

## 心血管外科领域新进展

区景松<sup>1,2</sup>

(1. 中山大学附属第一医院心脏外科, 广东省广州市 510080; 2. 血管疾病诊治技术国家地方联合工程实验室(广东) 国家卫健委辅助循环重点实验室(中山大学) 广东省血管疾病诊治工程技术研究中心 广东省脑功能与脑疾病重点实验室, 广东省广州市 510080)

[栏目主持人简介] 区景松, 教育部长江学者特聘教授, 国家杰出青年基金获得者, 广东“特支计划”杰出人才(南粤百杰), 广东省珠江学者特聘教授, 广东省医学领军人才, 国家外国专家局特聘专家。现任中山大学附属第一医院心脏外科副主任、教授、主任医师、博士研究生导师, 以及血管疾病诊治技术国家地方联合工程实验室(广东)主任、广东省血管疾病诊治工程技术研究中心主任、广东省血管疾病诊治工程实验室主任。2000~2007年间先后到美国洛杉矶加州大学和威斯康星医学院心血管中心作访问学者、博士后、Assistant Professor 近6年。现担任国际心脏研究会中国转化医学工作委员会副主任委员、中国医疗保健国际交流促进会精准心血管病分会副主任委员、国家心血管病专家委员会委员、中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会常委、中国病理生理学会血管医学专业委员会委员、《Am J Physiol Endocrinol Metab》杂志编委。从事心血管外科临床工作和科学研究29年, 围绕围手术期心血管保护开展从基础到临床的系列研究。在《Circulation》《Circ Res》《Adv Sci》《Arterioscler Thromb Vasc Biol》《Redox Biol》《J Thorac Cardiovasc Surg》等发表SCI论文60多篇, 获教育部中国高校科技进步二等奖等奖项5次。



[关键词] 心脏外科; 手术; 围手术期; 心血管保护

[摘要] 随着科技的发展, 心血管外科领域有不少新的进展。本期心血管外科手术及心血管保护专栏从心血管外科手术的新方法、影响心血管手术效果的因素、围手术期心血管保护和围手术期心血管疾病脂蛋白功能的改变等方面进行研究报道和综述。

[中图分类号] R6

[文献标识码] A

### New progress in cardiac surgery

OU JingSong<sup>1,2</sup>

(1. Division of Cardiac Surgery, Heart Center, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 2. National-Guangdong Joint Engineering Laboratory for Diagnosis and Treatment of Vascular Diseases & NHC key Laboratory of Assisted Circulation (Sun Yat-sen University) & Guangdong Provincial Engineering and Technology Center for Diagnosis and Treatment of Vascular Diseases & Guangdong Provincial Key Laboratory of Brain Function and Disease, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

[KEY WORDS] cardiac surgery; surgery; perioperative period; cardiovascular protection

[ABSTRACT] With the development of science and technology, there are many new developments in the field of cardiovascular surgery. The section of cardiovascular surgery in this issue focuses on the new methods of cardiovascular surgery, factors affecting cardiovascular surgery outcome, perioperative cardiovascular protection and changes in lipoproteins' function of cardiovascular diseases.

[收稿日期] 2020-04-20

[修回日期] 2020-06-21

[基金项目] 国家自然科学基金面上和重点项目(81770241、81830013); 教育部长江学者资助计划(T2014181); 科技部国际合作专项(2015DFA31070); 广东省自然科学基金研究团队项目(2015A030312009); 中山大学临床医学研究 5010 计划项目(2014002)

随着科技的发展,心血管外科领域近年有不少新的进展。本期心血管外科专栏从心血管外科手术的新方法、影响心血管手术的因素、围手术期心血管保护和围手术期心血管疾病脂蛋白功能的改变等方面进行报道。

首先,在心血管手术方面,随着近年来经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)的迅速发展,为不能耐受传统开胸进行瓣置换手术的老年危重主动脉瓣病变患者提供了一种新的手术方式<sup>[1]</sup>。一般情况下在导管室便可以开展TAVR手术,但是对于部分年龄大且心功能差的患者,需要进行体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)辅助治疗才能使手术成功<sup>[2]</sup>。此外,随着3D打印技术在医疗上的使用,医务人员可根据患者术前的CT、MRI或3D超声数据进行三维建模,然后通过3D打印机制造出所需的医疗模型,包括病变的主动脉瓣膜模型,帮助术者了解手术过程,一定程度上为手术节省时间,提高手术成功率,对于危重病人有重要帮助。本期金屏等<sup>[3]</sup>报道了利用3D打印模型在ECMO辅助TAVR手术中的应用,成功地为10位危重的重度主动脉瓣狭窄患者(术前心功能均为NYHA IV级)进行TAVR手术,开创了3D打印技术联合ECMO辅助下进行TAVR手术的新微创治疗方法,为不能够施行传统开胸手术的重度主动脉瓣病变患者提供了新的治疗希望。此外,随着3D打印技术的不断进步,3D打印技术将给许多复杂心血管疾病的诊断与治疗开辟新的途径。

