

甲基强的松龙对体外循环下心脏瓣膜置换患者肾功能的影响

高秀娟^{1,2} 李 强² 王士雷^{1△} 张宗旺² 张 雷²

(1 青岛大学医学院附属医院麻醉科 山东 青岛 266003; 2 聊城市人民医院 山东 聊城 252000)

摘要 背景与目的: 有研究表明甲基强的松龙可减轻体外循环所致的肺损伤,但其对体外循环患者术后肾功能损害的作用尚不清楚。本文探讨甲基强的松龙是否有效抑制体外循环心内直视术中的炎症反应,并对肾脏有保护作用。方法: 随机选取 40 例体外循环下择期行心脏瓣膜置换手术的患者,年龄 30~55 岁,心功能 II~III 级,随机分为甲基强的松龙组和对照组,每组 20 例。甲基强的松龙(MPS)组于体外循环前以甲基强的松龙 10mg/kg 预冲,对照组(NS)以等量的生理盐水代替。于 CPB 前(T1)、CPB 结束后 2h (T2)、CPB 结束后 12h(T3)、CPB 结束后 24h(T4),等时点留取中心静脉血和尿液,以酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测炎症介质(IL-6、TNF- α 、IL-10);取尿上清液检测反映肾功能的早期敏感指标:尿 N-乙酰氨基-葡萄糖苷酶(NAG)、尿 α 1-微球蛋白(α 1-MG)、尿视黄醇结合蛋白(RBP)的水平。结果: CPB 前两组炎症介质和肾功能检测指标,差异均无统计学意义($P>0.05$),而 CPB 结束后,两组炎症介质的水平和肾功能各项指标均较术前增高。与 NS 相比,MP 组 T2~T4 时点 IL-6 水平明显降低($P<0.05$)。在 T2~T3 时点 TNF- α 的水平明显低于对照组($P<0.05$)。两组 IL-10 的水平在 CPB 后均增加,但在 T2~T3 时点 MP 组升高幅度明显高于 NS 组($P<0.05$)。与 NS 比较,MP 组在 CPB 后各时点尿 NAG、 α 1-MG、RBP 的水平均明显降低($P<0.05$)。结论: CPB 可导致全身炎症反应及肾功能损伤;甲基强的松龙可减轻炎症反应,同时对肾功能有一定的保护作用。

关键词: 甲基强的松龙; 体外循环心内直视术; 肾功能试验

中图分类号: R654.1 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273 (2011) 21-4113-04

The Effect of Methylprednisolone Sodium Succinate on Renal Function in Patients after Cardiac Valve Replacement with Cardiopulmonary Bypass

GAO Xiu-juan^{1,2}, LI Qiang², WANG Shi-lei^{1△}, ZHANG Zong-wang², ZHANG Lei²

(1 Department of Anesthesiology, The Affiliated Hospital of Medical College, Qing Dao University, Qing Dao, Shan Dong 266003;

2 Liaocheng People's Hospital, Liaocheng, Shan Dong 252000)

ABSTRACT Objective: To evaluate whether Methylprednisolone Sodium Succinate (MPS) may inhibit inflammatory reaction efficiently or not. And to protect renal function in adults undergoing CPB. **Methods:** Forty patients at ages of 30-55 years old with cardiac function class II or III, undergoing cardiac valve replacement with CPB, were randomly divided into two groups (n=20 each): control and MPS-treated. The patients in the MPS-treated group received Methylprednisolone Sodium Succinate of 10 mg/kg in 50 mL normal saline by adding it into the priming solution before CPB. The control group received 50 mL of normal saline instead. The serum levels IL-6, TNF- α and IL-10 were measured before CPB (T1), and 2 (T2), 12 (T3), and 24 (T4) hrs after CPB. As well as N-acetyl-D-Glucosaminidase (NAG), urinary- α 1-microglobulin and retinol-binding-protein (RBP) were measured at the four time points. **Results:** Before CPB there is no remarkable difference between two groups in neither levels of inflammatory cytokines nor parameters of renal function ($P>0.05$), whereas all the levels of those were higher after CBP. As compared with those in the control group, the serum level of IL-6 at T2-4, TNF- α at T2-3, were much lower in the MPS-treated group ($P<0.05$). MPS-treated group demonstrated a significant increase in levels of IL-10 at T2-3, compared with the group NS. At T2-4 points, these concentrations of urinary- α 1-microglobulin, urinary NAG and retinol-binding-protein (RBP) were significantly lower than those in the control group($P<0.05$). **Conclusion:** CPB could induce systemic inflammatory reaction syndrome (SIRS) and renal failure. Methylprednisolone Sodium Succinate in CPB may protect the patients from SIRS and can protect renal function to some certain extent.

