

依达拉奉在心脏不停跳手术中对 C3、IL-6 及 IL-8 的影响

刘 俊, 冼 磊, 何 巍, 郭建极, 蔡志福, 雷宾峰

基金项目: 广西医疗卫生重点科研课题(桂卫重 200922); 广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题(Z2009105)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院心胸外科

作者简介: 刘 俊(1985-), 男, 硕士研究生, 医师, 研究方向: 心脏基础和临床研究。E-mail: jeey-817@163.com

通讯作者: 冼 磊(1973-), 男, 医学博士, 副教授, 研究方向: 心胸外科的基础与临床研究。E-mail: xianlei59@163.com

【摘要】 目的 观察依达拉奉在心脏不停跳手术基础上对 C3、IL-6、IL-8 的影响。方法 将 60 例需行二尖瓣置换术的风湿性心脏病患者随机分成两组: 实验组(E 组)30 例, 对照组(C 组)30 例。E 组于预充液中按 0.5 mg/kg 加入依达拉奉, C 组加入等量生理盐水。分别于术前、转机 30 min、停机、术毕、术后 24 h、术后 72 h 各时点观察血清 C3、IL-6、IL-8 含量的变化。结果 (1) C3 浓度水平随体外循环(CPB)及手术时间逐渐下降, 均于手术结束时达最低谷, 术后 24 h 开始升高, 术后 72 h 恢复至术前水平, 两组之间浓度水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。 (2) IL-6、IL-8 浓度水平随 CPB 及手术时间逐渐增高, 均于手术结束时达高峰, 术后 24 h 下降, 术后 72 h 恢复至术前水平, 两组之间浓度水平差异有统计学极显著意义($P < 0.01$), 实验组低于对照组。结论 依达拉奉在心脏手术中可减少炎症因子的生成, 减轻术后全身炎症反应。

【关键词】 依达拉奉; 体外循环; 心脏不停跳; 全身炎症反应; C3; IL-6; IL-8

【中图分类号】 R 654.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2010)02-0105-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.02.02

Effects of edaravone on plasmas levels of C3, IL-6 and IL-8 in patients undergoing on-pump beating heart surgery LIU Jun, XIAN Lei, HE Wei, et al. Department of Thoracic Cardiovascular Surgery, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of edaravone on plasmas levels of C3, IL-6 and IL-8 in patients undergoing on-pump beating heart surgery. **Methods** Sixty patients with rheumatic heart disease undergoing mitral valve replacement were divided into two groups: edaravone group (group E, $n = 30$): patients received edaravone injection 0.5 mg/kg in circuit priming fluids; Control group (group C, $n = 20$): patients received equal volume of normal saline. C3, IL-6 and IL-8 were respectively measured at six different time intervals (preoperation, 30 minutes after CPB, termination of CPB, postoperation, 24 hours and 72 hours after postoperation). **Results** (1) The levels of plasma C3 in both groups were declined from the beginning of CPB, reached trough at postoperation, elevated from the time of 24 hours after postoperation, restored to normal at the time of 72 hours after postoperation, there is no statistical difference between groups ($P > 0.05$). (2) The levels of plasma cytokines in both groups were elevated from the beginning of CPB, reached peak at postoperation, declined from the time of 24 hours after postoperation, restored to normal at the time of 72 hours after postoperation, the levels of edaravone group were lower than those of control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Edaravone can decrease the plasma levels of inflammatory cytokines such as IL-6 and IL-8, alleviate the postoperative systemic inflammatory response in cardiac surgery.

