临床研究 文章编号:0253-3626(2010)01-0121-03

体外循环对小儿先天性心脏病患者血浆神经肽的影响和意义

陈应富,杨 柳,许 峰,匡凤梧
（重庆医科大学附属儿童医院 PICU,重庆 400014）

【摘 要】目的：探讨体外循环（Cardiopulmonary bypass,CPB）对小儿先天性心脏病围手术期神经肽 Y（Neuropeptide Y,NPY）,P 物质（Substance P,SP）,血管紧张素Ⅱ（Angiotensin Ⅱ,AngⅡ）和降钙素基因相关肽（Calcitonin gene related peptide,CGRP）血浆浓度的影响和临床意义。方法：选择 20 例先天性心脏病患儿,分别在转机前,转机中（CPB 开始 7 min）,转机后（体外循环停止后即刻）以及手术后 12 h 采集血标本,用放射免疫法测定上述四种神经肽血浆浓度。结果：与转机前相比,转机中以及转机后,NPY、SP、AngⅡ和 CGRP 浓度均有显著上升（$P<0.05$）,手术后 12 h,NPY、SP、AngⅡ和 GCRP 的浓度回落,与转机前无统计学差异（$P>0.05$）。体外循环时间与转机后神经肽浓度成正相关（$P<0.05$）。结论：体外循环是一种非生理性灌注,可以导致神经肽含量的明显变化,因而可对机体产生不同的影响。缩短体外循环的时间,保持神经肽的相对平衡,可能对机体的康复有重要意义。

【关键词】神经肽;先天性心脏病;体外循环
【中国图书分类法分类号】R725.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-12-22

Effect and its significance of cardiopulmonary bypass on plasma concentration of neuropeptides in children with congenital heart disease

CHEN Ying-fu, et al
(*Department of PICU, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To explore the effect of cardiopulmonary bypass on the concentration of neuropeptide Y(NPY), Substance P(SP), angiotensin Ⅱ (AngⅡ) and calcitonin gene relative peptide (CGRP) during cardiopulmonary bypass in child heart surgery, and to determine their clinical significance. *Methods*: 20 children with congenital heart disease were chosen in hospital. Blood samples were taken from central vein to determine the concentration of NPY, SP, CGRP, and AngⅡ in plasma by radioimmunoassay before CPB, during CPB at 7min, at the termination of CPB, and 12 hours after-opertation. *Results*: The concentration of NPY, SP, AngⅡ and CGRP increased significantly during CPB and at the termination of CPB ($P<0.05$), and restored to baseline at 12h after operation with no significant difference form pre-cardioplumonary bypass ($P>0.05$). The duration of CPB had positive correlation with the concentration of peptides ($P<0.05$). *Conclusions*: Cardiopulmonary bypass is a non-physiological perfusion, The change of peptides is a compensational reaction to cardiopulmonary bypass. Reducing the time of cardiopulmonary bypass and keeping relative balance of peptides may have important significance for recovering from illness.

【Key words】Neuropeptides; Congenital heart defects; Cardiopulmonary bypass

作者介绍:陈应富(1973-),男,主治医师,
研究方向:小儿急救。
通讯作者:许 峰,男,教授,E-mail:xufeng9899@yahoo.com.cn。

齿稳固剂后固位力的增加差异较大,最多增加了 350 g,最少只增加了 105 g,除去实验方法的影响,可能还与患者自身的条件有关,如牙槽嵴的面积、粘膜的厚度和质地、以及唾液的流量和粘稠度等等。曾有人报道[4],粘附力的大小与基托下面积有相关性,但通过对基托组织面的面粗化处理,固位力并不增加。要明确哪些因素影响义齿稳固剂的作用及影响机制,需进一步实验探讨。

参 考 文 献

[1] Slaughler A, Katz R V, Grasso J E. Professional altitudes toward denture adhesives: A delphi technique survey of academic prosthodontists [J]. J Prosthet Dent, 1999, 82: 80-89.

[2] Grasso J E, Rendell J, Gay T. Effect of denture adhesiveon the retention and stability of maxillary denture[J]. J Prosthet Dent, 1994, 72: 399-405.

[3] Tarbet W J, Silwerman G, Schmidt N F. Maximum incisal biting force in denture wearers as influened by adequacy of dentur -bearing tissures and the use of an adhesives[J]. J Dent Res, 1981, 60: 115-119.

