

· 临床研究 ·

腺苷在婴幼儿体外循环心脏术中心肌保护作用的研究

邢家林, 李 蛟, 李蔚然, 柳 薇, 缪 娜, 侯晓彤

[摘要]:目的 观察腺苷用于婴幼儿体外循环心脏术中的心肌保护效果。方法 40 例婴幼儿心脏手术患者随机分为两组, 每组 20 例, 分别为对照组、实验组。对照组术中应用安贞 I 号心脏停搏液, 实验组应用含腺苷 1 mmol/L 的安贞 I 号心脏停搏液。测定围术期血浆肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶同工酶 (CKMB) 水平, 心肌超微结构的改变, 临床观察心脏停搏耗时、自动复跳率、术后多巴胺用量、气管插管时间、ICU 滞留时间。结果 ICU 1 h, 对照组 cTnI 高于实验组 ($P < 0.05$); 超微结构观察对照组心肌损伤程度较实验组重; 对照组心脏停搏耗时长于实验组 ($P < 0.05$)。

结论 腺苷可减轻婴幼儿心肌缺血再灌注损伤, 具有较好的心肌保护作用。

[关键词]: 腺苷; 心肌保护; 婴幼儿; 心脏手术; 体外循环

[中图分类号]: R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:** 1672-1403(2010)03-0200-04

The clinical study on the myocardial protective effect of adenosine in infant open heart surgery

Xing Jia-lin, Li Jiao, Li Wei-ran, Liu Wei, Miao Na, Hou Xiao-tong

Department of Extracorporeal circulation, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: Hou Xiao-tong, Email: houxiaotong@yahoo.com.cn

[Abstract]: Objective To investigate the myocardial protective effect of adenosine in infant open heart surgery. **Methods** Forty infants with congenital heart disease for surgical therapy in cardiopulmonary bypass were included and randomly grouped into two groups; control group ($n=20$) and adenosine cardioplegia group (experiment group) ($n=20$). Plasma levels of cardiac Troponin I (cTnI) and Creatine kinase MB (CK-MB) were measured perioperatively. Biopsies of right atrium were taken and analyzed under electron microscope. Arrest time, spontaneous resuscitation rate, the requirement for inotropics, intubation time and ICU stay time were also evaluated. **Results** Control group had higher cTnI values compared to experiment group ($P < 0.05$) at 1 hour return to ICU. Ultrastructure changes were slighter in experiment group than in control group. Arrest time of control group was longer than experiment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Adenosine could decrease the ischemia-reperfusion injury in infant open heart surgery, and has better myocardial protective effect.

[Key words]: Adenosine; Myocardial protection; Infant cardiac surgery; Extracorporeal circulation

1985 年 Ely^[1] 等发现腺苷对心肌细胞有直接的保护作用。此后, 人们对其心肌保护作用的研究不断深入, 并取得了重要进展。有文献报道含腺苷心脏停搏液对成人具有较好的心肌保护作用, 本次试验则观察了含腺苷停搏液在婴幼儿体外循环术中的心肌保护效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 40 例体外循环下心内直视手术的先天性心脏病患儿随机分为对照组 (20 例) 与试验

组 (20 例)。两组病例在性别、年龄、体重、左室射血分数、手术方式等方面相似, 无统计学差异, 见表 1。

1.2 手术方法 两组病例均在全麻浅低温体外循环下行畸形矫治术。静脉吸入复合全身麻醉下, 采用胸骨正中切口, 常规建立体外循环。采用相同的体外循环管理方案。术中应用 DIDECO-902 膜式氧合器, Jostra 或 Stockert 人工心肺机。预充液包括库存悬浮红细胞、冰冻血浆、20% 人血白蛋白、勃脉力、碳酸氢钠。体外循环期间目标红细胞比容维持在 0.3, 采用 α 稳态动脉血气管理。当鼻咽温降至 32℃ 时, 阻断升主动脉, 于主动脉根部灌注 4℃ 冷心脏停搏液。对照组使用安贞医院 I 号心脏停搏液, 实验组使用含腺苷 1 mmol/L 的安贞医院 I 号停搏液。两组首次停搏液用量均为 20 ml/kg, 灌注压力

作者单位: 100029 北京, 首都医科大学附属北京安贞医院体外循环科

通讯作者: 侯晓彤; Email: houxiaotong@yahoo.com.cn

表 1 临床资料

项目	对照组	实验组
男/女	12/8	14/6
年龄(月)	19.5 ± 12.0	15.9 ± 9.28
体重(kg)	10.5 ± 4.4	9.3 ± 2.4
左室射血分数(%)	70 ± 3.3	68 ± 6.4
VSD 修补术	8	9
ASD 修补术	3	2
VSD + ASD 修补术	2	3
ASD 修补 + 卵圆孔缝合术	0	1
VSD 修补 + 卵圆孔缝合术	2	2
VSD 修补 + PDA 结扎术	2	2
VSD + ASD 修补 + PDA 结扎术	1	0
VSD 修补术 + TVP	1	1
VSD 修补术 + MVP	1	0

