

# 七氟醚预处理对体外循环下冠状动脉搭桥术患者心肌保护作用的系统评价

朱素洁, 张 蕾, 邹田田, 郑 宏

(新疆医科大学第一附属医院麻醉科, 乌鲁木齐 830054)

[摘要] 目的 用 Meta 分析的方法评价七氟醚预处理对体外循环下冠状动脉搭桥术患者的心肌保护作用。方法 按照制定的检索策略检索 PubMed、EMBASE、中国生物医学数据库等及 Cochrane 图书馆, 文献检索时间为 1998–2011 年。收集有关七氟醚预处理用于冠状动脉搭桥手术患者的临床随机对照研究, 筛选出符合纳入标准的文献, 利用 RevMan 4.2 软件对纳入研究结果进行 Meta 分析。结果 共检索到符合条件的文献 5 篇, 包含病例 294 例。Meta 分析结果显示, 七氟醚组术后血浆心肌肌钙蛋白 T 峰值浓度较对照组低 (加权均数差为 -0.21, 95% 可信区间为 -0.33~-0.09,  $P<0.05$ ), 各研究间存在异质性 ( $P<0.01$ )。与对照组比较七氟醚组的术后血浆氨基末端脑钠肽前体峰值浓度低、血浆肌酸激酶同工酶浓度低、心脏指数高、不良心血管事件的发生率低。结论 七氟醚预处理可对体外循环下冠状动脉搭桥手术患者有明显的心肌保护作用。

[关键词] 冠状动脉分流术; 心肺转流术; Meta 分析; 七氟烷

[中图分类号] R614 [文献标识码] A [文章编号] 1671-5144(2012)04-0236-05

## Systematic Review of Cardioprotective Effect of Sevoflurane Preconditioning on Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting with Cardiopulmonary Bypass

ZHU Su-jie, ZHANG Lei, ZOU Tian-tian, ZHENG Hong

(Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

**Abstract:** **Objective** To systematically assess the cardioprotective effect of Sevoflurane preconditioning on patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass using meta-analysis. **Methods** Randomized controlled trials of Sevoflurane preconditioning on patients undergoing coronary artery bypass grafting were identified from PubMed, EMBASE, CBMdisc, and Cochrane Library from 1998 to 2011. Data were evaluated and extracted by two reviewers independently with inclusion criteria. Data from randomized controlled trials were entered and analysed with RevMan 4.2 software. **Results** Five studies that recruited 294 patients were included for meta-analysis. Meta-analysis showed that in Sevoflurane group, postoperative peak cardiac troponin T (cTnT) concentrations was lower than control group [the weighted mean differences (WMD) was -0.21, 95% confidence interval was (-0.33, -0.09),  $P<0.05$ ], among these studies there was a significant heterogeneity ( $P<0.01$ ). In Sevoflurane group, peak postoperative N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-ProBNP) concentrations and creatine kinase-MB (CK-MB) activity were lower, cardiac index (CI) were higher, the rate of postoperative adverse cardiac events were lower compared with control group. **Conclusions** Sevoflurane preconditioning exerts cardioprotective effect on patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass.

**Key words:** coronary artery bypass; cardiopulmonary bypass; meta-analysis; Sevoflurane

[作者简介] 朱素洁(1978-), 女, 乌鲁木齐人, 医学硕士, 从事临床麻醉基础研究。

[通讯作者] 郑宏, Tel: 0991-4362873; E-mail: xzhenghong@yahoo.com.cn

常规冠状动脉搭桥手术需在体外循环、主动脉阻断和心脏停搏状态下进行,不可避免造成心肌缺血再灌注损伤<sup>[1]</sup>。研究表明,七氟醚对体外循环下冠状动脉搭桥术患者具有心肌保护作用<sup>[2-4]</sup>。多数研究是七氟醚应用于整个手术过程中,不能阐明其预处理对心肌的保护作用,七氟醚预处理对体外循环下心脏手术的患者是否有围术期心肌保护作用是目前研究的热点问题。因此,本研究旨在对七氟醚预处理在体外循环下冠状动脉搭桥术患者的心肌保护作用做系统评价。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 纳入标准

国内外1998-2011年发表的随机对照研究,体外循环下行冠状动脉搭桥术的成年患者,采用七氟醚预处理(试验组),设有对照组。

#### 1.1.2 排除标准

术中使用七氟醚以外的其他挥发性麻醉药物或主动脉夹闭后使用七氟醚的文献。

### 1.2 干预措施

试验组采用七氟醚预处理,对照组不采用。

### 1.3 结果测量指标

心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I,cTnI),心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin,cTnT),肌酸激酶同工酶(creatin kinase-MB,CK-MB),心脏指数(cardiac index,CI),氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide,NT-ProBNP),术后不良心血管事件的发生率,术后心肌梗死发生率等。

