

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.03.020

文章编号: 1005-8982 (2018) 01-0097-05

米力农对体外循环心脏瓣膜置换术后患者 细胞因子及左心室功能的影响

周锐

(江苏省常州市第一人民医院 心胸外科, 江苏 常州 213003)

摘要: **目的** 探讨米力农对体外循环心脏瓣膜置换术后患者细胞因子及左心室功能的影响。**方法** 选取 2011 年 5 月-2015 年 5 月于常州市第一人民医院收治的 112 例体外循环心脏瓣膜置换术患者, 随机分为观察组和对照组, 每组 56 例。麻醉诱导前 15 min, 观察组给予 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 米力农, 对照组则以给予相同剂量的生理盐水。观察两组患者的血清细胞因子水平、呼吸功能及心功能。**结果** 观察组的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6 (IL-6) 及白介素 8 (IL-8) 水平在对应的时间均低于对照组 ($P < 0.05$), 而白介素 10 (IL-10) 水平在对应的时间均高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组患者呼吸功能指标均低于对照组 ($P < 0.05$)。给药后两组患者的心功能指标均较给药前差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且观察组变化幅度更大。**结论** 米力农能调节体外循环心脏瓣膜置换术后患者的细胞因子水平, 能改善左心室功能和保护肺脏功能, 值得临床推广应用。

关键词: 米力农; 体外循环; 心脏瓣膜置换术; 心肺功能

中图分类号: R969

文献标识码: A

Effect of Milrinone on cytokines and left ventricular function in patients after valve replacement for cardiopulmonary bypass

Rui Zhou

(Department of Cardiothoracic Surgery, the First People's Hospital of Changzhou City in Jiangsu Province, Changzhou, Jiangsu 213003, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of Milrinone on cytokines and left ventricular function in patients after valve replacement for cardiopulmonary bypass. **Methods** A total of 112 patients given valve replacement for cardiopulmonary bypass in our hospital from May 2011 to May 2015 were divided into control group and observation group (56 cases for each group). The observation group was given 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Milrinone 15 min before induction of anesthesia, and the control group was given the same dose of normal saline. The serum cytokine levels, respiratory function and cardiac function were observed and compared. **Results** TNF- α , IL-6 and IL-8 levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), while the IL-10 level was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The respiratory function indexes of the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). The heart function indexes of the two groups were significantly different after administration than before, and the change range of the observation group was greater. **Conclusion** Milrinone can significantly modulate cytokine levels in patients after valve replacement for cardiopulmonary bypass, improve left ventricular function and protect lung function, which is worthy of clinical application.

Keywords: Milrinone; extracorporeal circulation; heart valve replacement; heart and lung function

收稿日期: 2017-04-10

米力农 (milrinone) 是人工合成的双吡啶化合物, 作为非洋地黄类正性肌力药物, 米力农特异性地抑制磷酸二酯酶 III (phosphodiesterase, PDE III)^[1]。米力农具有 3 大效应: 促使肺血管阻力降低、心室顺应性提高及正性肌力^[2]。有报道指出^[3], 米力农除上述作用之外, 还可抑制全身炎症反应。体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 在心外科临床中有重要地位 (延长手术时间, 让外科医生手术视野更清晰, 使其可以直视心脏, 开展复杂畸形的矫治手术)。因此, CPB 是开展心内直视手术非常重要的手段^[4]。然而在手术过程中, 会出现各种不良因素 (低温、手术创伤及血液接触非生理性管道等^[5-6]), 影响患者手术效果。在上述因素共同影响下, 患者机体会出现全身非感染性炎症反应以及急性肺损伤等并发症, 不利于患者机体预后恢复。本研究考察患者实施体外循环心脏瓣膜置换术后, 米力农对其左心室功能及细胞因子的影响, 讨论米力农防治心肺损伤的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 5 月 -2015 年 5 月于常州市第一人民医院收治的 112 例行体外循环心脏瓣膜置换术患者作为研究对象。依据随机数字表法将患者分为两组: 观察组和对照组, 每组 56 例。其中, 男性 36 例, 女性 20 例; 年龄 18 ~ 70 岁, 平均 (50.6 ± 9.8) 岁; 体重 (59.7 ± 6.9) kg; 术前心功能^[6]分级 II ~ IV 级; 肺动脉收缩压 (pulmonary artery systolic pressure, PASP) (57.5 ± 12.5) mmHg。纳入标准: ①年龄 18 ~ 70 岁; ②心功能分级^[7]为 II ~ IV 级; ③左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 不超过 60%; ④择期进行心脏瓣膜置换术。排除标准: ①年龄超过 70 岁; ②合并高血压、糖尿病、心肌缺血、肝肾功能不全及胃肠道疾病; ③合并神经功能障碍; ④合并凝血障碍; ⑤再次换瓣者。患者及其家属签署知情同意书, 并通过本院伦理委员会的批准。

