

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.03.013

文章编号: 1005-8982(2016)03-0063-05

临床论著

甲状腺激素对体外循环脑损伤保护作用的研究

贾龙飞, 陈群清, 吴源周, 李少彬, 闫玉生, 童健
(南方医科大学珠江医院 胸心外科, 广东 广州 510280)

摘要:目的 探讨体外循环(CPB)心脏手术中,甲状腺激素(TH)对患者脑损伤的保护作用。**方法** 152例CPB心脏瓣膜置换术患者随机分为干预组和对照组,每组76例,干预组于术前7d开始口服左甲状腺素钠片(优甲乐)50 μ g/d至手术日早晨。检测术前(T_1)、CPB开始后30min(T_2)、CPB结束时(T_3)、CPB结束后6h(T_4)和CPB结束后24h(T_5)的血清S100- β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、白细胞介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)水平,并于术晨、术后1、3和7d对患者进行简易智能状态检查量表(MMSE)评分。**结果** 在 T_2 、 T_3 、 T_4 时,干预组S100- β 蛋白水平低于对照组($P < 0.05$);在术中及术后24h内,干预组NSE、IL-6、CRP水平显著低于对照组($P < 0.05$),干预组 FT_3 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。术后1周内,干预组MMSE评分高于对照组($P < 0.05$)。**结论** CPB术前应用TH,可有效地提高围手术期血清TH水平,通过抑制炎症因子,产生一定的脑保护作用。

关键词: 甲状腺激素;体外循环;脑保护;低 T_3 综合征;脑损伤

中图分类号: R654.1

文献标识码: A

Protective effect of thyroid hormone on neurological damage in cardiopulmonary bypass

Long-fei Jia, Qun-qing Chen, Yuan-zhou Wu, Shao-bin Li, Yu-sheng Yan, Jian Tong
(Department of Cardiothoracic Surgery, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510280, China)

Abstract: Objective To explore the protective effect of thyroid hormone (TH) on neurological damage in cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** Totally 152 patients performed with heart valve replacement were randomly divided into treatment group ($n = 76$) and control group ($n = 76$). In the treatment group, 50 μ g levothyroxine sodium (Euthyrox) was given daily from a week before surgery to the morning of surgery. Serum levels of S100- β protein, neuron specific enolase (NSE), interleukin 6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and free triiodothyronine (FT_3) were detected at the time before operation (T_1), 30 min after beginning of CPB (T_2), when CPB was ended (T_3), 6 h (T_4) and 24 h (T_5) after CPB. The patients' cognitive function was assessed with mini-mental state examination (MMSE) before operation and 1, 3 and 7 d after operation. **Results** The concentrations of plasma S100- β protein at T_2 , T_3 and T_4 were significantly lower in the treatment group than those in the control group ($P < 0.05$). During operation and within 24 h after operation the concentrations of plasma NSE, IL-6 and CRP were significantly lower in the treatment group than those in the control group ($P < 0.05$), and the concentration of plasma FT_3 was significantly higher in the treatment group than that in the control group ($P < 0.05$). The MMSE score was higher in the treatment group than that in the control group within 1 w after operation ($P < 0.05$). **Conclusions** Preoperative application of TH can effectively improve the perioperative serum TH level and produce certain cerebral protection by inhibiting the inflammatory factors in cardiopulmonary bypass.

Keywords: thyroid hormone; cardiopulmonary bypass; cerebral protection; low T_3 syndrome; neurological damage

收稿日期: 2015-09-22

自 1954 年 Gibbon 报道将体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB) 技术用于心脏直视手术以来, 心脏外科手术取得飞速发展, 但 CPB 导致的脑损伤一直是心脏外科面临的重要临床问题。在 CPB 心脏手术期间脑微血栓的形成、脑灌注改变以及系统性或局部性的炎症级联反应等因素常造成脑损伤。据文献报道, 术后严重的中风发生率为 2% ~ 5%, 病理性脑病发生率为 10% ~ 30%, 认知功能障碍在术后 1 周内的发生率为 50% ~ 70%, 术后 2 个月其发生率仍高达 30% ~ 50%, 严重者甚至死亡^[1]。中枢系统的并发症在一定程度上增加患者死亡率, 延长住院时间, 降低生活质量, 并消耗更多的医疗资源, 因此心脏手术期间脑保护意义重大^[2]。目前, 国内外脑保护的方法仍然是低温、保证脑供血和缺血预处理等, 缺乏理想、安全、低成本的脑保护药物。

