

· 综 述 ·

老年心脏病非心脏手术围手术期心肌缺血相关基础研究进展

朱庆磊 赵玉生 王士雯

随着人们生活水平的提高和人口老龄化现象的日益加重,老年心脏病的发病率逐年增加;同时,由于手术、麻醉、监护等医疗技术的不断改进,老年心脏病患者因某些疾病需接受非心脏手术治疗的也越来越多。但当老年心脏病患者进行非心脏急症手术时,在围手术期易于诱发和加重各种心脏事件(心肌梗死、慢性心力衰竭、不稳定型心绞痛和心源性猝死等)。一般患者上述心脏事件的发生率 $<0.7\%$,而在老年心脏病患者围手术期心脏事件的发生率却 $>7\%$ ^[1],围手术期心肌缺血(periooperative myocardial ischemia, PMI)是诱发上述心脏事件发生的重要病理生理基础。因此,国内外学者对 PMI 进行了大量的基础和临床研究工作。本文仅就其相关基础研究作一综述。

1 实验动物模型的建立

1.1 小型猪心肌缺血模型 小型猪,开胸,在前降支第二对角左下结扎前降支,复制心肌缺血模型。关闭胸腔,7d后,行胃大部分切除术^[2]。

由于小型猪心血管系统在解剖学、血流动力学等方面与人类很相似,因而该模型是比较理想的动物模型。其缺点主要是猪寿命较长,复制老年动物模型存在一定困难。

1.2 犬心肌缺血模型 杂种犬,开胸,结扎前降支,2周后,行胃大部分切除术或肺叶切除术^[3,4]。

该模型与人类心肌梗死后3个月内的情况相似,上腹部手术或胸部手术是围手术期心脏事件发生的危险因素之一,且老年患者行急诊及择期手术者较多,因此该动物模型具有较大的临床意义;其缺点也是动物寿命较长,不易复制老年动物模型。

1.3 老龄大鼠心肌缺血模型 Wistar 大鼠,24~27月龄,尾静脉注射垂体后叶素 $(1.0\text{U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1})$,连

续注射4d,复制急性心肌缺血模型,7~9d后,行胃大部分切除术;或者采用腹腔注射异丙肾上腺素 $(30\text{mg}/\text{kg})$,复制急性心肌梗死模型,3周后行胃大部分切除或肝部分切除术^[5]。

该模型经济、简单、实用,同时由于大鼠寿命短,易于复制老年动物模型;缺点是大鼠在解剖学和生理学上与人的差异较大,所得结果反映到人可能会存在一定的差异。

2 病因和机制研究

PMI是诱发围手术期心脏事件发生的重要病理生理基础,其发生机制主要与心肌供氧/耗氧失衡有关。主要原因有以下几个方面。

2.1 老年血栓前状态 老年血栓前状态(prethrombotic state, PTS)是指血液有形成分和无形成分发生某些化学和流变学改变,而引起的血栓形成前的病理状态。表现为:血管内皮细胞受损或受刺激;血小板被激活或功能亢进;凝血酶含量增高或被活化;抗凝蛋白减少或结构异常;纤溶因子含量减低或活性减弱;血液粘度增高,血流缓慢等^[6]。这种状态的出现是由老年止血凝血功能的特点所决定的。已有研究表明,老年人群在血管、内皮、血小板、凝血及抗凝系统方面都与正常年轻人有所差异^[7]。在血管结构上表现为主动脉壁增厚,弹性蛋白减少并出现许多断裂口;van Gorp等^[8]曾报道血管内皮分泌的前列环素(prostacyclin, PGI_2)、类肝素样物质(硫酸己酰肝素)和凝血酶调节蛋白减少,而血小板分泌血栓素 A_2 (thromboxane, TXA_2)的能力则增加。本实验室研究发现,老龄与成年大鼠相比以及老龄与成年大鼠心肌梗死模型相比,凝血因子V, VII, X, XI, XII的活性均明显增加,组织型纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, TPA)活性降低,纤溶酶原激活剂抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)活性增高;血小板表面IIb/IIIa受体密度增加^[5],表明老龄与老龄大鼠心肌梗死模型与相应成年大鼠模型相比,凝血活性增强,而抗凝能力下降,凝血和抗凝平衡失调。

