

文章编号 1006-8147(2015)04-0328-04

论著

不同全麻药物对体外循环患者氧化应激反应影响的比较

许德芳^{1,2}, 余剑波², 牟戎¹, 张丽¹, 王冰舒¹, 周春晶¹, 王方¹

(1.天津医科大学第四中心临床学院麻醉科, 天津市第四中心医院麻醉科, 天津 300140; 2.天津医科大学南开临床学院麻醉科, 天津市南开医院麻醉科, 天津 300100)

摘要 目的:观察不同麻醉方式对体外循环冠状动脉搭桥术(CABG)患者围术期氧化应激反应的影响。方法:择期拟行体外循环下 CABG 术患者 45 例,随机分为 3 组(每组 15 例):丙泊酚组(P 组)、依托咪酯组(E 组)和七氟烷组(S 组)。分别于麻醉前、手术切皮时、体外循环开始前、手术结束时、术后 6、24、48、72 h(T_{0-7})记录患者心率(HR)和平均动脉压(MAP),并于 T_0 、 T_{4-7} 时取血测定过氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量。结果:3 组患者在 T_5 和 T_6 时点 SOD、CAT 和 GSH-Px 活性均低于术前($P<0.05$)。S 组在 T_7 时点 SOD 和 GSH-Px 活性依然低于术前($P<0.05$)。E 组和 S 组的 SOD、CAT 和 GSH-Px 活性在术后均不同程度低于 P 组($P<0.05$)。与 E 组相比,S 组 SOD、CAT 和 GSH-Px 活性在术后有不同程度升高($P<0.05$)。结论:与七氟烷和依托咪酯相比较,丙泊酚能更好地对抗体外循环 CABG 术围术期的氧化应激反应。

关键词 丙泊酚;七氟烷;依托咪酯;氧化应激;体外循环

中图分类号 R614

文献标志码 A

Effect of different anesthesia on perioperative oxidative stress in patients with coronary artery bypass grafting

XU De-fang^{1,2}, YU Jian-bo², MU Rong¹, ZHANG Li¹, WANG Bing-shu¹, ZHOU Chun-jing¹, WANG Fang¹

(1.Department of Anesthesiology, The Fourth Center Clinical College, Tianjin Medical University, The Fourth Center Hospital of Tianjin, Tianjin 300140, China; 2. Department of Anesthesiology, The Nan Kai Clinical College of Tianjin Medical University, The Nan Kai Hospital of Tianjin, Tianjin 300100, China)

Abstract Objective: To observe effects of different anesthesia on perioperative oxidative stress in patients with coronary artery bypass grafting(CABG) operation. **Methods:** Forty five patients undergoing CABG operation with cardiopulmonary bypass were randomly divided into 3 groups ($n=15$):propofol group (group P), etomidate group (group E) and sevoflurane group (group S). At the times before anesthesia, incision, and CPB, by the end of operation, 6, 24, 48, 72 h after operation (T_{0-7}), heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP) were recorded. At T_0 and T_4 to T_7 , the activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) were measured. **Results:** The activities of SOD, CAT and GSH-Px at T_5 and T_6 in 3 groups were lower than those at T_0 ($P<0.05$). The activities of SOD and GSH-Px at T_7 in group S were also lower than those at T_0 ($P<0.05$). Compared with group E and group S, the activities of SOD, CAT and GSH-Px were lower than group P in different degrees after the operation ($P<0.05$). Compared with group E, the activities of SOD, CAT and GSH-Px in group S were significantly increased after the operation in various degrees ($P<0.05$). **Conclusion:** Propofol may have better effect on oxidative stress of CABG.

Key words propofol; sevoflurane; etomidate; oxidative stress; cardiopulmonary bypass

体外循环(CPB)心内直视手术中,长时间的CPB非搏动性灌注、低温以及血液稀释等因素可造成机体产生强烈的刺激,导致氧化应激发生,从而造成围术期重要组织器官损伤^[1]。有研究表明丙泊酚、七氟烷均可有效抑制CPB后的炎症反应,减轻心肌细胞损伤,且能维持血流动力学稳定^[2-3]。依托咪酯全凭静脉全麻可安全应用于大手术并减轻心脏抑制,且对血流动力学影响小^[4]。张日英等^[5]研究

