

体外循环预充还原型谷胱甘肽 对心脏瓣膜置换术患者心肌损伤和炎症因子的影响

宋磊军, 朱雅萍

郑州市第七人民医院麻醉科, 河南 郑州 450000

【摘要】 目的 探究体外循环预充还原型谷胱甘肽(GSH)对心脏瓣膜置换术患者心肌损伤和炎症因子的影响。方法 选取2017年2月至2019年10月于郑州市第七人民医院行心脏瓣膜置换术治疗的150例患者为研究对象,采用随机数表法分为对照组和观察组各75例,观察组患者在体外循环预充液中加入GSH 1 200 mg,对照组患者在体外循环预充液中加入等量氯化钠注射液。比较两组患者手术成功率、术后相关指标及术后并发症发生情况;并比较两组患者术前(T0)、主动脉开放后2 h(T1)、6 h(T2)、12 h(T3)的心肌损伤指标[乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I (cTn I)]、炎症因子[白介素-6 (IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)]及肺换气功能[肺泡-动脉氧分压差(A-aDO₂)、氧合指数(OI)]指标。结果 观察组和对照组患者的手术成功率分别为98.67%、96.00%,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者的ICU停留时间、ICU机械通气时间分别为(16.20±6.12) d、(11.57±2.09) d,明显短于对照组的(18.19±6.04) d、(12.93±2.11) d,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者T1、T2、T3的LDH、CK-MB、cTn I值明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者T1、T2、T3的IL-6、hs-CRP值明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者T3的OI值为(365.28±28.97) mmHg,明显高于对照组的(341.50±26.34) mmHg, T2、T3的A-aDO₂值分别为(143.68±20.24) mg/mL、(133.49±25.19) mg/mL,明显低于对照组的(168.15±22.71) mg/mL、(151.17±25.34) mg/mL,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者术后并发症发生率为2.67%,明显低于对照组的12.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 体外循环预充GSH能减轻心脏瓣膜置换术患者的心肌损伤程度,并能改善肺换气功能。

【关键词】 体外循环;还原型谷胱甘肽;心脏瓣膜置换术;心脏功能;炎症因子

【中图分类号】 R654.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)14-1782-04

Effects of cardiopulmonary bypass with GSH as priming fluid on myocardial injury and inflammatory factors in patients undergoing heart valve replacement. SONG Lei-jun, ZHU Ya-ping. Department of Anesthesiology, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the effects of cardiopulmonary bypass with glutathione (GSH) as priming fluid on myocardial injury and inflammatory factors in patients undergoing heart valve replacement. **Methods** A total of 150 patients undergoing heart valve replacement in Zhengzhou Seventh People's Hospital were enrolled as the research objects between February 2017 and October 2019. They were divided into control group and observation group by random number table method, with 75 patients in each group. In the observation group, 1 200 mg GSH was added to priming solution, while the same volume of sodium chloride injection was added to priming solution in the control group. The surgical success rate, postoperative related indexes and occurrence of postoperative complications, as well as myocardial injury indexes (lactate dehydrogenase [LDH], creatine kinase MB [CK-MB], cardiac troponin I [cTn I]), inflammatory factors (interleukin-6 [IL-6], high-sensitivity C-reactive protein [hs-CRP]), and pulmonary exchange function (alveolar-arterial oxygen pressure difference [A-aDO₂], oxygenation index [OI]) before surgery (T0), at 2 h (T1), 6 h (T2) and 12 h (T3) after aorta opening were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the surgical success rate between observation group and control group (98.67% vs 96.00%, $P>0.05$). The length of stay in ICU and mechanical ventilation time in observation group were (16.20±6.12) d and (11.57±2.09) d, significantly shorter than (18.19±6.04) d, (12.93±2.11) d in the control group ($P<0.05$). At T1, T2 and T3, LDH, CK-MB, and cTnI in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), and levels of IL-6 and hs-CRP were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). At T3, OI in the observation group was significantly higher than that in control group: (365.28±28.97) mmHg vs (341.50±26.34) mmHg, $P<0.05$. At T2 and T3, A-aDO₂ values in the observation group were significantly lower than those in the control group: (143.68±20.24) mg/mL vs (168.15±22.71) mg/mL; (133.49±25.19) mg/mL vs (151.17±25.34) mg/mL; $P<0.05$. The incidence of postoperative complications

