

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.07.013

## 远端缺血预处理对胸腔镜下心脏手术 ATP 酶的影响\*

乔欣<sup>1</sup>, 杜耘<sup>1△</sup>, 刘毅萍<sup>1</sup>, 罗永金<sup>2</sup>, 张小飞<sup>1</sup>  
(重庆市人民医院:1. 麻醉科;2. 心外科 400013)

**[摘要]** **目的** 研究远端缺血预处理(RIPC)对全胸腔镜下心脏瓣膜置换术患者  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶和  $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$  酶的影响。**方法** 将 120 例全胸腔镜下心脏手术患者分为全胸腔镜体外循环对照组(C 组)和 RIPC+全胸腔镜体外循环组(RIPC 组)。观察 RIPC 组处理前后动脉血酸碱度的变化情况;检测比较不同时段心肌酶谱、肌钙蛋白 I 及氧化指标[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)];以及两组术前、术中以及术后  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶和  $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$  酶的水平。**结果** 与 C 组比较, RIPC 后动脉血酸碱度较低( $P < 0.05$ );RIPC 组肌酸激酶同工酶(CK-MB)和肌钙蛋白 I 在术后 6 h 和 24 h 低于 C 组( $P < 0.05$ ); SOD 活力高于 C 组而 MDA 水平低于 C 组( $P < 0.05$ );术后  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶和  $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$  酶的水平也不同程度的高于 C 组( $P < 0.05$ )。**结论** RIPC 可减轻全胸腔镜下心脏手术患者心肌损伤,这种保护作用可能与其激活相应 ATP 酶有关。

**[关键词]** 缺血预处理;腺苷三磷酸酶类;心脏瓣膜;胸腔镜检查;心肌保护**[中图分类号]** R619+.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)07-0910-03

## Effects of remote ischemic preconditioning on ATP enzyme in thoracoscopic heart operation\*

QIAO Xin<sup>1</sup>, DU Yun<sup>1△</sup>, LIU Yiping<sup>1</sup>, LUO Yongjin<sup>2</sup>, ZHANG Xiaofei<sup>1</sup>(1. Department of Anaesthesiology; 2. Department of Cardiac Surgery, Chongqing  
Municipal People's Hospital, Chongqing 400013, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the effects of remote ischemic preconditioning(RIPC) on  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  enzyme and  $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$  enzyme in thoracoscopic heart operation. **Methods** One hundred and twenty patients with thoracoscopic heart operation were randomly divided into the thoracoscopic extracorporeal circulation control group (C) and RIPC plus thoracoscopic extracorporeal circulation group(RIPC). The acidity and alkalinity change of arterial blood before and after treatment was observed in the RIPC group; the changes of myocardial enzymes spectrum, cTnI and oxidation indicators(SOD, MDA) were compared among different time periods, and preoperative and postoperative  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  enzyme and  $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$  enzyme levels were also compared. **Results** Compared with the group C, the acidity and alkalinity of artery blood were lower after RIPC( $P < 0.05$ ); the levels of CK-MB and cTnI at postoperative 6, 24 h in the RIPC group were lower than those in those in the group C( $P < 0.05$ ); the SOD activity was higher than that in the group C, while the MDA level was lower than that in the group C( $P < 0.05$ ); the postoperative  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  enzyme and  $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$  enzyme levels were higher than those in the group C at different degrees. **Conclusion** RIPC can alleviate myocardial injury in the patients with thoracoscopic heart operation and this effect may be related with activation of corresponding ATP enzyme.

