论著

文章编号:1000-5404(2009)24-2490-03

抑肽酶和乌司他丁在体外循环中抗炎作用的比较

赵 艳[1],张 俊[1],彭 星[1],霍旭芳[1],余红岚[2],孔 航[1],史丽绢[1] (贵阳市第一人民医院:[1]麻醉科,[2]检验科,贵阳 550002)

摘 要:目的 比较抑肽酶和乌司他丁在心脏手术体外循环(extracorporeal circulation,ECC)中的抗炎作用。**方法** 选择60例心脏瓣膜置换手术患者,ASA Ⅱ~Ⅲ级,按随机数字表法分为乌司他丁组(U组)、抑肽酶组(A组)和空白对照组(C组),每组20例。于ECC前15 min(T1)、开放升主动脉后10 min(T2)、ECC结束后30 min(T3)、ECC结束后60 min(T4)4个时点取颈内静脉血测定下列指标:血浆IL-6、IL-8、IL-10及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)浓度。分析3组各时点炎性因子的变化。**结果** 3组血浆IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α浓度在T2、T3、T4时点均明显高于T1时点($P<0.01$);血浆IL-6、IL-8、TNF-α浓度在T2、T3、T4时点U组明显低于A、C组($P<0.05$,$P<0.01$),A组明显低于C组($P<0.05$);血浆IL-10浓度在T2、T3、T4时点U组、A组明显高于C组($P<0.05$,$P<0.01$),U组明显低于A组($P<0.05$)。**结论** 乌司他丁和抑肽酶在ECC中都能抑制炎性因子的产生,并可上调抗炎因子表达。乌司他丁在抑制炎性因子的产生方面强于抑肽酶,而抑肽酶上调抗炎因子表达的作用优于乌司他丁。两者都可有效抑制ECC诱发的炎性反应。

关键词: 体外循环;乌司他丁;抑肽酶;炎性因子

中图法分类号: R654.1;R969;R977 **文献标识码:** A

Comparative study on ulinastatin and aprotinin on anti-inflammatory in patients undergoing extracorporeal circulation

ZHAO Yan[1], ZHANG Jun[1], PENG Xing[1], HUO Xu-fang[1], YU Hong-lan[2], KONG Hang[1], SHI Li-juan[1] ([1]Department of Anesthesiology, [2]Department of Laboratory Medicine, First People's Hospital of Guiyang, Guiyang 550002, China)

Abstract: Objective To compare the effects of aprotinin and ulinastatin on antai-inflammatory in patients who undergoing cardiac valve replacement with extracorporeal circulation (ECC). **Methods** Sixty ASA Ⅱ to Ⅲ patients who underwent cardiac vavle replacement from June 2006 to March 2008 were randomly divided into 3 groups: ulinastatin group (group U, $n=20$), aprotinin group (group A, $n=20$) and control group (group C, $n=20$). Half dose of ulinastatin (2×10^4 U/kg) and aprotinin (56 U/kg) was given to corresponding groups 10 min before ECC, and the left half was added into priming solution, and control groups received normal saline at the same volume. The intravenous blood samples were taken from 15 min before ECC (T1), 10 min after opening ascending aorta (T2), 30 min after discontinuation of ECC (T3) and 60 min after discontinuation of ECC (T4), and the plasma concentrations of IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-α were detected to analyze the changes of the inflammatory factors in each group at 4 time points. **Results** The plasma concentrations of IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-α were significantly higher at time points T2, T3 and T4 than at T1. The plasma concentrations of IL-6, IL-8 and TNF-α at time points T2, T3 and T4 were significantly lower in group U than group A and group C ($P<0.05$, 0.01), and these concentrations in Group A were lower than in group C ($P<0.05$). The plasma concentration of IL-10 at time points T2, T3 and T4 in group U and group A were significantly higher than in group C ($P<0.05$, 0.01), with the former group significantly lower than the later ($P<0.05$). **Conclusion** Ulinastatin and aprotinin inhibits the inflammatory factors induced by ECC, and improves the expressions of anti-inflammatory factors. Ulinastatin is more effective than aprotinin in inhibiting the inflammatory factors. However, aprotinin is more effective than ulinastatin in upregulating the expressions of anti-inflammatory factors. Both of them can effectively suppress ECC-induced inflammatory response.

