

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

黄志勇 夏正远 David M. Ansley Baljinder S. Dhaliwal

【摘要】 **目的** 分析常温心脏手术中血浆游离 15-F_{2t}-isoprostane 浓度变化及其与术后早期心功能的关系。**方法** 选择 30 例在常温体外循环(CPB)下行冠状动脉搭桥术患者,根据术后有(组Ⅱ)、无(组Ⅰ)应用正性肌力药物分为两组。CPB 中采用间断温血灌注,分别于麻醉诱导后、阻升主动脉后 30 min 以及开放升主动脉后 10、30 和 120 min 抽取中心静脉血样,采用有高度特异性的兔血清抗体用酶标放射免疫法测量血浆中游离 15-F_{2t}-isoprostane 含量。术中至术后 6 h 进行连续心排量测量。**结果** 15-F_{2t}-isoprostane 血浆含量于阻升主动脉后 30 min、开放升主动脉后 10 min 显著升高,开放升主动脉 30 min 以后开始下降。组Ⅰ患者血浆 15-F_{2t}-isoprostane 含量的升高呈递减趋势,至开放升主动脉后 30 min 恢复正常;相反,术后需两种以上正性肌力药物支持以维持心脏指数(CI)>2.2 L·min⁻¹·m⁻²的患者(组Ⅱ)血浆 15-F_{2t}-isoprostane 含量至开放升主动脉后 30 min 均显著高于正常。术后 CI 与开放升主动脉后 10 和 30 min 时血浆游离 15-F_{2t}-isoprostane 含量呈良好的负相关性($r = -0.95, P < 0.01$)。**结论** 术中 15-F_{2t}-isoprostane 血浆含量与术后心功能的恢复密切相关。

【关键词】 冠状动脉搭桥术; 体外循环,常温; 15-F_{2t}-isoprostane; 心功能,术后

中图分类号: R654.2; R446 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-0603(2004)03-0165-04

Clinical significance of plasma free 15-F_{2t}-isoprostane concentration during coronary artery bypass graft surgery HUANG Zhi-yong*, XIA Zheng-yuan, David M. Ansley[▲], Baljinder S. Dhaliwal[▲].

* Department of Anesthesia, Shenzhen Sun Yat-Sen Cardiovascular Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, China; [▲] Departments of Anesthesia and Pharmacology & Therapeutics, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

【Abstract】 **Objective** To analyse retrospectively the variation of plasma 15-F_{2t}-isoprostane concentration during cardiac surgery and the relation with early myocardial dysfunction following normothermic cardiac surgery. **Methods** Thirty patients scheduled for coronary artery bypass graft surgery using normothermic cardiopulmonary bypass (CPB) and warm intermittent blood, crystalloid cardioplegia were enrolled. Patients were divided into two groups treated with (groupⅡ) or without (groupⅠ) positive inotropic drugs. Central venous blood was sampled at baseline, 30 minutes after global myocardial ischemia, 10, 30 and 120 minutes after aortic declamping (reperfusion). Plasma free 15-F_{2t}-isoprostane was measured with enzyme immunoassay (EIA) using a highly specific rabbit 15-F_{2t}-isoprostane antibody. Cardiac index (CI) was monitored intraoperatively and up to 6 hours following surgery. **Results** Plasma free 15-F_{2t}-isoprostane increased significantly during ischemia, remained elevating at 10 minutes after reperfusion ($P < 0.05$ vs. baseline) and began to decline at 30 minutes after reperfusion in the whole population. 15-F_{2t}-isoprostane underwent exponential decay and returned to baseline at 30 minutes after reperfusion in groupⅠ that did not need any postoperative inotropic support. In contrast, 15-F_{2t}-isoprostane further increased upon reperfusion and remained significantly higher than baseline at 30 minutes after reperfusion ($P < 0.05$) in groupⅡ that needed two or more inotropes to maintain CI greater than 2.2 L·min⁻¹·m⁻². Postoperative CI was significantly inversely correlated with the percentage change in plasma free 15-F_{2t}-isoprostane concentration from 10 to 30 minutes after reperfusion ($r = -0.95, P < 0.01$). **Conclusion** It shows a close relationship between free plasma concentrations of 15-F_{2t}-isoprostane and early postoperative cardiac function following coronary artery bypass graft surgery.

