者在主动脉瓣置换术后的院内死亡显著增加<sup>[9]</sup>。LVH患者进行心脏外科手术时, 术中心肌保护依然是巨大的挑战。众所周知, 肥厚的心肌细胞更容易发生缺血和纤维化, 微循环相对性缺乏使得心脏手术中心肌保护液不能充分到达心内膜下组织, 造成了术中心肌保护不充分的情况, 最终可导致心肌组织缺血损伤甚至梗死的发生<sup>[10]</sup>。

del Nido停搏液于20世纪90年代由Pedro del Nido教授研制而成, 是一种细胞外液型的心肌保护

表5 两组患者术后资料的比较

Table 5 Comparison of postoperative data between the two groups

Variables	Group D组(n=39)	Group H组(n=36)	P
Duration of mechanical ventilation(d, $\bar{x} \pm s$ )	3.0 ± 4.5	4.3 ± 7.3	0.358
Duration of ICU stay(d, $\bar{x} \pm s$ )	4.9 ± 5.2	5.4 ± 7.2	0.727
Duration of hospitalization(d, $\bar{x} \pm s$ )	22.5 ± 7.2	22.4 ± 14.2	0.979
Postoperative complications[n(%)]			
Pulmonary infection	5(12.8)	8(22.2)	0.365
New myocardial infarction	0(0)	1(2.8)	0.480
Acute renal dysfunction	2(5.1)	5(13.9)	0.250
Malignant arrhythmia	2(5.1)	2(5.6)	>0.999
Low cardiac output syndrome	0(0)	2(5.6)	0.227
Stroke	1(2.6)	0(0)	>0.999
Tracheotomy	1(2.6)	4(11.1)	0.188
Reoperation for hemostasis	1(2.6)	0(0)	>0.999
Mortality	1(2.6)	3(8.3)	0.345

液,属于改良的高钾去极化停搏液,以复方电解质液为基质溶液,加入了甘露醇、氯化钾、碳酸氢钠、利多卡因和硫酸镁等物质,单剂量灌注可维持90~120 min的心肌保护效果<sup>[11]</sup>。复方电解质溶液与人体正常血浆有相似的渗透压、电解质浓度和pH值,能为缺血的心肌细胞提供合适的细胞外环境<sup>[12]</sup>。甘露醇的高渗透作用可以缓解手术创伤所造成的心肌水肿,并能有效清除心肌缺血状态下所产生的氧自由基。氯化钾可实现心肌快速去极化停搏,而碳酸氢钠则能中和心肌无氧代谢过程中产生的酸性物质,维持细胞内的pH值。利多卡因作为钠通道阻滞剂,可抑制Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>的交换,减少细胞内Na<sup>+</sup>和Ca<sup>2+</sup>的浓度<sup>[13]</sup>。硫酸镁同样可拮抗Ca<sup>2+</sup>,抑制Ca<sup>2+</sup>内流,防止心肌细胞内钙超载的发生。

在成人心脏外科手术中,国内外已有多项临床研究证实了del Nido停搏液的有效性和安全性。在冠状动脉旁路移植(coronary artery bypass grafting, CABG)术中,一项回顾性队列研究表明,del Nido停搏液与传统含血高钾停搏液相比,具有相似的有效性和安全性,同时del Nido组患者术后切口感染率和心律失常发生率更低<sup>[14]</sup>。在一项前瞻性的CABG手术研究中,使用del Nido停搏液的患者手术时间、体外循环时间和主动脉阻断时间均低于使用St. Thomas停搏液的患者,并且del Nido组患者术后CK-MB水平更低和LVEF值更高,且住院花费上del Nido组患者明显更少<sup>[15]</sup>。另外,Garcia-Suarez等<sup>[16]</sup>发现,与使用冷血停搏液患者相比,使用del Nido停搏液患者在升主动脉开放后,窦性心律恢复更快,心内除颤可能性更低,术中峰值血糖和胰岛素使用

