维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2005)02-0294-04

自体肺体外循环对心脏手术的肺保护作用

向小勇[1], 张永恒[1], 胡金晓[2], 蒋迎九[1]

(1.重庆医科大学临床学院胸心外科,重庆 400016;2.北京阜外医院麻醉科,北京 100037)

【摘 要】目的:探讨常规体外循环心脏手术后肺的损伤和自体肺体外循环对肺的保护作用。方法:选择 24 只健康杂种成年犬随机分为两组,每组 12 只,试验组为自体肺组,利用杂种犬自体肺作为氧合器;对照组为人工肺组,除利用人工鼓泡肺作为氧合器外,其它条件同试验组。动态监测所有杂种犬左、右心房白细胞计数和白细胞跨肺差值、肺动脉压、动脉血氧分压,并分别取体外循环前、后的肺标本(右肺下叶 3cm×3cm×2cm)行病理学检查。结果:自体肺组与人工肺组体外循环过程中各时点动脉血氧分压差异无显著性($P<0.02$);自体肺组体外循环后,动脉血氧分压高于人工肺组,差异有显著性($P<0.02$)。体外循环后白细胞跨肺差值自体肺组低于人工肺组,各时间点差异均有显著性($P<0.02$);体外循环后自体肺组肺动脉压低于人工肺组,其中第 30、60、90min 时间点差异有显著性($P<0.02$),自体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;肺标本组织学检查发现自体肺组肺标本毛细血管瘀血、中性粒细胞聚集均比人工肺组轻,无肺水肿、肺不张、肺泡间隙正常,无明显肺组织损伤改变。结论:体外循环心脏手术由于白细胞的趋化性增强并隔离于肺组织中,从而引起肺损伤。自体肺体外循环技术在体外循环过程中能提供满意的氧合,而且较人工肺能获得更好的肺保护。

【关键词】体外循环;肺保护;自体肺体外循环;肺动脉压

【中国图书分类法分类号】R654.1 【文献标识码】B 【收稿日期】2004-03-15

Effect of autogenous oxygenator cardiopulmonary bypass on lung protection at cardiac surgery

XIANG Xiaoyong, et al

(*Department of Cardiothoracic Surgery, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate lung injury and protective effect of autogenous oxygenator cardiopulmonary bypass(CPB) on lung after CPB. *Methods*: 24 adult mongrels (weight 15 ± 1kg) were randomly divided into two groups, 12 for experimental group, in which the dog's own lung was used as oxygenator; 12 for control group, in which the artificial lung (bubble oxygenator) was used as oxygenator. Leukocyte count of right atrium and left atrium, difference of transpulmonary leukocyte, the pulmonary artery pressure, and the oxygen pressure of artery were measured during the perioperative period. And lung biopsies were obtained before and after CPB in both groups for microscope pathological examination. *Results*: Autogenous oxygenator CPB technique could provide satisfactory oxygenation during CPB. The oxygen pressure after CPB was significantly higher in the experimental group than that in the control group at different time points($P<0.02$). The difference of transpulmonary leukocyte after CPB was significantly lower in the experimental group than that in the control group at different time points($P<0.02$). The pulmonary artery pressure was significantly lower in the experimental group than that in the control group at the 30th, 60th, 90th time points($P<0.02$). Histologic examination of lung tissue revealed that in control group there were more obvious intraalveolar hemorrhage, leukocyte adhesion and interstitial edema compared with experimental group. *Conclusion*: Leukocytic chemotaxis reinforcement and leukocyte sequestration lead to lung injury. The autogenous oxygenator CPB technique can provide satisfactory oxygenation and obtain better lung protection effect.

【Key words】Cardiopulmonary bypass(CPB); Lung protection; Autogenous oxygenator cardiopulmonary bypass; Pulmonary artery pressure

在常规体外循环(CPB)心内直视手术过程中,由于 CPB 导致全身炎症反应(SIRS),白细胞聚集、隔离于肺组织和肺缺血—再灌注损伤,不可避免地出现肺组织程度不同的损害[1,2]。如何有效地进行肺保护、减少 CPB 术后肺部并发症的发生,值得临