**[Key words]** ischemic preconditioning; adenosine triphosphatases; heart valves; thoracoscopy; myocardial protection

胸腔镜下心脏手术与传统心脏手术相比,明显减少手术入路创伤,失血少,恢复快,符合美容要求。但由于其操作较复杂,瓣膜置换时间及体外循环转流时间稍长,这对缺血再灌注损伤的心肌保护提出了较高要求。远端缺血预处理(remote ischaemic preconditioning, RIPC)是在心肌缺血前将患者下肢血流反复阻断和开放一定时间,为随后产生的心肌缺血性损伤有保护作用的一种措施。本研究旨在验证 RIPC 对全胸腔镜下心脏瓣膜置换术患者心脏的影响,并初步探论其作用机制是否与 RIPC 后内环境的改变引起 ATP 酶的激活有关。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2013 年 1 月至 2016 年 12 月本院需择期进行全胸腔镜下体外循环心脏二尖瓣置换+三尖瓣修复手术患者 120 例,年龄 41~69 岁,体质量 49~68 kg,性别不限,心功能 II~III 级,美国麻醉医师协会(ASA)分级 II~III 级,术前心脏彩超示射血分数(EF)40%~60%,分为 2 组,分别为全胸腔镜

体外循环对照组(C 组)和 RIPC+全胸腔镜体外循环组(RIPC 组),每组 60 例。C 组:常规双腔气管插管,全胸腔镜体外循环心脏手术;RIPC 组:行双腔气管插管作全胸腔镜体外循环心脏手术,术前于麻醉诱导后在股动静脉插管同侧下肢止血带包扎,采用 14 cm 宽的血压计袖带压迫患者下肢大腿根部阻断血流(袖带压力保持在 200 mm Hg,以足背动脉无法触及,同侧指端氧饱和度无法测出为标准),持续 5 min 阻断下肢血流,然后袖带放气使其再灌注 5 min,重复以上过程 3 次,共计 30 min。

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准:(1)单纯二尖瓣病变,行单瓣置换,三尖瓣修复;(2)术前无糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、脑血管病变等影响生存质量疾病;(3)术前治疗方案及药物服用情况相似。排除标准:术前双下肢超声示动脉有斑块形成、静脉有深静脉血栓形成可能者。该研究方案已获本院伦理委员会的批准,试验对象均签署知情同意书。

表 1 两组患者术中及术后情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	RIPC 结束/空白操作至手始(min)	主动脉夹闭时间(min)	术后停用多巴胺时间(h)	ICU 停留时间(d)
C 组	14.7 ± 3.5	85.6 ± 16.9	6.4 ± 1.4	2.0 ± 0.7
RIPC 组	13.9 ± 3.0	92.8 ± 23.3	5.1 ± 1.2	1.5 ± 0.7
P	0.171	0.176	0.498	0.540

**1.3 麻醉方法** 所有患者常规禁食禁饮,入室后开放外周静脉,常规监测心率、心电图、血压、氧饱和度、体温等,并行桡动脉穿刺置管测压、深静脉穿刺置管测压。麻醉诱导:静脉注射咪达唑仑 0.03 mg/kg、依托咪酯 0.40 mg/kg、舒芬太尼 0.8 μg/kg、顺式阿曲库铵 0.12 mg/kg;气管内插管机械通气,潮气量 6~8 mL/kg,频率 12 次/分钟,氧浓度 60%,吸呼比 1:2,麻醉维持:静脉泵注丙泊酚 0.4 mg · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>,七氟醚 1%,舒芬太尼和顺式阿曲库铵维持镇痛和肌肉松弛,术中尽量维持血流动力学的稳定。

**1.4 观察指标** 监测基础状态、RIPC 后即刻和处理后 30 min 动脉血血气分析中酸碱度 pH 值的变化;在麻醉诱导前、RIPC 处理后 6、24、48 h,以及 C 组与之相对应的时间上抽静脉血检测心肌酶谱和肌钙蛋白(cTnI)的变化;比较不同时间点氧化指标血清超氧化物歧化酶(SOD)活力、丙二醛(MDA)水平,以及血清 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 和 Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>-ATP 酶水平。

