

体外循环炎症反应的发生机制与防治策略

段慧霓

昆明医科大学附属延安医院 云南昆明 650000

〔摘要〕体外循环 (cardiopulmonary bypass) 过程中, 人体正常生理状态弱, 易引发炎症反应, 在当前临床中备受关注, 亦把降低体外循环炎症的有效方式作为临床研究的重点, 其中常用的手段之一便是药物抑制。只有正确降低 CPB 炎症反应诱发的不良症状, 才可提高心脏手术病患的预后效果。

〔关键词〕体外循环; 炎症反应; 发生机制; 防治措施

〔中图分类号〕R392 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165 (2020) 11-046-02

受多种因素的影响, CPB 期间全身炎性反应的出现并不可避免, 可在一定程度升高机体毛细血管的通透性, 增强机体血管扩张程度, 紊乱各大器官功能, 甚至引起多器官功能障碍。通常, 血液与体外循环装置异物表面接触、机体缺血-再灌注损伤、内毒素血症都是引起 CPB 期间炎症反应发生与发展的重要原因。

基于上述三项因素, 体外循环过程中, 机体血液被激活, 释放过多的炎性介质, 诱发全身炎性反应, 而体外循环炎症反应能够损伤机体组织, 造成多种不良后果, 例如肝肾功能不全、组织水肿、出血、神经功能紊乱等, 部分患者亦可存在多器官功能衰竭现象, 所以对于心脏手术患者来说, 积极减少乃至消除 CPB 炎性反应的不良后果, 对提高其预后改善效果, 意义重大。

近些年, 临床一直在积极研究减少体外循环诱发全身炎性反应的有效方法, 最为常用的当属药物对机体炎性反应的抑制性。

1 炎症反应的发生机制

1.1 血液与体外循环装置的异物表面接触

CPB 期间, 机体血液可直接到体外循环装置的管道或者回流室人工材料表面, 使得机体血浆蛋白吸附于人工材料表面, 激活机体补体、凝血、纤溶与激酶释放酶系统和血小板、白细胞等。

1.1.1 补体系统的激活

现阶段, 补体系统是临床认定的 CPB 期间最早影响性系统, 有经典与旁路两种途径之分, 其中旁路途径为主, 可借助机体血液, 在内皮与管道壁沉积大量的 C3b 物质, 快速清除患者内皮表面的 C3b 物质, 而机体管道壁所残留的 C3b 物质可明显刺激机体, 形成大量攻击复合物, 并产生大量的毒素。

C5a 作为一种补体激活标志, 诱发炎症反应作用力强: ①加强肥大细胞与嗜酸粒细胞对组胺物质的释放作用, 增加平滑肌的收缩功能, 使毛细血管更加通透; ②结合中性粒细胞表面受体, 增加细胞聚集作用, 释放过度的溶酶体, 增强化学驱动效应, 促使氧自由基形成, 并加快释放速度; ③促进内皮细胞 Weible-Palade 小体中的 P-选择素释放, 促进中性粒细胞黏附; ④刺激单核细胞产生、释放 TNF- α 、IL-1、IL-6 等细胞因子。

1.1.2 细胞因子

TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-10 等细胞因子全程参与 CPB 炎性反应 (SIRS) 的发生与发展过程, 而 SIRS 的发生与发展过程十分复杂, 严重与否直接关于机体促炎细胞因子与抗炎细胞因子平衡度。通常在体外循环开启后, TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 各项促炎细胞因子明显升高。过敏毒素 C3a 与 C5a 对机体 IL-1 的释放作用强, 亦可增强 CPB 后 IL-1 活性。待 CPB 开启后 30min, 机体 IL-6 和 TNF- α 水平增高, 待 1~2h 后 CPB 炎性反应达至高峰状态, 此时 IL-6 和 TNF- α 便可诱发机体产生大量的 IL-8, 增加趋化白细胞功能, 刺激细胞表面黏附分子的表达性,

聚集大量 ANC, 释放过量毒物。IL-10 作为抗炎细胞因子的一种, 体外循环期间对炎性因子的抑制性更强, 可产生趋化因子, 减轻机体炎症反应, 影响炎症反应的各大环节, 同时, 这一因子水平待 CPB 开启后 12h 便可达到高峰状态, 释放较促炎细胞因子迟, 引起因子之间的不平衡现象, 引起 SIRS。

1.2 器官缺血或再灌注损伤

在 CPB 期间, 心肺循环被 CPB 替代。机体主动脉阻断过程中, 心脏血流被阻断, 即使术中可使用间歇性灌注停播搏液, 但是机体心肌仍然处于缺血缺氧状态, 待机体主动脉被阻断后, 人体肺脏血流仅依靠支气管, 呈肺缺血状态, 释放大量炎症介质。一旦主动脉钳开放, 体循环血可再次灌注患者心脏与肺脏, 且其微血管床内堆积大量白细胞, 与肺内诱发炎症物质之间可相互作用, 产生毒性物质, 损伤机体缺血性脏器, 增加全身炎症反应。