在影响手术效果方面,干扰手术效果的危险因素受到关注。随着中国经济发展,冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者日益增多,根据《中国心血管病报告2018》统计数据,2017年中国冠状动脉搭桥(coronary artery bypass grafting, CABG)手术达45 455例,并呈逐年增长态势,如何提高CABG的治疗效果非常重要,但影响CABG手术效果的危险因素不确定<sup>[4]</sup>。本期席悦等<sup>[5]</sup>通过分别比较患者术前、术中及术后临床指标对手术效果的影响发现年龄、非停跳CABG、是否同期处理瓣膜、吸烟、高年资主刀、术前超声射血分数和体外循环时间是影响患者近期预后的主要因素,该结果为今后改善中国CABG患者预后提供了理论依据。

冠心病患者除了CABG外,还有内科药物治疗和介入治疗。其中急性ST段抬高型心肌梗死(ST-Elevation Myocardial Infarction, STEMI)是最严重的冠心病类型,根据China Peace回顾性研究推测,中

国每年新发STEMI人数约21.3万<sup>[6]</sup>,其中又以发生在前降支血管的病情最为严重。本期王海龙等<sup>[7]</sup>分析了前降支或非前降支ST抬高型心肌梗死患者射血分数低的危险因素及预后。发现病变血管为前降支或左主干的急性心肌梗死患者行CABG或冠状动脉支架植入术(percutaneous coronary intervention, PCI)术后左心室射血分数低比较常见。研究者对接受急诊PCI的1 246名急性STEMI患者进行研究,发现在前降支组中年龄、胸痛时间、肌钙蛋白峰值、超敏C反应蛋白、有心肌梗死病史、病变在近端、术中需要主动脉球囊反搏是心肌梗死患者PCI术后射血分数低的危险因素。而在非前降支组中,入院心率、肌钙蛋白峰值、尿酸、超敏C反应蛋白、病变支数、有心肌梗死病史、术前TIMI血流0/1是心肌梗死患者PCI术后射血分数低的危险因素。甘油三酯是心肌梗死患者PCI术后射血分数低的保护因素。在前降支组中,射血分数低的患者住院期间心力衰竭发生率高,心源性休克发生率高。而在非前降支组中,射血分数低的患者住院期间心力衰竭、心源性休克、恶性心律失常、死亡率明显高于射血分数正常的患者。本研究结果也为CABG术后射血分数低的危险因素和预后分析提供参考。

在围手术期心血管保护方面,循环微粒(circulating microparticles, MPs)起重要作用。MPs是细胞激活、损伤或凋亡后从细胞膜以出泡方式由细胞分泌出来的直径小于1  $\mu\text{m}$ 的细胞外囊泡。MPs与心血管疾病中血管内皮功能障碍、血小板过度激活、局部炎症微环境形成等有关<sup>[8-11]</sup>,是细胞间进行信息交流的一种新方式,是新的潜在诊断分子标志物和治疗靶点<sup>[12-14]</sup>。本研究团队过去研究发现心血管手术中血浆MPs水平也发生改变<sup>[15]</sup>。体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)术后MPs与血管内皮功能障碍、急性肺损伤等有关<sup>[15-16]</sup>。本研究团队还发现CPB手术后的MPs含炎症蛋白成分明显升高,影响凝血的成分也发生明显改变<sup>[17]</sup>。但关于MPs粒径大小与MPs功能的报道甚少。本期来自本课题组的一项研究发现MPs粒径分布的变化与术后正性肌力药物剂量的使用有相关性<sup>[18]</sup>。CPB辅助心脏外科手术不同粒径范围的MPs在心功能损伤与修复中可能具备不同的功能,并且在不同时间段发挥不同作用。因此,检测术后不同时间不同粒径范围的MPs对围手术期心血管保护有临床指导意义。

