

· 临床研究 ·

深低温停循环主动脉夹层手术后高胆红素血症的危险因素分析

吕琳 宋海成 袁莉

【摘要】目的 研究深低温停循环(deep hypothermic circulatory arrest, DHCA)主动脉夹层手术后高胆红素血症的危险因素。**方法** 回顾性分析青岛大学附属医院 177 例 DHCA 下 Stanford A 型夹层手术患者资料,男 126 例,女 51 例,年龄 ≥ 18 岁,ASA 均为 IV 级。将患者分为两组:高胆红素血症组(HB 组, $n=96$),血浆总胆红素(total bilirubin, TBIL) $> 51.3 \mu\text{mol/L}$;正常组(N 组, $n=81$), TBIL $\leq 51.3 \mu\text{mol/L}$ 。采用 Logistic 回归分析高胆红素血症的危险因素。**结果** 术后高胆红素血症发生率为 54.2%。阻断时间($OR=1.026, 95\%CI 1.005\sim 1.048, P=0.017$),术中输红细胞($OR=1.192, 95\%CI 1.032\sim 1.378, P=0.017$),术前 TBIL($OR=1.098, 95\%CI 1.038\sim 1.161, P=0.001$)是 DHCA 主动脉夹层手术后高胆红素血症的独立危险因素。采用 ROC 曲线分析显示,阻断时间、术中输红细胞、术前 TBIL 的临界值分别为 93.5 min、3.0 U、21.3 $\mu\text{mol/L}$ 。HB 组术后输注血浆量明显多于 N 组($P<0.05$)。HB 组存活率明显低于 N 组(81.3% vs 92.6%, $P=0.03$)。**结论** DHCA 主动脉夹层手术后高胆红素血症的发生率较高,预后较差。阻断时间 > 93.5 min、术中输注红细胞 > 3.0 U、术前 TBIL $> 21.3 \mu\text{mol/L}$ 是高胆红素血症发生的危险因素。

【关键词】 深低温停循环;高胆红素血症;主动脉夹层

Risk factors for hyperbilirubinemia after aortic dissection surgery under deep hypothermic circulatory arrest LYU Lin, SONG Haicheng, YUAN Li. Department of Anesthesiology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China

Corresponding author: YUAN Li, Email: qdfyuanli@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the risk factors of hyperbilirubinemia after aortic dissection surgery under deep hypothermic circulatory arrest (DHCA). **Methods** Data of consecutive 177 adult patients, 126 males and 51 females, aged ≥ 18 years, with Stanford A aortic dissection surgery under DHCA in Affiliated Hospital of Qingdao University were retrospectively reviewed. All patients were divided into two groups: hyperbilirubinemia group (group HB, $n=96$, TBIL $> 51.3 \mu\text{mol/L}$) and normal group (group N, $n=81$, TBIL $\leq 51.3 \mu\text{mol/L}$). Logistic regression was performed for risk factors of hyperbilirubinemia. **Results** The incidence of hyperbilirubinemia after aortic dissection surgery under DHCA was 54.2%. The clamping time ($OR=1.026, 95\%CI 1.005-1.048, P=0.017$), red cells transfusion during surgery ($OR=1.192, 95\%CI 1.032-1.378, P=0.017$) and pre-surgery TBIL ($OR=1.098, 95\%CI 1.038-1.161, P=0.001$) were risk factors of hyperbilirubinemia after aortic dissection surgery under DHCA. ROC curve analysis showed that the cut-off values of clamping time, red cells transfusion during surgery and pre-surgery TBIL were 93.5 min, 3.0 U and 21.3 $\mu\text{mol/L}$ respectively. The patients in HB needed more fresh frozen plasma. The survival rate of HB was lower than that in N (81.3% vs 92.6%, $P=0.030$). **Conclusion** Hyperbilirubinemia remains common in patients after aortic dissection surgery under DHCA, and the prognosis was poor. Long clamping time (> 93.5 min) and red cells transfusion (> 3.0 U) during surgery, high pre-surgery TBIL (21.3 $\mu\text{mol/L}$) are risk factors of hyperbilirubinemia.

