

# 上肢远程缺血预处理对颈动脉内膜剥脱术患者脑损伤的保护作用

刘万超 王晶晶 张 萌 吴康丽 陈秀侠

**摘 要** **目的** 探讨上肢远程缺血预处理对颈动脉内膜剥脱术(CEA)患者脑损伤的保护作用。**方法** 选取择期行颈动脉内膜剥脱术患者40例,采用数字表法随机分为预处理组(R组,  $n=20$ )和对照组(C组,  $n=20$ )。R组在麻醉诱导后利用血压计充气囊至200mmHg,持续5min后放气,间隔5min再次重复,共3次。C组用袖带绑在上肢30min,不做任何处理。于术中和颈动脉开放后2、6、24、48h检测两组患者血清中的S100 $\beta$ 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平;比较两组患者术前1天和术后7天简易精神状态量表(MMSE)的评分,并观察术后并发症发生率。**结果** 两组内 $T_1 \sim T_3$ 各时间点的血清S100 $\beta$ 蛋白和NSE水平均明显高于 $T_0$ 时间点( $P<0.05$ ),预处理组 $T_1 \sim T_3$ 各时点的血清S100 $\beta$ 蛋白和NSE水平均明显低于对照组相应时间点( $P<0.05$ )。两组患者术后7天MMSE评分均明显低于术前1天( $P<0.05$ ),预处理组发生术后认知功能障碍(POCD)有1例(5%),对照组发生POCD有5例(25%)、脑梗死1例(5%)、脑出血1例(5%),组间总的并发症发生率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 上肢远程缺血预处理可降低颈动脉内膜剥脱术患者血清中S100 $\beta$ 蛋白和NSE水平,有效降低患者的脑损伤的程度,降低POCD的发生率,有效减少术后并发症的发生,具有一定的脑保护作用。

**关键词** 远程缺血预处理 颈动脉内膜剥脱术 脑保护

中图分类号 R614

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.11.037

**Protective Effects of Limb Remote Ischemic Preconditioning on Brain Injury in Patients during Carotid Endarterectomy.** Liu Wanchao, Wang Jingjing, Zhang Meng, et al. Xuzhou Medical University, Jiangsu 221004, China

**Abstract** **Objective** To investigate the protective effects of limb remote ischemic preconditioning on brain injury in patients during carotid endarterectomy. **Methods** Forty patients undergoing elective carotid endarterectomy were randomly divided into two groups: intervention group (group R,  $n=20$ ) and control group (group C,  $n=20$ ). After induction of anesthesia, group R was inflated an upper extremity blood pressure cuff for  $3 \times 5$  min to 200mmHg. Group C was tied to the upper limb for 30min with cuff, without any treatment. Serum levels of S100 $\beta$  protein and neuron-specific enolase (NSE) in the two groups were detected preoperatively and at 2h, 6h, 24h and 48h after declamping of carotid artery. The mini-mental state examination (MMSE) score was compared between the two groups before operation and 7 days after operation, and observe the incidence of postoperative complications. **Results** The serum levels of S100 $\beta$  protein and NSE from  $T_1$  to  $T_3$  were significantly higher than those of  $T_0$  in intervention group and control group ( $P<0.05$ ). In intervention group, the S100 $\beta$  protein and NSE level from  $T_1$  to  $T_3$  were significantly lower than those of control group ( $P<0.05$ ). The MMSE's value of day 7 after operation was significantly lower than that of basis (preoperative) in both groups. One patient (5%) suffered POCD in intervention group. In control group, five patients (25%) suffered POCD, one patient (5%) suffered cerebral infarction, and one patient (5%) suffered intracerebral hemorrhage. In intervention group, the overall incidence of complications were significantly lower than those of control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Limb remote ischemic preconditioning has some protective effects on brain, through decreasing the level of serum S100 $\beta$  and NSE during carotid endarterectomy patients. It also decrease the cerebral injury, Reducing the incidence of POCD, and reducing the incidence of postoperative complication seffectively.

