

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.01391

• 短篇论著 •

## 脂肪乳对体外循环心瓣膜置换术心肌的保护作用

涂俊, 叶青, 周建良, 张小强, 吴永兵, 朱书强, 龙翔, 徐建军\*

南昌大学第二附属医院心胸外科, 南昌 330006

**[摘要]** **目的** 探讨体外循环下脂肪乳后处理对心瓣膜置换术患者心肌酶的影响。**方法** 将心瓣膜置换术患者40例随机分成2组, 试验组20例, 于主动脉开放即刻从体外循环机内快速注入200 mL脂肪乳; 对照组20例, 同法注入200 mL生理盐水。分别于主动脉阻断前及主动脉开放后0.5、1、2、4、24 h采集桡动脉血, 检测血清乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)浓度, 同时行动脉血气分析, 并记录两组患者血流动力学指标、体外循环时间、主动脉阻断时间、手术时间、心脏复跳情况、多巴胺使用量和术后辅助呼吸时间、重症监护室(ICU)停留时间、24 h尿量和24 h胸腔引流量。**结果** 两组患者血流动力学、多巴胺使用量、心脏自动复跳率、术后24 h尿量及24 h胸腔引流量比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 两组患者血清LDH、CK、CK-MB、cTnI水平均较主动脉阻断前升高( $P<0.05$ ); 与对照组相比, 试验组LDH在主动脉开放后24 h时降低( $P<0.05$ ), cTnI和CK在主动脉开放后4、24 h降低( $P<0.05$ ), CK-MB在主动脉开放后2、4、24 h时间点降低( $P<0.05$ )。**结论** 体外循环脂肪乳后处理可以降低心脏瓣膜置换术患者心肌酶的释放, 减轻心肌缺血再灌注损伤。

**[关键词]** 脂肪乳; 体外循环; 心脏瓣膜假体植入; 心肌保护

**[中图分类号]** R 654.27

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2014)12-1391-05

### Protective effect of intralipid on myocardium in extracorporeal circulation of cardiac valve replacement

TU Jun, YE Qing, ZHOU Jian-liang, ZHANG Xiao-qiang, WU Yong-bing, ZHU Shu-qiang, LONG Xiang, XU Jian-jun<sup>2\*</sup>

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of intralipid postconditioning on myocardial enzyme in patients receiving extracorporeal circulation of cardiac valve replacement. **Methods** Forty patients undergoing cardiac valve replacement were randomly divided into two groups. Patients in the experimental group were given intralipid (200 mL) immediately after aorta opening from the extracorporeal circulation machine, and those in the control group were given 200 mL normal saline in the same manner. The radial artery blood samples were collected at the beginning of the operation, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, and 24 h after aorta opening. The serum lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), and cardiac troponin I (cTnI) were observed and the blood gas analysis was performed. The hemodynamic parameters, time of cardiopulmonary bypass, time of aorta block, time of operation, recovery of heartbeat, the dosage of dopamine, assisted ventilation time, ICU detention time, 24 h urine amount, and 24 h drainage amount after operation were all recorded in the two groups. **Results** There were no significant differences in hemodynamic parameters, dosage of dopamine used, spontaneous recovery of heartbeat, 24 h urine amount, or 24 h drainage amount between the two groups ( $P>0.05$ ). The postoperative levels of serum LDH, CK, CK-MB, and cTnI were significantly higher than those before operation in both groups ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, the LDH level in the experimental group was significantly decreased 24 h after aorta opening ( $P<0.05$ ); cTnI and CK levels were significantly decreased 4 and 24 h after aorta opening ( $P<0.05$ ); and CK-MB level were significantly decreased at 2, 4, and 24 h after aorta opening ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Intralipid postconditioning by cardiopulmonary bypass can reduce the release of myocardial enzymes in patients receiving heart valve replacement surgery, thus alleviate myocardial ischemia-reperfusion injury.

