

## · 临床研究 ·

# 盐酸戊乙奎醚对风湿性心脏病患者 体外循环炎症反应的影响

舒丽娟, 魏新川

**[摘要]:**目的 研究盐酸戊乙奎醚对风湿性心脏病患者体外循环(ECC)炎症反应的影响。方法 选择 184 例择期行 ECC 瓣膜置换术的患者,随机分为盐酸戊乙奎醚组(P 组)和生理盐水组(C 组),分别于麻醉诱导前(T0)、ECC 30 min(T1)、主动脉开放 10 min(T2)、ECC 结束后 2 h(T3)抽取动脉血,测定血浆白介素(IL)-6,肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  的浓度,并观察术后肺炎发生率、全身炎症反应综合征(SIRS)发生率、有无谵妄等临床指标。结果 组内比较,P 组和 C 组在 T2、T3 时,IL-6 浓度均高于 T0、T1( $P < 0.05$ );P 组 TNF- $\alpha$  浓度在 T3 时低于 T1 和 T2。组间比较,在 T2、T3 时,P 组 IL-6 浓度低于 C 组( $P < 0.05$ );TNF- $\alpha$  浓度各时间点差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。肺炎发生率和 SIRS 发生率 P 组均低于 C 组( $P < 0.05$ )。结论 应用盐酸戊乙奎醚能一定程度上抑制细胞因子的释放,副作用少,对 ECC 术后 SIRS 和肺部并发症有一定的防治作用。

**[关键词]:** 盐酸戊乙奎醚;体外循环;炎症反应;细胞因子

**[中图分类号]:**R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2012)01-0032-04

## Effect of Penethylidine hydrochloride in systemic inflammatory response syndrome caused by cardiopulmonary bypass

Shu Li-juan, Wei Xin-chuan

Department of Anesthesia, West China Hospital, Sichuan University, Sichuan 610041, China

Corresponding author: Wei Xin-chuan, Email: czshulj2009@163.com

**[Abstract]: Objective** The aim of this study is to investigate whether Penethylidine hydrochloride has effect on the inflammatory process and leukocytes in cardiac surgery patient underwent extracorporeal circulation (ECC). **Methods** A double-blind, prospective, randomize, placebo-controlled study was undertaken to assess the effect of Penethylidine hydrochloride on interleukin-6 (IL-6), tumornecross alpha (TNF- $\alpha$ ) levels in 184 rheumatic heart disease patients underwent ECC for elective valve replacement surgery. 184 patients were randomly divided into Penethylidine hydrochloride group (group P) and control group (group C). In group P, intravenous drip of 0.01 mg/kg of Penethylidine hydrochloride injection was given before anesthesia, and 0.015 mg/kg of penethylidine hydrochloride was added into initial volume of ECC. While in group C, 0.9% NaCl solution was given instead of injection as a placebo. Blood samples were taken before anesthesia (T0), 30 min after ECC (T1), 10 min after aortic off-clamping (T2) and 2 hours when ECC was over (T3) for measuring TNF- $\alpha$  and IL-6 by ELISA. **Results** At T2 and T3, the IL-6 level was higher than T0 and T1 both in group C and group P ( $P < 0.05$ ). At T2 and T3, the IL-6 level in group C was higher than group P ( $P < 0.05$ ). The TNF- $\alpha$  level at T3 was lower than T1 and T2 in group P ( $P < 0.05$ ). There was no difference between group P and group C at each time point ( $P > 0.05$ ). The morbidity of pneumonia and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was higher in group C ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Penethylidine hydrochloride could decrease the levels of cytokines in plasma and therefore attenuate the morbidity of pneumonia and SIRS caused by ECC.

