DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.25.004
文章编号: 1005-8982 (2018) 25-0016-04

超声微泡造影监测前列环素对犬体外循环肾脏微循环的影响

陈敏, 姚洪林, 牟敏

(四川省宜宾市第二人民医院 麻醉科, 四川 宜宾 644000)

摘要: **目的** 评价超声微泡造影监测前列环素对犬体外循环肾脏微循环的影响。**方法** 30 只雄性比格犬随机分为假手术组 (Sham 组)、CPB 组、前列环素组 (PGI₂ 组), 每组 10 例。PGI₂ 组于手术开始时持续静脉输注 PGI₂ 0.5 nmol/(kg·min)。于体外循环前 (T₁)、体外循环结束 (T₂)、体外循环后 2 h (T₃) 采集平均动脉压和动脉血气, 行超声微泡造影并应用时间-强度曲线 (TIC) 测量上升支斜率 (ASR)、曲线下面积 (AUC)、曲线峰值强度绝对值 (DPI) 及达峰时间 (TTP)。**结果** CPB 组中, 与 T₁ 比较, T₂、T₃ 时刻 ASR 降低, AUC 增大, TTP 延长 ($P < 0.05$), T₃ 时刻 DPI 降低 ($P < 0.05$)。PGI₂ 组与 CPB 组比较, T₂、T₃ 时刻 ASR 升高, AUC 缩小, TTP 缩短 ($P < 0.05$)。皮质和髓质变化趋势相同。**结论** 前列环素可改善犬体外循环肾微循环。

关键词: 超声检查; 体外循环; 肾; 微循环; 前列环素

中图分类号: R-332

文献标识码: A

Contrast-enhanced ultrasound in evaluation of influence of PGI₂ on microcirculation perfusion in canine kidneys after cardiopulmonary bypass

Min Chen, Hong-lin Yao, Min Mou

(Department of Anesthesiology, the Second People's Hospital of Yibin, Yibin, Sichuan 644000, China)

Abstract: Objective To observe the influence of prostacyclin (PGI₂) to microcirculation perfusion in canine kidneys after cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** Thirty adult beagle male dogs undergoing general anesthesia were allocated to a sham group, a CPB group and a PGI₂ group, each had 10 dogs. The dogs in the PGI₂ group received continuous infusion of PGI₂ from beginning of the procedure at a speed of 0.5 nmol/(kg·min). Mean arterial pressure (MAP) and blood gas analysis were recorded before CPB (T₁), after CPB (T₂) and 2 h after CPB (T₃); and contrast-enhanced ultrasonography (CEU) was performed and time-intensity curve (TIC) was used to measure ascending curve slope rate (ASR), area under curve (AUC), absolute value of derived peak intensity (DPI) and time to peak (TTP). **Results** In the CPB group, compared with the T₁, ASR reduced but AUC and TTP increased significantly at T₂ and T₃ ($P < 0.05$), DPI decreased at T₃ ($P < 0.05$). Compared with the CPB group, ASR increased, AUC and TTP decreased significantly in the PGI₂ group at T₂ and T₃ ($P < 0.05$). The same changes appeared in renal cortex and medulla. **Conclusions** PGI₂ administration may improve microcirculation perfusion in canine kidneys after CPB.

Keywords: ultrasonography; cardiopulmonary bypass; kidney; microcirculation; PGI₂

体外循环心脏大手术后急性肾损伤发生率较高, 是围术期患者死亡的主要原因之一^[1-2], 其发生与肾灌

注密切相关^[3]。有研究显示, 肾损伤若早期诊断和治疗可以完全恢复, 早期诊断和治疗是防治急性肾损伤

收稿日期: 2017-12-11

的关键^[4]。超声微泡造影可准确动态无创监测体外循环期间肾血流灌注, 并且方便、快捷、无辐射、无肾脏毒性^[5], 为肾血流的实时监测提供了有效方法。前列环素可通过 cAMP 信号途径阻断钙离子内流舒张肾血管, 改善肾脏微循环^[6]。本研究采用超声微泡造影, 拟评价前列腺素对犬体外循环肾脏微循环的影响, 为肾功能影响机制的进一步研究提供参考。

1 材料与方 法

1.1 动物

经该院动物伦理委员会批准, 选雄性犬 30 只, 体重 10 ~ 15 kg, 采用随机数字表法分为 3 组: 假手术组 (Sham 组)、CPB 组、前列腺素组 (PGI₂ 组), 每组 10 只。

