

· 临床研究 ·

依达拉奉预防不停跳冠状动脉搭桥术后心肌缺血可行性分析*

王 莉, 郭琼梅, 周长浩, 毛瑞芬[△]

(河北医科大学第一医院麻醉科, 石家庄 050031)

摘要:目的 探讨分析依达拉奉预防不停跳冠状动脉搭桥术后心肌缺血的可行性。方法 78 例不停跳冠状动脉搭桥术的患者随机分为治疗组和对照组, 各 39 例。在麻醉诱导后, 治疗组持续静脉滴注依达拉奉 60 mg, 对照组持续静脉滴注等量生理盐水, 对比分析患者术前(T1)、切口后 1 h(T2)、术毕(T3)、和术后 24 h(T4)的血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平, 以及 T1、T4 的血浆脑钠肽(BNP)、肌钙蛋白 I(cTnI)含量, 对比患者术前、术后的左心射血分数(LVEF)。结果 两组患者间用药前 SOD、MDA、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、BNP 和 cTnI 差异无统计学意义($P > 0.05$), T2、T3、T4 点治疗组 SOD 活性显著高于对照组($P < 0.05$), 治疗组 MDA 值、CK-MB 值显著低于对照组($P < 0.05$); T4 点治疗组 BNP 及 cTnI 值低于对照组($P < 0.05$), LVEF% 明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗组患者术后呼吸机治疗时间、重症病房住院时间及总住院时间明显小于对照组($P < 0.05$)。结论 依达拉奉能够有效清除不停跳冠状动脉搭桥术患者体内氧自由基, 减少心肌酶的释放, 减少心肌缺血再灌注带来的损伤, 起到保护心肌细胞的作用。

关键词:依达拉奉; 冠状动脉旁路移植术, 非体外循环; 心肌缺血

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.33.026

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)33-4041-03

Feasibility analysis on the prevention of edaravone on myocardial ischemia after beating coronary artery bypass grafting*

Wang Li, Guo Qiongmei, Zhou Changhao, Mao Rui fen[△]

(Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050031, China)

Abstract: Objective To explore and analysis feasibility of the prevention of edaravone on myocardial ischemia after beating coronary artery bypass grafting. **Methods** From June 2011 to December 2012, 78 patients which accepted beating heart coronary artery bypass grafting were randomly divided into treatment group(39 cases) and control group(39 cases). After induction of anesthesia, the treatment group were continued to intravenous edaravone 60 mg, while the control group were continued infusion of equivalent saline. The serum superoxide dismutase(SOD), malondialdehyde(MDA) levels were compared between the two groups at different times which were before surgery(T1), after incision 1 h(T2), surgery(T3), and after 24 h(T4), plasma brain natriuretic peptide (BNP), troponin I(cTnI) levels were compared at T1 and T4. Left ventricular ejection fraction(LVEF) were also be compared. **Results** The two groups of patients before treatment, there were not statistically significant difference between the two groups on SOD, MDA, CK-MB, BNP and cTnI($P > 0.05$). At T2, T3, T4 point, the SOD activity of the treatment group was significantly higher than that of control group($P < 0.05$). The MDA, CK-MB value were significantly lower than that of control group($P < 0.05$). At T4, the BNP and cTnI in the treatment group were less than that of control group($P < 0.05$). The postoperative LVEF% in treatment group were significantly higher than that of control group($P < 0.05$). Postoperative ventilator treatment time and ICU stay time and total hospitalization time of the treatment group were all significantly less than that of control group($P < 0.05$). **Conclusion** For the beating heart coronary artery bypass surgery patients, edaravone can effectively scavenge oxygen free radicals and reduce the release of enzymes, reduce injury caused by myocardial ischemia-reperfusion and protect myocardial cells.

Key words: edaravone; off-pump, coronary artery by pass; myocardial ischemia

依达拉奉(化学名为 3-甲基-1-苯基-2-吡啶啉-5-酮)是一种新型的氧自由基清除剂,最早作为脑保护剂应用于神经系统疾病的治疗,由于它独特的清除自由基和减轻缺血再灌注损伤的作用机制,其适应性可进一步扩大到治疗心肌缺血等多个领域,在不停跳冠状动脉搭桥术中,能有效减少心肌缺血再灌注损伤和保护心肌细胞^[1-2]。为探讨依达拉奉对不停跳冠状动脉搭桥术中心肌缺血的预防作用,选取 2011 年 6 月至 2012 年 12 月来本院接受不停跳冠状动脉搭桥术的 78 例患者进行分析,分析依达拉奉对患者预防心肌缺血的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2011 年 6 月至 2012 年 12 月来本院接受

