DOI:10.16016/j.1000-5404.202010151

Del Nido 液对成人体外循环心脏手术心肌保护的影响:Meta 分析

徐 旭,王玮璠,于 敏,李勇男 730030 兰州,兰州大学第二医院心脏外科

[摘要] **目的** 比较 Del Nido 液和常规心脏停搏液在成人患者中的应用效果。**方法** 通过对 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、国际临床试验注册平台(ICTRP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、清华同方(CNKI)、万方和维普(VIP)数据库进行系统检索相关文献,共纳入 10 项研究进行系统评价。**结果** 研究显示应用 Del Nido 液组体外循环时间和阻断时间明显短于常规心脏停搏液组(MD:-7.32 ,95% *CI*:-13.72~-0.92,*P*=0.03;MD:-5.63 ,95 % *CI*:-9.70~-1.55,*P*=0.007)。术中 Del Nido 液组停搏液灌注量和血糖水平均低于对照组(MD:-555.34 ,95 % *CI*:-784.02~-326.65 , *P*<0.000 01;MD:-61.17 ,95% *CI*:-78.43~-43.91,*P*<0.000 01)。应用 Del Nido 液的患者,ICU 停留时间显著缩短(MD:-0.50 ,95% *CI*:-0.85~-0.15,*P*<0.005)。两组在心肌酶、术后心脏支持、机械通气时间、房颤发生率、住院时间和死亡率等方面无统计学差异。**结论** 在成人心脏手术中的心肌保护中,相对于常规心脏停搏液,使用 Del Nido 液在能明显缩短体外循环时间和阻断主动脉时间的同时,达到与其相近的短期临床效果。

[关键词] 心肌保护;Del Nido 心脏停搏液;Meta 分析
[中图法分类号] R654.1; R654.2; R944.1 [文献标志码] A

Effect of Del Nido cardioplegia solution on myocardial protection in adult cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: a Meta-analysis

XU Xu, WANG Weifan, YU Min, LI Yongnan Department of Cardiac Surgery, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu Province, 730030, China

[**Abstract**] **Objective** To compare the efficacy of Del Nido cardioplegia solution and conventional cardioplegia in adult patients. **Methods** Systematic searches were performed to identify related studies using PubMed, EMbase, Cochrane Library, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), Chinese Biomedical Databases (CBM), China National Knowledge Infrastructure Database (CNKI), Wanfan Database and China Science and Technology Periodical Database (VIP). After testing for heterogeneity of all the eligible studies, a total of 10 studies were included. **Results** Cardiopulmonary bypass and cross-clamp time were significantly shorter in the Del Nido group than conventional cardioplegia group [mean difference (MD): -7.32, 95% *CI*: -13.72~-0.92, *P*=0.03; MD: -5.63, 95%*CI*:-9.70~-1.55, *P*=0.007]. During the operation, cardioplegia volume and blood glucose level were lower in the Del Nido group (MD: -555.34, 95%*CI*: -784.02~-326.65, *P*<0.000 01; MD: -61.17, 95%*CI*: -78.43~-43.91, *P*<0.000 01). The patients of the Del Nido group had significantly shorter length of intensive care unit stay than those of the other group (MD: -0.50, 95%*CI*: -0.85~-0.15, *P*<0.005). There were no statistical differences in myocardial enzymes, postoperative inotropic support, ventilation time, atrial fibrillation, hospital, and mortality between the 2 groups. **Conclusion** Del Nido cardioplegia solution is superior to the conventional one in shortening the cardiopulmonary bypass time and block the aorta time, but yielding similar short-term clinical outcomes for adult cardiac surgery.

[通信作者] 李勇男,E-mail:lyngyq2006@foxmail.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

[**Key words**] myocardial protection; Del Nido cardioplegia solution; Meta-analysis

Corresponding author: LI Yongnan, E-mail: lyngyq2006@foxmail.com

自 1953 年第一台体外循环(cardiopulmonary bypass,CPB)心脏手术问世至今,心肌保护对心脏外科医师和体外循环医师来说都是一项严峻的挑战[1]。20 世纪 90 年代初,MATTE[2]在匹兹堡大学开发了一种新型的体外循环心脏停搏液用于心肌保护,其解决了保护未成熟的心肌细胞的钙超载和缺血再灌注问题,并在北美范围广泛应用。Del Nido 心脏停搏液以下简称 DN 液,含有醋酸钠林格氏液(勃脉力 A)、氯化钾、硫酸镁、甘露醇、碳酸氢钠和利多卡因等基本成分[2],其血液与晶体液按 1∶4配比。最初 DN 液是为儿科心脏手术研发,现已广泛应用于儿科手术,近年在成人心脏手术中的应用越来越受到重视,但尚未达成共识。本研究评价 DN 液与传统心脏停搏液在心肌保护方面的效果差异。