**Key words** Remote ischemic preconditioning; Carotid endarterectomy; Brain protection

颈动脉狭窄是缺血性脑卒中最常见原因之一。颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)是症

状性和无症状性颈动脉狭窄大于70%的优选治疗方式<sup>[1-3]</sup>。手术要求暂时夹闭颈动脉远端和近端,然后开放,这可能会引起脑缺血再灌注损伤。

缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)是器官短暂的、非致命性的缺血损害,能够增加器官对再次致命性的缺血损害的耐受,减少缺血性损害<sup>[4]</sup>。

作者单位:221004 徐州医科大学(刘万超、王晶晶、张萌、吴康丽);徐州医科大学附属医院(陈秀侠)

通讯作者:陈秀侠,电子信箱:cxlxxy@sina.com

近年来,远程缺血预处理(remote ischemic preconditioning,RIPC)在心脏保护方面研究甚多,然而在脑保护方面研究有限,尤其在对大脑有不同程度损伤的颈动脉内膜剥脱术中。因此本研究探讨上肢远程缺血预处理对颈动脉内膜剥脱手术脑损伤的保护作用,以寻求颈动脉内膜剥脱手术简单易行的脑保护措施。

资料与方法

1. 一般资料:本研究经医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。选取 2017 年 1~12 月徐州医科大学附属医院择期进行颈动脉内膜剥脱术患者 40 例。入选标准:患者年龄 60~80 岁,ASA 分级 I 级或 II 级,既往无器质性心脏病史,无精神/神经疾病史,采用数字表法随机分为 R 组和 C 组,每组 20 例。排除标准:上肢截肢不能袖带充气者,术后不配合采血者,NYHA 心功能 III~IV 级者,各种原因需要二次手术者。

2. 麻醉方法:所有患者严格执行术前的禁食、禁饮标准,术前 30min 静脉注射戊乙奎醚 0.01mg/kg,泼尼松 10mg。麻醉诱导静脉给予咪达唑仑 0.04mg/kg,依托咪酯 0.3mg/kg,舒芬太尼 0.3μg/kg,顺苯磺酸阿曲库铵 0.3mg/kg,待 BIS 值降至 50 以下,行气管插管,气管插管后行机械通气,控制呼吸频率 12 次/分,潮气量 8~10ml/kg,维持呼气末二氧化碳分压(P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>)40mmHg(1mmHg=0.133kPa)左右。术中药物维持采用静脉靶控输注,丙泊酚效应室浓度 2.0~2.5μg/ml,瑞芬太尼效应室浓度 1.5~3.0μg/ml,1%的七氟烷持续吸入,使 BIS 值维持在 40~50,术中间断给予顺苯磺酸顺式阿曲库铵维持肌肉松弛。

3. 上肢远程缺血预处理方法:R 组在麻醉诱导后利用血压计袖带充气囊至 200mmHg 持续 5min,间隔 5min 再次加压,共 3 次<sup>[5]</sup>。在远端缺血预处理过程中患者可能会出现上肢缺血事件,但本研究所有预处理患者均无不良事件发生。

4. 标本采集、检测与评估方法:两组均于术前及术后 2、6、24、48h 经肘静脉穿刺采集血样 4ml,3000r/min 离心 10min,-80℃ 下储存血清,全部样本收集后统一检测脑损伤标志物 S100β 蛋白、NSE 的含量,S100β 蛋白、NSE 的含量采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA 法)检测,试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。所有检测均严格按照仪器说明书和试剂盒操作。术前 1 天和术后 7 天使用 MMSE 评估认知功能,包括测试患者的定向、识别记忆、计算、语言空间结构能力、注意力等。当术后 MMSE 评分低于术前基础值 2 分,术后认知功能障碍的诊断成立<sup>[6]</sup>。所有患者认知功能由同一实验者进行测试与评估。

5. 统计学方法:采用 SPSS 16.0 统计学软件进行数据处理。正态分布计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,不同时间点之间的比较采用重复测量单因素方差分析;同一时间点的比较采用多变量方差分析;计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:两组患者性别、年龄、BMI、ASA、手术时间、颈动脉夹闭时间等一般情况比较差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况比较( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

| 组别  | 男性/女性 | 年龄(岁)  | BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | ASA(I/II) | 手术时间(min) | 颈动脉夹闭时间(min) |
|-----|-------|--------|-------------------------|-----------|-----------|--------------|
| R 组 | 14/6  | 66 ± 6 | 23.4 ± 1.7              | 15/5      | 144 ± 16  | 30 ± 7       |
| C 组 | 13/7  | 67 ± 5 | 23.7 ± 2.1              | 16/4      | 142 ± 17  | 29 ± 7       |

