

吸烟患者冠状动脉旁路移植术中 血浆 15-F_{2t}-isoprostane 浓度变化及其临床意义

姚滨 蒋红英 夏正远 黄志勇

【摘要】 目的 观察体外循环冠状动脉(冠脉)旁路移植术中吸烟患者血浆 15-F_{2t}-isoprostane (15-F_{2t}-IsoP)的变化及其与术后心功能恢复的关系。**方法** 选择 30 例吸烟冠心病患者及 30 例非吸烟冠心病患者,均在异丙酚、芬太尼复合麻醉及体外循环下行冠脉旁路移植术。分别于麻醉诱导后手术前(T0)、主动脉阻断后 30 min(T1)、主动脉开放后 10 min(T2)及 30 min(T3)经中心静脉抽血,测血浆游离 15-F_{2t}-IsoP 浓度。**结果** T0 时吸烟及非吸烟组血浆 15-F_{2t}-IsoP 浓度差异无显著性。T1 时两组血浆 15-F_{2t}-IsoP 显著升高(与 T0 比较, *P* 均 < 0.01),此时吸烟组 15-F_{2t}-IsoP 的升高幅度显著高于非吸烟组(*P* < 0.05)。再灌注期(T2、T3)吸烟组血浆 15-F_{2t}-IsoP 浓度下降速度较非吸烟组为慢,术后更多患者需血管活性药物支持。**结论** 吸烟者体内抗氧化能力降低,增加了心脏手术后心功能障碍的发生率。

【关键词】 吸烟; 冠状动脉旁路移植术; 15-F_{2t}-isoprostane; 心功能, 术后

Change in plasma free 15-F_{2t}-isoprostane concentration in smoking patients undergoing coronary artery bypass grafting and its clinical significance YAO Bin*, JIANG Hong-ying[△], XIA Zheng-yuan*, HUANG Zhi-yong*. * Department of Anesthesiology, Sun Yat-sen Cardiovascular Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, China; [△]Department of Pediatrics, Children and Women's Hospital, Shenzhen 518028, Guangdong China; * Department of Anesthesia and Pharmacology & Therapeutics, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

【Abstract】 Objective To investigate the change in plasma free 15-F_{2t}-isoprostane (15-F_{2t}-IsoP) concentration and its relationship with postoperative cardiac function of smoking patients who underwent coronary artery bypass grafting (CABG). **Methods** Sixty patients with coronary artery heart disease were divided into smoking group (*n* = 30, age 54 - 69 years old, American Heart Association (AHA) I - III) and non-smoking group (*n* = 30, age 58 - 70 years old, ASA I - III). All the patients were scheduled for CABG under combination anesthesia with isoflurane and fentanyl and conventional cardiopulmonary bypass. Blood samples were drawn from the central vein to measure 15-F_{2t}-IsoP at the following time points: before operation (T0); 30 minutes after aortic clamping for cardiopulmonary bypass (T1); 10 and 30 minutes after aortic declamping (T2, T3). **Results** There was no statistical difference in 15-F_{2t}-IsoP between two groups at T0, but contents of 15-F_{2t}-IsoP in the two groups was increased markedly at T1, compared to those at T0 (*P* < 0.05 and *P* < 0.01 for smoking and non-smoking groups, respectively), and the degree of increase of 15-F_{2t}-IsoP in smoking group was significantly higher than that in non-smoking group (*P* < 0.05). During reperfusion period (at T2, T3), the rate of lowering of 15-F_{2t}-IsoP in smoking group was slower than that in non-smoking group (*P* < 0.05), and moreover, these patients needed more inotropic support than those in non-smoking group. **Conclusion** Smoking patients have weaker anti-oxidation capability during CABG, therefore they have higher incidence of low cardiac function.

