

文章编号 1006-8147(2014)04-0282-04

论著

血浆心钠肽、脑钠肽、N末端脑钠肽及内皮素-1在体外膜肺氧合过程中的变化

刘天悦^{1,2}, 段大为², 李彤²

(1.天津医科大学第三中心临床学院,天津 300170;2.天津市第三中心医院心外科,天津 300170)

摘要 目的:通过动态监测体外膜肺氧合(ECMO)过程中血浆心钠肽(ANP)、脑钠肽(BNP)、N末端脑钠肽(NT-pro BNP)及内皮素-1(ET-1)浓度的变化,寻找监测ECMO过程中心肌功能变化的有效指标。方法:选择健康雄性杂种犬6只,于股动静脉行V-A ECMO,在ECMO开始前30 min和开始后1、2、3、6、24、36 h取血浆,应用ELISA检测血浆ANP、BNP、NT-pro BNP和ET-1的动态变化。结果:与ECMO开始前比较,转流开始后3 h血浆BNP浓度显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),24 h到达最高值16.12 pg/mL,之后呈下降的趋势,在第36 h时下降至13.53 pg/mL;转流开始后24 h血浆NT-pro BNP浓度显著升高($P<0.05$),并达到最高值541.83 pg/L,36 h时NT-pro BNP浓度又显著下降至460.05 pg/L;转流开始后1 h ANP浓度显著升高($P<0.05$),并达到最高值26.33 pg/mL,之后恢复到转流前水平,24 h时再次升高达到23.75 pg/mL,但与转流开始前相比,差异无统计学意义($P>0.05$),之后逐渐下降;转流开始后1 h与转流前30 min相比,血浆ET-1浓度显著下降至65.07 pg/mL($P<0.05$),之后又恢复到ECMO开始前水平。结论:血浆BNP、NT-pro BNP、ANP和ET-1浓度可作为监测ECMO对心肌功能影响的有效指标。

关键词 体外膜肺氧合;心钠肽;脑钠肽;N末端脑钠肽;内皮素-1;心肌功能;犬

中图分类号 R614

文献标志码 A

Extracorporeal membrane oxygenation affects the concentrations of ANP, BNP, NT-pro BNP and ET-1 in plasma of dogs

LIU Tian-yue^{1,2}, DUAN Da-wei², LI Tong²

(1. The Third Central Clinical Institute, Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China; 2. Department of Cardiac Surgery, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China)

Abstract Objective: To explore useful indicators to monitor the change of myocardial function during ECMO by examining the dynamic changes of the concentrations of atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), N terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) and endothelin-1 (ET-1) in the plasma of dogs. **Methods:** Six healthy mongrel male dogs were selected, treated by V-A ECMO at the femoral artery and femoral vein. The plasma samples were collected at the 30 minutes before the ECMO began and at 1st hour, 2nd hour, 3rd hour, 6th hour, 24th hour and 36th hour after it. ANP, BNP, NT-pro BNP and ET-1 in the plasma were measured by ELISA to determine the dynamic changes of those. **Results:** Compared with the plasma level before ECMO, the concentration of BNP increased significantly at 4th, 5th, 6th, 24th hours after ECMO began ($P<0.05$), reaching the highest level 16.12 pg/mL at 24th time point, then decreasing to the level before ECMO began; the concentration of NT-pro BNP increased significantly at 24th time point after ECMO began ($P<0.05$) and reached to the highest level 541.83 pg/L, then decreased again to 460.05 pg/L; the concentration of ANP increased significantly at 1st hour after ECMO began ($P<0.05$), reaching the highest point of 26.33 pg/mL, while at 24th hour increased again to 23.75 pg/mL. But no statistical difference was found ($P>0.05$). The concentration of ET-1 decreased significantly at 1st hour after ECMO began ($P<0.05$), dropping to 65.07 pg/mL, then recovered to the level before ECMO began. **Conclusion:** The concentrations of BNP, NT-pro BNP, ANP and ET-1 in the plasma can be used to monitor the dynamic change of myocardial function during ECMO.

