

右美托咪定预处理对瓣膜置换术患者缺血后心肌的影响

蒋玲玲, 胡宪文, 鲍丽君, 张野

摘要 目的 评价右美托咪定预处理对体外循环下二尖瓣置换术患者心肌缺血再灌注损伤的影响。方法 择期行心脏二尖瓣置换术患者 60 例, 随机分为两组: 对照组和右美托咪定组(DEX 组), 分别在主动脉阻断前 30 min 给予 0.9% 生理盐水 10 ml、0.6 mg/kg 右美托咪定 10 ml, 微量泵注射 10 min 完成。收集麻醉诱导前(H0)、气管插管后(H1)、给药前(H2)、给药后(H3)、体外循环(CPB)后即刻(H4)、CPB 后 30 min(H5)、CPB 后 1 h(H6)、CPB 后 2 h(H7) 患者的平均动脉压(MAP)、心率(HR)。在麻醉诱导前(T0)、主动脉开放 2 h(T1)、4 h(T2)、8 h(T3)、12 h(T4) 抽取桡动脉血样 2 ml。测定心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、丙二醛(MDA)浓度和超氧化物歧化酶(SOD)活性。结果 与 H0 相比, 对照组在 H5、H6 MAP 明显降低, HR 明显升高($P < 0.01$), DEX 组无明显变化; 与对照组相比, T1 ~ T4 时 DEX 组患者 cTnI、CK-MB 和血清 MDA 明显降低, SOD 明显升高($P < 0.01$)。结论 右美托咪定预处理可减轻 CPB 下心脏瓣膜置换术患者心肌缺血再灌注损伤, 其机制与抑制氧化应激反应有关。

关键词 右美托咪定; 心肺转流术; 心肌再灌注损伤; 预处理
中图分类号 R 971.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)06-0859-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.06.018

自 1984 年 Murry et al^[1] 提出缺血预处理(ischemia preconditioning, IPC)可以对心肌缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)产生保护作用以来, IPC 已成为经典的心肌保护措施, 许多研究者对 IPC 的机制进行了研究, 并发现某些药物可以模拟 IPC 对心脏 IRI 产生保护作用, 称为药物预处理(pharmacological preconditioning, PPC)^[2]。右美托咪定是一种高选择性的 α_2 肾上腺能受体激动剂。因其具有镇痛、镇静且无呼吸抑制等优点, 在临床中广泛使用。动物研究^[3]显示, 右美托咪定预处理可对大鼠心肌 IRI 产生保护作用。心脏手术时, 常常

需要进行体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB), 主动脉阻断/开放可引发 IRI, 造成患者心肌损伤。右美托咪定作为辅助药物在心脏手术中也广泛使用, 但预处理可否减少心脏手术中 IRI 并不清楚。该研究拟探讨右美托咪定预处理是否对 CPB 下心脏瓣膜置换术患者缺血后心脏产生保护作用。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取择期行二尖瓣置换术患者 60 例。入选标准: 18 ~ 65 (47.3 ± 13.7) 岁, 美国麻醉医师协会分级 II ~ III 级, 心功能 II ~ III 级, 肝、肾功能正常, 无冠心病、高血压、糖尿病病史, 为初次心脏手术。排除标准: 有神经精神疾病; 肝肾功能严重不全; 术前心电图心率 < 55 次/min; 严重房室传导阻滞(阻滞 ≥ II 度)。剔除标准: 术中进行二次转机; 围术期大出血; 术后再次进行二次手术。实验分组: 采用随机数字表法, 将患者分为两组, 对照组: 在主动脉阻断前 30 min 通过颈内静脉给予 0.9% 生理盐水 10 ml, 微量泵注射 10 min 完成; 右美托咪定组(DEX 组): 在主动脉阻断前 30 min 通过颈内静脉给予 0.6 mg/kg 右美托咪定, 用生理盐水稀释到 10 ml, 微量泵注射 10 min 完成。该研究已得到安徽医科大学第二附属医院医学伦理委员会批准, 并与患者或亲属签署知情同意书。

