维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2005)05－0690－04

自体肺体外循环对肺缺血再灌注损伤的保护作用研究

向小勇，王贤波，胡金晓，蒋迎九

(重庆医科大学附属第一医院胸心外科，重庆 40016)

【摘 要】目的:探讨自体肺体外循环对肺缺血再灌注损伤的保护作用。方法:16 只健康成年杂种犬随机分为实验组和对照组，每组 8 只。实验组为自体肺体外循环组，利用犬自体肺作为氧合器，对照组利用鼓泡式氧合器。实验组同时行左心和右心转流，对照组行常规转流。两组采用相同的心肌保护(冷晶体停跳液)，两组体外循环均持续 1h，于体外循环前、停机第 5、30、60、90min 后分别测定:右、左心房白细胞记数，并记算其比值;肺动脉压;动脉血氧分压。两组于体外循环前、体外循环结束后，分别取肺标本(3cm×3cm×2cm)行病理学检查。结果:体外循环后右、左心房白细胞比值自体肺组低于常规体外循环组;体外循环后自体肺组肺动脉压低于常规体外循环组，其中第 30、60、90min 时间点有显著性差异;自体肺组体外循环后动脉血氧分压高于常规体外循环组，差异有显著性。肺标本组织学检查示:体外循环后自体肺组肺标本毛细血管轻度淤血，轻度中性粒细胞及淋巴细胞聚集;无肺水肿、肺不张;肺泡腔隙基本正常，无明显肺组织损伤性改变。人工肺组体外循环后毛细血管、小静脉严重淤血，中性粒细胞显著聚集。结论:自体肺体外循环组有较好的肺保护作用，减轻了缺血再灌注对肺的炎症损伤。

【关键词】自体肺氧合器;体外循环;缺血再灌注损伤;肺保护

【中国图书分类法分类号】R619⁺.9 【文献标识码】B 【收稿日期】2005－01－06

The study of the protective effects of autogenous oxygenator cardiopulmonary bypass on ischemia－reperfusion injury of lung

XIANG Xiaoyong, et al

(*Department of Cardiothoracic Surgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the protective effects of autogenous oxygenator cardiopulmonary bypass (CPB) for ischemia－reperfusion injury of the lung. *Methods*: 16 adult mongrels(15 ± 1Kg) were randomly divided into tow groups: 8 for experimental group in which the dog's own lung was used as oxygenator; 8 for control group in which the bubly oxygenator was used. The tectniques of myocardium protection and cardiac arrest were the same in both groups(cold crystalline cardioplegia). The CPB was controlled running for 1 hour in both groups. The amount of leukocytes(samples of right atrium and left atrium), the pulmonary artery pressure, the oxygen pressure were measured at the time point of before CPB at and the 5th, 30th, 60th and 90th minute after CPB in both groups. And the ratio of leukocyte was calculated. Lung biopsies were obtained before and after CPB in both groups for microscope pathological examination. *Results*: Autogenous oxygenator CPB technique can provide satisfactory oxygenation during CPB. The ratio of leukocyte after CPB was significantly lower in the experimental group than that in the control group at different time points($P<0.02$). Lung tissue histologic examination revealed that in control group there were more obvious intraalveolar hemorrhage leukocyte adhesion and interstitial edema compared with experimental group. *Conclusion*: The autogenous oxygenator CPB technique can provide better lung protective effect and reduce the injury of ischemia－reperfusion of the lung.

【Key words】Autogenous oxygenator; Cardiopulmonary bypass; Ischemia－reperfusion injury; Lung protection

体外循环手术中肺的损伤机制目前认为和管道与血液的非生理性接触、补体激活、肺的缺血再灌注损伤等有关，而缺血再灌注损伤起着重要的作用。常规体外循环手术过程中，肺处于高温、静态、缺血状态，更容易受到损伤。目前对肺的缺血再灌注损伤的保护尚无满意的办法。本研究利用自体肺体外循环装置研究其在心脏体外循环手术中对肺缺血再灌注损伤的保护作用，并探讨其机制。

