

参附注射液预处理对体外循环下主动脉瓣置换术患者围手术期脑保护作用的影响

邓 超 代志刚 陈咏今 董希伟

摘要 **目的** 观察参附注射液预处理对体外循环下主动脉瓣置换术患者脑保护的作用。**方法** 将体外循环下行主动脉瓣膜置换术的患者 30 例,随机分为对照组和试验组,试验组于术前 5 天静脉滴注参附注射液 1.5 mL/kg(溶于 5% 葡萄糖 250 mL 中),1 次/天,连续 5 天,麻醉诱导前 30 min 再次静脉滴注参附注射液 1.5 mL/kg(溶于 5% 葡萄糖 250 mL 中)。对照组静脉滴注同等剂量生理盐水,其他治疗同试验组。于麻醉诱导完成(T1),体外循环 10 min(T2)、30 min(T3)、体外循环结束后 2 h(T4)、24 h(T5)、48 h(T6)。抽取右颈内静脉血样 2 mL 检测 S100 β 、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)水平。于术前 1 天、术后第 2 天、第 7 天对患者进行简易智能状态检查(mini-mental state examination, MMSE)量表评分。**结果** 两组患者 T1 时点 S100 β 和 NSE 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);与 T1 比较, T2、T3、T4、T5、T6 时间两组患者 S100 β 、NSE 水平均增高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且试验组各时点 S100 β 和 NSE 水平低于对照组,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者术后第 2 天 MMSE 评分均降低,与本组术前 1 天比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且对照组 MMSE 评分降低程度大于试验组;两组患者术后第 7 天 MMSE 评分与术前 1 天比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 参附注射液预先给药对体外循环下主动脉瓣置换术患者可产生脑保护作用。

关键词 参附注射液;预处理;体外循环;心脏二尖瓣膜置换术

Protective Effect of Shenfu Injection Pretreatment on Brain of Patients Receiving Aortic Valve Replacement Undergoing Cardiopulmonary Bypass DENG Chao, DAI Zhi-gang, CHEN Yong-jin, and DONG Xi-wei Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital, Medical College of Shihezi University, Xinjiang (832000), China

ABSTRACT **Objective** To observe the protective effect of Shenfu Injection (SFI) pretreatment on brain of patients receiving aortic valve replacement (AVR) undergoing cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** Thirty AVR patients undergoing CPB were randomly assigned to 2 groups, the control group and the experimental group, 15 cases in each group. SFI at 1.5 mL/kg (dissolved in 250 mL 5% glucose solution) was intravenously dripped to those in the experimental group 5 days before operation, once daily for 5 successive days. SFI at 1.5 mL/kg (dissolved in 250 mL 5% glucose solution) was intravenously dripped to those 30 min before anesthesia induction. Equal dose of normal saline was intravenously dripped to those in the control group, and the other procedures were the same as those for patients in the experimental group. The venous blood sample (2 mL) was drawn from the right internal carotid vein immediately after induction of anesthesia (T1), 10 min after CPB (T2), 30 min after CPB (T3), 2 h after CPB (T4), 24 h after CPB (T5), and 48 h after CPB (T6), thus detecting the plasma levels of S100 β and neuron specific enolase (NSE). And patients' cognitive function was assessed with mini-mental state examination (MMSE) scale on the day before operation, the 2nd and the 7th day after operation. **Results** There was no statistical difference in the levels of S100 β and NSE between the two groups at T1 ($P > 0.05$). There was statistical difference in the levels of S100 β and NSE between the two groups at T2, T3, T4, T5, T6, when compared with those at T1 ($P < 0.05$). Besides, the levels of S100 β and NSE at T2,

基金项目:新疆石河子大学医学院第一附属医院科研项目(No. YL2011R09)

作者单位:新疆石河子大学医学院第一附属医院麻醉科(新疆 832000)

通讯作者:邓 超, Tel:13565558780, E-mail: dengchao0993@sina.com

T3, T4, T5, T6 were lower in the experimental group than in the control group, showing statistical difference ($P < 0.05$). The MMSE scores decreased on the 2nd day after operation in the two groups, showing statistical difference when compared with those on the day before operation ($P < 0.05$). It was lowered more obviously in the control group. There was no statistical difference in the MMSE score between the 7th day post-operation and the day before operation ($P > 0.05$). Conclusion SFI pretreatment had protective effect on brain in AVR patients undergoing CPB.

