

临床麻醉学热点

——心血管问题剖析

◎ 李立环 彭勇刚 主编



科学出版社

临床麻醉学热点 ——心血管问题剖析

主 编 李立环 彭勇刚

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书由中美两国 60 余位具有丰富临床经验的麻醉医生编写而成。全书共 55 章,每章从临床疑难病例入手,分别从临床背景、文献循证、该领域争议焦点、专家意见及作者建议层面解析心血管手术和非心血管手术麻醉中对患者安全威胁最大、处理最为棘手的循环问题。内容涉及术前准备、心血管药物及监测;心血管手术临床麻醉;心脏病患者非心脏手术麻醉及循环支持和重要器官保护四个方面。本书编写别具一格,可作为麻醉医生,临床各科,特别是心血管领域的医生,重症监护医生和护士及临床专业的医学生学习、参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

临床麻醉学热点:心血管问题剖析 / 李立环,彭勇刚主编. —北京:科学出版社,2014. 10

ISBN 978-7-03-041988-0

I. 临… II. ①李… ②彭… III. 心脏外科手术-麻醉学-研究
IV. R654. 205

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 222841 号

责任编辑:刘丽英 戚东桂 / 责任校对:邹慧卿

责任印制:肖 兴 / 封面设计:陈 敬

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京通州皇家印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2014 年 10 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2014 年 10 月第一次印刷 印张:31

字数:735 000

定价:148.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《临床麻醉学热点——心血管问题剖析》

编写人员

主 编 李立环 彭勇刚

副主编 刘恒意 刘 虹 胡灵群 方能新

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

包芳萍 浙江大学医学院附属第一医院

蔡宏达 福建医科大学第一附属医院

操隆辉 中山大学附属肿瘤医院

陈瑛琪 首都医科大学附属北京朝阳医院

丁文刚 哈尔滨医科大学附属第二医院

方能新 中国医学科学院阜外心血管病医院

冯 艺 北京大学人民医院

冯亚平 贵州省人民医院

甘 政 华中科技大学同济医学院附属协和医院

高 明 吉林大学中日联谊医院

高卫东 美国约翰·霍普金斯大学医学院约翰·霍普金斯医院

龚俊松 中国医学科学院阜外心血管病医院

郭曲练 中南大学湘雅医学院

韩建阁 天津市胸科医院

胡灵群 美国西北大学芬堡医学院

李百涵 美国宾夕法尼亚州兰卡斯特地区中心医院

李立环 中国医学科学院阜外心血管病医院

刘 虹 美国加州大学戴维斯分校医学中心

刘 姣 美国路易斯安那州杜兰大学医学院

刘 玲 华中科技大学同济医学院附属协和医院

刘恒意 美国路易斯安那州杜兰大学医学院

刘立新 美国纽约州立大学石溪分校医学中心

梅 伟 华中科技大学同济医学院

潘 芳 北京大学人民医院

彭勇刚 美国佛罗里达大学医学院

屈振生 美国麻省总医院

单伟峰 浙江大学医学院附属第一医院

施乙飞 天津市胸科医院

孙建良 浙江省嘉兴市第一人民医院

孙健中 美国宾夕法尼亚州托马斯杰弗逊大学

孙莹杰	沈阳军区总医院
田毅	中南大学湘雅医学院附属海口医院
田文智	天津市胸科医院
童传耀	美国北卡罗来纳州威克弗里斯特大学
汪红	美国密歇根州韦恩州立大学
王嵘	中国医学科学院阜外心血管病医院
王志	中山大学孙逸仙纪念医院
王洪武	天津泰达国际心血管病医院
王秀芹	山东省肿瘤医院
王越夫	中国医学科学院阜外心血管病医院
翁莹琪	中南大学湘雅医学院
吴安石	首都医科大学附属北京朝阳医院
夏云	美国俄亥俄州立大学医学中心
徐建红	浙江大学医学院附属第一医院
薛玉良	天津泰达国际心血管病医院
姚立农	第四军医大学唐都医院
姚允泰	中国医学科学院阜外心血管病医院
余科炜	美国佛罗里达大学医学院仙芝医院
曾德亮	贵州省人民医院
战琬	天津市胸科医院
张瑾	河北省石家庄市妇产医院
张艺	华中科技大学同济医学院
张重	中南大学湘雅医学院
张铁铮	沈阳军区总医院
郑刚	美国佛罗里达大学医学院
郑跃英	浙江大学医学院附属第一医院
周婷	华中科技大学同济医学院附属协和医院
周春晶	天津市第四中心医院
朱江	苏州大学附属第二医院
祝胜美	浙江大学医学院附属第一医院
左志义	美国弗吉尼亚大学
Adam S. Evans	美国约翰·霍普金斯大学医学院约翰·霍普金斯医院
Andrew D. Pitkin	美国佛罗里达大学医学院
Mojca R. Konia	美国明尼苏达大学

