

谷氨酰胺预处理对体外循环下心脏瓣膜置换术患者心肌的保护作用

李玉成¹, 胡啸玲¹, 刘文捷¹, 石永忠², 李波³, 马欣¹, 彭庆明¹

(1. 南华大学附属第一医院麻醉科, 湖南省衡阳市 421001;

中南大学 2 病理生理学教研室, 3 病理学教研室, 湖南省长沙市 410083)

[关键词] 谷氨酰胺; 心脏瓣膜置换术; 心肌肌钙蛋白 I

[摘要] 目的 研究谷氨酰胺预处理对体外循环下心脏瓣膜置换术患者心肌的保护作用。方法 将 60 例择期在体外循环下行二尖瓣和/或主动脉瓣置换术患者随机分为谷氨酰胺预处理组 ($n=30$) 和对照组 ($n=30$), 谷氨酰胺预处理组患者在手术前 4 天开始经外周静脉给予谷氨酰胺 0.5 g/kg 每天一次, 手术当天在麻醉诱导后切皮前经中心静脉给予相同剂量的谷氨酰胺, 总计 5 次; 对照组仅给予等量的生理盐水。两组麻醉方法及用药相同。分别于麻醉后切皮前 (T_1)、开放主动脉后 60 min (T_2)、6 h (T_3)、12 h (T_4)、24 h (T_5) 分别抽取桡动脉血 10 mL 测定心肌肌钙蛋白 I 并于开放主动脉后 30 min 取右心耳心肌组织约 1~2 g 做病理切片检查。记录各个时点患者的血压以及患者停转流后多巴胺及硝普钠的用量。结果 光镜下, 对照组心肌间隙及血管周围有大量白细胞浸润, 而谷氨酰胺预处理组则明显少于对照组; 两组心肌肌钙蛋白 I 从 T_2 时点开始显著增加 ($P < 0.05$), T_4 时点达到峰值, 以后逐渐下降, 且谷氨酰胺预处理组自 T_2 时点开始较对照组显著降低 ($P < 0.05$); 两组在硝普钠用量差别不大的情况下, 谷氨酰胺预处理组多巴胺的用量显著低于对照组。结论 谷氨酰胺预处理对体外循环下心脏瓣膜置换术患者心肌具有保护作用。

[中图分类号] R6

[文献标识码] A

Protection Effect of Glutamine Pretreatment on the Cardiomyocytes of Patients Undergoing Cardiac Valve Replacement in Cardiopulmonary Bypass

LI Yu-Cheng HU Xiao-Lin LIU Wen-Jie SHI Yong-Zhong LI Bo MA Xin and PENG Qing-Ming

(The First Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, China)

[KEY WORDS] Glutamine Cardiac Valve Replacement Cardiac Troponin I

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the protection effect of glutamine pretreatment on the cardiomyocyte of the patients undergoing cardiac valve replacement in cardiopulmonary bypass. **Methods** Sixty patients undergoing cardiac valve replacement under CPB were randomly divided into two groups: control group ($n=30$) and glutamine pretreatment group ($n=30$). The patients in glutamine pretreatment group had intravenous injection by drip with glutamine 0.5 g/kg through the peripheral vein four days before operation, once a day. After endotracheal intubation, the same volume glutamine was injected through the centre vein at the operation day. Only the same volume of sodium chloride was injected in control group. The same anesthetic drug and plan were given in both groups. To examine serum cardiac troponin I (cTnI), the arterial blood samples were drawn at the following time point after endotracheal intubation (T_1), 60 min (T_2), 6 h (T_3), 12 h (T_4) and 24 h (T_5) after aortic de-clamped. The right atrial tissue samples 1~2 g were taken for microscopic examination 30 min after aortic de-clamped. The amount of dopamine, sodium nitroprusside were used and the rate of spontaneous heart resuscitation in both groups were recorded. **Results** By light microscopy, histochemical staining showed that there were a great number of leucocyte infiltration in cardiac muscle and capillary vessel of the patients in control group and the degree of leucocyte infiltration decreased in glutamine pretreatment group. The concentration of serum cTnI in both groups was increased significantly from T_2 to T_3 ($P < 0.05$), and it reached to maximum at T_4 , but the value of the concentration of plasma cTnI at all time points was lower in glutamine pretreatment group except T_1 than that in control group ($P < 0.05$). Less dopamine was used in glutamine pretreatment group ($P < 0.05$), while sodium nitroprusside used did not show significant difference in both groups. **Conclusion** Glutamine pretreatment has protection effects on the patients undergoing cardiac valve replacement in cardiopulmonary bypass.