### 1.4 检索策略

参照Cochrane协作网建议的检索策略进行检索。计算机检索PubMed、EMBASE、中国生物医学数据库等及Cochrane图书馆(2012年第1期),时间为1998年1月至2011年12月。并采用手工检索等方法收集中英文会议文献。英文检索词包括:sevoflurane preconditioning,coronary artery bypass,cardiopulmonary bypass,extracorporeal circulation。中文检索词包括:七氟醚预处理,七氟烷预处理,氟甲基-异丙基醚预处理,冠状动脉搭桥,冠状动脉旁路移植,体外循环。模糊匹配所有包含或部分包含检索词的文献。

### 1.5 评价方法

#### 1.5.1 研究的选择

两位评价者首先独立地阅读文章题目,对相关

文献再阅读摘要,如为临床随机对照试验则阅读全文,将符合纳入标准的文献进行分类评价。收集资料项目包括:第一作者、标题、发表时间、语种、刊物名称、患者年龄、性别、体重、样本量、干预措施、随访及结局指标。两位评价者独立提取资料,不同意见通过讨论或由第三方专家决定。

#### 1.5.2 纳入研究的方法学质量评价

采用Jadad评分评价文献质量<sup>[5]</sup>,评价标准:随机为1~2分(2分:描述正确的随机方法;1分:作者叙述为随机);盲法为0~2分(2分:患者和试验者双盲,且叙述其方法;1分:叙述为双盲;0分:未叙述为双盲);是否描述退出标准及退出原因为0~1分(描述为1分,未描述为0分),总分3分以上为高质量文献。

### 1.6 统计学处理

根据Cochrane协作网提供的RevMan 4.2软件对数据进行Meta分析。对连续变量使用加权均数差(weighted mean difference,WMD)及其95%可信区间(confidences interval,CI)表示;对二分类变量采用相对危险度(relative risk,RR)及其95%CI表示。分析各纳入研究的临床同质性,对资料进行异质性检验。同质研究采用固定效应模型行Meta分析,当各研究具有临床同质性而有统计学异质性的时,则采用随机效应模型进行Meta分析;若出现临床异质性,则根据其异质性来源进行亚组分析。如研究间异质性太大,无法进行Meta分析时,则进行描述性分析。Jadad评分以中位数表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

共检索到符合条件的文献5篇<sup>[6-10]</sup>,包含病例294例(试验组/对照组为153/141),见表1。5项研究中有3项研究Jadad评分为5分,1项研究未描述随机的方法、双盲,Jadad评分为2分,1项研究未提及退出,Jadad评分为4分,见表2。

3项研究报道了术后血浆cTnT峰值浓度<sup>[6,9-10]</sup>,合并3个文献的结果表明,七氟醚组术后血浆cTnT峰值浓度低于对照组(WMD-0.21,95%CI为-0.33~-0.09, $P<0.05$ ),各研究间存在异质性( $P<0.01$ )。按照七氟醚预处理的浓度和时间进行亚组分析显示:七氟醚组术后血浆cTnT峰值浓度低于对照组(WMD-0.31,95%CI为-0.48~-0.14, $P<0.05$ ),亚组内各研究间存在异质性( $P<0.01$ ),见图1。

表1 纳入文献的研究特征

研究	例数 (试验组/对照组)	年龄(岁) (试验组/对照组)	干预措施		结局指标
			试验组	对照组	
于春华 2007 <sup>[8]</sup>	40(20/20)	59/58	主动脉夹闭前 0.5%~2% 七氟醚	靶控输注 异丙酚	cTnI, 平均动脉压, 肺毛细血管 楔压, 中心静脉压, 心率, CI, 体 循环血管阻力指数
Piriou V 2007 <sup>[7]</sup>	72(36/36)	63/61	1MAC 七氟醚 15 min, 洗脱 15 min	静脉麻醉药 异丙酚	cTnI, 血流动力学指标, 蛋白激酶 C
Julier K 2003 <sup>[10]</sup>	72(37/35)	62/65	体外循环开始前 10 min 给予 2MAC 七氟醚	静脉麻醉药 异丙酚	cTnT, CK-MB, 血清胱抑素
Bein B 2008 <sup>[6]</sup>	38(24/14)	66/62	体外循环前给予 1MAC 七氟醚	异丙酚	cTnT, CK-MB, 心肌活动指数, CI
Garcia C 2004 <sup>[9]</sup>	72(36/36)	62/65	主动脉夹闭前 10 min 给予 4%七氟醚 10 min	不给七氟醚	cTnT, 心肌损伤标记物, 内皮细 胞粘附分子-1, 心脏休克蛋白 70(HSP70)

