

盐酸氨溴索对体外循环患儿术后肾功能的影响

刘建华, 谢才姣, 李李

(中南大学湘雅二医院麻醉科, 湖南 长沙 410011)

[摘要] **目的** 有研究表明盐酸氨溴索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十分清楚。该研究拟探讨盐酸氨溴索对体外循环下室间隔缺损修补术患儿肾功能的影响,为临床应用提供参考。**方法** 选择在体外循环下择期行室间隔缺损修补术患儿40例,年龄3~8岁,心功能Ⅰ或Ⅱ级,随机分为对照组和盐酸氨溴索组,每组20例。盐酸氨溴索组切口后缓慢静脉注射4.5 mg/kg 盐酸氨溴索(生理盐水稀释至10 mL),对照组静脉输注等容量生理盐水。分别于术前、术后2 h、12 h、24 h及48 h取静脉血及新鲜尿液,检测尿中视黄醇结合蛋白(RBP)、N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖酐酶(NAG)、β₂-微球蛋白(β₂-MG)水平及血清β₂-MG、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)浓度。**结果** 与术前相比,两组术后2 h血清Cr、尿β₂-MG,术后2 h及12 h血清β₂-MG,术后2 h、12 h、24 h、48 h尿RBP,及术后2 h、12 h、24 h尿NAG水平升高($P < 0.05$)。氨溴索组术后2 h时血清Cr,术后2 h及12 h血清β₂-MG、尿β₂-MG,术后2 h、12 h、24 h、48 h尿RBP,以及术后12 h和24 h尿NAG的水平明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 盐酸氨溴索可减轻体外循环所致患儿的肾损伤,其作用机制有待进一步研究。

[中国当代儿科杂志,2009,11(8):656-658]

[关键词] 盐酸氨溴索;体外循环;肾功能试验;儿童

[中图分类号] R974⁺.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)08-0656-03

Effects of ambroxol on renal function in children undergoing cardiopulmonary bypass

LIU Jian-Hua, XIE Cai-Jiao, LI Li. Department of Anesthesiology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China (Xie C-J, Email:xcj484@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective Some research has shown that ambroxol can alleviate lung injury induced by cardiopulmonary bypass (CPB). However, whether ambroxol has protective effects against CPB-induced renal injury remains unknown. This study investigated the effect of ambroxol on renal function in children undergoing CPB. **Methods** Forty children at ages of 3-8 years with cardiac function class I or II and weighing 12-25 kg, underwent repair of ventricular septal defect (VSD) under CPB. They were randomly divided into two groups ($n = 20$ each): control and ambroxol-treated. The children in the ambroxol-treated group received ambroxol of 4.5 mg/kg in 10 mL normal saline by intravenous injection after skin incision. The control group received 10 mL of normal saline instead. Serum concentrations of urea nitrogen (BUN), β₂-microglobulin (β₂-MG) and creatinine (Cr) and urinary β₂-MG, retinol-binding-protein (RBP) and N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) were measured before operation, and 2, 12, 24 and 48 hrs after operation. **Results** Serum Cr and urinary β₂-MG concentrations 2 hrs after operation, serum β₂-MG concentration 2 and 12 hrs after operation, urinary RBP concentration 2, 12, 24 and 48 hrs after operation, and urinary NAG concentration 2, 12 and 24 hrs after operation in the control and the ambroxol-treated groups increased significantly as compared with their baseline values (before operation) ($P < 0.05$). Serum Cr concentration 2 hrs after operation, serum β₂-MG and urinary β₂-MG concentrations 2 and 12 hrs after operation, urinary RBP concentration 2, 12, 24 and 48 hrs after operation, and urinary NAG concentration 12 and 24 hrs after operation in the ambroxol-treated group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Ambroxol administration before CPB is effective in reducing CPB-induced renal injury in children undergoing repair of VSD. Further research is required to understand the mechanism.

