

阿魏酸钠对心脏瓣膜病患者脑保护的疗效观察

李美霞, 田国刚, 田毅, 李旭颖, 魏晓

摘要:目的 观察阿魏酸钠对体外循环(ECC)下心脏瓣膜置换术患者的脑保护作用。方法 选择2011年5月~2012年5月收治的心脏瓣膜病患者30例,随机分为实验组和对照组,每组15例。对照组常规ECC预充,实验组在对照组基础上加入阿魏酸钠8mg/kg,两组分别于手术前(T₁),ECC结束(T₂)、术后6h(T₃)、术后24h(T₄)检测血清丙二醛(MDA)浓度、超氧化物歧化酶(SOD)活性、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和S-100 β 蛋白的表达水平。结果 两组MDA、NSE、S-100 β 在T₂₋₄时间点均高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);两组术后SOD水平持续下降,但实验组术后各时间点下降幅度均低于对照组($P<0.05$)。结论 阿魏酸钠对ECC下心脏瓣膜置换术患者的脑损伤有保护作用,其与清除氧自由基(OFR),减少血清中的NSE、S-100 β 的表达有关。

关键词:阿魏酸钠;心脏瓣膜病;体外循环;脑保护

中图分类号:R542.5 文献标识码:B 文章编号:1009-9727(2013)6-773-03

Cerebral protective effect of sodium ferulate on patients received cardiac valve disease under extracorporeal circulation. LI Mei-xia, TIAN Guo-gang, TIAN Yi, et al. (*Anesthesiology of Haikou Municipal People's Hospital, Haikou 570208 Hainan, P. R. China*)

Abstract:Objective To observe the cerebral protective effect of sodium ferulate on patients received cardiac valve replacement surgery under extracorporeal circulation. **Methods** Thirty patients undergone cardiac valve replacement surgery in Haikou Hospital from May 2011 to May 2012 were randomly divided into control group and experimental group (15 cases in each group). Serum malondialdehyde (MDA) concentration, superoxide dismutase (SOD) enzyme activity, neuron specificity alkylene (NSE) and S-100 beta protein expression level were detected in four time points: before the surgery (T₁), at the end of ECC (T₂), 6h after the surgery and 24h after the surgery. **Results** Compared with control group, the expression level of MDA, NSE and S-100 β in T₂₋₄ time points were significant higher ($P<0.05$ or $P<0.01$); The level of postoperative SOD continued to decline, but the falling range in experiment group in the four time points were lower than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Sodium ferulate showed a cerebral protective effect on patients received cardiac valve replacement surgery under extracorporeal circulation. The mechanism may be related to removal of oxygen free radicals (OFR) and reduction of expression of NSE and S-100 beta in the serum.

Key words: Sodium Ferulate; Cardiac Valve Disease; Extracorporeal Circulation; Cerebral Protection

近年来,尽管心脏外科手术水平和体外循环(Extracorporeal circulation, ECC)技术有了较大的提高,但围术期脑损伤这一心脏手术主要并发症的发生率仍居高不下,怎样解决这一问题仍然是科学界的一大难题^[1-3]。我们以心脏瓣膜置换术患者为研究对象,应用预充液中加入阿魏酸钠的方法,观察其对氧自由基(Oxygen free radical, OFR)代谢水平,神经元特异性烯醇化酶(NSE)及脑损伤蛋白S-100 β 的影响,进而证实阿魏酸钠的脑保护作用,为临床减轻心脏瓣膜置换术患者脑损伤提供切实可行的解决办法。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2011年5月~2012年5月海口市人民医院收治的风湿性心脏瓣膜病拟行二尖瓣置换术患者30例。随机分为实验组和对照组。实验组为15例,其中男性8例,女性7例,年龄54~68(62.1 \pm

9.4)岁,病程7~21(18.2 \pm 3.4)年,心功能II级9例,III级6例;对照组为15例,其中男性10例,女性5例,年龄56~67(62.3 \pm 8.7)岁,平均病程9~19(17.4 \pm 2.8)年,心功能II级7例,III级8例。纳入标准为:(1)诊断:根据临床表现和心脏彩超明确诊断;(2)心功能(NYHA)分级:II~III级。排除标准:(1)术前有糖尿病;(2)有脑血管病史及神经精神症状;(3)术前已使用脑保护药物等。两组在年龄、性别、病程、心功能等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 给药方法 对照组常规ECC预充,实验组在对照组预充基础上一次性加入阿魏酸钠8mg/kg(溶于20ml生理盐水)于ECC预充液中。