【Key words】 coronary artery bypass graft surgery; normothermic cardiopulmonary bypass; 15-F_{2t}-isoprostane; postoperative cardiac function

CLC number: R654.2; R446 **Document code:** A **Article ID:** 1003-0603(2004)03-0165-04

基金项目:广东省深圳市科研基金重点资助项目(200304175)

作者单位:518000 深圳市孙逸仙心血管医院麻醉科(黄志勇); Vancouver, BC, Canada, Departments of Anesthesia and Pharmacology & Therapeutics, University of British Columbia(夏正远, David M. Ansley, Baljinder S. Dhaliwal)

作者简介:黄志勇(1964-),男(汉族),湖北省人,医学硕士,副主任医师,主要从事围术期心血管疾病的相关研究,曾经在德国及加拿大相关机构进修学习,中外杂志发表论文 20 余篇(E-mail: huzhyg@yahoo.com.cn)。

尽管心脏手术的广泛开展降低了心脏病患者的病死率,但术后早期心功能失代偿的发生率仍高达 6%~25%^[1]。低心排综合征是术后心功能失代偿的具体表现,低心排的发生是多方面的,其中,术中缺血-再灌注损伤(IRI)是主要的致病因素。IRI 的机制目前尚未完全明了,已知氧自由基是重要的因素,它主要损害细胞的结构及功能。尽管人们对氧自由基的生物学作用有一定的认识,但基于检测方法学的非特异性,认识仍是不全面的。体内实验证实 15-F_{2t}-isoprostane 是机体脂质过氧化产物的高度特异性及灵敏性检测指标,尤其在心脏发挥着重要的作用,其血浆浓度高低与冠状动脉(冠脉)血管的收缩、心功能损害密切相关^[2],但临床上未见这方面报道。我们通过回顾性分析患者心脏手术中血浆游离 15-F_{2t}-isoprostane 的浓度变化,探讨其与术后心功能的关系。

1 资料与方法

1.1 患者一般情况及麻醉和手术方法:30 例冠心病患者,男 22 例,女 8 例;年龄 55~75 岁;术前心功能 I~IV 级;行单纯冠脉搭桥术者 24 例,冠脉搭桥联合瓣膜置换术者 6 例。患者术前均无血流动力学及肝、肾功能异常,未服用维生素 C 和维生素 E,年龄小于 80 岁;分为两组进行分析。组 I (17 例)为成功脱离体外循环机并维持循环稳定;组 II (13 例)需一种以上正性肌力药物支持以维持循环稳定。以乙咪酯 0.3 mg/kg、芬太尼 8~10 μg/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、中心静脉压、平均肺动脉压及心排血量。体外循环采用膜式氧合器,非搏动灌注,流量为 2 L·min⁻¹·m⁻²,鼻咽温度控制在 34~37 °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。

1.2 资料与样本采集:用连续心排量仪(Edwards Lifescience, USA)分别记录麻醉诱导后(T₀)以及开放升主动脉后 60(T₁)、120(T₂)、240(T₃)和 360

(T₄)min 时的心脏指数(CI)。在排除心脏前、后负荷及心率因素外,术后凡是 CI<2.2 L·min⁻¹·m⁻²,即定义为低心排综合征;并规定:凡符合肾上腺素 0.04 μg·kg⁻¹·min⁻¹、多巴胺 4 μg·kg⁻¹·min⁻¹及米力农 0.25 μg·kg⁻¹·min⁻¹以上单独使用或联合应用,术后 6 h 内连续使用超过 30 min 且使 CI>2.2 L·min⁻¹·m⁻²者,称之为正性肌力药支持。分别于麻醉诱导后(基础值)、阻断升主动脉后 30 min(缺血期)以及开放升主动脉后(再灌注)10、30 和 120 min 抽取中心静脉血,置于含有依地酸(EDTA)的真空管,并于 0 °C 下离心分离血浆,储存于-70 °C 液氮中以备检测。

1.3 15-F_{2t}-isoprostane 酶标放射免疫法(EIA)测定:未标记的 15-F_{2t}-isoprostane 标准品及 EIA 试剂盒均购自 Cayman 公司(Ann Arbor, MI, USA),按操作要求先预检测 EIA 试剂盒的吸附精确性,然后检测血浆中游离 15-F_{2t}-isoprostane 浓度。将储存于液氮中的血浆标本取出,溶冰。向 96 孔培养板中加入 50 μl 的标准品及标本,然后加入 Isoprostane 乙酰胆碱酯酶示踪物和抗体,室温过夜,次日用洗涤缓冲液冲洗培养板 5 次,加入 Ellman 试剂振荡,于 405 nm 波长处读数(单位为 ng/L)。若检测结果>250 ng/L 或前后不一致,则标本在磷酸盐缓冲液稀释后需再检测 2~3 次。