不停跳冠状动脉搭桥术的 78 例患者,男 43 例,女 35 例,年龄 38~66 岁,平均(57.8±7.8)岁,所有患者均自愿签署知情同意书,且该方案经本院伦理委员会批准。随机双盲分为治疗组(依达拉奉治疗)和对照组(生理盐水),每组 39 例。所有患者的入选条件:(1)所有患者术前均经过冠状动脉造影确定冠状动脉血管 2~4 支病变;(2)美国麻醉医师学会(American society of anesthesiologists, ASA)Ⅲ~Ⅳ级,纽约心脏病协会心脏指数(New York Heart Association, NYHA)心功能 II~III 级;(3)年龄 40~70 岁,性别不限;(4)体质量在 55~100 kg;(5)采用同样的麻醉方式,手术关键步骤由同一术者完成。(6)排除术中因病情变化改行体外循环下冠状动脉搭桥术的患者。所

* 基金项目:河北省卫生厅科学研究课题计划项目(20110308)。

作者简介:王莉(1979~),主治医师,硕士,主要从事麻醉研究。

△ 通讯作者, E-mail: maoruifen2006@sohu.com。

表 1 两组患者各时间点氧化指标的比较($\bar{x} \pm s, n=39$)

项目	组别	T1	T2	T3	T4
SOD(U/mL)	治疗组	87.28±6.41	93.98±6.91 ^{ab}	89.20±10.08 ^a	88.27±14.19 ^a
	对照组	89.55±8.06	81.30±9.70 ^b	79.96±8.06 ^b	80.72±13.50 ^b
MDA(nmol/mL)	治疗组	11.16±4.98	7.85±3.69 ^{ab}	8.38±3.61 ^{ab}	10.45±3.22 ^a
	对照组	10.57±3.82	12.16±3.67 ^b	11.95±2.63 ^b	14.62±4.13 ^b
CK-MB(U/L)	治疗组	9.69±3.52	27.58±10.11 ^{ab}	52.73±11.29 ^{ab}	70.67±21.50 ^{ab}
	对照组	10.28±4.08	44.12±12.07 ^b	90.75±21.43 ^b	107.08±23.09 ^b

^a: $P < 0.05$, 与对照组同时时间点比较; ^b: $P < 0.05$, 与同组 T1 时间点比较。

有患者采用同样的麻醉方式,手术关键步骤由同一术者完成。由一名麻醉护士根据随机数字和分组完成配药,患者、麻醉、外科和术后重症监护病房(ICU)的医生均不知分组情况,入选 78 例,统计 78 例。无缺失数据。

1.2 方法 术中麻醉以丙泊酚、舒芬太尼、异氟醚为主静吸复合麻醉,通过容量管理,血管活性药物和调控麻醉深度维持患者血流动力学的稳定。在麻醉诱导后控制脑电双频指数值为 40~50。术中应用血管扩张药为硝酸甘油 0.2~0.8 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$,正性肌力药为多巴胺 2~8 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$,维持收缩压在 90~140 mm Hg。治疗组持续静脉滴注依达拉奉 60 mg(用生理盐水稀释至 100 mL),对照组持续静脉滴注 0.9% 的生理盐水 100 mL,两组均在 30 min 内滴完。

1.3 观察指标 围术期观测 4 个时间点是术前(T1)、切口后 1 h(T2),术毕(T3),和术后 24 h(T4),比较两组患者各个时间点生命体征,观察并记录 4 个时间点的血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、磷酸肌酸激酶同工酶(creatinine kinase, MB isoenzyme, CK-MB),以及术前与术后 24 h 的血浆脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)、肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)浓度,并测定术前、后的左心射血分数(LVEF),并加以比较。SOD 测定采取南京建成生物工程研究所生产的 SOD 试剂盒;MDA 测定采用美国 Usen life science & technology company 生产的 MDA 试剂盒,均采用分光光度计测定,CK-MB 采用美国贝克曼库尔特公司生产贝克曼全自动生化仪测定。血浆 BNP 测定采用荧光免疫方法;血清 cTnI 测定采用化学发光法,BNP 与 cTnI 均由南京建成生物工程研究所生产的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒,所有操作方法均严格按试剂盒说明书进行。同时术后随访记录患者呼吸机治疗时间、ICU 停留时间、住院时间等并比较。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用单因素方差分析,组间两独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者各时间点各血清指标值的比较 T1 时间点,两组患者的血清 SOD,MDA,CK-MB 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),随着手术的进行,两组患者的血清 SOD,MDA,CK-MB 浓度呈现出一定的变化趋势,对照组血清 SOD 呈现下降趋势,治疗组在 T2 时间点的血清 SOD 检测结果明显升高,且 T2~T4 各时间点的检测结果均高于对照组($P < 0.05$)。两组患者的血清 MDA 检测结果同样证实了治疗组患者的抗氧化能力较强,见表 1。

