维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2006)06-0874-03

参附注射液对体外循环患者血浆神经肽浓度变化的影响

闵 苏,苗 茜

(重庆医科大学附属第一医院麻醉科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨参附注射液(Shenfu injection,SFI)对体外循环(cardiopulmonary bypass,CPB)先天性心脏病房间隔缺损(ASD)和室间隔缺损(VSD)心肌缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury,IRI)引起的血浆神经肽浓度变化的影响。方法:择期行 ASD 和 VSD 手术患者共 20 例,根据随机原则分为对照组(C 组)和实验组(SF 组),每组 10 例。C 组 CPB 全过程用等量生理盐水代替 SFI;SF 组在预充及开放主动脉时经 CPB 泵入 SFI 1.5ml/kg。观察 CPB 前(t_1)、前并行循环(t_2)、后并行循环(t_3)及停机时(t_4)血流动力学 MAP 的变化及复跳时 HR、异常 ECG-ST 持续时间。于术前(T_0)、术毕(T_1)、术后 3h(T_2)、术后 24h(T_3)采中心静脉血,测定血浆神经肽 Y(neuropeptide Y,NPY)。结果:1.血流动力学变化:SF 组 MAP、复跳时心率较 C 组升高,与 C 组比较差异有显著性($P<0.01$,$P<0.05$);异常 ECG-ST 时间明显缩短。2.血浆 NPY 变化:两组术后血浆 NPY 浓度均较术前增高,但实验组 NPY 浓度明显低于对照组($P<0.05$)。结论:SFI 在 ASD 和 VSD 围术期有一定的心肌保护作用,其可能机制之一是抑制了交感神经兴奋,减少了 NPY 的释放,扩张心肌血管,从而产生保护心肌效应。

【关键词】参附;体外循环;先天性心脏病;神经肽 Y

【中国图书分类法分类号】R654 【文献标识码】B 【收稿日期】2006-04-24

Effect of Shenfu on concentration of plasma neuropeptide Y during cardiopulmonary bypass

MIN Su, et al

(*Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To explore the effect of Shenfu on plasma neuropeptide Y in antrial septal defect (ASD) and (or) ventricular septal defect (VSD) of congenital heart disease (CHD) during cardiopulmonary bypass. *Methods*: 20 patients undergoing ASD (VSD) were divided into control group (group C) and trial group (group SF) at random. Each was with 10 patients. Patients in group C accepted routine normal saline fluiding without SFI during CPB.In group SF, 1.5ml/kgSFI was pumped via CPB at the time of routine fluiding and after aorta was opened. Monitoring of hemodynamic MAP was done before CPB (t_1), and at times of initiating anterior parallel circulation (APC) (t_2), of posterior parallel circulation (PPC) (t_3) and CPB stopped (t_4). Other hemodynamics markers (HR, abnormal ECG-ST) were recorded after restoration of heart beat. Blood samples were taken from central vein to determine the serum concentrations of cardiac neuropeptide Y (NPY). *Results*: 1. The change of hemodynamics: MAP, HR of Group SF were higher than those of group C ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Abnormal ECG-ST of Group SF was ohviously shorter than that of group C. 2. The serologic change: The postoperative plasma content of NPY significantly increased compared with that before surgery. But the content of NPY in group SF increased less than that of group C ($P < 0.05$). *Conclusion*: SFI applied to ASD and VSD druing CPB can produce myocardial protection on IRI myocardium in some degree.One of its possible mechanisms is to depress the excitability of sympathetic nerve, decrease the release of NPY , relax myocardial blood vessel and thereby produce myocardial protective effect.

