

血必净注射液减轻心脏手术患者体外循环心脏损伤

赵小晴 孙海彬 朱敬丽 高伟

哈尔滨医科大学附属第二医院麻醉科 150086

通信作者:高伟, Email: gaowei20055@126.com

【摘要】 目的 观察血必净(Xuebijing, XBJ)对 CPB 患者的心脏保护作用。**方法** 60 例 CPB 下行心脏手术的患者通过随机抽样方法分为 XBJ 组和对照组(C 组),每组 30 例。XBJ 组患者于术前 12 h、手术开始时以及手术开始后 12 h 静脉注射 XBJ 注射液;C 组在相同时间点注射生理盐水。首次注射 XBJ 前,术后 0、12、24、48 h 测定患者动脉血气分析结果、外周血中炎症因子和氧化应激相关指标。记录患者 ICU 机械通气时间、ICU 治疗时间、术后至出院时间。**结果** 与 C 组比较,XBJ 组患者氧合指数(arterial partial pressure of oxygen/fraction of inspiratory oxygen, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、IL-10 浓度升高,术后肌钙蛋白 I (troponin I, TnI)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、丙二醛(malonaldehyde, MDA)、8-异前列腺素、TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 浓度降低 ($P<0.05$);XBJ 组患者 ICU 机械通气时间、ICU 治疗时间和术后至出院时间短于 C 组,但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 围手术期使用 XBJ 可通过抗炎和抗氧化应激反应减轻 CPB 过程中的心脏损伤。

【关键词】 血必净注射液; 体外循环; 心脏损伤

临床试验注册:中国临床试验注册中心,ChiCTR-TRC-14004628

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.08.006

Xuebijing injection attenuates cardiac injury in patients undergoing cardiopulmonary bypass

Zhao Xiaoqing, Sun Haibin, Zhu Jingli, Gao Wei

Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Corresponding author: Gao Wei, Email: gaowei20055@126.com

【Abstract】 Objective To estimate the effect of Xuebijing (XBJ) injection on cardiac injury associated with cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** Sixty CPB patients undergoing cardiac surgery were randomly divided into a control group and an XBJ group ($n=30$). Patients in the XBJ group received XBJ 12 h prior to operation, at the beginning of operation, and 12 h after the second injection, while those in the control group was given normal saline alone. Their arterial blood gas analysis, inflammatory factors in peripheral blood and related indicators of oxidative stress were measured before the first injection of XBJ (as a baseline value) and after surgery 0, 12, 24, 48 h. The time of mechanical ventilation in intensive care unit (ICU), and treatment duration and discharge time were recorded. **Results** Compared with the control group, XBJ greatly increased arterial partial pressure of oxygen/fraction of inspiratory oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) and interleukin(IL)-10 amounts, but decreased the levels of troponin I (TnI), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), malonaldehyde (MDA), 8-isoprostane, tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-1 β and IL-8 after operation (all $P<0.05$). The XBJ group presented shorter time of mechanical ventilation in ICU, treatment duration and discharge time than the control group, without statistical differences. **Conclusions** XBJ can protect cardiac injury induced by CPB, which may be associated with the down-regulation of inflammatory mediators and oxidative response.

【Key words】 Xuebijing injection; Cardiopulmonary bypass; Cardiac injury

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR-TRC-14004628

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.08.006

CPB 是心脏手术期间维持重要器官血液供应的辅助手段^[1],但是 CPB 也可引起缺血/再灌注损伤、全身炎症反应、氧化应激反应等,从而导致心脏损伤^[2],导致患者术后住院时间延长、甚至死亡^[3]。

血必净(Xuebijing, XBJ)注射液具有显著的抗炎、抗氧化应激作用,用于治疗临床中肺炎、脓毒症休克等疾病^[4-5]。本研究组还通过临床研究证明 XBJ 可以减轻 CPB 肺损伤^[6]。鉴于炎症和氧化应激在 CPB 后

