

蛋白质芯片可检测到的蛋白平均较 IMAC3 - Cu 芯片所检测到的高出 59.8%。

经过比较实验,我们发现使用 CM10 芯片检测到的蛋白峰确实比 IMAC3 - Cu 芯片多,得到的差异蛋白峰也相应比 IMAC3 - Cu 芯片多。因此,从实际上论证了 CM10 芯片能更好应用于血清蛋白指纹图谱的研究。

参考文献

- 1 翁永强,邱双健,刘银坤,等. 肿瘤标志物的蛋白质组学[J]. 世界华人消化杂志,2004, 12(5):1188-1190.
- 2 Lawrie LC, Fothergill JE, Murray GI. Spot the differences: proteomics in cancer research[J]. Lancet Oncol, 2001,2(5):270-277.

- 3 Tang N, Tornatore P, Weinberger SR. Current developments in SELDI affinity technology[J]. Mass spectrom Rev, 2004,23(1):34-44.
 - 4 Yip TT, Lomas L. SELDI ProteinChip array in oncoproteomic research[J]. Technol Cancer Res Treat, 2002,1(4):273-280.
 - 5 Poon TC, Yip TT, Chan AT, et al. Comprehensive proteomic profiling identifies serum proteomic signatures for detection of hepatocellular carcinoma and its subtypes[J]. Clin Chem, 2003, 49(5):752-760.
 - 6 肖雪媛,卫秀平,何大澄,等. 应用蛋白芯片技术从血清中筛选肺癌标志蛋白[J]. 中国科学(C辑),2003,33(4):323-328.
- [收稿日期 2009-02-24][本文编辑 韦挥德 黄晓红]

论 著

琥珀酰明胶和羟乙基淀粉血液稀释对肿瘤患者血清电解质和血浆组胺的影响

李文媚, 张 曙, 石海燕

基金项目:东莞市科技局医疗卫生科研项目(编号:B200416)

作者单位:523018 广东,东莞市人民医院麻醉科

作者简介:李文媚(1967-),女,大学本科,医学学士,副主任医师,研究方向:临床麻醉、手术中血液保护。E-mail: liwm10@sohu.com

【摘要】 目的 观察 4% 琥珀酰明胶(succinylated gelatin)和 6% 羟乙基淀粉 130/0.4 (hydroxyethyl starch, 6% HES 130 /0.4)行急性高容量血液稀释(acute hypervolemic hemodilution, AHH)对患者血清电解质及血浆组胺的影响。**方法** 选择食管癌、结肠癌择期手术 60 例,随机分为 G、H 两组($n=30$),G 组输注琥珀酰明胶 15 ml/kg;H 组输注 6% HES 130 /0.4 15 ml/kg。两组患者麻醉诱导后 10 min 开始行 AHH,分别在 AHH 前(T_0),开始 AHH 后 5 min(T_1),开始 AHH 后 30 min(T_2),完成 AHH 后 30 min(T_3),完成 AHH 后 1 h(T_4),完成 AHH 后 3 h(T_5)分别采集静脉血,检测红细胞比容(Hct)和血清电解质 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 的变化及血浆组胺的变化。**结果** (1)血清电解质的变化:组间比较 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 值在各时间点两组间比较差异无统计学意义;组内比较 G、H 两组 Na^+ 、 Cl^- 、 K^+ 、 Ca^{2+} 值在 $T_1 \sim T_5$ 时间点与 T_0 时间点比较差异有统计学意义。(2)血浆组胺的变化:组间比较各时间点组胺值 G、H 两组比较差异无统计学意义;组内比较,组胺值与 T_0 比较其余各时间点差异有统计学意义。**结论** 用琥珀酰明胶和羟乙基淀粉实施轻度 AHH 时对血清电解质有一定的影响,但没有明显临床症状,仍可安全应用;两组均可引起血浆组胺轻度升高,但在正常值范围,不引起临床症状。

【关键词】 琥珀酰明胶; 羟乙基淀粉; 急性高容量血液稀释; 组胺

【中图分类号】 R 331 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2009)04-0336-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.04.005

The effect of hemodilution with succinylated gelatin and 6% HES 130/0.4 on serum electrolytes and plasma histamine in cancer patients LI Wen-mei, ZHANG Shu, SHI Hai-yan. Department of Anesthesiology, the