【Key words】 Deep hypothermic circulatory arrest; Hyperbilirubinemia; Aortic dissection

深低温停循环(deep hypothermic circulatory arrest, DHCA)是一种特殊的心肺转流(cardiopul-

monary bypass, CPB)技术,能够在深低温的条件下阻断全身循环,只保证脑的灌注,可为心外科医师提供无血的术野,保证手术实施。尽管外科技术和麻醉水平在不断提高,但是 DHCA 下主动脉夹层手术患者的死亡率和并发症的发生率仍然很高^[1]。胆

DOI:10.12089/jca.2018.10.006

作者单位:266003 青岛大学附属医院麻醉科
通信作者:袁莉, Email: qdfyuanli@126.com

红素是血红蛋白降解的最终产物,由肝脏代谢并分泌入血。CPB 引起的溶血、肝脏低灌注,术中输血等都会导致 DHCA 主动脉夹层手术后高胆红素血症。高浓度胆红素会诱导细胞凋亡,触发氧化应激反应,参与多种病理过程。研究表明,术后高胆红素血症与心脏手术患者不良预后有关^[2]。然而,关于 DHCA 主动脉夹层手术后高胆红素血症的研究较少。本研究的目的是通过回顾分析 DHCA 主动脉夹层手术后高胆红素血症的临床资料,研究 DHCA 主动脉夹层手术后高胆红素血症的危险因素。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准,收集医院 2015 年 6 月至 2018 年 1 月 Stanford A 型主动脉夹层需要 DHCA 手术治疗的患者临床资料,性别不限,年龄≥18 岁,ASA IV 级。排除标准:合并其他先天性大血管疾病,二次手术,慢性肝肾功能不全,缺血缺氧性脑病。高胆红素血症定义为主动脉夹层手术后出现血浆总胆红素(total bilirubin, TBIL) > 51.3 μmol/L。据此将患者分为两组:高胆红素血症组(HB 组)和正常组(N 组)。

数据采集 收集患者一般资料、术中 DHCA 数据。收集患者术后资料,包括临床最差值[最高 TBIL、最高直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、最高 AST、最高 ALT、最低白蛋白]、输血制品情况、是否感染、是否应用连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)。感染定义为血培养或痰细菌培养阳性。

麻醉方法 所有患者行上下肢有创动脉压监测,麻醉诱导后气管插管全身麻醉,经颈内静脉行 3 腔深静脉穿刺监测 CVP 及输血输液。采用胸骨正中切口,游离三大分支,股动脉或腋动脉插管,右心房插管建立 CPB, ACT > 480 s 后开始 CPB。CPB 开始后甲泼尼龙琥珀酸钠 15 mg/kg 输注。切开升主动脉后用冷血停搏液灌注保护心肌。鼻咽温度降低至 23 °C 以下时,左颈总动脉或右腋动脉插管选择性顺性脑灌注 10 ml/kg 进行脑保护。DHCA 下行“主动脉全弓置换+远端象鼻支架植入术”。主动脉弓三支动脉吻合后,改由人工血管顺行灌注,恢复全流量并复温。

统计分析 采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析。Kolmogorov-Smirnov 单样本检测用于检测连续变量的分布情况。正态分布计量资料以均数±

标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数(*M*)和四分位数间距(*IQR*)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以例数和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。将单因素回归分析中 $P < 0.1$ 的预测因子纳入多因素 Logistic 回归模型,分析 DHCA 主动脉夹层手术后高胆红素血症的危险因素。采用 ROC 曲线分析危险因素曲线下面积及临界值数据。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