【Key words】Shenfu injection; Cardiopulmonary bypass; Congenital heart disease; Neuropeptide Y

本实验组前期研究已证明 SFI 在成人心瓣膜置换术的剂量为 1.5 ml/kg 对心肌的保护效应较好,现在把该剂量用于先天性心脏病(ASD 和 VSD)手术患者,观察围术期血流动力学的变化及血浆 NPY 浓度的变化,其目的是探讨该剂量对先天性心脏病手术心肌缺血-再灌注损伤引起的血浆 NPY 浓度变化的影响。

作者介绍: 闵 苏(1960-),女,教授,硕士生导师,主要研究方向:心肌保护。

1 资料与方法

1.1 研究对象

ASD 和 VSD 患者共 20 例,年龄 4~17 岁,术前心功能

维普资讯 http://www.cqvip.com

NYHA Ⅱ级、ASA Ⅱ级，血红蛋白、电解质、血气分析、肝肾及肺功能均在正常范围内。根据随机原则分为对照组(C 组)和实验组(SF 组)，每组 10 例：C 组男 6 例，女 4 例，CPB 全过程用等量生理盐水代替 SFI；实验组男 5 例，女 5 例，分别在预充及开放主动脉时经 CPB 泵入 SFI 1.5ml/kg。观察 CPB 前(t_1)、前并行循环(t_2)、后并行循环(t_3)及停机时(t_4)血流动力学(包括 MAP、心脏自动复跳率、复跳时 HR、异常 ECG-ST 持续时间及心律失常发生率)的变化。于术前(T_0)、术毕(T_1)、术后 3h(T_2)、术后 24h(T_3)从中心静脉采血，离心后测定血浆神经肽 Y(NPY)的浓度。

1.2 NPY 测定方法

分别于 T_0、T_1、T_2、T_3 四个时点采集中心静脉血各 2ml 在 4℃、3000r/min 下离心后取上清夜，装入 EP 管内，所有标本均放入 -80℃低温冰箱内冻存，用放射免疫法测定 NPY 含量(解放军总医院东亚免疫技术研究所)。

1.3 统计学方法

CPB 中所得数据进行矫正，矫正值 (Ti′) = 实测值 (Ti) × Hct(Ti)/Hct (T0)，所有数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，采用 SAS 8.2 软件包进行统计分析，组内趋势比较用单因素重复测量方差分析法，组间组内两两比较用 q 检验。检验水准以 $\alpha = 0.05$，$P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 一般资料的比较

两组患者性别、年龄、体重、射血分数、CPB 时间、主动脉阻断、手术时间等比较无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

2.2 MAP 的比较

两组 t_1 时 MAP 差异无显著性；t_2、t_3 时 SF 组较 C 组升高($P < 0.05$)，t_4 时最为明显，与 C 组之间差异有显著性($P < 0.01$)(表 2)。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	体重(kg)	射血分数(%)	CPB时间(min)	主动脉阻断时间(min)	手术时间(min)	红细胞压积(%)
C组	6/4	11 ± 2	23 ± 7	36 ± 4	28 ± 10	25 ± 3	90 ± 25	28.7 ± 7.4
SF组	5/5	12 ± 3	27 ± 6	40 ± 5	30 ± 12	22 ± 5	86 ± 30	28.8 ± 5.9

2.3 心脏自动复跳率、心律、心率、异常 ECG-ST 的比较

表 2 两组患者 CPB 前后 MAP 的变化(mmHg, $n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	t_1	t_2	t_3	t_4
MAP	C	77.8 ± 9.3	42.8 ± 9.2**	52.6 ± 12.7*	62.5 ± 16.7*
(mmHg)	SF	79.4 ± 11.1	62.3 ± 16.1△△	68 ± 16.7△△	79.9 ± 14.4*△

组内比较，*$P < 0.05$ **$P < 0.01$ 组间比较，△$P < 0.05$ △△$P < 0.01$ 总体模型：$F = 15.57$ $P = 0.0009$

心脏自动复跳率：T 组 85.5%，C 组 70.5%；复跳时发生房颤、房室传导阻滞、室性心律失常等心律失常几率较少；复跳时 HR：T 组较 C 组快，差异有显著性($P < 0.05$)；复跳时异常 ECG-ST 持续时间 T 组较 C 组明显缩短($P < 0.05$)(表 3)。

2.4 生化指标的比较

NPY 浓度：两组术后血浆 NPY 浓度较术前增高，其中 C 组血浆 NPY 浓度明显增高，SF 组在 T1、T2 时明显低于 C 组，差异有显著性($P < 0.05$)(表 4)。

表 3 两组患者心脏复跳时 HR、ECG-ST 的比较($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

