

· 临床研究 ·

磷酸肌酸钠对瓣膜置换术患者心肌缺血再灌注损伤的治疗作用*

胡旭东¹, 罗涛², 张武³, 蒙丽婵¹, 何仁亮¹, 胡厚祥^{2△}

(1. 南方医科大学附属佛山医院麻醉科, 广东佛山 528000; 2. 川北医学院附属医院心内科, 四川南充 637000; 3. 南方医科大学附属佛山医院心脏外科, 广东佛山 528000)

摘要:目的 观察磷酸肌酸钠对二尖瓣或主动脉瓣置换术患者心肌缺血再灌注(I-R)损伤的治疗作用。方法 40 例行二尖瓣或主动脉瓣置换术患者, 随机分为治疗组($n=20$)和对照组($n=20$), 治疗组在主动脉开放后 10 min 注入磷酸肌酸钠 1 g(用 20 mL 生理盐水溶解), 术后 1~5 d 每天静脉输注磷酸肌酸钠 1 g(用 100 mL 生理盐水溶解), 对照组注入等量生理盐水。观察和记录两组患者体外循环时间、主动脉阻断时间、体外循环辅助时间、术后呼吸机支持时间、心脏自动复跳情况, 以及术后多巴胺和肾上腺素的使用情况。分别于术前、术后 1 d, 术后 5 d 采集患者颈内静脉血, 测定肌酸激酶同工酶(CK-MB)和心肌钙蛋白 I(cTnI)浓度。结果 两组体外循环时间、主动脉阻断时间、术后呼吸支持时间以及心脏自动复跳率方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗组体外循环辅助时间短于对照组($P<0.05$); 治疗组术后 24 h 和 48 h 使用肾上腺素的例数少于对照组($P<0.05$)。两组 CK-MB 和 cTnI 在术后 1 d 较术前明显升高($P<0.05$), 治疗组 CK-MB 和 cTnI 在术后 1 d 和 5 d 明显低于对照组($P<0.05$)。结论 磷酸肌酸钠主动脉开放后给药结合术后 1~5 d 连续给药对二尖瓣或主动脉瓣置换术患者的心肌 I-R 损伤具有一定的治疗作用。

关键词:再灌注损伤; 磷酸肌酸钠; 瓣膜置换术; 心肌; 治疗作用

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.01.009

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)01-0025-03

Therapeutic effects of phosphocreatine sodium on myocardial ischemia-reperfusion injury in patients undergoing cardiac valve replacement*

Hu Xudong¹, Luo Tao², Zhang Wu³, Meng Lichan¹, He Renliang¹, Hu Houxiang^{2△}

(1. Department of Anesthesiology, Foshan Hospital, Shouthern Medical University, Foshan, Guangdong 528000, China;

2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China;

3. Department of Cardiac Surgery, Foshan Hospital, Shouthern Medical University, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic effects of phosphocreatine sodium on myocardial ischemia-reperfusion injury in patients undergoing mitral or aortic valve replacement. **Methods** Forty patients undergoing mitral or aortic valve replacement were randomly assigned into two groups; therapeutic group ($n=20$) and control group ($n=20$). The 1 g of phosphocreatine sodium dissolved in 20 ml normal saline was administrated via membrane oxygenator 10 minutes after the aortic cross-clamp release and 1 g dissolved in 100 ml normal saline injected intravenously daily from 1 to 5 day after surgery in therapeutic group. In control group the normal saline was given instead of phosphocreatine sodium. The cardiopulmonary bypass (CPB) time, aortic cross-clamp (ACC) time, CPB assisting time, administration of dopamine and adrenaline and respiratory supporting time, and automatically restoring of heart beat were observed and recorded. The blood sample were obtained form internal jugular vein before operation, first day and fifth day after operation to examine the concentration of CK-MB and cTnI. **Results** The incidence of automatically restoring of heart beat was the same in both group ($P>0.05$). The time of CPB assisting in treating group was shorter than in control group ($P<0.05$). The cases of adrenaline administration in treating group during 24 hr and 48 hr postoperative was lesser than in control group ($P<0.05$). The concentration of CK-MB and cTnI increased significantly the first day after operation ($P>0.05$). As compared to control group, the concentration of CK-MB and cTnI in treating group decreased significantly the first and the fifth day after operation, ($P<0.05$). **Conclusion** The administration of phosphocreatine sodium after aortic cross-clamp release combining intravenous administration from 1 to 5 day after surgery can treat the myocardial ischemia-reperfusion injury to some degree in patients undergoing mitral or aortic valve replacement.