Key words: Methylprednisolone sodium succinate; Cardiopulmonary bypass; Renal function test

Chinese Library Classification(CLC): R654.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)21-4113-04

近几年, 体外循环心内直视手术的安全性有了很大提高, 但急性肾损伤依然是体外循环心内直视手术患者的一个独立

而危险的并发症。有大量报道糖皮质激素的应用可以减弱体外循环相关性炎症反应^[1]。但其对术后肾功能损伤的具体影响仍不清楚。本研究探讨甲基强的松龙预冲对成人 CPB 心内直视术中炎症细胞因子的影响及其对肾脏的保护作用。

1 资料与方法

1.1 病例选择与分组

作者简介: 高秀娟, 女, 硕士研究生; 聊城市人民医院麻醉科, 主治医师。E-mail: gaixiujuan123@sina.com Tel: 13082780369

△通讯作者: 王士雷, 男, 硕士研究生导师

E-mail: wshlei@yahoo.com.cn Tel: 13792831632

(收稿日期: 2011-03-07 接受日期: 2011-03-31)

择期心脏瓣膜置换手术患者 40 例,年龄 30~55 岁,心功能 II~III 级,射血分数均大于 0.40;随机分为两组(各 20 例):甲基强的松龙(MP)组:甲基强的松龙(批号为 S04164, Pfizer Manufacturing Belgium NV) 10mg/kg 预冲。对照(NS)组:同等容量的生理盐水预冲。所有患者术前均无肾损伤,无高血压、活动性消化道溃疡、免疫及内分泌系统疾病。

1.2 麻醉与体外循环建立

所有患者术前给予改善心功能处理,使心功能调整到最佳状态。麻醉诱导均采用咪唑安定、芬太尼、维库溴铵诱导插管,以七氟醚维持麻醉,并适时追加芬太尼和哌库溴铵。麻醉诱导后按体重给予头孢曲松钠静滴,用羟乙基淀粉和乳酸林格试液来维持平均动脉压大于 50mmHg,以维持肾灌注压平稳,麻醉机用德国 Dräger-primus, 维持 PETCO₂ 在 35~40mmHg, CPB 采用无脉冲平流血液灌注,血液中度稀释,中度低温(28℃~32℃), 4mg/kg 肝素抗凝,停止呼吸期间气道内给予 5cmH₂O 静态膨肺。采用相同的 CPB 机(均采用 MAQUET 型)、管道及北京的膜式氧合器、灌停液。预冲液采用标准托马斯液。主动脉钳闭后经主动脉根部机器灌注 15℃冷血高钾停博液 10-20ml/kg (血:停博液=4:1)。术中、术后输液种类相同!CPB 停止后要保持出入量平衡及生命体征平稳,当血糖>12mmol/l 时给予胰岛素。

1.3 监测指标

CPB 前 (T1),CPB 结束后 2h (T2)、CPB 结束后 12h(T3), CPB 结束后 24h (T4) 等时点采集血样,以酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测炎性介质 IL-6、TNF-α、IL-10,试剂购自法国 Immunotech 公司。同时于 T1、T2、T3、T4 时点采集尿样,用放射免疫法检测反映肾功的早期敏感指标尿 α 1- 微球蛋白(尿 α 1-MG),尿 -N - 乙酰氨基葡萄糖苷酶(NAG)的水平,酶联免疫法测定尿视黄醇结合蛋白(RBP)的水平。尿 α 1-MG、RBP 试剂盒由北方免疫试剂提供。尿 NAG 试剂盒由福建省中外合资蓝波生物技术公司提供,采用日产 Olympus AU600 型全自动生化分析仪,动态连续监测法检测。

1.4 统计学方法

所有数据均采用 SPSS13.0 统计软件处理,数据资料以均数±标准差表示,组内比较采用重复测量数据的方差分析,组间比较采用成组 t 检验,计数资料采用卡方检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料的比较

