七氟醚对行颅内动脉瘤夹闭术患者脑缺血-再灌注损伤的保护作用

吴悠, 韩学昌, 邢群智*, 李毓, 董旭, 张亚杰, 闫向彪(河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院, 河南洛阳 471003)

摘要: 目的 探究七氟醚应用于颅内动脉瘤夹闭术中的载瘤动脉阻断前后对脑缺血-再灌注损伤的影响及可能机制。方法 选择行颅内动脉瘤夹闭术的患者 60 例, 随机分为七氟醚组和对照组。对照组采用全凭静脉麻醉, 七氟醚组在静脉麻醉的基础上, 于载瘤动脉阻断前及载瘤动脉再通后各吸入 2%七氟醚 30 min。记录载瘤动脉阻断前(T₁)、载瘤动脉阻断后 5 min(T₃)、载瘤动脉再通后 5 min(T₅)2 组患者的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR), 并在麻醉诱导前(T₀)、载瘤动脉阻断时(T₂)、载瘤动脉再通时(T₄)、再通后 2 h(T₆)、再通后 6 h(T₇)、再通后 24 h(T₈)抽取患者的颈内静脉血, 检测星形胶质细胞 S100 蛋白的 β 亚型(beta isoform of S100 protein in astrocytes, S100β 蛋白)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平。结果 2 组间 MAP、HR 的差异无统计学意义。载瘤动脉阻断后 2 组患者 S100β 蛋白、TNF-α 和 MDA 浓度较术前均有不同程度升高(P<0.05), 但七氟醚组在 T₄ 和 T₆~T₈ 时的浓度低于对照组(P<0.05)。结论 七氟醚对脑缺血-再灌注损伤具有一定保护作用, 其机制与抑制过度炎症反应和氧化应激反应有关。

关键词: 七氟醚; 缺血-再灌注损伤; 脑保护; 炎症; 氧化应激

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)13-1678-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.13.016

引用本文: 吴悠, 韩学昌, 邢群智, 等. 七氟醚对行颅内动脉瘤夹闭术患者脑缺血-再灌注损伤的保护作用[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(13): 1678-1681.

Protective Effect of Sevoflurane on Cerebral Ischemia-reperfusion Injury in Patients Undergoing Intracranial Aneurysm Clipping

WU You, HAN Xuechang, XING Qunzhi*, LI Yu, DONG Xu, ZHANG Yajie, YAN Xiangbiao(*The First Affiliated Hospital and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effect and its potential mechanism of sevoflurane on cerebral ischemia-reperfusion injury before and after parent artery occlusion during clipping of intracranial aneurysm. **METHODS** Sixty patients undergoing clipping of intracranial aneurysm were selected and randomly divided into sevoflurane group and control group. Control group adopted venous anesthesia alone, while sevoflurane group had inhaled 2% sevoflurane for 30 min before parent artery occlusion and after patency of parent artery based on venous anesthesia, respectively. The mean arterial pressure(MAP) and heart rate(HR) in both groups before parent artery occlusion(T₁), 5 min after parent artery occlusion(T₃), and 5 min after patency of parent artery(T₅) were recorded. Moreover, the jugular venous blood was collected from patients in both groups before anesthesia induction(T₀), at the time of parent artery occlusion(T₂), at the time of patency of parent artery(T₄), 2 h after patency(T₆), 6 h after patency(T₇), and 24 h after patency(T₈) to detect the beta isoform of S100 protein in astrocytes(S100β protein), tumor necrosis factor-α(TNF-α) and malondialdehyde(MDA) levels. **RESULTS** Differences of MAP and HR between two groups were not statistically. After parent artery occlusion, the S100β protein, TNF-α and MDA concentrations in both groups were elevated to various degrees compared with those before surgery(P<0.05); while those concentrations in sevoflurane group were lower than those in control group at T₄ and T₆-T₈(P<0.05). **CONCLUSION** Sevoflurane shows certain protection on cerebral ischemia-reperfusion injury, and its mechanism may be related to the suppression of excessive inflammatory response and oxidative stress response.