心脏损伤过程中的重要作用,本研究通过围手术期注射 XBJ,观察其对 CPB 后心脏损伤的保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经哈尔滨医科大学附属第二医院伦理委员会批准通过,所有患者均签署书面知情同意书。择期接受 CPB 心脏手术的患者 60 例,年龄 25~65 岁,ASA 分级 I、II 级,通过随机抽样方法分为对照组(C 组)和 XBJ 组,每组 30 例。所有患者在术前 12 h、手术开始时和手术开始后 12 h 静脉输入生理盐水(100 ml)或 XBJ 注射液(100 ml)。

排除标准:有严重肺功能障碍、感染、肺动脉高压、低蛋白血症、肝肾功能障碍或凝血障碍的患者。

1.2 麻醉方法

所有患者均接受标准化麻醉和手术程序。手术前停止使用血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 拮抗剂。患者进入手术室后,经外周静脉以 $8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度输注晶体液和胶体液(1:2)。患者给予咪达唑仑(生产批号:H19990027,江苏恩华药业股份有限公司)0.03 mg/kg 静脉注射,局部麻醉下行桡动脉置管(监测血压、动脉血气分析)。麻醉诱导采用利多卡因(生产批号:H41023668,遂成药业股份有限公司)1 mg/kg、芬太尼(生产批号:H42022076,宜昌人福药业有限责任公司)10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、哌库溴铵(生产批号:H20084465,成都诺迪康生物制药有限公司)0.1 mg/kg、依托咪酯(生产批号:H20020511,江苏恩华药业股份有限公司)0.2 mg/kg。气管插管后,经右侧颈内静脉穿刺,监测 CVP 并进行药物注射。CPB 前机械通气采用容量控制通气(FiO_2 (80±5)%,潮气量 8 ml/kg,呼吸频率 10~12 次/min、吸呼比 1:2),麻醉维持使用七氟醚(生产批号:13011831,上海恒瑞医药有限公司)1.5%~3.0%和芬太尼 10~12 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$;CPB 期间改为丙泊酚(生产批号:H20130504,Corden Pharma S.P.A.Viale dell, Industria3.20867 Caponago, 意大利)5~8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 复合芬太尼 10~12 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$;CPB 结束后恢复七氟醚和芬太尼维持。术后所有患者送至 ICU 观察。患者满足 ICU 拔管条件后,拔管并评估患者心脏功能。患者心肺功能稳定后送返病房。

1.3 监测指标

首次注射 XBJ 前(作为基础值)和术后 0、12、24、48 h 测量动脉血气分析并计算氧合指数(arterial partial pressure of oxygen/fraction of inspiratory oxygen,

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$),同时采集外周血标本。记录患者在 ICU 机械通气时间、ICU 治疗时间以及患者术后至出院时间。

用 ELISA 试剂盒(Boster 公司)测定血清中肌钙蛋白 I (troponin I, TnI)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)浓度;测量外周血中炎症因子 TNF- α (Human TNF- α ELISA Kit, 生产批号:EK0525, 武汉博士德生物工程有限公司)、IL-1 β (Human IL-1 β ELISA Kit, 生产批号:EK0392, 武汉博士德生物工程有限公司)、IL-8 (Human CXCL8/IL-8 ELISA Kit, 生产批号:EK0413, 武汉博士德生物工程有限公司)和 IL-10 (Human IL-10 ELISA Kit, 生产批号:EK0416, 武汉博士德生物工程有限公司)浓度。测量氧化应激标记物 8-异前列腺素(8-isoprostane EIA Antiserum, Cayman Chemicals, 美国)和丙二醛(malonaldehyde, MDA)(MDA 测试盒, 生产批号:A003-1, 南京建成科技有限公司)的浓度。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间、组内比较均采用方差分析;计数资料用 χ^2 检验的 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入了 60 例患者,无患者被排除。所有患者均成功从 ICU 转至病房。

2.1 两组患者年龄、性别、体重、患糖尿病情况、术前左室射血分数、术前用药、手术情况、肺功能、手术及 CPB 时间和术中液体平衡等情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$, 表 1)。