1.2 方法

术前 30 min 两组患者均给予肌肉注射 0.20 mg/kg 吗啡和 0.01 mg/kg 东莨菪碱。进入手术室, 建立常规静脉和动脉通道, 麻醉诱导前 15 min, 观察组给予 50 μg/kg 米力农 (临沂鲁南贝特制药有限公司, 国药准字 H10970051), 用 10 ml 生理盐水稀释后以 40 ml/h 的速率缓慢静脉注入, 接着以 0.5 μg/(kg·min) 的速率静

脉持续泵入。对照组则以同样的速率给予相同剂量的生理盐水, 持续给药至手术结束。15 min 后进行麻醉诱导, 依次注入 0.15 mg/kg 咪唑安定 (印度兰伯西实验室有限公司, ATC 编码: N05CD08)、10.0 μg/kg 芬太尼 (上海旭东海普药业有限公司, 国药准字 H31020895) 以及 0.10 mg/kg 维库溴铵 (南京新百药业有限公司, 国药准字 H20067267)。麻醉完成, 建立体外循环并进行心脏瓣膜置换术。停体外循环前根据血压调整应用血管活性药, 予多巴胺 3 ~ 10 μg/(kg·min)、肾上腺素 0.03 ~ 0.05 μg/(kg·min) 和硝酸甘油 0.5 ~ 1.0 μg/(kg·min) 泵入, 控制收缩压在 90 ~ 120 mmHg, 维持血流动力学稳定。

1.3 评价指标

1.3.1 细胞因子 两组患者分别于麻醉诱导前 (T₁)、体外循环后 10 min (T₂)、心脏瓣膜置换术后 2 h (T₃) 以及术后 6 h (T₄) 4 个时间各抽取 5 ml 桡动脉血, 3 000 r/min 离心 20 min, 取上清液, 置入 -80℃ 冰箱冷冻保存, 采用酶联免疫吸附测定法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素 6 (interleukin-6, IL-6)、白介素 8 (interleukin-8, IL-8) 及白介素 10 (interleukin-10, IL-10) 水平, 所有 ELISA 试剂盒 (购于美国 B&D 公司)。

1.3.2 呼吸功能指标 分别与术前和术后 6 h 行动脉血气分析, 测定吸入氧浓度 FiO₂、动脉血氧分压 PaO₂、动脉血二氧化碳分压 PaCO₂、大气压 (Pb) = 760 mmHg、饱和水蒸汽压 PH₂O=47 mmHg, 计算氧合指数 (oxygenation index, OI) (OI=PaO₂/FiO₂)、肺泡-动脉血氧分压差 (A-aDO₂=(PB-PH₂O) FiO₂-PCO₂-PO₂)、呼吸指数 (respiratory index, RI) (RI=A-aDO₂/PaO₂); 并通过心脏超声记录术后的 PASP 及呼吸机辅助呼吸时间。

1.3.3 心功能指标 分别于给药前和给药后 (手术完成后) 通过采用 iE33 彩色多普勒超声诊断仪 (荷兰 Philips 公司) 检测左室短轴缩短率 (left ventricular fractional shortening, LVFS)、LVEF、左室收缩时间间期 (left ventricular systolic time interval, LVSTI)、二尖瓣早期峰和晚期峰比值 (E/A)、早期和晚期峰值速度比值 (Et/At)、早期峰值和流速比值 (E/Et)。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验或重复测量设计的方差分析, 计数资料以率 (%) 表示, 行 χ^2 检

