

文章编号 1006-8147(2017)05-0446-03

论著

# 乌司他丁对体外循环心脏手术患者心脏炎症状态的影响

王 龙

(河南省胸科医院心外科, 郑州 450008)

**摘要** 目的:探讨乌司他丁对体外循环(CPB)心脏手术患者围手术期心脏炎症反应状态的影响。方法:选取 CPB 心脏手术患者 70 例,采用 SPSS16.0 软件生成随机数字分为试验组(乌司他丁)和对照组(等量生理盐水)各 35 例,对比两组患者麻醉后切皮前(T1)、CPB 30 min(T2)、术毕(T3)、术后 24 h(T4)血浆炎症反应因子及心肌酶学指标。结果:T1 时刻,试验组和对照组的血浆 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、外周血白细胞(WBC)、单核细胞测定值差异均无统计学意义( $P>0.05$ );在 T2、T3、T4 时刻,试验组患者的血浆 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、外周血 WBC、单核细胞测定值均低于对照组( $P<0.05$ ),两组患者的血浆 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、外周血 WBC、单核细胞测定值均高于 T1 时刻( $P<0.05$ );T1 时刻,试验组和对照组的血清 CK-MB、cTnI 水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ );在 T2、T3、T4 时刻,试验组患者的血清 CK-MB、cTnI 水平均低于对照组( $P<0.05$ ),两组患者的血清 CK-MB、cTnI 水平均高于 T1 时刻( $P<0.05$ )。结论:乌司他丁可显著减轻 CPB 心脏手术患者围手术期炎症反应水平,对心肌具有一定的保护作用。

**关键词** 乌司他丁;体外循环;心脏;炎症反应

中图分类号 R654.2

文献标志码 A

## Effects of ulinastatin on cardiac inflammation in patients undergoing cardiopulmonary bypass

WANG Long

(Department of Cardiac Surgery, Henan Chest Hospital, Zhengzhou 450008, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the effect of ulinastatin on inflammatory reaction of cardiopulmonary bypass (CPB) heart of perioperative cardiac surgery patients. **Methods:** CPB patients who underwent cardiac surgery in 70 cases were selected. SPSS16.0 software was used to generate the random number and experimental group (ulinastatin) 35 cases and control group (normal saline) 35 cases were divided, two groups of patients with anesthesia before skin incision (T1), CPB 30 min (T2) and the end of operation (T3), 24 h after operation (T4) with inflammatory factors and myocardial enzymes were compared. **Results:** At T1, the difference of plasma IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , peripheral WBC and mononuclear cells in the experimental group and the control group was not statistically significant ( $P>0.05$ ); at T2, T3, T4, plasma IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , peripheral WBC and monocytes in the test group were lower than the control group ( $P<0.05$ ), and plasma IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , peripheral WBC and monocytes in the two groups were higher than the T1 time ( $P<0.05$ ); T1 moment, the differences of serum CK-MB and cTnI levels in experimental group and control group showed no statistical significance ( $P>0.05$ ); at T2, T3, T4, serum CK-MB, cTnI levels in the test group were lower than the control group ( $P<0.05$ ), and serum CK-MB, cTnI levels in two groups were higher than those at T1 times ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Ulinastatin could significantly reduce the perioperative inflammatory response in patients undergoing CPB cardiac surgery, and has a protective effect on myocardium.

**Key words** ulinastatin; cardiopulmonary bypass; heart; inflammatory reaction

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)心脏手术是临床常见的心脏疾病的治疗措施,但术后因缺血-再灌注损伤、外科创伤、CPB 装置管道与血液接触等因素,可激活患者机体内多种促炎性介质,形成全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)<sup>[1]</sup>。临床发现乌司他丁作为一种尿胰蛋白酶抑制剂,对 CPB 术中多种蛋白酶活性产生抑制作用,同时还可以控制炎性细胞因子释放,保护机体免受炎性损伤,保护心肌<sup>[2]</sup>。本研究对

