

第2版

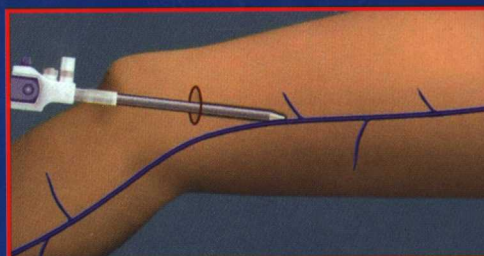
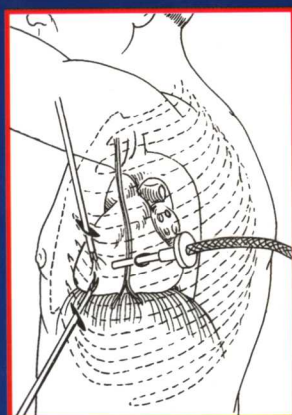
微创心脏外科学

Minimally Invasive Cardiac Surgery

原著 Daniel J. Goldstein
Mehmet C. Oz

主译 徐 平

审校 崔益群



微创心脏外科学

Minimally Invasive Cardiac Surgery

第 2 版

原 著 Daniel J. Goldstein
Mehmet C. Oz

主 译 徐 平

审 校 崔益群

译 者 (以姓氏笔画为序)

于仁斌 王 伟 王 涛 王福和 吴玉辉
李贞福 杨苏民 郝传吉 徐 平 聂 晶
高洪波 常 青 黄 强 潘玉柱

人 民 卫 生 出 版 社

Minimally Invasive Cardiac Surgery, 2nd edition

The original English Language work has been published by HUMANA PRESS

Totowa, New Jersey, U. S. A.

© 2004 Humana Press. All rights reserved.

中文版权归人民卫生出版社所有。本书受版权保护。除可在评论性文章或综述中简短引用外，未经版权所有者书面同意，不得以任何形式或方法，包括电子制作、机械制作、影印、录音及其他方式对本书的任何部分内容进行复制、转载或传送。

敬告：本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确，并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展，药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时，认真研读药物使用说明书，尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

图书在版编目 (CIP) 数据

微创心脏外科学/徐平主译. —北京：人民卫生出版社，2007.1

ISBN 978-7-117-08326-3

I. 微... II. 徐... III. 显微外科手术-心脏外科手术 IV. R654.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 146553 号

图字：01-2004-6890

微创心脏外科学

主 译：徐 平

出版发行：人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址：北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编：100078

网 址：<http://www.pmph.com>

E - mail：pmph@pmph.com

购书热线：010-67605754 010-65264830

印 刷：北京铭成印刷有限公司

经 销：新华书店

开 本：787×1092 1/16 印张：27

字 数：636 千字

版 次：2007 年 1 月第 1 版 2007 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号：ISBN 978-7-117-08326-3/R·8327

定 价：80.00 元

版权所有，侵权必究，打击盗版举报电话：010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

中文版前言

微创外科技术是现代外科学发展的一个重要里程碑，快速发展的心脏外科受益匪浅。微创心脏外科虽然起步较晚，但进展极为迅速，在诸如微创矫正先天性心脏畸形、非体外循环下冠状动脉旁路移植术以及闭式体外循环技术的开发和应用，尤其是内镜下机器人辅助心内手术都已从实验室进入临床应用。我国的微创心脏外科也在蓬勃开展，要求学习掌握微创外科技术的医生越来越多，但是目前国内尚未有一部详细介绍有关微创心脏外科的专著。由著名学者 Goldstein 和 Oz 编撰的《Minimally Invasive Cardiac Surgery》则是这样一本不可多得的十分有用的参考书。

该书详细地介绍了微创心脏外科的发展与现状，全面地阐述了微创技术在心脏外科领域的应用以及各专业的微创手术方法。该书图文并茂，内容针对性极强，包含了先天性心脏病外科、瓣膜病外科、冠心病外科及心律失常外科等。该书于 2005 年第二次修订出版时，增加了微创心脏外科的最新进展和微创手术中长期效果的评价资料，可使我们对微创外科有了更加深刻和全面的了解。因此对于致力于微创心脏外科的医务人员，该书将是一本非常有价值的参考书。有鉴于此，我和我的同事们将此书翻译成中文，以供同道们共享。