验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料

两组患者性别、年龄及置换类型等基本资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表1。

2.2 两组患者不同时间细胞因子比较

两组分别在 $T_1 \sim T_4$ 时间检测各细胞因子水平, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间的各细胞因子水平均有差异 ($F_{TNF-\alpha} = 17.841, F_{IL-6} = 25.412, F_{IL-8} = 36.197, F_{IL-10} = 18.336$, 均 $P = 0.000$), 在 T_3 时间达到最高水平; ②两组间在 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-8$ 、 $IL-10$ 因子

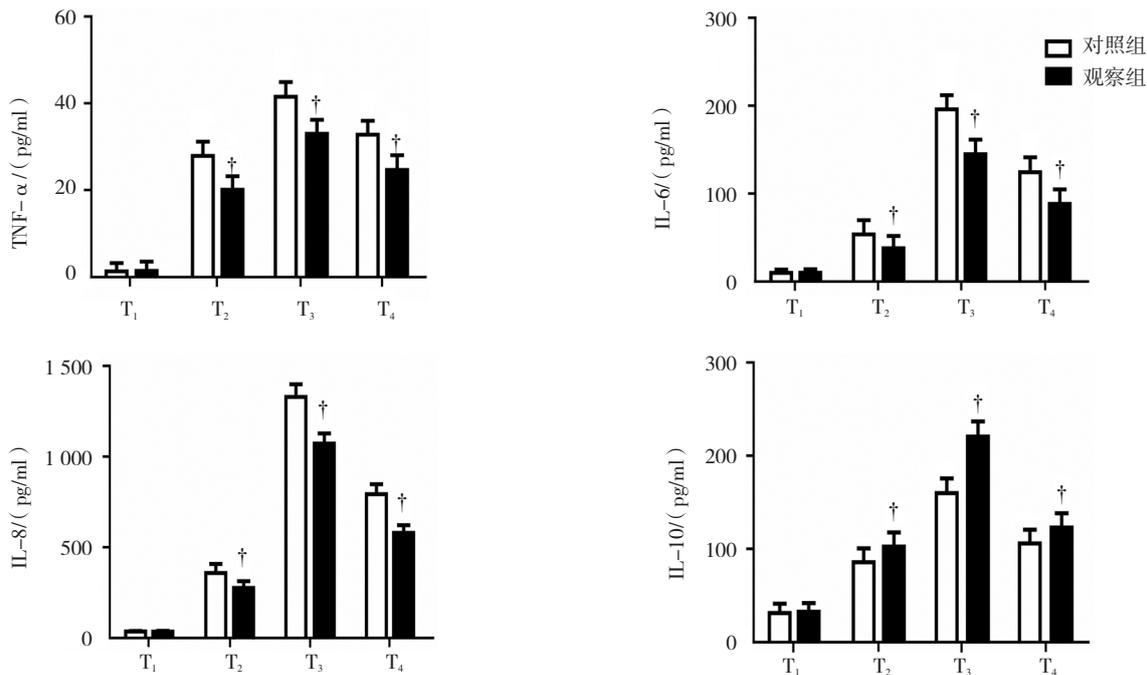
表1 两组患者基本资料比较 ($n = 56$)

| 组别 | 男/女/例 | 年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$) | 体重/ (kg, $\bar{x} \pm s$) | PASP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$) | 类型/例 | | |
|--------------|-------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------|-------|--------|
| | | | | | 心脏双瓣膜置换 | 二尖瓣置换 | 主动脉瓣置换 |
| 观察组 | 20/36 | 50.1 ± 9.9 | 60.3 ± 7.4 | 57.9 ± 13.1 | 23 | 24 | 9 |
| 对照组 | 16/40 | 51.2 ± 9.4 | 58.9 ± 6.7 | 57.1 ± 12.0 | 27 | 21 | 8 |
| χ^2/t 值 | 0.655 | 0.603 | 1.050 | 0.337 | 0.697 | | |
| P 值 | 0.418 | 0.548 | 0.296 | 0.737 | 0.486 | | |