1 资料与方法

1.1 文献检索和纳入、排除标准

本系统评价根据 PRISMA 声明进行总结归纳[3]。通过对 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、ICTRP、CBM、CNKI、万方和维普数据库进行系统检索 Del Nido 心脏停搏液相关文献。英文文献使用 MeSH 和 EMTREE 关键词,结合自由词搜索 Del Nido 和心脏停搏液的各种术语,并使用自由词别名“cardioplegic solution”“cardioplegia solution”“cardioplegic solutions”和“cardioplegia solutions”进行检索。例如以 PubMed 为例,其具体检索策略:(Del Nido) AND (cardioplegia solution) OR (cardioplegic solution) OR (cardioplegia solutions) OR (cardioplegic solutions)。中文文献检索词为:Del Nido、心脏停搏液、心脏停跳液、心肌保护液和心肌保护。检索时限从建库至 2020 年 6 月 30 日。研究类型:DN 液用于成人心脏手术心肌保护的临床研究被确定并纳入。综述、动物研究、摘要和非对比研究均予剔除。受试对象:成人心脏手术患者。干预措施:成人心脏手术用 DN 液进行心肌保护,对照措施为:常规心脏停搏液进行心肌保护的成人心脏手术。结局指标包括:CPB 时间、术中停搏液灌注量、阻断时间、血糖水平、术后心肌酶、机械通气时间、术后心脏支持、ICU 停留时间、房颤发生率、住院时间和死亡率等。研究类型:纳入文献均为临床研究。资料提取:采用双人重复式数据提取,即由前两位作者(徐旭与王玮璠)单独对纳入的研究根据数据提取表进行资料提取并在结束后互相核对结果。每项纳入文献都由两位独立的评价作者进行评估,存在不同意见的文献需通过与另外一位作者讨论而达成一致。文献筛选流程图如图 1 所示。

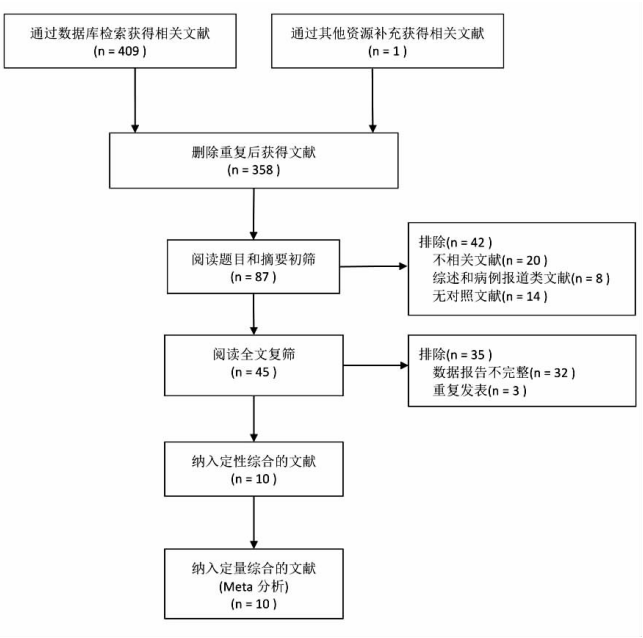


图 1 文献筛选流程

1.2 质量评价

采用 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)量表来评估纳入队列研究的偏倚风险。采用“Star System”对每个纳入研究进行评估。总分≤5 分为低分,6~7 分为中等分,8~9 分为高质量分。

1.3 统计学分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。二分类变量采用优势比(*OR*)进行汇总统计及 95%可信区间(95%*CI*)分析。连续变量用 $\bar{x}\pm s$ 表示。采用 I^2 与 Cochran Q 检验对纳入研究进行异质性检验。若 $P>0.1$,$I^2<50\%$,说明研究间存在异质性的可能性小,采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之说明研究间具有异质性,先进行异质性分析和处理。

2 结果

2.1 纳入研究的一般特征

初检相关文献共 410 篇,最终纳入 10 项研究[4-13]进行分析,共计 1 796 例患者。每项研究的试验组及对照组患者构成及临床特征分布均匀,基本构成见表

