

·综述·

体外循环肺损伤及肺保护的研究进展

皮名安^{1,2}综述 毛志福¹审校

体外循环(CPB)是心内直视手术的一种重要手段,随着体外循环装置、心肌保护措施和心脏外科技术的不断完善与提高,心内直视手术并发症的发生率和死亡率已大大下降。尽管如此,体外循环下肺损伤及肺保护的研究仍是心脏外科的热点。事实上,几乎所有体外循环术后患儿均有不同程度的肺损害、肺功能减退,轻者仅有一过性症状,重者则表现为呼吸窘迫(ARDS),甚至急性呼吸功能衰竭,病死率较高。体外循环期间肺损伤的原因常涉及多个方面,其中起主要作用的是缺血再灌注损伤和全身炎症反应,现就体外循环下肺损伤和肺保护的研究进展综述如下。

一、体外循环肺损伤的机理

1、全身炎症反应 体外循环时血液与硅胶管道内表面的接触,注射肝素、鱼精蛋白、麻醉及手术等多种因素均可激活全身炎症反应,产生大量 TNF- α 、IL-6 及 IL-8 等炎性介质,这些炎性介质释放入血,可激活和促进中性粒细胞与血管内皮表面结合,进而脱颗粒释放出溶酶体酶,如髓过氧化物酶、酸性磷酸化酶、 β 葡萄糖醛酸酶、基质金属蛋白水解酶(MMPs)及弹性蛋白酶等,降解肺泡间质中的弹性蛋白,破坏细胞外结构^[1]。有人观察呼吸指数和肺内分流的变化后发现,体外循环后血浆蛋白酶水平与呼吸功能不全呈正相关^[2]。中性粒细胞活化在体外循环肺损伤中的作用已被粒细胞活化抑制剂己酮可可碱证实,后者能减轻心脏手术后的肺功能不全^[3]。动物实验证明,应用可溶性补体受体 I (拮抗 C₃ 和 C₅) 可降低肺血管阻力,改善动脉血氧分压^[4],阻断补体系统的激活,也能减轻体外循环带来的各种炎症反应。体外循环开放主动脉前有超过 50% 的中性粒细胞在肺内滞留,注射鱼精蛋白后肺动脉内的中性粒细胞数量增加,术后支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞数量最高^[5]。

2、肺缺血再灌注损伤 体外循环转流开始后,右心血液大部份由腔静脉引入人工心肺机内,肺动

脉供血减少,阻断腔静脉后,肺动脉供血停止,血液只能通过支气管动脉和侧支血管进入肺脏,肺血管和肺泡处于缺血状态,而支气管动脉和侧支循环分布不均匀,加上血流的非搏动性及微血栓形成,造成血液灌注不充分,降温不彻底。主动脉阻断后,肺脏相对处于“高温”热缺血状态,特别是肺动脉高压患儿术前肺血管内皮细胞已有损伤,因此更易受到缺血的打击。开放循环,恢复血流后,大量氧合血进入肺脏,再灌注损伤导致更重的肺损害。氧自由基不仅破坏肺血管内皮细胞,增强其通透性,造成肺间质水肿,影响术后肺功能,而且破坏肺泡 II 型上皮细胞,致使肺表面活性物质生成减少,容易产生肺不张,加重肺功能障碍^[6,7]。有学者应用外源性肺表面活性物质治疗合并肺动脉高压的先天性心脏病病人,发现有明显的肺保护作用^[8]。

