

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.30.018

乌司他丁对 OPCABG 患者围术期内皮糖萼的影响*

吕强¹, 谢东篱¹, 王德亮², 李希²

(四川省人民医院:1. 麻醉科;2. 心外科, 成都 610072)

[摘要] **目的** 探讨乌司他丁对非体外循环冠状动脉搭桥术(OPCABG)患者围术期内皮糖萼的影响,探讨乌司他丁的肺保护机制。**方法** 选择择期行 OPCABG 患者 40 例,分为对照组(C组,20例)和乌司他丁组(U组,20例)。U组在麻醉诱导后 30 min 内恒速静脉输注乌司他丁 6 000 U/kg,然后持续每小时静脉输注 1 000 U/kg 至手术结束;C组采用同样的方法输注等量生理盐水。检测切皮前(T_0),全部冠状动脉近端吻合完成后 10 min(T_1),术毕(T_2),术后 6 h(T_3)时患者动脉血中多配体蛋白聚糖-1(Syndecan-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平情况;检测以上各时间点的动脉血气并计算氧合指数(OI)、肺泡动脉血氧分压差(PA_aO_2)。**结果** T_0 时,两组血浆 Syndecan-1 及 ICAM-1 水平,以及 OI 和 PA_aO_2 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。血浆 Syndecan-1 及 ICAM-1 水平在 T_1 、 T_2 时均升高,U组均低于 C组,差异有统计学意义($P<0.05$); T_3 时血浆 Syndecan-1 水平恢复到基线水平。与 T_0 相比, T_1 、 T_2 和 T_3 时两组患者 OI 均降低, PA_aO_2 均升高,但 U组较 C组明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 乌司他丁可改善 OPCABG 患者术后肺换气功能,其机制可能与减轻血管内皮糖萼降解,减少内皮下 ICAM-1 活化有关。

[关键词] 乌司他丁;非体外循环冠状动脉搭桥术;内皮糖萼;ICAM-1;肺功能**[中图分类号]** R614**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)30-3916-04**Effect of Ulinastatin on perioperative glycocalyx in patients undergoing OPCABG**LV Qiang¹, XIE Dongli¹, WANG Deliang², LI Xi²

(1. Department of Anesthesiology; 2. Department of Cardiac Surgery, Sichuan Provincial People's Hospital, Sichuan, Chengdu, 610072, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of Ulinastatin on perioperative glycocalyx and lung function in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG). **Methods** Forty patients, undergoing OPCABG, were assigned into control group (C group, 20 cases) and Ulinastatin group (U group, 20 cases). In U group, Ulinastatin 6 000 U/kg was injected within 30 min after induction of anesthesia, and then ulinastatin 1 000 U · kg⁻¹ · h⁻¹ was infused continuously by intravenous until the end of surgery; in C group, equal amount of normal saline was infused by the same method of U group. The radical artery blood was collected at four time point: before operation (T_0), at 10 min after the proximal coronary artery anastomosis was completed (T_1), at the end of operation (T_2), 6 h after the operation (T_3). The level of Syndecan-1 and ICAM-1 in blood was measured. Moreover, the blood gas analyses were preformed and the oxygen index (OI) and difference of alveolar arterial oxygen partial pressure (PA_aO_2) were calculated. **Results** There were no significant difference between two groups in OI, PA_aO_2 , Syndecan-1 and ICAM-1 at T_0 ($P>0.05$). The level of Syndecan-1, ICAM-1 were significant increase at T_1 , T_2 in two groups; furthermore, compared with group C, it was decreased in group U at each time point ($P<0.05$). The level of Syndecan-1 restored the baseline at T_3 . Compared with T_0 , OI decreased and PA_aO_2 increased at T_1 , T_2 and T_3 in both groups, and the two indexes in group U were improved compared with group C ($P<0.05$). **Conclusion** Ulinastatin could improve the postoperative pulmonary ventilation function in patients undergoing OPCABG, the mechanism might be, at partly, attributed to the reduction of glycocalyx shedding and the inhibition of ICAM-1 activation.