感谢我的同事在本书翻译中所体现的团队精神和精益求精的工作态度。

由于时间仓促，加之译者的英语水平和有限的微创专业知识，难免在翻译过程中出现谬误和不足，敬请各位读者不吝指正。

徐 平

青岛大学医学院附属医院

2007 年 1 月

英文版前言

1962年，Thomas Kuhne 在论证自己的观点时首次使用了“模式转变”（paradigm shift）一词。当时他认为，人类知识的进展是由许多散在的较小的进步积累所产生的量的飞跃所促成。通常来说，为重大进展所做的种种准备并不是思想界权威们协同努力的结果；相反，往往只有少数几个人，甚至是一个人能够领悟到某一过程的精髓之处，并能将其世界观准确无误地阐述出来。但是，在该发现者头脑清醒的有生之年内，人们往往无法顿悟他们的真谛。在医学界有不计其数“模式转变”的例子，其中包括 Galen 关于人体的概念不得不重新修改。当代科学界通过论证古希腊时代的人体和现代欧洲的人体确实已经发生变化，进而阐明了这一新观点。

就心脏外科创立的本身而言，也需要生理医学方面的深刻变革。确实，在其产生后的40年里，该领域得到了很好的协调与发展，由此我们才能在择期手术中达到95%以上的成功率，并且花费低，住院时间短。在世界的某些地方，手术已被视为商品，若手术者无法区分其工作质量的差别往往导致手术价格的下调。随着病人及其内科医师的要求越来越高，实现“微创”手术的意愿也与日俱增。事实上，我们一直所追求的手术目的就是既要挽救生命，又要保证生活质量。简而言之，“微创”已成为影响病人生活质量最小的手术的代名词。我们用该定义来解释我们在切口的大小和部位、心肺转流时间以及各种昂贵的新技术上孜孜不倦地追求和研究。至少我们的研究要为医疗保健系统和病人都带来价值，认识到手术侵袭可能不会给病人带来长期的影响。

我们在本书的第1版中曾强调指出，在北美地区这一心脏外科发源地以外的国家出现的令人振奋的报告显示，心脏手术可以在心脏不停跳的情况下成功完成，这一成果具有革命性意义。事实上，这些研究成果和新颖的概念理论很容易地被世界各地的心脏外科医生所接受，因为该领域的许多医生已经察觉，一旦某一领域被精通掌握，该领域就会停滞不前。心脏外科医生们通常是忙碌不停的，他们之所以选择微创心脏外科领域是因为他们对于挑战乐此不疲，同时致力于新手术方法的研究又极富诱惑力。但有些人因没有理解微创外科的价值而中途停止，有些地区发展的钟摆向着最初的原始状态摆去。因此即使没有其他理由，提供微创领域最新的中期结果，第2版的修订也是必要的。

另外，自第1版出版至今，微创手术的范围和数量得到了迅速发展，这也要求进行修订。在此过程中，有些手术方法已变为业界主流，而另外一些则因之销声匿迹。更有甚者，一些在三年前都无法想象的新方法已出现在一些级别较高的学术会议上。特别

是，传统上较保守的心脏手术引入机器人技术如同由美国东南部乡村地区首先开展并迅速推广的腹腔镜行胆囊切除术一样引起轰动。一旦掌握了这项完全崭新的技术，则将开创新一代的手术方法。外科医生不再仅仅利用新的工具施行过时的手术，而是要创造新的手术方法以适应新的工具。

最终，针对动脉粥样硬化病变所设定的不同的专业（犹如心脏外科学、心脏内科学、介入放射学等）的界限将会消失。与目前治疗方法学的需求相比，我们不同医疗专科间的区分并不特别重要，微创心脏外科的发展演变将要求对医生的培训方案和思路进行修正——一项健全的培训过程将在下一个十年成熟完善。