二、体外循环手术时肺保护措施

针对体外循环肺损伤的机理,进行肺保护的措施主要集中在降低全身炎症反应和减轻肺缺血再灌注损伤两个方面。

1、降低全身炎症反应

(1)、药物治疗 ①激素 体外循环术后病人氧耗量增加往往预示着肺功能下降,并有可能发展为灌注后综合征,此时 IL-6 显著增高^[9]。IL-6 主要由活化的单核细胞与内皮细胞产生,是中性粒细胞趋化因子,能刺激细胞表面粘附分子的表达,被认为是导致体外循环后肺内中性粒细胞聚集的主要因素。体外循环后支气管肺泡灌洗液内 IL-8 明显增高^[10]。肺泡巨噬细胞分泌的 TNF- α 在体外循环后 2 h 升高至正常的 3 倍,同 IL-6 一样, TNF- α 显著增高的病人术后肺功能也会明显下降^[11]。Lodge^[12] 发现在动物体外循环手术前 8 h 应用甲基强的松龙可显著改善肺顺应性,增加肺泡-动脉血氧浓度梯度,降低肺血管阻力和减少细胞外液的积聚。②抑肽酶 抑肽酶是一种非特异性血清蛋白酶抑制剂,有保护血小板、抑制纤溶蛋白、减少体外循环手术出血及抑制炎性细胞因子(如 TNF α , IL),减轻全身炎症反应的作用,能降低血管内皮细胞的活化,增加中性粒细胞的

作者单位:1 武汉大学人民医院 (430010);2 武汉市儿童医院 (430016)。

变形性,保护肺泡表面活性物质,减轻肺泡上皮细胞损伤,还可抑制血管舒缓肽、激肽、补体系统,避免肺组织再灌注损伤。^③1, 6 二磷酸果糖(FDP) 郭建极^[1]等发现体外循环时应用 FDP 对肺功能有保护作用。FDP 是糖代谢过程中的一种中间产物,可直接进入细胞内作为能量底物供能;它还具有增加细胞内能量及钙拮抗作用,可保护细胞功能,维持生物膜的稳定性;可降低红细胞的脆性,增加其在毛细血管中的变形能力,改善微循环;可增加细胞内 2,3- 二磷酸甘油酸,使血红蛋白氧离曲线右移,有利于红细胞向周围组织释氧。因此,FDP 在 CPB 期间有改善组织缺血缺氧的作用,可减轻胃肠道损伤,减少细菌进入血中,从而减少促炎性细胞因子的释放。

(2)、白细胞过滤 (LDF)

目前认为,体外循环可激活全身炎症反应,大量 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 等炎性介质释放入血,并激活中性粒细胞^[14,15]。炎性介质和激活的中性粒细胞在肺内聚集,可使肺血管内皮通透性增加,肺泡结构破坏,导致肺损伤。临床表现为术后肺水肿、肺不张、低氧血症等,危及病人生命^[16]。

白细胞过滤可吸附去除白细胞,使激活的白细胞在通过滤器时发生形态变化,被粘附停留于滤网上,从而减轻自由基介导的肺损伤,从根本上减轻或消除其不良反应,对体外循环时间较长、术前有低氧血症或预计术后有强烈炎症反应的患者尤为适用。

(3)、超滤

超滤是通过半透膜的渗透压力梯度去除血液中多余的水分和低分子物质,减轻心脏手术后组织水肿,去除炎性介质如 IL、TNF 及激活的补体,显著减轻肺的炎症反应。

2、减轻或避免肺缺血再灌注损伤

(1)、肺动脉灌注

肺由肺循环肺动脉和体循环支气管动脉双重供血,体外循环时肺动脉供血减少或中断,肺只有支气管动脉的供血而处于缺血状态中。Sievers^[17]对 24 例体外循环手术在转流开始时应用低温(15℃)氧合血行肺动脉灌注 10 min,发现这种短暂灌注对肺功能有良好的保护作用。Suzuki^[18]将 30 例婴儿体外循环手术分为两组,灌注组应用氧合血作肺动脉持续灌注,虽然中性粒细胞计数两组均升高,并无统计学意义,但灌注组却可获得较好的 PaO₂ / FiO₂,能够显著减少术后机械通气时间,从而有效防止肺损伤。国内刘迎龙^[19,20]等进行的系列肺保护研究表明,肺保护组血浆的 TNF α 水平和气管吸出物中的 IL-6 和

