DOI:10.16016/j.1000-5404.201510105

七氟烷对风湿性心脏病二尖瓣置换术患者房颤发生率的影响

种朋贵[1],曾祥君[2],陈丹慧[1],秦成名[3],高 鸿[4] (550003 贵阳,贵阳中医学院第二附属医院:麻醉科[1],胸心外科[2];442000 湖北 十堰,湖北医药学院附属太和医院麻醉科[3];550003 贵阳,贵州医科大学附属医院麻醉科[4])

[摘要] **目的** 探讨七氟烷对心脏瓣膜置换患者房颤发生率的影响及可能机制。**方法** 将2011年5月至2013年8月需在全身麻醉低温体外循环下行二尖瓣置换术的慢性风湿性心脏病二尖瓣狭窄伴房颤患者48例(ASA分级Ⅱ~Ⅲ级),分为研究组24例和观察组24例。所有患者麻醉诱导采用静脉注射咪达唑仑0.1 mg/kg、依托咪酯0.3 mg/kg、芬太尼5 μg/kg、维库溴铵0.15 mg/kg。麻醉维持,研究组吸入七氟烷1.0%~3.0%,观察组吸入异氟烷1.0%~3.0%,按需间断推注芬太尼和维库溴铵。记录手术过程及术后24 h内房颤事件的发作次数。同时,在麻醉诱导前、体外循环开始后6 h及24 h分别收集血清,运用ELISA方法检测血清中C反应蛋白(C reactive protein,CRP)及转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1,TGF-β1)的表达水平。**结果** 研究组房颤事件的发作率下降(16.7%)明显低于观察组(62.5%,$P<0.05$)。两组患者血清中CRP及TGF-β1在麻醉诱导前及体外循环后6 h表达均明显升高,而24 h后逐渐下降,但研究组升高和下降趋势均无观察组明显,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 七氟烷具有降低风湿性心脏病二尖瓣狭窄伴房颤患者瓣膜置换术房颤事件发生率,其可能与抑制CRP及TGF-β1表达相关。

[关键词] 七氟烷;麻醉;风湿性心脏病;二尖瓣狭窄;心房颤动

[中图法分类号] R541.75;R542.51;R614.2 [文献标志码] A

Effect of sevoflurane on incidence of atrial fibrillation in patients with rheumatic heart disease undergoing mitral valve replacement

Chong Penggui[1], Zeng Xiangjun[2], Chen Danhui[1], Qin Chengming[3], Gao Hong[4] ([1]Department of Anesthesiology, [2]Department of Thoraco-cardiac Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guiyang Traditional Medicine College, Guiyang, Guizhou Province, 550001; [3]Department of Anesthesiology, Affiliated Taihe Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei Province, 442000; [4]Department of Anesthesiology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical College, Guiyang, Guizhou Province, 550003, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect of sevoflurane on the incidence of atrial fibrillation in patients undergoing heart valve replacement and the possible mechanism. **Methods** From May 2011 to August 2013, 48 patients with mitral stenosis accompanied by atrial fibrillation (ASA Ⅱ-Ⅲ) due to chronic rheumatic heart disease, who underwent mitral valve replacement under light hypothermia and cardiopulmonary bypass (CPB) with general anesthesia, were randomly divided into experimental group ($n=24$) and control group ($n=24$). All patients were administrated with 0.1 mg/kg midazolam, 0.3 mg/kg etomidate, 5 μg/kg fentanyl, and 0.15 mg/kg vecuronium bromide by *i.v.* injection. Anesthesia was maintained with 1.0%~3.0% sevoflurane in the experimental group and 1.0%~3.0% isoflurane in the control group, and meanwhile, fentanyl and vecuronium bromide were intermittently injected according to needs. The incidence of atrial fibrillation was recorded during the operation and in the postoperative 24 h. The serum levels of serum C-reactive protein (CRP) and transforming growth factor β1 (TGF-β1) were detected by ELISA before anesthesia induction, and at 6 h and 24 after CPB. **Results** The incidence (16.7%) of atrial fibrillation in

