



论文

乌司他丁可减轻全麻颈动脉内膜剥脱术患者的脑缺血/再灌注损伤

冯华, 王天龙*, 蔡兵

首都医科大学宣武医院麻醉科, 北京 100053

* 联系人, E-mail: w_tl5595@hotmail.com

收稿日期: 2013-11-12; 接受日期: 2013-12-17; 网络版发表日期: 2014-03-10

doi: 10.1360/052013-223

摘要 本研究拟观察乌司他丁减轻全身麻醉下, 行颈动脉内膜剥脱术(CEA)的患者脑缺血再灌注损伤的有效性. 将 40 例有症状的重度颈动脉狭窄, 于全身麻醉下行单侧标准颈动脉内膜剥脱术的患者随机分为干预组与非干预组, 每组 20 例. 干预组在麻醉诱导前经静脉给予乌司他丁 5×10^5 U, 非干预组用等量生理盐水. 分别于麻醉诱导后、颈动脉夹闭 15 min、颈动脉开放 15 min, 以及术后第 1, 2, 3 天抽取患侧颈内静脉球部血液进行肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、丙二醛(MDA)检测; 分别于麻醉诱导后、颈动脉夹闭 15 min 及开放 15 min 做动脉及颈内静脉球部血气分析; 分别于麻醉诱导后及术后第 1, 2, 3 天抽取颈内静脉球部血液进行神经元特异性烯醇化酶(NSE)检测. 干预组各时间点的 TNF- α 浓度均低于非干预组($P < 0.05$), 动脉-颈内静脉氧含量差值在颈动脉开放 15 min 时高于非干预组($P < 0.05$), 术后重症监护室驻留时间较非干预组降低 38.7%((27.1 $\pm$ 15.7) h vs. (44.1 $\pm$ 29.6 h), $P < 0.05$). 两组患者各时间点颈内静脉球部 MDA 和 NSE 含量无显著差异($P > 0.05$). 预防性给予乌司他丁能够减轻全麻 CEA 患者术中脑缺血/再灌注损伤性炎症反应, 提高脑氧代谢能力, 改善术后转归.

关键词颈动脉内膜剥脱术
脑缺血/再灌注损伤
乌司他丁
脑保护
麻醉

颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)中, 对颈动脉的夹闭及开放所引起的脑缺血及再灌注损伤, 是导致患者术后发生神经学严重并发症、延长住院时间的主要原因^[1,2]. 目前已知的导致脑缺血再灌注损伤的主要机制包括氧自由基释放、炎症级联反应、神经细胞内钙超载以及兴奋性氨基酸的细胞毒性作用. 其中, 急性炎症级联反应是导致脑发生严重损害的主要原因^[3-5]. 因此, 通过抗炎处理对缺血再

灌注脑进行保护的策略从理论上具有可实施性.

乌司他丁是从健康男性尿液中分离纯化的一种糖蛋白, 属于蛋白酶抑制剂, 对胰蛋白酶、粒细胞弹性蛋白酶、透明质酸酶以及蛋白水解酶等多种酶具有抑制作用^[6]. 另外, 乌司他丁还具有抗炎作用, 能够抑制中性粒细胞的浸润, 抑制其释放弹性蛋白酶及化学介质. 多项动物研究已经证实, 乌司他丁在缺血再灌注的心、肝、肺、肾及小肠中能够通过其抗炎途

引用格式: 冯华, 王天龙, 蔡兵. 乌司他丁可减轻全麻颈动脉内膜剥脱术患者的脑缺血/再灌注损伤. 中国科学: 生命科学, 2014, 44: 488–494
Feng H, Wang T L, Cai B. Pretreatment with ulinastatin can reduce cerebral ischemia/reperfusion injury during carotid endarterectomy under general anesthesia. SCIENTIA SINICA Vitae, 2014, 44: 488–494, doi: 10.1360/052013-223

径发挥器官保护作用^[7-13]. 在脑缺血再灌注损伤动物模型中, 乌司他丁亦能够通过抑制血中超氧阴离子过度产生、氧化应激、早期炎症反应以及内皮损伤, 从而发挥神经保护作用^[14,15]. 但是, 其应用于 CEA 患者能否发挥脑保护作用, 尚无相关报道.