2.2 与 C 组比较, XBJ 组患者 ICU 机械通气时间、ICU 治疗时间以及术后至出院时间缩短(表 2)。

表 2 两组患者术后疗效比较

组别	例数 (例)	机械通气时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	ICU 治疗时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	术后至出院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)
C 组	30	10.5±2.6	32±5	12.5±3.8
XBJ 组	30	8.9±1.7 ^a	29±4 ^a	10.7±2.6 ^a

注:与 C 组比较, $P < 0.05$; C 组:对照组; XBJ 组:血必净组

2.3 与基础值比较, 两组 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 术后 12~48 h 显著降低($P < 0.05$);两组 CK-MB、TnI、TNF- α 、IL-1 β 、IL-8、IL-10 水平, 术后 12~48 h 显著升高($P < 0.05$);而 MDA、8-异前列腺素水平在术后 12~24 h 显著升高($P < 0.05$)。与 C 组比较, XBJ 组 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、IL-10 水平在术后 12~48 h 升高($P < 0.05$); XBJ 组 CK-MB、TnI、TNF- α 、IL-1 β 、IL-8、MDA 水平在术后 12~48 h 降低

($P<0.05$); 而 8-异前列腺水平在术后 12~24 h 降低 ($P<0.05$, 表 3)。

表 1 两组患者一般资料比较

指标	C 组	XBJ 组
例数(例)	30	30
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	57 \pm 5	57 \pm 6
性别比(例,男/女)	18/12	20/10
体重(kg, $\bar{x}\pm s$)	64 \pm 6	65 \pm 6
糖尿病(例)	5	7
术前左室射血分数(%, $\bar{x}\pm s$)	52 \pm 9	53 \pm 8
术前用药(例)		
β 受体阻滞剂	8	6
钙通道阻滞剂	5	7
肾素血管紧张素系统抑制剂	5	3
斯他汀	4	2
地高辛	6	8
利尿剂	16	19
外科手术(例)		
主动脉瓣置换术	8	11
二尖瓣置换术	10	9
三尖瓣瓣环成形术	12	10
肺功能检查 FVC 预测值(%, $\bar{x}\pm s$)	83 \pm 7	82 \pm 8
手术时间(min, $\bar{x}\pm s$)	257 \pm 38	271 \pm 41
CPB 时间(min, $\bar{x}\pm s$)	104 \pm 31	111 \pm 27
术中液体平衡(ml, $\bar{x}\pm s$)	2 138 \pm 348	2 215 \pm 387

注: C 组: 对照组; XBJ 组: 血必净组; FVC: 用力肺活量

3 讨论

CPB 是心脏手术重要的辅助措施, 然而 CPB 也可以导致严重的炎症反应和氧化应激反应, 进而造成心肌损伤。心肌损伤是心脏手术患者预后不良的独立危险因素^[3,7]。XBJ 注射液因其抗炎、抗氧化应激作用而广泛用于临床治疗肺部感染等疾病, 但是对 CPB 后心脏损伤是否具有治疗作用, 还未见有确切依据。

CPB 期间, 血液成分与人工管道的接触, 可以激活外周血中炎症细胞, 分泌大量促炎症因子^[1]。炎症因子通过血液循环浸润到心肌组织, 进而造成心肌细胞损伤, 释放 TnI 和 CK-MB。研究发现, IL-8 浓度与 CPB 后的 TnI、CK-MB、心肌损伤、病死率呈正相关^[8]。本研究发现, XBJ 可以减少患者术后 TnI 和 CK-MB 的释放, 一定程度上缩短患者 ICU 治疗时间和术后至出院时间。这说明 XBJ 对 CPB 后心肌损伤具有治疗作用。本研究结果还发现, XBJ 可以降低患者 CPB 后外周血中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-8 的浓度, 并升高 IL-10 的浓度, 从而抑制 CPB 后炎症反应。本研究组前期临床研究也发现, XBJ 注射液可以通过减轻局部和全身炎症, 从而改善患者 CPB 后的呼吸功能^[9]。这些结果说明, XBJ 对 CPB 后心肌损