1.4 统计学处理:所有数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验比较组内不同时间患者的基本数据;Isoprostane 的数据统计采用双因素 *F* 检验,Isoprostane 含量与 CI 间的相关分析采用直线相关分析。*P*<0.05 说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料:在所有 30 例患者中,无一例发生围术期心肌梗死。两组患者在年龄、性别、术前心功能等方面无明显差异。术前组 I 有 1 例发生近期心肌梗死,组 II 则有 3 例。两组在主动脉阻断时间、常温体外循环(CPB)时间、停跳液灌注量等方面亦无显著差异,但组 II 在 ICU 逗留时间较组 I 明显延长(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 血浆中游离 15-F_{2t}-isoprostane 含量:30 例

表 1 CPB 前后两组患者临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Comparison of patient's clinical data before and after CPB($\bar{x}\pm s$)

组别	年龄(岁)	体质量(kg)	术前 LVEF	阻断时间(min)	停跳液灌注量(ml)	转流时间(min)	ICU 逗留时间(h)
组 I	67.7±1.6	68.4±7.5	0.563±0.022	100.9±18.5	1 874.4±785.6	132.1±10.6	27.3±6.5
组 II	68.5±3.4	70.3±6.4	0.536±0.036	106.7±12.4	2 053.8±834.7	142.3±15.9	38.6±8.6*

注:与组 I 比较;* *P*<0.05;LVEF:左室射血分数

表 2 CPB 前后两组患者 CI 及血浆游离 15-F_{2t}-isoprostane 含量变化($\bar{x} \pm s$)Tab. 2 Variation of patient's CI and concentration of plasma free 15-F_{2t}-isoprostane before and after CPB($\bar{x} \pm s$)

组别	15-F _{2t} -isoprostane (ng/L)					CI(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)				
	基础值	缺血期	再灌注 10 min	再灌注 30 min	再灌注 120 min	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
组 I	80.3±12.3	168.4±40.6 [△]	105.4±35.2 [△]	88.8±28.7	82.7±24.3	1.89±0.54	2.53±0.64	2.21±0.72	2.35±0.53	2.44±0.46
组 II	75.4±10.9	145.6±23.4 [△]	160.5±38.6 ^{*△}	153.8±40.5 ^{*△}	116.6±37.6 [△]	1.86±0.47	2.04±0.56 [*]	2.30±0.67	2.41±0.61	2.38±0.53

注:与组 I 比较: * $P < 0.05$; 与本组基础值比较: $\Delta P < 0.05$

患者中有 1 例术前血浆中游离 15-F_{2t}-isoprostane 含量最低,为 12 ng/L。与基础值比较,在缺血期及再灌注 10 min 时,所有患者 15-F_{2t}-isoprostane 含量均显著升高(P 均 < 0.05)。心肌缺血及 CPB 时间的长短与 15-F_{2t}-isoprostane 含量无相关性。组间比较,组 I 的 15-F_{2t}-isoprostane 含量升高于缺血期开始呈明显下降趋势;相反,组 II 则逐渐升高,再灌注 120 min 后才呈下降趋势。见表 2。

2.3 15-F_{2t}-isoprostane 含量与术后 CI 的相关性: 术后 CI 与基础值及缺血期 15-F_{2t}-isoprostane 含量无明显相关性($P > 0.05$),而与再灌注 10 和 30 min 时在一定范围内 15-F_{2t}-isoprostane 含量呈显著负相关($r = -0.95, P < 0.01$)。

3 讨论

我们在临床中发现两种现象:CPB 及缺血再灌注均会引发机体产生 15-F_{2t}-isoprostane;再灌注早期血浆中 15-F_{2t}-isoprostane 含量与术后早期心功能状态呈明显负相关,即 15-F_{2t}-isoprostane 含量低时,不易出现低心排,相反易发生低心排,需正性肌力药支持。低心排综合征是术后早期心功能损害的严重并发症^[1]。有报道认为,若常温心脏手术的缺血期超过 13 min 或血液中血红蛋白含量低于 8 g/L,则术后低心排综合征发生率将超过 8%~10%^[2],因此,常温心脏手术中的心肌保护作用就显得特别重要。

