

# 停跳液中加入吗啡对小儿体外循环心肌保护作用的临床研究

高文奎<sup>1</sup> 阎雪彬<sup>2</sup> 刘建新<sup>1</sup>

**【摘要】 目的** 研究吗啡加入体外循环心脏停搏液中进行心肌灌注后对小儿心肌的保护作用。

**方法** 将 30 例先天性心脏病患儿随机分成 3 组,即吗啡 A 组、吗啡 B 组和对照组(C 组)。A 组于停跳液中加入浓度为 1  $\mu\text{mol/L}$  的吗啡,B 组于停跳液中加入浓度为 2  $\mu\text{mol/L}$  的吗啡,C 组停跳液中未加吗啡。比较各组心脏转流后自动复跳情况,术后拔管时间,ICU 停留时间,术后平均住院天数,磷酸肌酸激酶同工酶(CK-Mb)、心肌肌钙蛋白(cTnI)值的改变。**结果** 吗啡 A、B 两组心脏自动复跳率高于对照组,吗啡 A、B 两组在停转流后 6 h、12 h、24 h 血清 CK-MB 和 cTnI 水平较对照组明显降低( $P < 0.05$ ),差异有统计学意义。吗啡 B 组停转流后 12 h、24 h cTnI 水平及停转流后 24 h CK-Mb 水平较吗啡 A 组低( $P < 0.05$ ),差异有统计学意义。**结论** 停跳液中加入一定浓度吗啡对小儿心肌有保护作用,且这种保护作用与停跳液中吗啡浓度有关。

**【关键词】** 体外循环; 心肌/病理学; 心麻痹液/治疗应用; 吗啡/治疗应用

**The effects of adding morphine into Cardioplegia on cardioprotection during cardiopulmonary bypass in children.** GAO Wen-kui, YAN Xue-bin, LIU Jian-xin, et al. 1, Department Of Cardiovascular Surgery, The Third Xiangya Hospital Of central South University; 2, Department Of Anaesiologist, Third Xiangya Hospital Of Central South University, Changsha, 410013, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of adding morphine into cardioplegia on myocardial protection during cardiopulmonary bypass in children with congenital heart diseases (CHD). **Methods** 30 Children with CHD were randomly divided into three groups, Group A, cardioprotection proceeded with normal cardioplegia plus morphine in concentration of 1 mol/L; Group B, cardioprotection proceeded with normal cardioplegia plus morphine in concentration of 2 mol/L; Group C, cardioprotection proceeded with normal cardioplegia. The rate of spontaneous resuscitation, the duration of ventilation and staying in ICU, average hospitalization days were investigated. The blood samples were obtained from central venous catheter for testing creatine kinase-MB (CK-MB) and cardiac troponin I (cTnI) as well. **Results** The rate of spontaneous resuscitation in Group A and Group B (together in 70%) is higher than the control group (60%), the levels of CK-MB and cTnI in Group C were higher than the control group on the time of 6h, 12h, 24h after surgery respectively ( $P < 0.05$ ). The levels of cTnI on the time of 12h, 24h after surgery as well as the levels of CK-Mb on the time of 24h after surgery in Group B were lower than in Group A ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Adding morphine into cardioplegia have good effect in myocardial protection during cardiopulmonary bypass in children. And this effect is related to the concentration of morphine in cardioplegia.

**【Key Words】** Extracorporeal circulation; myocardium/PA; cardioplegic solutions/TU; morphine/TU

我国先天性心脏病(先心病)手术占心脏手术的 65% ~ 70%。全国每年有近 20 万先天性心脏病患儿出生,其存活有赖于机体循环系统的代偿功能,而代偿机制却降低了心肺储备。因此,对于房间隔缺损、室间隔缺损的患儿在无症状期或早期施行手术,将

有利于心血管系统的发育。目前,关于小儿体外循环下心脏手术过程中的心肌保护的研究较多,方法也各异。本研究将一定浓度的吗啡加入体外循环心脏停搏液中,并应用在 30 例先天性心脏病体外循环手术中,以探讨吗啡对体外循环下心肌的保护作用,现报告如下。

作者单位:中南大学湘雅三医院(湖南省长沙市,410013),1,心胸外科;2,麻醉科,通讯作者:刘建新, E-mail: liu\_jian\_xin@hotmail.com, 本课题为湖南省卫生厅科研课题资助项目,项目号 B2006-081

