

黄芪注射液对婴儿先天性心脏病体外循环术后肾损伤的干预作用

提运幸 潘征夏 吴 春 王 刚 李洪波 李勇刚 安 永 代江涛

摘要 **目的** 探讨黄芪注射液对婴儿先天性心脏病(先心病)体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)术后肾损伤的干预效果,为先心病婴儿 CPB 术后肾损伤的保护提供新方法。**方法** 选取在 CPB 下行先心病手术的婴儿 40 例,随机分为试验组(20 例)与对照组(20 例),试验组于手术转流前在灌注液中加入黄芪注射液(2 mL/kg),对照组给予等量生理盐水。分别于转流前(T1)、手术结束时(T2)、术后 2 h(T3)、术后 6 h(T4)、术后 24 h(T5)以 ELISA 法检测两组患儿血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(cystatin C, CysC)和尿 N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, NAG)浓度。**结果** CPB 后两组 CysC 无明显升高($P>0.05$);对照组 NAG 在术后均有明显升高($P<0.05$),而试验组术后升高不明显($P>0.05$)且明显低于对照组($P<0.05$);对照组 TNF- α 和 IL-6 在术后均有显著升高($P<0.05$),试验组 TNF- α 和 IL-6 在术后明显低于对照组($P<0.01$)。**结论** CPB 可导致先心病婴儿肾小管损伤;术前应用黄芪预处理后可对肾小管功能有保护作用。

关键词 肾损伤;体外循环;黄芪注射液;婴儿;先天性心脏病

Intervention of Astragalus Injection on the Kidney Injury after Cardiopulmonary Bypass of Infants with Congenital Heart Disease TI Yun-xing, PAN Zheng-xia, WU Chun, et al *Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing (400014)*

ABSTRACT **Objective** To study the intervention of Astragalus Injection in the kidney injury of infants with congenital heart disease after cardiopulmonary bypass, thus providing a new method for protection of the kidney injury in them. **Methods** Forty infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass were randomly assigned to the test group and the control group, twenty in each group. Astragalus Injection (at the dose of 2 mL/kg) was added in the perfusion fluid before giving to infants in the test group before bypass, while the normal saline of the same volume was added in the perfusion fluid before giving to infants in the control group ($P<0.01$). The concentrations of serum tumor necrosis factor- α (TNF)- α , interleukin-6 (IL-6), cystatin C (CysC), and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) were detected with ELISA at the following time points, i. e. before bypass (T1), by the end of the surgery (T2), 2 h after surgery (T3), 6 h after surgery (T4), and 24 h after surgery (T5). **Results** The serum CysC concentrations were not significantly higher after CPB ($P>0.05$). The urinary NAG level increased significantly in the control group after surgery ($P<0.05$), but no obvious increase of the urinary NAG level was found in the test group after surgery ($P>0.05$). It was obviously lower than that of the control group ($P<0.05$). After CPB serum TNF- α and IL-6 levels increased significantly in the control group ($P<0.05$), while they were lower in the test group than in the control group ($P<0.01$). **Conclusions** CPB may result in the renal tubular injury in infants with congenital heart disease. The application of Astragalus Injection before the CPB plays a role in protecting renal tubular functions.

KEYWORDS kidney injury; cardiopulmonary bypass; Astragalus Injection; infant; congenital heart disease

小儿先天性心脏病(简称先心病)体外循环

(CPB)术后急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)/急性肾衰竭(acute renal failure, ARF)仍然是临床上比较常见的并发症。有文献报道 AKI 和 ARF 的发生率分别为 30%^[1]和 11.5%^[2],而且大约有一半 AKI 后来发展至 ARF^[3]。ARF 患者 ICU 住院时间延长,院内病死

作者单位:重庆医科大学附属儿童医院心胸外科(重庆 400014)

