

灯盏花素对体外循环心内直视手术患儿 心肌损伤的保护作用

谢文锡 岳利民 宋海龙 连庆泉 陈小玲 蒋懿斐 费建斌 金胜威 李 军 上官王宁

摘要 目的 观察心内直视手术患儿体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)术后心肌损伤情况,并评价灯盏花素是否具有心功能保护作用。方法 择期行室间隔缺损修补术的学龄前患儿(≤ 6 岁)36例,随机分成对照组(生理盐水)、低剂量灯盏花素组(低剂量组,0.5 mg/kg 灯盏花素)和高剂量灯盏花素组(高剂量组,1 mg/kg 灯盏花素)3组,每组各12例。于麻醉诱导完成后开始微泵静脉输注15 mL生理盐水或灯盏花注射液,30 min内输注完毕。分别于术前(T_0)、主动脉阻断开放即刻(T_1)、开放30 min(T_2)、1 h(T_3)、术后6 h(T_4)及术后24 h(T_5)测定血浆肌钙蛋白-I(cTn-I)及丙二醛(MDA)浓度。同时记录手术时间、CPB时间、主动脉阻断时间以及术后24 h引流情况。记录所有患儿术中使用的咪达唑仑、异丙酚和芬太尼总量。结果 3组患儿主动脉阻断时间、CPB时间、手术时间和术中咪达唑仑、异丙酚和芬太尼总量以及术后引流量比较差异均无统计学意义。与基础值(T_0 点)比较,3组患儿cTn-I于主动脉阻断开放后即刻、6 h及24 h(T_1 、 T_4 、 T_5 点)明显升高($P < 0.01$),峰值出现于主动脉阻断开放后6 h(T_4 点)。与对照组比较,低剂量组cTn-I值在 T_1 、 T_4 时间点较低($P < 0.01$),高剂量组在 T_1 、 T_4 、 T_5 时间点较低($P < 0.01$),两剂量组间差异无统计学意义。3组患儿血浆MDA浓度在 T_1 时点开始升高,并在主动脉开放后30 min(T_2 点)出现峰值,之后开始下降,并在 T_5 时间点降至术前水平;与对照组比较,低、高剂量组于 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 时点浓度较低($P < 0.01$)。结论 心内直视手术患儿体外循环后均发生不同程度的心肌功能损害,在主动脉阻断开放后24 h内cTn-I的高峰值出现于主动脉阻断开放后6 h。灯盏花素治疗组血浆cTn-I及MDA浓度较低,表明体外循环前静脉输注灯盏花素对体外循环心内直视手术所致心肌损伤具有一定的保护作用。

关键词 心内直视手术;体外循环;心肌损伤;灯盏花素;儿童

Protective Effect of Breviscapine on Cardiac Function in Children after Cardiopulmonary Bypass Undergoing Open Heart Surgery XIE Wen-xi, YUE Li-min, SONG Hai-long, et al *Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital & Yuying Children Hospital, Wenzhou Medical College, Zhejiang (325027)*

ABSTRACT **Objective** To assess the condition of myocardial injury after cardiopulmonary bypass (CPB) and the effects of breviscapine (BVC) on cardiac function in children undergoing open heart surgery. **Methods** Thirty-six children (ASA II or III, aged 2-65 months) scheduled to receive ventricular septal defect repairing were randomly assigned to three groups, the control group treated with saline, and the BVC treated groups treated respectively with low dose (0.5 mg/kg) and high dose (1.0 mg/kg) BVC, 12 patients in each group. Saline or BVC (in volume of 15 mL) was administered intravenously after induction of anesthesia with micro-pump within 30 min. Blood levels of troponin I (cTn-I) and malondialdehyde (MDA) were measured at different time points: pre-operation (T_0), during aortic unclamping (T_1), and 30 min, 1 h, 6 h, 24 h after aortic unclamping (T_2 , T_3 , T_4 , T_5). And the time of operation, CPB, aortic unclamping, and the condition of drainage in 24 h after operation as well as the dosages of narcotics (midazolam, propofol and fentanyl) used were recorded. **Results** No significant difference among groups was found in terms of sex ratio, age, body weight, time of aortic unclamping, CPB and operation, as well as the dosages of narcotics used and the volume of post-operation drainage. Compared with baseline (T_0), levels of cTn-I at T_1 , T_4 and T_5 increased significantly in all three groups ($P < 0.01$), with the peak revealed at T_4 ; cTn-I in the control group were higher than those in the low

