

预防心脏手术中体外循环致肺损伤的研究进展

张 桢 吕志前[△]

(上海交通大学附属第六人民医院心胸外科 上海 200233)

摘要 体外循环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。但肺损伤仍是 CPB 后的主要并发症之一,而肺损伤后气体交换障碍可能造成严重的并发症,甚至死亡。本文综述了体外循环心脏手术后肺损伤的发生机制及预防措施的研究进展。

关键词 体外循环 肺损伤 预防策略

中图分类号 R654.2 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2011) 18-3562-03

Prevention of Lung Injury Caused by Cardiopulmonary Bypass during Cardiac Surgery

ZHANG Cheng, LV Zhi-qian[△]

(Department of Cardiothoracic Surgery, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao tong University, Shanghai 200233, China)

ABSTRACT: Cardiopulmonary bypass (CPB) plays an important role in cardiac surgery. With the improvements of CPB devices, myocardial protection techniques and surgery skills, mortality and morbidity of cardiac surgery decreased significantly. However, pulmonary dysfunction remains one of the major CPB complications. Abnormal gas exchange due to pulmonary dysfunction may result in many other complications, even death. This article reviews the progress of mechanics and preventive strategies of pulmonary dysfunction.

Key words: Cardiopulmonary bypass; Pulmonary dysfunction; Preventive strategy

Chinese Library Classification: R654.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)18-3562-03

前言

尽管体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)技术及术后监护有了长足的进步,CPB 所致的肺损伤仍然增加了手术死亡率及并发症的发生^[1]。但是也有研究发现虽然在非体外循环下行冠脉搭桥手术降低了炎症反应,术后的肺损伤程度仍然与传统体外循环下搭桥相似^[2]。这提示 CPB 并不是术后肺功能不全的唯一原因,其他的如麻醉、心脏的损伤、静脉输入儿茶酚胺类药物、胸廓的机械损伤等都可能在其中发挥了重要作用^[1,3]。Rady 等^[4]研究发现肺功能不全与术后血肌酐升高、神经系统并发症、院内感染、机械通气时间、ICU 时间及住院时间有关。因此,CPB 是不是导致术后肺功能不全的直接因素还存在争论,如何有效的预防及处理这个问题也在争论之中^[1]。本文就 CPB 导致肺损伤的围手术期处理方法进行综述。

1 CPB 相关因素的预防与处理

简单的想法是在非体外下手术,似乎可以避免 CPB 相关的肺损伤,但是有研究提示非体外并不能完全避免术后肺功能不全^[5],而且许多心脏手术并不能在非体外下完成。相反,一些 CPB 改良技术,如肝素涂层管道、超滤及 Drew-Anderson 技术,可能清除一些致炎因子而缓解全身炎症反应综合征(systemic

inflammatory response syndrome, SIRS)^[6]。

1.1 转为非体外循环手术

尽管 CPB 导致肺力学的紊乱,它并不是心脏术后肺气体交换障碍的主要原因^[1,7]。与非体外循环手术相比,CPB 术后血乳酸水平升高,提示组织需氧量增加^[8]。尽管有研究提示非体外循环下冠脉搭桥(off-pump coronary artery bypass grafting, OP-CAB)后肺部并发症及全身炎症指数下降^[9],传统冠脉搭桥术(conventional coronary artery bypass grafting, CCABG)与 OP-CAB 相比后发现 CPB 对肺的不良影响并不明显。事实上,一些研究发现除了体外循环手术后肺内直接分流比例增加外,CCABG 与 OPCAB 组在动脉氧分压下降及肺泡动脉氧分压差的升高程度上并无差别^[7,10]。Staton 等^[11]比较了 CCABG 及 OP-CAB 术后液体平衡、血流动力学、动脉血气分析、胸片、肺功能、肺部并发症及气管插管拔管时间。结果发现,OPCAB 组术后肺顺应性下降及肺动脉舒张压升高明显,术后即刻吸纯氧情况下的动脉氧分压高于 CCABG 组,且气管插管拔管时间早于 CCABG 组,其他如术后肺功能、胸片死亡率、再插管及肺相关的再入院均无明显差别。因此,尽管非体外循环下手术能降低炎症反应,但并不能明显改善术后肺功能不全。

