

七氟烷、丙泊酚麻醉对心脏瓣膜置换手术患者心肌损伤标志物影响的研究

范丹, 吕强, 蒋蓉娟, 秦志均, 兰志勋
(四川省医学科学院, 四川省人民医院, 四川成都 610072)

[摘要] **目的** 比较全程吸入七氟烷或靶控输注丙泊酚两种麻醉方法在心脏瓣膜置换手术对心肌保护的效应. **方法** 择期风湿性心脏瓣膜置换手术成人患者 30 例, ASA 分级 II ~ III 级, 心功能分级 (NYHA) II ~ III 级. 随机均分为七氟烷组 (S 组) 和丙泊酚组 (P 组). S 组患者麻醉诱导给予全凭七氟烷诱导维持; P 组患者麻醉采用靶控输注丙泊酚全凭静脉麻醉诱导维持, 术中断推注芬太尼、罗库溴铵, 维持 BIS 40 ~ 60、平均动脉血压 $< \pm 20\%$ 基础平均动脉压、中心静脉压 5 ~ 15 cmH₂O. 记录患者的一般情况, 记录麻醉诱导前 (T0)、主动脉插管即刻 (T1)、主动脉开放后 30 min (T2)、主动脉开放后 6 h (T3)、主动脉开放后 24 h (T4) 各个时点的心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、磷酸肌酸激酶 (CK)、磷酸肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 及乳酸 (LAC) 指标. **结果** 2 组患者的一般情况、手术和麻醉经过等一般资料经统计学检验, 各组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 2 组患者术前的 cTnI、CK、CK-MB 及 LAC 指标均在正常范围内, 在 T2 及 T3、T4 时点升高, 以 T3 时点升高最显著 ($P < 0.01$), 2 组间在各个时点比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$). **结论** 以心肌损伤标志物心肌肌钙蛋白 I 为评价心肌保护效应指标, 术中全程吸入七氟烷与全程丙泊酚静脉麻醉比较, 两者对心肌肌钙蛋白 I 的释放水平的影响无差异.

[关键词] 七氟烷; 丙泊酚; 瓣膜置换手术; 心肌保护

[中图分类号] R971⁺.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2013) 09 - 0105 - 04

Influence of Sevoflurane or Propofol Anesthesia Methods for The Myocardial Injury Markers of Patients with Heart Valve Replacement Surgery

FAN Dan, LV Qiang, JIANG Rong-juan, QIN Zhi-jun, LAN Zhi-xun

(Sichuan Academy of Medical Science and Provincial People's Hospital, Chengdu Sichuan 610072, China)

[Abstract] **Objective** To compare the influence of whole sevoflurane inhaling and target-controlled infusion of propofol for the myocardial protective effect on patients with heart valve replacement surgery. **Methods** 30 adult patients who went through heart valve replacement surgery with cardiopulmonary by pass were selected, including ASA staging II-III and cardiac function classification (NYHA) II-III. All patients were randomly divided equally into sevoflurane group (Group S) and propofol group (Group P). Patients were monitored before anesthetic induction. Group S got 1% sevoflurane (fresh gas flow 6 L/min) with concentration of the vaporizer increased from 1% to 3% with 1 minute interval during anesthetic induction. Group P got target-controlled infusion of propofol during anesthetic induction, the initial target plasma concentration was set at 0.8 $\mu\text{g/mL}$, and the concentration increased 0.5 $\mu\text{g/mL}$ every minute until intubation. All the patients got fentanyl 5 $\mu\text{g/kg}$ and rocuronium 0.6 mg/kg, and intubation was conducted when BIS decreased lower than 60 and mean arterial pressure (MAP) $< 20\%$ basic MAP. During anesthesia maintainance, patients got 0.5-2 MAC sevoflurane inhaling or target-controlled infusion of propofol 2-4 $\mu\text{g/mL}$ with discontinuous intravenous fentanyl and rocuronium, and maintained BIS 40-60, MAP $< \pm 20\%$

[作者简介] 范丹 (1976~), 女, 四川成都市人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事心脏手术麻醉与心肌保护临床工作.

