

# 乌司他汀对体外循环下冠脉旁路移植术患者围手术期肺脏的保护作用

曹卫东<sup>1</sup>, 哈里木·克里木<sup>2\*</sup> (1.新疆医科大学第五附属医院心胸外科, 乌鲁木齐 830011; 2.新疆医科大学第二附属医院心胸外科, 乌鲁木齐 830028)

**摘要:** 目的 探讨不同剂量乌司他汀对体外循环下冠脉旁路移植术患者围手术期肺脏的保护作用。方法 对 54 例行冠状动脉旁路移植心脏停跳体外循环手术的患者随机单盲分组, 乌司他汀 2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  组 27 例, 乌司他汀 1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  对照组 27 例, 入选患者均为冠状动脉脉多支病变。结果 2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  乌司他汀组和 1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  乌司他汀组患者术中和术后 6 h 动脉血 PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub> 及 pH 值差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 术后 2 组间肺炎发生率、拔管时间、辅助器械通气时间及术后住院时间差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。结论 在体外循环下冠脉旁路移植术患者围手术期肺脏的保护作用乌司他汀 2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  组优于乌司他汀 1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  对照组。

**关键词:** 乌司他汀; 肺损伤; 体外循环; 冠脉搭桥

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)13-1171-03

急性肺损伤(ALI)是体外循环心内直视手术的常见并发症, 约有 2% 的病例可发展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)<sup>[1]</sup>肺损伤是体外循环(cardiopulmonary

bypass, CPB)术后常见的并发症, CPB 术后因肺部分合并症而死亡的患者占 CPB 术后总死亡率的 1/3<sup>[1]</sup>。肺脏缺血再灌注损伤是在进行体外循环手

**作者简介:** 曹卫东, 男, 副主任医师 Tel: 13899866190  
主任医师 Tel: 13579936328

E-mail: xinxiongwei@163.com

\*通信作者: 哈里木·克里木, 男, 硕士, 副

术患者中常见病理变化, 严重者可导致急性呼吸窘迫综合征。手术过程中应用药物预防和减轻体外循环所致急性肺损伤已引起人们的重视。本研究观察乌司他汀  $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  与  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  对行 CPB 下冠脉旁路移植术(coronary artery bypass graft, CABG)患者围手术期肺脏的保护作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2008 年 5 月—2009 年 9 月的 54 例进行冠状动脉搭桥手术的冠状动脉脉多支病变患者, 观察肺脏损伤指标。体外循环时间 60~120 min, 主动脉阻断时间 50~100 min, 入选患者心功能在 I~II 级, 既往慢性呼吸道肺脏疾病(根据病史和入院后常规胸片)、肾功能(入院血肌酐及尿素氮及尿蛋白综合评价肾脏功能)2 组间无统计学差异。男性 36 例, 女 28 例; 年龄 45~81 岁, 平均年龄(69.3 ± 3.2)岁。根据 Microsoft Excel 2003 所提供函数对符合纳入要求患者按照住院号生成随机数字表, 分为: 用乌司他汀组  $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  组 27 例与  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  27 例。所用乌司他汀为广东天普生化制药有限公司, 每支 10 万 IU, 批号: 20040821。

### 1.2 麻醉方法

全部患者术前 30 min 肌注吗啡  $0.1 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、东莨菪碱  $0.005 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。麻醉诱导:  $0.01 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  芬太尼+ $0.1 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  咪唑安定+ $0.6 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  维库溴铵。麻醉维持:  $0.03\sim 0.04 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  芬太尼+异氟醚 (1MAC 以下)。Datex-ohmeda Aestiva 3000 麻醉机(美国通用公司)控制呼吸, 气道压力设置为 2.45 kPa, 呼吸次数 12~13 次 $\cdot\text{min}^{-1}$ , 潮气量  $6\sim 8 \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 吸呼比为 1:2, 维持呼气末动脉血二氧化碳分压 35~45 mmHg。Datex-ohmeda AS/3(美国通用公司)多功能心电监护监测心电图、SPO<sub>2</sub>、无创血压及有创血压等。麻醉诱导后行桡动脉穿刺、颈内静脉(以中路法)穿刺, 逆向置管(深度 18 cm), 分别监测平均动脉压及中心静脉压。并在试验时点留取动脉血和混合静脉血, 进行血气分析。

