·论 著·

紫绀型先心病围体外循环期血清 EPO 与 TNF-α 水平的观察

王 伟,肖颖彬,王学锋,刘 梅 (第三军医大学新桥医院全军心血管外科中心,重庆 400037)

[摘 要] **目的** 通过对紫绀型先天性心脏病和非紫绀型先天性心脏病患者围体外循环(CPB)期血清促红细胞生成素(EPO)、TNF-α 水平的变化进行动态观察,探讨 EPO 对围体外循环期炎症因子水平可能的影响。**方法** 40 例先天性心脏病患儿,其中紫绀组和非紫绀组各 20 例,均在中低温体外循环下接受心内直视手术,分别于麻醉后、CPB 30 min、CPB 后 2 h、CPB 后 24 h 取血,测定并比较两组患者的血清 EPO 和 TNF-α 水平变化。**结果** 紫绀组在 CPB 30 min 的血清 TNF-α 明显低于非紫绀组($P<0.05$),在 CPB 后 2 h、CPB 后 24 h 的血清 TNF-α 高于非紫绀组($P<0.01$,$P<0.05$);术前血清 EPO 水平与 CPB 30 min 时血清 TNF-α 水平呈负相关($P<0.05$)。**结论** 紫绀型先天性心脏病可能存在某种适应性改变,可在一定程度抑制 CPB 后的全身炎症反应,其抗炎症作用机制可能与 EPO 相关。

[关键词] 体外循环;促红细胞生成素;肿瘤坏死因子-α

[中图分类号] R654.1;R654.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2011)05-0473-04

Observation on serum erythropoietin and tumor necrosis factor-alpha levels in perioperative period of cardiopulmonary bypass for cyanotic congenital heart disease

WANG Wei, XIAO Ying-bin, WANG Xue-feng, LIU Mei (Cardiovascular Surgery Center of PLA, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To observe changes in serum erythropoietin (EPO) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) levels in perioperative period of cardiopulmonary bypass (CPB) for cyanotic and acyanotic congenital heart disease and to discuss the possible anti-inflammatory effect of EPO in perioperative period of CPB. **Methods** Totally 40 patients with congenital heart disease were divided into cyanotic group and acyanotic group ($n=20$). The levels of serum EPO and TNF-α were detected and determined before operation and at 30 minutes, 2 hours, 24 hours after CPB respectively after anesthesia and blood withdrawal. **Results** Serum TNF-α concentration was lower in cyanotic group at 30 minutes during CPB ($P<0.05$), but it was higher at 2 hours and 24 hours after CPB than that in acyanotic group ($P<0.01$, $P<0.05$). Preoperative serum EPO concentration was negatively correlated with serum TNF-α concentration at 30 minutes during CPB ($P<0.05$). **Conclusion** There may be certain adaptive changes in cyanotic congenital heart disease, which may inhibit the systemic inflammatory response after CPB. The anti-inflammatory effect may correlate with EPO.

Keywords: cardiopulmonary bypass; erythropoietin; tumor necrosis factor-alpha

近年来,关于促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)在心肌保护及抗炎症中的作用的相关研究日益增多[1]。在紫绀型先天性心脏病(简称先心病)患者中,围体外循环期存在慢性缺氧复氧的病理生理过程,组织氧合状态明显改变,可能导致血清 EPO 水平出现显著变化。由于 EPO 对炎症反应的抑制作用,可能对围体外循环期的炎症因子水平产生一定的影响。因此本研究拟通过动态观察紫绀型先心病围体外循环期血清 EPO、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平的变化,探讨其变化规律以及 EPO 与 TNF-α 的关系,比较紫绀型先心病与非紫绀型先心病围体外循环期细胞因子水平的差异,结合临床资料进行分析,探讨 EPO 对围体外循环期炎症因子水平可能的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择同期因先天性心脏病在我科接受体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)心内直视手术的患儿 40 例。根据术前有无紫绀分为两组:非紫绀组 20 例患者,男 13 例,女 7 例;年龄 1~12岁,平均(5.60±4.22)岁,体重 9~33 kg,平均(18.5±8.9) kg;其中室间隔缺损 14 例,室间隔缺损合并动脉导管未闭 4 例,肺动脉瓣狭窄 2 例。紫绀组 20 例患者,男 11 例,女 9 例;年龄 3~13 岁,平均(6.30±3.97)岁;体重 10~32 kg,平均

