

法舒地尔对体外循环二尖瓣置换术患者的心肌保护和肺保护作用

李 倩, 吴春涛, 刘 苏, 刘林力, 陈立华, 尚艳慧, 尹 晨

(河北医科大学第二医院心脏外科, 河北 石家庄 050000)

[摘要] 目的: 观察法舒地尔对体外循环二尖瓣置换术患者的心肌保护和肺保护作用。方法: 二尖瓣置换术患者 40 例, 随机分为临床试验组(20 例, 法舒地尔 1 mg/kg)和对照组(20 例, 等量生理盐水)。在麻醉后(T1)及体外循环后不同时间(T2~T5)测定血浆乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTn I)浓度, 并监测动脉血气分析评价呼吸参数的变化。结果: 体外循环后, 临床试验组 LDH、CK-MB、cTnI 水平均比对照组低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。体外循环后对照组的血氧分压均低于临床试验组($P < 0.05$), 且氧合指数也明显低于同时点临床试验组水平($P < 0.05$)。结论: 对体外循环下二尖瓣置换术患者, 法舒地尔可降低术后 LDH、CK-MB、cTnI 水平, 减轻心肌缺血/再灌注损伤, 改善氧合指数, 具有心肌保护和肺保护作用。

[关键词] 法舒地尔; 体外循环; 缺血/再灌注损伤; 心肌保护; 氧合指数

[中图分类号] R654.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)11-1382-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20161122

体外循环是心脏直视手术的重要前提条件, 但是由于体外循环下阻断主动脉导致心肌缺血以及再灌注损伤, 而且不可避免会造成全身炎症反应和脏器损伤, 极大影响着手术的疗效和预后。因此, 对于体外循环引起的多脏器损伤及保护措施一直倍受医学研究关注。

法舒地尔是一种新型异喹啉磺胺衍生物, 是目前唯一可以应用于临床的 Rho 激酶抑制剂, 多项临床研究证实其对心、脑血管疾病有保护作用^[1-3], 并且能够扩张血管有效降低肺动脉高压, 改善肺部氧合。本研究旨在探讨法舒地尔对体外循环下二尖瓣置换术患者的心肌保护和肺保护作用。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2014 年 4 月—2015 年 1 月在河北医科大学第二医院心脏外科首次、择期行二尖瓣置换术患者 40 例。纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 II~III 级; 术前均未使用氧自由基清除剂及钙离子拮抗剂; 经术前检查无冠状动脉病变、脑血管病史, 无神经精神症状、肺部疾患, 无肝、肾功能损害及凝血功能异常, 无急性感染性疾病且排除近期做过重要脏器手术者。

1.2 方法

1.2.1 分组及给药方法

全部患者随机分为两组(根据随机数字表对每位患者分配随机数字, 然后根据随机数字排序产生

的序号进行分组), 临床试验组(20 例): 给予盐酸法舒地尔注射液(山西普德药业有限公司)1 mg/kg 加入体外循环心脏停跳液中; 对照组(20 例): 给予等量生理盐水, 其他处理方法和用药均相同。选择 1 mg/kg 是因有试验结果表明中等剂量法舒地尔(1 mg/kg)可有效降低 Rho 激酶活性, 降低缺血心肌细胞凋亡, 改善心肌微循环, 而大剂量临床应用则有明显降压作用^[4]。