**[Key words]** intralipid; extracorporeal circulation; heart valve prosthesis implantation; myocardium protection

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(12):1391-1395]

**[收稿日期]** 2014-04-25 **[接受日期]** 2014-07-17

**[作者简介]** 涂俊, 硕士生. E-mail: tujun126@126.com

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 0791-86311079, E-mail: xujianjun3526@163.com

脂肪乳注射液是由大豆油、卵磷脂、甘油和注射用水混合而成的一种安全的营养药品<sup>[1]</sup>。脂肪乳作为能量和脂肪酸的供体,安全用于临床已有50余年,其对人体脏器的保护作用逐渐引起人们的关注。近年来,有学者采用现代研究手段,对脂肪乳的心肌保护作用做了一系列研究<sup>[2-5]</sup>。但是以往研究中未见关于脂肪乳对体外循环(CPB)心瓣膜置换术心肌保护作用的相关报道。本研究旨在探讨脂肪乳对CPB心瓣膜置换术的心肌是否具有保护作用。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 纳入2013年2月至2013年7月在南昌大学第二附属医院心胸外科择期行成人心瓣膜置换术的患者40例。纳入标准:既往无心脏手术史,术前未使用可产生缺血预处理效应的药物;术前NYHA心功能分级Ⅱ~Ⅲ级、美国麻醉师协会(ASA)分级Ⅱ~Ⅲ级;术前血红蛋白、电解质及肝、肾、肺功能均在正常范围,术前营养状态中等及以上。排除营养不良者。整个试验过程遵循的程序符合南昌大学第二附属医院人体试验委员会所制定的伦理标准并得到该委员会的批准,受试对象术前均知情同意并签署该委员会制定的知情同意书。

1.2 分组和手术方法 用抽签法(由C1~20和T1~20分别20个签,共40个签装入同一信封,术前由甲实验员对符合入组标准的患者进行抽签分组;样本采集、记录、各指标测定由乙实验员完成)随机分成两组,每组20例。对照组:男8例、女12例,年龄(47.65±6.82)岁,体质量(61.45±8.60)kg;试验组:男9例、女11例,年龄(48.75±6.27)岁,体质量(59.60±8.27)kg。两组患者均为左房室瓣主动脉瓣膜置换术,年龄、体质量、性别、术前心功能和术前超声心动图(UCG)结果等临床指标差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

两组患者术前30 min肌注盐酸戊乙奎醚5 mg,咪唑达仑1 mg。麻醉诱导均采用咪唑达仑、芬太尼、维库溴铵,气管内插管后施行丙泊酚、芬太尼静脉复合麻醉,间断吸入七氟烷。手术均采用胸骨正中切口,全身肝素化后经升主动脉和上、下腔静脉插管建立CPB。行浅低温(28~32℃)CPB,灌注流量60~80 mL/(kg·min)。心肌表面置冰降温,阻断主动脉后经升主动脉根部灌注冷氧合血含钾心脏停

搏液20 mL/kg。主动脉阻断时间超过30 min,再次灌注心脏停搏液保护心肌。试验组:于主动脉开放即刻从体外循环机内快速注入200 mL脂肪乳(华瑞制药有限公司生产,规格为20%,250 mL/瓶);对照组:于主动脉开放即刻从体外循环机内快速注入200 mL生理盐水。术中置换瓣膜予以间断缝合或连续缝合,均为机械瓣(由St. Jude公司提供)。开放循环、心脏复跳后,术中、术后常规使用多巴胺。术后带气管内插管转入ICU。

### 1.3 观察指标

1.3.1 一般情况 记录两组患者CPB时间、主动脉阻断时间、手术时间;术后死亡和并发症;开放后心脏复跳情况及复跳后心律变化;术后辅助呼吸时间、24 h尿量、24 h胸腔引流量和ICU停留时间。

1.3.2 血流动力学和动脉血气分析 分别于主动脉阻断前及主动脉开放后0.5、1、2、4、24 h,记录血压(BP)、心电图(ECG)、心率(HR)、中心静脉压(CVP)等血流动力学指标及动脉血气分析结果中血氧分压和乳酸值,记录多巴胺使用量。

1.3.3 血清学指标 分别于主动脉阻断前及主动脉开放后0.5、1、2、4、24 h,从桡动脉采血5 mL,加入肝素抗凝管,超速低温离心后采集血清,所有标本均于-20℃冻存待测。测定血清肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、血清乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)含量。

1.4 统计学处理 为了减少CPB期间血液稀释对测定结果的影响,测定指标按如下公式校正:校正值=[实测值×术前红细胞比容(HCT)]/采样时HCT。应用SPSS19.0软件进行数据处理,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组组内、组间比较采用 $t$ 检验及重复测量方差分析;计数资料采用Fisher's精确概率检验进行比较。检验水准( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

2.1 一般情况 两组CPB时间、主动脉阻断时间及手术时间差异均无统计学意义( $P>0.05$ );试验组心脏自动复跳率(76.2%)与对照组(83.7%)比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但试验组室性心律失常发生率(19.5%)较对照组(22.4%)低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组术后24 h尿量和24 h胸腔引流量差异无统计学意义( $P>0.05$ );试验组术后辅助呼

