

· 临床研究 ·

异氟醚与丙泊酚预处理在小儿体外循环心脏直视手术中脑保护作用的比较研究

彭明清¹, 龚放^{1△}, 彭强¹, 李远², 杨为³(1. 重庆医科大学附属永川医院麻醉科 402160; 2. 重庆医科大学附属永川医院
中心实验室 402160; 3. 重庆职业病医院心内科 402161)

摘要:目的 比较异氟醚和丙泊酚预处理在小儿体外循环心脏直视手术中对脑的保护作用。方法 将 40 例年龄不超过 4 岁的先天性心脏病患儿随机分为异氟醚组($n=20$)和丙泊酚组($n=20$), 在手术前(T1)、体外循环开始后 5 min(T2)、阻断主动脉时(T3)、体外循环后 30 min(T4)、体外循环术毕(T5)、停止体外循环后 6 h(T6)、停止体外循环后 24 h(T7)7 个时间点采集血样, 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血清中 S-100 β 蛋白的表达, 头颅 CT 检测术前、术后患儿的脑部情况。结果 两组患儿术前 S-100 β 蛋白的差异无统计学意义($P>0.05$), 两组 S-100 β 蛋白的表达在体外循环开始后均上升, 术后下降至术前水平($P>0.05$)。异氟醚组患儿 T4 和 T5 时间点的 S-100 β 蛋白表达水平比 T1 时间点显著升高($P<0.05$), 丙泊酚组患儿 T4、T5 和 T6 时间点的 S-100 β 蛋白表达水平比 T1 时间点显著升高($P<0.05$)。在 T4、T5、T6 及 T7 时间点, 丙泊酚组患儿 S-100 β 蛋白的表达水平显著高于异氟醚组($P<0.05$)。丙泊酚组患儿术后并发症的发生率高于异氟醚组($P<0.05$), 而两组患儿脑水肿的检出率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 异氟醚预处理在体外循环小儿心脏直视手术中的脑保护效果方面优于丙泊酚预处理。

关键词: 体外循环; 异氟醚; 丙泊酚; 心脏外科手术; S-100 β 蛋白

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.08.009

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)08-0751-03

A comparative study of protective effects of isoflurane and propofol pretreatment on brain during pediatric open-heart surgery with cardiopulmonary bypass

Peng Mingqing¹, Gong Fang^{1△}, Peng Qiang¹, Li Yuan², Yang Wei³

(1. Department of Anesthesiology, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China; 2. Central Laboratory, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China; 3. Department of Cardiology, Chongqing Occupational Disease Hospital, Chongqing 402161, China)

Abstract: Objective To compare the protective effects of isoflurane and propofol pretreatment on brain during pediatric open-heart surgery with cardiopulmonary bypass. **Methods** 40 children with congenital heart disease not more than 4 years old were randomly divided into isoflurane group ($n=20$) and propofol group ($n=20$), and their blood samples were collected at seven time points of pre-operation(T1), 5 min after cardiopulmonary bypass(T2), aorta blocking-up(T3), 30 min after cardiopulmonary bypass(T4), cardiopulmonary bypass end up(T5), 6 h after cardiopulmonary bypass end up(T6) and 24 h after cardiopulmonary bypass end up(T7). Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) was employed to detect the serum S-100 β protein expression, and head CT was adopted to scan the brain of children before and after surgery. **Results** The difference of S-100 β protein of children in the two groups before surgery showed no statistical significance($P>0.05$). S-100 β protein expressions of children in two groups were both increased after cardiopulmonary bypass, and reduced to the preoperative level after surgery($P>0.05$). Levels of S-100 β protein expression of children in isoflurane group at T4 and T5 time points were markedly higher than that at T1 time point($P<0.05$), and those in propofol group at T4, T5 and T6 time points were obviously higher than that at T1 time point($P<0.05$). At the time points of T4, T5, T6 and T7, levels of S-100 β protein expressions of children in propofol group were significantly higher than those in isoflurane group($P<0.05$). Incidence of postoperative complications of children in propofol group was higher than that in isoflurane group($P<0.05$), however, the detection rates of cerebral edema of children between the two groups had no statistical difference($P>0.05$). **Conclusion** The protective effect of isoflurane pretreatment on brain during cardiopulmonary bypass in pediatric open-heart surgery is superior to that of propofol pretreatment.