两组患者的 CPB 时间、性别、年龄及体重比较均无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

表 1 两组一般临床资料比较

Table 1 Comparison of male/female sex, age, weight and duration of CPB in either group. NO=Number (Values shown are mean ± 1 SD)				
Groups	Male/Female sex, No	Age, yr (range)	Weight (kg)	Duration of CPB (min)
The control group	(8/12)	44± 9	54± 11	61± 16
MPS-treated group	(7/13)	46± 8	56± 10	64± 13

There was no significant difference in male/female sex, age, weight and duration of CPB between the two groups. (P>0.05)

2.2 炎性介质的比较

两组 IL-6、TNF-α、IL-10 在 T1 时点差异均无统计学意义(P>0.05), T2、T3、T4 时点明显升高(P<0.05)。MP 组 CPB 后各

时点 IL-6 均明显低于 NS 组(P<0.05)。T2、T3 时点 TNF-α 明显低于 NS 组(P<0.05)。T3、T4 时点抗炎因子 IL-10 明显高于 NS 组(P<0.05)。

表 2 两组不同时间点炎性介质的变化(̄x± s)

Table 2 Changes in levels of inflammatory cytokines at the four time points (Values shown are mean ± 1 SD)				
Groups(组别)	Time points (时点)	IL-6 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)	IL-10 (pl/ml)
The control group (NS 组)	T ₁	81.98± 13.05	19.07 ± 4.55	8.57± 3.66
	T ₂	240.32± 33.42*	135.23 ± 27.54*	285.47± 40.74*
	T ₃	194.52± 23.45*	90.35± 22.04 *	108.77± 49.06*
	T ₄	122.55± 16.11*	33.40± 9.47 *	59.37± 24.75*
MPS-treated group (MP 组)	T ₁	82.51± 11.45	18.97± 5.42	8.80± 3.76
	T ₂	155.35± 14.35*△	73.75± 17.22△	695.36± 162.55*△
	T ₃	136.37± 12.47*△	44.55± 16.23△	191.44± 55.37*△
	T ₄	91.56± 10.09*△	32.00± 7.08	60.22± 21.95*

注:与 T1 比较,* P<0.05;与 NS 组比较,△ P<0.05
Notice: *=significant increase over baseline levels(levels at T1),(P<0.05);
△= significant difference from the control group at the same time point(P<0.05)

2.2 肾损伤标志物的比较

T1 时间点两组尿 α 1-MG、尿 -N - 乙酰氨基葡萄糖苷酶 (NAG)、尿 RBP 差异无统计学意义 (P>0.05)。与 T1 相比，

T2-T4 时间点尿 α 1-MG、尿 NAG 和尿 RBP 的排泄量明显增高(P<0.05);MP 组明显低于 NS 组(P<0.05)。

表 3 肾功指标的变化(x± s)

Table 3 Changes of parameters of renal function at the four time points (Values shown are mean ± 1 SD)

Groups(组别)	Timepoints (时点)	α 1-MG (mg/l)	NAG(μ/l)	RBP(mg/l)
The control group (NS 组)	T ₁	5.72 ± 2.28	12.9± 2.20	0.32± 0.12
	T ₂	53.79± 17.22*	22.5± 2.38*	2.22± 0.58*
	T ₃	47.45± 13.74*	27.8± 5.31*	2.57± 0.63*
	T ₄	45.78± 15.13*	35.7± 11.05*	1.17± 0.40*
MPS-treated group (MP 组)	T ₁	5.93± 2.03	13.1± 2.04	0.30± 0.13
	T ₂	26.55± 12.65 [△] *	16.45± 2.76 [△] *	1.42± 0.55 [△] *
	T ₃	28.15± 10.44 [△] *	18.60± 3.49 [△] *	1.29± 0.43 [△] *
	T ₄	20.46± 12.33 [△] *	28.5± 11.06 [△] *	0.53± 0.11 [△] *

注:与 T1 比较,* P<0.05;与 NS 组比较,△ P<0.05
Notice: *=significant increase over baseline levels(levels at T1),(P< 0. 05);
△= significant difference from the control group at the same timepoint(P< 0. 05)

3 讨论

体外循环下瓣膜置换术是术后肾衰竭的危险因素之一^[2],CPB 过程中的很多环节均可引起全身炎症反应(SIRS),急性肾损伤是 SIRS 的一个主要后果^[3].已有甲基强的松龙可增加肺顺应性^[4],降低体外循环引起的心肌缺血再灌注损伤^[5]的相关报道,但对肾功能的影响尚不清楚。