Key words: reperfusion injury; phosphocreatine sodium; myocardium; valve replacement; therapeutic effects

几乎在所有的的心脏手术期间都会发生缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I-R)损伤, 努力消除或减轻它的不利影响是手术成功的关键因素之一^[1]。近年来, 成人心脏外科领域取得了巨大进展, 心肌保护液的应用被证实能有效保护心肌并受到心

脏外科医生的普遍欢迎, 然而它也不能完全消除心肌 I-R 损伤^[2]。因此, 在心脏手术中, 尽可能地减轻心肌 I-R 损伤, 势必会改善患者的预后。磷酸肌酸是心脏主要的能量储备化合物, 它可将高能磷酸基转移给二磷酸腺苷(ADP)生成三磷酸腺苷

(ATP),从而维持细胞正常的能量代谢^[3]。I-R 会引起心肌细胞氧代谢紊乱,心肌细胞缺氧导致 ATP 急剧减少的同时伴随着磷酸肌酸水平的下降^[4]。另有研究证实,磷酸肌酸缺乏使心肌对 I-R 损伤的敏感性显著增加^[5]。Woo 等^[6]对龋齿动物的不停跳冠状动脉搭桥术模型研究发现,在冠状动脉前降支近端结扎前静脉应用磷酸肌酸可有效防止缺血心室的功能障碍。最近,敖虎山等^[7]研究发现,大剂量磷酸肌酸钠预先给药可减轻心脏瓣膜置换术患者心肌 I-R 损伤。然而,瓣膜置换术中和(或)术后应用磷酸肌酸钠的研究报道甚少。本研究旨在观察主动脉开放后以及术后 1~5 d 连续应用磷酸肌酸钠对二尖瓣或主动脉瓣置换术患者心肌 I-R 损伤的影响,探讨其临床治疗价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例来自南方医科大学附属佛山医院,择期二尖瓣置换术 29 例,主动脉瓣置换术 11 例。其中男 15 例,女 25 例,年龄 39~62 岁,体质量 43~71 kg。两组患者均不合并高血压、重度肺动脉高压、严重心功能衰竭、心肌梗死,以及神经系统、内分泌系统疾病。随机分为治疗组($n=20$)和对照组($n=20$)。

1.2 麻醉、建立体外循环 局麻下桡动脉、颈内静脉穿刺置管,监测平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、ECG 以及 SpO₂ 等指标。静脉注射丙泊酚 1 mg/kg、芬太尼 5 μg/kg、维库溴胺 0.1 mg/kg 麻醉诱导,气管插管行机械通气,间断推注芬太尼和吸入 1%~2% 七氟烷维持麻醉。采用 Stockert III 体外循环机,应用膜式氧合器,心肺旁路,又叫体外循环(CPB)中鼻咽温降至 25℃。主动脉根部灌注(二尖瓣置换)或切开冠脉直接灌注(主动脉瓣置换)10~15℃ 血与晶体之比为 4:1 高钾(20 mmol/L)冷血停搏液,首次灌流量 20 mL/kg,间隔 30 min 重复灌注半量,并用冰屑放置心脏表面。开放前使用利多卡因 100~200 mg、硫酸镁 1 g,开放升主动脉后,使用多巴胺 5~10 μg·kg⁻¹·min⁻¹、硝酸甘油 0.3~0.5 μg·kg⁻¹·min⁻¹ 以及肾上腺素 0.05~0.1 μg·kg⁻¹·min⁻¹ 维持平均动脉压(MAP)达 70 mm Hg 以上。根据循环功能确定体外循环辅助时间,患者循环功能稳定、血气分析正常、鼻咽温 37℃ 时脱离心肺机。术后在重症监护室(ICU)予以呼吸机支持治疗,根据患者情况应用多巴胺和肾上腺素。