表2 纳入文献的质量评价

研究	随机方法	分配隐藏	盲法	基线相似性	失访/退出	Jadad 评分
于春华 2007 <sup>[8]</sup>	作者叙述为随机	未提及	未提及	是	是	2
Piriou V 2007 <sup>[7]</sup>	信封法	未提及	双盲	是	未提及	4
Julier K 2003 <sup>[10]</sup>	信封法	未提及	三盲	是	是	5
Bein B 2008 <sup>[6]</sup>	信封法	未提及	三盲	是	是	5
Garcia C 2004 <sup>[9]</sup>	信封法	未提及	三盲	是	是	5

Review: 七氟醚预处理对体外循环冠状动脉搭桥手术患者心脏保护作用的系统评价  
Comparison: 01 cTnT  
Outcome: 01 cTnT峰值

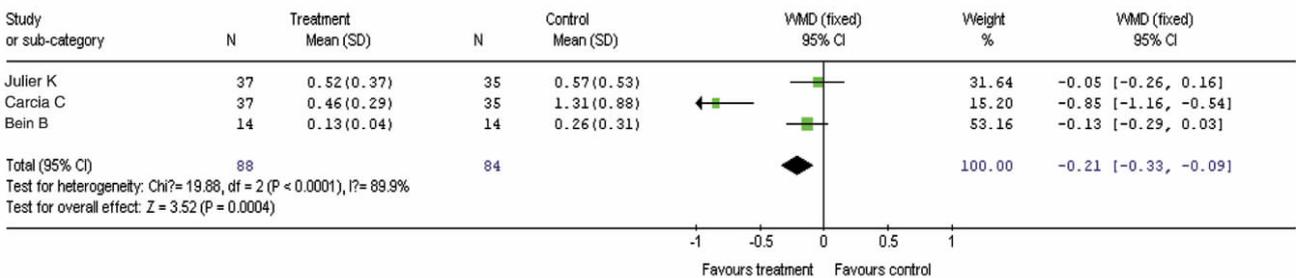


图1 两组患者术后血浆 cTnT 峰值浓度的比较

1项研究<sup>[8]</sup>的结果表明,七氟醚组术后 cTnI 浓度 >2 ng/mL 的发生率低于对照组 ( $P<0.05$ ),而另1项研究<sup>[7]</sup>的结果表明,两组术后血浆 cTnI 峰值浓度、蛋白激酶 C 活性差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

1项研究<sup>[6]</sup>的结果表明,七氟醚组术后 24 h 的血浆 CK-MB 浓度较对照组低 (WMD -22.00, 95%CI 为 -38.91~5.09,  $P<0.05$ )。

2项研究<sup>[9-10]</sup>合并的结果表明,七氟醚组术后血浆 NT-ProBNP 峰值浓度较对照组低 (WMD -3 737.44, 95%CI 为 -4 590.43~2 884.45,  $P<0.05$ ),组间有异质性 ( $P<0.05$ )。

2项研究<sup>[7-8]</sup>合并的结果表明,入 ICU 即刻七氟醚组的 CI 高于对照组 (WMD 0.17, 95%CI 为 0.01~0.34,  $P<0.05$ ),各研究组间无异质性 ( $P>0.05$ )。1项研究<sup>[6]</sup>报道了 CI、平均动脉压、中心静脉压、心率、体循环血管阻力指数,1项研究<sup>[7]</sup>报道了平均动脉压,1项研究<sup>[8]</sup>报道了平均动脉压、中心静脉压、心率、体循环血管阻力指数。研究结果两组差异均无统计学意义。因各指标检测的时间不同,故未对其结果进行合并。

1项研究<sup>[9]</sup>报道了术后不良心血管事件的发生率,七氟醚组有 1 例发生充血性心衰事件,对照

组有 3 例出现冠状动脉重阻塞, 3 例出现充血性心衰事件, 时序检验 (log rank test),  $P=0.038$ 。

文献<sup>[8-10]</sup>的结果表明, 两组患者病死率均为

零, 术后心肌梗死的发生率两组差异无统计学意义 (OR 0.42, 95%CI 为 0.09~1.93,  $P>0.05$ ), 各组间无异质性 ( $P>0.05$ ), 见图 2。

Review: 七氟醚预处理对体外循环冠状动脉搭桥术患者心肌保护作用的系统评价  
Comparison: 05 不良反应发生率  
Outcome: 03 心肌梗死发生率