表明依托咪酯全凭静脉复合全麻可安全用于重症瓣膜手术,明显减轻麻醉对心脏功能的抑制,对血流动力学影响小。张诗海等^[6]研究表明,在CPB心脏手术中,丙泊酚具有麻醉和防止自由基损害的双重功效。但依托咪酯、七氟烷是否也能在对抗体外循环患者围术期氧化应激反应方面发挥作用尚不清楚,且缺乏与丙泊酚相比对体外循环手术患者氧化应激反应影响的系统研究。本研究拟探讨丙泊酚、依托咪酯、七氟烷对体外循环患者围术期氧化应激的影响,以期对临床工作提供新策略。

作者简介 许德芳(1982-),女,住院医师,硕士在读,研究方向:临床麻醉;通信作者:余剑波, E-mail: jianboyu99@sina.com。

1 资料和方法

1.1 研究对象与分组 2013年1月~2014年3月行体外循环冠状动脉搭桥术(CABG)手术患者45例,性别不限,年龄46~64岁,体质量指数18~25 kg/m²,美国麻醉师协会(ASA)II或III级,纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级II或III级。术前未使用抗氧化剂、糖皮质激素及免疫抑制剂。所有患者均排除术前存在严重脑血管疾病、肺部疾病、肝肾疾病或功能不全、糖尿病及感染性疾病以及再次CPB或手术者。将患者随机分为丙泊酚组(P组)、依托咪酯组(E组)和七氟烷组(S组)3组(每组15例)。本研究经本院伦理委员会批准,所有患者或家属均签署知情同意。

1.2 麻醉方法 入室后监测心电图(ECG)、心率(HR)、血氧饱和度(SPO₂)、血压(BP)、脑电双频谱指数(BIS)等。行挠动脉及颈内静脉穿刺置管监测平均动脉压(MAP)及中心静脉压(CVP)。麻醉诱导:静脉注射咪达唑仑0.1~0.3 mg/kg、芬太尼4~6 μg/kg、顺式阿曲库铵0.15 mg/kg、丙泊酚1.5~2 mg/kg。肌肉松弛后气管插管,后行机械通气,P_{ET}CO₂35~45 mm Hg。麻醉维持:P组采用TCI丙泊酚,血浆靶浓度2~4 μg/mL,E组采用依托咪酯0.3~0.6 mg/(kg·h)。S组采用七氟烷(批号37181,丸石制药株式会社,日本)6%浓度吸入,逐渐减至0.5%~2%维持麻醉,CPB前呼气末七氟烷浓度为0.5%~1%,CPB中经氧合器吸入七氟烷,呼出七氟烷浓度为0.5%~1%。3组均静脉输注芬太尼2~3 μg/(kg·h)和顺式阿曲库铵(肌松监测下应用),BIS维持在40~60。CPB管理采用Sarns7000CPB机(Sarns公司,美国),选用带有独立排气口的膜式氧合器,采用非搏动性灌注,控制温度为28~30℃。阻断升主动脉后,经升主动脉根部间断灌注冷氧合4:1含血钾停跳液(停跳液采用改良St.Tomas液)。首次灌注量15~20 mmol/kg,心脏停跳后每20~30 min灌注1次,剂量减半。

CPB期间维持红细胞压积为20%~25%,CPB前维持MAP50~80 mmHg。CPB中如果MAP超过80 mmHg,给予静脉麻醉药依次为咪达唑仑0.05~0.1 mg/kg、芬太尼4~6 μg/kg。若低于50 mmHg,首先增加转流量,而后给予去甲肾上腺素10~20 μg提高血压。血管吻合后复温,鼻温32℃左右后开放升主动脉恢复冠状动脉血液循环。CPB后采用鱼精蛋白拮抗肝素。所有患者术后均带气管插管回ICU。

1.3 监测 用Drager麻醉监护仪连续监测ECG、

MAP、CBP、SPO₂和鼻咽温。七氟烷组加七氟烷呼气末浓度。记录CPB阻断时间、主动脉阻断时间和手术时间。

1.4 数据及标本收集、处理及测定 术前准确计算患者体质量(BMI),分别于麻醉前(T₀)、手术切皮时(T₁)、体外循环开始前(T₂)、手术结束时(T₃)、术后6 h(T₄)、24 h(T₅)、48 h(T₆)、72 h(T₇)记录患者HR和MAP,并于T₀、T₄、T₅、T₆、T₇从中心静脉抽取静脉血样5 mL,即刻送检验科分离血清,严格按试剂盒要求检测SOD、CAT和GSH-Px活性进行分析。

