

## 胃肠激素和胃黏膜pH值在体外循环心脏手术中的变化

黑飞龙, 王泽锋, 崔勇丽, 于坤, 周伯颐, 龙村

### ■背景资料

体外循环和手术创伤等应激因素作用于中枢神经系统和胃肠道, 使神经内分泌系统胃肠激素的分泌发生变化, 导致胃酸分泌增多, 过多的胃酸可对胃肠道黏膜屏障造成破坏, 而发生消化系统并发症, 监测CPB期间pHi能预防和减少胃黏膜酸中毒, 减少术后消化系统并发症的发生。

黑飞龙, 崔勇丽, 于坤, 周伯颐, 龙村, 中国医学科学院阜外心血管病医院体外循环科 北京市 100037

王泽锋, 兰州大学第一医院心脏外科 甘肃省兰州市 730030  
作者贡献分布: 此课题由黑飞龙设计; 研究过程由黑飞龙, 王泽锋, 崔勇丽, 于坤, 周伯颐及龙村操作完成; 数据分析由王泽锋完成; 本论文写作由黑飞龙完成。

通讯作者: 黑飞龙, 100037, 北京市西城区, 中国医学科学院阜外心血管病研究所阜外心血管病医院体外循环科。

heifeilong@yahoo.com

电话: 010-88398285

收稿日期: 2008-12-29 修回日期: 2009-01-13

接受日期: 2009-01-19 在线出版日期: 2009-03-08

### Changes in gastrointestinal hormone and gastric intramucosal pH during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

Fei-Long Hei, Ze-Feng Wang, Yong-Li Cui, Kun Yu, Bo-Yi Zhou, Cun Long

Fei-Long Hei, Yong-Li Cui, Kun Yu, Bo-Yi Zhou, Cun Long, Department of Cardiopulmonary Bypass, Cardiovascular Institute and Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Ze-Feng Wang, Department of Cardiac Surgeon, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Correspondence to: Fei-Long Hei, Department of Cardiopulmonary Bypass, Cardiovascular Institute and Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China. heifeilong@yahoo.com

Received: 2008-12-29 Revised: 2009-01-13

Accepted: 2009-01-19 Published online: 2009-03-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the changes of blood lactate concentration, gastric intramucosal pH (pHi), plasma motilin (MOT), gastrin (Gas) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) in perioperation of cardiopulmonary bypass (CPB) in 20 patients.

**METHODS:** Blood samples were obtained respectively at the following intervals: before anesthesia, before CPB, CPB 15 minutes, 5 minutes after unclamping aorta, 20 minutes after CPB and 3 hours after operation. MOT, Gas and CGRP in samples were measured by radioimmunoassay.

**RESULTS:** MOT and Gas were higher during and after CPB than before starting of CPB ( $89.72 \pm 21.59$  vs  $57.20 \pm 13.26$ ,  $271.35 \pm 45.61$  vs  $196.93 \pm 42.56$ , both  $P < 0.05$ ). On the contrary, CGRP were significantly lower during and after CPB than that before starting of CPB ( $63.17 \pm 20.26$  vs  $115.37 \pm 29.04$ ,  $P < 0.05$ ). Blood lactate concentration was higher and pHi was lower during CPB than that before starting and after ending of CPB, but there were no significant difference.

**CONCLUSION:** During CPB, as time goes by, motilin concentration and gastrin are significantly elevated while CGRP is decreased. Decreased pHi is a potential risk factor for gastrointestinal complication after the heart operation.

**Key Words:** Cardiopulmonary bypass; Calcitonin gene-related peptide; Motilin; Gastrin; Gastric intramucosal; pH

Hei FL, Wang ZF, Cui YL, Yu K, Zhou BY, Long C. Changes in gastrointestinal hormone and gastric intramucosal pH during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(7): 708-711

### 摘要

**目的:** 探讨体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)中血乳酸, 胃黏膜pH值, 胃肠激素变化。

**方法:** 20例心脏直视手术患者, 分别在麻醉前、CPB前、CPB 15 min、开放升主动脉后5 min、停止CPB 20 min和术后3 h, 测定红细胞压积, 血乳酸(Lac), 计算胃黏膜pH值(pHi)。放射免疫法测定降钙素基因相关肽(CGRP)、胃泌素(GAS)和胃动素(MOT)浓度。