初始纳入 191 例 DHCA 主动脉夹层手术患者,排除 3 例二次手术,9 例慢性肝肾功能不全,2 例缺血缺氧性脑病,最终共 177 例患者纳入本回顾性研究,年龄(48.2 ± 10.2)岁,ASA 均为 IV 级,死亡率 13.6%。术后高胆红素血症发生率为 54.2%,其中 N 组 81 例,HB 组 96 例。HB 组术前 TBIL ($P < 0.001$)和 DBIL ($P = 0.016$)浓度明显高于 N 组,两组其他指标差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

指标	HB 组(<i>n</i> = 96)	N 组(<i>n</i> = 81)
男/女(例)	66/30	60/21
年龄(岁)	48.8 ± 10.2	47.5 ± 10.3
年龄 ≥ 60 岁[例(%)]	14 (14.6)	10 (12.3)
体重(kg)	74.7 ± 13.9	66.3 ± 12.4
高血压[例(%)]	74 (77.1)	52 (64.2)
糖尿病[例(%)]	3 (3.1)	7 (1.2)
急诊手术[例(%)]	35 (36.5)	29 (35.8)
DeBakey I / II / III 级(例)	40/40/16	31/28/22
AST (IU/L)	21.5 (16.0 ~ 32.0)	20.0 (13.5 ~ 26.5)
ALT (IU/L)	19.5 (11.0 ~ 32.5)	18.0 (11.0 ~ 33.0)
TBIL (μmol/L)	25.9 ± 11.2 ^a	18.2 ± 7.5
DBIL (μmol/L)	4.4 ± 3.3 ^b	3.1 ± 2.1
SCr (μmol/L)	89.7 ± 31.6	87.1 ± 27.2
BUN (μmol/L)	6.2 ± 2.4	6.4 ± 2.2
白蛋白(g/L)	38.0 ± 6.9	38.9 ± 5.0

注:与 N 组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

HB 组 CPB 时间、阻断时间明显长于, 术后最高 AST 明显高于, 输注血浆量明显多于, 存活率明显低于 N 组 ($P < 0.05$)。HB 组术中输异体红细胞量明显多于, 术后最高 TBIL、最高 DBIL 明显高于 N 组 ($P < 0.01$) (表 2)。

表 2 两组患者术中及术后资料的比较

指标	HB 组 ($n=96$)	N 组 ($n=81$)
CPB		
CPB 时间 (min)	207.9 ± 53.4 ^a	189.4 ± 46.7
阻断时间 (min)	108.9 ± 22.0 ^a	101.2 ± 24.6
DHCA 时间 (min)	25.0 ± 5.5	24.8 ± 5.5
最低鼻温 (°C)	21.0 ± 1.3	21.3 ± 1.4
输红细胞 (U)	4.0 (0.0~6.0) ^b	0 (0~4)
术后		
最高 TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	82.5 ± 36.0 ^b	33.3 ± 11.5
最高 DBIL ($\mu\text{mol/L}$)	42.3 ± 23.5 ^b	14.5 ± 8.3
最高 AST (IU/L)	53.5 (45.0~113.5) ^a	47.0 (36.5~75.5)
最高 ALT (IU/L)	36.5 (24.0~88.8)	29.0 (20.5~58.0)
最低白蛋白 (g/L)	34.8 ± 6.4	34.9 ± 6.6
血滤 [例 (%)]	12 (12.5)	4 (4.94)
感染 [例 (%)]	36 (37.5)	32 (39.5)
输血制品		
红细胞 (U)	4.0 (0.0~8.0)	4.0 (0.0~6.0)
血浆 (ml)	400.0 (0.0~800.0) ^a	400.0 (0.0~600.0)
血小板 (U)	2.0 (1.0~3.0)	2.0 (0.5~2.0)
白蛋白 (g)	100.0 (70.0~175.0)	80.0 (50.0~180.0)
存活 [例 (%)]	78 (81.3) ^a	75 (92.6)

注: 与 N 组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

单因素回归分析显示, 术前高 TBIL、高 DBIL、CPB 时间长、阻断时间长、术中输异体红细胞、术后最高 AST、术后应用血滤与 DHCA 主动脉夹层手术后高胆红素血症相关。多因素 Logistic 回归分析显示, 阻断时间长 ($P = 0.017$), 术中输红细胞 ($P =$