【Key words】 smoking; coronary artery bypass grafting; 15-F_{2t}-isoprostane; postoperative cardiac function

氧自由基介导的脂质过氧化反应是心脏手术后心肌缺血-再灌注损伤的重要机制。已有研究发现,异前列腺素(isoprostane)为特异氧自由基介导的脂质过氧化反应终产物^[1],而 15-F_{2t}-isoprostane

基金项目:广东省深圳市自然科学基金重点资助项目(200304175)

作者单位:518000 深圳市孙逸仙心血管医院麻醉科(姚滨,黄志勇);518028 深圳市妇幼保健院儿科(蒋红英);加拿大不列颠哥伦比亚大学麻醉和药理系(夏正远)

作者简介:姚滨(1955-),男(汉族),江苏省人,副主任医师,主要从事围术期心血管疾病的相关研究,在中外杂志上发表论文 10 余篇(E-mail: yaob@szheart.info)。

(15-F_{2t}-IsoP, 8-ISO-PGF_{2α})是异前列腺素类物质中含量最多、最稳定的一种,通过检验血浆中游离 15-F_{2t}-IsoP 浓度可反映体内脂质过氧化反应的水平,其检测特异性及敏感性比传统的方法更高,如丙二醛(MDA)检测法,因此是一种更有效的方法^[2]。我们最近的研究表明,心肌缺血-再灌注早期血浆中 15-F_{2t}-IsoP 的降解或清除速度影响术后心脏功能^[3]。吸烟患者体内抗氧化能力降低,在心脏手术中它与血浆游离 15-F_{2t}-IsoP 的关系国内未见报道。通过观察吸烟与非吸烟患者在行冠状动脉(冠脉)旁

路移植术时血浆游离 $15-F_{2t}$ -IsoP 浓度变化,探讨其与术后心功能恢复的关系。

1 资料与方法

1.1 病例选择与分组:30 例长期吸烟患者,术前吸烟史 ≥ 5 年以上,且至术前未戒烟者,年龄 54~69 岁,术前心功能美国心脏病协会(AHA)分级为 I~III 级;30 例非吸烟患者,年龄 58~70 岁,术前 AHA 为 I~III 级;均进行择期冠脉旁路移植术。术前未服用维生素 C、维生素 E,无急性或进行性心肌梗死病史。

1.2 麻醉及体外循环方法:以乙咪酯 0.3 mg/kg、芬太尼 8~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、维库溴铵 0.15 mg/kg 进行麻醉诱导,气管插管,以常规剂量芬太尼、维库溴铵、异丙酚维持麻醉。有创血流动力学监测,包括放置动脉、中心静脉及六腔 Swan-Ganz 导管以测量平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、肺毛细血管楔压(PCWP)及心排血量(CO)。体外循环采用膜式氧合器,非搏动灌注,流量为 $2\text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$,鼻咽温度控制在 $31\sim 37\text{ }^\circ\text{C}$,主动脉根部间断灌注温血高钾停跳液,待远端血管吻合完毕,从桥上灌注停跳液。乳内动脉断端吻合前降支,所有血管吻合完毕,开放侧壁钳。

1.3 样本检测及资料收集:分别于麻醉诱导后手术前(T0)、主动脉阻断后 30 min(T1)、主动脉开放后 10 min(T2)及 30 min(T3)等时间点,抽取中心静脉血,置于含有乙二胺四乙酸(EDTA)的真空管中,并于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下离心分离血浆,储存于 $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 液氮中以备检测。 $15-F_{2t}$ -IsoP 浓度以酶标放射免疫法(EIA)测定^[3]。

用连续心排量仪(Edwards Lifescience, USA)分别记录 T0、开放升主动脉 60 min(T4)、120 min(T5)时的心脏指数(CI)。在排除心脏前、后负荷以及心率因素外,术后凡是 $\text{CI} < 2.2\text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 者,即定义为低心排综合征;凡是符合肾上腺素 $0.04\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、多巴胺 $4\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 及米力农 $0.25\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 以上单独或联合应用超过 30 min,且使 $\text{CI} > 2.2\text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 者,