本研究结果显示两组致炎细胞因子在 T1 时点差异无显著性(P>0.05),T2、T3、T4 时点明显升高(P<0.05)。这表明 CPB 术可使炎症细胞因子过量产生,而其过度释放正是 SIRS 病理生理过程的基础^[6,7].细胞因子在心脏手术相关的急性反应中起关键作用,对细胞功能具有重要的调节作用^[8],并在一定程度上反应了 SIRS 的强度^[9].IL-6 是炎症递质中的关键成分,IL-8 可使中性粒细胞到达损伤或感染部位,参与中性粒细胞的活化、提成、脱颗粒,使之释放大量蛋白酶和氧自由基,损伤血管内皮细胞.IL-10 为抗炎细胞因子.IL-6 的高峰出现在 T2 时点.IL-8 的高峰晚于 IL-6,提示 IL-8 可能继发于炎症因子 IL-6 的升高^[10].MP 组 IL-6 在 T2、T3、T 4 时点,IL-8 在 T3、T4 时点均明显低于 NS 组(P<0.05),IL-10 在 T2、T3 时点明显高于 NS 组。说明小剂量甲基强的松龙可以明显降低炎症细胞因子的水平,而增加抗炎细胞因子水平。其机制可能是:(1)抑制 IL-6、TNF-α 等基因的转录,从而抑制其合成^[11],影响中性粒细胞粘附与聚集,和蛋白酶、氧自由基的释放,减轻炎症反应,遏制了 ARF 的发展。(2)通过基因效应激活抗炎因子 IL10、脂皮素 1 等,抑制磷酸酶 A2,影响花生四烯酸系统的连锁反应,来间接抑制炎症介质的合成。

CPB 下炎症细胞因子过度释放导致的肾损伤,主要累及肾小管。正常情况下,血液中的 α 1-MG 可自由通过肾小球滤过膜,并由肾小管重吸收,当肾小管受损害时,重吸收障碍,患者

尿 α 1-MG 水平升高。尿 α 1-MG 为反应肾损伤的早期且极为敏感的指标^[12].NAG 是一种位于溶酶体内的酸性水解酶,尿中 NAG 主要来源于肾脏的近曲小管上皮细胞,不能由肾小球滤过,当自身组织受损,发生渗漏时,尿中 NAG 活性显著增高,且早于其它尿酶,并且不受抗纤溶药物的影响,对肾损伤的早期诊断有较大价值^[13];RBP 是一种低分子量的亲脂载体蛋白(相对分子质量为 21 000),广泛分布在人体血清、脑脊液、尿液中。RBP 本身具有很好的稳定性,在体内的含量相对恒定,一般情况下,正常人尿中 RBP 的含量很少。当肾小管的重吸收功能受损,尿中 RBP 的含量显著增高,对肾损伤的早期诊断价值很大^[14];本研究结果显示,术后两组尿微球蛋白、NAG 和尿 RBP 的排泄量明显增高(P<0.05);MP 组明显低于 NS 组(P<0.05)。说明 CPB 可导致肾损伤;低剂量的甲基强的松龙对 CPB 术后肾损伤确实起到了一定的保护作用。可能机制包括(1)降低炎症细胞因子水平;(2)稳定溶酶体膜,抑制溶酶体酶的释放;增加肥大细胞颗粒的稳定性,使组胺的释放减少,降低毛细血管的通透性,减少尿蛋白的渗出。(3)扩张痉挛收缩的血管;降低血管对儿茶酚胺的敏感性,减轻局部充血和体液外渗,从而减轻肾间质水肿和肾脏局部炎症。另外甲基强的松龙可以增加肾小球的滤过率^[15],还参与介导肾小球内源性抗氧化酶活性增加,缓解自由基诱导的肾损伤^[16]。

本研究是将小剂量的甲基强的松龙单次加入预冲液中,整个 CPB 期间均显示出其抗炎保肾作用,可能与甲基强的松龙的生物半衰期较长(12-36 小时),而 CPB 时间相对较短,期间还能保持有效的药物浓度有关。但给药最佳剂量和方式有待进一步研究。

参 考 文 献(References)

[1] Bourbon A, Vionnet M, Leprince P, et al. The effect of methyl- prednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass- induced systemic

