

硫酸镁对体外循环冠脉搭桥术血清 NT-proBNP 水平的影响

刘勇 赵琦峰

【摘要】 目的 观察体外循环过程中静脉泵入硫酸镁对术后血清 N 末端脑钠肽 (NT-proBNP) 水平的影响。**方法** 符合条件的 80 例冠状动脉旁路移植术 (CABG) 患者随机分硫酸镁组 and 对照组, 每组 40 例。硫酸镁组在麻醉诱导后静脉注射硫酸镁 $15 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$, 对照组注射生理盐水, 直至皮肤缝合完毕停止用药。检测 T0 (麻醉诱导后)、T1 (体外循环结束时)、T2 (体外循环结束 6 h)、T3 (体外循环结束后 24 h) 和 T4 (体外循环结束后 48 h) 血清高敏 CRP (hs-CRP) 和 NT-proBNP 水平, 记录术后呼吸机维持时间和术后 24 h 纵膈引流量。**结果** 2 组血清 hs-CRP 及 NT-proBNP 在 T0 时点差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 在体外循环开始后的各时点明显升高, 硫酸镁组 hs-CRP 及 NT-proBNP 升高程度均低于对照组 (P 均 < 0.05); 在 T0 和 T4 两个时间点 hs-CRP 和 NT-proBNP 水平均呈正相关 ($r = 0.77$ 和 0.63 , P 均 < 0.01)。硫酸镁组呼吸机维持时间短于对照组 ($P < 0.05$), 2 组 ICU 停留时间及术后 24 h 纵膈引流量比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。**结论** 体外循环过程中注射硫酸镁可抑制炎症反应, 降低术后血清 NT-proBNP 水平, 且不增加术后出血量。

【关键词】 硫酸镁; 冠状动脉旁路移植术; 体外循环; N 末端脑钠肽

Effect of intravenous infusion of magnesium sulfate on serum levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide during elective CABG with cardiopulmonary bypass Liu Yong, Zhao Qifeng. Department of Cardiothoracic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China
Corresponding author, Zhao Qifeng, E-mail: 13706677122@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of intravenous infusion of magnesium sulfate on the serum levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) during the course of cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** Eighty eligible patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) were randomly divided into the magnesium sulfate ($n = 40$) and control groups ($n = 40$). In the magnesium sulfate group, intravenous injection of magnesium sulfate at an infusion rate of $15 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$ was delivered after the induction of anesthesia, and an equivalent quantity of normal saline was administered in the control group. The medicine administration was terminated after the skin suture. The serum levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and NT-proBNP were quantitatively measured at T0 (after induction of anesthesia), T1 (after CPB), T2 (6 h after CPB), T3 (24 h after CPB) and T4 (48 h after CPB), respectively. Postoperative ventilation time and mediastinal drainage at postoperative 24 h were recorded. **Results** The serum levels of hs-CRP and NT-proBNP did not significantly differ at T0 ($P > 0.05$), which were significantly elevated at different time points after CPB. The degree of elevation of hs-CRP and NT-proBNP levels in the magnesium sulfate group were significantly lower than that in the control group (both $P < 0.05$). At T0 and T4, the level of hs-CRP was positively correlated with NT-proBNP level ($r = 0.77$, $P < 0.01$; $r = 0.63$, $P < 0.01$). In the magnesium sulfate group, postoperative ventilation time was significantly shorter compared with that in the control group ($P < 0.05$). The length of ICU stay and the mediastinal drainage did not significantly differ between two groups (both $P > 0.05$). **Conclusion** During the CPB process, intravenous injection of magnesium sulfate can inhibit the inflammatory response, reduce the postoperative serum level of NT-proBNP and do not increase the amount of postoperative hemorrhage.