此外,近年研究发现脂蛋白功能对围手术期心

血管保护方面有重要影响<sup>[19]</sup>。区乐淳等<sup>[20]</sup>在本期还综述了高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 的成分和功能与心血管疾病和心脏手术围手术期心血管保护的关系。正常 HDL 是一种保护性脂蛋白,具有保护心血管的功能。但临床应用胆固醇酯转移蛋白抑制剂和烟酸升高血浆 HDL 胆固醇 (HDL-C) 水平并不能降低心血管事件发生率。最近研究发现 HDL-C 的水平与心血管疾病死亡率不是呈负相关,而是呈“U”形关系<sup>[21-24]</sup>。冠心病、心脏瓣膜病变、动脉瘤、心功能不全、心脏移植、心血管手术围手术期等情况下 HDL 功能会发生改变<sup>[19,25-34]</sup>。正常人的 HDL 趋炎指数很低,但心血管疾病状态下 HDL 趋炎指数变得很高。这些 HDL 不但不保护心血管,反而损伤血管内皮功能,影响手术后血流动力学的稳定,其成分也发生改变<sup>[35-39]</sup>。载脂蛋白 A-I 模拟肽、辛伐他汀等可部分改善 HDL 功能,保护围手术期心血管功能<sup>[19,40-41]</sup>。因此,如何改善 HDL 的功能,使其恢复保护心血管的作用,预防心血管疾病和增强围手术期心血管保护是将来的研究方向。

总之,目前心血管外科领域有不少新的进展,为心血管疾病的手术带来新的方式,为围手术期心血管保护提供新的方法,为心血管疾病的治疗带来新的希望。

#### [参考文献]

- [1] Uehara K, Minakata K, Saito N, et al. Use of extracorporeal membrane oxygenation in complicated transcatheter aortic valve replacement[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 65(6): 329-336.
- [2] Trenkwalder T, Pellegrini C, Holzamer A, et al. Emergency extracorporeal membrane oxygenation in transcatheter aortic valve implantation: A two-center experience of incidence, outcome and temporal trends from 2010 to 2015 [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 92(1): 149-156.
- [3] 金屏, 刘洋, 郭红, 等. 3D 打印模型评估在 ECMO 辅助 TAVR 手术治疗主动脉瓣狭窄 10 例应用研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(10): 841-846.
- [4] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(3): 209-220.
- [5] 席悦, 王晰朦, 刘健, 等. 影响冠状动脉旁路移植术患者近期预后的因素分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(10): 852-855.
- [6] 何奔, 韩雅玲. 中国 ST 段抬高型心肌梗死救治现状及应对策[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(2): 82-84.
- [7] 王海龙, 王卓众, 田进伟, 等. 前降支或非前降支 ST 抬高型心肌梗死患者射血分数低的危险因素及预后[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(10): 833-840.
- [8] Gupta N, Li W, Willard B, et al. Proteasome proteolysis supports stimulated platelet function and thrombosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(1): 160-168.
- [9] Buendía P, Montes De Oca A, Madueño JA, et al. Endothelial microparticles mediate inflammation-induced vascular calcification[J]. *FASEB J*, 2015, 29(1): 173-181.
- [10] Sansone R, Stanske B, Keymel S, et al. Macrovascular and microvascular function after implantation of left ventricular assist devices in end-stage heart failure: Role of microparticles [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(7): 921-932.
- [11] Mahmoud AM, Wilkinson FL, McCarthy EM, et al. Endothelial microparticles prevent lipid-induced endothelial damage via Akt/enos signaling and reduced oxidative stress[J]. *FASEB J*, 2017, 31(10): 4636-4648.
- [12] Sódar BW, Kovács Á, Visnovitz T, et al. Best practice of identification and proteomic analysis of extracellular vesicles in human health and disease [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2017, 14(12): 1073-1090.
- [13] Panfoli I, Santucci L, Bruschi M, et al. Microvesicles as promising biological tools for diagnosis and therapy [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2018, 15(10): 801-808.
- [14] Chen IH, Xue L, Hsu CC, et al. Phosphoproteins in extracellular vesicles as candidate markers for breast cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(12): 3175-3180.
- [15] Fu L, Hu XX, Lin ZB, et al. Circulating microparticles from patients with valvular heart disease and cardiac surgery inhibit endothelium-dependent vasodilation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 150(3): 666-672.
- [16] Lin ZB, Ci HB, Li Y, et al. Endothelial microparticles are increased in congenital heart diseases and contribute to endothelial dysfunction [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 4.
- [17] Jian YP, Yuan HX, Hu KH, et al. Protein compositions changes of circulating microparticles in patients with valvular heart disease subjected to cardiac surgery contribute to systemic inflammatory response and disorder of coagulation [J]. *Shock*, 2019, 52(5): 487-496.
- [18] 马建, 陈雅婷, 陈超, 等. 体外循环心脏手术后不同粒径循环微粒浓度与正性肌力药物剂量相关性分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(10): 847-851.
- [19] Chang FJ, Yuan HY, Hu XX, et al. High density lipoprotein from patients with valvular heart disease uncouples endothelial nitric oxide synthase [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 74: 209-219.
- [20] 区乐淳, 彭月明, 欧志君, 等. 高密度脂蛋白功能对心血管疾病和围手术期心血管保护的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(10): 856-860.