[作者简介] 王 伟(1982-),男,河南省南阳市人,医师,博士,主要从事心房纤颤的基础及临床研究。电话:(023)68774607,E-mail:skyeyc@gmail.com

[通讯作者] 肖颖彬,电话:(023)68755607,E-mail:xiaoyb@vip.sina.com

[收稿日期] 2011-06-01 [修回日期] 2011-06-15

(16.8 ± 8.3) kg;其中法洛四联症 16 例,单心室、完全大动脉转位 2 例,室间隔缺损伴重度肺动脉高压 2 例。两组患者术前 HCT 及指端氧饱和度比较有显著性差异(表 1)。

表 1 两组患者术前 HCT 及指端氧饱和度比较($\bar{x} \pm s$, $n = 20$)

组别	术前 HCT	指端氧饱和度
非紫绀组	0.38 ± 0.04	97.8 ± 1.4
紫绀组	0.53 ± 0.09 *	80.7 ± 5.1 *

*:与非紫绀组比较,$P < 0.01$

1.2 手术方法

两组均采用中低温体外循环,一般是 28 ~ 30 ℃,阻断主动脉期间经主动脉根部灌注冷血心脏麻痹液(本院配方),冷灌流量 15 ~ 20 mL/kg,间隔 30 min 灌注 1 次,开放主动脉前改为持续灌注温血,在心脏停跳下完成心内直视手术。

1.3 标本采集及检测

分别于麻醉后(手术前)经桡动脉测压管采血,CPB 30 min 经体外循环机动脉供血管采血,CPB 结束后 2 h、CPB 结束后 24 h 经桡动脉测压管采血。采用 ELISA 法检测血清 EPO、TNF-α 水平,按照试剂盒说明进行操作。

1.4 体外循环中数据的校正

考虑到 CPB 对血液的稀释,CPB 中各时间点的血清 EPO、TNF-α 浓度用以下公式计算:校正值 = 测定值 × 转流前红细胞压积 ÷ 测定时红细胞压积[2]。

1.5 统计学处理

所有数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 11.5 进行分析。组间比较采用非配对 t 检验,同组内不同时间点数据间应用单因素方差分析,$P < 0.05$ 为有显著差异,$P < 0.01$ 为有非常显著差异。不同指标之间进行相关性分析。

2 结果

2.1 手术相关临床资料

两组均无死亡病例,紫绀组术后出现肺部感染 2 例,胸腔积液 2 例;非紫绀组无严重并发症发生。临床疗效满意,40 例患者均痊愈出院。两组比较,紫绀组 CPB 时间、阻断主动脉时间、术后机械通气时间、ICU 时间、24 h 引流量均显著增加($P < 0.05$),而住院时间两组差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 术中术后临床资料比较($\bar{x} \pm s$, $n = 20$)

组别	CPB 时间 (min)	阻断主动脉时间 (min)	最低鼻咽温 (℃)	转流中 HCT (%)	机械通气时间 (h)	24 h 引流量 (mL)	ICU 时间 (d)	术后住院时间 (d)
非紫绀组	55.9 ± 13.0	34.3 ± 14.4	27.9 ± 0.7	23.7 ± 3.2	9.5 ± 5.7	87.0 ± 32.2	2.4 ± 0.3	9.9 ± 1.7
紫绀组	119.1 ± 17.9 *	83.0 ± 13.5 *	27.6 ± 0.6	24.5 ± 4.1	26.7 ± 12.1 *	212.0 ± 127.5 *	3.8 ± 1.2 *	9.7 ± 2.1

*:与非紫绀组比较,$P < 0.05$

2.2 血清 TNF-α 浓度

两组病例在 CPB 30 min 时血清 TNF-α 浓度均较术前明显升高($P < 0.01$),CPB 后 2 h 继续升高达到高峰,此后血清 TNF-α逐渐下降,但在 CPB 后 24 h 仍明显高于术前($P < 0.01$)。两组间比较,在术前无统计学差异($P > 0.05$),紫绀组在 CPB 30 min 的血清 TNF-α 明显低于非紫绀组($P < 0.05$),在 CPB 后 2 h、CPB 后 24 h 的血清 TNF-α 高于非紫绀组($P < 0.01$),见表 3。

