

文章编号: 1005-8982(2005)19-2958-03

重组人促红细胞生成素对冠状动脉搭桥手术患者的脑保护作用

周 庆, 王东进, 贾朝相, 陈保俊, 曹 彬, 王文公, 武 忠
(南京大学医学院附属鼓楼医院 心胸外科, 江苏 南京 210008)

摘要:目的 研究重组人促红细胞生成素(rhEPO)对冠状动脉搭桥手术患者的脑保护作用。方法 将冠状动脉搭桥患者随机分组, 实验组术前应用 rhEPO, 通过患者术后临床表现、精神量表评分以及血清脑特异性蛋白(S100B 蛋白)浓度测定, 研究 rhEPO 的脑保护作用。结果 实验组与对照组相比, 术后认知障碍发生率降低, 精神量表评分高, S100B 蛋白浓度无明显升高。结论 冠状动脉搭桥患者术前预防性应用 rhEPO 可以减轻某些因素导致的脑损伤。

关键词: 重组人促红细胞生成素; 冠状动脉搭桥; 脑保护

中图分类号: R654.2

文献标识码: B

Effects of cerebral protection by recombination human erythropoietin during coronary artery bypass graft surgery

ZHOU Qing, WANG Dong-jin, JIA Chao-xiang, CHEN Bao-jun,
CAO Bin, WANG Wen-gong, WU Zhong

(Department of Cardiothoracic Surgery, the Affiliated Drumtower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210008, P.R.China)

Abstract: **[Objective]** To investigate the effects of recombination human erythropoietin on cerebral protection during coronary artery bypass graft surgery. **[Methods]** Patients underwent coronary artery bypass graft surgery were divided into test group and control group randomly, the former were administrated rhEPO before surgery. Through the rate of cognitive dysfunction, neuropsychologic scale assessment and concentration of serum S100B protein, effects of cerebral protection by rhEPO were evaluated. **[Results]** The patients in test group had lower rate of cognitive dysfunction, higher score of neuropsychologic scale assessment and stable concentration of serum S100B protein. **[Conclusion]** Administration of rhEPO before CABG can attenuate cerebral injure caused by certain factors.

Key words: recombination human erythropoietin(rhEPO); coronary artery bypass graft surgery(CABG); cerebral protection

近年来,随着冠状动脉手术患者年龄逐渐增大,手术相关的脑损伤并发症日益为人们重视。最近的研究发现发现重组人促红细胞生成素(rhEPO)可以介导脑缺血保护。本文探讨了 rhEPO 对心脏手术患者的脑保护作用,以寻求更有效脑保护措施。

1 研究方法

1.1 研究对象

南京大学医学院附属鼓楼医院心胸外科 2003 年 9 月~2004 年 2 月行冠状动脉搭桥手术的患者。其中男性 20 例,女性 4 例。患者均有 2 支以上冠状动脉病变,搭桥数 1~5 根,平均(3.5±1.0)根。随机分为对照组(组 1)和实验组(组 2),年龄分别为(69.5±5.8)岁(组 1)和(66.3±8.1)岁(组 2)。术前均无脑血管及神经和代谢方面的疾病,无肝肾功能障碍。

1.2 rhEPO 的用法及用量

患者从术前 3 d 起,皮下注射 rhEPO300 U/kg,1 次/d。

1.3 麻醉方法

麻醉前用药吗啡 10 mg、安定 5 mg、东莨菪碱 0.3 mg。麻醉诱导用咪唑安定 0.05 ~ 0.10 mg/kg,依托咪酯 0.2 ~ 0.3 mg/kg,芬太尼 10 ~ 15 μ g/kg,维库溴胺 0.1 ~ 0.2 mg/kg。术中连续吸入 0.5% ~ 1.5% 异氟醚,持续静脉输入芬太尼 10 μ g/(kg·h) 维持麻醉。

1.4 认知功能测试

应用简易智能精神状态量表(MMSE)和 SMHC 日常生活能力量表(ADL)分别于术前 2 d 及术后第 8 天对 4 组患者采用神经精神量表进行认知功能测试。

1.5 脑特异性 S100B 蛋白的测定

测试时点:分别于手术开始前(T_1)、手术结束时(T_2)、术后 1 h(T_3)、术后 5 h(T_4)、术后 12 h(T_5)、术后 24 h(T_6)、术后 48 h(T_7)抽取静脉血标本 2 mL,4000 r/min 离心 10 min,分离出血清,置于 -70℃ 冰箱保存,待测。检测方法:S100B 蛋白由酶联免疫吸附试验双抗体夹心法测定,S100B 酶联免疫试剂盒由第四军医大学生理教研室提供。

