

· 临床研究 ·

乌司他丁心脏停搏液对心肌损伤的保护作用

杨红明, 张鸿伟, 李 兵, 徐友谊, 方 涛

[摘要]:目的 观察含乌司他丁的心脏停搏液是否对体外循环下的心肌具有保护作用。方法 随机选择 40 例房间隔缺损或室间隔缺损的先天性心脏病患者分为乌司他丁组(U 组)和对照组(C 组)各 20 例,U 组的心脏停搏液为含乌司他丁 5 000 U/kg 的 St Thomas 停搏液,C 组为单纯的 St. Thomas 停搏液。分别于诱导前、主动脉开放后即刻及术毕、术后 6 h、术后 24 h 和术后 48 h 检测肌酸激酶同工酶 MB(CKMB)、肌钙蛋白 I(cTnI)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素 6(IL-6)和血浆丙二醛(MDA)及超氧化物歧化酶(SOD)。记录患者主动脉开放后心脏复苏及血管活性药物的使用情况以及 ICU 的停留时间。**结果** 两组患者体外循环时间及主动脉阻断时间无统计学差异($P > 0.05$)。U 组的并行循环时间和心脏自动复跳率与 C 组有显著差异($P < 0.05$),但两组患者在 ICU 的停留时间无显著差异($P > 0.05$)。两组患者诱导前的各项指标均无显著差异($P > 0.05$);主动脉开放后 CKMB、cTnI、TNF- α 和 IL-6 及 MDA 均较基础值显著增高,SOD 则明显降低($P < 0.05$),且在手术结束时达峰值,但 U 组仍与 C 组有差异($P < 0.05$)。U 组多巴胺的平均使用剂量显著少于对照组($P < 0.05$),两组患者去甲肾上腺素的使用剂量则无差异($P > 0.05$),数据相关分析显示手术结束即刻 TNF- α 和 IL-6 均与 CKMB 呈显著正相关($P < 0.05$),IL-6 与 cTnI 也呈显著正相关($P < 0.05$),SOD 与 CKMB 和 cTnI 均呈显著负相关($P < 0.05$),而 MDA 只与 CKMB 呈显著正相关($P < 0.05$)。**结论** 乌司他丁通过减轻全身炎症反应和氧自由基的损伤,减轻心肌细胞的损伤,降低了心功能不全的发生率。

[关键词]: 乌司他丁;心肌保护;停搏液;炎症因子;氧自由基

[中图分类号]:R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:**1672-1403(2012)02-0073-04

Myocardium protective effect of Ulinastatin in cardioplegia solution

Yang Hong-ming¹, Zhang Hong-wei², Li Bing¹, Xu You-yi¹, Fang Tao¹

Anesthesia Department (1) and Clinical Laboratory Department (2) of Ganmei Hospital, Kunming Medical College, Kunming, 650011, China

Corresponding author: Yang Hong-ming, Email: 371961825@qq.com

[Abstract]: Objective To investigate the effect of Ulinastatin cardioplegia solution against myocardial injury during extracorporeal circulation. **Methods** 40 patients suffered congenital heart disease (ASD or VSD) were randomly divided into Ulinastatin (U) group and control (C) group. U group patients were treated with St Thomas cardioplegia solution mixed with Ulinastatin (5000 U/kg) while C group patients were only given St Thomas cardioplegia solution. CKMB, cTnI, TNF- α , IL-6, MDA and SOD were detected before induction and after aorta opening and they were also detected 0, 6 h, 24 h and 48 h after surgery. Heart recovery time, use of vasoactive agent and length of stay were recorded. **Results** There were no difference in extracorporeal circulation time and aorta interrupted time between the two groups, so was their length of stay. Automatic heart recover rate was higher in U group. Plasma concentration of CKMB, cTnI, TNF- α , IL-6 and MDA were increased after aorta opening while SOD was obviously decreased, and all of these indexes reached their peak concentration at the end of surgery. Maximal dose of dopamine using of U group was significantly lower than C group while with no difference in noradrenaline. Data correlation analysis showed that there were positive relationship between TNF- α , IL-6 and CKMB, IL-6 and cTnI, MDA and CKMB. Negative relationship was detected between SOD, CKMB and cTnI. **Conclusion** Ulinastatin decreased cardiac myocyte injury and cardiac dysfunction by alleviating systemic inflammatory reaction and oxygen radicals injury.

