

心脏手术后血管麻痹综合征的研究现状

陈诗雨 周新民

【摘要】 血管麻痹综合征(VS)是一组以顽固性低血压为主要表现的综合征,常见于感染性休克、创伤、大手术尤其是心脏手术后,一旦发生,死亡率较高。VS 的诊断标准还未统一,病因和发病机制也未完全阐明。危险因素主要包括术前应用血管紧张素酶抑制剂、手术术式等;预测方法还在探索中,主要指标有血浆氮氧化物、腺苷、和肽素和平均动脉压下降曲线等。VS 的治疗相对困难,主要是应用大剂量儿茶酚胺类药物,其他方法包括亚甲蓝和血管升压素。

【关键词】 心脏手术; 血管麻痹综合征; 体外循环; 亚甲蓝

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.04.008

血管麻痹综合征(vasoplegic syndrome, VS)又称血管扩张性休克,是一组以顽固性低血压为主要表现的综合征,其特点是外周血管阻力低,而心排出量高或正常。“血管麻痹”指的是血管紧张度降低,血管极度扩张后不能回缩,且对大剂量缩血管药物无反应^[1]。这将导致器官灌注不足,甚至造成多器官功能衰竭。VS 最常见于感染性休克、创伤、大手术中,尤其常见于心脏手术后,是心脏手术的一种严重并发症,发生率在 9%~44%,而死亡率更可达 25%^[1,2]。

1 VS 的诊断标准

目前对 VS 尚无统一的诊断标准。国内一般将手术后平均动脉压(MAP)<70 mmHg,外周血管阻力指数(SVRI)<1400 dyn·s·cm⁵/m²,心指数(CI)≥2.5 L/(min·m²)的患者诊断为 VS^[3]。国外诊断标准一般为:去甲肾上腺素用量在 0.5 μg/kg·min⁻¹时,MAP<50 mmHg,SVRI<800 dyn·s·cm⁵/m²且 CI>2.5 L/(min·m²)^[4],但有的标准甚至达到去甲肾上腺素用量>0.9 μg/kg·min⁻¹、SVRI<700 dyn·s·cm⁵/m²^[5]。另外,术中运用大剂量升压药才能维持血压在一定值的状况也被认为是血管麻痹,如肾上腺素/去甲肾上腺素≥150 ng·kg⁻¹·min⁻¹;多巴胺≥10 μg·kg⁻¹·min⁻¹或血管升压素≥4 U/h^[6]。总之,低外周血管阻力、低平均动脉压、高心指数和大剂量升压药物的应用是其共同特点,但统一的诊断标准还有待制定。

2 VS 的病因和发病机制

2.1 病因

VS 最常见的病因是感染性休克,严重烧伤、肝移植后 VS 也时有报道^[7-9]。其他病因还包括:组织氧供不足如一氧化碳中毒,长时间严重血压过低如失血性、心源性休克和心脏手术中体外循环的使用,以及其他可导致血管持续性扩张的病理状况等^[10]。

2.2 发病机制

由于心脏手术后血管麻痹的动物模型难以造出,所以这方面的研究很少,对于血管扩张性休克的认知往往来自于对感染性休克的研究。目前关于 VS 的发病机制主要有 3 种学说:ATP 敏感 K⁺通道(K_{ATP}通道)的激活;诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的形成;血管升压素(VP)分泌不足^[10]。

2.2.1 K_{ATP}通道的激活 VS 实质上是一种全身炎症反应,此时机体氧化应激增强,血管平滑肌细胞内 ATP 减少,无氧酵解增加导致乳酸酸中毒。细胞膜上的 K_{ATP}被激活,使得 K⁺外流、细胞膜超极化,电压门控 Ca²⁺通道关闭, Ca²⁺流入细胞内受阻。由于血管平滑肌的收缩依赖于细胞内 Ca²⁺作用,故当流入细胞内的 Ca²⁺减少时,血管平滑肌收缩性降低。但一项临床随机对照试验表明, K⁺通道阻滞剂并不能改善脓毒症病人的血管麻痹状况,提示着其中还有别的机制作用^[11]。