[基金项目] 贵州省卫计委基金(gzwjkj 2014-2-122)

[通信作者] 秦成名,E-mail:qcmsy@126.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151127.0853.017.html(2015-11-27)

the experimental group was significantly lower than that (62.5%) in the control group ($P<0.05$). CRP and TGF-β1 were significantly elevated before anesthesia induction and at 6 h after CPB in the 2 groups, but gradually declined at 24 h after CPB. However, the changes of serum CRP and TGF-β1 in the experimental group were more gentle than those in the control group, and the difference had statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** Sevoflurane reduces the incidence of atrial fibrillation in the patients with mitral stenosis accompanied by atrial fibrillation during and after mitral valve replacement, which may be related with the inhibition of CRP and TGF-β1 expressions.

[**Key words**] sevoflurane; anesthesia; rheumatic heart disease; mitral stenosis; atrial fibrillation; heart; protection

Supported by the Foundation of Guizhou Provincial Commission of Health and Family Panning (gzwjkj2014-2-122), Corresponding authors: Qin Chengming, E-mail: qcmsy@126.com)

心房颤动(简称房颤)是临床常见心律失常之一,在风湿性心脏瓣膜疾病患者房颤发病率较高。患者行瓣膜置换术时需要全身麻醉,新型吸入麻醉剂七氟烷,具有麻醉诱导快,患者苏醒迅速平稳,麻醉可控性好等优点,常用于心血管手术的麻醉。前期研究发现,七氟烷能降低房颤等快速型心律紊乱的发生率,具有一定的药物除颤作用[1-2],但七氟烷在心脏瓣膜置换术中是否具有降低房颤事件发生率的作用,目前仍不清楚。有研究发现,C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)和转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1,TGF-β1)等炎症介子与房颤的发生与维持有一定的相关性[3-5]。因此,本研究通过观察风湿性心脏病二尖瓣狭窄伴房颤患者行瓣膜置换术术中及术后 24 h 内房颤事件的发作次数,及 CRP 和 TGF-β1 等相关炎症因子的表达变化,初步探讨七氟烷在心脏瓣膜置换术中降低房颤事件的保护作用及有关的可能机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2011 年 5 月至 2013 年 8 月在贵阳医学院和贵阳中医二附院行瓣膜置换术的风湿性心脏病二尖瓣狭窄伴房颤患者 48 例,年龄 45~73(58±13)岁,左房内径 4.29~6.54(5.42±1.02)cm,右房内径,3.34~4.16(3.63±0.33)cm,左室射血分数 45.81~70.59(58.71±11.47)%;根据患者入院时间先后,分为研究组和观察组,每组 24 例患者。本研究经本院医学伦理委员会批准 ,患者及其家属均签署知情同意书。

1.1.1 风湿性心脏病诊断标准 依据病史与临床表现,听诊检查可在有关的瓣膜区间听及舒张期或收缩期相应的心脏杂音而诊断,风湿性心脏病患者有心室和心房的扩大,超过心脏的代偿能力导致心律失常和心力衰竭,并以心脏 X 线片、心电图、心脏多普勒超声证实。此外患者可出现呼吸困难、咯血、心悸、咳嗽、心绞痛等现象。

1.1.2 房颤诊断标准 根据临床症状和体征可初步诊断房颤,但确诊需要心电图检查;对于房颤短暂发作难以捕捉到的患者,需要进行动态心电图等检查。

1.1.3 纳入标准 根据病史、体征、X 线片和超声心动图检查确诊为慢性风心病二尖瓣狭窄患者。有下列情况之一者不纳入本研究:①合并有感染性心内膜炎者;②非风湿性心脏病而接受心脏瓣膜置换术者;③合并糖尿病、冠心病或严重肝肾功能不全者;④术前长时间口服钙通道阻滞剂者;⑤临床有风湿活动征象者;⑥房颤心律组房颤病史小于 6 个月者;⑦二尖瓣重度反流者;⑧存在主动脉瓣狭窄或主动脉瓣反流需接受主动脉瓣膜置换者。