已知在脑缺血再灌注损伤中, 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 是一种重要的炎性细胞因子, 主要参与促进白细胞黏附与聚集、炎症介质释放以及促细胞凋亡等反应^[4]. 本研究拟观察乌司他丁对全麻 CEA 患者颈内静脉球部血清 TNF- α 及脑氧代谢的影响, 探讨其应用于全麻 CEA 患者进行脑保护的可行性.

1 材料与方法

1.1 观察对象与分组

本研究在征得首都医科大学宣武医院伦理委员会的同意后开始实施. 选择 2011 年 1 月~2012 年 3 月在首都医科大学宣武医院全身麻醉下行择期单侧标准 CEA 的患者 40 例, 其中男 32 例, 女 8 例, 平均年龄(67 ± 6.1)岁(60~79 岁). 随机数字表法分为干预组 20 例及非干预组 20 例. 干预组在麻醉诱导前单次给予乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司, 广州) 5×10^5 U(溶于 100 mL 0.9% 生理盐水, 10 min 内输注完毕), 非干预组则给予等量生理盐水; 麻醉方案、脑缺血及高灌注时处理方案两组相同.

纳入标准为患者本人签署临床研究知情同意书, 年龄 ≥ 60 岁, 术前有脑缺血临床症状, 并经彩色多普勒超声诊断为颈动脉分叉处狭窄超过 70%. 排除标准为有致残性脑梗塞病史者、安置永久心脏起搏器者、心功能三级以下者、严重心脏瓣膜病变者、慢性肝肾功能不全者、呼吸功能不全者、有消化道溃疡病史者以及行 CEA 同时行其他手术者. 剔除标准为术后因严重并发症需再次手术者. 所有患者术前除常规检查外, 均加做颈动脉超声及经颅多普勒超声检查、动脉血气分析及超声心动图.

1.2 麻醉方案及术中监测

所有患者均选择气管插管静吸复合全身麻醉. 手术体位为侧头仰卧位. 所有手术及麻醉均由同一组手术医师及麻醉医师完成. 所有患者术毕均送回

神经外科重症监护室(intensive care unit, ICU).

所有患者术前常规禁食 10 h, 禁饮 8 h. 入室后行五导联心电图监测及脉搏血氧饱和度监测, 分别测量双上肢袖带血压, 取较高一侧在利多卡因局部麻醉下行桡动脉穿刺置管并连接 FloTrac/Vigileo(爱德华生命科学, 美国)监护仪进行有创动脉血压及心脏每搏量指数监测. 由血管超声科医师放置经颅超声多普勒(transcranial Doppler, TCD)装置(TC8008, EME 公司, 德国), 并在血压为术前基础水平时定标, 持续监测大脑中动脉血流速度(middle cerebral artery velocity, MCAV)以评估脑血流量及预测转流管的放置. 所有患者在麻醉诱导完成后均在床旁超声引导下置入患侧颈内静脉球部导管(益心达, 深圳). 术中记录患者平均动脉压、心率、心脏每搏量指数及 MCAV.

1.3 血流动力学维持目标及处理原则

术中维持患者的心率及平均动脉压波动在基础值的 20% 以内, 心脏每搏量指数在 $25 \text{ mL} \cdot \text{次}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 以上, 同时依据 TCD 监测调节血压以获得满意的脑血流量.

如患者心脏每搏量指数低于 $25 \text{ mL} \cdot \text{次}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 和/或颈动脉夹闭前患侧 MCAV 下降超过基础值的 40%, 则经静脉滴定给予小剂量麻黄素(6 mg 起)或去氧肾上腺素(50 μg 起), 如无效则持续输注去甲肾上腺素($0.01 \sim 0.05 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$). 若夹闭后患侧大脑中动脉血流速度难以维持在基础值的 60% 以上, 则采用转流管. 如患者血压升高超过术前基础值的 20%, 或者患侧 MCAV 超过基础值的 150%, 则经静脉滴定给予乌拉地尔(Nycomed GmbH, 德国)(5 mg 起).