1.2 麻醉方法 所有患者进手术室后给予面罩吸氧。常规建立外周静脉通道。监测心电图、心率(heart rate, HR)、血压、脉搏氧饱和度和脑电双频谱指数(bispectral index, BIS)。行桡动脉穿刺术, 进行有创动脉血压监测。行颈内静脉穿刺术, 置入中心静脉导管, 监测中心静脉压并指导输液。麻醉诱导用药为: 咪达唑仑 0.05 mg/kg、舒芬太尼 1 μ g/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg 和罗库溴铵 0.8 mg/kg, 静脉给予后行气管插管, 机械通气时维持 $P_{et}CO_2$ 在 4.66 ~ 5.99 kPa。舒芬太尼 0.01 μ g/(kg · min), 丙泊酚 4 mg/(kg · h), 七氟烷 1% ~ 4% 间断给予, 罗库溴铵 0.04 ~ 0.08 mg/kg, 维持 BIS 值 40 ~ 60。

1.3 CPB 方法 使用 StockertII 型体外循环机(德国 Stocken Instrument 公司)和 Dideco 膜式氧合器

2017-03-14 接收

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(编号: 81200089)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院麻醉科, 合肥 230601

作者简介: 蒋玲玲, 女, 博士研究生, 主治医师;

张野, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: zhangye_hassan@sina.com

(意大利 Sorin Group 索林集团 Dideco 公司) 进行体外循环, 体外循环时期维持激活全血凝固时间 > 480 s。平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) 保持 6.67 ~ 10.67 kPa, 阻断主动脉后, 由主动脉根部灌注 4 °C 氧合冷血含钾停跳液, 复温开始即刻静脉泵入多巴胺 4 ~ 10 μg/(kg · min)。非体外循环期维持 MAP 8 ~ 12 kPa, HR 60 ~ 100 次/min。当 MAP < 8 kPa 时, 静脉注射去氧肾上腺素 20 ~ 40 μg; 当 MAP > 12 kPa 时, 静脉给予尼卡地平 0.01 mg/kg。当 HR < 50 次/min 时, 静脉注射阿托品 0.3 ~ 0.5 mg; 当 HR > 100 次/min 时, 静脉注射艾司洛尔 0.4 ~ 1.0 mg/kg。

1.4 观察指标 收集麻醉诱导前 (H0)、气管插管后 (H1)、给药前 (H2)、给药后 (H3)、CPB 结束即刻 (H4)、CPB 结束后 30 min (H5)、CPB 结束后 1 h (H6)、CPB 结束后 2 h (H7) 患者的 MAP、HR。在麻醉诱导前 (T0)、主动脉开放 2 h (T1)、4 h (T2)、8 h (T3)、12 h (T4) 抽取桡动脉血样 2 ml。离心机离心血样, 保留上清液, 放置于 -80 °C 冰箱备用。采用双位点酶联免疫吸附测定法测定心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin, cTnI)、肌酸激酶同工酶 (creatin kinase isoenzyme-MB, CK-MB) 活性 (试剂盒购自美国 Beckman-Coulter 公司); 硫代巴比妥酸法和黄嘌呤氧化法分别用于测定丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 浓度、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性 (试剂盒购自南京建成生物科技有限公司)。其他指标有主动脉阻断持续时间、体外循环持续时间、血管活性药物使用总量、气管导管拔除时间、ICU 停留时间、术后 12 h 时心肌收缩力评分及引流量、住院时长。记录心脏是否主动复跳和心血管不良事件 (如心律失常、心功能衰竭、急性冠脉综合征等) 发生的情况。本研究中主要的观察指标为各时间点 cTnI 的变化, 次要观察指标为 CK-MB 活性、MDA 浓度和 SOD 活性等。

1.5 统计学处理 样本量的确定根据预实验的结果, 对照组 cTnI 浓度 2.05 ng/ml, DEX 组 cTnI 浓度为 1.70 ng/ml, 标准差为 0.4。参考文献^[4], α = 0.05, β = 0.1, 计算出每组样本量为 30 例。数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间比较采用 *t* 检验, 其中各组不同时间点比较采用重复测量方差分析。计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验进行比较, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 比较两组患者一般情况, 体外循环时间、主动脉阻断时间、住院时间等差异无统计学意义。见表 1。

