

· 临床研究 ·

婴幼儿体外循环炎症因子的变化及其对心肌损伤的研究

李平萍, 刘高利, 程前进, 褚衍林, 马黎明, 武广华, 李传文, 李 祥, 陈国庆

[摘要]:目的 探讨在婴幼儿体外循环中炎症因子浓度的变化及其对心肌损伤的研究。方法 20 例施行先天性心脏病矫正术患儿分别在转流前(T1), 转流结束后 20 min(T2), 术后 2 h(T3), 术后 6 h(T4), 术后 12 h(T5)测定血白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、黏附因子(sICAM-1)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、磷酸激酶同工酶(CKMB)、磷酸激酶(CK)、肌酐蛋白(cTnI)和乳酸脱氢酶(LDH)的浓度。结果 CPB 结束后 T3、T4、T5 时间 CKMB、CK、LDH 血浆浓度较 T1 时间均明显增高($P < 0.05$), T3 时间 cTnI 血浆浓度较 T1 时间明显增高($P < 0.05$)。CPB 结束后 T2、T3、T4、T5 时间 IL-6、TNF- α 、MDA 血浆浓度较 T1 时间明显增高($P < 0.05$), T3、T4、T5 时间 sICAM-1 血浆浓度较 T1 时间明显增高, 而 SOD 血浆浓度较 T1 时间明显降低($P < 0.05$)。结论 婴幼儿体外循环术后心肌功能存在损害, 其机理可能与体外循环术后再灌注损伤, 大量炎症细胞因子及氧自由基释放导致心肌及内皮损伤有关。

[关键词]: 体外循环; 婴幼儿; 细胞因子

[中图分类号]: R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:** 1672-1403(2012)02-0092-03

The study of the changes of the inflammatory mediators and myocardial injury in infants during cardiopulmonary bypass

Li Ping-ping, Liu Gao-li, Cheng Qian-jin, Chu Yan-lin, Ma Li-ming, Wu Guang-hua,
Li Chuan-wen, Li Xiang, Chen Guo-qing

Department of Cardiac Surgery, The Affiliated Hospital of Jining Medical College, Shandong Jining, 272029, China

[Abstract]: Objective To explore the changes of the inflammatory mediators and myocardial injury in infant cases during cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** Twenty infants with congenital heart disease underwent open heart surgery. The concentration of IL-6, TNF- α , sICAM-1, MDA, SOD, CKMB, CK, CTn-I and LDH were measured before CPB (T1) and 20 min (T2), 2 h (T3), 6 h (T4), 12 h (T5) after surgery. **Results** The concentration of CKMB, CK and LDH in serum at T2, T3, T4; cTn-I at T3; IL-6, TNF- α and MDA at T2, T3, T4, T5; and sICAM-1 at T3, T4, T5 were all significantly higher than that at T1 ($P < 0.05$). However, the concentration of SOD significantly decreased at T3, T4, T5 compared to T1. **Conclusion** There's myocardial injury in infants after open heart surgery with CPB. It's may be associated with the damage of myocardial and endothelial cell after CPB due to re-perfusion injury resulting in releasing a great deal of inflammatory mediators and free radicals.

[Key words]: Cardiopulmonary bypass; Infants; Inflammatory Mediators

随着体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)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病死率已渐下降。婴幼儿未成熟心肌有着较成熟心肌更强的冷缺血耐受力, 但婴幼儿在 CPB 期间心肌的缺血损伤仍是术后低排发生的主要原因之一, 因此, 倍受临床关注。本研究对 20 例需行 CPB 心内直视手术婴幼儿术后白细胞介素 6(IL-6), 肿瘤坏死因子(TNF

- α) 和乳酸脱氢酶(LDH)等变化进行观察, 旨在探讨婴幼儿心肌损害机理, 寻找心机保护有效方法。

1 资料与方法

1.1 临床资料与分组 选择我院 2009 年 1 月至 2009 年 11 月间需施行心内直视手术婴幼儿先天性心脏病患者 20 例, 男 12 例, 女 8 例, 年龄 5~31(14 ± 0.5)个月, 体重 4.5~12.5(7.5 ± 0.5)kg。术前诊断为室间隔缺损 16 例(其中合并肺动脉高压者 6 例, 合并动脉导管未闭者 4 例), 法洛四联症 4 例。