Key words extracorporeal membrane oxygenation; atrial natriuretic peptide; brain natriuretic peptide; N terminal pro-brain natriuretic peptide; endothelin-1; myocardial function; dog

随着医疗技术不断完善、社会经济发展、人民生活水平提高,近年来体外膜肺氧合(extracorporeal

membrane oxygenation, ECMO)已成为一种挽救急性心肺功能衰竭患者生命的有效方法^[1]。在几种不同的转流方式中,静脉-动脉ECMO(veno-arterial ECMO, V-A ECMO)可提供呼吸和循环双重支持,多应用于心力衰竭患者的支持治疗,尤其是那些心脏手术体外循环难以撤离的患者^[2]。然而,目前尚缺乏监

基金项目 天津市科学技术委员会重点项目(11ZCGYSY02000);天津市卫生行业重点攻关项目(12KG106)

作者简介 刘天悦(1978-),男,主治医师,硕士在读,研究方向:临床麻醉学;通信作者:李彤, E-mail: litong3zx@sina.com。

测 V-A ECMO 转流过程中心肌功能的有效指标,故本研究旨在通过监测 ECMO 转流过程中动物模型血浆心钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、N 末端脑钠肽(N terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro BNP)及内皮素-1(endothelin-1, ET-1)的变化,为确定 ECMO 转流过程中心肌功能的监测指标提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验对象 选择当地健康雄性杂种犬 6 只(由天津市河西区利居生物用品供应中心提供),年龄均为 3 岁,体质量 21~24 kg,平均(22.67±21.08) kg。

1.2 主要仪器及试剂 离心泵:Medtronic 550 型;ECMO 膜肺:Medtronic Silicone;ECMO 儿童套包:Medtronic;动静脉插管:Medtronic;ACT 测定仪:北京科议诚;心电、呼吸、血压、氧饱和度监护仪:PHILIPS Anesthesia V24E;低温离心机:BECKMAN COULTER;ANP、BNP、NT-pro BNP、ET-1 检测试剂盒:美国 ADL 公司 ELISA kit。

1.3 动物准备 术前犬禁食 12 h。术中盐酸氯胺酮 5 mg/kg 肌肉注射诱导麻醉犬,将犬仰卧固定于手术台。于犬耳缘静脉推注兽用复方麻醉剂速眠新 0.02 mL/kg,使犬进入麻醉状态。将速眠新 2 mL 稀释至 20 mL、安定注射液 20 mg 溶解于 20 mL 生理盐水中,手术过程中持续静脉泵入上述两种麻醉药物,并随时调整两种麻醉药的泵入速度,保持犬的安静、制动,并避免麻醉过深抑制呼吸。剃除犬颈部、胸部及两腿内侧毛发,连接心电监护仪。将氧饱和度指套套于犬舌,实时监测犬氧饱和度。犬左股动脉置管接压力换能器,持续监测动脉压,左股静脉置双腔深静脉管,用于术中补液以及抽取血液标本。留置尿管,实时监测尿量。

1.4 ECMO 建立与管理 聚明胶肽注射液 300 mL、乳酸钠林格注射液 300 mL 混合后预充管路及膜肺,预充液中 100 mL 加肝素 1 mg。右侧腹股沟处消毒无菌化处理后,沿腹股沟方向切开皮肤分离出股动静脉,分别插入 12Fr 动脉插管及 14Fr 静脉插管,固定动静脉插管与 ECMO 循环管路连接。ECMO 转流前 5 min 静脉推注肝素 1 mg/kg,检测活化凝血时间(ACT),维持在 180~220 s。最初 ECMO 流量约维持 300~550 mL/min,术中根据犬血容量变化调整离心泵转速,使辅助流量维持最高流量。ECMO 过程中根据尿量酌情补钾,并适当补液。

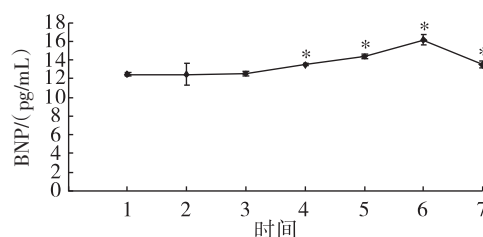
1.5 血液标本的采集与处理 ECMO 循环开始前 30 min 及 ECMO 转流 1、2、3、6、24、36 h 各时间点抽取实验犬外周静脉血 3 mL,抗凝处理后,-20℃保

存待检。采用 ELISA 检测血浆 ANP、BNP、NT-pro BNP 及 ET-1 浓度。

1.6 统计学方法 所得数据采用自身对照,SPSS 13.0 软件进行数据统计分析。定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,各时间点数据比较采用单因素方差分析,不同时间点数据两两比较采用 SNK 检验,转流开始后各时间点数据与转流开始前 30 min 数据比较采用 Dunnett *t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 ECMO 过程中血浆 BNP 浓度的变化 ECMO 转流过程中,与 ECMO 开始前比较,各时间点间 BNP 浓度差异有统计意义($F=37.591, P<0.05$),血浆 BNP 浓度呈先显著升高,24 h 到达最高值 16.12 pg/mL,之后呈下降的趋势,在第 36 h 时下降至 13.53 pg/mL。转流开始后 3、6、24、36 h 的 BNP 浓度与转流开始前 30 min 相比,差异有统计学意义($q'=1.100, P<0.05; q'=1.950, P<0.05; q'=3.683, P<0.05; q'=1.10, P<0.05$),见图 1。