[Key words] Ulinastatin; off-pump coronary artery bypass grafting; glycocalyx; ICAM-1; pulmonary function

非体外循环冠状动脉(后简称冠脉)搭桥术(OP-CABG)可避免体外循环对机体生理功能的干扰,有利于降低凝血功能紊乱、补体激活等。但有研究显示,与体外循环下冠脉搭桥术(ONCABG)相比,OP-CABG 并不能阻止急性期炎症反应,术后急性炎症反应可能与外科创伤、部分心肌缺血再灌注损伤有关^[1]。急性炎症反应可引起冠脉搭桥术后多器官功能障碍,包括急性肺损伤。乌司他丁也可明显改善 OPCABG 术后患者肺功能,但其保护机制目前尚不完全清楚。内皮糖萼是衬于血管内皮表面带负电荷的富糖层,主要为多配体蛋白聚糖-1(Syndecan-1)等蛋白聚糖、硫酸肝素、透明质酸,以及附着的血浆蛋白。缺血、缺氧、炎症、脓毒症等可造成内皮糖萼脱落,血浆中 Syndecan-1 等内皮糖萼组分水平增加。有研究显示,与 ONCABG 一样,OPCABG 术中及术后早期血浆 Syndecan-1 水平升高,即内皮糖萼脱落明显增加^[2-3]。内皮糖萼脱落与组织水肿、炎症、白细胞和血小板黏附等有关。中性粒细胞在肺内黏附聚集,活化是造成肺损伤的最重要因素,而细胞间黏附分子(ICAM-1)是调节中性粒细胞与血管内皮黏附所必需的,因此,本研究拟通过观察 OPCABG 患者围手术期血浆中 syndecan-1 和细胞间黏附分子-1(ICAM-1),以及反应肺换气功能的氧合指数(OI)和肺泡动脉血氧分压差(PA_aO₂)的变化,研究 OPCABG 术中乌司他丁的肺保护机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经医院伦理委员会同意,患者均签署受试者知情同意书。选择 2016 年 5 月至 2017 年 10 月在本院择期行 OPCABG 术患者 40 例,所有手术均由同一组外科医生完成。排除标准:(1)严重肝肾损害者;(2)术前肺功能严重异常者;(3)急诊 OPCABG 患者;(4)同期需行其他心脏手术者。所有患者分为对照组(C 组)和乌司他丁组(U 组),每组 20 例。

1.2 方法 术前全部患者禁食 8 h,禁饮 4 h。入室后常规监测心电图(ECG)、脉搏血氧饱和度(SpO₂)、桡动脉有创血压。麻醉诱导采用咪达唑仑 0.03 mg/kg,顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg,依托咪酯 0.20 mg/kg,舒芬太尼 0.8 μg/kg。插入气管导管后,行机械通气,潮气量 8 mL/kg,呼吸频率 11 次/分钟。经颈内静脉穿刺置管监测中心静脉压。术中持续输注丙泊酚和瑞芬太尼,间断给予咪达唑仑、舒芬太尼、顺式阿曲库铵及吸入七氟烷维持麻醉深度和肌肉松弛。另外,术中使用变温毯维持鼻咽温 36.5~37.0℃。术中根据情况泵入肾上腺素、去甲肾上腺素及硝酸甘油,维持血流动力学指标稳定。根据文献 U

组在麻醉诱导后 30 min 内恒速静脉输注乌司他丁 6 000 U/kg,然后每小时持续静脉输注 1 000 U/kg 至手术结束;C 组采用同样的方法输注等体积生理盐水^[4]。

1.3 标本采集与指标检测 分别于切皮前(T₀),全部冠脉近端吻合完成后 10 min(T₁),手术结束时(T₂),术后 6 h(T₃)时经桡动脉采血 3 mL。取 0.5 mL 行血气分析,剩余部分离心(1 000 g,10 min)后,吸取血浆分装并储存于-80℃冰箱。记录动脉血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)、吸入氧浓度(FiO₂)。OI=PaO₂/FiO₂;PA_aO₂=[(大气压-饱和水蒸气压)×FiO₂-PaCO₂/呼吸商]-PaO₂。按照 ELISA 试剂盒操作指南检测血浆中 Syndecan-1 水平(法国 Diaclone Research 公司)、ICAM-1 水平(武汉华美生物技术有限公司)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内不同时间点比较采用重复测量的方差分析,组间比较采用单因素方差分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料 C 组中 1 例患者因术后行主动脉内球囊反搏治疗,U 组中 1 例患者因术中改为 ONCABG 而退出该研究。两组患者年龄、体质量、性别构成比、手术时间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s, n=19$)

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质量 ($\bar{x} \pm s$, kg)	男/女 (n/n)	手术时间 ($\bar{x} \pm s$, min)
C 组	61.1±8.9	68.8±6.8	5/14	288.7±34.2
U 组	59.7±7.9	67.8±5.0	4/15	300.8±33.2