心脏术后常常出现低 T_3 综合征, 甲状腺激素(thyroid hormone, TH) 应用于心脏手术, 可显著提高患者术后游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3) 水平, 减少术后心功能不全发生率^[3]。目前, 在脑死亡的心脏捐赠者中经常应用 TH, 其原因是 TH 可有效提高移植心脏的功能, 同时 TH 有较好的脑保护作用^[3-4]。另外, TH 被认为在缺血性脑疾病中具有明显脑保护作用^[5]。然而 TH 在心脏手术脑损伤的预防及治疗方面研究甚少, 并且 TH 在 CPB 心脏手术脑损伤过程中的作用机制不明确。本文通过随机研究方法观察术前口服左甲状腺素钠片对心脏手术患者血清中脑损伤炎症因子指标的影响, 探索 TH 对 CPB 手术的脑保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月 -2015 年 3 月在本院接受 CPB 下行心内直视手术心脏瓣膜置换的患者 152 例。其中, 男性 81 例, 女性 71 例; 年龄 23 ~ 73 岁, 美国美国纽约心脏病学会分级 II ~ IV 级。纳入标准: ①无甲状腺疾病病史; ②无缺血性与出血性脑血管疾病病史; ③无其他神经精神疾病病史; ④头颅 CT 检查无脑梗死或脑出血灶。随机分为: 干预组和对照组, 每组 76 例。

1.2 实验分组

干预组患者术前 1 周开始口服 50 μ g 左甲状腺素钠片, 1 次/d, (商品名: 优甲乐, 德国默克公司生产) 至术晨。

1.3 手术方式

手术在气管内全身麻醉、中低温 CPB 下进行, 膜式氧合器(美国美敦力公司生产) 行体外血流氧合, 平均主动脉灌注压保持在 60 ~ 80 mmHg; 胸骨正中切口进胸, 心脏切口从右心房 - 房间隔入路行二尖瓣置换, 升主动脉根部斜切口行主动脉瓣置换(使用人工机械瓣膜)。其中二尖瓣置换术 103 例, 主动脉瓣置换术 29 例, 双瓣置换术(二尖瓣联合主动脉瓣置换术) 20 例。

1.4 观察项目及检查方法

分别于术前 (T_1)、CPB 开始后 30 min (T_2)、CPB 结束时 (T_3)、CPB 结束后 6 h (T_4) 和 CPB 结束后 24 h (T_5) 采集颈内静脉球部血样各 5 ml, 以酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测 S100- β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6) 水平, 以免疫比浊法检测 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 水平, 以放射免疫法检测 FT_3 水平。术晨、术后 1、3 和 7 d 对患者进行简易智能状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE) 评分。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内重复测量资料用方差分析, 两组间计量资料比较用 t 检验, 计数资料比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

干预组与对照组在性别、年龄、体重、身高、心脏瓣膜置换类型、CPB 时间、主动脉阻断时间等方面比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 血清生化指标

T_1 时, 两组 S100- β 蛋白、NSE、IL-6、CRP 及 FT_3 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。CPB 开始后, 两组 S100- β 蛋白、NSE、IL-6、CRP 水平开始上升, 其中 S100- β 蛋白、NSE、CRP 水平在 T_3 时达高峰, 停机后回落, IL-6 水平在 T_4 时达高峰, 之后下降。干预组 S100- β 蛋白水平在 T_2 、 T_3 、 T_4 时显著低于对照组($P < 0.05$), T_5 时干预组仍低于对照组, 但差异无统计学意义($P = 0.149$); 干预组在术中及术后, NSE、IL-6、CRP 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。两组血清 FT_3 水平在 CPB 后开始下降, FT_3 水平在 T_3 时达最低点, 停 CPB 后开始上升。在术中及术后, 干预组

表1 两组患者的一般资料

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体重/(kg, $\bar{x} \pm s$)	身高/(cm, $\bar{x} \pm s$)	心脏瓣膜置换例数/(二尖瓣/主动脉瓣/双瓣置换/例)	CPB时间/(min, $\bar{x} \pm s$)	阻断时间/(min, $\bar{x} \pm s$)
干预组	45/31	49.04 ± 11.38	58.07 ± 9.97	164.85 ± 7.23	49/16/11	125.13 ± 13.72	97.54 ± 8.33
对照组	36/40	51.13 ± 13.59	54.96 ± 8.84	161.09 ± 9.44	54/13/9	112.37 ± 10.23	89.48 ± 7.48
t/χ^2 值	2.127	0.799	1.583	1.575	0.717	1.514	-1.251
P 值	0.145	0.427	0.117	0.119	0.397	0.133	0.214