1.3 内毒素血症

内毒素又称脂多糖 (LPS), 属于革兰氏阴性细菌细胞壁成分, 在机体发热、微循环障碍、内毒素休克、播散性血管内凝血等方面具有较高影响, 参与 SIRS 所致的多器官功能障碍综合征 (MODS) 发生与发展过程。一旦处在 CPB 期间, 人体血管收缩能力强, 胃肠道粘膜受损严重, 加上对单核-巨噬细胞系统功能的抑制性作用, 可减低或清除内毒素功能, 经肠腔进入血液循环过程中, 造成内毒素血症, 产生细胞因子级联反应, 对机体补体激活与中性粒细胞炎症反应的启动具有明显作用。

1.4 NO

NO 作为血管的重要活性物质, 虽然能够有效保护机体细胞功能, 但细胞毒性也较高。内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 的催化作用下, 机体可快速合成 NO, 通过 cGMP 的介导作用, 可增强机体内皮依赖性血管的舒张作用, 改善机体血管张力, 调节人体组织血流, 维持微循环灌注。人体在 CPB 阶段往往处在氧化应激状态中, 受致炎细胞因子与内毒素的影响, 可增加诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的表达能力, 合成过量的 NO, 产生氧亚硝基性代谢产物, 扩张机体血管, 增加通透性, 造成组织损伤, 影响循环系统的平衡性。

2 防治策略

2.1 药物治疗

2.1.1 糖皮质激素

糖皮质激素是一类甾体皮质醇激素, 在体内肾上腺束状带和网状带可少量分泌, 它具有抗炎、抗休克、抗过敏、免疫抑制等许多独特功能, 在体外循环中应用广泛。CPB 中, 最常用的皮质激素有甲泼尼龙和地塞米松。CPB 开始前应用皮质激素, 血管收缩明显减轻, 全身灌注显著改善, 术后机械通气时间和 ICU 停留时间明显缩短, 减少心肺功能损害。经临床研究, 发现机体糖皮

质激素能够降低 CPB 过程中的补体激活作用,对机体内毒素激活内皮细胞产生较大的抑制性反应,影响黏附分子的表达性,避免内皮细胞过多黏附机体内中性粒细胞;更重要的是能够抑制前炎症因子包括 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 的升高,同时使抗炎细胞因子 IL-10 的水平明显增加,明显降低 CPB 后的炎症反应,有利于术后恢复。

但是,长期大量使用糖皮质激素会引起多种不良反应,其造成的物质代谢和水盐代谢的紊乱可引起类肾上腺皮质功能亢进综合征,抑制机体的防御功能可诱发或加重感染,以及引起或加重消化系统溃疡,伤口愈合迟缓等。甚至大剂量的甲强龙的使用能够协同地引起机体免疫功能的抑制,主要表现为 T 细胞功能的抑制,此外还可造成糖耐量的下降,而对血流动力学的改善并不明显。

2.1.2 蛋白酶抑制剂

蛋白酶抑制剂,包括抑肽酶、羧莫司他和乌司他丁,可减少心脏手术中促炎细胞因子释放并减少整合素家族上调,但总体不能减少选择素水平,因此对内皮细胞激活作用有限。

2.1.2.1 抑肽酶

是从牛肺中提取的一种广谱的丝氨酸蛋白酶抑制剂,能拮抗体内多种蛋白酶分解,也能抑制内源性凝血级联反应。研究表明,它能明显抑制 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 的释放,抑制白细胞的激活和聚集,并有保护血小板功能、减少术中和术后出血的作用。抑肽酶是生物制剂,具有抗原性较强的酪氨酸组分,存在过敏反应的可能性。

2.1.1.2 羧莫司他

是一种接触性蛋白酶抑制剂,能抑制 XIIa 和激肽释放酶活性及中性粒细胞蛋白酶的释放,但不能防止补体激活。

2.1.1.3 乌司他丁

作为蛋白酶抑制剂的一种,是提取自健康男性尿液中的一种糖蛋白物质,成分有 143 个氨基酸,其生物作用:(1)蛋白酶抑制作用;减轻缺血再灌注损伤;(2)保护内皮细胞维持促凝和抗凝的平衡,改善微循环及灌注。对休克, DIC, MODS 起到重要作用;(3)具有稳定溶酶体膜、抑制心肌顿抑因子的产生,改善了心脏泵血提高了血压及氧输送;(4)抑制中性粒细胞与内皮细胞聚集和炎症递质的释放,清除氧自由基,减少凝血因子的损耗,调节炎症介质的平衡及免疫调节等,具有抗炎、抗休克、减少细胞组织损伤、改善微循环和组织灌注免疫调节等作用。研究结果提示,UTI 可降低血浆中 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 ICAM.1 等因子从而抑制炎症细胞过度激活,调节炎症反应,减轻肺组织损伤及肺水肿的程度,改善氧合指数。

