

远端预处理对体外循环下心脏瓣膜置换术患者脑损伤的保护作用

翁立军,张野,胡宪文,李云

[摘要] **目的:**探讨远端预处理(remote ischemic preconditioning, RIPC)对体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)下瓣膜置换手术中脑损伤的保护作用。**方法:**将体外循环心脏瓣膜置换术患者40例随机分为远端预处理组(RIPC组)和对照组,各20例。麻醉诱导后CPB前,以骨科充气式压力止血带环扎左上臂上施压(压力200 mmHg),循环3次,每次5 min,间隔5 min;对照组处理同RIPC组,但止血带不充气。分别于麻醉诱导稳定5 min后(T_0)和手术结束即刻(T_1)、术后1 h(T_2)、6 h(T_3)和24 h(T_4)5个时间点抽取颈内静脉球部血检测S-100 β 、神经元特异性烯醇化酶(NSE)。对于所有接受手术的患者分别在术前1 d和术后第3、8天行神经心理测验和评估。**结果:**2组患者S-100 β 和NSE蛋白水平在 $T_1 \sim T_4$ 均显著高于 T_0 ($P < 0.01$),但RIPC组S-100 β 在 $T_1 \sim T_3$ 和NSE水平在 $T_1 \sim T_4$ 时均明显低于对照组 ($P < 0.01$)。RIPC组术后3 d简易智能量表和蒙特利尔认知评估量表评分均低于对照组 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。**结论:**RIPC可降低CPB下心脏瓣膜置换术患者血清NSE、S-100 β 蛋白水平,降低患者术后认知功能障碍发生率,具有脑保护作用。

[关键词] 体外循环;远端预处理;脑保护;S-100 β 蛋白;神经元特异性烯醇化酶

[中图分类号] R 614.24 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.01.007

The protective effect of remote ischemic preconditioning on the brain injury of patients treated with cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass

WENG Li-jun, ZHANG Ye, HU Xian-wen, LI Yun

(Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui 230601, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the protective effects of remote ischemic preconditioning (RIPC) on the brain injury of patients treated with cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods:** Forty patients treated with cardiac valve replacement under CPB were randomly divided into the RIPC group and control group (CON group) (20 cases each group). After induction of anesthesia and before cardiopulmonary bypass, the pressure of left upper arm in RIPC group was increased by cerclage with orthopedic inflatable pressure tourniquet, loop 3 times, 5 min each time, and an interval of 5 min. The treatment of the CON group was the same as the RIPC group, but the tourniquet was not inflated. The levels of S-100 β protein and NSE in internal carotid artery bulb were detected after 5 min of the induction of anaesthesia stability (T_0), at the end of operation (T_1), and at postoperative 1 h (T_2), 6 h (T_3) and 24 h (T_4). The neuropsychology in all operation patients were tested and assessed before 1 day of operation and after 3 and 8 days of operation. **Results:** The levels of S-100 β and NSE in two groups at T_2 to T_4 were significantly higher than those at T_0 ($P < 0.01$), but the levels of S-100 β at T_2 and T_3 , and the levels of NSE at T_2 to T_4 in RIPC group were significantly lower than those in CON group ($P < 0.01$). The MMSE and MoCA scores in RIPC group after 3 days of operation were lower than those in CON group ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). **Conclusions:** The RIPC can decrease the levels of S-100 β and NSE in the patients treated with cardiac valve replacement under CPB, and the incidence of cognitive impairment of patients, which can play a role on protecting brain.