Key words: extracorporeal circulation; isoflurane; propofol; cardiac surgical procedures; S-100 β protein

体外循环是进行小儿先天性心脏病心脏直视手术的必备条件之一^[1]。由于小儿脑部功能物质储备极少, 血脑屏障发育不完善, 因此对缺氧、缺血较敏感, 在体外循环过程中易发生脑缺血/再灌注损伤, 小儿术后脑损伤的发生率可达 30%^[2]。因此, 加强体外循环期间脑组织的保护具有重要的临床意义。体外循环期间可使体内产生大量氧自由基, 导致脑组织损伤。丙泊酚可有效清除自由基, 增强组织抗氧化能力, 减轻体外循环

冠状动脉旁路移植术及小儿心脏直视手术的脑损伤^[3]。异氟醚能够降低脑代谢率而具有脑保护作用, 并在体外及动物实验证实异氟醚能够保护脑组织而减少缺血/再灌注损伤^[4]。在前期研究中作者证实异氟醚预处理能够有效降低小儿体外循环心脏直视手术中脑功能的损伤^[5]。本研究以外周血 S-100 β 蛋白含量作为脑损伤指标, CT 检测术前、术后脑水肿情况, 比较异氟醚和丙泊酚预处理在小儿体外循环心脏直视手术中的脑保

△ 通讯作者, Tel:13752956662; E-mail: gflinda@163.com。

表 1 患儿的基本资料及术中参数的比较

组别	基本资料				术中参数			
	n	性别(男/女)	年龄(岁)	体质量(kg)	体外循环时间(min)	主动脉阻断时间(min)	麻醉时间(min)	手术时间(min)
异氟醚组	20	10/10	2.2±0.2	6.5±0.7	80.2±26.3	51.4±10.6	312.6±82.7	210.4±63.8
丙泊酚组	20	10/10	2.4±0.3	6.8±0.8	78.8±34.5	47.2±13.4	308.4±98.8	188.0±92.1

表 2 两组患儿体外循环前、后各时间点 S-100β 蛋白的表达($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
异氟醚组	0.40±0.05	0.44±0.13	0.52±0.18	0.68±0.25 ^b	0.88±0.16 ^b	0.57±0.14	0.44±0.09
丙泊酚组	0.46±0.03	0.52±0.12	0.63±0.08	1.32±0.21 ^{ab}	1.89±0.30 ^{ab}	1.18±0.13 ^{ab}	0.69±0.06 ^b

^a: $P < 0.05$, 与同时间点异氟醚组比较; ^b: $P < 0.05$, 与同组 T1 时间点比较。

护作用,为小儿体外循环心脏直视手术中合理选择脑保护措施提供临床资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2008 年 12 月至 2011 年 6 月到重庆医科大学附属永川医院和重庆医科大学儿童医院心脏外科就诊的先天性心脏病患儿 40 例,所有病例均无中枢神经系统疾病、外伤、活动性感染、炎症、风湿热、血液系统疾病,无严重肝、肾功能不全,术前未使用激素、免疫抑制剂、抑肽酶等药物治疗。试验获得医院医学伦理委员会批准,在患儿家长知情同意并签署同意书后进行试验。40 例先天性心脏病患儿随机分为 2 组:异氟醚组,20 例,其中房间隔缺损 3 例,室间隔缺损 9 例,法乐四联症 4 例,房室缺损 3 例,完全房室通道缺损 1 例;丙泊酚组,20 例,其中房间隔缺损 2 例,室间隔缺损 8 例,法乐四联症 5 例,房室缺损 4 例,完全房室通道缺损 1 例。