表 1 两组患者一般情况、术中及术后各指标的比较 (*n* = 30, $\bar{x} \pm s$)

| 变量 | 对照组 | DEX 组 | <i>t</i> / χ^2 值 | <i>P</i> 值 |
|--------------------------|--------------|--------------|-----------------------|------------|
| 年龄 (年) | 46.1 ± 13.3 | 48.5 ± 14.1 | -0.678 | 0.500 |
| BMI (Kg/m ²) | 24.2 ± 3.8 | 23.4 ± 3.9 | 0.805 | 0.424 |
| 心胸比 | 0.5 ± 0.1 | 0.6 ± 0.3 | -1.732 | 0.089 |
| 体外循环时间 (min) | 92.1 ± 25.8 | 89.2 ± 21.4 | 0.474 | 0.637 |
| 主动脉阻断时间 (min) | 43.4 ± 11.9 | 41.1 ± 9.6 | 0.824 | 0.413 |
| 住院时间 (d) | 14.2 ± 2.3 | 13.4 ± 3.2 | 1.519 | 0.134 |
| 多巴胺 (mg) | 39.2 ± 15.4 | 31.6 ± 12.2 | 2.119 | 0.038 |
| 去氧肾上腺素 (g) | 240.4 ± 90.1 | 160.3 ± 59.8 | 4.057 | 0.000 |
| 尼卡地平 (mg) | 0.5 ± 0.1 | 0.5 ± 0.1 | 1.283 | 0.205 |
| 艾司洛尔 (mg) | 37.4 ± 25.7 | 42.2 ± 28.1 | -0.717 | 0.476 |
| 阿托品 (mg) | 0.4 ± 0.2 | 0.3 ± 0.2 | 1.937 | 0.057 |
| 气管导管拔出时间 (h) | 10.3 ± 3.4 | 7.4 ± 2.1 | 3.975 | 0.000 |
| ICU 停留时间 (h) | 26.2 ± 6.1 | 20.3 ± 4.1 | 4.397 | 0.000 |
| 术后 12 h 引流量 (ml) | 347.5 ± 77.8 | 329.4 ± 68.7 | 0.955 | 0.344 |
| 术后 12 h 心肌收缩力评分 (分) | 7.6 ± 2.6 | 4.1 ± 1.2 | 6.695 | 0.000 |
| 心功能分级 (%) | | | 0.089 | 0.766 |
| II | 73.3 | 76.7 | | |
| III | 26.7 | 23.3 | | |
| 男性患者 (%) | 43.3 | 50.0 | 0.268 | 0.605 |
| 心脏自动复跳率 (%) | 80.0 | 83.3 | 0.111 | 0.739 |
| 术后心血管不良事件发生率 (%) | 40.0 | 13.3 | 5.455 | 0.020 |

2.2 血流动力学指标 与 H0 相比, 对照组在 H5, H6 MAP 明显降低, HR 明显升高 (*P* < 0.01), DEX 组无明显变化, 与对照组相比, DEX 组 H5, H6 MAP 明显升高, HR 明显降低 (*P* < 0.01), 见表 2。

表 2 两组患者各时点 MAP、HR 的比较 (*n* = 30, $\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 对照组 | DEX 组 | <i>t</i> 值 |
|------------|---------------|---------------|------------|
| MAP (kPa) | | | |
| H0 | 9.98 ± 1.46 | 9.58 ± 1.20 | 1.159 |
| H1 | 10.64 ± 1.60 | 9.71 ± 0.93 | 2.753 |
| H2 | 9.58 ± 1.73 | 9.44 ± 1.20 | 0.346 |
| H3 | 9.31 ± 1.20 | 9.44 ± 1.60 | -0.356 |
| H4 | 9.31 ± 1.60 | 9.71 ± 1.06 | -1.142 |
| H5 | 8.25 ± 1.73** | 9.58 ± 1.06## | -3.590 |
| H6 | 8.11 ± 1.06** | 9.31 ± 1.46## | -3.643 |
| H7 | 9.31 ± 1.73 | 9.04 ± 1.20 | 0.702 |
| HR (次/min) | | | |
| H0 | 68.12 ± 6.01 | 71.12 ± 11.45 | -1.271 |
| H1 | 71.45 ± 7.21 | 74.11 ± 10.21 | -1.166 |
| H2 | 64.78 ± 9.21 | 65.98 ± 11.11 | -0.456 |
| H3 | 65.11 ± 8.41 | 66.21 ± 7.12 | -0.547 |
| H4 | 68.31 ± 8.31 | 71.12 ± 9.13 | -1.247 |
| H5 | 68.23 ± 6.15 | 70.57 ± 10.92 | -1.023 |