**1.5 统计学处理** 运用 SPSS20.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,组内比较采用单因素方差分析,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 基本情况的比较** 比较两组的基本情况,包括术前、术中及术后的情况,排除由于手术操作等原因造成的干扰,并对比两组术后恢复情况,差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

**2.2 动脉血气分析中 pH 值的比较** 观察 RIPC 组处理前基

础状态、RIPC 后即刻和 30 min 后各时间点动脉血气分析结果中酸碱度 pH 值的变化,并将之与 C 组同时时间点的结果相比较,RIPC 组在处理后立即动脉血 pH 值较 C 组降低 (*P* < 0.05),见表 2。

表 2 两组患者不同时间点血气分析中酸碱度 pH 值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	处理前	RIPC 后即刻	RIPC 后 30 min
C 组	7.39 ± 0.04	7.37 ± 0.04 <sup>a</sup>	7.39 ± 0.03
RIPC 组	7.40 ± 0.03	7.34 ± 0.02 <sup>ab</sup>	7.38 ± 0.02 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:*P* < 0.05,与同组处理前比较;<sup>b</sup>:*P* < 0.05,与 C 组同时时间点比较

**2.3 心肌酶谱和 cTnI 的比较** 比较对两组分别在术前、RIPC 组或 C 组同时时间点后 6、24、48 h 心肌酶谱和 cTnI 的结果。结果显示 RIPC 组肌酸激酶同工酶(CK-MB)和 cTnI 在术后 6 h 和 24 h 低于 C 组(*P* < 0.05)。见表 3。

**2.4 患者氧化指标和血清 ATP 酶水平的比较** 与 C 组比较,两组术前各指标差异无统计学意义。RIPC 组 6 h 时,SOD 活力、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 及 Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>-ATP 升高,MDA 水平下降,差异有统计学意义 (*P* < 0.05);24 h 时,RIPC 组 MDA 水平仍较 C 组下降,Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 和 Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>-ATP 仍高于 C 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 4。

表 3 两组患者不同时间点 cTnI 和心肌酶谱的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	组别	术前	6 h	24 h	48 h
cTnI(μg/L)	C 组	0.01 ± 0.01	10.97 ± 2.00	8.83 ± 1.86	5.55 ± 1.64
	RIPC 组	0.02 ± 0.01	9.96 ± 1.82 <sup>a</sup>	6.90 ± 1.57 <sup>b</sup>	4.96 ± 1.35
CK-MB(μg/L)	C 组	1.20 ± 0.40	28.20 ± 4.40	52.80 ± 8.10	44.60 ± 7.80
	RIPC 组	1.10 ± 0.40	26.10 ± 4.80 <sup>a</sup>	47.60 ± 7.00 <sup>a</sup>	38.30 ± 6.80 <sup>a</sup>
乳酸脱氢酶(U/L)	C 组	191.10 ± 43.00	347.30 ± 78.80	521.70 ± 98.80	532.90 ± 88.80
	RIPC 组	196.20 ± 28.80	320.40 ± 69.50	488.00 ± 87.10	490.70 ± 73.90

<sup>a</sup>:*P* < 0.05,<sup>b</sup>:*P* < 0.01,与 C 组同时时间点比较

表 4 两组患者不同时间点血清中氧化指标和 ATP 酶水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	组别	术前	6 h	24 h
SOD(U/mL)	C 组	65.78 ± 8.42	77.44 ± 7.47	68.49 ± 7.14
	RIPC 组	65.12 ± 8.34	81.91 ± 8.92 <sup>a</sup>	71.68 ± 7.20
MDA(nmol/mL)	C 组	3.31 ± 0.46	4.88 ± 0.93	5.53 ± 1.02
	RIPC 组	3.33 ± 0.53	4.05 ± 0.50 <sup>b</sup>	4.89 ± 0.87 <sup>a</sup>
Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATP(U/mL)	C 组	14.13 ± 1.90	12.57 ± 1.81	12.61 ± 1.94
	RIPC 组	13.87 ± 1.51	13.28 ± 1.57 <sup>a</sup>	13.43 ± 1.59 <sup>a</sup>
Ca <sup>2+</sup> -Mg <sup>2+</sup> -ATP(U/mL)	C 组	11.62 ± 1.81	9.99 ± 1.78	10.11 ± 1.68
	RIPC 组	12.25 ± 1.43	11.40 ± 1.59 <sup>b</sup>	12.43 ± 1.38 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>:*P* < 0.05,<sup>b</sup>:*P* < 0.01,与 C 组同时时间点比较