1.5 统计学分析 应用SPSS 11.0统计学软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用重复测量设计方差分析和配对 t 检验,组间比较采用单因素方差分析。计数资料的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3组一般资料比较 3组患者年龄、BMI、性别、CPB阻断时间、主动脉阻断时间和体外循环最低鼻咽温比较差异无统计学意义($P > 0.05$),血流动力学及术中用药情况比较3组患者HR和MAP比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 3组患者术中应用药物情况 术中芬太尼总量比较无统计学意义($P > 0.05$),应用血管活性药例数比较无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 3组术中使用药物情况比较

Tab 1 Comparison of the drugs use during the operation among 3 groups

| 组别 | 芬太尼总量/μg | 去氧肾上腺素使用例数 | 多巴胺使用例数 |
|----|----------|------------|---------|
| P组 | 840±105 | 7 | 6 |
| E组 | 860±97 | 6 | 5 |
| S组 | 850±110 | 7 | 5 |

2.3 血清SOD、CAT和GSH-Px活性 3组患者在T₅和T₆时点SOD、CAT和GSH-Px活性均低于术前($P < 0.05$)。E组患者在T₇时点的SOD和CAT水平均明显低于术前($P < 0.05$)。而S组在T₇时点SOD和GSH-Px活性依然低于术前($P < 0.05$)。与P组相比,E组和S组SOD活性在T₄至T₇均明显降低($P < 0.05$),E组CAT活性在T₅和T₆明显降低($P < 0.05$),S组CAT活性在T₄至T₅明显降低($P < 0.05$)。GSH-Px活性在T₄至T₆均明显降低($P < 0.05$)。

与E组相比,七氟烷组SOD在T₇明显升高($P < 0.05$),CAT在T₄和T₆时点明显升高($P < 0.05$),GSH-Px在T₅、T₆、T₇明显升高($P < 0.05$)。见表2。

表 2 不同时间血清 SOD、CAT 和 GSH-Px 活性比较

Tab 2 Comparison of serum SOD, CAT and GSH-Px activity at different times

| 组别 | 例数 | T ₀ | T ₄ | T ₅ | T ₆ | T ₇ |
|--------------|----|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| SOD/(U/mL) | | | | | | |
| P 组 | 15 | 104.7±12.9 | 90.91±11.6 | 81.72±11.0 ^b | 84.47±12.2 ^b | 92.21±11.9 ^b |
| E 组 | 15 | 105.2±11.6 | 77.55±10.2 ^{ab} | 69.95±9.64 ^{ab} | 74.09±10.5 ^{ab} | 79.11±9.44 ^{ab} |
| S 组 | 15 | 107.1±11.4 | 78.49±12.4 ^{ab} | 67.87±10.2 ^{ab} | 73.99±9.43 ^{ab} | 85.25±9.13 ^{abc} |
| CAT/(U/mL) | | | | | | |
| P 组 | 15 | 80.57±6.49 | 78.78±6.57 | 66.75±5.50 ^b | 70.66±8.86 ^b | 76.43±7.59 |
| E 组 | 15 | 79.85±7.19 | 62.39±8.03 ^b | 52.97±9.77 ^{ab} | 53.81±8.58 ^{ab} | 63.63±6.12 ^b |
| S 组 | 15 | 80.80±4.17 | 71.16±7.23 ^{bc} | 57.91±7.53 ^{ab} | 69.34±6.89 ^{bc} | 75.75±6.75 |
| GSH-Px(活力单位) | | | | | | |
| P 组 | 15 | 196.3±15.7 | 159.6±18.9 ^b | 145.1±19.5 ^b | 158.4±18.6 ^b | 173.7±15.6 |
| E 组 | 15 | 195.9±14.9 | 124.5±19.6 ^{ab} | 110.9±18.1 ^{ab} | 118.5±15.3 ^{ab} | 130.8±18.2 ^{ab} |
| S 组 | 15 | 194.2±13.56 | 136.0±19.47 ^{ab} | 135.9±16.8 ^{abc} | 133.0±13.9 ^{abc} | 163.8±16.7 ^{bc} |