Key words: extracorporeal circulation; ulinastatin; aprotinin; inflammatory factor

大多数心血管手术需在体外循环(extracorporeal circulation, ECC)辅助下进行,但ECC可引发全身炎性反应,导致器官功能损害。如何减轻炎性反应保护器官功能近年来引起广泛关注。肝素涂层材料的使

作者简介:赵 艳,女,贵州省仁怀市人,主任医师,主要从事临床麻醉和体外循环中器官保护方面的研究,发表论文10篇。电话:(0851)5833195,E-mail:zy122565@sina.com

收稿日期:2009-06-05;修回日期:2009-07-29

用、外科手术技术的改进、封闭式静脉储血器的使用、抗炎药物的应用等方法均可减轻 ECC 中的炎性反应[1]。蛋白酶抑制剂抑肽酶和乌司他丁均可抑制 ECC 中的炎性反应[2,3],但有关两者抗炎作用的比较报道较少,尤其缺少在成人 ECC 中两药抗炎作用的对比研究。本研究通过观察 60 例心脏病瓣膜置换手术患者围术期炎性因子的变化,旨在比较抑肽酶和乌司他丁的抗炎作用,为临床合理用药提供依据。

1　资料与方法

1.1　病例选择

风湿性心脏病拟行心脏瓣膜置换术住院患者 60 例(2006 年 6 月 17 日至 2008 年 3 月 16 日期间本院心胸外科患者),男性 33 例,女性 27 例,年龄 27 ~ 44 岁,体质量 39 ~ 76 kg,ASA 分级Ⅱ ~ Ⅲ级,均无其他严重合并症和感染性疾病。随机数字表法分为 3 组:乌司他丁组(U 组)、抑肽酶组(A 组)、对照组(C 组)每组 20 例。患者知情同意,并经医院伦理委员会批准。3 组在性别、年龄、体质量、转流时间、阻断时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

表 1　3 组患者一般资料的比较

组别	例数	年龄(岁)	体质量(kg)	男/女	转流时间(min)	阻断时间(min)
U 组	20	31.5 ± 6.7	58.2 ± 5.6	8/12	98.3 ± 7.9	56.3 ± 5.6
A 组	20	28.3 ± 4.6	60.2 ± 5.7	14/6	103.9 ± 5.8	57.9 ± 8.3
C 组	20	32.4 ± 8.2	57.4 ± 3.8	11/9	97.6 ± 5.2	61.2 ± 7.1

1.2　方法

1.2.1　麻醉方法　　术前 30 min 肌注吗啡 0.02 mg/kg,东莨菪碱 0.006 mg/kg。以咪达唑仑 0.05 mg/kg 或依托咪酯 0.3 ~ 0.6 mg/kg、芬太尼 5 ~ 10 μg/kg、维库溴铵 0.1 ~ 0.15 mg/kg 静脉注射诱导插管,连接欧美达 7900 型麻醉机机械通气,潮气量 8 ~ 10 ml/kg,呼吸频率 10 ~ 12 次/min,保持 $PETCO_2$ 在 35 ~ 45 mmHg 之间。行桡动脉及颈内静脉穿刺置管。以美国 solar-8000 多功能监护仪常规监测 ECG、SpO_2、MAP、CVP、鼻温、肛温。间断静脉注射芬太尼(总量 < 50 μg/kg)和维库溴铵(0.05 mg/kg),吸入 1% ~ 2% 异氟醚,ECC 中血浆靶控输注丙泊酚 1.5 ~ 3 μg/ml 维持麻醉。术中使用美国 Aspect 公司A-2000XP 型 BIS 脑电双频谱指数监护仪维持 BIS 值在 50 左右。

