

成人心脏手术应用可吸收性防粘连心包膜填补材料的安全性研究:5年队列研究结果报道

堵俊杰, 罗明, 倪布清, 陆小虎, 顾卫东, 邵永丰

南京医科大学第一附属医院心脏大血管外科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:考察在成人心脏手术中使用可吸收性心包膜填补材料(GM042)的操作性能及围术期安全性,并进一步通过5年随访结果来验证其长期安全性。方法:共有40例实施开胸心脏手术的患者入组,在手术时使用GM042填补心包膜缺损部位。术后评价GM042的可操作性;术后半年以及5年对患者进行随访,比较其临床检查结果,考察GM042的安全性。结果:GM042在术中可操作性良好,术后无相关不良反应。使用GM042术后半年以及术后5年临床检查值异常的病例数,与术前检查相比均未见统计学差异。结论:成人心脏手术中使用GM042操作性能良好,术后中长期安全,无明显不良反应。

[关键词] 二次开胸心脏手术;胸骨后粘连;心包膜填补材料;安全性评价

[中图分类号] R654.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)01-0099-03

doi:10.7655/NYDXBNS20180123

近年来随着现代心脏外科技术的进步和手术适应症范围的扩大,以及全球人口老龄化日趋严重,需再次心脏手术的成人患者数量呈逐年上升趋势^[1-2]。开胸心脏手术后一段时间,心脏、大血管等重要纵隔脏器结构与胸骨后组织表面产生不同程度的粘连,如需再次开胸,不仅要耗时费力地剥离粘连,而且显著增加致命性大出血风险,这是目前再次开胸心脏手术高并发症发生率和高死亡率的最主要原因之一^[3]。有学者提出通过自体或者替代性心包膜(异种或高分子材料)重建心包膜,减轻胸骨后粘连程度,但尺寸不够、远期钙化粘连以及感染等问题仍未得以解决^[4-6]。

可吸收性心包膜填补材料GM042(日本郡是株式会社研制)是一种新型的心包替代材料,它是由明胶薄膜与聚乙醇酸网组成的网状膜,在心外科手术时用于重建心包膜,通过发挥屏障作用来防止心肌与胸膜之间粘连,并可于术后24周左右被完全吸收。GM042的安全性和防止心包粘连疗效在前期动物实验以及小儿心脏外科分期手术临床试验中取得满意结果^[7-9]。由于种种原因,儿童与成人的组织修复能力有显著差异^[10],而GM042在成人心脏手术的应用尚未见任何报道。本研究拟采用临床队列观察试验的方法来考察在成人心脏手术患者中使用GM042的操作可行性及围术期安全性,并进一步通过5年随访结果来验证其长期安全性。

1 对象和方法

1.1 对象

自2009年5月—2011年5月共纳入40例患者。患者入选标准:①心脏血管外科手术患者;②获得知情同意时年龄在18~75岁;③通过问诊及特异性明胶IgE抗体检查判定无明显胶过敏者。该研究经由南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准实施,并经患者本人同意并签署知情同意书。

1.2 方法

所有入组患者在心脏外科手术时将GM042填补于心包膜缺损部位或手术造成的损失部位,用于心包膜的修复与重建。具体方法如下:根据需要剪裁适当大小和形状的GM042,用间断单针缝合至两边纵行切开过的心包边缘上。在上、下端各留一缺口,使可能产生的心包积液排出。术者对GM042在手术过程中的操作性能进行评价。主要评价指标包括缝合性、修剪性、柔软性。次要评价指标包括肉眼能否观察到术野、是否对组织有伤害、是否对心脏造成压迫。在完成手术后半年以及5年,对受试者进行跟踪观察,并且对其安全性进行评价。评价指标包括:①不良反应;②血细胞计数、血生化及尿液常规检查等。

1.3 统计学方法

所有统计分析采用SPSS16.0软件处理。对于

计量资料,统计各指标的病例数、平均值、标准差、最小值、中位数和最大值。连续变量使用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较采用独立样本 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验。对于分类资料,统计各指标的频数,进行 Fisher 确切概率检验。所有假设检验采用双侧检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

40 例入组患者术前平均年龄(39.97 ± 16.37)岁,男女各半。术前明胶 IgE 检查结果均为阴性。

2.2 手术情况

入组患者手术方式包括二尖瓣置换术、室缺修补术、二尖瓣成形术、房缺修补术、双瓣置换术、主动脉瓣置换术、肺狭矫治术、Ebstein 畸形矫治术、三尖瓣下移畸形矫治术和左房黏液瘤切除术,具体手术例数和占比见表 1。所有手术均在体外循环下完成。GM042 的使用部位均为心前区(40 例,100%)。固定 GM042 时均使用非吸收型、单丝线。

