

· 综 述 ·

七氟醚在心脏手术中的脑保护作用的研究

王会颖(综述), 龙 村(审校)

[关键词]: 七氟醚; 脑保护; 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(2012)04-0247-05

近年来,随着心脏外科,麻醉,体外循环技术的不断进步,心脏术后患者死亡率和并发症不断下降,但是术后神经系统并发症仍然居高不下。有文献报道心脏冠状动脉旁路移植术的患者术后认知功能障碍出院时发生率为 45%~88%,术后六周的发生率仍为 15%~36%^[1]。神经系统并发症可导致住院时间延长,费用增加,死亡率及其他并发症的增加。因此,人们一直不断努力降低术后神经并发症的发生,以提高患者的生活质量。

七氟醚(Sevoflurane)是一种既适合全麻诱导又适合维持的吸入麻醉药。具有苏醒快、刺激小的特点,对多种器官具有保护作用。近年来,七氟醚在心脏手术中应用的越来越普及,并且在体外循环(extracorporeal circulation, ECC)得以应用^[2]。研究七氟醚的脏器保护作用为当今麻醉的热点之一。现将吸入麻醉药七氟醚在心脏手术中的脑保护作用研究情况综述如下。

1 七氟醚的药理知识

七氟醚化学名为氟甲基-异丙基醚,为无色透明、有香味无刺激性有挥发性的液体,分子量为 200.05,沸点 58.6℃,不燃烧、不爆炸。血/气分配系数为 0.63,油/气分配系数为 42,在同类麻醉药中为最低。与碱石灰接触可产生 5 种分解产物。七氟醚性质稳定,在室温 14℃时呈琥珀色,在带有聚乙稀盖的瓶子里可存放一年,各项性能指标保持不变。以氧为载气时,肺泡最低有效浓度(minimal alveolar concentration, MAC)值为 1.71%,1.3MAC 浓度为 2.07%。

2 七氟醚的脑保护作用机制

2.1 七氟醚预处理机制 七氟醚的预处理对多个器官具有保护作用。有国外学者发现吸入麻醉药预处理可减少心肌梗死体积 50%到 60%。因此,人们

逐渐开始关注七氟醚预处理是否可以使大脑对缺血产生耐受,从而起到脑保护作用。海马是脑组织对缺氧最为敏感的部位之一,脑组织切片最大程度的保留了脑内各组分在结构上的完整性,其可能为麻醉药作用的主要靶位。人们的通过一系列针对海马脑组织缺血的模型来研究七氟醚脑保护作用预处理的机制。

2.1.1 促进线粒体敏感性钾通道(K_{ATP})开放 研究证实开放 K_{ATP} 是吸入麻醉药预处理产生心肌保护作用的重要机制之一^[3]。基础实验研究显示脑组织 K_{ATP} 蛋白浓度是心肌含量 7 倍更为七氟醚通过钾离子通道起到脑保护作用提供了可靠的通路^[4]。Shimizu K 等^[5]研究发现 K_{ATP} 选择性开放剂二氮嗪预处理可使大鼠脑梗塞体积缩小,产生脑保护作用。这提示七氟醚预处理激活 K_{ATP} 的开放,发挥脑保护作用。Ghosh S 等^[6]通过研究推测脑缺血时 K_{ATP} 开放降低膜电位,有助于抑制 Ca^{2+} 内流,从而有效防止线粒体内钙超载。膜电位降低与线粒体呼吸作用增强的“适度去耦联”可以减少氧自由基的产生;线粒体基质体积增加,能激活脂肪酸氧化和电子转移,促进 ATP 的生成。