与 P 组比较,^a $P<0.05$;与 E 组比较,^a $P<0.05$;与 T₀ 比较,^b $P<0.05$

3 讨论

本研究为获得氧化应激的临床模型,选择同类体外循环手术,同一外科麻醉团队,规范治疗过程以排除其他因素的干扰。故本研究条件统一、稳定,具有可比性。氧化应激状态是体内总活性氧的生成超过抗氧化系统防御能力的一种状态,是组织器官缺血再灌注损伤的发病机制之一。由于 CPB 时导致部分脏器和组织处于相对缺血缺氧和低灌注状态,以及 CPB 过程中应激反应、炎性反应等均可导致氧自由基大量产生,而氧自由基可以通过过氧化反应造成组织细胞损伤,其中主要的损害表现为细胞膜不饱和脂肪酸的过氧化反应,产生脂质过氧化物,进而造成生物膜结构受到严重损害,破坏机体内环境的稳定,造成重要脏器损伤,给患者的预后和术后恢复产生不良影响^[7]。因此,保持术中氧供需平衡,维持重要器官血流和氧代谢率的关系至关重要。

正常人体有抗氧化酶系统,包括 SOD、CAT 和 GSH-Px 等,它们是组成生物保护体系的重要成分^[8],SOD 主要清除超氧阴离子,H₂O₂、OH 的清除主要通过过氧化氢酶和 GSH-Px 完成。CAT 是造成抗脂质过氧化和神经元缺血后产生的自由基损害的重要因素之一。GSH-Px 在对抗细胞内包括氧化性应激在内的各种伤害性刺激方面起重要作用。通过维持 GSH 的浓度,抗氧化剂能够阻断脂质过氧化作用发挥保护组织,减轻氧化损伤的作用^[9]。

依托咪酯是短效静脉全麻药,对心血管系统影响小是其公认的优点之一,临床上已用于全麻诱导,近年来随着研究的深入,依托咪酯用于全凭静脉全麻越来越受到关注,刘骥等^[10]研究了靶控输注

依托咪酯全凭静脉麻醉用于历时 3 h 左右的开腹手术患者的麻醉,发现只要不是用于肾上腺皮质功能减退长时间手术的患者,依托咪酯仍是一种较好的静脉麻醉维持药。一直以来制约依托咪酯用于全麻静脉维持的因素主要是其对肾上腺皮质功能的抑制作用^[11],但其对肾上腺皮质的抑制作用是短暂的一过性的^[12]。张朝旭等^[13]研究表明,依托咪酯对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤氧化应激反应有抵抗作用,从而保护脑缺血再灌注损伤。故本试验设计依托咪酯组,观察其可行性的同时比较其氧化应激水平以指导临床麻醉方案。结果发现与丙泊酚组比较,其血流动力学和术后意识恢复方面差别无统计学意义,与张红涛等^[14]的研究结果一致。依托咪酯组 T₄-T₇ 时点的 SOD、CAT、GSH-Px 活性均较术前明显降低,说明依托咪酯能够抑制围术期的氧化应激反应,与吴敏等^[15]的研究结果一致。

本试验结果显示,3 组各时点的 HR 和 MAP 并无明显差异,对血流动力学均无明显影响。3 组患者术后 6 h SOD、CAT 和 GSH-Px 活性均开始降低,并于术后 24 h 降至最低点,而后逐渐上升,至术后 3 d 仍未完全恢复至术前水平。这说明手术创伤能够削弱 SOD、CAT 和 GSH-Px 水平,但在术后不同点丙泊酚组抗氧化酶活性不同程度地高于依托咪酯组和七氟烷组,提示丙泊酚组地氧化应激反应更小,更适合在体外循环手术中应用。这可能与丙泊酚的化学结构相关。丙泊酚是一种含有酚环结构的脂溶性化合物,其化学结构与抗氧化 2,6-二叔丁基对甲酚和内源性抗氧化剂维生素 E 相似。丙泊酚可与氧自由基反应,直接生成稳定的 2,6-二异丙基苯

氧基团,抑制了氧化应激引发的级联反应。

综上所述,本研究中丙泊酚、依托咪酯和七氟烷三者均可提供围术期稳定的血流动力学,而丙泊酚在体外循环手术麻醉中具有较依托咪酯和七氟烷更强的抗氧化应激能力。

参考文献:

- [1] Wang Y C, Zhang S, Du T Y, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning reduces ischemia-reperfusion injury by stimulating autophagy in neurocyte[J]. *Brain Res*, 2010,1323:149
- [2] 王海云,王国林,于泳浩,等.丙泊酚后处理对体外循环冠脉旁路移植术患者心肌缺血再灌注损伤的影响[J].*天津医药*,2010,38(4): 266
- [3] 邹捍东,吴灵滢,周青山,等.异丙酚和七氟烷复合麻醉对重症心脏瓣膜病心内直视术患者心肌损伤影响的比较[J].*中华麻醉学杂志*,2012,32(8):961
- [4] Miller R D.米勒麻醉学[M].北京:北京大学医学出版社,2006
- [5] 张日英,邓劲松,李波,等.依托咪酯乳剂全凭静脉全麻在重症瓣膜手术中的应用[J].*中华全科医学*,2013,11(11):1702
- [6] 张诗海,姚尚龙.异丙酚在成人体外循环中抗氧化效应的研究[J].*中华麻醉学杂志*,2000,20(10):594
- [7] Dalal A A, Candrilli S D, Davis K L. Outcomes and costs associated with initial maintenance therapy with fluticasone propionate-salmeterol xinafoate 250 microg/50 microg combination versus tiotropium in commercially insured patients with COPD[J]. *Manag Care*, 2011,20(8):46
- [8] Kumar P, Bhandari U. Protective effect of *Trigonella foenum-graecum* Linn. on monosodium glutamate-induced dyslipidemia and oxidative stress in rats[J]. *Indian J Pharmacol*, 2013,45(2):136
- [9] Xu B, Xu Z F, Deng Y, et al. Protective effects of MK-801 on methylmercury-induced neural injury in rat cerebral cortex: involvement of oxidative stress and glutamate metabolism dysfunction[J]. *Toxicology*, 2012,300(3):112
- [10] 刘骥,李金宝,邓小明.靶控输注依托咪酯用于全身麻醉维持的可行性研究[J].*临床麻醉学杂志*, 2009,25(5):389
- [11] Vincilair M, Broux C, Faure P, et al. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2008,34(4):714
- [12] Kamp R, Kress J P. Etomidate sepsis, and adrenal function: not as bad as we thought[J]. *Crit Care*, 2007,11(3):145
- [13] 张朝旭,来虹,陈强,等.依托咪酯后处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤氧化应激反应的影响[J].*中国药物与临床*, 2013,13(11):1422
- [14] 张红涛,杨勇,于泳浩,等.依托咪酯乳剂复合瑞芬太尼全凭静脉麻醉的临床观察[J].*天津医药*,2011,39(9):849
- [15] 吴敏,庞宏宣,张文斌,等.依托咪酯对体外循环心脏直视手术患者血浆 SOD 和 MDA 的影响[J].*广东医学*,2011,32(13):1751
- (2014-11-11 收稿)

(上接第 320 页)

- [8] Menelis J, Marini C P, Jurkiewicz A, et al. Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit[J]. *Am J Surg*, 2001,182(5):481
- [9] Crea N, Di Fabio F, Pata G, et al. APACHE II, POSSUM, and ASA scores and the risk of perioperative complications in patients with colorectal disease[J]. *Ann Ital Chir*, 2009, 80(3):177
- [10] Jansen T C, Van Bommel J, Schoonderbeek F J, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(6):752
- [11] Arnold Ryan C, Shapiro Nathan I, Jones Alan E, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis[J]. *Shock*, 2009, 32(1):35
- [12] Jones A E, Shapiro N I, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2010,303(8):739
- [13] 朱晓莉,赵云峰,林勇.早期乳酸清除率对呼吸衰竭患者预后判定的意义[J].*中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(3):183
- [14] Donnino M W, Miller J, Goyal N, et al. Effective lactate clearance is associated with improved outcome in post-cardiac arrest patients[J]. *Resuscitation*, 2007, 75(2):229
- [15] Nguyen H B, Loomba M, Yang J J, et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2010,7:6
- [16] 张应天,朱国超,赵建国,等.乳酸清除率预测胃癌 D2/D3 根治术后并发症的研究[J].*中华临床医师杂志*, 2014, 8(9):1601
- [17] Gilani M T, Razavi M, Azad A M. A comparison of simplified acute physiology score II, acute physiology and chronic health evaluation II and acute physiology and chronic health evaluation III scoring system in predicting mortality and length of stay at surgical intensive care unit[J]. *Niger Med J*, 2014,55(2):144
- [18] Beck D H, Smith G B, Pappachan J V, et al. External validation of the SAPS II, APACHE II and APACHE III prognostic models in South England: a multicentre study[J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(2):249
- [19] 殷应勇,张鸿,赵杨.6 小时乳酸清除率在感染性休克疗效及预后评估中的价值[J].*中国社区医师*, 2013, 15(10):73
- (2014-12-10 收稿)