前 言

临床麻醉安全涉及诸多方面。威胁病人生命、对病人造成伤害或影响转归的有些问题可通过强化管理而避免,这些问题可称为低级错误。而临床上最为困难的问题是面对病人复杂的病情无所适从、无处理措施或处理无效,成为麻醉医生讨论、争议的焦点。临床麻醉的热点问题可涉及各个方面,但对病人安全威胁最大的为循环问题,即心血管事件。心血管事件发生的原因错综复杂,临床表现各式各样,有时隐匿、有时来势凶猛。为此,中美麻醉学者商议,针对临床麻醉中最受关注、最为复杂的心血管问题深入解析,共享知识和经验。经过双方努力,联手撰写了本书。本书以具体临床病例为媒介,结合临床实践证据、权衡利弊、循序渐进地剖析心血管手术和非心血管手术中遇到的临床最为困难、最感棘手的问题。希望这本非传统麻醉专业书,通过病例讨论解析形式为大家另辟一条获得知识,并可以付诸临床实践的途径,期待它对完善临床麻醉处理,提高麻醉安全有所裨益。

本书的书写格式不同于现有的教科书和参考书,内容安排似乎也不那么系统有序,如此尝试的目的是为了更加贴近临床。参加本书编写的人员所处环境不同,每一章节的编写又由多位不同地区的医生共同完成,难免给读者“杂乱”的感觉,敬请谅解。由于编者水平所限,且时间较为仓促,书中难免有不妥之处,敬请批评和指正。

彭勇刚 刘恒意 刘 虹
胡灵群 李立环 方能新

2014年2月

目 录

第一部分 术前准备、心血管药物及监测

第一章	血管紧张素转换酶抑制剂用于心脏手术:围术期是否同样有益	(1)
第二章	β 受体阻滞剂在心血管疾病患者非心脏手术中的应用	(8)
第三章	他汀类药物与心脏病患者的转归	(14)
第四章	他汀类药物与心脏病患者的手术预后	(25)
第五章	心衰患者非心脏手术的术前准备和术中处理	(33)
第六章	起搏(除颤)器患者的术前准备	(41)
第七章	经食管超声对患者临床转归的影响	(49)
第八章	肺动脉导管在心脏手术围术期和重症监护室的应用	(56)
第九章	无创/微创心排量监测方法的临床优化	(63)
第十章	应用经食管超声心动图指导心脏手术	(70)

第二部分 心血管手术临床麻醉

第十一章	升主动脉瘤的麻醉	(78)
第十二章	二尖瓣前瓣收缩期前向运动与术中低血压的防治	(86)
第十三章	微创心脏手术对心脏麻醉医生的挑战	(94)
第十四章	血液透析患者行心脏手术的麻醉	(102)
第十五章	肝素诱导性血小板减少症患者心脏手术期间的抗凝替代治疗	(112)
第十六章	术中肺动脉高压的诊断和治疗	(118)
第十七章	心脏手术后低心排量患者的机械循环支持	(128)
第十八章	右心室功能不全患者的诊断和治疗	(135)
第十九章	心脏术后血管麻痹综合征的诊断和治疗	(149)
第二十章	心脏移植手术的麻醉	(155)
第二十一章	冠心病患者颈动脉内膜剥脱术的麻醉	(163)
第二十二章	大血管支架手术的麻醉	(173)
第二十三章	脑血管及颈动脉血管支架手术的麻醉进展	(184)
第二十四章	拒绝输血患者心脏手术的麻醉	(191)
第二十五章	体外循环与非体外循环下冠状动脉旁路移植术的循证医学	(200)
第二十六章	心脏压塞患者的麻醉	(206)

第三部分 心脏病患者非心脏手术麻醉及其他

第二十七章	高血压患者的非心脏手术麻醉	(215)
-------	---------------------	-------

第二十八章	冠状动脉支架患者非心脏手术围术期的处理	(228)
第二十九章	成人先天性心脏病非心脏手术的麻醉	(241)
第三十章	先天性心脏病患者行脊柱侧弯重建术的麻醉	(249)
第三十一章	心脏病产妇的产科麻醉	(255)
第三十二章	老年心脏病患者的髋骨骨折手术麻醉	(263)
第三十三章	颅脑外科手术合并 Tako-Tsubo 心肌病的麻醉	(273)
第三十四章	左心室辅助泵患者行非心脏手术的麻醉	(280)
第三十五章	嗜铬细胞瘤术中监测与麻醉新进展	(287)
第三十六章	胸科手术中的单肺通气	(297)
第三十七章	肺移植手术的麻醉	(305)
第三十八章	前纵隔肿瘤切除术的麻醉	(313)
第三十九章	胸科手术与心律失常	(323)