我院收治的 70 例行 CPB 心脏手术患者分别给予生理盐水与乌司他丁,并对比分析其对患者血浆炎症反应因子及心肌酶学指标的影响,为临床手术治疗提供可靠资料,以提高手术治疗效果。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料选取 2014 年 1 月-2016 年 1 月在我院行 CPB 心脏手术的患者 70 例,采用 SPSS16.0 软件生成随机数字分为试验组和对照组。试验组 35 例,男 16 例、女 19 例,年龄 19~69 岁,平均年龄(51.8 $\pm$ 14.2)岁,体质指数(BMI)(22.8 $\pm$ 2.2)kg/m<sup>2</sup>。手术前心功能(NYHA)分级<sup>[3]</sup>: I 级 11 例、II 级 18 例、

作者简介 王龙(1973-),男,副主任医师,学士,研究方向:心脏病外科;E-mail:xiaoworld1236@163.com。

Ⅲ级 6 例。手术方式:冠状动脉旁路移植术 6 例、瓣膜置换术 25 例、复合手术 4 例,手术时间( $231.9 \pm 75.8$ )min,CPB 时间( $96.8 \pm 18.0$ )min,主动脉阻断时间( $62.0 \pm 11.3$ )min。对照组 35 例,男 20 例、女 15 例,年龄 19~69 岁,平均年龄( $50.9 \pm 13.0$ )岁,BMI ( $23.1 \pm 2.4$ )kg/m<sup>2</sup>。手术前 NYHA 分级:Ⅰ级 14 例、Ⅱ级 17 例、Ⅲ级 4 例。手术方式:冠状动脉旁路移植术 5 例、瓣膜置换术 27 例、复合手术 3 例,手术时间( $228.8 \pm 69.0$ )min,CPB 时间( $94.0 \pm 17.7$ )min,主动脉阻断时间( $59.8 \pm 10.5$ )min。两组患者的年龄、性别、BMI、手术方式、手术时间、CPB 时间、主动脉阻断时间、NYHA 心功能分级差异不具有统计学意义( $P>0.05$ )。

## 1.2 纳入排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)患者年龄 19~69 岁;(2)术前心功能(NYHA)Ⅰ~Ⅲ级;(3)因各种原因在本院由同一组手术医生在 CPB 情况下进行心脏手术;(4)术前与患者签署知情同意书,本研究方案符合医学伦理委员会的基本要求。

1.2.2 排除标准 (1)合并肝肾功能异常的患者;(2)合并肿瘤、脑卒中、贫血、甲状腺疾病;(3)伴有精神、认知功能障碍;(4)有重大创伤、感染疾病。

1.3 手术方法 所有患者在术前常规诱导麻醉后,试验组 35 例患者在 CPB 心脏手术开始后,将 2 万 U/kg 乌司他丁(批准文号:国药准字 H20040506,生产单

位:广东天普生化医药股份有限公司)直接加入体外循环机中,即美国 Sams 8000 型人工心肺机西京 87 型鼓泡式氧合器;对照组 35 例患者采用等量生理盐水替代乌司他丁,其余操作相一致。

1.4 观察指标 对比两组患者麻醉后切皮前(T1)、CPB 30 min(T2)、术毕(T3)、术后 24 h(T4)时刻的血浆白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、外周血白细胞(WBC)、单核细胞、血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、血清心肌肌钙蛋白(cTnI)的水平。

1.5 统计学方法 数据统计分析采用 SPSS16.0 处理,所有计量指标均采用  $\bar{x} \pm s$  进行统计描述,重复测量数据采用重复测量的方差分析法进行比较,两组间同一时间点比较采用两组独立样本  $t$  检验,组内不同时间点比较采用 LSD- $t$  检验; $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者围手术期的炎症因子水平比较 T1 时刻,试验组和对照组的血浆 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、WBC、单核细胞测定值差异均无统计学意义( $P>0.05$ );在 T2、T3、T4 时刻,试验组患者的血浆 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、外周血 WBC、单核细胞测定值均低于对照组( $P<0.05$ ),两组患者的血浆 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、外周血 WBC、单核细胞测定值均高于 T1 时刻( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者围手术期的炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of perioperative inflammatory factors between two groups( $\bar{x} \pm s$ )

