

• 临床报道 •

灯盏花素对体外循环瓣膜置换术中 s-100 β 蛋白及神经元特异性烯醇化酶抑制作用的观察

崔国庆¹ 滕金亮² 王 丽² 王培培¹

脑损伤为体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)的一项严重并发症,表现为中枢神经系统障碍,其严重程度直接影响患者预后和手术治疗的成败^[1]。实验表明灯盏花素(Breviscapine)具有一定的脑保护和神经保护作用^[2]。本研究旨在观察灯盏花素对 CPB 下瓣膜置换术中 s-100 β 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)的影响,评价其在 CPB 时的脑保护作用。

资料与方法

1 诊断标准 参照风湿性心脏病诊断标准^[3]:所有患者有明确风湿热病史,经超声心动图诊断二尖瓣瓣膜病变,瓣口面积 <1.5 cm²。

2 纳入及排除标准 符合诊断标准;单纯二尖瓣狭窄,或二尖瓣狭窄伴主动脉瓣、三尖瓣病变,需择期手术下行瓣膜置换术;签署知情同意书。排除标准:冠心病;高血压;感染性疾病;恶性肿瘤;肝肾功能异常。

3 一般资料 经医院伦理委员会批准,选择患风湿性心脏病择期在 CPB 下行瓣膜置换术的患者 30 例,年龄 34 ~ 63 岁,平均(49.4 $\pm$ 7.3)岁;病程 10 年,体重 45 ~ 78 kg,平均(60.3 $\pm$ 9.8)kg;心功能 NYHA 分级 II ~ III 级;左室射血分数(EF) >30%;其中男 10 例,女 20 例;二尖瓣置换 19 例,主动脉瓣置换 8 例,联合瓣膜置换 3 例。按随机数字表法分为试验组和对照组,每组 15 例。两组一般资料(表 1)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4 治疗方法 试验组患者于术前 3 天以灯盏花素(5 mL:20 mg,石药银湖制药有限公司,批号:1011212053)20 mg 加 250 mL 生理盐水静脉滴注,每天 1 次。对照组滴注等量生理盐水。所有患者于术前一晚口服地西洋(2.5 mg/片,北京益民药业有限公司,批号:20120606)2.5 mg,麻醉诱导前 30 min 肌注东莨菪碱(1 mL:0.3 mg,上海禾丰制药有限公司,批号:110801)0.3 mg。入手术室后开放液路,监测血氧饱和度、心电图、桡动脉血压、血气、尿量、体温、红细胞压积、凝血功能等。以咪达唑仑(5 mL:5 mg,江苏恩华药业股份有限公司,批号:20110702)0.02 ~ 0.003 mg/kg、枸橼酸芬太尼(2 mL:0.1 mg,宜昌人福药业有限公司,批号:2120510)15 μ g/kg 静脉注射,后给予罗库溴铵(5 mL:50 mg,浙江仙居药业股份有限公司,批号:110803)0.8 mg/kg,进行气管插管,连接麻醉机机械通气,设置吸入氧流量 2 L/min,潮气量 8 ~ 10 mL/kg, I:E = 1:2.0,呼吸频率 10 ~ 12 次/min,维持 PaCO₂ 在 35 ~ 45 mmHg。诱导完成试验组将灯盏花素注射液 20 mg 稀释至 20 mL 静脉泵注,泵注时间 20 min,对照组泵注等量的生理盐水。于切皮前、胸骨锯开前分别追加枸橼酸芬太尼 5 μ g/kg。以异丙酚 2 ~ 5 mg/(kg $\cdot$ h)、枸橼酸芬太尼 0.25 μ g/(kg $\cdot$ min)、罗库溴铵 4 ~ 8 μ g/(kg $\cdot$ min)静脉泵注维持麻醉。

采用天津汇康 WEL-1000HA 型人工心肺机,MAQUET 膜肺;预充液含有乳酸林格氏液、5%碳酸氢

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	男/女	二尖瓣置换/主动脉瓣 置换/联合瓣膜置换(例)	NYHA II/ NYHA III	EF (%, $\bar{x} \pm s$)
对照	15	48.2 $\pm$ 6.6	60.1 $\pm$ 9.4	5/10	9/4/2	6/9	55.3 $\pm$ 9.7
试验	15	46.2 $\pm$ 7.3	59.2 $\pm$ 10.5	6/9	11/3/1	5/10	60.8 $\pm$ 10.6

基金项目:张家口市 2012 年度科学技术研究与发展计划项目(No. 12110044D-1)

作者单位:1.河北北方学院研究生院(河北张家口 075000);2.河北北方学院附属第一医院麻醉科(河北张家口 075000)