[Key words] cardiopulmonary bypass; remote ischemic preconditioning; brain protection; S-100 β ; neuronal specific enolase

随着麻醉、手术和体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)技术的进步,心脏手术患者的死亡率和术后严重神经系统并发症的发生率已明显降低,但术后患者脑功能障碍的发生率仍然较高,是影响心

脏外科手术预后的重要因素之一。动物实验^[1]表明,远端预处理(remote ischemic preconditioning, RIPC)可以对CPB下心脏手术引起的脑损伤产生保护作用。本研究通过观察心脏瓣膜置换术围术期血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S-100 β 蛋白水平和患者术后认知功能,研究在CPB之前应用远端肢体缺血预处理(IP)的脑保护作用,观察其在临床上的应用效果。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究获我院伦理委员会批准,对

[收稿日期] 2014-10-31

[基金项目] 安徽省教育厅省级自然科学基金项目(KJ2013Z117);安徽医科大学科研基金项目(2012xkj056)

[作者单位] 安徽医科大学第二附属医院 麻醉科,安徽 合肥 230601

[作者简介] 翁立军(1982-),男,博士研究生。

[通信作者] 张野,博士研究生导师,主任医师,教授。E-mail: zhangye-hassan@sina.com

2012 年 6 月至 2013 年 4 月在我院行择期心脏瓣膜置换术的 40 例患者进行随机、双盲、临床对照研究。其中男 16 例,女 24 例,年龄 33 ~ 55 岁,心功能 I ~ III 级。随机分为 2 组:远端预处理组(RIPC 组)和对照组,各 20 例。排除标准:急诊手术,二次手术,射血分数 < 40%,脑外伤史、脑血管疾病发作史,精神疾病史,气胸史,视觉及听觉障碍,肝肾功能障碍及活动性肝炎,血栓性疾病,高血压,神经系统,内分泌系统疾病,长期服用镇静剂,嗜酒,CPB 术中二次转流,术后由于出血等手术因素而再次急诊手术者。

1.2 麻醉方法 患者进入手术室后,平卧位连接 5 导联心电图,局麻下行左手臂桡动脉穿刺置管行连续动脉测压,右颈内静脉穿刺置入中心静脉导管,同时向头侧穿刺逆行置管,使导管的尖端位于相当于外耳道的位置(颈内静脉球部)。以咪唑啉 0.05 mg/kg、依托咪酯 0.2 ~ 0.3 mg/kg、舒芬太尼 0.5 ~ 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、罗库溴铵 1 mg/kg 依次静脉注射进行麻醉诱导插管,插管成功后行机械通气,呼吸参数设定潮气量 8 ~ 10 mL/kg,呼吸频率 10 ~ 12 次/分,100% 纯氧,流量为 2 L/min,维持呼气末二氧化碳分压 ($P_{\text{ET}} \text{CO}_2$) 35 ~ 40 mmHg,吸呼比为 1:2。RIPC 组于麻醉诱导插管完毕稳定 5 min 后,应用骨科气压止血带给左上肢加压至 200 mmHg(动脉波形消失为准),维持 5 min 后,再减压至 0 mmHg,维持 5 min,共 3 个循环,完成缺血再灌注过程。对照组左上肢绑骨科气压止血带,但不施压。其他条件

相同。麻醉维持:舒芬太尼 10 ~ 15 $\mu\text{g}/\text{h}$ 、七氟烷 1 ~ 3 MAC、哌库溴铵间断静脉注射,维持脑电双频指数在 40 ~ 60。

1.3 检测指标 分别于麻醉诱导稳定 5 min 后 (T_0) 和手术结束即刻 (T_1)、术后 1 h (T_2)、6 h (T_3) 和 24 h (T_4) 5 个时间点抽取颈内静脉球部血 3 ml, 4 $^{\circ}\text{C}$ 放置 0.5 h 后离心 (3 000 r/min, 15 min), 取上清液,置入 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存。NSE 及 S-100 β 蛋白浓度测定采用酶联免疫吸附法 (NSE、S-100B 试剂盒: R&D, 上海源叶生物有限公司), BIO-TEK POWER WAVE XS 全自动酶免仪,波长 450 nm。

1.4 认知功能评定 所有患者术前 1 d、术后第 3、8 天皆进行简易智能量表 (MMSE)、蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 进行测试,评估和了解其认知功能。