与本组 H0 比较: ** *P* < 0.01; 与对照组相同时间点比较: ## *P* < 0.01

2.3 血清学及心肌酶学指标 与 T0 相比,两组 T1 ~ T4 时血清 SOD 指标活性下降,血清 MDA、cTnI 及 CK-MB 升高($P < 0.01$);与对照组相比,DEX 组患者 T1 ~ T4 时血清 MDA、cTnI 和 CK-MB 明显降低,SOD 明显升高($P < 0.01$)见表 3、4。

表 3 两组患者不同时点心肌损伤标志物水平比较($n=30 \bar{x} \pm s$)

| 项目 | 对照组 | DEX 组 | t 值 |
|--------------|------------------|------------------|--------|
| cTnI (ng/ml) | | | |
| T0 | 0.29 ± 0.03 | 0.28 ± 0.03 | 1.291 |
| T1 | 2.15 ± 0.08 ** | 1.56 ± 0.12 *** | 22.407 |
| T2 | 5.99 ± 2.07 ** | 3.66 ± 2.10 *** | 4.328 |
| T3 | 7.44 ± 2.36 ** | 3.04 ± 1.29 *** | 8.961 |
| T4 | 8.98 ± 2.31 ** | 2.63 ± 0.33 *** | 14.905 |
| CK-MB (U/L) | | | |
| T0 | 1.98 ± 0.35 | 1.87 ± 0.30 | 1.307 |
| T1 | 13.91 ± 2.83 ** | 9.91 ± 3.55 *** | 4.826 |
| T2 | 37.20 ± 10.26 ** | 12.57 ± 3.56 *** | 12.422 |
| T3 | 57.91 ± 14.01 ** | 11.83 ± 4.41 *** | 17.184 |
| T4 | 68.39 ± 16.42 ** | 12.04 ± 5.12 *** | 17.945 |

与本组 T0 比较: ** $P < 0.01$; 与对照组相同时间点比较: # $P < 0.01$

表 4 两组患者不同时点氧化应激标志物水平比较($n=30 \bar{x} \pm s$)

| 项目 | 对照组 | DEX 组 | t 值 |
|--------------|-----------------|------------------|---------|
| MDA (nmol/L) | | | |
| T0 | 5.83 ± 1.50 | 5.91 ± 1.46 | -0.209 |
| T1 | 8.93 ± 2.68 ** | 7.09 ± 2.53 *** | 2.735 |
| T2 | 13.76 ± 3.58 ** | 9.40 ± 1.64 *** | 6.065 |
| T3 | 18.07 ± 3.62 ** | 8.09 ± 2.46 *** | 12.489 |
| T4 | 20.94 ± 3.82 ** | 7.92 ± 1.68 *** | 17.089 |
| SOD (U/L) | | | |
| T0 | 21.75 ± 2.79 | 21.80 ± 2.71 | -0.070 |
| T1 | 11.58 ± 2.62 ** | 13.77 ± 3.66 *** | -2.665 |
| T2 | 5.87 ± 1.60 ** | 9.76 ± 2.69 *** | -6.807 |
| T3 | 5.45 ± 1.66 ** | 11.29 ± 3.89 *** | -7.563 |
| T4 | 4.45 ± 1.59 ** | 12.55 ± 3.82 *** | -10.722 |