通讯作者:滕金亮, Tel:15530396569, E-mail: tengjinliang@sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2013.09.1281

钠、羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液、20% 甘露醇等；切开心包时静脉注射肝素 3 mg/kg。常规插升主动脉和上、下腔静脉插管以及停跳液灌注管，于 ACT>480 s 时开始 CPB 转机，体外循环停止机械通气。在浅低温(32~35℃)，中度血液稀释、中高流量灌注下运行，期间血/氧流量比为 1:(0.5~0.8)。灌注含钾停跳液(20 mL/kg)进行心肌保护。按需由静脉给予多巴胺、多巴酚丁胺或硝普钠，维持术中收缩压在 80~100 mmHg，平均动脉压在 60~80 mmHg。

5 观察指标及方法 分别于麻醉诱导后切皮前(T₁)、复温时(T₂)、主动脉开放时(T₃)、CPB 后 6 h(T₄)及 24 h(T₅)5 个时间点采集颈内血 5 mL，37℃使血液凝固 1~2 h，4℃过夜，当血清自然析出后，4℃3 000 r/min 离心 10 min 后分离血清置于干净试管中，-70℃冻存备测。ELISA 法检测血清 s-100β 蛋白及 NSE 水平。

6 统计学方法 以 CPB 转流前红细胞压积(HCT)为标准，对各时间点所测得的 s-100β 蛋白及 NSE 含量进行矫正，公式为：矫正值=测量值×(转流前 HCT/对应采血点 HCT)。采用 SPSS 19.0 对所得数据进行统计学分析。数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间对比用 *t* 检验，组内对比用重复测量的方差分析，计数资料用 Fisher 确切概率法分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组 CPB 时间及主动脉阻断时间比较(表 2) 两组患者 CPB 时间、主动脉阻断时间差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 2 两组 CPB 时间及主动脉阻断时间比较 (min, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CPB 时间	主动脉阻断时间
对照	15	119.6 ± 23.3	87.7 ± 16.9
试验	15	108.6 ± 21.9	78.0 ± 18.6

2 两组各时间点血清 s-100β 蛋白及 NSE 水平比较(表 3) 与本组 T₁ 比较，两组 T₂~T₄s-100β 蛋白及 NSE 水平均升高(*P*<0.01)，T₅ 时恢复至手术开始水平(*P*>0.05)。与对照组同期比较，试验组 T₂~T₄ s-100β 蛋白及 NSE 水平均降低(*P*<0.01)，T₅ 时差异无统计学意义(*P*>0.05)。

讨 论

CPB 技术的应用使得心脏直视手术得以开展，但作为一种损伤性的辅助治疗措施，其可造成脑损害^[4]，

表 3 两组各时间点血清 s-100β 蛋白及 NSE 水平比较 (μg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间点	s-100β	NSE
对照	15	T ₁	0.032 ± 0.015	7.3 ± 1.7
		T ₂	0.249 ± 0.086 *	13.4 ± 2.3 *
		T ₃	0.406 ± 0.110 *	16.6 ± 3.7 *
		T ₄	0.589 ± 0.133 *	25.4 ± 4.7 *
		T ₅	0.037 ± 0.014	8.3 ± 1.5
试验	15	T ₁	0.035 ± 0.015	6.5 ± 1.6
		T ₂	0.190 ± 0.053 *△	11.7 ± 1.9 *△
		T ₃	0.319 ± 0.093 *△	14.0 ± 2.9 *△
		T ₄	0.467 ± 0.116 *△	21.3 ± 4.5 *△
		T ₅	0.031 ± 0.020	8.0 ± 1.7

注：与本组 T₁ 比较，**P*<0.01；与对照组比较，△*P*<0.01

主要包括原发性损害和继发性损害。由 CPB 直接引起的脑损害称之为原发性脑损害，主要原因为 CPB 时脑血管栓塞、缺血再灌注损伤以及原有病灶血管舒缩异常等。CPB 时由于血液—异物接触、机械剪切作用、缺血再灌注损伤等可激活机体炎症反应及出凝血反应等，进而对脑产生损害。多种损伤因素作用于脑产生中枢神经系统损害，其中脑卒中的发病率为 2%~3%，而术后认知缺陷则高达 60%^[1]。

