

胰岛素-葡萄糖对体外循环下联合瓣膜置换术患者的心肌保护作用

秦建华*,张雪容,马庆军#,何亮,田永芳(新疆维吾尔自治区人民医院,乌鲁木齐 830001)

中图分类号 R605 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)21-2915-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.21.10

摘要 目的:探讨胰岛素-葡萄糖对体外循环下联合瓣膜置换术患者的心肌保护作用。方法:120例在我院接受体外循环下联合瓣膜置换术治疗的患者,按照随机数字表法分为对照组(60例)和观察组(60例)。所有患者均按照常规操作进行手术,对照组患者采用4℃托马斯停跳液与氧合血按照1:4(V:V)混合进行心肌保护。观察组患者心肌保护方法与对照组相同,但在4℃托马斯停跳液中加入胰岛素注射液10 IU/L和葡萄糖注射液10 g/L。观察并比较两组患者麻醉诱导前(T₀)、体外循环结束时(T₁)、术后12 h(T₂)、术后24 h(T₃)、术后48 h(T₄)、术后72 h(T₅)血浆脑钠肽(BNP)、心肌肌钙蛋白I(cTn I)水平、主动脉开放后自动复跳率、T₁时血管活性药物(多巴胺)使用量、术后并发症发生情况和不良反应发生情况。结果:T₀时,两组患者血浆BNP、cTn I水平比较,差异无统计学意义(P>0.05)。T₁₋₅时,两组患者BNP、cTn I水平显著高于T₀时,差异均有统计学意义(P<0.05),且cTn I水平在T₄时开始降低,BNP水平在T₃ h时开始降低。此外,观察组患者BNP、cTn I水平在T₁₋₅时显著低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。主动脉开放后,两组患者自动复跳率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。观察组患者多巴胺使用量(T₁时)、术后并发症总发生率显著少于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。两组患者术中及术后均未见严重药物相关不良反应发生。结论:胰岛素-葡萄糖可以减轻体外循环下联合瓣膜置换术患者的心肌损害,减少血管活性药物使用量,降低术后并发症发生率,安全性亦较好。

关键词 胰岛素;体外循环;联合瓣膜置换术;心肌保护;脑钠肽;心肌肌钙蛋白I

Protective Effects of Insulin-glucose on Myocardium in Patients Receiving Combined Cardiac Valve Replacement under Cardiopulmonary Bypass

QIN Jianhua, ZHANG Xuerong, MA Qingjun, HE Liang, TIAN Yongfang (Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830001, China)

- and suscep-tibility of gram-negative appendicitis pathogens: SMART 2008-2010[J].*Surg Infect(Larchmt)*, 2013, 14(2):203-208.
- [2] 陈泉芳,邹小英,王威,等.某院呼吸科2007—2011年肺部感染革兰阴性杆菌的分布及耐药性分析[J].*现代预防医学*, 2014, 41(16):3052-3055.
- [3] 史利克,王悦,王世博,等.不同抗菌药物诱导革兰阴性菌释放内毒素的体外试验研究[J].*中华医院感染学杂志*, 2015, 25(21):4805-4807, 4833.
- [4] Rumbo C, Tom, is M, Fernandez Moreira E, *et al*. The acinetobacter baumannii omp33-36 porin is a virulence factor that induces apoptosis and modulates autophagy in human cells[J].*Infect Immun*, 2014, 82(11):4666-4680.
- [5] 丁力,王宪德,高扬,等.头孢西丁等8种抗菌药物单用或联用对产ESBLs肺炎克雷伯菌的体外抗菌活性比较[J].*中国药房*, 2015, 26(2):216-218.
- [6] 谭俊青,李嵩文,王康椿,等.头孢哌酮-舒巴坦联合中药对泛耐药鲍曼不动杆菌抗菌活性的研究[J].*检验医学*, 2016, 31(5):350-354.
- [7] 张晓亮.某院革兰阴性杆菌对美罗培南与亚胺培南体外敏感性比较[J].*中国医院药学杂志*, 2015, 35(5):447-449.
- [8] 姜飞,邓丽华,李洪春,等.鲍曼不动杆菌美罗培南体外诱导后对常用抗菌药物敏感性降低及其机制研究[J].*中华临床感染病杂志*, 2016, 9(3):230-235.
- [9] 张英,安翠平,聂冰,等.不同配比头孢哌酮钠/舒巴坦对革兰阴性杆菌体外抗菌效果的影响[J].*临床误诊误治*, 2015, 28(12):102-104.
- [10] 陈约慧,陈若飞,詹玲玲,等.头孢哌酮/舒巴坦对临床常见革兰阴性杆菌抗菌活性的研究[J].*中华医院感染学杂志*, 2016, 26(21):4855-4858.
- [11] 孙中霞,朱团结,黎宁君,等.强化抗菌药物治疗对泛耐药鲍氏不动杆菌感染的治疗评价[J].*中华医院感染学杂志*, 2016, 26(4):739-741.
- [12] 陈雪梅.重症监护室呼吸机相关性肺炎发生的危险因素和病原菌分布及药敏分析[J].*中国药房*, 2015, 26(20):2777-2779.