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (8):656-658]

Key words: Ambroxol; Cardiopulmonary bypass; Renal function test; Child

急性肾功能损害甚至衰竭是体外循环(CPB)心脏直视手术后的常见并发症,其致病因素主要是

CPB期间血液有形成分的破坏、非搏动性灌注、低流量、循环中儿茶酚胺的增加及各种血栓的产生、体外

[收稿日期]2009-04-08;[修回日期]2009-05-25
[作者简介]刘建华,男,硕士,副教授。主攻方向:麻醉药物合理应用。
[通讯作者]谢才姣,女,副教授,中南大学湘雅二医院麻醉科,邮编:410011。

循环转流和外科手术创伤所致的全身炎症反应等^[1,2]。盐酸氨溴索具有抗炎^[3,4]、抗氧化^[5]作用,有研究表明盐酸氨溴索可减轻 CPB 所致的肺损伤^[4,6],但其对 CPB 所致患者术后肾功能损害的作用有待进一步探讨。本研究拟探讨盐酸氨溴索对 CPB 下室间隔缺损修补术患儿肾功能的影响,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择及分组

择期在 CPB 下室间隔缺损修补术患儿 40 例,性别不限,年龄 3 ~ 8 岁,体重 12 ~ 25 kg,心功能 I 级或 II 级。随机分为对照组和盐酸氨溴索组,每组 20 例。盐酸氨溴索组于切皮后缓慢静脉注射盐酸氨溴索(批号:652847,Boehringer Ingelheim 公司,西班牙)4.5 mg/kg,注射时间 5 min,对照组静脉输注等容量生理盐水。

1.2 麻醉与 CPB 建立

麻醉前 30 min 肌肉注射苯巴比妥钠 0.2 mg/kg 和东莨菪碱 0.1 mg/kg。入手术室后开放上肢静脉,静脉注射咪达唑仑 1 mg/kg、芬太尼 10 μg/kg 和维库溴铵 0.1 mg/kg 麻醉诱导气管插管后行机械通气,桡动脉及右颈内静脉穿刺测压。间断静脉注射芬太尼、维库溴铵及吸入异氟醚维持麻醉。采用 Sams 9000 型人工心肺机,西京鼓泡式氧合器行非搏动性 CPB,中度低温,鼻咽温 26 ~ 28℃,平均动脉压(MAP)维持 50 ~ 70 mmHg,转流中血红蛋白(Hb)70 ~ 80 g/L,CPB 后回输机器内余血。

1.3 指标测定

术中连续监测平均动脉压(MAP)、血氧饱和度

(SpO₂)、心电图(ECG)、中心静脉压(CVP),经桡动脉采血行血气分析,并测定 Hb。并分别于术前、术后 2 h,12 h,24 h 和 48 h 右颈内静脉取血及留取新鲜尿液 5 mL。尿液离心,取上清液,测定尿 N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖酐酶(NAG)、尿视黄醇结合蛋白(RBP)、β₂-微球蛋白(β₂-MG)的水平;血液离心,取上清液,测定血清尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、β₂-MG 的浓度;采用酶联免疫法测定血清 β₂-MG 及尿 RBP、β₂-MG 浓度,硝基酶比色法测定尿 NAG 活性。试剂盒购自上海太阳生物技术公司。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)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 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 两组年龄、性别比、体重、CPB 时间和主动脉阻断时间比较

两组年龄、性别比、体重、CPB 时间和主动脉阻断时间差异均无显著性意义(*P* > 0.05),见表 1。

2.2 两组血清 BUN, Cr, β₂-MG 水平和尿 RBP, NAG 和 β₂-MG 水平

与术前相比,两组术后 2 h 血清 Cr、尿 β₂-MG,术后 2 h 及 12 h 血清 β₂-MG,以及术后 2 h,12 h,24 h 及 48 h 尿 RBP 以及术后 2 h,12 h 及 24 h 尿 NAG 水平升高(*P* < 0.05)。与对照组相比,氨溴索组术后 2 h 血清 Cr,术后 2 h 及 12 h 时血清 β₂-MG、尿 β₂-MG,术后 2 h,12 h,24 h 及 48 h 尿 RBP,以及术后 12 h 及 24 h 尿 NAG 的水平降低(*P* < 0.05),见表 2 ~ 3。

表 1 两组一般情况、CPB 时间及主动脉阻断时间的比较 (n = 20, $\bar{x} \pm s$)

组别	性别比(男/女)	年龄(岁)	体重(kg)	CPB 时间(min)	主动脉阻断时间(min)
对照组	8/12	5.5 ± 2.3	18 ± 8	45 ± 23	22 ± 12
氨溴索组	9/11	5.8 ± 2.7	17 ± 8	47 ± 27	21 ± 14

