

艾司洛尔对先天性心脏病患儿心肌保护作用的临床研究

穆亚宁 白进 黄彩虹 张孝兴

【摘要】 目的 研究艾司洛尔对先天性心脏病患儿的心肌保护作用。**方法** 选取择期行先天性心脏病手术的 90 例患儿为研究对象, 随机分为 A、B 组, 每组各 45 例。术中 A 组患儿每 1 L 的 St. Thomas' II 心脏停搏液中另加入 1.5 ml 艾司洛尔 (规格为 250 mg/ml), B 组患者则加入相同容量的生理盐水。记录患儿术后前 4 h 的收缩压、中心静脉压 (CVP)、心率、多巴胺及肾上腺素使用量。监测患儿术后第 1 日和第 1 周的 LVEF 和心输出量。**结果** 2 组患者的体外循环时间、拔管时间及 ICU 停留时间比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。A 组有 39 例 (87%) 患儿术后使用强心药, 使用强心药比例低于 B 组 45 例 (100%, $P=0.026$)。在手术过程中, A 组的 CK-MB 水平为 (92.1 ± 2.1) U/L, 低于 B 组的 (110.9 ± 4.5) U/L ($P < 0.05$)。另外, A 组术后 1 周的 LVEF 及心输出量高于 B 组 (P 均 < 0.05)。**结论** 艾司洛尔对先天性心脏病患儿具有较好的心肌保护作用, 能够减少患儿术后强心药的使用, 降低心肌损伤程度并增加患者术后 1 周的 LVEF 和心输出量。

【关键词】 艾司洛尔; 先天性心脏病; 儿童; 心肌保护

Clinical efficacy of esmolol on myocardial protection in pediatrics with congenital heart disease Mu Ya-ning, Bai Jin, Huang Caihong, Zhang Xiaoxing. Department of Pediatric, Baoji Maternal and Children Health Care Hospital, Baoji 721000, China

Corresponding author, Bai Jin, E-mail: baijing19821210@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy of esmolol on myocardial protection in pediatrics diagnosed with congenital heart disease. **Methods** Ninety pediatric patients scheduled to undergo the surgery of congenital heart disease were chosen and randomly divided into groups A and B ($n=45$ for each group). For the patients in the group A, 1.5 ml of esmolol at a dose of 250 mg/ml was supplemented to 1L of St. Thomas' II solution, and an equivalent quantity of normal saline was added in the group B. Systolic arterial blood pressure, central venous pressure (CVP), heart rate, the administration amount of dopamine and epinephrine were recorded within 4 h after surgery. Left ventricle ejection fraction (LVEF) and cardiac output (CO) were measured at 1 d and 1 week following surgery. **Results** There was no significant difference in the cardiopulmonary bypass, time of extubation and length of ICU stay between two groups (all $P > 0.05$). In the group A, 39 patients (87%) were administered with the inotrope after surgery, significantly lower than 45 (100%) in the group B ($P=0.026$). Intraoperatively, the CK-MB level in the group A was (92.1 ± 2.1) U/L, significantly lower compared with (110.9 ± 4.5) U/L in the group B ($P < 0.05$). Furthermore, the LVEF and CO in the group A were considerably higher than and in the group B at postoperative 1 week (both $P < 0.05$). **Conclusions** Esmolol exerts effective effect upon myocardial protection in pediatrics with congenital heart disease, which can reduce postoperative use of inotrope, mitigate the severity of myocardial damage and increase the LVEF and CO at postoperative 1 week.

【Key words】 Esmolol; Congenital heart defect; Children; Myocardial protection

先天性心脏病是先天性畸形中最为常见的一类, 约占各种先天畸形的 28%, 是指在胚胎发育时期由于心脏及大血管形成障碍或发育异常引起的解剖结构异常, 或出生后应自动关闭的通道未能闭合的情形^[1-2]。心脏手术主动脉阻断常致患者缺血, 再灌注损伤常引起患者不同程度的心律失常、心肌收缩无力甚至复苏失败, 因此如何在术中保护好心肌、减轻缺血再灌注损伤成为目前心外科的研究热点。艾司洛尔作为一种超短效选择性 β_1 受体阻断剂, 其消除半衰期仅为 9 min, 主要通过竞争心肌儿茶酚胺结合位点抑制 β_1 受体活性^[3]。大量研究显示艾司洛尔可显著降低心脏病手术中患者的心率和心肌收缩力、减轻心肌损伤及改善心肌缺血^[4-6]。本文旨在评估艾司洛尔对先天性心脏病患儿的心肌保护作用, 现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