* 副主任医师,硕士研究生。研究方向:体外循环的心肌保护。电话:0991-8564735。E-mail:1535666524@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:血液保护。电话:0991-8564735

(收稿日期:2017-04-07 修回日期:2017-05-10)

(编辑:陈宏)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the protective effects of insulin-glucose on myocardium in patients receiving cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass. **METHODS:** Totally 120 patients receiving combined cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass were divided into control group and observation group according to random number table, with 60 cases in each group. All patients were given routine operation. Control group was given Thomas cardioplegia and oxygenated blood with a ratio of 1:4 ($V:V$) to protect myocardium at 4 °C. Besides that, the observation group was additionally given Insulin injection 10 IU/L and Glucose injection 10 g/L added into Thomas cardioplegia at 4 °C to protect myocardium. The levels of plasma brain natriuretic peptide (BNP) and cardiac troponin I (cTn I) before anesthesia induction (T_0), at the end of cardiopulmonary bypass (T_1), 12 h (T_2), 24 h (T_3), 48 h (T_4), and 72 h (T_5) after surgery, the rate of recovery of automatic heartbeat after opening aorta, the application of vasoactive agent (dopamine) at T_1 and the occurrence of postoperative complications were observed and compared between 2 groups. **RESULTS:** At T_0 , there was no statistical significance in the levels of plasma BNP and cTn I between 2 groups ($P>0.05$). The levels of plasma BNP and cTn I in 2 groups at T_{1-5} were significantly higher than T_0 , with statistical significance ($P<0.05$); the levels of cTn I began to decrease at T_4 and cTn I began to decrease at T_5 . However, the levels of BNP and cTn I were significantly lower in observation group than in control group at T_{1-5} , with statistical significance ($P<0.05$). After opening aorta, there was no statistical significance in the rate of recovery of automatic heartbeat between 2 groups ($P>0.05$). The dosage of dopamine (at T_1) and the incidence of complications in observation group were statistically lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). No severe ADR was found in 2 groups during or after surgery. **CONCLUSIONS:** Insulin-glucose can alleviate myocardial damage, reduce the dosage of vasoactive agent and the incidence of postoperative complications in patients receiving combined cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass with significant protective effect on myocardium with good safety.

KEYWORDS Insulin; Cardiopulmonary bypass; Combined cardiac valve replacement; Myocardial protection; Brain natriuretic peptide; Cardiac troponin I

随着医学的不断发展,心脏外科、心血管麻醉技术日益成熟,越来越多的患者可以通过心脏瓣膜置换术治疗心脏疾病,以此改善心功能,延长生存期^[1]。在实施心脏瓣膜置换术过程中,体外循环是保证患者良好手术视野、循环功能稳定的重要手段^[2]。然而,体外循环过程中心脏停跳期间,心肌缺血和损伤不可避免,并导致不良预后^[3],这对于老龄、病情严重、手术复杂的患者尤为明显。因此,如何减轻心肌损伤是体外循环下联合瓣膜置换术过程中的重要环节,与手术的成功及预后密切相关。临床上,胰岛素的心肌保护作用逐渐受到关注,其不但可以减少氧化应激等因素对心肌细胞的损伤,还可在一定程度上改善心肌微循环^[4];葡萄糖注射液是临床上常用的药物溶剂和稀释液,胰岛素-葡萄糖剂型搭配是较为理想的选择。目前,胰岛素在体外循环下联合瓣膜置换术患者心肌保护作用的研究较少。因此,本研究观察了胰岛素-葡萄糖对体外循环下联合瓣膜置换术患者的心肌保护作用,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2015年3月—2016年3月在我院接受体外循环下联合瓣膜置换术治疗的120例患者,按照随机数字表法分为对照组(60例)和观察组(60例)。对照组男性28例,女性32例,年龄24~67岁,平均(43.7±9.5)岁;术