2. 脑损伤标志物:与 T<sub>0</sub> 时比较,两组血清中 S100β 蛋白、NSE 水平在 T<sub>1</sub>~T<sub>3</sub> 时均明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。R 组 T<sub>1</sub>~T<sub>3</sub> 时血清中

S100β 蛋白、NSE 水平均明显低于 C 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 2)。

表 2 两组患者各个时间点血清 S100β 蛋白、NSE 水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

| 指标          | 组别  | T <sub>0</sub> | T <sub>1</sub>             | T <sub>2</sub>             | T <sub>3</sub>             | T <sub>4</sub> |
|-------------|-----|----------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|
| S100β(μg/L) | C 组 | 0.37 ± 0.05    | 0.77 ± 0.10                | 1.11 ± 0.09                | 0.82 ± 0.07                | 0.40 ± 0.05    |
|             | R 组 | 0.38 ± 0.06    | 0.71 ± 0.05 <sup>##</sup>  | 1.00 ± 0.11 <sup>##</sup>  | 0.76 ± 0.10 <sup>##</sup>  | 0.39 ± 0.06    |
| NSE(μg/L)   | C 组 | 6.65 ± 1.67    | 23.43 ± 3.56               | 32.45 ± 4.23               | 21.01 ± 3.09               | 7.83 ± 1.85    |
|             | R 组 | 6.77 ± 1.26    | 19.72 ± 4.19 <sup>##</sup> | 28.87 ± 3.83 <sup>##</sup> | 11.29 ± 2.11 <sup>##</sup> | 7.30 ± 1.54    |

与 T<sub>0</sub> 比较,\* $P < 0.05$ ;与 C 组比较,<sup>##</sup> $P < 0.05$

3. MMSE 评分:两组患者术前 1 天和术后 7 天 MMSE 评分比较差异无统计学意义。但两组患者术后 7 天 MMSE 评分均明显低于术前评分,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 3)。

表 3 两组患者术前、术后 MMSE 评分比较( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

| 组别  | 术前 1 天 MMSE 评分(分) | 术后 7 天 MMSE 评分(分) |
|-----|-------------------|-------------------|
| R 组 | 27.4 ± 2.0        | 26.5 ± 2.2*       |
| C 组 | 27.5 ± 1.8        | 26.0 ± 2.0*       |

与术前 1 天 MMSE 评分比较,\* $P < 0.05$

4. 并发症:C 组术后脑梗死发生 1 例,脑出血发生 1 例,POCD 发生 5 例,R 组只发生了 1 例 POCD。与 C 组比较,R 组术后总并发症发生率明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 讨 论

目前临床上治疗颈动脉狭窄的手术方式主要是两种,一种是颈动脉内膜剥脱术,另一种是颈动脉支架置入术。2010 年 Brott 等<sup>[7]</sup>的研究表明,颈动脉内膜剥脱术在预防脑卒中方面明显优于颈动脉支架手术。最近的 Meta 分析表明,在长期随访中,颈动脉支架手术患者脑卒中发生率明显高于内膜剥脱术患者<sup>[8]</sup>。然而,颈动脉内膜剥脱术中颈动脉短暂夹闭及开放可导致脑缺血再灌注损伤。Daniel 等<sup>[3]</sup>进行了 Meta 分析并指出,肢体远端缺血预处理可以增加脑对再次缺血的耐受性,减轻缺血再灌注损伤。

缺血预处理是器官短暂的、非致命性的缺血损害,能够增加器官对再次致命性的缺血损害的耐受,减少缺血性损害。Bhuiyan 等<sup>[9]</sup>发现缺血预处理可减轻小鼠脑梗死面积、减轻脑水肿,改善神经功能评分。随着研究的进展,远程缺血预处理的脑保护作用得到越来越多的研究,动物实验表明 RIPCI 能明显减轻大鼠大脑中动脉缺血模型缺血 2h 再灌注 24h 后脑梗死面积,证明了 RIPCI 对大脑的保护作用<sup>[10]</sup>。但关于 RIPCI 对脑的保护作用目前还多为实验性研究。本研究发现 RIPCI 对颈动脉内膜剥脱术患者脑损伤有一定的保护作用。