KEYWORDS Shenfu Injection; preconditioning; cardiopulmonary bypass; aortic valve replacement

随着心脏外科的发展,体外循环心脏手术围术期中枢神经系统并发症的预防和治疗日益受到重视^[1]。血清 S100 β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase,NSE)是神经损害的早期标记物,是反映急性脑损伤的特异性神经生化指标,综合简易智能状态检查(MMSE)量表评分可以对脑损伤的诊断和损害程度提供有价值的帮助^[2]。研究表明,参附注射液具有抗缺血、缺氧、清除氧自由基、抗脂质氧化作用^[3,4]。本研究拟根据血清 S100 β 蛋白、NSE 值和 MMSE 评分,探讨重度主动脉瓣关闭不全患者在体外循环下行主动脉瓣置换术,给予参附注射液预处理对脑损伤的保护作用及其可能机制,为临床减轻体外循环中的脑损伤提供防治方法。

资料与方法

1 诊断标准 主动脉瓣关闭不全参照《主动脉瓣关闭不全诊断标准》^[5]诊断;心功能分级标准参照《美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级标准》^[6];中医辨证分型标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]属心肾阳虚型和气虚血瘀型。

2 纳入标准 (1)符合诊断标准及中医辨证分型标准;属重度主动脉瓣关闭不全[左室收缩末内径 >55 mm,左室射血分数(EF) $<50\%$],心功能 III ~ IV 级,拟在体外循环下行主动脉瓣膜置换术;(2)年龄 45 ~ 55 岁,体重 55 ~ 65 kg;(3)本研究已获本院伦理委员会批准,并与患者或家属签署知情同意书。

3 排除标准 糖尿病、脑血管疾病、精神障碍、既往心脏手术史患者均排除在外。

4 临床资料 30 例患者采用随机数字表法分为对照组和试验组,每组 15 例。

两组患者平均年龄、性别、体重及心功能分级情况比较(表 1),差异无统计学意义。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	平均年龄 (岁)	性别 (男/女)	体重 (kg)	心功能 (Ⅱ级/Ⅲ级)
对照	15	50.52 $\pm$ 10.73	7/8	60.21 $\pm$ 13.23	9/6
实验	15	47.25 $\pm$ 11.47	9/6	59.45 $\pm$ 12.23	8/7

5 用药方法 试验组:于术前 5 天静脉滴注参附注射液(主要成分为红参、附片,10 mL/支,含相当于生药红参 1 g、附片 2 g,雅安三九药业有限公司,批号:110109),按 1.5 mL/kg(溶于 5% 葡萄糖 250 mL 中),1 次/天,连续 5 天,麻醉诱导前 30 min 再次静脉滴注参附注射液 1.5 mL/kg,剂量同前。对照组滴注同等剂量的生理盐水,其他治疗同试验组。

6 麻醉方法 所有患者于麻醉诱导前 30 min 肌肉注射吗啡 0.2 mg/kg、东莨菪碱 5 μ g/kg。进入手术室后常规监测血压(BP)及心率(HR),开放外周静脉通路。局麻下行左侧桡动脉穿刺置管,连续监测平均动脉压(MAP)。麻醉诱导:静脉注射咪达唑仑 0.1 mg/kg、芬太尼 10 μ g/kg 和维库溴铵 0.15 mg/kg。气管插管后行机械通气,连接 Datex 气体监测仪,吸入 100% 氧气,维持呼气末二氧化碳分压(PETCO₂)3.8 ~ 4.2 kPa(1 kPa = 7.5 mm Hg)。右侧颈内静脉穿刺置管,监测中心静脉压(CVP)。麻醉维持:微量输注泵持续静脉输注芬太尼 6 ~ 10 μ g/(kg · h)、维库溴铵 0.1 mg/(kg · h)和咪达唑仑 0.1 mg/(kg · h)。升主动脉及上、下腔静脉插管后采用 Stöcker III 型体外循环机(Stöcker 公司,德国)、变温器及 Medtronic 膜式氧合器(美敦力公司,美国)行体外循环,中度血液稀释,维持 MAP 5.3 ~ 8.5 kPa,鼻咽温 31 ~ 33 $^{\circ}$ C。术毕复温至 34 $^{\circ}$ C 时开放主动脉,开始心脏复跳。