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(编号:201702332)

通讯作者:宋磊军, E-mail: songleijun0819@126.com,

in the observation group was significantly lower than that in control group (2.67% vs 12.00%, $P < 0.05$). **Conclusion** Cardiopulmonary bypass with GSH as priming fluid can relieve myocardial injury and improve pulmonary exchange function in patients undergoing heart valve replacement.

【Key words】 Cardiopulmonary bypass; Glutathione; Heart valve replacement; Cardiac function; Inflammatory factor

心脏瓣膜置换术是解除病变瓣膜造成血流动力学障碍、改善患者心脏功能的重要手段,是心胸外科常见手术之一。体外循环是静脉血液在进行体外氧合的心肺转流术,是实施心脏瓣膜置换术的前提,但因体外循环为非生理性灌注,血液在与体外循环管道等材料接触时会产生大量的氧自由基,引发脂质过氧化反应,增加心肌耗氧量,加重心肌损伤,且可能会导致一系列并发症的发生^[1-2]。相关研究指出,可通过减轻体外循环造成的氧化损伤,来改善患者心肌功能^[3]。还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)是谷胱甘肽过氧化酶的底物,具有强大的自由基清除作用,可减轻自由基对组织造成的损伤,有助于维持内

环境稳态,但目前有关体外循环预充GSH对心脏瓣膜置换术患者的影响尚处于探索阶段。本研究将体外循环预充GSH应用心脏瓣膜置换术中,旨在探究其对患者心肌损伤和炎症因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年2月至2019年10月于郑州市第七人民医院行心脏瓣膜置换术治疗且符合以下纳入和排除标准的150例患者为研究对象,采用随机数表法分为对照组和观察组,每组75例。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。本研究经本院医学伦理委员会批准。

表1 两组患者的一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, \text{例}(\%)]$

一般资料	分类	观察组($n=75$)	对照组($n=75$)	χ^2/t 值	P 值
性别	男	43 (57.33)	39 (52.00)	0.430	0.512
	女	32 (42.67)	36 (48.00)		
ASA麻醉分级	Ⅱ级	41 (54.67)	37 (49.33)	0.240	0.624
	Ⅲ级	34 (45.33)	38 (50.67)		
手术类型	二尖瓣置换术	24 (32.00)	26 (34.67)	0.245	0.885
	主动脉瓣置换术	35 (46.67)	32 (42.67)		
	双瓣置换术	16 (21.33)	17 (22.67)		
年龄(岁)		51.35±5.69	50.04±6.07	1.364	0.175
病程(月)		6.52±1.27	6.39±1.31	0.617	0.538
手术时间(min)		163.19±18.24	159.27±19.05	1.287	0.200
主动脉阻断时间(min)		31.78±5.19	30.82±5.24	1.127	0.262
体外循环时间(min)		55.24±9.07	56.83±8.96	1.080	0.282

1.2 纳入标准 ①符合《美国心瓣膜疾病治疗指南-2006年修订版》^[4]关于心脏瓣膜病的诊断标准;②患者知情本研究的研究内容及目的,且已签署同意书;③首次行心脏瓣膜置换术者。

1.3 排除标准 ①严重肝肾功能异常者;②凝血功能异常者;③既往有心脏手术史者;④严重糖尿病患者;⑤合并其他严重心脏疾病者;⑥存在心脏瓣膜置换手术后瓣膜禁忌证者;⑦既往有药物过敏史者;⑧恶性肿瘤疾病者。