1.2.2 麻醉与方法 两组患者均按本院心脏手术常规处理,患者进入手术室后在局麻下行桡动脉穿刺,

基金项目:海南省卫生厅普通科研课题(No.2012 PT57)

作者单位:海口市人民医院麻醉科,海南海口 570208

作者简介:李美霞(1969-),女,本科,副主任医师,主要从事心脏手术体外循环的临床工作。

采用静脉吸入复合麻醉,气管插管后麻醉机辅助呼吸并行颈内静脉穿刺置管,手术采用胸骨正中切口,常规建立ECC,主动脉根部灌注4℃冷血停搏液,行二尖瓣置换术。术中常规心脏手术监护,人工心肺机为TOSTRA HL-20型。膜式Terumo氧合器,灌注中鼻咽温30~32℃,灌注流量为2.0~2.8L/(m².min),平均动脉压50~70mmHg。

1.2.3 观察指标 于手术前(T₁)、ECC结束(T₂)、术后6h(T₃)及手术后24h(T₄)取颈内静脉血检测MDA、SOD、NSE及S-100β。MDA采用硫代巴比妥酸(TBA)法,黄嘌呤氧化法测定SOD活性(试剂盒由上海恒远生物科技有限公司提供),NSE和S-100β蛋白测定采用酶联免疫吸附法(试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供)。为消除ECC血液稀释对测定结果的影响,所有样本同时检测红细胞比积(Hct)进行校正,校

正值=(术前Hct×实测值)/采样时Hct。

1.2.4 统计学方法 采用SPSS13.0统计软件进行处理,数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较用配对t检验,组间比较用独立组t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OFR 代谢水平变化 两组MDA浓度在术后各时间点较术前均明显升高(P<0.01),实验组升高幅度低于对照组(P<0.05);两组SOD水平持续下降,实验组术后各时间点下降幅度低于对照组(P<0.05),见表1。

2.2 脑损伤指标变化 两组NSE水平术后显著升高(P<0.01),实验组升高幅度低于对照组(P<0.05)。两组S-100β蛋白在ECC结束时达峰值,但实验组明显低于对照组(P<0.05),见表1。

表1 两组患者MDA、SOD、NSE和S-100β的比较(n=15, $\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of MDA, SOD, NSE and S-100β level in patients of two groups (n=15, $\bar{x}\pm s$)

项目,Indicator	组别Group	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
MDA(nmol/ml)	对照组 Control	2.65±0.68	5.86±0.08**	7.82±4.71**	5.89±3.61**
	实验组 Experiment	2.83±0.76	4.25±0.42**△	5.81±2.8**△	4.28±2.42**△
SOD(U/ml)	对照组 Control	58.15±16.5	47.78±10.2**	42.23±9.1**	45.63±16.91**
	实验组 Experiment	60.8±16.75	56.58±9.8*△	52.12±7.62**△	57.13±16.39*△
NSE(μg/L)	对照组 Control	6.30±2.15	28.63±9.87**	20.28±5.82**	16.01±2.87**
	实验组 Experiment	6.64±1.45	24.13±7.14**△	15.68±4.65**△	12.63±3.0**△
S-100β(μg/L)	对照组 Control	0.04±0.02	1.78±0.59**	0.17±0.16*	0.07±0.08
	实验组 Experiment	0.038±0.18	1.39±0.49**△	0.09±0.08	0.05±0.01

注:与术前T₁比较*P<0.05,**P<0.01,与对照组比较△P<0.05。Note :Compared with T₁ *P<0.05,**P<0.01,Compared with control group△P<0.05

3 讨论

在ECC下行心脏瓣膜置换术,易引起心脑缺血再灌注损伤,缺血再灌注损伤的发生其内在主要机制为细胞内钙超载、OFR、游离脂肪酸增多及神经元细胞凋亡等。而OFR是造成脑缺血组织损伤的重要原因之一。