作者介绍:向小勇(1959-),男,副教授,
主要研究方向:心脏外科。

维普资讯 http://www.cqvip.com

床医师重视。本研究通过建立自体肺和人工肺体外循环的动物模型,探讨其对肺白细胞隔离的影响,揭示 CPB 术后肺损伤的机理及探寻相应预防措施。

1 资料与方法

选择健康杂种犬 24 只,体重 15±1kg,随机分为实验组(自体肺组)和对照组(人工肺组),每组 12 只。两组动物均采用气管插管静脉复合麻醉,监测肛温,经股静脉、股动脉切开输液、监测有创动脉压。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。使用主要仪器设备:体外循环机,变温水箱,麻醉呼吸机,鼓泡式氧合器、血液贮存器。

实验组体外循环装置及灌注:①左心辅助循环系统:血液贮存器 1 个,其血流入口处通过管道与左心房插管连接,血液贮存器出口通过管道与人工心泵入口连接,人工心泵出口与升主动脉插管连接,在左心房与血液贮存器之间连接变温器。②右心辅助循环系统:血液贮存器 1 个,其血流入口处通过管道与右心房插管连接,血液贮存器出口通过管道与人工心泵入口连接,人工心泵出口与肺动脉插管连接。先开始左边转流,然后缓慢开始右边转流,逐渐加快两边循环,保持两边液面基本平衡。左、右心流量分别为 50～70ml/kg,维持体循环动脉压在 80～100mmHg 范围内;肺动脉压 20mmHg 以下,并开始降温,当肛温降至 30℃时,阻断升主动脉,主动脉根部灌注冷晶体停跳液,15ml/kg,心脏停止跳动。转流期间肺持续通气,呼吸频率 20 次/min,呼吸比 1.5:1。阻断升主动脉体外循环持续 1h。开放升主动脉后,继续辅助循环 20min,逐渐回输左右贮血器内余血,终止体外循环[8]。

对照组体外循环装置及灌注:同常规人工肺体外循环环模式。开始体外循环后,同时进行降温,当肛温降至 30℃,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。转流期间肺停止通气,鼓泡肺血液与通气比例大约为 1:0.5,根据血气动脉血氧分压调整,以保证动脉血氧分压不致过高。阻断升主动脉体外循环持续 1h,开放升主动脉后,继续辅助循环 20min,逐渐回输氧合器内余血,终止体外循环。

两组均在体外循环转流前、停机后第 5、30、60、90min5 个时点分别抽取右心房、左心房血 1ml 于专用血常规试管中,用血球记数仪测定白细胞计数,白细胞跨肺差值用下列公式(白细胞跨肺差值=右心房血白细胞数-左心房血白细胞数)计算。同时在上述 5 个时间点分别抽取股动脉血,检测动脉血氧分压。在 5 个时间点分别测定肺动脉压,自体肺组在整个体外循环中持续监测肺动脉压。两组在体外循环开始时,体外循环开始后第 15、30、45、60min5 个时间点分别测量动脉血氧分压。两组均在体外循环前及体外循环结束后分别取肺组织标本(右肺下叶 3cm×3cm×2cm),福尔马林固定,行病理学检查。

统计学方法: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、氧分压进行 t 检验较分析,结果用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,显著性水平 $a=0.05$。

2 结 果

2.1 两组体外循环前后白细胞跨肺差值的比较

本实验观察了自体肺组、人工肺组体外循环前后白细胞跨肺差值的变化。体外循环前两组白细胞跨肺差值差异无显著性($P>0.05$)。停机后 5、30、60、90min 人工肺组白细胞跨肺差值高于自体肺组,以上各时间点差异均有显著性($P<0.05$ 见表 1)。

表 1 体外循环前后两组白细胞跨肺差值的变化(差值×109)

分组	CPB 前	停 CPB 后(min)			
		5	30	60	90
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 体外循环前后两组肺动脉压变化(mmHg)

分组	CPB 前	停 CPB 后(min)			
		5	30	60	90
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	0.30	0.11	0.01	0.02	0.01

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 3 Cpb 前后两组动脉血氧分压变化(mmHg)

分组	CPB 前	停 CPB 后(min)			
		5	30	60	90
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±14.42	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

表 4 两组体外循环期间动脉血氧分压(mmHg)

时间	0min	15min	30min	45min	60min
自体肺	382.6±23.2	366.4±21.0	371.8±25.4	372.5±17.7	375.3±16.5
人工肺	375.9±26.5	379.2±20.2	369.0±23.3	374.6±15.2	374.3±24.2
t	0.5	1.2	0.2	0.3	0.1
P	0.6	0.2	0.8	0.8	0.9