基金项目:浙江省卫生厅课题基金资助项目(No. 2005B123);浙江省卫生厅重点科技项目基金资助项目(No. 2005ZD010)

作者单位:温州医学院附属第二医院麻醉科,胸外科(浙江 温州 325027)

通讯作者:上官王宁, Tel: 0577-88879167, E-mail: sgwning@yahoo.com.cn

dose BVC treated group at T_1 and T_4 ($P < 0.01$), and those in the high dose BVC group at T_1 , T_4 , and T_5 , while it was insignificantly different between the two BVC treated groups. Level of plasmal MDA began to rise in all groups at T_1 , with the peak revealed at T_2 , it lowered after then, and reached the baseline at T_5 ; comparison between groups showed that it was lower in the BVC treated groups than in the control group at $T_1 - T_4$. **Conclusions** Different degree of cardiac injury always happens after open heart surgery and CPB, showing high level of cTnI within 24 h with the peak revealed at 6 h after aortic unclamping. Intravenous perfusion BVC before CPB at the dose of 0.5 or 1 mg/kg could protect the cardiac function to some extent.

KEYWORDS open heart surgery; cardiopulmonary bypass; cardiac injury; breviscapine; children

心肌保护是心脏外科尤其是小儿心脏外科研究的重要课题。实验和临床研究证明,体外循环内直视手术期间,尽管有低温和心肌保护,仍存在着心肌缺血再灌注损伤^[1-3]。灯盏花具有散寒解表、祛风除湿、活血化瘀、通经活络、消炎止痛的功效^[4],目前关于其对体外循环内直视手术后心肌损伤保护作用的临床研究报道甚少。本研究拟通过观察体外循环内直视手术患儿围术期血浆肌钙蛋白-I(cTnI)、丙二醛(MDA)浓度的变化,探讨心内直视手术患儿体外循环术(cardiopulmonary bypass, CPB)后心肌损伤情况以及灯盏花素对心肌损伤的保护作用及其可能机制。

资料与方法

1 病例选择 收集 2008 年 3 月—2009 年 6 月温州医学院附属第二医院择期在浅低温体外循环下行室间隔缺损修补术的先天性室间隔缺损患儿 36 例,其中男性 18 例,女性 18 例。按美国麻醉医师协会分级(ASA)属 II 或 III 级,年龄 3 ~ 65 月(学龄前儿童,≤6 岁)。随机(按照随机数字表)分成对照组(生理盐水)、低剂量灯盏花素组(低剂量组,0.5 mg/kg 灯盏花素)和高剂量灯盏花素组(高剂量组,1.0 mg/kg 灯盏花素)3 组,每组 12 例(表 1),3 组一般资料比较差异无统计学意义。

排除标准 ASA IV 或 V 级,并发呼吸道感染,发热(体温 $> 37.8^\circ\text{C}$),肺或全身感染,充血性心衰,左室射血分数 $< 40\%$,血流动力学不稳定,中重度肺动脉高压,严重肝、肾功能异常,有中枢神经系统疾病史,血红蛋白(Hb) $< 120\text{ g/L}$,低血浆白蛋白($< 35\text{ g/L}$),营养不良低体重或肥胖患儿。术前排查由同一医师进行以保证排除标准执行的有效性。术中排除:药物过敏,麻醉及手术意外或并发症(诸如术中出現恶性心律失常、体外循环停机困难、二次手术等)。