材料与方法

一、临床资料

选择 2006 年 12 月至 2007 年 9 月本院收治的 30 例先心病手术患儿,其中男 16 例,女 14 例。年龄 1~13 岁,体重 10~44 kg。房间隔缺损 12 例,室间隔缺损 13 例,室间隔缺损合并房间隔缺损 3 例,动脉导管未闭 2 例。

二、研究方法

将所有入选病例随机分成 3 组,即吗啡 A 组、吗啡 B 组和对照组(C 组)。A 组于停跳液中加入浓度为 1  $\mu\text{mol/L}$  的吗啡,B 组于停跳液中加入浓度为 2  $\mu\text{mol/L}$  的吗啡,C 组停跳液中未加入吗啡。三组性别、年龄及体重比较无统计学意义(表 1)。术前心功能均为 I~II 级,无明显肺动脉高压,心电图检查无心律失常、心肌损伤等表现。

表 1 三组病例一般资料

组别	n	男:女	平均年龄(岁)	体重(kg)
吗啡 A 组	10	5:5	7.0 $\pm$ 4.1	28.10 $\pm$ 11.7
吗啡 B 组	10	6:4	4.9 $\pm$ 3.5	26.70 $\pm$ 12.3
对照组	10	7:3	5.7 $\pm$ 3.5	22.00 $\pm$ 9.72

各组均在体外循环下行心内直视手术。吗啡 A、B 组于主动脉阻断并首次灌注心脏停跳液时,在 ST Thomas II 号冷晶体心脏停搏液中加入不同剂量的吗啡,灌注总量为 20 ml/kg,以后每 30 min 或出现心电活动时以 10 ml/kg 灌注。对照组使用未加吗啡的心脏停跳液。所有病例术前 30 min 均肌肉注射吗啡 0.1 ml/kg 以及东莨菪碱 0.01 mg/kg。以咪唑安定、芬太尼、万可松麻醉诱导,芬太尼静脉泵入维持

全身麻醉。

三、观察指标

1. 统计并记录手术中体外循环转机时间、升主动脉阻断时间、心脏自动复跳情况,术后拔管时间,ICU 停留时间及术后平均住院天数。

2. 分别从中心静脉导管中抽取静脉血检测术前、停转流后 6 h、12 h、24 h 磷酸肌酸激酶同工酶(CKMb)值及心肌肌钙蛋白(cTnl)值。

四、统计学处理

将收集到的数据输入 EXCEL 数据库,用 SPSS 13.0 统计软件进行数据整理和分析,多组间分析采用方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

一、围术期临床指标

三组在转流过程中体外循环时间、冠脉循环阻断时间比较,均无统计学意义( $P > 0.05$ );加入吗啡的 A、B 两组自动复跳率(70%)高于对照组(60%);吗啡 B 组自动复跳率(80%)较 A 组(60%)高;三组均无死亡及严重并发症发生,术后平均住院天数、拔管时间、ICU 停留时间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

二、血清 CK-MB 和 cTnl 水平

各组麻醉诱导后血清 CK-MB、cTnl 水平无显著差异。停转流 6 h 后开始升高( $P < 0.05$ ),于 12~24 h 达峰值。与对照组相比,吗啡 A、B 组在停转流后 6 h、12 h、24 h CK-MB 和 cTnl 水平明显降低( $P < 0.05$ )。A、B 组 CK-MB、cTnl 在停转流后 6 h 时无明显差异,B 组停转流后 12 h、24 h cTnl 水平及停转流后 24 h CK-Mb 水平较 A 组降低( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 2 三组各项观察指标比较

组别	心肌阻断 (min)	转流时间 (min)	自动复跳 (n)	术后拔管时间 (h)	ICU 停留时间 (h)	术后住院天数 (d)
吗啡 A 组	28.30 $\pm$ 11.70	43.90 $\pm$ 5.10	6	6.80 $\pm$ 3.40	26.30 $\pm$ 8.23	12 $\pm$ 2
吗啡 B 组	26.70 $\pm$ 12.30	42.50 $\pm$ 8.20	8	7.00 $\pm$ 2.80	24.10 $\pm$ 6.80	12 $\pm$ 1
对照组	30.40 $\pm$ 12.10	45.80 $\pm$ 7.20	6	7.75 $\pm$ 3.40	23.80 $\pm$ 6.73	13 $\pm$ 1