基金项目:全军“九五”重点攻关课题(95Z054)

作者单位:100853 北京,解放军总医院老年心血管病研究所

作者简介:朱庆磊,男,医学博士,副研究员

通讯作者:朱庆磊,电话:010-66936762

2.2 血液流变学 老年冠心病患者全血粘度、全血还原粘度在术中及术后 24 h 显著增高,72h 后逐渐恢复正常;血细胞比容在术后 24h 增高^[9],表明老年冠心病患者术中及术后血液粘度明显增高,其高峰约在 24h。

2.3 血小板的激活 陈鸣和等^[10]在犬心肌缺血模型上发现腹部手术可引起血小板表面膜蛋白 140(α -granule membrane protein-140, GMP-140)升高,表明血小板活化程度升高。Naesh 等^[11]观察了胆囊切除术患者术前、术中、术后血浆 β -血栓球蛋白(β -thromboglobulin, β -TG), TXB₂, 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT), 血小板内 5-HT, 血清可的松水平的变化以及对 ADP 诱导血小板聚集的影响。结果发现,术中血浆 β -TG, TXB₂ 和 5-HT 显著升高,血小板计数降低,血浆 β -TG, TXB₂ 在手术的当天便降至术前水平,而 5-HT 在术后仍保持较高的水平,血小板内 5-HT 却在术后降低,提示术中血小板被激活,而增高的血浆中的 5-HT 来自激活的血小板。

由于在本实验中同时观察了手术对可的松(作为一个反映外科应激的指标)的影响,结果可的松术中增高,术后降低,与血小板激活的释放反应一致。因而认为外科应激参与了血小板的激活;另外,在术中还发现肾上腺素和去甲肾上腺素水平也明显增高^[11],所以,儿茶酚胺类物质也可能参与了血小板的激活。

2.4 冠状动脉内皮功能障碍 心肌梗死模型犬,行胃大部切除术后,血浆一氧化氮(nitric oxide, NO)水平降低,心脏冠状动脉内皮一氧化氮合酶 mRNA 表达水平减少^[12],表明冠状动脉内皮分泌功能下降。

2.5 血管生物活性物质的改变 心血管系统不仅是一个血液循环系统,而且还具有重要的内分泌功能,心肌细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞以及支配心血管的神经末梢,可产生多种生物活性物质,从而在体内起着自分泌、旁分泌、胞内分泌、循环分泌和神经分泌的作用。体内的血管生物活性物质主要分为舒血管和缩血管两类,舒血管物质主要有:NO、降钙素基因相关肽、PGI₂等;缩血管生物活性物质主要有:内皮素(endothelin, ET), TXA₂, 血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)等。张丽等^[4]在犬心肌缺血模型上行肺叶切除术后,发现冠状循环 NO 含量下降,而内皮素水平升高;陈鸣和等^[10]在同样模型上,行胃大部切除术后,也观察到类似的结果,同时还发现血中肾素和

Ang Ⅱ水平升高。研究提示,缩血管物质水平增加,而舒血管物质水平下降,参与了 PMI 的形成。

2.6 微循环改变 老龄心肌缺血模型大鼠术后 1 h 血压明显下降,微循环中第三级动、静脉的血流速度、血液流量和毛细血管开放数目明显减少,动、静脉血管口径无明显变化;而无心肌缺血的对照老龄大鼠手术后,其血压和上述微循环参数无明显改变。提示,老年心血管病患者可能会出现微循环的紊乱^[13]。

