

文章编号 1006-8147(2018)06-0513-04

论著

缺血预处理对心脏瓣膜术中脏器的保护作用

刘建华, 蒋伟, 石光, 梁巧茹, 闫小清

(河南省胸科医院胸痛中心体外循环科, 郑州 450008)

摘要 目的:探讨缺血预处理对心脏瓣膜术中脏器的保护作用。方法:选取行心脏瓣膜置换术治疗的患者55例,采用随机数字表法将患者随机分为观察组($n=30$)和对照组($n=25$),其中观察组给予加压远隔缺血预处理(采用14 cm宽的压力阻断带系于左侧下肢,其下缘距膝关节3~4 cm使阻断带压力保持在200 mmHg,持续5 min以阻断左下肢血流5 min,然后气囊放气5 min,以使左下肢再灌注5 min;重复以上过程3次,共计30 min);对照组仅给予压力阻断带处理,不予充气,观察两组手术情况以及术前(T0)、再灌注后6 h(T1)、12 h(T2)、24 h(T3)和48 h(T4)时肝功能、肾功能、平均动脉压、心率和心肌钙蛋白I。结果:观察组和对照组手术时间、体外循环时间、主动脉阻断时间、ICU停留时间和住院时间比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组T1、T2、T3和T4时丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素明显低于对照组($P<0.05$);观察组T4时血肌酐和尿素氮明显低于对照组($P<0.05$);观察组T2、T3和T4时心肌钙蛋白I明显低于对照组($P<0.05$);观察组和对照组T0、T1、T2、T3和T4时HR和MAP比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:在心脏瓣膜术中应用远隔缺血预处理,对患者肝脏、肾脏以及心肌功能有一定保护作用,具有一定的临床应用价值。

关键词 缺血预处理;心脏瓣膜置换术;肝功能;肾功能;心肌

中图分类号 R654.2

文献标志码 A

Protective effect of ischemic preconditioning on the viscera during cardiac valve surgery

LIU Jian-hua, JIANG Wei, SHI Guang, LIANG Qiao-ru, YAN Xiao-qing

(Department of Exera Corporeal Circulation of Chest pain Center, Henan Provincial Chest Hospital, Zhengzhou 450008, China)

Abstract Objective: To investigate the protective effect of ischemic preconditioning on the viscera during cardiac valve operation.

Methods: A total of 55 patients who treated with valve replacement were selected, the observation group ($n=30$) was given pressured ischemic preconditioning (used 14 cm wide sphygmomanometer on the left lower limb, the cuff pressure was maintained at 200 mmHg for 5 min, the left lower extremity blood flow was blocked for 5 min, and then the sleeve was released by 5 min to make the left lower extremity reperfusion 5min, and repeat the process 3 times for a total of 30 min.), and the control group ($n=25$) was only treated with tourniquet, the operation condition, liver function, renal function, mean arterial pressure, heart rate and cardiac troponin I at preoperative (T0), 6 h (T1), 12 h (T2), 24 h (T3) and 48 h (T4) after reperfusion in two groups were observed. **Results:** There were no significant difference in the operation time, extracorporeal circulation time, aorta blocking time, ICU stay time and hospitalization time in the observation group and control group ($P>0.05$). The ALT, AST and TBIL of T1, T2, T3 and T4 in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). The Scr and BUN of T4 in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). The cTnI of T2, T3 and T4 in the observation group was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). There were no significant difference in HR and MAP of T0, T1, T2, T3 and T4 between the observation group and the control group ($P>0.05$). **Conclusion:** The remote ischemic preconditioning in cardiac valvular surgery has certain protective effect on the liver, kidney and myocardial function of the patients, worth clinical application.