2013 年 6 月至 2015 年 3 月于我院择期行先天性心脏病手术的 90 例儿童患者为研究对象, 按照随机数字表法随机分为 A、B 两组, 每组各 45 例。纳入标准包括年龄大于 1 岁且小于 15 岁; 房间隔缺损或室间隔缺损患者; 需体外循环下作心脏直视手术患者。排除严重肝肾疾病者; 有其他基础心脏病者; 复杂先天性心脏病者及精神病者。本研究经患儿监护人知情同意, 并获医院伦理委员会批准。

二、手术方法

2 组患儿均在体外循环浅中低温下行主动脉阻断内心直视手术, 应用德国 Jostra 体外循环机, 美敦力膜式氧合器, St. Thomas' II 冷晶体心脏停搏液。A 组患者每 1 L 的心脏停搏液中另加入艾司洛尔 1.5 ml (规格为 250 mg/ml), B 组患者加入相同容量的生理盐水。患者主动脉阻断后按照 10~15 ml/kg 将心脏停搏液注入主动脉根部, 同时对患者进行降温处理。在完成诱导麻醉和插管后, 记录患者的血流动力学参数包括动脉收缩压、中心静脉压 (CVP) 和心率。接着, 行上腔静脉 (SVC)、下腔静脉 (IVC) 及动脉插管, 建立体外循环后阻断主动脉, 降低患者体温至 28℃, 于主动脉根部注入 4℃心脏停搏液, 修复室间隔缺损或房间隔缺损。手术结束后, 患者恢复体温, 除去主动脉阻断, 终止体外循环并送至 ICU。

三、观察指标

测定患儿主动脉插管前 (即手术前)、开放循环后 (即手术中) 及术后 24 h 三个时点的 CK-MB 水平; 记录患者术后 4 h 的动脉收缩压 (SBP)、CVP、心率、多巴胺及肾上腺素使用情况; 监测患者术后第 1 日和第 1 周的 LVEF 和心输出量。另外, 记录患儿的拔管时间、ICU 停留时间及术后并发症。

四、统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 t 检验; 非正态分布计量资料用中位数 (四分位数间距) 表示, 比较采用秩和检验。CK-MB 的比较采用重复测量资料方差分析, 用 Greenhouse-Geisser 方法进行校正。计数资料用百分比 (率) 表示, 比较采用 χ^2 检验、秩和检验 (等级资料) 或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组先天性心脏病患儿的一般情况比较

A、B 组患儿在年龄、性别比例、临床诊断、体外循环时间及阻断时间等指标上均无显著性差异 ($P > 0.05$), 表明 2 组具有可比性。另外, 艾司洛尔的加入并没有明显增加患者的拔管时间及 ICU 停留时间, 见表 1。

二、2 组先天性心脏病患儿术后临床恢复情况比较

A 组有 39 例 (87%) 患者使用强心药, 使用强心药比例低于 B 组 45 例 (100%), 且组间差异有统计学意义 ($P = 0.026$), 见表 2。

三、2 组先天性心脏病患儿不同手术阶段的 CK-MB 的比较

2 组 CK-MB 有差异 ($F = 29.4$, $P < 0.001$), 即 A 组术中阶段的 CK-MB 水平低于 B 组, 不同时间存在差异 ($F = 7\,002.1$, $P < 0.001$), 见表 3。

四、2 组先天性心脏病患儿血流动力学参数、LVEF 及心输出量比较

手术前 2 组患者的收缩压、中心静脉压及心率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。而在手术后, A 组患者的收缩压和中心静脉压低于 B 组。B 组患者手术前后心输出量差异无统计学意义, 但 A 组患者术后心输出量增加 ($P = 0.03$)。A 组术后 1 周的 LVEF、心输出量高于 B 组 ($P < 0.05$)。见表 4、5。

表 1 2 组先天性心脏病患儿一般情况比较				
项 目	A 组 (n=45)	B 组 (n=45)	χ^2/t 值	P 值
年龄 (月)	31.5 ± 3.2	32.1 ± 3.4	0.862	0.391
男/女	24/21	26/19	0.180	0.670
体质量 (kg)	11.2 ± 2.8	10.6 ± 1.9	1.189	0.237
疾病诊断			0.497	0.780
房间隔缺损 [例 (%)]	25 (55.6)	22 (48.9)		
室间隔缺损 [例 (%)]	18 (40)	20 (44.4)		
房室间隔缺损 [例 (%)]	2 (4.4)	3 (6.7)		
体外循环时间 (min)	75.3 ± 7.6	74.4 ± 7.2	0.577	0.566
阻断时间 (min)	47.4 ± 4.3	45.9 ± 4.1	1.694	0.094
拔管时间 (h)	16.5 ± 2.8	15.5 ± 2.4	1.819	0.072
ICU 停留时间 (d)	2.0 ± 0.4	2.1 ± 0.5	1.048	0.298