【Key words】 Magnesium sulfate; Coronary artery bypass grafting; Cardiopulmonary bypass;
N-terminal pro-brain natriuretic peptide

硫酸镁常被用作外科镇痛药并减少阿片类药物用量,且安全性较高^[1-2]。有报道证实静脉输注硫酸镁以减少心脏外科术后心律失常发生率^[3-5]。Foroughi 等^[6]研究发现,体外循环冠状动脉旁路移植术(CABG)患者术前 10 h 开始静脉滴注加入 2 g 硫酸镁的 GIK 液直至主动脉开放,术后血清 N 末端脑钠肽(NT-proBNP)较对照组低,而且机械通气时间明显缩短。Foroughi 的研究提示静脉滴注硫酸镁可能改善体外循环心脏手术后心肌损伤,但机制尚不清楚。本研究旨在观察术中持续静脉泵入硫酸镁对体外循环术后心功能的影响及其与炎症反应的相关性。

对象与方法

一、研究对象

选择 2015 年 1 月至 2016 年 12 月我院符合条件的择期体外循环下 CABG 患者 80 例,年龄 40 ~ 70 岁,研究经医院伦理委员会同意。按随机数字表法分为硫酸镁组($n = 40$)和对照组($n = 40$)。排除标准:术前具有感染、完全性束支传导阻滞、心房颤动等心律失常、不稳定型心绞痛、肾功能不全、糖尿病病史、重做手术史、心脏瓣膜病变及颈动脉狭窄需手术者。2 组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性,见表 1。患者术前均签署知情同意书。

二、手术方法

麻醉诱导用舒芬太尼 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、咪唑达仑 0.04 mg/kg 及维库溴铵 0.1 mg/kg 。机械通气为容量控制模式,PEEP 设定在 5 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。以舒芬太尼 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 、咪唑达仑 0.01 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 静脉泵入维持麻醉,间断追加维库溴铵。硫酸镁组将硫酸镁注射液配入生理盐水至 50 ml 注射器,麻醉诱导后经深静脉泵入,剂量为 15 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,皮肤缝合完毕停止用药;对照组以同样方法相同体积的生理盐水静脉泵入。

取正中切口开胸,常规肝素化,建立体外循环,采用 Stokert III 型体外循环机、Metronic 膜式氧合器。转机期间维持 MAP 在 60 ~ 80 mm Hg。血红蛋白水平 < 7.5 g/L 预冲红细胞。ACT > 480 s 开始转机,每 30 min 复查 1 次。体外循环期间心肌保护灌注采用低温氧合血(晶:血 = 1:4, 20°C),高

钾心脏停搏液(15 ml/kg),灌注速度(2.0 ~ 2.8) L/(min · m²),每隔 30 min 复灌一次。

手术在浅低温体外循环下进行(32°C)。开放循环后不能复跳者电除颤。鱼精蛋白(1:1.2)中和肝素,回收所有机器余血加鱼精蛋白后回输。心功能差的适当延长辅助时间。血细胞比容不足 30% 的患者停机前通过超滤提高血细胞比容。待心肌收缩有力,心电图基本恢复正常,血压稳定,复温并脱离体外循环。停体外循环前必要时应用多巴胺、硝酸甘油等血管活性药。术毕带气管插管送 ICU 继续呼吸机辅助通气,如果有胸腔内引流较多血性液、血流动力学不稳定或其它外科操作,拔管相应延迟。经过 2 d 的 ICU,转入术后心脏外科病房。

三、观察及检测指标

于 T0(麻醉诱导后)、T1(体外循环结束时)、T2(体外循环结束 6 h)、T3(体外循环结束后 24 h)、T4(体外循环结束后 48 h)采静桡动脉血测定血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和 NT-proBNP。采用人血清脑钠肽前体试剂盒(上海罗氏诊断产品有限公司)进行电化学发光法检测 NT-proBNP,通过全自动电脑酶标仪分析得出相应数值。记录术后 24 h 纵膈(包括胸腔)引流量,术后呼吸机维持时间及 ICU 停留时间。

四、统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验,对于 2 组患者 hs-CRP 和 NT-proBNP 水平比较,因同一观察对象重复测量值是非独立的,采用重复测量数据的方差分析,计数资料采用 χ^2 检验,采用 Pearson 相关分析 hs-CRP 和 NT-proBNP 的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组 CABG 患者一般情况比较