1.2 肝素涂层管道及新技术管道

体外循环管道一直被认为是导致炎症反应的一个重要方面。近年来,管道内壁生物相容性涂层及管道结构得到了较大的发展。已有较多的涂层得到应用并取得了较好的结果,如肝素^[6]、2-甲氧基乙基丙烯酸酯^[12]、合成蛋白^[13]及磷酸胆碱^[14]。研究最早且最深入的是肝素涂层,其基本概念是希望模拟内皮细胞表面所含有的硫酸肝素,从而减少补体的激活并减轻炎症反应^[15]。

作者简介 张桢, (1973), 女, 技师, 主要研究方向: 体外循环的基础与临床

△通讯作者 吕志前, 电话 021-24058423,

E-mail: luzhiqian@gmail.com

(收稿日期 2011-02-06 接受日期 2011-02-28)

肝素通过减少 IL-6、IL-8、E- 选择素、乳铁蛋白、髓过氧化物酶及血小板 β - 血小板球蛋白的生成而减轻炎症反应^[15]。De Vroeghe 等^[15]也发现采用肝素涂层管道后肺内分流、肺血管阻力指数、氧合指数得到改善,炎症标志物下降,而且肺毛细血管内皮细胞激活降低 提示肝素涂层管道对肺功能有保护作用。

Speekenbrink 等^[16]报道了一种新型的微型 CPB 系统,减少炎症反应并减轻肺及其他脏器的功能障碍。该系统预充液仅 800ml,管道内所有成分均以肝素包被及抑肽酶预处理,静脉管道使用了额外的泵,另外还使用了控制吸引(controlled-suction)或者细胞保护(cell-saving)系统来减少血液与非内皮化材料的接触时间。使用该系统后可以使补体激活减少 25~45%,从而减轻肺损伤^[17]。然而,Nollert 等^[17]并未发现采用该系统能减少炎症因子的释放及改善临床效果,而且有 2 例出现了漏气。这提示该系统目前并不完善,还有待改进。

1.3 白细胞过滤

白细胞能嵌顿在肺毛细血管中并在 CPB 炎症反应中产生重要作用,CPB 系统加装白细胞滤除装置可以减少氧自由基的生成并保护肺功能^[18]。但是 Gu 等的研究却认为尽管滤除白细胞能减少 IL-8 的生成,却并没有保护肺功能的作用^[19],而滤除了动脉管道内的白细胞后,机体的中性粒细胞数量并未减少。对此 Warren 等人^[20]的观点是滤器即使没能使白细胞总数减少,也可能滤除了活化的白细胞,可能在细胞水平缓解了再灌注损伤,进而轻度的改善了术后的肺功能,却并未达到临床改善。

1.4 超滤

超滤最初主要用于滤除过多的预充液以减轻术后水肿,尤其是肺水肿,从而改善肺氧合功能^[21]。Pearl 等^[22]研究表明超滤后 IL-6、IL-8 的水平、全身水肿及肺动脉压均有下降,同时肺功能得到改善。但是 Mahmoud 等^[23]研究发现超滤后 IL-6、IL-8 的水平下降,肺的动静态顺应性及气体交换功能改善却仅限于术后 6 小时之内,对气管插管时间、住院时间等临床结果并无影响。因此,超滤可能是通过提高胶体渗透压、减轻肺间质水肿而改善肺功能的,若术后不能维持胶体渗透压的水平,则超滤的获益将逐渐丧失。

1.5 血液稀释

体外循环开始时预充液与患者自身血液混合后导致血液的急剧稀释,血液稀释后能够改善组织灌注。但是如果过度稀释,红细胞压积低于 23%时,将导致心、肺、脑等重要脏器间质水肿,增加死亡率^[24]。Takai 等^[25]发现通过减少预充量可以改善动脉压、心指数及血管阻力,并增加输氧能力。另外,通过灌注含血停跳液及血液过滤等防止血液过度稀释措施后,输血量明显减少^[16]。以上数据均表明通过控制血液稀释可以减轻肺间质水肿,从而改善术后肺功能。

1.6 心内吸引

研究表明体外循环下心脏手术中心内吸引收回的血液中含有促凝及血小板因子,并被组织纤维蛋白溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, t-PA)^[16,26]。但并不是说这个血液被部分激活而含有纤维蛋白降解产物,重新输入会与血小板反应形成凝血复合物而改变机体的自稳态^[16]。实际上,既往有研究发

现心内吸引的血液能诱发剂量依赖性的炎症反应、改变机体的自稳态,并损害术后的肺功能^[27]。减少心内吸引的血液与心包的接触、避免吸入空气^[16]及局部应用肝素可能减少心包内血液的激活。