通讯作者:潘征夏, Tel: 13983366811, E-mail: Panzhengxia005@ya-

hoo.com.cn

率高达 20%^[1],故有人认为 ARF 是一个独立预测病死率上升的重要因子^[4]。本研究检测 CPB 前后炎症细胞因子及肾功能指标的改变,旨在探讨 CPB 术后婴儿肾损伤情况及黄芪的干预作用。

资料与方法

1 一般资料 选取我院 2009 年 10 月—2010 年 7 月期间重庆医科大学附属儿童医院心胸外科住院的先心病婴儿共 40 例,应用随机数字表分为试验组和对照组。所有纳入研究的患儿均经重庆医科大学附属儿童医院医学伦理委员会批准及患儿家属同意。对照组 20 例,其中男 10 例,女 10 例;年龄 2~12 个月,平均(7.00±3.24)个月;体重 4.2~9.8 kg,平均(6.28±1.53) kg;病种包括室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD) 11 例,房间隔缺损(atrial septal defect, ASD) 2 例, VSD 合并 ASD 3 例, VSD 合并动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA) 1 例, VSD 合并肺动脉狭窄(pulmonary stenosis, PS) 1 例, ASD 合并 PDA 1 例,法洛四联症(tearology of Fallot, TOF) 1 例;其中有轻度肺动脉高压 8 例,中度 6 例,中-重度 1 例,重度 2 例。试验组 20 例,其中男 11 例,女 9 例;年龄 2~12 个月,平均(6.00±3.23)个月;体重 3.3~7.6 kg,平均(5.46±1.32) kg;病种包括 VSD 9 例, ASD 1 例, VSD 合并 ASD 6 例, VSD 合并 PDA 1 例, VSD 合并 PS 1 例, TOF 1 例, TOF 合并 ASD 1 例;其中有轻度肺动脉高压 10 例,中度 1 例,中-重度 3 例,重度 1 例。所有患儿术前肾功能指标(血清肌酐和尿素氮)均在正常范围内并且术前均未使用对肾脏有损害的药物史。两组患儿性别、年龄、体重、RACHS-1 评分^[5]、CPB 时间、主动脉阻断时间及 CPB 中最低温度比较(表 1)差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组患儿一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组(20 例)	试验组(20 例)
性别(男/女)	10/10	11/9
平均年龄(月)	7.00±3.24	6.00±3.23
平均体重(kg)	6.28±1.53	5.46±1.32
RACHS-1 评分(分)	1.85±0.51	1.95±0.50
CPB 时间(min)	69.40±24.92	75.75±29.6
主动脉阻断时间(min)	37.30±17.85	39.65±20.31
最低温度(℃)	31.60±2.17	30.41±2.25

2 用药方法 试验组于手术转流前在灌注液中加入黄芪注射液(成都地奥九泓制药厂,生产批号:1001047, 2 mL/kg);对照组以等量生理盐水替代。CPB 时间平均(72.58±27.23) min, 主动脉阻断时间

平均(38.48±18.91) min。

3 麻醉及 CPB 方法 所有患儿均行静脉复合麻醉,麻醉诱导及维持药物相同。CPB 设备包括 Stockert-III 人工心肺机(Stockert 公司,德国生产), Medtronic 3301 膜式氧合器, Dideco 901 膜式氧合器(Dideco 公司,意大利生产),宁波菲拉尔体外循环管道及动脉微栓过滤器(宁波菲拉尔医疗用品厂生产),东莞科威婴儿心肌保护装置(东莞科威医疗器械有限公司)和 Dideco 婴儿型血液浓缩器(Dideco 公司,意大利生产)。常规建立 CPB 后主动脉根部灌注高钾冷晶体心肌保护液(10~15 mL/kg)。待心脏停跳后行缺损修补术。转流中应用 α -稳态方法进行血气管理和电解质平衡管理。所有患儿均选择浅低温/中低温(25~35℃)。