[Key words]: Ulinastatin; Myocardial Preservation; Cardioplegic Solution; Inflammatory Factor; Oxygen Radicals

作者单位: 650011 昆明市,昆明医学院附属甘美医院麻醉科
(杨红明、李 兵、徐友谊、方 涛), 检验科(张鸿伟)

通讯作者: 杨红明, Email: 371961825@qq.com

在体外循环下,血液暴露于氧合器和体外循环管道表面,引起大量炎症因子的释放导致炎症反应,而缺血再灌注时氧自由基介导的脂质过氧化反应等

也导致了心肌的严重损伤。如何减轻心肌损伤成为麻醉医师和外科医师关注的问题。虽然目前停搏液已有较大的改进,但其心肌保护作用并不令人满意。目前已有许多针对心肌损伤的发生机制改进传统心脏停搏液成分,向其中加入药物的实验,但尚没有关于乌司他丁的报道。本研究在心脏停搏液中加入乌司他丁,观察其对心肌的保护效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择患有单纯房间隔缺损或室间隔缺损的先天性心脏病患者 40 例,进行房间隔或室间隔缺损修补术。ASA II 或 III 级,年龄 3 ~ 18 岁,随机分为两组($n = 20$),即对照组(C 组)和乌司他丁组(U 组)。纳入标准:患者术前无心绞痛病史且无心肌酶谱异常,肝肾肺功能正常。排除标准:近期有感染疾病或免疫系统合并症者。

1.2 方法 患者术前半小时内肌注东莨菪碱 0.3 mg,吗啡 0.1 mg/kg。入室后建立静脉通道,监测患者基本生命体征,包括心电图、脉搏氧饱和度和血压,局麻下行桡动脉穿刺置管持续监测动脉血压。麻醉诱导采用静脉注射咪唑安定 0.1 mg/kg、维库溴铵 0.1 mg/kg 和芬太尼 10 μ g/kg。气管插管后持续机械通气,维持呼末二氧化碳分压 30 ~ 35 mmHg,并于右颈内静脉置管持续监测中心静脉压。麻醉维持均采用靶控输注异丙酚(AstraZeneca 公司,英国),靶浓度 3 ~ 4 μ g/L,间断输注芬太尼、咪唑安定和维库溴铵。停搏液均由专人提前半小时配好,且实验操作者不知情。C 组灌注单纯的 St Thomas 停搏液,U 组灌注含 5 000 U/kg 乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,10 万单位/只)的 St. Thomas 停搏液,每组均只灌注一次。体外循环中 Hct 维持在 0.25,灌注流量 50 ~ 70 ml/kg,维持 MAP 在 50 ~ 75 mm Hg 范围,鼻温维持在 32 $^{\circ}$ C,动脉血 pH 维持在 7.35 ~ 7.45,PaCO₂ 维持在 35 ~ 45 mm

Hg,电解质维持在正常范围内。

1.3 观察指标 ① 记录两组体外循环时间、主动脉开放后心脏复跳情况及并循环时间;② 术后使用多巴胺、去甲肾上腺素等药物的情况及术后在 ICU 的停留时间;④ 分别于诱导前、主动脉开放后即刻及术毕、术后 6 h、24 h 和 48 h 从桡动脉采血,测定肌酸激酶同工酶(CKMB)、肌钙蛋白 I(cTnI)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素 6(IL-6)和血浆丙二醛(MDA)及超氧化物歧化酶(SOD)。

1.4 统计分析 所有资料均采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。计量资料采用 mean \pm SD 表示。患者的一般情况、体外循环时间和各项生化指标等采用 t 检验,率的比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况 两组患者的性别、年龄、体重以及术前心功能分级均无统计学差异($P > 0.05$),见表 1。

2.2 患者手术情况 两组患者的体外循环时间及主动脉阻断时间无统计学差异($P > 0.05$)。U 组的并循环时间显著短于 C 组($P < 0.05$),主动脉开放后 U 组的心脏自动复跳率也明显高于 C 组($P < 0.05$),但两组患者在 ICU 的停留时间无显著差异($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 患者的生化指标检测 ① 两组患者诱导前的各项指标均无显著差异($P > 0.05$);② 自主动脉开放后 CKMB、cTnI、TNF- α 和 IL-6 均较基础值显著增高($P < 0.05$),且在手术结束时达最高,但 U 组显著低于 C 组($P < 0.05$),U 组的 cTnI 在术后 24 h 和 48 h 与 C 组无显著差异。术后 48 h 的 cTnI、TNF- α 和 IL-6 与诱导前相比也无显著差异($P > 0.05$)。③ 两组患者的 MDA 和 SOD 在主动脉开放后均有不同程度的升高和降低,但 U 组在术