1.2 实验方法

Sham 组全身麻醉 5 h, CPB 组转机 2 h 并心脏复跳后观察 2 h, PGI₂ 组于手术开始时持续静脉输注 PGI₂ 0.5 nmol/(kg·min) 至心脏复跳后 2 h。

犬肌内注射氯胺酮 10 mg/kg 麻醉后, 接监测仪动态监测生命体征指标。开放后肢大隐静脉建立外周静脉通道, 丙泊酚 2 mg/kg, 芬太尼 2 μg/kg 及维库溴铵 0.2 mg/kg 麻醉诱导气管插管, 接麻醉机控制呼吸, 潮气量 10 ml/kg, 调节通气频率维持 PETCO₂ 35 ~ 45 mmHg。静脉输注丙泊酚 50 ~ 100 μg/(kg·min), 芬太尼 0.2 μg/(kg·min) 及维库溴铵 0.1 μg/(kg·min) 维持麻醉。胸骨正中切口暴露心脏, 肝素化后 (3 mg/kg), 经上下腔静脉及主动脉插管建体外循环。采用非搏动性灌注, 浅低温 (32 ~ 34℃) 体外循环。采用高流量灌注策略, 维持平均动脉压 60 ~ 90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 血气管理采用 α-稳态策略。通过同种异体输血维持 Hct 于 24% ~ 28%, 心肌保护采用自制 HTK (细胞内) 停跳液。

于体外循环前 (T₁)、体外循环结束 (T₂)、体外循环后 2 h (T₃), 采集平均动脉压和动脉血气; 同时采用 Philips IU22 彩色超声诊断系统 (荷兰 Philips 公司), 探头型号 C5-1, 采用低机械指数 (MI0.06) 下实时谐波超声造影条件。每次经静脉注射超声造影剂六氟化硫微泡 (意大利 Bracco 公司) 1ml, 随后静脉注射生理盐水 5 ml。使用 QLAB 定量分析软件 (荷兰 Philips 公司) 分析数据。选择肾皮质及肾锥体 2 个感兴趣区域 (ROI), 观察不同 ROI 内各像素及造影剂微泡回声量的变化, 获得肾实质灌注的时间-强度曲线

(TIC), TIC 经过伽马拟合 $I(t) = A \times t \times \exp(-t) + C$ 得到相关定量参数: 上升支斜率 (ASR)、曲线下面积 (AUC)、曲线峰值强度绝对值 (DPI)、达峰时间 (TTP)。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 15.0 统计软件, 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 不同时间点的比较采用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 3 组犬平均动脉压的比较

采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的平均动脉压无差异 ($F = 108.238, P = 0.137$); ②组间的平均动脉压无差异 ($F = 1.112, P = 0.344$); ③组间与时间平均动脉压的变化趋势无差异 ($F = 5.98, P = 0.251$)。见表 1。

表 1 3 组犬各时点平均动脉压的比较
($n = 10, \text{mmHg}, \bar{x} \pm s$)

组别	T ₁	T ₂	T ₃
Sham 组	88 ± 12	79 ± 15	81 ± 10
CPB 组	81 ± 16	71 ± 13	79 ± 15
PGI ₂ 组	84 ± 13	75 ± 12	74 ± 15

2.2 3 组犬肾微循环指标的比较

2.2.1 ASR 的比较 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 ASR 有差异 ($F = 226.3, P = 0.000$); ②组间的 ASR 有差异 ($F = 683.519, P = 0.000$); ③组间与时间 ASR 的变化趋势有差异 ($F = 11.594, P = 0.000$)。见表 2。

2.2.2 AUC 的比较 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 AUC 有差异 ($F = 383.238, P = 0.000$); ②组间 AUC 有差异 ($F = 209.05, P = 0.000$); ③组间与时间的 AUC 的变化趋势有差异 ($F = 12.733, P = 0.000$)。见表 2。

2.2.3 DPI 的比较 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 DPI 有差异 ($F = 382.319, P = 0.000$); ②组间 DPI 有差异 ($F = 69.92, P = 0.000$); ③组间与时间 DPI 的变化趋势有差异 ($F = 44.065, P = 0.000$)。见表 2。