表 3 两组患者围手术期呼吸功能、炎症和氧化应激相关指标的变化($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	基础值	术后 0 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
PaO ₂ /FiO ₂	C 组	398 \pm 22	361 \pm 49	259 \pm 39 ^b	320 \pm 46 ^b	341 \pm 35 ^b
	XBJ 组	387 \pm 36	358 \pm 39	289 \pm 44 ^{ab}	353 \pm 31 ^{ab}	379 \pm 22 ^{ab}
CK-MB	C 组	0.26 \pm 0.07	0.71 \pm 0.12	2.74 \pm 0.48 ^b	4.25 \pm 0.83 ^b	1.95 \pm 0.62 ^b
	XBJ 组	0.26 \pm 0.08	0.58 \pm 0.12	2.27 \pm 0.33 ^{ab}	3.02 \pm 0.44 ^{ab}	1.09 \pm 0.37 ^{ab}
TnI	C 组	0.020 \pm 0.010	1.450 \pm 0.280	8.010 \pm 1.130 ^b	13.030 \pm 2.560 ^b	4.030 \pm 0.920 ^b
	XBJ 组	0.020 \pm 0.010	1.380 \pm 0.930	4.770 \pm 0.760 ^{ab}	8.290 \pm 1.730 ^{ab}	3.160 \pm 0.430 ^{ab}
TNF- α	C 组	14 \pm 4	71 \pm 29	147 \pm 43 ^b	226 \pm 60 ^b	122 \pm 55 ^b
	XBJ 组	16 \pm 5	71 \pm 27	126 \pm 34 ^{ab}	174 \pm 40 ^{ab}	99 \pm 33 ^{ab}
IL-1 β	C 组	17 \pm 4	33 \pm 9	92 \pm 18 ^b	78 \pm 18 ^b	63 \pm 15 ^b
	XBJ 组	13 \pm 4	28 \pm 6	77 \pm 9 ^{ab}	66 \pm 12 ^{ab}	44 \pm 13 ^{ab}
IL-8	C 组	831 \pm 136	1 002 \pm 180	1 530 \pm 235 ^b	1 400 \pm 269 ^b	1 135 \pm 211 ^b
	XBJ 组	767 \pm 156	960 \pm 187	1 370 \pm 244 ^{ab}	1 252 \pm 241 ^{ab}	985 \pm 184 ^{ab}
IL-10	C 组	91 \pm 16	122 \pm 18	167 \pm 19 ^b	153 \pm 34 ^b	121 \pm 21 ^b
	XBJ 组	87 \pm 21	123 \pm 18	177 \pm 28 ^{ab}	167 \pm 22 ^{ab}	132 \pm 20 ^{ab}
MDA	C 组	0.11 \pm 0.08	0.49 \pm 0.19	0.14 \pm 0.09 ^b	0.12 \pm 0.08 ^b	0.11 \pm 0.10 ^b
	XBJ 组	0.09 \pm 0.04	0.31 \pm 0.12	0.13 \pm 0.11 ^{ab}	0.10 \pm 0.06 ^{ab}	0.10 \pm 0.04 ^{ab}
8-异前列腺	C 组	1.84 \pm 0.46	8.31 \pm 0.76	6.29 \pm 0.75 ^b	3.25 \pm 0.52 ^b	1.83 \pm 0.36 ^b
	XBJ 组	2.00 \pm 0.55	6.63 \pm 0.88	6.27 \pm 0.75 ^{ab}	3.24 \pm 0.51 ^{ab}	1.84 \pm 0.53 ^{ab}

注: 与 C 组比较, ^a $P<0.05$; 与基础值比较, ^b $P<0.05$; C 组: 对照组; XBJ 组: 血必净组; PaO₂/FiO₂: 氧合指数; CK-MB: 肌酸激酶同工酶; TnI: 肌钙蛋白 I; MDA: 丙二醛

