

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.05.12

一次性贮血滤血器对心肺转流术后炎症反应和肝肾功能的影响

朱悦倩, 杨菁, 任云, 孙煦, 金经, 姚昊

[摘要]:目的 探究一次性使用贮血滤血器是否能减轻心肺转流(CPB)引起的炎症反应,以及对患者术后肝肾功能恢复的影响。方法 本研究共纳入体外循环手术患者 101 例,根据随机分配原则,这些患者分别被纳入实验组(E组)和对照组(C组),实验组为使用一次性使用贮血滤血器组($n=50$),对照组为不使用一次性贮血滤血器组($n=51$)。于手术前(T1)、CPB 开始前(T2)、CPB 结束时(T3)、手术结束时(T4)、术后 24 h(T5)、术后 48 h(T6)六个时间点分别检测患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素(IL)-6、IL-10 的浓度。收集两组患者 T1、T4、T5、T6 四个时间点的血常规、凝血常规和肝肾功能指标,使用双侧 t 检验进行比较。结果 两组患者围术期一般情况及术前化验指标无明显差异($P>0.05$)。两组患者 TNF- α 的浓度从 T2 即开始增加,T4 和 T5 维持较高浓度,至 T6 浓度开始下降;IL-6 的浓度从 T2 开始增加,至 T4 浓度达到高峰,随后开始下降;IL-10 的浓度在 T3 达到高峰,随后开始下降。组间进行比较,E 组在 T3、T4、T5 时 TNF- α 浓度均低于 C 组;在 T3、T5 时 IL-6 浓度均低于 C 组;在 T3 时 IL-10 浓度高于 C 组。两组患者在 T6 的丙氨酸转移酶有差异($P<0.05$)。结论 体外循环术中使用一次性使用贮血滤血器能减轻术后炎症反应,减轻术后肝功能损伤,对术后肾功能无影响。

[关键词]: 一次性使用贮血滤血器;心肺转流;炎症反应;炎症因子;肝功能

Effects of disposable blood storage filter on inflammation hepatic and renal function after cardiopulmonary bypass

Zhu Yueqian, Yang Jing, Ren Yun, Sun Xu, Jin Jing, Yao Hao

Cardiovascular Surgery Center, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Nanjing 210011, China

Corresponding author: Yao Hao, Email: yaohao@njmu.edu.cn

[Abstract]: Objective To explore whether disposable blood storage filter could reduce the inflammatory reaction caused by cardiopulmonary bypass (CPB) and its effects on the recovery of hepatic and renal function after operation. **Methods** A total of 101 patients underwent surgery with CPB were enrolled and randomly divided into experimental group (group E, $n=50$) and control group (group C, $n=51$) according to whether applied disposable blood storage filter. The concentrations of TNF- α , IL-6 and IL-10 were measured at four time points: before the operation (T1), before the beginning of CPB (T2), at the end of CPB (T3), at the end of operation (T4), 24 and 48 hours after the operation (T5 and T6). The data of blood routine, coagulation, hepatic and renal function at T1, T4, T5 and T6 time points were collected for statistical analysis. **Results** There was no significant difference in perioperative general condition and preoperative laboratory indexes between the two groups ($P>0.05$). In both groups, the concentration of TNF- α increased at T2, and remained a higher concentration at T4 and T5, but decreased from T6; the concentration of IL-6 increased from T2, reached its peak at T4, and then began to decline; the concentration of IL-10 reached its peak at T3, and then began to decline. Compared to group C, TNF- α was significantly decreased at T3, T4 and T5, the same was with IL-6 at T3 and T5, however, IL-10 was significantly increased at T3 in group E. There was significant difference in ALT at T6 between the two groups. **Conclusion** The application of disposable blood storage filter during CPB could reduce postoperative inflammatory reaction and improve postoperative hepatic function, but has no effect on renal function.

