



常温与低温体外循环心脏直视手术对细胞因子及补体的影响

心脏直视手术中传统采用全身低温及心脏冠状血管灌注冷晶体或冷血心停跳液(低温法)以保护心肌。1989年Lichtenstein[1]首先将温氧合血心停搏液应用于临床心肌保护。由于术中采用温氧合血连续灌注,取得了较低温心肌保护更好的效果。温氧合血连续灌注不仅避免了低温损害,而且避免了缺血再灌注损伤,临床观察显示常温法优于低温心肌保护方法[2][3],但两种方法对免疫功能影响的对比研究报道甚少。为了探讨常温及低温体外循环心脏直视手术对细胞因子及补体的影响,笔者进行了如下研究。

1 材料和方法

1.1 临床资料

2001年1月~2002年6月手术的先天性和风湿性心脏病患者40例,随机分为常温 and 低温体外循环心脏直视手术组各20例。

低温组男8例、女12例,年龄 16.2 ± 7.8 (3~45)岁,体质量 42.0 ± 16.5 (8~72)kg。平均转流时间 63.0 ± 24.5 (35~110) min。其中室间隔缺损11例、紫绀型先天性心脏病4例、风湿性心脏瓣膜病5例。术中应用低温中度血液稀释,用改良St. Thomas冷晶液经主动脉根部每30 min间断灌注1次,心包腔内置冰屑,复跳后辅助循环时间为阻断时间的1/3。

常温组男7例、女13例,年龄 $5 \sim 43$ (18.3 \pm 6.7)岁,体质量 44.0 ± 15.1 (7~69)kg。平均转流时间 69 ± 27 min (41~112 min)。其中室间隔缺损10例、紫绀型先天性心脏病6例、风湿性心脏瓣膜病4例。采用庄世才法[2]进行常温体外循环温氧和血连续灌注,血液稀释及辅助循环时间同低温组。

两组病人术前基本情况相似,经统计学分析,无显著性差异,具有可比性。所有病人均采用Sarns7400体外循环机,进口AL-2型聚丙烯中空纤维膜式氧合器。1.2 方法

分别于术晨、体外循环结束时(即转机末)及术后1、4、7、14 d抽取静脉抗凝血5 ml,应用单相免疫扩散法测定血浆C₃、C₄水平;采用中国科学院上海核研究所生产的SN-682型r-免疫计数器,利用放免法测定血浆TNF、IL-2。

所有数据均采用均数 \pm 标准差表示,在SPSS10.0软件上行重复测量方差分析。

2 结果

转机末以及术后1、4、7 d,常温组肿瘤坏死因子(TNF)水平均显著低于低温组;常温组TNF水平于转机末、术后1、4 d均显著高于术前;低温组于转机末以及术后1、4、7 d均高于术前。

转机末以及术后1、4 d,常温组IL-2水平显著高于低温组;组内比较结果发现,两组于转机末以及术后1、4 d均显著低于术前,术后7 d则均恢复正常。转机末以及术后1、7 d,常温组C₃水平显著高于低温组,术后4 d两组无显著差别;常温组及低温组于转机末以及术后1、4 d低于术前,至术后7 d常温组恢复正常,低温组至术后14 d恢复正常。转机末和术后1 d,常温组C₄水平显著高于低温组;常温组及低温组于转机末以及术后1、4 d,均低于术前。

表 1 两组病人血细胞因子及补体变化的比较

Tab.1 Comparison of the changes of blood cytokines and complements between the 2 groups