[通讯作者] 兰志勋. E-mail:1952590290@qq.com

basic MAP, central venous pressure 5–15 cm H₂O. Outcome variables included demographic characteristics of patients. The following parameters were also recorded, including cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and lactate (LAC) in before anesthetic induction (T0), aortic intubation (T1), 30 minutes after aorta opening (T2), 6 hours after aorta opening (T3) and 24 hours after aorta opening (T4). **Results** There was no statistical significance in demographic characteristics during peri-operation between the two groups ($P > 0.05$). The pre-operative cTnI, CK, CK-MB and LAC were within the normal range, but increased significantly on T2, T3 and T4, and was more significant on T3 ($P < 0.01$) between two groups, and the intra-group comparison showed no difference on other time points. **Conclusion** When myocardial injury markers used as myocardial protection outcome variables, whole sevoflurane inhaling could not reduce the release of cTnI compared to propofol TIVA in heart valve replacement surgery.

[**Key words**] Sevoflurane; Propofol; Heart valve replacement surgery; Myocardial protection

体外循环直视下瓣膜置换手术是风湿性心脏瓣膜疾病主要治疗方式。术中心肌缺血/再灌注损伤对患者术后心功能恢复具有重要影响。研究已经证实七氟烷对心肌缺血/再灌注损伤具有保护作用,但在瓣膜置换术中特别是全程持续应用七氟烷麻醉在瓣膜置换手术中对心肌是否有保护作用的相关研究较少。本实验拟通过在风湿性瓣膜置换手术当中,比较全程应用七氟烷吸入麻醉与丙泊酚静脉麻醉对心肌肌钙蛋白 I、心肌酶学等水平的影响,探讨临床应用可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经过四川省人民医院伦理委员会审核并批准。所有参与试验的患者签署知情同意书。手术由同一组外科医生操作。

1.2 纳入标准

选择 2011 年 9 月至 2012 年 1 月期间四川省人民医院风湿性心脏病成人患者择期拟行瓣膜置换手术 30 例,年龄 35~66 岁;美国麻醉医师协会 (ASA) 分级 II~III 级;NYHA (纽约心脏病协会) 分级 II~III 级;随机均分为七氟烷组 (S 组) 和丙泊酚组 (P 组),每组 15 例 ($n = 15$)。

1.3 排除标准

正参加其它临床试验;既往冠状动脉或瓣膜置换手术史;术前左室射血分数 $< 40\%$;严重的主动脉瓣膜狭窄 (主动脉瓣口面积 $< 0.5 \text{ cm}^2$);不稳定性心绞痛;近期内心肌梗塞、充血性心衰;严重的肝、肾、肺疾病;神经系统疾病;糖尿病;已知对七氟烷、丙泊酚有确切过敏史。

1.4 麻醉方法

1.4.1 麻醉方案 入选患者常规禁食、禁饮,不用任何术前药。患者入室后,监测血压 (NIBP)、

心电图 (EEG)、脉搏氧饱和度 (SpO_2)、呼气末二氧化碳分压 (PetCO_2)、脑电双频指数 (BIS)、呼气末七氟烷浓度 (S 组),面罩吸氧,在局麻下行桡动脉、右颈内静脉穿刺,监测有创动脉血压、中心静脉压。

1.4.2 麻醉诱导 S 组患者采用梯度法吸入七氟烷,初始浓度为 1% 、 6 L/min 氧流量面罩吸入,每 1 min 增加吸入浓度 1% 直至 3% ,P 组患者采用梯度法靶控输注丙泊酚全凭静脉麻醉,初始靶血浆浓度设置为 $0.8 \mu\text{g/kg}$,每隔 1 min 后增加血浆浓度 $0.5 \mu\text{g/kg}$,当 BIS 值降至 80 经中心静脉给予罗库溴铵 0.6 mg/kg 、芬太尼 $5 \mu\text{g/kg}$,BIS 降至 60 以下、平均动脉血压 $<$ 基础值 20% 行气管插管。

1.4.3 麻醉维持 S 组患者术中心肺转流 (CPB) 前、后持续吸入 $0.5 \sim 2 \text{ MAC}$ 七氟烷,CPB 期间经体外循环心肺机氧合器吹入 $0.5 \sim 1 \text{ MAC}$ 七氟烷;P 组患者术中心肺转流 (CPB) 前、后持续靶控输注丙泊酚 $2 \sim 4 \mu\text{g/mL}$,CPB 期间靶控输注丙泊酚 $1 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ 。2 组患者术中按需要间断推注芬太尼、罗库溴铵,维持平均动脉血压 $< \pm 20\%$ 基础平均动脉血压,BIS 值在 $40 \sim 60$ 。