1.3 干预措施 治疗组在主动脉开放后 10 min 机器内注入磷酸肌酸钠 1 g(用 20 mL 生理盐水溶解),并于术后 1~5 d 每天静脉输注磷酸肌酸钠 1 g(用 100 mL 生理盐水溶解),对照组注入等量生理盐水。

1.4 临床观察 观察和记录两组患者体外循环时间、主动脉阻断时间、体外循环辅助时间、术后呼吸机支持时间、心脏自动复跳情况及术后多巴胺和肾上腺素的使用情况。

1.5 标本采集和测定 分别于术前、术后 1 d、术后 5 d 采集患者颈内静脉血,采用 Triage MeterPlus 荧光分析仪(Biosite incorporated, USA)测定肌酸激酶同工酶(CK-MB)和心肌钙蛋白 I(cTnI)浓度。

1.6 统计学处理 所有计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS 11.3 统计软件进行统计处理,组内比较采用成组 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况的比较 见表 1。

2.2 两组患者临床观察情况比较 两组患者心脏自动复跳率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);体外循环辅助时间治疗组短于对照组($P < 0.05$);治疗组术后 24 h 和 48 h 使用肾上腺素的例数较对照组少($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者 CK-MB 活性和 cTnI 浓度比较 两组患者 CK-MB 和 cTnI 在术后 1 d 较术前明显升高($P < 0.05$),术后 5 d 较术后 1 d 明显降低($P < 0.05$)。治疗组 CK-MB 和 cTnI 在术后 1 d 和 5 d 明显低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组患者一般情况的比较($n=20$)

| 项目 | 对照组 | 治疗组 | P |
|----------------|-----------|-----------|-------|
| 体质量(kg) | 51.8±13.5 | 49.6±12.5 | >0.05 |
| 年龄(岁) | 46.5±9.2 | 50.1±8.9 | >0.05 |
| 性别(男/女) | 7/13 | 8/12 | >0.05 |
| 置换瓣膜(二尖瓣/主动脉瓣) | 14/6 | 15/5 | >0.05 |
| 心胸比(%) | 68.5±18.6 | 69.1±19.8 | >0.05 |
| 左心室射血分数(%) | 51.5±12.7 | 50.8±9.5 | >0.05 |
| 心功能分级(3级/4级) | 6/14 | 5/15 | >0.05 |

表 2 两组患者临床观察资料的比较

| 项目 | 对照组 | 治疗组 | 统计值 | P |
|-----------------|------------|------------|-----------------|-------|
| 体外循环时间(min) | 120.6±19.0 | 113.4±17.5 | $t < 2.024$ | >0.05 |
| 主动脉阻断时间(min) | 61.8±13.9 | 71.3±23.1 | $t < 2.024$ | >0.05 |
| 体外循环辅助时间(min) | 46.8±9.5 | 36.6±10.2 | $t = 3.27$ | <0.05 |
| 心脏自动复跳率(例) | 18/20 | 17/20 | $\chi^2 < 3.84$ | >0.05 |
| 呼吸机支持时间(h) | 18.5±3.2 | 17.8±3.8 | $t < 2.024$ | >0.05 |
| 多巴胺使用例数(n) | | | | |
| 术后 24 h | 20 | 20 | $\chi^2 < 3.84$ | >0.05 |
| 术后 48 h | 5 | 4 | $\chi^2 < 3.84$ | >0.05 |
| 肾上腺素使用例数(n) | | | | |
| 术后 24 h | 13 | 6 | $\chi^2 = 4.91$ | <0.05 |
| 术后 48 h | 8 | 3 | $\chi^2 = 4.78$ | <0.05 |