组别	复跳时 HR(次/分)	ECG-ST(min)
C(n = 10)	91.9 ± 18.4	5.1 ± 3.8
SF(n = 10)	113.1 ± 17.9*	2.2 ± 1.9*

组间比较，*$P < 0.05$，总体模型：$P = 0.0494$

3 讨 论

本实验研究结果发现，SF 组 MAP 较对 C 组稳定，血浆 NPY 浓度较 C 组改善，说明参附注射液对先天性心脏病的心脏手术具有保护作用。

3.1 NPY 的结构

NPY 是 36 个氨基酸残基多肽，属胰多肽家族，其结构中 N 端和 C 端各有一个酪氨酸和酪氨酰胺残基；C 端的酰基化对 NPY 的生物活性至关重要，N 端的酪氨酸残基参与稳定 NPY 三级结构和 NPY 与受体的结合。NPY 具有亲水和疏水两性的 α 螺旋，通过 α 螺旋的疏水性氨基酸残基作用于细胞膜双脂质层，导致细胞膜结构的改变，实验证明其三维结构与 NPY 受体结合的能力和生物活性与谷氨酸、丙氨酸相差无几[1]。

3.2 NPY 的分布及功能

大量的研究证明 NPY 广泛分布在哺乳动物的中枢和周围神经系统中，并与该部位神经元中的其他神经递质共存。在周围神经系统中，肾上腺为血浆 NPY 的主要来源；其次，巨核细胞和血小板也是

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 4 两组患者血浆 NPY 浓度的比较(ng/ml, $n=10, \bar{x}\pm s$)

指标	组别	T_0	T_1	T_2	T_3
NPY	C	85.50 ± 27.06	168.57 ± 71.91*	186.06 ± 11.37	178.11 ± 15.21*
(ng/ml)	SF	80.39 ± 32.21	132.24 ± 70.58*	159.07 ± 21.49△	152.22 ± 25.54*

组内比较,*$P<0.05$ 组间比较,△$P<0.05$ 总体模型:FNPY = 4.77 $P=0.0424$

合成与释放 NPY 的重要场所。在循环系统中,NPY 主要存在于支配心脏和血管的交感神经中。当交感神经受刺激兴奋时,NPY 与血浆中的去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)共同存在和释放[2],两者的释放浓度经交感神经末梢突触前的 α_2- 肾上腺素能受体和 NPY Y2 受体通过负反馈来调节[3],作用类似,且呈显著性协同作用[4]。NPY 对心血管调节有重要作用,这种作用包括:直接收缩和舒张血管,抑制 NE 释放,增强冠状动脉及外周阻力血管神经收缩,刺激血管平滑肌增生等[5]。冠状动脉 NPY 含量高于心脏其它各组织,对冠脉循环及周围血管床是一种强有力的血管收缩剂,Maturi 等[6]应用外源性NPY 灌注冠脉,可引起冠脉收缩,减少冠脉流量和降低心肌张力。长时间维持较高浓度的 NPY 可引起强烈的血管收缩,造成组织灌注不足、缺氧及酸中毒。

3.3 NPY 的机制及 NPY 和血压的关系

表 2 中 T 组在 CPB 开始后各时点 MAP 比 C 组升高(尤其在前并行循环期间)。IRI 引起交感神经过度兴奋,血浆中 NPY 浓度明显升高,长期的高浓度 NPY 可提高血管外周阻力升高血压。其机制可能是:① 直接收缩血管;② 增强其它缩血管物质的收缩作用,减轻血管对缩血管物质的脱敏性;③ 促进血管平滑肌增殖; ④ 减弱舒血管物质的作用,并抑制舒血管物质的释放。

本实验结果显示:CPB 前两组 NPY 水平无明显差异,随 CPB 的进行在停机时显著升高,术后 3h 达峰值,术后 24h 有所下降。心脏手术过程中,机体处于一种低温、血液稀释及非搏动性血流灌注等非生理灌注状态,这些非生理因素的刺激,导致交感神经释放大量的 NPY, 使血浆 NPY 在整个围手术期都维持在一个较高的水平,同时体外循环对血小板的损伤促使血浆 NPY 进一步升高。低温使末梢血管扩张,血液稀释使血液粘稠度下降,儿茶酚胺稀释等均降低血压,因此,CPB 开始后(尤其在前并行循环期间)均表现为程度不等的低血压。血压降低可通过机体的反馈机制,反射性地刺激交感神经使 NPY、儿茶酚胺释放增加,从而导致心肌代谢障碍、再灌注损伤为主的病理生理改变。