1.6 实验记录

记录患者性别、年龄,术后每天查房 1 次,进行神经系统检查及记录新出现的异常症状及体征监测指标。

1.7 统计分析

连续型数据资料以平均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。组内各时点均数的多重比较采用单因素方差分析检验。同一时点两组间均数比较采用两个独立样

本的 t 检验。组内术前、术后认知功能评分采用配对 t 检验。离散型数据的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差别具有统计学意义。采用 SPSS 12.0 版本软件进行处理。

2 结果

两组患者均顺利出院,无住院死亡病例。组 1 中有 4 例患者术后出现明显认知功能障碍,组 2 患者术后无患者出现认知功能障碍。对组 1 和组 2 术后出现认知功能障碍患者数行 χ^2 精确检验, $P = 0.0468$,rhEPO 用药组术后认知功能障碍发生率显著降低。

2.1 术前及术后认知功能变化

如表 1 所示,患者术前 MMSE 和 ADL 测试评分相比,两组 P 均 > 0.05 ,差异无显著性。患者术后 MMSE 和 ADL 测试评分相比,组 1 术后评分显著下降,组 2 评分无显著下降。

表 1 患者术前及术后 MMSE 和 ADL 测试评分比较

组别		MMSE	ADL
术前评分	组 1	26.2 \pm 1.7	16.6 \pm 1.6
	组 2	25.6 \pm 0.9	16.6 \pm 1.2
	P 值	0.14	0.5
术后评分	组 1	23.3 \pm 5.4	15.9 \pm 2.6
	组 2	26.4 \pm 1.8	17.5 \pm 1.0
	P 值	0.0481	0.0383

2.2 患者围术期血清 S100B 蛋白浓度变化规律

组 1 在 T_2 时点血清 S100B 蛋白浓度升至最高,较术前显著升高 ($P < 0.01$),随后持续下降,至术后 5 h 降至术前水平。组 2 在围术期 S100B 蛋白浓度无显著升高。在 T_2 和 T_3 时点,组 1 患者的 S100B 蛋

表 2 患者围术期血清 S100B 蛋白浓度变化

组别	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6	T_7
组 1	0.508 \pm 0.095 ¹⁾	13.94 \pm 1.038 ¹⁾²⁾	0.669 \pm 0.282 ²⁾	0.521 \pm 0.107	0.523 \pm 0.116	0.534 \pm 0.192	0.521 \pm 0.095
组 2	0.458 \pm 0.072	0.560 \pm 0.143 ²⁾	0.505 \pm 0.101 ²⁾	0.474 \pm 0.084	0.468 \pm 0.081	0.483 \pm 0.093	0.471 \pm 0.086

注:1)组内比较差异有极显著性, $P < 0.01$;

2)组间比较差异有显著性, $P < 0.05$

白浓度与组 2 相比显著为高。

3 讨论

心脏手术后的脑损伤发生率为 27.0% ~ 73.0%^[1],包括从人格、行为及认知功能轻微改变到致命性脑损伤等一系列程度不同的损伤。即使心脏手术成功,术后发生了严重的并发症,患者的生活质

量也会大为下降。

S100 蛋白是 1965 年由 B.W.MOORE 在牛脑中发现的一种酸性钙离子结合蛋白,可以调节细胞生长、能量代谢和参与细胞内信号传导^[2]。S100B 蛋白在正常成人血清中浓度很低,在缺血性脑损伤早期,血清中 S100B 蛋白浓度显著升高,因此 S100B 蛋白

可作为中枢神经细胞损伤的检测指标^[3]。

本研究发现,组 1 和组 2 患者相比,术后发生认知障碍的患者数(组 1 为 4 例,组 2 为 0 例)、神经精神量表评分(MMSE:组 1 (23.3 ± 5.4)分,组 2 (26.4 ± 1.8)分;ADL:组 1 (15.9 ± 2.6)分,组 2 (17.5 ± 1.0)分)和手术结束时 S100B 蛋白浓度组 1 (13.94 ± 1.038) μg/L,组 2 (0.560 ± 0.143) μg/L 等心脏手术脑损伤的指标均提示,组 1 患者冠状动脉搭桥术后脑损伤较组 2 患者严重。而且在术后 5 h,组 1 患者的 S100B 蛋白才恢复至术前水平,而组 2 患者在围术期 S100B 蛋白水平无显著变化,提示组 1 患者手术所致脑损伤的时间较长。

