

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.08.021
文章编号: 1005-8982 (2018) 08-0098-06

含胰岛素心肌保护液的心肌保护作用

张社会¹, 马广耀², 曹东辉³, 李永强¹, 张景玮¹, 郑贯峥¹, 李宪营¹

(河南省漯河市中心医院 1. 麻醉科, 2. 心外科, 3. 病理科, 河南 漯河 462000)

摘要: 目的 研究含胰岛素心肌保护液对心内直视手术的心肌保护效果。**方法** 体外循环心脏手术患者 68 例, 随机分为 A、B 两组, 每组 34 例, A 组采用含胰岛素心肌保护液进行灌注, B 组采用含血心肌保护液灌注。观察两组患者自动复跳率、血管活性药物的使用情况、心肌酶的变化和心肌超微结构的变化。**结果** A 组患者自动复跳率较高, 心脏手术过程中停跳液只需灌注 1 次。两组手术前后心肌酶的变化和心肌细胞超微结构无差异。**结论** 含胰岛素心肌保护液配制简单, 心脏手术过程中灌注次数较少, 心肌保护效果较好, 缩短了手术时间。

关键词: 体外循环; 心肌保护; 胰岛素; 心内直视手术

中图分类号: R654.1

文献标识码: A

Myocardial protective effect of insulin-containing cardioplegia

She-hui Zhang¹, Guang-yao Ma², Dong-hui Cao³, Yong-qiang Li¹, Jing-wei Zhang¹,
Guan-zheng Zheng¹, Xian-ying Li¹

(1. Department of Anesthesiology, 2. Department of Cardiac Surgery, 3. Department of Pathology, Luohe Central Hospital, Luohe, Henan 462000, China)

Abstract: Objective To study the cardioprotective effect of cardioplegia containing insulin in open-heart surgery. **Methods** Sixty-eight patients undergoing open-heart surgery were randomly divided into group A and group B, each group had 34 patients. The patients in the group A were perfused with cardioplegia containing insulin, while those in the group B were perfused with cardioplegia containing blood. Then auto-rebeat rate of heart, use of vasoactive agents, changes of myocardial enzymes and myocardial ultrastructures were observed. **Results** The auto-rebeat rate of heart in the patients of the group A was higher, and cardioplegia was only needed to be perfused once in the heart surgery. There were no obvious differences in the changes of myocardial enzymes or the myocardial ultrastructures between the two groups. **Conclusions** Cardioplegia containing insulin has the advantages of simple preparation, fewer times of perfusion in surgery, better protective effect and shorter operative time.

Keywords: extracorporeal circulation; cardioprotection; insulin; open-heart surgery

心肌保护是心脏手术的重要环节, 对手术的成败有着重要的影响。现在常用的心肌保护液有托马液, 含血停跳液和康斯特保护液 (histidine-tryptophan-ketoglutarate, HTK)。托氏液和含血停跳液需要多次灌注, 影响手术操作, HTK 液缓冲能力强, 在一定程度

上可以减轻心肌细胞的水肿, 灌注 1 次可使心脏耐受较长时间的缺血, 常用于心脏移植的供心保存^[1]。但 HTK 液价格较贵, 不能普及使用。笔者在原有托马液的基础上加入胰岛素、葡萄糖及利多卡因等药物, 与常规含血心肌保护液对心脏手术中心肌保护效果进行

对比研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年2月-2015年6月于本院体外循环心脏手术患者68例,随机分为A、B两组,每组34例。A组采用含胰岛素心肌保护液进行灌注, B组采用含血心肌保护液灌注。