4 标本收集和指标测定 两组分别于转流前(T1)、手术结束时(T2)、术后 2 h(T3)、术后 6 h(T4)、术后 24 h(T5)收集尿液和动脉血各 2~3 mL,以 ELISA 法测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(CysC)及尿 N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)的浓度(试剂盒购自重庆卓诺生物技术有限公司, R&D SYSTEMS 生产)。为排除血液稀释的影响,所有测定的指标值按照下列公式校正:校正值=(术前 HCT×实测值)/采样时间点 HCT。

5 统计学处理 应用统计软件 SPSS 17.0 进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用方差分析及多重比较,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,炎症因子与肾功能指标作相关性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 两组患儿 CPB 前后不同时间点 NAG 和 CysC 浓度比较(表 2) 对照组患儿血清 CysC 在 CPB 后升高不显著($P>0.05$),试验组在 T2 时间点明显低于对照组($P<0.05$)。对照组患儿尿 NAG 在 CPB 后各时间点均较 T1 时间点有显著增高($P<0.05$),试验组在 T2、T3 和 T4 时间点均明显低于对照组($P<0.05$)。

2 两组患儿 CPB 前后不同时间点血清 TNF- α 、IL-6 浓度比较(表 3) 与 T1 时间点比较,对照组 TNF- α 浓度在 T2、T3 和 T4 时间点均显著升高($P<0.05$);在 T2、T3、T4 和 T5 时间点试验组 TNF- α 浓度均明显低于对照组($P<0.01$);与 T1 时间点比较,对照组 IL-6 浓度在 T2 时间点显著升高($P<0.05$);在 T3 时间点试验组 IL-6 浓度明显低于对照组($P<0.01$)。

表2 两组患儿 CPB 前后不同时间点 NAG 和 CysC 浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	CysC (mg/L)	NAG(U/L)
对照	T1	701.31 ± 495.29	5.50 ± 3.69
	T2	958.92 ± 516.53	17.50 ± 8.60*
	T3	1068.90 ± 874.61	23.36 ± 15.66*
	T4	830.90 ± 258.97	15.57 ± 8.24*
	T5	772.47 ± 513.66	14.98 ± 11.01*
试验	T1	578.75 ± 226.53	7.56 ± 3.65
	T2	658.33 ± 275.76 ^Δ	5.56 ± 2.58 ^Δ
	T3	695.11 ± 432.74	6.73 ± 4.19 ^Δ
	T4	649.55 ± 345.27	9.00 ± 3.22 ^Δ
	T5	627.47 ± 270.21	9.93 ± 3.63

注:与本组 T1 比较,* $P < 0.05$;与对照组同时时间点比较,^Δ $P < 0.05$

表3 两组患儿 CPB 前后不同时间点血清 TNF-α 及 IL-6 浓度比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TNF-α	IL-6
对照	T1	38.40 ± 49.65	52.38 ± 52.73
	T2	182.38 ± 43.74*	125.70 ± 94.61*
	T3	216.32 ± 48.41*	110.61 ± 124.21
	T4	116.77 ± 71.77*	111.96 ± 108.80
	T5	92.06 ± 79.43	75.02 ± 98.34
试验	T1	44.55 ± 47.02	41.08 ± 19.47
	T2	42.61 ± 45.58 ^Δ	117.94 ± 154.53
	T3	59.57 ± 54.68 ^Δ	52.52 ± 79.58 ^Δ
	T4	51.29 ± 52.79 ^Δ	166.53 ± 165.70
	T5	23.00 ± 31.31 ^Δ	99.55 ± 99.33

注:与本组 T1 比较,* $P < 0.05$;与对照组同时时间点比较,^Δ $P < 0.01$

3 相关性分析 对炎症因子与肾功能指标之间进行相关性分析的结果显示:NAG 与 IL-6、TNF-α 呈正相关性(r 分别为 0.317,0.308, $P < 0.01$),CysC 与 IL-6 呈正相关性(r 为 0.255, $P < 0.05$)。