2.2 两组患者 OI、PA_aO₂ 变化 切皮前,两组患者间 OI 和 PA_aO₂ 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);自 T₁ 到 T₃ 各个时间点,两组患者 OI 均降低($P < 0.05$);T₁、T₂ 时 PA_aO₂ 增加($P < 0.05$)。与 C 组相比,U 组患者在 T₁ 到 T₃ 各个时间点时 OI 均较高,PA_aO₂ 均较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者血浆 Syndecan-1 及 ICAM-1 水平 切皮前,两组患者血浆中 Syndecan-1 和 ICAM-1 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);与 T₀ 相比,两组患者在 T₁ 和 T₂ 时 Syndecan-1 明显升高($P < 0.05$),T₃ 时降低到基线水平;T₁、T₂、T₃ 各时间点 ICAM-1 水平均增加($P < 0.05$)。血浆中 ICAM-1 水平在 U 组增加程度均较 C 组低($P < 0.05$)。T₃ 时两组患者血浆中 ICAM-1 水平均下降,U 组 ICAM-1 下降更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组患者 OI、PA_aO₂ 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=19$)

项目	T ₀		T ₁		T ₂		T ₃	
	C 组	U 组	C 组	U 组	C 组	U 组	C 组	U 组
OI	420.0±36.5	431.7±27.6	351.2±32.2 ^a	384.7±22.9 ^{ab}	310.1±20.1 ^a	358.1±19.5 ^{ab}	272.5±21.9 ^a	323.1±16.2 ^{ab}
PA _a O ₂	128.2±21.5	120.1±15.5	168.8±18.4 ^a	148.5±13.6 ^{ab}	193.2±10.9 ^a	163.98±11.5 ^{ab}	171.4±10.2 ^a	145.2±8.1 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与 T₀ 比较; ^b: $P < 0.05$, 与 C 组比较

表 3 两组患者血浆 Syndecan-1、ICAM-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=19$)

项目	T ₀		T ₁		T ₂		T ₃	
	C 组	U 组	C 组	U 组	C 组	U 组	C 组	U 组
Syndecan-1(ng/mL)	30.6±4.2	31.5±4.4	159.2±13.2 ^a	134.2±8.2 ^{ab}	123.3±12.2 ^a	94.4±5.8 ^{ab}	32.7±4.6	37.2±4.8
ICAM-1(pg/mL)	373.6±58.7	372.4±61.6	1 291.5±146.5 ^a	855.6±98.5 ^{ab}	1 260.2±112.1 ^a	718.2±102.1 ^{ab}	736.0±97.0 ^a	483.9±104.2 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与 T₀ 比较; ^b: $P < 0.05$, 与 C 组比较

3 讨论

OPCABG 是目前治疗严重冠脉狭窄的主要方法之一。由于 OPCABG 术中不能避免大量炎性介质和氧自由基释放,因此术后同样可能发生重要脏器功能不全。CHIARENZA 等^[5]在对 ONCABG 及 OPCABG 患者术后早期呼吸相关变量的回顾性研究中发现,与 ONCABG 患者相比,OPCABG 仅仅轻微改善患者术后早期的氧合,术后早期均处于急性肺损伤范围内。因此,抑制 OPCABG 术中炎性反应,减轻术后肺损伤具有重要的临床意义。

乌司他丁是一种广谱蛋白酶抑制剂,具有稳定细胞膜、抑制炎性介质释放、保护器官功能等作用,还可促进组织修复。本研究结果显示,OPCABG 术后,患者肺换气功能受损,给予乌司他丁可提高术后早期 OI,降低 PA_aO₂,改善肺换气功能。肺功能受损可能与炎性介质释放,部分心肌缺血再灌注损伤有关。HEIJMANS 等^[6]在 OPCABG 患者的血清及肺泡灌洗液中均发现 TNF- α 水平升高。另外,OPCABG 术中 IL-6、IL-8 水平也明显升高^[4]。乌司他丁可抑制这些促炎因子释放,增加抗炎因子的生成,从而改善术后患者的肺功能^[7]。本研究中两组患者,术后早期 OI 呈逐渐下降趋势,这可能是由于肺间质内的渗出液逐渐增多,而肺间质水肿消退时间较长造成的。