1.4 方法 两组患者均行静脉复合全麻,气管插管,行胸部正中切口,电锯胸骨入胸,悬吊心包,全血肝素化(3 mg/kg),维持激活全血凝固时间 > 480 s,并将红细胞压积在20%~30%,观察组患者体外循环预充注射用还原型谷胱甘肽(上海复旦复华药业有限公司,批号:国药准字H20031265) 1 200 mg,对照组患者预充等量氯化钠注射液(江苏四环生物股份有限公司,批号:国药准字H32024989)。建立体外循环,转流降温,

鼻温将至32℃后阻断升主动脉,然后经主动脉根部逆行灌注,心脏停跳后在心脏表面盖以冰屑,每30 min灌注1次,切开右心房、房间隔置换二尖瓣,或切开主动脉置换主动脉瓣,待血流复温后开放升主动脉,缝合切口,至血流动力稳定后停机。

1.5 观察指标 (1)手术相关指标:比较两组患者的手术成功率及ICU停留时间、ICU机械通气时间。(2)心肌损伤指标:于术前(T0)、主动脉开放后2 h (T1)、6 h (T2)、12 h (T3)采集患者静脉血3 mL,采用全自动生化分析仪测定血浆肌酸激酶同工酶乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isomer-MB, CK-MB)、肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTn I),试剂盒由上海夏星长征医学科学有限公司提供。(3)炎症因子:采用酶联免疫吸附试验检验患者T0、T1、T2、T3的血清白介素-6(interleukin-6, IL-6)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP),试剂盒由瑞士Boehringer

Mannhvlm 公司提供。(4)肺换气功能指标:于 T0、T1、T2、T3 采集桡动脉血 5 mL,应用血气分析仪检测血气分析指标,并计算氧合指数(oxygenation index, OI)、肺泡-动脉氧分压差(A-aDO₂)。(5)并发症:于患者出院当天统计其急性肾损伤、感染等并发症发生情况。

1.6 统计学方法 应用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的手术成功率比较 观察组和对照组患者的手术成功率分别为 98.67% (74/75)、96.00% (72/75),差异无统计学意义($\chi^2=1.027, P=0.311$)。

2.2 两组患者术后指标比较 观察组患者的 ICU 停留时间、ICU 机械通气时间明显短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者的术后指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ICU 停留时间(d)	ICU 机械通气时间(d)
观察组	75	16.20±6.12	11.57±2.09
对照组	75	18.19±6.04	12.93±2.11
<i>t</i> 值		2.004	3.966
<i>P</i> 值		<0.05	<0.01

2.3 两组患者的心肌损伤指标比较 观察组患者 T1、T2、T3 的 LDH、CK-MB、cTn I 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者的炎症因子水平比较 观察组患者 T1、T2、T3 的 IL-6、hs-CRP 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组患者的肺换气功能指标比较 观察组患者的 T3 的 OI 值明显高于对照组, T2、T3 的 A-aDO₂ 值明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 3 两组患者的心肌损伤指标比较($\bar{x}\pm s$)

心肌损伤指标	组别	例数	T0	T1	T2	T3
LDH (IU/L)	观察组	75	130.19±18.65	534.10±50.38	358.17±60.24	279.64±41.08
	对照组	75	135.37±17.49	579.39±51.62	416.25±61.05	352.29±50.67
	<i>t</i> 值		1.755	5.438	5.865	9.645
	<i>P</i> 值		0.082	<0.01	<0.01	<0.01
CK-MB (U/L)	观察组	75	9.12±1.36	36.57±6.19	34.25±6.37	32.14±6.19
	对照组	75	8.89±1.42	51.95±9.27	42.94±9.06	40.31±8.04
	<i>t</i> 值		1.013	11.949	6.795	6.973
	<i>P</i> 值		0.313	<0.01	<0.01	<0.01
cTn I (μg/L)	观察组	75	0.05±0.03	1.38±0.23	2.24±0.35	1.87±0.21
	对照组	75	0.06±0.04	1.79±0.31	4.39±0.39	3.52±0.37
	<i>t</i> 值		1.732	9.199	35.532	33.587
	<i>P</i> 值		0.085	<0.01	<0.01	<0.01

