

亚甲蓝在感染性心内膜炎患者行心脏瓣膜置换术中的应用效果

马亚飞 魏利娟 冯毅 郭仲辉

【摘要】 目的 观察亚甲蓝在感染性心内膜炎患者行心脏瓣膜置换术中的应用效果。方法 选择 2016 年 10 月至 2018 年 11 月拟行心脏瓣膜置换术的感染性心内膜炎患者 30 例,男 21 例,女 9 例,年龄 38~67 岁,ASA II—IV 级,采用随机数字表法分为两组:亚甲蓝组(MB 组)和对照组(C 组),每组 15 例。MB 组于 CPB 停机前 10 min 开始泵注亚甲蓝 2.0 mg/kg 持续 20 min,C 组于相同时点注入等剂量生理盐水。记录术中总输液量、术后机械通气时间、ICU 停留时间;分别于给肝素前(T_1)、CPB 停机后 10 min(T_2)以及静注完亚甲蓝后 1 h(T_3)、3 h(T_4)、6 h(T_5)和 12 h(T_6)时记录 HR、MAP、CVP、HR 与 SBP 的乘积(RPP)、正性肌力药物评分(IS)和血管活性药物评分(VIS)以及血糖和乳酸浓度。结果 与 T_1 时比较, T_2 — T_6 时两组 IS、VIS、血糖和乳酸浓度明显升高($P < 0.05$);与 C 组比较, T_3 — T_6 时 MB 组 IS、VIS、RPP 和乳酸浓度明显降低($P < 0.05$),术中总输液量明显减少($P < 0.05$),术后机械通气时间和 ICU 停留时间明显缩短($P < 0.05$)。结论 亚甲蓝在感染性心内膜炎患者行心脏瓣膜置换术中早期预防应用,可减少术中液体输注量和术后血管活性药物应用,降低心肌氧耗,缩短术后机械通气时间和 ICU 停留时间。

【关键词】 亚甲蓝;心肺转流;感染性心内膜炎;血管麻痹综合征

Effect of methylene blue in infective endocarditis patients undergoing cardiac valve replacement with cardiopulmonary bypass MA Yafei, WEI Lijuan, FENG Yi, GUO Zhonghui. Cardiovascular Anesthesia Group, the First Affiliated Hospital & College of Clinical Medicine, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

Corresponding author: MA Yafei, Email: 21293408@qq.com

【Abstract】 **Objective** To observe the effect of methylene blue (MB) in infective endocarditis patients undergoing cardiac valve replacement with cardiopulmonary bypass. **Methods** Thirty patients with invasive endocarditis who underwent heart valve replacement from October 2016 to November 2018, 21 males and 9 females, aged 38–67 years, falling into ASA physical status II–IV, were randomly divided into two groups using random number table method ($n = 15$): group MB and control group (group C). The patients in group MB were intravenously infused MB 2.0 mg/kg for 20 min at 10 min before the end of cardiopulmonary bypass. The patients in group C was infused the same dose of normal saline at the same time and route. The total intraoperative fluid volume, postoperative mechanical ventilation time, and ICU stay time were recorded. The HR, MAP, CVP, real portfolio project (RPP), inotrope score (IS), vasoactive-inotrope score (VIS), blood glucose and lactate were recorded at different time points: before heparin (T_1), 10 min after cardiopulmonary bypass (T_2), and 1 h (T_3), 3 h (T_4), 6 h (T_5), and 12 h (T_6) after intravenous injection of MB. **Results** Compared with T_1 , the levels of IS, VIS, blood glucose and lactate were significantly increased in the two groups at T_2 – T_6 ($P < 0.05$). Compared with group C, IS, VIS, RPP and lactic acid were significantly decreased, total intraoperative fluid volume were decreased, postoperative mechanical ventilation time and ICU stay time were shortened in group MB at T_3 – T_6 ($P < 0.05$). **Conclusion** Early prevention of methylene blue in patients with infective endocarditis undergoing heart valve replacement surgery can decrease intraoperative fluid infusion and postoperation vasoactive drug application, reduce myocardial oxygen consumption, and shorten postoperative mechanical ventilation time and ICU stay time.

