

心脏瓣膜置换术中乌司他丁的应用对炎症相关因子与术后认知功能的影响

陈宇, 蒋金娣, 沙欢欢, 丁正年*

(南京医科大学第一附属医院麻醉科, 江苏 南京 210029)

[摘要] **目的:**观察乌司他丁对心脏瓣膜置换术患者全身炎症反应因子和术后认知功能的影响。**方法:**42 例择期心脏瓣膜置换术患者,随机分为 2 组,乌司他丁组(U 组)和对照组(C 组),每组 21 例。U 组于麻醉诱导后立即静脉泵入乌司他丁 1.2 万 U/kg,CPB 预充液加入乌司他丁 0.6 万 U/kg,主动脉开放前 5 min,体外循环机中加入乌司他丁 0.6 万 U/kg;C 组给予等容量生理盐水。于切皮前(T1)、体外循环结束后 10 min(T2)、30 min(T3)、1 h(T4)、3 h(T5)和术后 24 h(T6)时测定血浆白细胞介素(interleukin,IL)-6,IL-10、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)- α 和 S100 β 蛋白,及用简易智能状态检测法(mini-mental state examination,MMSE)评估患者术前 1 d 和术后 3 d 认知状态,评定术后认知功能障碍(postoperative cognition disorders,POCD)。**结果:**与 T1 比较,两组在 T2~T6 时的 IL-6、IL-10、TNF- α 、S100 β 的浓度明显升高($P < 0.05$);与 C 组比较,U 组在 T2~T6 时点的 IL-6、TNF- α 、S100 β 浓度显著降低($P < 0.05$),IL-10 浓度显著升高($P < 0.05$);通过 MMSE 评定,对照组 7 例发生 POCD(33.3%),U 组 2 例发生 POCD(9.5%),具有显著统计学差异($P < 0.01$)。**结论:**乌司他丁可降低心脏瓣膜置换术患者 POCD 的发生率,其机制可能通过抑制体外循环的炎症反应,降低脑损伤,从而降低 POCD 的发生。

[关键词] 心脏瓣膜置换;乌司他丁;炎症反应;术后认知功能障碍;S100 β

[中图分类号] R614.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)01-086-04

Effects of ulinastatin on inflammations reaction and postoperative cognition disorders in patients receiving cardiac valve replacement surgery

CHEN Yu,JIANG Jin-di,SHA Huan-huan,DING Zheng-nian*

(Department of Anesthesiology,the First Affiliated Hospital of NJMU,Nanjing 210029,China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of ulinastatin on inflammation reaction and postoperative cognition disorders (POCD) in patients undergoing cardiac valve replacement surgery. **Methods:** Total 42 patients undergoing cardiac valve replacement therapy with cardiopulmonary bypass(CPB) were randomly divided into two groups. Group U($n = 21$):the patients received ulinastatin 12 000 U/kg before incision by intravenously pumping,6 000 U/kg ulinastatin was added to the priming solution,and 6 000 U/kg ulinastatin was given before 5 min of the aortic decamping. Group C($n = 21$):the control group was used the same dose of saline. Blood plasma concentrations of IL-6,IL-10,TNF- α and S100 β concentration were determined before incision (T1),10 min after CBP (T2),30 min after CBP (T3),1 h after CBP (T4),3 h after CBP (T5),24 h after CBP (T6). Cognition state of every patient was evaluated by minimal state examination (MMSE) at 1d before operation and 3d after operation to record the number of the incidence of POCD. **Results:** The plasma concentrations of IL-6,IL-10,TNF- α and S100 β of two groups at each time point of T2 to T6 were significantly higher than those at T1 point, ($P < 0.05$);Compared to Group C,the plasma concentrations of IL-6,TNF- α ,S100 β in Group U were significantly lower and IL-10 in Group U was higher at each time point of T2 to T6 ($P < 0.05$);The incidence of POCD in group C (7 patients) was significantly higher than that in group U (2 patients) ($P < 0.01$). **Conclusion:** Prophylactic of ulinastatin in patients undergoing the cardiac valve surgery can decrease the incidence of POCD. The possible mechanism was that ulinastatin could cut down the relationship between inflammatory reaction in CBP and POCD.