[收稿日期] 2009-01-07 [修回日期] 2009-09-10

[基金项目] 湖南省衡阳市科委资助项目 (2002-13)

[作者简介] 李玉成, 副教授, 研究方向为临床心血管麻醉及疼痛治疗。胡啸玲, 博士, 副教授, 研究方向为心血管麻醉。通讯作者刘文捷, 主治医师, 研究方向为心血管麻醉及细胞信号传导, Email为 rejeet1234@163.com.

谷氨酰胺是动物血液中最丰富的一种游离氨基酸(约 700 $\mu\text{mol/L}$ 或全氨基酸的 20%),除作为蛋白质和肽的组分外,其在维持机体酸碱平衡、调节机体免疫机能以及为特定器官、组织甚至细胞的物质和能量代谢提供原料等方面具有重要作用。近年来,国内外对谷氨酰胺的研究主要集中于其对肠道粘膜的保护作用方面,证实了谷氨酰胺对减少内毒素/细菌移位及“二次打击”、减轻多种原因(缺血缺氧、放疗化疗等)引起的肠粘膜损伤,改善肠粘膜细胞的能量代谢等均有良好的效果^[1]。国外虽有对谷氨酰胺在心脏方面的研究报道,但多是内毒素损伤时改善心肌能量代谢等方面的研究^[2-5],而把谷氨酰胺直接应用于临床心脏手术后心肌缺血再灌注损伤的研究则未见报道。本研究观察谷氨酰胺对体外循环下心肌缺血再灌注损伤的影响,探讨谷氨酰胺对心肌有无保护作用。

1 对象和方法

1.1 病例选择与分组

选择风湿性心脏病拟行二尖瓣和/或主动脉瓣瓣膜置换术患者 60 例,ASA Ⅱ或 Ⅲ级,年龄 20~60 岁,性别不限,随机分为对照组和谷氨酰胺预处理组,每组 30 例。术前心功能 Ⅱ或 Ⅲ级,无严重肝肾功能障碍,无糖尿病、心绞痛、心肌梗死病史,无高血压、甲状腺疾病、血液病及其他代谢障碍性疾病,术前未长期使用糖皮质激素、三环类抗抑郁药、抗生素,或抗生素至少停药两周,无严重感染性疾病。

1.2 预处理方法

所有入选患者术前均被告知试验方法和目的,并征得患者的同意,谷氨酰胺预处理组患者即在手术前 4 天开始经外周静脉给予谷氨酰胺 0.5 g/kg(力肽,费森尤思-卡比公司),1 份谷氨酰胺溶解于 5 份复方氨基酸溶液中输注,每天 1 次,手术当天在麻醉诱导后切皮前经中心静脉给予相同剂量的谷氨酰胺,总计 5 次;对照组则不给予谷氨酰胺,仅给与体积相等的生理盐水。

1.3 麻醉方法及观测指标

两组均采用咪唑安定 0.08~0.12 mg/kg,芬太尼 5~10 $\mu\text{g/kg}$ 及维库溴铵 0.1 mg/kg 麻醉诱导,插管后间断静脉注射芬太尼、咪唑安定及维库溴铵。两组体外循环前维持收缩压 90~120 mmHg 舒张压 50~80 mmHg 心率 60~90 次/分之间,以维持麻醉平稳。体外循环采用 Sams9000 型人工心肺机,鼓泡式氧合器,转流期间灌注流量维持在 2.2~2.4