[Key words]: Disposable blood storage filter; Cardiopulmonary bypass; Inflammation; Inflammatory factor; Liver function

作者单位:210011 南京,南京医科大学第二附属医院心血管中心[朱悦倩(研究生)、杨菁(研究生)]

通讯作者:姚昊,Email:yaohao@njmu.edu.cn

心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)是利用一系列人工装置将回心静脉血引流到体外,经人工方法进行气体交换,调节温度和过滤后输回体内动脉系统的生命支持技术。在手术过程中,主要引起血液破坏的是吸引器在气液平面对红细胞的损伤。在手术过程中,红细胞破坏,产生大量自由基,自由基通过对邻近蛋白质电子的争夺,导致蛋白质变性,造成细胞破坏。此外,在吸引的血液中会出现纱布碎屑、机体组织碎屑、血凝块等杂质,沉积在氧合器储血罐的滤过膜上,与血液长时间接触会引起炎症反应。

一次性使用贮血滤血器是一种在自体血液回收技术中常规使用的设备^[1],主要用于过滤血液中的杂质,包括血凝块、纱布、组织等。虽然它在 CPB 中使用较广泛,但尚未有研究报道过它对 CPB 术后全身炎症反应的影响。考虑吸引回收的血液中包含大量杂质,应用一次性贮血滤血器进行滤过后,血液进入氧合器储血罐,减少了氧合器中滤过膜上的杂质,缩短了血液与杂质的接触时间,理论上一定程度地减轻了炎症反应的发生。

本课题主要通过对患者血清炎性因子浓度的检测,来研究术中、术后炎性因子浓度的变化情况,以及使用一次性贮血滤血器后是否对炎性因子有减少作用,探究两组患者在肝肾功能方面是否有差异,检验贮血滤血器在 CPB 中是否能发挥作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择自 2019 年 11 月至 2020 年 3 月在本院行 CPB 手术(包括瓣膜病手术,先天性心脏病手术)患者 101 例,以随机数字表方式分配方式分为两组,实验组(E 组)为使用一次性使用贮血滤血器组($n=50$),对照组(C 组)为不使用一次性贮血滤血器组($n=51$)。患者的纳入标准为:①年龄 ≥ 18 岁且 <70 岁;②术前心功能为 I~III 级(NYHA 分级)。排除标准为:①急诊手术;②术前有严重感染者;③术前存在肝肾功能不全者;④长期使用激素和(或)免疫抑制剂者;⑤拒绝参加研究者。

1.2 使用设备 一次性贮血滤血器[西京-2000,东莞科威,滤网孔径为 $(60\pm 2)\mu\text{m}$,极限流速为 $2\,000\text{ ml/min}$];人工心肺机(HL20, MAQUETTE);膜式氧合器(Sorin Inspire, 意大利);CPB 管道(成人型,东莞科威)。

1.3 手术方法 患者入室后进行心电图、指脉氧、有创动脉压、中心静脉压等监测,予依托咪酯 $0.2\sim 0.3\text{ mg/kg}$,枸橼酸舒芬太尼 $0.5\sim 1.0\mu\text{g/kg}$,顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg 诱导麻醉。完成气管插管后行机械通

气,通气模式选择容量控制模式,潮气量为 $8\sim 12\text{ ml/kg}$,呼吸频率为 $12\sim 20\text{ 次/min}$,维持氧流量在 2 L/min 左右,保持呼末二氧化碳在 $35\sim 45\text{ mm Hg}$ 。术中根据脑电双频指数(bispectral index, BIS)进行全麻药物调整,包括右美托咪定 $0.5\sim 1.0\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 、舒芬太尼 $0.5\sim 1.0\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 、顺式阿曲库铵 $0.1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 、七氟烷($1\%\sim 3\%$),维持 BIS 值在 $40\sim 60$ 。术中根据血压调整血管活性药物,使血压波动维持在基础值的 20% 内,同时保证收缩压不低于 80 mm Hg 。