2.2 两组患者 T1、T4 时间点的 BNP、cTnI、LVEF 检测结果比较 T1 时间点检测结果显示,两组患者的 BNP、cTnI、

LVEF 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),T4 时间点时检测结果发现,两组 BNP 均较 T1 时升高,但对照组升高明显,且明显高于治疗组;治疗组在 T4 时间点 cTnI 明显降低,而对照组略降低,治疗组 LVEF 较对照组高,从心肌损伤方面可以说明对照组较观察组严重,见表 2。

表 2 两组患者 T1、T4 时间点各血清值的比较($\bar{x} \pm s, n=39$)

项目	组别	T1	T4
BNP(pg/mL)	治疗组	209.21±31.92	240.92±36.95 ^{ab}
	对照组	199.57±58.61	284.08±88.42 ^b
cTnI(pg/mL)	治疗组	95.02±15.66	76.50±15.31 ^{ab}
	对照组	103.17±10.58	96.40±17.88
LVEF(%)	治疗组	59.07±9.27	63.87±8.20 ^{ab}
	对照组	59.07±8.75	59.52±7.80

^a: $P < 0.05$, 与对照组同时时间点比较; ^b: $P < 0.05$, 与同组 T1 时间点比较。

2.3 两组患者术后临床结果比较 术后呼吸机治疗时间治疗组为(3.21±1.20)h 明显短于对照组(3.76±1.41)h,两组比较差异有统计学意义($t = -1.858, P < 0.05$);ICU 住院时间治疗组(15.20±4.45)h 明显小于对照组(18.47±4.73)h,差异具有统计学意义($t = -3.144, P < 0.05$),总住院时间治疗组为(12.46±4.06)d,明显小于对照组(19.06±4.88)d,差异有统计学意义($t = -6.513, P < 0.05$)。

3 讨论

不停跳冠状动脉搭桥术不仅创伤小、恢复快,呼吸机辅助时间、住院时间明显缩短,医疗费用也相应降低,同时避免了体外循环的非生理性灌注损伤,可明显减轻凝血紊乱、全身炎症反应综合征、中枢神经系统并发症,成为冠心病外科治疗的新趋势^[3-4]。但该手术操作中的冠状动脉的阻断和再通易导致患者血流动力学紊乱、心肌氧供需的失衡、产生大量的氧自由基,导致冠状动脉痉挛、缺血,以致心肌损害^[5]。因氧自由基可引起细胞膜脂质过氧化反应,形成大量 MDA,使正常的膜结构受到破坏,而 SOD 是机体的内源性抗氧化剂,所以测定 SOD 与 MDA 可反映机体清除自由基能力及心肌组织过氧化程度^[6-8]。同时,BNP 在左心室壁张力改变和容量负荷改变时刺激释放,cTnI 是近年来研究较多的一种心肌收缩调节蛋白,与 CK-MB 一样都是在判断围术期心肌细胞损伤方面有较好的敏感性和特异性,是一种理想的心肌损伤特异性标志物^[9-10],因此本研究选择 SOD、MDA、CK-MB、BNP、cTnI 作为重要的测量指标,观察依达拉奉对不停跳冠状动脉搭桥术中心肌缺血的预防作用。

依达拉奉是一种新型的氧自由基清除剂,最早作为脑保护剂应用于神经系统疾病的治疗。可快速、高效的透过血脑屏障,并作用于靶组织,抑制自由基的生成和细胞脂质过氧化连锁反应,抑制脑细胞的过氧化,从而减轻脑水肿和脑组织损伤^[11-12]。有研究表明^[13],使用依达拉奉可以使心肌细胞的 SOD 活性增加,MDA 增加幅度减少,阻断自由基对心肌的损伤,进而可降低 CK-MB 的生成。经本研究发现,两组患者治疗的进行,对照组 SOD 显著降低,治疗组 SOD 活性有所升高,且各时间点均明显高于对照组,治疗组 MDA 与 CK-MB 值显著低于对照组。同时治疗组 BNP、cTnI、LVEF% 值均低于对照组,由此可以看出依达拉奉对行不停跳冠状动脉搭桥术的患者心肌功能具有一定的保护作用。术后呼吸机治疗时间、ICU 住院时间以及总住院时间比较,治疗组明显小于对照组。