心功能失代偿的具体机制尚不清楚,但体外循环中被激活的、具有心肌抑制作用的炎症因子是其中一个重要因素,它们包括炎性细胞活素、氧化氮、内皮素等因子,均可以影响术后血流动力学的稳定,而 CPB 中的氧化应激反应加速了这些炎症因子的释放^[3-5]。为了找到一种更灵敏、更具特异性地反映体内氧化应激反应的标记物,近年来人们把焦点放在测量一种被称为艾索普斯坦(isoprostane)的前列腺素同分异构体上,故又称为异构前列腺素^[6]。Isoprostane 是自由基在磷脂原位催化花生四烯酸而产生,在血液和尿液中被清除。15-F_{2t}-isoprostane 是脂质过氧化反应的最终、稳定的代谢产物,约占

isoprostane 总量的 1/3。它释放于血液中,发挥着刺激冠脉血管收缩、促进血小板集积和黏附等生物活性作用,并最终经尿液排泄。Iuliano 等^[1]在经皮冠脉成形术(PTCA)患者冠状静脉窦血液中首次发现了高浓度的 15-F_{2t}-isoprostane,并认为其与术后冠脉痉挛、心肌钝抑密切相关。我们的研究发现 isoprostane 主要形成于心脏缺血期,随后因代谢及排泄,其血液中的浓度呈下降趋势。本研究结果在分析时还发现,约 20% 的患者平均心肌缺血时间为 39 min,但其血浆中 15-F_{2t}-isoprostane 含量较高,术后早期的 CI 都显著下降,但并未出现围术期心肌梗死表现。说明 CI 与 15-F_{2t}-isoprostane 的含量有关,在一定范围内与心脏缺血时间长短无关。究竟 15-F_{2t}-isoprostane 是直接抑制心肌或通过其它机制抑制术后早期心功能尚需深入研究。

值得注意的是,不同的测量方法,测量结果的准确性亦不同。气相色谱-分光光度法被认为是测量 15-F_{2t}-isoprostane 的金标准,但它价格昂贵、操作复杂^[8]。研究发现,EIA 法与气相色谱-分光光度法间有良好的相关性,尤其所测值在 7.8~250 ng/L 时准确性更好。用 EIA 法测量的结果表明,在心肌缺血过程中血浆游离 15-F_{2t}-isoprostane 含量明显增加,这与 Mori 等人最近的报道一致^[9]。本研究中我们抽取中心静脉血进行检验,有报道指出在中心静脉及冠状静脉窦血中 15-F_{2t}-isoprostane 含量基本一致,说明 15-F_{2t}-isoprostane 可能在心脏形成。在模仿成人冠脉搭桥术(CABG)的小鼠心脏中,有人发现缺血心肌是血浆游离 15-F_{2t}-isoprostane 的来源,可能来自心脏内皮或冠脉管壁^[10]。

综上所述,我们的研究表明,CABG 术中的 15-F_{2t}-isoprostane 生成与代谢是术后早期诱发低心排的重要因素,它于心肌缺血时产生,再灌注后随时间推移逐渐消除。15-F_{2t}-isoprostane 除作为体内氧化应激反应的检测指标,还可作为预测术后早期心功能的重要指标。

参考文献:

- 1 Rao V, Ivanov J, Weisel R D, et al. Predictors of low cardiac

- output syndrome after coronary artery bypass [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996, 112: 38 - 51.
- 2 Xia Zhengyuan, Godin D V, Ansley D M. Propofol enhances ischemic tolerance of middle - aged rat hearts: effects on 15 - F_{2t}-isoprostane formation and tissue antioxidant capacity [J]. Cardiovascular Research, 2003, 59: 113 - 121.
 - 3 Yau T M, Ikonomidis J S, Weisel R D, et al. Ventricular function after normothermic versus hypothermic cardioplegia [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993, 105: 833 - 844.
 - 4 宋剑非, 梁岳培, 李安桂, 等. 停跳和不停跳行心脏直视手术对心肌保护作用的对比研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(5): 288 - 291.
 - 5 周苏宁, 邵伟, 张文高, 等. 黄芪和川芎嗪注射液配伍防治心肌缺血-再灌注损伤的实验研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8(4): 233 - 235.
 - 6 Laffey J G, Boylan J F, Cheng D C H. The systemic inflammatory response to cardiac surgery - implications for the anesthesiologist [J]. Anesthesiology, 2002, 97: 215 - 252.
 - 7 Roberts L J, Morrow J D. The generation and actions of isoprostanes [J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1345(2): 121 - 135.
 - 8 Iuliano L, Pratico D, Greco C, et al. Angioplasty increases coronary sinus F₂-isoprostane formation: evidence for in vivo oxidative stress during PTCA [J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37: 76 - 80.
 - 9 Mori T A, Croft K D, Puddey I B, et al. An improved method for the measurement of urinary and plasma F₂-isoprostanes using gas chromatography - mass spectrometry [J]. Ann Biochem, 2001, 270: 117 - 125.
 - 10 Mehrabi M R, Ekmekcioglu C, Tatzber F, et al. The isoprostane 8 - epi - PGF_{2α}, is accumulated in coronary arteries isolated from patients with coronary artery disease [J]. Cardiovascular Research, 1999, 43: 492 - 499.
- (收稿日期: 2004 - 02 - 03 修回日期: 2004 - 02 - 19)
(本文编辑: 李银平)