2.2.4 TTP 的比较 采用重复测量设计的方差分析,

结果:①不同时间点的 TTP 有差异 ($F=1871.942, P=0.000$);②组间 TTP 有差异 ($F=435.867, P=0.000$);③组间与时间的 TTP 变化趋势有差异 ($F=21.346, P=0.000$)。

CPB 组中,与 T_1 比较, T_2 、 T_3 时刻 ASR 降低,

AUC 增大, TTP 延长 ($P<0.05$), T_3 时刻 DPI 降低 ($P<0.05$)。与 CPB 组比较, PGI_2 组中, T_2 、 T_3 时刻 ASR 升高, AUC 缩小, TTP 缩短 ($P<0.05$)。皮质和髓质变化趋势相同。见表 2。

表 2 3 组犬各时点肾微循环指标的比较 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	T_1	T_2	T_3
Sham 组皮质			
ASR/ (dB/s)	4.79 ± 0.30	4.88 ± 0.78	4.92 ± 0.43
AUC	894 ± 244.32	915.22 ± 195.55	868.63 ± 166.97
DPI/dB	34.21 ± 2.11	36.11 ± 1.67	34.32 ± 2.32
TTP/s	17.16 ± 2.53	22.14 ± 3.01	18.13 ± 2.24
Sham 组髓质			
ASR/ (dB/s)	4.48 ± 0.35	4.73 ± 0.38	4.31 ± 0.42
AUC	819.72 ± 263.28	901.13 ± 114.75	893.13 ± 192.15
DPI/dB	33.43 ± 2.32	32.22 ± 2.42	36.51 ± 3.03
TTP/s	20.93 ± 2.17	20.22 ± 2.71	22.33 ± 1.93
CPB 组皮质			
ASR/ (dB/s)	4.56 ± 0.57	1.91 ± 0.31 ¹⁾	1.49 ± 0.43 ¹⁾
AUC	947.35 ± 186.55	1 961.75 ± 312.63 ¹⁾	2 521.33 ± 311.24 ¹⁾
DPI/dB	37.43 ± 3.12	25.13 ± 3.27 ¹⁾²⁾	21.48 ± 2.17 ¹⁾
TTP/s	20.36 ± 2.32	57.28 ± 8.71 ¹⁾	91.01 ± 9.43 ¹⁾
CPB 组髓质			
ASR/ (dB/s)	4.35 ± 0.32	1.62 ± 0.24 ¹⁾	0.91 ± 0.12 ¹⁾
AUC/	1 151.34 ± 263.32	2 324.53 ± 221.21 ¹⁾	2 732.34 ± 219.15 ¹⁾
DPI/dB	33.32 ± 2.12	26.41 ± 3.12	22.82 ± 2.73 ¹⁾
TTP/s	19.02 ± 2.05	54.42 ± 3.71 ¹⁾	91.25 ± 9.42 ¹⁾
PGI_2 组皮质			
ASR/ (dB/s)	4.62 ± 0.12	2.82 ± 0.23 ²⁾	2.41 ± 0.24 ²⁾
AUC	1 232.32 ± 162.33	1 471.24 ± 161.53 ²⁾	1 541.43 ± 144.42 ²⁾
DPI/dB	32.41 ± 2.55	25.35 ± 2.53	25.66 ± 3.64
TTP/s	16.57 ± 1.62	38.62 ± 3.61 ²⁾	46.2 ± 3.62 ²⁾
PGI_2 组髓质			
ASR/ (dB/s)	4.66 ± 0.36	2.41 ± 0.61 ²⁾	2.42 ± 0.36 ²⁾
AUC	1 162.31 ± 162.43	1 261.64 ± 161.49 ²⁾	1 463.43 ± 161.71 ²⁾
DPI/dB	33.13 ± 2.14	31.63 ± 3.34	26.12 ± 2.64
TTP/s	21.81 ± 1.61	33.62 ± 1.31 ²⁾	46.13 ± 2.34 ²⁾

注: 1) 与 T_1 时比较, $P<0.05$; 2) 与 CPB 组比较, $P<0.05$

3 讨论

超声微泡造影技术可实现实质器官中的血管和

血液循环成像^[7], 与 CT 和 MRI 比较, 其所需设备简单方便, 造影剂安全稳定无毒性, 检查费用相对较低,

肾脏血流灌注评价的效能与核素显像相当^[5, 8-10]。肾实质超声造影并应用 TIC 测量出 ASR 和 DPI 降低, TTP 和 AUC 增加, 反映肾脏灌注降低。肾灌注降低越多, 肾损伤可能性越大, ASR 也逐级降低, TTP 逐级延长, DPI 逐级降低, 曲线形态圆钝, AUC 增加。