1.1.4 病史资料收集 仔细询问病史,尽可能收集既往的辅助检查证据,主要内容有:①确诊风湿性心脏病的时间。以第 1 次发现心脏杂音或超声心动图检查证实为准;②确定心房纤颤持续时间。以心电图证实为心房纤颤或原来资料记载有房颤的时间为准;③心脏功能状况判断。患者入院时按照纽约心脏协会分级标准判(New York heart association,NYHA)断记录心脏功能。

1.2 方法

1.2.1 超声心动图检测 取心脏左室长轴切面、心尖四腔切面、心底短轴切面、二尖瓣口短轴切面等方位观察各瓣膜的形态和功能,在二维图像引导下用 M 型超声常规测量左房、右房、左室及右室内径,用频谱和彩色多普勒观察和测量各瓣口的血流速度、瓣膜返流情况,计算左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(FS)。

1.2.2 麻醉及手术 入选患者均在全身麻醉低温体外循环下进行手术。手术切口采用胸骨正中切口并建立体外循环。所有患者入手术室后均常规监测脉搏氧饱和度、无创血压,行桡动脉穿刺置管行有创动脉血压监测和五导联心电图。颈内静脉穿刺置管测压中心静脉压及输液,气管插管成功后行呼气末二氧化碳分压监测和鼻咽部温度监测。所有患者麻醉诱导均采用静脉注射咪达唑仑 0.1 mg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg、芬太尼 5 μg/kg、维库溴铵 0.15 mg/kg。在麻醉维持

阶段,研究组吸入七氟烷 1.0% ~3.0%,观察组吸入异氟烷 1.0% ~3.0%,并按需间断推注芬太尼和维库溴铵。常规胸骨正中切口和心包切开后,给予 300 IU/kg 肝素,激活全血凝血时间(ACT)在 480s 以上方可进行升主动脉及上、下腔静脉插管和体外循环。患者进行常规的心外科的操作和心肌保护措施。手术过程中输注液体选择乳酸钠林格氏液或羟乙基淀粉,手术过程中保持中心静脉压稳定。平均动脉压 <60 mmHg 定义为低血压。升压药选择去氧肾上腺素,正性肌力药物选择多巴胺。术后心房颤动由十二导联心电图确认。

1.2.3 ELISA 检测 CRP、TGF-β1 水平 将麻醉诱导即刻(T0)、体外循环(CPB)开始后 6 h (T1)及 24 h (T2),经桡动脉采集动脉血液,根据试剂盒说明书应用双抗体夹心 ABC-ELISA 检测 CRP(购于上海巧伊生物技术有限公司)及 TGF-β1(购于上海巧伊生物技术有限公司)的表达变化。

1.2.4 房颤记录 根据术中术后心电监护记录,统计各组患者术中至术后 24 h 房颤发作情况。

1.3 统计学分析

将采用 SPSS 18.0 统计软件。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 一般资料比较

2 组患者年龄、性别、发病时主要检查指标见表 1,两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组研究对象临床资料比较($n=24$)

组别	男/女	年龄(岁,$\bar{x} \pm s$)	左房内径(cm,$\bar{x} \pm s$)	右房内径(cm,$\bar{x} \pm s$)	左室射血分数(%)
研究组	12/12	61 ±12	5.51 ±1.03	3.71 ±0.45	58.19 ±12.37
观察组	12/12	58 ±13	5.30 ±1.01	3.55 ±0.21	59.23 ±10.56

2.2 2 组患者术中至术后 24 h 房颤发生情况

根据术中术后心电监护记录,研究组有 4 例发生房颤(16.7%),而观察组有 15 例发生房颤(62.5%),两者比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 2 组患者血清 CRP 和 TGF-β1 的表达

手术患者血清 CRP、TGF-β1 水平存在动态变化,其中术后 6 h 表达均明显升高,术后 24 h 逐渐下降,表明这些指标与术中、术后全身炎症反应有关。七氟烷、异氟烷两种麻醉方式比较,研究组患者(七氟烷麻醉)血清 CRP、TGF-β1 术后变化较观察组(异氟烷麻醉)平缓,提示七氟烷较异氟烷有更好的抑制术中术后炎症反应的作用(表 2)。