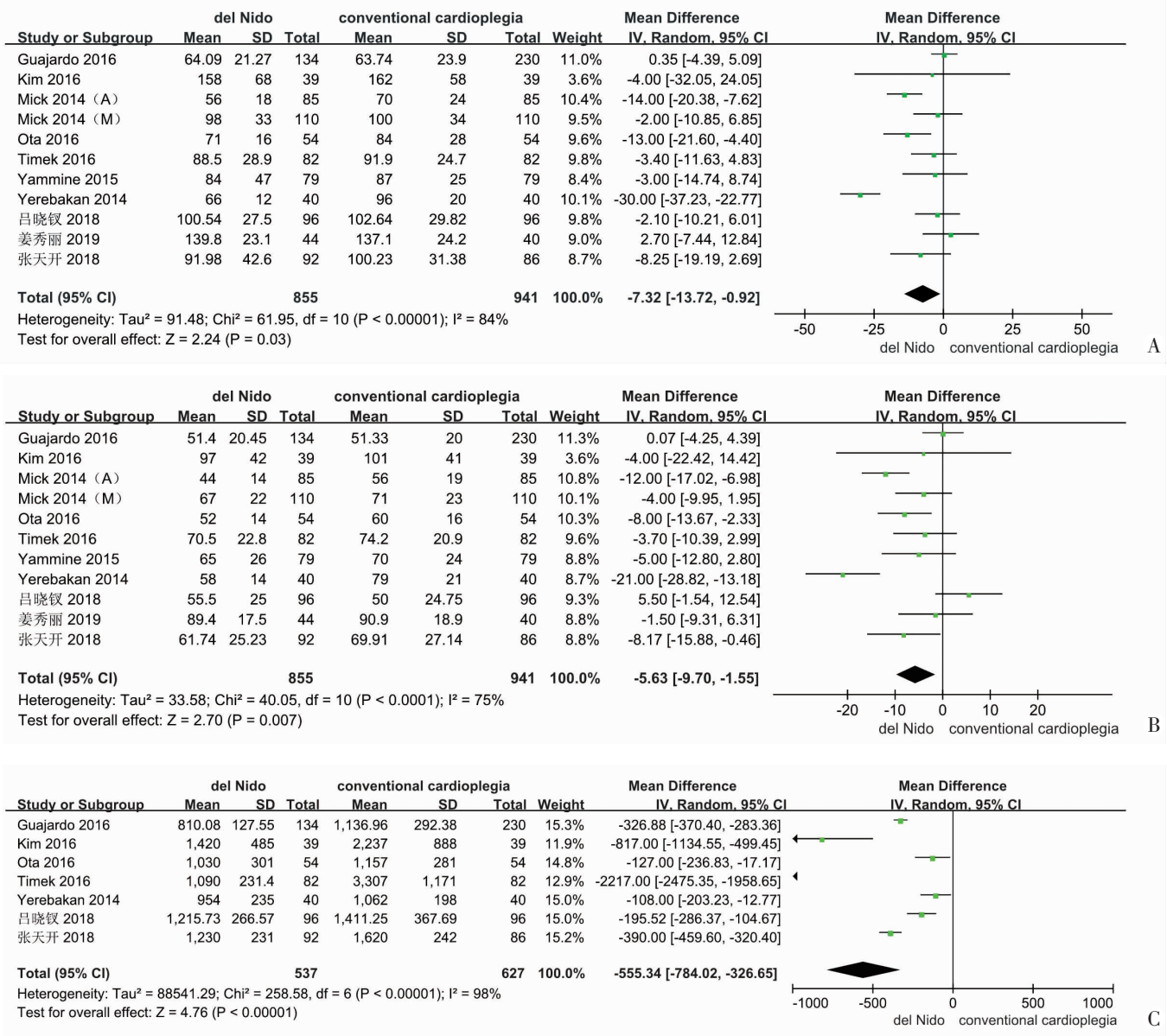
1。其中4项研究关于瓣膜手术[5,7,11-12],3项关于冠状动脉旁路移植术(CABG)[4,8,10],另3项包含瓣膜手术、CABG或联合手术[6,9,13]。4项报道了灌注温度4 ℃时的两组比较结果[4,7-8,13],1项比较了8~12 ℃时灌注液的心肌保护效果[11],余未见灌注温度报道。

2.2 CPB时间、主动脉阻断时间和停搏液灌注量比较 10项研究共1 796例患者,均报道了体外循环时间和主动脉阻断时间[4-13]。DN液组CPB时间和阻断时间明显缩短(MD:-7.32,95% *CI*:-13.72~-0.92,*P*=0.03;MD:-5.63,95%*CI*:-9.70~-1.55,*P*=0.007,图2A、B)。7项研究共1 164例患者,报告体外循环灌注总量,结果显示,DN液组停搏液使用量更低,差异有统计学意义(MD:-555.34,95%*CI*:-784.02~-326.65,*P*<0.000 01,图2C)[4,7-12]。