Daniel Goldstein

Mehmet Oz

聂晶 译

目 录

第一部分	体外循环与非体外循环下冠状动脉旁路移植术生理学	1
第 1 章	体外循环的病理生理学.....	3
第 2 章	微创冠状动脉旁路移植术中的内皮损伤	25
第二部分	微创冠状动脉旁路移植术	39
第 3 章	微创旁路移植术：历史回顾	41
第 4 章	微创冠状动脉旁路移植手术方法的合理选择	47
第 5 章	非体外循环下冠状动脉旁路移植术：技巧入门	59
第 6 章	机械固定：Medtronic Octopus 系统	65
第 7 章	机械性稳定系统：Genzyme-OPCAB Elite 系统	77
第 8 章	机械性稳定系统：Guidant OPCAB 系统	91
第 9 章	MIDCAB 手术	99
第 10 章	心脏不停跳下微创冠状动脉旁路移植术：欧洲经验	113
第 11 章	微创冠状动脉旁路移植手术：南美洲经验	129
第 12 章	再次心脏非停跳冠状动脉旁路移植术	139
第 13 章	OPCAB 围术期血管桥通畅状态的评价	159
第 14 章	血管材料的微创采取技术	171
第 15 章	综合技术再血管化	185
第 16 章	非体外循环心脏不停跳冠状动脉旁路移植术的神经认知 方面的影响	193
第 17 章	高危患者多支血管的非体外循环再血管化：严重左心功能衰竭	203
第 18 章	高危患者的多血管非体外循环八旬老人再血管化	213
第三部分	微创瓣膜外科	223
第 19 章	微创二尖瓣外科	225
第 20 章	匙孔二尖瓣手术	241
第 21 章	微创主动脉瓣外科	259
第四部分	微创先天性心脏病、心包疾病、心律失常的外科治疗	273
第 22 章	先天性心脏病微创外科策略	275

第 23 章 心包疾病胸腔镜手术	289
第 24 章 心房颤动的外科微创治疗	303
第五部分 微创心脏外科的其他方面	317
第 25 章 微创心脏手术的经济影响	319
第 26 章 微创心脏外科生活质量探讨	327
第 27 章 实验性经皮二尖瓣修复	339
第 28 章 可选择的吻合技术	349
第 29 章 微创体外循环	367
第六部分 机器人外科	381
第 30 章 机器人与遥控操作: Zeus™ 系统	383
第 31 章 机器人与遥控操作: da Vinci™ 系统	397
第 32 章 机器人辅助完全内镜下房间隔缺损修补术	411
索引	419

第一部分

体外循环与非体外循环下冠状 动脉旁路移植术生理学

第 1 章

体外循环的病理生理学

内容:

引言

材料源性激活

减轻材料源性激活的方法

非材料源性激活

发展前景

参考文献

引 言

在将体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 用于心脏手术的最早期的临床实践中发现, 术后严重并发症的发生率甚至死亡率都与体外循环本身有关^[1]。通常认为这与血液和体外循环中的异体材料接触有关。然而, 体外循环不仅仅意味着将患者的血液循环与体外循环机相连接, 从而导致血液的材料源性激活; 而且, 由于体外循环的应用使得许多非生理性因素 (如血液稀释、低温、非搏动性血流、血液再回输以及肺代谢功能的隔离) 得以介入, 从而导致血液的非材料源性激活。同时, 这些因素可以导致患者防御机制全面而系统的激活, 并使全身几乎每一个终末器官都会发生功能减退。每一个手术后患者都会发生“全身炎症反应”。在许多患者中, 尤其是新生儿、老年人以及接受复杂手术或具有严重手术并发症的患者, 这种现象可逐步增强为所谓的再灌注后综合征; 它以心输出量升高及血管张力降低、毛细血管通透性增加及肾功能损害为特征, 而这些因素与死亡率的升高相关^[2]。

在本章中我们将讨论体外循环引起损伤作用的各种生化机制, 减轻这些损伤作用的方法以及未来发展的指导方针。

材料源性激活

过去, 与体外循环管道非生物相容性表面接触导致的激活被认为是体外循环中血液激活的始动因素, 并且与体外循环引起的大多数损害作用有关。因为接触激活系统与其他一些体液防御系统具有关联性, 因此该系统的激活可导致激肽释放酶、纤维蛋白溶解系统、凝血系统的相继激活。这些系统的活性产物可直接或间接通过白细胞、血小板、

内皮细胞的激活引起体外循环的许多损害作用^[3]。体外循环模拟试验模型的研究支持此观点,表明体外循环管道可引起接触系统的激活^[1];然而对缺乏接触系统蛋白的患者的临床观察却不太支持此观点。实际上严重缺乏接触激活主要因子——因子Ⅻ的患者和其含量正常的患者具有相似的凝血酶生成方式^[5,6];并且最新的临床研究资料显示体外循环前和体外循环中接触激活的标志物——激肽释放酶-C1 酯酶抑制复合体没有变化,而且在体外循环过程中凝血因子Ⅻa 的水平并没有升高^[7,8]。另外,大多数患者体外循环中接触激活的第二标志物——凝血因子Ⅻa-C1 酯酶抑制复合体的水平低于可测限度^[7]。凝血研究表明在体外循环中凝血因子Ⅹ的激活和凝血酶的生成先于因子Ⅸ的激活(图 1-1),这表明该激活过程是通过外源性途径(组织因子)而不是内源性途径(接触表面)^[8,9]。从这些资料中可以看出,对体外循环中接触系统的作用需要重新进行定义。

