

环磷腺苷葡胺预处理对瓣膜置换术患者心肌的保护作用

杨逊军, 郑宇江

(贺州市人民医院心胸外科, 广西 贺州 542800)

【摘要】 目的 评价环磷腺苷葡胺预处理对瓣膜置换术患者心肌的保护作用。方法 择期行体外循环心脏瓣膜置换术患者 60 例, 性别不限, 年龄 28~64 岁, ASA 分级 II 级或 III 级, 心功能分级 II 级或 IV 级, 随机分为对照组(C 组)和环磷腺苷葡胺预处理组(M 组)各 30 例。M 组在麻醉诱导后从颈内静脉输注环磷腺苷葡胺 2 mg/kg, C 组给予等量生理盐水。于麻醉诱导前(T₀, 基础状态)、主动脉开放后 30 min(T₁)、术后 6 h(T₂)、24 h(T₃)记录两组患者 HR、MAP、CVP 等血流动力学指标, 并取静脉血测定心肌肌钙蛋白 I (cTnI)浓度和肌酸激酶同工酶(CK-MB)活性; 术前 1 d 和术后 7 d 行心脏彩超了解患者左心室射血分数(LVEF)、心脏指数(CI)。结果 与 C 组比较, M 组主动脉开放后各时点血流动力学指标差异无统计学意义(P>0.05), cTnI 浓度和 CK-MB 活性降低(P<0.05)。两组间 LVEF 和 CI 术前比较差异无统计学意义(P>0.05), 术后 7 d 时 M 组 LVEF 和 CI 高于 C 组(P<0.05)。结论 环磷腺苷葡胺预处理有利于瓣膜置换术患者左心功能的恢复, 具有心肌保护作用, 其机制可能与降低 cTnI 浓度和 CK-MB 活性有关。

【关键词】 环磷腺苷葡胺; 预处理; 体外循环; 心肌保护

【中图分类号】 R654.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2013)01—0020—03

Myocardial protective effect of meglumine adenosine cyclophosphate preconditioning in patients undergoing cardiac valve replacement with cardiopulmonary bypass. YANG Xun-jun, ZHENG Yu-jiang. Department of Cardiothoracic Surgery, People's Hospital of Hezhou, Hezhou 542800, Guangxi, CHINA

【Abstract】 Objective To evaluate the myocardial protective effect of meglumine adenosine cyclophosphate (MAC) preconditioning in patients undergoing cardiac valve replacement with cardiopulmonary bypass. **Methods** Sixty patients (ASA grade II or IV, NYHA class II or III), aged 28~64, scheduled for cardiac valve replacement with cardiopulmonary bypass, were randomly divided into control group (group C) and MAC preconditioning group (group M) (n=30 each). In group M, MAC 2 mg/kg was infused via central vein after induction of anesthesia. In group C same volume normal saline was infused instead of MAC. HR, MAP and CVP were determined, and blood samples were obtained for determination of plasma concentrations of cardiac troponin-I (cTnI) and activities of CK-MB before induction of anesthesia (T₀, baseline), at 30 min after aortic unclamping (T₁) and at 6 h (T₂), 24 h (T₃) after operation. Left ventricular EF and CI were measured before operation and at 7 days after operation. **Results** There was no sig-

通讯作者:杨逊军。E-mail: yangxunjunhz@163.com

酶的活性,降低甚至清除患者体内的氧自由基,从而抑制神经细胞发生迟发型损伤,减轻脑水肿的程度,进而使脑出血患者的神经功能得到改善^[10]。同时,由于依达拉奉对机体正常的凝血功能并没有任何影响^[3],所以,使用该药不会引起出血的危险。本研究结果亦表明,依达拉奉可降低 NPY 浓度,改善患者神经损伤功能,减轻脑水肿。

综上所述,在脑出血的治疗过程中, NPY 检测方便,能直观地反映患者病情转归,从而指导临床治疗;而依达拉奉可降低患者血浆 NPY,阻断脑出血继发性脑水肿,改善患者神经功能状况,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 潘均喜. 脑出血的治疗进展[J]. 海南医学, 2009, 20(5): 290-292.
 [2] 孙巨军, 张 鹏, 杨三林. 脑出血患者血浆神经肽 Y 的检测及意义[J]. 陕西医学杂志, 2007, 36(10): 1473-1475.