IL-8 水平均显著低于对照组,肺活检、光镜和透射电镜显示肺组织病理改变均比对照组明显减轻,呼吸机辅助通气时间明显缩短,术后肺功能也明显优于对照组。因而认为,应用低温保护液行肺动脉灌注不但可使肺内温度有效降低,肺组织内 ATP 的消耗减少,缺血期间肺脏的代谢明显改善,而且可抑制肺内炎性介质的释放,将激活的中性粒细胞从肺血管内冲走,避免缺血期间中性粒细胞向血管外渗出和释放炎性介质,促进炎症消散,保护肺功能。

常用的肺保护液配方为抑肽酶(50 000 KIU / kg)、甲基强地松龙(30 mg / kg)、山莨菪碱(1 mg / kg)、盐酸精氨酸(10 g / L)、碳酸氢钠(2 g / L) 和 6%右旋糖苷(250 ml),与氧合机血按 1:1 的比例配制,灌注流量为 40 ~ 50 ml / kg / min,灌注量为 45 ml / kg。但理想的灌注流量及适宜的低温程度,仍值得进一步研究。

(2)、缺血预处理

实验证实,缺血预处理是一种潜在的内源性保护措施,可调动机体内源性保护机制,减轻组织缺血再灌注损伤。有学者认为,缺血预处理对肺组织有保护作用,转机前对肺组织进行缺血预处理,可减轻体外循环术后肺组织含水量的增加,减轻肺顺应性下降及气道平台压的升高,提高动脉血氧分压,减轻白细胞及中性粒细胞对肺间质的浸润,对肺泡上皮细胞尤其 II 型上皮细胞具有较好的保护作用。因此,缺血预处理对全身炎症反应及缺血再灌注引起的肺组织损伤有确切的保护作用,这可在超氧化物歧化酶(SOD)、MDA、谷胱甘肽(GSH) 等生化指标的检测和组织的病理改变上得到证实。

肺损伤是体外循环后全身炎症反应在肺部的表现,其防治方法涉及多个方面,主要目的是减轻体外循环后的全身炎症反应和减轻或避免肺的缺血再灌注损伤。临床上已应用白细胞过滤来减少血循环中中性粒细胞的数量,应用超滤去除炎性介质,减少体内水分,减轻组织水肿,抑肽酶和甲基强的松龙等的应用已成为常规。但有的尚处于实验阶段,如肺动脉灌注等的疗效尚待进一步评价。

参 考 文 献

- 1 Massoudy P, Zahler S, Becker BF, et al. Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass [J]. Chest, 2001, 119 :31-36.
- 2 Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, et al. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neu-