表 1 两组患者的一般情况($n = 20$,)

组别	男/女	年龄(岁)	体重(kg)	术前心功能分级(NYHA) I / II / III / IV
C 组	11/9	13.6 \pm 4.8	32 \pm 8.4	3/15/2/0
U 组	10/10	14.4 \pm 4.5	30 \pm 9.6	4/13/3/0

表 2 两组患者术中及术后情况的比较($n = 20$,)

组别	转流时间(min)	主动脉阻断时间(min)	并循环时间(min)	自动复跳率(%)	ICU 停留时间(h)
C 组	56.8 \pm 12.4	31.2 \pm 9.3	19.5 \pm 8.5	90	36.4 \pm 6.8
U 组	55.9 \pm 13.2	32.3 \pm 11.1	15.6 \pm 6.7*	100*	34.8 \pm 7.2

注:与对照组相比 * $P < 0.05$

表 3 两组患者血清生化指标的比较 (n = 20)

指标	组别	诱导前	主动脉开放后即刻	术毕	术后 6 h	术后 24 h	术后 48 h
CKMB (U/L)	C 组	5.3 ± 3.4	30.6 ± 12.7 [#]	37.6 ± 11.3 [#]	31.7 ± 10.2 [#]	26.5 ± 9.6 [#]	13.9 ± 5.8 [#]
	U 组	4.9 ± 3.9	25.5 ± 8.9 ^{*#}	30.7 ± 10.7 ^{*#}	26.8 ± 9.3 ^{*#}	18.2 ± 6.9 ^{*#}	8.9 ± 3.6 ^{*#}
cTnI (μg/L)	C 组	0.7 ± 0.1	5.4 ± 1.7 [#]	6.6 ± 2.1 [#]	6.0 ± 1.8 [#]	3.2 ± 0.9 [#]	2.5 ± 0.4 [#]
	U 组	0.6 ± 0.1	4.5 ± 1.2 ^{*#}	4.8 ± 1.7 ^{*#}	4.0 ± 1.0 ^{*#}	2.4 ± 0.6 [#]	1.5 ± 0.5
TNF-α (ng/L)	C 组	72.2 ± 15.6	98.8 ± 19.7 [#]	120.9 ± 30.6 [#]	112.7 ± 27.8 [#]	106.3 ± 22.9 [#]	86.6 ± 15.6 [#]
	U 组	70.7 ± 15.2	89.4 ± 15.4 ^{*#}	109.9 ± 32.8 ^{*#}	96.5 ± 18.6 ^{*#}	82.3 ± 13.8 ^{*#}	73.7 ± 13.6 [*]
IL-6 (ng/L)	C 组	5.2 ± 1.4	9.6 ± 3.8 [#]	14.6 ± 5.9 [#]	12.4 ± 5.2 [#]	10.5 ± 4.9 [#]	7.3 ± 3.6 [#]
	U 组	5.6 ± 1.6	8.1 ± 4.3 ^{*#}	12.3 ± 3.3 ^{*#}	10.7 ± 3.9 ^{*#}	7.8 ± 3.2 ^{*#}	6.5 ± 1.8
MDA (nmol/ml)	C 组	4.2 ± 0.46	8.8 ± 2.3 [#]	17.6 ± 4.6 [#]	15.2 ± 4.1 [#]	12.8 ± 3.0 [#]	7.4 ± 3.2 [#]
	U 组	4.6 ± 0.54	8.5 ± 3.1 [#]	14.7 ± 4.9 ^{*#}	11.6 ± 3.9 ^{*#}	10.0 ± 3.3 ^{*#}	6.3 ± 3.9
SOD (U/ml)	C 组	56.4 ± 11.2	46.2 ± 10.6 [#]	34.2 ± 9.7 [#]	36.6 ± 10.3 [#]	42.4 ± 12.6 [#]	48.9 ± 12.5
	U 组	54.3 ± 12.4	48.3 ± 12.3 [#]	41.6 ± 11.7 ^{*#}	43.5 ± 9.7 ^{*#}	47.2 ± 11.7 ^{*#}	50.1 ± 11.6