全部手术由同一组人员完成。E 组患者在吸引器与膜式氧合器之间连接一个一次性使用贮血滤血器。两组患者入手术室后常规检测基础全血活化凝固时间(activated clotting time, ACT)值。CPB 常规使用 $1\,000\text{ ml}$ 羟乙基淀粉、 500 ml 乳酸林格液、 250 ml 20% 甘露醇进行预充。CPB 前行全身肝素化,使用肝素剂量为 400 IU/kg ,维持 $\text{ACT}>480\text{ s}$,术中根据 ACT 追加肝素。全身肝素化后 5 min 予 15 mg/kg 的氨甲环酸负荷剂量,维持以 $10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 的速度至手术结束。术中维持血细胞比容(hematocrit, HCT) $0.20\sim 0.30$ 。CPB 期间流量控制在 $60\sim 80\text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,CPB 间血压在 $60\sim 80\text{ mm Hg}$,尿量不少于 $1\text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。停机后使用鱼精蛋白中和肝素($1:1$),随后根据 ACT 数值追加鱼精蛋白。术后带管回 ICU 进一步治疗。

1.4 数据采集 于手术前(T1)、CPB 开始前(T2)、CPB 结束时(T3)、手术结束时(T4)、术后 24 h (T5)、术后 48 h (T6)六个时间点分别采集两组患者的静脉血 3 ml ,使用酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定上述6个时间点的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-10 的浓度。记录患者围术期一般情况,包括年龄、性别、体重、手术方式、手术时间、CPB 时间、术中尿量、术后 24 h 尿量、术后 48 h 尿量、总出血量、总输血量、使用白蛋白人数和 ICU 停留时间。同时记录患者与术前相比,术后是否出现肝功能不全、肾功能不全和心功能不全。其中,肝功能不全诊断标准^[2]为:术后丙氨酸转移酶(alanine transaminase, ALT) $>40\text{ U/L}$;术后急性肾功能损伤诊断标准^[3]为:术后肌酐 $\geq$ 基础值的 150% ;术后根据心排仪连续监测患者心排指数,根据 Forrester 分级进行心功能不全判断:心排指数(cardiac index, CI) $<2.2\text{ L}/(\text{m}^2\cdot\text{min})$ 。

收集患者 T1、T4、T5、T6 四个时间点的血常规(白细胞计数、中性粒细胞计数、C 反应蛋白)、肝肾功能(尿素、肌酐、胱抑素 C、总胆红素、白蛋白、ALT)和凝血功能指标(凝血酶原时间、国际标准化

比值(international normalized ratio, INR)、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、凝血酶时间)。

1.5 统计方法 使用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计量资料进行正态性检验,正态分布数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布数据采用中位数(四分位数间距)表示,组间比较使用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用例数(百分比)表示,组间比较使用卡方检验。 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 围术期资料 符合纳入标准的病例共 101 例,其中男性 44 例,女性 57 例,主要施行瓣膜置换(80 例)与先天性心脏病(21 例)手术,将这些病例随机分为两组,其中 E 组为 50 例,C 组为 51 例。两组之间年龄、性别、体重、手术方式、手术时间、CPB 时间、术中尿量、术后 24 h 和 48 h 尿量、总出血量、总

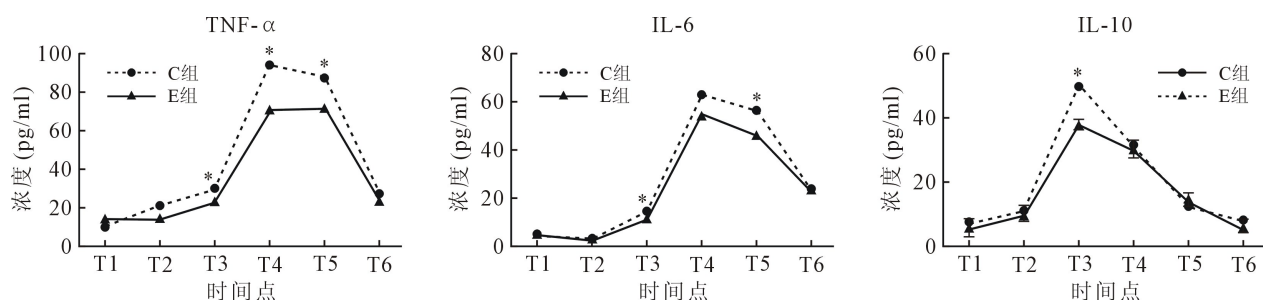
输血量、使用白蛋白人数和 ICU 停留时间均无统计学差异($P>0.05$),术后肝、肾、心功能不全的发生率无统计学差异($P>0.05$),见表 1。两组各有两名患者因社会原因自动出院,其余患者术后均治愈出院。