**结果:** GAS和MOT在CPB15 min浓度均显著高于CPB前( $89.72 \pm 21.59$  vs  $57.20 \pm 13.26$ ,  $271.35 \pm 45.61$  vs  $196.93 \pm 42.56$ , 均 $P < 0.05$ )。相反, CGRP在CPB中浓度与CPB前相比明显降低( $63.17 \pm 20.26$  vs  $115.37 \pm 29.04$ ,  $P < 0.05$ )。尽管体外循环期间血Lac浓度高于CPB前, pHi低于CPB前, 但与体外循环前相比差异无显著性。

**结论:** CPB过程中随时间延长, 血清中MOT和

### ■同行评议者

郑鹏远, 教授, 郑州大学第二附属医院消化科; 周国雄, 主任医师, 南通大学附属医院消化内科

Gas显著增高, CGRP显著降低, pH<sub>i</sub>下降是CPB术后发生胃肠道并发症的潜在的危险因素。

**关键词:** 体外循环; 降钙素基因相关肽; 胃泌素; 胃动素; 胃黏膜; pH

黑飞龙, 王泽锋, 崔勇丽, 于坤, 周伯硕, 龙村. 胃肠激素和胃黏膜pH值在体外循环心脏手术中的变化. 世界华人消化杂志 2009; 17(7): 708-711

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/708.asp>

## 0 引言

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)心脏手术后消化系并发症的发病率为2.1%, 但死亡率却高达19.4%-87%<sup>[1-2]</sup>。随着CPB及手术技术的提高, 重症、复杂手术的逐年增多, 消化系并发症越来越受到重视。胃黏膜pH(pH<sub>i</sub>)是反映胃黏膜缺血缺氧最敏感的指标, 胃肠激素在胃酸分泌的调控中起着非常重要的作用, 本文旨在了解CPB心脏外科手术期间pH<sub>i</sub>和胃肠激素的变化。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 20例CPB心脏手术患者, 术前患者均无服用相关药物或消化系疾病病史, 血尿常规、肝肾功能检查基本正常。

**1.2 方法** 患者全部采用咪唑安定、芬太尼和泮库溴铵诱导, 气管插管后行机械通气, 术中用芬太尼-异氟醚和泮库溴铵维持麻醉。CPB采用德国Stockt滚压泵, 日本Terumo膜式氧合器, 平流灌注。预充液为乳酸林格氏液、血定安、新鲜血浆等, 浅低温、轻度血液稀释, 中高流量灌注。术中监测血流动力学、ACT、血气、尿量。胃黏膜pH测定<sup>[3]</sup>: 剑突下体表听诊定位置入胃管, 将胃内容物吸尽后注入无菌生理盐水30 mL, 夹闭胃管稳定30 min, 使胃液PCO<sub>2</sub>与胃黏膜PCO<sub>2</sub>平衡。分别于麻醉前、CPB前、CPB 15 min、开放升主动脉后5 min和停CPB 20 min和停CPB 3 h 6个时点抽出2 mL胃液, 立即测定胃液PCO<sub>2</sub>。同时抽动脉血测定pH、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>。基于CO<sub>2</sub>是一可自由弥散的气体, 胃黏膜PCO<sub>2</sub>与胃液PCO<sub>2</sub>相等, 胃黏膜内HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>与动脉血HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>相近, pH<sub>i</sub>通过PCO<sub>2</sub>和胃黏膜HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>代入Henderson-Hasselbach公式 $\text{pH}_i = 6.1 + \log[\text{HCO}_3^- / (\text{PCO}_2 \times 0.0307)]$ 而计算出, pH<sub>i</sub>反映胃黏膜的酸碱度。

全部患者分别在麻醉前、CPB前、CPB 15 min、开放升主动脉后5 min和停CPB 20 min和停CPB 3 h 5个时点从中心静脉采血, 离心分离出血浆低温保存。胃泌素、胃动素、降钙素基

表 1 患者一般情况

项目	mean ± SD
年龄(岁)	41.3 ± 23.85
体质量(kg)	57.62 ± 11.37
体外循环时间(min)	82.50 ± 35.36
主动脉阻断时间(min)	45.72 ± 15.54
辅助时间(min)	21.55 ± 8.75
最低鼻温(°C)	31.23 ± 2.96