【Key words】 Methylene blue; Cardiopulmonary bypass; Infective endocarditis; Vasoplegic syndrome

DOI:10.12089/jca.2019.10.011

作者单位:471000 河南省洛阳市,河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院心血管外科麻醉组(马亚飞、魏利娟、郭仲辉),儿科(冯毅)

通信作者:马亚飞,Email: 21293408@qq.com

血管麻痹综合征 (vasoplegic syndrome, VS) 是心血管手术常见的并发症,其特点是在心功能正常或异常的情况下,出现全身血管阻力降低和低血压,对补液及血管收缩药物反应欠佳,且与全身弥漫性炎症反应密切相关^[1]。感染性心内膜炎 (infective endocarditis, IE) 是由病原微生物直接侵袭心内膜而引起的一种炎症性疾病,可造成广泛的全身炎症反应和一氧化氮释放^[2]。IE 患者 CPB 下行心脏手术发生 VS 的风险明显增加。亚甲蓝可防止一氧化氮介导的肌球蛋白去磷酸化和相关的血管扩张,已作为替代治疗方案应用于心脏手术、脓毒性休克、严重烧伤及肝移植等危重患者发生 VS 的临床治疗和预防^[3-4]。但亚甲蓝在心脏手术中预防或治疗 VS 的最佳应用时机和方案尚无统一标准,因此本研究拟探讨在 IE 患者行心脏瓣膜手术中亚甲蓝应用时机及其临床疗效,以期为临床应用提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会通过 (2016-0803), 患者或家属签署知情同意书。选取 2016 年 10 月至 2018 年 11 月拟行心脏瓣膜置换术 IE 患者,性别不限,年龄 38~67 岁,ASA II—IV 级,术前经抗生素治疗 4 周以上,无肝肾肺疾病或功能不全。排除标准:术前血培养阳性,发热 (>38 °C) 或白细胞增多 (白细胞计数 >12×10⁹/L), 二次手术,亚甲蓝过敏,妊娠,已知遗传性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 缺乏,术前服用抗抑郁药物。剔除标准:术后发生严重并发症,CPB 期间需提前或术后应用亚甲蓝干预。采用随机数字表法分为两组:亚甲蓝组 (MB 组) 和对照组 (C 组)。

麻醉方法 入室后局麻下行桡动脉穿刺置管,连续监测生命体征,麻醉诱导后给予气管插管机械通气, V_T 8~10 ml/kg, RR 10~14 次/分,维持 P_{ET}CO₂ 35~40 mmHg。术中静脉持续泵入右美托咪定 0.5 μg·kg⁻¹·h⁻¹、丙泊酚 2~6 mg·kg⁻¹·h⁻¹、顺式阿曲库铵 0.1 mg·kg⁻¹·h⁻¹, 间断静注舒芬太尼 0.5 μg/kg 和吸入 1%~2% 七氟醚维持麻醉,维持 BIS

40~50。采用浅低温 (鼻咽温 31~32 °C) 非搏动性灌注,CPB 过程中维持 MAP 50~80 mmHg, 维持 Hct 23%~25%。术中和术后根据经食管超声心动图测定调整液体管理和血管活性药物应用维持循环稳定。术后镇痛采用舒芬太尼 2 μg/kg+右美托咪定 6 μg/kg, 用生理盐水稀释至 100 ml, 输注速率 2 ml/h。MB 组 CPB 停机前 10 min 开始泵注亚甲蓝 2.0 mg/kg 持续 20 min。C 组相同时点注入等剂量的生理盐水,其余操作同 MB 组。

观察指标 记录患者一般情况、术前血常规、术前 EF 值和氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 浓度;记录术中手术时间、阻断时间、CPB 时间、尿量、出血量、异体输血量、总输血量;记录术后血管活性药物使用时间、机械通气时间、ICU 停留时间、术后 24 h 引流量;记录给肝素前 (T₁)、CPB 停机后 10 min 时 (T₂) 以及静注完亚甲蓝后 1 h (T₃)、3 h (T₄)、6 h (T₅) 和 12 h (T₆) 时 HR、MAP、CVP、HR 与 SBP 的乘积 (RPP)、正性肌力药物评分 (IS) 和血管活性药物评分 (VIS) 以及血糖和乳酸浓度。