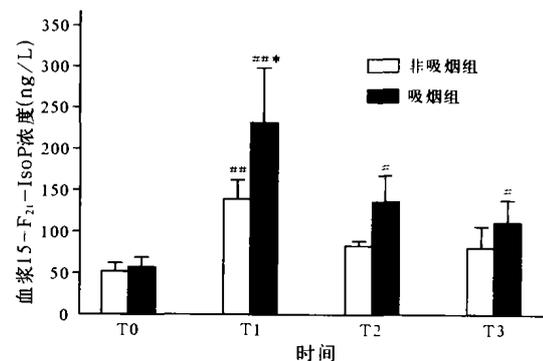
则为需正性肌力药物支持。

1.4 统计学处理:采用 SAS(Institute Inc., 1994)统计软件进行数据处理。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,血浆 $15-F_{2t}$ -IsoP 的数据采用双因素 F 检验统计;患者一般计数资料用 χ^2 检验,CI 比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料(表 1):两组患者年龄、性别及主动脉阻断时间差异均无显著性(P 均 > 0.05)。T4 时吸烟组 CI 明显低于非吸烟组($P < 0.05$),吸烟组术后有 18 例、非吸烟组有 3 例患者需正性肌力药物支持。

2.2 血浆游离 $15-F_{2t}$ -IsoP 浓度的变化(图 1):吸烟组 T0 时血浆游离 $15-F_{2t}$ -IsoP 浓度[(58.5 ± 12.7)ng/L]略高于非吸烟组[(52.9 ± 9.8)ng/L],但是两组间差异无显著性($P > 0.05$)。T1 时两组 $15-F_{2t}$ -IsoP 浓度均显著高于各自 T0 值(P 均 < 0.01),但非吸烟组明显低于吸烟组($P < 0.05$)。再灌注期(T2、T3)两组血浆 $15-F_{2t}$ -IsoP 浓度均呈下降趋势,但吸烟组仍明显高于其 T0 值($P < 0.05$)。



注:与 T0 时比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$;
与非吸烟组比较: * $P < 0.05$

图 1 不同时间两组血浆游离 $15-F_{2t}$ -IsoP 浓度改变
Figure 1 Changes of free plasma $15-F_{2t}$ -IsoP concentration in the two groups at different time points

3 讨论

最近的研究表明,体外循环心脏手术期间,体内氧自由基介导的脂质过氧化反应主要发生于体外循环开始后的心肌缺血期^[3,4]。在体外循环心肌缺血

表 1 两组患者临床资料及术中 CI 比较

Table 1 Comparison of clinical data and perioperative cardiac index between the two groups

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别(例)		主动脉阻断时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	正性肌力药物 [例(%)]	CI($\bar{x} \pm s$, $\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)		
		男	女			T0	T4	T5
吸烟组	61 \pm 4	18	12	81.0 \pm 12.5	18(60)*	1.83 \pm 0.45	2.05 \pm 0.61*	2.41 \pm 0.51
非吸烟组	65 \pm 2	15	15	83.1 \pm 14.0	3(10)	1.88 \pm 0.52	2.58 \pm 0.47	2.49 \pm 0.48

注:与非吸烟组比较: * $P < 0.05$

期,心肌细胞膜及细胞器膜发生脂质过氧化反应将导致心肌细胞功能损伤,表现为心脏再灌注期(开放升主动脉后)心功能障碍^[4,5]。15-F_{2t}-IsoP 是近年来新发现的具有生物活性的拟前列腺物质,它是细胞膜上的花生四烯酸发生脂质过氧化反应后最终的、最稳定的代谢产物,被认为是检测活体内自由基氧化强度和临床上评价抗氧化剂疗效的最理想生化指标^[6,7]。它释放于血液中,发挥刺激冠脉血管收缩、增加其他神经内分泌因子活性、促进血小板聚集和黏附,及促进血栓素 B₂(TXB₂)生成等一系列生物学作用,并最终经尿液排泄。国外研究表明,神经系统疾病、呼吸系统疾病、肝硬化及糖尿病患者血、尿 15-F_{2t}-IsoP 水平升高与疾病的严重程度呈正相关^[7]。我们观察到冠脉搭桥术患者体外循环中血浆 15-F_{2t}-IsoP 水平与术后心功能呈明显负相关^[8]。