阿魏酸(ferulic acid)是桂皮酸的衍生物之一,系当归、川芎等中药的主要有效成分,其钠盐即阿魏酸钠(sodium ferulate)是一类新型的非肽类内皮素受体拮抗剂(ETRA),化学名称为3-甲氧基-4-羟基桂皮酸钠盐二水合物,可拮抗ET的全部生物效应。近年研究表明阿魏酸钠广泛参与心、脑、肝、肾等组织细胞的抗缺血再灌注损伤作用,其机制可能包括保护血管内皮,清除氧自由基,降低内皮素水平,增强内皮细胞功能,调节血管舒缩,平衡凝血机制,抑制血小板活性,改善微循环等^[4]。阿魏酸钠的苯烯结构能拮抗

ET,酚羟基结构能清除自由基,可清除OFR,能够改善能量代谢,增强组织抗氧化能力,减少脂质过氧化物生成发挥保护脑细胞作用^[5]。阿魏酸钠不仅具有脑保护,而且对心肌细胞缺氧复氧损伤有保护作用^[6]。我们前期研究表明,ECC预充液中加入阿魏酸钠可明显减少手术和体外循环引起的心肌酶释放和抑制脂质过氧化反应,可减轻心肌缺血再灌注损伤^[7]。

脑缺血再灌注可产生大量OFR,OFR攻击细胞膜,改变膜通透性,使膜通道开放,导致游离氨基酸释放和细胞内钙超载等,造成脑组织损伤,且脑组织中富含脂质,对OFR的损害尤为敏感。因此,OFR是造成脑缺血组织损伤的重要原因之一。SOD能够清除超氧阴离子自由基,保护细胞免受损伤,其活性间接反映了机体清除自由基的能力,MDA含量间接反映了细胞受自由基攻击的脂质过氧化程度^[8],在缺血时MDA含量上升,而SOD活性下降,自由基损伤加重。

本实验研究表明,实验组在体外循环开始后MDA含量显著上升,但上升幅度低于对照组($P<0.05$)。证明阿魏酸钠可以升高SOD活性,增加脑组织清除自由基能力,减少脂质过氧化物MDA的产生,从而增强组织的抗氧化能力,减轻自由基对神经细胞的攻击,有一定脑保护作用。

血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)是神经元和神经内分泌细胞所特有的一种酸性蛋白酶,神经内分泌肿瘤的特异性标志;S-100 β 蛋白(S-100 β)是一种酸性钙结合蛋白,与脑损伤过程密切相关,并在神经系统疾病中发挥重要作用。NSE与S-100 β 对认知功能障碍的预测及评估有一定的临床意义,可以反映神经胶质细胞受损的程度及早期发现术后脑损伤^[9,10]。本实验中两组术后NSE和S-100 β 浓度明显升高($P<0.05$),说明ECC引起脑缺血再灌注损伤,OFR大量释放,损伤星形胶质细胞和神经元,可释放出大量NSE和S-100 β 蛋白到脑脊液中,并透过受损的血脑屏障到达血液。但实验组NSE和S-100 β 升高幅度低于对照组($P<0.05$),表明阿魏酸可降低术中、术后血清中的NSE和S-100 β 的峰值及水平,减轻体外循环心脏手术的脑损伤程度。

阿魏酸钠用于心脏瓣膜置换术,有利于抑制炎症因子、氧自由基及拮抗内皮素等药效,对中枢神经系统有一定保护作用。

参考文献:

- [1] Ahoen J, Salmenpera M. Brain injury after adult cardiac surgery[J]. Acta Anaesthesiol Scandinavica, 2004, 48(1):4-19.
- [2] Baumgartner, willian A. Neurologic injury after cardiopulmonary bypass surgery[J]. J Neurosur Anesthesiol, 2004, 16(1):102-104.
- [3] Wernovsky Gil, Shilling ford, Amanda J, et al. Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease[J]. Current opinion in Cardiol, 2005, 20(2):94-99.
- [4] Vers A, Daghnie, VIRDIS A, et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of Cardiovascular disea[J]. Diabetes Care, 2009, 32 (2): 314-321.
- [5] Jing R, He GW, Wu Q, et al. The protective effect and its mechanism of MCI-002 on focal cerebral ischemia in rats[J]. Anhui Med Pharmaceut J, 2009, 13(12): 1463-1466. (In Chinese)
(景蓉, 何广卫, 吴强, 等. MCI-200对大鼠局灶性脑缺血的保护作用及机制[J]. 安徽医药, 2009, 13(12): 1463-1466.)
- [6] Wang JZ, Huang HY, Guo FX, et al. Protective effect of ferulic acid analogs on hypoxia-reoxygenation injury of cardiomyocyte[J]. China Trop Med, 2011, 11(12): 1505-1508. (In Chinese)
(王锦芝, 黄华永, 郭福晓, 等. 阿魏酸衍生物对心肌细胞缺氧复氧损伤的保护作用[J]. 中国热带医学杂志, 2011, 11(12): 1505-1508.)
- [7] Li MX, Tian Y, Fu BN, et al. The effect of Sodium Ferulate and Trimetazidine combined pre-condition for myocardial ischemia-Reperfusion injury[J]. Chinese Journal of Extracorporeal Circulation, 2012, 10(3): 133-135. (In Chinese)
(李美霞, 田毅, 符白嫩, 等. 阿魏酸钠和曲美他嗪联合预处理对心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国体外循环杂志, 2012, 10(3): 133-135.)
- [8] Schmidley JW. 10 questions on central nervous system vasculitis[J]. Neurologist 2008, 14(2):138-139.
- [9] Li YC, Xi CH, An YF, et al. Perioperative inflammatory response and protein S-100beta concentrations - relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2012, 56(5): 595-600.
- [10] Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, et al. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly[J]. Can Anaesth, 2005, 52(2): 137-142.
- [11] Science, 2006, 312(5778): 1355-1359
- [12] Kowalchuk GA, Speksnijder AG, Zhang K, et al. Finding the needles in the metagenome haystack[J]. Microbial Ecology, 2007, 53(3): 475-485
- [13] 季钧淘, 胡天惠. 宏基因组学及其在医药学中的应用[J]. 海峡预防医学杂志, 2011(03): 18-19
- [14] Ventura M, Turroni F, Canchaya C, et al. Microbial diversity in the human intestine and novel insights from metagenomics[J]. Front Biosci, 2009, 14:3214-3221
- [15] Sleator R, Shortall C, Hill C. Metagenomics[J]. Lett in applied microbiol, 2008, 47(5): 361-366
- [16] Gill SR. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome [J]. Science, 2006, 312(5778): 1355-1359
- [17] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65
- [18] 邱德有, 黄璐琦. 代谢组学研究——功能基因组学研究的重要组成部分[J]. 分子植物育种, 2004, (02): 165-177
- [19] Nicholson JK, Lindon JC. Systems biology: metabonomics[J]. Nature, 2008, 455(7216): 1054-1056
- [20] Tuohy KM, Gougoulas C, Shen Q, et al. Studying the human gut microbiota in the trans-omics era—focus on metagenomics and metabonomics[J]. Current pharma cal design, 2009, 15(13): 1415-1427

收稿日期:2013-03-11 编辑:吴中非

收稿日期:2013-03-22 编辑:谢永慧

(上接第772页)

ural products[J]. Chemistry & biology, 1998, 5(10): 245-249

- [12] Kowalchuk GA, Speksnijder AG, Zhang K, et al. Finding the needles in the metagenome haystack[J]. Microbial Ecology, 2007, 53(3): 475-485
- [13] 季钧淘, 胡天惠. 宏基因组学及其在医药学中的应用[J]. 海峡预防医学杂志, 2011(03): 18-19
- [14] Ventura M, Turroni F, Canchaya C, et al. Microbial diversity in the human intestine and novel insights from metagenomics[J]. Front Biosci, 2009, 14:3214-3221
- [15] Sleator R, Shortall C, Hill C. Metagenomics[J]. Lett in applied microbiol, 2008, 47(5): 361-366
- [16] Gill SR. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome

[J]. Science, 2006, 312(5778): 1355-1359

- [17] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65
- [18] 邱德有, 黄璐琦. 代谢组学研究——功能基因组学研究的重要组成部分[J]. 分子植物育种, 2004, (02): 165-177
- [19] Nicholson JK, Lindon JC. Systems biology: metabonomics[J]. Nature, 2008, 455(7216): 1054-1056
- [20] Tuohy KM, Gougoulas C, Shen Q, et al. Studying the human gut microbiota in the trans-omics era—focus on metagenomics and metabonomics[J]. Current pharma cal design, 2009, 15(13): 1415-1427

收稿日期:2013-03-22 编辑:谢永慧