因相关肽用放免法测定, 试剂盒由东亚放免研究所提供。为排除CPB中血液稀释因素对测定值的影响, 所有测定值按如下公式校正: 校正值 = 实测值 × (1 - 采样Hct) / (1 - 术前Hct) (Hct: 红细胞压积)。

**统计学处理** 所有实验结果用mean ± SD表示, 用SPSS11.0 for Windows进行统计处理, 组内比较用 $q$ 检验。以 $P < 0.05$ 表示有差异,  $P < 0.01$ 有显著差异。

## 2 结果

**2.1 患者一般情况** 所有患者均无服用相关药物或消化系疾病病史, 血尿常规、肝肾功能检查基本正常, 在CPB支持下进行心脏手术, 术后均痊愈出院, 术中CPB情况见表1。

**2.2 围CPB期胃黏膜pH值变化** pH<sub>i</sub>和血浆乳酸水平在CPB 15 min、开放升主动脉后5 min比麻醉前、CPB前、停CPB 20 min和停CPB 3 h降低(表2)。

**2.3 围CPB期胃肠激素变化** 胃泌素和胃动素浓度在CPB期比术前和术后明显升高, CGRP浓度在CPB期比术前和术后明显降低( $P < 0.05$ , 表3)。

## 3 讨论

CPB和手术创伤等应激因素作用于中枢神经系统和胃肠道, 使神经内分泌系统胃肠激素的分泌发生变化, 导致胃酸分泌增多, 过多的胃酸可对胃肠道黏膜屏障造成破坏, 而发生消化系统并发症。一旦发生消化系统并发症, 临床后果常很严重, 死亡率很高<sup>[4-8]</sup>。

胃泌素是由胃幽门窦和十二指肠黏膜分泌, 主要生理作用之一为激活壁细胞上胃泌素受体促进胃底腺分泌盐酸。创伤应激时儿茶酚胺水平增高, 胃黏膜血流量减少, 刺激胃壁黏膜细胞基底部颗粒释放, 诱发胃泌素分泌增加。同时迷走神经兴奋可直接作用壁细胞或通过G细胞释放胃泌素, 而产生大量胃酸。另外术前禁食

## ■ 研究前沿

对围体外循环期消化系统状态的监测是围术期管理的难点, 监测pH<sub>i</sub>能预防和减少胃肠黏膜酸中毒, 减少术后消化系统并发症的发生。

## ■创新盘点

本研究通过监测手术期间pHi和胃肠激素的变化,了解术中胃肠道损伤的情况,采取积极的措施,减少术后消化系统并发症的发生。

表 2 围CPB期pHi和Lac变化

指标	麻醉前	CPB前	CPB 15 min	主动脉开放5 min	停CPB 20 min	停CPB 3 h
pHi	7.43 ± 0.04	7.39 ± 0.03	7.31 ± 0.10	7.28 ± 0.08	7.33 ± 0.05	7.32 ± 0.03
Lac(mol/L)	1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.3	2.3 ± 0.8	3.7 ± 1.9	3.1 ± 1.5	2.7 ± 0.9

表 3 围CPB期GSA, MOT和CGRP变化

指标	麻醉前	CPB前	CPB 15 min	主动脉开放5 min	停CPB 20 min	停CPB 3 h
GSA(μg/L)	69.27 ± 11.35	57.20 ± 13.26	89.72 ± 21.59 <sup>ac</sup>	101.37 ± 19.63 <sup>ad</sup>	77.31 ± 17.59	65.27 ± 21.64
MOT(μg/L)	152.47 ± 34.27	196.93 ± 42.56	271.35 ± 45.61 <sup>ac</sup>	351.57 ± 53.13 <sup>ad</sup>	229.44 ± 51.79 <sup>a</sup>	237.26 ± 47.12 <sup>a</sup>
CGRP(μg/L)	121.15 ± 29.48	115.37 ± 29.04	63.17 ± 20.26 <sup>ac</sup>	68.59 ± 23.22 <sup>ac</sup>	98.36 ± 28.35	88.27 ± 18.67