2.1.2 促进活性氧(ROS)产生 ROS 的产生,可能是由于 K_{ATP} 通道开放, K^+ 内流导致线粒体基质体积的变化,使电子传递和氧化磷酸化出现功能性脱耦联,生成过氧化基团。后者被线粒体过氧化物歧化酶转化成过氧化氢后,并进一步反应即生成氢氧基等物质^[7]。叶治等^[8]在心肌缺血再灌注模型中发现预先给予 K_{ATP} 特异性抑制剂 5-羟羧酸盐(5-HD)和 ROS 清除剂 2-巯基丙酰氨基乙酸(2-MPG)可以消除七氟醚对肿瘤坏死因子(TNF- α)及白介素-1 β (IL-1 β)生成的抑制效应。提示活性氧和 K_{ATP} 介导的七氟醚预处理有脑保护作用。此研究同时发现 ROS 清除剂丙酰 MPG 可阻断七氟醚的脑保护作用,单独使用 MPG 则无明显影响,提示七氟醚对缺氧脑的保护作用可能是通过触发 ROS

的生成而实现的。

2.1.3 抑制兴奋性氨基酸 谷氨酸、天冬氨酸等兴奋性氨基酸的过量释放在大脑缺血再灌注损伤中起重要作用。张宏金等^[10]对大鼠海马组织进行研究发现 4% 七氟醚对缺血缺氧神经元有保护作用,其作用可能与拮抗谷氨酸的兴奋性毒性作用有关。Toner CC 等^[9]报道七氟醚可以通过减少缺血脑组织谷氨酸等兴奋性氨基酸的外流,抑制谷氨酸引起的神经元去极化,减少 Ca^{2+} 内流减轻脑缺血性损伤。Moe^[11]等对人脑切除的癫痫病灶进行研究,发现 2.5% 七氟醚能显著减少 Ca^{2+} 依赖性的谷氨酸的释放。Kudo 等^[12]比较了异氟烷、七氟醚和氟烷对脑缺血再灌注引起的细胞兴奋性毒性的抑制作用,发现三种吸入麻醉药都能明显减少细胞兴奋引起的乳酸脱氢酶的释放,且该作用与浓度成正比。七氟醚的作用还可能与星形胶质细胞有关。有人发现七氟醚可增强星形胶质细胞对谷氨酸等的摄取,从而减少谷氨酸等兴奋性氨基酸外流^[13]。另有一些研究表明吸入麻醉药与谷氨酸转运体有关,它可增强谷氨酸转运体的表达并维持其功能活性,并显著减少突触间隙正常的谷氨酸浓度,从而抑制大脑缺血导致的急性损伤^[14]。但是,七氟醚预处理的脑保护作用究竟是通过增强谷氨酸转运体功能,还是由于谷氨酸转运体数量的增加来实现的,至今仍不明确^[15]。

2.1.4 抑制炎症因子及凋亡基因 炎症因子中, $\text{TNF}-\alpha$ 及 $\text{IL}-1\beta$ 是两种最重要的促炎细胞因子。它们可诱导细胞间黏附分子的表达,介导脑缺血后中性粒细胞和单核细胞的聚集和浸润,在缺血再灌注损伤炎症反应中起重要作用。叶治等^[8]研究发现吸入麻醉药七氟醚预处理能够显著的降低 $\text{TNF}-\alpha$ 和 $\text{IL}-1\beta$ 及 mRNA 的相关表达。石敏等^[16]发现七氟醚预处理可能与下述机制有关: K_{ATP} 的激活;诱导抑凋亡基因 $\text{Bcl}-2$ 的表达;抑制促凋亡基因 Bax 的表达。Engelhard 等^[17]也发现七氟醚能明显的抑制凋亡基因 Bax 的表达,但是,对抑制凋亡基因 $\text{Bcl}-2$ 的促进作用则不明显。王海莲^[18]发现七氟醚对神经细胞凋亡的影响呈剂量依赖性关系。