表 2 2 组先天性心脏病患儿术后强心药使用情况 [例 (%)]				
项 目	A 组 (n=45)	B 组 (n=45)	Z 值	P 值
强心药使用	39 (86.67)	45 (100)		0.026 ^a
多巴胺使用			-0.647	0.518
<5 [g/(kg·min)]	15 (33.33)	13 (28.9)		
5~10 [g/(kg·min)]	11 (24.44)	16 (35.6)		
>10 [g/(kg·min)]	13 (28.88)	16 (35.6)		
肾上腺素使用				
0.05~0.1 [g/(kg·min)]	5 (11.1)	2 (4.4)		0.434 ^a

注:^aFisher 确切概率法

表 3 2 组先天性心脏病患儿 不同手术阶段的 CK-MB 的比较 (U/L)		
项 目	A 组 (n=45)	B 组 (n=45)
术前 CK-MB	39.6 ± 1.2	40.8 ± 1.6
术中 CK-MB	92.1 ± 2.1	110.9 ± 4.5
术后 CK-MB	136.4 ± 6.8	135.2 ± 7.7

讨 论

我国每年新增的先天性心脏病患者高达 15 ~ 20 万,其外科手术方法主要根据心脏畸形种类和病理生理改变程度等综合因素来确定,大致分为根治手术、姑息手术和心脏移植三类^[7-9]。而心肌保护问题一直是困扰心外科医师的一大难题。大量研

表 4 2 组先天性心脏病患儿 SBP、CVP 及心率的比较				
项 目	A 组 (n=45)	B 组 (n=45)	t 值	P 值
术前				
收缩压 (mm Hg)	81.3 ± 1.7	81.9 ± 1.9	1.579	0.118
CVP (mm Hg)	9.12 ± 0.21	9.17 ± 0.22	1.103	0.273
心率 (次/分)	142.0 ± 3.2	142.2 ± 3.2	0.296	0.768
术后 4 h				
收缩压 (mm Hg)	104.2 ± 2.3	104.7 ± 2.6	1.611	0.111
CVP (mm Hg)	7.3 ± 0.4	8.9 ± 0.7	2.121	0.042
心率 (次/分)	140.8 ± 2.7	139.9 ± 2.6	1.611	0.06
术后 1 日				
收缩压 (mm Hg)	100.2 ± 1.8	108.6 ± 3.2	15.340	<0.001
CVP (mm Hg)	8.98 ± 0.47	9.11 ± 0.52	1.244	0.217
心率 (次/分)	124.8 ± 2.0	125.5 ± 2.8	1.365	0.176

注:1 mm Hg=0.133 kPa

表 5 2 组先天性心脏病患儿 LVEF 及心输出量比较				
项 目	A 组 (n=45)	B 组 (n=45)	t 值	P 值
术前				
LVEF (%)	71.2 ± 1.6	71.8 ± 1.5	1.621	0.11
心输出量 (ml)	1 792 ± 74	1 785 ± 83	0.458	0.65
术后 1 日				
LVEF (%)	64.1 ± 1.3	64.4 ± 1.4	1.053	0.30
心输出量	1 811 ± 56	1 873 ± 65	4.848	<0.01
术后 1 周				
LVEF (%)	69.0 ± 1.2	67.8 ± 0.8	5.582	0.04
心输出量	1 871 ± 91	1 839 ± 75	2.275	0.03

究显示, 心肌保护主要依赖三点: 一是适度降低体温以减少心脏的能量代谢; 二是使用心脏停搏液以避免缺血再灌注的损伤; 三是缩短手术时间^[10-12]。Bull 等^[13]曾指出心麻痹是保护心脏手术患儿心肌的重要手段之一。然而, 尽管诱导心麻痹被认为是心肌保护的黄金标准, 关于停跳液的确切类型尚未得到统一。对于此方面的研究, 儿童报道明显少于成人且存在分歧, 主要原因是婴幼儿未成熟心肌的结构、代谢和功能均与成年不同。成人 90% 的三磷酸腺苷 (ATP) 来源于脂肪酸氧化, 而儿童心脏能量的主要来源是葡萄糖。

多项实验和临床研究曾表示选择性 $\beta 1$ 受体阻断剂能降低心肌缺血及再灌注的程度, 其可能存在的机制包括降低心率和心脏收缩性、稳定细胞膜及减少膜磷脂的过氧化^[14-15]。本研究以艾司洛尔为例, 利用前瞻性临床试验探讨了 $\beta 1$ 受体阻断剂对先天性心脏病患儿的心肌保护作用。术后正性肌力药物的使用是评价心功能恢复的重要指标之一, 剂量越大, 使用时间越长, 则表示心功能恢复越差。我们选用的正性肌力药物有两种, 多巴胺和肾上腺素。结果显示, A 组有 41 例患者使用强心药, 比例明显低于 B 组的 45 例, 这表示艾司洛尔有助于患者术后心功能的尽快恢复, 减少强心药物的使用量。