表2 两组患者各时细胞因子表达水平比较 ($n = 56, \text{pg/ml}, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | $TNF-\alpha$ | | | | $IL-6$ | | | |
|-----|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|---------------|----------------|----------------|
| | T_1 | T_2 | T_3 | T_4 | T_1 | T_2 | T_3 | T_4 |
| 观察组 | 1.46 ± 2.13 | 20.22 ± 8.08 | 33.05 ± 8.78 | 24.86 ± 6.76 | 10.27 ± 3.83 | 37.87 ± 14.06 | 145.23 ± 41.99 | 88.73 ± 27.87 |
| 对照组 | 1.32 ± 1.98 | 27.93 ± 9.17 | 41.55 ± 10.49 | 32.81 ± 9.19 | 9.92 ± 3.64 | 53.79 ± 19.58 | 195.93 ± 59.32 | 124.47 ± 39.49 |

| 组别 | $IL-8$ | | | | $IL-10$ | | | |
|-----|--------------|----------------|-----------------|----------------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| | T_1 | T_2 | T_3 | T_4 | T_1 | T_2 | T_3 | T_4 |
| 观察组 | 35.37 ± 3.52 | 277.49 ± 38.53 | 1073.39 ± 55.82 | 580.76 ± 42.53 | 32.67 ± 9.27 | 102.68 ± 19.76 | 220.49 ± 29.59 | 122.93 ± 30.95 |
| 对照组 | 35.69 ± 2.59 | 358.36 ± 50.34 | 1329.49 ± 70.44 | 793.55 ± 54.73 | 31.22 ± 9.95 | 85.78 ± 19.34 | 159.39 ± 28.47 | 105.81 ± 25.37 |



附图 两组患者不同时间细胞因子水平的比较

表达水平有差异 ($F=19.435, 11.483, 12.452$ 和 14.342 , 均 $P=0.000$)。观察组的 TNF- α 、IL-6、IL-8 因子水平在 $T_2 \sim T_4$ 时低于对照组, 而 IL-10 因子水平在 $T_2 \sim T_4$ 时高于对照组; ③两组的 VAS 评分变化趋势有差异 ($F=15.215, P=0.000$)。见表 2 和附图。

2.3 两组患者呼吸功能指标比较

观察组患者 OI 高于对照组 ($t=3.798, P=0.000$), A-aDO₂、RI、PASP 和呼吸机辅助呼吸时间均低于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者呼吸功能指标比较 ($n=56, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | OI | A-aDO ₂ | RI | PASP/mmHg | 辅助呼吸时间/h |
|------------|--------------|--------------------|-----------|------------|------------|
| 观察组 | 243.8 ± 59.4 | 156.3 ± 34.3 | 1.7 ± 0.8 | 40.8 ± 8.1 | 10.4 ± 5.6 |
| 对照组 | 200.8 ± 60.4 | 180.5 ± 37.5 | 2.3 ± 0.9 | 49.0 ± 9.9 | 15.3 ± 7.1 |
| <i>t</i> 值 | 3.798 | 3.563 | 3.729 | 4.797 | 4.055 |
| <i>P</i> 值 | 0.000 | 0.001 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

表 4 两组患者心功能指标比较 ($n=56, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | LVEF/% | | LVFS/% | | Et/At | |
|------------|------------|-------------------------|------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | 给药前 | 给药后 | 给药前 | 给药后 | 给药前 | 给药后 |
| 观察组 | 55.4 ± 4.1 | 70.0 ± 3.4 [†] | 25.1 ± 3.0 | 35.9 ± 2.4 [†] | 1.4 ± 0.8 | 1.4 ± 0.6 |
| 对照组 | 54.3 ± 4.4 | 64.5 ± 3.2 [†] | 24.9 ± 3.2 | 28.4 ± 2.3* | 1.3 ± 0.9 | 1.4 ± 0.6 |
| <i>t</i> 值 | 1.369 | 8.815 | 0.341 | 16.884 | 0.621 | 0.00 |
| <i>P</i> 值 | 0.174 | 0.000 | 0.734 | 0.000 | 0.536 | 1.000 |

| 组别 | LVSTI/s | | E/A | | E/Et | |
|------------|-----------|------------------------|-----------|------------------------|------------|-------------------------|
| | 给药前 | 给药后 | 给药前 | 给药后 | 给药前 | 给药后 |
| 观察组 | 0.5 ± 0.1 | 0.3 ± 0.1 [†] | 1.6 ± 0.4 | 1.4 ± 0.5 [†] | 31.5 ± 7.9 | 27.4 ± 5.1 [†] |
| 对照组 | 0.5 ± 0.2 | 0.3 ± 0.2 [†] | 1.6 ± 0.5 | 1.4 ± 0.3 [†] | 31.9 ± 8.6 | 30.1 ± 4.8 [†] |
| <i>t</i> 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.256 | 2.885 |
| <i>P</i> 值 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 0.798 | 0.005 |