Group	Indexes	Pre-operation	End of CPB	Time (post-operation)			
				1 d	4 d	7 d	14 d
NT	TNF(ng/L)	1.850±0.438	2.264±0.739**	3.676±0.312***	3.266±0.415***	2.267±0.465*	2.025±0.465
	IL-2(ng/L)	5.216±1.141	4.048±0.848**	4.018±0.418**	4.068±0.560***	5.296±1.321	5.218±1.285
	C ₃ (g/L)	1.400±0.149	0.776±0.078***	0.764±0.072***	0.902±0.068 [#]	1.430±0.184*	1.412±0.160
	C ₄ (g/L)	0.472±0.039	0.336±0.038***	0.338±0.023***	0.422±0.020 [#]	0.478±0.047	0.467±0.041
LT	TNF(ng/L)	2.148±0.562	4.716±0.981 [#]	6.536±0.557 [#]	5.778±0.606 [#]	2.842±0.646 [#]	2.012±0.576
	IL-2(ng/L)	4.710±1.055	2.558±0.261 [#]	2.590±0.961 [#]	3.138±0.606 [#]	4.872±1.264	4.912±1.272
	C ₃ (g/L)	1.340±0.158	0.618±0.131 [#]	0.648±0.047 [#]	0.860±0.039 [#]	1.240±0.083 [#]	1.352±1.134
	C ₄ (g/L)	0.466±0.032	0.282±0.018 [#]	0.304±0.017 [#]	0.390±0.048 [#]	0.472±0.054	0.469±0.038

CPB: Cardiopulmonary bypass; TNF: Tumor necrosis factor; NT: Normal temperature; LT: Low temperature; For interblock comparison, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; [#] $P<0.05$, [#] $P<0.01$ vs preoperative measurements.

3 讨论

TNF是一种致炎细胞因子,参与心肌损伤,体外循环心脏直视手术后其含量显著升高[4]。体外循环及缺氧再灌注损伤时,氧自由基生成增多,激活p38细胞分裂素活化蛋白激酶和TNF转录因子,使TNF合成增加。TNF可导致心肌细胞顿抑、凋亡,心肌收缩性下降,静止张力升高,心功能障碍等[5][6]。

本研究中两组术后TNF水平与术前相比均显著升高,但常温组TNF升高显著低于低温组,可能因低温组采用间断灌注,存在缺血再灌注损伤,从而激活机体释放TNF;常温组采取心停搏液连续灌注及全身不降温,避免了缺血再灌注损伤,对全身及免疫系统干扰小,因而TNF产生较少。

IL-2具有免疫调节活性,主要由CD4⁺T细胞产生,是机体最重要的、最强有力的T细胞生长因子。正常生理状态下通过自分泌或旁分泌方式作用于局部靶细胞,表达为很强的免疫增强作用,同时可增强其信号传导功能和杀伤活性。IL-2可在体外诱导休止期T细胞分化为可溶解肿瘤细胞的淋巴因子激活的杀伤细胞,主要用于治疗肿瘤、感染、免疫力低下。创伤后患者IL-2水平降低,使T淋巴细胞功能受抑。本研究显示,术前两组血清IL-2相似,术后均有不同程度的下降,但低温组IL-2下降程度显著大于常温组,提示常温灌注方法优于低温方法。

补体不仅参与非特异性免疫防御反应,同时也参与特异性免疫反应。体外循环术后补体C₃、C₄均降低,与早期补体激活与消耗有关。补体参与抗原提呈,补体消耗可抑制TD抗原诱发的免疫应答,引起宿主细胞溶解,导致组织损伤[7]。本组资料补体C₃、C₄在术后显著减低,常温组与低温组相比,低温组变化显著大于常温组。显示常温组免疫功能受抑较轻[8]。

结果表明,常温体外循环心肌保护方法从细胞因子和补体角度来看优于低温心肌保护方法,有利于术后机体的恢复,值得推广应用。

(责任编辑:段咏慧)

参考文献:

- [1] Lichtenstein SV, EL Dalet H, Panos A, et al. Long crossclamping times with warm heart surgery[J]. Lancet, 1989, 1: 1433.
- [2] 庄世才, 张大新, 张瑞成, 等. 体外循环常温氧合血连灌与低温冷晶体间灌心停搏法的对比研究[J]. 中华胸心血管外科杂志, 1994, 10(2): 117-8.
- [3] Zhuang SC, Zhang DX, Zhang RC, et al. Comparison of continuous normothermic cardioplegia perfusion and intermittent cold crystalloid cardioplegia perfusion[J]. Chin J Thorac Cardiovasc Surg, 1994, 10(2): 117-8.
- [4] 付庆林, 王海永, 法宪恩, 等. 温血心停搏液微流量连灌与冷血心停搏液间灌心肌保护效果的比较[J]. 山东医药, 2003, 43(6): 7-9.
- [5] Fu QL, Wang HY, Fa XE, et al. Comparison of the protective effects under continuous micro-dose warm blood cardioplegia perfusion and cold blood cardioplegia[J]. Shandong Med J, 2003, 43(6): 7-9.
- [6] Deng MC, Wiedner M, Mollhoff T, et al. Arterial and venous cyto- kine response to cardiopulmonary bypass for low risk CABG and relation to hemodynamics[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 1995, 9(1): 22-9.