1.5 统计学方法 采用方差分析和 q 检验、 t 检验及 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2 组患者术前一般资料及术后恢复指标比较 2 组患者术前年龄、性别、射血分数、受教育年限、手术时间、CPB 时间、主动脉阻断时间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。2 组患者均康复出院,术后恢复指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 2)。

2.2 2 组患者术后认知功能测定结果比较 2 组患

表 1 2 组患者一般资料比较 ($n_i = 20$)

分组	年龄/岁	男	女	射血 分数/分	受教育 年限/年	CPB 时间/min	主动脉阻断 时间/min	手术 时间/min
RIPC 组	45.73 \pm 8.40	9	11	0.61 \pm 0.03	8.21 \pm 3.73	66.73 \pm 9.32	45.95 \pm 13.33	183.44 \pm 18.59
对照组	45.30 \pm 7.82	5	15	0.62 \pm 0.05	7.88 \pm 1.82	69.21 \pm 12.42	43.77 \pm 16.41	190.54 \pm 16.75
t	0.17		1.76*	0.77	0.36	0.71	0.46	1.27
P	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

* 示 χ^2 值

者术后第 3 天 MMSE 及 MoCA 评分均较术前降低 ($P < 0.01$), 术后第 8 天均基本恢复至术前水平 ($P > 0.05$), 而 RIPC 组术后第 3 天 MMSE 和 MoCA 评分均低于对照组 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$) (见表 3)。

2.3 2 组患者麻醉和术中不同时间血清中 S-100 β 与 NSE 蛋白水平比较 2 组患者 T_1 ~ T_4 时血清 S-100 β 与 NSE 蛋白水平均明显高于 T_0 ($P < 0.01$), 但 RIPC 组患者血清 S-100 β 在 T_1 ~ T_6 与 NSE 蛋白

在 T_1 ~ T_4 时均明显低于对照组 ($P < 0.01$) (见表 4)。

3 讨论

RIPC 是指对一器官进行 IP 后会对另一个或多个远端器官缺血后损伤产生保护作用。对远离靶器官或组织(如肾、小肠、骨骼肌等)进行短暂缺血再灌注,不仅能减轻自身器官或组织对随后较长时间的缺血再灌注损伤,对远隔的靶器

表2 2组患者术后恢复情况比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	呼吸机辅助 呼吸时间/h	ICU 驻留 时间/h	术后住院 时间/d
RIPC 组	20	5.11 ± 1.55	18.37 ± 4.97	12.73 ± 1.04
对照组	20	5.41 ± 1.72	18.18 ± 5.78	13.05 ± 1.51
<i>t</i>	—	0.58	0.11	0.78
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05

表3 2组患者术后认知功能评分比较($n_i = 20; \bar{x} \pm s; \text{分}$)

分组	术前1天	术后第3天	术后第8天	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>MS</i> _{误差}
MMSE						
RIPC 组	28.38 ± 2.01	24.73 ± 1.17 **	27.16 ± 2.54	16.94	<0.01	4.077
对照组	28.40 ± 1.82	23.25 ± 1.34 **	27.67 ± 2.04	14.91	<0.01	3.056
<i>t</i>	0.39	2.15	0.75	—	—	—
<i>P</i>	>0.05	<0.05	>0.05	—	—	—
MoCA						
RIPC 组	28.40 ± 1.82	23.25 ± 1.34 **	27.67 ± 2.04	50.26	<0.01	3.090
对照组	28.44 ± 1.93	26.17 ± 0.78 **	28.10 ± 2.09	10.34	<0.01	2.901
<i>t</i>	0.07	8.42	0.66	—	—	—
<i>P</i>	>0.05	<0.01	>0.05	—	—	—

q 检验:与术前1 d 比较 ** *P* < 0.01

表4 2组患者麻醉前后不同时间血清 S-100β 蛋白与 NSE 蛋白水平比较($n_i = 20; \bar{x} \pm s; \mu\text{g/L}$)