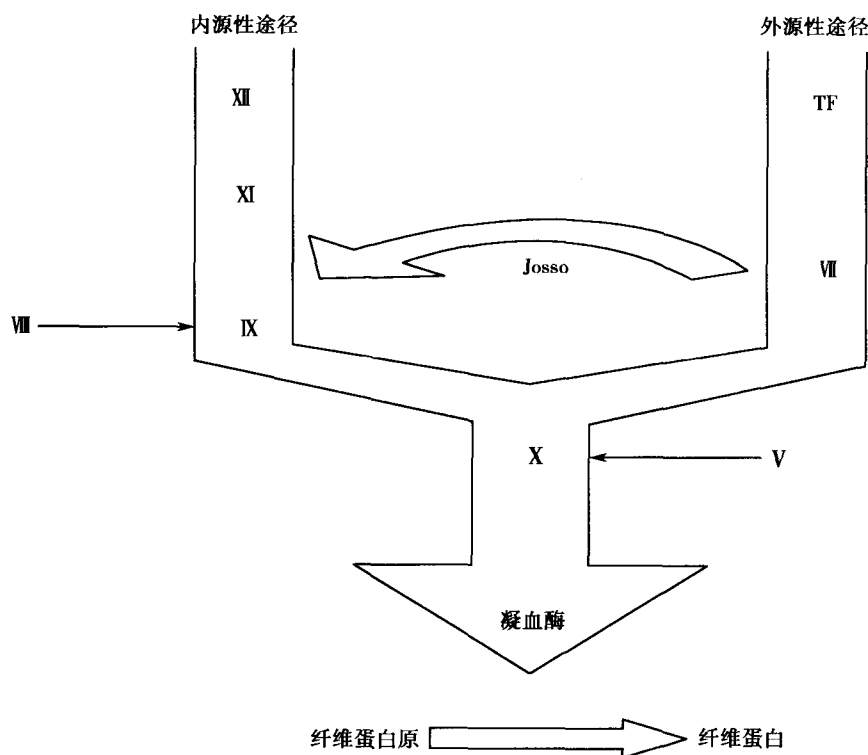


图 1-1 凝血过程中外源性(接触)途径、内源性途径及共同途径的关系。Jasso 即 Jasso 环,它联系外源性途径和内源性途径。

TF=组织因子。罗马数字表示凝血因子。

血液和异体材料的接触可导致补体系统的激活,这是没有异议的。补体可以通过经典途径或者旁路途径两者中的任一种而被激活(图 1-2)。旁路途径主要参与生物材料引起的补体激活,因为它可以在没有特异性抗体的情况下激活补体^[10]。两种途径都产生一种被称为“C3 转化酶”的复合体,它可以裂解补体的第三种成分——C3,产生过敏毒素 C3a 和一种主要裂解片段 C3b。C3b 分子在 C3 转化酶附近表面的聚集可将 C3 转化酶转变为 C5 转化酶,从而导致 C5 的裂解,产生白细胞激活剂 C5a 并形成补体终末复合体(terminal complement complex, TCC) C5-C9^[11]。在体外循环中, C3a 出现