吸时间和ICU停留时间均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。详见表1。两组均无患者死亡及重要并发症发生。

表1 两组患者手术和术后一般情况比较

 $n=20, \bar{x} \pm s$ 

组别	CPB时间 t/min	主动脉阻断 时间 t/min	手术时间 t/min	辅助呼吸 时间 t/h	24 h 尿量 V/mL	24 h 胸腔引 流量 V/mL	ICU 停留 时间 t/h
对照组	117.60±11.62	85.75±9.37	289.05±28.95	9.60±1.05	122.00±37.64	499.50±66.29	52.90±4.58
试验组	120.85±11.69	88.80±10.99	283.90±33.68	6.10±0.85*	116.00±34.40	521.50±74.22	38.85±2.11*

CPB: 体外循环; ICU: 重症监护室. \*  $P<0.05$  与对照组比较

2.2 血流动力学和动脉血气分析结果 组内比较: 各时段平均动脉压(MAP)之间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 主动脉开放后与主动脉阻断前比较两组 HR 和 CVP 均升高, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。组间比较: 两组间 MAP、HR 和 CVP 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 两组间多巴胺

使用量差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 两组在主动脉阻断前及主动脉开放后 0.5、1、2 h 动脉血氧分压和血乳酸含量差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 但在主动脉开放后 4、24 h, 试验组动脉血氧分压高于对照组, 血乳酸含量低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。详见表 2。

表2 两组患者血流动力学和血气分析结果

 $n=20, \bar{x} \pm s$ 

指标	组别	主动脉开放后					
		主动脉阻断前	0.5 h	1 h	2 h	4 h	24 h
MAP p/mmHg	对照组	84.10±8.17	81.60±5.89	81.25±5.34	82.30±5.72	81.95±5.81	82.50±5.80
	试验组	79.30±6.97	79.75±7.99	83.75±5.78	80.85±8.40	83.15±6.61	78.75±7.17
HR f/min <sup>-1</sup>	对照组	71.50±9.55	96.40±13.49*	102.20±15.46*	104.95±12.49*	99.10±13.53*	86.55±13.65*
	试验组	73.35±10.38	100.75±12.99*	100.95±15.77*	102.45±12.90*	102.10±12.96*	90.30±14.24*
CVP p/cmH <sub>2</sub> O	对照组	6.20±2.07	9.90±3.04*	12.05±3.86*	13.20±4.25*	13.75±4.74*	13.70±4.43*
	试验组	6.05±1.88	10.25±3.42*	12.10±3.54*	14.20±4.07*	13.20±4.75*	13.45±4.78*
多巴胺用量 ( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )	对照组	0.00±0.00	4.20±1.96	4.70±2.23	5.00±1.72	5.10±2.45	4.55±2.70
	试验组	0.00±0.00	4.10±1.86	4.90±2.29	5.50±1.61	4.75±2.24	4.85±2.56
动脉血氧分压 p/mmHg	对照组	225.90±32.68	236.65±83.14	238.90±85.16	252.20±58.22	190.40±63.83	145.70±52.65*
	试验组	235.20±38.77	231.80±74.49	232.60±67.06	248.60±80.64	241.35±66.91 <sup>△</sup>	194.05±54.96 <sup>△</sup>
血乳酸含量 c <sub>B</sub> /(mmol · L <sup>-1</sup> )	对照组	1.69±0.41	2.21±0.69*	2.64±1.03*	3.18±1.34*	4.41±1.61*	3.61±1.66*
	试验组	1.74±0.43	2.10±0.63*	2.53±0.71*	3.33±1.36*	2.80±1.22* <sup>△</sup>	1.78±0.85 <sup>△</sup>

MAP: 平均动脉压; HR: 心率; CVP: 中心静脉压. 1 mmHg=0.133 kPa; 1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa. \*  $P<0.05$  与主动脉阻断前比较; <sup>△</sup>  $P<0.05$  与对照组比较

2.3 血清学指标比较结果 组内比较: 两组患者主动脉开放后 0.5、1、2、4、24 h, cTnI、CK-MB、CK 和 LDH 水平均较主动脉阻断前升高, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。组间比较: 与对照组相比, 试验组

LDH 在主动脉开放后 24 h 时降低, cTnI 和 CK 在主动脉开放后 4、24 h 时间点降低, CK-MB 在主动脉开放后 2、4、24 h 时间点降低, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。详见表 3。