表 3 血清 TNF-α 浓度变化($\bar{x} \pm s$, $n = 20$, pg/mL)

组别	术前	CPB 30 min	CPB 后 2 h	CPB 后 24 h
非紫绀组	18.2 ± 7.7	51.4 ± 13.1 *	57.9 ± 9.8 *	32.5 ± 6.3 *
紫绀组	24.5 ± 6.7	40.5 ± 6.7 *#	78.8 ± 10.4 *△	44.7 ± 14.8 *△

*:与术前比较,$P < 0.01$;#:与非紫绀组比较,$P < 0.05$,△:与非紫绀组比较,$P < 0.01$

2.3 血清 EPO 浓度

紫绀组在 CPB 30 min 时血清 EPO 水平较术前无明显降低($P > 0.05$),CPB 后 2 h 明显降低($P < 0.05$),至 CPB 后 24 h 下降至最低($P < 0.01$);非紫绀组在 CPB 30 min 时血清 EPO 水平均较术前明显升高($P < 0.01$),CPB 后 2 h、CPB 后 24 h 略降低,但仍显著高于术前水平($P < 0.05$);紫绀组在术前、CPB 30 min、CPB 后 2 h 的 EPO 水平显著高于非紫绀组($P < 0.05$),而在 CPB 后 24 h 无统计学差异($P > 0.05$),见表 4。

表 4 血清 EPO 浓度变化($\bar{x} \pm s$, $n = 20$, U/mL)

组别	术前	CPB 30 min	CPB 后 2 h	CPB 后 24 h
非紫绀组	10.1 ± 4.1	23.4 ± 17.3 *	18.7 ± 5.8 #	16.4 ± 7.5 #
紫绀组	56.5 ± 15.1 △	50.1 ± 17.0 △	28.8 ± 12.9 #△	21.5 ± 6.6 *

*:与术前比较,$P < 0.01$;#:与术前比较,$P < 0.05$;△:与非紫绀组比较,$P < 0.05$

2.4 相关性分析

术前血清 EPO 水平与术前 HCT 呈正相关,相关系数为 0.897,$P < 0.05$;术前血清 EPO 水平与 CPB 30 min 时的血清 TNF-α 水平间呈负相关,相关系数为 -0.671,$P < 0.05$;术前血清 EPO 水平与 CPB 后 24 h 的血清 TNF-α 水平间呈正相关,相关系数为 0.650,$P < 0.05$;CPB 后 24 h 血清 TNF-α 浓度与 CPB 时间呈正相关,相关系数为 0.729,$P < 0.05$;CPB 后 24 h 血清 TNF-α 浓度与阻断主动脉时间呈正相关,相关系数为 0.694,$P < 0.05$。

3 讨论

EPO 是一种调节红细胞生成的细胞因子,近年来

越来越多的研究证实 EPO 具有多种非造血生物作用，被认为是一种全身性的保护性细胞因子[3]。EPO 的多种非造血生物作用主要包括参与胚胎的正常发育、促进血管生成、组织保护作用、抑制炎症反应、抗氧化作用等。其中 EPO 的组织保护作用是近年研究的热点[4]。CPB 后全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome，SIRS)的防治是目前心脏外科研究的焦点之一。在紫绀型先心病中，往往畸形复杂，心脏和大动脉呈右向左分流，未氧合的静脉血与动脉血混合，导致体循环血氧分压降低，通过含铁血红素蛋白、微粒体混合功能氧化酶、线粒体、NADPH 氧化酶等氧感受器，调节活性氧水平，进而上调 HIF-1 的表达，启动 EPO 等基因的转录。本研究通过对围体外循环期血清 EPO 水平的观察发现，紫绀组术前血清 EPO 水平显著高于非紫绀组，复氧后紫绀组 EPO 水平显著降低，而非紫绀组 CPB 后各时间点 EPO 水平较术前升高，提示：①缺氧是 EPO 生成的主要刺激因素；②CPB 中缺血再灌注损伤及各种细胞因子水平的变化可能对 EPO 的生成具有一定的影响。