### 1.3 体外循环方法

Jostra 体外循环机(德国 Jostra 公司), 成人型膜式氧合器(东莞科威)。预充液体为复方氯化钠 800~1 000 mL+羟乙基淀粉酶 1 000 mL, 维持 CPB 中红细胞压积在 22%~28%; 最低鼻咽温为 28~29 °C; 灌流量  $70\sim 90 \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , MAP 50~80 mmHg, SvO<sub>2</sub> 65%~85%。心肌保护: 从主动脉根

部灌注含血(血晶比为 4:1)冷高钾停跳液, 心肌局部深低温方法保护心肌; 以 a-稳态维持酸碱平衡。心脏复跳且上腔静脉开放后用多巴胺  $3\sim 8 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  及  $0.03\sim 0.06 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  的硝酸甘油维持循环稳定, 血压控制在 90~110 mmHg。监测患者活化凝血时间(ACT)  $\geq 480 \text{s}$ , 停机后以 (1.2~1.5):1 的鱼精蛋白中和体内肝素, 使 ACT 恢复至术前水平。

### 1.4 给药方法

参考有关 CPB 期间乌司他汀给药方法与剂量的报道<sup>[2]</sup>, 本研究采用乌司他汀 2 组预充液中分别加入乌司他汀  $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  与  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 术后连续 3 d 分别给予乌司他汀  $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  与  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 分 2 次静脉滴注。

### 1.5 观察指标

术中、术后 6 h 肺脏换气功能指标: 端血氧饱和度, 动脉血 pH 值、PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>, 呼吸机机械辅助通气时间。分析组间差异, 抽取动脉血及混合静脉血, 用 GEM premier 5300 血气分析仪(美国通用公司)进行血气分析。术后常规拍胸片、气管分泌物量、拔出气管导管时间以及术后住院天数。

### 1.6 统计学方法

所有资料均用 SPSS 11.0 软件包进行统计学处理。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 用 *t* 检验, 检验水准为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

$2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  乌司他汀组和  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  乌司他汀组患者分别对比术中和术后动脉血气对比分析, 见表 1。

$2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  乌司他汀组和  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  乌司他汀组患者入选观察肺炎发生率, 拔管时间, 辅助器械通气时间及术后住院时间等指标的对比分析, 见表 2。

表 1  $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  乌司他汀组和  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  乌司他汀组患者动脉血气对比分析

指标	组别	术中	术后 6 h
指端 SaO <sub>2</sub> /%	$2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组	99.41± 0.50	99.37± 0.49
	$1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组	99.52± 0.51 <sup>3)</sup>	99.63± 0.49 <sup>2)</sup>
PaCO <sub>2</sub> /mmHg	$2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组	33.74± 1.22	33.11± 2.35
	$1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组	36.15± 1.37 <sup>1)</sup>	35.26± 1.83 <sup>1)</sup>
PaO <sub>2</sub> /mmHg	$2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组	205.56±18.88	81.48±11.21
	$1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组	220.74±20.55 <sup>2)</sup>	105.56±12.92 <sup>1)</sup>
动脉血 pH 值	$2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组	7.41± 0.03	7.40± 0.03
	$1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组	7.40± 0.02 <sup>2)</sup>	7.37± 0.05 <sup>1)</sup>

注:  $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  组与  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  组相比, <sup>1)</sup> $P<0.01$ , <sup>2)</sup> $P<0.05$ , <sup>3)</sup> $P>0.05$

表 2 2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  乌司他汀组和 1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  乌司他汀组患者入选观察临床指标对比分析