注:VSD:室间隔缺损;ASD:房间隔缺损;PDA:动脉导管未闭;TVP:三尖瓣成形术;MVP:二尖瓣成形术

维持在 100 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。若阻断时间超过 30 min,两组患者均再次灌注安贞医院 II 号停搏液,用量为 10 ml/kg。安贞 I 号停搏液钾离子浓度为 16 mmol/L,安贞 II 号停搏液钾离子浓度为 8 mmol/L。心肌血运阻断期间,心脏表面置冰屑行心肌保护。开升主动脉前,心腔内充分排气。复跳后 6 min,给予 5% 氯化钙 0.5 g,复温至鼻咽温 36.5℃、直肠温 36.0℃,待血流动力学稳定逐渐停止体外循环。

1.3 观测指标 ① 分别于麻醉诱导后、主动脉阻断后 5 min、主动脉开放后 10 min、ICU 1 h、术后 1 d、2 d 各抽取患儿静脉血 2 ml,离心取血浆置低温冰箱保存,采用 SIEMENS Dimension clinical chemistry system 检测肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶同工酶 (CKMB) 水平。② 每组选取 3 例患者,在开放升主

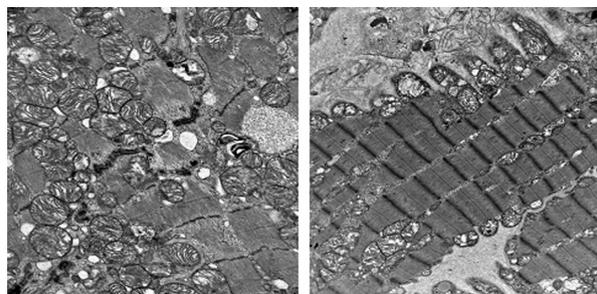
动脉后取右心房壁小块心肌组织,立即放入 3% 戊二醛中固定保存。制成电镜切片后,在日本 JEOL - 1400 透射电镜下观察心肌超微结构改变。③ 记录两组病例心脏停搏所耗时间、心肌血运阻断时间、体外循环时间、心脏自动复跳率。心脏停搏所耗时间是指开始灌注心脏停搏液到心电图呈直线的时间。临床观察两组病例术后 24 h 多巴胺用量、气管插管时间、ICU 滞留时间。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件,数据用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计量资料组间采用两独立样本 *t* 检验,计数资料的比较采用行 × 列表 χ^2 检验、Fisher exact 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 血浆 cTnI、CKMB 含量 CPB 开始后 cTnI、CKMB 均较麻醉诱导后升高,于 ICU 1 h 达到高峰,其中返回 ICU 1 h,对照组 cTnI 高于实验组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.2 心肌超微结构 主动脉开放后两组标本均出现心肌受损的表现:心肌纤维挛缩、变短,肌浆网扩张,肌膜皱褶;线粒体不同程度的肿胀,嵴断裂、溶解、空泡样改变;核膜萎缩,内质网扩张。但上述表现以对照组为明显,见图 1。



对照组 实验组

图 1 心肌超微结构

表 2 血浆 cTnI 和 CKMB 的变化 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

项目	cTnI		CKMB	
	对照组	实验组	对照组	实验组
诱导后	0.064 ± 0.04	0.041 ± 0.04	1.633 ± 1.30	1.100 ± 0.91
阻断后 5 min	1.501 ± 1.35	1.383 ± 0.72	12.175 ± 4.80	8.400 ± 5.39
开放后 10 min	7.913 ± 4.07	7.682 ± 4.14	46.450 ± 17.93	44.127 ± 16.99
ICU 1 h	23.066 ± 15.74	18.395 ± 8.80*	60.411 ± 22.85	58.338 ± 37.97
术后 1 d	7.983 ± 4.52	5.627 ± 3.96	20.389 ± 12.62	16.783 ± 10.82
术后 2 d	3.470 ± 2.00	3.571 ± 1.99	3.775 ± 3.68	2.014 ± 1.43

注:与同时点对照组相比 * $P < 0.05$ 。

2.3 临床观测指标 两组病例均无死亡。体外循环时间、主动脉阻断时间、心脏自动复跳率均无统计学差异。灌注停搏液致心脏停搏所耗时间对照组长于实验组 ($P < 0.05$)。术后临床指标两组均无明显差异。结果见表 3。

表 3 临床观测指标 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	实验组
体外循环时间 (min)	56.1 ± 14.2	52.0 ± 17.1
阻断时间 (min)	39.5 ± 17.3	37.4 ± 10.6
心脏停搏耗时 (s)	16.56 ± 2.03	14.45 ± 2.05*
自动复跳 (例)	18/20	19/20
术后 24 h 多巴胺量 [$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]	3.05 ± 2.1	2.99 ± 2.2
气管插管时间 (h)	21.8 ± 30.8	24.7 ± 19.2
ICU 滞留时间 (h)	67.5 ± 87.4	63.6 ± 43.4