体外循环后, 机体血液循环及气体交换由体外循环机替代, 然而体外循环非搏动性灌注是非生理性灌注, 因此即使相同的平均动脉压, 肾脏灌注可能存在差异。本研究发现, 犬体外循环期平均动脉压均维持在 60 mmHg 以上, 超声微泡造影显示肾皮质及髓质椎体区域灌注指标 TTP 延长, AUC 增加, ASR 和 DPI 降低, 表明肾微循环灌注明显降低, 与临床研究结果一致^[8]。然而体外循环非搏动性灌注引起肾微循环灌注降低的根本原因有待于进一步研究。

PGI₂ 除了有抗血栓形成作用, 还有强大的扩血管作用^[11]。既往 OGLETREE 等^[12]发现犬围术期持续静脉输注 PGI₂ 0.5 nmol/(kg·min) 的剂量, 不仅循环稳定, 同时可其通过减少血小板黏附, 降低心脏做功, 起到心肌保护作用。本研究结果表明, 体外循环前持续输注 PGI₂, 不仅未见血压明显降低, 超声微泡造影显示 CPB 结束后 ASR 升高, AUC 减小, TTP 缩短, 表明肾脏微循环灌注得到改善。ERER 等^[13]发现 PGI₂ 可通过改善大鼠肾循环减轻缺血再灌注损伤, 该结果支持本研究。PGI₂ 对犬体外循环肾微循环的改善作用是否有助于改善肾功能尚有待于进一步研究。

综上所述, PGI₂ 可改善犬体外循环肾微循环, 而改善程度及对肾功能影响会在进一步研究中证实。

参 考 文 献:

- [1] KUMAR A B, SUNEJA M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury[J]. *Anesthesiology*, 2011, 114(4): 964-970.
- [2] ROSNER M H, OKUSA M D. Acute kidney injury associated with cardiac surgery[J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2006, 1(1): 19-32.
- [3] BASILE D P. Challenges of targeting vascular stability in acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(3): 257-258.
- [4] GOLDBERG R, DENNEN P. Long-term outcomes of acute kidney injury[J]. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2008, 15(3): 297-307.
- [5] GESSNER R, DAYTON P A. Advances in molecular imaging with ultrasound[J]. *Molecular Imaging*, 2010, 9(3): 7290-2010.
- [6] QIN Q, CHEN J, ZHANG Q F. Alteration of thromboxane A2 and prostacyclin levels in rats with obstructive jaundice and the effect of *Salviae miltiorrhizae* on them[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2010, 30(3): 283-285.
- [7] GREIS C. Ultrasound contrast agents as markers of vascularity and microcirculation[J]. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 2009, 43(1/2): 1-9.
- [8] ZHANG L U, ZHANG J Y, ZHONG X F, et al. Exploration of renal microcirculation perfusion during cardiopulmonary bypass with contrast-enhance ultrasound[J]. *J Sichuan Univ*, 2015, 46(6): 846-850.
- [9] ZHONG X F, ZHU D A, LU QIANG, et al. Monitoring renal microcirculation perfusion alteration with contrast-enhanced ultrasound during cardiopulmonary bypass[J]. *J Sichuan Univ*, 2013, 44(4): 646-650.
- [10] 兰晓莉, 李春艳. 核素显像在肾脏疾病评价中的临床应用临床泌尿外科杂志 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2015, 30(10): 865-868.
- [11] FANG Y C, WU J S, CHEN J, et al. Induction of prostacyclin in PGI₂ synthase after cerebral ischemia-reperfusion[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2006, 26(4): 491-501.
- [12] OGLETREE M L, LEFER A M, SMITH J B, et al. Studies on the protective effect of prostacyclin in acute myocardial ischemia[J]. *European Journal of Pharmacology*, 1979, 56(1-2): 95-103.
- [13] ERER D, ÖZER A, DEMIRTAŞ H, et al. effects of alprostadil and iloprost on renal, lung, and skeletal muscle injury following hind limb ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2016, 10(4): 2651.

(张西倩 编辑)