IS = 多巴胺 × 1 + 多巴酚丁胺 × 1 + 米力农 × 10 + 肾上腺素 × 100 (药物用量单位: μg·kg⁻¹·min⁻¹)

VIS = IS + 去氧肾上腺素 (μg·kg⁻¹·min⁻¹) × 10 + 去甲肾上腺素 (μg·kg⁻¹·min⁻¹) × 100 + 垂体后叶素 (U·kg⁻¹·min⁻¹) × 10 000^[5]

统计分析 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用成组 *t* 检验,组内比较采用重复测量数据的方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

C 组和 MB 组各有 1 例因 CPB 开始后持续低血压,大量血管活性药物应用无效,需应用亚甲蓝提前干预而剔除。最终纳入 28 例患者,每组 14 例。两组患者性别、年龄、体重、ASA 分级、Hb、血小板计数、EF 值和 NT-proBNP 差异无统计学意义 (表 1)。

表 1 两组患者术前一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	体重(kg)	ASA II/III/ IV级(例)	Hb (g/L)	Plt (×10 ⁹ /L)	EF 值 (%)	NT-proBNP (pg/ml)
MB 组	14	9/5	41.4±11.6	57.2±9.6	2/9/3	109.1±21.8	193.3±72.7	52.2±6.7	832.4±170.4
C 组	14	10/4	40.7±12.3	56.8±9.4	2/10/2	107.4±20.3	187.2±68.7	51.5±6.2	886.5±175.6

两组手术时间、阻断时间、CPB 时间、尿量、出血量和异体输血量差异无统计学意义。MB 组术中总输血量明显少于 C 组 ($P < 0.05$) (表 2)。

两组 HR 和 MAP 组间和组内比较差异均无统计学意义。与 T_1 时比较, T_2-T_6 时两组 CVP、IS、VIS、血糖和乳酸浓度明显升高 ($P < 0.05$), T_3-T_6 时 C 组 RPP 明显升高 ($P < 0.05$); 与 C 组比较, T_3-T_6

时 MB 组 RPP、VIS 和乳酸浓度明显降低 ($P < 0.05$), T_4-T_6 时 IS 明显降低 ($P < 0.05$), 而两组间 CVP 和血糖浓度差异无统计学意义 (表 3)。

两组血管活性药物使用时间和术后 24 h 引流量差异均无统计学意义。MB 组术后机械通气时间和 ICU 停留时间明显短于 C 组 ($P < 0.05$) (表 4)。

表 2 两组患者术中相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术时间 (min)	阻断时间 (min)	CPB 时间 (min)	尿量 (ml)	出血量 (ml)	异体输血量 (ml)	总输血量 (ml)
MB 组	14	293.5±60.1	85.4±36.5	115.4±40.8	831.4±512.9	560.7±253.3	654.4±316.7	1 762.1±610.4 ^a
C 组	14	287.4±53.3	83.7±35.1	110.2±39.6	780.8±490.2	586.2±268.6	672.3±331.2	2 327.7±684.2