2.2.2 iNOS 的形成 炎症因子如白细胞介素(IL-1、6)、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素以及腺苷等,均可激活 iNOS,使体内 NO 增加。NO 通过增加血管平滑肌内 cGMP 含量介导血管扩张,使血管平滑肌对儿茶酚胺类反应性下降,产生所谓的“儿茶酚胺

抵抗”。

2.2.3 VP 耗竭 在休克初期,垂体释放的 VP 有助于维持血管张力,维持动脉血压,但随着时间推移,垂体储存的 VP 释放殆尽,导致血浆中的 VP 不足,不能维持血压。

总的来说,VS 的病理生理可以概括为血管舒/缩作用不平衡,也即血管收缩作用减弱、舒张作用增强。但是,心脏手术后血管麻痹有无其特异性还是一个未知数,需进一步检验。

3 VS 的危险因素

3.1 术前应用血管紧张素酶抑制剂(ACEI)

术前应用 ACEI 被认为是 VS 的一项特异性危险因素^[1]。Raja 等^[12]人对 11 项试验结果(其中包括 3 项随机对照临床试验)进行了统计分析,得出的结论是:术前使用 ACEI 或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)确与术后低全身血管阻力有关。所以他们认为,为预防术后发生 VS,术前停用此类药物是合理的。

3.2 手术术式

VS 的发生与手术术式有一定关系。Sun 等^[13]比较了 334 例体外循环下冠脉搭桥手术和 295 例体外循环下心脏直视手术的 VS 发生率,发现前者显著低于后者。这可能是由于心脏直视手术所需的体外循环时间较长、术中体温较低、手术创伤较大所致。而这些作瓣膜置换术的病人本身就存在左心功能不全,对血流动力学不稳定的耐受性更差,VS 的发生可能是两种因素的综合作用。

3.3 体外循环

以往常常认为 VS 的发生与心脏手术中体外循环的应用有关,因为体外循环中人工管道、低体温、肝素的使用等常常是全身炎症反应的始动因素。然而,非体外循环下心脏手术后 VS 的发生也有报道^[3,14]。Sun 等^[15]研究发现,除房颤外,VS 居非体外循环下冠脉搭桥术病人术后并发症的首位,其发生率超过了卒中、心肌梗死、肾功能不全和严重感染等。Tatoulis 等^[16]比较了体外循环下和非体外循环下冠脉搭桥术后的病人外周血管阻力水平,认为两者无差异,体外循环并不是低外周血管阻力的主要影响因素。故 VS 与体外循环的相关性还需进一步探讨。

3.4 其他

其他危险因素还包括:术前应用 β 受体阻滞剂或肝素,术前血流动力学不稳定,术前左心功能不全,心肺转流时间过长等^[2,6]。最近,Alfirevic 等^[17]提出,输血(包括红细胞、新鲜冷冻血浆和血小板)

也可以增加术后发生 VS 的风险。

4 VS 的预测

VS 预后凶险,如果能够早期预测 VS 的发生、早期应用缩血管药物,可能可以改善 VS 的预后。

4.1 血浆生化标志物

4.1.1 氮氧化物 NO 的释放在 VS 的病理生理中起到重要作用。血浆氮氧化物是 NO 代谢的终末产物,且已知在脓毒血症导致的血管扩张性休克中,血浆氮氧化物浓度上升程度与疾病严重程度相平行^[18]。Viario 等^[19]选取了 30 例进行不同心脏手术的病人,监测术前、中、后的血浆氮氧化物含量,结果 30 例病人中虽有 2 例发生了 VS,但与未发生 VS 者相比,血浆氮氧化物浓度无显著差异。其能否作为术后 VS 的预测,需进一步检验。

4.1.2 腺苷 腺苷是缺血或氧化应激状况下血管内皮细胞和心肌释放的一种嘌呤核苷酸,具有使心率减慢、血管扩张的作用。Kerbaul 等^[20]测定了 35 例在体外循环下行主动脉瓣置换术病人手术前、中、后的 MAP 和血浆腺苷水平(APLs),发现术后发生 VS 的病人术中 MAP 显著下降,其 APLs 在各时点均明显高于术后未发生 VS 的病人,且 MAP 与 APLs 呈负相关。由此认为腺苷水平或许是预测 VS 发生风险的一个血浆生化标志物。