7 观察项目及检查方法 在麻醉诱导完成(T1),体外循环 10 min(T2)、30 min(T3),体外循环结束后 2 h(T4)、24 h(T5)、48 h(T6)每个时间点抽取右侧颈内静脉血样 2 mL,4 000r/min 离心 10 min,取上清液置于 EP 管,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 S100 β 蛋白、NSE,试剂盒为北京原子高科股份有限公司生产提供,灵敏度 0.03 μ g/L。并于术前 1 天,术后第 2、7 天对患者进行 MMSE 量表评分,MMSE 检测项目包括:定向、记忆、计算、语言、视空间、运用及注意力 7 个方面,共 30 个项目,每项回答正确得 1 分,否则为 0 分,总分为 30 分。

8 统计学方法 所有数据均采用术前 Hct 进行

校正, 公式为: 校正值 = 测得值 $\times$ 术前 Hct/采血时 Hct。采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析, 重复测量资料用方差分析, 两组 S100 β 、NSE 水平差异比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组体外循环时间及主动脉阻断时间比较 试验组体外循环时间为 (52.25 ± 16.75) min、主动脉阻断时间为 (41.12 ± 12.35) min, 对照组体外循环时间为 (50.56 ± 18.54) min、主动脉阻断时间为 (39.13 ± 16.25) min, 两组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 两组不同时间点 S100 β 和 NSE 测定值比较 (表 2) 两组患者 T1 时点 S100 β 和 NSE 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与 T1 比较, T2、T3、T4、T5、T6 时间点两组患者 S100 β 、NSE 水平均升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 但试验组升高水平低于对照组, 差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 两组不同时间 S100 β 和 NSE 测定值比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	S100 β	NSE
对照	15	T1	0.36 ± 0.11	5.42 ± 0.73
		T2	$0.78 \pm 0.21^*$	$6.82 \pm 1.21^*$
		T3	$0.99 \pm 0.28^*$	$10.08 \pm 1.22^*$
		T4	$1.82 \pm 0.74^*$	$14.42 \pm 2.41^*$
		T5	$1.50 \pm 0.43^*$	$18.74 \pm 2.16^*$
		T6	$0.82 \pm 0.21^*$	$16.32 \pm 1.84^*$
试验	15	T1	0.41 ± 0.16	5.22 ± 0.84
		T2	$0.67 \pm 0.24^{*\Delta}$	$6.43 \pm 0.99^{*\Delta}$
		T3	$0.89 \pm 0.30^{*\Delta}$	$8.23 \pm 2.31^{*\Delta}$
		T4	$1.41 \pm 0.31^{*\Delta}$	$10.07 \pm 1.74^{*\Delta}$
		T5	$1.37 \pm 0.41^{*\Delta}$	$14.84 \pm 1.92^{*\Delta}$
		T6	$0.71 \pm 0.12^{*\Delta}$	$11.73 \pm 1.92^{*\Delta}$

注: 与本组 T1 比较, $^*P < 0.05$; 与对照组同期比较, $^{\Delta}P < 0.05$

3 两组手术前后 MMSE 评分比较 (表 3) 两组患者术前 1 天 MMSE 分数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组术后第 2 天 MMSE 分数均降低, 与本组术前 1 天比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且对照组 MMSE 评分降低程度大于试验组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者术后 7 天 MMSE 评分