表 3 血清中 CK-MB(U/l)及 cTnl(ng/ml)值

组别	阻断前		开放后 6 h		开放后 12 h		开放后 24 h	
	CK-MB	cTnl	CK-MB	cTnl	CK-MB	cTnl	CK-MB	cTnl
吗啡 A 组	11.50 $\pm$ 4.67	0.03 $\pm$ 0.01	55.43 $\pm$ 12.38	10.51 $\pm$ 2.47	109.57 $\pm$ 22.35	17.34 $\pm$ 2.38	63.22 $\pm$ 11.96	15.61 $\pm$ 1.57
吗啡 B 组	12.46 $\pm$ 3.41	0.03 $\pm$ 0.02	54.78 $\pm$ 11.69	9.85 $\pm$ 1.89	102.44 $\pm$ 19.07	12.08 $\pm$ 1.46	52.41 $\pm$ 12.73	10.73 $\pm$ 2.12
对照组	10.75 $\pm$ 4.23	0.04 $\pm$ 0.01	68.98 $\pm$ 15.64	15.26 $\pm$ 3.75	129.57 $\pm$ 26.25	28.18 $\pm$ 4.54	79.87 $\pm$ 14.30	25.41 $\pm$ 6.02

注:\*表示与对照组比较, $P < 0.05$ ,\*\*表示与吗啡 A 组比较, $P < 0.05$

## 讨 论

缺血预处理 (ischemic preconditioning, IPC) 是 1986 年 Murry 等<sup>[1]</sup>描述并命名的一种心脏保护现象,即心脏经历一次或几次短暂缺血后对随后发生的长时间缺血有较好的耐受能力。研究显示,人缺血预处理的机制与动物实验相似,人体实验亦证实了 IPC 的存在<sup>[2]</sup>。王元星<sup>[3]</sup>对婴幼儿体外循环阻断前进行缺血预处理,发现 IPC 对婴幼儿心肌同样有保护作用。另有研究显示,外源性阿片类受体激动剂如吗啡等通过激活心肌阿片受体,能模拟 IPC 的心肌保护作用<sup>[4]</sup>,且安全、方便。w

本研究在停跳液中加入吗啡,减轻了小儿心肌的缺血再灌注损伤,心脏自动复跳率较对照组高,这可能与 IPC 能阻止心肌组织的不可逆损伤,并减缓 ATP 衰竭的速率有关<sup>[5]</sup>。

阿片受体参与预处理保护的可能机制为:① $\text{Ca}^{2+}$ 参与,心肌缺血后  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  会升高。动物实验发现,  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  快速而短暂的升高可模拟 IPC 的心肌保护作用;②PKC 参与,心肌细胞  $\delta$  受体和  $\kappa$  受体激活可活化磷脂酶 C (phospholipase C, PLC), 产生三磷酸肌醇( $\text{IP}_3$ )和磷脂酰甘油(DG),  $\text{IP}_3$  使细胞内钙池的  $\text{Ca}^{2+}$  动员,升高  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  的亲合力,而 DG 能增强 PKC 对  $\text{Ca}^{2+}$  的亲合力,PKC 激活可产生 IPC 样心脏保护作用;③环磷腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 作用, cAMP 激活  $\beta$ -肾上腺素受体,升高 L-肌细胞内 cAMP 含量,或经 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道,使  $\text{Ca}^{2+}$  内流增多,导致细胞  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  超载,从而诱发  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  振荡和心律失常。激动阿片受体可抑制腺苷酸环化酶,降低 cAMP 水平<sup>[6]</sup>。心肌酶谱中 CK、CK-MB 是反映心肌细胞受损较为客观、敏感的指标。cTnI 是迄今为止发现的对心肌损伤的诊断特异性和敏感性最高的标志物之一。

本研究中,所有病例 CK-MB、cTnI 水平停转流后均明显升高,这与主动脉阻断造成心肌缺血及随后的再灌注损伤有关。吗啡 A、B 组在停转流后 6 h、12 h、24 h 血浆 CK-MB 和 cTnI 水平较对照明显降低 ( $P < 0.05$ ),表明吗啡预处理产生了延迟性心肌保护作用。IPC 对心脏的保护作用可分为一个经典的急性期,这一时期可持续 30 min 至 2 h,急性期过后在 12 ~ 24 h 可重新出现延迟期,这一时期可能持续长达 12 d<sup>[6]</sup>。已有研究发现,心肌缺血前 24 h 给予阿