表 3 两组患者 CK-MB 活性和 cTnI 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 组别 | n | 麻醉前 | 术后 1 d | 术后 5 d |
|-------|-----|-----|-----------|----------------------------|--------------------------|
| CK-MB | 对照组 | 20 | 1.21±0.29 | 43.57±16.21 ^a | 8.32±1.56 ^b |
| | 治疗组 | 20 | 1.35±0.35 | 18.10±12.51 ^{a,c} | 4.20±1.74 ^{b,c} |
| cTnI | 对照组 | 20 | 0.13±0.04 | 7.21±1.23 ^a | 1.24±0.24 ^b |
| | 治疗组 | 20 | 0.15±0.03 | 5.12±0.98 ^{a,c} | 0.36±0.17 ^{b,c} |

^a: $P < 0.05$,与麻醉前比较;^b: $P < 0.05$,与术后 1 d 比较;^c: $P < 0.05$,与对照组同时点比较。

3 讨论

近年来,经皮心脏瓣膜置换术作为一种新兴的治疗心脏瓣膜病的手段得到越来越多的应用,但外科心脏瓣膜置换术仍是目前治疗严重症状型心脏瓣膜病的最有效手段,它可显著改善症状,提高患者生存率^[8]。外科瓣膜置换术需建立体外循环,由于主动脉的阻断和再开放,必然伴随心肌 I-R 损伤^[9-10]。心肌缺血引起受累心肌的氧供缺乏,当线粒体电子传递链产生的

电子不能转移给氧分子时会导致氧化磷酸化中断和线粒体 ATP 合成抑制。另外,为了维持线粒体膜电位,也会消耗大量 ATP^[11]。ATP 水平急剧下降会诱导线粒体膜通道孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放,进而引起细胞色素 C 及凋亡诱导因子等从线粒体释放,最终导致细胞凋亡。而 mPTP 开放又会导致线粒体膜电位崩溃和氧化磷酸化解耦联,进一步消耗 ATP^[12-13]。当细胞内 ATP 缺乏时,磷酸肌酸将高能磷酸基转移给 ADP 生成 ATP,从而发挥重要的能量缓冲作用。因此,作者认为 I-R 期间应用磷酸肌酸可能改善细胞能量代谢,产生一定的心肌保护作用。

有研究报道,磷酸肌酸能部分减低氧化应激状态下心肌线粒体膜电位的下降,维持线粒体膜结构及正常氧化磷酸化功能,抑制 mPTP 开放,减少细胞色素 C 及凋亡诱导因子等的释放,从而减少心肌细胞凋亡^[14-15]。最近,敖虎山等^[7]的研究也发现磷酸肌酸对 I-R 心肌产生一定的保护效应。在他们研究中,与对照组相比,磷酸肌酸钠预先给药组术后第 1 天和第 5 天血清磷酸肌酸激酶、乳酸脱氢酶、CK-MB 的活性及 cTnI 浓度明显降低,使用多巴胺和肾上腺素的例数减少,术后心律失常和心肌梗死的发生率降低。然而,敖虎山等^[7]采用的是预先给药,未观察到主动脉开放后或术后应用磷酸肌酸钠的效应。高志敏^[16]指出术前及术后应用磷酸肌酸钠均可产生心肌保护效应,但没有探讨心肌酶学和肌钙蛋白等心肌损伤指标的变化。为进一步明确磷酸肌酸钠在瓣膜置换术围手术期及术中应用的心肌保护效应,评估其临床应用价值,作者在已有研究的基础上设计了本研究。