注: † 与 T_1 时刻比较, $P<0.05$

3 讨论

目前, 人工心肺机的应用越来越广泛, 外科手术技术的不断进步, 促使 CPB 下心内直视手术越来越成熟, 成功率不断提高^[8], 患者并发症和死亡率不断下降, 但是肺损伤以及心肌损伤依然是 CPB 术后最为常见的不良因素^[9]。所以, 有必要对 CPB 心脏瓣膜置换术导致的肺损伤以及心肌损伤机制进行深入探讨, 伴以药物干预, 增强患者手术耐受度, 降低并发症率及死

2.4 两组患者心功能指标比较

两组患者在给药前各项心功能指标差异无统计学意义 ($P>0.05$), 两组患者手术期间 Et/At 无差异 ($P>0.05$), 在给药后, 两组的 LVEF、LVFS 较给药前升高 ($P<0.05$), 且观察组升高幅度高于对照组 ($P<0.05$); LVSTI、E/A 和 E/Et 则较给药前降低 ($P<0.05$), 且观察组降低幅度高于对照组 ($P<0.05$)。见表 4。

亡率, 改善 CPB 心脏瓣膜置换术预后效果。

在 CPB 期间, 体温变化、外科损伤、器官损伤及内毒素释放等因素可能导致炎症反应。由于肺部的生理特性以及解剖特点较特殊, 其通常最先受到影响^[10]。TNF- α 、IL-6、IL-8 及 IL-10 等炎症因子变化、补体与中性粒细胞激活及血小板聚集等与肺部的损害有关。米力农作为 III 抑制剂, 可抑制 PDE 活性而使心肌细胞内的环磷酸腺苷 (cyclic adenosine

monophosphate, cAMP) 含量增加, 发挥其正性肌力及扩张外周血管的作用, 使肺动脉压力降低, 从而阻止肺功能受损^[11]。有报道指出, 米力农对炎症因子的释放有抑制作用。IL-10 是一种广泛存在于体内的抗炎介质, 可通过抑制炎症介质如 TNF- α 和 IL-6 的表达, 最终下调机体的炎症反应, 而米力农对 IL-10 的生成有促进作用, 因而米力农能减轻急性肺损伤, 抗炎作用显著^[12-14]。围手术期米力农可改善冠状动脉旁路移植术后患者的内脏血流灌注, 肝静脉血内毒素水平和 IL-6 降低^[15]。本实验中, T₂、T₃、T₄ 时间的细胞因子水平均较 T₁ 时间升高, 其中, 米力农有效维持内脏器官的血液灌注, 防止胃肠道黏膜发生缺血性损伤, 从而保持其屏障状态及完整的功能, 减少进入血液的肠道微生物, 使得内毒素的水平降低^[16]。

肺的氧合功能可通过 OI 来反应, OI 能检测肺换气并可以推断出肺的损伤程度^[17]。RI 可以客观、可靠地评价肺功能, RI 值的变化越大, 则肺功能越差, 严重影响患者预后情况^[18]。肺脏氧合功能可以通过 A-aDO₂ 来体现, 肺水肿、肺淤血严重程度与其上升高度紧密相关^[19]。本实验中, 观察组患者 OI 高于对照组, A-aDO₂、RI、PASP 及呼吸机辅助呼吸时间均低于对照组。表明在体外循环心脏瓣膜置换术过程中, 米力农不仅能够调节炎症因子水平, 还能调整肺通气血流比例, 促进氧合功能, 降低患者肺损伤程度。米力农纠正 CPB 肺功能是通过抑制炎症反应等作用使得肺部的换气、通气功能得到改善来实现的^[20]。

本结果还表明, 观察组患者的心功能指标变化幅度高于对照组, 表明米力农可改善心肌舒张及收缩功能。其通过促进 cAMP 含量变化, 降低肌质网的 Ca⁺ 浓度, 从而扩张血管平滑肌, 降低心脏负荷, 改善心肌功能^[21]。