前心功能Ⅱ级34例,Ⅲ级26例;基础疾病:风湿性心脏瓣膜病变48例,心脏瓣膜退行性病变12例;瓣膜置换部位:二尖瓣+主动脉瓣28例,二尖瓣+三尖瓣24例,二尖瓣+主动脉瓣+三尖瓣8例。观察组男性26例,女性34例,年龄22~69岁,平均(44.5±10.3)岁;术前心功能Ⅱ级36例,Ⅲ级24例;基础疾病:风湿性心脏瓣膜病变44例,心脏瓣膜退行性病变16例;瓣膜置换部位:二尖瓣+主动脉瓣26例,二尖瓣+三尖瓣25例,二尖瓣+主动脉瓣+三尖瓣9例。两组患者性别、年龄、术前心功能分级、基础疾病及瓣膜置换部位等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均自愿参与本研究,并签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:患有心脏瓣膜病变,并且具有明确瓣膜置换手术指征;年龄≥18岁,首次手术。**排除标准:**急诊手术者;二次手术者;同期接受其他心脏手术者;术前诊断为糖尿病、冠心病、脑血管疾病者;活动性感染性心内膜炎者;术前休克者;需血管活性药物支持循环功能者;拒绝参加本研究者。

1.3 治疗方法

所有患者均按照常规操作进行手术^[5],由同一组医师完成手术。对照组患者采用4 °C托马斯停跳液(0.9%

氯化钠溶液 470 mL+10%氯化钾溶液 7.5 mL+25%硫酸镁溶液 2 mL+5%氯化钙溶液 1.5 mL+10%普鲁卡因溶液 2 mL,5%碳酸钠溶液 20 mL)与氧合血按照 1:4 (V:V)混合进行心肌保护。主动脉阻断后,切开主动脉根部,利用冠状动脉直视灌注管分别灌注左、右冠脉,诱导心脏停搏。首次剂量总量为 20 mL/kg,左侧灌注 2/3,右侧灌注 1/3。此后,每 30 min 重复灌注一次,剂量为首次剂量的一半^[5-6]。主动脉开放前用温热停跳液灌注 200 mL。观察组患者心肌保护方法与对照组相同,但在 4℃托马斯停跳液中加入胰岛素注射液(江苏万邦生化医药股份有限公司,规格:10 mL:400 IU,批准文号:国药准字 H32020614)10 IU/L 和葡萄糖注射液(湖南科伦制药有限公司,规格:20 mL:10 g,批准文号:国药准字 H32020614)10 g/L。

1.4 观察指标

分别于麻醉诱导前(T₀)、体外循环结束时(T₁)、术后 12 h(T₂)、术后 24 h(T₃)、术后 48 h(T₄)、术后 72 h(T₅)采

表 1 两组患者 BNP 和 cTn I 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Tab 1 Comparison of the levels of BNP and cTn I between 2 groups($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	指标	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
对照组	60	BNP	526.8±94.3	695.7±102.4*	762.8±124.7*	1 145.9±178.6*	1 542.1±209.2*	1 296.7±196.5*
		cTn I	0.192±0.030	0.412±0.043*	0.608±0.052*	0.813±0.064*	0.626±0.051*	0.516±0.045*
观察组	60	BNP	528.1±98.6	609.2±99.5**	682.6±126.8**	926.1±156.3**	1 387.2±217.3**	1 025.8±174.3**
		cTn I	0.186±0.027	0.305±0.037**	0.496±0.057**	0.721±0.054**	0.507±0.042**	0.401±0.036**

注:与 T₀比较,*P<0.05;与对照组比较,**P<0.05

Note:vs.T₀,*P<0.05;vs. control group,**P<0.05

2.2 两组患者自动复跳率和多巴胺用量比较

主动脉开放后,对照组患者 42 例出现自动复跳,观察组 49 例出现自动复跳,两组患者自动复跳率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。T₁时,观察组患者多巴胺用量显著少于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),详见表 2。

表 2 两组患者自动复跳率和多巴胺用量比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of the rate of recovery of automatic heartbeat and the application of dopamine between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	自动复跳,例(%)	多巴胺用量,μg/(kg·min)
对照组	60	42(70.0)	5.36±1.28
观察组	60	49(81.7)	4.68±1.40*