在本研究中,于主动脉开放后 10 min 机器内注入磷酸肌酸钠 1 g,此时已经发生了缺血再灌注损伤,并参照高志敏^[16]的方法,于术后继续用药 5 d,以观察磷酸肌酸钠的治疗效果。由于 CK-MB 在心肌梗死后 12~36 h 达到高峰,肌钙蛋白 cTnI 在 16 h 达到高峰,因此,本研究的采血时点选在术后第 1 天,相当于主动脉阻断后 20 h,以及治疗 5 d 后,与敖虎山等^[7]的研究方法一致。结果发现,治疗组 CK-MB 和 cTnI 在术后第 1 天和第 5 天较对照组明显降低。从临床观察来看,治疗组的体外循环辅助时间缩短,使用肾上腺素的时间也缩短。这充分说明,对于二尖瓣或主动脉瓣置换术患者,在心肌 I-R 损伤发生后持续应用磷酸肌酸钠,具有明显的治疗作用。CK-MB 和 cTnI 的检出明显减少,说明磷酸肌酸钠可加快已经发生损伤的心肌细胞的修复,进而改善心脏收缩功能,加快患者的康复过程。基于这些研究结果,作者推测在瓣膜置换术中及术后补充一定量的磷酸肌酸钠,可缓冲 I-R 引起的 ATP 急剧消耗,从而抑制 mPTP 开放,产生一定的心肌保护作用。当然,要阐明磷酸肌酸钠这种心肌保护作用的确切机制,还有待进一步的研究。

参考文献:

[1] Beyersdorf F. The use of controlled reperfusion strategies in cardiac surgery to minimize ischaemia/reperfusion damage[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(2): 262-264.

[2] Luo W, Li B, Chen R, et al. Effect of ischemic postconditioning in adult valve replacement[J]. *Eur J Cardiothorac*

Surg, 2008, 33(2): 203-205.

- [3] Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodeling[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(3): 412-414.
- [4] Calmettes G, Deschodt-Arsac V, Gouspillou G, et al. Improved energy supply regulation in chronic hypoxic mouse counteracts hypoxia-induced altered cardiac energetics [J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): 306-308.
- [5] Ten Hove M, Lygate CA, Fischer A, et al. Reduced inotropic reserve and increased susceptibility to cardiac ischemia/reperfusion injury in phosphocreatine-deficient guanidinoacetate-N-methyltransferase-knockout mice[J]. *Circulation*, 2005, 111(19): 2477-2479.
- [6] Woo YJ, Grand TJ, Zentko S, et al. Creatine phosphate administration preserves myocardial function in a model of off-pump coronary revascularization[J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2005, 46(3): 297-299.
- [7] 敖虎山, 苏建林, 李长管. 大剂量磷酸肌酸钠预先给药对心脏瓣膜置换术患者心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2010, 25(3): 344-346.
- [8] Coeytaux RR, Williams JW, Gray RN, et al. Percutaneous heart valve replacement for aortic stenosis: state of the evidence[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153(5): 314-316.
- [9] Li L, Luo W, Huang L, et al. Remote preconditioning reduces myocardial injury in adult valve replacement: a randomized controlled trial[J]. *J Surg Res*, 2010, 164(1): 21-23.
- [10] Yang L, Yang J, Wang Q, et al. Cardioprotective effects of electroacupuncture pretreatment on patients undergoing heart valve replacement surgery: a randomized controlled trial[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(6): 781-783.
- [11] Baines CP. The mitochondrial permeability transition pore and ischemia-reperfusion injury [J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(2): 181-183.
- [12] Insete J, Barrabés JA, Hernando V, et al. Orphan targets for reperfusion injury[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(2): 169-172.
- [13] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(11): 1121-1124.
- [14] Saks VA, Kongas O, Vendelin M, et al. Role of the creatine/phosphocreatine system in the regulation of mitochondrial respiration [J]. *Acta Physiol Scand*, 2000, 168(5): 635-637.
- [15] Soboll S, Conrad A, Eistert A, et al. Uptake of creatine phosphate into heart mitochondria: A leak in the creatine shuttle[J]. *Biochem Biophys Acta*, 1997, 13(1): 20-24.
- [16] 高志敏. 应用磷酸肌酸钠提高围术期左心功能的研究[J]. *临床合理用药杂志*, 2009, 12(1): 17-19.