依达拉奉具有清除自由基和减轻缺血再灌注损伤的作用,在不停跳冠状动脉搭桥术中能有效减少心肌缺血再灌注损伤并保护心肌细胞。

参考文献:

- [1] Hannan EL, Wu C, Smith CR, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization[J]. *Circulation*, 2007, 116(10): 1145-1152.
- [2] Yamazaki K, Miwa S, Toyokuni S, et al. Effect of edaravone, a novel free radical scavenger, supplemented to cardioplegia on myocardial function after cardioplegic arrest: in vitro study of isolated rat heart[J]. *Heart Vessels*, 2009, 24(3): 228-235.
- [3] Murzi M, Caputo M, Aresu G, et al. On-pump and off-pump coronary artery bypass grafting in patients with left main stem disease: A propensity score analysis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143(6): 1382-1388.
- [4] Jarral OA, Saso S, Athanasiu T. Off-pump coronary artery bypass in patients with left ventricular dysfunction: a meta-analysis[J]. *Ann Thorac Surg*, 92(5): 1686-1694.
- [5] Puskas JD, Kilgo PD, Lattouf OM, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting—the current state[J]. *Cerc J*, 2012, 76(4): 784-90.
- [6] Misra MK, Sarwat M, Bhakuni P, et al. Oxidative stress and ischemic myocardial syndromes[J]. *Med Sci Monit*, 2009, 15(10): RA209-219.
- [7] Weissmann G. Free radicals can kill you: Lavoisier's oxygen revolution[J]. *FASEB J*, 2010, 24(3): 649-652.
- [8] 黄承红, 蔡志友, 曾令琼, 等. 依达拉奉对脑出血患者血清 IL-1 β 、TNF- α 影响的研究[J]. *重庆医学*, 2008, 37(7): 728-729.
- [9] 蔡垣星, 卢家凯, 卿恩明, 等. 依达拉奉对不停跳冠状动脉旁路移植术患者心功能的保护作用[J]. *心肺血管杂志*, 2010, 29(3): 209-212.
- [10] Blonde-Cynober F, Morineau G, Estrugo B, et al. Diagnostic and prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) concentrations in very elderly heart disease patients: specific geriatric cut-off and impacts of age, gender, renal dysfunction, and nutritional status[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2011, 52(1): 106-110.
- [11] 吴信真, 李玄英, 严兴福, 等. 依达拉奉对急性颅脑外伤手术患者的脑保护作用[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(1): 116-118.
- [12] 刘娟, 姚国恩, 蒋晓江, 等. 自由基清除剂依达拉奉治疗脑出血 36 例疗效观察[J]. *重庆医学*, 2007, 36(13): 1257-1258.
- [13] 吴云良. 依达拉奉对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. *中国现代医生*, 2011, 49(18): 14-15, 17.

(收稿日期: 2013-07-25 修回日期: 2013-08-21)

(上接第 4040 页)

- [8] Perkins CL, Fox T, Elder E, et al. Image-guided radiation therapy (IGRT) in gastrointestinal tumors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 7(4): 372-381.
- [9] 张延可, 李宝生. 非小细胞肺癌适形放疗致急性放射性肺和食管损伤的相关因素研究进展[J]. *中国医疗前沿*, 2010, 9(1): 14-18.
- [10] Saeko H, Kayako T, Masahiro E, et al. Dosimetric predictor of radiation esophagitis in patients treated for non-small-cell lung cancer with carboplatin/paslitaxel/ radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(2): 291-295.
- [11] Fukumoto S, Shirato H. Small-volume image-guided radiotherapy using hypofractionated, coplanar, and non-coplanar multiple fields for patients with inoperable stage inon small cell lung carcinomas[J]. *Am Cancer Soci*, 2002, 95(7): 1546-1553.
- [12] 朱向帆, 王绿化, 赵路, 等. 局部晚期非小细胞肺癌三维适形放疗剂量和肿瘤体积与预后关系初探[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2008, 17(1): 26-29.
- [13] 刘飞, 李光, 党军, 等. 三维适形放疗非小细胞肺癌预后因素分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2007, 16(5): 344-347.
- [14] Lee DS, Kim YS, Kang JH, et al. Clinical responses and prognostic indicators of concurrent chemoradiation for non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2011, 43(1): 32-41.
- [15] 曹建忠, 欧广飞, 梁军, 等. 三维适形放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2011, 33(7): 529-534.

(收稿日期: 2013-06-25 修回日期: 2013-08-03)