【Key words】 Edaravone; Cardiopulmonary bypass; On-pump beating heart surgery; SIRS; C3; IL-6; IL-8

体外循环心脏手术中由于手术创伤、体外循环本身、缺血再灌注损伤、内毒素血症、机械通气以及输血等原因可引起一系列复杂交错的全身炎症反应

(SIRS), 导致患者术后并发症及死亡率的显著增加。C3 的激活及炎症因子 IL-6、IL-8 的过量合成、释放在 SIRS 激活及维持过程中占有重要作用。依

达拉奉是一种新型氧自由基清除剂,能有效清除手术过程中产生的氧自由基及抑制脂质过氧化反应。本研究拟在浅低温体外循环心脏不停跳手术的基础上探讨依达拉奉对 C3、IL-6、IL-8 的影响。

1 对象与方法

1.1 对象与分组 选择广西医科大学第一附属医

院行浅低温体外循环心脏不停跳心脏直视二尖瓣置换术的风湿性心脏病患者 60 例,所有患者术前心功能 II ~ III 级,无细菌性心内膜炎,无肝肾功能不全史。随机分为对照组($n=30$)和实验组($n=30$),两组性别、年龄、体重等情况的比较均无统计学意义($P>0.01$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	体重(kg)	NYHA 心功能分级		心胸比	CPB 时间(min)
		男	女			II	III		
对照组	30	6	24	46.80 ± 12.31	50.52 ± 10.39	11	19	0.64 ± 0.07	71.13 ± 12.57
实验组	30	8	22	45.17 ± 10.67	52.75 ± 10.90	13	17	0.66 ± 0.08	67.60 ± 18.81
t/χ^2	-	0.373		0.549	0.812	0.278		0.772	0.855
P	-	0.542		0.585	0.420	0.598		0.443	0.396

1.2 方法

1.2.1 麻醉和体外循环的建立 麻醉前 30 min 肌注度冷丁 0.1 mg/kg、东莨菪碱 0.3 mg。咪唑啉、依托咪酯、芬太尼、维库溴铵诱导麻醉,麻醉诱导后气管插管,接麻醉机。咪达唑仑、芬太尼、维库溴铵维持麻醉。体外循环采用德国 STOCKERT III 型人工心肺机非搏动灌注,采用意大利 Dideco 公司生产的膜式氧合器(成人型)。胸骨正中切口,全身肝素化(3 mg/kg);体外循环(CPB)预充首次量为 1 800 ~ 2 000 ml,其中人造代血浆为 10 ~ 15 ml/kg,其余为林格氏液,晶体与胶体比为 1:0.5 ~ 0.6,血液稀释后患者的血红蛋白为 80 g/L。常规建立 CPB,鼻咽温控制在(32 ± 1)℃,二尖瓣置换术阻断上下腔静脉,不阻断升主动脉,不灌注心脏停跳液,切开右房及房间隔,进行二尖瓣置换术。

1.2.2 呼吸控制 术中采用可控的机械呼吸机(CMV)模式辅助呼吸,预设潮气量为体重(kg) × 10 ml,吸入氧浓度为 70%,呼吸频率为 12 次/min,无压力支持,体外循环期间停止辅助呼吸,于腔静脉重新开放时再次辅助呼吸。

1.2.3 瓣膜置换术 人工瓣膜均采用双叶机械瓣,二尖瓣以涤纶线间断缝合固定。

1.2.4 给药方法 实验组于转机前在预充液中按 0.5 mg/kg 加入依达拉奉(南京先声制药有限公司提供),对照组加入等量生理盐水。

1.2.5 血清标本采集与处理 分别于术前(T_1)、转机 30 min(T_2)、停机(T_3)、术毕(T_4)、术后 24 h(T_5)、术后 72 h(T_6)采集静脉血 4 ml 立即以 5 000 r/min 离心 5 min,分离血清,取 1 ml 血清立即检测 C3,另取 1 ml 血清置于 -80℃ 低温冰箱保存,以备测定 IL-6、IL-8。

1.2.6 C3 检测 C3 用日立 7170 型全自动生化分析仪检测(免疫比浊法),试剂由上海执诚生物技术有限公司提供。

1.2.7 细胞因子检测 IL-6、IL-8 采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法测定(试剂盒来自美国 R&D 生物制剂公司),所有测定数值均用红细胞比容值进行校正,校正公式为:校正值 = HCT 基础值/HCT 检测值 × 检测值。

1.3 统计学方法 实验数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS13.0 统计软件包的重复测量资料的方差分析法进行统计分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学显著意义。