1.2 方法

所有患者入室后穿刺桡动脉有创动脉测压,经右颈内静脉建立中心静脉通路,补液并监测中心静脉压,留置导尿管。咪达唑仑(0.05~0.10 mg/kg)、舒芬太尼(0.5~1.0 μg/kg)、依托咪酯(0.3 mg/kg)及维库溴铵(0.1~0.2 mg/kg)静脉诱导,快速气管插管,七氟醚、丙泊酚、维库溴铵及舒芬太尼等药物静吸复合维持麻醉。进胸后按照3 mg/kg肝素静脉推注进行全身肝素化。升主动脉和上下腔静脉分别插管后建立体外循环,体外循环开始后即开始降温,鼻咽温达到32℃后,阻断升主动脉, A组经主动脉根部顺行灌注0~4℃含胰岛素心肌保护液(平衡液400 ml, 10%氯化钾5 ml, 2%利多卡因12.5 ml, 胰岛素4u, 50%葡萄糖40 ml, 地塞米松5 mg, 25%硫酸镁2.3 ml, 5%碳酸氢钠15 ml)20~30 ml/kg, 至心电图呈一等电位线,同时在冠状静脉窦放置心外吸引管,吸除停跳液避免进入血液循环。A组术中只灌注1次直至手术结束。B组经主动脉根部灌注4~8℃含血心肌保护液,首量按20 ml/kg灌注,此后每20 min灌注1次,剂量为10 ml/kg。心脏停搏期间,鼻咽温维持在28~32℃,术中用冰屑给心脏局部降温。心内操作结束后排出左心系统气体,开放升主动脉。心脏复跳后逐渐复温并脱离体外循环,鱼精蛋白中和肝素,止血关胸后转入重症加强护理病房。分别于体外循环前中后检测患者血气分析、电解质及血糖的变化,

并于术前(T_1)、主动脉开放后1 h(T_2)、术后24 h(T_3)及术后48 h(T_4)采集血液送本院临床检验科检测血清肌钙蛋白T (serum troponin、cTnT)、肌酸激酶(creatine kinase、CK)及肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme、CKMB)浓度。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 10.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验,计数资料以构成比表示,用 χ^2 检验,两组心肌酶学指标比较,分别做各指标重复测量设计的方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较

两组患者性别、年龄、体重诊断例数及心功能分级比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组患者体外循环期间一般资料比较

两组患者主动脉平均阻断时间和体外循环时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者停搏液灌注次数、停搏液灌注量及自动复跳率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。A组停跳液只灌注1次,心脏停跳良好,术中无心电活动,较B组自动复跳率高; B组停跳液需多次灌注,自动复跳率低,阻断期间有轻微心电活动。两组患者停体外循环后多巴胺使用量和肾上腺素使用时间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$), A组多巴胺使用量较少,并且肾上腺素使用时间较短。见表2。

2.3 两组患者体外循环前中后血气、电解质及血糖值比较

两组患者体外循环前中后血气和电解质比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者体外循环中空腹血糖比较,差异有统计学意义($P < 0.05$), A组血糖高于B组,可能与A组停跳液中含有较多的糖部分进

表1 两组患者一般情况比较 ($n=34$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体重/(kg, $\bar{x} \pm s$)	心功能分级/例		诊断/例		
				II、III	IV	风湿性心瓣膜病	先天性心脏病	左房黏液瘤
A组	12/22	44.3 ± 11.2	60.1 ± 10.8	30	4	22	10	2
B组	13/21	45.6 ± 12.0	59.6 ± 11.6	31	3	23	10	1
t/χ^2 值	0.063	0.488	0.195	0.000	0.000	0.066	0.000	0.000
P 值	0.801	0.627	0.846	1.000	1.000	0.797	1.000	1.000

入血液循环有关系。两组患者体外循环后血气、电解质及血糖值比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),可能被停跳液中所含胰岛素转化所致。见表 3~5。

2.4 两组不同时间点的心肌酶学指标的比较

A 组与 B 组在 T_1 ~ T_4 的 cTnT、CK 及 CKMB 比较,采用重复测量设计的方差分析,结果如下:① cTnT、CK 及 CKMB 不同时间点的测量值比较,差异有统计学意义 ($F=24.074$ 、 13.129 和 11.673 , 均 $P=0.000$);②两组的 cTnT、CK 及 CKMB 比较,差异无统计学意义 ($F=1.074$ 、 1.829 和 2.083 , $P=0.448$ 、 0.230 和 0.119);③两组的 cTnT、CK 及 CKMB 变化趋势比较,差异无统计学意义 ($F=0.958$ 、 1.461 和 3.583 , $P=0.402$ 、 0.314