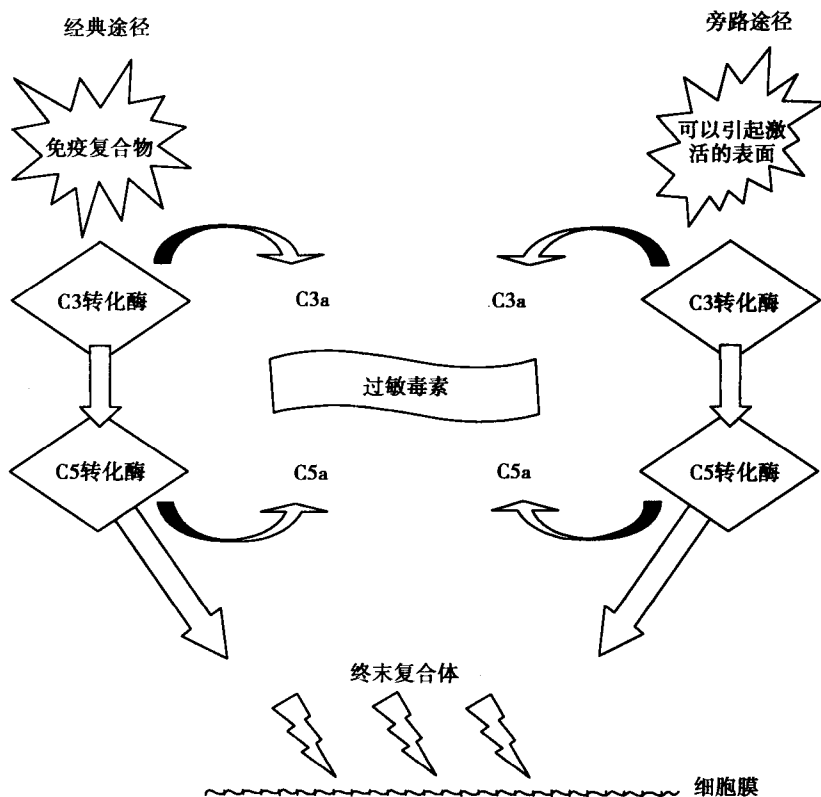


图 1-2 补体系统示意图 免疫复合物或激活表面分别激活经典和旁路途径的第一步，从而导致特异性 C3 和 C5 转化酶的形成并最终形成终末复合体，损伤细胞膜。

在转机后 10~20 分钟，随后产生 C5a 和 TCC^[12]。

虽然体外循环过程中人工材料表面的组成成分在补体激活中起着主要作用，但是非生物性材料刺激物亦可以导致补体的激活。在鼓泡式氧合器以及心内吸引器管道中血液和空气的接触都会激活补体^[13]。膜式氧合器由于血液和气体不直接接触而具有减少补体激活的优点，但因其表面积较大而削弱了该优点^[14]。葡聚糖 70 和多聚明胶肽均可减轻补体的激活^[15]。经典激活途径是通过补体 C1 与抗原-抗体复合物的相互作用引起的，有时也可通过与其他激活物（包括某些细菌、病毒表面及细菌内、外毒素）的相互作用而引起^[16,17]。而且，经典途径的激活都发生在应用鱼精蛋白形成肝素-鱼精蛋白复合物之后^[18,19]。补体激活的作用是通过其产物补体 C3a、C5a 和 TCC 而介导的。TCC 也称为膜攻击复合体，可结合在红细胞和白细胞上增强细胞的溶解与激活^[20]。我们最近发现小儿 CPB 中 TCC 浓度与手术后发热及体重增加有关^[21]。补体 C3a 和 C5a 又称为过敏毒素，过敏毒素对中性粒细胞和单核细胞^[22]具有化学趋化性并引起细胞因子的释放。补体 C5a 和 C5a 去精氨酸与中性粒细胞上特异性受体结合可导致：

1. 细胞的聚集及其与内皮细胞的粘附^[23,24]；
2. 氧活性物质的释放，可损伤活化中性粒细胞结合的内皮细胞^[25,26]；
3. 溶酶体酶的释放^[27]；

4. 新的合成物及白三烯的释放^[28,29]。

溶酶体酶释放的弹性蛋白酶已引起特别关注。它可以影响内皮细胞间的连接^[30]并提高血管对血液中蛋白质的通透性^[31]。肺泡间隙内蛋白质包括弹性蛋白酶的出现是表面活性物质功能失调和肺顺应性降低的一个重要原因,可导致肺功能失调,并有可能导致成人呼吸窘迫综合征(ARDS)^[32]。

细胞因子(表 1-1)可由单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞及其他一些细胞在受到过敏毒素或脂多糖内毒素(革兰阴性菌细胞壁的一种成分)的刺激下释放。体外循环后出现的许多急性或慢性副作用如低血压和体温升高可能与细胞因子 IL-1^[33]有关。IL-1 能刺激中性粒细胞脱颗粒^[34]并可激活 T、B 淋巴细胞^[35,36],因此它是炎症反应和免疫应答的一种重要成分。作为脓毒血症中宿主应答的介质,细胞因子-肿瘤坏死因子(TNF)来源于单核细胞和巨噬细胞^[37],它与 IL-1 有一些共同特点,譬如都可以引起发热^[38]。TNF 通过与特异性受体的相互作用可引起促凝血活动^[39]并使内皮细胞释放 IL-1^[38,40]。体外循环患者的 TNF 产生量已经可测定,推测其与内毒素的释放有关^[41,42]。白介素-6(IL-6)由激活的单核细胞、内皮细胞、成纤维细胞及 T、B 淋巴细胞产生,是许多外科手术和疾病中检测血液和组织损伤的一个通用指标。非体外循环冠状动脉旁路移植术(off-pump coronary artery bypass grafting, OPCAB)与传统体外循环下冠状动脉旁路移植术(CABG)后 IL-6 的水平相似^[43,44]。有趣的是,在 CPB 中 IL-6 水平与升主动脉阻断后的缺血时间相关^[45]:体外循环开始后 4 小时 IL-6 达到峰值水平^[46]。除了作为炎症反应的标志物外,由缺血心肌产生的 IL-6 似乎可诱导心肌细胞表面表达细胞间粘附分子-1(ICAM-1),这与缺血心脏再灌注后中性粒细胞与心肌组织的粘附有关^[47]。与 IL-6 相似,IL-8 可由多种类型细胞产生,包括肺泡巨噬细胞、成纤维细胞、