2 结果

2.1 C3 血清浓度水平变化 两组病例 C3 各时点血清浓度水平(见表 2),各时点之间浓度水平差异有统计学极显著意义($F=316.094, P<0.001$),测定时点与病例分组不存在交互作用($F=0.261, P=0.891$)。C3 浓度水平随 CPB 及手术时间逐渐下降,

表 2 各时点两组血清 C3、IL-6、IL-8 变化比较($\bar{x} \pm s$)

时点	组别	C3(g/L)	IL-6(pg/ml)	IL-8(pg/ml)
T_1	对照组	1.29 ± 0.22	7.39 ± 1.97	5.04 ± 0.83
	实验组	1.30 ± 0.18	7.47 ± 1.78	5.34 ± 0.94
T_2	对照组	0.89 ± 0.14	58.76 ± 15.15	82.25 ± 19.39
	实验组	0.88 ± 0.14	56.44 ± 15.10	77.61 ± 11.82
T_3	对照组	0.61 ± 0.11	137.45 ± 19.99	147.15 ± 37.81
	实验组	0.57 ± 0.10	126.72 ± 13.40*	127.70 ± 23.80*
T_4	对照组	0.59 ± 0.07	208.39 ± 38.92	334.37 ± 76.27
	实验组	0.56 ± 0.09	187.82 ± 23.44*	287.19 ± 52.19*
T_5	对照组	0.95 ± 0.18	42.08 ± 5.80	52.20 ± 11.64
	实验组	0.95 ± 0.14	38.86 ± 3.73*	45.05 ± 9.54*
T_6	对照组	1.24 ± 0.16	8.48 ± 2.57	5.54 ± 2.24
	实验组	1.23 ± 0.10	8.13 ± 1.95	5.69 ± 1.21

注:与对照组同时点比较,* $P<0.05$

均于停机及手术结束两时点达最低谷,术后 24 h 开始升高,术后 72 h 恢复至术前水平,两组之间浓度水平差异无统计学意义($F=0.429, P=0.515$)。见图 1。

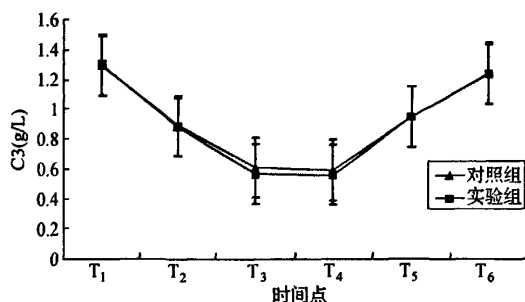


图1 两组患者各时点 C3 血清浓度水平轮廓图

2.2 炎性因子水平 两组病例 IL-6、IL-8 各时点血清浓度水平,各时点之间浓度水平差异有统计学极显著意义($F=1363.111, P<0.001; F=877.618, P<0.001$),测定时点与病例分组存在交互作用($F=3.821, P=0.025; F=5.471, P=0.009$)。IL-6、IL-8 浓度水平随 CPB 及手术时间递增,均于手术结束时达高峰,术后 24 h 下降,至术后 72 h 恢复至术前水平,两组之间浓度水平差异有统计学极显著意义($F=11.107, P=0.002; F=14.074, P<0.001$),实验组于停机、术毕及术后 24 h 3 个时点浓度水平低于对照组($P<0.05$)。见图 2,3。