4.1.3 和肽素 和肽素是血管升压素前体的一种 C 末端肽,被认为是体内 VP 释放的敏感指标,是一个潜在的心血管疾病生物标记物。由于 VS 的发生与体内 VP 释放有关,研究发现,VS 病人血浆和肽素的水平升高,且在应用 VP 治疗后下降^[21]。Colson 等^[22]将 10 例心脏手术后发生 VS 病人的术前血浆和肽素水平与其他未发生 VS 的病人相比较,发现前者显著高于后者($P < 0.001$),由此认为,血浆和肽素水平确实可对术后 VS 的发生进行预测,其中机制可能是术前 VP 系统的激活导致了术后的 VP 相对不足。这使得和肽素作为 VS 的血浆标记物和治疗效果监测指标成为可能。

4.2 MAP 下降曲线

Levin 等^[6]拟用心肺转流开始后的 MAP 下降程度和时间来判断病人发生血管麻痹的可能性,方法是:体外循环开始后,记录 MAP 随时间的变化曲线,将 MAP 下降曲线与基线间的面积表示为 MAP 曲线上面积(AAC),测量该参数大小与术后 VS 发生率的关系。对 2823 例病人回顾性分析表明,心肺转流开始时 MAP 即显著下降的病人术后发生 VS 的风险很大,且 AAC 与其关系是非线性的,即

AAC 很低(<1)或很高(>4)时关系更为紧密^[6]。这种方法在 VS 的预测上可能具有重大价值。然而, Gomes 等^[23]认为, 由于这种方法中开始测量 MAP 下降曲线的节点是心肺转流的启动, 故目前仅能应用于体外循环后 VS 的预测, 在其他手术中的应用还需要进一步检验。

5 VS 的治疗方法

5.1 儿茶酚胺类药物

对于 VS, 一般的治疗方法是运用大剂量缩血管药物如苯肾上腺素或去甲肾上腺素 $0.5 \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 持续输注^[1]。传统观点认为, 去甲肾上腺素能导致内脏血管收缩, 器官灌注不足甚至肾功能衰竭, 但临床试验表明, 在 VS 早期应用大剂量去甲肾上腺素利大于弊。由于在 VS 发生时, 血压已经低于肾自主调节能力的下限, 所以肾血流灌注反而随血压下降而下降, 以至于出现肾灌注不足的情况。这时候应用去甲肾上腺素可以有效地增加动脉压, 维持肾灌注。Nygren 等^[24]的试验证明了这一点: 对 VS 的病人输注去甲肾上腺素, 使 MAP 维持在 75 mmHg 时, 肾氧供和肾小球滤过率均较血压在 60 mmHg 时有所提高。然而, 某些病人对儿茶酚胺类反应性可能很低, 导致顽固性低血压发生即“儿茶酚胺抵抗性血管麻痹”。这种情况则需要用其他药物来升压。

5.2 亚甲蓝

VS 时机体内一氧化氮-环磷酸鸟苷 (NO-cGMP) 效应增强。亚甲蓝是一种非选择性 NO 抑制剂, 它可以抑制鸟苷酸环化酶活性, 阻断细胞内 cGMP 的生成, 从而拮抗 NO 的舒张血管作用; 同时恢复细胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 和 cGMP 的平衡, 从而恢复血管对儿茶酚胺类药物的敏感性。Levin 等^[25]将 638 例行心脏手术的病人中 56 例发生 VS 的病人随机分为亚甲蓝治疗组和安慰剂对照组。结果显示, 与对照组相比, 治疗组病人死亡率、术后 VS 持续时间和术后并发症发生率均少于对照组, 故认为亚甲蓝可有效降低心脏手术后 VS 的死亡率。Ozal 等^[26]对心脏手术前具有 VS 高危因素(如术前使用 ACEI、钙通道拮抗剂或肝素)的病人术前 1 h 预防性使用亚甲蓝 $2 \text{ mg}/\text{kg}$ 静脉输注 30 min 以上, 结果显示, 与对照组相比, 治疗组术后 VS 的发病率显著降低。