表 1-1 心脏手术中和术后所释放的最常见的细胞因子的性质

细胞因子	主要来源	主要作用目标	主要作用
TNF- α	单核细胞,巨噬细胞	中性粒细胞、单核细胞、内皮细胞、肝细胞、软骨细胞、星形细胞、成纤维细胞及破骨细胞上的 TNF 受体	低血压,发热,细胞因子和急性时相反应的合成和释放增加,血浆白蛋白降低,中性粒细胞和内皮细胞的作用增强
IL-1	单核细胞,巨噬细胞	IL-1 受体	低血压,发热
IL-6	成纤维细胞,单核细胞	巨噬细胞和 T-淋巴细胞的 IL-6 受体	低血压,发热,肝细胞急性时相反应合成和释放增加,组织 iNOS 表达增加,IL-1 受体抗体增加,TNF 受体抗体增加
IL-8	单核细胞,巨噬细胞	T-细胞、成纤维细胞,单核细胞和中性粒细胞上的趋化性受体	中性粒细胞的趋化与激活
IL-10	单核细胞,巨噬细胞, T-和 B-淋巴细胞	肝脏巨噬细胞和单核细胞上的 IL-10 受体	可溶性 TNF 受体增加,TNF/IL-1/IL-6 降低,Th1 淋巴细胞反应降低

TNF- α =肿瘤坏死因子, IL=白介素, APP=急性时相反应, iNOS=诱导型一氧化氮合成酶, RA=受体抗体, Th1=1 型 T 辅助细胞。

淋巴细胞及内皮细胞, 在白细胞激活中起重要作用并与心肌再灌注损伤有关。据报道在体外循环过程中或体外循环后 2 小时 IL-8 达峰值水平^[45,48], 比其他炎性细胞因子都快; 通常认为 IL-8 的释放依赖于补体 C5a 的产生^[49]。最近报道 IL-10 作为一种抗炎性细胞因子可降低单核细胞及巨噬细胞活性, 从而可能减少 IL-6、IL-8 和 TNF 的释放。IL-10 在 CPB 开始后 1 小时内的迅速释放可能对 TNF 的产生起着重要的负反馈作用^[45]。

粘附分子(表 1-2)在中性粒细胞向炎症部位聚集的过程中起着主要作用。该过程包含多个阶段, 每一个阶段以不同家族的粘附分子参与为特征。中性粒细胞在内皮细胞上的滚动阶段由选择素家族的 E、L、P 选择素与其配体所介导; 第二步即中性粒细胞的激活及其与内皮细胞的粘附阶段由整合素家族与其配体调节; 最后一步即穿越内皮细胞的迁移阶段由选择素和整合素两个家族的粘附分子介导。已经证明, 在循环中可以发现这些粘附分子的可溶性单体; 而且, 这些可溶性单体不仅可作为疾病活动的可用标志物, 并且具有生理作用^[50]。

表 1-2 细胞膜表面粘附分子及其特异性配体

组/类型	表达细胞	配体
免疫球蛋白家族		
ICAM-1	内皮细胞, 白细胞	CD11a/CD18
CD11b/CD18		
ICAM-2	内皮细胞, 白细胞	CD11a/CD18
ICAM-3	内皮细胞, 白细胞	CD11a/CD18
VCAM	内皮细胞	VLA-4
PECAM	血小板	
选择素		
E-选择素(ELAM-1)	内皮细胞, 白细胞	L-选择素, ESL-1
L-选择素	白细胞	P-选择素
P-选择素(GMP-140)	内皮细胞, 血小板	L-选择素
β 2-整合素		
CD11a/CD18(LFA-1)	白细胞	ICAM-1,-2,-3
CD11b/CD18(MAC-1)	白细胞	ICAM-1,-2
CD11c/CD18	单核细胞	
β 1-整合素		
CD49d/CD29(VLA-4)	内皮细胞	VCAM/纤维结合素

