

吗啡预处理对心脏瓣膜置换术患者心肌氧化应激反应的影响

陈立明¹, 冉珂², 杨东林², 常业恬²

1. 长沙医学院附属湘潭市二医院麻醉科 湖南湘潭 411100; 2. 中南大学湘雅二医院麻醉科, 湖南 长沙 410011

摘要:目的 探讨吗啡预处理对体外循环下心脏瓣膜置换术患者心肌氧化应激损伤的影响。**方法** 40例择期心脏瓣膜置换术患者随机分为吗啡预处理组(M组)和对照组(C组), 每组20例。于麻醉前30分钟吗啡组静注吗啡0.4mg/kg, C组加入等容积的生理盐水。分别于麻醉诱导前(T1)、主动脉阻断后0.5h(T2)、主动脉开放后0.5h(T3)及3h(T4)及24h(T5)取颈内静脉血样, 检测血清肌钙蛋白I(cTnI)含量。于术前和停机后取左心耳组织, 采用免疫印迹法测定细胞色素C氧化酶(cytochrome c oxidase, CcO)的表达。**结果** 与对照组比较, 吗啡组各个时间点cTnI均降低($P<0.05$), 心肌CcO表达上调($P<0.05$)。**结论** 吗啡预处理可减轻心肌缺血再灌注损伤, 其机制可能与促进心肌CcO表达有关。**关键词:** 吗啡, 心脏瓣膜置换, 细胞色素C氧化酶

研究证实, 吗啡预处理对心脏瓣膜置换术中缺血再灌注造成的心肌损伤有保护作用, 但其保护机制目前尚未完全阐明^[1,2]。细胞色素C氧化酶(cytochrome c oxidase, CcO)参与细胞线粒体的呼吸氧化作用, 为细胞整体提供能量。动物实验研究发现缺血预处理通过促进CcO过表达对缺血-再灌注心肌有保护作用^[3-5], 但吗啡预处理对心肌损伤的保护机制是否与CcO相关目前未见报道。因此, 本研究拟通过观察吗啡预处理对心脏瓣膜置换术中心肌CcO表达的影响, 探讨吗啡预处理的心肌保护机制。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选择中南大学湘雅二医院2010年1月至2013年12月行心脏瓣膜置换术的风湿性心脏病患者40例(二尖瓣置换术24例, 二尖瓣并主动脉置换术16例), 性别不限, 年龄20-60岁, 体重40-70kg, ASA2或3级, 所有患者均排除严重脑血管疾病、肺部疾病、肝肾功能障碍及严重合并症及感染性疾病、及重大精神功能障碍、肝炎梅毒及其他传染性疾病; 再次体外循环或手术者; 合并其他手术如同时行CABG手术者; 主动脉阻断时间少于20分钟, 或者超过60分钟者; 三个月内有急性冠脉综合症或心梗病史者; 患者或其家属拒绝参与临床试验者。随机分为2组, 每组20例: 对照组(C组)和吗啡组(M组)。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 麻醉方法 所有患者麻醉前禁食禁饮8h, 入室前30min肌注鲁米那0.1g, 阿托品0.5mg。入室后, 所有患者均监测心电图、心率、脉搏、血氧饱和度, 桡动脉监测血压。麻醉诱导: 静脉注射咪达唑仑0.1-0.2mg/kg, 芬太尼5-10 μ g/kg, 维库溴铵0.1-0.3mg/kg, 气管插管行机械通气。麻醉维持: 根据麻醉深度间断追加芬太尼、咪达唑仑、阿曲库铵以及丙泊酚。两组病人均采用Stockert2型人工心肺机(Stockert公司, 德国)和Dideco膜式氧合器(Sorin公司, 意大利), 在浅低温(28-30 $^{\circ}$ C)、中高流量灌注, 中度稀释体外循环下行心内直视瓣膜置换手术。M组于麻醉前30分钟吗啡组静注吗啡0.4mg/kg, C组加入等容积的生理盐水。

1.3 标本采集与测定 分别于麻醉诱导前(T1)、主动脉阻断后0.5h(T2)、主动脉开放后0.5h(T3)及3h(T4)及24h(T5)时取颈内静脉血样3ml, 离心后取血清置入-70 $^{\circ}$ C冰箱保存备检测cTnI。cTnI采用肌钙蛋白试剂盒测定。为避免血液稀释的影响, 对上述测定的数值进行校正, 指标的理论值=实际测定值 \times [术前Hct/测定时的Hct(%)]. 于术前和停机后取左心耳心肌组织, 采用Western blot法测定细胞色素C氧化酶(CcO)的表达水平。

1.4 统计学处理 采用SPSS 13.0软件包进行数据统计处理计量资料以均数 \pm 标准差

($\bar{x} \pm s$)表示。组内比较采用重复测量设计的方差分析(ANOVA)。组内各时点均数的比较

采用方差齐性分析并用F检验，两组之间各样本均数的比较采用t检验；计数资料比较采用卡方检验， $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较 两组性别、年龄、体重、心肺转流时间及主动脉阻断时间比较均无统计学差异($P>0.05$) (表1)。