正常情况下,ICAM-1 表达水平受到严格调控,但在促炎因子作用下,ICAM-1 表达增加。中性粒细胞通过 ICAM-1 与血管内皮黏附,导致肺内大量中性粒细胞聚集、活化,活化的中性粒细胞释放的弹性蛋白酶在肺损伤发生发展过程中起着重要作用^[8]。因此,抑制 ICAM-1 表达可减轻中性粒细胞在肺内聚集,减轻肺损伤^[9]。SHEN 等^[10]研究发现,乌司他丁可通过降低血液中粘附分子的表达,减轻急性肺损伤。本研究结果也提示,OPCABG 术中,血浆 ICAM-1 水平明显升高,乌司他丁可抑制 ICAM-1 表达。

血管内皮细胞上附有血管内皮表层,主要由内皮糖萼构成。完整的内皮糖萼在维持内皮的选择性滤过屏障和减少白细胞和血小板黏附等方面发挥作用。

多种临床病理条件下均可造成内皮糖萼成分 Syndecans、硫酸肝素等自血管内皮表层脱落,其中 Syndecan-1 是实验室和临床研究中最主要的观察对象^[11]。肺血管内皮糖萼脱落后,使正常情况下隐藏在血管内皮表面的黏附分子(ICAM-1 和血管细胞黏附分子)暴露出来,被中性粒细胞识别,并黏附至内皮表面,引起急性肺损伤^[12]。有研究显示,乌司他丁抑制内皮类肝素酶活化,保护肺内皮糖萼的完整性,减轻脂多糖诱导发生的 ARDS^[13]。

本研究也发现,OPCABG 术中血浆 Syndecan-1 水平明显升高,全部冠脉近端吻合完成后 10 min 会时达高峰;与 C 组相比,U 组可降低血浆 Syndecan-1 水平,减少内皮糖萼脱落。REHM 等^[14]在离体心脏灌注模型中发现,缺血再灌注损伤引起内皮糖萼脱落。由于 OPCABG 术中常常会发生部分心肌缺血再灌注损伤,同时手术创伤本身也可引起炎性介质释放。所以,非体外循环搭桥患者血浆中 Syndecan-1 水平仍升高 4 倍^[15]。而乌司他丁可以减轻心脏缺血再灌注损伤^[16]。因此,乌司他丁降低 OPCABG 术中血浆 Syndecan-1 水平可能也与减轻心脏缺血再灌注损伤有关。

综上所述,乌司他丁通过抑制 OPCABG 术中炎症介质的释放,减轻心脏缺血再灌注损伤,减少内皮糖萼脱落,抑制 ICAM-1 表达,减少白细胞在肺内聚集和黏附从而减轻肺损伤。

参考文献

- [1] HARMONINEN A, KAUKINEN L, PORKKALA T, et al. Off-pump surgery does not eliminate microalbuminuria or other markers of systemic inflammatory response to coronary artery bypass surgery[J]. Scand Cardiovasc J, 2006,40(2):110-116.
- [2] SVENNEVIG K, HOEL T, THIARA A, et al. Syndecan-1 plasma levels during coronary artery bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass[J]. Perfusion, 2008,23(3):165-171.
- [3] BRUEGGER D, REHM M, ABICHT J, et al. Shedding of