[3] 刘 娟, 姚国恩, 蒋晓江, 等. 自由基清除剂依达拉奉治疗脑出血 36 例疗效观察[J]. 重庆医学, 2007, 36(13): 1257-1258.
 [4] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能损伤程度评分标准(1995)及临床疗效评定标准[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
 [5] 王素香. 脑出血的治疗[J]. 实用心脑血管病杂志, 2006, 14(1): 21-22.
 [6] 王引明, 胡玲玲, 孙钧铭. 醒脑静对脑出血患者 S100B、神经肽 Y 和脑水肿的影响[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(8): 1473-1475.
 [7] 赵耀辉, 孙彦蕊. 依达拉奉联合疏血通治疗急性脑出血疗效观察[J]. 山东医药, 2011, 51(25): 42-44.
 [8] 许志强, 陈曼娥, 蒋晓江, 等. 脑出血大鼠急性期血浆神经肽 Y 活性的变化. 中国危重病急救医学, 2004, 16:218-220.
 [9] Pedrazzini T, Pralong F, Grouzmanne E. The universal soldier [J]. Cell Mol Life Sci, 2003, 60(2): 350-377.
 [10] 屈继波, 刘 岭. 依达拉奉联合尼莫同治疗急性脑梗死临床疗效观察[J]. 重庆医学, 2011, 40(33): 3404-3405.

(收稿日期: 2012-05-30)

nificant difference in the hemodynamic parameters between the two groups. The plasma concentrations of cTnI and activity of CK-MB were significantly lower, at 30 min after aortic unclamping and at 6 h, 24 h after operation in group M than those in group C ($P<0.05$). LVEF and CI between two groups were not significantly different before surgery. LVEF and CI were significantly higher at 7 days after operation in group M than those in group C ($P<0.05$). **Conclusion** MAC precondition can recover cardiac function and protect myocardium, which mechanism is related to decreasing the plasma concentrations of cTnI and the activity of CK-MB.

[Key words] Meglumine adenosine cyclophosphate; Preconditioning; Cardiopulmonary bypass; Myocardial protection

心脏瓣膜置换术不可避免地造成患者心肌损伤,围术期须采取有效的心肌保护措施^[1]。环磷腺苷葡胺为非洋地黄类强心剂,具有正性肌力作用,可降低心肌氧耗,改善心肌细胞代谢,保护缺血缺氧的心肌。目前已有研究证实,环磷腺苷葡胺对慢性充血性心力衰竭患者具有良好的心肌保护作用^[2]。本研究拟观察行心脏瓣膜置换术前给予环磷腺苷葡胺对患者的`心肌保护作用,为该药的临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择 本研究已获本院医学伦理委员会批准,患者及家属均签署知情同意书。选择我院 2010 年 3 月至 2011 年 10 月择期行心脏瓣膜置换术的患者 60 例,男 38 例,女 22 例,年龄 28~64 岁,ASA 分级 II 级或 III 级,心功能分级 II 级或 IV 级。所有患者均无冠心病、糖尿病的病史,肝、肾功能未见异常,术前两周未用抗凝药物,均为首次心脏手术。采用随机数字表法分为生理盐水对照组(C 组)和环磷腺苷葡胺预处理组(M 组)各 30 例。

1.2 手术方法 两组患者麻醉均采用咪达唑仑、芬太尼、维库溴铵加间断吸入七氟醚。胸部正中切口,全身肝素化(400 U/kg),常规建立体外循环行二尖瓣或主动脉瓣置换术^[3]。

1.3 给药方法 M 组行环磷腺苷葡胺预处理:

在麻醉诱导后从颈内静脉输注环磷腺苷葡胺(批号:1105107,江苏万邦生化医药股份有限公司) 2 mg/kg。C 组给予等容量生理盐水。

1.4 观察指标与测定 (1)于麻醉诱导前(T₀,基础状态)、主动脉开放后 30 min (T₁)、术后 6 h (T₂)、24 h (T₃)记录心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)等血流动力学指标。(2)于相同时点采集颈内静脉血,离心,取血浆,置-80℃冰箱保存。用电化学荧光免疫试验法测定心肌肌钙蛋白 I (cTnI);用日立 7170A 型全自动生化分析仪检测肌酸激酶同工酶(CK-MB)。(3)由本院心脏彩超室专人按常规方法,分别在术前 1 d 和术后 7 d 做心脏彩超,记录患者的左心室射血分数(LVEF)和心脏指数(CI)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计学软件进行统计分析,正态分布的计量资料以均数±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设计的方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料和手术情况比较 两组患者无一例死亡,均临床痊愈出院。两组患者一般资料及手术情况各指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料和术中情况比较(n=30)

组别	平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	性别 (男/女)	体重 (kg, $\bar{x}\pm s$)	手术种类 (例, MVR/AVR)	CPB 时间 (min, $\bar{x}\pm s$)	主动脉阻断时间 (min, $\bar{x}\pm s$)	手术时间 (min, $\bar{x}\pm s$)
C 组	35±9	17/13	47±6	13/7	95±16	55±17	190±25
M 组	37±9	19/11	46±5	12/8	92±15	53±18	185±24

注: MVR 为二尖瓣置换术, AVR 为主动脉瓣置换术。

2.2 两组患者各时点 HR、MAP 及 CVP 比较 两组患者各时点 HR、MAP 及 CVP 比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 两组患者各时点血浆 cTnI 浓度和 CK-MB 活性比较 与基础值比较,两组主动脉开放后各时点 cTnI 浓度和 CK-MB 活性升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与 C 组比较, M 组主动脉开放后各时点 cTnI 浓度和 CK-MB 活性降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者各时点 HR、MAP 及 CVP 的比较(n=30, $\bar{x}\pm s$)

指标	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
HR (次/min)	C 组	75±12	84±14	76±13	86±12
	M 组	79±13	80±12	78±15	79±10
MAP (mmHg)	C 组	72±5	86±8	70±7	82±9
	M 组	81±7	78±7	76±6	88±10
CVP (mmHg)	C 组	7±2	8±2	9±2	9±1
	M 组	8±1	6±1	10±2	10±2

注: 1 mmHg=0.133 kPa。

表 3 两组患者各时点血浆 cTnI 浓度和 CK-MB 活性的比较($n=30, \bar{x} \pm s$)

指标	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
cTnI (ng/ml)	C 组	0.09±0.03	2.93±0.55 ^a	6.84±0.87 ^a	5.67±1.15 ^a
	M 组	0.07±0.04	1.77±0.44 ^{ab}	3.35±0.90 ^{ab}	2.64±1.03 ^{ab}
CK-MB (U/L)	C 组	10.8±4.4	51.9±16.8 ^a	45.4±13.5 ^a	35.8±9.7 ^a
	M 组	10.0±3.3	35.5±14.4 ^{ab}	29.1±11.1 ^{ab}	27.6±7.0 ^{ab}

注:与诱导前比较,^a $P<0.05$;与C组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 两组患者各时点 LVEF 和 CI 比较 与术前 1 d 比较,两组患者术后 7 d LVEF 和 CI 升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与 C 组比较,M 组术前 1 d 时 LVEF 和 CI 差异无统计学意义($P>0.05$),术后 7 d 时 LVEF 和 CI 均升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者手术前后 LVEF 和 CI 的比较($n=30, \bar{x} \pm s$)

指标	组别	术前 1 d	术后 7 d
LVEF (%)	C 组	46.4±5.7	57.5±7.2 ^a
	M 组	43.2±6.2	68.2±7.6 ^{ab}
CI	C 组	2.35±0.27	3.23±0.48 ^a
	M 组	2.18±0.30	3.68±0.52 ^{ab}