1.2 麻醉及体外循环方法 所有患儿术前 30 min 肌肉注射东莨菪碱 0.01~0.02 mg/kg 及苯巴比妥 3~5 mg/kg。异氟醚组患儿静脉注射咪唑安定 0.1~0.2 mg/kg,维库溴安 0.1 mg/kg,芬太尼 5 μg/kg,快速麻醉诱导插管,插管后连接 S/5(ADU)麻醉机(美国 Datex-Ohmeda)控制呼吸,压力控制通气(pressure control ventilation, PCV)模式,压力调节在 10~15 mm Hg。在麻醉诱导后至体外循环轮转开始之间,持续吸入 1.0~1.5 最低肺泡有效浓度(minimum alveolar concentration, MAC)异氟醚 10 min 并洗脱 10 min^[6];丙泊酚组患儿采用静脉注射舒芬太尼 1 μg/kg、丙泊酚 2.5 mg/kg、维库溴安 0.1 mg/kg 进行麻醉诱导。术中两组患儿持续静脉注射维库溴安 0.1 mg/kg 以保持肌肉松弛,间断辅以静脉注射芬太尼 10 μg/kg,以保持镇痛和减少应激反应,血流动力学波动幅度不超过基础值的 20%^[3]。体外循环采用 STOCKERT-SC 型滚压泵人工心肺机,机器预充胶体液以同型洗涤红细胞、血浆、清蛋白及琥珀酰明胶注射液为主,晶体液有复方氯化钠溶液、甘露醇、碳酸氢钠溶液和适量氯化钙、氯化钾溶液。建立体外循环后,主动脉根部灌注 4 °C 高钾冷晶体心肌保护液,待心脏停跳后行先天性心脏病畸形矫正术。流转中应用 α 稳态方法进行血气及电解质平衡管理。所有患儿均在 30 °C 浅低温下完成手术。术后复温速率为 0.4 °C/min^[7]。术中两组患儿补液量、出血量、输血量及尿量等一般指标的差异无统计学意义,术后两组患儿均静脉注射多巴胺、米力农和抗生素。

1.3 标本采集和指标检测 分别于手术前(T1)、体外循环开始后 5 min(T2)、阻断主动脉时(T3)、体外循环后 30 min(T4)、体外循环术毕(T5)、停止体外循环后 6 h(T6)、停止体外循环后 24 h(T7)7 个时间点在桡动脉或股动脉采 3 mL 血液(肝素抗凝),离心 15 min(离心半径 8 cm, 3 000 r/min),取

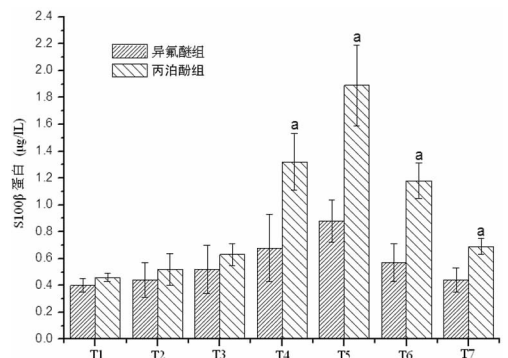
上清液置于 -80 °C 低温冰箱保存待测。S100β 蛋白用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法严格按试剂盒说明书进行检测,试剂盒由重庆市卓诺生物技术有限公司提供,检测在重庆医科大学附属永川医院中心实验室完成,测量仪器为 Bio-Rad iMark 酶标仪。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿基本情况统计 两组患儿的基本资料及术中参数见表 1,两组患儿性别比例、年龄、体质量、体外循环时间、主动脉阻断时间、麻醉时间及手术时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组患儿 S-100β 蛋白的表达 术前两组患儿 S-100β 蛋白表达的差异无统计学意义($P > 0.05$)。体外循环开始后到体外循环术毕时 S-100β 蛋白表达均呈上升趋势,异氟醚组患儿 T4 和 T5 时间点的 S-100β 蛋白表达水平比 T1 时间点显著升高($P < 0.05$),丙泊酚组患儿 T4、T5 和 T6 时间点的 S-100β 蛋白表达水平比 T1 时间点显著升高($P < 0.05$),两组 S-100β 蛋白均在术毕时达到最大值,随后逐渐降低,在 T7 时间点 S-100β 蛋白表达降低到术前水平($P > 0.05$)。体外循环开始后丙泊酚组患儿 S-100β 蛋白的增长速度快于异氟醚组,在 T4、T5、T6 及 T7 时间点丙泊酚组患儿 S-100β 蛋白的表达水平显著高于异氟醚组($P < 0.05$)。两组患儿各时间点 S-100β 蛋白的表达见表 2、图 1。