注:与对照组比较,*P<0.05

Note:vs. control group,*P<0.05

2.3 两组患者术后并发症比较

观察组患者术后并发症总发生率显著低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),详见表 3。

2.4 安全性

两组患者手术均取得成功,术中及术后均未见严重药物相关不良反应发生。

3 讨论

心脏瓣膜置换术可有效改善心脏瓣膜疾病患者心功能,延长生存期,提高生活质量^[4]。在实施心脏直视手

术酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆脑钠肽(BNP)和心肌肌钙蛋白 I 水平,试剂盒由上海恒远生物科技有限公司提供。主动脉开放后,记录自动复跳率、T₁时的血管活性药物(多巴胺)使用量、术后并发症发生情况和不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行分析处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血浆 BNP 和 cTn I 水平比较

T₀时,两组患者血浆 BNP、cTn I 水平比较,差异无统计学意义(P>0.05)。T₁₋₅时,两组患者 BNP、cTn I 水平显著高于 T₀,差异均有统计学意义(P<0.05),并且 cTn I 水平在 T₄时开始降低,BNP 水平在 T₅时开始降低。此外,观察组患者 BNP 和 cTn I 水平在 T₁₋₅时显著低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),详见表 1。

表 3 两组患者术后并发症比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the incidence of postoperative complications between 2 groups [case(%)]

组别	n	心律失常	高血压	神经系统并发症	胃肠道并发症	总发生
对照组	60	4(6.7)	3(5.0)	2(3.3)	6(10.0)	15(25.0)
观察组	60	2(3.3)	1(1.7)	1(1.7)	2(3.3)	6(10.0)*

注:与对照组比较,*P<0.05

Note:vs. control group,*P<0.05

术过程中,良好的手术视野是保证手术成功的重要因素,而体外循环则是心脏直视手术中保证良好手术视野必不可少的环节^[7]。然而,心脏停跳过程中,心肌细胞会发生能量代谢受阻、大量自由基生成、心肌细胞内钙离子超载等病理过程,从而造成心肌损伤,影响手术疗效及预后^[8]。因此,如何减轻体外循环下瓣膜置换术患者心肌损伤一直是临床探讨的热点课题。

近年来,胰岛素逐渐成为心肌保护领域研究的热点之一,但胰岛素对体外循环下联合瓣膜置换术患者心肌保护作用的研究甚少。葡萄糖注射液具有调节水、电解质平衡和提供能量的作用,是应用较为广泛的溶剂。BNP 是由心脏在容量负荷和压力负荷增大时分泌的一种利钠肽,其水平随着心力衰竭程度加重而升高,其作为心肌损伤标志物已经得到广泛认同^[9-10]。cTn I 是常用的心肌损伤标志物,心肌特异性很高,与心肌缺血时间、心肌损伤程度呈正相关^[11-12]。实施体外循环下心脏

手术时,心肌不可避免受到损伤,体外循环结束时,患者血浆BNP、cTn I水平明显升高,且与损伤严重程度正相关^[13]。

本研究中,对照组患者采用4℃托马斯停跳液与氧合血按照1:4(V:V)混合进行心肌保护,而观察组患者在4℃托马斯停跳液中加入普通胰岛素注射液10 IU/L和葡萄糖注射液10 g/L。结果显示,两组患者T₁时血浆BNP、cTn I水平较T₀均明显升高,分别于T₄、T₃时达到高峰,随后逐渐下降,表明心肌受到损伤。而与对照组患者比较,观察组患者T₁₋₅时血浆BNP、cTn I水平均显著降低,多巴胺使用量显著减少(T₁时),术后并发症发生率显著降低;但是,两组患者主动脉开放后心脏自动复跳率比较,差异无统计学意义。这表明胰岛素-葡萄糖能够减轻患者的心肌损害,促进心脏收缩复跳,从而减少术后并发症,促进疾病预后。分析原因,可能与以下机制有关^[14-16]:(1)胰岛素能够促进心肌细胞对钾离子的摄取,增强细胞膜极化,利于术后恢复窦性心律。(2)患者在手术应激条件下会产生儿茶酚胺,加速脂肪分解,显著增加机体血浆游离脂肪酸水平,增加氧自由基的产生,减少三磷酸腺苷(ATP)合成,进一步损伤细胞膜;而胰岛素可以抑制上述激素敏感的脂肪分解过程,从而减少氧自由基产生,减轻对细胞膜造成的损伤。(3)胰岛素可以避免血糖过高,减少并发症发生风险。(4)胰岛素能够增加葡萄糖转运体表达及Na⁺-K⁺-ATP酶功能,直接增强心肌收缩力^[17]。(5)胰岛素可降低冠脉阻力、增加冠脉血流,从多个方面减轻心肌损伤^[18]。