综上所述, 米力农能调节体外循环心脏瓣膜置换术后患者的细胞因子水平, 并且能改善左心室功能和保护肺脏功能, 有广泛的临床意义。

参 考 文 献:

- [1] BIAN J S, YONG Q C, PAN T T, et al. Role of hydrogen sulfide in the cardioprotection caused by ischemic preconditioning in the rat heart and cardiac myocytes[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 316(2): 670-678.
- [2] 刘丽丹, 支晓阳, 许伟莹, 等. 米力农联合参麦注射液对缺血性心脏病患者心功能指标的影响[J]. 中国医药导报, 2014, 11(7): 69-71.
- [3] 徐智, 傅玉琼, 许锋成, 等. 米力农治疗全身炎症反应综合征合并急性心力衰竭的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(22): 2193-2195.
- [4] AMORIM C G D, MALBOUISSON L M S, SIVA F C D, et al. Leukocyte depletion during CPB: effects on inflammation and lung function[J]. Inflammation, 2014, 37(1): 196-204.
- [5] 石伟东, 王宏亮, 李海波, 等. 低温体外循环对心内直视手术患者罗库溴铵肌松作用的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2014, 34(10): 1227-1230.
- [6] 艾芬, AlFen. 体外循环术后并发血管麻痹综合征的相关危险因素[J]. 医学分子生物学杂志, 2014, 11(3): 179-182.
- [7] BÖHM M, TSCHÖPE, WIRTZ J H, et al. Treatment of heart failure in real-world clinical practice: findings from the REFLECT-HF registry in patients with NYHA class II symptoms and a reduced ejection fraction[J]. Clinical Cardiology, 2015, 38(4): 200-207.
- [8] 魏天娇, 胡兆燕, 陈正龙, 等. 体外循环心脏手术模拟系统的研究[J]. 中国医疗器械杂志, 2014, 38(5): 341-344.
- [9] 李廷武. 体外循环及非体外循环冠状动脉搭桥术后早期对心肌和肾脏损伤对比观察[J]. 重庆医学, 2014, 43(14): 1777-1779.
- [10] 李超, 曾德亮, 冯亚平, 等. 雾化吸入不同剂量利多卡因对 CPB 下心脏瓣膜置换术患者肺损伤的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2013, 33(10): 1180-1184.
- [11] RIEG A D, SULEIMAN S, PEREZBOUZA A, et al. Milrinone relaxes pulmonary veins in guinea pigs and humans[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e87685-e87685.
- [12] BHATIA M, MOOEHALA S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome[J]. Pathol, 2004, 202(2): 145-156.
- [13] KVVY J H, BAILEY J M, DEEB G M. Intravenous milrinone in cardiac surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2002, 73(1): 325-330.
- [14] 方能新, 曾一平, 张健, 等. 米力农对心肺转流患者肺炎性反应因子的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2006, 22(11): 818-820.
- [15] 顾莹莹. 米力农的临床应用[J]. 中国实用医药, 2013, 8(31): 169-170.
- [16] JUNG H S, JOO J D, KIM D W, et al. Effect of milrinone on the inflammatory response and NF- κ B activation in renal ischemia-reperfusion injury in mice[J]. Korean Journal of Anesthesiology, 2014, 66(2): 136-142.
- [17] ZETTERSTRÖM H. Assessment of the efficiency of pulmonary oxygenation. The choice of oxygenation index[J]. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2016, 32(7): 579-584.
- [18] 李书光, 林璐云, 卢碧亮. 呼吸指数与氧合指数动态监测在慢性阻塞性肺疾病急性加重期中的应用价值分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(36): 4062-4063.
- [19] 张岳农, 涂洁琼, 邓靖单, 等. 盐酸戊乙奎醚对体外循环下心脏瓣膜置换术肺功能的保护作用[J]. 海南医学, 2015, 26(11): 1601-1603.
- [20] 于洋, 高铭鑫, 李海涛, 等. 肺动脉灌注抗肿瘤坏死因子- α 抗体减轻体外循环的肺损伤[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2013, 20(6): 698-704.
- [21] 李润军, 汤秀英, 马卉, 等. 米力农联合参麦治疗急性心肌梗死后心力衰竭的临床疗效观察[J]. 临床内科杂志, 2015, 32(11): 748-751.

(谭勇 编辑)