注:与同时点对照组相比 * $P < 0.05$ 。

3 讨论

心内直视手术中的心肌保护一直是临床研究的热点,特别是先天性心脏病患儿的心脏手术。由于心肌未成熟,使其对体外循环过程中的缺血和缺血再灌注损伤更加敏感,术后较高的并发症和死亡率与不充分的心肌保护紧密相关。因此,寻求更加安全有效的婴幼儿心肌保护方法一直是心脏外科重要的研究课题。

近几十年来,研究发现腺苷对心肌细胞有直接的保护作用^[2-3],本课题组在前期研究中发现成人心脏手术过程中,应用含有腺苷的停搏液对心肌具有较好的保护作用^[4]。针对婴幼儿未成熟心肌在手术过程中更易损伤这一现象,本研究将腺苷用于先天性心脏病患儿的手术中,观察其临床效果,为婴幼儿心肌保护探寻更加安全有效的途径。

腺苷是一种嘌呤核苷,是腺嘌呤核苷酸的前体,又是其代谢产物,广泛分布于体内各种组织中,是人体内重要的活性物质之一。临床试验报道,成人心脏手术的患者,体外循环前应用腺苷进行预处理,与对照组相比,术后 cTnI 和 CKMB 水平显著降低,心肌停搏耗时明显缩短,术后正性肌力药物用量也明显减少,心脏指数明显改善,取得了良好的效果^[4]。但腺苷作为晶体停搏液附加剂的心肌保护效果,在婴幼儿术中应用的临床研究不多。

关于腺苷在心肌保护中的机制研究一直是近些年的热点。研究发现,腺苷通过与表达在心肌细胞和血管内皮细胞上的 A1、A2a、A2b、A3 等四种腺苷

受体结合,发挥着强大的心肌保护作用。主要机制包括:① 含腺苷的停搏液可加快心脏停搏,扩张冠状动脉,有利于停搏液的均匀分布。补充了 ATP 的前体腺苷,能够增加再灌注心肌的 ATP 水平^[5]。② 通过触发和介导心肌缺血预适应,从而减轻缺血再灌注损伤。缺血预适应是指当心肌经历短时间的可逆性缺血过程之后,对于继发的长期持续性缺血可产生较强的耐受力。机体受刺激后产生内源性触发物质,触发物质通过受体将信号转导至蛋白激酶,蛋白激酶作用于最终效应器产生保护作用。腺苷作为缺血预适应的触发物质通过与 A1 受体结合发挥心肌保护作用^[6-8]。③ 抑制炎症反应。腺苷能抑制缺血再灌注时中性粒细胞与内皮细胞的相互作用,抑制血小板聚集,减少氧自由基产物的生成和防止氧自由基引起的损伤^[9]。④ 调节心室重构。腺苷可以保护压力超负荷的心脏,避免心室肥大和心力衰竭的发生,在心肌梗死后心室重构和心力衰竭的发生中也起一定作用^[10-11]。⑤ 减少心肌细胞凋亡。腺苷在再灌注时通过减少中性粒细胞聚集,调节凋亡抑制蛋白 Bcl-2 和凋亡前体蛋白 Bax 的表达,从而抑制了心肌细胞凋亡^[12]。⑥ 抑制心肌顿抑。心肌缺血再灌注后,缺血区心肌血供虽能迅速恢复,但仍存在短暂的舒缩功能障碍,间隔 10 min 至数日不等,称为“心肌顿抑”^[13]。

本研究对先天性心脏病手术的患儿术中应用含 1 mmol/L 腺苷的安贞 I 号心脏停搏液,结果发现与对照组相比,实验组心脏停搏所耗时间短,ICU 1 h 血浆 cTnI 水平低,心肌超微结构改变也较对照组轻微,说明腺苷可以通过多种机制减轻未成熟心肌缺血再灌注损伤,对未成熟心肌具有良好的心肌保护效果。但是腺苷的心肌保护作用具有计量依赖性。本课题组以后将进一步对腺苷在未成熟心肌保护作用的机制和效果关系方面做进一步的研究。

参考文献:

- [1] Ely SW, Mentzer RM, Laslay RD, *et al.* Functional and metabolic evidence of enhanced myocardial tolerance of ischemia and reperfusion with adenosine [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985, 90(4):549-556.
- [2] Lee HT, Lafaro RJ, Reed GE. Pretreatment of human myocardium with adenosine during open heart surgery [J]. *J Card Surg*, 1995, 10(6):665-676.
- [3] Headrick JP, Peart JN, Reichelt ME, *et al.* Adenosine and its receptors in the heart: regulation, retaliation and adaptation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1808(5):1413-1428.