1.4 数据采集及样本处理

(1) 时间点. 麻醉诱导后(T_0)、手术开始 30 min(T_1)、颈动脉夹闭即刻(T_2)、颈动脉夹闭 15 min(T_3)、颈动脉开放即刻(T_4)、颈动脉开放 15 min(T_5)、术毕(T_6)、术后第 1 天(T_9)、术后第 2 天(T_{10})和术后第 3 天(T_{11}).

(2) 数据采集. 记录所有患者的临床特征. 记录各时间点所有监测指标及患者术后神经外科重症监护室驻留时间. 记录神经学事件: (i) 术中事件. 包括放置转流管; (ii) 术后事件. 包括脑过度灌注、脑梗塞. 记录患者乌司他丁相关白细胞减少、过敏等

不良反应。

(3) 样本采集及处理. 抽取颈内静脉球部血样时抽血速度严格控制在 $<2\text{ mL/min}$ 以防止颅外静脉血的混淆^[16]. 在 T_0 , T_3 及 T_5 时分别抽取桡动脉血样及颈内静脉球部血样行血气分析; 在 T_0 , T_3 , T_5 , T_9 , T_{10} 及 T_{11} 时抽取颈内静脉球部血样 3 mL , $603.7\times\text{g}$ 离心 5 min , 收集上清液, -70°C 冷冻保存, 检测 $\text{TNF-}\alpha$ 及丙二醛(malondialdehyde, MDA); 在 T_0 , T_9 , T_{10} 及 T_{11} 时抽取颈内静脉球部血样 3 mL 即时检测神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE). 术中放置转流管者, 转流管开放即记为颈动脉开放。

(4) 指标检测. 所有指标检测均由专业技术人员严格按照说明书进行操作. (i) $\text{TNF-}\alpha$. 酶联免疫吸附法使用上海吉泰生物科技有限公司试剂盒, ZS-2SWK 生化酶标多功能快速分析仪(北京新风机电厂); (ii) MDA. 化学发光法使用南京建成生物工程研究所试剂盒, ZS-2SWK 生化酶标多功能快速分析仪(北京新风机电厂); (iii) NSE. 电化学发光法使用罗氏诊断产品有限公司试剂盒, 罗氏全自动电化学发光免疫分析仪(德国)。

(5) 数据处理. 脑的氧供和氧需通过以下公式计算:

$$\text{CMRO}_2 = \text{CBF} \times (\text{CaO}_2 - \text{CjvO}_2), \quad (1)$$

$$\text{Ca-jvO}_2 = \text{CaO}_2 - \text{CjvO}_2 = \text{CMRO}_2 / \text{CBF}, \quad (2)$$

$$\text{CaO}_2 = \text{Hb} \times 1.39 \times \text{SaO}_2 + 0.003 \times \text{PaO}_2, \quad (3)$$

$$\text{CjvO}_2 = \text{Hb} \times 1.39 \times \text{SjvO}_2 + 0.003 \times \text{PjvO}_2, \quad (4)$$

其中, CMRO_2 : 脑氧代谢率(脑氧耗); CBF : 脑血流量; CaO_2 : 动脉血氧含量; CjvO_2 : 颈内静脉血氧含量; Ca-jvO_2 : 动脉-颈内静脉氧含量差; SaO_2 : 动脉血氧饱和度; SjvO_2 : 颈内静脉血氧饱和度; PaO_2 : 动脉血氧分压; PjvO_2 : 颈内静脉血氧分压; Hb : 血红蛋白. SaO_2 , SjvO_2 , PaO_2 , PjvO_2 和 Hb 能够通过血气分析测得。

1.5 统计学处理

计量资料均做正态性检验, 正态分布数据以 $\bar{x} \pm \text{SD}$ 描述, 非正态分布数据以中位数(第25及第75百分位数)描述. 计数资料根据医学合理性, 作二分类合并, 分类变量以百分比描述。