注:与 C 组比较, ^a $P < 0.05$

表 3 两组患者不同时点 HR、MAP、CVP、RPP、IS、VIS、血糖和乳酸浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6
HR (次/分)	MB 组	14	88.1±13.6	93.7±14.9	90.2±14.3	89.4±14.4	93.5±15.7	94.8±16.1
	C 组	14	89.3±14.5	95.6±15.4	97.5±16.7	99.3±15.9	102.1±16.2	101.6±15.3
MAP (mmHg)	MB 组	14	68.2±9.6	66.3±9.1	70.6±9.5	72.8±9.2	70.5±9.4	69.4±8.9
	C 组	14	67.9±9.2	65.4±8.7	68.2±9.2	70.5±9.7	68.1±9.6	67.5±9.3
CVP (cmH ₂ O)	MB 组	14	5.9±0.8	8.2±1.2 ^a	8.3±1.1 ^a	8.0±1.2 ^a	7.9±1.3 ^a	8.1±1.2 ^a
	C 组	14	6.1±0.9	8.1±1.3 ^a	7.7±1.4 ^a	7.8±1.5 ^a	7.9±1.4 ^a	8.3±1.3 ^a
RPP ($\times 10^3$)	MB 组	14	10.6±1.7	11.2±1.7	11.0±1.8 ^b	10.5±1.8 ^b	10.7±1.7 ^b	11.1±1.8 ^b
	C 组	14	10.8±1.7	11.8±1.8 ^a	12.2±1.9 ^a	12.4±1.9 ^a	12.9±1.8 ^a	12.8±1.8 ^a
IS	MB 组	14	2.2±0.8	5.8±1.6 ^a	6.5±1.7 ^a	6.6±1.8 ^{ab}	8.2±2.2 ^{ab}	8.9±2.1 ^{ab}
	C 组	14	2.3±0.9	6.6±1.8 ^a	7.6±2.0 ^a	8.7±2.2 ^a	10.8±2.3 ^a	11.3±2.3 ^a
VIS	MB 组	14	2.9±0.9	6.7±2.1 ^a	7.4±2.2 ^{ab}	8.1±1.9	9.5±2.1 ^{ab}	13.2±2.2 ^{ab}
	C 组	14	2.5±0.8	9.6±2.4 ^a	11.0±2.6 ^a	13.5±2.2 ^a	16.8±2.4 ^a	17.1±2.1 ^a
血糖 (mmol/L)	MB 组	14	6.1±1.1	7.3±1.6 ^a	7.6±1.8 ^a	8.1±1.6 ^a	8.4±1.6 ^a	8.7±2.1 ^a
	C 组	14	6.0±1.2	7.5±1.7 ^a	7.9±1.6 ^a	8.3±1.5 ^a	9.1±1.7 ^a	9.2±1.9 ^a
乳酸 (mol/L)	MB 组	14	1.4±0.3	2.3±0.7 ^a	2.1±0.6 ^{ab}	2.0±0.8 ^{ab}	2.2±0.6 ^{ab}	2.4±0.8 ^{ab}
	C 组	14	1.3±0.4	2.4±0.5 ^a	2.8±0.7 ^a	2.9±0.7 ^a	3.1±0.8 ^a	3.3±0.9 ^a

注:与 T_1 比较, ^a $P < 0.05$; 与 C 组比较, ^b $P < 0.05$

表 4 两组患者术后相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血管活性药物使用时间 (h)	机械通气时间 (h)	ICU 停留时间 (h)	术后 24 h 引流量 (ml)
MB 组	14	48.4±10.7	14.1±5.5 ^a	52.8±13.4 ^a	466.7±148.2
C 组	14	52.7±11.8	18.7±6.2	63.2±17.6	483.4±151.6

注:与 C 组比较, ^a $P < 0.05$

讨 论

亚甲蓝可间接抑制一氧化氮合酶活性,减少一氧化氮的生成,同时可抑制可溶性鸟苷酸环化酶的活化,减少环磷酸鸟苷的生成,减轻环磷酸鸟苷介导的血管舒张,从而提高外周血管阻力,增加机体对儿茶酚胺类药物的反应性,近年来已在心脏手术前、CPB 前、CPB 期间和术后应用于预防或治疗 VS,且在心脏手术发生 VS 的患者,早期术中应用亚甲蓝比晚期术后 ICU 应用术后循环更稳定、肾功能衰竭发生率和死亡率更低^[6-7]。研究表明,心脏手术围术期亚甲蓝预防性应用可促进术后血流动力学稳定性,减少血管活性药物应用和输血,缩短 ICU 停留时间和住院时间^[8],本研究结果与之相似。另本研究采用停 CPB 前 10 min 开始单次泵注亚甲蓝 2 mg/kg 持续 20 min 的给药方式,主要由于急性应激或炎症介质可诱导一氧化氮合酶和可溶性鸟苷酸环化酶在前 8 h 内上调,随后 8 h 下调,因此主张早期给药。而第 3 个 8 h 时间窗内,二者再次上调,但此时给药可能会因长时间休克、代谢性酸中毒和循环衰竭导致无效^[9],同时在停 CPB 前 10 min 给药可减少由于 CPB 超滤器导致部分亚甲蓝的丢失。