第四部分 循环支持和重要器官保护

第四十章	围术期严格控制血糖与转归的循证医学	(329)
第四十一章	凝血机制监测指导临床血制品应用	(336)
第四十二章	镰状红细胞贫血的麻醉与围术期处理进展	(348)
第四十三章	心脏手术患者的贫血和输血	(356)
第四十四章	心脏手术中的血液保护	(363)
第四十五章	心脏手术中血液制品应用临床指南	(373)
第四十六章	大量输血的并发症	(384)
第四十七章	库存血制品输注和心脏手术	(410)
第四十八章	心肌预处理与临床心肌保护	(416)
第四十九章	吸入麻醉和静脉麻醉与心脏手术	(424)
第五十章	心脏手术围术期肾功能保护	(431)
第五十一章	颅内动脉瘤手术麻醉与中枢神经系统保护	(438)
第五十二章	心脏手术围术期与术后认知功能障碍	(447)
第五十三章	大血管手术中的脊髓保护	(461)
第五十四章	急性呼吸窘迫综合征的进展	(470)
第五十五章	大动脉夹层手术中深低温停循环中枢神经系统的保护	(480)

第一部分 术前准备、心血管药物及监测

第一章 血管紧张素转换酶抑制剂用于心脏手术： 围术期是否同样有益

临床病例

男性,70岁,劳力性呼吸困难进行性加重,诊断为主动脉瓣狭窄。既往有明显高血压和高脂血症。经胸超声心动图显示主动脉瓣膜狭窄逐渐加重,瓣膜面积 0.9cm^2 ,平均跨瓣压 42mmHg ,峰压 80mmHg ,少量主动脉反流,左右心室舒张功能障碍、收缩功能尚正常。术前心导管检查提示严重冠状动脉疾病累及左前降支、左回旋支和右冠状动脉。患者拟2周内行主动脉瓣置换术和冠状动脉搭桥术(CABG)。现行的药物治疗包括阿司匹林、美托洛尔(metoprolol)、辛伐他汀(simvastatin)和赖诺普利(lisinopril)。外科医生嘱术前2周停用赖诺普利,作为麻醉医生,你是否认为术前应停用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)?

选题背景

美国心脏协会(AHA)2011统计表明,每年约有520 419名美国人接受心脏手术,包括心脏瓣膜、心脏移植、先天性心脏病和冠状动脉搭桥(CABG)手术¹。尽管目前在手术技巧、心保护、血流动力学监测、心血管药物、麻醉和重症监护等方面有了明显的进展,但心脏手术的主要并发症仍然常见而且严重,尤其是老年和合并多种疾病患者。先前的调查包括胸外科医师协会(STS)的研究指出:冠状动脉搭桥手术和瓣膜手术的患者术后30天的死亡率和主要并发症发生率分别为2.3%、14.4%和3.4%、18.3%^{2,3},主要并发症包括脑卒中(1.4%~1.6%)、肾功能衰竭(3.6%~4.3%)、二次手术(5.2%~8.4%)、延长机械通气时间(8.9%~9.7%)、心肌梗死(3.1%~9.1%)、心搏停止(5.0%)和胸骨感染(0.3%~0.4%)⁴⁻⁸。老年患者心脏手术后死亡率更高:CABG为8.1%,CABG+二尖瓣手术则为19.6%⁹。

尽管针对心脏手术后主要并发症的公共卫生投入增加,但越来越多老年和合并多种疾病患者需行心脏手术¹⁰,因此这些主要并发症的发生率预期将逐年增加,但目前减少心脏手术主要并发症的治疗方法有限而且效果不明显。

早期研究认为ACEI可广泛用于高血压和充血性心力衰竭的治疗,是治疗老年患者高血压的首选药物¹¹⁻¹⁴。由于ACEI可以增加心、肾和脑的血流灌注,因此可用于高血压性器官损伤的老年患者的治疗,尤其是心力衰竭、糖尿病伴随早期肾脏病变的患者。新近我们

研究发现,术前使用包括 ACEI 和血管紧张素受体阻断剂(ARBs)在内的肾素-血管紧张素系统抑制剂对心脏手术患者的心血管具有保护作用^{15,16}。因此,首先重点简要回顾 ACEI 在心血管疾病非手术方面应用的研究新进展,然后详细阐述 ACEI 在心脏手术的应用现状,尤其关注各种有关此方面的争议。这些研究主要是大样本随机临床试验,也包括一些重要的观察性队列研究。

文献循证

ACEI 用于心血管疾病

ACEI 的早期发展只是其目前广泛用于心血管疾病、肾脏疾病和糖尿病治疗的序曲。20 世纪 80 年代和 90 年代初,几项大样本临床研究充分证实了 ACEI 可降低心衰和左心室收缩功能障碍患者的死亡率和发病率^{11~13,17}。