### 3 讨 论

近年来逐渐有研究将 RIPC 应用于临床患者的介入手术、冠脉搭桥手术、瓣膜置换手术、先心病矫治术及特殊患者(比如糖尿病)的心脏手术<sup>[1-3]</sup>,探讨其对手术患者心脏的影响,但其结果不一,可能与临床试验干扰因素较多有关<sup>[4-6]</sup>。RIPC 可能是通过体液因子作用于心肌细胞的线粒体功能而产生保护作用<sup>[7]</sup>。该研究旨在观察 RIPC 对全胸腔镜下心脏手术缺血再灌注心肌的影响,并初步探讨其作用机制。本研究选用全胸腔镜下体外循环心脏二尖瓣置换加三尖瓣修复手术患者作为研究对象,术前用药情况基本相似,麻醉用药、手术操作及手术时间相对一致,较大程度地避免了由于患者自身情况、手术操作及术后治疗措施不同对研究结果的干扰,更好地讨论 RIPC 对心脏及内环境的影响。

有研究显示,在离体大鼠心脏模型中心肌缺血再灌注早期进行延迟性酸处理可以激活 PI3k-Akt-eNOS 等一系列信号通路,产生类似缺血预处理的心肌保护作用<sup>[8]</sup>。另有研究在大鼠脑缺血再灌注前通过吸入不同浓度的二氧化碳气体改变再灌注血液的酸碱度,证明缺血再灌注时通过较轻程度的延迟性酸处理可减轻脑缺血再灌注损伤,这可能与酸处理阻止了线粒体通透性转换孔开放,从而避免线粒体依赖性凋亡有关<sup>[9]</sup>。在临床肝移植的研究中也发现短暂的延迟性酸灌注可保护缺血再灌注肝脏,这可能与 pH 反常有关<sup>[10]</sup>。pH 反常(pH paradox)是指缺血后再灌注时迅速纠正缺血组织的酸中毒,反而会加重缺血再灌注损伤的现象,其机制是相继通过  $H^+-Na^+$  交换和  $Na^+-Ca^{2+}$  交换,导致细胞内钙超载而损伤细胞。缺血再灌注可导致氧自由基的产生和钙超载,而这正是缺血再灌注损伤形成的主要因素。氧自由基触发脂质过氧化反应,导致细胞膜通透性增加,MDA 生成增加。正常情况下氧自由基可被 SOD、过氧化氢酶(CAT)和还原型谷胱甘肽过氧化物酶(GSHps)清除,但再灌注时超过这些酶分解能力之外的氧自由基无法清除,造成再灌注损伤<sup>[11]</sup>。再灌注损伤时 SOD 活力增加是清除氧自由基的一种保护性反应。在缺血缺氧的情况下, $Na^+-K^+-ATP$  和  $Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP$  酶活性降低可引起细胞内钙超载,维持  $Na^+-K^+-ATP$  和  $Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP$  酶活性则可显著减轻再灌注损伤,预防再灌注诱导的细胞坏死和凋亡<sup>[12]</sup>。