2.2 炎症因子浓度 两组患者 TNF- α 的浓度从手术开始后即开始,T3 开始迅速增加,T4 和 T5 维持较高浓度,至 T6 浓度开始下降;IL-6 的浓度从 T2 开始增加,至 T4 时浓度达到高峰,随后开始下降;IL-10 的浓度在 T3 达到高峰,随后开始下降。组间进行比较,E 组在 T3、T4、T5 时 TNF- α 浓度均低于 C 组(P 值分别为 0.019、0.001、0.042);E 组在 T3、T5 时 IL-6 浓度均低于 C 组(P 值分别为 0.041、0.002);E 组在 T3 时浓度高于 C 组($P=0.001$),见图 1。

2.3 术后化验指标 将两组患者 T1、T2、T3 和 T4 这四个时间点的血常规和肝肾功能进行比较,两组在术后 48 h(T6)的 ALT 有差异($P=0.001$);其他指标在四个时间点均无明显差异($P>0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者围术期一般情况及临床参数比较

项目	E 组(n=50)	C 组(n=51)	P 值
年龄(岁)	55.1 $\pm$ 12.7	55.7 $\pm$ 16.2	0.984
男性[n(%)]	25(50.0)	19(37.3)	0.197
体重(kg)	63.1 $\pm$ 7.9	62.3 $\pm$ 6.7	0.573
手术方式			0.240
换瓣手术[n(%)]	42(84.0)	38(74.5)	
先心手术[n(%)]	8(16.0)	13(25.5)	
手术时间(h)	4.9 $\pm$ 1.3	5.3 $\pm$ 1.5	0.140
CPB 时间(min)	88.4 $\pm$ 30.8	93.0 $\pm$ 33.9	0.479
术中尿量(ml)	735.3 $\pm$ 311.4	811.3 $\pm$ 291.1	0.208
术后 24 h 尿量(ml)	1 164.1 $\pm$ 410.6	1 331.6 $\pm$ 456.0	0.055
术后 48 h 尿量(ml)	2 439.9 $\pm$ 749.5	2 706.9 $\pm$ 863.8	0.112
总出血量(ml)	620.0(410.0,986.2)	550.0(430.0,980.0)	0.967
总输血量(ml)	1 050.0(800.0,1 500.0)	980.0(650.0,1 507.5)	0.856
使用白蛋白人数[n(%)]	27(54)	33(64.7)	0.273
ICU 停留时间(d)	4.0(3.0,5.3)	4.0(3.0,6.0)	0.390
肾功能不全[n(%)]	21(42)	17(33.3)	0.369
肝功能不全[n(%)]	7(14)	14(27.5)	0.096
心功能不全[n(%)]	14(28)	14(27.5)	0.593