2.1.3 抗氧化剂

CPB 期间氧自由基的释放在炎症反应的发生发展中具有重要的意义,因此,抗氧化剂治疗具有特殊价值。有资料称:抗氧化剂对机体反应性氧簇生成具有明显的减轻效果,避免激活 NF-KB,降低炎症反应。

2.1.4 免疫调节剂

研究发现非甾体类药吲哚美辛(消炎痛)或免疫调节剂胸腺喷丁能保存细胞免疫功能而皮质激素无此作用。

2.1.5 单克隆抗体

它可通过直接作用于某种特定细胞因子或黏附分子而起抗炎作用,这类单克隆抗体有抗细胞因子抗体,如 TNF- α 、IL-1、IL-8 抗体、中性粒细胞黏合素黏附分子和 ICAM-1 黏附分子抗体等。

2.1.6 肠内微生态平衡调节剂

应用药物保护肠道菌群(选择性肠道净化)或促进肠道机械功能可能防止或抑制心脏手术中肠源性内毒素释放。

2.1.7 其他药物

纤溶抑制剂,如 6-氨基己酸、止血芳酸等能明显抑制 CPB

中纤溶系统的激活,减少术后出血和异体血输注量;NO 能明显改善肺的氧合效果和选择性降低肺血管阻力,而对体外循环影响不大,显著改善 CPB 术后肺功能;西咪替丁大剂量应用能减轻机体应激,增强免疫系统功能,减轻 CPB 后全身炎症反应。

2.2 技术设备的变革

2.2.1 肝素涂抹 CPB 装置

血液直接与 CPB 装置异物表面装置接触是 CPB 时重要的炎症触发因素,肝素涂抹 CPB 装置后,可明显提高管道材料与血液的组织相容性,减轻补体和粒细胞的激活,从而有效减轻炎症反应,同时减少全身肝素用量,亦可使术后失血量和输血量减少。

2.2.2 白细胞滤器的应用

CPB 状态下,机体白细胞被大量激活,产生氧自由基,诱发炎症反应,术前可借助白细胞滤器清除人体白细胞与血小板数量,可减少 CPB 后肺功能抑制,特别是对术后低氧和 CPB 时间较长的患者有利,CPB 结束时再回输体内,可以较好的保护心肺功能。

2.2.3 超滤

现阶段,临床常用的超滤方法较多,如普通超滤、改良超滤、零平衡超滤等,无论何种方式,超滤都可以清除机体部分炎性介质,清除血浆中的部分细胞因子、血小板激活因子等,降低炎症反应,改善肺部及其外周组织的水肿程度,调节术后机体的心肌收缩能力,特别是在儿童治疗方面的应用价值更高。

2.2.4 预处理

在经典途径与替代途径预处理的作用下,可进一步增强机体内源性心肌保护能力。经典途径是短时间缺氧间断再灌注方式,一般缺血再灌注时间在 2~3min 左右,且 42℃ 的加温作用亦可持续 15min,保证体内热休克蛋白的表达性作用,提高抗氧化酶水平,减少机体对磷酸激酶的释放量,增强缺血心肌的顺应性,降低心肌损伤程度。替代途径能够保护机体心肌功能,尤其是腺苷受体激活剂与 K⁺ 通道激活剂的预处理方面效果更佳,从而有效降低 CPB 与心肌再灌注损伤期间所释放的 TNF- α 、IL-6 因子,对 ANC 和内皮细胞的黏附产生明显的抑制作用,保护内源性心肌功能。

2.2.5 其他

如应用生物惰性材料,减轻血液与材料表面的接触激活;将补体调节物固定于生物材料表面,调节补体激活;自体血液回输能减少异体血的输入,也能减轻全身炎症反应;此外,流线型血流也能减少局部血液的接触激活,减轻 CPB 炎症反应。

[参考文献]

- [1] 陈兰平,施东辉,邓义军等.体外循环患者血清细胞因子水平变化及甲基强的松龙的心肌保护作用[J].山东医药.2012,52(37):53-55.
- [2] Suzuki T, Fukuda T, Ito T. Continuous pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass prevents lung injury in infants[J]. The Annals of Thoracic Surgery.2000,69(2):602-606.
- [3] Suleiman MS, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics[J]. Br J Pharmacol,2008,153(1):21-33.
- [4] Bronicki RA, Backer CL, Baden HP. Dexamethasone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children[J]. The Annals of Thoracic Surgery.2000,69(5):1490-1495.
- [5] Bourbon A, Vionnet M, Leprince P. The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response[J]. European journal of cardiothoracic surgery. 2004,26(5): 932-938.
- [6] 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.