量均较低,而两组术后正性肌力药使用量和严重心血管事发生率无明显差异性。对于体外循环时间较长的主动脉根部手术而言,del Nido停搏液和冷血停搏液相比,在血管活性药支持、术后心功能、围术期死亡率和术后并发症发生率上无明显差异性;但是,亚组分析显示,升主动脉阻断超过180 min的患者,del Nido组患者术后cTnT浓度高于对照组,但是临床不良事件上并无区别<sup>[17]</sup>。总之,del Nido停搏液在成人心脏手术中具有较为满意的应用效果。

HTK停搏液于20世纪70年代由Bretschneider教授研制而成,是一种细胞内液型的心肌保护液,具有低钠、低钾、微钙的特点,另外加入了组氨酸、色氨酸、 $\alpha$ -酮戊二酸和甘露醇等物质,单剂量灌注可维持180 min的心肌保护效果<sup>[18]</sup>。HTK停搏液的离子浓度与细胞内液的离子浓度相接近,钾离子浓度为9 mmol/L,该浓度足以使心脏停搏于舒张期,同时减少钙离子通道开放和细胞内钙超载的发生。钠离子浓度为15 mmol/L,减少了细胞内外离子浓度差,使心肌细胞无法产生动作电位;细胞内低钠也抑制了钠-钙交换,减轻了细胞内钙超载的程度。HTK液含有微量的钙离子,在维持细胞膜完整性的同时减少了细胞内钙增多所造成的心肌损害,而HTK液中含有的镁离子抑制了钙离子内流,进一步防止心肌损伤的产生。另外,HTK液中的其他特别成分对心肌细胞的保护有着十分重要的作用。 $\alpha$ -酮戊二酸是三羧酸循环的中间产物,而色氨酸是尼克酰胺核苷酸辅酶的前体,二者均可缺血的心肌细胞合成能量提供有效保障<sup>[19]</sup>。组氨酸作为一种强大的缓冲系统,可充分清除缺血的心肌细胞无氧酵解时所产生的酸性物质,减

少再灌注损伤所引起的心肌细胞坏死。

HTK液在心脏外科领域的应用已十分成熟,与传统含血停高钾停搏液相比具有较明显的优势。一项前瞻性随机对照试验纳入了不同类型的成人心脏手术,其结果显示应用HTK液的患者术中主动脉阻断时间、体外循环时间、术后机械通气时间、ICU停留时间以及术后住院时间均短于应用含血停搏液的患者,HTK液患者术后节段性室壁运动障碍发生率和正性肌力药使用量也明显低于含血停搏液患者<sup>[20]</sup>。此外,在二尖瓣联合CABG手术中应用HTK液,患者术后心肌损伤程度、术后30 d死亡率和术后120 d死亡率与应用传统含血停搏液无明显差异性<sup>[21]</sup>。一项纳入了8项临床试验共804例患者荟萃分析研究,发现主动脉开放后,除了自发性室颤的发生率HTK组高于传统含血停搏液组外,其余临床统计指标均无差异<sup>[22]</sup>。上述研究表明,HTK液在不同类型成人心脏手术中的心肌保护是安全且有效的。

目前,直接比较del Nido停搏和HTK停搏液的文献较少,且多为回顾性研究。在微创二尖瓣修复手术中,单次应用del Nido液和HTK液在术后心肌损伤标志物水平以及低心排、心律失常、肾损伤发生率和输血量上无显著差异性<sup>[23]</sup>。在微创主动脉瓣手术中,单次应用del Nido液和HTK液时,若心肌缺血时间小于90 min时,两组患者在常规生物学指标和临床数据上无明显差异;但心肌缺血时间大于90 min时,del Nido液组患者术后心律失常和房室传导阻滞的发生率更高,术后ICU停留时间也更长,同时白介素-6的水平高于HTK液组<sup>[24]</sup>。另一项研究包含了所有瓣膜病的微创手术,共纳入766例患者,结果显示心肌缺血在100 min以内时,del Nido液组术后CK-MB和肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)水平低于HTK液组,而当心肌缺血超过100 min时,del Nido液组CK-MB和cTnI水平反而高于HTK液组<sup>[25]</sup>。在复杂瓣膜手术且心肌缺血超过90 min的临床研究中,两组患者术后12~72 h的cTnI和CK-MB无明显差异,术后正性肌力药使用量、低心排和并发症发生率以及死亡率亦无明显差异性。然而,与HTK液组相比,del Nido液组具有更高的自动复跳率、更低的严重心律失常发生率、更高的每搏量和心排出量以及更短的ICU停留时间。而亚组分析显示,随着主动脉阻断时间延长超过120 min时,del Nido液组的上述优势也变得不明显<sup>[26]</sup>。一项关于A型主动脉夹层的研究发现,del Nido液组与HTK液组相比具有相似的心肌保护效果,但del Nido液组