表1 纳入研究的基本特征与质量评价

纳入研究	刊登年份	国家地区	研究类型	手术方式	停搏液对比	病例数	灌注方式	停搏液温度	NOS评分
YEREBAKAN等[4]	2014	美国	回顾性队列研究	冠脉搭桥手术	DN *vs* CC	80(40/40)	DN:顺行灌注,首剂1 L(<90 min),追加0.5 L(>90 min) CC:顺行灌注或拟行灌注,首剂1 L(<20 min),追加NR(每20 min)	4 ℃/4 ℃	8
MICK等[5]	2014	美国	回顾性队列研究	瓣膜手术	DN *vs* CC	390(195/195)	DN:顺行灌注,首剂1 L(<90 min),追加NR(>90 min) CC:顺行灌注或拟行灌注,0.5~0.6 L(<20 min),追加0.4 L(每15~20 min)	NR	8
YAMMINE等[6]	2015	美国	回顾性队列研究	瓣膜手术或冠脉搭桥手术	DN *vs* CC	158(79/79)	DN:顺行灌注,首剂0.7~1 L(<60 min),追加NR(>60 min) CC:顺行灌注或拟行灌注,首剂NR(<20 min),追加NR(每20 min)	NR	8
OTA等[7]	2016	美国	回顾性队列研究	主动脉瓣手术	DN *vs* CC	108(54/54)	DN:顺行灌注或拟行灌注,首剂1 L(<90 min),追加0.5 L(>90 min) CC:顺行灌注或拟行灌注,首剂NR(<20 min),追加NR(每20 min)	4 ℃/4 ℃	8
TIMEK等[8]	2016	美国	回顾性队列研究	冠脉搭桥手术	DN *vs* CC	164(82/82)	DN:顺行灌注,首剂1 L(<90 min),追加NR(>90 min) CC:顺行灌注或拟行灌注,首剂1~2 L(<20 min),追加NR(每15~20 min)	4 ℃/4 ℃	8
KIM等[9]	2016	韩国	回顾性队列研究	瓣膜手术或冠脉搭桥手术	DN *vs* CC	78(39/39)	DN:顺行灌注或拟行灌注,首剂1~1.5 L(<90 min),追加0.5 L(>90 min) CC:顺行灌注或拟行灌注,首剂20 mL/kg(<20 min),追加10 mL/kg(每20 min)	NR	8
GUAJARDO等[10]	2016	美国	回顾性队列研究	冠脉搭桥手术	DN *vs* CC	364(134/230)	DN:顺行灌注,首剂0.7~1 L(<90 min),追加0.5 L(>90 min) CC:顺行灌注,首剂1 L(<20 min),追加0.2 L(每15~20 min)	NR	8
张天开等[11]	2018	中国	前瞻性随机对照研究	瓣膜手术	DN *vs* CC	178(92/86)	DN:顺行灌注,首剂20 mL/kg,最大剂量1 L(<90 min),追加10 mL/kg(>90 min,<120 min)或追加20 mL/kg(>120 min) CC:顺行灌注,首剂20 mL/kg(<25 min),追加10 mL/kg(每25 min)	8~12 ℃/8~12 ℃	8
吕晓钗等[12]	2018	中国	回顾性队列研究	瓣膜手术	DN *vs* CC	192(96/96)	DN:顺行灌注,首剂10 mL/kg(<30 min),首剂20 mL/kg,最大剂量1 L(<60 min),追加10 mL/kg(>60 min) CC:顺行灌注,首剂15~20 mL/kg(<30 min),追加7.5~10 mL/kg(每30 min)	NR	8
姜秀丽等[13]	2019	中国	前瞻性随机对照研究	冠脉搭桥联合瓣膜手术	DN *vs* CC	84(44/40)	DN:顺行灌注或拟行灌注,首剂20 mL/kg,最大剂量1 L(<90 min),追加10 mL/kg(>90 min) CC:顺行灌注或拟行灌注,首剂20 mL/kg全钾(<30 min),追加半量含钾0.3~0.5 L(每30 min)	4~6 ℃/4~6 ℃	8

CC:常规停搏液;DN:Del Nido液;NR:未报道



A:CPB 时间;B:阻断时间;C: CPB 灌注总量

图 2 CPB 时间、主动脉阻断时间和停搏液灌注量比较的森林图

2.3 术后心肌酶水平比较

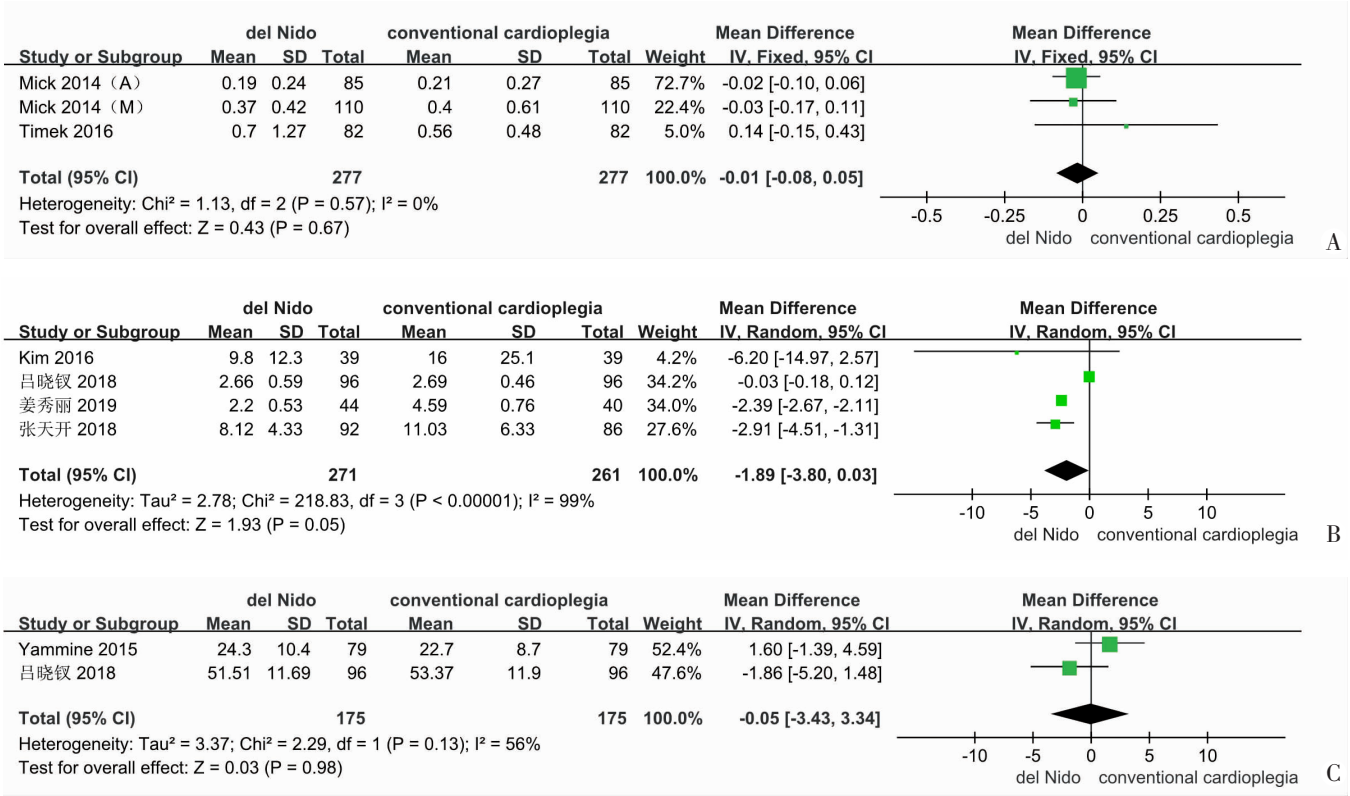
7 项研究共 1 244 例患者,统计术后肌钙蛋白 T(CTnT)(μg/L)、肌钙蛋白 I(CTnI)(μg/L)和肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)(μ/L)水平,显示 Del Nido 液组和常规心脏停搏液组的心肌酶水平无统计学差异(MD:-0.01,95%*CI*:-0.08~0.05,*P*=0.67;MD:-1.89,95%*CI*:-3.80~0.03,*P*=0.05;MD:-0.05,95%*CI*:-3.43~3.34,*P*=0.98,图 3)[5-6,8-9,11-13]。