表 3 两组患者 cTnI、CK-MB、CK、LDH 结果

$n=20, \bar{x} \pm s$

指标	组别	主动脉阻断前	主动脉开放后				
			0.5 h	1 h	2 h	4 h	24 h
cTnI	对照组	0.02±0.01	9.45±2.95*	13.17±5.38*	18.40±9.16*	23.37±11.78*	11.41±6.76*
$\rho_B/(ng \cdot mL^{-1})$	试验组	0.02±0.01	8.97±3.01*	12.64±5.51*	19.17±10.33*	12.45±6.67*△	5.55±4.51*△
CK-MB	对照组	15.55±7.63	46.23±18.20*	63.98±20.02*	54.80±19.88*	51.28±20.05*	45.21±16.96*
$\mu_B/(IU \cdot L^{-1})$	试验组	17.37±7.26	50.29±16.70*	59.79±19.81*	39.78±13.68*△	36.27±11.46*△	28.11±10.10*△
CK	对照组	76.93±29.99	393.52±102.85*	469.01±104.25*	527.59±143.64*	728.37±203.00*	922.23±313.32*
$\mu_B/(IU \cdot L^{-1})$	试验组	72.14±31.22	359.85±91.08*	458.91±99.27*	491.49±144.65*	555.36±227.62*△	629.12±195.49*△
LDH	对照组	246.63±28.18	372.64±85.98*	402.15±96.11*	452.19±109.57*	431.23±129.35*	449.85±116.71*
$\mu_B/(IU \cdot L^{-1})$	试验组	244.69±28.02	366.77±86.168*	416.15±95.97*	425.26±123.74*	425.05±124.59*	330.68±100.57*△

cTnI:肌钙蛋白 I; CK-MB:肌酸激酶同工酶; CK:肌酸激酶; LDH:血清乳酸脱氢酶. \*  $P < 0.05$  与主动脉阻断前比较; △  $P < 0.05$  与对照组比较

### 3 讨论

良好的血液循环是机体正常代谢的保障,行心瓣膜置换术的患者在 CPB 下由于低温、低灌注等导致心肌供血不足,易发生缺血性损伤,在恢复血流后又使得缺血性损伤进一步加重。Rahman 等<sup>[6]</sup>认为,脂肪乳可以抑制心肌细胞 GSK-3 $\beta$  的释放,进而影响线粒体的通透性及细胞色素 C 的释放,减缓细胞凋亡的进程。Li 等<sup>[7]</sup>认为,脂肪乳可抑制心肌细胞线粒体的开放,并在再灌注的初期降低线粒体超氧化物的生成。

CK-MB 是 CK 的同工酶,几乎仅存在心肌中<sup>[8]</sup>。CK-MB 在检测心肌细胞坏死方面有较高的特异性<sup>[9]</sup>,能准确反映心肌细胞坏死的范围,被广泛用于临床工作中。cTnI 的变化与心肌缺血的时间、程度呈正相关<sup>[10]</sup>,且具有很高的心肌特异性<sup>[11]</sup>,极小范围的心肌细胞损伤、变性或坏死也能探测到血浆 cTnI 水平的升高<sup>[12-13]</sup>。CK 和 LDH 存在于心肌等组织中,心肌缺血损伤时,心肌中 CK、LDH 释放入血中,导致血清 CK、LDH 浓度显著增高<sup>[14-15]</sup>。故 LDH、CK、CK-MB、cTnI 等血清学指标能较好地反映心肌缺血再灌注损伤,尤其是 CK-MB 和 cTnI 能更直接地反映 CPB 术后心肌坏死情况。我们的研究显示,与对照组相比,试验组 LDH 在主动脉开放后 24 h 时降低( $P < 0.05$ ),cTnI 和 CK 在主动脉开放后 4、24 h 两个时间点也降低( $P < 0.05$ ),CK-MB 在主动脉开放后 2 h 时降低( $P < 0.05$ ),说明脂肪乳

对 CPB 术后心肌缺血再灌注损伤具有保护作用。

我们的研究结果显示,在主动脉开放后 4、24 h,试验组动脉血氧分压高于对照组,血乳酸含量低于对照组;试验组术后辅助呼吸时间和 ICU 停留时间均低于对照组。这些数据都提示脂肪乳对 CPB 后心肌缺血再灌注损伤具有保护作用,对 CPB 心瓣膜置换术后患者恢复有积极意义。另一方面,试验组术中、术后血流动力学变化,多巴胺使用量和术中心脏自动复跳率,术后 24 h 尿量和 24 h 胸腔引流量与对照组比较差异无统计学意义,表明脂肪乳用于 CPB 心瓣膜置换术心肌保护是相对安全的。