2.2 缺血后处理 预处理虽可减轻缺血性脑损伤,但患者脑缺血发生时间不可预知,其临床应用受限。后处理则针对的是已缺血脑器官,旨在最大限度地减轻再灌注损伤。由于后处理与临床上救治患者时序一致,因此,具有广阔的临床应用前景。现有大量的实验证实七氟醚后处理可以改善神经功能,提高学习记忆能力,减小脑梗死容积,并呈剂量依赖

性^[18-19]。现将其作用机制阐述如下:

2.2.1 线粒体渗透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) mPTP 是位于线粒体内的特异性孔道,在基质 Ca^{2+} 水平增高时,特别是伴随着氧化应激和 ATP 能量缺失的情况下, mPTP 才会开放。其开放能引起细胞凋亡和坏死。所以维持其正常状态,抑制其开放,防止渗透性转化的发生,是减少神经元死亡的关键。有学者证实七氟醚通过抑制心肌 mPTP 在早期的开放,减少细胞的坏死和凋亡,起到心脏保护作用^[20-21],而脑保护作用是否通过相同的机制有待进一步研究。夏萍萍^[22]通过对大鼠离体脑组织缺血再灌注研究中也发现,在再灌注的同时予以七氟醚后处理,能降低脑梗死容积。但给予 mPTP 的开放剂苍术甙 (Atractyloside) 后,七氟醚保护作用降低。这提示七氟醚后处理是通过抑制 mPTP 的开放而发挥保护作用。

2.2.2 磷酸肌醇-3 激酶 (phosphoinositide-3 kinase, PI3K) 和蛋白激酶 B (Akt) (PI3K/Akt) 通道

PI3K/Akt 细胞内信号途径具有促进细胞增殖、分化,调节细胞存活、内皮生长、血管生成等广泛的生物学效应,是一种重要的神经保护机制。Wang JK 等^[19]证实 PI3K/Akt 通道参与了七氟醚后处理的脑保护作用机制。夏萍萍等^[22]通过实验发现脑缺血再灌注同时吸入 2.4% 及 4.0% 的七氟醚具有脑保护作用。七氟醚后处理可通过激活 PI3K/Akt/GSK-3 β 途径,促进 Akt 的活化,增加 p-Akt, p-GSK-3 β 的表达,进而抑制 mPTP 的开放,降低脑缺血再灌注损伤。研究还发现七氟醚激活 PI3K/Akt 通道可抑制线粒体凋亡途径,减少脑缺血再灌注造成的神经元死亡,发挥显著的脑保护作用。

2.2.3 Akt/GSK-3 β 信号途径 GSK-3 β 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,同时也是 Akt 的底物。在哺乳动物细胞中, GSK-3 有两种亚型, GSK-3 α 和 GSK-3 β 。两种 GSK-3 β 在神经系统中有特异性的表达。Akt 活化能直接作用其下游物质 GSK-3 β , 使其 Ser 9 位点磷酸化,抑制 GSK-3 β 的活性。检测 GSK-3 β 的活性主要是检测 Ser 9 的磷酸化, Ser 9 的磷酸化会下调 GSK-3 β 的活性,使 GSK-3 β 处于不活化状态。而 GSK-3 β 主要是通过抑制其活性来发挥保护作用的^[23-24]。GSK-3 β 在调节细胞凋亡的过程中发挥着重要作用。缺血再灌注时, GSK-3 β 活化可促进 caspase-3 激活和细胞色素 C 释放,促进细胞程序性死亡,加重损伤。GSK-3 β 还能与 mPTP 发生相互作用,进而抑制 mPTP 的开放,减少神经细胞的死亡。Juhaszov^[25]证明在心肌

的缺血再灌注损伤中,增加 GSK-3 β -ser 9 的表达,降低 GSK-3 β 活性,能抑制 mPTP 的开放,减少再灌注损伤。Lin D^[26] 通过实验发现七氟醚后处理可通过激活 PI3K/Akt/GSK-3 β 途径,促进 Akt 的活化,增加 p-GSK-3 β -Ser 9 的表达,进而抑制 mPTP 的开放,降低脑缺血再灌注损伤,发挥神经保护作用。