组内比较: 计量资料数据符合正态分布的变量使用随机区组设计的方差分析, 数据为非正态分布的变量使用曼惠特尼 U 检验。

组间比较: 计量资料数据符合正态分布的变量

使用 t 检验, 数据为非正态分布的变量使用曼惠特尼 U 检验. 计数资料使用卡方检验, 根据需要使用时校正或 Fisher 确切函数检验。

记录所有分析的 95%可信区间及 P 值. P 值小于 0.05 为差异具有统计学意义. 所有检验均使用 SPSS13.0(SPSS 公司, 美国)分析软件。

2 结果

40 例患者均成功实施全麻下 CEA, 术后无患者发生神经学并发症, 干预组所有患者均未出现乌司他丁相关白细胞减少、过敏等不良反应。

两组患者的年龄、男性患者比例、体表面积、GOLDMAN 评分、术前 PaO_2 及 PaCO_2 、是否左侧手术、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、脑梗塞病史、冠心病史、术中是否转流、对侧颈动脉狭窄程度差异均无统计学意义(表 1). 所有患者均未使用去氧肾上腺素及去甲肾上腺素. 两组患者术中血流动力学指标及血管活性药物用量差异均无统计学意义(表 2)。

两组患者各时间点 NSE 及 MDA 差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 3). 干预组各时间点的 $\text{TNF-}\alpha$ 均显著低于非干预组($P<0.05$)(图 1). 两组患者 T_0 , T_3 时 Ca-jvO_2 差异无统计学意义($P>0.05$), T_5 时干预组

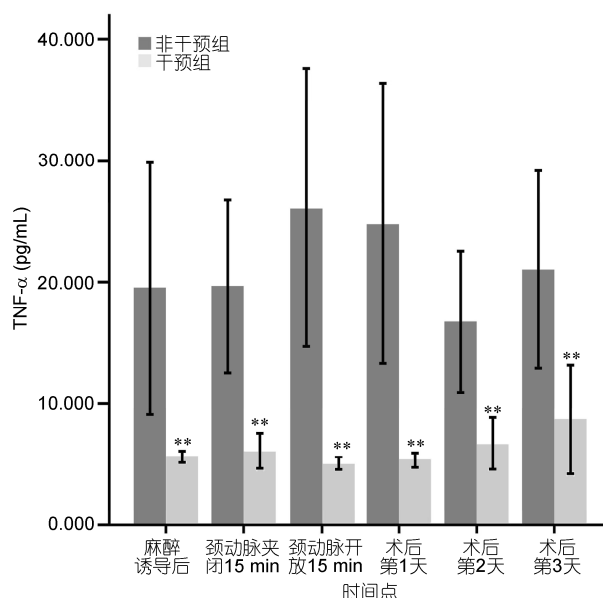


图 1 两组患者不同时间点肿瘤坏死因子 α 的对比

组间比较, **: $P<0.01$

表 1 两组患者临床特征的比较($n=20$)

临床特征	干预组	非干预组	P 值 ^{a)}
年龄	66.4±6.3	68.2±6.0	0.373
男性	16(80%)	16(80%)	1.000
体表面积	1.8±0.2	1.8±0.1	0.801
GOLDMAN 评分	1.7±2.4	2.5±2.6	0.350
术前 PaO ₂	91.3±13.0	91.9±10.1	0.870
术前 PaCO ₂	40.1±4.5	41.2±2.8	0.409
是否左侧手术	12(60%)	10(50%)	0.751
吸烟史	11(55%)	14(70%)	0.514
高血压史	15(75%)	16(80%)	1.000
糖尿病史	7(35%)	7(35%)	1.000
脑梗塞病史	12(60%)	8(40%)	0.343
冠心病史	3(15%)	3(15%)	1.000
是否术中转流	2(10%)	6(30%)	0.235
对侧颈动脉重度狭窄或闭塞	5(25%)	4(20%)	1.000

a) $P<0.05$ 为差异具有统计学意义表 2 两组患者血流动力学参数/血管活性药剂量的比较($\bar{x} \pm \text{SD}$, $n=20$)