2 治疗方法

2.1 麻醉方式 所有患儿术前禁食 6 h,禁饮 4 h。采用 Datex-Ohmeda S/5 Aespire ADU 麻醉机(Da-

tex-Ohmeda 公司,美国)行面罩吸入七氟醚麻醉诱导,入睡后开放外周静脉并行动脉穿刺。采用 S/5 TM 监测仪(Datex-Ohmeda 公司,芬兰)监测动脉血压、心电图、脉搏氧饱和度、体温和肺顺应性,采用 Ultima II 麻醉气体浓度监测仪(Datex-Ohmeda 公司,芬兰)监测吸入和呼出氧气浓度和呼气末 CO_2 浓度。静脉注射咪唑安定 0.1 mg/kg、哌库溴铵 0.1 mg/kg、芬太尼 10 $\mu\text{g/kg}$ 行静脉麻醉诱导。气管插管后行持续机械间歇正压通气,潮气量 8 ~ 10 mL/kg,呼吸频率 15 ~ 25 次/min,吸呼比 1 : 2,维持呼气末 CO_2 分压 30 ~ 40 mm Hg。在麻醉机械通气期间未使用呼吸末正压(PEEP)通气。气管插管后行颈内静脉穿刺,监测中心静脉压,通过适量的输液和血管活性药物维持血流动力学稳定。麻醉维持给予静脉持续输注异丙酚(2 ~ 3 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$),同时间断静脉注射咪达唑仑,哌库溴铵和芬太尼。

2.2 给药途径 于麻醉诱导完成后开始微泵静脉输注 15 mL 生理盐水或灯盏花注射液(广东省大日生物化学药业有限公司,批号:07080202,主要成分:灯盏花素,规格:2 mL 含 5 mg,5 mL 含 20 mg),30 min 内输注完毕。麻醉、手术、术后监护由同一组医护人员完成,各组患儿的术前术后处理均一致。

2.3 CPB 方法 全组患儿均在全麻浅低温体外循环下行心内直视手术,采用常规的外科手术操作和心脏保护措施。CPB 采用 Sarns 8000 型 CPB 机(Sarns 3M,美国)、Medtronic minmax 膜式氧合器(美国)和小儿体外循环管道(西京医疗用品有限公司,西安),常规安装改良超滤装置(Terumo,日本)。所有患儿未使用糖皮质激素、乌司他丁、抑肽酶和白细胞滤过,围术期未使用影响肺功能评估的其他药物。所有患儿麻醉、手术及围术期抗炎、强心、利尿等均一致。手术结束后所有患儿带气管插管送至胸外 ICU,采用 Puritan-Bennett 7200 型呼吸机(Puritan Bennett 公司,美国)行机械通气。当患儿完全清醒,血液动力学稳定,血气正常后停用呼吸机。

3 资料采集与分析 分别于术前(T_0)、主动脉阻断开放即刻(T_1)、开放 30 min(T_2)、1 h(T_3)、术后 6 h(T_4)及术后 24 h(T_5)采集外周动脉血 4 mL, EDT 抗凝离心(3 000 r/min)15 min, 移液管吸取上层血浆于 4 支 0.5 mL AP 管中, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存, 1 个月内分别进行血浆 cTn-I 及 MDA 浓度测定。cTn-I 试剂盒由贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司提供, 并采用该公司的 UniCel DxI 800 免疫分析系统检测。MDA 试剂盒由南京建成公司提供, 应用比色法测定。由于 CPB 期间血液稀释, 为排除影响均对所测值进行下列公式校正, 校正值 = [术前红细胞压积(Hct) × 实测值]/采样时 Hct。同时记录手术时间(手术切皮至手术结束时间)、CPB 时间(体外循环开机至停机时间)、主动脉阻断时间(主动脉阻断至开放时间)及术后引流情况。记录所有患儿术中使用的咪达唑仑、异丙酚和芬太尼的给药总量。

4 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件包进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内组间比较采用重复测量方差分析; 组间比较采用单因素方差分析; 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