IS 和 VIS 作为量化正性肌力药物和血管活性药物应用的指标,是心血管功能的潜在测量指标,其中术后 24 h 最大 VIS 值 >15 与术后机械通气时间、ICU 停留时间和总住院时间成正相关,≥20 与术后不良事件发生率和死亡率密切相关^[5]。大量儿茶酚胺类药物应用可增加心肌耗氧,而 RPP 可间接反映心肌耗氧,与心肌缺血缺氧成线性相关,RPP >12 000 提示心肌局部缺血,还可诱导糖酵解和肝脏清除减少以及组织灌注不足造成乳酸浓度升高,乳酸浓度的高低可间接反映机体糖代谢,末梢循环和组织供氧情况,与危重病的严重程度和预后密切相关^[10]。本研究结果显示,亚甲蓝组术中总输血量以及术后 IS、VIS、RPP 和乳酸浓度明显降低,且术后机械通气时间和 ICU 停留时间更短。这主要由于亚甲蓝可改善外周血管的过度扩张,避免过度液体输注,减少心脏手术患者术后因大量血管活性药物应用造成心肌耗氧量增加、心律失常、全身灌注不足以及心肌缺血和坏死的风险,进而改善外周循环

灌注。另外,亚甲蓝为一种氧化还原剂,其作用类似 3-磷酸甘油醛脱氢酶,可促使乳酸转化为丙酮酸,降低乳酸浓度,且可通过电子受体的形式争夺由细胞色素传递而来的电子,有效抑制氧自由基的细胞毒性作用,从而减轻机体内自由基过度堆积造成的心、肺等组织器官的损伤^[4]。

综上所述,亚甲蓝在感染性心内膜炎患者行心脏瓣膜置换手术中早期预防应用,可减少术中液体输注量和术后血管活性药物应用,降低心肌氧耗,缩短术后机械通气时间和 ICU 停留时间。

参 考 文 献

- [1] Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, et al. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care*, 2018, 22(1): 174.
- [2] Mistiaen WP. What are the main predictors of in-hospital mortality in patients with infective endocarditis: a review. *Scand Cardiovasc J*, 2018, 52(2): 58-68.
- [3] Shaefi S, Mittel A, Klick J, et al. Vasoplegia after cardiovascular procedures—pathophysiology and targeted therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(2): 1013-1022.
- [4] Booth AT, Melmer PD, Tribble B, et al. Methylene blue for vasoplegic syndrome. *Heart Surg Forum*, 2017, 20(5): 234-238.
- [5] Nguyen HV, Havalad V, Aponte-Patel L, et al. Temporary biventricular pacing decreases the vasoactive-inotropic score after cardiac surgery: a substudy of a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(2): 296-301.
- [6] McCartney SL, Duce L, Ghadimi K. Intraoperative vasoplegia: methylene blue to the rescue. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(1): 43-49.
- [7] Mehaffey JH, Johnston LE, Hawkins RB, et al. Methylene blue for vasoplegic syndrome after cardiac operation: early administration improves survival. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(1): 36-41.
- [8] Maslow AD, Stearns G, Butala P, et al. The hemodynamic effects of methylene blue when administered at the onset of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 2006, 103(1): 2-8.
- [9] Juffermans NP, Vervloet MG, Daemen-Gubbels CR, et al. A dose-finding study of methylene blue to inhibit nitric oxide actions in the hemodynamics of human septic shock. *Nitric Oxide*, 2010, 22(4): 275-280.
- [10] 李蒙蒙, 张庆. 去氧肾上腺素与去甲肾上腺素对限制性输液老年患者组织氧代谢的影响. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(11): 1068-1072.

(收稿日期:2019-04-08)