观察指标	组别	T1	T2	T3	T4	F	P
TNF- $\alpha$ /(fmol/mL)	试验组	22.7 $\pm$ 3.6	28.9 $\pm$ 4.7	31.8 $\pm$ 5.0	27.0 $\pm$ 4.4	49.085	<0.001
	对照组	23.1 $\pm$ 4.0	33.8 $\pm$ 5.2	37.5 $\pm$ 6.9	32.6 $\pm$ 5.2		
IL-6/(ng/mL)	试验组	0.071 $\pm$ 0.012	0.078 $\pm$ 0.014	0.093 $\pm$ 0.016	0.085 $\pm$ 0.015	58.117	<0.001
	对照组	0.072 $\pm$ 0.015	0.098 $\pm$ 0.020	0.119 $\pm$ 0.028	0.104 $\pm$ 0.027		
IL-8/(ng/mL)	试验组	0.49 $\pm$ 0.11	0.62 $\pm$ 0.13	0.69 $\pm$ 0.15	0.54 $\pm$ 0.13	39.185	<0.001
	对照组	0.50 $\pm$ 0.10	0.80 $\pm$ 0.16	0.88 $\pm$ 0.24	0.73 $\pm$ 0.18		
WBC/( $10^9$ /L)	试验组	6.11 $\pm$ 1.42	7.49 $\pm$ 1.80	9.28 $\pm$ 1.85	11.35 $\pm$ 2.86	33.061	<0.001
	对照组	6.25 $\pm$ 1.67	8.73 $\pm$ 2.01	11.46 $\pm$ 2.59	13.74 $\pm$ 2.94		
单核细胞/%	试验组	6.10 $\pm$ 1.55	4.29 $\pm$ 1.28	4.01 $\pm$ 1.33	5.56 $\pm$ 1.20	27.45	<0.001
	对照组	6.07 $\pm$ 1.62	3.40 $\pm$ 1.41	3.29 $\pm$ 1.30	4.68 $\pm$ 1.43		

2.2 两组患者围手术期的心肌酶学指标比较 T1 时刻,试验组和对照组的血清 CK-MB、cTnI 水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ );在 T2、T3、T4 时刻,

试验组患者的血清 CK-MB、cTnI 水平均低于对照组( $P<0.05$ ),两组患者的血清 CK-MB、cTnI 水平均高于 T1 时刻( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者围手术期的心肌酶学指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of perioperative myocardial enzyme in the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

观察指标	组别	T1	T2	T3	T4	F	P
CK-MB/(ng/mL)	试验组	0.31 $\pm$ 0.11	11.75 $\pm$ 3.20	31.65 $\pm$ 6.09	24.72 $\pm$ 4.48	72.008	<0.001
	对照组	0.33 $\pm$ 0.13	32.60 $\pm$ 7.95	74.29 $\pm$ 13.28	55.60 $\pm$ 9.71		
cTnI/(ng/mL)	试验组	0.025 $\pm$ 0.010	1.033 $\pm$ 0.032	1.672 $\pm$ 0.036	4.226 $\pm$ 1.098	141.61	<0.001
	对照组	0.027 $\pm$ 0.013	2.104 $\pm$ 0.452	7.196 $\pm$ 1.485	14.905 $\pm$ 2.743		