注:两组同一时间点 * $P<0.05$ 。

图 1 两组不同时间点 TNF- α 、IL-6、IL-10 浓度比较

表 2 两组患者四个时间点化验结果比较

项目	时间点	E 组 (n=50)	C 组 (n=51)	P 值
白细胞计数($\times 10^9/L$)	T1	5.8 $\pm$ 1.8	5.8 $\pm$ 1.6	0.949
	T4	7.4 $\pm$ 1.6	7.0 $\pm$ 1.	0.143
	T5	12.2 $\pm$ 1.4	11.1 $\pm$ 1.4	0.077
	T6	14.9 $\pm$ 1.5	13.7 $\pm$ 1.5	0.528
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	T1	3.0 $\pm$ 1.5	3.3 $\pm$ 1.5	0.865
	T4	5.9 $\pm$ 1.7	5.7 $\pm$ 1.6	0.553
	T5	10.8 $\pm$ 1.4	9.5 $\pm$ 1.5	0.859
	T6	13.0 $\pm$ 1.6	11.8 $\pm$ 1.5	0.551
C 反应蛋白 (mg/L)	T1	0(0,0.8)	0(0,2.4)	0.624
	T4	0.9(0,1.5)	1.2(0.7,2.3)	0.237
	T5	44.3 $\pm$ 1.9	54.5 $\pm$ 1.7	0.077
	T6	106.0 $\pm$ 1.6	94.5 $\pm$ 3.3	0.525
尿素 (mmol/L)	T1	6.0 $\pm$ 1.3	5.8 $\pm$ 1.3	0.459
	T4	10.1 $\pm$ 1.4	9.6 $\pm$ 1.5	0.470
	T5	11.4 $\pm$ 1.5	9.9 $\pm$ 1.6	0.112
	T6	9.9 $\pm$ 1.5	9.5 $\pm$ 1.5	0.681
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	T1	66.6 $\pm$ 1.3	64.9 $\pm$ 1.3	0.633
	T4	99.2 $\pm$ 1.4	98.0 $\pm$ 1.5	0.879
	T5	91.3 $\pm$ 1.5	87.9 $\pm$ 1.6	0.657
	T6	76.8 $\pm$ 2.0	83.7 $\pm$ 1.5	0.434
胱抑素 C (mg/L)	T1	0 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.2	0.980
	T4	1.0 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.6	0.220
	T5	1.1 $\pm$ 0.4	1.08 $\pm$ 0.4	0.825
	T6	1.1(0.9,1.4)	1.1(0.9,1.5)	0.836
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	T1	12.2 $\pm$ 1.8	13.5 $\pm$ 1.8	0.407
	T4	24.0 $\pm$ 1.6	23.6 $\pm$ 1.7	0.883
	T5	21.1 $\pm$ 1.7	20.9 $\pm$ 1.7	0.903
	T6	19.2 $\pm$ 1.8	20.9 $\pm$ 1.7	0.458
白蛋白(g/L)	T1	42.3 $\pm$ 1.1	40.7 $\pm$ 1.1	0.102
	T4	31.3 $\pm$ 1.2	31.8 $\pm$ 1.2	0.608
	T5	38.4 $\pm$ 1.23	6.5 $\pm$ 1.1	0.072
	T6	38.3 $\pm$ 1.1	38.0 $\pm$ 1.1	0.656
ALT(IU/L)	T1	20.0 $\pm$ 1.9	17.0 $\pm$ 1.9	0.201
	T4	20.5 $\pm$ 1.8	22.0 $\pm$ 1.8	0.551
	T5	22.2 $\pm$ 1.8	26.6 $\pm$ 1.9	0.151
	T6	21.7 $\pm$ 2.0	36.3 $\pm$ 2.0	0.001

3 讨 论

CPB 引起全身炎症反应一直是心胸外科手术关注的重点。炎症反应主要分为两个阶段,前期是血液与非内皮材料接触,内皮细胞、中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞和血小板等产生反应,激活凝血、补体、纤溶系统,产生炎症反应;后期炎症主要来自于缺血再灌注损伤和内毒素血症^[4]。因此,本研究中可以看到促炎因子 TNF- α 、IL-6 均在 CPB 结束时浓

度开始迅速升高,术后慢慢降低,这可能是由于早期主要由第一途径产生炎症反应,后期两个阶段的炎症反应途径同时进行,同时产生炎症级联反应,炎性因子浓度迅速上升。而本研究主要关注的是第一阶段的炎症反应途径,因此关注较经典的内源性介质 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 的浓度,有助于判断滤血罐是否起到了减轻炎症的作用。目前认为血管内皮细胞在炎症发展过程中起重要作用。国内关于血管

内皮细胞在缺血再灌注和氧化应激刺激下受损造成功能障碍的研究认为^[5], TNF- α 可以通过直接与间接途径对血管内皮细胞产生损害。同时 TNF- α 能通过诱导前列环素和一氧化氮来引起静脉平滑肌的松弛,降低血压,减少组织灌注量。IL-6 也是常见的主要炎性因子,可以影响肝细胞,产生纤维蛋白原和 C 反应蛋白等^[6]。肝功能、凝血功能指标的变化可以在一定程度上反映 IL-6 的水平。IL-10 是一种抗炎和免疫调节因子,可以抑制多种细胞因子的形成,包括 IL-1、IL-6、IL-8 等,被称为“细胞因子合成抑制剂”。