<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs 麻醉前; <sup>c</sup>*P* < 0.05, <sup>d</sup>*P* < 0.01 vs CPB前。

所致的低血糖也是引起GAS释放增加的重要因素。本实验结果显示胃泌素浓度在CPB 15 min、开放升主动脉后5 min比麻醉前、CPB前、停CPB 20 min和停CPB 3 h明显增高,说明随着手术进行,应激刺激逐步加强,到复温前后,由于机体降温后又复温以及升主动脉开放,再次温度变化使机体对应激的刺激达到最强,胃泌素浓度也达到峰值。随后机体复温和自体循环的逐步恢复,应激刺激减弱,胃泌素浓度开始下降,但由于强烈的应激原依然存在,所以停机后胃泌素浓度仍难恢复术前水平。与本实验相似, Hanekamp、徐鹏 *et al* 研究显示体外膜肺氧合支持和CPB手术患者的强烈应激反应,加剧胃泌素的产生和释放<sup>[9-11]</sup>。胃动素由十二指肠黏膜分泌,可刺激胃及肠管的机械性收缩运动。创伤时机体产生应激反应导致血中MOT升高,而高水平MOT可刺激GAS的释放增加, GAS刺激胃酸分泌并降低幽门括约肌张力导致十二指肠液返流入胃,从而使胃黏膜受损。胃酸过多分泌所致的胃排空延缓及胃肠道缺血均也刺激MOT分泌增加。MOT和GAS不仅引起创伤后应激性溃疡的重要因素,而且可能对胃黏膜损伤的病理过程产生重要影响<sup>[7]</sup>。本实验结果显示胃动素浓度在CPB 15 min、开放升主动脉后5 min比麻醉前、CPB前、停CPB 20 min和停CPB 3 h明显增高,围CPB期胃动素浓度的变化类似胃泌素。

降钙素基因相关肽是37个氨基酸组成的具有舒血管作用的神经肽。在胃内CGRP除了神经来源,还有旁分泌及内分泌来源,分泌细胞主要分布于胃窦的腺上皮中,而他的神经纤维见于消化管的各壁层,主要沿黏膜下微动脉、消

化腺及黏膜下肌间神经丛分布,其释放受辣椒素敏感传入神经支配。目前认为CGRP通过一氧化氮和前列腺素的介导,抑制胃酸分泌,舒张血管,参与胃肠道血流的应变性调节,对胃肠血管有扩张作用,同时对胃肠激素的释放也有调节作用<sup>[12-13]</sup>。本研究显示围术期胃动素和胃泌素升高的同时, CGRP却显著降低。CGRP浓度在CPB 15 min、开放升主动脉后5 min比麻醉前、CPB前、停CPB 20 min和停CPB 3 h明显降低, CGRP浓度随手术应激刺激增强而降低。CGRP降低可能会加重胃动素和胃泌素升高所致的胃酸过度分泌及胃肠道缺血的程度。

研究表明pHi是反映胃肠黏膜缺血缺氧的敏感指标<sup>[14]</sup>。在CPB期间由于低温低压和平流灌注,机体尤先保证重要脏器的血供,患者不同程度地存在胃黏膜低灌注和酸中毒;这种状态持续时间过长或程度严重时可导致术后胃肠道并发症的发生。本实验结果显示pHi和血浆乳酸水平在CPB 15 min、开放升主动脉后5 min比麻醉前、CPB前、停CPB 20 min和停CPB 3 h降低。随着手术进行,应激刺激逐步加强,复温期机体耗氧量急剧增加,更加重了胃肠黏膜缺血缺氧,说明CPB期间存在胃肠道黏膜低灌注和酸中毒。停止CPB后随着应激刺激减弱, pHi逐渐恢复到术前水平。

胃肠激素对胃酸的分泌起重要作用,有刺激、抑制或双重作用,各种胃肠激素对胃酸和胃肠道血流的调节是相互制约,保持平衡<sup>[15]</sup>。一旦CPB和外科创伤等应激因素打破这种平衡,胃肠激素会发生明显变化,促使胃酸分泌增多,造成程度不同的消化系损伤。本研究显示CPB心脏