^a: $P < 0.05$, 与同时间点异氟醚组比较。

图 1 两组患儿体外循环前、后各时间点 S-100β 蛋白的表达趋势图

2.3 两组患儿术后并发症及脑水肿检出率的比较 所有病例随访 3 月,丙泊酚组有 3 例患儿术后持续昏迷,3 天后死亡,死者术中和术后 S-100β 蛋白显著高于其他术后恢复正常的患

儿。丙泊酚组还有 2 例神经系统损伤,经过 3 个月的相关治疗获得康复;异氟醚组仅出现 2 例术后肌张力升高,运动功能降低,无脑损伤表现,见表 3。丙泊酚组患儿术后并发症(死亡与神经系统损伤)的发生率显著高于异氟醚组($P < 0.05$)。CT 检测两组患儿术前和术后脑水肿情况,发现丙泊酚组患儿脑水肿检出率为 25.0%,而异氟醚组脑水肿检出率为 5.0%,但两组差异无统计学意义($P > 0.05$),这可能与统计样本数量少有关。

表 3 两组患儿术后并发症的比较

组别	死亡(n)	神经系统损伤(n)	脑水肿[n(%)]
丙泊酚组	3	2	5(25.0)
异氟醚组	0 ^a	0 ^a	1(5.0) ^b

^a: $P < 0.05$,^b: $P > 0.05$,与丙泊酚组比较。

3 讨 论

体外循环引起的脑损伤日益引起人们的重视,体外循环可导致神经系统并发症,如癫痫、记忆及智力障碍等,尽管多数患者病情较轻,但少数患儿可因为严重脑缺氧、缺血而致残,甚至死亡,因此,体外循环心脏手术中对脑组织的保护尤其重要^[8]。药物预处理是通过药物激发或模拟机体自身内源性保护物质而发挥脑保护作用,达到不损伤器官又能产生预处理的效果,具有相对安全、方便、易于控制剂量等优点^[9]。目前,有研究表明丙泊酚及异氟醚预处理均能降低体外循环心脏直视手术患儿的脑损伤风险,但两者之间未进行比较性研究。本研究初步结果显示异氟醚预处理优于丙泊酚预处理。

S-100 β 蛋白是一种酸性钙结合蛋白,它特异性地存在于脑组织的神经胶质细胞和神经元中,在正常情况下不能通过血脑屏障,不受溶血、低温和肝素等的影响,在神经元胞体膜受到破坏时大量释放,并通过血脑屏障进入外周血,因此,血液中 S-100 β 蛋白可作为评价脑损伤的特异性和敏感性指标^[8,10]。本研究发现,对两组患儿围体外循环期间,S-100 β 蛋白浓度持续升高,在体外循环结束时其浓度达到最大值,说明患儿体外循环心脏直视手术期间持续发生了脑组织损伤,该结果与既往研究的结果相似^[11-12],推测脑损伤的机制可能与体外循环期间促炎性细胞因子的释放、抗炎症介质的上调有关。体外循环术后 S-100 β 蛋白下降,并在术后 24 h 降至基本水平。这说明异氟醚和丙泊酚预处理均能够促使脑损伤的恢复,二者比较,异氟醚预处理能够更有效地抑制术中 S-100 β 蛋白的上升和加快术后 S-100 β 蛋白的下降,说明异氟醚预处理优于丙泊酚,后续随访显示,患儿术后并发症(死亡率和脑损伤率)也支持该结果。此外,死亡患儿术中及术后 S-100 β 蛋白表达水平显著高于术后恢复正常的患儿,显示 S-100 β 蛋白可用于预后的判断。另外,CT 扫描术前、术后患儿脑水肿情况,丙泊酚组与异氟醚组患儿脑水肿的检出率分别为 25.0% 和 5.0%,但二者之间差异无统计学意义,其原因可能是由于样本数量少所致。