**[Key words]:** Penethylidine hydrochloride; Cardiopulmonary bypass; Systemic inflammatory response syndrome; Cytokines

体外循环(extracorporeal circulation, ECC)术后常出现急性肺损伤、心脏和肾功能紊乱、凝血系统功能障碍及各种感染,这些都和全身炎症反应综合征

(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)有着非常密切的关系。以往的研究多关注在麻醉前单次静推抗胆碱能药物盐酸戊乙奎醚,对减轻急性肺损伤<sup>[1]</sup>,减少 ECC 术后 SIRS 的发生率有一定的作用<sup>[2]</sup>。但是 ECC 开始转机后,由于血液稀释、管道吸附等,盐酸戊乙奎醚血药浓度将急剧下降,药效难

作者单位: 610041 成都,四川大学华西医院麻醉科[舒丽娟(硕士研究生)]

通讯作者: 魏新川, Email: czshulj2009@163.com

以维持。本研究在 ECC 预充液中加入盐酸戊乙奎醚,使转机后仍能维持相对稳定的血药浓度,探讨其对 ECC 机体炎症反应的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料和分组** 采用随机对照双盲法。选择期行人工心瓣膜置换术的风心病患者 184 例,年龄 20 ~ 65 岁,心功 NYHA II - III 级,体重 40 ~ 65 kg,并选择固定成员组成的两组手术医生。肝、肾功能障碍者、术前有感染性疾病、胆碱能药物禁忌证者、术中术后使用乌司他丁、类固醇类药物、采用超滤者予以排除。

由麻醉师按随机数字表法分配成盐酸戊乙奎醚组(P组)和生理盐水对照组(C组),每组 92 例。每个患者的分组及用药情况由麻醉师一人掌握。实验分两部分进行:对 P 组和 C 组各 20 例患者检测细胞因子浓度并观察相应的临床指标;对其余 144 例患者观察相应的临床指标。

**1.2 麻醉和 ECC 方法** 术前半小时内肌注吗啡 0.1 mg/kg。患者入室后,开放静脉通路,监测生命体征、有创动脉压、中心静脉压。P 组:于麻醉诱导前经静脉缓慢注射盐酸戊乙奎醚 0.01 mg/kg,预充液中注入 0.015 mg/kg(成都力思特制药股份有限公司生产)。C 组:同期静脉缓注和预充等体积生理盐水。麻醉诱导用药:咪达唑仑 2 ~ 5 mg,芬太尼 10 ~ 20  $\mu$ g/kg,维库溴胺 0.1 ~ 0.15 mg/kg。术中间断注射舒芬太尼、咪唑安定、哌库溴胺和七氟烷维持麻醉。应用 Medtronic 膜肺,采用全身浅低温(鼻咽部温度 32 $^{\circ}$ C)和中度血液稀释[术中红细胞比容(Hct)维持在 0.18 ~ 0.25]。

**1.3 观察指标和检测方法** 在麻醉诱导前(T0)、ECC 30 min(T1)、主动脉开放后 10 min(T2)、ECC 结束后 2 h(T3),共 4 个时间点各采取 4 ml 动脉血。以 2 500 r/min 离心 20 min,小心分离血浆, - 20 $^{\circ}$ C 冻存待测。

用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA 法)检测血浆中的白介素(IL) - 6、肿瘤坏死因子 -  $\alpha$

(TNF -  $\alpha$ )浓度,由达科为生物技术有限公司提供试剂盒。记录两组 ECC 时间、主动脉阻断时间、主动脉开放后心脏自动复跳情况、术后呼吸机带机时间、ICU 停留时间和住院天数、术后谵妄、肺炎、SIRS 发生情况。

**1.4 统计分析** 计数资料采用  $\chi^2$  检验,计量数据采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。组间比较用重复测量方差分析。为去除血液稀释对结果的影响,对细胞因子浓度进行校正,公式为:校正值 = 实测值  $\times$  术前 Hct/实测 Hct。采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,  $P < 0.05$  认为有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者术前、术中及术后情况** P 组与 C 组的年龄、性别、体重、术前心功、手术时间、心脏复跳率无显著差异( $P > 0.05$ )。见表 1。两组患者 ECC 后均顺利停机,应用血管活性药物情况无明显差异。术后抗生素种类及使用天数无差别。