作者介绍:向小勇(1959－)，男，副教授，主要研究方向:心脏外科。

1 材料与方法

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.1 实验动物与分组

16 只成年健康杂种犬随机分成两组，体重 15±1kg。实验组(P 组，$n=8$)，对照组(C 组，$n=8$)

1.2 动物模型制备

1.2.1 动物的麻醉：

每 kg 体重给予 2.5% 硫喷妥钠、5% 羟基酸钠各 1ml 静脉麻醉，每毫升推注时间 3～5min。动物麻醉后，仰卧实验台上，固定，静脉给潘龙(潘库溴铵)0.2ml/kg 诱导插管，接麻醉呼吸机，呼吸频率 20 次/min，呼吸比 1.5:1。接心电监护。股静脉、股动脉切开输液、监测有创动脉压。

1.2.2 体外循环模型：

麻醉满意后，开胸，肝素化(205mg/kg)。自体肺体外循环模型的建立：升主动脉、心房插管，开始左心辅助循环；肺动脉、右心房插管，开始右心辅助循环。人工肺体外循环模型的建立：右心房，升主动脉插管，连接人工肺，开始体外循环。

1.2.3 体外循环预充：

两组均用乳酸钠林格氏液、低分子右旋糖苷预充，乳酸钠林格氏液 35ml/kg，低分子右旋糖苷 15ml/kg。

1.2.4 体外循环灌注与过程

两组均开始体外循环后，同时进行降温，当肛温降至 30° C 时，阻断升主动脉，主动脉根部灌注冷晶体停跳液，心脏停止跳动。转流期间自体肺组肺保持通气。阻断升主动脉体外循环持续 1h，开放升主动脉后，自动或电击复跳，继续辅助循环 30min，逐渐回输氧合器内余血，终止体外循环。

1.3 指标测定：

体外循环前、停机后第 5、30、60、90min 分别测定两组右、左心房白细胞记数，并记算其比值。

体外循环前肺动脉压停机后第 5、30、60、90min 分别测定两组肺动脉压。

体外循环前、停机后第 5、30、60、90min 分别测定两组动脉血氧分压。

体外循环前、体外循环结束后，两组分别取肺标本(3cm×3cm×3cm)行病理学检查。

1.4 统计学处理方法

应用 SPSS10.0 统计软件进行统计学分析，对两组相同间点的右心房左心房白细胞记数差值、肺动脉压、氧分压的结果用 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用 t 检验，$P<0.05$ 为差异显著。

2 结 果

自体肺组与人工肺组体外循环过程中各时间点动脉血氧分压差异无显著性；体外循环后右心房、左心房白细胞比值自体肺组低于人工肺组，各时间点差异均有显著性；体外循环后人工肺组肺动脉压低于人工肺组，其中第 30、60、90min 时间点差异具有显著性。自体肺组体外循环后，动脉血氧分压高于人工肺组，差异具有显著性。人工肺组在整个体外循环过程中，肺动脉压低于 20mmHg，且肺动脉压维持平稳(表 1～3)。

肺标本病理切片组织学检查示：体外循环前两组肺组织结构正常。体外循环后人工肺组肺标本毛细血管轻度淤血，轻度中性粒细胞及淋巴细胞聚集。无肺水肿、肺不张；肺泡腔隙基本正常，无明显肺组织损伤性改变。人工肺组体外循环后毛细血管、小静脉严重淤血，中性粒细胞显著聚集。

表 1 体外循环前后两组右心房、左心房白细胞记数比值的变化

分组	CPB 前	CPB 后 5min	CPB 后 30min	CPB 后 60min	CPB 后 90min
实验组	1.09±0.15	1.17±0.12	1.19±0.10	1.20±0.12	1.21±0.17
对照组	1.14±0.17	1.38±0.19	1.39±0.15	1.42±0.10	1.50±0.24
t	0.67	2.62	3.13	3.38	2.80
P	0.50	0.02	0.01	0.002	0.01

表 2 体外循环前后两组体外循环前后肺动脉压的变化

分组	CPB 前	CPB 后 5min	CPB 后 30min	CPB 后 60min	CPB 后 90min
实验组	14±1.31	16±1.85	19.13±1.64	20.5±1.93	21±1.51
对照组	13.75±1.98	17.63±1.92	22.5±2.93	23.25±2.31	23.88±2.47
t	0.30	1.7	2.84	2.58	2.80
P	0.77	0.11	0.01	0.02	0.01