注:与诱导前比较,^a $P<0.05$;与C组比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

心脏瓣膜置换术期间,因术中阻断主动脉使心肌发生缺血再灌注损伤,从而引起心肌细胞顿抑、坏死。cTnI 只存在于心肌收缩蛋白的细肌丝上,心肌损伤时极易从肌纤维中游离,迅速释放入血液,是心肌损伤的血清标志物^[4]。CK-MB 是肌酸激酶(CK)的同工酶,当心肌细胞膜的完整性和通透性改变时,可释放入血^[5]。本研究结果显示:两组患者主动脉开放,心脏复跳后血清 cTnI 浓度、CK-MB 活性均高于麻醉诱导前,说明患者术中存在一定程度的心肌损伤,这与手术操作和心肌缺血再灌注损伤有关。M 组患者主动脉开放,心脏复跳后各时点,cTnI 浓度、CK-MB 活性均低于 C 组,说明环磷腺苷葡胺预给药可减少心肌损伤,具有心肌保护作用。罗书红等^[6]的一项随机、双盲、对照研究也显示,环磷腺苷葡胺可改善扩张型心肌病患者的营养代谢,并增强心肌收缩力,且不良反应少。

左心室射血分数(LVEF)和心脏指数(CI)可较准

确反映心脏术后的左心室功能^[7]。两组患者术后 LVEF、CI 均较术前升高,说明行瓣膜置换术后,瓣膜的启闭活动恢复正常,从而有效纠正血流紊乱,利于心脏做功。而 M 组术后 LVEF、CI 均高于 C 组,说明环磷腺苷葡胺预给药有利于术后左心室泵血功能的恢复。环磷腺苷葡胺可能是通过提高心肌细胞对儿茶酚胺类物质的反应性^[8],同时上调心肌细胞肾上腺素能受体的数量^[9],从而加强心肌收缩力,改善心功能。

综上所述,环磷腺苷葡胺预处理有利于瓣膜置换术患者左心功能的恢复,具有心肌保护作用,其机制可能与降低 cTnI 浓度和 CK-MB 活性有关,但其最适剂量尚有待于进一步探讨。

参考文献

- [1] 卢彬,李强. 参附注射液在体外循环中对心肌的保护作用[J]. 海南医学, 2009, 20(1): 25-26.
- [2] 樊启明. 环磷腺苷葡胺治疗慢性充血性心力衰竭疗效观察[J]. 海南医学, 2008, 19(11): 101-102, 31.
- [3] 涂杰,张炳东,吕静,等. 不同羟乙基淀粉对心肺转流血液循环和凝血功能的影响[J]. 海南医学, 2011, 22(24): 21-24.
- [4] Badruzzaman M, Hossain A, Adhikary AB, et al. Evaluation of myocardial protection in off-pump vs. on-pump coronary bypass surgery by troponin I estimation [J]. Bangladesh Med Res Council Bull, 2010, 36(3): 93-96.
- [5] Wei-hua L, Jun-yu H, Chang-qing S, et al. Study on the relationship of Cpla2, CK-MB, and membrane phospholipid content in acute myocardial infarction [J]. Heart Vessels, 2011, 26(1): 64-68.
- [6] 罗书红. 环磷腺苷葡胺治疗扩张型心肌病 30 例疗效观察[J]. 海南医学, 2010, 21(5): 34-35.
- [7] Langeron O. Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5 [J]. Anesth Analg, 2001, 92(2): 855-862.
- [8] Okumura S, Vatner DE, Kurotani R, et al. Disruption of type 5 adenylyl cyclase enhances desensitization of cyclic adenosine monophosphate signal and increases Akt signal with chronic catecholamine stress [J]. Circulation, 2007, 116(16): 1776-1783.
- [9] Lewin G, Matus M, Basu A, et al. Critical role of transcription factor cyclic AMP response element modulator in beta1-adrenoceptor-mediated cardiac dysfunction [J]. Circulation, 2009, 119(1): 79-88.

(收稿日期:2012-06-26)