血流动力学参数/血管活性药剂剂量	干预组	非干预组	P 值 ^{a)}
平均动脉压(mmHg)	90.2±15.8	89.6±12.9	0.703
心率(次/min)	73.1±13.2	74.5±14.1	0.396
麻黄素(mg)	20.7±13.0	21.3±13.2	0.886
乌拉地尔(mg)	23.6±13.3	19.6±11.4	0.309

a) $P<0.05$ 为差异具有统计学意义表 3 两组患者各时间点 MDA 及 NSE 的比较($\bar{x} \pm \text{SD}$, $n=20$)^{a)}

指标	组别	T ₀	T ₃	T ₅	T ₉	T ₁₀	T ₁₁
MDA(nmol/mL)	干预组	8.3±6.7	8.5±5.5	9.3±4.7	9.8±4.4	9.9±5.7	10.6±6.5
	非干预组	9.3±5.8	9.0±4.9	10.1±6.3	9.9±6.6	12.2±6.2	10.7±5.5
NSE(ng/mL)	干预组	10.2±2.5	/	/	11.3±6.2	10.2±4.5	11.7±5.6
	非干预组	11.4±3.5	/	/	10.9±6.8	9.8(8.9~11.6) ^{b)}	12.8±9.3

a) T₀: 麻醉诱导后; T₃: 颈动脉夹闭 15 min; T₅: 颈动脉开放 15 min; T₉: 术后第 1 天; T₁₀: 术后第 2 天; T₁₁: 术后第 3 天; b) 中位数(第 25 及第 75 百分位数)

Ca-jvO₂ 高于非干预组 ($P<0.05$, 95% 可信区间: 1.28~25.14)(图 2). 非干预组 Ca-jvO₂ 随时间逐渐降低, 但差异无统计学意义(图 2).

干预组术毕 ICU 驻留时间较非干预组降低 38.7%((27.1±15.69) h vs. (44.1±29.60) h), 差异具有统计学意义($P<0.05$)(图 3).

3 讨论

颈内静脉球部的颅外静脉回流血液仅占约 3%, 是含颅内静脉回流血液最多的颅外部位^[16]. 对颈内静

脉球部血样进行检测能够反映全脑的代谢指标变化^[17], 因此, 本研究选取患侧颈内静脉球为血样采集部位, 以保证检测数据能够较准确地反映相应指标的颅内变化.

中性粒细胞的活化和聚集在脑的缺血再灌注损伤中扮演重要的角色^[14]. 脑缺血及再灌注后, TNF- α 等炎性细胞因子表达增加, 参与白细胞的活化与聚集^[4], 活化的白细胞释放氧自由基、兴奋性氨基酸等细胞毒性物质导致脑损伤, 出现脑摄氧能力下降. 同时这些细胞毒物质能够激活 TNF- α 等炎性细胞因子的表达, 从而引起新一轮的白细胞活化与聚集, 形成