1.7 药物

CPB 前给予皮质激素后,IL-6、IL-8 及肿瘤坏死因子(TNF- α)等促炎因子生成减少,而抗炎因子 IL-10 表达增加。Lodge 等^[28]研究发现采用甲基强的松龙预处理后,肺泡动脉氧分压差、肺血管阻力及间质肺水均有改善。也有研究发现给予甲基强的松龙后能够阻断中性粒细胞 CD11b 的表达及补体诱导的中性粒细胞趋化,从而降低 CPB 后的中性粒细胞激活^[29]。Hill 等^[29]发现加入抑肽酶后血液中 TNF- α 水平、中性粒细胞弹性蛋白酶释放及补体激活水平均明显下降,而中性粒细胞的 CD11b 表达明显升高,表明抑肽酶也能抑制炎症反应。魏磊等^[30]研究发现给予乌司他丁后,体外循环后的 IL-6、TNF- α 升高的水平低于对照组,肺顺应性的下降也相应的低于对照组,电镜观测 I 型、II 型肺泡细胞内细胞器、细胞形态学的改变也较对照组轻。还有人认为在不远的将来,促炎因子的单克隆抗体可能得到临床应用,从而能够降低促炎因子的水平,缓解 CPB 的肺损伤^[2,6,16]。

1.8 CPB 期间持续通气

CPB 期间停呼吸能够激活肺循环内的溶酶体酶,进而促进术后肺功能不全的发生。在体外循环过程中进行肺通气可以减少血小板及中性粒细胞在肺内的滞留及血栓素 B2(thromboxane B2, TXB2)的表达,减少肺水及降低肺血管阻力,从而保护肺功能。为了预防肺功能不全,有人建议 CPB 期间给予间断通气或持续气道压力(continuous airway pressure, CPAP)^[2,16]。John 等^[31]报道 CPB 期间给予 5ml/Kg 潮气量的持续通气后,血管外肺水明显减少,气管插管时间也明显缩短。

2 其他非 CPB 因素的预防与处理

心肌缺血及缺血再灌注可能增加促炎因子的生成,从而间接造成肺损伤^[32]。心脏降温及停搏可以通过降低心肌代谢而减轻缺血的不良影响,但是在治疗前心肌就可能存在缺血,缺血可能消耗细胞内的高能磷酸盐而造成一定的心肌损伤^[16]。缺血再灌注可以通过黄嘌呤氧化酶产生氧自由基,氧自由基可以使缺血的内皮细胞表达 P- 选择素及整合素;从而介导缺血再灌注损伤。预防再灌注损伤的方法主要有维持 CPB 期间的正常氧浓度、使用氧自由基清除剂、阻断黄嘌呤氧化酶及采用温血灌注技术。

3 结语

CPB 造成肺损伤的因素有很多,因此,需要从材料及技术等多个方面着手来改善 CPB 相关的肺损伤^[16]。相关研究有很多,但争议也很多,这就需要我们进一步做更多、更深入的研究。随着研究的深入,CPB 相关的肺损伤机制必将得到更深的认识,从而能够寻找到更有效的防治方法。

参考文献(References)

- [1] Apostolakis E, Filos K, Koletsis E, et al. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass[J]. J Card Surg, 2010, 25(1):47-55