$\text{L}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$,平均动脉压(MAP)维持在 60~80 mmHg 浅低温 30°C~35°C,中度血液稀释红细胞压积 25%~30%,心脏停跳采用主动脉根部灌注 4°C 晶体高钾停跳液。于上腔静脉开放后持续静脉输注多巴胺 4~10 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 及硝普钠 5~20 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 以维持循环。用 Marquette Eagle 4000 多参数监测仪(GE 公司,美国)监测患者 MAP、中心静脉压(CVP)、心率、心电图、氧饱和度(SpO_2)、呼气末二氧化碳浓度(PETCO_2)、鼻咽温以及肛温。分别于麻醉后切皮前(T_1)、开放主动脉后 60 min(T_2)、6 h(T_3)、12 h(T_4)、24 h(T_5)分别采取桡动脉血 10 mL 用美国雅培 AXSYM 免疫分析仪微离子捕捉酶免分析法测定心肌肌钙蛋白 I(cTnI)浓度。并于开放主动脉后 30 min 取右心耳心肌组织约 1~2 g 做病理切片检查。记录各个时点患者的血压以及患者停转流后多巴胺及硝普钠的用量。

1.4 统计学方法

采用 SPSS11.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用方差分析,组间比较采用配对 t 检验,计数资料采用确切概率法检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

两组术前一般情况及手术类别构成比差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组术中血压、转流期间灌注压、转流时间、升主动脉阻断时间麻醉药物的使用剂量以及硝普钠总用量差异均无统计学意义($P > 0.05$);谷氨酰胺预处理组多巴胺总用量明显少于对照组($P < 0.01$),而自动复跳率明显高于对照组($P < 0.01$;表 1)。

表 1 两组患者体外循环及心脏复苏情况比较($n=30$)

项目	对照组	谷氨酰胺预处理组
升主动脉阻断时间(m in)	58 ± 19	61 ± 15
转流时间(m in)	74 ± 21	76 ± 23
复跳构成比	4/6	8/2 ^a
硝普钠总用量(mg)	945 ± 64	831 ± 76
多巴胺总用量(mg)	761 ± 52	312 ± 48 ^a

a 为 $P < 0.05$ 与对照组相比。

2.2 心肌肌钙蛋白 I 的变化

两组患者血清 cTnI 浓度从 T_2 时点开始升高, T_4 时点达到高峰,以后逐渐下降,但仍然要高于术前,且谷氨酰胺预处理组血清 cTnI 浓度自 T_2 时点