手术期间胃动素和胃泌素升高及CGRP浓度降低可能与心脏手术后消化系并发症有关。pHi是反映胃肠黏膜缺血缺氧最敏感的指标, 监测CPB期间pHi能预防和减少胃肠黏膜酸中毒, 减少术后消化系统并发症的发生。

#### 4 参考文献

- 1 Alebouyeh N, Toefigh M, Ghasemzadeh N, Mirheydari S, Azargashb E. Predictors of gastrointestinal perforation in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery in Tehran, Iran. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13: 251-253
- 2 Geissler HJ, Fischer UM, Grunert S, Kuhn-Régnier F, Hoelscher A, Schwinger RH, Mehlhorn U, Hekmat K. Incidence and outcome of gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 239-242
- 3 Yamaura K, Okamoto H, Akiyoshi K, Irita K, Taniyama T, Takahashi S. Effect of low-dose milrinone on gastric intramucosal pH and systemic inflammation after hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 197-203
- 4 McSweeney ME, Garwood S, Levin J, Marino MR, Wang SX, Kardatzke D, Mangano DT, Wolman RL. Adverse gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass: can outcome be predicted from preoperative risk factors? *Anesth Analg* 2004; 98: 1610-1617, table of contents
- 5 Fitzgerald T, Kim D, Karakozis S, Alam H, Provido H, Kirkpatrick J. Visceral ischemia after cardiopulmonary bypass. *Am Surg* 2000; 66: 623-626
- 6 D'Ancona G, Baillot R, Poirier B, Dagenais F, de Ibarra JL, Bauset R, Mathieu P, Doyle D. Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 2003; 30: 280-285
- 7 Perugini RA, Orr RK, Porter D, Dumas EM, Maini BS. Gastrointestinal complications following cardiac surgery. An analysis of 1477 cardiac surgery patients. *Arch Surg* 1997; 132: 352-357
- 8 Zacharias A, Schwann TA, Parenteau GL, Riordan CJ, Durham SJ, Engoren M, Fenn-Buderer N, Habib RH. Predictors of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 2000; 27: 93-99
- 9 Hanekamp MN, Spoel M, Sharman-Koendjibiharie M, Hop WC, Hopman WP, Jansen JB, Tibboel D. Gut hormone profiles in critically ill neonates on extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 175-179
- 10 徐鹏, 易定华. 兔体外循环对胃泌素及其受体的影响. *第四军医大学学报* 2000; 21: 502-504
- 11 程光华, 陶进. 急性颅脑损伤患者胃动素和胃泌素水平测定的临床意义. *中国急救医学* 1997; 17: 5-7
- 12 Roh J, Chang CL, Bhalla A, Klein C, Hsu SY. Intermedin is a calcitonin/calcitonin gene-related peptide family peptide acting through the calcitonin receptor-like receptor/receptor activity-modifying protein receptor complexes. *J Biol Chem* 2004; 279: 7264-7274
- 13 赵平, 凌亦凌. 胃肠激素与危重症胃肠功能障碍的研究进展. *中国危重病急救医学* 2006; 18: 634-636
- 14 李建忠, 余飞飞, 岳茂兴. 胃肠功能障碍患者胃黏膜内pH值的监测方法和意义. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 983-984
- 15 潘秀珍, 蔡立勉. 胃肠激素研究的现状. *世界华人消化杂志* 1999; 7: 67-71

#### ■同行评价

本研究方法先进, 结果可靠, 结论明确, 具有较大的理论及实际意义。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

#### • 消息 •

### 世界华人消化杂志数字用法标准

**本刊讯** 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 本刊论文中数字作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等。统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg,  $3.5 \pm 0.5$  mmol/L等。测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度。任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差。在一组数字中的mean $\pm$ SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 $\pm$ 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 $\pm$ 0.4 kg, 过多的位数并无意义。又如8.4 $\pm$ 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位。有效位数以后的数字是无效的, 应该舍。末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍。末尾时只可1次完成, 不得多次完成。例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 $\rightarrow$ 23.5 $\rightarrow$ 24。年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写。如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30。百分数的有效位数根据分母来定: 分母 $\leq$ 100, 百分数到个位;  $101 \leq$ 分母 $\leq$ 1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推。小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65。完整的阿位伯数字不移行! (常务副总编辑: 张海宁 2009-03-08)