综上所述,胰岛素-葡萄糖可以减轻体外循环下联合瓣膜置换术患者的心肌损害,减少血管活性药物使用量,降低术后并发症发生率,安全性亦较好。由于本研究样本量较小,观察时间较短,所得结论还需大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] Phan K, Zhao DF, Wang N. *et al.* Transcatheter valve-in-valve implantation versus reoperative conventional aortic valve replacement: a systematic review[J]. *J Thorac Dis*, 2016,8(1):83-93.

[2] 张继倬,韩露,陈兴华,等.70岁及以上老年患者体外循环与非体外循环冠状动脉旁路移植术的对比研究[J]. *中国全科医学*,2014,17(17):2033-2035、2039.

[3] 于文波,黄明君,许华山,等.磷酸肌酸钠联合乌司他丁在体外循环瓣膜置换术中的心肌保护作用[J]. *重庆医学*, 2015,44(9):1259-1261.

[4] 黄锦达,刘翠,郑贵浪,等.胰岛素对脂多糖诱导的H9c2心肌细胞损伤的保护作用及其机制[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2016,31(6):429-432.

[5] 高国栋,胡强,胡金晓,等.体外循环冠状动脉搭桥术中不同停跳液灌注方法的心肌保护作用[J]. *中国组织工程研究*,2015,19(7):1112-1116.

[6] 邓丽,孟维鑫,吴丹,等.不同剂量心脏停跳液对室间隔缺损患儿心肌保护效果的临床观察[J]. *哈尔滨医科大学学报*,2014,48(5):409-412.

[7] 张宝仁,朱家麟.人造心脏瓣膜与瓣膜置换术[M].北京:人民卫生出版社,2000:291-293.

[8] Hernandez-Vaquero D, Diaz R, Meana B, *et al.* Is chordal-preserving mitral valve replacement superior to valve repair in appropriately selected patients?[J]. *J Thorac Dis*, 2016,8(1):6-9.

[9] 周涛,何巍,谢晓勇,等.老年患者浅低温心脏不停跳瓣膜置换中的心肌保护[J]. *中国组织工程研究*,2012,16(18):3259-3262.

[10] 张莉莉,叶晓青.磷酸肌酸钠停搏液在瓣膜置换术中的心肌保护作用[J]. *中国现代医学杂志*,2014,24(20):98-100.

[11] 高珣,李爱焕,李娜,等.血浆B型利钠肽、心肌肌钙蛋白I及心肌酶评估有机磷中毒伴发心肌损害的研究[J]. *中国循环杂志*,2015,30(3):264-267.

[12] 曲红培,胡杨,黄秀萍,等.高血压患者中不同左心室构型的结构和功能变化与血浆BNP的相关因素分析[J]. *中国社区医师*,2014,30(36):152-153,155.

[13] 聂军红,杨丽.心肌肌钙蛋白I检测在重症肺炎儿童心肌损害中价值探讨[J]. *河北医科大学学报*,2014,35(10):1144-1147.

[14] 梁惠欣,魏波华,王翠翠,等.胶体金法检测肌钙蛋白I定性分析对急性心肌梗死的诊断研究[J]. *中国急救医学*, 2013,33(z1):1-3.

[15] 朱海宏,王舜尧.参附注射液对心脏瓣膜置换术患者围手术期心肌的保护作用[J]. *中国医师杂志*,2011,13(10):1420-1422.

[16] Soliman M. Insulin treatment before resuscitation following hemorrhagic shock improves cardiac contractility and protects the myocardium in the isolated rat heart[J]. *J Emerg Trauma Shock*,2015,8(3):144-148.

[17] Schipke JD, Friebe R, Gams E. Forty years of glucose-insulin-potassium in cardiac surgery: a review of randomized, controlled trials[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*,2009,29(4):479-485.

[18] Ji Q, Ding W, Mei Y, *et al.* Protective effects of tight glucose control during cardiopulmonary bypass on myocardium in adult nondiabetic patients undergoing valve replacement[J]. *Can J Cardiol*,2014,30(11):1429-1435.

(收稿日期:2016-10-11 修回日期:2017-06-10)

(编辑:申琳琳)