乌司他汀组别	肺炎发生率/%	拔管时间/h	辅助器械通气时间/h	术后住院时间/d
2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组	5.93	18.78±1.95	22.30± 7.95	12.59±4.37
1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组	10.42	20.85±2.03 <sup>1)</sup>	30.14±16.62 <sup>1)</sup>	16.07±6.65 <sup>2)</sup>

注: 2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  组与 1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  组相比, <sup>1)</sup> $P<0.01$ , <sup>2)</sup> $P<0.05$

### 3 讨论

CPB 心脏手术中由于手术创伤, 血液与 CPB 管道接触以及缺血再灌注等可以起复杂的全身炎症反应(system inflammatory response syndrome, SIRS)<sup>[3]</sup>, 严重时可导致器官功能衰竭, 90 年代中期 Steinbery 和 Cremer 等<sup>[4-5]</sup>进一步阐明了体外循环与 SIRS 的关系及其发生机制。体外循环相关的肺损伤有多方面的因素, 如血液与人工材料表面接触触发的炎性反应, 缺血再灌注损伤和微栓形成等。体外循环中由于温度的降低、血流方式的改变以及血压的变化等, 对机体微循环有很大的影响<sup>[3]</sup>, 在多个组织器官灌注明显减少、组织细胞缺血、无氧代谢增强时, 血乳酸(BL)生成增多, 而当组织灌注良好时, BL 明显降低<sup>[4]</sup>。通过测定 BL 可作为组织缺氧的指标<sup>[5]</sup>。乌司他汀是一种高效、广谱的酶抑制剂, 能抑制多种蛋白酶, 具有防御组织破坏, 抑制细胞炎症递质释放, 稳定细胞膜和保护血管功能的作用。乌司他汀与目前临床广泛应用的抑肽酶作用机制相似, 且来源于人体, 过敏反应发生率低, 相对安全系数较高<sup>[6]</sup>, 急危重症患者, 各种严重感染、创伤、休克、胰腺炎及再灌注损伤等因素可引起机体剧烈的 SIRS, 激活

中性粒细胞、单核巨噬细胞等产生多种炎症递质, 如 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 等, 这些促炎细胞因子失控释放, 引起持续性炎症反应, 造成组织脏器损伤, 最终导致多器官功能不全综合征。乌司他汀确实具有抑制 TNF- $\alpha$ 、第 10 天 APACHE I 评分值明显低于对照组(IL-1, IL-6 等炎症细胞因子的过度释放, 减轻应激状  $P<0.05$ ), 说明乌司他汀治疗急危重症疗效肯定。不同剂量的乌司他汀均可以改善 CPB 术后患者肺功能, 且损伤的严重程度与乌司他汀的用量成反比<sup>[7]</sup>。

### 参考文献

- [1] 杨光明, 刘良明. MCI-154 对失血性休克大鼠血管平滑肌钙敏感性的影响及其机制[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(1): 7-11.
- [2] DEMLING R H. Current concepts on the adult respiratory distress syndrome [J]. Circ Shock, 1990, 30(4): 376-378.
- [3] 陈聪, 李伦明, 曹民娟, 等. 乌司他汀在体外循环中对肺保护作用的临床研究[J]. 中国心血管病研究杂志, 2007, 5(2): 109-112.
- [4] NIKI Y, KIMURA M, MIYASHITA N, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of azithromycin, a new azalide antibiotic against chlamydia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1994, 38(10): 2296-2299.
- [5] RIZZATO G, MONTEMURRO L, FRAIOLI P, et al. Efficacy of a three day course of azithromycin in moderately severe community-acquired pneumonia [J]. Eur Respir J, 1995, 8: 398-402.
- [6] 陈晨, 尹邦良. 乌司他汀对体外循环术后急性肺损伤的保护作用[J]. 中华医师杂志, 2007, 9(6): 842-843.
- [7] 徐康清, 孙培吾, 黄文起, 等. 乌司他汀对体外循环心脏手术后肺功能的影响[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2004, 20(1): 7-9.

收稿日期: 2010-05-25