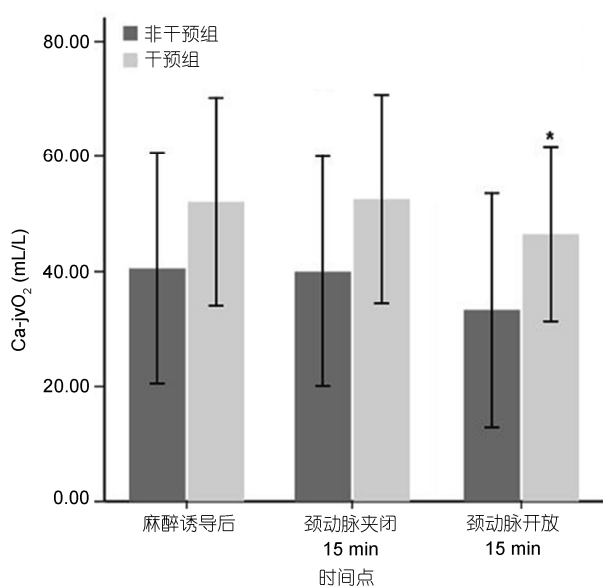


图2 两组患者不同时间点动脉-颈内静脉氧含量差的对比
组间比较, *: $P < 0.05$

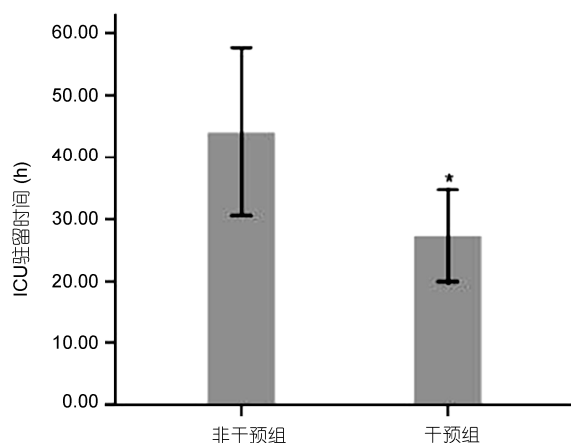


图3 两组患者 ICU 滞留时间的对比
组间比较, *: $P < 0.05$

“瀑布样反应”的恶性循环^[14]。本研究中, 给予乌司他丁处理显著降低了患者颈内静脉球部炎性细胞因子 $\text{TNF-}\alpha$ 的浓度, 说明乌司他丁处理有效抑制了全麻 CEA 中缺血再灌注导致的脑的炎症反应, 从而有可能切断白细胞活化与聚集的级联反应, 减轻脑的缺血再灌注损伤。Yano 等人^[14]也指出, 乌司他丁能够通过抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 而降低白细胞的聚集, 从而平抑脑缺血再灌注引起的急性炎症反应。

由公式 $\text{Ca-jvO}_2 = \text{CaO}_2 - \text{CjvO}_2 = \text{CMRO}_2 / \text{CBF}$ 可知,

Ca-jvO_2 反映了脑氧供需的平衡。在颈动脉开放后, Ca-jvO_2 的降低提示了脑摄氧能力的下降。本研究中, 非干预组在再灌注 15 min 时的 Ca-jvO_2 显著低于干预组, 提示未给予乌司他丁处理的患者, 其脑在经过再灌注后摄取氧的能力明显低于给予乌司他丁处理者。另外, 非干预组 Ca-jvO_2 在各时间点虽无统计学差异, 但随颈动脉开放呈现出下降的趋势, 而干预组则不明显。以上均说明, 由于乌司他丁对脑缺血及再灌注炎症的抑制, 在颈动脉夹闭及开放后有效地保持了患者的脑氧代谢能力。有学者在心肺转流心脏手术的患者中亦发现乌司他丁能够提高脑的氧摄取利用能力, 减轻脑的无氧代谢^[18]。

MDA 是反映脂质过氧化的指标之一。已有报道证明, 血浆 MDA 水平与脑梗塞的范围、程度以及预后有关^[19]。本研究两组患者均未发生脑梗塞, 组间 MDA 水平无明显差异, 推测可能是由于生成的 MDA 总量较少的缘故, 同时也证实了脑缺血再灌注损伤中起主要作用的机制是炎症级联反应而非氧化应激作用, 这与前人的研究观点相一致^[3-5]。同时监测动脉 MDA, 进行动脉、颈内静脉球部 MDA 差值的对比, 是否可以获得更有意义的结果, 还需进一步试验证实。

NSE 是神经元凋亡的特异性指标之一, 其血浆浓度与发生损伤的脑体积以及患者的神经学预后有关^[20-22]。本研究中两组患者各时间点 NSE 均在正常范围且无明显差异, 提示两组患者均未发生神经元凋亡, 说明全麻 CEA 中脑的缺血再灌注损伤导致了神经元功能的变化而非神经元凋亡。