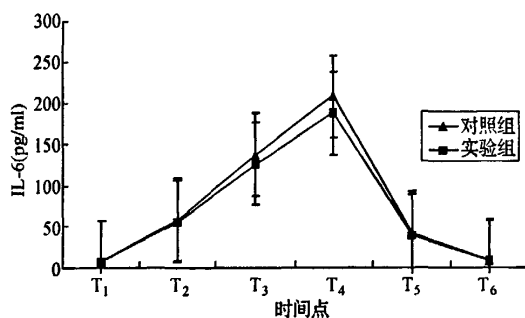


图2 两组患者各时点 IL-6 血清浓度水平轮廓图

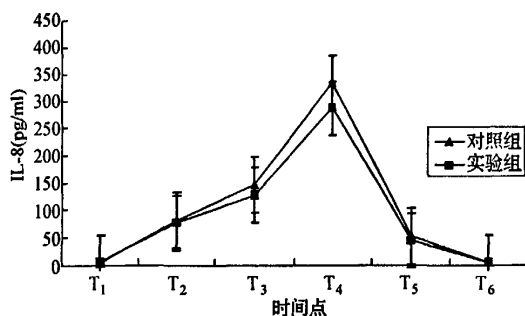


图3 两组患者各时点 IL-8 血清浓度水平轮廓图

3 讨论

3.1 体外循环技术为心内直视手术提供了可能,同时由于其必然导致的 SIRS 又引起患者术后并发症及死亡率的增加。CPB 转流开始后血液接触到人工材料非生理表面,表面接触系统、凝血系统、补体及纤溶等多个蛋白系统立即被激活,随后多个细胞系统陆续被激活(内皮细胞、中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、血小板等),构成 SIRS 的早期阶段,后阶段主要由缺血再灌注损伤、内毒素血症及输血相关性损伤维持及放大^[1]。CPB 过程中补体系统的激活主要经由旁途径水解 C3 生成 C3a 和 C3b,后与蛋白因子 B 结合生成 C3 转换酶(C3bBb),C3bBb 与 C3b 结合生成 C5 转换酶(C3bBbC3b),进一步裂解 C3、C5 生成 C3a、C3b、C5a、C5b,其中 C5a 能激活中性粒细胞(PMN),C5b 可最终合成能改变细胞内渗透压引起细胞溶解及凋亡的补体级联反应终末产物-膜攻击复合物(MAC)^[1,2]。另其他补体碎片 C3a、C4a、C5a 等都是重要的过敏毒素,可增加毛细血管通透性及改变血管紧张度引起平滑肌痉挛和低血压等。补体激活经典途径主要在 SIRS 后阶段由鱼精蛋白-肝素复合物及肠道异位进入体内的内毒素等激活^[3],但其在整个补体激活过程中所占比例极小。

3.2 IL-6、IL-8 为参与体外循环全身炎性反应的重要物质,其主要来源于外周循环的血液细胞及损伤的组织内皮细胞等^[4],通常作为判断炎性反应程度的指标。多数学者已证实 CPB 后患者血浆 IL-6 水平升高,且认为 CPB 后炎症反应与前炎症细胞因子(IL-6、TNF 等)有关^[5]。IL-6 为 CPB 期间炎症急性期的主要介质之一,可促进机体内源性炎性介质的释放及使肝脏合成一系列具有免疫活性的蛋白(例如 C-反应蛋白)诱导急性期炎症反应^[6]。另其可增强 PMN 粘附分子 CD18 及心肌细胞粘附分子 ICAM-1 的表达,促进 PMN 介导的心肌氧毒性损伤^[7],抑制心肌细胞功能,能引起左心功能不全^[8]。心内直视手术中 IL-8 在血浆及肺泡灌洗液中都发现含量增高^[9],IL-8 可增强 PMN 整联蛋白的表达,对 PMN 具有趋化作用,使其游走进入组织间隙引起组织损伤^[10]。另可通过聚集 PMN 于微血管,使微血管堵塞及通透性增加,引起器官组织水肿等功能障碍,甚至诱发多器官功能不全^[11,12]。

3.3 依达拉奉(3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮;MCI-186)为一种新型氧自由基清除剂,能清除体内过多产生的氧自由基及抑制脂质过氧化反应,另外还有

刺激前列腺素类物质生成及保护细胞膜的完整性的作用。有研究认为依达拉奉可间接通过清除氧自由基及降低 ROS 的信号转到作用抑制磷脂酶 A2 的激活,具有减轻肺损伤的作用^[13]。Ito^[14]等认为依达拉奉可抑制 IL-6mRNA 的表达,降低炎症反应程度。