KEYWORDS: sevoflurane; ischemia-reperfusion injury; brain protection; inflammatory; oxidative stress

大脑是对缺血、缺氧最为敏感的器官, 脑缺血可导致局部脑组织水肿、坏死或软化, 再灌注又会加重原有脑损伤。围术期手术操作(如颅内动脉瘤夹闭术)中临时阻断和再通载瘤动脉, 将不可

避免地造成脑组织缺血-再灌注损伤。大量的证据表明, 在不同的吸入模型中, 七氟醚能够减轻缺血-再灌注后的脑损伤^[1]。本研究通过在缺血前期、再灌注早期吸入七氟醚, 探究七氟醚对脑缺血-再

基金项目: 河南科技大学青年科学基金项目(2015QN047)

作者简介: 吴悠, 女, 硕士生 Tel: 18438585759 E-mail: wuyou0707@126.com *通信作者: 邢群智, 男, 主任医师, 教授, 硕导 Tel: 13592029988 E-mail: xingqunzhixqzqxz@126.com

灌注损伤的作用及其机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经医院伦理委员会批准,患者或其家属签署知情同意书。选取 60 例在 2017 年 3 月—2018 年 6 月于河南科技大学第一附属医院择期行颅内动脉瘤夹闭术的患者。男 28 例,女 32 例,年龄 35~70 岁。将患者随机分为 2 组:七氟醚组、对照组,每组 30 例。

纳入标准:①CT 血管成像或数字减影血管造影确诊颅内动脉瘤;②Hunt-Hess 分级 0~II 级;③美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级 I~II 级。

排除标准:①合并神经系统其他疾病者;②长期服用镇痛、镇静药,酗酒者;③麻醉药物过敏者;④不接受本研究者。

剔除标准:①术中未阻断载瘤动脉者;②术中颅内动脉瘤破裂者;③术中出现严重低血压,恶性心律失常者。

1.2 麻醉方法

入室后监测心电图、无创血压、血氧饱和度、脑电双频谱指数(bispectral index, BIS),行桡动脉穿刺置管测压。术前给予盐酸戊乙奎醚注射液 0.5 mg,咪达唑仑 0.05 mg·kg⁻¹,快速补液,充分吸氧去氮。2 组诱导方法相同:舒芬太尼 0.4~0.6 μg·kg⁻¹、顺苯磺酸阿曲库铵 0.2 mg·kg⁻¹、丙泊酚 1.5~2.0 mg·kg⁻¹。完成气管插管,连接麻醉机,新鲜气体流量 2 L·min⁻¹,潮气量 6~8 mL·kg⁻¹,呼吸频率每分钟 12~14 次,呼吸比(I:E)=1:2。诱导后行颈内静脉穿刺置管。2 组均持续泵注丙泊酚 4~6 mg·kg⁻¹·h⁻¹、瑞芬太尼 0.1~0.3 μg·kg⁻¹·min⁻¹,在切皮、开颅等手术刺激大时追加舒芬太尼 10~20 μg,追加顺苯磺酸阿曲库铵 0.1~0.2 mg·kg⁻¹·h⁻¹。七氟醚组在载瘤动脉阻断前及载瘤动脉再通后各吸入 2%七氟醚 30 min,同时减少静脉麻醉药用量。调整潮气量和呼吸频率,维持呼吸末二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide in the end of breath, P_{ET}CO₂) 在 30~35 mmHg;调控静脉麻醉药物的浓度,维持 BIS 值在 40~55。

1.3 观察指标

记录患者载瘤动脉阻断前(T₁)、载瘤动脉阻断后 5 min(T₃)、载瘤动脉再通后 5 min(T₅)的平均动

脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR),并在麻醉诱导前(T₀)、载瘤动脉阻断时(T₂)、载瘤动脉再通时(T₄)、再通后 2 h(T₆)、再通后 6 h(T₇)、再通后 24 h(T₈)抽取患者的颈内静脉血,采用酶联免疫法检测星形胶质细胞 S100 蛋白的 β 亚型(beta isoform of S100 protein in astrocytes, S100β 蛋白)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平,硫代巴比妥酸法检测丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平。

1.4 统计分析

应用 SPSS 20.0 统计软件进行处理,计数资料采用 χ² 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,组内比较采用重复测量方差分析, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 剔除人员情况

七氟醚组有 3 例患者术中未阻断载瘤动脉,1 例患者术中动脉瘤破裂;对照组 2 例患者术中未阻断载瘤动脉,2 例患者术中动脉瘤破裂,1 例患者出现严重低血压。去除剔除人数后,七氟醚组最终纳入 26 例,对照组最终纳入 25 例。

2.2 一般资料比较

2 组患者间性别、年龄、载瘤动脉阻断时间、手术时间和剔除例数的差异无统计学意义。结果见表 1。

表 1 2 组患者一般情况比较

Tab. 1 Comparison of general conditions between two groups of patients

组别	男/女(例)	年龄/岁	载瘤动脉阻断时间/min	手术时间/min	剔除例数
七氟醚组	12/14	53.7±9.3	18.7±4.1	242.5±29.6	4
对照组	10/15	52.4±8.6	19.3±3.7	247.9±26.1	5