- inflammatory response [J]. Eur J Cardio-thorac Surg, 2004, 26 (5): 932 - 938
- [2] Abrahamov D, Tamariz M, Fremes S, et al. Renal dysfunction after cardiac surgery[J]. Can J Cardiol, 2001,17(5): 565-570
- [3] Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS).A respective study[J]. JAMA,1995 ,11;273(2):117-123
- [4] Rubens FD, Nathan H, Labow R, et al. Effects of methylprednisolone and a biocompatible copolymer circuit on blood activation during cardio-pulmonary bypass [J]. Ann Thorac Surg, 2005, 79 (2) : 655 - 665
- [5] Jeffrey M. Pearl, MD, David P, et al. Glucocorticoids Reduce Ischemia-Reperfusion-Induced Myocardial Apoptosis in Immature Hearts[J]. Ann Thorac Surg, 2002,74:830-837
- [6] Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure [J]. Ann Thorac Surg, 1993,56: 92-96
- [7] Hirai S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2003,9: 365-370
- [8] Baumann H, Gauldie J. The acute phase response[J]. Immunol Today, 1994,15(2):74-80
- [9] 张永恒,向小勇. 体外循环对全身炎症反应的影响[J].创伤外科杂志, 2008,9(2):157-159
- Zhang Yongheng, Xiang Xiaoyong. Effect of cardiopulmonary bypass (CPB) on systemic inflammatory response [J]. Journal of Traumatic Surgery, 2008,9(2):157-159
- [10] McBride WT, Allen S,Gormley SMC, et al. Methylprednisolone favourably alters plasma and urinary cytokine homeostasis and sub-clinical renal injury at cardiac surgery[J]. Cytokine,2004,27:81-89
- [11] Rubens FD, Nathan H, Labow R, et al. Effects of methyl- prednisolone and a biocompatible copolymer circuit on blood activation during cardiopulmonary bypass [J]. Ann Thorac Surg, 2005, 79 (2): 655-665
- [12] Nguyen MT, Ross GF, Dent CL, et al. Early prediction of acute renal injury using urinary proteomics [J] . Am J Nephrol, 2005, 25 (4) : 318-326
- [13] Porter GA. Urinary biomarkers and nephrotoxicity [J]. Miner Electrolyte Metab,1994, 20(4):181-186
- [14] Papavasileiou V, Liakopoulos V, Sakkas GK, et al. Serum levels of adipokine retinol-binding protein-4 in relation to renal function: response to Ziegelmeieretal[J].Diabetes care,2008,31(4):e23
- [15] Baylis C, Brenner BM. Glucocorticoids and control of glomerular filtration rate[J]. Semin Nephrol,1990, 10(4):320-329
- [16] 谢春,李幼姬.糖皮质激素和实脾饮加减对肾内源性抗氧化酶的影响及其意义[J].中华肾病杂志,1996, 12 (3) : 134-137
- Xie Chun, Li Youji. Effects of glucocorticoid and modified decoction for reinforcing the spleen on endogeneous glomerular antioxidant enzymes and its significance [J].Renal Research Institute,1996, 12 (3): 134-137

(上接第 4108 页)

- [12] Rajala P, Liukkonen T, Raitanen M.et al. Transurethral resection with perioperative instillation on interferon-alpha or epirubicin for the prophylaxis of recurrent primary superficial bladder cancer: a prospective randomized multicenter study--Finnbladder III [J]. J Urol, 1999, 161 (4):1133-1135
- [13] Mitsumori K,Tsuchiya N,Habuchi T,et al.Early and large-dose intravesical instillation of epirubicin to prevent superficial bladder carcinoma recurrence after transurethral resection [J]. BJU Int,2004,94(3): 317-321
- [14] 汪朔,余家琦,夏丹,等.表阿霉素单次膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的前瞻性随机对照研究[J]. 中华泌尿外科杂志 ,2003 ,24 (7) :454-456
- Wang Suo,Yu Jia-qi,Xia Dan,et al.Single-dose instillations of epirubicin as prophylaxis for recurrence of superficial bladder tumors:a prospective randomized controlled study. Chinese journal of urology, 2003 ,24 (7) :454-456(In Chinese)
- [15] Oddens JR, vanderMeijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of Chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients.Isit always safe? [J]. Eur Urol, 2004,46(3): 336-368