- [2] Ng CS, Wan S, Yim AP, et al. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery[J]. *Chest*, 2002, 121(4):1269-1277
- [3] Chai PJ, Williamson JA, Lodge AJ, et al. Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 1999, 67(3):731-735
- [4] Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Early onset of acute pulmonary dysfunction after cardiovascular surgery: risk factors and clinical outcome[J]. *Crit Care Med*, 1997, 25(11):1831-1839
- [5] Tschernko EM, Bambazek A, Wisser W, et al. Intrapulmonary shunt after cardiopulmonary bypass: the use of vital capacity maneuvers versus off-pump coronary artery bypass grafting [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 124(4):732-738
- [6] Richter JA, Meisner H, Tassani P, et al. Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting[J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69(1):77-83
- [7] Cox CM, Ascione R, Cohen AM. Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary gas exchange: a prospective randomised study [J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69(1):140-145
- [8] Groeneveld AJ, Jansen EK, Verheij J. Mechanisms of pulmonary dysfunction after on-pump and off-pump cardiac surgery: a prospective cohort study[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2007, 2(11):11
- [9] Yokoyama T, Baumgartner FJ, Gheissari A, et al. Off-pump versus on-pump coronary bypass in high-risk subgroups [J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 70(5):1546-1550
- [10] Taggart DP. Respiratory dysfunction after cardiac surgery: effects of avoiding cardiopulmonary bypass and the use of bilateral internal mammary arteries[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2000, 18(1):31-37
- [11] Staton GW, Williams WH, Mahoney EM, et al. Pulmonary outcomes of off-pump vs on-pump coronary artery bypass surgery in a randomized trial[J]. *Chest*, 2005, 127(3):892-901
- [12] Suhara H, Sawa Y, Nishimura M, et al. Efficacy of a new coating material, PMEA, for cardiopulmonary bypass circuits in a porcine model [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71(5):1603-1608
- [13] Wimmer-Greinecker G, Matheis G, Martens S, et al. Synthetic protein treated versus heparin coated cardiopulmonary bypass surfaces: similar clinical results and minor biochemical differences [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999, 16(2):211-217
- [14] De Somer F, Francois K, van Oeveren W, et al. Phosphorylcholine coating of extracorporeal circuits provides natural protection against blood activation by the material surface [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2000, 18(5):602-606
- [15] De Vroeghe R, Van Oeveren W, Van Klarenbosch J, et al. The impact of heparincoated cardiopulmonary bypass circuits on pulmonary function and the release of inflammatory mediators [J]. *Anesth Analg*, 2004, 98(6):1586-1594
- [16] Speekenbrink R, van Oeveren W, Wildevuur C. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass. In: Golstein D, Oz M. *Minimally Invasive Cardiac Surgery* [M]. 2nd edition. Totowa, New Jersey. Humana Press, 2004:3-18
- [17] Nollert G, Schwabenland I, Maktav D, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass surgery: marginal impact on inflammation and coagulation but loss of safety margins[J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 80(6):2326-2332
- [18] Sheppard SV. Mechanisms and technical aspects of leucocyte depletion. In Matheis G, Moritz A, Scholz M. *Leukocyte Depletion in Cardiac Surgery and Cardiology*[M]. Karger; 2002, 16-32
- [19] Gu YJ, de Vries AJ, Vos P, et al. Leukocyte depletion during cardiac operation: a new approach through the venous bypass circuit [J]. *Ann Thorac Surg*, 1999, 67(3):604-609
- [20] Warren O, Alexiou C, Massey R, et al. The effects of various leukocyte filtration strategies in cardiac surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, 31(4):665-676
- [21] Huang H, Yao T, Wang W, et al. Continuous ultrafiltration attenuates the pulmonary injury that follows open heart surgery with cardiopulmonary bypass[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(1):136-140
- [22] Pearl JM, Manning PB, McNamara JL, et al. Effect of modified ultrafiltration on plasma thromboxane B2, leukotriene B4, and endothelin-1 in infants undergoing cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 1999, 68(4):1369-1375
- [23] Mahmoud AB, Burhani MS, Hannef AA, et al. Effect of modified ultrafiltration on pulmonary function after cardiopulmonary bypass[J]. *Chest*, 2005, 128(5):3447-3453
- [24] DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71(3):769-776
- [25] Takai H, Eishi K, Yamachika S, et al. The efficacy of low prime volume completely closed cardiopulmonary bypass in coronary artery revascularization [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 10 (3): 178-182
- [26] Philippou H, Adami A, Davidson SJ, et al. Tissue factor is rapidly elevated in plasma collected from the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass[J]. *Thromb Haemost*, 2000, 84(1):124-128
- [27] De Haan J, Boonstra PW, Monnick SH, et al. Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis[J]. *Ann Thorac Surg*, 1995, 59(4):901-907
- [28] Lodge AJ, Chai PJ, Daggett CW, et al. Methylprednisolone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in neonatal piglets: timing of dose is important [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 117(3):515-522
- [29] Hill GE, Alonso A, Spurzem JR, et al. Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995, 110(6):1658-1662
- [30] 魏磊, 刘标, 梁永年, 等. 乌司他丁在体外循环中肺保护机制的研究[J]. *中国体外循环杂志*, 2009, 7(1):4-7
- Wei Lei, Liu Biao, Liang Y, et al. The protective effects of ulinastatin on pulmonary tissue during cardiopulmonary bypass. *Chin J ECC*, 2009, 7(1):4-7
- [31] John L, Ervine I. A study assessing the potential benefit of continued ventilation during cardiopulmonary bypass [J]. *Interact Cardiovasc Thoracic Surg*, 2008, 7(1):14-17
- [32] Laffey J, Boylan J, Cheng D. The Systemic Inflammatory Response to Cardiac Surgery[J]. *Anesthesiology*, 2002, 97(1):215-252