2 组年龄、体表面积(BSA)、EuroSCORE、BMI、LVEF、术前的 ESR、红细胞压积(Hct)、心肌酐和术后血镁比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。2 组血管吻合数量、体外循环时间、主动脉阻断时间比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。硫酸镁组术后呼吸机支持时间明显较对照组缩短($P < 0.05$),而 2 组 ICU 停留时间和术后

24 h纵隔引流量比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05),见表1。

二、2组CABG患者血清hs-CRP和NT-proBNP水平比较

2组CABG患者血清hs-CRP及NT-proBNP在表1

2组CABG患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)				
项 目	硫酸镁组 ($n=40$)	对照组 ($n=40$)	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	62 \pm 9	60 \pm 8	1.05	0.297
BMI (kg/m ²)	58 \pm 9	60 \pm 11	-0.89	0.376
男/女 (例)	32/8	34/6	0.35	0.556
体外循环前 Hct	0.41 \pm 0.05	0.40 \pm 0.03	1.08	0.281
CBP前血肌酐 (mg/dl)	1.07 \pm 0.25	1.10 \pm 0.22	-0.57	0.571
LVEF (%)	58.81 \pm 13.25	55.93 \pm 8.93	1.14	0.254
EuroSCORE 评分	4.4 \pm 2.35	4.6 \pm 2.51	-0.37	0.715
血管吻合数量 (支)	3.1 \pm 0.5	2.9 \pm 0.8	1.34	0.184
体外循环时间 (min)	112.31 \pm 19.55	107 \pm 15.35	1.35	0.181
主动脉阻断时间 (min)	65.46 \pm 17.23	60.41 \pm 21.07	1.17	0.244
术前血 Mg ²⁺ (mmol/L)	0.89 \pm 0.23	0.93 \pm 0.12	-0.98	0.333
呼吸机维持时间 (h)	16.4 \pm 5.7	19.2 \pm 6.2	-2.10	0.039
ICU 停留时间 (h)	71.3 \pm 18.2	79.4 \pm 19.3	-1.93	0.057
24 h 内纵隔引流量 (ml)	275 \pm 92	293 \pm 103	-0.82	0.412
T0 hs-CRP (mg/L)	1.57 \pm 0.69	1.65 \pm 0.74	-0.50	0.618
T0 NT-proBNP (ng/L)	729.6 \pm 317.3	688.8 \pm 273.5	0.62	0.540

表2 2组CABG患者血清hs-CRP和NT-proBNP水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

		硫酸镁组 ($n=40$)	对照组 ($n=40$)
hs-CRP (mg/L)	T0	1.57 \pm 0.69	1.65 \pm 0.74
	T1	2.10 \pm 1.19	2.74 \pm 1.31
	T2	4.54 \pm 2.34	6.37 \pm 3.07
	T3	13.14 \pm 5.34	16.40 \pm 6.47
	T4	13.43 \pm 5.73	16.24 \pm 6.45
NT-proBNP (ng/L)	T0	729.6 \pm 317.3	688.8 \pm 273.5
	T1	963.7 \pm 409.2	1169.0 \pm 434.4
	T2	1146.7 \pm 551.4	1478.1 \pm 611.6
	T3	1654.5 \pm 633.8	1963.7 \pm 723.2
	T4	1406.5 \pm 586.9	1712.7 \pm 608.5

注:采用重复测量设计方差分析,2组间hs-CRP球形检验结果 $P=0.001$,不满足球形对称,采用Greenhouse-Geisser校正的结果;时间因素对hs-CRP的影响有统计学

T0时点差异无统计学意义($P>0.05$),在体外循环开始后的各时点明显升高,硫酸镁组hs-CRP及NT-proBNP升高程度均低于对照组(P 均 <0.05);在T0和T4两个时间点hs-CRP和NT-proBNP水平均呈正相关($r=0.77$ 和 0.63 , P 均 <0.01),见表2。