### 3 讨论

3.1 背景介绍 CPB 心脏手术治疗过程中因血液与体外循环管道表面相互接触、缺血再灌注损伤等因素,导致单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞等炎症细胞的激活,出现心、肺功能异常的全身炎症反应综合征<sup>[4-5]</sup>。心脏手术围术期炎症反应以促炎细胞因子(IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ )、外周血 WBC、单核细胞为主,加重病情发展<sup>[6]</sup>。TNF- $\alpha$  作为炎症反应的启动子,能够有效增加毛细血管通透性,诱发凝血障碍,损伤内皮细胞,导致血管功能紊乱,心肺功能异常<sup>[7]</sup>。IL-6 是主要的炎症因子,可通过体液与细胞免疫功能对炎症、宿主防御、组织损伤产生影响,激活急性期炎症反应<sup>[8]</sup>。IL-8 是一种重要的白细胞趋化因子,同时也是免疫与炎症反应的重要调节因子,对外周血 WBC 的数量、游走具有调节作用<sup>[9]</sup>。为此,本研究选择乌司他丁治疗,以提高 CPB 心脏手术的治疗效果。

3.2 两组患者围手术期的炎症因子水平比较 乌司他丁是从健康男性尿液中分离纯化的糖蛋白,由 143 个氨基酸组成,分子量为 66 464 u 酸性蛋白质,具有多种特殊的药理性质,生物利用度为 100%,半衰期为 40 min,给药后约 5 min 可在肾、肝脏达到峰值,12 h 后以尿、粪便形式排泄,不损伤肾脏功能<sup>[10]</sup>。药理学指出,乌司他丁不仅对胰蛋白酶、磷脂酶 A、弹性蛋白酶等多种水解酶活性产生抑制作用,还可以抑制细胞炎症介质释放,抑制白细胞跨内皮迁移<sup>[11]</sup>。

IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  是反应患者机体组织损伤的早期敏感性指标,其水平变化与患者机体炎症反应具有密切联系<sup>[12]</sup>。本研究中发现,在 T2、T3、T4 时刻,试验组患者的血浆 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、外周血 WBC、单核细胞测定值均低于对照组( $P<0.05$ ),这说明 CPB 心脏手术的确能够诱发患者机体炎症反应,但在 T2、T3、T4 时刻,试验组患者的血浆 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、外周血 WBC、单核细胞测定值均低于对照组( $P<0.05$ ),这说明乌司他丁能够有效减轻患者机体内的炎症反应,减轻术后脏器功能损害。

3.3 两组患者围手术期的心肌酶学指标比较 乌司他丁是一种广谱丝氨酸蛋白酶抑制药物,能够抑制多种水解酶活性,同时也可以控制体外循环所致各种炎症介质释放,对术后心功能损伤具有一定预防作用<sup>[13]</sup>。CK-MB、cTnI 作为心肌酶的重要指标物,其水平变化与患者心肌损伤程度具有密切联系<sup>[14]</sup>。

已有文献指出<sup>[15]</sup>,乌司他丁可以有效抑制 CPB 所致的各种炎症介质与蛋白酶,清除自由基,抑制纤溶酶、透明质酸酶、心肌抑制因子。为进一步分析

乌司他丁的治疗效果,本研究发现,T1 时刻,试验组和对照组的血清 CK-MB、cTnI 水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ );在 T2、T3、T4 时刻,试验组患者的血清 CK-MB、cTnI 水平均低于对照组,且两组患者的血清 CK-MB、cTnI 水平均高于 T1 时刻( $P<0.05$ )。数据显示,在术后观察的时间点上,乌司他丁均能够降低上述指标水平,提示该药物对围术期患者的心肌酶指标具有良好的控制作用,稳定细胞膜,保护器官功能。

本研究特征性在于,以生理盐水为对照,通过围术期的炎症因子水平、心肌酶谱学指标等多方面证实乌司他丁在体外循环心脏术中的显著作用,能够有效缓解患者围术期的炎症反应,稳定心肌酶谱,保护心肌,促进术后机体早日康复。但因选择的样本量较少,未分析不同乌司他丁药物剂量对手术的影响及术后并发症状况,有待于进一步深入探究。