2.3 不同时间点血流动力学比较

七氟醚组的 MAP、HR 变化趋势与对照组相同,且 2 组间 MAP、HR 的差异无统计学意义。结果见表 2。

表 2 2 组患者不同时点 MAP、HR 比较

Tab. 2 Comparison of MAP and HR between two groups at different time points

指标	组别	例数	T ₁	T ₃	T ₅
MAP/mmHg	七氟醚组	26	78.2±4.5	80.7±4.6	82.4±3.7
	对照组	25	82.5±6.9	81.2±5.4	83.9±6.1
HR/次/分	七氟醚组	26	70.1±5.3	70.6±6.5	74.4±6.4
	对照组	25	72.6±5.7	70.2±5.9	73.3±6.7

2.4 不同时间点 S100 β 、TNF- α 和 MDA 浓度比较

与 T₀时比较,阻断载瘤动脉后 2 组患者 S100 β 蛋白、TNF- α 和 MDA 浓度升高($P<0.05$);与对照组比较,七氟醚组各时点 S100 β 、TNF- α 和 MDA 浓度的变化趋势基本相同,除 T₀和 T₂外,七氟醚组各时点平均浓度值明显降低($P<0.05$)。结果见表 3。

3 讨论

脑缺血-再灌注损伤是指缺血脑组织在恢复血流灌注后进一步加重损伤^[2]。在外科手术中,许多操作会造成脑缺血-再灌注损伤。例如在动脉瘤夹闭术中为了便于手术视野暴露、降低动脉瘤破裂的风险,常采用临时阻断载瘤动脉的方法,但在载瘤动脉血液再通后,必然会造成脑缺血-再灌注损伤。因此,针对缺血-再灌注损伤的脑保护研究越来越多,但相关研究以动物模型为主,临床实验较少。为此,本研究选取动脉瘤夹闭术中载瘤动脉临时夹闭和再通作为脑缺血-再灌注模型进行脑保护研究。

目前,在脑保护研究中,麻醉药越来越受到重视。其中,吸入麻醉药被越来越多的研究证实具有减轻脑缺血-再灌注损伤的作用^[3-4]。七氟醚作为新型吸入麻醉药在临床中被广泛应用,具有麻醉苏醒快、血流动力学平稳、降低脑氧代谢率、对颅内压和脑氧代谢率影响小等众多优点,也因此适用于神经外科麻醉。本研究结果显示,在载瘤动脉阻断前及载瘤动脉再通后加用七氟醚,2 组间 MAP、HR 的差异无统计学意义。通常在颅内动脉瘤夹闭术等众多外科手术中,术中需要精确控制 MAP,并保持足够的麻醉深度和血流动力学稳定。本研究结果表明,七氟醚预处理和后处理不仅能够满足麻醉深度的要求,而且不影响血流

动力学的稳定。

国内外大量研究已证实七氟醚能够减轻脑缺血-再灌注损伤^[5-6]。在防治缺血-再灌注损伤时,有预处理和后处理 2 种方法。其中,七氟醚预处理能够诱导缺血耐受。同时,通过抑制炎症反应、脂质过氧化,下调凋亡因子,降低组织损伤,发挥脑保护作用^[7]。另有研究^[6]发现,七氟醚后处理可抑制大鼠脑组织过度氧化应激和炎症反应,降低脑缺血-再灌注损伤。韩冲芳等^[8]研究发现,与单纯七氟醚预处理或后处理比较,联合 2 种方法对心肌缺血-再灌注损伤的保护作用更强。因此,本研究将七氟醚预处理和后处理 2 种方法结合,通过在载瘤动脉阻断前及载瘤动脉再通后各吸入 30 min 七氟醚进行相关探究。在以往研究中,S100 β 蛋白常被用来评估脑组织是否受损及其严重程度^[9]。TNF- α 作为炎症反应的始动因子,与缺血缺氧性脑损害有较好的相关性^[10]。另外,MDA 作为氧自由基诱导生物膜上不饱和脂肪酸的脂质过氧化产物,是评价脂质过氧化程度最敏感指标^[11]。所以,本研究通过对血清中 S100 β 蛋白、TNF- α 及 MDA 进行检测,探究七氟醚对脑缺血-再灌注损伤的影响及机制。

正常情况下,S100 β 蛋白主要存在于胶质细胞中,血液中 S100 β 蛋白含量较少,当脑组织受损时,大量 S100 β 蛋白通过破坏的胶质细胞和血-脑脊液屏障进入血液中,血液中的 S100 β 蛋白浓度显著增加。经研究发现,七氟醚可通过参与多种机制减轻缺血缺氧导致的脑损伤,从而使凋亡细胞数目和脑梗死面积明显减少^[12]。本研究结果显示,缺血-再灌注后 2 组 S100 β 蛋白浓度均较术前明显升高($P<0.05$),但七氟醚组低于对照组。因此,本研究结果表明缺血-再灌注后均造成原有脑组织