1.4.4 手术结束 所有患者均带气管导管转送至 ICU 行机械通气,待患者血流动力学稳定、体温正常、意识清楚、自主呼吸、镇痛完全停机控呼吸、拔除气管导管。

术前及术中均避免使用其他心肌保护药物及免疫抑制药。

1.5 观察指标

一般资料:患者性别、年龄、体重、手术方式、主动脉阻断时间、心肺转流 (CPB) 时间、清醒时间、气管导管拔除时间、ICU 停留时间、芬太尼用量及围术期血管活性药物用药情况等。

心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、乳酸 (LAC) 的检测。

于麻醉诱导前 (T0)、主动脉插管即刻 (T1)、主动脉开放后 30 min (T2)、主动脉开放 6 h (T3)、主动脉开放后 24 h (T4) 各个时点抽取中心静脉血,检测不同时点的 cTnI、CK、CK-MB 及乳酸 LAC 含量

1.6 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件包进行数据处理,所有计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示. 计量资料采用方差分析. 其他因素采用单因素方差 (ANOVA) 分析,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况

2 组患者的一般资料无明显差异 ($P > 0.05$), 见表 1.

2.2 心肌损伤的生化指标

2 组患者的 cTnI、CK、CK-MB 及 LAC 含量在术前均正常. 2 组间比较, T0、T1、T2、T3 及 T4 各个时点的 cTnI、CK、CK-MB 及 LAC 无统计学差异 ($P > 0.05$). 与 T0 比较, S 组、P 组患者的 cTnI、CK、CK-MB、LAC 在 T2 ~ T4 时点显著升高 ($P < 0.01$), 见表 2.

3 讨论

心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 过程中主动脉阻断后出现的心肌缺血 / 再灌注损伤 (I/RI) 是体外循环心脏手术常见的并发症, 有研究证实麻醉技术和一些麻醉药物具有减轻 I/RI、起到心肌保护的作用^[1]. 吸入性麻醉药、静脉麻醉药、阿片类镇痛药具有减轻 I/RI、心肌保护的作用, 但效应和作用机制不尽相同^[2]. Symons 等^[3]研究发现, 与静脉麻醉比较, 接受吸入麻醉的患者术后心指数增加、cTnI 升高幅度降低、减少正性肌力药物用量、机械通气时间及住院天数. 另有研究认为地氟烷、七氟烷是唯一被证实可以减少心脏手术中围手术期心脏不良事件及死亡率的麻醉药物^[4]. 但目前七氟烷麻醉在瓣膜置换手术的心肌保护效应研究资料较少^[5,6].

既往关于麻醉药物心肌保护研究中很少有研究实施药物保护不同阶段对心肌保护效应的相关性且研究结果存在诸多争议^[7,8]. De Hert 等^[9]研究中发现与 CPB 前或 CPB 后分阶段使用吸入七氟烷比较, 手术全程使用七氟烷患者术后心 cTnI 显著降低、心指数提高、缩短了 ICU 停留时间. cTnI 是心肌肌钙蛋白复合物的亚单位之一, 是一种心肌

表 1 患者一般资料 [$(\bar{x} \pm s)$, $n = 20$]

Tab. 1 General information of patients [$(\bar{x} \pm s)$, $n = 20$]

一般资料	S 组 ($n = 15$)	P 组 ($n = 15$)
性别 (男 / 女、n)	5/10	7/8
年龄 (岁)	50.12 \pm 11.28	53.18 \pm 6.90
体重(kg)	57.38 \pm 6.61	53.18 \pm 9.68
术前 EF (%)	61 \pm 8.51	62 \pm 6.35
术前二尖瓣病变 (n)	8	10
术前主动脉瓣病变 (n)	5	3
术前联合瓣膜病变 (n)	2	2
主动脉阻断时间(min)	72.11 \pm 16.75	69.95 \pm 19.78
心肺转流时间(min)	118.45 \pm 33.44	112.50 \pm 42.42
芬太尼用量 (mg)	1.03 \pm 0.43	1.25 \pm 0.30
清醒时间(min)	328.45 \pm 44.75	350.66 \pm 51.25
拔管时间(min)	385.75 \pm 42.42	395.68 \pm 44.87
ICU 停留时间 > 72 h (n)	0	1
严重并发症或死亡 (n)	0	0
术后 24 h 多巴胺用量 (mg)	245.70 \pm 45.86	251.23 \pm 42.49
术后 24 h 硝酸甘油用量 (mg)	27.35 \pm 4.76	26.69 \pm 5.01