讨 论

小儿肾脏发育是由未成熟逐渐趋向成熟,调节能力较弱,贮备能力差,一般至 1~1.5 岁时达到成人水平^[6]。凌光辉等^[7]对 5 100 例体外循环心脏手术的患者按年龄进行分组:婴幼儿组(0~3 岁)、儿童组(4~14 岁)、成人组(15~60 岁)及老人组(>60 岁),以患者术后尿量<0.5 mL/(kg·h)超过 6 h 作为诊断术后发生 AKI 的标准,研究发现 4 个年龄段的人群 AKI 的发生有明显的差异,提示年龄越小者接受体外循环心脏手术后 AKI 的发生率越高。故推测 CPB 对婴儿未发育成熟的肾脏更易产生损伤,然而目前单纯针对婴儿先心病 CPB 术后肾损伤的报道少见。

目前多数研究结果认为心脏术后肾损伤与全身炎症反应有关,研究较多且有代表性的细胞因子有 TNF-

α,IL-1β,IL-2,IL-6,IL-8,IL-10 等。TNF-α 有直接细胞毒作用,大量释放可收缩肾脏血管,降低肾血流量和诱导中性粒细胞和单核细胞聚集^[8];TNF-α 可降低肾小球血流量和滤过率,提高肾小球对白蛋白的通透性,导致肾小球纤维蛋白沉积,并刺激细胞浸润^[8];TNF-α 还有直接损伤血管内皮细胞作用,导致血管内皮大片脱落和形态改变^[9]。有研究表明促 IL-6 和 IL-8 可损害肾近段小管细胞,从而导致手术后肾功能不全^[10]。此外,CPB 中白细胞活化导致大量的氧自由基释放^[11],可造成细胞毒性损伤。CPB 触发释放儿茶酚胺、血管紧张素Ⅱ、加压素和血栓素^[12]等肾血管收缩性化合物,引发肾缺血性改变。

本研究结果显示:对照组患儿在 CPB 后 NAG 显著升高而 CysC 升高不明显,表明婴儿先心病术后存在肾小管功能损伤,而肾小球滤过功能改变不明显。TNF-α 和 IL-6 在 CPB 术后有显著性升高,而且相关性分析显示与 NAG 和 CysC 有正相关性,推测 CPB 对婴儿的肾损伤可能与 TNF-α 和 IL-6 浓度升高有关。

中药黄芪为豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根,黄芪注射液是从黄芪中提取的有效成分精制而成,临床上应用中副反应发生率低。本研究结果显示:试验组患儿 CysC 在手术结束时低于对照组,NAG 术后均明显低于对照组,此结果提示黄芪不但对 CPB 术后婴儿肾小管功能有保护作用,而且还可改善肾小球滤过功能,这与在成人中的研究结论有一致性^[13]。推测黄芪对 CPB 后婴儿肾功能保护作用的机制:(1) 黄芪有抗氧化活性,能抑制自由基的产生和清除体内过剩的自由基^[14],保护细胞免疫自由基产生的过度氧化作用的影响;(2) 减少 TNF-α^[15],抑制炎症级联反应,从而降低 IL-6,减轻术后炎症反应,减弱了术后肾损伤。试验组 TNF-α 和 IL-6 浓度升高幅度均显著低于对照组,且 NAG 和 CysC 与 TNF-α 和 IL-6 浓度变化有正相关性,因此黄芪对术后肾功能的保护作用可能与抑制 TNF-α 和 IL-6 浓度升高有关;(3) CPB 过程中非搏动性灌注产生一个低血压状态,触发释放肾血管收缩性化合物^[12],使肾血管收缩和舒张调节平衡失调。黄芪可通过调节血管活性物质改善由此引发的肾血流动力学异常^[16]。