Ig=免疫球蛋白; ICAM=细胞间粘附分子; PECAM=血小板内皮细胞粘附分子; VCAM=血管细胞间粘附分子; VLA=极迟抗原; LFA=白细胞功能相关抗原; ESL=内皮细胞 Lewis 唾液抗原。

E-选择素是内皮细胞激活的特异性标志物, 其可溶性形式有能与中性粒细胞结合的生物活性, 高浓度的(重组)E-选择素可抑制中性粒细胞的粘附。L-选择素是由白细胞在趋化性多肽、IL-8、内毒素的刺激下产生的, 它可增强白细胞与(炎症)内皮细胞的粘附。P-选择素由血小板和内皮细胞产生, 并可介导与中性粒细胞及淋巴细胞的相互作用。已经发现 P-选择素具有抗炎性作用, 表现为降低中性粒细胞产生氧自由基和抑制整合素介导的中性粒细胞的粘附^[50]; 但是, 在实验研究的 CPB 过程中用特异性单克隆

抗体阻断 P-选择素可降低 IL-6、IL-8 水平及一氧化氮 (NO) 的代谢。在 CPB 手术中研究得最深入的整合素是 CD11b/CD18, 以前称为 Mac-1 或 CR3^[51,52]; 随着 C5a 与 C5a-去精氨酸的生成, 中性粒细胞粘附作用的增强依赖于细胞表面促粘附糖蛋白 Mac-1 膜表达的提高^[53]。整合素结合于内皮细胞表达的配体 ECAM-1、ICAM-1 和 VCAM-1 上^[54]。

CD11b/CD18 和 L-选择素的表达在体外循环过程中可作为中性粒细胞激活的标志^[55]。体外循环一开始 CD18 表达就会立即升高, 而 L-选择素则是从中性粒细胞表面脱落并在体外循环 60 分钟内逐渐消失。与之类似, 据报道体外循环开始后粘附受体 GP1b 表达下降反映了血小板的迅速激活^[56]。补体、凝血或纤溶系统激活的标志物在体外循环开始后不迅速升高, 而是在 CPB 过程中缓慢升高。因此, 导致血小板和中性粒细胞迅速激活的刺激物目前仍不清楚。由异物表面引起的直接激活可能参与该过程。另一种解释是可能在体外循环管道表面产生微量激活物, 而这些物质是肉眼难以辨别的^[57]。基于细胞对体外循环发生快速反应的研究, 通常应用的接触激活→体液防御系统的激活→细胞激活的激活程序可能需要进一步修正。激活的细胞膜和细胞组分最有可能是引起体外循环中凝血和炎症反应激活的主要刺激物。

内皮细胞在血管张力的调节中起重要的作用, 有两大系统参与该调节过程, 即 NO/内皮素和前列环素/血栓素系统。此两大系统均被体外循环后引起的炎症反应所影响。NO 曾被称为内皮源性舒张因子, 它由两种合成酶生成: 一种是结构型 NO 合酶, 可产生皮摩尔量的 NO; 另一种是诱导型 NO 合酶, 产生纳摩尔量的 NO^[58]。诱导型 NO 合酶的活性可被内皮素、TNF 和 IL-1 所增强。在体外循环过程中和体外循环后可发现 NO 浓度升高, 这可能与心脏术后影响某些患者的血管麻痹综合征有关^[58]。已经发现 IL-6 和 TNF 的心肌抑制作用源于诱导型 NO 合成酶激活引起的 NO 生成增加^[59]。而且高浓度的 NO 与血管、肺和肠道损伤有关^[60]。NO 的对应物是内皮素, 它是一种由内皮细胞、巨噬细胞和下丘脑产生的具有潜在血管收缩作用的小分子肽^[61,62]。体外循环开始后可导致内皮素的迅速升高, 这可能是由于血压下降引起的神经体液反应的结果。在体外循环过程中可以发现内皮素浓度缓慢升高且与内毒素浓度相关^[63]。不适宜浓度的内皮素可引起肺高压和心肌缺血, 并且与正性肌力药物的需求量和在 ICU 停留时间的增加有关, 还可能与围术期胃肠道缺血有关^[63-66]。