[4] Ghani F, Picton D C A, Fand Likeman P R. Some factors affecting retention forces with the use of denture fixatives in vivo [J]. J British Dent, 1991, 6: 15-21.

[5] 贾洪诚,李向彬. 高粘度壳聚糖作为全口义齿稳固剂的实验研究[J].口腔颌面修复学杂志,2004,5(3):163-164.

[6] 严瑞瑄. 水溶性高分子[M]. 北京:化学工业出版社,1998.6.

（责任编辑:冉明会）

神经肽是生物体内的一类生物活性多肽,大多分布于神经组织,也存在于其他组织,有递质、调质或激素作用。在体外循环围手术期,由于低温、缺血、缺氧、血液稀释,心脏停搏、非生理性灌流及再灌注损伤等因素影响下,机体神经肽的产生和分泌将发生改变,导致血管紧张性的改变,从而影响血液动力学,改变全身或局部血流状态,从而参与对机体的危害或保护机制。本研究通过测定先天性心脏病小儿体外循环围手术期神经肽 Y(Neuropeptide Y,NPY),P 物质(Substance P,SP),血管紧张素 Ⅱ(Angiotensin Ⅱ,Ang Ⅱ)和降钙素基因相关肽(Calcitonin gene relative peptide,CGRP)的血浆浓度变化,探讨体外循环对上述 4 种神经肽的影响,以尽可能减轻体外循环(Cardiopulmonary bypass,CPB)对先天性心脏病小儿围手术期的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

从 2006 年 12 月到 2007 年 2 月在我院行体外循环心内直视手术的先天性心脏病患儿 20 例,其中女性患儿 9 例,男性 11 例,年龄(4.7 ± 4.4)岁。其中室间隔缺损(VSD)12 例;房间隔缺损(ASD)1 例;法络氏四联症(TOF)4 例;其他的 3 例。

1.2 方法

所有患儿均采用气管插管静脉复合麻醉。进行中心静脉、桡动脉置管,监测中心静脉压、有创动脉血压。分别于转机前(主动脉插管后即刻),转机中(CPB 开始 7 min),转机后(体外循环停止后即刻),以及手术结束后 12 h 收集血液标本,用放射免疫法测定血浆上述 4 种神经肽血浆浓度,试剂盒分别为神经肽 Y 放射免疫试剂盒、P 物质放射免疫试剂盒、血管紧张素 Ⅱ 放射免疫试剂盒、降钙素基因相关肽放射免疫试剂盒,由美国 Linco research 公司生产。

1.3 统计学处理

所有结果均由 Taylor 公式校正,即稀释后浓度=实际测定值×术前 HCT/ 取样时 HCT。所有资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。不同时相点血浆神经肽浓度变化用方差分析,相关分析用 spss13.0 统计软件进行统计处理,$P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 体外循环围手术期不同时相点血浆四种神经肽浓度的变化

体外循环围手术期不同时相点血浆神经肽浓度变化为与转机前相比,CPB 转机中以及转机后,NPY、SP、Ang Ⅱ 和 CGRP 浓度均有显著上升($P<0.05$),手术后 12 h,NPY、SP、Ang Ⅱ 和 CGRP 的浓度回落,与转机前无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 体外循环时间对神经肽变化的影响

体外循环停机后立即测定神经肽的变化,并与转机时间进行相关分析发现:体外循环时间和神经肽浓度在转机后的变化成正相关(NPY:$r=0.459$,$P<0.05$,SP:$r=0.882$,$P<0.01$,AngII:$r=0.684$,$P<0.05$,CGRP:$r=0.711$,$P<0.01$)。