本研究选择 S100β 蛋白及 NSE 作为早期脑保护的观察指标。S100β 蛋白是神经组织蛋白质的一种,具有高度的脑特异性,是评价早期脑损伤和判断预后的重要指标<sup>[11]</sup>。NSE 是中枢神经系统(CNS)特异性蛋白,当颅内出现多种损伤缺血、缺氧时,胞质内的

NSE 即被释放入血,可作为颅内损伤的标志物<sup>[12]</sup>。S100β 蛋白及 NSE 均为脑损伤的特异性标志物,二者结合监测特异性较高<sup>[13]</sup>。本实验中,两组患者血清 S100β 蛋白及 NSE 的水平在颈动脉开放后开始逐渐增高,术后 6h 达到高峰,术后 24h 出现降低,说明 CEA 术中确实存在脑损伤,且多为可逆性存在。根据本试验结果,上肢缺血预处理方法可以显著降低术后 S100β 蛋白及 NSE 水平升高的程度,说明此处理方法有脑保护作用。

POCD 多发生在老年患者手术麻醉后,主要表现为手术麻醉后出现定向能力、记忆能力、注意力、语言理解力等中枢神经功能受损改变<sup>[14]</sup>。MMSE 是目前国际上使用比较普遍的认知功能障碍筛查工具之一<sup>[15]</sup>。该量表包括包括定向、记忆、计算力及注意力、延迟记忆、命名、复述、阅读及语言理解和视空间等认知域。本研究两组术后 MMSE 评分与术前相比明显下降,说明该手术对患者有一定程度的脑损伤。但缺血预处理组 POCD 的发生率较未处理明显降低,提示上肢缺血预处理方法可以减轻脑损伤,降低 POCD 的发生率。本研究 C 组术后脑梗死发生 1 例,脑出血发生 1 例,POCD 发生 5 例,R 组只发生了 1 例 POCD。C 组术后脑梗死发生可能与术中阻断颈动脉导致脑缺血有关,而 R 组未发生脑梗死,说明缺血预处理对脑缺血有一定的保护作用。脑出血则是由于术后血压控制不佳,脑灌注增加导致。经过及时的对症处理后,两位患者都未出现明显的后遗症。与 C 组比较,R 组术后总并发症发生率明显降低,说明缺血预处理能有效降低 CEA 术后并发症的发生率,能有效改善患者的预后。

本试验纳入病例数偏少,仅 40 例样本例数。并且 MMSE 评分容易受到受试者主观、文化程度等因素的影响,因此本试验的客观性也受到一定影响。另外,本试验只关注了患者术后早期的认知功能,对患者术后长期认知功能是否有影响仍有待于进一步研究的观察。

### 参考文献

- 1 Naylor AR. What is the current status of angioplasty vs endarterectomy in patients with asymptomatic carotid artery disease? [J]. J Cardiovasc Surg:Torino, 2007, 48(2):161-180
- 2 Naylor AR. Where next after SPACE and EVA-3S: the good, the bad and the ugly [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2007, 33(1):44-47
- 3 Daniel B, Peter K, Marijn K, et al. Remote ischemic conditioning to protect against ischemia-reperfusion injury: a systematic review and

- meta analysis [J]. PLoS One, 2012, 7(7):e421-432
- 4 Bhuiyan MI, Kim YJ. Mechanisms and prospects of ischemic tolerance induced by cerebral preconditioning [J]. Int Neurol, 2010, 14(4): 203-212
  - 5 Tülü S, Mulino M, Pinggera D, *et al.* Remote ischemic preconditioning in the prevention of ischemic brain damage during intracranial aneurysm treatment (RIPAT): study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2015, 16: 594
  - 6 Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly [J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2003, 17(2):259-272
  - 7 Brott TG, Hobson RW, Howard G, *et al.* Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis [J]. N Engl J Med, 2010, 363:11-23
  - 8 Sardar P, Chatterjee S, Aronow HD, *et al.* Carotid artery stenting versus endarterectomy for stroke prevention: a meta-analysis of clinical trials [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(18):2266-2275
  - 9 Bhuiyan MI, Kim YJ. Mechanisms and prospects of ischemic tolerance induced by cerebral preconditioning [J]. Int Neurol, 2010, 14(4):203-212
  - 10 Hahn CD, Manliot C, Schmidt MR, *et al.* Remote ischemic per-conditioning: a novel therapy for acute stroke? [J]. Stroke, 2011, 42(10):2960-2962
  - 11 Zhang YE, Fu SZ, Li XQ, *et al.* PEP-1-SOD1 protects brain from ischemic insult following asphyxial cardiac arrest in rats [J]. Resuscitation, 2011, 82(8):1081-1086
  - 12 Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, *et al.* S100 $\beta$  protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: a prospective observational study [J]. Eur J Anaesthesiol, 2016, 33(9):681-689
  - 13 刘金乐, 滕金亮, 邢珍, 等. 右美托咪定对心肺转流瓣膜置换术患者 S100 $\beta$  蛋白和神经元特异性烯醇化酶的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(8):752-754
  - 14 Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly [J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2003, 17(1):259-272
  - 15 唐娟娟, 肖军. 蒙特利尔认知评估量表与简易精神状态量表在认知功能障碍筛查中的应用与比较 [J]. 实用医院临床杂志, 2011, 8(2):193-195