关于亚甲蓝的临床应用, 目前尚存争议。支持者认为亚甲蓝在治疗 VS 中安全、有效、价格低廉, 且可以预防具有 VS 高危因素的病人术后发生 VS,

在临床上的应用将会越来越广泛^[27]。而反对者认为亚甲蓝应用的时机、时间、剂量均不统一, 且缺乏大规模临床随机对照试验证据支持; 而 VS 概念和发病机制均欠清, 在此基础上的应用不能保证绝对安全; 并且亚甲蓝本身也有一些不良反应如心率失常、心输出量下降、肾血流量减少、转氨酶升高以及神经系统毒性等, 故要在临床上大规模使用亚甲蓝还需谨慎^[28]。

5.3 VP

VP 能显著提高对儿茶酚胺类药物反应低下的病人外周血管阻力。Dünser 等^[29]进行的随机对照临床试验表明, 去甲肾上腺素联用 VP 对 VS 具有更好的疗效。与单用去甲肾上腺素的病人相比, 联用 VP 的患者心率显著下降, 儿茶酚胺类药物使用量减少, 快速型心律失常发生率降低, 心功能明显改善。但应用 VP 治疗存在停药后可能出现反跳性低血压。人体内主要有 2 种 VP 受体: V_1 受体主要分布于血管平滑肌上发挥缩血管作用, V_2 受体主要分布在肾小管上发挥抗利尿作用。特立加压素 (TP) 是一种人工合成的 VP 类似物, 对血管平滑肌上的血管升压素 V_1 受体更有选择性, 具更强的升压作用。Noto 等^[5]回顾了对 6 例体外循环术后出现 VS 的病人应用 TP 的治疗, 发现它能有效改善病人的 MAP、外周血管阻力、减少去甲肾上腺素的用量, 且未出现停药后反跳性低血压。Papadopoulos 等^[30]选取了具有 VS 高危因素(术前射血分数在 $30\% \sim 40\%$ 以及术前至少使用过 4 周 ACEI 类药物)的病人进行围术期小剂量 VP ($0.03 \text{ IU}/\text{min}$) 注射, 结果发现与对照组相比, 用药组术后低血压的发生率、儿茶酚胺类药物的需求量均有显著降低。

6 小结

总之, 心脏手术后 VS 预后差, 治疗相对困难, 临床上应给予足够重视。VS 目前病因和发病机制仍有许多未明之处, 相关基础研究还需进一步开展。早期预测、诊治 VS 是维持病人血流动力学与心功能的关键, 寻找更好的预测术后 VS 发生风险的方法, 将降低 VS 死亡率。目前对 VS 的治疗主要还是使用大剂量缩血管药物, 虽然 VP 和亚甲蓝治疗在临床上已有开展, 但效果和安全性还需进一步考察, 治疗的标准方法也有待制定。

参 考 文 献

- [1] Fischer GW, Levin MA. Vasoplegia During Cardiac Surgery: Current Concepts and Management [J]. Semin Thoracic