TNF-α 是一种具有多种生物学效应的细胞因子，主要由单核－巨噬细胞分泌，其他类型的细胞如淋巴细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞等在一定条件下也具有产生和释放 TNF-α 的能力。感染和内毒素血症是 TNF-α 水平升高的重要刺激因素，同时在缺血再灌注损伤、烧伤、慢性心衰、体外循环等情况下也可导致 TNF-α 水平显著升高[5-8]。患者血清 TNF-α 水平升高与左室射血分数成负相关，且 TNF-α 的升高提示预后不良[9]。在给动物输注 TNF-α 后，可以引发血压下降，心率增快，每搏作功和左室射血分数降低及发热、酸中毒、白细胞减少等中毒性休克表现，最终导致器官功能衰竭及宿主致病和死亡。CPB 中 TNF-α 的水平在术后并发症中起着重要的核心作用。TNF-α 可促进诱导型一氧化氮合成酶增加，使心肌环磷酸鸟苷水平升高，钙内流减少，另一方面抑制 β 肾上腺素能刺激，降低心肌细胞环磷酸腺苷(cAMP)水平，造成心肌损伤。增高的 TNF-α 水平将加重对心肌和其他重要脏器的损伤，影响术后心功能的恢复，甚至引起多器官功能障碍。因此预防和抑制 TNF-α 等炎症因子释放引起的炎症反应是预防 CPB 术后诸多并发症的一项重要内容。

本研究中两组 TNF-α 水平均在 CPB 30 min 显著升高，于 CPB 后 2 h 达高峰，CPB 后 24 h 有所下降，但仍高于术前水平，与文献报道一致。紫绀组与非紫绀组比较，CPB 后 2 h、CPB 后 24 h 血清 TNF-α 水平显著增高，相关性分析显示 CPB 后 24 h 血清 TNF-α 浓度与 CPB 时间、阻断主动脉时间呈正相关，提示紫绀组术后炎症反应水平明显高于非紫绀组。其原因可能是紫绀型先心病患儿病情重，畸形复杂，手术矫治时间更长，导致 CPB 损伤明显重于非紫绀型先心病。炎症反应参与了各种损伤，而近年来研究发现，EPO 可减少许多致炎因子的释放，减轻炎性细胞的浸润，还可激活内源性保护机制，从而发挥重要的抗炎作用。本研究结果显示，紫绀组与非紫绀组比较，CPB 30 min 时的血清 TNF-α 水平显著降低；两组术前血清 EPO 水平与 CPB 30 min 时 TNF-α 水平呈负相关，提示在相同的 CPB 时间，紫绀组的炎症反应水平低于非紫绀组。推测紫绀型先心病可能存在某些适应性改变，可在一定程度抑制 CPB 后的全身炎症反应，这一抗炎症作用的机制可能与 EPO 相关，而紫绀型先心病术后全身炎症反应水平的显著升高，可能与其 EPO 水平的降低有关。

近年来 EPO 在临床中的应用表明 EPO 是一种安全的药物。EPO 对于炎症反应的抑制作用，可能将为进一步预防和治疗 CPB 后 SIRS、降低 CPB 后并发症发生率提供新的思路和方法。但目前在实验及临床研究中，EPO 的用量远远超过治疗贫血的常规剂量，而且 EPO 具有血栓形成、高血压以及影响血小板功能等不良反应，大剂量应用 EPO 必然会给患者带来危害。因此应该正确认识 EPO 的各种非造血生物作用，同时研发不具备促红细胞生成作用的器官保护药物。最新研究发现 EPO 衍生物－氨基甲酰 EPO(CEPO)在动物试验中具有与 EPO 相当的组织和全身保护作用，但没有增加红细胞生成的作用[10]。与其他 EPO 的衍生物相比，CEPO 保持活性的时间更长，因此在临床应用中具有更大的临床潜力。但其长期应用的安全性评价及剂量仍有待进一步研究。

[参考文献]

[1] 秦 川，肖颖彬，陈 林，等. 促红细胞生成素预处理在大鼠心肌缺氧复氧损伤中的抗氧化效应[J]. 局解手术学杂志，2011，20(1)：71－73.

[2] 周成斌，张镜芳，章晓华，等. 离心泵对小儿体外循环血小板功能的影响[J]. 中国体外循环杂志，2005，3(4)：201－206.