2组CABG患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)				
项 目	硫酸镁组 ($n=40$)	对照组 ($n=40$)	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	62 \pm 9	60 \pm 8	1.05	0.297
BMI (kg/m ²)	58 \pm 9	60 \pm 11	-0.89	0.376
男/女 (例)	32/8	34/6	0.35	0.556
体外循环前 Hct	0.41 \pm 0.05	0.40 \pm 0.03	1.08	0.281
CBP前血肌酐 (mg/dl)	1.07 \pm 0.25	1.10 \pm 0.22	-0.57	0.571
LVEF (%)	58.81 \pm 13.25	55.93 \pm 8.93	1.14	0.254
EuroSCORE 评分	4.4 \pm 2.35	4.6 \pm 2.51	-0.37	0.715
血管吻合数量 (支)	3.1 \pm 0.5	2.9 \pm 0.8	1.34	0.184
体外循环时间 (min)	112.31 \pm 19.55	107 \pm 15.35	1.35	0.181
主动脉阻断时间 (min)	65.46 \pm 17.23	60.41 \pm 21.07	1.17	0.244
术前血 Mg ²⁺ (mmol/L)	0.89 \pm 0.23	0.93 \pm 0.12	-0.98	0.333
呼吸机维持时间 (h)	16.4 \pm 5.7	19.2 \pm 6.2	-2.10	0.039
ICU 停留时间 (h)	71.3 \pm 18.2	79.4 \pm 19.3	-1.93	0.057
24 h 内纵隔引流量 (ml)	275 \pm 92	293 \pm 103	-0.82	0.412
T0 hs-CRP (mg/L)	1.57 \pm 0.69	1.65 \pm 0.74	-0.50	0.618
T0 NT-proBNP (ng/L)	729.6 \pm 317.3	688.8 \pm 273.5	0.62	0.540

意义($F=22.10$, $P<0.05$),交互作用对hs-CRP影响没有统计学意义($F=0.2$, $P>0.05$)。组内检验显示随着T1-T4时间点的变化,hs-CRPP值呈线性增长趋势($F=64.53$, $P<0.05$);对照组和硫酸镁组主体间效应检验显示,2组hs-CRPP的改变幅度存在组间差异($F=6.72$, $P<0.05$);2组间NT-proBNP球形检验结果 $P=0.066$,满足球形对称,时间因素对NT-proBNP的影响有统计学意义($F=53.84$, $P<0.05$),交互作用对NT-proBNP影响没有统计学意义($F=2.21$, $P>0.05$)。组内检验显示随着时间的变化,NT-proBNP值呈线性增长趋势($F=56.57$, $P<0.05$)。对照组和硫酸镁组主体间效应检验显示,2组NT-proBNP的改变幅度在2组间存在差异($F=6.76$, $P<0.05$)

讨 论

体外循环产生无菌性的炎性反应,加上血液稀释导致的胶体渗透压降低,进而引起组织器官的水肿,毛细血管渗漏综合征,以及心肌的缺血再灌注损伤和手术创伤等原因,导致心室壁张力增高及不同程度的低心排综合征。这均是刺激BNP和NT-

proBNP 合成并释放增加的重要因素。其中 NT-proBNP 已成为心力衰竭诊断及预后判断的“金标准”，并作为体外循环冠脉搭桥术后心脏功能的评价指标^[7-9]。

hs-CRP 作为机体非特异性炎症反应的可靠指标，可以反应体外循环的炎症反应程度^[10]。本研究中体外循环后 hs-CRP 和 NT-proBNP 升高，术后 24 h 的 NT-proBNP 达高峰，术后 48 h 有所下降，与 hs-CRP 的变化趋势一致，而且在体外循环结束时以及术后 48 h 两个时间节点均呈正相关，提示整个过程中两者可能存在相关性。而体外循环结束后各时间点 hs-CRP 和 NT-proBNP 较对照组显著下降，表明硫酸镁可能是通过抑制体外循环后炎症反应从而改善心功能，导致 NT-proBNP 分泌减少。

Aryana 等(2014 年)在麻醉诱导后给予静脉注射硫酸镁 CBP 冠脉搭桥术后血清 IL-6 和 TNF- α 水平较对照组显著降低。这一结果表明，镁可以调节炎症反应而抑制体外循环后炎性细胞和细胞因子的作用，与本研究结果相符。硫酸镁组术后机械通气时间较短，可能与硫酸镁抗炎和镇痛作用有关，最终使得患者能够早期拔管。虽然有研究提出静脉注射镁会对在冠状动脉旁路移植术 24 h 后体外和体内的血小板功能有抑制作用，损害血小板功能进而影响凝血功能，但并不显著增加心脏手术用量及术后纵隔引流量，这一结论与我们的结果一致^[3]。本研究中并未发现硫酸镁导致严重低血压、传导阻滞等不良反应。相反，Sirvinskask 等(2002 年)认为它具有稳定血压的作用，避免血压异常波动。