表 2 2 组患者围术期 cTnI、CK、CK-MB 及 LAC ($\bar{x} \pm s$)
 Tab. 2 The comparison of cTnI, CK, CK-MB and LAC value between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组 别	cTnI(ng/mL)	CK(U/L)	CK-MB (U/L)	LAC(mmol/L)
T0				
S 组	0.015 ± 0.007	43.62 ± 15.28	8.50 ± 1.33	1.65 ± 0.30
P 组	0.019 ± 0.005	44.09 ± 12.90	6.91 ± 1.70	1.46 ± 0.28
T1				
S 组	0.18 ± 0.057	45.88 ± 14.98	8.50 ± 2.20	1.67 ± 0.49
P 组	0.23 ± 0.065	43.64 ± 12.94	7.36 ± 2.15	1.46 ± 0.36
T2				
S 组	6.09 ± 1.04 [▲]	408.88 ± 61.64 [▲]	47.38 ± 14.99 [▲]	3.44 ± 0.57 [▲]
P 组	6.45 ± 1.58 [*]	382.09 ± 59.19 [*]	45.82 ± 13.87 [*]	2.82 ± 0.71 [*]
T3				
S 组	8.29 ± 1.10 [▲]	392.62 ± 85.72 [▲]	53.62 ± 15.27 [▲]	3.25 ± 0.49 [▲]
P 组	8.95 ± 1.45 [*]	406.45 ± 96.60 [*]	53.00 ± 18.82 [*]	3.06 ± 0.43 [*]
T4				
S 组	7.53 ± 1.71 [▲]	481.62 ± 97.27 [▲]	46.25 ± 11.13 [▲]	3.87 ± 0.80 [▲]
P 组	8.07 ± 1.48 [*]	467.27 ± 91.12 [*]	44.55 ± 13.43 [*]	3.58 ± 0.61 [*]

S 组: 与 T0 比较, [▲] $P < 0.05$; P 组: 与 T0 比较, ^{*} $P < 0.05$.

收缩调节蛋白, 是迄今发现对心肌损伤诊断特异性和敏感性最高的标志物. CK、CK-MB 非心脏特有, 其特异性差, 不能单独作为心肌损伤的特异指标. LAC 是心肌组织缺氧和低灌注的一项评价指标, 间接反映心功能. 因此在本试验采用两种不同的麻醉方法, 以心肌损伤生化指标 (cTnI、CK、CK-MB 及 LAC) 为评价指标, 以期对比观察不同的麻醉方法干预对风湿性心脏瓣膜手术患者的心肌效应.

在麻醉诱导前所有患者的 cTnI、CK、CK-MB、LAC 均在正常范围, 在主动脉插管前变化不大, 当主动脉开放 30 min 后所有患者 cTnI、CK、CK-MB、LAC 水平显著升高 ($P < 0.01$), 持续至主动脉开放后 24 h, 在主动脉开放后 6 h, cTnI 浓度升高最明显. 但 S 组和 P 组比较, 在主动脉开放后 30 min、6 h、24 h 时点 2 组间以上监测指标无统计学差异 ($P > 0.05$), 本试验结果与 Giovanni Landoni 等^[5]在一项 120 例二尖瓣置换手术研究地氟烷预处理的心肌保护作用结果相同, 但和既往大多研究在冠状动脉旁路移植手术中七氟烷麻醉较丙泊酚麻醉降低心肌缺血再灌注损伤后 cTnI 浓度结果不同. 分析原因可能如下: (1) 既往大多临床研究结果建立在冠状动脉旁路移植手术过程, 患者术前多为冠脉病变不伴瓣膜病变, 与本研究中风湿性心脏瓣膜病患者的病理生理基础不同; (2) 冠状动脉旁路移植手术操作在心脏表面进行, 主要是血管的阻断、吻合、开放, 被认为是典型的

心肌缺血再灌注损伤模型; 而体外循环下瓣膜置换手术操作在心内进行, 包括心房打开、病变瓣叶的剪除、瓣膜的置换、心脏负荷的急剧变化, 这其中也涉及体外循环下主动脉阻断、开放心肌缺血再灌注损伤, 但所产生的病理生理过程和冠脉旁路移植手术不同, 对机体内 cTnI 水平影响可能不一样, 也许在瓣膜置换手术中除了 I/RI 还有另外更重要的机制促使 cTnI 水平增加, 因此以心肌肌钙蛋白 I 缺血再灌注后浓度变化不能反映吸入麻醉方法优于丙泊酚麻醉. 本研究方案中没有检测炎症介质水平, 目前认为炎症反应与心肌损伤密切相关.