#### 参考文献:

- [1] Umeda Y, Imaizumi M, Okada W, et al. Emergency coronary artery bypass grafting for acute myocardial infarction presenting as cardio-pulmonary arrest during a marathon race; report of a case [J]. Kyobu Geka Japan J Thorac Surg, 2014, 67(11):1029
- [2] 刘延芹,包文娟,蒋玉娜,等.氨甲环酸、乌司他丁对体外循环手术法洛四联症患儿凝血功能的保护作用[J].山东医药,2015,28(39):48
- [3] 李亚洁,谢文鸿,李梅,等.体外循环心脏瓣膜手术患者疾病不确定感状况及影响因素[J].中华行为医学与脑科学杂志, 2014, 23(2):148
- [4] 李稼. 体外循环术对先天性心脏病患儿手术前后神经系统发育障碍的影响[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(18):1368
- [5] Yang K, Gao B, Wei W, et al. Changed profile of microRNAs in acute lung injury induced by cardio-pulmonary bypass and its mechanism involved with SIRT1[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015,8(2): 1104
- [6] Ramakers F, Swennen Q, Pennemans V, et al. Predictors for aki in a cardiac surgery population undergoing cardio-pulmonary bypass[J]. Intens Care Med Exp, 2015,3(S1):1
- [7] Kapoor P. From cardio pulmonary bypass to ECMO, mechanical assist devices, quality control and decrease in 30 day mortality in cardiac anaesthesia - are we nearer our goal[J]. Ann Card Anaesth, 2015,18(2):129
- [8] 孟保英,张青,潘晓兰,等.含乌司他丁自体冷血心脏停搏液对未成熟心肌细胞凋亡的影响[J].中国循环杂志,2014,31(12):1011
- [9] 王显悦,董文鹏,童光,等.大剂量乌司他丁对 A 型主动脉夹层全弓置换患者的脏器保护作用[J].南方医科大学学报,2016,36(8): 1085
- [10] 王焰斌,杨建安,景桂霞,等.乌司他丁后处理及其联合预处理对体外循环下心脏瓣膜置换术患者心肌细胞凋亡的影响[J].中华麻醉学杂志,2014,34(z1):32
- [11] 周涛,李遂宁,向道康,等.乌司他丁对犬体外循环心内直视手术

(下转第 452 页)



的发生率也相对较高<sup>[17]</sup>。应根据肱骨干骨折不愈合类型,术者操作经验选择最佳手术方案。肱骨干近端 1/3、远端 1/3 骨折不愈合和肱骨干中段复杂粉碎型骨折不愈合,垂直双钢板系统可有效消除上肢旋转造成的扭转应力和牵拉力,稳定固定植骨块,减少复位丢失、畸形愈合等并发症的发生,优势明显<sup>[18]</sup>。本组研究术中显露骨折端,清除断端硬化骨时置入尺骨钢板,且锁定钢板与肱骨的接触面较小,减少了对软组织血运的破坏和术后感染等并发症的发生。本研究不足之处是回顾性研究可能存在偏倚,临床骨不愈合发生率较低,样本量少,可能对研究结果产生一定影响。