分组	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>MS</i> _{误差}
S-100β 蛋白								
RIPC 组	0.18 ± 0.02	1.24 ± 0.33 **	1.15 ± 0.34 **	0.53 ± 0.15 **	0.42 ± 0.09 **	85.30	<0.01	0.051
对照组	0.19 ± 0.03	1.65 ± 0.21 **	1.71 ± 0.32 **	0.64 ± 0.09 **	0.45 ± 0.11 **	296.67	<0.01	0.034
<i>t</i>	1.24	4.69	5.36	2.81	0.94	—	—	—
<i>P</i>	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	—	—	—
NSE 蛋白								
RIPC 组	5.02 ± 2.01	13.78 ± 3.52 **	12.82 ± 1.84 **	10.82 ± 1.31 **	8.69 ± 1.00 **	54.56	<0.01	4.506
对照组	5.89 ± 1.94	16.93 ± 2.45 **	16.05 ± 2.05 **	13.76 ± 1.88 **	10.79 ± 1.21 **	105.79	<0.01	3.793
<i>t</i>	1.39	3.28	5.24	5.74	5.98	—	—	—
<i>P</i>	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	—	—	—

q 检验:与 T₀ 比较 ** *P* < 0.01

心脏手术 CPB 时患者的血压下降,脑循环的灌注减少,脑的再灌注以及脑血栓的形成引起脑缺血再灌注损伤。脑缺血再灌注是 CPB 后中枢神经系统损伤的重要原因之一,通常认为与自由基的过氧化作用、细胞内钙超载、血管内皮及白细胞等作用相关^[5]。血清 S-100β 蛋白和 NSE 是反映 CPB 心脏手术后脑损伤的早期敏感指标。联合检测 S-100β 蛋白和 NSE 是目前公认的检测早期脑缺血损伤和判断预后的标准^[6]。本试验中 2 组 S-100β 蛋白和 NSE 水平在 CPB 结束时均较术前显著升高 (*P* <

0.01),而 RIPC 组均显著低于对照组 (*P* < 0.01),表明主动脉开放后引起脑缺血再灌注损伤,释放出大量 S-100β 蛋白和 NSE 到脑脊液中,并透过损伤的血脑屏障到达血液,而 RIPC 启动了机体内源性保护系统,减轻脑损伤,从而减少 S-100β 蛋白和 NSE 的释放。

官或组织也具有保护作用,这是继 IP 的又一保护缺血后心脏的措施^[2]。由于 RIPC 不是在靶器官自身进行侵袭性操作,不会使靶器官损伤加重,所以比 IP 具有更大的临床应用前景,更为重要的一点是这种保护作用具有普遍性,即对 CPB 下心脏手术所引起的心、肺、脑、肾等重要器官具有普遍保护作用。临床研究多集中于肢体 IP 对 CPB 或非 CPB 下心脏手术心脏本身的研究,对于心脏以外的研究却甚少,零星报道提示 RIPC 可以对 CPB 下心脏手术中、术后肺^[3]、肾功能^[4] 损伤产生一定的保护作用。而对于 RIPC CPB 下心脏手术所引起的脑损伤保护性研究尚处于动物实验性研究阶段。JENSEN 等^[1] 首次用动物实验模拟了 CPB 下心脏手术所引起的脑损伤模型,并通过一系列研究提示肢体预处理对深低温下心脏停搏所引起的脑损伤具有保护作用,并促进神经功能的恢复,为临床应用提供了理论依据,遗憾的是此研究并未提到可能的机制。到目前为止,还没有临床实验进一步证实这种保护作用的存在。

CPB 下中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 并发症引起的死亡率,近年来从 7.2% 增加到了 19.6%。其中 CNS 功能障碍 (偏瘫、卒中) 的发生率 2% ~ 3%,永久性 CNS 功能障碍为 1%,而神