2.2 两组体外循环前后肺动脉压的变化

本实验观察了自体肺组、人工肺组体外循环前后肺动脉压的变化,体外循环前两组肺动脉压差异无显著性($P<0.05$)。体外循环后第 5min 人工肺组动脉压较自体肺组动脉压升高,差异无显著性($P>0.05$)。体外循环后第 30、60、90min 人工肺组肺压高于自体肺组,差异有显著性($P<0.05$ 见表 2)

2.3 两组体外循环前后动脉血氧分压的变化

本实验观察了自体肺组、人工肺组体外循环前后动脉血氧分压的变化,体外循环前两组肺动脉压差异无显著性($P>0.05$)。体外循环后 5、30、60、90min4 个时间点自体肺组氧分压均较人工肺组高,差异有显著性($P<0.05$ 见表 3)

2.4 两组体外循环期间肺动脉血氧分压的变化

本实验观察了自体肺组、人工肺组体外循环期间动脉血氧分压的变化,两组整个体外循环期间氧合满意,各时间点动脉血动脉血氧分压均值见表 4,自体肺组与人工肺组相同时间点氧分压差异无显著性($P<0.05$)。

2.5 组织病理学检查

两组体外循环前病理检查肺组织结构基本正常。体外循环后自体肺组肺组织仅见毛细血管轻度淤血,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。而人工肺组肺组织见毛细血管、小静脉严重淤血,中性粒细胞显著积聚,以及肺间质水肿等病理改变。

3 讨 论

3.1 体外循环后白细胞隔离于肺组织与肺损伤的关系

CPB 术后肺部并发症仍然是心脏手术后早期死亡的重要原因之一,发生率为 15%～25%,其病因是多方面综合作用的结果。其中 CPB 本身导致全身炎症反应综合征(Systemic inflammation response syndrome,SIRS)和肺缺血再灌注损伤是主要影响因素。另外还有其他因素参与肺损伤的病理生理过程、最终通过一些共同机制,导致肺组织中的肺泡细胞、肺血管内皮细胞功能受损。引发肺组织的病理改变。在这些因素中,血液与人工肺异物及气面等外来表面的互补激活,随后的白细胞活化以及白细胞被隔离在靶器官被认为是主要原因[3]。白细胞在肺内聚集、激活对肺损伤起着关键作用。

本实验观察到①体外循环前自体肺组、人工肺组右心房左心房白细胞差值差异无显著性($P>0.05$)。②停机后第 5、30、60、90min,人工肺组右心房左心房白细胞差值高于自体肺组右心房左心房白细胞差值,差异有显著性($P<0.05$),由此可推测自体肺体外循环有减少白细胞在肺的隔离。可能的原因是:自体肺体外循环肺有持续的血流灌注和通气而更符合其生理性,避免了气血直接接触,减少了异物接触面积,避免了肺组织在体外循环早期孤立于体循环之外的缺血再灌注,以及肺的相对"高温"缺血等不利因素,减轻了 SARS 及炎性因子,减少了白细胞在肺内的聚集、粘附以及游出、趋化,肺对白细胞的"扣押"也减轻。肺损伤减轻。

3.2 肺动脉压与肺损伤的关系

体外循环介导的炎症反应及肺的缺血－再灌注损伤均可以引起肺血管内皮细胞的损伤,从而引起内皮源性舒血管物一氧化氮(NO)的合成减少,内皮源性缩血管物质内皮素(ET)合成增多[4,5]。体外循

维普资讯 http://www.cqvip.com

环中激活的中性粒细胞、血小板与巨噬细胞以及缺血的肺组织均能使肺内 TXA2 生成明显增加。TXA2 具有强烈的缩血管作用,并促使血小板聚集。肺再灌注早期因组织缺血缺氧、粒细胞与血小板聚集、微栓形成等因素致血管内皮细胞受刺激、肿胀,反应性的引起 PGI2 生成、释放增加[6]。活化的白细胞、血小板也易于聚集、粘附,形成微栓机械堵塞肺微血管也造成右心后负荷增加,导致肺动脉压升高。

