

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00855

乌司他丁对婴幼儿体外循环手术炎症反应的影响及对肺的保护

Effect of ulinastatin on inflammation reaction and protection of lung during cardiopulmonary bypass in infants

杨建胜¹, 陈良万², 邱罕凡²

1. 福建医科大学附属第二医院胸心外科, 泉州 362000

2. 福建医科大学附属协和医院心外科, 福州 350004

[摘要] 目的: 研究乌司他丁对婴幼儿体外循环手术中炎症反应的影响及对肺的保护作用。方法: 38例诊断为室间隔缺损的婴幼儿患者, 随机分为实验组($n=18$)和对照组($n=20$)。实验组乌司他丁按 1.2 万U/kg计算用量, 生理盐水溶解稀释至 10 ml, 主动脉插管前经外周静脉缓慢推注半量, 另半量加入预充液中; 对照组以等量生理盐水代替, 用法同上。于术前和术后 $1, 4, 24$ h进行血气分析、检测炎症介质(TNF- α 、IL-6、IL-8)。结果: 炎症介质(TNF- α 、IL-6、IL-8)术前均无差异, 术后明显升高($P<0.05$); 实验组术后各时点IL-6均明显低于对照组($P<0.01$), IL-8术后各时点均明显低于对照组($P<0.05$), TNF- α 术后 $4, 24$ h较对照组低($P<0.05$)。结论: 乌司他丁能抑制IL-6、IL-8的释放, 对TNF- α 有一定的抑制作用, 可减轻婴幼儿体外循环手术中炎症反应, 保护肺功能。

[关键词] 乌司他丁; 炎症反应; 体外循环; 婴幼儿; 先天性心脏病

[中图分类号] R 654.1 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2008)07-0855-03

体外循环心脏手术由于手术创伤、血液与管道接触以及缺血再灌注损伤等可引起复杂的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 尤其对于婴幼儿, 是术后发生并发症和死亡的主要原因之一。应用药物抑制炎症介质的释放可以减轻体外循环对机体的影响。近年来, 乌司他丁已广泛应用于成人体外循环心脏手术中, 它能够减轻全身炎症反应, 保护心、肺和肾等重要脏器^[1-2]。但乌司他丁在婴幼儿体外循环中的应用报道较少。本研究探讨了乌司他丁对婴幼儿体外循环手术中炎症反应的影响及其对肺的保护作用。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选择38例确诊为室间隔缺损的婴幼儿, 室间隔缺损位于膜部(25例)、隔瓣后(4例)、嵴内(2例)和肺动脉瓣下(7例), 合并卵圆孔未闭6例、肺动脉瓣狭窄3例; 缺损直接褥式缝闭6例、自体心包补片连续缝合32例。随机分为对照组(20例)、实验组(18例)。

1.2 麻醉和体外循环方法 全部患儿均采用静吸复合麻醉。体外循环机使用Stockert-III型机, 婴儿型管道、微栓过滤器(天津), Medtronic或Minimax膜式氧合器。

1.3 给药方法 实验组: 乌司他丁(广东天普生化医药公司)按 1.2 万U/kg计算用量, 生理盐水溶解稀释至 10 ml, 主动脉插管前经外周静脉缓慢推注半量, 另半量加入预充液中, 随体外循环转机进入体内; 对照组以等量生理盐水代替, 用法同上。

1.4 标本采集 标本采集前已取得患儿家属和(或)监护人的知情同意。分别于转流前、主动脉开放即刻、主动脉开放后 30 min、停机后 4 h、停机后 24 h, 经颈内静脉取血, 检测CK、CK-MB及CTnI。分别于术前和术后 $1, 4, 24$ h记录动脉血气。记录全部患儿主动脉阻断时间、转流时间和气管插管时间。

1.5 指标检测 TNF- α 、IL-6、IL-8采用酶联免疫试剂盒, 用酶标仪测定。由于血液稀释的影响, 对上述检测指标的数值进行矫正, 矫正值=实测值 \times 转流前HCT值/实际HCT值。肺泡-动脉血氧分压差(A-aDO₂)根据公式^[3] $A-aDO_2 = [150 - 1.25PaCO_2$ (二氧化碳分压)] - PaO₂ (动脉氧分压)计算。