镁主要存在于骨骼、肌肉和其他组织，血清镁含量仅占总镁不到 1%，即使有一个潜在的镁缺乏，血清镁浓度可能会显示正常范围，仅仅依靠血清镁浓度不能准确反映体外循环心脏手术中组织镁水平的变化，因此组织镁含量的测量将更准确地评估全身镁。有研究提示体外循环心脏术后 15 ~ 17 h 血清 CRP 和体外循环结束时心肌组织中镁的浓度呈负相关，尽管含镁心肌保护液的影响，体外循环结束时血镁水平较术前升高，但心肌组织镁水平仍显著下降，可见血镁高低并不能体现心肌组织镁浓度。本研究麻醉诱导后即开始静脉注射硫酸镁直到手术结束，相比仅仅心肌保护液中低含量镁更能提高心肌镁浓度。未来的研究应集中在硫酸镁补充的

最佳水平，以及心肌镁浓度与心肌损伤的关系。

参 考 文 献

- [1] Taheri A, Haryalchi K, Mansour Ghanaie M, Habibi Arejan N. Effect of low-dose (single-dose) magnesium sulfate on postoperative analgesia in hysterectomy patients receiving balanced general anesthesia. *Anesthesiol Res Pract*, 2015, 2015: 306145.
- [2] Elserly HE, Metyas MC, Elfeky HA, Hassan AA. Intraoperative magnesium sulphate decreases agitation and pain in patients undergoing functional endoscopic surgery: a randomised double-blind study. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34 (10): 658-664.
- [3] Gupta SD, Pal S, Goswami A, Bhadra S, Mandal S, Naskar C, Mukherjee S, Boral D. A comparative study to determine the effect of intravenous magnesium on postoperative bleeding after on pump CABG in patients receiving pre-operative aspirin. *Indian J Anaesth*, 2009, 53 (2): 197-203.
- [4] He D, Szyner-Taub N, Cheng Y, McCarter R, Jonas RA, Hanumanthaiah S, Moak JP. Magnesium lowers the incidence of postoperative junctional ectopic tachycardia in congenital heart surgical patients: is there a relationship to surgical procedure complexity? *Pediatr Cardiol*, 2015, 36 (6): 1179-1185.
- [5] Naghipour B, Faridaalae G, Shadvar K, Bilehjani E, Khabaz AH, Fakhari S. Effect of prophylaxis of magnesium sulfate for reduction of postcardiac surgery arrhythmia: randomized clinical trial. *Ann Card Anaesth*, 2016, 19 (4): 662-667.
- [6] Foroughi M, Rahimian H, Dabbagh A, Majidi M, Hekmat M, Beheshti M, Shahzamani M. Postoperative N-terminal pro-brain natriuretic peptide level in coronary artery bypass surgery with ventricular dysfunction after perioperative glucose-insulin-potassium treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26 (4): 631-636.
- [7] McKie PM, Burnett JC Jr. NT-proBNP: the gold standard biomarker in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68 (22): 2437-2439.
- [8] Likhvantsev VV, Landoni G, Levikov DI, Grebenchikov OA, Skripkin YV, Cherpakov RA. Sevoflurane versus total intravenous anesthesia for isolated coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30 (5): 1221-1227.
- [9] Sahu MK, Das A, Malik V, Subramanian A, Singh SP, Hote M. Comparison of levosimendan and nitroglycerine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Ann Card Anaesth*, 2016, 19 (1): 52-58.
- [10] 黄耀宁, 莫晓能. 慢性肺源性心脏病患者超敏 C-反应蛋白和 N 末端 B 型利钠肽原检测的临床意义. *新医学*, 2013, 44 (5): 311-313.

(收稿日期: 2017-09-06)

(本文编辑: 杨江瑜)