3 七氟醚在 ECC 对脑影响

ECC 时血液直接与人工心肺机的异物表面相接触、手术创伤、器官的缺血再灌注等均可诱发补体和凝血因子激活;促进黏附分子表达,并使单核巨噬细胞及中性粒细胞释放细胞因子,导致术后全身炎症反应。炎症反应对术后组织损伤及器官功能失调有作用。调控这种炎症反应对心脏手术患者恢复有重要影响。在实验性脑缺血动物模型以及临床实验中,证实脑缺血损伤后在受损区有大量细胞因子的表达和炎性细胞的浸润。TNF-a, IL-6, IL-8 是促炎性细胞因子的代表。血清神经元特异性烯醇化酶和 S-100 蛋白水平变化反应脑损伤严重程度及预后^[27]。大量文献报道 ECC 术后血清神经元特异性烯醇化酶和 S-100 蛋白水平显著升高^[28]。Eckhard Schmid 等^[29] 人发现七氟醚组能够显著的减少 ECC 引起的粒细胞的激活,降低 ECC 引起的炎症反应。有研究发现肝素化涂层管道能够显著的减少炎性因子及凝血因子及血小板的聚集及激活^[30-31]。Kawamura 等人^[32] 通过对 23 例 ECC 心脏冠状动脉旁路移植术的患者研究发现七氟醚能够显著减少 IL-6, IL-8 的生成,使促炎因子和抗炎因子达到最佳平衡。此外, Nader 等^[33] 发现将七氟醚加入到心脏停搏液中能抑制 ECC 后中性粒细胞的激活。

4 增加脑血流量、减低脑代谢率

脑血流量占心排出血量的 15%~20%, 脑血流受多种因素影响,其中以脑血管阻力及脑灌注压最为重要。七氟醚预处理可增加脑血流量、减低脑代谢率。徐仲煌等^[34] 研究表明,七氟醚可使脑血管对 CO₂ 反应性降低,降低脑代谢率,对脑组织起到了保护作用。七氟醚是一种强效脑代谢抑制剂,七氟醚降压中,脑代谢率明显降低。七氟醚麻醉时给予动物 1.5 MAC 时,脑供氧减少 40%, 因脑耗氧亦降低 50%, 氧供、氧耗比例无明显改变,同时,上矢状窦血氧饱和度升高,均提示脑代谢抑制^[35]。

5 七氟醚对血糖的影响

大量的文献报道血糖的增高可增加术后神经系

统并发症。Ferenc Puskas^[36] 等人对 525 个实行心脏冠状动脉旁路移植术的患者观察发现术中高血糖能够增加非糖尿病患者的认知功能障碍发生率。Zuurbier^[37] 等人报道吸入麻醉药能够引起术中的血糖增高,可能损害血糖刺激的胰岛素的分泌。其抑制胰岛素的分泌可能与细胞膜上的 K_{ATP} 有关。Kitamura T^[38] 等在小鼠的试验中研究发现与异丙酚(propofol)相比,七氟醚麻醉能够提高术中血糖水平。在人体的实验中也得到了相似的结果^[39]。其通过实验发现七氟醚提高血糖的原因可能与激活胰岛 β 上的 K_{ATP} 开放有关,异丙酚可能对 K_{ATP} 的开放起到抑制作用^[40]。如何评论七氟醚升高血糖对脑的作用的综合评价有待进一步观察。

6 结 论

七氟醚在心脏手术,麻醉和 ECC 中,通过预处理和后处理产生脑保护的效果,应用过程中要注意到其对血糖的影响。

参考文献:

- [1] Grigore AM, Murray CF, Ramakrishna H, *et al*. A core review of temperature regimens and neuroprotection during cardiopulmonary bypass: does rewarming rate matter[J]? *Anesth Analg*, 2009, 109(6):1741-1751.
- [2] Rodig G, Keyl C, Wiesner G, *et al*. Effects of sevoflurane and isoflurane on systemic vascular resistance: use of cardiopulmonary bypass as a study model[J]. *Br J Anaesth*, 1996, 76(1): 9-12.
- [3] Gross GJ, Auchampach JA. Role of ATP dependent potassium channels in myocardial ischaemia[J]. *Cardiovasc Res*, 1992, 26(11):1011-1016.
- [4] Bajjar R, Seetharaman S, Kowaltowski AJ, *et al*. Identification and properties of a novel intracellular (mitochondrial) ATP-sensitive potassium channel in brain[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(36):33369-33374.
- [5] Shimizu K, Lacza Z, Rajapakse N, *et al*. MitoK_{ATP} opener, diazoxide, reduces neuronal damage after middle cerebral artery occlusion in the rat[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 283(3):H1005-1011.
- [6] Ghosh S, Standen NB, Galinanes M. Evidence for mitochondrial K_{ATP} channels as effectors of human myocardial preconditioning[J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 45(4):934-940.
- [7] de Ruijter W, Musters RJ, Boer C, *et al*. The cardioprotective effect of sevoflurane depends on protein kinase C activation, opening of mitochondrial K_{ATP} channels, and the production of reactive oxygen species[J]. *Anesth Analg*, 2003, 97(5): 1370-1376.
- [8] 叶治, 郭曲练, 王锴, 等. 七氟醚预处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的延迟性保护作用[J]. *中南大学学报(医学*