1.2.2 麻醉和手术方法及术后处理

经麻醉诱导后行气管插管, 麻醉机(Dragger GE healthcare Aespire)机械通气维持呼吸。根据患者的年龄、体重调整呼吸参数: 潮气量(tidal volume, VT) 8~10 mL/kg, 呼吸频率(respiratory rate, RR) 10~12 次/min, 吸呼比(I:E) 1:1.5~1:2, 静脉复合吸入麻醉维持。体外循环采用德国 STOCKERT S3 体外循环机, 膜肺氧合 Capiiox sx-18。所有手术由同一组心外科手术医生完成。经胸骨正中切口, 常规行主动脉及上、下腔静脉插管, 建立体外循环, 待鼻咽温度降至 32.5℃左右阻断升主动脉, 经升主动脉根部灌注冷晶体心脏停搏液诱导心脏停搏, 经右心房-房间隔路径切除病变二尖瓣组织, 连续缝合置换进口双叶机械瓣, 均未对三尖瓣处理。术后患者返回心脏外科 ICU 病房, 予以呼吸机辅助呼吸、心电监护, 监测心率、有创动脉压(invasive arterial blood pressure, IBP)、血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SPO₂)及中心静脉压(central venous pressure, CVP)、

尿量等,测动脉血气以调整电解质、酸碱平衡,泵入多巴胺、米力农等血管活性药物,病情稳定后转回普通病房继续治疗。

1.2.3 标本采集和测定方法

所有入选患者分别于麻醉诱导后切皮前(T1)、体外循环结束时(T2)、体外循环结束后 4 h(T3)、体外循环结束后 8 h(T4)、体外循环结束后 24 h(T5) 抽血,比色法测定乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)(MODULAR P-800 全自动生化分析仪,罗氏公司,德国)、免疫抑制法检测肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)(MODULAR P-800 全自动生化分析仪,罗氏公司,德国)、双抗体一步夹心酶免疫分析法测定肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTn I)浓度(Access 微粒子化学发光免疫分析系统,Beckman Coulter 公司,美国)。监测麻醉诱导后切皮前(T1)、体外循环结束时(T2)、体外循环结束后 2 h(T3')、体外循环结束后 6 h(T4')、体外循环结束后 12 h(T5')的动脉血气分析,记录动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血氧饱和度(SaO₂)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)进行分析。记录体外循环时间、主动脉阻断时间、辅助循环时间以及术后呼吸

机辅助时间。为消除体外循环对血液及血清酶浓度稀释导致的误差,以麻醉后测得的红细胞压积(hematocrit, HCT)值为基础值,采用 Taylor 公式校正数据。校正值=实际测量值×HCT 基础值/HCT 测量值。

1.3 统计学方法

统计数据用 SPSS21.0,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较:若符合正态、方差齐,用两独立样本 *t* 检验;否则用近似 *t* 检验或两样本 Wilcoxon 秩和检验。组内比较用重复测量数据的方差分析,需先进行 Mauchly 球对称检验,根据结果,采用 Sphericity Assumed 法或 Greenhouse-Geisser 法检验。计数资料比较用四格表 Fisher 确切概率法。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者一般情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。全部患者手术成功,无严重术后并发症,均治愈出院。两组患者体外循环时间、主动脉阻断时间和辅助循环时间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$,表 2)。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	年龄(岁)	性别(例)		体重(kg)	心功能分级(例)		LVEF(%)
		男	女		II	III	
临床试验组	53.50 ± 9.79	9	11	65.50 ± 10.68	10	10	61.05 ± 3.89
对照组	52.75 ± 11.73	10	10	68.00 ± 10.32	11	9	60.35 ± 4.20

表 2 两组患者体外循环一般数据比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	体外循环时间(min)	主动脉阻断时间(min)	辅助循环时间(min)
临床试验组	83.40 ± 20.79	44.35 ± 10.93	29.10 ± 9.66
对照组	84.25 ± 18.19	45.00 ± 11.34	29.70 ± 9.45

两组不同时间血浆 LDH、CK-MB、cTnI 浓度变化情况比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。T1 时两组患者血浆 LDH、CK-MB、cTnI 浓度均在正常范围内,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。而各

组内比较,T2~T5 时 3 项指标均较 T1 时明显增高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。T2~T5 时临床试验组 LDH 浓度均比对照组低,但仅在 T4、T5 时两组差异有统计学意义($P < 0.01$)。T2~T5 时临床试验组 CK-MB、cTnI 浓度均比对照组低,T2 时两组比较差异均无统计学意义,T3~T5 时两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$,表 3)。