2.4 术中血糖水平比较

2 项研究共 554 例患者,报道了术中血糖水平,Del Nido 液组的血糖水平较低(MD:-61.17,95%*CI*:-78.43~-43.91,*P*<0.000 01,图 4)[5,8]。

2.5 机械通气辅助时间、术后正性肌力药使用和房颤发生率比较

3 项研究共 416 例患者,Del Nido 液组和常规心脏停搏液组术后机械通气时间无明显差异(MD:-0.83,95%*CI*:-2.19~0.52,*P*=0.23,图 5A)[4,6,11]。术后使用多巴酚丁胺、去甲肾上腺素、加压素和米力农被认为是术后正性肌力支持,其中 5 项研究共 820 例患者[4-7,13],显示两组无明显差异(*OR*:1.05,95%*CI*:0.78~1.42,*P*=0.74,图 5B)。9 项研究共 1 712 例患者[4-12],两组术后房颤发生率无明显差异(*OR*:0.83,95%*CI*:0.47~1.49,*P*=0.53,图 5C)。



A:肌钙蛋白 T(CTnT);B:肌钙蛋白 I(CTnI);C:肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)

图 3 肌钙蛋白 T、肌钙蛋白 I 和肌酸激酶同工酶 MB 比较的森林图

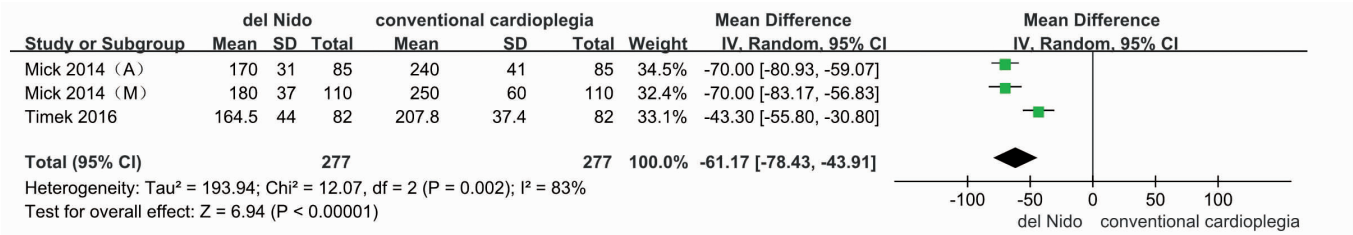


图 4 术中血糖水平比较的森林图

2.6 ICU 停留时间、住院时间和住院死亡率比较

7 项研究共 1 244 例患者[4,6-8,10-12],Del Nido 液组在 ICU 停留时间更短(MD:-0.50,95%*CI*:-0.85~-0.15,*P*<0.005,图 6A)。5 项共 688 例患者,两组住院时间比较无统计学差异(MD:-0.24,95%*CI*:-0.88~0.41,*P*=0.47,图 6B)[4,6-8,11]。9 项共 1 712 例患者[4-12],显示两组住院死亡率无统计学差异(*OR*:1.75,95%*CI*:0.56~5.42,*P*=0.34,图 6C)。