综上所述,CPB 可导致先心病婴儿术后肾损伤,以肾小管损害最明显。CPB 术前加用黄芪注射液预处理后减弱了术后 TNF-α 和 IL-6 释放幅度,不但对肾小管起到保护作用并且还可改善肾小球滤过功能,而黄芪产生此种作用的更深层次的机制尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Pedersen KR, Povlsen JV, Christensen S, et al. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after surgery for congenital heart disease in children[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007,51(10):1344-1349.
- [2] Ricci Z, Stazi GV, Chiara L, et al. Fenoldopam in newborn patients undergoing cardiopulmonary bypass: controlled clinical trial[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2008,7(6):1049-1053.
- [3] Hoste EA, Kellum JA. RIFLE criteria provide robust assessment of kidney dysfunction and correlate with hospital mortality[J]. *Crit Care Med*, 2006,34(7):2016-2017.
- [4] Bahar I, Akgul A, Ozatik MA, et al. Acute renal failure following open heart surgery: risk factors and prognosis[J]. *Perfusion*, 2005,20(6):317-322.
- [5] Jenkins KJ, Gauvreau K. Center-specific differences in mortality: preliminary analyses using the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) method[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002,124(1):97-104.
- [6] 薛辛东,李永柏. 儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002:270.
Xue XD, Li YB, editors. *Pediatrics* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002:270.
- [7] 凌光辉,曾妮,刘家军,等. 5100 例体外循环心脏手术后急性肾损伤的围手术期危险因素分析[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2009,34(9):861-866.
Ling GH, Zeng N, Liu JJ, et al. Risk factors for acute kidney injury following 5 100 cardiac surgeries with extracorporeal circulation[J]. *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2009, 34(9):861-866.
- [8] 陈涛,潘铁成,李军,等. HO-1 在体外循环中的肾保护作用及其机制初探[J]. *江西医学院学报*, 2006,46(2):24-27.
Chen T, Pan TC, Li J, et al. Preliminary investigation of renal protection by HO-1 during extracorporeal circulation and its molecular mechanism[J]. *Acta Acad Med Jiangxi*, 2006, 46(2):24-27.
- [9] 路东明,汪栋,韩开宝. 川芎嗪对体外循环中炎症因子 IL-8、TNF- α 的影响[J]. *山东医药*, 2007,47(19):108-109.
- Lu DM, Wang D, Han KB. Effect of ligustrazine on inflammatory factors IL-8 and TNF- α after cardiopulmonary bypass[J]. *Shandong Med J*, 2007,47(19):108-109.
- [10] Dittrich S, Aktuerk D, Seitz S, et al. Effects of ultrafiltration and peritoneal dialysis on proinflammatory cytokines during cardiopulmonary bypass surgery in newborns and infants[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004,25(6):935-940.
- [11] Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies[J]. *Chest*, 1997,112(3):676-692.
- [12] Sladen RN, Landry D. Renal blood flow regulation, autoregulation, and vasomotor nephropathy[J]. *Anesthesiol Clin North Am*, 2000,18(4):791-807.
- [13] 璩竹玲,董河,王世端. 黄芪注射液对体外循环下心脏瓣膜置换术后患者肾功能的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2009,29(4):313-316.
Qu ZL, Dong H, Wang SD. Effects of astragalus injection on renal function in patients after cardiac valve replacement with cardiopulmonary bypass[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2009,29(4):313-316.
- [14] 刁金因,盛梅笑. 黄芪及其制剂对肾脏病治疗机制的研究概况[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2008,9(6):556-558.
Diao JN, Sheng MX. Overview of the therapeutic mechanism of milkvetch root and its preparations on renal diseases[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Nephrol*, 2008,9(6):556-558.
- [15] 孙伟,高坤,何伟明,等. 黄芪治“肾”的研究[J]. *中华中医药学刊*, 2008,26(2):241-242.
Sun W, Gao K, He WM, et al. Studies on treatment of Shen by milkvetch root[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2008,26(2):241-242.
- [16] 史红波,范兴忠,李宏. 黄芪对肾病综合征患者血和尿肿瘤坏死因子的影响[J]. *临床肾脏病杂志*, 2005,5(3):115-117.
Shi HB, Fan XZ, Li H, et al. Effect of astragalus on serum and urinary TNF levels in patients with nephrotic syndrome[J]. *J Clin Nephrol*, 2005,5(3):115-117.

(收稿:2010-08-23 修回:2011-01-25)