和 0.079)。见表 6 和图 1~3。

2.5 两组心肌超微结构检查结果

随机选取两组患者各 1 例,在手术后取心肌组织活检。两组手术后心肌细胞结构均完整,肌纤维排列整齐、紧密,无断裂,明暗带规整、清晰,胞质线粒体结构完整,但均有轻度肿胀,糖原丰富,细胞核完整。见图 4。

2.6 两组患者手术后并发症的比较

两组间手术后心律失常、低心排、肾功能不全、神经并发症及死亡率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 7。

表 2 两组患者体外循环期间一般资料比较 ($n=34$)

组别	体外循环时间 / (min, $\bar{x} \pm s$)	主动脉阻断时间 / (min, $\bar{x} \pm s$)	停搏液用量 / (ml, $\bar{x} \pm s$)	灌注次数 / ($\bar{x} \pm s$)	总灌注时间 / (min, $\bar{x} \pm s$)
A 组	121.5 ± 21.07	90.15 ± 20.23	1800.3 ± 387.6	1 ± 0	5.68 ± 0.85
B 组	115.7 ± 20.67	89.67 ± 21.45	3016.2 ± 265.7	3.68 ± 0.76	8.78 ± 0.56
t/χ^2 值	1.211	0.100	15.950	21.738	18.774
P 值	0.230	0.921	0.000	0.000	0.000

组别	体外循环中最低体温 / ($^{\circ}\text{C}$, $\bar{x} \pm s$)	体外循环中最低红细胞比容 / (%, $\bar{x} \pm s$)	体外循环中尿量 / (ml, $\bar{x} \pm s$)	自动复跳 / 例	停机后多巴胺使用时间 / (min, $\bar{x} \pm s$)
A 组	29.8 ± 1.1	25.10 ± 4.10	810 ± 185	30	468.6 ± 38.3
B 组	29.5 ± 0.9	24.20 ± 5.20	805 ± 190	20	485.5 ± 42.3
t/χ^2 值	1.3012	0.963	0.116	7.556	1.826
P 值	0.198	0.339	0.908	0.022	0.072

组别	停机后多巴胺使用量 / (mg, $\bar{x} \pm s$)	停机后肾上腺素使用时间 / (min, $\bar{x} \pm s$)	停机后肾上腺素使用量 / (mg, $\bar{x} \pm s$)	术后左心射血分数 / (%, $\bar{x} \pm s$)
A 组	2987.4 ± 40.1	195.6 ± 35.2	34.4 ± 28.6	46.58 ± 8.98
B 组	3525.1 ± 38.9	285.3 ± 32.1	42.3 ± 31.5	45.23 ± 9.12
t/χ^2 值	59.329	11.607	1.145	0.650
P 值	0.000	0.000	0.256	0.518

表 3 两组患者体外循环前血气、电解质、血糖值比较 ($n=34$, $\bar{x} \pm s$)

因素	PH	PaO ₂ /mmHg	PaCO ₂ /mmHg	HCO ₃ ⁻ / (mmol/L)	碱剩余 / (mmol/L)	K ⁺ / (mmol/L)	空腹血糖 / (mmol/L)
A 组	7.35 ± 0.05	87.30 ± 7.65	36.43 ± 4.52	23.45 ± 3.12	1.0 ± 2.12	4.12 ± 0.35	5.12 ± 0.35
B 组	7.36 ± 0.04	88.41 ± 6.87	37.12 ± 5.01	24.21 ± 2.87	1.1 ± 2.22	4.08 ± 0.45	5.21 ± 0.25
t 值	0.911	0.629	0.596	1.045	0.190	0.409	1.200
P 值	0.366	0.532	0.553	0.300	0.850	0.684	0.234

表 4 两组患者体外循环中血气、电解质、血糖值比较 (n=34, $\bar{x} \pm s$)