开始均较对照组显著降低 ($P < 0.05$, 表 2)。

2.3 组织病理学改变

对照组患者心肌细胞间隙和小血管周围可见明

显的白细胞浸润, 而谷氨酰胺预处理组患者心肌细胞间隙和小血管周围白细胞浸润不明显 (图 1)。

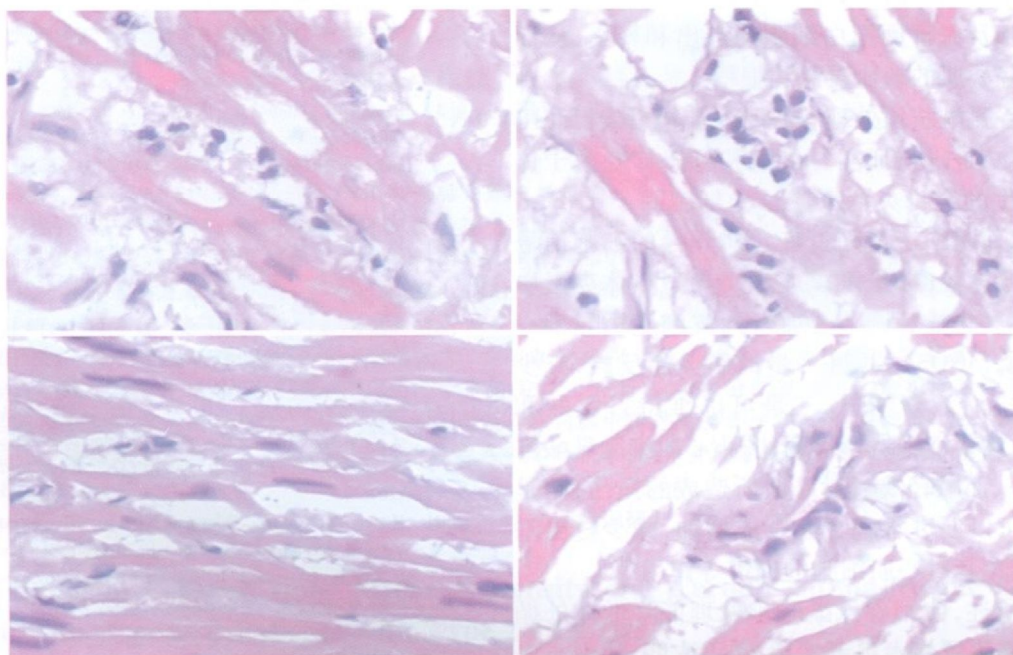


图 1 光镜下观察心肌组织切片 (HE × 200) 左上为对照组患者心肌细胞间隙可见明显的白细胞浸润, 右上为对照组心肌小血管周围可见明显的白细胞浸润, 左下为谷氨酰胺预处理组心肌细胞间隙未见明显的白细胞浸润, 右下为谷氨酰胺预处理组心肌小血管周围未见明显的白细胞浸润。

表 2 各时点 cTnI 的变化 ($\mu\text{g/L}$)

时点	对照组	谷氨酰胺预处理组
T ₁	0.21 ± 0.08	0.24 ± 0.11
T ₂	15.10 ± 2.57 ^c	12.26 ± 3.54 ^{ac}
T ₃	38.74 ± 5.18 ^c	18.37 ± 3.35 ^{ac}
T ₄	79.87 ± 10.25 ^c	25.47 ± 8.52 ^{bc}
T ₅	44.22 ± 5.34 ^c	20.47 ± 6.38 ^{ac}

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$, 与对照组相比; c为 $P < 0.05$ 同组内与 T₁ 时点相比。

3 讨论

为了更有效的保证心内直视手术的成功并改善手术患者的预后, 人们对于缺血再灌注损伤心肌保护的研究也越来越深入。目前对于心肌缺血再灌注损伤的保护措施主要分为两大类: 缺血预适应及药物预处理。但由于技术和方法上的欠缺, 缺血预适应仍然停留在动物实验阶段^[6], 在临床上难以常规开展, 所以临床上心肌保护的措施更多的集中在药物预处理上。因为能在体内合成, 谷氨酰胺一直被认为是一种非必需氨基酸。现在发现当动物处于应激或病理状态时, 内源合成的谷氨酰胺不能满足机

体需要, 甚至发生体内谷氨酰胺的耗竭而必须由外源补充。这种状况下谷氨酰胺由于其独特复杂的生理功能而被定义为机体的“条件性必需氨基酸”。

本研究选择在体外循环下行心脏瓣膜置换术的患者, 根据以往的研究表明, 谷氨酰胺在体内发挥作用存在时间依赖性, 因此, 本研究采用术前 4 天即开始静脉滴注谷氨酰胺。本研究中, 两组患者术前一般情况、手术类别构成比、术中血压、转流期间灌注压、转流时间、升主动脉阻断时间、麻醉药物的使用剂量以及硝普钠总用量差异均无统计学意义; 谷氨酰胺预处理组的复跳构成比 (自动/电击) 明显高于对照组, 而且术后多巴胺的用量也要明显减少, 提示使用谷氨酰胺预处理不仅能提高瓣膜置换术后心脏的自动复跳率, 还能减少术后强心药物的使用。本研究还发现, 两组患者血清 cTnI 浓度从 T₂ 时点开始升高, T₄ 时点达到高峰, 以后逐渐下降, 但仍然要高于术前, 且对照组自 T₂ 时点开始均较谷氨酰胺预处理组要显著升高, 提示心肌从开放主动脉 60 min 后损伤开始加重, 并在术后 12 h 达到高峰, 这与以往对于体外循环手术后心肌损伤的研究结果基本一致, 而谷氨酰胺预处理组由于使用了谷氨酰胺预