[Key words] cardiac value replace surgery;ulinastatin;inflammatory reaction;postoperative cognition disorders;S100 β

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(1): 086-089]

[基金项目] 国家自然科学基金(81071752)

*通讯作者,E-mail:dingzhengnian@sina.com

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)可触发一系列全身炎症反应(SIRS),导致心、脑、肺等重要器官损害,特别是对中枢神经系统影响很明显^[1-2]。研究发现中枢炎症反应是发生术后认知功能障碍(postoperative cognition disorders, POCD)的机制之一^[3-4]。乌司他丁(ulinastatin)是广谱蛋白酶抑制剂,具有清除氧自由基,抑制炎症介质产生的作用。乌司他丁对 CPB 炎症反应的抑制,是否能降低 POCD 发生,目前仍不清楚。故本研究通过乌司他丁预给药,探讨其对 CPB 炎症反应抑制与 POCD 发生的关系。

1 资料与方法

1.1 资料

经本院伦理委员会许可,选择南京医科大学第一附属医院于 2009 年 6 月~2010 年 5 月入院的风湿性心脏病、择期拟行瓣置换术患者 42 例,性别不限,年龄 40~70 岁,体重 45~80 kg,心功能 II~III 级,ASA II~IV 级,肝肾功能、电解质及出凝血时间正常,既往无心肌梗死病史、急性感染,非过敏体质,术前未使用糖皮质激素和乌司他丁。随机分为两组:乌司他丁组(U 组)和对照组(C 组),每组 21 例。术前均向患者及家属交代,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 麻醉和体外循环方法

术前 30 min 肌注苯巴比妥钠 0.1 g 和东莨菪碱 0.01 mg/kg。入室后行颈内静脉穿刺置管、左侧桡动脉穿刺置管,使用迈瑞 T8 型多功能监护仪监测 ECG、HR、MAP、CVP、SpO₂ 和 P_{ET}CO₂。麻醉诱导:静注咪达唑仑 0.1 mg/kg、芬太尼 4~10 μg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg、维库溴铵 0.1 mg/kg;麻醉维持:微量注射泵静脉持续注入异丙酚[3~6 mg/(kg·h)]和间断静注芬太尼、持续静脉输注维库溴铵 0.03~0.05 mg/(kg·h),诱导后气管插管,连接麻醉机(drager fabuis GS 型)行机械通气,潮气量 9 ml/kg,维持麻醉 P_{ET}CO₂ 在 35~45 mmHg。采用美国产 Sarns8000 型人工心肺机和鼓泡式氧合器;采取中低度低温、中度血液稀释(Hct 0.20~0.30)和中高流量[50~100 ml/(kg·min)]灌注法施行 CPB。随机分为两组。U 组于麻醉诱导后静脉泵入乌司他丁(批号:03100141,广东天普生物化学制药有限公司生产)1.2 万 U/kg,15 min 内泵完,CPB 预充液加入乌司他丁 0.6 万 U/kg,主动脉开放前 5 min,体外循环机中加入乌司他丁 0.6 万 U/kg;C 组给予等容量生

理盐水。

1.2.2 标本的采集和处理

在切皮前(T1)、CPB 结束后 10 min(T2)、CPB 结束后 30 min(T3)、CPB 结束后 1 h(T4)、CPB 结束后 3 h(T5)和术后 24 h(T6)时测定血浆白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF-α)和 S100β 蛋白,并用简易智能状态检测法(mini-mental state examination, MMSE)评估患者术前 1 d 和术后 3 d 认知状态,评定 POCD 发生。于各个时间点经颈内静脉取静脉血 6 ml,以 3 000 r/min 离心 10 min,取血浆注入无菌硅化塑料管,密封置于-70℃冰箱冻存,双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法测定 IL-6、IL-10、TNF-α、S100β 浓度(RD 公司,美国)。为排除体外循环时血液稀释对测定值的影响,所有数据都按以下公式进行校正,校正值=实测值×(术前 HCT/采样时 HCT)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,处理数据均以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料组内比较采用重复测量数据的方差分析,组间比较采用单因素方差分析;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学差异。

2 结果

两组患者年龄、性别、身高、体重、BMI、ASA 分级、手术类型、主动脉阻断时间、CPB 时间、术中最低鼻咽温和受教育时间等差异无统计学意义。两组患者麻醉药、肝素和鱼精蛋白的用量无统计学差异(表 1)。

MMSE 评分 U 组术前 1 d 和术后 3 d 分别为(25.2 ± 1.5)分和(24.3 ± 1.9)分,C 组分别为(25.7 ± 1.6)分和(22.5 ± 1.8)分,术后 3 d MMSE 评分 U 组明显高于 C 组($P < 0.05$)。C 组术后发生 POCD 为 7 例(33.3%),U 组术后为 2 例(9.5%),具有显著统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