伤的治疗作用与其抗炎作用有关。

此外,CPB 期间心肌缺血也是 CPB 后心肌损伤的一个重要因素^[10-11]。CPB 期间,心肌细胞由于无氧代谢,产生大量的活性氧,直接造成心肌细胞损伤,诱导心肌细胞坏死、凋亡^[12-13],从而影响患者术后心功能恢复。8-异前列腺素是临床中常用的预测心肌细胞损伤的氧化应激产物,其升高与心肌细胞缺血有密切关系^[14]。另外,MDA 是脂质过氧化的最终产物,其循环水平与活性氧引起的组织损伤直接相关。本研究发现,XBJ 可以降低 CPB 后 8-异前列腺素和 MDA 浓度,说明 XBJ 具有潜在的抗氧化作用。XBJ 抑制 CPB 后氧化应激反应可能与其对诱导型一氧化氮合酶、超氧化物歧化酶和氧化谷胱甘肽活性的调节有关^[15]。

综上所述,围手术期应用 XBJ 可以减轻 CPB 后患者心肌损伤,促进患者术后恢复。其对心肌损伤的治疗作用与抗炎和抗氧化应激反应有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2002, 21(2): 232-244.
- [2] Biccard BM. Detection and management of perioperative myocardial ischemia[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2014, 27(3): 336-343. DOI:10.1097/ACO.0000000000000071.
- [3] Paparella D, Guida P, Caparrotti S, et al. Myocardial damage influences short - and mid-term survival after valve surgery: a prospective multicenter study[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 148(5): 2373-2379. e1. DOI:10.1016/j.jtcvs.2013.10.061.
- [4] Yin Q, Li C. Treatment effects of xuebijing injection in severe septic patients with disseminated intravascular coagulation[J/OL]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 949254. DOI:10.1155/2014/949254.
- [5] Qi F, Liang ZX, She DY, et al. A clinical study on the effects and mechanism of xuebijing injection in severe pneumonia patients[J]. J Tradit Chin Med, 2011, 31(1): 46-49.
- [6] He XD, Wang Y, Wu Q, et al. Xuebijing protects rats from sepsis challenged with acinetobacter baumannii by promoting annexin A1 expression and inhibiting proinflammatory cytokines secretion [J/OL]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 804940. DOI:10.1155/2013/804940.
- [7] Salis S, Mazzanti VV, Merli G, et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2008, 22(6): 814-822. DOI:10.1053/j.jvca.2008.08.004.
- [8] Allan CK, Newburger JW, McGrath E, et al. The relationship between inflammatory activation and clinical outcome after infant cardiopulmonary bypass [J]. Anesth Analg, 2010, 111 (5): 1244-1251. DOI:10.1213/ane.0b013e3181f333aa.
- [9] Gao W, Li N, Cui XG. Efficacy of Xuebijing injection on cardiopulmonary bypass-associated pulmonary injury: A prospective, single-center, randomized, double blinded trial [J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(11): 815-821. DOI:10.1007/s11655-018-2933-7.
- [10] Mentzer RM Jr. Myocardial protection in heart surgery [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2011, 16 (3-4): 290-297. DOI:10.1177/1074248411410318.
- [11] Zakkar M, Guida G, Suleiman MS, et al. Cardiopulmonary bypass and oxidative stress[J/OL]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 189863. DOI:10.1155/2015/189863.
- [12] Anselmi A, Abbate A, Girola F, et al. Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 25 (3): 304-311. DOI:10.1016/j.ejcts.2003.12.003.
- [13] Mehlhorn U, Krahwinkel A, Geissler HJ, et al. Nitrotyrosine and 8-isoprostane formation indicate free radical-mediated injury in hearts of patients subjected to cardioplegia [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 125(1): 178-183. DOI:10.1067/mtc.2003.97.
- [14] Mehrabi MR, Serbecic N, Ekmekcioglu C, et al. The isoprostane 8-epi-PGF2 α is a valuable indicator of oxidative injury in human heart valves[J]. Cardiovasc Pathol, 2001, 10(5): 241-245.
- [15] Chen Y, Tong H, Pan Z, et al. Xuebijing injection attenuates pulmonary injury by reducing oxidative stress and proinflammatory damage in rats with heat stroke[J]. Exp Ther Med, 2017, 13 (6): 3408-3416. DOI:10.3892/etm.2017.4444.

(本文编辑:孙婷)