1.6 统计学处理 全部数据均采用SPSS/PC 10.0统计软件处理。各项数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用均数 t 检验。

2 结果

2.1 一般情况 两组患儿年龄、体质量、体外循环时间和主动脉阻断时间均无统计学差异, 气管插管时间明显短于对照组($P<0.01$, 表1)。全部患儿痊愈出院。

2.2 血气分析计算结果 给氧浓度(FiO₂) 40% , PaO₂于术后 1 h达到最高, 以后逐渐下降至术后 24 h接近术前水平, 实验组术后各时点均高于对照组($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。PaCO₂和A-aDO₂术后 1 h实验组与对照组相似, 术后 $4, 24$ h低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表2。

[收稿日期] 2008-04-03 **[接受日期]** 2008-06-17

[作者简介] 杨建胜, 博士生, 副主任医师。E-mail: jiansyang@yahoo.com

表1 两组婴幼儿患者一般资料

($\bar{x} \pm s$)

组别	性别 (男/女)	年龄 <i>t</i> /month	体质量 <i>m</i> /kg	阻断时间 <i>t</i> /min	体外循环时间 <i>t</i> /min	气管插管时间 <i>t</i> /h
对照组	12/8	15.1±9.3	9.2±4.6	28.6±11.5	48.7±19.3	22.3±18.1
实验组	12/6	14.8±8.9	8.9±5.0	30.5±13.1	51.3±21.4	12.3±21.8**

** $P < 0.01$ 与对照组比较

表2 血气分析计算结果

(p /mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	指标	术前	术后		
				1 h	4 h	24 h
对照组	20	PaO ₂	77.4±15.8	120.4±24.0	116.5±20.3	78.2±32.6
		PaCO ₂	34.8±5.9	29.5±9.0	39.1±13.6	44.8±15.5
		A-aDO ₂	24.7±10.0	152.3±61.7	175.3±81.3	131.1±37.8
实验组	18	PaO ₂	73.9±18.3	153.2±32.7**	142.4±28.1**	96.8±23.5*
		PaCO ₂	32.7±6.3	30.3±7.6	35.8±6.6*	36.4±7.7*
		A-aDO ₂	26.1±8.6	136.5±66.3	152.5±51.4*	81.7±29.4**

1 mmHg=0.133 kPa; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 与对照组比较

2.3 炎性介质 两组 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 术前均无差异,术后均比术前明显升高($P < 0.01, P < 0.05$)。实验组 TNF- α 术后 4、24 h 较对照组低($P < 0.05$),高峰前移至术后 4 h;术

后各时点 IL-6 均显著低于对照组($P < 0.01$),高峰推迟至术后 24 h;IL-8 术后各时点均明显低于对照组($P < 0.05$),变化趋势与对照组相似。见表 3。

表3 炎性介质指标比较

($[p_B / (pg \cdot ml^{-1})], \bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	指标	术前	术后		
				1 h	4 h	24 h
对照组	20	TNF- α	19.79±2.65	27.16±2.81 Δ	29.98±2.15 Δ	30.12±2.04 Δ
		IL-6	14.74±2.91	156.16±74.46 $\Delta\Delta$	184.62±36.61 $\Delta\Delta$	179.82±46.88 $\Delta\Delta$
		IL-8	20.70±4.33	180.33±52.02 $\Delta\Delta$	202.01±37.43 $\Delta\Delta$	59.27±17.62 $\Delta\Delta$
实验组	18	TNF- α	20.25±2.42	25.69±2.13* Δ	25.73±2.89* Δ	23.22±2.16* Δ
		IL-6	14.49±2.52	84.41±23.23** $\Delta\Delta$	91.43±24.86** $\Delta\Delta$	95.12±19.49** $\Delta\Delta$
		IL-8	20.23±3.95	134.29±85.70* $\Delta\Delta$	148.79±71.02** $\Delta\Delta$	44.61±32.55* $\Delta\Delta$