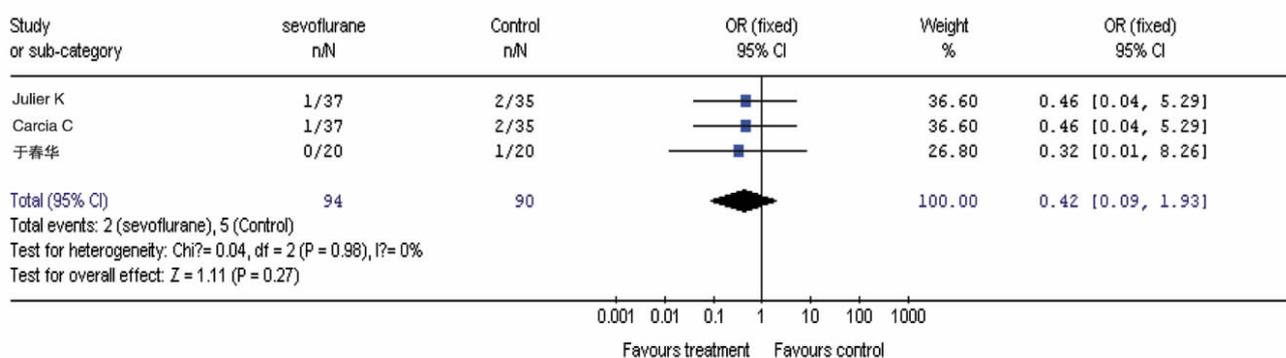


图 2 两组不良反应发生率的比较

### 3 讨论

cTnT、cTnI 作为反映心肌损伤的高灵敏、高特异的血清学指标, 常被用于心脏外科手术评价围术期心肌保护效果, 诊断围术期心肌梗死<sup>[11-13]</sup>。CK-MB 主要存在于心肌细胞中, 对心肌损伤的特异性亦较高。脑钠肽是一种心脏神经激素, 主要由心室肌合成和分泌, 可反映心室的功能。虽然 NT-ProBNP 没有生物活性, 但和脑钠肽等量分泌, 与脑钠肽相比其在体内有着更长的半衰期, 所以检测 NT-ProBNP 可反映脑钠肽水平。因此本系统评价采用 cTnT、cTnI、CK-MB、NT-ProBNP 作为对围术期心肌保护效果的评估和判断患者预后的主要指标。

于春华等<sup>[8]</sup>的研究结果表明, 七氟醚组术后血浆 cTnI 浓度  $>2$  ng/mL 的发生率低于对照组。3 项研究的结果表明<sup>[6,9-10]</sup>, 七氟醚组术后血浆 cTnT 峰值浓度较对照组低, 各研究间存在异质性。按七氟醚吸入浓度、时间进行亚组分析的结果与整体分析的结果一致, 各亚组内仍然存在异质性。分析其异质性产生的原因可能与以下因素有关: 3 篇文章发表时间均在 2003-2011 年之间, 且来自不同国家, 其试验结果会因手术者的经验、医疗设备条件、检测设备的不同而有很大的差别。

而 Piriou 等<sup>[7]</sup>的研究结果表明, 七氟醚组较对照组术后血浆 cTnI 浓度、蛋白激酶 C 活性没有差异。在其研究中采用吸入 1 MAC 七氟醚 15 min、洗脱 15 min 行预处理。有研究表明, 吸入高浓度七氟醚的心肌保护作用较吸入低浓度七氟醚强<sup>[14]</sup>。

主动脉夹闭前给予患者吸入 2.5 MAC 七氟醚 15 min, 洗脱 5 min 术后 cTnI 浓度降低、CI 升高<sup>[15]</sup>。因此 Piriou 等的研究中七氟醚没有明显的心肌保护作用的原因可能与采用七氟醚预处理时间较短或洗脱时间较长, 及吸入七氟醚浓度较低有关。

本系统评价结果表明, 七氟醚组较对照组术后血浆 NT-ProBNP 峰值浓度低、血浆 CK-MB 浓度低、CI 升高、不良心血管事件的发生率低, 术后病死率及心肌梗死发生率两组间没有差别。研究表明, 围术期高 NT-ProBNP 浓度可预测术后心脏不良事件的发生, 包括心脏衰竭及死亡<sup>[16-17]</sup>。因此, 对照组术后心脏不良事件的发生与围术期高 NT-ProBNP、cTnT 浓度有关。