• 基层园地 •

脑卒中急性期神经系统症状反复或加重的原因分析

崔世文 张文美

【关键词】 脑卒中, 急性期; 意识障碍; 症状

中图分类号: R743.3 文献标识码: B 文章编号: 1003 - 0603(2004)03 - 0168 - 01

重症脑卒中患者急性期都有不同程度的神经系统症状反复或加重。对 2001 年 1 月—2003 年 1 月诊治的 100 例患者进行回顾性分析, 报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料: 100 例患者均经头颅 CT 确诊, 住院天数 4~20 d, 住院期间均有神经系统症状反复或加重表现。男 64 例, 女 36 例; 平均年龄 (61±7) 岁。脑出血 82 例, 其中基底节及丘脑出血 64 例, 小脑出血 5 例, 蛛网膜下腔出血 13 例; 缺血性卒中 18 例, 其中脑血栓形成 13 例, 脑栓塞 5 例 (均为基底节区大面积或多发性梗死灶)。既往史: 有高血压病史 62 例, 住院时发现血压高 26 例, 有冠心病史 41 例, 风湿性心脏病 (风心病) 史 2 例, 有心脏病史者中心房纤颤 9 例, 慢性胃肠疾病 30 例, 糖尿病史 26 例, 慢性阻塞性肺病史 5 例, 慢性肾脏病史 4 例, 系统性红斑狼疮病史 1 例。

1.2 临床表现: 来院时所有患者都有不

同程度的意识障碍、头痛、呕吐及神经系统局灶体征, 住院期间, 尤其是急性期均有神经系统症状反复或加重。原因分析: 因原发病加重者 17 例, 其中再出血 5 例, 导水管堵塞 2 例, 梗死面积扩大 6 例, 梗死后出血 4 例; 因血压波动引起者 24 例, 其中增高 18 例, 下降 6 例, 血压增高者表现为烦躁、头痛、恶心、呕吐加重, 3 例意识障碍加重, 视物不清; 血压下降过快者表现为头沉重、恶心、嗜睡。因感染 (中枢性、肺部及泌尿系感染) 或高热 (吸收热, 脱水热) 引起者 17 例, 患者体温 > 30℃, 表现为意识模糊、谵语、头痛、恶心、尿失禁等。因消化道引起者 15 例, 主要表现为呕吐加重, 腹胀, 烦躁不安。因血糖波动引起者 12 例, 其中糖尿病酮症 4 例, 非酮症高渗昏迷 3 例, 低血糖状态 5 例, 表现为意识障碍加重、瞳孔不等大、头痛、恶心、呕吐等。因低血钠引起者 5 例, 血钠在 125 mmol/L 以下, 主要表现为表情淡漠、嗜睡、肌力下降、呕吐等。因心肾功能不全引起者 5 例, 表现为血肌酐及尿素氮升高、晕厥、烦躁、头痛、呕吐。由精神抑郁引起 3 例, 表现为表情淡漠、厌食、恶心等。由继发性癫痫引起者 2 例, 主要为头痛、抽

搐。以上表现中有一部分人是 2 种或 2 种以上同时合并造成症状加重。

1.3 治疗与转归: 住院后均按内科常规及预防并发症的原则处理。28 例按临床症状即刻确诊并发症, 并给予相应处理后好转; 72 例怀疑为原发病加重给予大量脱水药及复查头颅 CT, 结果只有 17 例为原发病进展, 其它病例又经详细检查确诊为并发症引起。住院期间共死亡 7 例, 死于由原发病加重者 4 例, 死于并发症 3 例。治愈 36 例, 好转 42 例, 无变化及恶化 15 例。

2 讨论

脑卒中急性期神经系统症状的反复或加重是由各种因素造成的, 应注意并发症及内科其它系统疾病的神经系统症状, 密切观察患者血压、体温、心脏、血糖、电解质、肾功能、饮食及排便情况, 当出现神经系统症状加重时应全面检查, 不能只着眼于原发病进展而搬动患者做 CT 检查或加大脱水药用量, 以免给患者造成经济上的损失及治疗不当。当然, 原发病与并发症是互相影响的, 我们应该抓住当时的主要原因。

(收稿日期: 2004 - 01 - 08)

修回日期: 2004 - 03 - 04)

(本文编辑: 李银平)

作者单位: 301700 天津市武清区第二人民医院 (崔世文); 天津市武清区第一人民医院 (张文美)

作者简介: 崔世文 (1956 -), 女 (汉族), 天津市人, 主治医师。