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 与对照组比较; $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$ 与术前比较

3 讨论

炎性介质 TNF- α 作用于中性粒细胞,使其发生氧化爆发、脱颗粒,增强其吞噬能力及白细胞黏附分子的表达,可直接损伤血管内皮细胞、免疫黏附、激活中性粒细胞产生多种活性物质导致组织器官损伤。Cameron^[4]报道 TNF- α 的升高存在两个峰值,第 1 个峰值出现在体外循环结束时及体外循环后的 1~2 h,第 2 个峰值出现在体外循环后 18~24 h。本结果发现,TNF- α 于术后 1 h 明显升高,术后 24 h 最高。IL-8 对中性粒细胞既有活化作用又有选择性趋化作用,可导致中性粒细胞变形反应、脱颗粒反应、呼吸爆发,进而促进炎症反应,是典型的炎性介质。本研究发现 IL-8 在婴幼儿体外循环手术后明显升高,表明体外循环后的炎症反应与 IL-8 的释放有关。IL-6 是一种具有多种生物活性的细胞因子,它能诱导急性期炎症反应的产生,促进多种免疫细胞的分化及活化,分泌免疫因子。IL-6 可敏感地反映组织损伤的程度,与

体外循环后 SIRS 密切相关^[5]。本研究中,血浆中 IL-6 在手术后显著升高,说明手术后炎症反应程度较为强烈。

有文献报道^[6],乌司他丁对于降低炎性介质 IL-6 和 IL-8 有明显的保护作用。本研究结果显示,应用乌司他丁后 IL-6、IL-8 和 TNF- α 升高幅度明显低于对照组($P < 0.05$),说明乌司他丁应用于婴幼儿体外循环心脏手术,可显著抑制机体促炎性细胞因子的产生和释放,减轻炎症反应。

尽管体外循环灌注技术的提高及其用品的完善,体外循环后的肺部并发症仍时有发生。婴幼儿体外循环后由于炎症反应致使肺毛细血管通透性增加而引起呼吸膜损伤,造成换气功能下降。有研究报道^[2,7]在体外循环心脏手术期间使用乌司他丁,可减轻体外循环对肺的损害,保护肺功能。本研究显示,实验组气管插管时间明显少于对照组($P < 0.01$);血气分析结果也提示婴幼儿体外循环期间使用乌司他丁,能改善肺泡氧合功能,肺通气/血流比例相称,肺微循环较好,证实乌司他丁的应用可以减轻体外循环对肺组织的损伤,保

护肺功能。

[参考文献]

- [1] 陈 聪,李伦明,曹民娟,林华赋. 乌司他丁在体外循环中对肺保护作用的临床研究[J]. 中国心血管病研究杂志,2007,5:109-112.
- [2] 邵义明,张良清,邓烈华,姚华国. 乌司他丁对全身炎症反应综合征的治疗作用[J]. 中国危重病急救医学,2005,17:228-230.
- [3] 张祥瑞. 血气分析临床应用[M]. 上海:上海科学技术出版社,1990:37.
- [4] Cameron D. Initiation of white cell activation during cardiopulmonary bypass:cytkines and receptors[J]. J Cardiovasc Pharmacol,1996,27(Suppl I):1-5.
- [5] Harig F,Feyrer R,Mahmoud F O,Blum U,von der Emde J. Reducing the post-pump syndrome by using heparin-coated circuits,steroids or aprotinin[J]. Thorac Cardiovasc Surg,1999,47:111.
- [6] Cao Z L,Okazaki Y,Naito K,Ueno T,Natsuaki M,Itoh T. Ulinastatin attenuates reperfusion injury in the isolated blood-perfused rabbit heart[J]. Ann Thorac Surg,2000,69:1121-1126.
- [7] Tanita T,Song C,Kubo H,Hoshikawa Y,Chida M,Suzuki S,et al. Superoxide anion mediates pulmonary vascular permeability caused by neutrophils in cardiopulmonary bypass[J]. Surg Today,1999,29:755-761.

[本文编辑] 孙 岩