(收稿日期:2018-02-23)

(修回日期:2018-03-10)

# 肺保护性通气策略对胸腔镜下肺癌根治术患者的肺保护效应

李晴晴 李亚鹏 刘 苏 刘功俭

**摘 要** **目的** 探讨肺保护性通气策略对胸腔镜下肺癌根治术患者的肺保护效应。**方法** 择期在全身麻醉下行胸腔镜肺癌根治术患者 96 例, ASA 分级 I 或 II 级, 采用数字表法将患者随机分成 3 组, 即常规通气组 (CV 组)、100% 吸入氧浓度 (FiO<sub>2</sub>) 保护性通气组 (PV-I 组)、60% FiO<sub>2</sub> 保护性通气组 (PV-II 组), 每组 32 例。CV 组 V<sub>T</sub> 10ml/kg, FiO<sub>2</sub> 100%; PV-I 组与 PV-II 组, V<sub>T</sub> 6ml/kg + PEEP 5cmH<sub>2</sub>O + 肺复张, PV-I 组 FiO<sub>2</sub> 100%, PV-II 组 FiO<sub>2</sub> 60%。3 组吸呼比 1:1.5, 氧流量 1L/min, 调节呼吸频率维持 P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> 在 35~45mmHg。于双肺通气 10min (T<sub>1</sub>)、单肺通气 30min (T<sub>2</sub>)、单肺通气 60min (T<sub>3</sub>)、再次改为双肺通气 15min (T<sub>4</sub>)、入 ICU 后 1h (T<sub>5</sub>)、术后 24h (T<sub>6</sub>) 抽取桡动脉血行血气分析, 计算氧合指数 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)。同时持续监测 SpO<sub>2</sub>、P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>、MAP、气道峰压 (P<sub>peak</sub>)、平台压 (P<sub>plat</sub>), 计算 T<sub>1-4</sub> 时肺静态顺应性 (static lung compliance, Cs)。记录术后 3 天内肺部并发症的发生情况。记录引流管拔除时间及术后住院时间。**结果** 与 CV 组比较, PV-I 组与 PV-II 组 T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>5</sub>、T<sub>6</sub> 时 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 升高, T<sub>1-4</sub> 时 P<sub>peak</sub>、P<sub>plat</sub> 降低, T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 时 Cs 升高, 差异有统计学意义 (P<0.05)。PV-I 组与 PV-II 组在各时间点 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、P<sub>peak</sub>、P<sub>plat</sub> 和 Cs 比较, 差异无统计学意义 (P>0.05)。与 CV 组比较, PV-II 组术后 3 天内肺部并发症发生率降低 (P<0.017), CV 组与 PV-I 组、PV-I 组与 PV-II 组术后 3 天内肺部并发症发生率比较, 差异无统计学意义 (P>0.017)。**结论** 与常规通气策略比较, 肺保护性通气策略能够改善胸腔镜下肺癌根治术患者氧合及肺顺应性, 60% FiO<sub>2</sub> 肺保护性通气策略能够更有效减少术后肺部并发症的发生。

**关键词** 肺保护性通气 单肺通气 肺癌根治术 术后肺部并发症

**中图分类号** R743.2

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.11.038

作者单位: 221004 徐州医科大学 (李晴晴、李亚鹏); 221006 徐州医科大学附属医院麻醉科 (刘苏、刘功俭)

通讯作者: 刘功俭, 电子信箱: liugongjian61@hotmail.com