综上所述,脂肪乳在心瓣膜置换术主动脉开放后,可能通过降低心肌细胞膜的通透性,抑制心肌内 CK-MB、cTnI、CK、LDH 等释放,有效地阻止心肌细胞凋亡,减轻 CPB 心肌缺血再灌注损伤,对 CPB 心瓣膜置换术后心肌具有保护作用。此外脂肪乳作为传统的能量补充剂,安全性高,这为其作为心肌保护剂在 CPB 心瓣膜置换术中应用提供了可能。但由于我们的研究样本量较小,其有效性还有待大量病例的证实,其对 CPB 心瓣膜置换术心肌保护作用的机制尚需进一步研究。

### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

### [参考文献]

[1] Driscoll D F. Lipid injectable emulsion; pharmacopeial

- and safety issues[J]. *Pharm Res*, 2006, 23: 1959-1969.
- [2] Umar S, Nadadur R D, Li J, Maltese F, Partownavid P, van der Laarse A, et al. Intralipid prevents and rescues fatal pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure in rats[J]. *Hypertension*, 2011, 58: 512-518.
- [3] Nadtochiy S M, Redman E K. Mediterranean diet and cardioprotection: the role of nitrite, polyunsaturated fatty acids, and polyphenols[J]. *Nutrition*, 2011, 27(7-8): 733-744.
- [4] Geib A J, Liebelt E, Manini A F; Toxicology Investigators' Consortium (Toxic). Clinical experience with intravenous lipid emulsion for drug-induced cardiovascular collapse[J]. *J Med Toxicol*, 2012, 8: 10-14.
- [5] Bourne E, Wright C, Royse C. A review of local anesthetic cardiotoxicity and treatment with lipid emulsion[J]. *Local Reg Anesth*, 2010, 3: 11-19.
- [6] Rahman S, Li J, Bopassa J C, Umar S, Iorga A, Partownavid P, et al. Phosphorylation of GSK-3 $\beta$  mediates intralipid-induced cardioprotection against ischemia/reperfusion injury[J]. *Anesthesiology*, 2011, 115: 242-253.
- [7] Li J, Iorga A, Sharma S, Youn J Y, Partow-Navid R, Umar S, et al. Intralipid, a clinically safe compound, protects the heart against ischemia-reperfusion injury more efficiently than cyclosporine-A[J]. *Anesthesiology*, 2012, 117: 836-846.
- [8] Hoshino T, Sakai Y, Yamashita K, Kishi K, Tanjoh K, Hirayama A, et al. Clinical evaluation of a new creatine kinase MB activity reagent abrogating the effect of mitochondrial creatine kinase[J]. *Clin Lab*, 2013, 59: 307-316.
- [9] Goi L S, Sturmer G. Comparison between cardiac troponin T and creatinine kinase MB mass in the diagnosis of myocardial infarction[J]. *Heart*, 2012, 98: 1326.
- [10] Tiwari R P, Jain A, Khan Z, Kohli V, Bharmal R N, Kartikeyan S, et al. Cardiac troponins I and T: molecular markers for early diagnosis, prognosis, and accurate triaging of patients with acute myocardial infarction[J]. *Mol Diagn Ther*, 2012, 16: 371-381.
- [11] Adams J E 3rd, Dávila-Román V G, Bessey P Q, Blake D P, Ladenson J H, Jaffe A S. Improved detection of cardiac contusion with cardiac troponin I[J]. *Am Heart J*, 1996, 131: 308-312.
- [12] Thygesen K, Alpert J S, White H D; Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Jaffe A S, Apple F S, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2007, 116: 2634-2653.
- [13] Eggers K M, Jaffe A S, Svennblad B, Lindahl B. A novel approach to cardiac troponins to improve the diagnostic work-up in chest pain patients[J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2012, 11: 199-205.
- [14] Koyama T, Shimada M, Baba A, Kosugi R, Akaishi M. Effects of early reperfusion on creatine kinase release in patients with acute myocardial infarction: implications for reperfusion injury[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 155: 335-337.
- [15] Kopel E, Kivity S, Morag-Koren N, Segev S, Sidi Y. Relation of serum lactate dehydrogenase to coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110: 1717-1722.