药物预处理的脑保护作用机制目前还不十分清楚,它可能与缺血预处理机制相似,或在神经缺血、缺氧期间通过抑制脑组织的兴奋毒性,降低脑代谢率而发挥保护效应。随着研究深入,有人发现其保护机制包括^[13-14]:(1)开放 ATP 敏感性钾通道,从而启动机体的内源性神经保护机制;(2)降低体外循环中的脑氧代谢率(cerebral metabolic rate of oxygen,CMRO₂),发挥抑制代谢和扩张血管作用,减轻缺血后乳酸堆积而造成 pH 值降低的应激反应;(3)抑制神经元细胞死亡或凋亡的调控;

(4)促进保护性蛋白和调控凋亡相关基因的表达。本研究发现小儿体外循环前,采用异氟醚和丙泊酚预处理能够降低血液中 S-100 β 蛋白表达,上述一种或几种机制可能参与其脑保护作用。

综上所述,体外循环小儿心脏直视手术能诱发脑损伤,外周血中 S-100 β 蛋白能够反映脑损伤程度及判断预后。丙泊酚和异氟醚预处理保护小儿体外循环心脏直视手术中脑损伤,在术后 24 h 使脑损伤恢复至术前水平。异氟醚组患儿术中 S-100 β 蛋白表达水平及术后并发症的发生率均低于丙泊酚组,说明异氟醚预处理在脑保护方面优于丙泊酚,但其确切机制还有待进一步研究,同时在安全性及不良反应方面还需更多的临床数据支持。

参考文献:

- [1] 提运幸,潘征夏,吴春,等. 婴儿先天性心脏病体外循环术后肾损伤分析[J]. 中国当代儿科杂志,2011,13(5):385-387.
- [2] Trittenwein G, Nardi A, Pansi H, et al. Early postoperative prediction of cerebral damage after pediatric cardiac surgery[J]. Ann Thorac Surg,2003,76(2):576-580.
- [3] 宋丹丹,张铁铮,孙莹杰,等. 异丙酚对体外循环下心内直视手术患儿脑损伤的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2010,30(8):928-930.
- [4] Kapinya KJ, Löwl D, Fütterer C, et al. Tolerance against ischemic neuronal injury can be induced by volatile anesthetics and is inducible NO synthase dependent [J]. Stroke,2002,33(7):1889-1898.
- [5] 彭明清. 在婴幼儿体外循环心脏直视手术中异氟醚预处理的脑保护研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2006.
- [6] 顾春虎,王云雅,陈敏,等. 异氟醚预处理对婴幼儿体外循环后心肌的保护作用[J]. 心脏杂志,2008,20(4):478-481.
- [7] 许艳荣,徐凯智,卢家凯,等. 异丙酚对体外循环肺损伤的保护作用[J]. 中国体外循环杂志,2006,4(3):131-134.
- [8] 潘闪,林国强,蒋海河,等. 氨茶碱对小儿体外循环心脏手术中脑损伤的保护作用[J]. 中南大学学报:医学版,2009,34(11):1126-1131.
- [9] 刘辉,王迪芬,付江泉. 异丙酚预处理离体大鼠脑皮质细胞对脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 贵阳医学院学报,2009,34(2):133-136.
- [10] Straume-Naesheim TM, Andersen TE, Jochum M, et al. Minor head trauma in soccer and serum levels of S-100B [J]. Neurosurgery,2008,62(6):1297-1305.
- [11] 陶云霞. 体外循环心脏手术中脑损伤与炎症反应关系的探讨[J]. 中国实用医药,2010,5(18):102-104.
- [12] 吴春,魏光辉,代江涛,等. 体外循环术致婴幼儿脑损害的研究[J]. 重庆医科大学学报,2010,35(7):1092-1095.
- [13] 彭明清,夏佐中. 异氟醚预处理与脑保护作用[J]. 重庆医学,2007,36(14):1436-1438.
- [14] 袁华平,孙德海. 吸入麻醉药预处理脑保护的研究进展[J]. 2010,16(14):2208-2210.