1.2.2　用药情况　　U 组:乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司生产,规格为每瓶 10 万 U)2 × 10 万 U/kg;A 组:抑肽酶(珠海丽珠集团丽珠制药厂生产,规格为 278 单位/瓶)56 单位/kg,均以 100 ml 生理盐水稀释,于 ECC 前 10 min 输注半量,剩余半量加入 ECC 预充液中;C 组:不用乌司他丁和抑肽酶,以等量生理盐水替代。

1.2.3　ECC 方法　　使用 stockert Ⅱ 型人工心肺机和德国 Dideco 膜式氧合器,以复方氯化钠、6% 中分子羟乙基淀粉 130/0.4 作为预充液,保持 HCT 在 20% ~ 25% 之间,术中采用浅低温、中高流量灌注。ECC 流量和 MAP 分别维持在 2.0 ~ 2.8 L/(min · m^2)和 50 ~ 80 mmHg。器官保护采用阻断升主动脉,以 4∶1 氧合冷血含钾停跳液灌注,心内操作完成后,复温达鼻温 32 ℃左右,开放升主动脉,恢复冠状动脉循环。ECC 结束时,用鱼精蛋白拮抗肝素。以微量注射泵泵注多巴胺等药物以维持血流动力学稳定。

1.2.4　标本采集与测定　　分别在以下 4 个时点采集颈内静脉血 8 ml:①ECC 前 15 min(T1);②开放升主动脉后 10 min(T2);③ECC 结束后 30 min(T_3);④ECC 结束后 60 min(T4)。采集的血样用 3 000 r/min 离心 10 min 后留取上清液,分离血浆置入冰箱保存待测。用深圳赛尔生物技术公司酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒检测 IL-6、IL-8、IL-10 及 TNF-α 浓度,同时检测各时点 HCT 值,并记录主动脉阻断时间及 ECC 时间。为避免由于血液稀释的影响,对上述检测的炎性因子数值进行矫正,矫正值 = 实测值 × 转流前 HCT 值/实际 HCT 值。

1.3　统计学处理

采用 SPSS 11.0 统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用重复测量数据的方差分析,组间比较采用单因素方差分析。

2　结果

3 组血浆 IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α 浓度在 T2、T3、T4 时点均明显高于 T1 时点;血浆 IL-6、IL-8、TNF-α 浓度在 T2、T3、T4 时点 U 组明显低于 A、C 组($P < 0.05$,$P < 0.01$),A 组明显低于 C 组($P < 0.05$);血浆 IL-10 浓度在 T2、T3、T4 时点 U、A 组明显高于 C 组($P < 0.05$,$P < 0.01$),A 组明高于 U 组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2　3 组血浆 IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α 在各时点浓度的比较

(pg/ml, $n = 20$, $\bar{x} \pm s$)

组别	T1	T2	T3	T4
IL-6				
U 组	48.3 ± 11.3	87.3 ± 15.2[ac]	125.1 ± 11.2[ac]	86.2 ± 11.5[ac]
A 组	46.1 ± 10.5	102.3 ± 11.2[b]	148.2 ± 9.3[b]	162.8 ± 10.6[b]
C 组	53.8 ± 11.2	130.5 ± 16.1	167.3 ± 14.2	195.6 ± 12.2
IL-8				
U 组	46.0 ± 10.8	87.2 ± 13.2[ac]	108.0 ± 11.2[ac]	73.1 ± 12.7[ac]
A 组	39.3 ± 9.1	106.4 ± 11.6[b]	125.6 ± 13.5[b]	92.3 ± 11.5[b]
C 组	42.1 ± 7.6	129.2 ± 9.5	147.1 ± 14.5	126.1 ± 14.6
IL-10				
U 组	18.9 ± 7.1	64.0 ± 15.6[bc]	77.2 ± 9.6[bc]	65.3 ± 8.5[bc]
A 组	16.1 ± 9.2	83.5 ± 11.5[a]	89.1 ± 13.5[a]	76.4 ± 9.7[a]
C 组	16.7 ± 9.5	48.7 ± 12.2	61.7 ± 8.4	43.9 ± 11.9
TNF-α				
U 组	28.0 ± 5.6	63.2 ± 7.6[ac]	69.6 ± 6.3[ac]	72.3 ± 7.2[ac]
A 组	26.4 ± 6.5	78.9 ± 9.2[b]	82.2 ± 8.2[b]	94.3 ± 6.3[b]
C 组	25.7 ± 8.8	96.7 ± 8.3	114.0 ± 9.5	128.5 ± 9.1