- 版), 2009, 34(2):152-157.
- [9] Toner CC, Connelly K, Whelpton R, *et al.* Effects of sevoflurane on dopamine, glutamate and aspartate release in an in vitro model of cerebral ischaemia[J]. *Br J Anaesth*, 2001, 86:550-554.
- [10] 张宏金,王志萍,胡水清,等. 七氟醚对大鼠海马脑片缺血损伤的保护作用[J]. *中国应用生理学杂志*, 2008, 24(4):426-429.
- [11] Moe MC, Berg-Johnsen J, Larsen GA, *et al.* The effect of isoflurane and sevoflurane on cerebrocortical presynaptic Ca^{2+} and protein kinase C activity[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2003, 15(3):209-214.
- [12] Kudo M, Aono M, Lee Y, *et al.* Absence of direct antioxidant effects from volatile anesthetics in primary mixed neuronal cultures[J]. *Anesthesiology*, 2001, 94(2):303-312.
- [13] Miyazaki H, Nakamura Y, Arai T, *et al.* Increase of glutamate uptake in astrocytes: a possible mechanism of action of volatile anesthetics[J]. *Anesthesiology*, 1997, 86(6):1359-1366.
- [14] Huang Y, Zuo Z. Isoflurane enhances the expression and activity of glutamate transporter type 3 in C6 glioma cells[J]. *Anesthesiology*, 2003, 99(6):1346-1353.
- [15] 夏鹏,王志萍,江山,等. 七氟醚预处理中谷氨酸转运体的激活触发对脑缺血的保护作用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(12):2261-2264.
- [16] 石敏,郭曲练,叶治,等. 线粒体 K_{ATP} 通道介导七氟醚预处理对大鼠的脑保护作用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2010, 26(6):521-523.
- [17] Engelhard K, Werner C, Eberspacher E, *et al.* Sevoflurane and propofol influence the expression of apoptosis regulation proteins after cerebral ischemia and reperfusion in rats[J]. *Eur J Anesthesiol*, 2004, 21(7):530-537.
- [18] 王海莲,周守静. 七氟醚对神经元凋亡保护作用的剂量-效应关系[J]. *临床麻醉学杂志*, 2008, 24(5):423-426.
- [19] 夏明,董海龙,谢克亮,等. 七氟醚后处理对局灶性脑缺血-再灌注损伤的保护作用. *临床麻醉学杂志*, 2008, 24(5):434-436.
- [20] Wang JK, Yu LN, Zhang FJ, *et al.* Postconditioning with sevoflurane protects against focal cerebral ischemia and reperfusion injury via PI3K/Akt pathway[J]. *Brain Res*, 2010, 1357:142-151.
- [21] Feng J, Lucchinetti E, Ahuja P, *et al.* Isoflurane postconditioning prevents opening of the mitochondrial permeability transition pore through inhibition of glycogen synthase kinase 3 β [J]. *Anesthesiology*, 2005, 103(5):987-995.
- [22] Wang C, Neff DA, Krolikowski JG, *et al.* The influence of B-cell lymphoma 2 protein, an antiapoptotic regulator of mitochondrial permeability transition, on isoflurane-induced and ischemic postconditioning in rabbits. *Anesth Analg*, 2006, 102(5):1355-1360.
- [23] 夏萍萍. PI3K/Akt 信号途径及 MPTP 介导七氟醚后处理脑保护机制的探讨[H]. 长沙:中南大学, 2010, 33-77.
- [24] Gross ER, Hsu AK, Gross GJ. Opioid-induced cardioprotection occurs via glycogen synthase kinase b inhibition during reperfusion in intact rat hearts[J]. *Cir Res*, 2004, 94:960-966.
- [25] Juhaszova M, Zorov DB, Kim SH, *et al.* Glycogen synthase kinase-3 β mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(11):1535-1549.
- [26] Lin D, Li G, Zuo Z. Volatile anesthetic post-treatment induces protection via inhibition of glycogen synthase kinase 3 β in human neuron-like cells[J]. *Neuroscience*, 2011, 179:73-79.
- [27] Ozatik MA, Tarcan O, Kale A, *et al.* Do S100 β protein level increases due to inflammation during cardiopulmonary bypass occur without any neurological deficit[J]? *Perfusion*, 2002, 17(5):335-338.
- [28] Ishida K, Gohara T, Kawata R, *et al.* Are serum S100 β proteins and neuron-specific enolase predictors of cerebral damage in cardiovascular surgery[J]? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2003, 17(1):4-9.
- [29] Schmid E, Krajewski S, Bachmann D, *et al.* The volatile anesthetic sevoflurane inhibits activation of neutrophil granulocytes during simulated extracorporeal circulation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(2):202-208.
- [30] Palatianos GM, Foroulis CN, Vassili MI, *et al.* A prospective, double-blind study on the efficacy of the bioline surface-heparinized extracorporeal perfusion circuit[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(1):129-35.
- [31] Zimmermann AK, Weber N, Aebert H, *et al.* Effect of bio-passive and bioactive surface-coatings on the hemocompatibility of membrane oxygenators[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2007, 80(2):433-439.
- [32] Kawamura T, Kadosaki M, Nara N, *et al.* Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2006, 20(4):503-508.
- [33] Nader ND, Karamanoukian HL, Reedy RL, *et al.* Inclusion of sevoflurane in cardioplegia reduces neutrophil activity during cardiopulmonary bypass[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2006, 20(1):57-62.
- [34] 徐仲煌,黄宇光,张秀华,等. 异丙酚-阿芬太尼静脉麻醉和七氟醚-氧化亚氮吸入麻醉对脑血管 CO₂ 反应性的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2000, 20(7):406-408.
- [35] 王秋筠,孟庆云,柳顺锁,等. 七氟醚控制性降压对脑代谢的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2000, 20(5):270-273.
- [36] Puskas F, Grocott HP, White WD, *et al.* Intraoperative Hypertension and Cognitive decline After CABG[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 84(5):1467-1473.
- [37] Zuurbier CJ, Keijzers PJ, Koeman A, *et al.* Anesthesia's effects on plasma glucose and insulin and cardiac hexokinase at similar hemodynamics and without major surgical stress in fed rats[J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(1):135-142.