因素	PH	PaO ₂ /mmHg	PaCO ₂ /mmHg	HCO ₃ ⁻ / (mmol/L)	碱剩余 / (mmol/L)	K ⁺ / (mmol/L)	空腹血糖 / (mmol/L)
A 组	7.40 ± 0.12	310.23 ± 21.3	40.3 ± 4.32	22.5 ± 4.08	0.35 ± 1.86	4.87 ± 0.54	7.08 ± 1.54
B 组	7.42 ± 0.20	315.4 ± 22.0	38.5 ± 3.48	23.45 ± 3.98	0.30 ± 1.98	4.70 ± 0.65	6.38 ± 0.68
t 值	0.500	0.985	1.892	0.972	0.107	1.173	2.425
P 值	0.619	0.328	0.063	0.335	0.918	0.245	0.018

表 5 两组患者体外循环后血气、电解质、血糖值比较 (n=34, $\bar{x} \pm s$)

因素	PH	PaO ₂ /mmHg	PaCO ₂ /mmHg	HCO ₃ ⁻ / (mmol/L)	碱剩余 / (mmol/L)	K ⁺ / (mmol/L)	空腹血糖 / (mmol/L)
A 组	7.38 ± 0.13	301.4 ± 18.5	41.2 ± 3.98	21.7 ± 3.98	1.35 ± 0.87	4.12 ± 0.25	9.01 ± 0.28
B 组	7.42 ± 0.20	310.3 ± 20.4	42.3 ± 3.05	22.5 ± 3.58	1.28 ± 1.01	4.25 ± 0.35	8.97 ± 0.35
t 值	0.978	1.884	1.280	0.871	0.306	1.762	0.520
P 值	0.332	0.064	0.205	0.387	0.761	0.083	0.605

表 6 两组各时点 cTnT、CK、CKMB 的比较 (n=34, $\bar{x} \pm s$)

组别	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
cTnT / (ng/ml)				
A 组	0.12 ± 0.01	1.23 ± 0.43	1.41 ± 0.25	0.35 ± 0.20
B 组	0.11 ± 0.03	1.25 ± 0.32	1.45 ± 0.33	0.40 ± 0.23
CK / (u/L)				
A 组	49.5 ± 21.0	251.2 ± 21.3	330.3 ± 21.2	110.5 ± 18.5
B 组	50.0 ± 22.1	255.3 ± 20.8	350.8 ± 40.1	116.5 ± 20.5
CKMB / (u/L)				
A 组	2.2 ± 1.5	5.5 ± 3.2	7.0 ± 2.2	3.5 ± 1.2
B 组	2.8 ± 1.2	6.2 ± 2.6	7.2 ± 2.1	3.8 ± 1.5