表 4 两组患者的炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

炎症因子水平	组别	例数	T0	T1	T2	T3
IL-6 (pg/mL)	观察组	75	33.95±5.42	133.16±21.07	120.87±21.64	105.37±20.33
	对照组	75	33.11±5.36	152.34±22.39	133.52±22.19	120.59±21.38
	<i>t</i> 值		0.954	5.403	3.535	4.468
	<i>P</i> 值		0.342	<0.01	<0.01	<0.01
hs-CRP (mg/L)	观察组	75	2.16±0.41	11.31±2.05	9.12±1.85	6.06±1.20
	对照组	75	2.09±0.38	14.69±2.74	10.98±2.07	7.59±1.47
	<i>t</i> 值		1.084	8.554	5.802	6.983
	<i>P</i> 值		0.280	<0.01	<0.01	<0.01

表 5 两组患者的肺换气功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

肺换气功能指标	组别	例数	T0	T1	T2	T3
OI (mmHg)	观察组	75	402.61±31.59	289.54±28.26	328.15±23.75	365.28±28.97
	对照组	75	405.14±30.62	275.39±59.04	316.92±24.16	341.50±26.34
	<i>t</i> 值		0.498	1.872	2.871	5.260
	<i>P</i> 值		0.619	0.063	<0.01	<0.01
A-aDO ₂ (mg/mL)	观察组	75	117.69±12.61	131.59±13.28	143.68±20.24	133.49±25.19
	对照组	75	119.04±11.35	137.64±14.05	168.15±22.71	151.17±25.34
	<i>t</i> 值		0.689	2.710	6.966	4.285
	<i>P</i> 值		0.492	<0.01	<0.01	<0.01

注:1 mmHg=0.133 kPa。

2.6 两组患者术后并发症比较 观察组患者术后并发症发生率为2.67%,明显低于对照组的12.00%,差异有统计学意义($\chi^2=4.807, P=0.028<0.05$),见表6。

表6 两组患者术后并发症比较(例)

组别	例数	急性肾损伤	感染	低心排量综合征	总发生率(%)
观察组	75	1	0	1	2.67
对照组	75	2	3	4	12.00

3 讨论

氧自由基被认为是心肌缺血再灌注损伤的重要因素之一,心肌缺血再灌注时,可产生大量的氧自由基,与心肌细胞膜上的多价不饱和脂肪酸发生连锁反应,导致脂质过氧化物的发生,使膜电位不稳定触发严重的心律失常。相关报道指出,补充外源性的GSH可减慢心肌GSH降低,减轻再灌注损伤^[5]。GSH作为质子供体,可将H₂O₂转化为H₂O,清除有强氧化性的H₂O₂,并可防止其转化为毒性更强的氧自由基,进而可阻止脂质过氧化反应的进行,减轻心肌功能损伤。本研究结果显示,观察组T1、T2、T3的LDH、CK-MB、cTn I水平低于对照组,说明体外预充GSH可改善患者心肌损伤。另外本研究结果显示,两种方法治疗的临床疗效相当,与既往研究存在差异^[6],这可能与本研究样本量少有关,故需增加样本量以进一步探究心脏瓣膜置换术后给予联合治疗的临床疗效。

体外循环时血液与管道等异物接触及心肌缺血再灌注损伤、手术创伤等易导致全身炎症反应的发生,且组织器官缺血再灌注可激活补体系统,产生较多促炎细胞因子。LI等^[7]研究发现,IL-6、IL-8等促炎细胞因子可改变脏器内血管阻力,引起器官功能异常。GSH可作为质子供体,将H₂O₂转化为H₂O,防止其转化为强毒性的羟自由基,阻止脂质过氧化反应的进行,并能促进心肌细胞清除超氧阴离子,通过巯基与自由基结合,转化成易代谢的酸物质,可促进氧自由基排泄,减轻机体氧化应激反应,维持内环境稳态^[8]。本研究结果显示,观察组T1、T2、T3的IL-6、hs-CRP水平低于对照组,表明体外预充GSH可减轻患者炎症反应。其原因在于GSH可通过拮抗NF- γ B,来抑制TNF- α 转录,阻断炎症反应的恶性循环,减轻全身炎症反应。