在体外循环结束后各时间点,对照组 PaO₂ 均低于临床试验组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。自

表 3 两组患者心肌酶检测结果比较

($\bar{x} \pm s$)

时间	临床试验组			对照组		
	LDH(U/L)	CK-MB(U/L)	cTnI(ng/mL)	LDH(U/L)	CK-MB(U/L)	cTnI(ng/mL)
T1	196.99 ± 30.51	11.07 ± 2.66	0.02 ± 0.01	189.42 ± 26.54	10.68 ± 3.78	0.02 ± 0.01
T2	311.60 ± 32.49 ^{△△}	55.03 ± 10.96 ^{△△}	3.29 ± 1.47 ^{△△}	325.37 ± 30.63 ^{△△}	60.58 ± 17.03 ^{△△}	3.67 ± 1.17 ^{△△}
T3	451.55 ± 67.70 ^{△△}	78.39 ± 8.27 ^{*△△}	4.40 ± 1.12 ^{**△△}	469.31 ± 67.82 ^{△△}	88.68 ± 16.18 ^{△△}	5.80 ± 1.51 ^{△△}
T4	486.05 ± 39.52 ^{**△△}	62.46 ± 6.10 ^{**△△}	4.93 ± 1.23 ^{**△△}	528.13 ± 47.65 ^{△△}	72.37 ± 11.85 ^{△△}	6.49 ± 1.62 ^{△△}
T5	551.80 ± 35.43 ^{**△△}	47.81 ± 8.19 ^{**△△}	3.99 ± 1.20 ^{**△△}	593.88 ± 48.89 ^{△△}	54.56 ± 9.21 ^{△△}	5.80 ± 1.30 ^{△△}

与对照组同时点比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;同组内比较(与 T1 比较),[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$ 。

T2 开始临床试验组和对照组的氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 都出现下降,但是临床试验组下降程度较低,各时间点(除 T4'外)与 T1 相比,差异无统计学意义,而对照组 T2~T5'的氧合指数下降程度明显,与 T1 相比差异均有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。在体外循

环后各时点,对照组的氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)都明显低于临床试验组($P < 0.05$,表 4)。且与对照组术后呼吸机辅助时间(7.0 ± 1.9)h 比较,临床试验组患者术后呼吸机辅助时间(4.8 ± 0.5)h 明显缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 4 两组患者呼吸参数比较

时间	临床试验组			对照组		
	$\text{PaO}_2(\text{mmHg})$	$\text{SaO}_2(\%)$	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	$\text{PaO}_2(\text{mmHg})$	$\text{SaO}_2(\%)$	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
T1	314.8 ± 11.3	99.3 ± 0.1	367.5 ± 24.2	310.2 ± 15.6	99.5 ± 0.9	389.5 ± 30.7
T2	$329.7 \pm 8.7^*$	98.6 ± 0.5	$372.7 \pm 24.5^{**}$	317.1 ± 9.2	97.0 ± 0.5	$288.2 \pm 23.2^\Delta$
T3'	$219.6 \pm 14.3^*$	97.2 ± 0.4	$338.1 \pm 32.4^{**}$	150.3 ± 6.1	96.7 ± 2.1	$230.0 \pm 18.8^{\Delta\Delta}$
T4'	$146.2 \pm 8.5^{\Delta}$	96.3 ± 0.7	$258.9 \pm 23.8^{**\Delta}$	$105.1 \pm 9.4^\Delta$	96.2 ± 0.6	$175.1 \pm 21.8^{\Delta\Delta}$
T5'	$98.9 \pm 10.7^{*\Delta\Delta}$	95.9 ± 0.2	$307.8 \pm 25.3^*$	$95.8 \pm 5.4^{\Delta\Delta}$	95.5 ± 4.6	$260.9 \pm 26.5^{\Delta\Delta}$