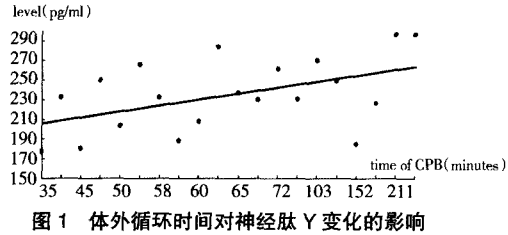


图 1 体外循环时间对神经肽 Y 变化的影响

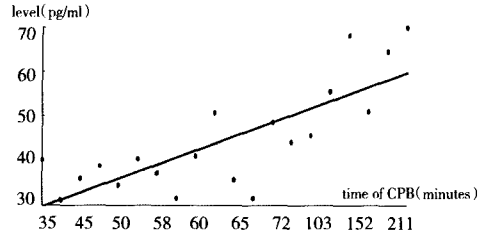


图 2 体外循环时间对 P 物质变化的影响

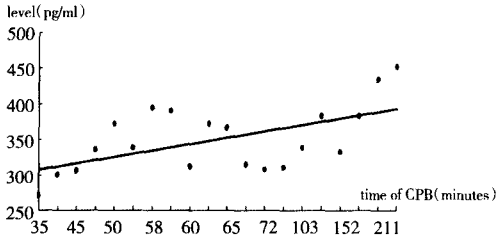


图 3 体外循环时间对血管紧张素 II 变化的影响

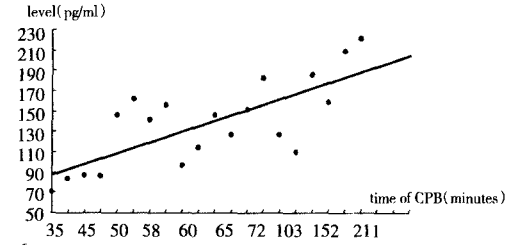


图 4 体外循环时间对 CGRP 变化的影响

表 1 CPB 期间不同时相点血浆神经肽的浓度(pg/ml)

指标	转机前	转机中	转机后	手术后 12 h	F	P
NPY	147.83 ± 28.59	276.57 ± 36.77	235.25 ± 36.97	169.58 ± 36.90	57.38	<0.01
S P	30.15 ± 5.97	58.65 ± 11.65	44.81 ± 11.94	31.07 ± 7.80	38.55	<0.01
AngII	237.10 ± 70.84	279.02 ± 62.15	343.13 ± 50.18	238.87 ± 58.98	23.01	<0.01
CGRP	90.46 ± 13.52	108.82 ± 21.77	138.10 ± 42.25	104.59 ± 35.93	8.57	<0.01

3 讨 论

神经肽 Y (neuropeptide Y,NPY)对心血管系统的作用表现在:(1)可直接作用于 Y1 受体增加胞浆钙池中钙的释放,完成收缩血管的作用[1];(2)具有协同缩血管物质的作用;(3)抑制舒血管物质的扩血管作用;(4)促进血管平滑肌增殖[2],是一种有效的生成血管的因子。目前大多报道 NPY 对人体心脏主要表现了负性肌力作用[3]。1985 年,Lundberg[4]首先报道 CPB 期间 NPY 可显著升高。我们的实验结果也表明,转机中血浆 NPY 含量急剧上升,与转机前有显著差异($P<0.01$)。说明 CPB 是一个非生理性的灌注,由于低灌注流量、低血压、低血容量等导致了各组织脏器存在不同程度的缺氧缺血,促使支配心脏和肾上腺的交感神经的去甲肾上腺素和 NPY 的释放,NPY 浓度上升。血小板中也有 NPY[5],CPB 过程中,由于血管内膜的损伤,引起血小板聚集并伴有 NPY 大量释放入血,也使血浆中 NPY 增高。转机后 NPY 仍处于较高水平。停机后的再灌注加重了机体的缺血缺氧,仍刺激了 NPY 的释放。而手术结束 12 h 后,上述兴奋神经的活动及血管内皮损伤减轻,NPY 浓度明显回落,与术前差异不大。

P 物质(Substance P,SP)是最早发现的一种神经肽。SP 对心血管系统的作用包括降压作用,舒张血管和增加血流量,增加心输出量。转机中因心肌缺血缺氧刺激心血管系统神经纤维大量释放 SP。同时由于去甲肾上腺素的增加也可以引起 SP 的释放[6],有文献报道,CPB 过程中,去甲肾上腺素可以增加至术前的 4 倍[7]。为了拮抗去甲肾上腺素的效应,具有舒血管作用的 SP 相应升高。转机后,主动脉重新开放,由于再灌注的影响,进一步加重心肌缺血缺氧,故 SP 仍处于高水平。另一方面 CPB 期间,由于低温、低压和非搏动性灌注等原因,肝肾功能亦有不同程度损害,使得 P 物质的降解和灭活减少,血浆 P 物质水平增加。术后 12 h,应激因素逐渐减少,SP 逐渐恢复术前水平。因此,CPB 中 SP 水平升高可能是机体的一种保护机制。