表 3 体外循环前后两组动脉血氧分压的变化

分组	CPB 前	CPB 后 5min	CPB 后 30min	CPB 后 60min	CPB 后 90min
实验组	382.63±23.24	363.25±25.23	343.38±22.15	309.50±18.66	222.88±53.48
对照组	375.88±26.54	314.38±37.59	297.50±24.49	283.00±14.32	161.63±43.01
t	0.54	3.05	3.93	3.19	2.52
P	0.58	0.01	0.002	0.01	0.02

维普资讯 http://www.cqvip.com

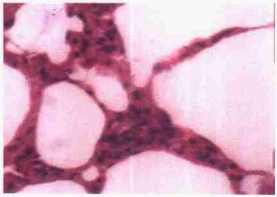


图 1 人工肺组,炎性细胞浸润明显 HE×400



图 2 自体肺组,炎性细胞浸润轻 HE×400

3 讨 论

肺部并发症仍然是体外循环术后最常见的并发症。早在 40 多年前就有人报道了体外循环术后肺损伤。体外循环后肺部的损伤称为急性肺损伤(Acute Lung Injury, ALI)、临床表现可以从难以察觉到严重的急性窘迫综合症(Acute Respiratony Distress Syndrome, ARDS)[1]。体外循环后 ARDS 的发病率为 0.25% ~ 1.3%,死亡率高达 40%。体外循环本身会介导全身炎症反应,80 年代早期 Kirklin 等[2]就提出体外循环诱发全身炎症反应的概念(systemic inflammatory reaction, SIR),SIR 是指多种原因引起的一种非特异性的影响全身多个主要器官的疾病,肺的炎症反应是由各种致病因子引起机体广泛的炎症反应在肺脏局部的作用,而且肺在体外循环过程中处于高温、静态、缺血的状态,更容易受到损伤。

体外循环肺损伤的原因是多方面的,补体激活是 CPB 早期诱发炎症反应致肺损伤的原之一,而肺的缺血再灌注加重炎症反应是导致肺损伤的重要机制。常规体外循环开始后,血液与体外循环管道异物表面接触、预充液、麻醉等原因,补体系统激活,中性粒细胞聚集[3]。白细胞在肺内积聚、粘附、游走以及转移,致使血液流经肺时,白细胞数量下降,而且随着炎症反应和肺损伤的加重,肺对白细胞的"扣押"也加重。本实验结果:体外循环前自体肺组与人工肺组右心房、左心房白细胞记数比值差异无显著性($P>0.05$)。在体外循环后两组右心房、左心房白细胞记数比值均降低,说明两组均存在肺损伤。而停机后第 5、30、60、90min,人工肺组右心房、左心房白细胞记数比值高于自体肺组右心房、左心房白细胞记数比值,差异有显著性($P<0.05$),说明人工肺组肺损伤较自体肺组严重。