0.017), 术前高 TBIL ($P = 0.001$) 是 DHCA 主动脉夹层手术后高胆红素血症的危险因素。

表 3 DHCA 下主动脉夹层手术后高胆红素血症危险因素的多因素 Logistic 回归分析

危险因素	OR	95%CI	P 值
阻断时间	1.026	1.005~1.048	0.017
术中输红细胞	1.192	1.032~1.378	0.017
术前 TBIL	1.098	1.038~1.161	0.001

阻断时间的临界值为 93.5 min, 曲线下面积为 0.672 ($P = 0.002$); 术中输红细胞的临界值为 3.0 U, 曲线下面积为 0.610 ($P = 0.049$); 术前 TBIL 临界值为 21.3 $\mu\text{mol/L}$, 曲线下面积为 0.728 ($P < 0.001$) (图 1)。

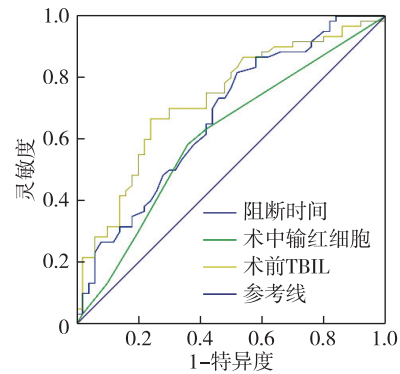


图 1 阻断时间、术中输红细胞和术前 TBIL 的 ROC 曲线

讨论

本研究显示, DHCA 下主动脉夹层手术后高胆红素血症的发生率为 54.2%。这一结果比瓣膜置换手术或冠状动脉搭桥手术后高胆红素血症的发生率高 ($< 30\%$)^[2-3], 主要原因为 DHCA 手术时间和转机时间比较长^[3], 对血液破坏比较严重, 大量的游离血红蛋白需要肝脏处理代谢, 血中 TBIL 升高, 因此术后高胆红素血症的发生率较高。同时 DHCA 对肝脏功能的影响比较大^[4], 肝脏处理胆红素的能力降低, 会导致主动脉夹层手术后高胆红素血症的发生率高。

虽然 CPB 技术不断提高, 但是长时间 CPB 对红细胞的破坏仍然很严重^[5]。当红细胞破坏后, 游离血红蛋白进入肝脏代谢成胆红素, 造成高胆红素血症。本研究显示, 阻断时间是 DHCA 主动脉夹层手术后高胆红素血症的危险因素, 高胆红素血症组

CPB 时间长于正常组。手术难度大,患者病情严重、停机困难等是造成 CPB 和阻断时间延长的原因。长时间的 CPB 不但会机械性的破坏红细胞,同时 CPB 引起的全身炎症反应也会造成红细胞的破坏,最终导致高胆红素血症^[6]。

CPB 心脏手术后高胆红素血症的患者术中输注较多的红细胞^[7]。术中输注异体红细胞是 DHCA 主动脉夹层手术后高胆红素血症的危险因素。红细胞长时间储存会有部分红细胞破坏,游离血红蛋白和胆红素增加^[8]。同时,衰老红细胞变形能力差,多型核白细胞弹性蛋白酶和补体增多会导致红细胞脆性增加,这些改变使得输注的红细胞更容易被 CPB 破坏,导致溶血。游离的血红蛋白和胆红素的产生超过了肝脏的代谢能力,从而导致高胆红素血症。急性等容性血液稀释、血液回收、减少体外循环管路体积和预充量等措施可以减少术中输注红细胞。血液保护策略被证实也可以安全地应用于主动脉夹层手术^[9]。