1.2 手术及转流方法 本组均采用气管插管静吸

复合麻醉,麻醉诱导及维持药物基本相同。常规插管建立 CPB,使用 storkert-III 人工心肺机和 Terumo 或西京膜式氧合器。预充液用复方林格氏液,根据术前红细胞比容和胶体渗透压加入库存红细胞、冰冻血浆、人血白蛋白及碳酸氢钠、甘露醇等。CPB 降温至 30℃ 阻断上、下腔静脉及升主动脉,主动脉根部冷血灌注。分别行心内畸形矫正术。

1.3 检测指标 分别于转流前(T1)、转流结束后 20 min(T2)、术后 2 h(T3)、术后 6 h(T4)、术后 12 h(T5) 采取动脉血标本,分离血浆保存于 -40℃ 冰箱内。用放射免疫法(试剂由北京北方生物技术研究提供)和酶联免疫法(试剂由德国 Biotrend 公司生产)测定血清 IL-6, TNF- α 和可溶性细胞间黏附分子(sICAM-1)含量;以酶联免疫法(试剂由德国 Biotrend 公司生产)测定血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)含量;用生化法(德国 Centronic 和美国贝克曼公司生产)测定血清肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CKMB)、肌酸激酶(CK)、LDH 含量。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计处理。所有实验数据均采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,术后与术前数据比较均采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 有显著性差异。

2 结果

2.1 一般结果 所有患者手术顺利,心内畸形矫正满意。

2.2 血浆 cTnI、CKMB、CK、LDH 检测结果 T3、T4、T5 各时点与 T1 时间比较,CKMB、CK、LDH 血浆浓度升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),T3 时间与 T1 时间比较,cTnI 血浆浓度升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.3 血浆 IL-6, TNF- α , sICAM-1 及 MDA、SOD 检测结果 T2、T3、T4 和 T5 时与 T1 时比较,IL-

6、TNF- α 、MDA 血浆浓度升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。T3、T4 和 T5 时与 T1 时比较,sICAM-1 血浆浓度升高,SOD 血浆浓度降低,差异有统计学意义($P < 0.05$) 表 1。

3 讨论

3.1 新生儿和婴幼儿的未成熟心肌,因耐受能力强而对缺血性损伤有较强的耐受力。然而,由于未成熟心肌的肌性纤维少,排列无序,肌节不完整,线粒体数量少,且嵴发育不全,因此,心肌收缩力量较弱,室壁张力高,顺应性差,心肌储备差,尤其是左心室,再加上婴幼儿交感神经纤维发育不完善,其对损伤的应激能力远远不如成熟心肌。心肌一旦损伤很容易发生心衰。cTnI、CKMB、CK、LDH 是诊断心肌损伤的重要血清生化指标,特别是 cTnI 由于其诊断心肌损伤高度的敏感性及特异性,可用于心肌损伤患者的危险分层及预后判断。cTnI 在发病 24 h 内诊断急性心肌梗死(AMI)的敏感性和特异性分别为 99% 和 93%,48 h 的敏感性和特异性均为 100%;24 h 内 CK 和 CKMB 的敏感性分别为 99% 和 98%,特异性分别为 75% 和 92%^[1]。因此,cTnI、CKMB、CK 对急性心肌损伤均具有较好的诊断价值。我们的研究表明,T3、T4、T5 时间 cTnI、CKMB、CK、LDH 血浆浓度均有明显升高且持续至术后 24 h,术前与术后相比较差异显著,其中 CK 及 LDH 均在 T4 时间达到高峰后逐渐下降,而 CKMB 在 T3 时间即达到高峰,在 T4 时间仍维持在高水平状态,提示了 CPB 术后发生心肌损伤,并且 CKMB 较 CK 和 LDH 在评价心肌损伤的敏感性方面更好。