- the endothelial glycocalyx during cardiac surgery: on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 138(6): 1445-1447.
- [4] 王古岩, 金华, 何爱霞, 等. 乌司他丁对非体外循环冠状动脉旁路移植术病人围术期炎症反应的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2007, 27(6): 504-507.
- [5] CHIARENZA F, TSOUTSOURAS T, CASSISI C, et al. The effects of on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery on respiratory function in the early postoperative period [J]. *J Intensive Care Med*, 2017; 885066617696852.
- [6] HEIJMANS H J, LIEM K S, DAMOISEAUX G M, et al. Pulmonary function and inflammatory markers in patients undergoing coronary revascularisation with or without cardiopulmonary bypass[J]. *Anaesthesia*, 2007, 62(12): 1233-1240.
- [7] PANG X Y, FANG C C, CHEN Y Y, et al. Effects of ulinastatin on perioperative inflammatory response and pulmonary function in cardiopulmonary bypass patients[J]. *Am J Ther*, 2015, 23(6): e1680.
- [8] SANDHAUS R A, TURINO G. Neutrophil elastase-mediated lung disease[J]. *COPD*, 2013, 10 Suppl 1: 60-63.
- [9] MONDRINOS M J, ZHANG T, SUN S, et al. Pulmonary endothelial protein kinase C-delta (PKCdelta) regulates neutrophil migration in acute lung inflammation[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(1): 200-213.
- [10] SHEN J, GAN Z, ZHAO J, et al. Ulinastatin reduces pathogenesis of phosgene-induced acute lung injury in rats[J]. *Toxicol Ind Health*, 2014, 30(9): 785-793.
- [11] KOZAR R A, PATI S. Syndecan-1 restitution by plasma after hemorrhagic shock[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 78(6 Suppl 1): S83-86.
- [12] SCHMIDT EP, YANG Y, JANSSEN W J, et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis[J]. *Nat Med*, 2012, 18(8): 1217-1223.
- [13] WANG L P, HUANG X, KONG G Q, et al. Ulinastatin attenuates pulmonary endothelial glycocalyx damage and inhibits endothelial heparanase activity in LPS-induced ARDS[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2): 669-675.
- [14] REHM M, BRUEGGER D, CHRIST F, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia[J]. *Circulation*, 2007, 116(17): 1896-1906.
- [15] BRUEGGER D, SCHWARTZ L, CHAPPELL D, et al. Release of atrial natriuretic peptide precedes shedding of the endothelial glycocalyx equally in patients undergoing on- and off-pump coronary artery bypass surgery[J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(6): 1111-1121.
- [16] XIAO J, ZHU X, JI G, et al. Ulinastatin protects cardiomyocytes against ischemia? Reperfusion injury by regulating autophagy through mTOR activation[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(4): 1949-1953.

(收稿日期: 2018-05-11 修回日期: 2018-06-16)

(上接第 3915 页)

检查, 以降低临床漏诊、误诊率。本研究因研究时间和精力有限, 结果仍存在一定的不足之处, 如纳入样本量较小, 未分析单一 MRI 检查情况等, 后期仍需深入研究。

综上所述, 采用彩色多普勒超声联合 MRI 检查能提高对胎儿胼胝体发育不全诊断准确率, 可将 MRI 作为彩色多普勒超声检查的有利补充和验证手段。

参考文献

- [1] ELGAMAL E A, ELWATIDY S M, ALHABIB A F, et al. Agenesis of the corpus callosum associated with spinal open neural tube defect[J]. *Saudi Med J*, 2014, 35(Suppl 1): S57-63.
- [2] PALMER E E, MOWAT D. Agenesis of the corpus callosum: a clinical approach to diagnosis[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2014, 166(2): 184-197.
- [3] CRAVEN I, BRADBURN M J, GRIFFITHS P D. Antenatal diagnosis of agenesis of the corpus callosum[J]. *Clin Radiol*, 2015, 70(3): 248-253.
- [4] 李静, 聂芳, 汪延芳, 等. 颅脑超声评价新生儿脑发育与孕周, 出生体质量的相关性[J]. *中国医学影像技术*, 2018, 34(4): 491-494.
- [5] 郑昌业, 曹满瑞, 刘炳光. 胎儿胼胝体发育的磁共振研究进展[J]. *广东医学*, 2015(1): 153-155.
- [6] ILIK F, BILGILISOY U T. Agenesis of the corpus callosum and generalized epilepsy[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2015, 46(3): 253-255.
- [7] 胡丽燕, 郭福庆, 倪树建, 等. 新生儿胼胝体发育不全的影像学诊断及对比研究[J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(4): 323-325.
- [8] 潘莹莹, 赵萍, 曾兰芳, 等. 超声与核磁共振在诊断新生儿胼胝体发育不全中的比较[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(21): 3053-3054.
- [9] 陈婷, 张晶, 刘希胜, 等. 胎儿胼胝体发育不良的超声及 MRI 诊断[J]. *江苏医药*, 2015, 41(22): 2673-2675.
- [10] 叶芷君, 宁刚, 李学胜. 胎儿胼胝体发育不全的 MRI 诊断[J]. *放射学实践*, 2018, 33(6): 617-621.
- [11] 尤淑艳, 荆春丽, 张鹏. 胎儿透明隔腔异常的产前超声诊断及其临床意义分析[J]. 2017, 19(7): 487-490.
- [12] 闫军, 董素贞, 姬星. 胎儿胼胝体发育异常的产前 MRI 表现[J]. *医学影像学杂志*, 2016, 26(8): 1545-1546.
- [13] 甘婉玲, 伦翠婵. 超声与核磁共振诊断胎儿胼胝体发育不良的对比研究[J]. *实用临床医学*, 2017, 18(1): 74-75.

(收稿日期: 2018-05-28 修回日期: 2018-06-21)