本实验观察了人工肺组自体肺组体外循环前后肺动脉压的变化,体外循环前两组肺动脉压无明显差($P>0.05$)。体外循环后第 5min 人工肺组肺动脉压较两组肺动脉压升高,差异无显著($P>0.05$)。而体外循环后第 30、60、90min 人工肺组肺动压高于自体肺组,差异有显著性($P<0.05$),结果显示自体肺体外循环技术体外循环后肺动脉压升高不明显,说明其更符合生理,对机体以及肺的影响小,因而具有良好的肺保护作用。可能机制是:自体肺体外循环技术在整外循环过程中炎症系统的激活反应减轻,炎症介质及细胞因子分泌减少,减缓了肺血管张力的增高,肺动脉压因此升高不明显。由于炎症反应程度轻,肺泡—毛细血管通透性增加也较人工肺体外循环轻,肺组织渗出少,肺的顺应性好,这除了对肺通气有利外,还可以相对降低肺血管的后负荷,减轻肺动脉压升高的程度。

3.3 动脉血氧分压与肺损伤的关系

体外循环导致补体系统活化,白细胞激活释放炎性介质、细胞因子、粘附于血管内皮细胞、游出、隔离于肺组织是体外循环后肺损伤发生的中心环节。缺血再灌注也通过氧自由基、钙超载、以及能量代谢障碍损伤肺组织。体外循环通过以上因素造成肺损伤,导致肺泡毛细血管内皮细胞损伤,致使其通透性增加,组织液渗出增多,肺泡气体交换膜增厚,气体弥散距离加,产生肺换气功能障碍。肺泡Ⅱ型上皮细胞受损,肺泡表面活性物质生成减少,表面张力增加,肺顺应性下降,导致肺通气障碍。血管内皮受损,肺微循环内容易形成血栓;肺毛细血管内皮细胞、白细胞激活,释放的血管活性物质有些具有血管收缩作用,导致局部血流减少;以上两方面造成肺换气、通气以及通气血流比异常,从而导致动脉血氧分压不同程度降低。因此体外循环动脉血氧分压的降低可以反应肺损伤的程度。

本实验结果显示:自体肺组、人工肺组体外循环前氧分压差异无显著性($P>0.05$)。而体外循环后人工肺组动脉血氧分压较自体组下降更明显,两组差异有显著性($P<0.05$)。两组在整个体外循环过程中氧分压差异无显著性,自体肺体外循环技术能提供满意的氧合。体外循环后人工肺体外循环组动脉血氧分压下降较自体肺体外循环组快且显著。说明自体肺体外循更符合生理,肺损伤较轻,因而体外循环后获得较对照组更为满意的氧合结果。

3.4 自体肺氧合器体外循环与肺保护

在人工肺常规体外循环期间,腔静脉阻断后,低温血液只能通过分布不均的支气管动脉和侧支血管进入肺内,因此肺组织相对于其它器官处于高温状态,代谢旺盛,氧耗量大,容易发生缺血性损害;腔静脉血流和肺动脉灌注恢复,可通过缺血再灌注导致肺损伤;人工肺常规体外循环异物接触面积大,以上均是人工肺常规体外循环不利的方面。自体肺体外循环因持续的肺动脉灌注所以不存在缺血再灌注损伤,并且肺组织随体循环同时降温,低温有利于肺保护。自体肺体外循环持续的肺动脉血流可能通过机械作用直接将激活的白细胞和血小板从肺血管内冲走,而避免了白细胞、血小板与内皮细胞的粘附、向血管外游出释放炎性介质[7]。自体肺体外循环技术因不需要人工肺而极大减少了异物接触面积,因没有气血直接接触而更符合生理,减少补体激活、白细胞的活化以及炎症反应所致的肺组织损伤。本实验病理检查发现体外循环后自体肺组肺组织仅见毛细血管轻度淤血,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。而人工肺组肺组织见毛细血管、小静脉严重淤血,中性粒细胞显著积聚,以及肺间质水肿等病理改变。证实了自体肺体外循环技术减轻了白细胞在肺的隔离,具有确切的肺保护作用。

参 考 文 献

[1] Cremer J, Martin M, Redl H, et al. Systemic inflammation response syndrome after cardiac operation [J]. Ann Thorac Surg, 1996;61(6):1714-1720.

[2] Gillinov AM, Bator JM, Zehr KJ, et al. Neutrophil adhesion molecule expression during cardiopulmonary bypass with bubble and membrane oxygenators[J]. Ann Thorac Surg, 1993;56:847-853.