本研究结果显示,术前 TBIL 是 DHCA 主动脉夹层手术后高胆红素血症的危险因素。当主动脉夹层影响到肝脏的血供时,尤其是慢性主动脉夹层,会引起肝功能障碍,肝脏处理胆红素的能力减弱,导致血浆胆红素浓度增加^[10]。主动脉夹层对血流动力学的改变也会引起红细胞的破坏,这也是引起术前血浆胆红素增加的一个原因。因此主动脉夹层术前胆红素浓度也可能反映夹层的严重程度,对术后高胆红素血症的发生具有预测作用。本研究同时发现,术后 AST 水平在高胆红素血症组高于正常组。术后肝功能障碍也是引起高胆红素血症的原因。这也解释了为什么高胆红素血症组术后需要输注较多的血浆,补充凝血因子。术后肝功能障碍的原因,一方面是 CPB 引起肝脏长时间缺血缺氧会引起肝脏损伤,另一方面是术前肝功能障碍 TBIL 升高,肝脏更易受到损伤^[7]。

研究发现,高胆红素血症能够增加 CPB 下心脏手术患者院内及远期死亡率^[2],本研究也显示 DHCA 下主动脉夹层手术后高胆红素患者院内死亡率高于一般患者。高浓度胆红素会增加细胞氧化应激,引起凋亡,参与多种病理过程,包括呼吸衰竭^[11],血小板降低^[12]等。至于高胆红素血症引起

DHCA 主动脉夹层手术患者不良预后的机制还需要进一步的研究。

综上所述,DHCA 主动脉夹层手术后高胆红素血症的发生率较高,预后较差。术前高 TBIL 水平、阻断时间增加、术中输注异体红细胞是高胆红素血症发生的危险因素。

参 考 文 献

- [1] Liu H, Chang Q, Zhang H, et al. Predictors of adverse outcome and transient neurological dysfunction following aortic arch replacement in 626 consecutive patients in China. *Heart Lung Circ*, 2017, 26(2): 172-178.
- [2] Kraev AI, Torosoff MT, Fabian T, et al. Postoperative hyperbilirubinemia is an independent predictor of longterm outcomes after cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Surg*, 2008, 206(4): 645-653.
- [3] Sharma P, Ananthanarayanan C, Vaidhya N, et al. Hyperbilirubinemia after cardiac surgery: an observational study. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2015, 23(9): 1039-1043.
- [4] Tirilomis T, Zwiehoff JM, Waldmann-Beushausen R, et al. The effect of cardiopulmonary bypass and hypothermic circulatory arrest on hepatic histology in newborn animals: an experimental study. *Artif Organs*, 2013, 37(1): E35-E39.
- [5] 周玉姣,于坤. 体外循环红细胞损伤的原因、表现及危害. *中国体外循环杂志*, 2015, 13(1): 61-64.
- [6] Pino CJ, Lou L, Smith PL, et al. A selective cytopheretic inhibitory device for use during cardiopulmonary bypass surgery. *Perfusion*, 2012, 27(4): 311-319.
- [7] An Y, Xiao YB, Zhong QJ. Hyperbilirubinemia after extracorporeal circulation surgery: a recent and prospective study. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(41): 6722-6726.
- [8] Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest*, 2010, 137(1): 209-220.
- [9] Yaffee DW, DeAnda A, Ngai JY, et al. Blood conservation strategies can be applied safely to high-risk complex aortic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015, 29(3): 703-709.
- [10] 张立,何亮,杜宇奎,等. Stanford A 型主动脉夹层术前肝功能影响因素的多因素分析. *中国医药导报*, 2014, 11(22): 24-29.
- [11] Cui J, Zhao H, Yi B, et al. Dexmedetomidine attenuates bilirubin-induced lung alveolar epithelial cell death in vitro and in vivo. *Crit Care Med*, 2015, 43(9): e356-e368.
- [12] NaveenKumar SK, Thushara RM, Sundaram MS, et al. Unconjugated bilirubin exerts pro-apoptotic effect on platelets via p38-MAPK activation. *Sci Rep*, 2015, 5: 15045.

(收稿日期:2018-03-17)