[3] Wojchowski DM，Sathyanarayana P，Dev A. Erythropoietin receptor response circuits[J]. Curr Opin Hematol，2010，17(3)：169－176.

[4] Maisch B，Richter A，Sandmoller A，et al. Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI)[J]. Herz，2005，30(6)：535－544.

[5] Muller Ehmsen J，Schwinger RH. TNF and congestive heart failure：therapeutic possibilities[J]. Expert Opin Ther Targets，2004，8(3)：203－209.

[6] Adamy C，Le Corvoisier P，Candiani G，et al. Tumor necrosis factor alpha and glutathione interplay in chronic heart failure[J]. Arch Mal Coeur

Vaiss,2005,98(9):906 -912.
[7] Bradham WS,Bozkurt B,Gunasinghe H,et al. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: a current perspective[J]. Cardiovasc Res,2002,53(4):822 -830.
[8] 钱方毅. 重视心力衰竭发病机制中的神经内分泌细胞因子系统的研究[J]. 中国循环杂志,2001,16(4):243 -251.
[9] Gorio A,Gokmen N,Erbayraktar S,et al. Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2002,99(14):9450 -9455.
[10] Savino C,Pedotti R,Baggi F,et al. Delayed administration of erythropoietin and its non-erythropoietic derivatives ameliorates chronic murine autoimmune encephalomyelitis[J]. J Neuroimmunol,2006,172(1-2):27 -37.

(编辑:周小林)

·经验交流·

聚髌器治疗髌骨粉碎性骨折 62 例临床体会

Clinical experience of treating patellar fracture with patellar concentrator in 62 cases

贾 斌 (深圳平乐骨伤科医院,广东 深圳 518000)

[关键词] 髌骨骨折;骨折固定术;骨切开术;聚髌器
[中图分类号] R683.42;R687.32 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2011)05-0476-01

髌骨骨折是骨科常见损伤,属于关节内骨折。治疗中强调关节内骨折需解剖复位,复位不良容易导致创伤性关节炎。与传统的克氏针钢丝内固定方法相比较,聚髌器内固定具有手术操作相对简单,应用范围广的优势。2005 年 4 月至 2010 年 6 月,我们采用聚髌器治疗髌骨粉碎性骨折 62 例,疗效满意,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组病例共 62 例,均为单侧肢体;右侧 39 例,左侧 23 例;男 49 例,女 13 例;年龄 22 ~67 岁,平均年龄 32.8 岁;致伤原因:交通事故伤 37 例,运动伤 10 例,跌落伤 15 例,均为闭合性。

1.2 治疗方法

1.2.1 手术方法 腰麻或硬膜外麻醉,患肢大腿根部使用气囊止血带。髌前横行直切口长约 10 cm,如果髌前筋膜及支持带没有断,不必特意切开以显露骨折端,可用注射器抽取盐水冲洗关节腔内的积血;髌前筋膜及支持带已经断裂的,清除凝血块及骨节内积血后,用 7 号丝线紧贴髌骨骨面进行缝合,辨别碎骨的解剖关系,还纳与整复髌网组织,缝合尽可能使筋膜保持足够的张力,以便使髌骨成为一个整体。较大的骨折块可以用空心螺钉或克氏针首先给予固定,再进一步复位。置膝关节于伸直位,利用股骨髁与髌骨关节面的"模具"关系,用掌心挤压或扣击髌骨使关节面解剖复位。确认骨折复位满意后,在髌底韧带附着处,纵形切 2 个长约 1 cm 对称性小切口。将聚髌器浸入0 ~5℃冰水中,用尖嘴钳将其展开变形,夹住其腰部,将髌尖爪枝的中枝对应髌中线,距髌尖下缘 0.5 cm 处,同时将 3 个枝刺入髌韧带,向头侧牵拉聚髌器,令其钩住髌尖下缘后用拇指压住腰部,再用持针器分别将髌骨爪枝送入小切口内,并将其端钩嵌入髌骨底。用 40 ℃左右的温盐水加温聚髌器,即可记忆性聚合髌骨。典型病例影像资料见图 1。



a:术前 X 线片;b:聚髌器内固定术后 X 线片

图 1 右髌骨粉碎性骨折典型病例影像资料

[收稿日期] 2011-04-10 [修回日期] 2011-05-15

(下转第 479 页)