Key words ischemic preconditioning; heart valve replacement; liver function; renal function; myocardium

心脏瓣膜手术即用人工机械瓣或生物瓣进行替换,或对病变的瓣膜进行修复。目前,重建心脏瓣膜功能的手术正在临床上广泛开展,它大大地提高了心脏瓣膜患者的健康状况和生活质量^[1]。在进行心脏瓣膜手术时需要进行的体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB),对机体脏器和组织也存在不同程度的损害^[2]。研究显示^[3],心脏缺血适

应性预处理具有一定的心肌保护作用,可以降低心肌缺血/再灌注损伤。但是该方法是否对心脏瓣膜手术中脏器功能有改善作用尚不明确。因此,本研究选取2015年1月~2017年9月在我院行心脏瓣膜置换术治疗的患者55例,探讨缺血预处理在心脏瓣膜术中的脏器保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 行心脏瓣膜置换术的患者55例,其中年龄27~63岁,平均年龄(41.24±9.06)岁;男性33例,女性22例。纳入标准:(1)美国麻醉医师协会

基金项目 河南省医学科技攻关计划项目(201402032)

作者简介 刘建华(1973-),女,副主任医师,硕士,研究方向:体外循环;E-mail: 2374903482@qq.com。

(ASA)分级为Ⅱ~Ⅲ级;(2)左心室射血分数>40%;(3)患者及家属知情同意并签署同意书。排除标准:(1)合并有心肌梗死史、冠心病、肝肾功能不全、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、周围血管病变及其他器

官严重病变者;(2)有瓣膜疾病手术史。采用随机数字表法将患者随机分为观察组($n=30$)和对照组($n=25$),两组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data between the two groups of patients

组别	例数	男/女	年龄/岁	体质量指数/(kg/m ²)	手术时间/min	体外循环时间/min	主动脉阻断时间/min	瓣膜置换手术类型	
								二尖瓣	主动脉瓣
观察组	30	17/13	39.77±8.50	22.78±4.03	232.50±39.13	101.17±42.40	60.20±21.43	20	10
对照组	25	14/11	43.01±10.03	23.10±3.80	242.22±40.14	104.46±35.80	63.43±18.40	16	9
χ^2		0.002	-1.297	-0.301	-0.602	-0.307	-0.593	0.043	
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

1.2 手术方法 患者均行心脏瓣膜置换术,进入手术室后行常规检测体温、有创压、心电图、血氧饱和度和呼气末二氧化碳。通过静脉注射的方式依次给予患者 0.03~0.05 mg/kg 咪达唑仑、0.25~0.35 μ g/kg 舒芬太尼、0.08~0.1 mg/kg 维库溴铵、1~2 mg/kg 丙泊酚,并行机械通气,待各项指标恒定后,观察组给予加压远隔缺血预处理,取 14 cm 宽的骨科气压阻断带系于左侧下肢,具下缘距膝关节 3~4 cm 气囊压力维持 200 mmHg 阻断下肢血流,持续 5 min 后,气囊减压至 0 kPa,持续 5 min,反复 3 循环,开胸游离大血管、过阻断带后,体外循环开始,然后阻断升主动脉开始手术。对照组仅给予压力阻断带处理,不予以加压。

1.3 观察指标 观察两组术前(T0)、再灌注后 6 h(T1)、12 h(T2)、24 h(T3)和 48 h(T4)平均动脉压(MAP)、心率(HR)、心肌钙蛋白 I(cTnI)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、血肌酐(Scr)和尿素氮(BUN)水平变化。同时观察两组手术时间、体外循环时间、主动脉阻断时间、ICU 停留时间和住院时间。

表 3 两组各时间点肝功能比较

Tab 3 Comparison of liver function at each time point between the two groups

组别	例数	ALT/(U/L)				
		T0	T1	T2	T3	T4
观察组	30	33.14±3.60	45.43±6.90*	57.84±7.61*	63.41±8.42*	51.20±7.21*
对照组	25	32.40±3.55	54.12±5.06*	70.12±8.16*	75.53±7.80*	64.06±7.13*
		$F_{\text{时间} \times \text{组间}}=56.143$	$F_{\text{时间}}=30.224$	$F_{\text{组间}}=21.146$		
		$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$		

组别	例数	AST/(U/L)				
		T0	T1	T2	T3	T4
观察组	30	35.80±4.12	43.70±6.80*	53.16±6.72*	63.13±7.40*	54.10±6.22*
对照组	25	35.68±3.80	54.26±5.30*	66.40±7.10*	75.55±7.09*	65.10±6.73*
		$F_{\text{时间} \times \text{组间}}=60.214$	$F_{\text{时间}}=32.468$	$F_{\text{组间}}=24.115$		
		$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$		