3.2 CPB 时血液暴露于氧合器,血液与硅胶管道内表面的接触,注射肝素、鱼精蛋白,麻醉及手术等引起补体激活和单核/巨噬细胞激活,进而诱发大量炎症细胞因子 TNF- α 、IL-8 及 IL-6 的产生和释放^[2-4]。心肌缺血再灌注后心肌局部产生的炎症因

表 1 CPB 后各时间点 CKMB CK cTnI、LDH、IL-6、TNF- α 、sICAM-1、SOD 和 MDA 的变化($\bar{x} \pm s$)

项目	T1	T2	T3	T4	T5
CKMB(u/l)	31.38 \pm 5.16	30.08 \pm 5.10	121.65 \pm 9.10 *	115.14 \pm 12.48 *	61.59 \pm 5.62 *
CK(u/l)	78.29 \pm 9.12	102.70 \pm 20.26 *	1006.10 \pm 62.60 *	1178.00 \pm 80.82 *	925.39 \pm 42.62 *
LDH(u/l)	433.45 \pm 59.12	223.25 \pm 39.10	571.36 \pm 60.12 *	571.36 \pm 78.22 *	554.18 \pm 50.62 *
cTnI(μ g/L)	0.022 \pm 0.003		7.15 \pm 0.72 *		
IL-6(ng/L)	23.12 \pm 5.78	26.98 \pm 3.78 *	38.96 \pm 8.12 *	37.56 \pm 6.87 *	30.28 \pm 4.12 *
TNF- α (pmol/ml)	3.12 \pm 0.25	5.72 \pm 0.56 *	4.85 \pm 0.50 *	4.85 \pm 0.50 *	2.96 \pm 0.56
sICAM-1(μ g/L)	14.68 \pm 2.98	16.34 \pm 7.89	18.98 \pm 6.32 *	36.78 \pm 8.25 *	35.29 \pm 6.34 *
SOD(g/L)	7.67 \pm 0.52	8.24 \pm 0.32	6.94 \pm 0.64 *	5.65 \pm 0.68 *	6.20 \pm 0.42 *
MDA(μ g/L)	1.93 \pm 0.56	0.96 \pm 0.46 *	0.96 \pm 0.46 *	2.55 \pm 0.34 *	1.69 \pm 0.42 *

注:与 T1 比较 * $P < 0.05$ 。

子对心肌的损害最为严重,而未成熟心肌由于其特殊的生理所造成的心肌损害较成熟心肌更为严重^[5-6]。TNF- α 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;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、呼吸暴发,从而促进炎症反应。这些炎性介质释放入血,可介导机体炎症反应和炎性细胞的浸润,造成靶器官的损伤。细胞学研究发现 TNF- α , IL-6具有负性肌力的作用,使心肌收缩功能下降^[6]。本研究结果表明,婴幼儿 T2 血浆 IL-6、TNF- α 开始增高,其高峰为 T3、T4 后逐渐降低;而 sICAM-1 浓度 T3 开始升高,其高峰为术后 4 h, 6~13 h 仍维持在高浓度状态。结合本组测量 T3、T4、T5 时间 cTnI、CKMB、CK、LDH 血浆浓度变化,术后心肌损害时点与大量炎性细胞因子释放时点基本一致,提示术后心肌损害可能与 CPB 术后大量炎性细胞因子释放及黏附因子合成与分泌导致心肌和内皮细胞损伤有关。