3 讨论

风湿性心脏瓣膜疾病患者,房颤发病率较高,严重影响患者生活质量,手术仍是目前主要的治疗方法。该类型心脏手术要求进行全身麻醉,对患者自身要求相对加高,麻醉风险很大。异氟烷是临床常用的麻醉维持药物,但是长时间使用易在体内产生蓄积,导致术后苏醒延迟,对房颤患者不利。新型吸入麻醉剂七氟烷,具有麻醉诱导快,患者苏醒迅速平稳,麻醉可控性好等诸多优点。被誉为现今最理想的吸入麻醉药。然而七氟烷在房颤患者中的应用文献报道较少。有研究显示七氟烷对瓣膜置换术中心肌缺血再灌注损伤有保护作用,并可降低术后房颤发生率[6]。本研究对七氟烷与异氟烷吸入麻醉对风湿性心脏病二尖瓣狭窄伴并房颤患者瓣膜置换术中和术后房颤的发生率进行比较,发现七氟烷具有降低风湿性心脏病二尖瓣狭窄并伴房颤患者瓣膜置换术中和术后的房颤事件发生率的作用,因此,七氟烷可能更适用于风湿性心脏病二尖瓣狭窄伴并房颤患者瓣膜置换术的麻醉。

房颤的发生可能与持续存在的心房肌细胞纤维化相关[7-10]。心肌细胞纤维化主要与 TGF-β1 分泌增加有关,成纤维细胞在正常情况下处于静息状态,当受到刺激后即活化并增殖、分化和发生表型转化,转变成肌成纤维细胞,其合成胶原的能力大大增强[3]。因此 TGF-β1 诱导的心房肌细胞纤维化是心房颤动发生和维持的重要因素[4-5]。纤维化组织可引起电传导的不均一性,形成大折返环,从而诱发或维持心房颤动[11]。在动物慢性心房颤动模型进行的研究显示,抑制 TGF-β1 诱导系统可预防心房肌细胞纤维化,从而显著降低心房颤动的持续时间[12]。近年来研究发现炎症反应与心房颤动的发生与维持有一定的相关性[13-14]。C 反应蛋白水平与房颤显著相关[15-16]。C 反应蛋白水平增加提示炎症反应的存在,炎症反应可促进心房结构重构,有利于心房颤动的发生与维持[15,17]。

表 2 两组研究对象血清 CRP、TGF-β1 表达($n=24$, $\bar{x} \pm s$)

组别	CRP			TGF-β1		
	术前(T0)	6 h(T1)	24 h(T2)	术前(T0)	6 h(T1)	24 h(T2)
研究组	0.38 ±0.04	6.45 ±1.55[a]	3.75 ±1.45[a]	5.15 ±0.41	13.55 ±1.68[a]	13.45 ±1.41[a]
观察组	0.43 ±0.05	11.30 ±2.07	6.15 ±1.72	6.35 ±0.67	23.30 ±1.67	16.23 ±1.86

a:$P<0.01$,与观察组比较

本研究通过动态观察麻醉诱导前后不同时间点动脉血中 CRP 和 TGF-β1 的变化。发现慢性房颤患者血清 CRP 和 TGF-β1 比窦性心律患者表达明显增高,而七氟烷麻醉患者血清 CRP 和 TGF-β1 水平则明显低于异氟烷组。因此,七氟烷能明显抑制 CRP 和 TGF-β1 的生成,其可能通过抑制机体炎症反应和 TGF-β1 水平,对预防房颤的发生有重要作用,同时提示七氟烷更能安全地应用于心脏外科手术,对临床应用具有一定的指导作用。

因此,七氟烷具有降低风湿性心脏病二尖瓣狭窄并伴房颤患者瓣膜置换术中和术后的房颤事件发生率的作用,其可能与抑制 CRP 及 TGF-β1 表达相关。但本研究还具有一定的局限性,临床观察的样本数量较少,未能对患者的远期疗效进行深入研究。对七氟烷参与机体损伤的保护作用及相关机制仍需进一步深入研究。

参考文献:

[1] Vanscoy B, Mendes R E, McCauley J, *et al*. Pharmacological basis of beta-lactamase inhibitor therapeutics: tazobactam in combination with Ceftolozane [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(12): 5924 – 5930.