3.4 本研究发现两组之间 C3 血浆浓度水平无差异,此可能与 CPB 过程中补体系统主要由人工材料非生理表面激活旁路途径有关,当血液接触到管道时补体系统立即被激活,而依达拉奉的主要作用机制是清除氧自由基及抑制脂质过氧化反应保护组织细胞,并不能影响补体系统的激活。炎症因子 IL-6、IL-8 于两组之间差异有统计学意义,于停机、术毕及术后 24 h 对照组较实验组高,而于其他时点则无统计学差异,此可能解释为依达拉奉本身并没有直接抑制白细胞介素等炎性因子合成的作用,而可能是通过清除缺血再灌注过程中生成的氧自由基及抑制脂质过氧化反应,减轻组织细胞损伤,减少血液细胞及组织内皮细胞的激活,从而减少 IL-6、IL-8 的释放有关。

3.5 通过本研究我们推测,依达拉奉在心内直视手术中可减少炎性介质的释放,降低炎症反应程度。其机制可能与依达拉奉减轻 SIRS 后阶段中缺血再灌注损伤有关,但其确切的作用机理有待于进一步探讨。

参考文献

- Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1-mechanisms of pathogenesis [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2009, 23(2): 223 - 231.
- 龚非力主编. 医学免疫学[M]. 第 2 版. 北京: 科技出版社, 2006: 48 - 51.
- Wan S, LeClerc JL, Vincent JL, et al. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies [J]. Chest, 1997, 112(3): 676 - 692.
- Massoudy P, Zahler S, Becker BF, et al. Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass [J]. Chest, 2001, 119(1): 31 - 36.

- Sander M, Heymann C, von Dossow V, et al. Increased interleukin-6 after cardiac surgery predicts infection [J]. Anesth Analg, 2006, 102(6): 1623 - 1629.
- Albacker T, Carvalho G, Schricker T, et al. High-dose insulin therapy attenuates systemic inflammatory response in coronary artery bypass grafting patients [J]. Ann Thorac Surg, 2008, 86(1): 20 - 27.
- Entman ML, Youker K, Shoji T, et al. Neutrophil induced oxidative injury of cardiac myocytes. A compartmented system requiring CD11b/CD18-ICAM-1 adherence [J]. J Clin Invest, 1992, 90(4): 1335 - 1345.
- Gulielmos V, Menschikowski M, Dill H, et al. Interleukin-1, interleukin-6 and myocardial enzyme response after coronary artery bypass grafting-a prospective randomized comparison of the conventional and three minimally invasive surgical techniques [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2000, 18(5): 594 - 601.
- McBride WT, Armstrong MA, Gilliland H, et al. The balance of pro and anti-inflammatory cytokines in plasma and bronchoalveolar lavage (BAL) at paediatric cardiac surgery [J]. Cytokine, 1996, 8(9): 724 - 729.
- Harmon D, Coleman E, Marshall C, et al. The effect of clomethiazole on plasma concentrations of interleukin-6, -8, -1beta, tumor necrosis factor-alpha, and neutrophil adhesion molecule expression during experimental extracorporeal circulation [J]. Anesth Analg, 2003, 97(1): 13 - 18.
- Sablotzki A, Dehne MC, Friedrich I, et al. Different expression of cytokines in survivors and non-survivors from MODS following cardiovascular surgery [J]. Eur J Med Res, 2003, 8(2): 71 - 76.
- Sablotzki A, Friedrich I, Mühling J, et al. The systemic inflammatory response syndrome following cardiac surgery: different expression of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients with and without multiorgan dysfunctions [J]. Perfusion, 2002, 17(2): 103 - 109.
- Reyes YA, Shimoyama T, Akamatsu H, et al. MCI-186 (edaravone), a free radical scavenger, attenuates ischemia-reperfusion injury and activation of phospholipase A(2) in an isolated rat lung model after 18 h of cold preservation [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2006, 29(3): 304 - 311.
- Ito K, Ozasa H, Horikawa S, et al. Edaravone protects against lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rat [J]. Free Radic Biol Med, 2005, 38(3): 369 - 374.

[收稿日期 2009 - 12 - 11][本文编辑 宋卓孙 黄晓红]

《中国临床新医学》杂志读者、作者联系卡

(本表复印填写后寄回本刊)

姓 名		性 别		出生年月		职 务	
职 称		学 位		专 业			
单 位			地 址				
电 话		E - mail				邮 编	