**2.2 两组患者术后临床指标** ① 术后 C 组肺炎发生率高达 20.1%,而 P 组为 9.8%。② 根据 1991 年美国胸科医师学会和急救医学会(ACCP/SCCM)制定的 SIRS 诊断标准来诊断。P 组 SIRS 的发生率为 14.1%,C 组为 23.9%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。③ 用 ICU 谵妄评估法评估两组患者,都无谵妄发生。④ 两组术后带呼吸机时间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。⑤ ICU 停留时间、住院天数,均无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 两组患者术后实验室指标** ① IL - 6 浓度组内比较:P 组和 C 组在 T2、T3 时较 T0、T1 增高( $P < 0.05$ ),差异有统计学意义。组间比较,在 T2、T3 间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其余各时间点的 IL - 6 之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。② TNF -  $\alpha$  浓度组内比较:P 组在 T3 时低于 T1 和 T2( $P < 0.05$ )。C 组在 T3 时高于 T0、T1( $P < 0.05$ )。组间比较,各时间点差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。C 组 TNF -  $\alpha$  浓度从 T0 到 T3 呈增高趋势,而在 P 组增高至 T3 时则下降。见表 3。

表 1 患者一般情况( $n = 92, \bar{x} \pm s$ )

组别	年龄(岁)	男/女(例)	体重(kg)	ECC 时间(min)	阻断时间(min)	自动复跳(例)	手术时间(min)
P 组	51.1 $\pm$ 4.3	32/60	45.0 $\pm$ 2.3	118.3 $\pm$ 24.7	78.6 $\pm$ 19.4	89	244.50 $\pm$ 26.74
C 组	46.6 $\pm$ 7.4	35/57	51.3 $\pm$ 7.2	126.6 $\pm$ 33.5	93.1 $\pm$ 29.3	87	253.50 $\pm$ 33.44

表 2 术后观察指标 (n=92,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	呼吸机时间(h)	谵妄(例)	肺炎(例)	SIRS(例)	心衰(例)	ICU 停留(天)	住院天数(天)
P 组	9.7 ± 4.4 <sup>*</sup>	0	9 <sup>*</sup>	13 <sup>*</sup>	1 <sup>*</sup>	2.4 ± 0.6	14 ± 3.2
C 组	10.5 ± 3.2	0	19	22	4	2.3 ± 0.5	16 ± 5.1

注:与 C 组比较<sup>\*</sup> P < 0.05

表 3 两组不同时间段 IL-6、TNF- $\alpha$  (10<sup>-6</sup> mg/L) 情况 (n=20,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	项目	T0	T1	T2	T3
P 组	IL-6	0.54 ± 0.53	3.94 ± 7.05	35.92 ± 46.10 <sup>*#</sup>	49.84 ± 35.56 <sup>*#</sup>
	TNF- $\alpha$	142.07 ± 89.61	210.40 ± 91.80 <sup>△</sup>	199.14 ± 85.54 <sup>△</sup>	186.26 ± 118.27
C 组	IL-6	0.87 ± 0.81	6.47 ± 10.85	89.51 ± 71.61 <sup>#</sup>	81.41 ± 48.85 <sup>#</sup>
	TNF- $\alpha$	151.60 ± 81.74	224.22 ± 73.63	236.12 ± 80.78	248.20 ± 100.68 <sup>#</sup>

注:组内与 T0 和 T1 相比<sup>#</sup> P < 0.05;与 T3 相比<sup>△</sup> P < 0.05;组间相比<sup>\*</sup> P < 0.05

### 3 讨论

**3.1 ECC 和 SIRS** SIRS 是 ECC 术后低心排综合征、灌注肺、呼吸衰竭、出血疾病、脑功能障碍等并发症的病理基础。如何防治 ECC 术后的 SIRS,一直是近年国内外研究的焦点。

炎性细胞因子是 SIRS 和凝血异常的始动因素,特别是 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8,代表了全身炎症反应的程度,可作为反映 ECC 术后 SIRS 的重要指标<sup>[3]</sup>。这些细胞因子直接参与 SIRS 的发生。IL-6 主要来源于再灌注后的心肌,引起再灌注后中性粒细胞浸润的心肌损害,是组织损伤的早期敏感指标。IL-6 浓度的变化是继发器官功能障碍和死亡的预示者。TNF- $\alpha$  参与肺损伤和心肌缺血再灌注损伤,使 SIRS 过程呈现“放大”级联效应,促使 SIRS 显著增强,在 ECC 炎症瀑布反应中起核心作用。基于上述情况,本文以 TNF- $\alpha$  和 IL-6 作为 ECC 中炎症反应的指标。