FT₃水平显著高于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.3 MMSE 评分结果

术晨两组患者MMSE评分比较,差异无统计学意义($P = 0.762$)。术后两组患者MMSE评分较术前开始下降,术后1d时MMSE评分最低,之后两组

患者MMSE评分开始上升。术后7d时,干预组MMSE评分与术晨比较,差异无统计学意义($P = 0.137$);对照组MMSE评分仍低于术晨($P = 0.002$)。术后1周内,干预组MMSE评分明显高于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组患者不同时间的血清生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
S100-β/(μg/L)					
干预组	0.05 ± 0.02	0.22 ± 0.04 ¹⁾²⁾	0.79 ± 0.07 ²⁾³⁾	0.53 ± 0.04 ²⁾³⁾	0.15 ± 0.03 ²⁾
对照组	0.04 ± 0.02	0.25 ± 0.04 ²⁾	0.93 ± 0.08 ²⁾	0.58 ± 0.06 ²⁾	0.16 ± 0.03 ²⁾
t 值	0.529	-3.177	-8.893	-4.905	-1.456
P 值	0.598	0.002	0.000	0.000	0.149
NSE/(μg/L)					
干预组	14.39 ± 2.50	26.22 ± 2.62 ¹⁾²⁾	39.48 ± 2.71 ²⁾³⁾	36.05 ± 2.50 ²⁾³⁾	32.48 ± 3.52 ²⁾³⁾
对照组	13.52 ± 2.01	28.99 ± 2.45 ²⁾	44.50 ± 3.77 ²⁾	40.74 ± 3.26 ²⁾	37.82 ± 3.78 ²⁾
t 值	1.845	-5.238	-7.324	-7.755	-3.723
P 值	0.068	0.000	0.000	0.000	0.000
IL-6/(ng/L)					
干预组	6.35 ± 1.46	35.55 ± 3.51 ²⁾³⁾	54.13 ± 6.45 ²⁾³⁾	69.43 ± 7.95 ²⁾³⁾	62.23 ± 6.05 ²⁾³⁾
对照组	5.93 ± 1.09	40.28 ± 4.79 ²⁾	60.20 ± 5.91 ²⁾	79.88 ± 9.37 ²⁾	69.20 ± 7.57 ²⁾
t 值	1.542	-5.401	-4.707	-5.768	-4.877
P 值	0.126	0.000	0.000	0.000	0.000
CRP/(mg/L)					
干预组	3.10 ± 0.84	35.53 ± 4.76 ²⁾³⁾	71.04 ± 8.26 ²⁾³⁾	60.59 ± 6.04 ²⁾³⁾	55.12 ± 4.70 ²⁾³⁾
对照组	2.78 ± 0.68	39.81 ± 4.02 ²⁾	79.80 ± 7.27 ²⁾	67.28 ± 7.31 ²⁾	60.20 ± 5.91 ²⁾
t 值	1.999	-4.658	-5.403	-4.783	-4.564
P 值	0.073	0.000	0.000	0.000	0.000
FT₃/(pmol/L)					
干预组	4.72 ± 0.70	4.51 ± 0.66 ¹⁾	3.40 ± 0.38 ²⁾³⁾	3.58 ± 0.38 ²⁾³⁾	3.73 ± 0.38 ²⁾³⁾
对照组	4.56 ± 0.73	4.20 ± 0.77 ²⁾	3.07 ± 0.28 ²⁾	3.24 ± 0.32 ²⁾	3.32 ± 0.28 ²⁾
t 值	1.104	2.246	4.640	4.901	6.022
P 值	0.273	0.027	0.000	0.000	0.000

注:1)与对照组比较, $P < 0.05$;2)与T₁比较, $P < 0.01$;3)与对照组比较, $P < 0.01$;4)与T₁比较, $P < 0.05$

表 3 两组患者不同时间的 MMSE 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	术晨	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
干预组	29.65 ± 0.99	26.50 ± 1.63 ¹⁾²⁾	27.50 ± 1.01 ¹⁾²⁾	29.23 ± 1.60 ¹⁾
对照组	29.53 ± 1.07	24.09 ± 1.09 ²⁾	26.52 ± 1.82 ²⁾	27.98 ± 1.03 ³⁾
t 值	0.303	8.343	3.187	2.868
P 值	0.762	0.000	0.002	0.005