组别	例数	TBIL/(μ mol/L)				
		T0	T1	T2	T3	T4
观察组	30	10.40±2.30	25.03±3.78*	31.60±5.07*	36.03±6.11*	30.42±4.22*
对照组	25	11.30±2.28	32.10±3.50*	40.08±5.27*	52.20±4.30*	40.06±5.43*
		$F_{\text{时间} \times \text{组间}}=24.156$	$F_{\text{时间}}=11.511$	$F_{\text{组间}}=8.946$		
		$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$		

* 与 T0 比较 $P<0.05$

1.4 统计学处理 统计分析采用 SPSS19.0 软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验或重复测量方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术情况比较 观察组和对照组 ICU 停留时间和住院时间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组手术 ICU 停留时间与住院时间比较

Tab 2 Comparison of periods of ICU and hospital stay between the two groups

组别	例数	ICU 停留时间/h	住院时间/d
观察组	30	20.16±4.22	11.41±3.24
对照组	25	21.50±3.60	12.03±4.10
t		-1.252	-0.626
P		>0.05	>0.05

2.2 两组各时间点肝功能比较 观察组和对照组 T1、T2、T3 和 T4 时 ALT、AST 和 TBIL 均较 T0 时升高($P<0.05$);观察组 T1、T2、T3 和 T4 时 ALT、AST 和 TBIL 明显低于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组各时间点肾功能比较 观察组和对照组 T1、T2、T3 和 T4 时 Scr 和 BUN 均较 T0 时升高 ($P<0.05$); 观察组 T4 时 Scr 和 BUN 明显低于对照组 ($P<0.05$), 见表4。

2.4 两组各时间点 HR、MAP 和 cTnI 比较 观察

组和对照组 T1、T2、T3 和 T4 时 HR 和 cTnI 均较 T0 时升高 ($P<0.05$); 观察组和对照组 T1 时 MAP 较 T0 时升高 ($P<0.05$); 观察组 T2、T3 和 T4 时 cTnI 明显低于对照组 ($P<0.05$)。见表 5。

表 4 两组各时间点肾功能比较

Tab 4 Comparison of renal function at each time point between the two groups

组别	例数	Scr/($\mu\text{mol/L}$)				
		T0	T1	T2	T3	T4
观察组	30	65.51 \pm 8.03	72.16 \pm 8.16*	87.43 \pm 8.08*	93.20 \pm 9.15*	100.22 \pm 8.20*
对照组	25	67.22 \pm 8.40	71.53 \pm 7.06*	88.20 \pm 7.70*	94.33 \pm 9.80*	121.20 \pm 9.50*
$F_{\text{时间} \times \text{组间}}=24.106$		$F_{\text{时间}}=17.114$	$F_{\text{组间}}=6.031$			
$P<0.05$		$P<0.05$	$P<0.05$			

组别	例数	BUN/(mmol/L)				
		T0	T1	T2	T3	T4
观察组	30	6.97 \pm 1.12	10.43 \pm 3.20*	14.50 \pm 3.09*	16.06 \pm 3.40*	18.03 \pm 4.10*
对照组	25	6.80 \pm 1.20	12.06 \pm 3.17*	15.23 \pm 3.11*	17.12 \pm 4.18*	24.26 \pm 3.22*
$F_{\text{时间} \times \text{组间}}=19.106$		$F_{\text{时间}}=10.127$	$F_{\text{组间}}=5.844$			
$P<0.05$		$P<0.05$	$P<0.05$			

* 与 T0 比较 $P<0.05$

表 5 两组各时间点 HR、MAP 和 cTnI 比较

Tab 5 Comparison of HR, MAP, and cTnI at each time point between the two groups

组别	例数	HR/(次/min)				
		T0	T1	T2	T3	T4
观察组	30	65.40 \pm 5.20	81.42 \pm 7.10*	95.53 \pm 9.11*	82.10 \pm 6.20*	75.56 \pm 7.22*
对照组	25	66.10 \pm 5.16	82.20 \pm 6.43*	94.15 \pm 9.07*	81.41 \pm 7.46*	74.40 \pm 6.80*
$F_{\text{时间} \times \text{组间}}=10.846$		$F_{\text{时间}}=7.234$	$F_{\text{组间}}=2.011$			
$P<0.05$		$P<0.05$	$P>0.05$			