20 世纪 90 年代早中期,研究者开始评估 ACEI 用于急性心肌梗死患者的效果。一系列研究结果证实 ACEI 显著增加急性心肌梗死患者的生存率,尤其是梗死后即刻应用 ACEI 的临床研究中,小心调整 ACEI 剂量而避免了低血压的发生^{17~20}。例如,在生存和心室扩大(SAVE)的临床研究²⁰,2231 名射血分数小于 40% 但无明显心衰或心肌缺血症状的患者,在急性心肌梗死后 3~16 天随机接受安慰剂(1116 名)和卡托普利(captopril, 1115 名)治疗,平均持续治疗 42 个月。结果表明各种原因导致的死亡率在卡托普利组(死亡 228 例,20%)较安慰剂组(死亡 275 例,25%)明显降低;危险率降低 19% (95% CI:3%~32%, $P=0.019$)。另外,卡托普利组致死性或非致死性主要心血管事件发生率也相应减少。心血管事件死亡风险降低 21% (95% CI:5%~35%, $P=0.014$),严重心力衰竭降低 37% (95% CI:20%~50%, $P<0.001$),充血性心力衰竭需住院治疗的风险降低 22% (95% CI:4%~37%, $P=0.019$),再次心肌梗死风险降低 25% (95% CI:5%~40%, $P=0.015$)。

21 世纪初,更多证据显示 ACEI 的终末器官保护作用与其对心室功能和血压的效应无关。两项大型临床试验心脏临床结果预防评估(HOPE)²¹和欧洲培哚普利(perindopril)减少稳定性冠状动脉疾病的心血管事件的研究(EUROPA)²²已经证实,ACEI 能影响动脉粥样硬化的进展并减少缺血事件的发生,该效应与改善心脏功能和降低血压无关。例如,在 HOPE 研究中²¹,无左心室功能障碍或心力衰竭的心血管意外高风险患者随机接受雷米普利(ramipril, 10mg/d)和安慰剂治疗,平均随访 5 年发现,雷米普利治疗减少心血管因素的死亡率[雷米普利组 6.1% vs 安慰剂组 8.1%, 相对危险度(RR)0.74, $P<0.001$]、心肌梗死(9.9% vs 12.3%, RR 0.80, $P<0.001$)、脑卒中(3.4% vs 4.9%, RR 0.68, $P<0.001$)、任何原因的死亡(10.4% vs 12.2%, RR 0.84, $P=0.005$)、冠状血管再通术(16.3% vs 18.8%, RR 0.85, $P<0.001$)、心脏骤停(0.8% vs 1.3%, RR 0.62, $P=0.02$)、心力衰竭(9.1% vs 11.6%, RR 0.77, $P<0.001$)及糖尿病相关并发症(6.4% vs 7.6%, RR 0.84, $P=0.03$)。

最近,一项大样本随机临床试验²³——替米沙坦(telmisartan)单独或复合雷米普利的全球终点研究(ONTARGET, $n=25\ 577$)再次证明:在无心力衰竭的血管疾病或高风险糖尿病患者中,应用替米沙坦的益处等同于已得到证实的 ACEI 药物雷米普利,亦即降低心血管死亡、心肌梗死、脑卒中的发生,以及因心力衰竭而住院。McMurray 对该研究的评价认为“替米沙坦比 ACEI 较昂贵且副作用较多,其主要价值是作为不能忍受 ACEI 引起的咳嗽患者的

替代治疗”。²⁴

简言之,多中心研究和荟萃分析的结论是,对于无左心室收缩功能障碍和心力衰竭的冠状动脉疾病患者,ACEI 能减少死亡率和主要心血管事件^{25,26}。2004 年欧洲心脏病协会发表的 ACEI 对心血管疾病的专家共识明确表明,“对于有心血管疾病、糖尿病和其他危险因素而无心力衰竭的患者,长期 ACEI 治疗是有益的”。推荐分类为 I 级,证据级别 A。²⁷

ACEI 用于心脏手术

ACEI 用于心脏手术对主要并发症和死亡率的影响:20 世纪 90 年代末期,Rady²⁸ 和 Weightman²⁹ 等的观察性研究指出:术前应用 ACEI 对器官功能障碍、机械通气时间、ICU 停留时间和院内死亡率等心脏手术后的临床结局无明显影响。

2001 年,Oostergera³⁰ 等在一项喹那普利(quinapril)对冠状动脉搭桥术后临床结局的影响(QUO VAIDS)研究中,调查了喹那普利——血管紧张素转换酶抑制剂,是否能减少冠状动脉搭桥手术患者缺血事件的发生,包括死亡、冠状血管再通术、心肌梗死、心绞痛再发、缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作。149 名患者术前 4 周随机给予喹那普利(40mg/d,持续 1 年)治疗,结果表明喹那普利明显减少冠状动脉搭桥术后临床缺血事件的发生:喹那普利组 4% vs 安慰剂组 15% [风险比(HR)0.23,95% CI:0.06~0.87, $P=0.02$]。