具有更高的自动复跳率和更低的心脏并发症发生率<sup>[27]</sup>。由此可见,两种停搏液在不同研究之间,其结论有一定程度的差异性。

本研究主要在LVH患者中进行了del Nido停搏液和HTK停搏液比较,结果发现两种停搏液均可安全用于LVH患者心脏手术中的心肌保护,但二者各有其优缺点。在灌注停搏液方面,HTK停搏液灌注量和灌注时间多于del Nido组,但对主动脉阻断时间和整体手术时间并未产生明显影响。在升主动脉开放后,del Nido组室颤的发生率更低,并且发生室颤后除颤次数和除颤的总能量也低于HTK组。该现象可能与del Nido停搏液中含有利多卡因,可一定程度抑制缺血再灌注性室颤的发生有关。然而del Nido组患者自主心跳恢复时间更长,心外膜临时起搏使用率更高;另外,在体外循环结束后15 min时,del Nido组使用的血管活性药和正性肌力药剂量高于HTK组,但在手术结束前,两组之间又无明显差异。这可能与del Nido停搏液短暂性抑制心肌活动有关。在术后心肌损伤标志物水平方面,仅发现HTK组患者在术后24 h CK-MB和cTnT高于del Nido组,术后48 h两组心肌标志物均有不同程度下降,但两组间无明显差异性。而在临床预后指标方面,两组患者亦未显示出明显差异性。

本研究也存在一定局限性:如单中心回顾性观察试验、样本量相对较小等,可能对研究结果产生一定程度的选择偏移,未来仍需更大样本量的多中心前瞻性随机对照试验来进一步探索两种停搏液在LVH患者中应用的效果。

综上所述,在LVH患者行体外循环手术中应用del Nido停搏液和HTK停搏液均有良好的心肌保护效果,二者各有其优劣势,且整体对患者的临床预后均没有严重不良影响。

#### [参考文献]

- [1] RADER F, SACHDEV E, ARSANJANI R, et al. Left ventricular hypertrophy in valvular aortic stenosis: mechanisms and clinical implications[J]. *Am J Med*, 2015, 128(4):344-352
- [2] KODAKA M, MORI T, ICHIKAWA J, et al. Refractory ventricular arrhythmias during aortic valve replacement and cardiac artery bypass requiring 16 attempts of electrical cardioversion: a case report[J]. *JA Clin Rep*, 2020, 6(1):60
- [3] SANETRA K, PAWLAK I, CISOWSKI M. Del Nido cardioplegia - what is the current evidence[J]. *Kardiologia i Torakochirurgia Pol*, 2018, 15(2):114-118