People's Hospital of Dongguan, Dongguan 523018, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of acute hypervolemic hemodilution (AHH) with Gelofusine and 6% HES130/0.4 on serum with electrolytes and plasma histamine of cancer patients. **Methods** Sixty cancer patients of elective surgery esophageal cancer or colon cancer were randomly divided into two groups with 30 in each group. Group G received infusion of succinylated gelatin 15ml/kg; Group H received infusion of 6% HES 130/0.4 15 ml /kg. After induced anesthesia for 10 minutes, AHH were started in tow groups, venous blood samples before AHH (T_0), 5min after beginnig AHH (T_1), 30 min after beginnig AHH (T_2), 30 min after finishing AHH (T_3), 1hour after finishing AHH (T_4), 3 hours after finishing AHH (T_5) were collected for determining Hct, serum electrolyte Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- and plasma histamine. **Results** (1) In inter-group comparison on serum electrolyte: at T_0 to T_5 there were not significant differences between group G and H. In intra-group comparison there was rise trend of Na^+ and Cl^- . In intra-group comparison on serum electrolyte, at T_0 and T_1 to T_5 there were significantly differences compared with that at T_0 in two groups ($P < 0.05$), and K^+ and Ca^{2+} decrease significantly ($P < 0.05$). (2) In inter-group comparison on histamine: at T_0 to T_5 there were not significant differences between group G and H. In intra-group comparison on histamine: in group G and H, the histamine at T_1 to T_5 were significantly higher than that at T_0 ($P < 0.05$). **Conclusion** Succinylated gelatin and hydroxyethyl starch in the implementation of mild AHH, have a certain influence upon serum electrolyte, however, no clinical symptoms, plasma histamine can slightly increased, but still within the normal range, do not cause symptoms. So they are safe in application of AHH.

[Key words] Succinylated gelatin; Hydroxyethyl starch; Acute hypervolemic hemodilution; Histamine

急性高容量血液稀释 (acute hypervolemic Hemodilution, AHH) 可有效地减少术中红细胞的丢失, 并有助于改善围术期的细胞免疫功能^[1-3]。有关 AHH 的安全性和节约用血的有效性还有待进一步研究。本试验通过拟 4% 琥珀酰明胶 (Succinylated gelatin) 和 6% 羟乙基淀粉 130 /0.4 (6% HES130/0.4) 对术前 AHH 和对血清电解质及血浆组胺的影响, 探讨两者在围手术期对病人术前 AHH 的安全性和有效性, 为临床合理应用 AHH 避免其对机体产生不良影响提供相关理论依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择 本研究经本院医学伦理委员会批准, 选择 ASA I ~ II 级、择期行食管癌或结肠癌根治术的患者 60 例 (其中食管癌 27 例, 结肠癌 33 例), 男女不限, 年龄 37 ~ 76 岁。术前心、肺、肝、肾功能检查未见异常, 血红蛋白 > 100 g/L ($HCT > 35\%$)。2 周内未使用影响凝血-纤溶系统药物、抗生素、利尿药、非甾体类抗炎药及抗过敏药物。随机分为 G、H 两组, 每组 30 人。G 组输注 4% 琥珀酰明胶; H 组 6% HES130/0.4。

1.2 麻醉前给药 麻醉前 30 min 肌肉注射东莨菪碱 0.3 mg、苯巴比妥钠 0.1g。静脉注射咪达唑仑 0.1 mg/kg、芬太尼 4 ~ 6 μ g/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg、卡肌宁 0.5 mg/kg 全麻诱导, 气管插管后分别行右侧颈内静脉行中心静脉置管测中心静脉压, 与左

侧桡动脉穿刺置管, 监测有创动脉血压。

1.3 测定方法 平稳 10 min 后, 进行血液稀释前的血容量测定。采用 6% 羟乙基淀粉注射液 (批号: 14BB7322, 北京 Fresenius Kabi 公司, 中国) 测算血容量^[4]。测定原理: 羟乙基淀粉在酸性环境、沸水浴中, 可充分水解为恒定比例的葡萄糖和羟乙基葡萄糖, 血浆中羟乙基淀粉的浓度与输入羟乙基淀粉溶液前后的血浆经酸水解后的葡萄糖浓度差成正比, 因此, 血容量 (BV) = $k \times HESV / [\Delta G (1 - Hct)]$, HESV 为输入体内的羟乙基淀粉容积, ΔG 为血浆水解前后的葡萄糖浓度差, k 为比例系数。血容量测定完毕后, 进行 AHH, 两组患者分别在 30min 内经颈内静脉输注 15 ml/kg 琥珀酰明胶注射液 (4% 琥珀酰明胶注射液, 批号: BF3408010406, 沈阳 Braun 公司, 中国) 和 15ml/kg 羟乙基淀粉注射液 (6% HES130/0.4, 批号: 050103, Fresenius Kabi 公司, 中国)。麻醉维持均用微量泵持续输注异丙酚与瑞芬太尼, 辅助吸入异氟醚、间断静脉注射卡肌宁。监测平均动脉压 (MAP)、心率 (HR)、心电图、脉搏血氧饱和度 (SpO_2)、呼气末二氧化碳分压 ($PetCO_2$)、中心静脉压 (CVP)。维持 MAP 波动于基础值的 $\pm 20\%$, CVP 8 ~ 14 cm H_2O , $SpO_2 > 95\%$, $PetCO_2 35 \sim 45$ mmHg。术中根据术野蒸发量、胃管引流量、尿量等以 RL 溶液补充丢失的液体量, G 组和 H 组的出血量用等量相应的胶体溶液补充。分别在 AHH 前

