

肝素结合蛋白在心胸外科手术中的研究

程浩 牛本道

(新疆维吾尔自治区石河子大学 新疆 石河子 832000)

【摘要】这是一项前瞻性观察研究,目的是探讨心胸外科手术中肝素结合蛋白(HBP)的术前、术中和术后效果。研究对象包括30例接受体外循环(CPB)心脏手术的患者,其中15例接受了冠状动脉搭桥手术,10名接受肺部手术的患者也被纳入常规手术参考组。我们在9个不同的手术期测量HBP。患者服用肝素后,HBP水平立即升高,CPB期间进一步升高。到达重症监护室时,冠状动脉搭桥术患者的中位HBP水平为24.8(15.6–38.1)ng/mL,复杂手术患者为51.2(34.0–117.7)ng/mL($p=0.011$)。手术后一天,所有三组的HBP水平均低于建议的30 ng/mL临界值,先前已发现该临界值可预测感染患者的器官功能障碍的发展。研究得出肝素和CPB的使用会增加HBP水平。手术后第一天,HBP水平低于感染患者器官功能障碍的阈值。HBP对预测心胸外科手术术后感染的有用性应在以后的研究中进行探讨。

【关键词】肝素结合蛋白;心胸外科;心肺旁路;生物标志物

1 介绍

经过研究^[1],使用体外循环(CPB)的心脏外科手术会诱发急性炎症反应,包括补体激活和促炎细胞因子的分泌。细胞因子的过度产生和释放会引起组织损伤,从而导致器官功能障碍。手术创伤与体外回路非生理表面的接触,内毒素血症,局部缺血和再灌注损伤都是炎症反应的刺激因素。

炎症因子的释放与术后并发症有关,包括术后感染的风险增加。但是,在临床实践中,由于大多数炎症标志物会被手术本身升高,因此没有准确的工具可以将术后的即时炎症与术后的感染区分开。因此,有必要寻找可能不受CPB影响或在手术后迅速恢复正常的严重感染的潜在标志。

研究表明^[2],HBP水平是高度动态的,迅速增加或减少。去除CPB刺激后HBP水平恢复到正常水平的速度尚不清楚,而且从未研究过同时使用肝素和鱼精蛋白对HBP检测的影响。在这项初步研究中,旨在确定心脏手术期间HBP的动态以及CPB后血浆HBP正常化的时间。此外,作者的目的是确定手术时间以及肝素和鱼精蛋白的施用对HBP水平的影响,从而为HBP作为CPB后严重感染和炎症的生物标志物的未来研究提供基础。

2 研究方法

我们在三组之间比较了血浆HBP的测量值。第一组包括接受择期冠状动脉旁路移植手术(CABG)的患者,第二组包括接受复杂心脏手术的患者。另一组接受CABG手术的患者安排在术后,专门分析肝素和鱼精蛋白对HBP浓度的影响。为了将前两组与遭受重大手术创伤但未给予肝素和未使用CPB的一组患者进行比较,将第三组通过开胸手术进行肺部手术的患者作为参考组。

接受择期手术的18岁以上患者符合研究条件,除非他们符合以下任何排除标准:术前治疗抗生素或低分子量肝素或术前C反应蛋白(CRP) > 10 mg/L。事后专门招募了其他患者,以分析肝素和鱼精蛋白对HBP释放的影响。研究参与者不是连续招募的,而是在可获得样本收集和处理资源时被包括在内。在预定时间的HBP浓度被认为是主要终点。

在这项研究中,复杂手术定义为预期CPB持续时间 > 120分钟的手术。住院死亡率定义为住院期间的任何死亡。心脏衰竭被定义为术后24小时内需要进行正性肌力药物治疗,心肌梗死被定义为心电图或术后肌酸激酶-MB(CKMB)水平 > 50 mg/L的ST升高。中风被定义为通过计算机断层扫描确认的神经功能的临床丧失^[3],并且当在微生物或放射学上以感染部位的阳性培养物进行微生物或放射学证实时,认为已被感染。

3 外科手术

在整个手术过程中,包括丙泊酚和挥发性麻醉剂(异氟醚或七氟醚),必要时可补充芬太尼^[4]。如果需要神经肌肉阻滞剂,则使用罗库溴铵。心脏外科手术包括标准的正中胸骨切开

术,然后进行CPB和间歇性冷血停搏,而复杂的心脏外科手术组包括各种主动脉手术。用于复杂心脏外科手术患者的CPB系统使用白蛋白和甘露醇,偶尔使用红细胞进行灌注,而常规CABG患者使用晶体。在开始CPB之前,将所有接受心脏手术的患者肝素化至 > 480秒的活化凝血时间。为了预防手术期感染,CABG患者接受了氯沙西林或克林霉素和替考拉宁的联合治疗,而接受复杂手术的患者则接受了亚胺培南或西司他丁和替考拉宁。常规地,术后24小时终止抗生素治疗。

在接受肺部手术的患者中,麻醉方案包括丙泊酚和瑞芬太尼,并加硬膜外注射(甲哌卡因,10mg/mL,肾上腺素,5 μg/mL),然后输注(布比卡因1mg/mL,芬太尼2 μg/mL,肾上腺素2 μg/mL)。本研究中的所有肺外科手术均通过前外侧开胸手术进行,并给予头孢呋辛预防感染。

4 结论

在这项前瞻性研究中,证明了血浆HBP的增加是由于肝素给药和CPB刺激引起的。此外,由于鱼精蛋白施用,CPB停止后HBP浓度立即降低。使用CPB进行心脏手术时,HBP浓度增加了39倍。释放后HBP水平升高可预测心脏手术后与心肌损伤相关的心源性休克。然而,研究未充分描述HBP的术中和术后关于肝素和鱼精蛋白的施用是否影响HBP水平。

本研究表明,在CABG和复杂的心脏外科手术患者中,肝素的给药显著增加血浆HBP。基于他们的实验数据,假设在最初的外科手术创伤期间发生有限的嗜中性粒细胞活化,这释放了一些HBP,该HBP与内皮表面带负电的分子(如蛋白聚糖)结合。高剂量带负电荷的肝素与内皮上带负电荷受体的结合竞争。HBP随后被肝素结合并释放到血流中,使其可通过ELISA检测到。肝素和HBP之间的复合物无法从循环中清除,因为HBP水平仅在鱼精蛋白和肝素中才会降低。

肝素和CPB可增加血浆HBP水平,而精蛋白可降低血浆HBP水平。本研究结果表明,CPB心胸外科手术的促炎作用仅在一定程度上影响术后HBP。术后第一天,本研究中的HBP浓度低于先前确定的感染患者器官损伤预测阈值,无论手术复杂程度如何。HBP对预测心胸外科手术术后感染的有用性应在以后的研究中进行探讨。

参考文献:

- [1] 姜海英,赵宏.体外循环导致的系统性炎症反应综合征的病理生理机制研究进展[J].河北医科大学学报,2007,28(3):231–234.
- [2] 李雯,王祥瑞,孙大金.体外循环中肝素/鱼精蛋白水平的评估方法[J].国外医学(麻醉学与复苏分册),2003,24(1):57–57.
- [3] 薛蕴菁,段青.能谱计算机断层扫描成像在神经系统方面的临床应用[J].中国卒中杂志,2013,08(02):116–119.