本研究结果显示,RIPC 可造成患者内环境酸碱度的变化,一段时间的酸性内环境可能激活一系列信号通路,而对缺血再灌注心肌产生类似酸中毒预处理的影响作用,减轻缺血再灌注损伤引起的 pH 反常导致的伤害。RIPC 组 CK-MB 和 cTnI 在术后 6 h 和 24 h 低于 C 组,说明 RIPC 对再灌注心肌有一定保护作用。术后 RIPC 组患者血清  $Na^+-K^+-ATP$  和  $Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP$  酶水平高于对照组,说明 RIPC 处理后 ATP 酶的活性增强, $Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP$  酶水平明显升高,可能与 RIPC 后钙超载的抑制有关;而术后 RIPC 组 SOD 活力明显高于 C 组,而 MDA 水平明显低于 C 组,说明 RIPC 处理后患者抗氧化能力有所提升。

研究显示,RIPC 后动脉血 pH 值有所降低,且其在全胸腔镜下心脏手术中对心功能有一定保护作用,这可能与内环境的改变使缺血再灌注心肌产生类似酸中毒预处理的作用,减轻氧自由基和钙超载引起的再灌注损伤,且使体内 ATP 酶维持在较稳定的功能状态而产生的保护作用有关。

### 参考文献

[1] WU Q, WANG T, CHEN S, et al. Cardiac protective effects of remote ischaemic preconditioning in children

undergoing tetralogy of fallot repair surgery: a randomized controlled trial[J]. *Eur Heart J*, 2017.

- [2] YILMAZTEPE M A, TAYLAN G, AKTOZ M, et al. The impact of a single episode of remote ischemic preconditioning on myocardial injury after elective percutaneous coronary intervention [J]. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*, 2017, 13(1): 39-46.
- [3] NEDERLOF R, WEBER N C, JUFFERMANS N P, et al. A randomized trial of remote ischemic preconditioning and control treatment for cardioprotection in sevoflurane-anesthetized CABG patients[J]. *BMC Anesthesiol*, 2017, 17(1): 51.
- [4] XU X, ZHOU Y, LUO S, et al. Effect of remote ischemic preconditioning in the elderly patients with coronary artery disease with diabetes mellitus undergoing elective drug-eluting stent implantation [J]. *Angiology*, 2014, 65(8): 660-666.
- [5] CAO Z, SHEN R, ZHANG X, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on acute myocardial injury in patients undergoing valve replacement [J]. *Ir J Med Sci*, 2017, 186(4): 889-893.
- [6] D'ASCENZO F, MORETTI C, OMEDE P, et al. Cardiac remote ischaemic preconditioning reduces periprocedural myocardial infarction for patients undergoing percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomised clinical trials [J]. *Eurointervention*, 2014, 9(12): 1463-1471.
- [7] NILGUEN G, LEONARDO M, CHRISTIANE S, et al. Cardiomyocyte mitochondria as targets of humoral factors released by remote ischemic preconditioning [J]. *Arch Med Sci*, 2017, 13(2): 448-458.
- [8] QIAO X, XU J, YANG Q J, et al. Transient acidosis during early reperfusion attenuates myocardium ischemia reperfusion injury via PI3k-Akt-eNOS signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013: 126083.
- [9] FAN YY, SHEN Z, HE P, ET AL. A novel neuroprotective strategy for ischemic stroke: transient mild acidosis treatment by CO2 inhalation at reperfusion [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(2): 275-283.
- [10] FUKAZAWA K, VITIN A A, PRETTO E A J R. Serum acidosis prior to reperfusion facilitates hemodynamic recovery following liver transplantation [J]. *J Anesth*, 2016, 30(1): 80-88.
- [11] SHEN M, WU R X, ZHAO L, et al. Resveratrol Attenuates Ischemia/Reperfusion Injury in Neonatal Cardiomyocytes and its underlying mechanism [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51223.
- [12] FUNK J A, SCHNELLMANN R G. Accelerated recovery of renal mitochondrial and tubule homeostasis with SIRT1/PGC-1 $\alpha$  activation following ischemia-reperfusion injury [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 273(2): 345-354.