1 各组患儿一般资料比较(表 1) 3 组患儿性别、年龄、体重、主动脉阻断时间、CPB 时间、手术时间和术中咪达唑仑、异丙酚和芬太尼给药总量以及术后引流量比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组患儿一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	低剂量组	高剂量组
性别(男/女, 例)	7/5	5/7	6/6
年龄(月)	27 ± 16	22 ± 15	29 ± 22
体重(kg)	12 ± 4	11 ± 3	13 ± 7
主动脉阻断时间(min)	42 ± 12	36 ± 16	32 ± 12
CPB 时间(min)	57 ± 17	51 ± 15	49 ± 14
手术时间(min)	123 ± 15	114 ± 11	114 ± 15
咪达唑仑给药总量(mg)	6.3 ± 2.9	5.6 ± 2.3	6.6 ± 1.9
异丙酚给药总量(mg)	64 ± 27	43 ± 9	58 ± 32
芬太尼给药总量(mg)	0.37 ± 0.14	0.35 ± 0.10	0.38 ± 0.20
术后引流量(mL)	133 ± 19	128 ± 15	127 ± 21

2 各组患儿不同时间点 cTn-I 浓度变化比较(表 2) 与基础值(T_0 点)比较, 3 组患儿 cTn-I 于 T_1 、 T_4 及 T_5 时间点升高($P < 0.01$), 峰值出现于 T_4 点。与对照组比较, 低剂量组 cTn-I 值 T_1 、 T_4 时间点较低($P < 0.01$), 高剂量组 T_1 、 T_4 、 T_5 时间点较低($P < 0.01$), 低剂量、高剂量组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 各组患儿不同时间点 cTn-I 浓度变化比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	cTn-I 浓度			
		T_0	T_1	T_4	T_5
对照	12	0.019 ± 0.006	2.689 ± 0.814*	7.412 ± 2.446*	2.686 ± 0.827*
低剂量	12	0.021 ± 0.006	1.311 ± 0.382* Δ	5.043 ± 1.574* Δ	2.233 ± 0.742*
高剂量	12	0.019 ± 0.006	1.314 ± 0.402* Δ	4.835 ± 1.593* Δ	1.767 ± 0.493* Δ

注: 与本组 T_0 比较, * $P < 0.01$; 与对照组同期比较, $\Delta P < 0.01$

3 各组患儿不同时间点 MDA 浓度变化比较(表 3) 3 组患儿血浆 MDA 浓度在 T_1 时点开始升高, 并在 T_2 点出现峰值, 之后开始下降, 并在 T_5 时间点降至术前水平; 与对照组比较, 低、高剂量组于 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 时点浓度较低($P < 0.01$)。

讨 论

我们研究发现: (1) cTn-I 的峰值出现于主动脉阻断开放后 6 h; (2) 与对照组比较, 灯盏花素组患儿主动脉开放即刻血浆 cTn-I 明显降低, 提示体外循环前静脉泵注 1 mg/kg、0.5 mg/kg 灯盏花素具有明显的心肌保护作用。 (3) 在 T_5 时间点低剂量组 cTn-I 浓度与对照组比较, 差异无统计学意义, 而高剂量组与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 可能由于低剂量组代谢和体外循环等关系, 药物浓度太低, 致使其作用不明显。

Mair 等^[5]证实 cTn-I 具心肌特异性, 是迄今发现诊断心肌损伤特异性和敏感性最高的标志物之一。在心肌缺血再灌注损伤、长时间手术及体外循环、操作导致的心肌损伤, cTn-I 均有不同程度升高^[5,6], 本试验结果也证明了这一点。本研究结果显示, 与 T_0 点比较, 3 组患儿 cTn-I 于主动脉阻断开放后即刻、6 h 及 24 h 均明显升高, 表明体外循环内心直视手术后所有患儿均不同程度出现心功能损害。有报道称, cTn-I 水平在

表 3 各组患儿不同时间点 MDA 浓度变化比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MDA 浓度					
		T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5
对照	12	2.87 ± 0.36	4.41 ± 0.60*	6.15 ± 1.04*	4.58 ± 0.82*	3.88 ± 0.45*	2.99 ± 0.37
低剂量	12	2.83 ± 0.47	3.76 ± 0.45* Δ	4.71 ± 0.66* Δ	3.79 ± 0.70* Δ	3.25 ± 0.27* Δ	2.69 ± 0.43
高剂量	12	2.67 ± 0.23	3.76 ± 0.46* Δ	4.69 ± 0.22* Δ	3.73 ± 0.39* Δ	3.23 ± 0.19* Δ	2.69 ± 0.38