- trophils responsible ?[J]. Chest,1995,108 :1551 -1556.
- 3 Turkoz R, Yorukoglu K, Akcay A, et al. The effect of pentoxifylline on the lung during cardiopulmonary bypass [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 1996,10 :339-346.
 - 4 Chai PJ, Nassar R, Oakeley AE, et al. Soluble complement receptor-1 protects heart, lung, and cardiac myofilament function from cardiopulmonary bypass damage [J]. Circulation, 2000,101 :541-546.
 - 5 Jorens PG, Van Damme J, de Backer W, et al. Interleukin-8 in the bronchoalveolar lavage fluid from patients with the adult respiratory distress syndrome (ARDS) and patients with risk for ARDS[J]. Cytokine, 1992,592-597.
 - 6 Chai PJ, Williamson JA, Lodge AJ, et al. Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass[J]. Ann Thorac Surg,1999,67 :731-735.
 - 7 Jansen PG, te Velthuis H, Huybregts RA, et al. Reduced complement activation and improved postoperative performance after cardiopulmonary bypass with heparin-coated circuits[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995,110 :829-841.
 - 8 Xing Q, Zhang S, Chen Z. Protective effect of exogenous pulmonary surfactant on pulmonary function during cardiopulmonary bypass in children [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi,1999,79 :112-114.
 - 9 Hennein HA, Rodriguez JL, Ebba H, et al. Cytokine production associated with myocardial ischemia following uncomplicated coronary artery bypass grafting[J]. Surg Forum,1992,43 :223-225.
 - 10 Turkoz R, Yorukoglu K, Akcay A, et al. The effect of pentoxifylline on the lung during cardiopulmonary bypass [J]. Eur J Cardiothorac Surg,1996,10:339-346.
 - 11 Royston D. Systemic inflammatory responses to surgery with cardiopulmonary bypass[J]. Perfusion, 1996,11:177-189.
 - 12 Lodge AJ. Methylprednisolone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in neonatal piglet: timing of dose is important [J]. J Thoracic Cardiovascular Surg,1999,117(3) :515-522.
 - 13 郭建极,何巍,罗玉忠,等.1, 6-二磷酸果糖对体外循环肺保护的临床实验研究[J].广西医科大学学报,2005, 22 (4): 501-503.
 - 14 Massoudy P, Zahler S, Becker BF, et al. Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass [J]. Chest, 2001,119 :31-36.
 - 15 Picone AL, Lutz CJ, Finck C, et al. Multiple sequential insults cause post-pump syndrome [J]. Ann Thorac Surg, 1999,67 :978-985.
 - 16 Chew MS, Brandshnd J, Brix V, et al. Tissue injury and the inflammatory response to pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass : a descriptive study [J]. Anesthesiology, 2001,94 :745-753.
 - 17 Sievers H, Freund2kaas C, Eleftheriadis S, et al. Lung protection during total cardiopulmonary bypass by isolated lung perfusion :preliminary results of a novel perfusion strategy[J]. Ann Thorac Surg, 2002,74(4) :1167-1172.
 - 18 Suzuki T, Fukuda T, Ito T, et al. Continuous pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass prevents lung injury in infants [J]. Ann Thorac Surg,2000,69(2) :602-606.
 - 19 魏波,刘迎龙,于存涛,等.肺动脉灌注低温保护液减轻体外循环肺内炎症反应[J].中华胸心血管外科杂志,2004,20(1):4-6.
 - 20 王强,刘迎龙,龙村,等.低温肺保护液改善体外循环对肺内中性白细胞凋亡的抑制作用[J].中华心血管病杂志,2003, 31(9):670-672.

• 消息 •

《中国组织工程研究与临床康复》杂志征订征稿启事

中国组织工程研究与临床康复是美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘》(EM)、俄罗斯《文摘杂志》(РЖ)、波兰《哥伯尼索引》(IC)、中国科技论文统计源期刊、中国中文(临床医学类)核心期刊、《中国高影响力医学期刊论文计量报告》(第1版)收录期刊、中国科技核心期刊、中国科技期刊精品数据库等收录期刊。本刊所发表的文章,被美国《化学文摘》单篇收录率>50%。因此,作者在本刊发稿有较大机会实现单篇文章被国际数据库收录的愿望,不仅体现了该篇稿件的学术价值,同时在作者晋升、评聘、课题评奖中会起到重要的作用。

本刊出版重点:生物材料研究、在组织构建研究、种子细胞研究、器官移植研究、康复工程研究、临床康复研究。欢迎上述研究的英文稿件和应用中医药方法研究的相关稿件投稿。

本刊出版周期:一般稿件修回后6个月出版,“绿色通道”承诺修回稿件3个月内出版。

通讯方式:咨询电邮:CRTER_szb200@163.com 电话:024-23389106 024-23384352 传真:024-23381085

投稿电邮 kf23385083@sina.com kf22838105@sina.com。

国内订阅邮发代号:8-584;本社订阅:辽宁省沈阳1200邮政信箱 邮编:110004。

作者: 皮名安, 毛志福
作者单位: 皮名安(武汉大学人民医院, 430010;武汉市儿童医院, 430016), 毛志福(武汉大学人民医院, 430010)
刊名: 临床小儿外科杂志 
英文刊名: JOURNAL OF CLINICAL PEDIATRIC SURGERY
年, 卷(期): 2007, 6(4)
被引用次数: 1次