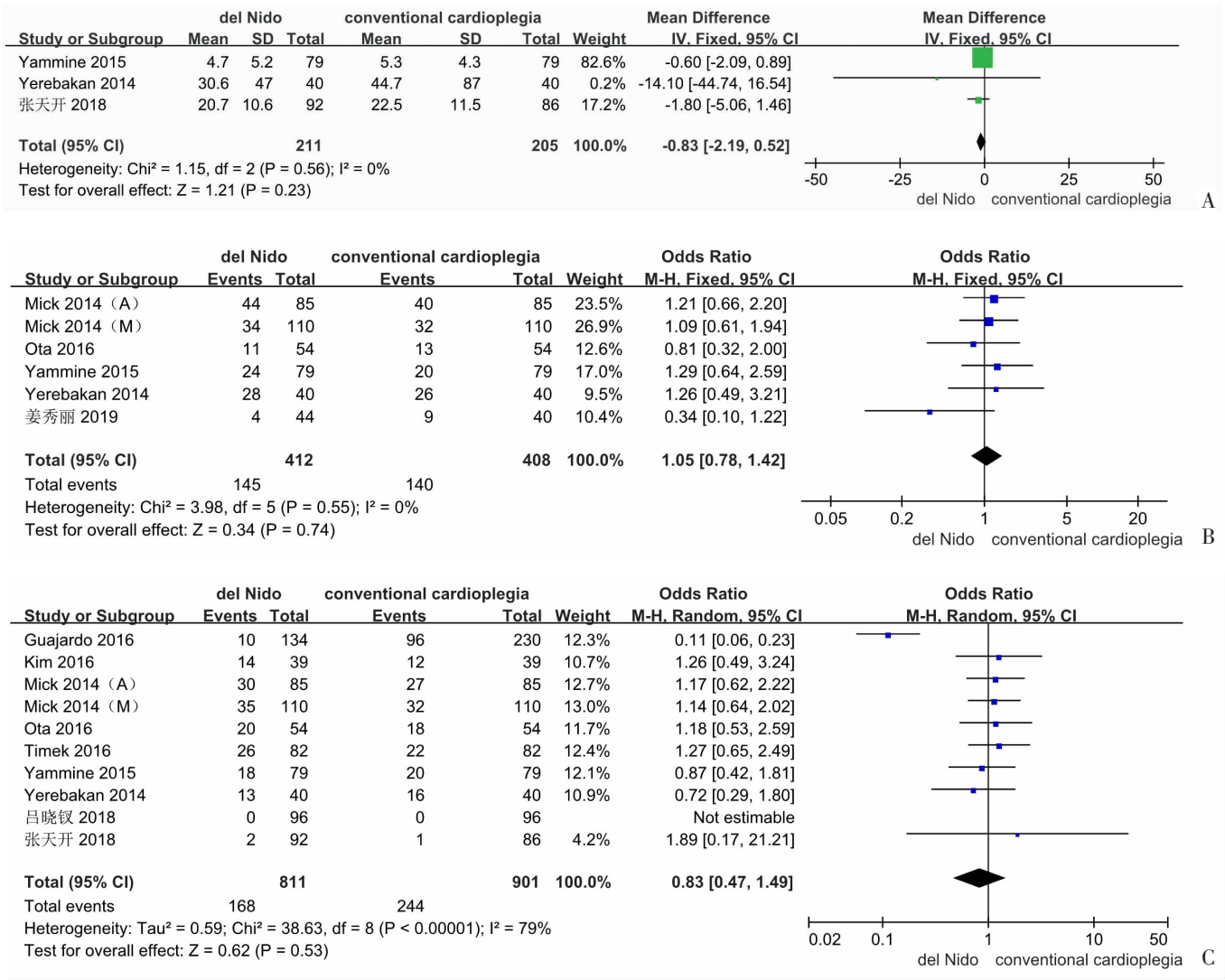
3 讨论

高钾与低温是舒张期心脏停跳的两个要素,对心肌保护起关键作用,探索心肌保护的方法虽已数十载,但仍在不断改进。常用的心脏停搏液有含钾全血停搏液(WB)、组氨酸色氨酸酮戊二酸液(HTK)及 Del Nido 液等。WB 液是目前成人心脏手术最常用的停搏液。对于儿童心脏手术,HTK 溶液在欧洲较为常见,而 DN 液在北美应用更广泛[14],由于未成熟心肌细胞和成熟心肌细胞的差异,DN 液最初是针对小儿心脏中的未成熟心肌细胞设计的,其应用于成人患者是一种保护缺血心肌的新方法[15]。

DN 液常规给予单次剂量,体外循环阻断时间控制在 90 min 内是安全有效的[4-11,13],与多次灌注的普通停跳液相比,单次灌注 DN 液与其 CPB 时间和阻断时间更短具有相关性。单次灌注对于手术过程不间断