a:$P < 0.01$,b:$P < 0.05$,与 C 组比较;c:$P < 0.05$,与 A 组比较

3　讨论

TNF-α、IL-6、IL-8 均为机体内的促炎因子,IL-10 是机体重要的抗炎因子,检测血浆中这几种炎性介质浓度可反映机体炎性反应的程度。

乌司他丁是从人尿中提取的蛋白酶抑制剂,对多种蛋白酶有抑制作用,并稳定溶酶体膜,抑制多种炎性递质释放对机体造成的损伤,近年来已被广泛应用于成人体外循环心脏手术中[4-6]。在急性坏死性胰腺炎的发展过程中,由多种因素引起的全身性炎性反应可导致心、肺、肝、肾等多器官功能障碍,乌司他丁可阻断全身炎性反应综合征的病理反应过程,现在也常用于急性坏死性胰腺炎的治疗[7,8]。

抑肽酶是一种非特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂,除能保护血小板功能、减少出血外,还能有效抑制 ECC 引起的炎性反应[9]。大剂量抑肽酶和大剂量乌司他丁的抗炎作用已得到肯定[10,11],故本研究所用抑肽酶和乌司他丁均为大剂量。本研究中,U 组应用乌司他丁后 IL-6、IL-8、TNF-α 升高幅度明显低于 A、C 组,说明 ECC 中应用乌司他丁可显著抑制炎性细胞因子的释放。而 Sugita 等[12]和李桂芬等[11]报道,乌司他丁在 ECC 中对 IL-8 的抑制作用不明显。可能是前者所用的剂量较小(5 000 U/kg),后者是在婴幼儿 ECC 中的研究,可能与婴幼儿转流中血液与异物接触面积相对较大,炎性反应较成人更为强烈有关。本研究 A 组应用抑肽酶后各炎性因子的升高幅度也明显低于对照组 C 组,说明抑肽酶在心脏手术 ECC 中对炎性反应的抑制也有肯定作用。

从研究结果可看出两药均可抑制促炎因子 IL-6、IL-8、TNF-α 的释放,上调抗炎因子 IL-10 表达。乌司他丁在抑制炎性因子的产生方面强于抑肽酶,而抑肽酶上调抗炎因子表达的作用优于乌司他丁,两者均可有效抑制 ECC 诱发的炎性反应。然而,由于抑肽酶是一种异种蛋白,具有抗原性,可引起过敏反应,严重者可致休克,甚至心跳骤停。本研究中 A 组出现 1 例严重过敏反应,采取各种抗休克措施均无效,紧急建立体外循环后方转危为安。近年来关于抑肽酶引起不良反应的相关报道越来越多[13,14],现在已经不主张使用抑肽酶。乌司他丁来源于人体,过敏反应发生率低,临床上无重大并发症发生的报道。

综上所述,抑肽酶和乌司他丁都可有效抑制 ECC 诱发的炎性反应。乌司他丁较抑肽酶有明显的优势,可取代抑肽酶用于 ECC 中,有广阔的应用前景。

参考文献:

[1] 蒋洪宇, 朱德明, 王 伟. 体外循环中全身炎性反应治疗策略[J]. 中国体外循环杂志, 2007, 5(3): 184 - 186.