表 3 两组患者手术前后 MMSE 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMSE 评分		
		术前 1 天	术后 2 天	术后 7 天
对照	15	27.42 ± 1.55	$25.28 \pm 1.22^*$	27.12 ± 1.73
试验	15	27.38 ± 1.24	$26.73 \pm 2.21^{*\Delta}$	27.09 ± 1.62

注: 与本组术前 1 天比较, $^*P < 0.05$; 与对照组同期比较, $^{\Delta}P < 0.05$

与术前 1 天比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 且两组间比较, 差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

体外循环心内直视手术期间, 尽管有低温用于脑保护, 但是体外循环过程不等同于生理条件, 在一定意义上其对中枢神经的危害甚至大于心脏^[8]。

S100 β 蛋白具有高度神经元特异性, 由于其主要存在于脑组织中, 因而被认为是脑特异性蛋白, 可被应用于心脏手术围术期神经系统损害的监测, NSE 是神经元和神经内分泌细胞内一种糖酵解酶, 特异性定位在神经元和神经内分泌细胞内, 在正常体液中 S100 β 和 NSE 波动范围小, 呈相对稳定性, 神经元损伤和血脑屏障完整性破坏后, S100 β 蛋白、NSE 释放到脑脊液, 随后进入血液循环, 引起血中浓度升高。既往研究表明, 血清 S100 β 蛋白、NSE 水平同在脑脊液中的水平存在高度的相关性, 可确切反映脑组织损伤的程度, 因此联合检测 S100 β 和 NSE 是判断围术期脑损伤程度的一种较好的方法^[9]。MMSE 是认知功能障碍筛查最常用的工具之一^[10], 而认知的基础是大脑皮层的正常功能和结构的完整。

参附注射液为红参、黑附片的提取物, 主要活性成分是人参皂甙和乌头类生物碱。具有抗缺血、缺氧、清除氧自由基、抗脂质氧化反应作用^[3]。本研究显示, 从 T2 开始, 患者血浆中 S100 β 、NSE 水平即升高并呈上升趋势, 提示体外循环早期就已造成患者的神经系统一定程度的损伤, 并且这种神经元缺氧性损伤是持续性的、进行性的。其原因可能是: (1) 体外循环是一个非生理性的体外氧合和循环过程, 可造成脑部缺血再灌注损伤; (2) 血栓、气栓: 导致微循环障碍, 加重脑组织缺血缺氧; (3) 炎性反应; (4) 氧自由基的产生; (5) 兴奋性神经介质的释放。有研究表明人参皂甙有明显增加脑血流量和抗缺氧脑损伤作用^[11]。本研究也显示在参附注射液预处理后患者 S100 β 、NSE 升高的幅度显著降低, 且术后第 2 天 MMSE 评分下降幅度小。提示: 参附注射液对血清 S100 β 蛋白、NSE 浓度的升高具有明显的抑制作用, 参附注射液对体外循环后脑损伤具有保护作用, 可能是: (1) 人参皂甙能改善脑内血流, 阻止细胞钙通道, 防止钙超载, 减轻脑内 Ca^{2+} 积聚, 且能降低脑缺血再灌注脑组织 NO、MDA 含量和 SOD 活性^[12]。(2) 而乌头类生物碱作为 β 受体激动剂可以增强缺氧心肌的收缩力, 改善心脏微循环, 增强心肌收缩力, 改善组织灌注, 从而间接改善脑细胞能量代谢^[13]。而两者血清浓度的不同变化趋势可能与以下因素有关: (1) 神

经元和星形胶质细胞对缺血缺氧反应性的差别;(2) NSE 分子量(78 kD)比 S100 β 蛋白(21 kD)大,透过细胞膜的能力较弱;(3)NSE 半衰期(约 24 h)较 S100 β 蛋白(约为 24 h)长^[14],能更长时间的存在于血液循环中。本研究中第 2 天两组 MMSE 评分均下降,与两组 S100 β 、NSE 浓度偏高相吻合。