处理,因此该组患者心肌缺血再灌注损伤较对照组要明显减轻。另外从病理切片中可以看到,谷氨酰胺预处理组心肌纤维及血管周围的白细胞的聚集程度较对照组要明显减少,提示谷氨酰胺能有效地减少心肌细胞及血管周围白细胞的渗出和聚集,从而进一步减轻心肌的缺血再灌注损伤。

推测谷氨酰胺预处理有心肌保护作用的机制可能有4个:一是研究证实谷氨酰胺可以抑制由于体外循环产生的全身炎症反应诱导细胞因子TNF- α 释放^[7],从而阻断一系列炎症介质介导的细胞信号转导的主要途径;二是可以促进诱导型热休克蛋白70(HSP70)合成和调节心血管内皮细胞诱导型一氧化氮合酶(NOS),并进一步抑制炎症反应,减少心肌缺血再灌注损伤^[8];三是可以维持谷氨酸和ATP浓度,改善细胞能量代谢,防止心肌细胞乳酸堆积等^[5,9],从而减轻缺氧对心肌所造成的损伤;四是谷氨酰胺可以促进谷胱甘肽合成增加,减少自由基的产生,避免其对心肌细胞的损害等作用^[10]。

综上所述,使用谷氨酰胺预处理能降低体外循环下心脏瓣膜置换术患者术后cTnI浓度,减少心血管活性药物的使用,提高术后心脏的自动复跳率,并减少心肌纤维及血管周围白细胞的聚集程度,能有效地起到心肌保护的作用。

[致谢] 衷心感谢中南大学湘雅二医院麻醉科吕志平主任及胸外科刘锋教授在本研究中的大力支持。

[参考文献]

- [1] 董红林, 司兆学. 谷氨酰胺对肠道损伤的保护作用及其机制[J]. 世界华人消化杂志, 1998, 6(8): 722-723
- [2] Sabine GZ, Stephan von H, Aidan PB, et al. Pathophysiologic quantities of endotoxin-induced tumor necrosis factor- α release in whole blood from patients with chronic heart failure [J]. *Am J Cardiol* 2002, 90(12): 1226-230
- [3] Rennie M J, Bowtell JL, Bruce M, et al. Interaction between glutamine availability and metabolism of glycogen, tricarboxylic acid cycle intermediates and glutathione [J]. *J Nutr*, 2001, 131(Suppl): 2488S-490S
- [4] Khogali SE, Pringle SD, Weryk BV, et al. Is glutamine beneficial in ischemic heart disease [J]. *Nutrition*, 2002, 18(2): 123-126
- [5] Khogali SE, Harper AA, Lyall JA, et al. Effects of L-glutamine on post-ischaemic cardiac function: protection and rescue [J]. *J Mol Cell Cardiol* 1998, 30(4): 819-827
- [6] 牛铁生, 齐国先, 付鹏, 等. 缺血预适应对大鼠急性心肌梗死缺氧诱导因子1 α 表达的影响及蛋白激酶C信号通路的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(10): 796-800
- [7] Sabine GZ, Stephan von H, Aidan PB, et al. Pathophysiologic quantities of endotoxin-induced tumor necrosis factor- α release in whole blood from patients with chronic heart failure [J]. *Am J Cardiol* 2002, 90(12): 1226-230
- [8] Hayashi Y, Sawa Y, Fukuyama N, et al. Preoperative glutamine administration induces heat shock protein 70 expression and attenuates cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response by regulating nitric oxide synthase activity [J]. *Circulation*, 2002, 106(20): 2601-607
- [9] Sulein AM, Moffatt AC, Dilmis WC, et al. Effect of ischemia and reperfusion on the intracellular concentration of taurine and glutamine in the hearts of patients undergoing coronary artery surgery [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1997, 1324(2): 223-231
- [10] Roth E, Oehler R, Manhart N, et al. Regulatory potential of glutamine - relation to glutathione metabolism [J]. *Nutrition*, 2002, 18(3): 217-221

(此文编辑 文玉珊)