3.4 SFI 降低 NPY 浓度的机制

SFI 的主要活性成分人参皂苷作为一种特殊的强心苷类药物,通过提高心肌组织 cAMP/GMP 比值而增强心肌收缩力、减少心肌耗氧,扩张肺动脉,促进血氧输送及组织利用,同时减慢心率、增加冠脉血流和心输出量的作用; 去甲乌头碱作为一种 β- 受体激动剂,具有加快心室率,提高心肌细胞的搏动幅度, 并通过增加缺血区供血供氧而抗心肌缺血、抗心律失常以及降低外周阻力[7]。许浩等[8]报道人参皂苷能抑制 H_2O_2 引起的细胞内钙离子升高,防止钙超载,从而减轻或抑制细胞凋亡。本实验结果 SFI 降低 ASD 和 VSD 血浆 NPY 浓度的机制可能是通过抑制交感神经的兴奋性及扩张心肌血管而达到保护心肌的作用。

本实验在升主动脉开放后(t_3、t_4) SF 组 MAP 升高较为明显,心脏自动复跳率较高,心脏复跳时 HR 较 C 组快,复跳时异常 ECG-ST 持续时间较 C 组明显缩短。与 C 组比较,复跳时 T 组较少发生房室传导阻滞和室性心律失常, 主要原因与 SFI 中的人参皂苷和去甲乌头碱减轻心肌缺血 - 再灌注损伤、降低了血浆 NPY 的浓度有关。综上所述,SFI 1.5 ml/kg 剂量用于体外循环先天性心脏病患者,降低了血浆神经肽 Y 的浓度,从而减轻了心肌缺血 - 再灌注损伤,具有心肌保护作用,其可能机制之一是通过抑制交感神经的兴奋性及扩张心肌血管而达到保护心肌的作用。

参 考 文 献

[1] Beck-Sickinger AG, Gadia W, Schnorrenberg G, et al. Neuropeptide Y: identification of the binding site[J]. Int J Pept Protein Res, 1990; 36(6): 522-530.

[2] Franco-Cereceda A, Owall A, Settergren G, et al. Release of neuropeptide Y and noradrenaline from the human heart after aotic occulu-

(下转第 920 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

[17] Friesel RE, Maciag T.Molecular mechanisms of angiogenesis: fibroblast growth factor signal transduction[J]. FASEB J, 1995; 9:919-25.

[18] Schmidt CE, Leach JB. NEURAL TISSUE ENGINEERING: Strategies for Repair and Regeneration [J].Annu Rev Biomed Eng, 2003; 5: 293-347.

[19] Hadlock TA, Sundback CA, Hunter DA, et al. A new artificial nerve graft containing rolled Schwann cell monolayers[J].Microsurgery, 2001; 21: 96-101.

[20] Mohammad J, Shenaq J, Rabinovsky E, et al. Modulation of peripheral nerve regeneration: a tissue-engineering approach. The role of amnion tube nerve conduit across a 1-centimeter nerve gap [J].Plast.Reconstr. Surg, 2000; 105:660-666.

[21] Yoshii S, Oka M, Shima M, et al. 30 mm regeneration of rat sciatic nerve along collagen filaments[J]. Brain Res, 2002; 949:202-208.

[22] Chen YS, Hsieh CL, Tsai CC, et al.Peripheral nerve regeneration using silicone rubber chambers filled with collagen, laminin and fibronectin[J]. Biomaterials, 2000; 21:1541-1547.

[23] Lesny P, De Croos J, Pradny M, et al. Polymer hydrogels usable for nervous tissue repair[J]. J. Chem. Neuroanat, 2002; 23: 243-247.

[24] MillerC, JeftinijaS, MallapragadaS.MicropatternedSchwanncell-seeded biodegradable polymer substrates significantly enhance neurite alignment and outgrowth[J]. Tissue Eng, 2001; 7:705-715.