在冠状血管再通术后应用血管紧张素转换酶抑制剂(APRES)的研究中³¹,Kjoller-Hansen 等人调查了 159 例(CABG 130 例,PCI 29 例)射血分值轻度减低但血压正常的患者。患者在冠状血管再通术后随机接受雷米普利和安慰剂治疗,平均随访 33 个月。结果表明雷米普利显著减少心源性死亡、急性心肌梗死或临床心力衰竭发生率(风险降低 58%;95% CI:7%~80%, $P=0.031$)。QUO VAIDS 和 APRES 研究虽均为随机试验,但样本量太小(病例数小于 160 例),因而提示需要更大规模的确定性研究。

2008 年,冠状动脉搭桥术后喹那普利抑制血管紧张素转换酶缺血管理的研究(IMAGINE 随机研究,³² $n=2553$)发现,术后应用喹那普利(40mg/d,术后 7 天内开始)并不改善低风险患者 CABG 术后 3 年的临床结局(心血管意外和死亡),相反术后使用喹那普利增加了术后早期严重事件的发生(HR 1.52,95% CI:1.03~2.26, $P=0.0356$)。IMAGINE 是迄今为止 ACEI 用于心脏手术领域的最大规模随机研究,与 QUO VAIDS 和 APRES 两项研究的结果相比,IMAGINE 认为 ACEI 并不能给心脏手术的患者带来益处,反而会造成伤害。但是,该研究的缺点之一是只包括了“低风险”CABG 患者。另一缺点是剂量可能过大,给予喹那普利治疗的患者低血压的发生率显著增加(12% vs 5.5%, $P<0.001$)。此外,该研究中术后才开始使用 ACEI,但是 ACEI 多效性的产生需要一定时间。

在值得注意的观察性研究中,Benedetto³³ 在一项回顾性调查($n=481$)中发现,ACEI 对 CABG 患者具有心肌保护作用(减少心肌肌钙蛋白的释放)。

近年有 4 项大规模的回顾性队列研究报道了不同的结论。Miceli 等人³⁴ 对英国 Bristol 心脏中心 1996 年 4 月至 2008 年 5 月 10 023 例 CABG 患者的研究发现,术前应用 ACEI 治疗增加了死亡风险(OR 2.00,95% CI:1.17~3.42, $P<0.03$)。

相反,通过对美国约翰霍普金斯大学 1994 年 1 月至 2007 年 12 月 9129 例择期或急诊 CABG 和(或)瓣膜手术患者的研究,Barodka 等人³⁵指出术前应用 ACEI 显著减少术后 30 天死亡率(OR 0.72,95% CI:0.57~0.92, $P<0.007$)。

最近(2011年)Toppin 等人³⁶对多伦多总医院 61 420 例行非心脏手术的序列患者(2003~2008)进行了研究,其中 7339 例(12%)术后立即使用 ACEI,相比于未使用 ACEI 的患者,术后 30 天死亡率显著降低(0.5% vs 1.4%, HR 0.59, 95% CI: 0.44~0.71, $P<0.0001$)。

我们所做的近期研究(2010, $n=4256$)表明, CABG 和(或)瓣膜手术的患者术前使用肾素血管紧张素抑制剂(vs 未使用肾素血管紧张素抑制剂)治疗明显减少 30 天死亡率(3.5% vs 5.1%)、术后肾透析率(2.0% vs 3.2%)和昏迷发生率(0.9% vs 1.6%),但是二次入院率(15.9% vs 13.3%)和 ICU 停留时间(平均 120.7 小时 vs 125.2 小时)则无显著差别。该研究对心脏手术术前使用 ACEI 明显改善生存提供了新的证据¹⁶。

争议领域

目前仍然很难从上述随机研究及大规模的观察性研究,得出 ACEI 对心脏手术的患者是否有益的结论。然而,大规模随机对照研究已毋庸置疑地证实了 ACEI 对心血管疾病患者的应用价值^{1~4}。“研究人员早就明白,当一项研究证实了总体效应时,无论有益还是有害,亚组中的效应应与总体保持一致”³⁷。由此便提出了问题:ACEI 是否对心血管疾病的亚组——心脏手术患者有益呢?