片受体激动剂可以显著降低大鼠心肌梗死的面积<sup>[7]</sup>。本研究还发现心肌保护作用与吗啡浓度有关。Miki<sup>[8]</sup>等发现浓度为  $0.3 \mu\text{mol/L}$  ( $0.1 \sim 1.0 \mu\text{mol/L}$ ) 的吗啡对心肌细胞所产生的保护作用与缺血预处理对兔心的保护作用一致,而高浓度的吗啡 ( $10 \mu\text{mol/L}$ ) 会丧失一部分心肌保护作用,表明这种化合物的浓度-效应曲线是铃形的,可能是由于吗啡在高浓度是会激活另外一种阿片受体,这种阿片受体的激活能拮抗在低浓度时所激活那部分阿片受体所产生的心肌保护作用。

我们认为,在停跳液中加入两种不同浓度的吗啡,均对小儿心肌有保护作用。停跳液中吗啡浓度不同,其心肌保护作用有差异。但要确定体外循环停跳液中加入吗啡的临床合适有效剂量,还需要大量临床实验研究来证明,并检测出更敏感的指标,从安全小剂量开始一直应用到大剂量,观察不同剂量吗啡的心肌保护作用,以确定合适的临床剂量。

## 参 考 文 献

- 1 Murry CE, Jennings RB, Remier RA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic circulation[J]. Circulation, 1986, 74:1124-1136.
- 2 Yellon DM, Dana A. The preconditioning phenomenon: a tool for the scientist or a clinical reality[J]. Circ Res, 2000, 87:543-550.
- 3 王元星, 贺大璞, 费华华, 等. 缺血预处理对婴幼儿体外循环手术的心肌保护作用 [J]. 中国医师杂志, 2007, 9 (7):919-920.
- 4 Gross G J. Role of opioids in acute and delayed preconditioning[J]. J Mol Cell Cardiol, 2003, 35:709.
- 5 刘胜中, 杨双强. 阿片受体在预适应心肌保护作用中的研究进展[J]. 岭南心血管病杂志, 2006, 12(3):219-220.
- 6 Yellon DM, Baxter GF. A second window of protection or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection? [J]. J Mol Cell Cardiol, 1995, 27: 1023-1034.
- 7 Patel HH, Fryer RM, Gross ER, et al. 12-lipoxygenase in opioid induced delayed cardioprotection: gene array, mass spectrometric, and pharmacological analyses [J]. Circ Res, 2003, 92(6):676-682.
- 8 Miki T, Cohen MV, Downey JM. Opioid receptor contributes to ischemic preconditioning through protein kinase C activation in rabbits [J]. Mol Cell Biochem (Netherlands), 1998, 186(1-2):3-12.

# 停跳液中加入吗啡对小儿体外循环心肌保护作用的临床研究

作者: 高文奎, 阎雪彬, 刘建新, GAO Wen-kui, YAN Xue-bin, LIU Jian-xin  
作者单位: 高文奎, 刘建新, GAO Wen-kui, LIU Jian-xin(中南大学湘雅三医院, 心胸外科, 湖南省长沙市, 410013), 阎雪彬, YAN Xue-bin(中南大学湘雅三医院麻醉科, 湖南省长沙市, 410013)  
刊名: 临床小儿外科杂志   
英文刊名: JOURNAL OF CLINICAL PEDIATRIC SURGERY  
年, 卷(期): 2008, 7(2)  
被引用次数: 0次

## 参考文献(8条)

1. Yellon DM; Baxter GF A second window of protection or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection? 1995
2. 刘胜中; 杨双强 阿片受体在预适应心肌保护作用中的研究进展[期刊论文]-岭南心血管病杂志 2006(03)
3. Gross G J Role of opioids in acute and delayed preconditioning 2003(7)
4. 王元星; 贺大璞; 费华华 缺血预处理对婴幼儿体外循环手术的心肌保护作用[期刊论文]-中国医师杂志 2007(07)
5. Yellon DM; Dana A The preconditioning phenomenon: a tool for the scientist or a clinical reality 2000
6. Murry CE; Jennings RB; Remier RA Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic circulation 1986
7. Miki T; Cohen MV; Downey JM Opioid receptor contributes to ischemic preconditioning through protein kinase C activation in rabbits 1998(1-2)
8. Patel HH; Fryer RM; Gross ER 12-lipoxygenase in opioid induced delayed cardioprotection: gene array, mass spectrometric, and pharmacological analyses 2003(06)