(T₀),开始 AHH 后 5 min(T₁),开始 AHH 后 30 min(T₂),完成 AHH 后 30 min(T₃),完成 AHH 后 1 h(T₄),完成 AHH 后 3 h(T₅)分别采集颈内静脉血 2 ml 测 HCT 及采集颈内静脉血 5 ml 静置后分离出血清,测 Na⁺、K⁺、Ca⁺、Cl⁻ 的浓度。于各时间点用肝素化注射器采集颈内静脉血 5 ml,即刻将肝素抗凝血离心 10 min (2000 r/min),分离出血浆,取上层血浆 2 ml 置于试管内, - 20 ℃ 保存,批量测定血浆组胺浓度。根据吸引瓶刻度和称纱布法计算术中失血量。

1.4 统计学方法

所有数据均采用 SPSS13.0 统

计软件包处理,以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示。组内比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用单因素方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者年龄、体重、手术时间、术中失血量、总液体输入量、ASA 分级比、TNM 分期比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

2.2 T₀~T₅ 各时间点两组病人 MAP、CVP、HR 比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

表 1 两组一般情况及术中情况的比较(*n* = 30)

组别	年龄(岁)	体重(Kg)	手术时间(min)	术中失血量(ml)	总液体输入量(ml)	ASA 分级(I/II)
G 组	56 ± 6	53 ± 8	236 ± 16	376 ± 95	2767 ± 195	(9/21)
H 组	57 ± 5	53 ± 7	228 ± 27	368 ± 109	2655 ± 226	(8/22)

注:组间比较 *P* > 0.05

表 2 两组病人 MAP、CVP、HR 变化($\bar{x} \pm s$, *n* = 30)

组别	指标	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
G 组	MAP(mmHg)	75.3 ± 5.0	80.6 ± 3.0	91.6 ± 5.1*	85.3 ± 2.0	79.3 ± 2.3	76.3 ± 3.6
G 组	CVP(cmH ₂ O)	4.7 ± 1.3	6.7 ± 1.2	10.2 ± 1.5*	8.2 ± 1.0	6.3 ± 1.6	6.1 ± 1.5
G 组	HR(次/分)	72.4 ± 3.1	78.3 ± 2.3	83.6 ± 3.6*	78.3 ± 2.5	78.7 ± 2.6	73.1 ± 3.2
H 组	MAP(mmHg)	78.3 ± 2.3	81.5 ± 2.5	90.8 ± 3.3*	83.5 ± 2.6	78.6 ± 2.9	75.3 ± 2.1
H 组	CVP(cmH ₂ O)	4.5 ± 1.6	6.1 ± 1.8	9.7 ± 1.7*	8.7 ± 1.3	6.5 ± 1.3	6.3 ± 1.2
H 组	HR(次/分)	73.6 ± 2.8	79.3 ± 3.5	81.7 ± 2.3*	77.8 ± 3.2	76.8 ± 3.6	74.2 ± 2.8

注:与 T₀ 比较,**P* < 0.05

2.3 T₀~T₅ 各时间点两组病人 HCT、血清 Na⁺、K⁺、Ca⁺、Cl⁻ 及血浆组胺值比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05);两组病人组内不同时间点比较:HCT 与 T₀ 时间点比较其余各时间点均有不同程度的降低(*P* < 0.05),Na⁺、Cl⁻ 与 T₀ 时间点比较其余各时间点均有不同程度的增高(*P* < 0.05),Ca⁺、K⁺ 与