注:1)与对照组比较, $P < 0.01$; 2)与术晨比较, $P < 0.01$; 3)与术晨比较, $P < 0.05$

3 讨论

CPB 过程中,由于缺血、缺氧,激活炎症级联反应,炎症因子大量表达与释放,促进脑水肿形成、血脑屏障破坏及神经元变性坏死,造成脑损伤。S100- β 蛋白是一种酸性钙结合蛋白,主要分布于施旺细胞和神经胶质细胞内,正常情况下不能透过血脑屏障,神经系统损伤时则可进入脑脊液,并通过血脑屏障进入血液^[6-8]。因此,S100- β 蛋白作为脑损伤标志物具有重要的诊断价值。NSE 是糖酵解途径中的关键酶—烯醇化酶的一种。有研究显示,其特异性存在于神经元和神经内分泌细胞中。脑损伤后,NSE 能从细胞中释放出来,通过受损的血脑屏障进入血液循环中,被认为是反映脑损伤的一种灵敏的监测指标^[9-10]。S100- β 与 NSE 两者联合检测是迄今为止最可靠的脑损伤生化指标^[6-7,9]。本研究结果提示,两组患者 S100- β 和 NSE 蛋白水平在 CPB 开始后逐渐升高,复温期达峰值,以后逐渐降低;干预组 S100- β 蛋白水平在 T₂、T₃、T₄ 时显著低于对照组 ($P < 0.05$),在术中及术后 24 h 内,干预组 NSE 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$),提示 TH 可在一定程度上减少 CPB 心脏手术患者 S100- β 和 NSE 蛋白的释放,减轻脑损伤的作用。

在体外循环患者炎症反应所导致的脑损伤发生机制中,细胞因子及其他炎症介质的释放占突出地位。生理状态下,IL-6 主要来源于小脑中的 Purkjuje 细胞及海马区的椎体细胞、颗粒细胞,而且脑内的小胶质细胞、星形细胞、血管内皮细胞等也能产生 IL-6^[6,11]。高浓度的 IL-6 通过趋化作用使中性粒细胞向病变区域大量聚积,释放毒性氧自由基,并与其他炎症细胞协同发挥细胞毒性作用,导致脑细胞水肿或坏死。CRP 是目前最有价值的急性时相反应蛋白之一,其血清浓度的升高可间接反应损伤及炎症反应的程度^[11-12]。血清 IL-6 及 CRP 水平可作为炎症

反应程度及病情进展的重要生化指标。本研究结果提示,两组患者 IL-6 和 CRP 水平在 CPB 开始后逐渐升高,IL-6 在 T₄ 时达峰值,CRP 在 T₃ 时达峰值,以后逐渐降低;在术中及术后 24 h 内,干预组 IL-6 和 CRP 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。术前口服优甲乐早期能显著减少术中及术后炎症因子 IL-6 及 CRP 的释放,抑制脑内炎症级联反应,对 CPB 过程中的脑损伤有一定的保护作用。Lin 等^[13]对 TH 神经保护作用的分子机制的研究表明,TH 通过刺激细胞膜上的 Na⁺-H⁺ 交换体来减少细胞内 H⁺ 蓄积,还能通过激动细胞膜的 Ca²⁺-ATP 酶的来降低细胞内 Ca²⁺ 浓度,缓解神经元细胞内钙超载,减少神经元凋亡。基础研究表明,TH 通过下调凋亡诱导蛋白——Bax 蛋白表达,上调抗凋亡蛋白——Bcl-2 蛋白表达来降低脑梗死^[14],抑制缺血大脑星形胶质细胞和小胶质细胞的激活,增加神经营养因子表达,调节炎症级联反应相关酶类(包括 iNOS 和 COX-2)。两组患者术后 MMSE 评分较术前显著降低,以术后 1 d 认知功能最差,之后患者认知功能开始逐渐恢复,术后干预组 MMSE 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。术后 7 d 时,干预组 MMSE 评分与术晨比较,差异无统计学意义 ($P = 0.137$),认知功能恢复至正常水平;但对照组 MMSE 评分仍低于术晨 ($P = 0.002$)。另外,两组患者术后未出现昏迷及严重认知障碍,提示 CPB 心脏瓣膜置换术患者术后易发生轻度认知功能障碍,TH 可促进术后早期认知功能恢复。