两组 T1 时点 IL-6、IL-10、TNF-α、S100β 的浓度差异无统计学意义。与 T1 相比,两组在 T2~T6 点的 IL-6、IL-10、TNF-α、S100β 的浓度均显著增加($P < 0.05$)。与 C 组比较,两组 T2~T6 时点的 IL-6、TNF-α、S100β 均显著降低($P < 0.05$),IL-10 显著升高($P < 0.05$,表 2)。

3 讨论

CPB 可以通过多个途径直接激活炎症反应,通

表 1 病例一般临床资料和 POCD 评定

Table 1 Demographic characteristics and the assessment of POCD of patients

	$(\bar{x} \pm s)$	
	对照组(C组)	乌司他丁组(U组)
年龄(岁)	51.4 ± 8.9	52.6 ± 9.4
性别(男/女)	12/9	11/10
体重(kg)	60.4 ± 9.8	61.2 ± 9.3
身高(cm)	155.4 ± 7.5	154.9 ± 8.3
BMI(kg/m ²)	23.6 ± 3.7	23.2 ± 3.9
ASA 分级(Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ, n)	4/15/2	3/16/2
手术类型(单瓣/双瓣, n)	14/7	15/6
主动脉阻断时间(min)	40.3 ± 25.1	45.7 ± 23.9
CPB 时间(min)	73.4 ± 30.3	75.8 ± 32.6
术中最低鼻咽温度(°C)	28.5 ± 0.6	28.7 ± 0.7
受教育时间(年)	9.7 ± 4.1	9.5 ± 4.6
MMSR(分)		
术前 1 d	25.7 ± 1.6	25.3 ± 1.5
术后 3 d	22.5 ± 1.8	24.3 ± 1.9*
POCD[n(%)]	7(33.3)	2(9.5)*

与 C 组比较, *P < 0.05。

过血液与 CPB 管道等异物的直接接触激活炎症反应;心肺等多脏器的缺血再灌注损伤激活炎症反应;手术创伤和脏器的低灌注引起肠道菌群移位,导致内毒素通过黏膜屏障进入循环系统。这些都可导致白细胞激活,大量的炎症介质释放。CPB 激活炎症主要以促炎细胞因子(IL-6 和 TNF-α 等)和抗炎性因子(IL-10 等)释放为特征^[5]。IL-6 是主要的炎症因子,能够激活急性期炎症反应,促进多种免疫细胞的分化和激活,是反映组织损伤的早期的敏感性指标。TNF-α 是炎症反应的重要启动子。IL-10 是一种重要的内源性抗炎细胞因子,具有强大的抗炎作用,对组织器官的损伤起保护作用,能抑制 TNF-α、IL-6 等促炎细胞因子释放。本结果提示炎症因子在 CPB 后大量的释放,将可提高中枢神经系统微环境的炎症因子水平。

高炎症反应可损害中枢神经系统。研究提示手术种类、年龄、麻醉等因素将会增加 POCD 的发生^[4]。

表 2 两组各时间点各指标的比较

Table 2 Comparison of index observed at different times in two groups

指标	组别	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
S100β(μg/L)	C 组	0.96 ± 0.24	4.15 ± 0.78*	6.89 ± 0.95*	7.04 ± 1.15*	6.36 ± 1.05*	3.68 ± 0.68*
	U 组	0.92 ± 0.27	3.61 ± 0.66**	5.26 ± 0.82**	5.89 ± 1.04**	5.03 ± 0.89**	2.56 ± 0.59**
IL-10(pg/ml)	C 组	2.29 ± 0.45	7.72 ± 1.24*	36.26 ± 8.25*	45.47 ± 10.62*	28.89 ± 7.97*	14.14 ± 4.60*
	U 组	2.41 ± 0.42	8.51 ± 1.56**	50.83 ± 11.72**	77.93 ± 17.80**	36.14 ± 8.86**	19.80 ± 5.57**
IL-6(pg/ml)	C 组	2.12 ± 1.13	6.45 ± 1.53*	39.34 ± 7.29*	45.54 ± 8.02*	16.83 ± 4.07*	11.25 ± 2.75*
	U 组	2.21 ± 1.01	4.78 ± 1.46**	19.27 ± 4.36**	24.93 ± 6.55**	12.73 ± 3.32**	9.69 ± 2.16**
TNF-α(pg/ml)	C 组	3.55 ± 0.68	7.42 ± 1.15*	20.46 ± 4.78*	26.84 ± 5.84*	13.03 ± 3.28*	9.83 ± 1.37*
	U 组	3.42 ± 0.61	5.03 ± 0.97**	14.75 ± 3.34**	16.24 ± 4.12**	9.98 ± 1.75**	8.36 ± 1.14**