在常规体外循环期间肺处于缺血低氧状态,内皮细胞激活。再灌注期间,白细胞与血管内皮细胞的相互作用,白细胞释放出一系列生化介质,损伤肺脏内皮细胞和上皮细胞、增加肺脏毛细血管通透性、改变血管张力[4~6]。肺脏缺血后的再灌注期间,白细胞激活,呼吸爆发,活性氧族增加,氧自由基作用于细胞膜上的不饱和脂肪酸,发生脂质过氧化反应,引起膜的流动性、液态性、通透性改变,导致肺间质及肺泡水肿[7]。白细胞弹性蛋白酶释放,分解基膜的弹性蛋白,激活其他的消化性蛋白酶,如明胶酶,并增强明胶酶的活性,使胶原、弹性蛋白多酶、转运蛋白,纤维连接蛋白分解,多蛋白破坏[8,9];产生大量的细胞因子如 TNF-α、IL-1、IL-6、IL-8 等,可正反馈性地增加白细胞粘附,增强 ICAM-1、VCAM-1 的表达,促进中性粒细胞的吞噬,呼吸爆发和脱颗粒,导致肺血管内皮的损伤[10]。引起内皮源性舒血管物质一氧化氮(NO)的合成减少,内皮源性缩血管物质内皮素(ET)合成增多,导致体外循环后肺动脉压升高[11]。肺脏缺血后的再灌注期间,中性粒细胞在肺内的积聚,导致严重的肺损伤,从而导致肺换气、通气以及通气血流比值异常,引起动脉血氧分压下降,因此体外循环动脉血氧分压的降低可以反映肺损伤的程度。激活后的中性粒细胞较僵硬,其在通过肺脏毛细血管时不易变形,导致毛细血管堵塞,右心负荷增加,也导致了肺动脉压升高。从实验结果可以看出体外循环前自体肺组与人工肺组肺动脉压无明显差异($P>0.05$),体外循环后第 5min 人工肺组肺动脉压较自体肺组肺动脉压升高,差异无显著性($P>0.05$),而体外循环后第 30、60、90min 人工肺组肺动脉压高于自体肺组,差异有显

维普资讯 http://www.cqvip.com

著性($P<0.05$)。自体肺体外循避免了肺的缺血再灌注损伤,有较人工肺组更为满意的的氧合效果。病理学检查也显示体外循环后自体肺组肺标本毛细血管仅轻度淤血,轻度中性粒细胞及淋巴细胞聚集。无肺水肿、肺不张;肺泡腔隙基本正常,无明显肺组织损伤性改变。人工肺组则显示毛细血管、小静脉严重淤血,中性粒细胞显著聚集

4 结 论

本实验表明自体肺体外循环技术在动物实验体外循环过程中避免了肺的缺血再灌注损伤,减轻了白细胞在肺内的扣留,降低了体外循环后肺动脉压的升高,提供满意的氧合,因而具有较好的肺保护作用。

参 考 文 献

[1] Roumen RMH, Hendrils T, Ven Jongekrijg J, et al. Cytokine patters in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma: relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure [J]. Annual surgery, 1993;218(2):769 - 776.

[2] Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, et al. Complement and the damaging effects of Cardiopulmonary bypass[J]. Thorac Cardiovascular Surgery, 1983;86(3):845 - 857.

[3] 孟 毅. 体外循环相关的急性肺损伤发病机制的研究进展[J]. 国外医学创伤与外科基本问题分册, 2000;21(2):89 - 92.

[4] Finn A, Morgan BP, Rebuck N, et al. Effects of inhibition of complement activation using recombinant soluble complement receptor 1 on neutrophil CD11b/CD18 and L - selectin expression and release of interleukin - 8 and elastase in simulated cardiopulmonary bypass [J]. Thoraco - Cardiovascular Surgery, 1996;111(2):451.

[5] Verrier ED, Boyle EM. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery[J]. Annual Thoracic Surgery, 1996; 62(3):915.

[6] Krishnadasan B, Naidu BV, Byrne K, et al. The role of proinflammatory cytokines in lung ischemia - reperfusion injury [J]. Thoraco - Cardiovascular - Surg, 2003; 125(2):261.

[7] Royston D, Fleming JS. Increase production of peroxidation products associated with cardiac operations: evidence for free radical generation[J]. Thoracic Cardiovascular Surg, 1986; 91(3):759 - 766.

[8] 苏俊武. 体外循环中摆细胞对肺损伤机制及白细胞过滤的作用[J]. 中国胸心血管外科杂志, 2001;8(2):117 - 119.

[9] Rocker GM, Wiseman MS, Pearson D, et al. Neutrophil degranulation and increased pulmonary capillary permeability following esophagectomy: a model of early lung injury in man [J]. Br J Surg, 1988;75(3):883 - 886.

[10] Christenson JT, Aeberhad JM, Badel P, et al. Adult respiratory distress syndrome after cardiac surgery[J]. Cardiovascular Surgery, 1996;4(3): 15 - 21.

[11] Mclntwe RC, Moore EE. Inhaled nitric oxide variably improves oxygenation and pulmonary hypertension in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Trauma, 1995;5(3):39 - 41.