#### 3.2 盐酸戊乙奎醚及其在 ECC 预充中作用的探讨

盐酸戊乙奎醚是一种长效抗胆碱能药物,选择性作用于 M1 和 M3 受体,对 M2 受体无作用或亲和力和弱。作为常规的麻醉前用药,能有效的抑制腺体分泌,双向调节心率;改善微循环,防止缺血再灌注损伤。近来有研究表明,盐酸戊乙奎醚还能抑制核转录因子 kB (NF-kB) 活化<sup>[41]</sup>,从基因水平来抑制炎症因子的产生和释放,抗炎性细胞因子代偿性的减少,从而平衡防治 SIRS,具有良好的脏器保护作用。

盐酸戊乙奎醚在 ECC 心脏术中的应用很普遍。ECC 开始转机后,由于管道吸附、血液稀释等原因,麻醉药物芬太尼、七氟烷等的血药浓度会急剧下降,而在预充液中加入低中高三种剂量的芬太尼,转机后均获得相对稳定的血药浓度<sup>[35]</sup>。作为麻醉前用

药的盐酸戊乙奎醚,开机后血药浓度应当出现同样的变化。为维持血药浓度的稳定,充分发挥其临床作用,也应在预充液中适量的追加。临床上大都是在麻醉前静推 0.01 ~ 0.02 mg/kg 或 0.5 mg,也有学者建议 ECC 患者,可按 3 ~ 6 mg 大剂量一次性给药。但是大剂量的盐酸戊乙奎醚可增加术后谵妄的发生及严重程度<sup>[6]</sup>,且心脏外科手术更易出现术后认知功能障碍,其影响可能是长远的。故我们认为 ECC 患者盐酸戊乙奎醚用量不宜偏大。赵亚琴等<sup>[7]</sup>发现,术前静推 0.015 mg/kg 盐酸戊乙奎醚对 ECC 瓣膜置换术患者的血液动力学影响小,并且可以改善微循环,效果明显。参考上述剂量,我们改变用药途径:在术前静推 0.01 mg/kg 并在 ECC 预充液中加入 0.015 mg/kg 盐酸戊乙奎醚,以避免转机时的血液稀释和管道吸附等,期望达到一个相对稳定的血药浓度,能够充分发挥其疗效。本研究中两组 184 例患者术后均无谵妄发生。

**3.3 细胞因子在 ECC 中的变化** 研究结果显示,ECC 开始后,P 组和 C 组 IL-6 和 TNF- $\alpha$  浓度即开始升高,表明 ECC 激活了机体的炎症因子。P 组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的总体升高程度均低于 C 组,这说明 P 组炎症反应程度低于 C 组。而术后 P 组 SIRS 发生率为 14.1%,C 组发生率为 23.9%,也证实了这一点。

Bruhl 等<sup>[8]</sup>观察发现,ECC 后的心肌缺血改变和心衰与 IL-6 血浆浓度的峰值有关。IL-6 血浆浓度低者,术后心肌缺血和心衰程度较轻,反之则较重。IL-6 浓度的变化还是继发器官功能障碍和死亡的预示者。本实验中,在 T2 和 T3,P 组 IL-6 水平分别降至 C 组的 40% 和 61%。术后 P 组心衰和肺炎发生率均低于 C 组,这些和 Bruhl 的研究是一致的。

在 ECC 开始后,C 组 TNF- $\alpha$  浓度一直呈增高

趋势,至 T3 时,已升高到了最高峰值 248.2 pg/ml。TNF- $\alpha$  一般在 ECC 结束后 2 h 才达到第一个峰值,但是 P 组 TNF- $\alpha$  浓度升高至主动脉开放 10 min 时即呈下降趋势,到 T3 时,已降至对照组的 75%,大大降低了 TNF- $\alpha$  的峰值浓度,缩短了机体 TNF- $\alpha$  浓度到达峰值的时间,可减弱 SIRS 的程度:术后两组 SIRS 的发生率有显著性的差异。P 组带呼吸机时间比 C 组显著缩短,可能是炎性细胞因子得到抑制,早期肺部的氧合弥散功能得到改善,缺血再灌注损伤减轻<sup>[9]</sup>,从而缩短了术后带呼吸机时间,利于患者呼吸功能的恢复。