注:与对照组相比^{*} $P < 0.05$;与诱导前相比[#] $P < 0.05$

表 4 两组患者术后使用药物的比较 (n = 20)

X	多巴胺			去甲肾上腺素 ^A		
	使用率 (%)	平均最大剂量	平均使用时间 (h)	使用率 (%)	平均最大剂量	平均使用时间 (min)
C 组	80	4.6 ± 1.4	31.7 ± 11.6	10	0.03	32
U 组	70	3.3 ± 1.5 [*]	29.3 ± 12.5	10	0.02	28

注:与对照组相比^{*} $P < 0.05$;^A 采用两个患者的均数表示;平均最大剂量:μg/(kg · min)

后 48 h 与诱导前相比已无显著差异,且与 C 组相比也无显著差异 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 患者术后血管活性药物的使用情况 两组患者多巴胺和去甲肾上腺素的使用率和使用时间均无统计学差异 ($P > 0.05$),但 U 组的多巴胺的平均使用最大剂量显著少于对照组 ($P < 0.05$),两组患者的去甲肾上腺素的使用剂量则无差异 ($P > 0.05$),见表 4。

2.5 数据间的相关分析 数据相关分析显示手术结束即刻 TNF-α 和 IL-6 均与 CKMB 呈显著正相关 ($r = 0.764, P < 0.05$), IL-6 与 cTnI 也呈显著正相关 ($r = 0.569, P < 0.05$), SOD 与 CKMB 和 cTnI 均呈显著负相关 ($r = 0.653, P < 0.05$),而 MDA 只与 CKMB 呈显著正相关 ($r = 0.723, P < 0.05$)。

3 讨论

体外循环可激活致炎细胞因子和中性粒细胞弹性蛋白酶而引起全身的炎症反应,这种炎症反应是导致心脏手术后心功能障碍等并发症的主要原因之一^[1]。乌司他丁是蛋白酶抑制剂。它不仅能抑制胰蛋白酶等多种酶的活性,同时也具有稳定溶酶体膜、抑制溶酶体酶的释放和抑制心肌抑制因子产

生的作用^[2],此外它还有清除氧自由基及抑制炎症介质释放等作用^[3]。目前乌司他丁已被广泛用于心脏手术中对重要器官的保护,以防止手术刺激引起的对内脏器官与细胞的损伤及改善休克时的循环状态等^[4]。已有大量研究证明静脉应用乌司他丁对体外循环下缺血再灌注损伤的心、肺、肾等重要器官具有细胞保护作用^[5]。

CKMB 和 cTnI 是反映心肌损伤的敏感指标,本研究结果显示两组的 CKMB 和 cTnI 在主动脉开放后均有不同程度的增加且在手术结束时达到峰值,说明在体外循环后的炎症反应和缺血再灌注都导致了心肌不同程度的损伤,手术结束后没有心肌损伤的加重,CKMB 和 cTnI 逐渐衰减。乌司他丁组虽较基础值有所升高,但增高的幅度仍显著低于对照组,说明乌司他丁能减轻心肌损伤,对心肌细胞具有一定的保护作用。

TNF-α 和 IL-6 是参与体外循环期间促炎症反应和组织损伤的重要细胞因子, TNF-α 水平升高较快,是全身炎症反应的始动因子,可诱发其它炎症介质如 IL-6 的释放进而引起心肌损伤^[6]。Sugita 等^[7]曾报道乌司他丁可以明显降低炎症介质的水平,在本实验中,体外循环导致了两组患者的促炎因

子显著升高,但乌司他丁组患者的促炎因子显著低于对照组,且在术后 48 h 已恢复至基础值,提示乌司他丁可通过抑制 TNF- α 和 IL-6 的分泌和释放,抑制心肌的炎症反应,减轻心肌损伤的程度。