与本组 T0 比较: ** $P < 0.01$; 与对照组相同时间点比较: # $P < 0.01$

2.4 其他指标 与对照组相比,DEX 组明显减少多巴胺、去氧肾上腺素用量;缩短气管导管拔出时间、降低 ICU 停留时间、术后 12 h 心肌收缩力评分、术后心血管不良事件发生率($P < 0.05$),见表 1。

3 讨论

右美托咪定于 2009 年进入中国市场后,因为其良好的镇痛和镇静作用,在临床中作为麻醉辅助药物得到广泛的使用。近年来已有一系列研究^[3]显示右美托咪定具有一定的器官保护效应。Yoshitomi et al^[5]研究发现在猪的冠状动脉直接给予右美托咪

定预处理,可对猪心脏 IRI 产生保护作用,减少心率失常发生。相关研究^[6]显示,在冠状动脉搭桥手术中,使用右美托咪定可以维持血流动力学的稳定。在心脏手术中使用右美托咪定可以减少术后死亡率和并发症的发生率。不仅如此,右美托咪定还可以抑制插管和手术中的压力反射,减少心率,降低心肌耗氧量。本研究结果显示右美托咪定预处理可以对瓣膜置换术患者心肌 IRI 产生心肌保护作用,本研究通过颈内静脉给药,颈内静脉是颈部最粗大的静脉干,药物可以很快到达靶器官心脏,发挥药理效应。从而产生更为有效的心肌保护作用^[7]。基于本课题组之前的研究^[8],本研究中给予右美托咪定的负荷剂量为 0.6 mg/kg,这个剂量可以维持更稳定的血流动力学。

本研究观察指标有血浆中 cTnI 浓度和 CK-MB 活性,其中 cTnI 是反映心肌损害高敏感和特异性的指标,CK-MB 也是观察心肌损伤的常用指标。结果显示,右美托咪定预处理后,血浆中 cTnI 浓度减小、CK-MB 活性降低。同时,血流动力学的结果显示,经过右美托咪定预处理,CPB 结束后血流动力学更稳定。众所周知,血流动力学的稳定对患者术后的转归,缩短住院时间都具有积极意义^[9]。同时观察到 DEX 组血管活性药物的使用量明显下降,气管导管的拔除时间和 ICU 的滞留时间缩短,术后 12 h 时心肌收缩力评分下降。术后不良事件发生率降低,其中对照组发生心血管不良事件 12 例(分别为心率失常 9 例,心功能衰竭 3 例,急性冠脉综合征 1 例),DEX 组 4 例(分别为心率失常 3 例,心功能衰竭 1 例)。提示右美托咪定预处理可减轻心脏瓣膜置换术患者缺血后心肌的损伤。

CPB 时主动脉阻断/开放会造成心肌的缺血再灌注损伤。缺血及再灌注时会激活大量中性粒细胞,从而形成氧自由基,造成氧化应激损害。本研究采用 MDA、SOD 评估组织细胞氧化应激损害程度。MDA 是膜脂过氧化的重要产物之一,可直接反映氧自由基水平;SOD 是氧自由基的重要清除酶之一,机体清除自由基的能力可通过 SOD 的活性反映。Yagmurdur et al^[10]在动物研究中发现,右美托咪定可抑制缺血期次黄嘌呤合成以及再灌注期 MDA 生成,从而减轻缺血再灌注损伤。本实验结果同样显示,DEX 组中血浆 MDA 浓度下降,SOD 活性增加。推测右美托咪定可以减轻 CPB 所造成的氧化应激损伤。

一项回顾性的临床研究^[6]表明,围术期给予右

美托咪定,可以减少心脏手术患者的 30 d 及 1 年死亡率、住院时间、手术后并发症。动物实验已证实,大鼠心肌 I/R 时,右美托咪定预处理可产生心肌保护作用^[3]。其分子水平的可能机制就是右美托咪定与心脏 α₂ 受体结合,激活促存活信号通路,包括蛋白激酶 B (Akt)、细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (Erk1/2) 及内皮细胞 NO 合酶 (eNOS)。这 3 种酶的磷酸化水平增加,活化下游蛋白,改善心肌功能,降低梗死面积^[11]。