在 CPB 心脏术后,患者常伴有低 T₃ 综合征^[15],围手术期口服 TH 替代治疗,能够有效预防术后低 T₃ 综合征^[16]。笔者的前期研究表明,术前 1 周短期服用优甲乐可显著提高血 FT₃ 水平,患者的基础代谢率也无明显提高^[17]。本研究表明,在术中及术后,干预组 FT₃ 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。Malekpour 等^[18]研究表明,血清低 T₃ 水平会进一步加重脑损伤,并且患者的死亡率与血清低 T₃ 水平密切相关。结合术后两组血清 S100- β 蛋白、NSE、IL-6、CRP 检测结果,术前短期适当补充 TH 能有效地提高术后血清 FT₃ 水平,抑制脑损伤炎症因子释放,促进脑功能恢复。

综上所述,TH 能够改善低 T₃ 综合征,降低 CPB 心脏瓣膜置换术患者围术期脑损伤指标,减轻围术期炎症反应,改善患者早期术后认知功能,具有一定的脑保护作用。优甲乐是临床常用药,使用安全且价格低廉,值得进一步研究和推广。由于 CPB 过程中

脑损伤机制复杂,TH的脑保护机制有待进一步研究,远期效果亟待大量临床研究及更多的评价指标证实。

参 考 文 献:

- [1] Bruggemans EF. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: pathophysiological mechanisms and preventive strategies[J]. *Neth Heart J*, 2013, 21(2): 70-73.
- [2] Carrascal Y, Guerrero AL. Neurological damage related to cardiac surgery: pathophysiology,diagnostic tools and prevention strategies. Using actual knowledge for planning the future[J]. *Neurologist*, 2010, 16(3): 152-164.
- [3] 陈群清, 闫玉生. 甲状腺激素在心脏移植中的应用[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2005, 12(6): 426-428.
- [4] Macdonald PS, Aneman A, Bhonagiri D, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of thyroid hormone administration to brain dead potential organ donors[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(5): 1635-1644.
- [5] Mdzinarishvili A, Sutariya V, Talasila PK, et al. Engineering triiodothyronine (T₃) nanoparticle for use in ischemic brain stroke[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2013, 3(4): 309-317.
- [6] Bersani I, Auriti C, Ronchetti MP, et al. Use of early biomarkers in neonatal brain damage and sepsis: state of the art and future perspectives[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 1-10.
- [7] Yuan SM. Biomarkers of cerebral injury in cardiac surgery[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2014, 14(7): 638-645.
- [8] Cheng F, Yuan Q, Yang J, et al. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): DOI: 10.1371/journal.pone.0106680.
- [9] 韩文冬, 张丽娟. 七氟醚后处理对体外循环内心直视手术患者围手术期脑保护作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(22): 96-99.
- [10] 付庆林, 张新中, 韩培立, 等. 银杏叶提取物对体外循环脑损伤中黏附分子的干预作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19(24): 3748-3752.
- [11] Pearlman DM, Brown JR, Mackenzie TA, et al. Blood levels of S-100 calcium-binding protein B, high sensitivity C-reactive protein, and interleukin-6 for changes in depressive symptom severity after coronary artery bypass grafting: prospective cohort nested within a randomized, controlled trial[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): DOI: 10.1371/journal.pone.e111110.
- [12] Worthmann H, Tryc AB, Dirks M, et al. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 13.
- [13] Lin HY, Davis FB, Luidens MK, et al. Molecular basis for certain neuroprotective effects of thyroid hormone [J]. *Front Mol Neurosci*, 2011, 4: 29.
- [14] Genovese T, Impellizzeri D, Ahmad A, et al. Post-ischaemic thyroid hormone treatment in a rat model of acute stroke[J]. *Brain Res*, 2013, 1513: 92-102.
- [15] Babazadeh K, Tabib A, Eshraghi P, et al. Non-thyroidal illness syndrome and cardiopulmonary bypass in children with congenital heart disease[J]. *Caspian J Intern Med*, 2014, 5(4): 235-242.
- [16] Choi YS, Kwak YL, Kim JC, et al. Peri-operative oral triiodothyronine replacement therapy to prevent postoperative low triiodothyronine state following valvular heart surgery[J]. *Anaesthesia*, 2009, 64: 871-877.
- [17] 陈群清, 莫文魁, 陈丽萍, 等. 甲状腺激素的应用对风湿性心脏病二尖瓣置换术后早期房颤复律作用的随机研究[J]. *中华临床医师杂志*, 2013, 24: 11153-11156.
- [18] Malekpour B, Mehrafshan A, Saki F, et al. Effect of posttraumatic serum thyroid hormone levels on severity and mortality of patients with severe traumatic brain injury[J]. *Acta Medica Iranica*, 2012, 50(2): 113-116.

(童颖丹 编辑)