组别	例数	MAP/(mmHg)				
		T0	T1	T2	T3	T4
观察组	30	74.10 \pm 7.22	83.20 \pm 9.03*	76.50 \pm 8.10	74.43 \pm 8.06	74.10 \pm 7.92
对照组	25	73.58 \pm 7.03	85.10 \pm 8.10*	75.59 \pm 9.20	75.51 \pm 9.11	75.34 \pm 8.10
$F_{\text{时间} \times \text{组间}}=11.564$		$F_{\text{时间}}=9.467$	$F_{\text{组间}}=1.847$			
$P<0.05$		$P<0.05$	$P>0.05$			

组别	例数	cTnI/(ng/mL)				
		T0	T1	T2	T3	T4
观察组	30	0.04 \pm 0.02	0.51 \pm 0.11*	0.77 \pm 0.21*	1.24 \pm 0.40*	1.80 \pm 0.55*
对照组	25	0.05 \pm 0.02	0.49 \pm 0.10*	1.21 \pm 0.24*	2.27 \pm 0.56*	2.81 \pm 0.60*
$F_{\text{时间} \times \text{组间}}=17.814$		$F_{\text{时间}}=9.064$	$F_{\text{组间}}=7.522$			
$P<0.05$		$P<0.05$	$P<0.05$			

* 与 T0 比较 $P<0.05$

3 讨论

心脏瓣膜手术由于瓣膜及心肌损害,加之手术时体外循环的影响,术后易出现低心排量综合征(low cardiac output syndrome, LCOS)、心律失常、肺部并发症等^[5]。如何预防和控制心脏瓣膜手术后的脏器损伤是目前研究的热点。心脏瓣膜手术中,主动脉被阻断、心脏停跳和复跳易引发心肌缺血/再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)。

MIRI 是心肌组织在较长时间缺血后恢复血液灌流,反而出现比再灌注前更明显、更严重的损伤和功能障碍^[6]。如何减轻患者心肌缺血再灌注损伤,最大限度地保护缺血心肌,成为心血管方面研究的热点之一。缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)是近年来提出的一种新的心肌保护方法。IPC 是在 MIRI 的基础上,通过一次或数次短暂重复缺血/再灌注来提高心肌对随后可能发生的心肌缺血的耐受性^[7-8]。

心肌再灌注既可以损伤心肌也能保护心肌, Krogstad 等^[9]研究显示,反复短暂结扎冠状动脉可对心肌产生保护作用,可以增强心肌对缺血损伤的耐受性。研究证明,远隔缺血预处理技术能够减轻 MIRI,已经在大量的动物及少量的人体实验中得到证实^[10-11]。Mccrindle 等^[12]通过动物实验发现,冠状动脉左旋支短暂缺血可为左前降支配区域的心肌缺血提供保护。

本研究通过术前对患者进行缺血预处理并研究其术后重要脏器的功能恢复情况,探讨缺血预处理在心脏瓣膜术中的脏器保护作用。心脏瓣膜术中,由于血流动力学的改变,肺脏是最容易受损的脏器,如何在术中维持血流动力学和脏器功能的稳定是临床上的难题。缺血再灌注可以诱发凋亡和炎症反应,研究显示^[13],对心肌行缺血预处理可以降低血中炎症细胞因子的含量,减轻炎症反应对肺脏的损害,从而达到对肺脏的保护作用。本研究结果显示,观察组和对照组手术时间、体外循环时间、主动脉阻断时间、ICU 停留时间和住院时间比较差异无统计学意义($P>0.05$);在脏器保护方面,观察组 T1、T2、T3 和 T4 时 ALT、AST 和 TBIL 显著低于对照组($P<0.05$)。表明在心脏瓣膜术中应用远隔缺血预处理,对患者肝脏有一定保护作用,有助于改善患者肺功能。