有研究发现, 乌司他丁对脑的保护作用呈剂量依赖性增加^[14,23]。有研究显示, 在心脏手术中给予 $2.4 \times 10^4 \text{ U/kg}$ 的乌司他丁能够改善患者的脑氧代谢^[17], 而其一般临床治疗的推荐剂量为 $3 \times 10^5 \text{ U}$ 。本研究采用高于临床推荐剂量的 $5 \times 10^5 \text{ U}$ 进行单次冲击给药, 以期使乌司他丁能够尽可能在安全的范围内发挥较大的脑保护作用。本研究干预组所有患者均未发生乌司他丁相关白细胞减少、过敏等不良反应, 证明此剂量应用于 CEA 患者安全有效。

本研究中, 乌司他丁干预组术后在 ICU 滞留时间较非干预组降低 38.7%, 明显减少 ($P < 0.05$)。这提示全麻 CEA 中, 对颈动脉夹闭及开放所导致的脑缺血再灌注损伤可能是导致术后患者 ICU 滞留原因的主要机制。给予乌司他丁能有效抑制脑缺血再灌注

炎症反应,降低术后患者 ICU 驻留时间,具有重要的医学及社会意义。

有文献报道在全麻 CEA 中,使用麻黄素能够影响脑血流从而影响脑的氧供^[24]。本研究中两组患者麻黄素用量及血流动力学指标均无统计学差异,并且本研究采用的指标 Ca-jvO_2 反映的是脑氧供及氧

需的平衡状态。以上这些均能够排除由于使用麻黄素所可能产生的试验偏倚,保证本研究的实验数据具有可信性。

综上所述,预防性给予乌司他丁能够减轻全麻 CEA 患者术中脑缺血再灌注炎症反应,提高脑氧代谢能力,具有神经保护作用。

参考文献

- Karapanayiotides T, Meuli R, Devuyst G, et al. Postcarotid endarterectomy hyperperfusion or reperfusion syndrome. *Stroke*, 2005, 36: 21–26
- Suga Y, Ogasawara K, Saito H, et al. Preoperative cerebral haemodynamic impairment and reactive oxygen species produced during carotid endarterectomy correlate with development of postoperative cerebral hyperperfusion. *Stroke*, 2007, 38: 2712–2717
- Danton G H, Dietrich W D. Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003, 62: 127–136
- Jean W C, Spellman S R, Nussbaum E S, et al. Reperfusion injury after focal cerebral ischemia: the role of inflammation and the therapeutic horizon. *Neurosurgery*, 1998, 43: 1382–1396
- Huang J, Upadhyay U M, Tamargo R J. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. *Surg Neurol*, 2006, 66: 232–245
- 谭凯丽, 金环, 张晓琳. 乌司他丁的临床应用. *中国药物与临床*, 2010, 10: 186–187
- Masuda T, Sato K, Noda C, et al. Protective effect of urinary trypsin inhibitor on myocardial mitochondria during hemorrhagic shock and reperfusion. *Crit Care Med*, 2003, 31: 1987–1992
- Kim S J, Yoo K Y, Jeong C W, et al. Urinary trypsin inhibitors afford cardioprotective effects through activation of PI3K-Akt and ERK signal transduction and inhibition of p38 MAPK and JNK. *Cardiology*, 2009, 114: 264–270
- Ren B, Wu H, Zhu J, et al. Ulinastatin attenuates lung ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting tumor necrosis factor. *Transplant Proc*, 2006, 38: 2777–2779
- Xu L, Ren B, Li M, et al. Ulinastatin suppresses systemic inflammatory response following lung ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplant Proc*, 2008, 40: 1310–1311
- Wu Y J, Ling Q, Zhou X H, et al. Urinary trypsin inhibitor attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury by reducing nuclear factor-kappa B activation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8: 53–58
- Chen C C, Liu Z M, Wang H H, et al. Effects of ulinastatin on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25: 1334–1340
- Yu J R, Yan S, Liu X S, et al. Attenuation of graft ischemia-reperfusion injury by urinary trypsin inhibitor in mouse intestinal transplantation. *World J Gastroenterol*, 2005, 21: 1605–1609
- Yano T, Anraku S, Nakayama R, et al. Neuroprotective effect of urinary trypsin inhibitor against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Anesthesiology*, 2003, 98: 465–473
- Koga Y, Fujita M, Tsuruta R, et al. Urinary trypsin inhibitor suppresses excessive superoxide anion radical generation in blood, oxidative stress, early inflammation, and endothelial injury in forebrain ischemia/reperfusion rats. *Neurol Res*, 2010, 32: 925–932
- Schell R M, Cole D J. Cerebral monitoring: jugular venous oximetry. *Anesth Analg*, 2000, 90: 559–566
- Moritz S, Kasprzak P, Woertgen C, et al. The accuracy of jugular bulb venous monitoring in detecting cerebral ischemia in awake patients undergoing carotid endarterectomy. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2008, 20: 8–14
- 邹定全, 周建美, 常业恬, 等. 乌司他丁对心肺转流心脏手术病人脑氧代谢的影响. *临床麻醉学杂志*, 2005, 12: 803–805
- Polidori M C, Cherubini A, Stahl W, et al. Plasma carotenoid and malondialdehyde levels in ischemic stroke patients: relationship to early outcome. *Free Radic Res*, 2002, 36: 265–268
- Wunderlich M T, Ebert A D, Kratz T, et al. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke*, 1999, 30: 1190–1195
- Herrmann M, Curio N, Jost S, et al. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 70: 95–100
- Herrmann M, Jost S, Kutz S, et al. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *J Neurotrauma*, 2000, 17: 113–122
- 饶维, 张磊, 曹宝萍, 等. 不同剂量乌司他丁预处理对小鼠创伤性脑水肿的影响. *中华神经外科疾病杂志*, 2012, 11: 113–116