(下转第 317 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

进展,病程超过 2 月,对称性上肢和/下肌无力,四肢腱反射消失,脑脊液蛋白——细胞分离显著,肌电图符合 CIDP 的诊断标准。完全符合 Shanna 的诊断标准。

DM-CIDP 为非自限性可治疗的疾病,不经治疗常进行性加重,即使进行了治疗而没有注意到长期维持,复发率也相当高。因此,早期确诊,合理治疗,对 DM-CIDP 的预后尤其重要。DM-CIDP 的治疗多参照 CIDP 的治疗方法。糖皮质激素、血浆置换、免疫抑制剂如硫唑嘌呤或环磷酰胺治疗均有效[8,9]。有 3 例使用了强的松,1 例行 IVIgG,1 例加用硫唑嘌呤都有不同程度的缓解。

及时诊断 DM-CIDP 并给予 IVIgG 和/或血浆置换及糖皮质激素治疗,预后一般较好。但病程长,病情重者,可因呼吸麻痹死亡。有 1 病例就因病程长,病情重,确诊后拒绝使用上述疗法而死于呼吸麻痹。

参 考 文 献

[1] Sharma KR, Cross J, Farronay O, et al. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus[J]. Arch Neurol, 2002; 59: 758-765.

[2] 郭常辉,严钟德. 尼莫通治疗糖尿病周围神经病变的临床初步观察[J]. 重庆医科大学学报,1998;23(4):356-358.

[3] 佘 强,李德旺. 糖尿病伴自主神经病变患者左室舒张功能的多普勒超声心动图评价[J]. 重庆医科大学学报,1996;21(3):241-244.

[4] Johnson PC, Doll SC, Cromey DW. Pathogenesis of diabetic neuropathy[J]. Ann Neurol, 1986; 19: 450-457.

[5] Younger DS, Rosoklija G, Hays AP, et al. Diabetic peripheral neuropathy: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of sural nerve biopsies[J]. Muscle Nerve, 1996; 19: 722-727.

[6] Comblath DR, Asbury AK, Albers JW, et al. Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force: research criteria for the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) [J]. Neurology, 1991; 41: 617-618.

[7] Olney RK. Consensus criteria for the diagnosis of partial conduction block[J]. Muscle Nerve, 1999; 22(suppl 8): s225-s229.

[8] John T. Kissel, M. D. The treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy [J]. Seminars In Neurology, 2003; 23(2): 169-179.

[9] Sharma KR, Cross J, Ayyar DR, et al. Diabetic demyelinating polyneuropathy responsive to intravenous immunoglobulin therapy[J]. Arch Neurol, 2002; 59: 751-757.

(上接第 295 页)

[3] Ashraf S, Tian Y, Cowan D, et al. Release of proinflammatory cytokines during pediatric cardiopulmonary bypass: heparin-bonded versus nonbonded oxygenators[J]. Ann Thorac Surg, 1997; 64(6): 1790-1794.

[4] Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, et al. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993; 106: 1008-1016.

[5] Mclntwe RC, Moore EE. Inhaled nitric oxide variably improves oxygenation and pulmonary hypertension in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. J Trauma, 1995; 39: 41gu25.7.

[6] Gillinov AM, Redmond JM, Zehr KJ, et al. Inhibition of neutrophil adhesion during cardiopulmonary bypass[J]. Ann Thorac Sury, 1994; 57(1): 126-133.

[7] 王 强. 含抑肽酶低温灌注液减轻体外循环肺损伤[J]. 中华胸心血管外科杂志,1999;15(3):177-179.

[8] 向小勇,黄 春. 自体肺体外循环实验动物模型的建立[J]. 重庆医科大学学报,2004;29(6):806-807.

(上接第 311 页)

[6] 许庆文,梁立华,朱荷根. 乳腺癌的位置与血液供应及其术前介入化学药物治疗效果的关系[J]. 中华普通外科杂志,1999;14(1):41-43.

[7] 董信春. Ⅲ期乳腺癌动脉插管化疗与全身化疗近期疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2001;8(3):83-84.

[8] Fiorentini G, Tsetis D, Bernardeschi P, et al. First-line intra-arterial chemothempy (IAC) with epirubicin and mitoxantrone in locally advanced breast cancer[J]. Anticancer Res, 2003; 23(5b): 4339-4345.

[9] Kitagawa K, yamakado K, Nakatsuka A, et al. Preoperative transcatheter arterial infusion chemotherapy for locally advanced breast cancer(stage Ⅲb) for down-staging and increase of resectability[J]. Eur J Radiol, 2002; 43(1): 31-36.

[10] Murakami M, Kuroda Y, Nishimura S, et al. Intraarterial infusion chemotherapy and radiotherapy with or without surgery for patients with locally advanced or recurrent breast cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2001; 24(2): 185-191.