体外循环使心肌不可避免的出现缺血再灌注损伤,而这种损伤加上机体的炎症反应又可使被激活的中性粒细胞聚集产生并释放大量的自由基,损伤身体各重要器官^[8]。它们通过脂质过氧化作用攻击细胞膜上的不饱和脂肪酸并产生大量的具有毒性的脂质过氧化产物 MDA 等,使组织和细胞受到严重损伤。SOD 是机体内一种重要的抗氧化酶,能将氧自由基催化生成 H₂O₂ 和 O₂, 它的活力高低间接反映了心肌细胞受自由基攻击的严重程度^[9]。既往 Abe 等^[10]已报道乌司他丁可以清除体内氧自由基,减轻术后心功能障碍。我们在本实验中也发现乌司他丁通过提高 SOD 的活性,减轻氧自由基对心肌细胞的损伤,使 MDA 等氧化产物减少,从而起到心肌保护作用。

两组患者中乌司他丁组多巴胺的平均最大使用剂量明显更低且自动复跳率更高,而去甲肾上腺素的使用剂量和使用时间与对照组则无差异,说明乌司他丁组患者的心功能恢复较好,较少依赖血管活性药物。直线相关分析显示炎症因子和 SOD 均与心肌标志物呈显著正相关,说明炎症反应和氧自由基的损伤与心肌损伤密切相关,即二者可加重心肌的损伤。因此,我们认为乌司他丁通过减轻全身炎症反应和氧自由基的损伤,减轻心肌细胞的损伤,从而降低了心功能不全的发生率。此外,在本实验中并未发现乌司他丁对改善术后患者 ICU 的停留时间有显著作用,患者术后的长期预后则还需大样本的临床研究。由于乌司他丁具有良好的心肌保护作用

且代谢快,无严重不良反应,在临床上具有广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies[J]. Chest, 1997, 112(3):676-692.
- [2] Hirose J, Ozawa T, Miura T, et al. Human neutrophil elastase degrades inter-alpha-trypsin inhibitor to liberate urinary trypsin inhibitor related proteins[J]. Biol Pharm Bull, 1998, 21(7):651-656.
- [3] 潘成, 虞惠娥, 罗月娥. 注射用乌司他丁[J]. 中国新药杂志, 2000, 9(2):123-124.
- [4] 向强, 杨小文, 董爱萍, 等. 乌司他丁对成人先天性心脏病手术炎症反应的影响[J]. 中国体外循环杂志, 2007, 5(1):17-19.
- [5] 贾辉, 刘志勇. 乌司他丁在体外循环心脏手术中的应用[J]. 现代医学, 2002, 30(3):207-210.
- [6] Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF - a primary mediator of the host response [J]. Annu Rev Immunol, 1989, 7:625-655.
- [7] Sugita T, Watarida S, Katsuyama K, et al. Effect of a human urinary protease inhibitor (Ulinastatin) on respiratory function in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass [J]. J Cardiovasc Surg, 2002, 43(4):437-440.
- [8] Ustinova EE, Schultz HD. Activation of cardiac vagal afferents in ischemia and reperfusion. Prostaglandins versus oxygen-derived free radicals [J]. Circ Res, 1994, 74(5):904-911.
- [9] Proter NA, Caldwell SE, Mills KA. Mechanisms of free radical oxidation of unsaturated lipids [J]. Lipids, 1995, 30(4):277-290.
- [10] Abe H, Kumagai K, Matsuda T, et al. Effect of ulinastatin on the free radical during cardiopulmonary bypass [J]. Masui, 1995, 44(7):1005-1009.

(收稿日期: 2011-07-11)

(修订日期: 2011-08-18)

(上接第 113 页)

- [1] Konstantinov IE, Péterffy A. Cardiopulmonary Bypass for Tracheal Tumor Resection Revival of an old Technique [J]. Ann Thorac Surg, 1998, 66(5):1865-1866.
- [2] 邵丰, 许栋生, 邹卫, 等. 体外循环辅助下原发性气管肿瘤切除 3 例临床分析[J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(2): 164-165.
- [3] 刁文瑜, 李欣, 朱金洪. 体外循环技术在气管肿瘤手术中的应用[J]. 上海生物医学工程杂志, 2004, 25(3): 37.
- [4] 骆喜宝, 张文斌, 彭丽, 等. 急诊体外循环在气管肿瘤手术中应用的体会(附 2 例报告)[J]. 广西医学, 2002, 24(11): 1835-1836.
- [5] 程帮昌, 涂仲凡, 林道明, 等. 气管外科与体外循环. 湖北医科大学学报, 1994, 15(4): 354-357.

(收稿日期: 2010-09-21)

(修订日期: 2010-10-18)