术后引流时间情况,除 1 例(2.5%)引流 5 d 外,其他均为 2~3 d(39 例,97.5%)。

2.3 安全性评价

入组患者术后半年以及术后 5 年血液学检查值异常的发生例数,与术前检查相比均未见统计学差异。生化学检查中,除尿素氮(术前 10 例,术后半年 2 例, $P=0.027$)和乳酸脱氢酶(LDH)(术前 6 例,术后半年 16 例, $P=0.006$)以外,其他指标异常发生病例数比较未见统计学差异。尿检查值异常发生例数比较也未见统计学差异。

表 1 研究中不同手术的例数和占比 [n(%)]

手术种类	例数
单纯二尖瓣置换术	12(30.0)
单纯室缺修补术	5(12.5)
单纯二尖瓣成形术	4(10.0)
单纯房缺修补术	4(10.0)
双瓣置换术	4(10.0)
单纯主动脉瓣置换术	3(7.5)
肺狭矫治术	1(2.5)
房缺修补+二尖瓣成型术	1(2.5)
Ebstein 畸形矫治术	1(2.5)
二尖瓣置换+左心耳结扎术	1(2.5)
主动脉窦瘤破裂修补+室缺修补术	1(2.5)
房缺修补+肺狭矫治术	1(2.5)
三尖瓣下移畸形矫治术	1(2.5)
左房黏液瘤切除术	1(2.5)

随访期间有 4 例失访,最终数据分析患者共 36 例,男 17 例,女 19 例。其中有 1 件不良反应发生(发生率为 2.7%),该患者术后 12 d 切口有淡红色液体及脂肪物质渗出,切口愈合不良,予碘仿纱条换药 10 d 后行二期缝合,后切口愈合佳。此不良反应与 GM042 的使用可能无关。

2.4 可行性评价

GM042 用于修复心包具有良好的缝合性、修剪性和柔软性,且方便肉眼观察术野,对组织无伤害、对心脏无压迫。

当 GM042 在水中浸湿时,呈现为凝胶状,易于敷贴在心表创面,其特有的网格状骨架结构(图 1)可使该膜在术中能较好地缝合固定于心表。

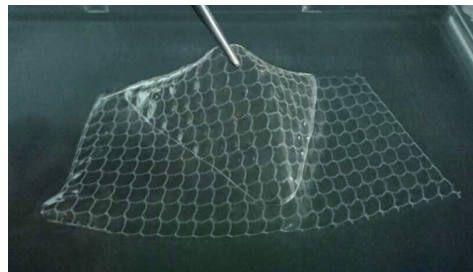


图 1 GM042 的网格状骨架结构

3 讨论

心脏手术后胸骨后组织及心包产生的粘连是导致再次开胸时手术和体外循环时间延长、过量出血,甚至误损伤心脏大血管的最主要原因^[11]。许多基础和临床试验都尝试采用不同的心包替代物来试图解决这一问题。这样的心包替代物通常分为四类,包括:人造膜、异种膜、药物溶剂和生物可吸收膜。人造膜包括硅酮橡胶、膨体聚四氟乙烯(e-PTFE)膜、聚乙烯膜膜和涤纶网。其中 e-PTFE 膜比其他人工合成膜类心包替代物的抗粘连效果要好,但是其临床应用仍然有局限。其原因在于 e-PTFE 膜不能被吸收,只能作为异物永久性定植于缝合部位,造成显著的炎症反应,使用这样的材料可能会增加纵隔感染的发生率^[12]。

近年来,有许多学者报道在实验环境下生物可吸收材料可在术后早期炎症反应及粘连产生较重时起隔离作用以减轻粘连,且又能在一段时间内完全吸收而不干扰伤口的正常愈合。但是,还没有一种可吸收材料在心外科手术上被常规使用,相关临床证据仍然缺乏^[13]。进一步来看,过去动物实验结果呈现出一定程度的缓解胸骨后粘连的效果,而相关临床试验效果却没那么明显,其原因尚不明确^[14]。

Gabbay等^[15]指出这可能与临床上心脏手术使用体外循环后的血液凝结状态有关。因此,本研究旨在通过临床试验来研究可吸收性材料在防治成人手术后胸骨后粘连的应用前景。本研究入组40例手术患者,最终数据分析36例,手术类型包括最常见的成人心脏病病种。研究结果表明:①GM042用于重建心包时,具有良好的缝合性、修剪性和柔软性,对心脏无压迫,对术野无影响;②5年随访结果显示,使用GM042患者未见与GM042明显相关的不良反应。