风湿性心脏瓣膜置换手术以心肌损伤标志物心肌肌钙蛋白 I (cTn) 为评价心肌保护效应指标, 全程吸入七氟烷麻醉较以丙泊酚麻醉为主的全凭静脉麻醉在心脏瓣膜置换手术中没有降低 cTnI 的浓度.

[参考文献]

- [1] JFRABDORF, SDE HERT, WSCHLACK. Anaesthesia and myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. British Journal of Anaesthesia, 2009, 103(1):89-98.
- [2] 于金贵. 麻醉药的心肌保护作用[J]. 中国继续医学教育, 2010, 2(4):19-23.
- [3] JASYMONS, PSMYLES. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis [J]. British Journal of Anaesthesia, 2006,

- 97(2):127-136.
- [4] LANDONI G, BIONDI-ZOCCAI GGL, ZANGRILLO A, et al. Desflurane and Sevoflurane in cardiac surgery. A meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007, 21(4):502-511.
- [5] LANDONI G, MARIA GRAZIA CALABRO, CHIARA M-ARCHETTI, et al. Desflurane versus propofol in patients undergoing mitral valve surgery [J]. *Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007, 21(5):672-677.
- [6] STEFANIE CROMHEECKE, VERONIK PEPEMANS, ELLEN HENDRICKX, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass [J]. *Anesth Analg*, 2006, 103(2):289-296.
- [7] VARADARAJAN S G, AN J, NOVALIJA E, et al. Sevoflurane before or after ischaemia improves contractile and metabolic function while reducing myoplasmic Ca²⁺ loading in intact hearts [J]. *Anesthesiology*, 2002, 96:125-133.
- [8] OBAL D, SCHARBATKE H, MLLENHEIM J, et al. Myocardial protection by preconditioning with sevoflurane is further enhanced by sevoflurane administration during reperfusion (abstract)[J]. *Anesthesiology*, 2002, 97: 607.
- [9] DE HERT, PHILIPPE J, VAN DER LINDEN, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration [J]. *Anesthesiology*, 2004, 101(2):299-310.
- (2013-07-04 收稿)

(上接第104页)

[参考文献]

- [1] 熊观霞, 陈锡辉, 史剑波, 等. 局部应用人重组表皮生长因子对中耳创伤修复影响的动物实验研究 [J]. *中国美容医学*, 2009, 18(S1):41-44.
- [2] 刘铭芳, 朱玉楠, 庞康. 重组人表皮生长因子治疗外伤性鼓膜穿孔58例报告[J]. *山东医药*, 2008, 48(3):116.
- [3] HUTTENBRINK K B. Treatment of an acute tympanic membrane perforation with EGF releasing film[J]. *HNO*, 2005, 53(6):515-516.
- [4] HARDWICKE J, FERGUSON E L, MOSELEY R, et al. Dextrin-rhEGF conjugates as bioresponsive nanomedicines for wound repair [J]. *J Control Release*, 2008, 130(3):275-283.
- [5] OH H, SEONG J, KIM W, et al. Recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) protects radiation-induced intestine injury in murine system[J]. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2010, 51(5):535-541.
- [6] AL HAUSHEY L, BOLZINGER M A, FESSI H, et al. rhEGF microsphere formulation and in vitro skin evaluation[J]. *J Microencapsul*, 2010, 27(1):14-24.
- [7] 瞿春莹, 李定国, 汪余勤, 等. 壳聚糖对胃溃疡大鼠部分生长因子表达的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(2):199-202.
- [8] 欧邦军, 梁自乾. 胰岛素联合表皮生长因子治疗糖尿病性烧伤创面的研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(8):1448-1450.
- [9] HARDWICKE J T, HART J, BELL A, et al. The effect of dextrin-rhEGF on the healing of full-thickness, excisional wounds in the (db/db) diabetic mouse[J]. *J Control Release*, 2011, 152(3):411-417.
- (2013-07-01 收稿)