[2] Sjakste N, Sjakste J, Boucher J L, *et al*. Putative role of nitric oxide synthase isoforms in the changes of nitric oxide concentration in rat brain cortex and cerebellum following sevoflurane and isoflurane anaesthesia[J]. Eur J Pharmacol, 2005, 513(3): 193 – 205.

[3] Miyagawa S, Sakaguchi T, Nishi H, *et al*. Recent clinical and experimental advances in atrial fibrillation [J]. ISRN Cardiol, 2011, 2011: 958189. DOI:10.5402/2011/958189

[4] Pavlov V I, Skjoedt M O, Siow-Tan Y, *et al*. Endogenous and natural complement inhibitor attenuates myocardial injury and arterial thrombogenesis [J]. Circulation, 2012, 126(18): 2227 – 2235. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123968

[5] Lendeckel U, Wolke C, Goette A. Atrial fibrillation and fibrosis: role of connective tissue growth factor[J]. Europace, 2012, 14(8): 1079 – 1080. DOI:10.1093/europace/eus147

[6] 阳子华,苏建林,李屹壁. 不同浓度七氟烷后处理对心脏瓣置换术患者心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 山西医科大学学报, 2013, 44(5): 394 – 397. DOI: 10.3969/J.ISSN.1007-6611.2013.05.020

[7] Cha T J, Ehrlich J R, Zhang L, *et al*. Dissociation between ionic remodeling and ability to sustain atrial fibrillation during recovery from experimental congestive heart failure[J]. Circulation, 2004, 109(3): 412 – 418. DOI: 10.1161/01.CIR.0000109501.47603.0C

[8] Sabir I N, Matthews G D, Huang C L. Sudden arrhythmic death: from basic science to clinical practice[J]. Front Physiol, 2013, 4:339. DOI:10.3389/fphys.2013.00339

[9] Le-Heuzey J Y. Epidemiology, etiology and mechanism of atrial fibrillation[J]. Bull Acad Natl Med, 2011, 195(4/5): 953 – 960.

[10] Badger T J, Daccarett M, Akoum N W, *et al*. Evaluation of left atrial lesions after initial and repeat atrial fibrillation ablation: lessons learned from delayed-enhancement MRI in repeat ablation procedures[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010, 3(3): 249 – 259.

[11] Song Z P, Liu X, Zhang D D. Connective tissue growth factor: a predictor of recurrence after catheter ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2014, 37(5): 630 – 637. DOI: 10.1111/pace.12345

[12] Kumagai K, Nakashima H, Urata H, *et al*. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(12): 2197 – 2204.

[13] Balta S, Demirkol S, Arslan Z, *et al*. Inflammatory status as a major role of risk factor for atrial fibrillation[J]. J Thromb Thrombolysis, 2014, 37(4): 540 – 541. DOI: 10.1007/s11239-013-0973-1

[14] Yo C H, Lee S H, Chang S S, *et al*. Value of high-sensitivity C-reactive protein assays in predicting atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2014, 4(2): e004418. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004418

[15] Lip G Y, Patel J V, Hughes E, *et al*. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis[J]. Stroke, 2007, 38(4): 1229 – 1237.

[16] Sata N, Hamada N, Horinouchi T, *et al*. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? [J]. Jpn Heart J, 2004, 45(3): 441 – 445.

[17] Chung M K, Martin D O, Sprecher D, *et al*. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation[J]. Circulation, 2001, 104(24): 2886 – 2891.

(**收稿**:2015-10-20;**修回**:2015-10-28)

(编辑 吴培红)