S-100β 蛋白为一种钙结合蛋白，主要分布于星状胶质细胞和雪旺细胞中，健康成人由星状胶质细胞产生少量 s-100β 蛋白，其难以通过血脑屏障，故 s-100β 蛋白在血中含量极低。当脑损伤后，由于星状胶质细胞释放 s-100β 蛋白以及血脑屏障破坏，通透性增加，可致血浆中 s-100β 蛋白含量显著升高^[5]。s-100β 蛋白对脑损伤的特异性较高且不受溶血、CPB 低温和肝素的影响，是反映 CPB 心脏手术患者脑损伤及其程度的可靠生化指标^[4]。NSE 为烯醇化酶的同工酶，存在于神经元和神经内分泌细胞中，CPB 脑损伤时其血中含量升高，亦不受 CPB 肝素、鱼精蛋白、丙泊酚等影响，但溶血影响其在血中含量^[6]。s-100β 蛋白与 NSE 均为体外循环脑损伤的特异性标志物，但其二者联合检测特异性更高^[7]。

灯盏花素是由菊科植物灯盏花中提取的一种黄酮类活性物质，对心、肾、脑等器官具有明显的保护作用^[2]。灯盏花素可明显降低脑部组织过氧化物丙二醛的含量，同时使过氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶的活性增加，抑制氧自由基的产生，从而减轻脑缺血/再灌注损伤^[8,9]。此外，在脑缺血/再灌注损伤中，灯盏花素可改善凝血功能，降低血小板黏附聚集，改善脑部微循环和脑氧代谢，达到脑保护作用^[10]。同时，炎症反应引起的继发性损伤也是 CPB 时脑损伤的一个重要原因，实验证明灯盏花素可降低血清 C 反应蛋白，阻断白

细胞与血管内皮黏附,抑制可溶性细胞黏附分子(sICAM-1)的表达,从而减轻炎症反应对脑的损伤^[11]。

在本研究中,各组血浆标志物 s-100 β 蛋白和 NSE 在 CPB 开始后均显著增高($P < 0.01$),于 CPB 后 6 h 至峰值,在 T_5 时恢复至手术开始水平($P > 0.05$),说明 CPB 下瓣膜置换术可致脑损害并释放相关标志物。CPB 开始后,试验组 s-100 β 蛋白和 NSE 显著低于对照组($P < 0.05$),说明术中泵入灯盏花素有一定的脑保护作用,可有效地降低 CPB 瓣膜置换术时血浆中 s-100 β 蛋白和 NSE 的含量。

综上所述,术中泵入灯盏花素可有效降低 CPB 瓣膜置换术中血浆 s-100 β 蛋白和 NSE 的含量,有一定的脑保护作用。由于本试验样本量有限,评价指标较少,仅为 s-100 β 蛋白和 NSE,是本试验存在的不足之处。进一步扩大样本量,检测更多相应的标志物,评价灯盏花素对 CPB 术后脑损伤及认知功能的影响均是今后值得继续深入研究的课题。

参 考 文 献

- [1] Taylor KM. Brain damage during cardiopulmonary bypass[J]. Ann Thorac Surg, 1998, 65(4 Suppl): S20-S26.
- [2] 韩俊江.灯盏花素的器官保护功能研究进展[J]. 天津药学, 2011, 23(5): 42-44.
- [3] 叶任高,陆再英,谢毅,等主编.内科学[M].第6版.北京:人民卫生出版社, 2005:303-322.

- [4] 张哲,张宇鹏,周锦,等.体外循环下心脏手术患者血浆 s-100 β 蛋白水平的变化[J]. 中华麻醉学杂志, 2012, 32(1): 31-33.
- [5] Reinsfelt B, Ricksten SE, Zetterberg H, et al. Cerebrospinal fluid markers of brain injury, inflammation, and blood-brain barrier dysfunction in cardiac surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 94(2): 549-555.
- [6] Gao F, Harris DN, Sapsed-Byrne S, et al. Time course of neurone-specific enolase and s-100 protein release during and after coronary artery bypass grafting[J]. Br J Anaesth, 1999, 82(2): 266-267.
- [7] 谷兴华,张供,张希全,等.血清蛋白 B 亚型和神经元特异性烯醇化酶对早期判断体外循环术后脑损伤的意义[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(14): 975-977.
- [8] 杨群华,唐省三.灯盏花素对大鼠脑缺血再灌注后脑内 Fas 表达的抑制作用[J]. 广东药学院学报, 2009, 25(5): 516-518.
- [9] 李志华,沈建昕,鲁翔.灯盏花素对急性脑缺血大鼠脑自由基及脑源性神经生长因子的影响[J]. 江苏医药, 2009, 35(8): 946-948.
- [10] 苏红丽.灯盏花素联合降纤酶治疗脑梗死临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(2): 136.
- [11] 李晓阳,练生利,程玉霞,等.灯盏花素对新生儿缺氧缺血性脑病血清 C 反应蛋白及 sICAM-1 的影响[J]. 亚太传统医药, 2009, 5(2): 24-25.

(收稿:2012-10-26 修回:2013-06-19)