与 T₁ 比较, *P < 0.05; 与 C 组比较, **P < 0.05。

目前认为 POCD 的主要机制为脑部微栓子形成,低血流灌注,炎症反应和基因的易感性,其中炎症反应在 POCD 产生起着重要的作用^[6-7]。Gao 等^[8]研究发现在心脏手术后 POCD 发生率甚至高达 40%,发现 CPB 引起的炎症因子(IL-6、IL-10、TNF-α)释放,会导致 POCD 的形成,甚至也可能是导致阿尔茨海默病的诱因之一。相似的, Hu 等^[9]也提出炎症反应可能是引起 POCD 和阿尔茨海默病的诱因。Wan 等^[10]研究发现手术后的成年大鼠认知功能明显下降,激活了神经胶质细胞的促炎性细胞因子释放,与下丘脑周围炎症反应呈正相关。MMSE 是评价认知功能的可靠工具,其敏感度高,操作简单方便,在临床应用很多^[11]。本研究所有患者术前评分均在正常范围,因此排除了术前合并认知功能障碍。S100β 蛋白是神经组织蛋白质中的一种,具有高度的脑特异性,

是评价早期脑损伤和判断预后的重要指标,与心脏瓣膜手术患者术后神经精神并发症呈正相关^[12]。本结果提示,CPB 后,促炎性因子和抗炎性因子平衡打破,并大量分泌,与 S100β 蛋白浓度升高相一致,提示中枢神经损伤,这与术后 POCD 发生率相一致。

乌司他丁可抑制炎症反应和降低 POCD 发生。乌司他丁是一种提取人尿中的酸性糖蛋白,有两个活性功能区,具有很广的抑酶谱和抑酶活性;并能抑制心肌抑制因子的产生,抑制炎症介质的释放及清除自由基。于金贵等^[13]研究发现乌司他丁在心脏手术中应用可抑制炎症因子和自由基的产生,这与本实验结果相一致。本实验中两组患者一般资料与教育程度无明显差异,乌司他丁组于 T₂~T₆ 时点的 IL-6、TNF-α、S100 显著降低,IL-10 显著升高,提示

乌司他丁可以抑制炎症反应和中枢神经性炎症,进而减缓了脑损伤,降低 POCD 发生。本研究中选用乌司他丁的剂量主要参考于金贵等^[13]的研究,最适合的临床用药剂量还有待进一步的研究。

综上所述,乌司他丁可降低心脏瓣膜置换手术患者 POCD 的发生率,其可能的机制是中枢神经性炎症程度与 POCD 发生相关,可能因乌司他丁能抑制炎症反应,降低中枢神经性炎症,从而降低了 POCD 的发生。

[参考文献]

- [1] Evered L, Scott DA, Silbert B, et al. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic[J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(5):1179-1185
- [2] Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2009, 75(5):329-332
- [3] Cao XZ, Ma H, Wang JK, et al. Postoperative cognitive deficits and neuroinflammation in the hippocampus triggered by surgical trauma are exacerbated in aged rats[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(8):1426-1432
- [4] Xie G, Zhang W, Chang Y, et al. Relationship between perioperative inflammatory response and postoperative cognitive dysfunction in the elderly [J]. *Med Hypotheses*, 2009, 73(3):402-403
- [5] Risnes I, Ueland T, Lundblad R, et al. Changes in the cytokine network and complement parameters during open heart surgery [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2003, 2(1):19-24
- [6] Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010, 54(8):951-956
- [7] Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(3):360-368
- [8] Gao L, Taha R, Gauvin D, et al. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery [J]. *Chest*, 2005, 128(5):3664-3670
- [9] Hu Z, Ou Y, Duan K, et al. Inflammation: a bridge between postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer's disease[J]. *Med Hypotheses*, 2010, 74(4):722-724
- [10] Wan Y, Xu J, Ma D, et al. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus[J]. *Anesthesiology*, 2007, 106(3):436-443
- [11] Fong TG, Fearing MA, Jones RN, et al. Telephone interview for cognitive status: Creating a crosswalk with the Mini-Mental State Examination [J]. *Alzheimers Dement*, 2009, 5(6):492-497
- [12] Zhang YE, Fu SZ, Li XQ, et al. PEP-1-SOD1 protects brain from ischemic insult following asphyxial cardiac arrest in rats[J]. *Resuscitation*, 2011, 82(8):1081-1086
- [13] 于金贵, 周广利, 孟冬梅, 等. 乌司他丁对心脏直视手术患者围体外循环期炎症细胞因子和氧自由基的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2001, 21(3):724-726

[收稿日期] 2011-08-22

欢迎投稿 欢迎订阅