血管紧张素 Ⅱ (Angiotensin Ⅱ,Ang Ⅱ)是肾素—血管紧张素系统(Renin Angiotensin System,RAS)中最重要的活性介质,也是体内最重要的缩血管物质之一。本组实验结果表明,CPB 心内直视手术患者在转机中,Ang Ⅱ 急剧上升,与 CPB 开始前有显著差异,转机后仍处于较高水平,较术前有显著差异。CPB 期间低温,低灌注等应激因素的影响导致肾素分泌增多。转机后机体表现低血压,也刺激近球细胞分泌肾素增多。同时,低温、低灌注、缺血、缺氧对内皮细胞损伤,致使血管紧张素转换酶释放增加,Ang Ⅱ 合成增加[8]。而术后 12 h 影响肾素增加和 Ang Ⅱ 增加的因素减少,故 Ang Ⅱ 下降,与转机前无显著差异。在 CPB 过程中升高的 Ang Ⅱ 加剧缩血管效应,加重心肌缺血,增加心脏负荷。

降钙素基因相关肽(Calcitonin gene related peptide,CGRP)是 Rosenfeld[9]等于 1983 年发现的来自降钙素(Calcitionin,CT)基因的由 37 个氨基酸残基组成的新神经肽。CGRP 是已知的最强的扩血管物质。CGRP 还可使毛细血管通透性增加,心肌收缩力增强。CGRP 调节心血管的机制目前尚不清楚。本组实验结果表明,20 例 CPB 心内直视手术患者中,转机中和转机后 CGRP 急剧上升,与 CPB 开始前有显著差异。CGRP 由辣椒素敏感的神经感觉纤维合成释放,辣椒素,去甲肾上腺素,H 离子,缓激肽,缺血再灌注等都可以刺激 CGRP 的释放[10]。CPB 开始以后,心肌缺血缺氧明显,刺激了 CGRP 的释放;同时去甲肾上腺素在 CPB 开始后上升明显,刺激 CGRP 释放增加;SP 属于缓激肽且和 CGRP 共同存在于同一神经元内,CGRP 随 SP 一起释放,其含量增加。CPB 过程中,由于低温,低灌注等影响,导致脏器的损害,CGRP 的降解必将减少,故体内的 CGRP 的含量增加。

体外循环时间和 NPY,SP,Ang Ⅱ 和 CGRP 在转机后的变化高度正相关,体循时间越长,上述 4 种神经肽上升程度越高,提示体外循环时间越长,心肌缺氧缺血程度越重,刺激神经肽释放越多。

本研究表明体外循环对小儿先天性心脏病患儿血浆神经肽水平有较大的影响,可以导致神经肽含量的明显变化,因而可对机体产生不同的影响。缩短体外循环的时间,保持神经肽的相对平衡,可能对机体的康复有重要意义。

参 考 文 献

[1] Erlinge D,Edvinsson L, Brunkwall J,et al.Human neuropeptide Y receptor antisense oligodeoxynueleotide speeifically inhibits neuropeptideY evoked vasoconstriction[J].Eur J Pharmacol,1993,240:77.

[2] 曾春雨,刘光耀,王旭升,等.高血压血浆神经肽 Y 含量的变化及意义[J].中国危重病急救医学,1999,11(1):32-33.

[3] Zukowska Z,Grant D S,Lee E W.Neuropeptide Y: A novel mechanism for ischemic angiogenesis[J].Trends in Cardiovascular Medicine, 2003,13(2):86-92.

[4] Lundberg J M,Torsse U L,Sollevi A,et al.Neuropeptide Y and sympathetic vascular control in man[J].Regul Rept,1985,l3(1):41.

[5] Ericsson A,Schalling M,Mclntyre K R,et al.Detection of neuropeptideY and its mRNA in megakaryocytes: Enhanced levels in certain antoimmune mice[J].Proc Natl Acad Sci USA,1987,84(16):5585-5589.

[6] Oehme P. Relationship of subatance P to catecholamines,stress,and hypertension [J].Cardiocvasc Pharmaco,1987,10(12): 109.

[7] 孙桂民,李桂芬,考 力.围体外循环期血浆神经肽 Y 的变化及意义[J].中华实用医学,2004,6(17):1-3.

[8] 霍 强,乔 峻.体外循环中血浆内皮素、血管紧张素 II 和前列环素的变化及临床意义[J].新疆医科大学学报,2004,27(2):140-142.

[9] Rosenfeld M G,Mermod J J,Amara S G,et al. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue specific RNA processing[J]. Nature,1983,304 (1):129-134.

[10] Fauihaber H D,Oehme P,Baumann R,et al. Subatance P in hunman essential hypertension[J].Cardiovascu Pharmacol,1987,10:172.

(责任编辑:冉明会)