[25] Miller C, Jeftinija S, Mallapragada S. Synergistic effects of physical and chemical guidance cues on neurite alignment and outgrowth on biodegradable polymer suhstrates[J]. Tissue Eng, 2002; 8: 367-378.

(上接第 864 页)

型技术[13],但造价高。

参 考 文 献

[1] Taylor CL.The free vescularized bone graft [J].Plast Resconstr Surg, 1975; 55:533.

[2] Hidalgo DA. Fibula free flap: A new method of mandible reconstruction [J].Plast Reconstr Surg, 1989; 84: 71.

[3] 张志愿,竺涵光,郑家伟,等.腓骨游离组织瓣在口腔颌面外科的应用[J].口腔颌面外科杂志, 1999; 9: 42-49.

[4] 周训银,文家福,陈希哲,等.带血管蒂游离腓骨瓣移植一期修复下颌骨缺损[J].实用口腔医学杂志, 1995; 11: 6-8.

[5] 竺涵光,张陈平,孙 坚,等.腓骨肌皮瓣重建下颌骨的方法和经验[J].口腔颌面外科杂志, 2003; 13(2): 158-161.

[6] 毛 驰,俞光岩,彭 歆,等.腓骨复合瓣游离移植修复下颌骨缺损[J].中国修复重建外科杂志, 2002; 16(2): 114-116.

[7] Lee J H, Kim MJ, Kin JW. Mandibular reconstruction with free vascularized fibular flap [J].Craniomaxillofac Surg , 1995; 23: 20.

[8] Munoz Guerra MF, Gias LN, Rodriguez Campo FL, et al. Vascularized free fibular flap for mandibular reconstruction: a report of 26 cases[J]. Oral Maxillofac Surg, 2001; 59(2): 140.

[9] Lee J H, Kim MJ, Kin JW. Mandibular reconstruction with free vascularized fibular flap [J].Craniomaxillofac Surg, 1995; 23: 20.

[10] Hidalgo DA, Rekow A.A review of 60 consecutive fibula free flap mandible reconstructions[J].Plast Recomstr Surg, 1995; 96:585.

[11] 李宁毅,贾暮云,袁荣涛,等.游离腓骨肌皮复合组织瓣一期修复下颌骨及软组织缺损[J].中华口腔医学杂志, 1998; 33(6): 332-334.

[12] Jewer DD, Boyd JB, Manktelow RT, et al. Orofacialand mandibular reconstruction with the iliac crest free flap: A review of 60 cases and a new method of classifi2 cation[J].Plast Reconstr Surg, 1989; 84 :391.

[13] 肖水生,胡 静.快速成型技术极其在颅颌面外科中的应用[J].重庆医学, 2002; 31(12): 1250-1251.

(上接第 876 页)

sion during coronary artery surgery [J].Cardiovasc Res, 1990; 24 (3): 242-246.

[3] Malmstrom RE, Lundberg JO, Weitzberg E. Autoinhibitory function of the sympathetic prejunctional neuropeptide Y Y2 receptor evidenced by BIIE0246[J]. Eur J Pharmacol, 2002; 439(1-3):113-119.

[4] Potter EK.Neuropeptide Y as an autonomic neurotransmitter[J].Pharmacol Ther, 1988; 37(2):251-273.

[5] Pedrazzini T, Pralong F, Grouzmann E. Neuropeptide Y: the universal soldier[J]. Cell Mol Life Sci, 2003; 60(2):350-377.

[6] Maturi MF, Greene R, Speir E, et al.Neuropeptide Y.A peptide found in human coronary arteries to produce myocardial ischemia in dogs [J].J Clin Invest, 1989; 83(11): 1217-1221.

[7] 李文放,陈 杰,吴 静.参附注射液对感染性休克的氧输送及右心功能变化的作用[J]. 中国急救医学, 2001; 21(8): 477-478.

[8] 许 浩,葛亚坤,邓同乐,等.人参皂苷 Rbl 对 H_2O_2 诱导新生大鼠心肌细胞凋亡的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2005; 21 (7): 803-806.