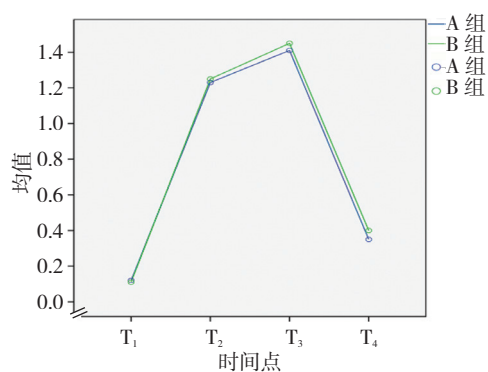


图 1 两组 cTnT 指标不同时间点变化趋势

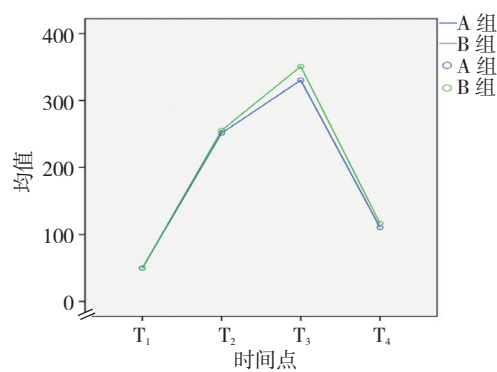


图 2 两组 CK 指标不同时间点变化趋势

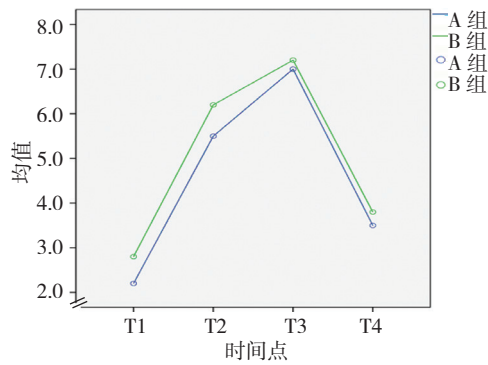


图 3 两组的 CKMB 指标不同时间点变化趋势

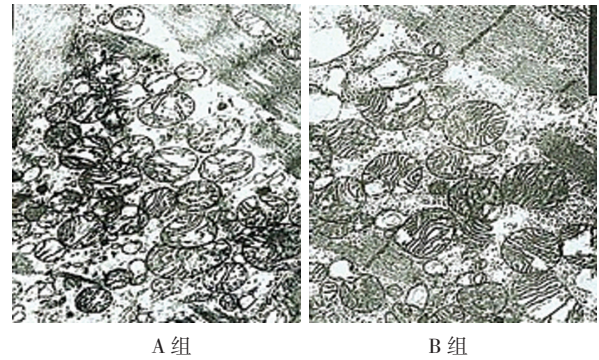


图 4 两组心肌超微结构检查结果 (×25 000)

表 7 两组间手术后并发症的比较 (n=34, 例)

组别	死亡	房性心律失常	室性心律失常	术后低心排	术后肾功能不全	术后神经并发症
A 组	1	5	2	6	1	2
B 组	2	6	4	10	2	2
χ^2 值	0.000	0.108	0.183	1.308	0.000	0.266
P 值	1.000	0.742	0.669	0.253	1.000	0.606

3 讨论

目前, 心脏手术过程中心肌保护技术主要是化学停搏、低温和给予一定的能量。常用的心肌保护液可以分为 2 类: 一类以托马液为代表模拟细胞外液成分, 采用高钾离子浓度诱导心脏停搏。多数医院以此为基础, 加入氧合血制成含血心肌保护液用于临床心肌保护。对于手术时间较长的病人, 需要多次灌注, 导致心肌细胞水肿及高血钾等电解质紊乱情况, 是围手术期心脏功能抑制的重要原因之一; 另一种心肌保护液模拟细胞内液, 以低钠、无钙和一定浓度的钾离子诱导心脏停搏, 这类心肌保护液以 HTK 液为代表, 但 HTK 液高昂的价格限制了其临床应用^[2]。

现在认为, 心肌保护主要基于两点进行: ①增加心肌的能量供应; ②减少心肌的能量消耗。增加心肌的能量供应一般都采用术前应用极化液静点, 提高心肌的糖原含量, 增加心肌对缺氧的耐受力。另外在心肌停搏期间, 可行含血停搏液灌注以增加心肌代谢底物。减少心肌的能力消耗主要采取两种措施, 低温和心脏停跳。温度每降低 1℃, 心肌耗氧量就能降低 5%, 低温可降低心肌代谢能量的要求, 增加心肌耐受缺血的能力, 延长心肌缺血的安全时限, 并且心脏停搏后能最大限度的降低心肌的耗氧^[3]。

含血停跳液虽然能为缺血心肌提供氧及其它营

养物, 但其也存在许多不利因素: 主要表现为血管收缩、血浆粘度和红细胞压积增高、变形能力降低及聚集性增强而影响心肌的微循环灌注, 停跳液分布不均匀, 从而影响心肌保护效果^[4]。

晶体停跳液配制使用方便, 成分稳定, 主要通过高钾的去极化作用, 使心脏迅速在舒张期停搏, 冷晶体停跳液粘滞度较小, 有利于心肌微循环的灌注, 可使心肌温度均匀降低, 降低心肌代谢, 使氧耗及能量消耗减少, 并能保存高能磷酸盐储备, 增加心肌对缺血的耐受性。但其在心脏缺血期不能为心脏提供氧气和所需能量, 影响心肌细胞自身生理稳定性。

笔者在原有晶体停跳液的基础上加入胰岛素、葡萄糖及利多卡因, 很好的解决了缺血心肌的能量供应, 并且灌注 1 次能维持较长时间的心脏停跳, 减少了反复灌注对手术操作的影响, 缩短了手术进程。