表1 两组病人一般资料($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

组别	性别比 (男/女)	年龄 (岁)	体重 (kg)	CPB 时间 (min)	主动脉阻 断时间 (min)	手术时间 (min)
C 组	7/13	45.1±14.7	52.5±	69.7±	41.40±	126±41
			11.8	18.1	13.4	
M 组	11/9	43.4±17.2	58.2±	72.5±	46.2±	133±32
			19.3	20.2	11.3	

2.2 血液cTnI的变化 与T1比较：两组cTnI在T2、T3、T4、T5时均升高($P<0.05$)；与C组比较，M组在T2、T3、T4、T5时cTnI均降低($P<0.05$) (表2)。

表 2 两组各时间点的 cTnI 值($\bar{x} \pm s$, $n=20$, ng/ml)

指标	组别	T1	T2	T3	T4	T5
cTnI	M	0.47±	1.74±	3.02±	6.41±	4.63±
		0.25	0.31△*	1.12△*	1.52△*	1.36△*
	C	0.52±	2.15±	4.74±	9.71±	7.68±
		0.31	0.27*	1.05*	1.34*	1.25*

注：与 T1 值比较，* $P<0.05$ ；与 C 组比较，△ $P<0.05$

2.3 心肌Cc0表达 与术前比较，两组停机后心肌Cc0表达均下调($P<0.05$)；与C组比较，M组停机后心肌Cc0表达上调($P<0.05$) (表3)。

表 3 两组患者转流前后心肌 Cc0 表达的比较($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

组别	术前	术后
C 组	165.1±15.4	63.1±17.7*
M 组	171.8±16.2	113.4±14.8*△

注：与术前比较，* $P<0.05$ ；与 C 组比较，△ $P<0.05$

3 讨 论

肌钙蛋白(cTnI)是一种心肌收缩调节蛋白，仅存在于心肌细胞中，具有心肌特异性，在心肌细胞受损时可释放在细胞外，并可在外周血中检测出来，是反映心肌损伤程度的高特异性指标^[6,7]。本研究发现,从主动脉阻断开始，吗啡组和对照组中的cTnI均有不同程

度的升高,表明在心脏瓣膜置换术期间均有心肌损伤的发生。但与对照组相比,吗啡组 cTnI水平明显降低,提示吗啡预处理可以减轻心肌损伤程度,与既往研究结果一致^[1,2]。

心脏瓣膜置换术中心脏处于停搏期间,心肌从有氧代谢变为无氧代谢,缺血缺氧使能量耗竭,三磷酸腺苷水平急剧下降。因此,一个有效减轻缺血再灌注损伤的方法就是改善细胞的氧代谢,增加细胞的能量供应。细胞色素 C 氧化酶 (CcO) 在细胞呼吸中处于细胞色素系统的末端,在线粒体表面参与线粒体的呼吸氧化作用,与细胞色素 c 共同催化醌酚反应,把呼吸底物的电子经过细胞色素系统直接传递给分子态氧(即具有自动氧化作用),为细胞提供能量。既往研究发现,缺血预处理能够促进细胞线粒体呼吸链相关蛋白质 CcO 的表达增高,改善细胞的氧代谢;抑制心肌细胞 CcO 的表达,则可以取消缺血预处理的心肌保护作用^[3-5]。本研究中,与术前比较,两组停机后心肌 CcO 表达均下调,提示心脏处于停搏期间,心肌从有氧代谢变为无氧代谢,缺血缺氧造成心肌氧代谢和能量供应障碍;但与对照组比,吗啡组心肌细胞 CcO 的表达增高,提示吗啡通过促进心肌细胞 CcO 的表达改善心肌氧代谢,改善能量供应发挥心肌保护作用。

综上所述,在心脏瓣膜置换术中,吗啡预处理促进心肌 CcO 表达,能显著减轻心肌缺血再灌注损伤,发挥心肌保护作用。

参考文献:

- [1] Dhadphale PR, Jackson AP, Alseri S. Comparison of anesthesia with diazepam and ketamine vs. morphine in patients undergoing heart-valve replacement. *Anesthesiology*, 1979, 51(3):200-3.
- [2] 杨叶猗, 杨作成. 心肌缺血再灌注损伤保护剂研究进展. *实用预防医学*, 2008, 15(2): 616-618.
- [3] Li Y, Cai M, Xu Y, et al. Late phase ischemic preconditioning preserves mitochondrial oxygen metabolism and attenuates post-ischemic myocardial tissue hyperoxygenation[J]. *Life Sci*, 2011, 88(1-2):57-64.
- [4] Javadov S, Choi A, Rajapurohitam V, et al. NHE-1 inhibition-induced cardioprotection against ischaemia/reperfusion is associated with attenuation of the mitochondrial permeability transition[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 77(2):416-24.
- [5] Yu Q, Nguyen T, Ogbi M, et al. Differential loss of cytochrome-c oxidase subunits in ischemia-reperfusion injury: exacerbation of COI subunit loss by PKC-epsilon inhibition[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(6):H2637-45.
- [6] Li L, Luo W, Huang L, et al. Remote preconditioning reduces myocardial injury in adult valve replacement: a randomized controlled trial. *J Surg Res*, 2010, 164 (1): 21-6.
- [7] Monaco F, Landoni G, Biselli C, et al. Predictors of cardiac troponin release after mitral valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2010, 24(6):931-8.

