DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.11.036
第22卷第11期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 11
2000年11月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Nov. 2000

文章编号:1000-5404(2000)11-1103-03

临床研究

体外循环前后血中可溶性细胞间粘附分子-1、肿瘤坏死因子-α及尿微量白蛋白变化的观察

程 伟,肖颖彬,王学锋,陈 林,刘 梅,彭 莉,胡 卫,王惠春 (第三军医大学附属新桥医院心血管外科,重庆 400037)

提 要:目的 观察先天性心脏病患者体外循环下心脏直视手术前后血中可溶性细胞间粘附分子-1(sICAM-1)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)及尿微量白蛋白(U-Mal)的变化,探讨体外循环对血管内皮细胞损伤或激活及血管通透性的影响。方法 于诱导麻醉期间、体外循环结束、停机2、4 h、术后第1天清晨取血及尿标本,分别用酶联免疫吸附法测定sICAM-1和放射免疫法测定TNF-α及U-Mal的浓度。结果 体外循环结束后2、4 h及术后第1天清晨sICAM-1和U-Mal浓度较体外循环前显著升高($P<0.05$);而TNF-α浓度只在体外循环结束及停机后2 h显著高于体外循环前($P<0.05$)。结论 体外循环可诱导炎症反应致内皮细胞损伤或激活,并可致血管通透性增高。

关键词:体外循环;可溶性细胞间粘附分子-1;肿瘤坏死因子-α;尿微量白蛋白;内皮细胞
中图法分类号:R654.1 文献标识码:A

Changes of plasma soluble intercellular adhesion molecules-1, tumor necrosis factor-α and urinary microalbumin during cardiopulmonary bypass

CHENG Wei, XIAO Ying-bin, WANG Xue-feng, CHEN Lin, LIU Mei, PENG Li, HU Wei, WANG Hui-chun (Department of Cardiovascular Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To observe the changes of soluble intercellular adhesion molecules-1 (sICAM-1), tumor necrosis factor-α(TNF-α)and urinary microalbumin (U-Mal) in children during cardiac operations for studying the effect of cardiopulmonary bypass (CPB) on the injury or activation of endothelial cell and vascular permeability. Methods Twenty children undergone cardiac operation with CPB were selected in the study. Plasma concentrations of sICAM-1, TNF-α and U-Mal were measured with enzyme-linked immunosorbent assays and radioimmunity method at the following time points: during anesthetic induction period (baseline), at the end of CPB, 2, 4 hours after the termination of CPB and on the morning of first day postoperation. Results The concentrations of sICAM-1 and U-Mal was increased since 2 h after the termination of CPB and remained higher than those of the baseline, while the concentration of TNT-α was only increased at the end of CPB and 2h after the termination of CPB. Conclusion CPB can induce inflammatory reaction and cause vascular endothelial cell activation or damage and increase vascular permeability.

Key words: cardiopulmonary bypass; soluble intercellular adhesion molecules-1; tumor necrosis factor-α; urinary microalbumin; endothelial cell

体外循环诱致的全身炎症反应对内皮细胞损伤或激活以及对血管通透性的影响在临床上很难观察到。细胞因子如肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)等可刺激内皮细胞合成和分泌细胞间粘附分子-1(Intercellular adhesion molecules-1, ICAM-1),而血中可溶性细胞间粘附分子-1(sICAM-1)可以作为内皮细胞损伤或激活的标

作者简介:程 伟(1974—),男,河南省社旗县人,硕士,医师,主要从事婴幼儿体外循环病理生理方面的研究。电话:(023)68755114-74607
收稿日期:2000-01-22;修回日期:2000-07-18

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

志,尿微量白蛋白(Urinary microalbumin, U-Mal)的浓度也可以间接反映血管通透性的高低。我们通过观察体外循环前后 sICAM-1、TNF-α 和尿微量白蛋白的浓度的变化,探讨体外循环对内皮细胞损伤或激活及血管通透性的影响。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本实验随机选择 20 例先天性心脏病患者,男 12 例,女 8 例,年龄 2~5 岁,体重 6~18 kg。所有患儿均在全麻体外循环心脏不停跳下手术。本组病例无手术死亡及残余漏等并发症。

1.2 样本采集

分别于诱导麻醉后、停机、停机后 2、4 h、术后第 1 天清晨 5 个时相点取动脉血及留取尿标本,分离血浆保存在-30 ℃供测 sICAM-1 和 TNF-α。尿标本加防腐剂后也保存在-30 ℃下供测尿微量白蛋白浓度。同时测定各时相点的红细胞压积。

1.3 sICAM-1 浓度的测定

用美国 ENDOGEN 公司生产的 sICAM-1 ELISA 试剂盒,在美国基因公司的 V-max 酶标仪上进行测定。

1.4 TNF-α 和尿微量白蛋白浓度的测定

用中国原子能科学研究院的 TNF-α 和尿白蛋白放射免疫测定药盒进行测定。由于体外循环使用的血液稀释对 sICAM-1 和 TNF-α 浓度的影响用以下公式校正:校正值=测定值×转流前红细胞压积/测定时红细胞压积。