本研究中存在一些不足之处,仅观察了右美托咪定预处理对瓣膜置换术患者 IRI 急性期的保护作用,并没有观察右美托咪定预处理对瓣膜置换术患者长期的预后和转归是否有保护作用,这也是接下来需要进行的工作,可以进行多中心、大样本量的病例对照研究。

综上所述,右美托咪定预处理可减轻 CPB 下心脏瓣膜置换术患者缺血后心肌的损伤,其作用机制可能涉及氧化应激反应。

参考文献

[1] Murry C E, Jennings R B, Reimer K A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium[J]. *Circulation*, 1986, 74(5):1124-36.
 [2] Headrick J P, See Hoe L E, Du Toit E F, et al. Opioid receptors and cardioprotection—"opioidergic conditioning" of the heart[J]. *Br J Pharmacol* 2015, 172(8):2026-50.

[3] Ibacache M, Sanchez G, Pedrozo Z, et al. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(4):537-45.
 [4] Chow S, Shao J, Wang H. Sample size calculations in clinical research[M]. 2nd Ed. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series, 2008:58.
 [5] Yoshitomi O, Cho S, Hara T, et al. Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury anesthetized pigs[J]. *Shock* 2012, 38(1):92-7.
 [6] Ji F, Li Z, Nguyen H, et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery[J]. *Circulation*, 2013, 127(15):1576-84.
 [7] 康芳,李娟,马骏,等.右美托咪定对体外循环下心脏瓣膜置换术患者脑损伤的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2012, 32(12):1457-9.
 [8] 蒋玲玲,张野,胡宪文,等.右美托咪定对颅脑手术拔管期血流动力学的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(6):576-7.
 [9] Rajan S, Hutcherson M T, Sessler D I, et al. The effects of dexmedetomidine and remifentanyl on hemodynamic stability and analgesic requirement after craniotomy: a randomized controlled trial[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2016, 28(4):282-90.
 [10] Yagmurdur H, Ozcan N, Dokumaci F, et al. Dexmedetomidine reduces the ischemia reperfusion injury markers during upper extremity surgery with tourniquet[J]. *J Hand Surg Am*, 2008, 33(6):941-7.
 [11] 王文艳,徐彤彤,戴春光,等.瘦素预处理经线粒体通道对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(4):481-4.

Effect of dexmedetomidine preconditioning on ischemic myocardium in patients undergoing heart valve replacement surgery

Jiang Lingling, Hu Xianwen, Bao Lijun, et al

(Dept of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Objective To investigate the effect of dexmedetomidine preconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury (IRI) in patients undergoing mitral valve replacement under cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods**

Sixty patients aged 18 ~ 65 years, scheduled for cardiac valve replacement under CPB were randomly divided into 2 groups (n = 30 each). DEX group: 0.6 mg/kg dexmedetomidine was infused over 10 min via radial artery 30 min before aortic clamping; CON group: 0.9% normal saline was infused instead. Blood sample was taken from the radial artery immediately before induction of anesthesia (T0) and at 2, 4, 8, 12 h after aortic unclamping (T1 ~ T4) for determination of plasma concentration of cardiac troponin (cTnI), malondialdehyde (MDA), creatine kinase isoenzyme-MB (CK-MB) and superoxide dismutase (SOD). Hemodynamic data were recorded before induction of anesthesia (H1), after endotracheal intubation (H2), before and after study drug (or SP) loading dose (H3, H4), and at 0 min (H5), 30 min (H6), 1 h (H7), 2 h (H8) after CPB. Hemodynamic data included heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP). The duration of CPB, time of aortic clamping, extubation time, duration of stay in ICU and myocardial contractility score and volume of drainage at 12 h after the operation were recorded. The resto-