参考文献(20条)

1. Jorens PG;Van Damme J;de Backer W Interleukin-8 in the bronchoalveolar lavage fluid from patients with the adult respiratory distress syndrome (ARDS) and patients with risk for ARDS 1992
2. Hennein HA;Rodriguez JL;Ebba H Cytokine production associated with myocardial ischemia following uncomplicated coronary artery bypass grafting 1992
3. Xing Q;Zhang S;Chen Z Protective effect of exogenous pulmonary surfactant on pulmonary function during cardiopulmonary bypass in children 1999
4. Jansen PG;te Velthuis H;Huybregts RA Reduced complement activation and improved postoperative performance after cardiopulmonary bypass with heparin-coated circuits 1995
5. Chai PJ;Williamson JA;Lodge AJ Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass 1999
6. 郭建极;何巍;罗玉忠 1,6-二磷酸果糖对体外循环肺保护的临床实验研究[期刊论文]-广西医科大学学报 2005(04)
7. Lodge AJ Methylprednisolone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in neonatal piglet: timing of dose is important 1999(03)
8. Royston D Systemic inflammatory responses to surgery with cardiopulmonary bypass 1996
9. Turkoz R;Yorukoglu K;Akçay A The effect of pentoxifylline on the lung during cardiopulmonary bypass 1996
10. Chai PJ;Nassar R;Oakeley AE Soluble complement receptor-1 protects heart, lung, and cardiac myofilament function from cardiopulmonary bypass damage 2000
11. Turkoz R;Yorukoglu K;Akçay A The effect of pentoxifylline on the lung during cardiopulmonary bypass 1996
12. Tonz M;Mihaljevic T;von Segesser LK Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neutrophils responsible ? 1995
13. 王强;刘迎龙;龙村 低温肺保护液改善体外循环对肺内中性白细胞凋亡的抑制作用[期刊论文]-中华心血管病杂志 2003(09)
14. 魏波;刘迎龙;于存涛 肺动脉灌注低温保护液减轻体外循环肺内炎性反应[期刊论文]-中华胸心血管外科杂志 2004(01)
15. Suzuki T;Fukuda T;Ito T Continuous pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass prevents lung injury in infants 2000(02)
16. Sievers H;Freund2kaas C;Eleftheriadis S Lung protection during total cardiopulmonary bypass by

[isolated lung perfusion:preliminary results of a novel perfusion strategy](#) 2002(04)

17. [Chew MS;Brandslund I;Brix V Tissue injury and the inflammatory response to pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass:a descriptive study](#) 2001(5)

18. [Picone AL;Lutz CJ;Finck C Multiple sequential insults cause post-pump syndrome](#) 1999

19. [Massoudy P;Zahler S;Becker BF Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass](#) 2001(1)

20. [Massoudy P;Zahler S;Becker BF Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass](#) 2001(1)

引证文献(2条)

1. 高鲁燕, 孟保英, 王涛 [布地奈德混悬液雾化吸入对婴幼儿心脏直视术后肺功能的影响](#)[期刊论文]-[实用儿科临床杂志](#) 2008(24)

2. 高鲁燕, 陈子民, 王涛 [先天性心脏病婴儿围体外循环期肺功能动态变化](#)[期刊论文]-[实用儿科临床杂志](#) 2008(13)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcxewkzz200704019.aspx

授权使用: 黔南民族师范学院(gnnzsfxy), 授权号: 7918cf5e-eea2-49d4-a027-9ed40116eea0

下载时间: 2011年4月29日