T₀ 时间点比较其余各时间点均有不同程度的降低(*P* < 0.05),在 T₂ 时间点最低(*P* < 0.05);血浆组胺值与 T₀ 时间点比较其余各时间点均有不同程度的升高(*P* < 0.05),在 T₁ 时间点最高(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 两组病人 HCT、血清 Na⁺、K⁺、Ca⁺、Cl⁻ 及血浆组胺值变化($\bar{x} \pm s$, *n* = 30)

组别	指标	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
G 组	HCT(%)	41.2 ± 2.3	37.3 ± 3.3	28.7 ± 2.6	29.6 ± 1.9	31.5 ± 2.1	30.8 ± 2.3
G 组	Na ⁺ (mmol/l)	138.7 ± 1.8	140.3 ± 1.6	141.1 ± 1.1	131.6 ± 1.3	143.3 ± 1.6	142.3 ± 1.5
G 组	K ⁺ (mmol/l)	4.3 ± 0.2	4.1 ± 0.3	3.8 ± 0.5	3.9 ± 0.5	3.9 ± 0.6	3.8 ± 0.7
G 组	Ca ⁺ (mmol/l)	2.37 ± 0.02	2.21 ± 0.05	2.18 ± 0.07	2.20 ± 0.03	2.28 ± 0.04	2.29 ± 0.07
G 组	Cl ⁻ (mmol/l)	103.2 ± 1.7	105.8 ± 1.3	106.1 ± 0.9	107.2 ± 1.1	106.7 ± 1.2	106.8 ± 0.6
G 组	组胺值(ng/ml)	0.83 ± 0.06	0.99 ± 0.07	0.94 ± 0.07	0.90 ± 0.08	0.88 ± 0.07	0.90 ± 0.04
H 组	HCT(%)	40.7 ± 2.4	37.6 ± 2.9	28.3 ± 2.5	30.2 ± 2.6	31.1 ± 2.3	30.3 ± 2.7
H 组	Na ⁺ (mmol/l)	138.2 ± 1.7	140.7 ± 1.3	141.6 ± 1.3	141.7 ± 1.6	142.9 ± 1.8	142.7 ± 1.3
H 组	K ⁺ (mmol/l)	4.3 ± 0.2	4.0 ± 0.9	3.8 ± 0.7	3.9 ± 0.5	4.0 ± 0.1	3.9 ± 0.1
H 组	Ca ⁺ (mmol/l)	2.39 ± 0.02	2.31 ± 0.03	2.17 ± 0.06	2.27 ± 0.05	2.29 ± 0.04	2.30 ± 0.03
H 组	Cl ⁻ (mmol/l)	102.9 ± 1.6	105.9 ± 1.6	105.9 ± 1.2	106.9 ± 1.3	106.6 ± 1.0	107.2 ± 0.8
H 组	组胺值(ng/ml)	0.83 ± 0.07	0.98 ± 0.08	0.96 ± 0.05	0.91 ± 0.03	0.89 ± 0.08	0.91 ± 0.05

注:各个时点与 T₀ 比较,*P* 均 < 0.05

3 讨论

3.1 由于血源的短缺,近年来术前行 AHH 作为一种简单、有效、经济的血液保护方法在临床上的应用

日益增加^[5,6]。但快速输注对血清电解质仍可能有一定影响,本研究中 G、H 两组患者分别用琥珀酰明胶和羟乙基淀粉行 AHH 后血清 Cl⁻、Na⁺ 升高,这

可能由于琥珀酰明胶和羟乙基淀粉是以生理盐水为基础的胶体液, Cl^- 、 Na^+ 的浓度均高于血浆的正常值。因此, 琥珀酰明胶和羟乙基淀粉注射液用于 AHH 要警惕高氯血症。本实验还观察到血清 K^+ 、 Ca^{2+} 下降, 有学者在研究中检测电解质的变化, 发现血液稀释可导致血液中钾和钙离子的浓度降低。影响血清 K^+ 、 Ca^{2+} 的因素为: (1) 稀释性低钾低钙; (2) K^+ 向细胞内转移; (3) 增加 K^+ 、 Ca^{2+} 从尿内排除, 围手术期由于出血、手术等刺激导致机体应激反应增强, 激活肾素血管紧张素醛固酮系统, 使肾脏保钠排钾作用增强^[7]。所以大剂量快速输注两种胶体时应注意血清钾和血清钙问题, 必要时进行监测及时补充 K^+ 和 Ca^{2+} 。