CK-MB 是心肌疾病诊断中最常见且特异性最强的一类指标。A、B 组间 CK-MB 水平在术前和术后也无明显差异。然而, 在术中阶段, A 组的 CK-MB 水平显著低于 B 组, 提示 A 组患者使用艾司洛尔后其心肌损伤程度明显低于 B 组。LVEF 与心肌的收缩能力有关, 心肌收缩能力越强, 则心输出量越多 LVEF 也越大。而心输出量是评价循环系统效率高低的指标。本研究中, B 组患者手术前后心输出量无明显差异, 但 A 组患者术后心输出量比术前明显增加。A 组术后 1 周的 LVEF 及心

输出量也明显高于 B 组。另外对于血压指标, 在手术前 2 组患者收缩压和 CVP 均无显著性差异, 而在手术后 A 组患者的收缩压和 CVP 显著低于 B 组。血压升高常常可增加心脏负担甚至对其功能产生负性作用, 该结果均与上述结论相对应。

综上所述, 艾司洛尔对先天性心脏病儿科患者具有良好的心肌保护作用, 能显著减少患儿术后强心药的使用, 降低心肌损伤程度并增加患者术后 1 周的 LVEF 和心输出量。

参 考 文 献

[1] Erikssen G, Liestøl K, Seem E, Birkeland S, Saatvedt KJ, Hoel TN, Døhlen G, Skulstad H, Svennevig JL, Thaulow E, Lindberg HL. Achievements in congenital heart defect surgery: a prospective, 40 year study of 7038 patients. *Circulation*, 2015, 131 (4): 337-346.

[2] Sun R, Liu M, Lu L, Zheng Y, Zhang P. Congenital heart disease: causes, diagnosis, symptoms, and treatments. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72 (3): 857-860.

[3] Er F, Erdmann E, Nia AM, Dahlem KM, Biesenbach E, Herfurth T, Taghiyev Z, Le MT, Hellmich M, Kuhr K, Caglayan E, Gassanov N. Esmolol for tight heart rate control in patients with STEMI: design and rationale of the beta-blocker in acute myocardial infarction (BEAT-AMI) trial. *Int J Cardiol*, 2015, 190: 351-352.

[4] Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, Orecchioni A, D'Egidio A, D'Ippoliti F, Raffone C, Venditti M, Guarracino F, Girardis M, Tritapepe L, Pietropaoli P, Mebazaa A, Singer M. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013, 310 (16): 1683-1691.

[5] 何益平, 郭航远, 彭放, 袁宇芳, 杨芳芳. 胺碘酮联合盐酸艾司洛尔救治心室电风暴的临床分析. *岭南心血管病杂志*, 2014, 20 (1): 71-73.

[6] 胡秋玲, 夏立志, 张鹏宇, 周殷. 艾司洛尔静脉应用治疗交感风暴 48 例. *中国老年学杂志*, 2013, 33 (11): 2681-2682.

- [7] Singh Y, Chee YH, Gahlaut R. Evaluation of suspected congenital heart disease. *Paediatrics and Child Health*, 2015, 25 (1): 7-12.
- [8] Liao C, Li R, Fu F, Xie G, Zhang Y, Pan M, Li J, Li D. Prenatal diagnosis of congenital heart defect by genome-wide high-resolution SNP array. *Prenat Diagn*, 2014, 34 (9): 858-863.
- [9] 赵世华. 中国先天性心脏病介入治疗: 成功与挑战. *中国循环杂志*, 2014, 28 (8): 565-567.
- [10] Gill R, Kuriakose R, Gertz ZM, Salloum FN, Xi L, Kukreja RC. Remote ischemic preconditioning for myocardial protection: update on mechanisms and clinical relevance. *Mol Cell Biochem*, 2015, 402 (1-2): 41-49.
- [11] Sabatino L, Iervasi G, Pingitore A. Thyroid hormone and heart failure: from myocardial protection to systemic regulation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2014, 12 (10): 1227-1236.
- [12] Zeng J, He W, Qu Z, Tang Y, Zhou Q, Zhang B. Cold blood versus crystalloid cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28 (3): 674-681.
- [13] Bull C, Cooper J, Stark J. Cardioplegic protection of the child's heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1984, 88 (3): 287-293.
- [14] Bessho R, Chambers DJ. Myocardial protection with oxygenated esmolol cardioplegia during prolonged normothermic ischemia in the rat. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 124 (3): 340-351.
- [15] Liu XK, Engelman RM, Agrawal HR, Das DK. Preservation of membrane phospholipids by propranolol, pindolol, and metoprolol: a novel mechanism of action of beta-blockers. *J Mol Cell Cardiol*, 1991, 23 (5): 1091-1100.

(收稿日期: 2016-04-06)

(本文编辑: 杨江瑜)

