

网络出版时间: 2015-11-18 10:12:35 网络出版地址: <http://www.cnki.net/KCMS/detail/34.1065.R.20151118.1012.042.html>

## 磷酸肌酸钠预先给药对膝关节镜手术患者 下肢骨骼肌缺血再灌注损伤的影响

谷雷<sup>1,2</sup>, 陈珂<sup>1</sup>, 徐慧琴<sup>3</sup>, 王义桥<sup>1</sup>, 万宗明<sup>2</sup>, 李元海<sup>1</sup>

**摘要** 目的 观察磷酸肌酸钠预先给药在膝关节镜手术中对患者下肢骨骼肌缺血再灌注损伤的影响。方法 择期拟行膝关节镜手术患者 60 例, 随机均分为对照组(I 组)和磷酸肌酸钠组(C 组)。C 组在上止血带前 30 min 经外周静脉输注磷酸肌酸钠 30 mg/kg(溶于 100 ml 生理盐水), 输注时间 30 min; I 组经外周静脉给予生理盐水 100 ml。分别于上止血带前(T1)、松止血带前(T2)、松止血带后 30 min(T3)、松止血带后 1 h(T4) 抽取静脉血, 检测血清白细胞介素-1

(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、乳酸脱氢酶(LDH)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平。结果 与 I 组比较, 在 T2、T3、T4 时点, C 组 IL-1、IL-6、LDH、MDA 值明显降低( $P < 0.05$ ), SOD 明显增高( $P < 0.05$ )。结论 膝关节镜手术中磷酸肌酸钠预先给药可减轻患者下肢骨骼肌缺血再灌注损伤。

关键词 磷酸肌酸钠; 缺血再灌注; 止血带; 骨骼肌

中图分类号 R 68; R 329.474.4

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)12-1799-03

2015-10-10 接收

基金项目: 安徽省科技攻关计划项目(编号: 1301042204)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院<sup>1</sup> 麻醉科、<sup>3</sup> 核医学科, 合肥 230022<sup>2</sup> 安徽省马鞍山市人民医院麻醉科, 马鞍山 243000

作者简介: 谷雷, 女, 主治医师, 硕士研究生;

李元海, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: liyuanhai-1@163.com

临床中, 骨骼肌缺血再灌注(ischemia reperfusion I/R) 损伤常见于创伤、断肢再植、骨筋膜室综合征、应用止血带时间过长。目前认为 I/R 损伤与能量代谢有重要关系<sup>[1]</sup>。磷酸肌酸钠作为一种外源性的能量合剂, 临床上已经用于对心脏、肝脏的保护作用<sup>[2-3]</sup>, 对骨骼肌的作用尚未见报道。该研究

## The expression and clinical significance of CD44v6 and FOXD3 in human gastric carcinoma

Chen Yong<sup>1</sup>, Zhang Hong<sup>1</sup>, Wu Mengjie<sup>2</sup>, et al

(<sup>1</sup> Dept of Pathology, Anhui Medical University, Hefei 230032; <sup>2</sup> Dept of Pathology, The Affiliated Fuyang Hospital of Anhui Medical University, Fuyang 236000)

**Abstract Objective** To research the expressions of CD44v6 and FOXD3 protein in human gastric cancer tissue and the relation with the biologic behavior of gastric carcinoma. **Methods** The expressions of CD44v6 and FOXD3 in human gastric cancer and gastric normal tissue (100 cases of human gastric cancer, 40 cases of gastric normal tissues and 110 cases of gastric cancer microarray) were detected by immunohistochemistry Envision two step method.

**Results** The positive expression rate of CD44v6 in gastric cancer and normal gastric tissue were respectively 88% and 22.5% ( $P < 0.001$ ) in traditional tissue species, which were related with the depth of infiltration, the transfer of lymph gland and clinical stages ( $P < 0.001$ ). In the gastric cancer tissue and normal tissue adjacent to carcinoma, the expression rates of FOXD3 were respectively 22% and 90% ( $P < 0.001$ ), which were also related with the depth of infiltration, the transfer of lymph gland and clinical stages ( $P < 0.001$ ). The relation between the expressions of CD44v6 and FOXD3 was significantly negatively correlated ( $r_s = -0.276$ ,  $P < 0.01$ ). The expression results of CD44v6 and FOXD3 in gastric cancer tissue microarray were similar with that in the traditional pathologic section. **Conclusion** As a stem cell, it is possible that FOXD3 serves as a marker of gastric stem cells concerning its relation with the biologic behavior of gastric cancer and its correlation with FOXD3.