- [21] Li ZH, Lv YB, Zhong WF, et al. High density lipoprotein cholesterol and all-cause and cause-specific mortality among the elderly [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(8): 3370-3378.
- [22] Hamer M, O'Donovan G, Stamatakis E. High-density lipoprotein cholesterol and mortality: Too much of a good thing? [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(3): 669-672.
- [23] Bowe B, Xie Y, Xian H, et al. High density lipoprotein cholesterol and the risk of all-cause mortality among U. S. Veterans [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(10): 1784-1793.
- [24] Ding D, Li X, Qiu J, et al. Serum lipids, apolipoproteins, and mortality among coronary artery disease patients [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 709756.
- [25] Souza FR, Dos Santos MR, Porello RA, et al. Diminished cholesterol efflux mediated by HDL and coronary artery disease in young male anabolic androgenic steroid users [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 283: 100-105.
- [26] Miki T, Miyoshi T, Kotani K, et al. Decrease in oxidized high-density lipoprotein is associated with slowed progression of coronary artery calcification: Subanalysis of a prospective multicenter study [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 283: 1-6.
- [27] Samadi S, Mehramiz M, Kelesidis T, et al. High density lipoprotein lipid peroxidation as a molecular signature of the risk for developing cardiovascular disease: Results from mashad cohort [J]. *J Cell Physiol*, 2019. DOI: 10.1002/jcp. 28276.
- [28] Besler C, Heinrich K, Rohrer L, et al. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on enos-activating pathways in patients with coronary artery disease [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2693-2708.
- [29] Adams V, Besler C, Fischer T, et al. Exercise training in patients with chronic heart failure promotes restoration of high-density lipoprotein functional properties [J]. *Circ Res*, 2013, 113(12): 1345-1355.
- [30] 欧志君, 常凤军, 胡晓侠, 等. 高胆固醇血症病人的高密度脂蛋白损伤血管功能 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(12): 1192-1196.
- [31] 李华明, 欧志君, 李艳, 等. 高密度脂蛋白功能改变可能是动脉粥样硬化形成的危险因素 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(12): 1189-1191.
- [32] Sviridov D, Chin-Dusting J, Nestel P, et al. Elevated HDL cholesterol is functionally ineffective in cardiac transplant recipients: Evidence for impaired reverse cholesterol transport [J]. *Transplantation*, 2006, 81(3): 361-366.
- [33] Burillo E, Jorge I, Martínez-López D, et al. Quantitative HDL proteomics identifies peroxiredoxin-6 as a biomarker of human abdominal aortic aneurysm [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38477.
- [34] Martinez-Lopez D, Camafeita E, Cedo L, et al. ApoA1 oxidation is associated to dysfunctional high-density lipoproteins in human abdominal aortic aneurysm [J]. *E Bio Medicine*, 2019, 43: 43-53.
- [35] Delbosc S, Rouer M, Alsac JM, et al. High-density lipoprotein therapy inhibits porphyromonas gingivalis-induced abdominal aortic aneurysm progression [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(4): 789-799.
- [36] Shao BH, Tang CR, Sinha A, et al. Humans with atherosclerosis have impaired abca1 cholesterol efflux and enhanced high-density lipoprotein oxidation by myeloperoxidase [J]. *Circ Res*, 2014, 114(11): 1733-1742.
- [37] Hewing B, Parathath S, Barrett T, et al. Effects of native and myeloperoxidase-modified apolipoprotein A-I on reverse cholesterol transport and atherosclerosis in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(4): 779-789.
- [38] Huang Y, Didonato JA, Levison BS, et al. An abundant dysfunctional apolipoprotein a1 in human atheroma [J]. *Nat Med*, 2014, 20(2): 193-203.
- [39] Hacquebard M, Ducart A, Schmartz D, et al. Changes in plasma LDL and HDL composition in patients undergoing cardiac surgery [J]. *Lipids*, 2007, 42(12): 1143-1153.
- [40] Ou J, Wang J, Xu H, et al. Effects of D-4F on vasodilation and vessel wall thickness in hypercholesterolemic LDL receptor-null and LDL receptor/apolipoprotein A-I double-knockout mice on western diet [J]. *Circ Res*, 2005, 97(11): 1190-1197.
- [41] Sharma S, Umar S, Potus F, et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptide 4f rescues pulmonary hypertension by inducing microrna-193-3p [J]. *Circulation*, 2014, 130(9): 776-785.
- (此文编辑 朱雯霞)