血尿素氮(BUN)是肾功能主要指标之一,它从肾小球滤过而排出体外。血肌酐(Scr)是肌酸代谢终产物,主要在肝脏和肾脏由氨基酸代谢生成。Scr 含量和尿量是评价肾功能和判断肾损伤程度分级的主要指标。本研究中,观察组 T4 时 Scr 和 BUN 显著低于对照组($P<0.05$),表明缺血预处理的手术方式对于患者肾脏有一定保护作用,可以降低术后肾损伤的程度。MIRI 会造成术后心律失常、心功能不全、心肌损伤和代谢紊乱等一系列严重的不良反应。心肌肌钙蛋白(cTnI)是心肌收缩的调节蛋白。研究显示^[14],cTnI 可检测出心肌损伤,血清中 cTnI 升高反映了心肌细胞受损,其特异性与敏感性均高于以往常用的心肌酶谱。本研究中,观察组 T2、T3 和 T4 时 cTnI 显著低于对照组($P<0.05$),表明观察组患者应用远隔缺血预处理对心肌损伤有一定保护作用。缺血预处理对缺血心肌的保护作用在动物实验中已被广泛证实,但是在临床心脏外科手术中的确切机制尚未完全明了。王艳华等^[15]研究显示,缺血预处理可以使心肌细胞中主要的氧自由基清除酶如超氧化物歧化酶活性升高,起到抗氧自由基的作用。近来研究表明,心肌缺血适应性是机体内一种内源性的自我保护机制。心脏在经受短暂的缺血/再灌注之

后,会增加对较长时间的缺血再灌注损伤的耐受性,从而保护心肌细胞,减少恶性心律失常的发生,此外缺血预处理还有助于心脏收缩和舒张的功能增强和心肌超细微组织结构的改善等。

综上所述,心脏瓣膜术中远隔缺血预处理对患者肝脏、肾脏以及心肌功能有一定保护作用,具有一定的临床应用价值,值得推广。

参考文献

- [1] 叶明,吴辉. 心肌缺血再灌注损伤的研究新进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(4):434
- [2] 朱丽,陈莹莹,罗亮春,等. 心脏瓣膜置换术后患者抗凝治疗的个案管理[J]. 护理学杂志, 2015, 30(16):27
- [3] 张登沈,梁贵友,刘达兴,等. 心脏瓣膜置换术后早期死亡原因及相关因素分析[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(8):874
- [4] 吴晓燕,苗琳,郑蕊,等. 心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(11):1043
- [5] 乔钰惠,孟增慧,郭丽君,等. 心肌缺血再灌注损伤的机制和治疗[J]. 基础医学与临床, 2015, 35(12):1666
- [6] 李冀,丁莹,王呈祥,等. 浅谈心肌缺血再灌注损伤的中医新进展[J]. 中医药学报, 2016, 44(2):105
- [7] Dayton C, Yamaguchi T, Warren A, et al. Ischemic preconditioning prevents postischemic arteriolar, capillary, and postcapillary venular dysfunction: signaling pathways mediating the adaptive metamorphosis to a protected phenotype in preconditioned endothelium[J]. Microcirculation, 2015, 9(2):73
- [8] Gallagher S M, Dan A J, Kapur A, et al. Remote ischemic preconditioning has a neutral effect on the incidence of kidney injury after coronary artery bypass graft surgery[J]. Kidney Int, 2015, 87(2):473
- [9] Krogstad L E. A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery[J]. New Engl J Med, 2015, 373(15):1397
- [10] 许静红,肖亮灿,徐夏,等. 右美托咪定用于中老年患者体外循环下心脏瓣膜置换手术心肌保护作用的评估[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(23):3938
- [11] Hausenloy D J, Candilio L, Evans R, et al. Remote ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery[J]. New Engl J Med, 2015, 373(15):1408
- [12] Mccrindle B W, Clarizia N A, Khaikin S, et al. Remote ischemic preconditioning in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a single-center double-blinded randomized trial[J]. J Am Heart Associat, 2014, 3(4):A11013
- [13] Felker G M, Mentz R J, Teerlink J R, et al. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX - AHF study[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 17(12):1262
- [14] Carlsson A C, Bandstein N, Roos A, et al. High-sensitivity cardiac troponin T levels in the emergency department in patients with chest pain but no myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2017, 228(13):253
- [15] 王艳华,苏文利,郝平,等. p55TNFR 选择性淋巴毒素对大鼠缺血再灌注后心脏损伤的保护作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(10):1131

(2018-01-08 收稿)

(下转第 523 页)