**Key words** CD44v6; FOXD3; gastric cancer; stem cell; immunohistochemistry; tissue microarray

拟观察磷酸肌酸钠预先给药对膝关节镜手术患者下肢骨骼肌 I/R 损伤的影响。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 本研究经安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。选择 2014 年 9 月~2015 年 2 月在安徽医科大学第一附属医院择期行膝关节镜手术患者 60 例,性别不限,年龄 < 70 岁,体重 40 ~ 70 kg,ASA 分级 I ~ II。所有患者随机均分为对照组(I 组)和磷酸肌酸钠预先给药组(C 组)。C 组在上止血带前 30 min 经外周静脉输注磷酸肌酸钠 30 mg/kg<sup>[4]</sup>(批号:20140528,哈尔滨莱博通药业有限公司),溶于 100 ml 生理盐水,输注时间 30 min。同期 I 组输注同等容量生理盐水。

**1.2 方法** 患者入室后连接多功能监护仪持续监测无创血压、心率、脉搏氧饱和度,并且开放上肢静脉通路。麻醉诱导:咪达唑仑(50 μg/kg)、依托咪酯(0.3 mg/kg)、舒芬太尼(0.5 μg/kg)、顺苯磺酸阿曲库铵(0.2 mg/kg)。3 min 后插入喉罩,行纯氧机械通气,潮气量 8 ~ 10 ml/kg,呼吸频率 10 次/min,维持呼吸末 CO<sub>2</sub> 在 4.7 ~ 6.0 kPa。麻醉维持:术中经外周静脉微量泵注入瑞芬太尼和丙泊酚,维持脑电双频指数在 40 ~ 60,间断静脉注入顺苯磺酸阿曲库铵。

**1.3 观察指标** 分别于上止血带前(T1)、松止血带前(T2)、松止血带后 30 min(T3)、松止血带后 1 h(T4)抽取静脉血,检测血清白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、丙二醛(malonaldehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。组内比较用重复测量资料的方差分析,组间比较采用独立样本 *t* 检验。

### 2 结果

**2.1 两组患者一般情况** 60 例患者男女比例为 33/27, I 组为 16/14, C 组为 17/13。两组男女比例差异无统计学意义。两组在年龄、体质指数(body mass index, BMI)、止血带阻断时间和手术时间差异无统计学意义。见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较( $n=30, \bar{x} \pm s$ )

项目	I 组	C 组	P 值
年龄(岁)	46.78 ± 7.51	51.32 ± 6.53	0.15
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.26 ± 5.74	24.33 ± 3.45	0.09
阻断时间(min)	68.33 ± 13.56	72.45 ± 13.87	0.23
手术时间(min)	87.41 ± 12.46	92.54 ± 18.81	0.21

**2.2 两组患者术中各时间点 IL-1、IL-6、LDH、MDA、SOD 的水平变化** 与 I 组比较, C 组在 T2、T3、T4 各时点的 IL-1、IL-6、LDH、MDA 明显降低,同时 SOD 明显升高( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 3 讨论

止血带是骨科手术常用设备之一,通过人为阻断血流达到减少出血及改善手术视野的目的,但是止血带的充气和放气可造成肢体的 I/R 损伤的病理生理过程。使用止血带可导致组织缺血、低氧,氧自由基清除系统功能降低,而生成系统活性却增强,下肢松止血带后部分肢体再灌注,氧自由基大量产生和急剧堆积,以不同方式造成细胞急性或慢性损伤,同时氧自由基可激活核因子-κB,可高效诱导各种促炎细胞因子,进一步加重促炎和抗炎细胞因子之间

表 2 两组患者各时点 IL-1、IL-6、LDH、MDA、SOD 的比较( $n=30, \bar{x} \pm s$ )

指标	组别	T1	T2	T3	T4
IL-1(pg/ml)	I	62.41 ± 9.81	68.72 ± 8.37	69.43 ± 4.63	68.53 ± 4.33
	C	61.83 ± 7.82	52.23 ± 8.36*	58.33 ± 6.62*	62.33 ± 7.63*
IL-6(pg/ml)	I	102.42 ± 12.56	125.34 ± 13.54	138.37 ± 14.13	137.57 ± 16.98
	C	105.25 ± 15.47	115.54 ± 19.47*	124.57 ± 12.79*	120.42 ± 13.62*
LDH(U/L)	I	54.36 ± 6.89	105.91 ± 12.23	120.25 ± 12.46	125.45 ± 13.35
	C	55.25 ± 8.36	75.46 ± 15.56*	110.47 ± 13.98*	105.21 ± 13.36*
MDA(ng/ml)	I	3.01 ± 0.82	7.35 ± 1.82	7.02 ± 1.33	7.32 ± 1.13
	C	2.92 ± 0.51	6.21 ± 0.93*	5.53 ± 0.53*	5.83 ± 1.31*
SOD(U/L)	I	203.32 ± 12.15	162.46 ± 32.47	148.47 ± 12.36	143.36 ± 22.59
	C	207.15 ± 16.35	185.46 ± 19.36*	178.56 ± 15.36*	172.37 ± 16.34*