表 2 两组血清 BUN, Cr 及 β₂-MG 水平的比较 (n = 20, $\bar{x} \pm s$)

	术前	术后 2 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
对照组					
BUN (mmol/L)	4.1 ± 1.8	4.5 ± 1.6	4.3 ± 1.8	4.5 ± 1.9	4.0 ± 2.3
Cr (μmol/L)	59 ± 15	92 ± 23 ^a	65 ± 20	66 ± 21	62 ± 14
β ₂ -MG (μg/L)	1.29 ± 0.17	1.77 ± 0.39 ^a	1.88 ± 0.23 ^a	1.35 ± 0.27	1.30 ± 0.18
氨溴索组					
BUN (mmol/L)	3.8 ± 1.9	4.2 ± 1.7	4.1 ± 1.6	4.2 ± 1.6	4.2 ± 1.0
Cr (μmol/L)	56 ± 17	78 ± 19 ^{a,b}	63 ± 15	62 ± 16	60 ± 16
β ₂ -MG (μg/L)	1.32 ± 0.20	1.59 ± 0.25 ^{a,b}	1.60 ± 0.23 ^{a,b}	1.28 ± 0.21	1.34 ± 0.22

a: 与本组术前比较, *P* < 0.05; b: 与对照组比较, *P* < 0.05

表 3 两组尿 β_2 -MG, RBP 和 NAG 水平的比较 (n=20, $\bar{x} \pm s$)

	术前	术后 2 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
对照组					
β_2 -MG ($\mu\text{g/L}$)	178 $\pm$ 32	306 $\pm$ 114 ^a	262 $\pm$ 58 ^a	196 $\pm$ 40	188 $\pm$ 34
RBP (mg/L)	0. 31 $\pm$ 0. 13	2. 18 $\pm$ 0. 56 ^a	2. 48 $\pm$ 0. 69 ^a	1. 87 $\pm$ 0. 52 ^a	1. 16 $\pm$ 0. 38 ^a
NAG (U/L)	13. 9 $\pm$ 1. 8	19. 7 $\pm$ 2. 3 ^a	21. 7 $\pm$ 3. 3 ^a	24. 0 $\pm$ 2. 3 ^a	14. 2 $\pm$ 1. 5
氨溴素组					
β_2 -MG ($\mu\text{g/L}$)	180 $\pm$ 34	256 $\pm$ 68 ^{a, b}	198 $\pm$ 46 ^a	190 $\pm$ 38	176 $\pm$ 30
RBP (mg/L)	0. 29 $\pm$ 0. 14	1. 40 $\pm$ 0. 58 ^{a, b}	1. 30 $\pm$ 0. 45 ^{a, b}	0. 65 $\pm$ 0. 22 ^{a, b}	0. 51 $\pm$ 0. 12 ^{a, b}
NAG (U/L)	13. 8 $\pm$ 2. 0	18. 1 $\pm$ 2. 2 ^a	18. 0 $\pm$ 2. 4 ^{a, b}	16. 7 $\pm$ 1. 8 ^{a, b}	14. 0 $\pm$ 1. 6

a: 与同组术前比较, $P < 0. 05$; b: 与对照组比较, $P < 0. 05$

3 讨论

CPB 患儿术后并发肾损伤主要累及近端肾小管,其病理损伤表现为肾小管上皮细胞肿胀、变性或坏死、基底膜断裂^[7]。反映近端肾小管功能损害的敏感指标有 β_2 -MG, RBP 和 NAG^[8,9],肾小管功能受损后重吸收功能降低,尿中 β_2 -MG 和 RBP 浓度升高。NAG 是一种细胞溶酶体酶,存在于肾、肝、脑等器官中,在肾小管的细胞溶酶体中含量最高,但手术侵袭等原因致肾小管发生障碍时,NAG 溢出细胞外,排泄到尿中。本研究结果表明:对照组患者尿 β_2 -MG, RBP 及 NAG 术后 2 ~ 12 h 均明显高于术前,以尿 RBP 增加特别明显,表明 CPB 导致了肾小管功能不同程度的损害。对照组术后各时点尿 RBP, 术后 2 h 及 12 h 尿 β_2 -MG, 术后 12 h 及 24 h 尿 NAG 均高于氨溴素组,提示盐酸氨溴索应用具有降低 CPB 下室间隔缺损修补术患儿急性肾损伤敏感指标的作用。