ECC 术后发生 SIRS 的原因是多方面的,而 SIRS 对机体的影响也是错综复杂的,单独使用一种药物来减轻机体的炎症反应是不全面的,故在临床上应该采取综合防治措施。因经费限制,本研究只检测了 40 例患者的细胞因子浓度,结合 184 例患者的临床指标,证明了诱导前及 ECC 预充液中用小剂量的盐酸戊乙奎醚在一定程度上能抑制炎性因子 IL-6、TNF- $\alpha$  的产生,并推测其减轻了 ECC 后的炎症反应,降低了术后 SIRS 和肺炎的发生率,利于患者的恢复,副作用少,值得借鉴。

## 参考文献:

[1] 王宇红,袁定华,晏馥霞,等.长托宁在小儿先天性心脏病

手术基础麻醉中的作用[J].中国体外循环杂志,2007,5(2):87-89.

[2] 魏昕,高亚利,秦红,等.盐酸戊乙奎醚对瓣膜置换术患者体外循环前后白介素及肿瘤坏死因子的影响[J].安徽医科大学学报,2007,42(2):209-210.

[3] Morariu AM, Louf BG, Aarts LP, *et al.* Dexamethasone: benefit and prejudice for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting: a study on myocardial, pulmonary, renal, intestinal, and hepatic injury [J]. *Chest*, 2005, 128(4): 2677-2687.

[4] 何云燕,何德沛,罗云俐,等.盐酸戊乙奎醚降低体外循环患者心肌损伤的实验研究[J].重庆医学,2007,36(7):597-598.

[5] 胡小琴.心血管麻醉和体外循环[M].北京:人民卫生出版社,1998:271-272.

[6] 袁力勇,戴体俊.盐酸戊乙奎醚注射液临床应用进展[J].实用医学杂志,2007,23(7):1094-1095.

[7] 赵亚琴,李伟,张珍妮,等.长托宁对二尖瓣置换术患者血液动力学及胃黏膜 pH 值的影响[J].陕西医学杂志,2006,35(9):1147-1149.

[8] Brull DJ, Sanders J, Rumley A, *et al.* Impact of angiotensin converting enzyme inhibition on post-coronary artery bypass interleukin 6 release [J]. *Heart*, 2002, 87(3): 252-255.

[9] 张楠,刘苏,郭楠.体外循环所致炎性肺损伤机制[J].中国体外循环杂志,2009,7(1):60-61.

(收稿日期:2011-07-11)

(修订日期:2011-10-08)

(上接第 19 页)

[12] Castilho EM, Glass ML, Manco JC. The effects of 2, 3-diphosphoglycerate, adenosine triphosphate, and glycosylated hemoglobin on the hemoglobin-oxygen affinity of diabetic patients [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2003, 36(6): 731-737.

[13] Gu YJ, Vermeijden WJ, de Vries AJ, *et al.* Influence of mechanical cell salvage on red blood cell aggregation, deformability, and 2,3-diphosphoglycerate in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 86(5): 1570-1575.

[14] Parthasarathi K, Lipowsky HH. Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277: H2145-2157.

[15] Pribush A, Meyerstein D, Meyerstein N. Conductometric study of erythrocytes during centrifugation. II. Erythrocyte deformability [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1995, 1256(2): 194-

200.

[16] Hoffman JF, Inoué S. Directly observed reversible shape changes and hemoglobin strati? cation during centrifugation of human and Amphiuma red blood cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(8): 2971-2976.

[17] Muravyov AV, Tikhomirova IA, Maimistova AA, *et al.* Bu-laeva. Extra- and intracellular signaling pathways under red blood cell aggregation and deformability changes [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2009, 43: 223-232.

[18] Musielak M. Red blood cell-deformability measurement: review of techniques [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2009, 42(1): 47-64.

(收稿日期:2011-11-02)

(修订日期:2012-01-05)