总之,参附注射液预先给药对体外循环下主动脉瓣置换术患者可产生一定程度的脑保护作用,有利于减轻患者术后神经功能的损害,有利于患者身心康复。

参 考 文 献

- [1] Van Dijk D, Spoor M, Hijman R, et al. Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery [J]. JAMA, 2007, 297(7): 701-708.
- [2] Rosen H, Stibrant Sunnerhagen K, Heditz J, et al. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2001, 49(2): 183-191.
- [3] 李大珍,叶茂,徐颖,等.参附注射液对婴幼儿体外循环炎症细胞因子的影响[J].中国中西医结合杂志, 2007, 27(3): 211-213.
- [4] 田香,苟大明,蔡回钧.参附注射液对体外循环术中患者红细胞免疫功能的影响[J].中国中西医结合杂志, 2011, 31(11): 1471-1473.
- [5] Bernhard R, Corday E, Eliasch H, et al. Anonymous. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the joint international and federation of cardiology World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature[J]. Circulation, 1979, 59(6): 607-609.
- [6] Dayer M, Cowie MR. Heart failure: diagnosis and healthcare burden [J]. Clin Med, 2004, 4(1): 13-18.
- [7] 中华人民共和国卫生部颁布.中药新药临床研究指导原则[S].北京:人民卫生出版社,1993:68-73,77-85.
- [8] Royse CF, Andrews DT, Newman SN, et al. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery [J]. Anaesthesia, 2011, 66(6): 455-464.
- [9] 龙村,刘晋萍,冯正义,等.体外循环学[M].北京:人民军医出版社,2004:112.
- [10] 宫利,王艺东,王志,等.缺血后处理对局灶性脑缺血大鼠的脑保护作用[J].中国神经精神疾病杂志, 2008, 34(4): 205-207.
- [11] 朱正华,熊利泽,董海龙,等.参附注射液对大鼠短暂性局灶性脑缺血损伤的保护作用[J].中国中西医结合急救杂志, 2006, 8(2): 79-81.
- [12] 吴红金,余少平,谢芳.参附注射液的临床应用与机制研究[J].中国自然医学杂志, 2004, 6(4): 1202-1241.
- [13] Park EK, Choo MK, Oh JK, et al. Ginsenoside Rh₂ reduces ischemic brain injury in rats [J]. Biol Pharm Bull, 2004, 27(3): 433-436.
- [14] Rothermndt M, Peters M, Prehn JH, et al. S100 β in brain damage and neurodegeneration [J]. Microsc Res Tech, 2003, 60(6): 614-621.

(收稿:2012-05-21 修回:2013-02-15)

第十六次全国中西医结合疡科学术交流会征文通知

第十六次全国中西医结合疡科学术交流会暨中国中西医结合学会疡科专业委员会换届会议拟于 2013 年 9 月中旬在青海省西宁市召开。现将会议征文事项通知如下。

征文内容 (1) 有关国内外中医、中西医结合疮疡、糖尿病足、周围血管病、肿瘤、骨伤科、烧伤、皮肤病、肛肠、乳腺病等的临床研究及其理、法、方、药的基础理论研究;(2) 剂型改革,新技术、新药开发及推广等;(3) 治疗与检查仪器的开发及推广使用;(4) 国内外新技术、新方法应用经验介绍。

征文要求 (1) 论文以中医、中西医结合为主要内容;(2) 主题鲜明,层次清楚。总结材料要有客观指标和数据,论证要充分,有实用价值。一般不超过 4 000 字,摘要字数 800~1 000 字以内;(3) 论文须经单位推荐并加盖公章;(4) 论文请采用 Word 格式,邮寄打印稿(地址见下),同时发送电子版至:yangzhang1972@126.com;(5) 请自留底稿,恕不退稿。

联系方式 邮寄地址:天津医院骨科研究所(邮编 300211),张杨收(请于信封左下角注明“会议稿件”字样);联系人及电话:张杨,1382156622;李兰青,15822130335;电子邮箱:yangzhang1972@126.com。

截稿日期 2013 年 7 月 31 日(以当地邮戳或邮件发送时间为准)。