垂直双钢板加植骨治疗肱骨干骨不愈合近期疗效满意。但高龄、合并内科疾病影响骨折愈合时间和患肢功能恢复,应充分做好围手术期准备,以提高术后疗效。

#### 参考文献:

- [1] Gottschalk M B, Carpenter W, Hiza E, et al. Humeral shaft fracture fixation: incidence rates and complications as reported by american board of orthopaedic surgery part II Candidates[J]. J Bone Joint Surg Am, 2016,98(17):71
- [2] Singh A K, Arun G R, Narsaria N, et al. Treatment of non-union of humerus diaphyseal fractures: a prospective study comparing interlocking nail and locking compression plate[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2014,134(7):947
- [3] Miska M, Findeisen S, Tanner M, et al. Treatment of nonunions in fractures of the humeral shaft according to the Diamond Concept[J]. Bone Joint J, 2016,98-B(1):81
- [4] Faldini C, Traina F, Perna F. Surgical treatment of aseptic forearm nonunion with plate and opposite bone graft strut. Autograft or allograft[J]. Int Orthop, 2015,39(17):1343
- [5] Esmailieh A A, Abbasian M R, Safdari F, et al. Treatment of humeral shaft fractures: minimally invasive plate osteosynthesis versus open reduction and internal fixation[J]. Trauma Mon, 2015,20(3):26271
- [6] Choi S, Kang H, Bang H. Technical tips: dualplate fixation technique for comminuted proximal humerus fractures[J]. Injury, 2014, 45(8):1280
- [7] Court -Brown C M, McQueen M M. Nonunions of the proximal humerus: their prevalence and functional outcome[J]. J Trauma, 2008, 64(6):1517
- [8] Liu Y W, Wei X E, Kuang Y, et al. Open vs. closed reduction combined with minimally invasive plate osteosynthesis in humeral fractures[J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2016,25(4):215
- [9] Xiao C, Tang F, Zhou Y, et al. A locking compression plate as an external fixator for treating infected nonunion of the humeral diaphysis[J]. BMC Surg, 2016,16(1):53
- [10] Von Keudell A, Kachoei A R, Moradi A, et al. Outcome of surgical fixation of lateral column distal humerus fractures[J]. J Orthop Trauma, 2016,30(5):245
- [11] Shah P H, Moreira D M, Okhunov Z, et al. Positive surgical margins increase risk of recurrence after partial nephrectomy for high risk renal tumors[J]. J Urol, 2016,196(2):327
- [12] Davies G, Yeo G, Meta M, et al. Case-Match controlled comparison of minimally invasive plate osteosynthesis and intramedullary nailing for the stabilization of humeral shaft fractures[J]. J Orthop Trauma, 2016,30(11):612
- [13] Gessmann J, Königshausen M, Coulibaly M O, et al. Anterior augmentation plating of aseptic humeral shaft nonunions after intramedullary nailing[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2016,136(5):631
- [14] Pugh D M, McKee M D. Advances in the management of humeral nonunion[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2003,11(1):48
- [15] Shih K S, Hsu C C, Hsu T P. A biomechanical investigation of the effects of static fixation and dynamization after interlocking femoral nailing: a finite element study[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(2):E46
- [16] Konda S R, Davidovitch R I, Egol K A. Initial surgical treatment of humeral shaft fracture predicts difficulty healing when humeral shaft nonunion occurs[J]. HSS J, 2016,12(1):13
- [17] Prasarn M L, Achor T, Paul O, et al. Management of nonunions of the proximal humeral diaphysis[J]. Injury, 2010,41(12):1244
- [18] Denard A Jr, Richards J E, Obremskey W T, et al. Outcome of non-operative vs operative treatment of humeral shaft fractures: a retrospective study of 213 patients[J]. Orthopedics, 2010,33(8):456

(2016-11-10 收稿)

(上接第 448 页)

- 胰岛素抵抗的影响[J].中华实验外科杂志,2016,33(9):2166
- [12] 孙宁宁,王世端,刘爱杰,等.乌司他丁与甲泼尼龙对体外循环患者炎症反应的影响[J].中国新药与临床杂志,2015,34(7):552
  - [13] 曾庆玲,唐培佳,徐月秀,等.乌司他丁在婴幼儿体外循环时的抗炎和肺功能的保护作用[J].中国循环杂志,2014,27(10):819
  - [14] 肖颖琨,李天远,曾庆诗,等.乌司他丁对单肺通气和体外循环下

- 行胸腔镜心脏手术患者肺功能的影响[J].广东医学,2015,19(6): 949
- [15] 于文波,黄明君,许华山,等.磷酸肌酸钠联合乌司他丁在体外循环瓣膜置换术中的心肌保护作用[J].重庆医学,2015,35(9):1259

(2017-01-09 收稿)