与对照组同时时间点比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;同组内比较(与 T1 比较), $^\Delta P < 0.05$, $^{\Delta\Delta} P < 0.01$ 。

3 讨论

在心脏直视手术中,阻断主动脉导致的心肌缺血以及心脏供血恢复后的再灌注损伤均能导致心肌损伤,损伤机制包括能量代谢障碍、钙超载、氧自由基、细胞凋亡等。而由体外循环炎症反应造成的炎性细胞浸润和炎性因子产生可以加重心肌损伤以及肺、肾等多脏器损伤。

本临床试验旨在研究法舒地尔对二尖瓣置换术后心肌和肺的保护作用。因为法舒地尔是目前唯一应用于临床的 Rho 激酶抑制剂。Rho 蛋白是一类具有 GTP 酶活性的小分子单体鸟苷酸(GTP)结合蛋白,起着“分子开关”的作用。Rho A/ROCK 信号通路参与调节细胞的黏附、增殖、收缩和凋亡等多种生物学行为和功能。法舒地尔药理作用广泛,对于缺血的心肌组织,通过与 Rho 激酶催化区的位点结合,抑制 Rho 激酶以及氧自由基的活性,同时使细胞骨架蛋白的降解受到抑制,进而阻止心肌细胞凋亡,起到保护心肌的作用^[5]。法舒地尔可通过抑制核因子(nuclearfactor κB ,NF- κB)和 IL-8 间接减少 TNF- α 和 IL-1 产生,减轻炎症反应^[6],提高内皮细胞一氧化氮合酶的活性^[7],还可以通过抑制中性粒细胞的迁移起到抗炎作用。法舒地尔可以下调烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的表达和活性,从而减少自由基的产生^[8],减弱氧自由基脂质过氧化反应的损害作用。

另有研究发现 Rho/Rho 激酶信号通路的异常激活与肺血管收缩、结构重建、导致肺动脉高压有关^[9-10]。肺动脉高压患者肺组织和肺动脉中 Rho 激酶活性多显著增高^[11-12]。Rho 激酶介导内皮型一氧

化氮合酶表达降低,使一氧化氮生成减少,导致血管收缩。法舒地尔可以渗透进入血管平滑肌细胞,特异性地阻断 Rho 激酶活性,从而能有效扩张血管、降低肺动脉高压发生。另外,法舒地尔可通过直接影响血管平滑肌细胞收缩、增殖,改变内皮衍生舒张因子与收缩因子之间的平衡、血管重构以及炎症反应等机制,起到治疗肺动脉高压、改善肺动脉高压进程等作用^[13-14]。

两组患者术前心功能及术中体外循环时间、主动脉阻断时间、辅助时间均无显著差异($P > 0.05$)。T1 时两组 LDH、CK-MB、cTnI 浓度均在正常范围内,差异无统计学意义,而在 T2~T5 时均较 T1 增高($P < 0.01$),提示体外循环后的心肌缺血/再灌注损伤。T1 时点两组间 LDH 无明显差异,但在 T4、T5 时临床试验组明显低于对照组,差异有统计学意义。T1 时点两组 CK-MB、cTnI 无差异,在 T3~T5 时段临床试验组明显低于对照组,差异有统计学意义,表明临床试验组的心肌损伤程度较轻,因而法舒地尔可以减轻心肌损伤,具有心肌保护作用。与 LDH 测试数据不同的是,CK-MB、cTnI 在 T2 这一较早时间点就出现迅速上升,两组间数据变化趋势一致,说明 CK-MB、cTnI 对于心肌损伤诊断而言确实具有迅速、灵敏、特异性高的“金标准”优势,在研究体外循环下心肌损伤及其保护的临床试验中,CK-MB 是重要指标之一^[15]。

本研究中对照组患者术后 PaO_2 下降趋势明显,而临床试验组下降趋势不大,相对平稳,各时点 PaO_2 均高于对照组,而且临床试验组术后呼吸机辅助时间明显缩短,说明临床试验组患者自主呼吸恢复快,气体交换功能恢复较好,肺功能受影响小。而