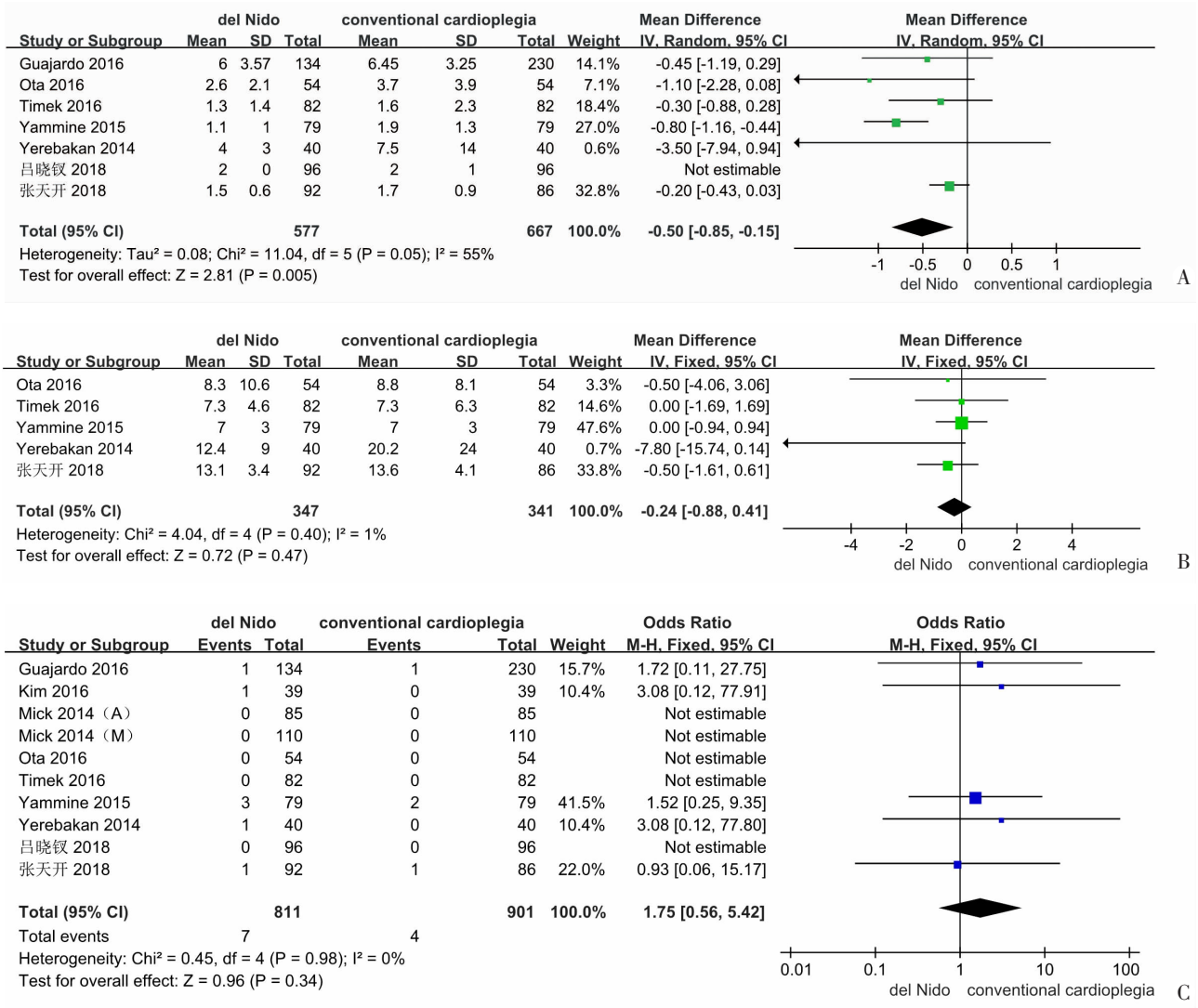
性更加有利,阻断 90 min 内可完成绝大部分成人心脏手术,可避免心肌长时间缺血损伤[4-5],相对于普通停搏液的 30 min 灌注时间更有优势。然而本研究仍有局限性,纳入的研究部分为非随机对照,且目前临床使用 DN 液最佳间隔灌注时间和剂量尚未形成共识,超过 90 min 后如何追加灌注仍需进一步研究,临床医师可能会因为预计手术时间长,而选择使用常规心脏停搏液。在体外循环过程中,由于 DN 液不含葡萄糖,所以对糖尿病患者更具优势。综合分析显示,DN 液组患者术中总体灌注量比常规组更少,灌注量减少与血液稀释减少和术后输血减少相关[4]。血清 cTnT、cTnI 和 CK-MB 水平是心肌损伤的特异性和敏感性标志物,也是心脏手术后死亡的独立危险因素[16],分析显示两组术后心肌酶无显著差异。DN 液组在术后正性肌力药物维持和房颤发生率方面与常规组无统计学差异。尽管统计数据显示 DN 液组的 ICU 停留时间较短,但在住院时间和死亡率上无统计学差异。术后 ICU 停留时间缩短可能与术中体外循环时间、主动脉阻断时间和血液稀释减少等有关。

本研究的几点局限性:(1)纳入的部分研究是回顾性研究,存在潜在的混杂因素;(2)文献研究标准达不到统一,临床终点选择存在差异;(3)文献中不同的心肌保护灌注方案可能是一个混杂因素;(4)文献检索只涵盖了英文和中文文献,无其他语种的文献。