2.7 心脏结构和功能变化 心肌梗死模型犬,行胃大部切除术后,心率增快,左室内压上升段最大变化速率(LV + dP/dt_{max})和心脏指数(cardiac index, CI)下降,同时左室舒张末期压(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)、肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)、总外周阻力(total peripheral resistance, TPR)和左室舒张压力下降时间常数(T 值)升高,提示心脏收缩、舒张和泵功能减弱。超微结构显示,手术使心肌出现收缩带坏死、脂滴增加、糖原减少,细胞核皱缩,线粒体密集,部分呈空泡变,心肌间质水肿,毛细血管节段性收缩^[3]。

2.8 性别 周荣斌等^[14]对 3 088 例老年冠心病患者术中心血管病的回顾性分析发现,在排除了年龄、手术类型等影响后,男性术中心血管并发症的发生率明显高于女性,其机制可能与性激素水平和(或)性别间存在应激程度的差异有关,但详细机制值得进一步探讨。

2.9 其他 由于老年患者术中或术后心肌缺血多表现为无症状性心肌缺血,Dröste 等^[15]认为这可能与术后残余麻醉药力、服用止痛药以及切口疼痛的反复刺激而使痛觉阈值增高等有关。但根本原因仍有待进一步研究。

总之,老年心脏病患者围手术期心肌缺血的机制可归纳如下:一方面由于老年患者的自身特点(老年血栓前状态,血液粘度增加)和血小板的激活引起的血液高凝状态;冠状内皮功能的障碍;缩血管活性物质/舒血管活性物质的比例失衡;微循环的紊乱;心脏收缩、舒张和泵血功能的降低等原因引起心肌供血供氧减少;而另一方面由于交感神经的兴奋,引起心脏前后负荷的增加,心率加快,心肌做功和耗氧量增加。上述各因素共同作用导致心肌缺血。

3 防治

3.1 卡托普利(captopril)对实验性犬 PMI 的影响 在心肌缺血模型犬上,胃大部分切除术后, LV + dP/dt_{max} 和 CI 下降, LVEDP, PCWP, TPR 和

T 值升高,同时血浆肾素、ET、Ang II 和 GMP-140 升高,而血浆 NO 水平下降;心脏局部组织肾素和 Ang II 也增多。而预先给卡托普利 40 min 组,与未给药组相比,术后血压,TPR, LVEDP 及 T 值均下降, LV + dP/dt_{max} 和 CI 升高,表明卡托普利能明显改善心脏收缩、舒张和泵血功能,纠正手术对血流动力学的不良影响;同时血浆和心肌局部组织的肾素和 Ang II 水平下降,ET 和 GMP-140 也下降^[10]。提示,卡托普利可预防 PMI 的发生。

卡托普利产生上述作用的机理可能有以下几点:抑制 Ang II 的生成,降低交感神经兴奋性和血压,从而降低心脏后负荷减少心肌耗氧量;抑制心脏局部血管紧张素转换酶活性,扩张冠状血管,增加供氧量;改善微循环,保护内皮细胞,抑制 ET 的生成。

3.2 β受体阻断剂对 PMI 的防治作用 Wallace 等^[16]采用随机、双盲,安慰剂对照的临床试验表明,老年冠心病非心脏手术患者术前应用 β受体阻断剂——阿替洛尔(atenolol),术后 48h 和 0~7d,用药组与非用药组相比,心肌缺血的发生率分别下降了 50% 和 40%;术后 2 年的死亡率明显降低。其作用机理与其改善心肌供氧/耗氧平衡有关。首先,阿替洛尔可降低心率和心肌收缩力,减轻了对潜在缺血心肌的负担;抑制应激引起的交感神经兴奋,降低内源性儿茶酚胺类物质的作用,上述作用均可减少氧耗。其次,阿替洛尔虽无扩血管作用,但可通过血液再分布,促使血液向缺血区流动,从而增加缺血区的氧供。同时,由于心率减慢,舒张期延长,有利于血液从心外膜区流向易缺血的心内膜区^[17]。