- Surg, 2010, 22(2): 140-144.
- [2] Shanmugam G. Vasoplegic syndrome—the role of methylene blue[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2005, 28(5): 705-710.
- [3] 郭晓纲,程卫平,杨香平,等. 非体外循环冠脉搭桥术后血管麻痹综合征[J]. 中国体外循环杂志, 2006, 4(1): 52-54.
- [4] Ozal E, Kuralay E, Yildirim V, et al. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2005, 79(5): 1615-1619.
- [5] Noto A, Lentini S, Versaci A, et al. A retrospective analysis of terlipressin in bolus for the management of refractory vasoplegic hypotension after cardiac surgery [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2009, 9(4): 588-592.
- [6] Levin MA, Lin HM, Castillo JG, et al. Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome [J]. Circulation, 2009, 120 (17): 1664-1671.
- [7] Jaskille A, Jeng J, Jordan M, et al. Methylene blue in the treatment of vasoplegia following severe burns[J]. J Burn Care Res, 2008, 29(2): 408-410.
- [8] Anderson A, Eilers H, Yost CS, et al. Anaphylaxis complicating graft reperfusion during orthotopic liver transplantation: a case report[J]. Transplant Proc, 2010, 42(5): 1967-1969.
- [9] Cao Z, Gao Y, Tao G. Vasoplegic syndrome during liver transplantation [J]. Anesth Analg, 2009, 108 (6): 1941-1943.
- [10] Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock[J]. N Engl J Med, 2001, 345(8): 588-595.
- [11] Warrillow S, Egi M, Bellomo R. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study of a potassium channel blocker in patients with septic shock[J]. Crit Care Med, 2006, 34(4): 980-985.
- [12] Raja SG, Fida N. Should angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor antagonists be omitted before cardiac surgery to avoid postoperative vasodilation? [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2008, 7(3): 470-475.
- [13] Sun X, Boyce SW, Herr DL, et al. Is vasoplegic syndrome more prevalent with open-heart procedures compared with isolated on-pump CABG surgery? [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2011, 12(4): 203-209.
- [14] Gomes WJ, Evora PR. Vasoplegic syndrome after off-pump coronary artery bypass surgery: a rising threat[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2009, 35(6): 1116-1117.
- [15] Sun X, Zhang L, Hill PC, et al. Is incidence of postoperative vasoplegic syndrome different between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery? [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2008, 34(4): 820-825.
- [16] Tatoulis J, Rice S, Davis P, et al. Patterns of postoperative systemic vascular resistance in a randomized trial of conventional on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2006, 82(4): 1436-1444.
- [17] Alfircvic A, Xu M, Johnston D, et al. Transfusion increases the risk for vasoplegia after cardiac operations [J]. Ann Thorac Surg, 2011, 92(3): 812-819.
- [18] Ho J, Chapman M, O'Connor S, et al. Characteristics of plasma NOx levels in severe sepsis: high interindividual variability and correlation with illness severity, but lack of correlation with cortisol levels [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 73(3): 413-420.
- [19] Viaro F, Baldo CF, Capellini VK, et al. Plasma nitrate/nitrite (NOx) is not a useful biomarker to predict inherent cardiopulmonary bypass inflammatory response[J]. J Card Surg, 2008, 23(4): 336-338.
- [20] Kerbaul F, Collart F, Giorgi R, et al. Role of endogenous adenosine as a predictive marker of vasoplegia during cardiopulmonary bypass and postoperative severe systemic inflammatory response[J]. Crit Care Med, 2006, 34 (3): 640-645.
- [21] Torgersen C, Luckner G, Morgenthaler N, et al. Plasma copeptin levels before and during exogenous arginine vasopressin infusion in patients with advanced vasodilatory shock[J]. Minerva Anesthesiol, 2010, 76(11): 905-912.
- [22] Colson PH, Bernard C, Struck J, et al. Post cardiac surgery vasoplegia is associated with high preoperative copeptin plasma concentration[J]. Critical Care, 2011, 15(5): R255.
- [23] Gomes WJ, Evora PR. Letter by Gomes and Evora regarding article, "Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome" [J]. Circulation, 2010, 121(22): e431.
- [24] Nygren A, Redfors B, Thorén A, et al. Norepinephrine causes a pressure-dependent plasma volume decrease in clinical vasodilatory shock[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2010, 54 (7): 814-820.
- [25] Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, et al. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery [J]. Ann Thorac Surg, 2004, 77 (2): 496-499.
- [26] Ozal E, Kuralay E, Yildirim V, et al. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2005, 79(5): 1615-1619.
- [27] Riha H, Augoustides JG. Pro: methylene blue as a rescue therapy for vasoplegia after cardiac surgery [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2011, 25(4): 736-768.
- [28] Andritsos MJ. Con: methylene blue should not be used routinely for vasoplegia perioperatively[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2011, 25(4): 739-743.
- [29] Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study[J]. Circulation, 2003, 107(18): 2313-2319.
- [30] Papadopoulos G, Sintou E, Siminelakis S, et al. Perioperative infusion of low-dose of vasopressin for prevention and management of vasodilatory vasoplegic syndrome in patients undergoing coronary artery bypass grafting-A double-blind randomized study[J]. J Cardiothorac Surg, 2010, 5: 17.

(收稿:2012-03-15 修回:2012-06-04)

(本文编辑:金谷英)