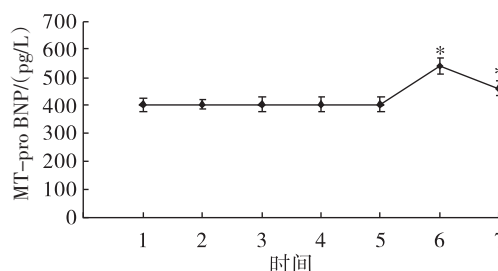


1:转流开始前 30 min, 2~7:分别为转流开始后 1 h, 2 h, 3 h, 6 h, 24 h, 36 h;与转流开始前 30 min 相比,* $P<0.05$

图 1 ECMO 过程中各时间点血浆 BNP 浓度变化($n=6$)

Fig 1 The dynamic changes of BNP in ECMO($n=6$)

2.2 ECMO 过程中血浆 NT-pro BNP 浓度的变化 在 ECMO 转流过程中,转流后 24 h 时 NT-pro BNP 浓度显著升高并达到最高值 541.83 pg/L,与转流开始前 30 min 相比,差异有统计学意义($q'=139.150, P<0.05$),36 h 时 NT-pro BNP 浓度又显著下降至 460.05 pg/L,但仍显著高于开始前 30 min 时的浓度,差异有统计学意义($q'=57.367, P<0.05$),见图 2。

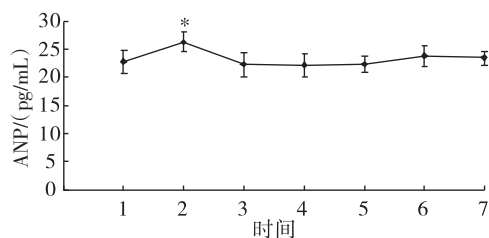


1:转流开始前 30 min, 2~7:分别为转流开始后 1 h, 2 h, 3 h, 6 h, 24 h, 36 h;与转流开始前 30 min 相比,* $P<0.05$

图 2 ECMO 过程中各时间点血浆 NT-pro BNP 浓度变化($n=6$)

Fig 2 The dynamic changes of NT-pro BNP in ECMO($n=6$)

2.3 ECMO 过程中血浆 ANP 浓度的变化 转流后 1 h ANP 浓度显著升高达到最高值 26.33 pg/mL, 与转流前 30 min 浓度相比, 差异有统计学意义($q'=3.567$, $P<0.05$), 但随后又恢复到转流前水平, 转流 24 h 时 ANP 浓度再次升高达到 23.75 pg/mL, 但与转流前 30 min 浓度相比, 差异无统计学意义($P>0.05$), 之后又下降到转流前水平, 与转流前 30 min 浓度相比, 差异无统计学意义($P>0.05$), 见图 3。

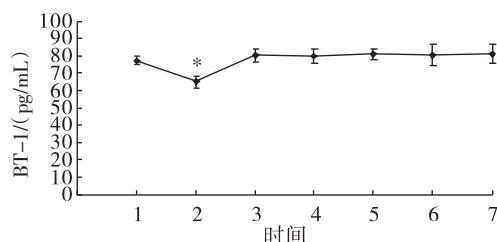


1: 转流开始前 30 min, 2~7: 分别为转流开始后 1 h, 2 h, 3 h, 6 h, 24 h, 36 h; 与转流开始前 30 min 相比, $*P<0.05$

图 3 ECMO 过程中各时间点血浆 ANP 浓度变化($n=6$)

Fig 3 The dynamic changes of ANP in ECMO($n=6$)

2.4 ECMO 过程中血浆 ET-1 浓度的变化 转流开始后 1 h 与转流前 30 min 相比, ET-1 浓度显著下降达到 65.07 pg/mL, 差异有统计学意义($q'=-12.333$, $P<0.05$), 但随后 ET-1 又恢复到转流前水平; 从转流开始后 2 h 到转流开始后 36 h, 各时间点 ET-1 浓度差异无统计学意义(均 $P>0.05$), 见图 4。



1: 转流开始前 30 min, 2~7: 分别为转流开始后 1 h, 2 h, 3 h, 6 h, 24 h, 36 h; 与转流开始前 30 min 相比, $*P<0.05$

图 4 ECMO 过程中各时间点血浆 ET-1 浓度变化($n=6$)