体外循环为非心理性血液灌注,对血小板形态功能及纤溶系统等影响较大,心肌再灌注时产生的大量炎症介质、氧自由基等,会损伤血管内皮功能,导致患者术后血流动力学异常,造成肺脏等重要脏器功能损

伤。相关研究也指出,氧自由基积累是导致体外循环手术肺部损伤的主要原因之一^[9-10]。OI、A-aDO₂值是反映肺换气功能的重要指标,OI值越低说明肺氧合功能越差,而A-aDO₂可反映肺换气功能,故本研究通过检测OI、A-aDO₂值来评价患者肺换气功能,结果发现观察组T3的OI值明显高于对照组,而T2、T3的A-aDO₂明显低于对照组,ICU停留时间、ICU机械通气时间短于对照组,说明体外循环预充GSH能改善患者肺换气功能,这可能与GSH能减轻肺水肿程度有关。另外,本研究发现,体外循环预充GSH能降低心脏瓣膜置换术患者术后并发症发生率。

综上所述,体外循环预充GSH能减轻心脏瓣膜置换术患者的心肌损伤程度,并能改善肺换气功能。本研究不足之处在于纳入样本量较少,可能会导致研究结果出现偏移,故后期需增加样本量以进行进一步探究。

参考文献

- [1] 周锐. 米力农对体外循环心脏瓣膜置换术后患者细胞因子及左心室功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(3): 103-107.
- [2] LANNEMYR L, BRAGADOTTIR G, KRUMBHOLZ V, et al. Effects of cardiopulmonary bypass on renal perfusion, filtration, and oxygenation in patients undergoing cardiac surgery [J]. Anesthesiology, 2017, 126(2): 205-213.
- [3] 罗世官, 陈宏明, 谭荣邦, 等. 高压氧预适应联合依达拉奉对心脏瓣膜置换术后患者神经认知功能、生活质量及炎症因子水平的影响[J]. 中国医药导报, 2016, 13(8): 29-32.
- [4] 颜红兵. 美国心瓣膜疾病治疗指南-2006年修订版[M]. 北京: 中国环境科学出版社, 2006: 19-20.
- [5] LANNEMYR L, BRAGADOTTIR G, HJÄRPE A, et al. Impact of cardiopulmonary bypass flow on renal oxygenation in patients undergoing cardiac operations [J]. Ann Thorac Surg, 2019, 107(2): 505-511.
- [6] 程行东, 舒礼良, 黄辰, 等. 盐酸奥普力农对心脏瓣膜置换术后患者心功能改善及血流动力学的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2018, 25(6): 594-598.
- [7] LI W, JIAO C, LAI D, et al. Papaverine perfusion via the aortic root before heart re-beating alleviates myocardial injury after heart valve replacement [J]. Arch Med Res, 2021, 52(4): 405-413.
- [8] 任建立, 张义和, 刘虎, 等. 不同心肌保护方法对风湿性心脏病瓣膜置换术患者 IMA、CK-MB 及 cTn-T 水平的影响[J]. 现代医学, 2016, 44(9): 1167-1172.
- [9] 赵艳艳. 还原性谷胱甘肽对血液透析患者TLRs/MYD88信号通路和微炎症状态的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(11): 1350-1352.
- [10] 付熠, 柏志强, 王蔚浩, 等. 还原型谷胱甘肽对STEMI患者硫氧还蛋白及心室重构的影响[J]. 中国热带医学, 2016, 16(3): 255-258.

(收稿日期:2021-01-30)