3.3 生理状态下,心肌内存在一定量的自由基,然而,当组织细胞缺血缺氧时,氧自由基清除功能减低,生成系统活性增强,当组织恢复血流和氧供后,产生大量的氧自由基,造成细胞急性或慢性损伤。CPB 心内直视手术中由于机体处于一种非生理状态,导致以心肌代谢障碍、缺血再灌注损伤为主的病理生理改变,在此过程中氧自由基是造成心肌损伤的主要因素。近年来研究表明氧自由基主要由心肌线粒体产生,大量氧自由基及其降解产物 MDA 生成,导致细胞膜脂质过氧化使正常膜结构受到破坏,线粒体肿胀,细胞膜通透性增加,Ca²⁺内流增加,引起钙超载;同时使肌浆网钙依赖性 ATP 失活,肌浆网摄钙能力下降,肌浆内钙离子浓度升高,兴奋收缩偶联障碍,引起心肌细胞功能严重受损^[7]。另外,可直接攻击核酸,使 DNA、RNA 交链断裂导致心肌细胞凋亡和死亡。MDA 的量可反映机体内脂质过氧化程度,间接反映了机体细胞受氧自由基损伤的严重程度;SOD 可以清除体内的氧自由基,因此 SOD 的高低可以间接反映机体清除氧自由基的能力^[8]。本研究结果显示在 T3、T4、T5 时间 cTnI、CKMB、CK、LDH 血浆浓度均有明显升高且持续至术后 24 h,术前术后相比较差异显著,其中 CK 及 LDH 均在 T4 时间达到高峰后逐渐下降,而 CKMB 在 T3 时间即达到高峰,在 T4 时间仍维持在高水平状态,提示婴幼儿 CPB 心内直视术后心肌明显受损;而 T3、T4、T5 时间点血浆 SOD 浓度明显降低,T4 达到低谷;T4、T5 时

间点 MDA 浓度明显增高,说明婴幼儿 CPB 术后心肌损害与氧自由基清除功能减低,生成系统活性增强有关。

为了减少 CPB 婴幼儿的缺血性损伤,维护好心脏的功能,完善心肌保护措施是必要的。认为未成熟心肌有较好的耐缺氧能力就忽视其重要性是错误的。改良超滤和平衡超滤可以减少血液中炎性介质的浓度,进而减轻再灌注损伤,在婴幼儿手术中应常规使用。氧自由基清除剂(如甘露醇等)亦应常规使用。已经证明,乌司他丁对细胞抗缺血损伤有较好的保护功能,尤其是对婴幼儿的未成熟心肌可能更有益处。虽然晶体停搏液在婴幼儿手术可以获得很好的心肌保护作用,但作者认为含氧稀释液灌注心肌应该有更好的保护效果。

婴幼儿 CPB 术后心肌功能存在损害,其机理可能与 CPB 术后再灌注损伤,大量炎性细胞因子及氧自由基释放导致心肌及内皮细胞损伤有关。CPB 过程中有效的心肌保护及炎性因子的清除是减轻心肌损害的关键。

参考文献:

- [1] 何勤,郭星香. 心肌肌钙蛋白 I 的检测与临床意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2002, 9(2): 32-33.
- [2] de Mendonca - Fiho HT, Pereira KC, Fontes M, *et al*. Circulating inflammatory mediators and organ dysfunction after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: A prospective observational study [J]. Crit care, 2006, 10(2): R46.
- [3] Rasmussen BS, Sollid J, Knudsen L, *et al*. The release of systemic inflammatory mediators is independent of cardiopulmonary bypass temperature [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2007, 21(2): 191-196.
- [4] Kirchnerberger S, Vetr H, Majdic O, *et al*. Engagement of ICAM-1 by major group rhinoviruses activates the LFA-1/ICAM-3 cell adhesion pathway in mononuclear phagocytes [J]. Immunobiology. 2006, 211(6-8): 537-547.
- [5] Diaco M, DiSesa VJ, Sun SC, *et al*. Cardioplegia for the immature myocardium. A comparative study in the neonatal rabbit [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1990, 100(6): 910-913.
- [6] Stangl V, Baumann G, Stangl K, *et al*. Negative inotropic mediators released from the heart after myocardial ischaemia - reperfusion [J]. Cardiovas Res, 2002, 53(1): 12-30.
- [7] Kaminski KA, Bonda TA, Korecki J, *et al*. Oxidative stress and neutrophil activation - the two keystones of ischemia/reperfusion injury [J]. Int J Cardiol, 2002, 86(1): 46-59.
- [8] 张海洲,薛涛,范全心,等. 心脏跳动下手术对心肌保护作用的临床研究 [J]. 中国体外循环杂志. 2003, 1(4): 198-201.

(收稿日期: 2011-11-24)

(修订日期: 2011-12-20)