3.3 阿司匹林对 PMI 的影响 一些大规模临床试验业已证实,阿司匹林对不稳定型心绞痛、急性心肌梗死等多种心血管疾病确有防治作用。现今研究表明,阿司匹林也能有效预防冠心病患者行非心脏外科手术急性血管闭塞和心肌梗死的发生^[18,19],它还可以有效降低短暂性脑缺血发作和非瓣膜性纤颤患者中风的发生率^[20,21]。其作用机理与抑制血小板激活有关^[22]。

3.4 其他 硝酸盐类药物对围手术期心肌缺血是否有保护作用,目前尚有争议。钙拮抗剂在围手术期的应用目前仅作为预防用药用于外科手术和心脏麻醉液中,至于其对围手术期心肌缺血是否有保护作用,则未见报道。

参考文献

1 Rose DK, Cohen MM, DoBoer DP. Cardiovascular events

in the postanesthesia care unit. Contribution of risk factors. *Anesthesiology*, 1996, 84: 772-781.

- 2 高宇红,王士雯,高国杰,等. 生物素标记 L-选择素 cDNA 探针检测小型猪白细胞 L-选择素 mRNA 表达. *当代医师*, 1996, 1: 15-16.
- 3 陈鸣和,王士雯. 犬心肌梗塞后围术期心脏功能与超微结构的变化. *温州医学院学报*, 1998, 28: 1-4.
- 4 张丽,王士雯,赵玉生,等. 肺叶切除术对犬围手术期心肌缺血的影响. *解放军医学杂志*, 1998, 23: 290-291.
- 5 李玉峰,王士雯,赵景民,等. 心肌梗死大鼠肝叶切除围手术期血小板表面 II b/III a 受体的变化. *解放军医学杂志*, 2001, 26: 399-401.
- 6 郭涛,宋善俊. 老年血栓前状态. *临床内科杂志*, 1998, 15: 113-114.
- 7 Nurmohamed MT, Buller HR, ten Cate JW. Physiological changes due to age. Implications for the prevention and treatment of thrombosis in older patients. *Drugs Aging*, 1994, 5: 20-33.
- 8 van Gorp EC, Brandjes DP, ten Cate JW. Rational antithrombotic therapy and prophylaxis in elderly, immobile patients. *Drugs Aging*, 1998, 13: 145-157.
- 9 周荣斌,王士雯,李爱民,等. 老年冠心病非心脏手术围手术期血液流变学的变化. *中国急救医学*, 2001, 21: 148-150.
- 10 陈鸣和,王士雯,王琪. 卡托普利对犬实验性围手术期心肌缺血的影响. *中国药理学通报*, 1998, 14: 339-342.
- 11 Naesh O, Friis JT, Hindberg I, et al. Platelet function in surgical stress. *Thromb Haemostas*, 1985, 54: 849-852.
- 12 陈鸣和,王士雯. 犬实验性围手术期心肌缺血的冠状动脉内皮功能障碍. *中国老年学杂志*, 1998, 18: 41-43.
- 13 黄绪亮,石汉平,金春华,等. 老龄心脏疾患大鼠胃大部切除围手术期的微循环改变. *中国微循环*, 1999, 3: 136-138.
- 14 周荣斌,王士雯,陈光辉,等. 老年非心脏手术中心血管并发症的临床研究. *中国急救医学*, 2000, 20: 10-12.
- 15 Droste C, Roskamm H. Experimental pain measurement in patients with asymptomatic myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 1983, 1: 940-945.
- 16 Wallace A, Layug B, Tateo I, et al. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *Anesthesiology*, 1998, 88: 7-17.
- 17 Warltier DC. Beta-adrenergic-blocking drugs: incredibly useful, incredibly underutilized. *Anesthesiology*, 1998, 88: 2-5.
- 18 Gaziano JM, Skerrett PJ, Buring JE. Aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Haemostasis*, 2000, 30(Suppl 3): 1-3.
- 19 Schwartz L, Bourassa M, Lesperance J, et al. Aspirin and

dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 1988,318:1714-1719.