如 IMAGINE³² 和其他研究所示,低血压或“血管麻痹”一直是围术期使用 ACEI 的潜在副作用^{38~40}。由此,ACE-I 的发展史是有提示作用的。20 世纪 90 年代初期,研究人员开始对 ACEI 应用于急性心肌梗死进行效应评估。1992 年 CONSENSUS II⁴¹ 研究结果是令人失望的,但是随后的一系列临床研究结果很快就证实 ACEI 对于急性心肌梗死患者的生存具有明显好处,尤其是心肌梗死后即刻应用并认真调整用药剂量可避免低血压的发生^{17~20}。在具有里程碑意义的 HOPE²¹ 研究中,9297 例高风险心血管疾病患者,26% 进行了 CABG 手术。与安慰剂相比雷米普利显著减少了心肌梗死、脑卒中和死亡的发生率(相对危险度 0.78, 95% CI: 0.70~0.86, $P<0.01$)。该研究中患者接受低剂量雷米普利治疗(2.5~10mg/d)或同等剂量的安慰剂,持续 5 年时间。收缩压减少的均值在雷米普利组只有 2~3mmHg,表明雷米普利的有益效应主要归因于对组织血管紧张素转换酶介导过程的抑制,因此避免了显著降低血压的效应。

现行 ACEI 的临床应用:几项大规模临床研究已证实了 ACEI 对大多数患者的显著安全性和良好耐受性,并且其副作用在停药后一般能逆转^{17,21,22}。ACEI 治疗过程中,轻度的无症状性低血压是可以接受的,但心脏手术患者应避免明显的血压降低。

ACCF/AHA 指南及作者建议

(1) 尽管过去四十多年心脏手术领域取得了巨大发展,但临床上针对减少手术主要并发症的预防性措施收效不大,并发症逐渐增加而且花费巨大。

(2) 多中心随机临床研究和荟萃分析明确证实,非手术情况下长期使用 ACEI 具有终末器官保护效应,并可减少心血管疾病、糖尿病和肾脏疾病患者的死亡率和心血管及肾脏意外的发生。但是,ACEI 对手术特别是心脏手术患者的效应有待深入研究。

(3) 新近的美国心脏病基金会(ACCF)与 AHA 的 CABG 指南推荐⁴²:

1) 对于长期服用 ACEI 的患者,CABG 术前给予 ACEI 或 ARBs 的安全性仍不清楚。

2) CABG 术后出院前开始 ACEI 或 ARBs 治疗的安全性仍未确立。

3) CABG 患者出院后,如无禁忌证,应长期服用 ACEI 或 ARBs,其指征包含下述患者:术前服用或还未服用 ACEI 或 ARBs,低风险且稳定的患者;术前还未服用 ACEI 或 ARBs,左心射血分数(LVEF)小于 40%,并有高血压、糖尿病,或慢性肾脏疾病的患者。

围术期心血管保护药物的研究在不断进展,现在的趋势似倾向于,某些药物包括阿司匹林⁴³和(或)ACEI^{15, 16, 21, 23, 30}术前应持续使用并贯穿整个围术期,但应注意仔细调整剂量以避免其副作用。很显然,对于围术期血管紧张素转换酶抑制剂的效应与安全,进一步的临床研究特别是大规模临床随机研究是需要的。

(孙健中 姚立农 刘虹)

参考文献

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics——2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123:1
2. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1——coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88: S2-S22
3. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2——isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88: S23-S42
4. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16, 184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75: 472-478
5. Chen JC, Kaul-P, Levy JH, et al. Myocardial infarction following coronary artery bypass graft surgery increases healthcare resource utilization. *Crit Care Med*, 2007, 35: 1296-1301
6. Tolpin DA, Collard CD, Lee VV, et al. Obesity is associated with increased morbidity after coronary artery bypass graft surgery in patients with renal insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 138: 873-879
7. Brown PP, Kugelmass AD, Cohen DJ, et al. The frequency and cost of complications associated with coronary artery bypass grafting surgery: results from the United States Medicare program. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85: 1980-1986
8. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75: 1856-1864
9. Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbauer LH, et al. Outcomes of cardiac surgery in patients > or = 80 years: results from the National Cardiovascular Network. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 731-738
10. Abramov D, Tamariz MG, Fries SE, et al. Trends in coronary artery bypass surgery results: a recent, 9-year study. *Ann Thorac Surg*, 2000, 70: 84-90
11. Captopril Multicenter Research Group A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1983, 2: 755-763
12. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*, 1987, 316: 1429-1435
13. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991, 325: 293-302
14. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens*, 2007, 25: 951-958
15. Barodka V, Silvestry S, Zhao N, et al. Preoperative rennin-angiotensin system inhibitors protect renal function in aging patients undergoing cardiac surgery. *J Surg Res*, 2011, 167: e63-e67
16. Sun JZ, Cao LH, Liu H, et al. Does Preoperative Renin-Angiotensin System (RAS) Inhibitor Improve Outcomes in Cardiac Surgery Patients? (abstract) Presented at 2011 ASA Annual Meeting in Chicago