- [5] Meldrum DR, Cleveland JC, Cain BS, et al. Increased myocardial tumor necrosis factor-alpha in a crystalloid-perfused model of cardiac ischemia-reperfusion injury[J]. *Ann Thorac Surg*, 1998, 65(2): 439-43.
- [6] Meldrum DR, Donnahoo KK. Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome[J]. *J Surg Res*, 1999, 85(2): 185-99.
- [7] Saatvedt K, Lindberg H, Geiran OR, et al. Complement activation and release of tumor necrosis factor alpha, interleukin-2, interleukin-6 and soluble tumor necrosis factor and interleukin-2 receptors during and after cardiopulmonary bypass in children[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 1995, 55(1): 79-86.
- [8] 黄毅, 蓝鸿钧, 蔡俊坚, 等. 体外循环心脏瓣膜替换术对机体免疫功能的影响[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 1998, 14(5): 287-289.
- Huang Y, Lan HJ, Cai JJ, et al. Effect of cardiopulmonary bypass during valve replacement on human immune function[J]. *Chin J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 14(5): 287-9.

参考文献:

- [1] Lichtenstein SV, EL Dalet H, Panos A, et al. Long crossclamping times with warm heart surgery[J]. *Lancet*, 1989, 1: 1433.
- [2] 庄世才, 张大新, 张瑞成, 等. 体外循环常温氧合血连灌与低温冷晶体间灌心停搏法的对比研究[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 1994, 10(2): 117-8.
- Zhuang SC, Zhang DX, Zhang RC, et al. Comparison of continuous normothermic cardioplegia perfusion and intermittent cold crystalloid cardioplegia perfusion[J]. *Chin J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994, 10(2): 117-8.
- [3] 付庆林, 王海永, 法宪恩, 等. 温血心停搏液微流量连灌与冷血心停搏液间灌心肌保护效果的比较[J]. *山东医药*, 2003, 43(6): 7-9.
- Fu QL, Wang HY, Fa XE, et al. Comparison of the protective effects under continuous micro-dose warm blood cardioplegia perfusion and cold blood cardioplegia[J]. *Shandong Med J*, 2003, 43(6): 7-9.
- [4] Deng MC, Wiedner M, Mollhoff T, et al. Arterial and venous cytokine response to cardiopulmonary bypass for low risk CABG and relation to hemodynamics[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1995, 9(1): 22-9.
- [5] Meldrum DR, Cleveland JC, Cain BS, et al. Increased myocardial tumor necrosis factor-alpha in a crystalloid-perfused model of cardiac ischemia-reperfusion injury[J]. *Ann Thorac Surg*, 1998, 65(2): 439-43.
- [6] Meldrum DR, Donnahoo KK. Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome[J]. *J Surg Res*, 1999, 85(2): 185-99.
- [7] Saatvedt K, Lindberg H, Geiran OR, et al. Complement activation and release of tumor necrosis factor alpha, interleukin-2, interleukin-6 and soluble tumor necrosis factor and interleukin-2 receptors during and after cardiopulmonary bypass in children[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 1995, 55(1): 79-86.
- [8] 黄毅, 蓝鸿钧, 蔡俊坚, 等. 体外循环心脏瓣膜替换术对机体免疫功能的影响[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 1998, 14(5): 287-289.
- Huang Y, Lan HJ, Cai JJ, et al. Effect of cardiopulmonary bypass during valve replacement on human immune function[J]. *Chin J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 14(5): 287-9.