研究发现 EPO 脑保护作用的机制主要有以下几个方面:抗凋亡作用^[4];抑制自由基的生成^[5];拮抗兴奋性氨基酸毒性^[6];神经营养因子的作用^[7];调节神经细胞的生成^[8];诱导血管生长和新血管生成^[9,10]。

在本组研究中术前短时间应用 rhEPO 尚不能诱导毛细血管增生,增加氧供。同样由于应用时间短诱导神经元增殖效应不起主要作用。另外,心脏手术后脑损伤在影像学上无明显病灶存在,并且损伤时间短,所以 rhEPO 的抗凋亡作用也不应是主要保护作用。心脏手术所致脑损伤主要是由于炎症反应和弥漫性微栓塞造成的,因此 rhEPO 对心脏手术患者的脑保护作用的主要机制可能是抑制自由基的生成和拮抗兴奋性氨基酸毒性。

参 考 文 献:

(上接第 2957 页)

- [4] ZHU XK, YANG SL. Effect of low molecular weight heparin in calcium no patients with unstable angina [J]. China Journal of Modern Medicine, 2004, 14(9): 135-137. Chinese
- [5] 赵希哲,趁步星,马风云,等. 氯吡格雷在冠状动脉内支架置入术后临床应用效果观察 [J]. 中国心血管病研究杂志, 2004,2(6): 421-423.
- [5] ZHAO XZ, CHEN BX, MA FY, et al. Study on the clinical effect of Clopidogrel in patients with percutaneous intracoronary

- [1] MAHANNA EP, BLUMENTHAL JA, WHITE WD, et al. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting[J]. Ann Thorac Surg, 1996, 61: 1342-1347.
- [2] ZIMMER DB, CORNWALL EH, LANDAR A, et al. The S100 protein family: history, function and expression [J]. Brain Res Bull, 1995, 37:417-429.
- [3] WUNDERLICH MT, EBERT AD, KRATZ T, et al. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage [J]. Stroke, 1999, 30: 1190-1195.
- [4] SILVA M, GRILLOT D, BENITO A, et al. Erythropoietin can promote erythroid-progenitor survival by repressing apoptosis through Bcl-XL and Bcl-2[J]. Blood, 1996, 88: 1576-1582.
- [5] CALAPAI G, MARCIANO MC, CORICA F, et al. Erythropoietin protects against brain ischemic injury by inhibition of nitric oxide formation[J]. Eur J Pharmacol, 2000, 401: 349-356.
- [6] MORISHITA E, MADUDA S, NAGAO M, et al. Erythropoietin receptor is expressed in rat hippocampal and cerebral cortical neurons, and erythropoietin prevents in vitro glutamate-induced neuronal death[J]. Neuroscience, 1997, 76: 105-106.
- [7] YOSHIMURA A, MISAWA H. Physiology and function of the erythropoietin receptor[J]. Curr Opin Hematol, 1998, 5: 171-176.
- [8] SHINGO T, SOROKAN ST, SHIMAZAKI T, et al. Erythropoietin regulates the in vitro and in vivo production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells [J]. J Neurosci, 2001, 21: 9733-9743.
- [9] LI DP, DAI Y, PENG B. Analysis of eplao in the 51 hemodialysis patients[J]. China Journal of Modern Medicine, 2002, 12(13): 4-8. Chinese
- [10] YAMAJI R, OKADA T, MORIYA M, et al. Brain capillary endothelial cells express two forms of erythropoietin receptor Mrna [J]. Eur J Biochem, 1996, 239: 494-500.

(赵梓屹 编辑)

stent implantation [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Review, 2004, 2(6): 421-423. Chinese

- [6] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in at risk of iachaemic events [J]. Lancet, 1996, 348(9038): 1329-4339.
- [7] SAVCIC M, HAUERT J, BACHMANN F, et al. Clopidogrel loading dose regimens:Kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects[J]. Semin Thromb Hemost, 1999, 25 (Suppl): 15-19.

(赵梓屹 编辑)