血 Cr 超过正常值的 1. 5 倍为早期诊断儿童急性肾功能损伤的指标。儿童血 Cr 正常值与年龄有关,通常 2 ~ 8 岁正常值为 40 ~ 60 $\mu\text{mol/L}$,本研究两组患儿血 Cr 术前在正常的高值,术后 2 h 明显增高,对照组增加超过 50%, 术后 12 h 两组基本恢复到术前水平,表明 CPB 对肾功能的损害可能是短暂的、可逆的。对照组术后 2 h 明显高于氨溴素组,提示应用盐酸氨溴索可改善 CPB 造成的肾损害。

CPB 作为一种非生理性循环状态,转流期间血液有形成分的破坏、术中心脏的缺血-再灌注损伤、外科手术创伤引起炎性介质大量释放,氧自由基生成增多等因素不仅造成心脏本身的损伤,还可导致肺、肾等多器官功能障碍^[10~12],如何降低其发生率非常重要。盐酸氨溴索为呼吸道粘液溶解剂,肺脏为主要作用部位,国内外研究证明盐酸氨溴索可减轻 CPB 所致的肺损伤,其作用机制可能为减轻肺的炎性反应^[4,6],盐酸氨溴索还可明显减轻体外循环所致的 TNF- α , IL-6 和 IL-1 β 等促炎性细胞因子释

放和氧自由基的产生^[13],从而减轻 CPB 所致的缺血再灌注损伤和炎性反应。本研究认为盐酸氨溴索对肾脏的保护作用可能是盐酸氨溴索抑制了 CPB 所致的全身性炎性反应和氧自由基的产生,从而减轻炎性因子和氧自由基对肾的损伤所致。其确切机制有待进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] Abu-Omar Y, Ratnatunga C. Cardiopulmonary bypass and renal injury[J]. Perfusion, 2006, 21(4):209-213.

[2] Meldrum DR, Donahoe KK. Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome[J]. J Surg Res, 1999, 85(2):185-199.

[3] Pfeifer S, Zissel G, Kienast K, Müller-Quernheim J. Reduction of cytokine release of blood and bronchoalveolar mononuclear cells by ambroxol[J]. Eur J Med Res, 1997, 2(3):129-132.

[4] 姚前进,冷玉芳,张红. 不同剂量盐酸氨溴索对体外循环患儿肺损伤的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2008, 28(1):22-24.

[5] Gillissen A, Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy[J]. Respir Med, 1998, 92(4):609-623.

[6] Ulas MM, Hizarci M, Kunt A, Ergun K, Kocabeyoglu SS, Korkmaz K, et al. Protective effect of ambroxol on pulmonary function after cardiopulmonary bypass[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 52(6):518-523.

[7] 杨亦冰,朱昭琼,郑洪,林磊,黄颂敏. 白细胞过滤器在体外循环中对犬肾脏的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2005, 30(3):321-324.

[8] 孙杰,董萍,季杰,胡树坤,郭风保. 血,尿 β_2 -MG 对大剂量顺铂肾毒性的早期诊断价值[J]. 淮海医药, 2004, 22(6):441-442.

[9] Guder WG, Hofmann W. Markers for the diagnosis and monitoring of renal tubular lesions[J]. Clin Nephrol, 1992, 38(Suppl 1):S3-S7.

[10] 刘建东,王刚,陈婷婷,周琪,高长青,李力兵,等. 乌斯他丁对心脏办膜置换术患者炎性因子的影响[J]. 中国体外循环杂志, 2009, 7(1):4-7.

[11] An K, Shu H, Huang W, Huang X, Xu M, Yang L, et al. Effects of propofol on pulmonary inflammatory response and dysfunction induced by cardiopulmonary bypass[J]. Anaesthesia, 2008, 63(11):1187-1192.

[12] Gueret G, Lion F, Guriec N, Arvieux J, Dovergne A, Guennegan C, et al. Acute renal dysfunction after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass is associated with plasmatic IL6 increase[J]. Cytokine, 2009, 45(2):92-98.

[13] 周海洋,常业恬,吕志平,刘流,李李. 沐舒坦对瓣膜置换患者血浆细胞因子和丙二醛、超氧化物歧化酶的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2004, 20(12):710-712.

(本文编辑:邓芳明)