本研究结果显示,吸烟组体外循环开始后于心肌缺血期,血浆中 15-F_{2t}-IsoP 上升速度明显高于非吸烟组,而于再灌注期其下降速度相对较慢;与之相应,吸烟组术后心功能恢复较差,多例患者需持续使用升压药物维持循环。说明吸烟组在体外循环中遭受更为严重的心肌缺血-再灌注损伤。我们最近的研究显示,再灌注早期血浆 15-F_{2t}-IsoP 的下降速度与术后心功能恢复呈正相关^[3];在离体心脏实验中发现,通过减少心脏缺血-再灌注期 15-F_{2t}-IsoP 的产生,可以促进再灌注期心功能的恢复^[5]。提示氧自由基介导的脂质过氧化反应是心脏缺血-再灌注损伤的重要机制。Reilly 等^[9]报道了吸烟患者尿中 15-F_{2t}-IsoP 的排出量明显高于非吸烟者,说明吸烟者体内抗氧化能力减弱。研究表明,吸烟可增加氧化物负荷,导致氧化物和抗氧化物比例失调,并加剧氧化应激反应,使体内 15-F_{2t}-IsoP 含量增加^[10]。因此,对于此类患者,寻找合适的抗氧化剂来降低氧化应激水平,减轻氧自由基对心肌细胞的损伤,促进

心功能恢复,是我们接下来急需研究的课题。

4 结 论

本研究结果表明,吸烟者体外循环心脏手术时更易遭受心肌缺血-再灌注损伤,术后心功能更难以恢复。术前严格戒烟,围术期加强心肌保护及抗氧化治疗可能是有效的治疗措施。

参考文献:

- 1 Morrow J D, Awad J A, Blair I A, et al. Non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F₂-isoprostanes) are formed in situ on phospholipids [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89: 10721-10725.
- 2 Morrow J D, Roberts L J. The isoprostanes: unique bioactive products of lipid peroxidation [J]. Prog Lipid Res, 1997, 36: 1-21.
- 3 Ansley D M, Xia Z, Dhaliwal B S. The relationship between plasma free 15-F_{2t}-isoprostane concentration and early post-operative cardiac depression following warm heart surgery [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 126: 1222-1223.
- 4 Clermont G, Vergely C, Jazayeri S, et al. Systemic free radical activation is a major event involved in myocardial oxidative stress related to cardiopulmonary bypass [J]. Anesthesiology, 2002, 96: 80-87.
- 5 Xia Z, Godin D V, Chang T K, et al. Dose-dependent protection of cardiac function by propofol during ischemia and early reperfusion in rats: effects on 15-F_{2t}-isoprostane formation [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2003, 81: 14-21.
- 6 Roberts L J, Morrow J D. The generation and actions of isoprostanes [J]. Biochem Biophys Acta, 2000, 1345: 121-135.
- 7 Pratico D, Lawson J A, Rokach J, et al. The isoprostanes in biology and medicine [J]. Trends Endocrinol Metab, 2001, 12: 243-247.
- 8 黄志勇, 夏正远, Ansley D M, 等. 冠状动脉搭桥患者围术期血浆 15-F_{2t}-isoprostane 含量变化及临床意义 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 165-168.
- 9 Reilly M, Delanty N, Lawson J A, et al. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers [J]. Circulation, 1996, 94: 19-25.
- 10 Basu S. Metabolism of 8-isoprostaglandin F_{2α} [J]. FEBS Letter, 1998, 428: 32-36.

(收稿日期: 2004-09-11 修回日期: 2005-02-25)

(本文编辑: 李银平)

• 启事 •

爱尔血液灌流学习班通知

廊坊市爱尔血液净化器材厂是国内最早从事血液灌流器科研、生产、临床研究三位一体的专业厂家。为了促进血液灌流水平的提高,普及推广此项技术,我厂已成功举办了 8 期全国爱尔血液灌流学习班,并将于 2005 年 4 月在首都北京与清华大学第一附属医院联合举办第 9 期,报名截止日期为 2005 年 3 月 31 日。学习班注重理论与实践相结合,届时将邀请国内血液净化著名专家、学者前来授课,学习期间安排见习。我们也诚挚地希望和各地相关学会、学术组织联合举办学习班或研讨会。欲参加学习班或有意合作者,欢迎来电、来函与我们联系!

联系地址:河北省廊坊市建国道 158 号,廊坊市爱尔血液净化器材厂;邮编:065000;联系人:徐飞;电话:0316-2021113 转 6304,或 2097865,2025442(兼传真);手机:13082070760。

(廊坊市爱尔血液净化器材厂)