心肌细胞的能量代谢主要来源于葡萄糖, 笔者在 400 ml 平衡液中加入 40 ml 50% 的葡萄糖, 配成葡萄糖浓度为 5% 的等渗液体, 胰岛素能使葡萄糖转化为糖原储备在心肌细胞中, 以给心肌提供能量。赵堃等^[5]利用改良极化液对体外循环小型猪动物模型经外周静脉进行持续输注, 结果显示, 胰岛素能通过改善心肌代谢而达到保护缺血心肌的目的。另外, 胰岛素还能使心肌细胞膜外 K^+ 向细胞内转移, 使细胞膜电位迅速升高, 使心脏快速停跳。

李嘉等^[6]认为创伤可诱发继发性心肌损伤和急性心脏功能下降, 胰岛素可通过 PI3K-Akt-eNOS 信号通路, 抑制缺血或创伤后肿瘤坏死因子生成, 减少心肌损伤, 保护心脏功能, 提示胰岛素有很好的心肌保护作用。范谦和刘琪琳等^[7-8]认为胰岛素对心肌缺血/再灌状态下, 反映心肌损伤程度的 CK、乳酸脱氢酶活性和脂质过氧化产物丙二醛的含量, 胰岛素均使它们大大降低, 同时提高心肌超氧化物歧化酶活性, 降低再灌注心律失常发生率。

利多卡因和电压依赖性 Na⁺通道结合, 阻止 Na⁺内流, 可使心肌细胞不能产生和传播动作电位, 心肌处于舒张性停搏。把利多卡因做为停搏剂, 在诱导和维持心脏停搏过程中与高钾有协同作用, 使心肌更易快速和长时间舒张性停搏^[9]。李伦明等^[10]在含血停跳液中加入利多卡因, 对犬心脏灌注 1 次, 心脏可舒张性停搏 120 min。

综上所述, 含胰岛素心肌保护液配制简单, 心肌保护效果较好, 只需灌注 1 次, 便能维持较长时间的心脏停跳, 方便了手术操作, 缩短了手术时间, 实验结果显示, 该心肌保护液明显优于含血停跳液。

参 考 文 献:

- [1] BELLAMY C A, NICELY B, MATTICE B J, et al. Comparative analysis of clinical efficacy and cost between University of Wisconsin solution and histidine-tryptophan-ketoglutarate[J]. *Prog Transplant*, 2008, 18(3): 166-172.
- [2] CHAMBERS D J, FALLOUH H B. Cardioplegia and cardiac surgery: pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 127(1): 41-52.
- [3] 兰锡纯. 心脏血管外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1985, 784.
- [4] 赵善民, 何显教, 黄丽娟, 等. 低温低氧环境对心肌缺血家兔血浆内皮素和血液流变学影响[J]. *中国心血管病研究杂志*, 2004, 2: 300-302.
- [5] 赵堃, 郑奇军, 金振晓, 等. 改良极化液对体外循环小型猪动物模型心肌保护作用[J]. *中国体外循环杂志*, 2012, 10(3): 175-180.
- [6] 李嘉, 裴建明, 朱运龙, 等. 胰岛素心肌保护作用的抗炎新机制: Akt-eNOS 的关键作用[R]. 中国生理学会张锡钧基金第十二届全国青年优秀生理学学术论文交流及评奖会议, 2013, 10.
- [7] 范谦, 张博, 王跃民, 等. 胰岛素对缺血/再灌注心肌的保护作用[J]. *心脏杂志*, 2002, 14(1): 1-6.
- [8] 刘琪琳, 陈斌, 杨小霖, 等. 强化胰岛素治疗对体外循环炎症的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(13): 3570-3571.
- [9] ASANO M, INOUE K, ANDO S, et al. Optimal temperature of continuous lidocaine perfusion for the heart preservation[J]. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 51: 1-9.
- [10] 李伦明, 孙宗全, 向道康, 等. 利多卡因高钾温血停搏液对犬心肌保护的实验研究[J]. *中国心血管病研究杂志*, 2005, 3(8): 628-630.

(李科 编辑)