## 相似文献(3条)

1. 期刊论文 朱昭琼, 杨亦彬, 郑洪, 杜磊, 邓硕曾, 刘进, ZHU Zhao-qiong, YANG Yi-bin, ZHENG Hong, DU Lei, DENG Shuo-zeng, LIU Jin 白细胞滤器-1对体外循环中白细胞数量、IL-6、MPO水平和心肌病理学变化的影响 - 四川大学学报(医学版) 2005, 36(3)  
目的: 研究白细胞滤器(LD-1)在犬体外循环(CPB)中对白细胞数量、IL-6、MPO水平和心肌病理变化的影响。方法: 对照犬(n=6)不使用LD-1; 过滤组犬(n=6)将LD-1安装于CPB的静脉回流端。在CPB开始2 min后打开滤器过滤5 min。分别于CPB前、CPB 10 min、40 min、75 min、停CPB及CPB后2 h测定血常规、IL-6和MPO。在CPB前、鱼精蛋白中和肝素5 min和CPB后2 h取心肌作病理学检测。结果: 过滤组白细胞下降到CPB前的36%, CPB中低于对照组相同时间点, 停CPB后2 h两组均基本恢复至CPB前水平; 过滤组IL-6在CPB后40 min达到高峰, 高于对照组, CPB后2 h明显低于对照组(P<0.05); CPB期间两组MPO变化和心肌病理学检测无统计学意义。结论: CPB中使用LD-1能减少白细胞的数量, 能阻止或减轻CPB中白细胞介导的炎症反应, 而对心肌的病理变化无明显影响。
2. 期刊论文 刘波, 王霞, 廖崇先, 杨谦 心脏手术中心肌冷挛缩复苏1例 - 中国误诊学杂志 2006, 6(13)  
1 病例报告  
男, 31岁。诊断: 室间隔缺损(多发膜周部直径2 cm)。病史体检术前检查无特殊。于全麻体外循环下行室间隔缺损修补术。术中常规开胸建立体外循环后, 降温至32℃, 300 ml/min速度升主动脉根部灌注冷晶体心脏停跳液(Thomas改良II)即发生心肌冷挛缩, 急查冷晶体心肌保护液配方正常。
3. 学位论文 何斌 缺血预适应对体外循环中心肌细胞凋亡的影响及其膜蛋白分子机理研究 2004  
目的: 研究体外循环(CPB)中缺血预处理(IPC)对心肌细胞凋亡的影响及其相关的膜蛋白分子机理。方法: 建立猫CPB模型并随机分成3组。单纯体外循环组(CPB组, n=30): 不阻断升主动脉(ACC), 仅作CPB转流; 缺血再灌注组(IR组, n=30): 于CPB开始45 min后ACC 60 min, 开放主动脉使心脏恢复再灌注90 min; 缺血预适应组(IPC组, n=30): 于ACC前进行IPC(ACC 5 min后开放10 min, 并重复3次), 余同IR组。研究IPC对心肌病理学和心功能、膜蛋白结构及功能、细胞内信号转导途径的影响及其与细胞凋亡的关系。结果: IPC①可减轻CPB中心肌病理损伤并有利于心功能的恢复; ②抑制氧自由基的大量产生和减轻细胞内钙超载, 维持细胞膜蛋白结构和功能的稳定; ③通过影响细胞内第二信使Ca<sup>2+</sup>含量和激活PKC并使之向细胞膜易位, 干预细胞内信号的转导; ④上调Bcl-2和下调Bax基因表达, 减少心肌细胞凋亡的发生。结论: IPC通过稳定心肌细胞膜蛋白结构和功能, 干预细胞内信号的转导, 调控凋亡相关基因的表达, 抑制或减少细胞凋亡, 对缺血再灌注心肌具有较好的保护作用。

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_lcxewkzz200802011.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcxewkzz200802011.aspx)

授权使用: 黔南民族师范学院(gnnzsfxy), 授权号: 143d212c-8762-4a90-9648-9ed400928111

下载时间: 2011年4月29日