氧合指数也是评价肺功能的重要指标。对照组体外循环后各时点的氧合指数明显下降,差异均有统计学意义,说明肺功能受损。虽然临床试验组的氧合指数也出现下降,但是幅度明显小于对照组,仅在体外循环结束后6h时明显低于术前,从而说明法舒地尔能够改善体外循环下心脏手术后患者的氧合指数,有效缓解体外循环造成的肺损伤。

法舒地尔最初主要应用于蛛网膜下腔出血导致的脑血管痉挛等缺血性脑病,后发现其对扩张痉挛的血管和稳定斑块有很好疗效。临床上对冠脉动脉痉挛、高血压、心绞痛、心衰和肺动脉高压等心血管疾病都有治疗作用^[1-3]。本研究中将法舒地尔应用于心脏外科二尖瓣置换术患者,研究其心肌保护和肺保护作用,具体作用机制除扩张血管作用外,还有抑制自由基形成、减少炎症反应、保护内皮细胞、抑制细胞凋亡等。

综上所述,法舒地尔可降低二尖瓣置换术患者术后血浆LDH、CK-MB和cTnI的水平,减轻心肌细胞和组织的缺血/再灌注损伤,并且可以改善术后氧合指数,具有良好的心肌保护和肺保护作用。

[参考文献]

[1] Masumoto A, Hirooka Y, Shimokawa H, et al. Possible involvement of Rho-kinase in the pathogenesis of hypertension in humans[J]. *Hypertension*, 2001, 38(6):1307-1310

[2] Shibuya M, Hirai S, Seto M, et al. Effects of fasudil in acute ischemic stroke: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial[J]. *J Neurol Sci*, 2005, 238(1/2):31-39

[3] Kishi T, Hirooka Y, Masumoto A, et al. Rho-kinase inhibitor improves increased vascular resistance and impaired vasodilation of the forearm in patients with heart failure[J]. *Circulation*, 2005, 111(21):2741-2747

[4] 杨兴艳,朱伟,魏盟. Rho激酶抑制剂保护心肌缺血再灌注损伤的研究[J]. *国际心血管病杂志*, 2010, 37

(2):68-71

[5] 戴睿,曾秋棠,吴辉文. 法舒地尔对急性心肌梗死大鼠心肌的保护作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2008, 24(7):537-539

[6] Kanda T, Wakino S, Hayashi K, et al. Effect of fasudil on Rho-kinase and nephropathy in subtotaly nephrectomized spontaneously hypertensive rats[J]. *Kidney Int*, 2003, 64(6):2009-2019

[7] Shah DI, Singh M. Effect of fasudil on macrovascular disorder-induced endothelial dysfunction[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2006, 84(8/9):835-845

[8] Somlyo AP, Somlyo AV. Ca²⁺ sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase[J]. *Physiol Rev*, 2003, 83(4):1325-1358

[9] Loirand G, Guerin P, Pacaud P. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology[J]. *Circ Res*, 2006, 98(3):322-334

[10] 孙兴珍,王大为,李军,等. Rock-1基因在缺氧性肺动脉高压大鼠肺组织中的表达及法舒地尔的预防作用[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2006, 26(2):96-100

[11] Olson MF. Applications for ROCK kinase inhibition[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20(2):242-248

[12] Do E Z, Fukumoto Y, Takaki A, et al. Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ J*, 2009, 73(9):1731-1739

[13] 吴文汇,张锐. 法舒地尔治疗肺动脉高压研究[J]. *临床药物治疗杂志*, 2011, 9(1):21-25

[14] 赵新云,孔辉,王晶晶,等. 法舒地尔对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(7):898-903

[15] 苏汉文,李栋,李艳,等. 急性心肌梗死血清标志物——肌酸激酶和肌酸激酶同工酶及谷草转氨酶等临床应用的比较[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2004, 6(6):417

[收稿日期] 2015-09-30