本研究入组患者中,尿素氮异常发生病例数术前是10例(25.0%),术后半年是2例(5.0%),研究者认为该检查值异常与GM042没有因果关系。LDH异常发生病例数(发生率)术前是6例(15.0%),术后半年是16例(40.0%),该16例全部是行瓣膜置换术使用了人工瓣膜,占行瓣膜置换术全部19例的84.2%,而其他非人工瓣膜置换心脏手术的21例术后半年无一出现LDH异常。研究者认为术后半年LDH升高与GM042无关,是使用人工瓣膜所致,因为机械人工瓣膜在设计时均留有一定的返流率,以减少瓣叶和瓣环连接部位微血栓的形成^[16],因此会造成类似于二尖瓣关闭不全而出现的LDH升高^[17-20]。

根据本研究的经验,GM042具有良好的手术操作性能和物理强度。而早期研发的可吸收材料多是单纯由明胶构成的薄膜,要么必须用干燥的手拿取,要么浸湿后延展性过大而不易裁剪及心表固定;早期可吸收膜的另一个问题就是机械强度低,其缝合处易断裂,或者膜片易被部分开放的胸壁扯裂,导致膜片移位或打折,失去隔离屏障作用^[21]。GM042是采用明胶以及聚乙醇酸(可在体内自然水解吸收)制成的网状织物,中间为聚乙醇酸网状物,上下两面为明胶薄膜,此设计可使其机械强度较单纯明胶薄膜片强10倍,与e-PTFE膜相当。

关于本研究的试验设计:首先,本研究设定为前瞻性队列研究。尽管随机盲法试验能更好展示GM042的应用效果并提供更高的证据水平,但是本研究的主要目的乃是验证其手术操作性能以及安全性,所以没有采用随机盲法试验,而是采用队列研究,通过患者术前及术后不同时间点的参数比较,评估GM042的适用性及安全性。其次,由于本课题的研究性质以及特定临床试验伦理要求,本研究并未设立采用其他填补材料或不使用填补材料作为对照组。由于缺乏对照比较,使得本研究对于GM042材料优缺点的有关评价的客观性相对较弱。今后如需开展评估GM042的抗粘连效果的有

效性研究时,考虑到判断患者个体之间术后胸骨后粘连的形成、强度以及范围差别可能很大,仍需要采用随机盲法对照试验。

本试验中对不同类型的心脏患者应用GM042,包括瓣膜重建,房室缺修补和其他结构性心脏病。是否所有类型的心脏患者都适合应用GM042呢?如果考虑从改善胸骨后粘连这一角度出发,应用GM042无疑是对所有有可能二次开胸手术的患者有益^[22]。进一步看,使用GM042并无明显风险,尤其是并不增加纵隔感染的发生,所以所有患者使用GM042并不会带来害处。

总之,通过对本临床试验结果的研究分析,在成人心脏手术中使用GM042,其操作性能良好,术后中长期安全,无明显不良反应。GM042在小儿心外科分期手术中的防粘连效果已得到验证,其在成人心脏手术中的抗粘连效果还有待进一步临床试验验证。

[参考文献]

- [1] Ghoreishi M, Dawood M, Hobbs G, et al. Repeat sternotomy: no longer a risk factor in mitral valve surgical procedures[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(4): 1358-1365
- [2] Holst KA, Dearani JA, Burkhart HM, et al. Reoperative multivalve surgery in adult congenital heart disease [J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(4): 1383-1389
- [3] Nishi H, Mitsuno M, Yamamura M, et al. Safe approach for redo coronary artery bypass grafting preventing injury to the patent graft to the left anterior descending artery [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 16(4): 253-258
- [4] Eng J, Ravichandran PS, Abbott CR, et al. Reoperation after pericardial closure with bovine pericardium [J]. *Ann Thorac Surg*, 1989, 48(6): 813-815
- [5] Zapolanski A, Fishman NH, Bronstein MN, et al. Modified pericardial closure to protect cardiovascular structures during sternal reentry [J]. *Ann Thorac Surg*, 1990, 50(4): 665-666
- [6] Milgalter E, Uretzky G, Zilberman S, et al. Pericardial meshing: a new technique to facilitate primary tension-free pericardial closure [J]. *Ann Thorac Surg*, 1985, 40(6): 634-635
- [7] Sakuma K, Iguchi A, Ikada Y, et al. Closure of the pericardium using synthetic bioabsorbable polymers [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 80(5): 1835-1840
- [8] Yoshioka I, Saiki Y, Sakuma K, et al. Bioabsorbable gelatin sheets latticed with polyglycolic acid can eliminate pericardial adhesion [J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 84(3): 864-870