3.2 组胺是一种内源性生物活性物质, 它对不同组织和细胞可产生种种生理和病理反应, 而且是变态反应性疾病中最重要的化学介质。当机体发生变态反应、受到创伤或某些药物的刺激时, 组胺释放并产生生物活性。生理状态下体内仅有少量组胺释放 ($<1\text{ng/ml}$), 参与循环的局部调节和中枢神经系统的某些过程, 并不引起不良反应。非生理性的组胺释放也并不是都产生病理作用, 临床症状的出现与否, 与组胺的血液浓度及个体敏感性有关。一般血中组胺浓度 $<1\text{ng/ml}$ 时不引起症状, 当 $>1\sim 2\text{ng/ml}$ 时, 可引起皮肤及全身反应。本实验中发现输注两种胶体后血浆组胺浓度均升高但仍在临床正常值范围内, 无一例出现过敏样反应, 并且在输注 5 min 后达峰值, 以后逐渐降低。羟乙基淀粉引起组胺升高的确切机制目前还不十分清楚, 可能与通过旁路途径激活补体使肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放血管活性物质有关^[8]; 而琥珀酰明胶可直接作用于肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放化学介质, 最主要的介质是组胺, 快速输注更易导致组胺释放^[9]。由于本实验样本量小, 文献有血浆代用品引起过敏样反应的个案报道, 所以临床应用时仍应密切监护。

3.3 与晶体相比, 胶体溶液可以更有效地改善血流动力学和心排血量, 并防止组织灌注不足, 胶体溶液已广泛应用于围手术期的容量补充^[10,11], AHH 时机体最明显的心血管效应是心输出量快速增加, 而心率基本保持平稳, 心输出量的增加极大程度是由于每搏量增加的结果。本研究结果也显示 G、H 两组血液稀释过程中及术中 MAP、HR 始终保持平

稳。

综上所述, 用琥珀酰明胶与羟乙基淀粉行轻度 AHH 对血清电解质有一定影响, 但没有明显临床症状, 仍可安全应用; 对血液动力学无明显影响, 术前无明显心肺、凝血功能障碍及贫血 ($\text{HCT} > 35\%$) 的病人在密切监测下可安全应用; 尽管可引起血浆组胺轻度升高但不引起临床症状, 本研究未见到过敏样反应病例。

参考文献

- Singbartl K, Schleinzner W, Singbartl G. Hypervolemic hemodilution: an alternative to acute normovolemic hemodilution. A mathematical analysis[J]. J Surg Res, 1999, 86(2):206-212.
- 贾慧群, 宋子贤, 褚海辰, 等. 术前急性高容量血液稀释应用于肿瘤病人的可行性[J]. 中华麻醉学杂志, 2000, 20(9):661-663.
- 肖素华, 李招湖, 褚海辰, 等. 术前急性高容量血液稀释对肿瘤病人围术期血液流变学及血浆 IL-2 和 IL-6 水平的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2001, 21(4):237-238.
- Tschaikowsky K, Meisner M, Durst R, et al. Blood volume determination using hydroxyethyl starch: a rapid and simple intravenous injection method[J]. Crit Care Med, 1997, 25(4):599-605.
- Mielke LL, Entholzner EK, Kling M, et al. Preoperative acute hypervolemic hemodilution with hydroxyethylstarch: an alternative to acute normovolemic hemodilution[J]. Anesth Analg, 1997, 84(1):26-30.
- 刘克玄, 黄雄庆, 陈秉学, 等. 急性超容量血液稀释应用于围术期节约用血的可行性. 中华麻醉学杂志, 2002, 22(4):71-72.
- Xue FS, Liu JH, Liao X, et al. The influence of acute normovolemic hemodilution on the dose-response and time course of action vecuronium[J]. Anesth Analg, 2006, 93(4):861-866.
- Chappell D, Jacob M, Bruegger D, et al. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx [J]. Anesthesiology, 2007, 107(5):776-784.
- Wan L, Bellomo R, May CN, et al. A comparison of 4% succinylated gelatin solution versus normal saline in stable normovolaemic sheep: global haemodynamic, regional blood flow and oxygen delivery effects[J]. Anaesth Intensive Care, 2007, 35(6):924-931.
- Eising GP, Niemeyer M, Gunther T, et al. Does a hyperoncotic cardio-pulmonary bypass prime affect extravascular lung water and cardiopulmonary function in patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2001, 20(2):282-289.
- Wu JJ, Huang MS, Tang GJ, et al. Hemodynamic response of modified fluid gelatin compared with lactated ringers solution for volume expansion in emergency resuscitation of hypovolemic shock patient: preliminary report of a prospective, randomized trial[J]. World J Surg, 2001, 25(5):598-602.

[收稿日期 2009-02-15][本文编辑 谭毅 刘京虹]