[2] 赵琦峰, 胡型锑, 杜 杰, 等. 乌司他丁和抑肽酶对体外循环小儿炎性反应及心肌损伤的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2007, 27(3): 199 - 203.

[3] 向 强, 杨小文, 童爱萍, 等. 乌司他丁对成人先天性心脏病手术炎性反应的影响[J]. 中国体外循环杂志, 2007, 5(1): 17 - 19.

[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性反应的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2007, 27(6): 504 - 507.

[5] Sato Y, Ishikawa S, Otaki A, *et al*. Induction of acute-phase reactive substances during open-heart surgery and efficacy of ulinastatin. Inhibiting cytokines and postoperative organ injury[J]. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg, 2000, 48(7): 428 - 434.

[6] 魏兵华, 苟大明, 余志豪. 乌司他丁对体外循环中内皮相关因子的影响[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(15): 1543 - 1544.

[7] 朱法清, 黄秀丽, 苏 球, 等. 乌斯他丁在急性重症胰腺炎围手术期应用研究(附 30 例报告)[J]. 哈尔滨医药, 2007, 27(4): 20 - 21.

[8] 郝云鞍,杨铁成. 乌斯他丁治疗重症胰腺炎的疗效分析[J]. 局解手术学杂志, 2009, 18(3): 176.

[9] Landis R C, Haskard D O, Taylor K M. New antiinflammatory and platelet-preserving effects of aprotinin[J]. Ann Thorac Surg, 2001, 72(2): S1808 - S1813.

[10] 曹新来, 胡小琴, 李韶然. 抑肽酶剂量对体外循环炎性反应的作用及影响[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2001, 17(1): 25 - 26.

[11] 李桂芬, 孙桂民, 高国栋, 等. 乌司他丁对婴幼儿体外循环炎性反应的影响[J]. 中国体外循环杂志, 2003, 1(1): 13 - 15.

[12] Sugita T, Watarida S, Katsuyama K, *et al*. Effect of a human urinary protease inhibitor(Ulinastatin) on respiratory function in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass[J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2002, 43(4): 437 - 440.

[13] 周 刚, 付 强, 于洪涛. 抑肽酶过敏致心跳骤停抢救成功一例[J]. 临床麻醉学杂志, 2006, 22(4): 243.

[14] 赵 艳, 孔 航, 管 勇. 心脏手术中抑肽酶不良反应的诊治体会[J]. 临床麻醉学杂志, 2007, 23(8): 694.

(编辑 栾 嘉)

讣告

中国共产党优秀党员,新四军老战士,国内著名骨科专家,我国骨外固定奠基人,军队创伤骨科的开拓者,第三军医大学西南医院骨科主任医师、二级教授、博士生导师李起鸿同志,因肺癌晚期医治无效,于 2009 年 11 月 6 日 9 时 55 分在西南医院逝世,享年 82 岁。

李起鸿教授一生硕果累累。由他牵头建立了西南地区第一个骨科学博士学位授予点,在骨外固定技术、骨缺损、骨不连及骨延长方面,具有很深的学术造诣,将我国在该领域的研究推到了国际先进行列,曾创胫骨、股骨一期延长 26 cm 的世界记录。发表论文 300 余篇,主编专著 2 部。获国家科技进步二、三等奖、军队科技进步一等奖、重庆市科技进步一等奖各 1 项,军队科技进步二等奖 9 项,国家专利 10 余件。

李起鸿教授先后担任全国骨外固定研究会会长,中国康复协会儿麻研究会副会长,四川省医学会骨科学专委会主任委员,中华医学会骨科分会委员、常委及骨外固定学组组长,全军骨科专业委员会学术顾问,中华医学会创伤分会委员、常委、顾问,《中华骨科杂志》、《中华创伤杂志》、《中国矫形外科杂志》等杂志编委、常务编委、学术顾问等职。

(供稿 西南医院骨科)