注: 与本组 T_0 比较, * $P < 0.01$; 与对照组同期比较, $\Delta P < 0.01$

心肌损伤 3~5 h 升高,随后心肌结构蛋白降解,cTn-I 不断释出,于 5~24 h 达峰值,5~10 d 恢复正常^[7]。本研究结果也显示:3 组患儿 cTn-I 浓度于主动脉阻断开放后逐渐升高,6 h 达到高峰。

测定 MDA 含量可反映机体内脂质过氧化的程度,间接反映细胞损伤程度,MDA 越高说明细胞损伤程度越重。Corcoran TB 等^[8]发现 MDA 于心肌再灌注后开始升高,再灌注后 5 min 达到高峰,再灌注后 20 min 开始下降。本研究发现,患儿 MDA 浓度在主动脉开放后开始升高,开放后 30 min 明显升高,开放后 24 h 后恢复到正常水平。贾俊海等^[9]报道灯盏花素能通过升高心肌超氧化物酶(SOD)和谷胱甘肽-过氧化物酶(GSH-Px)水平,提高心肌线粒体 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性,增强心肌组织中的 ATP 酶活性,明显降低心肌 MDA,从而减轻脂质过氧化和自由基损伤,改善心脏泵功能,起到心肌保护作用。这与我们在研究中观测到灯盏素组患儿血清 MDA 浓度较对照组明显降低相符。

综上所述,心内直视手术患儿 CPB 后均发生不同程度的心功能损害,灯盏花素对于先天性心脏病患儿缺血再灌注心肌有一定的保护作用。延长药物使用时间,调整药物剂量结果可能会更加明显。本试验的主要不足之处是缺乏可以确定心肌损伤程度的组织学证据,缺乏术后心脏并发症(如心律失常等)以及住院时间等其他相关因素对研究结果的影响,有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Albacker TB, Carvalho G, Schrieker T, et al. Myocardial protection during elective coronary artery bypass grafting using high-dose insulin therapy [J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 84(6): 1920-1927.
- [2] Whitaker DC, Stygall J, Harrison MJ, et al. Leucocytedepleting arterial line filtration does not reduce myocardial injury assessed by troponin T during routine coronary artery bypass grafting using crossclamp fibrillation [J]. *Perfusion*, 2006, 21(1): 55-60.
- [3] Piriou V, Mantz J, Goldfarb G, et al. Sevoflurane preconditioning at 1 MAC only provides limited protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized bi-centre trial [J]. *Br J Anaesth*, 2007, 99(5): 624-631.
- [4] 刘宏,杨祥良,徐辉碧. 灯盏花的研究进展[J]. *中草药*, 2002, 33(6): 566-568.
Liu H, Yang XL, Xu HB. Advances in studies on *Erigeron breviscapus* [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2002, 33(6): 566-568.
- [5] Mair J, Larue C, Mair P, et al. Use of cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting [J]. *Clin Chem*, 1994, 40(11): 2066-2070.
- [6] Braun SL, Baum H, Neumeier D, et al. Troponin T and troponin I after coronary artery bypass grafting: discordant results in patients with renal failure [J]. *Clin Chem*, 1996, 42(5): 781-783.
- [7] Maynard ST, Menow IB, Adgey AA. Troponin T or troponin I as cardiac markers in ischaemic heart disease [J]. *Heart*, 2000, 83(4): 371-373.
- [8] Corcoran TB, Engel A, Sakamoto H, et al. The effects of propofol on neutrophil function, lipid peroxidation and inflammatory response during elective coronary artery bypass grafting in patients with impaired ventricular function [J]. *Br J Anaesth*, 2006, 97: 825-831.
- [9] 贾俊海,陈素仙,苏一星,等. 灯盏花素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2006, 16(6): 477-481.
Jia JH, Chen SX, Su YX, et al. Protective effects of breviscapine on myocardial ischemic reperfusion injury of rats [J]. *J Jiangsu Univ (Med Edition)*, 2006, 16(6): 477-481.

(收稿:2009-11-02 修回:2009-12-29)