20 Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Saphenous vein graft patency 1 year after coronary bypass surgery and effects of antiplatelet therapy: result of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation*, 1989, 80: 1190-1197.

21 Fasey N, Brennan PJ, Meade TW. Thrombosis prevention trial: follow-up study of practical implications. *Br J Gen Pract*, 2002, 52: 208-209.

22 Madi A, Plavec M, Nawaz H, et al. Peri-operative aspirin can prevent post-operative ischemia and thrombosis. *Med Hypotheses*, 2000,55: 164-167.

(收稿日期:2002-03-05)
(本文编辑 周宇红)

·短篇报道·

日间连续性静脉-静脉血液滤过治疗多器官功能不全综合征

边学燕 李汉朝 陈丕平 唐震珠

连续性肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)现已较多应用于多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的治疗,并显示了良好前景。作者从1996年6月至2001年12月应用CRRT中的日间连续性静脉-静脉血液滤过治疗(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)技术,治疗19例MODS患者,现报道如下。

1 材料与方 法

1.1 病例 MODS患者19例,男12例,女7例,平均(45±15)岁,平均衰竭脏器数3个,APACHE II评分20~30分13例,30~40分6例,平均评分26分。基本病因:重症流行性出血热5例,严重挤压伤3例,急性出血坏死性胰腺炎3例,脑溢血伴十二指肠穿孔3例,急性化脓性胆管炎并发胆囊穿孔2例,肺癌及胸腺瘤术后各1例,感染性休克伴弥漫性血管内凝血1例。19例均有少尿型肾衰,其中无尿10例,心衰12例,低血压9例,急性呼吸窘迫综合征8例,脑衰竭8例,肝衰竭6例,活动性出血5例。

1.2 方法 19例均采用日间CVVH或连续性静脉-静脉血液透析滤过(continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF),经股静脉或颈内静脉插管方法建立血管通道,应用日本产RENAK SPAN滤器,置换液采

用Port配方,用后稀释法输入,对高分解代谢患者穿插进行血液透析或血液透析滤过。根据MODS患者具体的病情来决定血流量(150~250ml/min)、治疗时间(5~12h)、肝素剂量、脱水量及置换液流量,每次连续性肾脏替代疗法前后测BUN, SCr, K⁺, Na⁺, Cl⁻及从动脉抽血检查pH值,血碳酸氢根。

2 结 果

每日CRRT治疗5~12h,置换液流量2000~3000ml/h,置换液总量12~24L,平均置换液量(16.2±6.3)L,平均每例CRRT总治疗时间(50.0±8.5)h。高容量血症,急性左心衰均得到控制,同时满足临床大量补液的需要。CVVH治疗后电解质、动脉血pH、血碳酸氢根均在正常范围,SCr, BUN明显下降(P<0.05)。10例存活,9例死亡,死因分别为感染性休克4例,急性呼吸窘迫综合征3例,消化道出血、心源性休克各1例。

3 讨 论

通过本组实践,作者认为CRRT中的CVVH技术在临床上有较实用和较好的近期效果。①CRRT可有效纠正水、电解质和酸碱平衡失调,维持内环境稳定。②控制氮质血症及清除部分炎症介质。③能确保心、肾功能不全的患者出入液体平衡、静脉营养支持治疗不受限制。④血流动力学稳定,患者有很好的耐受性。

(收稿日期:2002-08-28)
(本文编辑 周宇红)

作者单位:315010 宁波,宁波市第一医院
作者简介:边学燕,女,医学学士,主治医师
通讯作者:边学燕,电话:0574-63355356; E-mail: nbxxj1969@nbip.net