前列环素和血栓素是血小板和内皮细胞中环氧化酶代谢的副产物。前列环素 (PGI₂) 由内皮环氧化酶产生, 它是一种有效的血管扩张剂, 可在 NO 的协助下抑制血小板与内皮细胞的粘附。血栓素 B₂ (TXB₂) 由激活的血小板产生并可导致血小板不可逆性聚集和血管收缩。前列环素和 TXB₂ 间的平衡可被乙酰水杨酸 (阿司匹林) 所改变, 它能不可逆性地抑制血小板环氧化酶, 这是冠心病患者的常用治疗措施。在体外循环过程中前列环素水平因肝素的存在而升高; 在体外循环中和体外循环后随着血小板的激活, TXB₂ 水平会逐渐升高^[67]。这些可导致术后短期内前列环素和 TXB₂ 之间的平衡被打乱, 从而可能影响血管桥的通畅性。有人提倡在围手术期继续应用乙酰水杨酸治疗, 但是许多治疗中心因担心术后出血会增加而未采用。应用抑肽酶虽然可有效抑制应用乙酰水杨酸治疗引起的患者出血的增加, 但是乙酰水杨酸对血小板的作用仍然存在, 因此该措施不再被应用^[68]。

减轻材料源性激活的方法

体外循环管道涂层

随着具有较高生物相容性涂层的体外循环管道的开发,人们期望其生物相容性能有更大的改善。肝素涂层是人们首先研究并研究最深入的涂层,最近比较有前景的是被覆多聚 2-甲氧基丙烯酸^[69]合成蛋白^[70]和磷脂酰胆碱^[71]的涂层。之所以应用肝素涂层是为了模拟产生类肝素硫酸盐的内皮细胞表面。目前市场上能买到两种类型的用于体外循环的肝素涂层。在第一种类型的涂层中肝素是以离子的形式结合于体外循环管道的聚合面上(Duraflo II),第二种类型的涂层中肝素则是以共价形式与之结合(Carmeda)。在过去的十年中,上述两种类型的涂层均已得到深入的研究。应用肝素涂层管道的最显著的作用是能降低补体的激活,估计能降低 45%^[72]。另一项研究将 Duraflo II 和 Carmeda 涂层进行了比较,发现两者都可使补体激活降低 25%^[73]。但补体 C5a 和补体终末复合物(TCC)的水平降低的最明显,这可能与它们清除率低有关。继发于补体激活的降低,白细胞、血小板和内皮细胞引起的炎症反应亦减弱,从而可降低乳铁传递蛋白和髓过氧化物酶的水平^[74,75],减少 IL-6、IL-8 和 E-选择素^[76,77]及氧自由基的产生^[78],降低整合素和选择素对血小板的反应^[79],以及减少 β -血小板球蛋白的释放^[80]。肝素涂层不仅可通过作用于旁路激活途径而有效降低补体的激活,而且在应用鱼精蛋白中和之后由经典途径引起的补体激活也下降^[81]。这可以用补体系统的一个关键成分没有被激活或者是被涂层所结合来解释^[82]。

作为接触激活的标志物,激肽释放酶-C1 酯酶抑制复合体的水平在应用肝素涂层管道的体外循环中会降低,但是在应用非肝素涂层管道时其水平则保持不变^[7]。这一发现可以用凝血因子 XII 结合于涂层来解释^[83]。

与最初所期望的结果相反,在应用肝素涂层管道时凝血酶的产生和纤溶系统的活性并没有降低^[84,85]。应用肝素涂层管道时由于围术期血液丢失和输血量减少所反映的凝血功能的改善仅仅是在缺少对照研究的情况下得出的,并且是在应用肝素涂层管道的同时合用小剂量的体循环肝素的情况下得到的^[86,87]。然而,在应用肝素涂层管道的同时减少肝素的用量被认为是不安全的,且仅应在特殊情况下使用^[88]。

尽管应用肝素涂层管道确实可引起血液激活的降低,但是要将这些结果转化为临床成果比较困难。某一研究发现在体外循环中应用肝素涂层管道时可降低肺内分流量并改善呼吸指数,但这并不影响气管插管的带管时间及在 ICU 的停留时间^[89]。在应用肝素涂层管道时可引起综合评分(包括带管时间、中心-外周温差及手术后的体液平衡)的显著性降低^[90];与之类似,在应用肝素涂层管道时可提高冠状动脉手术后副作用的综合评分^[91,92]。在欧洲进行的多中心试验中发现,应用肝素涂层管道能够显著改善女性患者和主动脉阻断时间超过 60 分钟的患者的手术预后^[93]。

抑肽酶

抑肽酶是从牛肺中提取的一种多肽,可作为丝氨酸蛋白酶(如血纤维蛋白溶酶、胰