表 3 2 组患者不同时点 S100 β 蛋白、TNF- α 及 MDA 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of S100 β protein, TNF- α and MDA concentrations between two groups at different time points($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₂	T ₄	T ₆	T ₇	T ₈
S100 β / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	七氟醚组	26	0.28 $\pm$ 0.05	0.30 $\pm$ 0.07	0.39 $\pm$ 0.09 ¹⁾²⁾	0.65 $\pm$ 0.12 ¹⁾²⁾	0.99 $\pm$ 0.17 ¹⁾²⁾	0.44 $\pm$ 0.07 ¹⁾²⁾
	对照组	25	0.29 $\pm$ 0.06	0.31 $\pm$ 0.07	0.48 $\pm$ 0.12 ¹⁾	0.82 $\pm$ 0.16 ¹⁾	1.14 $\pm$ 0.18 ¹⁾	0.53 $\pm$ 0.10 ¹⁾
TNF- α /ng $\cdot\text{L}^{-1}$	七氟醚组	26	17.98 $\pm$ 3.64	21.51 $\pm$ 5.86	41.90 $\pm$ 8.36 ¹⁾²⁾	70.68 $\pm$ 10.13 ¹⁾²⁾	86.72 $\pm$ 14.21 ¹⁾²⁾	43.15 $\pm$ 9.16 ¹⁾²⁾
	对照组	25	18.54 $\pm$ 4.32	22.49 $\pm$ 5.23	50.71 $\pm$ 10.43 ¹⁾	87.22 $\pm$ 13.93 ¹⁾	103.31 $\pm$ 15.72 ¹⁾	55.87 $\pm$ 10.40 ¹⁾
MDA/nmol $\cdot\text{mL}^{-1}$	七氟醚组	26	5.71 $\pm$ 0.86	5.90 $\pm$ 1.03	6.63 $\pm$ 0.94 ¹⁾²⁾	7.74 $\pm$ 0.98 ¹⁾²⁾	8.45 $\pm$ 1.06 ¹⁾²⁾	6.51 $\pm$ 0.77 ¹⁾²⁾
	对照组	25	5.80 $\pm$ 0.95	5.96 $\pm$ 0.98	7.64 $\pm$ 1.02 ¹⁾	8.95 $\pm$ 1.19 ¹⁾	9.64 $\pm$ 1.07 ¹⁾	7.37 $\pm$ 0.84 ¹⁾

注:与同组 T₀比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组同时间点比,²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with T₀ of the same group,¹⁾ $P<0.05$; compared with control group at the same time point,²⁾ $P<0.05$.

损伤加重, 但七氟醚能够减轻缺血-再灌注造成的脑组织损伤。

导致脑组织缺血-再灌注损伤与多种因素有关, 其中炎症反应和氧化应激被认为是其中重要的因素。缺血-再灌注造成脑组织产生过度炎症反应, 其中大量炎症细胞(白细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞)、炎症介质(细胞因子、趋化因子、黏附分子)参与炎症反应^[13]。研究发现^[14], 通过对炎症反应的干预可以减轻缺血-再灌注损伤。七氟醚可通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路, 降低炎症反应水平, 发挥脑保护作用^[15]。本研究中, 缺血-再灌注后血清中 TNF- α 浓度显著升高, 七氟醚组 TNF- α 水平低于对照组, 表明脑组织缺血-再灌注后的确产生了过度炎症反应, 而七氟醚明显降低了炎症级联反应的程度。此研究结果也说明, 抑制炎症反应是减轻脑组织缺血-再灌注损伤的机制之一。

另外, 氧化应激作为缺血-再灌注损伤另一重要机制, 已逐渐被探究和认识。在正常脑组织中, 氧化与抗氧化系统处于动态平衡, 当其缺血、缺氧时, 机体抗氧化系统功能降低, 生成系统功能增强, 而缺血后再灌注会扩大这种失衡, 造成大量的氧自由基生成。与人体的其他器官相比, 大脑含有丰富的多元不饱和脂肪酸, 但脑组织中抗氧化剂的水平很低, 所以大脑对氧化应激损伤非常敏感^[16]。在本研究中, 作为氧自由基诱导细胞膜不饱和脂肪酸的过氧化产物 MDA, 其浓度在缺血-再灌注后均显著升高, 表明缺血和再灌注造成过量氧自由基产生, 使脂质过氧化, 产生大量 MDA; 但七氟醚组 MDA 表达水平低于对照组, 表明七氟醚能够较好地抑制脂质过氧化程度, 减弱氧化应激水平, 这也与之前的研究结果相似^[6,17]。此结果也说明, 通过降低氧化应激反应是七氟醚发挥脑保护的另一个机制。