与同一指标的 I 组比较: \*  $P < 0.05$

的失衡<sup>[5-6]</sup>。本研究显示,经过止血带的压迫和释放后,血浆中炎症因子(LDH、IL-1、IL-6)和氧化指标(MDA、SOD)发生明显变化,因此认为止血带可以导致下肢骨骼肌发生I/R损伤。

肌肉细胞受损后可导致细胞内大量炎症因子释放入血,其含量的高低可以反映细胞损伤的程度。IL-1、IL-6是机体炎症反应中重要的促炎细胞因子,即表示机体应激启动,又表示炎症反应存在状态。目前普遍认为IL-1、IL-6是创伤后组织损伤的标志。本研究显示,I组血清中LDH、IL-1、IL-6明显高于C组,表明磷酸肌酸钠能够抑制过度炎症反应,其机制可能是能够稳定血管内皮细胞、减少内皮激活、降低细胞损伤、减少炎症反应<sup>[7]</sup>。

线粒体在I/R损伤发生及发展过程中是决定细胞存亡的关键。磷酸肌酸钠能够抑制核苷酸酶的活性,使溶血磷脂酶甘油酯浓度下降,稳定磷脂酶<sup>[5-6]</sup>。磷酸肌酸钠能够维持呼吸链氧化磷酸化功能,ATP高水平,使氧自由基产生减少,保护机体免受氧自由基损伤。在本研究中,I组MDA、LDH含量较C组明显升高,同时SOD明显降低。其机制可能是由于骨骼肌在I/R后发生了脂质过氧化反应,细胞膜损伤严重<sup>[8]</sup>。

本研究结果表明使用外源性磷酸肌酸钠能够减轻脂质过氧化反应,组织清除自由基能力增强,减轻

线粒体的损伤,对肢体I/R损伤有着保护作用。

## 参考文献

- [1] 王敏,李瑜,王士雷,等.线粒体分裂抑制剂改善大鼠海马神经元缺血再灌注损伤时的能量代谢障碍[J].中华神经医学杂志,2014,13(6):562-7.
- [2] 邓小强,陈珂,姜徽,等.磷酸肌酸钠预先给药对2型糖尿病患者心肌缺血-再灌注损伤的影响[J].临床麻醉学杂志,2015,31(1):13-5.
- [3] 邹宏运,李元海,张海涅,等.不同剂量磷酸肌酸钠预先给药对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的影响[J].中华麻醉学杂志,2013,33(5):619-21.
- [4] 喻文立,杜洪印,翁亦齐.磷酸肌酸钠对活体肝移植术患者围术期心肌损伤的影响[J].中华麻醉学杂志,2010,30(12):1424-7.
- [5] Lu J, Sharma L K, Bai Y. Implications of mitochondrial DNA mutations and mitochondrial dysfunction in tumorigenesis [J]. Cell Res, 2009, 19(7): 802-15.
- [6] Alcelik I, Pollock R D, Sukeik M, et al. A comparison of outcomes with and without a tourniquet in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Arthroplasty, 2012, 27(3): 331-40.
- [7] Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death [J]. Physiol Rev, 2007, 87(1): 99-163.
- [8] 丁明,李大鹏,王欣辉,等.外源性磷酸肌酸钠对缺血再灌注骨骼肌保护机制的实验研究[J].实用医药杂志,2012,29(7):627-9.

## Effects of creatine phosphate sodium preconditioning on skeletal muscle ischemia reperfusion injury of patients undergoing knee arthroscopic surgery

Gu Lei<sup>1,2</sup>, Chen Ke<sup>1</sup>, Xu Huiqin<sup>3</sup>, et al

(<sup>1</sup>Dept of Anesthesiology, <sup>3</sup>Dept of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui

Medical University, Hefei 230022; <sup>2</sup>Dept of Anesthesiology, Maanshan People's Hospital, Maanshan 243000)

**Abstract Objective** To investigate the effect of creatine phosphate sodium (CP) on skeletal muscle ischemia reperfusion injury of patients undergoing knee arthroscopic surgery. **Methods** 60 patients were randomly divided into two groups: control group ( $n=30$ ) and CP pretreatment group ( $n=30$ ). In CP group, creatine phosphate sodium (30 mg/kg) in 100 ml normal saline was infused over 30 min starting from the beginning of operation. In the control group, NS 100 ml was infused instead of CP. Serum IL-1, IL-6, LDH, MDA and SOD level were detected before tourniquet inflation (T1), before tourniquet release (T2), 30 min after tourniquet release (T3), 1 h after tourniquet release (T4), respectively. **Results** Compared with I group, IL-1, IL-6, LDH, MDA in CP group were significantly decreased ( $P<0.05$ ), SOD was significantly increased ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Pretreatment with CP can protect skeletal muscle against ischemia reperfusion injury in patients undergoing knee arthroscopic surgery.

**Key words** creatine phosphate sodium; ischemia reperfusion; tourniquet; skeletal muscle