Fig 4 The dynamic changes of ET-1 in ECMO($n=6$)

3 讨论

自 1971 年 Hill 等^[3]首次使用体外循环设备成功救治 1 例 24 岁多脏器损伤合并急性呼吸窘迫综合征以来, 在近 30 年时间里 ECMO 技术得到长足发展。应用 ECMO 救治急性心肺功能衰竭, 可显著提高患者的生存率和脱机率。根据插管位置的不同, ECMO 主要分为静脉-静脉 ECMO (veno-venous ECMO, V-V ECMO) 和 V-A ECMO, V-A ECMO 主要应用于救治急性心衰。国内外研究显示, 将 V-A ECMO 用于治疗终末期心衰, 可使心肺得到充分休息, 为心功能的恢复或心脏移植争取时间, 能明显

稳定心功能, 降低病死率^[2,4]。然而, 目前 ECMO 也会产生不良影响, 不同程度上影响心肌功能。因此, 寻找能够在 ECMO 过程中准确反映心肌功能的指标就显得尤为重要。

血浆 ANP、BNP 浓度可用以预测心脏病的严重程度、死亡率、监测临床治疗效果, 并可鉴定隐匿型左心室功能不全患者^[5]。有研究报道心衰、心肌梗死和心肌梗大等心脏病患者的血浆 ANP、BNP 浓度明显升高。ANP 是心房分泌的活性多肽, 而 BNP 主要在心室表达, 两者均具有较强的排钠利尿、扩张血管、拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的作用, 是抵御容量负荷过重及高血压的主要工具^[6-7]。Hori 等^[8]采用健康犬进行的研究结果显示, 血浆 ANP 随心脏容量负荷的变化而变化, 可迅速反映血流动力学的变化。本研究中转流开始后 1 h 血浆 ANP 浓度上升, 后恢复到转流开始前水平, 转流开始后 24 h 时又再次上升, 之后 36 h 时恢复到转流前水平, 可能是由于转流开始后预冲液使体内液体量增加, 心房前负荷增加所致。在本研究中 ANP 可对血流动力学变化迅速作出反应, 结果表明, 血浆 ANP 浓度可作为监测 ECMO 对心肌功能影响的有效指标。

虽然在机体内 BNP 的作用和功能与 ANP 相似, 但是 BNP 的合成分泌周期要显著长于 ANP, 通常需要若干小时^[9]。血浆 ANP 对血流动力学的改变可迅速作出反应, 而血浆 BNP 浓度则反应迟缓^[10]。本研究, ECMO 转流开始后 3 h 血浆 BNP 浓度较转流开始前显著升高, 24 h 达最高值, 之后逐渐下降, 到 36 h 仍与转流前有显著差异。由于机体对 ECMO 的应激状态导致 BNP 的变化过程要比 ANP 慢。结果表明 BNP 可用做检测 ECMO 对心肌功能较长时间的影响指标。

NT-pro BNP 是伴随 BNP 产生的无活性直线多肽, 其在血浆中稳定性高于 BNP, 能更好地反应心脏疾病的长时间状态^[11], 在本研究中前 6 h 各时间点血浆 NT-pro BNP 浓度基本无变化, 24 h 显著升高, 36 h 又出现下降。本研究结果显示, 在长时间进行 ECMO 时, 建议将 NT-pro BNP 作为监测 ECMO 对心肌功能长期影响的指标。

ET-1 是机体在缺氧、应激状态下产生的一种致损伤因子, 是调节心血管功能的重要因子, 其主要起扩张血管的作用, ANP、BNP 对其发挥拮抗作用。闫焯等^[12]采用无泵驱动体外膜肺治疗犬急性呼吸衰竭的研究结果显示, 在应用无泵驱动体外膜肺后, 血浆和肺组织中的 ET-1 浓度先下降后上升。本

研究中,转流开始后1 h 血浆 ET-1 浓度显著下降,之后又恢复到转流前水平,可能是由于转流开始后预冲液使机液体量增加,血流重新分配导致肺组织血流量减少所致。在本研究中 ET-1 亦可对机体血流量变化迅速作出反应,可反应 ECMO 对心肌功能的影响。

本研究结果显示 ANP 和 ET-1 可对机体血流量变化迅速作出反应,从而快速反映 ECMO 对心肌功能的影响,而血浆 BNP 和 NT-pro BNP 则可作为长时间监测 ECMO 对心肌功能影响的指标。对以上4项指标进行监测,有助于对 ECMO 过程管理,保持心肌正常功能,更多的相关研究有待今后进一步完善。

参考文献:

- [1] 龙村. 当今体外膜肺氧合趋势和对中国的几点建议[J]. 中国体外循环杂志, 2010, 8(1): 1
- [2] Doll N, Kiaii B, Borger M, et al. Five-year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77(1): 151
- [3] Hill J D, O'Brien T G, Murray J J, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung[J]. *N Engl J Med*, 1972, 286(12): 629
- [4] Ko W J, Lin C Y, Chen R J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support for adult postcardiotomy cardiogenic shock[J]. *Ann Thorac Surg*, 2002, 73(2): 538
- [5] Prosek R, Sisson D D, Oyama M A, et al. Distinguishing cardiac and noncardiac dyspnea in 48 dogs using plasma atrial natriuretic factor, B-type natriuretic factor, endothelin, and cardiac troponin-I [J]. *J Vet Intern Med*, 2007, 21(2): 238
- [6] Hori Y, Yamano S, Kanai K, et al. Clinical implications of measurement of plasma atrial natriuretic peptide concentration in dogs with spontaneous heart disease[J]. *J Am Vet Med Assoc*, 2011, 239(8): 1077
- [7] 贺涛, 易定华, 刘金成, 等. 自制气动左心辅助泵对急性左心室心力衰竭犬血浆 CT-1 及 BNP 的影响[J]. 心肺血管病杂志, 2006, 25(4): 228
- [8] Hori Y, Sano N, Kanai K, et al. Acute cardiac volume load-related changes in plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in healthy dogs [J]. *Vet J*, 2010, 185(3): 317
- [9] Maczewski M, Mackiewicz U. Plasma brain natriuretic peptide correlates with infarct size but not with subsequent remodeling in the heart [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2007, 16 (2): 79
- [10] Hori Y, Tsubaki M, Katou A, et al. Evaluation of NT-pro BNP and CT-ANP as markers of concentric hypertrophy in dogs with a model of compensated aortic stenosis [J]. *J Vet Intern Med*, 2008, 22(5): 1118
- [11] Urban J F, Gerhart R L, Krzeszak J R, et al. Methods for the development and assessment of atrial fibrillation and heart failure dog models [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2011, 8(3): 133
- [12] 闫场, 耿希刚. 无泵驱动体外膜肺治疗犬急性呼吸衰竭时的内皮素-1 水平变化[J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(17): 1591

(2014-01-13 收稿)

(上接第 281 页)

参考文献:

- [1] Halim W, Wullems J A, Lim T, et al. The long-term efficacy and safety of percutaneous cervical nucleoplasty in patients with a contained herniated disk[J]. *Pain Pract*, 2013, 13(5): 364
- [2] Sim S E, Ko E S, Kim D K, et al. The results of cervical nucleoplasty in patients with cervical disc disorder: a retrospective clinical study of 22 patients[J]. *Korean J Pain*, 2011, 24(1): 36
- [3] Zander T, Rohlmann A, Klöckner C, et al. Influence of graded facetectomy and laminectomy on spinal biomechanics[J]. *Eur Spine J*, 2003, 12(4): 427
- [4] Stemper B D, Yoganandan N, Pintar F A, et al. Anterior longitudinal ligament injuries in whiplash May Lead to cervical instability[J]. *Med Eng Phys*, 2006, 28(6): 515
- [5] Li Y, Lewis G. Influence of surgical treatment for disc degeneration disease at C₅-C₆ on changes in some biomechanical parameters of the cervical spine[J]. *Med Eng Phys*, 2010, 32(6): 595
- [6] 李展振, 龙亨国, 祝海炳, 等. 经皮穿刺髓核成形术治疗腰椎间盘突出症初步临床报道[J]. 骨与关节损伤杂志, 2002, 17(1): 20
- [7] 张维成, 麦伟, 廖必华, 等. 射频消融髓核成形术后颈椎间盘内压力的变化[J]. 中国医师进修杂志, 2010, 33(5): 17
- [8] 鲍达, 马远征, 白一冰, 等. 椎间盘压力测定在射频消融髓核成形术中的可行性研究[J]. 脊柱外科杂志, 2007, 5(5): 269
- [9] Nau W H, Diederich C J. Evaluation of temperature distributions in cadaveric lumbar spine during nucleoplasty [J]. *Phys Med Biol*, 2004, 49(8): 1583
- [10] Troussier B, Lebas J F, Chirossel J P, et al. Percutaneous intradiscal radio-frequency thermocoagulation. A cadaveric study[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1995, 20(15): 1713
- [11] 张涛, 孙玉福, 高中玉, 等. 颈椎射频消融髓核成形术病理转归的实验研究[J]. 天津医药, 2010, 38(9): 784

(2014-02-21 收稿)