1.5 统计学处理

结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析。

2 结果

各时相点 sICAM-1、TNF-α、U-Mal 测定结果见表 1。

表 1 各时相点 sICAM-1、TNF-α 及 U-Mal 测定结果($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Levels of sICAM-1, TNF-α and U-Mal of different time period($\bar{x}\pm s$)

	sICAM-1(ρ_B/ng·ml^{-1})	TNF-α(ρ_B/ng·ml^{-1})	U-Mal(ρ_B/μg·ml^{-1})
Ⅰ	229.6±31.2	0.182±0.032	4.90±0.89
Ⅱ	202.3±29.9	0.332±0.065 **	3.91±0.71
Ⅲ	290.1±40.5 **	0.250±0.05 *	8.55±1.09 **
Ⅳ	370.4±55.8 **	0.208±0.028	9.99±1.32 **
Ⅴ	240.9±37.5 *	0.171±0.022	7.73±0.95 *

Ⅰ: Induction of anesthesia; Ⅱ: End of CPB; Ⅲ: 2 h after termination of CPB; Ⅳ: 4 h after termination of CPB; Ⅴ: The morning of first postoperative day; *: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* Ⅰ

3 讨论

近年来的研究表明血管内皮细胞在调节血管通透性、脂质转运、血管运动张力、凝血、炎症反应及血管壁结构等方面起关键作用,而它本身对发生于体外循环中的各种损伤因素,如低温、缺氧、血流方式的改变及缺血再灌注等又特别敏感,这些损伤因素都可诱致血管内皮细胞的损伤或激活,而内皮细胞损伤或激活又是体外循环诱致全身炎症反应和多系统脏器功能不全的中心环节[1]。本实验通过对体外循环前后血中 sICAM-1、TNF-α 及尿微量白蛋白浓度变化的观察,发现 sICAM-1、TNF-α 和尿微量白蛋白浓度在体外循环后早期均较体外循环前有不同程度的升高,提示体外循环可诱导炎症反应致血管内皮细胞损伤或激活,并可导致血管通透性增高。

体外循环过程中由于血液暴露于异物表面、缺血再灌注损伤及内毒素血症等因素的影响,可引起补体系统和单核/巨噬细胞激活,进而诱导大量细胞因子的产生,如 TNF-α、IL-1、IL-6、IL-8 等,这些细胞因子和补体激活产物共同作用于血管内皮细胞,使其损伤或激活,激活的内皮细胞可以合成和分泌 ICAM-1、P-selectin、E-selectin 等粘附分子[2]。血中 sICAM-1 浓度升高可由于激活的内皮细胞表面表达 ICAM-1 增多或继发于内皮细胞损伤的蛋白酶溶解作用,故 sICAM-1 浓度的升高可以作为内皮细胞损伤或激活的标志[3]。我们的实验结果显示体外循环后及停机后 2 h 血中 TNF-α浓度升高,停机 4 h 后其浓度又逐渐下降;而 sICAM-1 浓度升高较 TNF-α 晚约 2 h,即停机 2 h 后浓度较体外循环前升高($P<0.05$)。表达于激活内皮细胞表面的 ICAM-1 可以和表达于中性粒细胞表面的 CD11B/CD18(Mac-1)进行牢固结合,促进中性粒细胞与内皮细胞的粘附[4]。中性粒细胞粘附在内皮细胞表面或迁移到血管外,转变为激活态,释放一系列炎性介质、细胞毒性氧代谢产物、以及磷脂酶产物,诱致血管内皮细胞损伤或激活,使血管通透性增加,导致全身炎症反应和多系统脏器功能受损[5]。

内皮细胞损伤导致的血管通透性增高可以使血液中的液体和蛋白成分渗出到血管外,造成血管内的胶体渗透压降低和组织液的胶体渗透压升高,最终导致组织水肿、循环紊乱和脏器功能受损。尿微量白蛋白水平的升高可以反映血管通透性的升高[6],也可以间接提示内皮细胞的损伤或激活[7,8]。我们实验结果表明体外循环后 2、4 h 及术后第 1 天晨尿微量白蛋白浓度均较体外循环前显著升高($P<0.05$),提示体外循环可以导致血管通透性升高,也从另一方面表明了体外循环可以诱致内皮细胞的损伤或激活。

减轻体外循环对内皮细胞的损伤,是促进体外循

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

环后病人近期恢复和提高远期疗效的关键。有关体外循环对内皮细胞损伤的防护的研究需进一步深入。

参考文献:

[1] Verrier E D, Boyle E M Jr. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery[J]. Ann Thorac Surg, 1996, 62(3): 915—922.

[2] Boyle E M Jr, Pohlman T H, Johnson M C, *et al*. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: The systemic inflammatory response[J]. Ann Thorac Surg, 1997, 63(1): 277—284.

[3] Ley K. Leukocyte adhesion to vascular endothelium[J]. J Reconstr Microsurg, 1992, 8(3): 495—503.