综上所述, 七氟醚对脑缺血-再灌注损伤具有保护作用, 其机制与抑制过度炎症反应及氧化应激反应相关。

REFERENCES

- [1] LIU X, LYU J P, AN X L, et al. Protective effect of sevoflurane administration in early ischemia and early reperfusion on brain injury after CPB [J]. *Chin J Clin Electron Ed*(中华临床医师杂志(电子版)), 2017, 11(5): 738-741.
- [2] 李沐涵, 程海波, 李黎, 等. 中药对脑缺血和缺血/再灌注性损伤的保护作用研究[J]. *中国中医急症*, 2017, 26(4): 648-651.

- [3] ZHANG H P, YUAN L B, ZHAO R N, et al. Isoflurane preconditioning induces neuroprotection by attenuating ubiquitin-conjugated protein aggregation in a mouse model of transient global cerebral ischemia [J]. *Anesth Analg*, 2010, 111(2): 506-514.
- [4] LIMATOLA V, WARD P, CATTANO D, et al. Xenon preconditioning confers neuroprotection regardless of gender in a mouse model of transient middle cerebral artery occlusion [J]. *Neuroscience*, 2010, 165(3): 874-881.
- [5] ZHU Y M, GAO X, NI Y, et al. Sevoflurane postconditioning attenuates reactive astrogliosis and glial scar formation after ischemia-reperfusion brain injury [J]. *Neuroscience*, 2017, 356: 125-141.
- [6] ZHAO D, YUAN L H, ZHANG J, et al. Effects of sevoflurane post-conditioning on oxidative stress and inflammatory reaction during rat cerebral ischemia-reperfusion [J]. *J Clin Anesthesiol*(临床麻醉学杂志), 2017, 33(7): 688-692.
- [7] BEDIRLI N, BAGRIACIK E U, EMMEZ H, et al. Sevoflurane and isoflurane preconditioning provides neuroprotection by inhibition of apoptosis-related mRNA expression in a rat model of focal cerebral ischemia [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2012, 24(4): 336-344.
- [8] HAN C F, HE J D, WANG X P, et al. Effect of sevoflurane preconditioning combined with postconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *J Clin Anesthesiol*(临床麻醉学杂志), 2015, 31(6): 592-596.
- [9] TANG J H, ZHEN Y Q, YU L, et al. Analyzing the neuropsychological characteristics and changes in serum markers of patients with chronic cerebral circulation insufficiency [J]. *Rev Assoc Med Bras*(1992), 2018, 64(1): 41-46.
- [10] XU T, HUANG H F, YANG Y. Neuroprotective effect of dexmedetomidine on patients undergoing craniotomy and clipping of intracranial aneurysm [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2016, 33(2): 227-230.
- [11] ZHANG Q P, WU X H, ZHENG J H, et al. Progress of researches on methods for determination of malondialdehyde in biological samples [J]. *Phys Test Chem Anal Part B Chem Anal*(理化检验 化学分册), 2016, 52(8): 979-985.
- [12] PAN L X, YANG F Y, LU C X, et al. Effects of sevoflurane on rats with ischemic brain injury and the role of the TREK-1 channel [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 2937-2942.
- [13] YIN K J, HAMBLIN M, CHEN Y E. Angiogenesis-regulating microRNAs and ischemic stroke [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13(3): 352-365.
- [14] AI J C, WAN H T, SHU M C, et al. Guhong injection protects against focal cerebral ischemia-reperfusion injury via anti-inflammatory effects in rats [J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(5): 610-622.
- [15] SHI C X, DING Y B, JIN F Y J, et al. Effects of sevoflurane post-conditioning in cerebral ischemia-reperfusion injury via TLR4/NF- κ B pathway in rats [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(6): 1770-1775.
- [16] ADIBHATLA R M, HATCHER J F. Lipid oxidation and peroxidation in CNS health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(1): 125-169.
- [17] ONCUL S, KARABIVIK L, COSKUN E, et al. Comparisons of the effects of the sevoflurane and propofol on acute ischemia reperfusion and DNA damages in rabbits [J]. *Rev Bras Anesthesiol*, 2017, 67(1): 35-41.

收稿日期: 2018-09-08

(本文责编: 李艳芳)