经精神功能紊乱的发生率则高达 33% ~ 79%, 其中 20% 的神经精神功能紊乱持续 6 个月以上, 5% 的患者为永久性神经精神功能紊乱^[7]。术后认知功能障碍是脑损伤的一种外在表现, 表现为手术后即刻和长期的记忆能力、计算能力及综合思维能力的下降, 将影响患者的生存质量。临床上用于评价认知功能的方法很多, 主要依靠神经心理学检查^[8], 其中以记忆力测试最为敏感, 最常用的方法为 MMSE 法和 MoCA 法, 简便易行, 侧重于大脑功能的认知方面, 排除了情绪和神志异常等因素的干扰, 具有较高的有效性和可信性。本研究即采用该方法进行认知功能的评价, 2 组术后第 5 天 NMSE 和 MoCA 评分均明显低于术前 ($P < 0.01$), RIPC 组术后 MMSE 和 MoCA 评分均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 而第 8 天结果表明, 2 组患者认知功能水平基本接近术前水平 ($P > 0.05$), 进而可认为 RIPC 对 CPB 脑损伤的保护作用具有一定的时效性。

本研究结果表明, RIPC 可成功对抗缺血再灌注损伤, 减轻 CPB 后的脑损伤, 对术后恢复无明显影响。仅仅是简单利用止血带进行短暂的肢体缺血预处理, 就能明显改善患者术后恢复, 降低 CPB 下心脏手术引起的心、肺、脑、肾等重要机体功能损伤, 且操作简便、经济, 因此 RIPC 在临床上更为可行, 值得临床推广应用, 但其机制有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] JENSEN HA, LOUKOGEORGAKIS S, YANNOPOULOS F, *et al.* Remote ischemic preconditioning protects the brain against injury after hypothermic circulatory arrest [J]. *Circulation*, 2011, 123 (7):714.
- [2] PRZYKLENK K, BAUER B, OVIZE M, *et al.* Regional ischemic preconditioning protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion [J]. *Circulation*, 1993, 87 (3):893.
- [3] ZHOU W, ZENG D, CHEN R, *et al.* Limb ischemic preconditioning reduces heart and lung injury after an open heart operation in infants [J]. *Pediatr Cardiol*, 2010, 31 (1):22.
- [4] VENUGOPAL V, LAING CM, LUDMAN A, *et al.* Effect of remote ischemic preconditioning on acute kidney injury in nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a secondary analysis of 2 small randomized trials [J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56 (6):1043.
- [5] HOGUE CW JR, PALIN CA, ARROWSMITH JE. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices [J]. *Anesth Analg*, 2006, 103 (1):21.
- [6] BASILE AM, FUSI C, CONTI AA, *et al.* S-100 protein and neuron-specific enolase as markers of subclinical cerebral damage after cardiac surgery: preliminary observation of a 6-month follow-up study [J]. *Eur Neurol*, 2001, 45 (3):151.
- [7] KUZUMI E, VUYLSTEKE A, GUO X, *et al.* Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2000, 85 (6):936.
- [8] 姚明. 剑桥老年认知量表在帕金森病认知测评中的应用 [J]. *安徽医科大学学报*, 2009, 44 (1):88.

(本文编辑 刘畅)

《蚌埠医学院学报》征订启事

《蚌埠医学院学报》创刊于 1976 年 3 月, 由安徽省教育厅主管, 蚌埠医学院主办, 国内外公开发行的综合性医学学术期刊。主要刊登实验医学论文和应用医学论文。设有述评、基础医学、大学生科技园地、临床医学、检验医学、影像医学、药学、预防医学、祖国医学、精神卫生、护理学、技术与方法、综述、个案报道等栏目。

本学报现为月刊, 每月 15 日出版, 国际标准 A4 开本, 144 页, 铜版纸印刷。标准刊号: ISSN 1000-2200; CN 34-1067/R; CODEN: BYIXEM。邮发代号: 26-37, 每册定价 15.00 元, 全年 180.00 元。欢迎广大读者及时向当地邮局订阅, 也可直接向本刊编辑部订阅, 免收邮寄费。

邮购地址: 安徽省蚌埠市东海大道 2600 号 邮政编码: 233030 电话: (0552) 3175456

http://xuebao.bbmc.edu.cn E-mail: byxb@vip.163.com

《蚌埠医学院学报》编辑部