[4] Rinder C, Fitch J. Amplification of the inflammatory response: Adhesion molecules associated with platelet/white cell response [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1996, 27(6): 6—12.

[5] Butler J, Rocker G M, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass[J]. Ann Thorac Surg, 1993, 55(2): 552—559.

[6] Gosling P. Microalbuminuria: A marker of systemic disease[J]. Br J Hosp Med, 1995, 54(2): 285—290.

[7] Tsang G M, Allen S, Pagano D, *et al*. von Willebrand factor and urinary albumin excretion are possible indicators of endothelial dysfunction in cardiopulmonary bypass[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 1998, 13(4): 385—391.

[8] Lynch J J, Ferro T J, Blumenstock F A, *et al*. Increase endothelial albumin permeability mediated by protein kinase C activation [J]. J Clin Invest, 1990, 85(6): 1 991—1 998.

(编辑　王　红)

(上接 1102 页)

等、界限清楚的灰白色疱疹, 均伴发热(T: 38.5~40.5 ℃)、流涎、拒食、烦躁、口干、喜饮、便秘等。血常规: Hb 96~125 g/L, WBC (10.5~14.5)×10^9 L, N 0.64~0.72, L 0.6~0.31, M 0.02~0.05。两组病例, 平均年龄、病程、发热程度及血常规无差异性。

表 1　304 例小儿感染性口咽的一般临床资料

	治疗组	对照组
病例数	168 例	136 例
性别　男	120 例	76 例
女	48 例	60 例
年龄	8 月至 4 岁	7 月至 3 岁
病程	2~5 d	2~6 d
单纯口腔粘膜疱疹	92 例	56 例
咽峡部粘膜疱疹	44 例	52 例
口腔及咽峡部粘膜均有疱疹	30 例	28 例

1.2　治疗方法

治疗组方药组成: 知母 6 g、石膏 12 g、黄芩 9 g、银花 6 g、连翘 6 g、生地 6 g、青蒿 15 g、木通 6 g、淡竹叶 6 g、甘草 6 g、梗米 20 g。便秘加大黄 6 g; 呕吐去淡竹叶加竹茹 8 g。加水 300~400 煎至 100~150 ml, 分 3~4 次口服, 1 d 1 剂, 4 d 为 1 疗程。1~2 疗程可痊愈。1 岁内用药剂量减半。对照组: 青霉素、牛黄解毒片、维生素类及冰硼散等, 4 d 为 1 疗程, 平均 2~3 疗程方可治愈及好转。

1.3　疗效判断标准[1,2]

痊愈: 体温正常, 口腔及咽峡部粘膜疱疹消失, 大便正常, 精神饮食恢复正常; 好转: 体温正常, 口腔及咽峡粘膜疱疹大部分消失, 精神饮食基本恢复正常; 无效: 体温高峰下降, 口腔及咽峡部粘膜疱疹无明显变化, 精神饮食仍差。

2　结果

治疗组与对照组的疗效比较, 见表 2。

表 2　治疗组与对照组疗效比较

组别	总数	疗效(%)			χ^2	P
		治愈	好转	无效		
治疗组	168	168(100)	0(0)	0(0)	12.92	<0.01
对照组	136	100(73.53)	28(20.59)	8(5.88)		
合计	304	268(88.16)	28(9.21)	8(2.63)		

经统计学处理两组疗效差异均有非常显著性。表明服用中药组(治疗组)的治疗明显优于西药组(对照组)。

3　讨论

现代医学认为, 小儿感染性口咽炎主要为细菌或病毒感染所致, 亦为儿科常见性疾病。多因口腔常住细菌或病毒在机体抵抗力降低时引起口腔及咽峡部粘膜的急性炎症损害。对本病虽然目前治疗手段较多, 但无一最佳治疗方案。祖国医学认为本病多系胃热炽盛、心火上炎所致。对本组病例采用中医理论给予清热解毒、泻火、养阴生津之法。方中选用知母、石膏清泻胃火, 除烦止渴; 黄芩、银花、连翘清热解毒; 青蒿透热外达; 生地、木通、淡竹叶、甘草清心降火、清热利尿、导热下行; 梗米和胃生津。共凑清热解毒生津, 养阴利咽之效。另外, 本组中药中多数药物还具有抗菌消炎作用, 它对细菌或病毒感染具有良好的治疗效果。西医对本病的治疗多采用抗感染、抗病毒、维生素类及局部用药为主, 出现疗效时间较晚, 对部分患儿又有一定的副作用, 加之肌注、输液痛苦, 不易被患儿接受。采用纯中药治疗, 从治疗时间、治疗效果均明显优于西医。无痛苦, 易被接受。治疗组治愈率达到了 100%, 非常明显高于对照组治愈率 73.47%。

关键词: 小儿; 口咽炎; 清热利咽汤
中图法分类号: R289.5　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 庄启华. 儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994. 150.

[2] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1998. 639.

(编辑　陈聪连)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net