- 24 Pennekamp C W, Immink R V, Moll F L, et al. Differential effect of phenylephrine and ephedrine on cerebral haemodynamics before carotid cross-clamping during carotid endarterectomy. *Brit J Anaesth*, 2012, 109: 831–833

Pretreatment with Ulinastatin can Reduce Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury during Carotid Endarterectomy under General Anesthesia

FENG Hua, WANG TianLong & CAI Bing

Department of Anesthesiology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China

The aim of this prospective study was to assess the usefulness of pretreatment with ulinastatin to reduce cerebral ischemia/reperfusion injury during carotid endarterectomy under general anesthesia. Forty patients were randomized into the ulinastatin group and the control group. Patients in the ulinastatin group received a 500000 U dose of ulinastatin immediately before anesthesia induction. Participants in the control group were administered with equal normal saline. Blood samples were drawn from the ipsilateral jugular bulb before skin incision, at 15 min after clamping and 15 min after declamping individually, and daily postoperatively for 3 d for malondialdehyde (MDA), tumor necrosis factor α (TNF- α) determination, before skin incision, at 15 min after clamping and 15 min after declamping for blood gas analysis, and before skin incision, daily postoperatively for 3 d for neuron-specific enolase (NSE) determination. Blood samples were drawn from the artery before skin incision, at 15 min after clamping and 15 min after declamping individually for blood gas analysis. Compared with the control group, the ulinastatin group had the lower concentration of TNF- α at every time point ($P<0.05$), but the higher cerebral arteriovenous oxygen content difference at 15 min after declamping ($P<0.05$), and the decreased ICU stay of 38.7% (27.1 ± 15.7 h vs. 44.1 ± 29.6 h, $P<0.05$). There were no differences between the ulinastatin group and the control group in MDA and NSE ($P>0.05$). Pretreatment with ulinastatin was useful to prevent inflammatory response and to improve cerebral oxygen metabolism and outcomes after carotid endarterectomy.

carotid endarterectomy, cerebral ischemia/reperfusion injury, ulinastatin, cerebral protection, anesthesia

doi: 10.1360/052013-223