(下转第121页)

椎体前缘韧带软组织阻挡有关。

手法复位联合椎体成形手术治疗椎体骨折,能够更好地纠正后凸畸形,维持脊柱矢状面平衡,改善患者术后长期生活质量。后续的抗骨质疏松治疗是预防再骨折的重要措施。

[参考文献]

- [1] Marlin E, Nathoo N, Mendel E. Use of percutaneous kyphoplasty and vertebroplasty in spinal surgery[J]. *J Neurosurg Sci*, 2012, 56(2):105-112
- [2] Le Huec JC, Charosky S, Barrey C, et al. Sagittal imbalance cascade for simple degenerative spine and consequences: algorithm of decision for appropriate treatment [J]. *Eur Spine J*, 2011, 20(Suppl 5):699-703
- [3] Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of

osteoporotic fractures [J]. *Lancet*, 2002, 359 (9319) : 1761-1767

- [4] Jang JS, Lee SH, Min JH, et al. Changes in sagittal alignment after restoration of lower lumbar lordosis in patients with degenerative flat back syndrome [J]. *J Neurosurg Spine*, 2007, 7(4):387-392
- [5] Chen L, Yang H, Tang T. Unilateral versus bilateral balloon kyphoplasty for multilevel osteoporotic vertebral compression fractures: a prospective study [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011, 36(7):534-540
- [6] Nieuwenhuijse MJ, Van Erkel AR, Dijkstra PD. Cement leakage in percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fractures: identification of risk factors [J]. *Spine J*, 2011, 11(9):839-848

[收稿日期] 2016-06-20

(上接第 101 页)

- [9] 王德,李守军,郭少先,等.可吸收性心包膜填补材料预防心包粘连效果及安全性的随机对照试验[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2016, 23(10):944-948
- [10] Simons M, Price N, Kimble R, et al. Patient experiences of burn scars in adults and children and development of a health-related quality of Life conceptual model: A qualitative study [J]. *Burns*, 2016, 42(3):620-632
- [11] Cannata A, Petrella D, Russo CF, et al. Postsurgical intrapericardial adhesions: mechanisms of formation and prevention [J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(5):1818-1826
- [12] Jacobs JP, Iyer RS, Weston JS, et al. Expanded PTFE membrane to prevent cardiac injury during re sternotomy for congenital heart disease [J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 62(6):1778-1782
- [13] Hamaji M, Burt BM, Date H, et al. Basic experiments of bioabsorbable materials in prevention of postoperative intrapleural adhesions following thoracotomy [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 64(2):82-86
- [14] Pace Napoleone C, Valori A, Crupi G, et al. An observational study of CoSeal for the prevention of adhesions in pediatric cardiac surgery [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2009, 9(6):978-982
- [15] Gabbay S, Guindy AM, Andrews JF, et al. New outlook on pericardial substitution after open heart operations [J]. *Ann Thorac Surg*, 1989, 48(6):803-812
- [16] Flachskampf FA, O'shea JP, Griffin BP, et al. Patterns of

normal transvalvular regurgitation in mechanical valve prostheses [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1991, 18(6):1493-1498

- [17] Shivakumaraswamy T, Mishra P, Radhakrishnan B, et al. Intravascular hemolysis in patients with normally functioning mechanical heart valves in mitral position [J]. *Ind J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 22:215-218
- [18] Matschke K, Schade I, Kappert U, et al. Lactate dehydrogenase (LDH) prior and post implantation of ATS heart valves [J]. *Int J Cardiol*, 2005, 105(1):113-114
- [19] Mansuroglu D, Omeroglu SN, Izgi A, et al. LDH levels and left atrial ultrastructural changes in patients with mitral paraprosthetic regurgitation [J]. *J Card Surg*, 2005, 20(3):229-233
- [20] Ryomoto M, Miyamoto Y, Mitsuno M, et al. Unusually high serum levels of lactate dehydrogenase without perivalvular leakage following double valve replacement: predictor of tetany attack after thyroidectomy [J]. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 54(11):490-491
- [21] Walther T, Rastan A, Dähnert I, et al. A novel adhesion barrier facilitates reoperations in complex congenital cardiac surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129(2):359-363
- [22] Lapar DJ, Ailawadi G, Harris DA, et al. A protocol-driven approach to cardiac reoperation reduces mortality and cardiac injury at the time of re sternotomy [J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(3):865-870

[收稿日期] 2017-06-05