17. GISSI-3; effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet*, 1994, 343: 1115-1122
18. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4; a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, 1995, 345: 669-685
19. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med*, 1995, 332: 80-85
20. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*, 1992, 327: 669-677
21. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000, 342: 145-153
22. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003, 362: 782-788
23. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1547-1559
24. McMurray JJ. ACE inhibitors in cardiovascular disease-unbeatable? *N Engl J Med*, 2008, 358: 1615-1516
25. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2006, 166: 787-796
26. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*, 2006, 368: 581-588
27. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2004, 25: 1454-1470
28. Rady MY, Ryan T. The effects of preoperative therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors on clinical outcome after cardiovascular surgery. *Chest*, 1998, 114: 487-494
29. Weightman WM, Gibbs NM, Sheminant MR, et al. Drug therapy before coronary artery surgery: nitrates are independent predictors of mortality and beta-adrenergic blockers predict survival. *Anesth Analg*, 1999, 88: 286-291
30. Oosterlaan M, Voors AA, Pinto YM, et al. Effects of quinapril on clinical outcome after coronary artery bypass grafting (The QUOVADIS Study). Quinapril on Vascular ACE and Determinants of Ischemia. *Am J Cardiol*, 2001, 87: 542-546
31. Kjoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study (APRES). *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 881-888
32. Rouleau JL, Warnica WJ, Baillot R, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery. *Circulation*, 2008, 117: 24-31
33. Benedetto U, Melina G, Capuano F, et al. Preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitors protect myocardium from ischemia during coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2008, 9: 1098-1103
34. Miceli A, Capoun R, Fino C, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on clinical outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 1778-1784
35. Barodka V, Hogue CW, Nyhan D, et al. The Role of preoperative medications on mortality after cardiac surgery. <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/search.htm?jsessionid=13F91F1D29CC98F6FF6EDE46EB8FDDC3>; accessible on 21/12/2009
36. Toppin J, Naughton F, Wijesundera D, et al. ACE inhibitors reduce 30day mortality after non-cardiac surgery. (abstract) http://www.scahq.org/sca3/events/2011/annual/accepted_abstracts.iphtml; accessed on 7/19/2011
37. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, et al. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized

clinical trials. JAMA,1991,266:93-98

38. Licker M, Neidhart P, Lustenberger S, et al. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment attenuates adrenergic responsiveness without altering hemodynamic control in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*, 1996, 84:789-800
39. Boldt J, Schindler E, Harter K, et al. Influence of intravenous administration of angiotensin-converting enzyme inhibitor enalaprilat on cardiovascular mediators in cardiac surgery patients. *Anesth Analg*, 1995, 80:480-485
40. Mirenda JV, Grissom TE. Anesthetic implications of the renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg*, 1991, 72:667-683
41. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med*, 1992, 327, 678-684
42. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2011, 124:2610-2642
43. Cao L, Young N, Liu H, et al. Preoperative aspirin use and outcomes in Cardiac Surgery Patients. *Ann Surg*, 2012, 255(2): 399-404

第二章 β 受体阻滞剂在心血管疾病患者非心脏手术中的应用

临床病例

患者男性,57岁,拟择期行腹主动脉瘤切除术。有高血压、劳力性心绞痛病史,12个月前曾发生心肌梗死。长期口服硝酸甘油、赖诺普利(lisinopril)和硝酸异山梨酯。近期冠状动脉造影显示左回旋支狭窄大于75%。血压140/90mmHg,心率90次/分。作为麻醉医生,为减少围术期心脏并发症应做些什么呢?术前是否应给予 β 受体阻滞剂治疗?

选题背景

围术期医生面临的最主要的挑战之一就是预防和治疗围术期心血管并发症(PCC),包括心肌缺血、心功能障碍、心律失常、心肌梗死和心搏骤停^{1,2}。尽管有大量的临床和基础研究,但PCC的相关机制仍然不尽了然。目前认为,PCC的主要相关机制是:过度应激诱发的心肌缺血、动脉粥样硬化斑块脱落,或者两者兼具。临床上围术期心肌缺血和梗死的表现可以不同,但病理上都继发于冠状动脉斑块的形态和(或)功能变化以及心肌氧供与氧耗的失衡,而炎症又与粥样硬化的发展和不稳定紧密相关,这些因素最终引发急性冠状动脉综合征(ACS)和PCC。

PCC的潜在触发因素包括:手术应激、儿茶酚胺释放和炎性反应,特别是长期/重复应激或强烈的手术应激可导致炎性反应并诱发反复/长时的心肌缺血,最终成为PCC包括围术期心肌梗死的主要原因^{3,4}。不过,在致死性围术期心肌梗死事件中发现有一半以上的患者冠状动脉斑块破裂,因此斑块破裂被认为是围术期致死性心肌梗死的主要原因^{5,6}。然而更可能的是,手术尤其是大手术及其相关的创伤、麻醉、疼痛、出血和低温均是强烈的应激刺激,可触发/诱发PCC的病理因素如炎性反应和斑块不稳定,最终导致PCC的发生。