本系统评价的局限之处在于: ①纳入研究存在选择性偏倚、实施偏倚以及测量偏倚的可能性; ②部分测量指标纳入研究数量少, 部分测量指标结果报道不充分, 使论证强度受到影响; ③未检索其他语种的随机对照研究, 可能造成分布偏倚。④由于我们只能从原始文献中提取数据, 作者报道的数据对我们的系统评价结论的可靠性和论证强度影响很大。⑤虽然肌钙蛋白是灵敏的反映心肌损伤的指标, 但它不能表明其机制。

综上所述, 七氟醚预处理可对体外循环下冠状动脉搭桥术患者产生明显的心肌保护作用。

### [参 考 文 献]

- [1] Krukenkamp IB, Levitsky S. Physiological and cellular mechanisms of myocardial protection [J]. Am J Surg, 1996,

- 172(1):79-84.
- [2] de Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients[J]. *Anesthesiology*, 2002,97(1):42-49.
- [3] Nader ND, Li CM, Khadra WZ, et al. Anesthetic myocardial protection with sevoflurane [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2004,18(3):269-274.
- [4] Kawamura T, Kadosaki M, Nara N, et al. Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2006,20(4):503-508.
- [5] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996,17(1):1-12.
- [6] Bein B, Renner J, Caliebe D, et al. The effects of interrupted or continuous administration of sevoflurane on preconditioning before cardio-pulmonary bypass in coronary artery surgery: Comparison with continuous propofol [J]. *Anaesthesia*, 2008,63(7):1046-1055.
- [7] Piriou V, Mantz J, Goldfarb G, et al. Sevoflurane preconditioning at 1 MAC only provides limited protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: A randomized bi-centre trial [J]. *Br J Anaesth*, 2007,99(5):624-631.
- [8] 于春华, Beattie SW, 黄宇光, 等. 七氟醚预处理对体外循环冠状动脉旁路移植术病人围术期心肌的保护作用 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2007,27(6):508-511.
- [9] Garcia C, Julier K, Bestmann L, et al. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2005,94(2):159-165.
- [10] Julier K, da Silva R, Garcia C, et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: A double-blinded, placebo-controlled, multicenter study [J]. *Anesthesiology*, 2003,98(6):1315-1327.
- [11] Penttilä HJ, Lepojärvi MV, Kiviluoma KT, et al. Myocardial preservation during coronary surgery with or without cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001,71(2):565-571.
- [12] 王萍, 房秀生. 心肌肌钙蛋白对体外循环期心肌损伤的判定价值 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2000,20(5):265-269.
- [13] Peivandi AA, Dahm M, Hake U, et al. Patterns and diagnostic value of cardiac troponin I vs troponin T and CK-MB after OPCAB surgery [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2003,49(3):137-143.
- [14] Riess ML, Kevin LG, Camara AK, et al. Dual exposure to sevoflurane improves anesthetic preconditioning in intact hearts [J]. *Anesthesiology*, 2004,100(3):569-574.
- [15] Lee MC, Chen CH, Kuo MC, et al. Isoflurane preconditioning-induced cardio-protection in patients undergoing coronary artery bypass grafting [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2006,23(10):841-847.
- [16] Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure [J]. *Circulation*, 2002,105(20):2392-2397.
- [17] de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2001,345(14):1014-1021.

[收稿日期] 2011-11-02

## ·消息·

### 《中国医学创新》杂志征订函

《中国医学创新》杂志是中华人民共和国卫生部主管,《中国医学创新》杂志社编辑出版的国家一类医学科技综合性学术期刊。本刊已被万方数据数字化期刊群、中国核心期刊(遴选)数据库全文收录。现为旬刊,国际标准刊号 ISSN 1674-4985,国内统一刊号 CN11-5784/R,邮发代号 82-189。每期定价 15.00 元,全年 540 元(包邮资),全国邮局发行。

主要栏目:论著、临床研究、基础研究、卫生管理、护理园地、影像与检验、经验交流、学术讲座、医药之窗、医学综合、个案报道等栏目。根据全国继续医学教育委员会的《继续医学教育学分授予与管理办法》学分授予标准,在本刊发表的论文可获得国家级继续教育学分。

本刊每月 5 日、15 日、25 日出版,全年 36 期,对省级以上科研基金项目论文予以优先发表。《中国医学创新》杂志常年接受读者订阅,预订者可直接向本刊通联部办理邮购订阅业务,或直接在当地邮局订阅。本刊通联部同时接受破月订阅和补缺。欢迎各医学院校、医药厂家、医学工作者订阅和刊登广告。

地址:北京市丰台区菜户营 58 号财富西环 15A05 室《中国医学创新》通联部(邮编:100054)

邮箱:zgyxcx01@163.com 电话:010-63357546 传真:010-51112832 网址:www.zgyxcx.com

中国医学创新编辑部