A:术后机械通气时间;B:术后正性肌力药物使用;C:术后房颤发生率

图 5 术后机械通气时间、术后正性肌力药物使用和术后房颤发生率比较的森林图



A:术后 ICU 停留时间;B:住院时间;C:住院死亡率

图 6 术后 ICU 停留时间、住院时间、住院死亡率比较的森林图

综上所述,本研究分析比较了两种心脏停搏液临床差异,虽然 Del Nido 心脏停搏液应用于儿童心肌保护已久,但在成人心脏手术中应用尚未形成共识,Del Nido 液单次灌注有效时间可达 90 min,有效缩短 CPB 时间和主动脉阻断时间,从而减少灌注量,较常规停搏液有一定优势,其他方面较常规停搏液并没有显示出明显的优势。研究结果显示 Del Nido 心脏停搏液在成人心脏手术中应用的临床效果与常规心脏停搏液相近,未来还需要进行大规模的随机对照试验来确定其应用前景。

参考文献:

[1] CHAMBERS D J, FALLOUH H B. Cardioplegia and cardiac surgery: pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion[J]. Pharmacol Ther, 2010, 127(1): 41-52. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.04.001.

[2] MATTE G S, DEL NIDO P J. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital[J]. J Extra Corpor Technol, 2012, 44(3): 98-103.

[3] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, *et al*. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. PLoS Med, 2009, 6(7): e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097.

[4] YEREBAKAN H, SORABELLA R A, NAJJAR M, *et al*. Del Nido Cardioplegia can be safely administered in high-risk coronary artery bypass grafting surgery after acute myocardial infarction: a propensity matched comparison[J]. J Cardiothorac Surg, 2014, 9: 141. DOI: 10.1186/s13019-014-0141-5.

[5] MICK S L, ROBICH M P, HOUGHTALING P L, *et al*. Del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 149(2): 626-634;discussion634-636. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.10.085.

[6] YAMMINE M, NEELY R C, LOBERMAN D, *et al*. The use of lidocaine containing cardioplegia in surgery for adult acquired heart disease[J]. J Card Surg, 2015, 30(9): 677-684. DOI: 10.1111/jocs.12597.

[7] OTA T, YEREBAKAN H, NEELY R C, *et al*. Short-term outcomes in adult cardiac surgery in the use of del Nido cardioplegia solution[J]. Perfusion, 2016, 31(1): 27-33. DOI: 10.1177/0267659115599453.

[8] TIMEK T, WILLEKES C, HULME O, *et al*. Propensity matched analysis of del nido cardioplegia in adult coronary artery bypass grafting: initial experience with 100 consecutive patients[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 101(6): 2237-2241. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.12.058.

[9] KIM J S, JEONG J H, MOON S J, *et al*. Sufficient myocardial protection of del Nido cardioplegia regardless of ventricular mass and myocardial ischemic time in adult cardiac surgical patients[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(8): 2004-2010. DOI: 10.21037/jtd.2016.06.66.

[10] GUAJARDO SALINAS G E, NUTT R, RODRIGUEZ-ARAUJO G. Del Nido cardioplegia in low risk adults undergoing first time coronary artery bypass surgery[J]. Perfusion, 2017, 32(1): 68-73. DOI: 10.1177/0267659116661051.

[11] 张开天, 曹勇, 刘超, 等. Del Nido心脏停搏液在成人瓣膜置换术中的应用和疗效分析[J]. 中国体外循环杂志, 2018, 16(4): 200-205. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.04.03.
ZHANG K T, CAO Y, LIU C, *et al*. Application and effect of Del Nido cardioplegia in adult valve replacement surgery[J]. Chin J Extracorporeal Circulation, 2018, 16(4): 200-205. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.04.03.

[12] 吕晓钗, 叶建熙, 刘燕. Del Nido心肌保护液在成人心脏瓣膜手术中应用的病例对照研究[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2018, 25(9): 781-785.
LYU X C, YE J X, LIU Y. Application of Del Nido cardioplegia in adult valve surgery: a case control study[J]. Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 25(9): 781-785.

[13] 姜秀丽, 顾天玉, 刘麟, 等. del Nido心脏停搏液在成人冠状动脉旁路移植联合瓣膜置换手术中的安全性[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(48): 3770-3774. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.48.003.
JIANG X L, GU T Y, LIU L, *et al*. Safety of del Nido cardioplegia in coronary artery bypass grafting combined with heart valve replacement in adults[J]. Natl Med J China, 2019, 99(48): 3770-3774. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.48.003.

[14] SHAH S, GILLILAND H, BENSON G. Agglutinins and cardiac surgery: a web based survey of cardiac anaesthetic practice; questions raised and possible solutions[J]. Heart Lung Vessel, 2014, 6(3): 187-196.

[15] KIM W K, KIM H R, KIM J B, *et al*. Del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: beyond single-valve surgery[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2018, 27(1): 81-87. DOI: 10.1093/icvts/ivy028.

[16] SØRAAS C L, FRIIS C, ENGEBRETSEN K V, *et al*. Troponin T is a better predictor than creatine kinase-MB of long-term mortality after coronary artery bypass graft surgery[J]. Am Heart J, 2012, 164(5): 779-785. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.05.027.

(**收稿**:2020-10-22;**修回**:2021-01-12)

(编辑 邓强庭)