临床预防PCC的策略一直在不断变化。1997年,Goldman及同事首先提出风险指数的概念以解释心脏并发症的诸多因素⁷。由此奠定了围术期医学的里程碑性发展,亦即1996年ACC/AHA颁布的非心脏手术的围术期心血管评估指南⁸,2002年重新修订⁹,并于2007年再次更新¹⁰。这些指南在围术期医学领域发挥了重要作用。但是,鉴于有关非心脏手术前冠状血管成形和(或)手术的益处与高危患者冠状动脉血管造影及血管成形的诸多风险之间的争论一直没有停止,以及非侵袭性心脏应激测试较低的阳性预测价值,围术期医生一直在寻求更可行的方案以预防和减少心脏并发症。本章将讨论 β 受体阻滞剂的应用,尤其是其围术期的治疗作用和现状。

文献循证

早期研究:20 世纪 60 年代早期,James Black(医生和基础医学科学家)率先发现普萘洛尔(propranolol)可减少心绞痛患者的发病率和致死率¹¹。进一步的证据证实其对心律失常、高血压、心绞痛及肥厚型梗阻性心肌病的治疗作用¹²。James Black 研发的 β 肾上腺素能受体阻滞剂——普萘洛尔,革新了心绞痛的药物治疗,也是对 20 世纪临床医学和药理学的最大贡献之一,因此 James Black 获得了 1988 年诺贝尔医学奖。

然而在围术期医学领域,直到 1996 年 Mangano 及其同事才对 β 受体阻滞剂阿替洛尔(atenolol)进行了随机临床试验($n=200$),结果发现,必须行非心脏手术的潜在冠状动脉疾病患者,住院期间使用阿替洛尔可减少术后 2 年的死亡率和心血管并发症的发生率¹³。1999 年,Poldermans 等人在小样本随机临床试验($n=112$)中证实,比索洛尔(bisoprolol)减少大血管手术高危患者围术期心源性死亡率(3.4% vs 17%, $P=0.02$)和非致死性心肌梗死的发生率¹⁴。

根据以上的主要研究结果,2002 年更新的《ACC/AHA 非心脏手术围术期心血管评估指南》建议,围术期 β 受体阻滞剂的用法如下⁹:

(1) 建议 I 级:①近期需要药物控制心绞痛症状或具有症状的心律失常及高血压患者;②拟行血管手术而术前检查发现心肌缺血高风险的心脏病患者。

(2) 建议 II a 级:术前评估确认的未经治疗的高血压、已知冠状动脉疾病或有冠状动脉疾病的主要风险因素。

(3) 建议 III 级:如有禁忌证不用 β 受体阻滞剂。

近期研究:最近的几项临床研究(MaVS study¹⁵,DIPOM¹⁶,POBBLE¹⁷临床研究)并未证实 β 受体阻滞剂能降低 PCC 的发生。由此对术中应用 β 受体阻滞剂提出质疑:我们错在哪里了?是不是应该修改 ACC/AHA 对于围术期 β 受体阻滞剂的使用建议?例如,Juul AB 等(2006)在一项 DIPOM 的研究($n=921$)中发现:术前 8 天开始使用美托洛尔(metoprolol)100mg(vs 安慰剂)并不明显影响糖尿病患者大型非心脏手术的死亡率(16% vs 16%,HR 1.03,95% CI:0.74 ~ 1.42)和心脏并发症的发生率(21% vs 20%,HR 1.06,95% CI:0.80 ~ 1.41)¹⁶。

同样是在 2006 年,ACC/AHA 更新了围术期 β 受体阻滞剂的治疗建议¹⁸。强调如下:围术期 β 受体阻滞剂的治疗实施范围限定于 I 级或 III 级,即这些建议中提到了应当或不当接受 β 受体阻滞剂治疗的患者,而不包括 II a 或 II b 级建议,因为其证据不足。修改的 ACC/AHA 围术期 β 受体阻滞剂的 I 级建议(2006)包括如下的(1)、(2):

(1) 正在使用 β 受体阻滞剂治疗心绞痛、有症状的心律失常、高血压或者其他 ACC/AHA 指南 I 级适应证的手术患者,应持续使用。

(2) 拟行血管手术而术前检查发现心肌缺血的高风险患者,应给予 β 受体阻滞剂。

(3) III 级建议表明对 β 受体阻滞剂绝对禁忌的手术患者,不应给予 β 受体阻滞剂。

2008 年,一个加拿大研究团队组织完成了一项国际性的大规模随机对照研究,以评估 β 受体阻滞剂在非心脏手术患者中的应用,该研究被称为围术期缺血评估试验(POISE)。该研究 2002 年开始募集患者,并持续至 2007 年 7 月,主要研究成果在 2008 年 5 月被 *Lancet* 快通道发表¹⁹。