TLR9、Mcp-1 在狼疮肾炎患者肾组织中的表达及临床意义

徐瑞 卢文 钱浩 江肖 吴永贵

摘要 目的 探讨 toll 样受体 9(TLR9)、单核细胞趋化蛋白 1(Mcp-1) 在狼疮肾炎(LN) 肾组织中的表达及临床意义。方法 选择 46 例 LN 患者(病理分型: III 型 12 例, IV 型 23 例, V 型 11 例) 和 12 例正常对照的肾组织。采用免疫组化 SP 法检测 TLR9、Mcp-1 在肾组织的表达, 通过 Image-Pro Plus6.0 图像分析法对表达定量化, 比较各组间差异, 分析各组表达量与临床实验室指标的相关性。结果 TLR9、Mcp-1 在狼疮组表达量显著高于对照组 ($P < 0.05$)。在狼疮组内 IV 型表达最高, V 型次之, III 型最少。其主要表达于肾小管间质, 少量表达于肾小球, 且表达量与 24 h 尿蛋白、肾小管间质病理评分、SLEDAI 评分呈正相关性 ($P < 0.05$), 与血清 C_3 呈负相关性 ($P < 0.05$), 与血肌酐、估算肾小球滤过率无明显相关性。结论 TLR9、Mcp-1 在 LN 肾组织中的表达显著高于对照组, 与疾病的发生发展密切相关, 可能作为治疗 LN 的新靶点。

关键词 狼疮肾炎; Toll 样受体 9; 单核细胞趋化蛋白 1; 肾组织

中图分类号 R 593.242

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)06-0863-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.06.019

2017-01-20 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金(编号: 1308085MH155)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院肾脏内科, 合肥 230022

作者简介: 徐瑞, 男, 硕士研究生;

卢文, 女, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: luwen6630@126.com

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE) 是累及多系统多器官的自身免疫性疾病。狼疮肾炎(lupus nephritis, LN) 是其常见的临床表现之一, 其发病机制至今尚未完全阐明。目前认为 TLR9 信号通路可能参与 LN 的发生发展。TLR9 通过识别内源性或外源性非甲基化的 CpG-DNA 序列而活化。异常活化的 TLR9 信号通道启动天然免疫和特异性免疫^[1], 产生炎症反应, 诱导下游炎症因子单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 等的产生, 致使组织损伤。

目前国内外对于 TLR9 的研究^[2-3] 多基于动物模型和 LN 患者的外周血。有研究者在 LN 患者的淋巴细胞和单核细胞表面发现 TLR9 的表达^[4-5]。汪云敏等^[6] 在 LN 患者外周血中发现寡脱氧核苷酸刺激后 TLR9 表达明显增加。但在 LN 患者肾组织中的研究较少。该实验使用免疫组化 SP 法检测 LN 患者肾组织中 TLR9、Mcp-1 的表达, 并探讨其意义, 为进一步阐明 TLR9 信号通路在 LN 患者疾病发生发展中的意义提供新的依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 狼疮组: 收取 2013 年 1 月~2016 年 7 月安徽医科大学第一附属医院肾脏内科和风湿免疫科明确诊断为 LN 患者 46 例(均符合 1997 年美国风湿学会 SLE 分类标准同时符合分类标准中

ration of spontaneous heart beat and adverse cardiovascular events were observed. **Results** Compared to H0, MAP of H5, H6 in CON group were significantly lower ($P < 0.01$), HR of H5, H6 in CON group were significantly higher ($P < 0.01$); Compared to CON groups, MAP of H5, H6 in DEX group were significantly higher ($P < 0.01$), HR of H5, H6 in DEX group were significantly lower ($P < 0.01$); Compared to T0, the plasma cTnI and MDA concentration and CK-MB were significantly higher at T1~T4 in two groups while the plasma SOD was significantly lower ($P < 0.01$). Compared to CON group, the plasma cTnI and MDA concentration and CK-MB were significantly higher while the plasma SOD was significantly lower ($P < 0.01$). Exudation time and duration of stay in ICU were significantly shorter. The myocardial contractility score at 12 h after the operation and incidence of adverse cardiovascular events were significantly lower ($P < 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine preconditioning can ameliorate myocardial I/R injury in patients undergoing cardiac valve replacement under CPB, and the mechanism is related to inhibition of lipid peroxidation.

Key words dexmedetomidine; cardiopulmonary bypass; myocardial reperfusion injury; preconditioning