- [4] FRESILLI S, LABANCA R, MONACO F, et al. Del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2023, 37(7): 1152-1159
- [5] GHIRAGOSIAN C, HARPA M, STOICA A, et al. Theoretical and practical aspects in the use of Bretschneider cardioplegia[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(6): 178
- [6] 赵腾月. HTK液与冷含血St.Thomas液对主动脉瓣狭窄患者术中心肌保护效果的临床研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2021
- [7] LANG R M, BADANO L P, MOR-AVI V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(1): 1-39
- [8] YILDIZ M, OKTAY A A, STEWART M H, et al. Left ventricular hypertrophy and hypertension [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(1): 10-21
- [9] VAN STRATEN A H, SOLIMAN HAMAD M A, PEELS K C, et al. Increased septum wall thickness in patients undergoing aortic valve replacement predicts worse late survival[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(1): 66-71
- [10] 周晓凯, 方 印. 胺碘酮对左心室肥厚患者体外循环下主动脉开放后心室颤动发生率的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(12): 1728-1733
- [11] MISHRA P, JADHAV R B, MOHAPATRA C K, et al. Comparison of del Nido cardioplegia and St. Thomas Hospital solution - two types of cardioplegia in adult cardiac surgery[J]. *Kardiologicheskii Zhurnal*, 2016, 13(4): 295-299
- [12] OTHMAN M I, NASHWAN A J, ALFAYOUMI M, et al. Plasma-lyte-148 versus normal saline 0.9% in diabetic ketoacidosis management: a review [J]. *Cureus*, 2023, 15(6): e41079
- [13] UCAK H A, UCAK D. Single-dose del Nido cardioplegia vs. blood cardioplegia in aortic valve replacement surgery [J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2021, 36(2): 229-236
- [14] SCHUTZ A, ZHANG Q, BERTAPPELLE K, et al. Del Nido cardioplegia in coronary surgery: a propensity-matched analysis [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2020, 30(5): 699-705
- [15] MOKTAN LAMA P B, KHAKURAL P, SIGDEL S, et al. Del Nido cardioplegia in coronary artery bypass grafting surgery: a safe, efficacious and economic alternative to St. Thomas solution; an experience from a developing nation [J]. *Perfusion*, 2021, 36(5): 470-475
- [16] GARCIA-SUAREZ J, GARCIA-FERNANDEZ J, MARTINEZ LOPEZ D, et al. Clinical impact of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: a prospective randomized trial [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 166(5): 1458-1467
- [17] LENOIR M, BOUHOUT I, JELASSI A, et al. Del Nido cardioplegia versus blood cardioplegia in adult aortic root surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 162(2): 514-522
- [18] 宋宜升. HTK液与含血St.Thomas液在心脏瓣膜手术中心肌保护效果的比较[D]. 青岛:青岛大学, 2020
- [19] APAER S, TUXUN T, LI T, et al. Compared efficacy of University of Wisconsin and histidine-tryptophan-ketoglutarate solutions in ex-situ liver resection and autotransplantation for end-stage hepatic alveolar echinococcosis patients[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2019, 18(5): 430-438
- [20] ALI I, HASSAN A, SHOKRI H, et al. Efficacy of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution versus blood cardioplegia in cardiac surgical procedures: a randomized controlled parallel group study[J]. *Heart Surg Forum*, 2021, 24(1): E170-E176
- [21] DE HAAN M, VAN STRATEN A, OVERDEVEST E, et al. Safety of custodiol cardioplegia: a cohort study in patients undergoing cardiac surgery with elongated aortic cross-clamp time[J]. *Perfusion*, 2020, 35(7): 591-597
- [22] REYNOLDS A C, ASOPA S, MODI A, et al. HTK versus multidose cardioplegias for myocardial protection in adult cardiac surgery: a meta-analysis[J]. *J Card Surg*, 2021, 36(4): 1334-1343
- [23] GERBER W, SANETRA K, GERBER A D, et al. One-shot cardioplegia for minimally invasive mitral valve repair—a comparison of del Nido and Bretschneider histidine-tryptophan-ketoglutarate solutions[J]. *Perfusion*, 2023, 38(4): 763-770
- [24] GUNAYDIN S, AKBAY E, GUNERTEM O E, et al. Comparative effects of single-dose cardioplegic solutions especially in repeated doses during minimally invasive aortic valve surgery[J]. *Innovations(Phila)*, 2021, 16(1): 80-89
- [25] LEE C H, KWON Y, PARK S J, et al. Comparison of del Nido and histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegic solutions in minimally invasive cardiac surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 164(4): e161-e171
- [26] DUAN L, HU G H, WANG E, et al. Del Nido versus HTK cardioplegia for myocardial protection during adult complex valve surgery: a retrospective study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 604
- [27] 殷 悦, 黄渭鉴, 欧阳天禹, 等. Del Nido停搏液和HTK停搏液在Stanford A型主动脉夹层手术中的临床效果比较[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(9): 1235-1243

[收稿日期] 2023-06-29

(本文编辑:唐 震)