TNF- α 是主要的经典炎性因子之一,属于急性时相蛋白,伴随机体组织损伤而上升的炎性因子,同时能诱导 IL-6, IL-8 等因子的释放,加重炎症反应^[7]。在手术、创伤、感染等机体产生损伤的刺激下, T 细胞、单核细胞、内皮细胞产生 IL-6, 而 IL-6 可激活补体系统,引起 C 反应蛋白的升高,诱导产生黏附因子,引起白细胞聚集,加重机体炎症反应。因此 IL-6 是一个经典的促炎因子,很多研究使用 IL-6 来反映炎症程度^[8]。活化的 P38 丝裂活化酶通路 (P38 MAPK) 进一步激活炎症转录因子,调节炎症反应,其中包括 TNF- α , IL-10。IL-10 主要是由单核巨噬细胞和 T 辅助细胞分泌的,在抑制炎症反应的过程中起作用。它的主要作用是抑制巨噬细胞的趋化作用和促炎因子的释放,同时促进抗炎因子的释放,减轻炎症反应。目前对 IL-10 的研究普遍认为它是一个提示预后较好的因子^[9]。

在 CPB 的设备方面,人们也进行了多次的改革创新,包括氧合器和血泵的变革、材料的改进、多种过滤器的加入、超滤的使用等。手术过程中对血液的破坏最为严重的为吸引负压^[10],破坏的细胞内产生炎性因子,释放的物质可以激活凝血和纤溶系统,产生血栓;同时大量细胞碎片无法被及时清除,堆积产生固体杂质;在术野中除了血液,还有细小的纱布缝线以及组织碎屑等,这些杂质都会随着血液一起被吸引回收。一次性使用贮血滤血器在本研究中置于吸引器与膜式氧合器之间,作用主要是对上述几种固体杂质进行过滤,降低氧合器中储血罐滤过网上杂质的数量,减少储血罐中血液与滤过网上杂质的接触面积和接触时间,达到减轻炎症的目的。然而,使用了一次性贮血滤血器后,增加了血液与非生理材料接触的面积和时间,也是引起炎症的因素。而在本研究结果中,在 CPB 结束至术后 24 h, E 组的 TNF- α 均低于 C 组,可以认为滤血器减少了第一阶段的炎症反应并减轻了术后炎性因子的产生。继续

扩大样本量可能会继续扩大两者之间的差距,获得更有意义的结果。E 组的 IL-10 浓度在术后高于 C 组,也佐证了笔者的猜测,使用滤血器若能减轻术后炎症反应,那么减少促炎因子的产生,同时也增加了抗炎因子的产生^[11]。

在 ICU 内早期镇静状态下,医护人员对 CPB 术后恢复主要关注点在于呼吸、循环、消化、泌尿这几方面,而消化和泌尿这两大系统术后常常发生一过性的功能异常,因此本研究通过对术后化验指标的变化来看看滤血器是否能减轻这种术后的一过性损伤。

反映患者炎症反应的指标最直观的是白细胞计数、中性粒细胞、C 反应蛋白等,对患者的血常规指标进行统计,两组之间并无明显差异;同时炎症会影响肝肾功能,除了 ALT 外,其他肝肾指标无明显差异。由两组血常规、肝肾功能指标的比较中看出,两组的炎症反应差距并不大,预后并没有明显的差异。

在急性肾损伤中,多种途径刺激炎症产生,因此减少一部分炎症的产生对减轻术后炎症进展有一定效果^[12]。TNF- α 能诱导载脂蛋白-A4 的表达显著增加,与肾脏细胞内的促炎蛋白激酶 I 有关^[13]。在本研究中,两组患者术后肾功能指标没有差异,同时,术中尿量、术后 24 h 尿量和术后 48 h 尿量均无差异。结合两组患者炎性因子结果证明滤血器主要减少了第一阶段的炎性因子浓度的结论,可以猜测,第一阶段血液与杂质等异物的接触产生的炎症对肾功能影响较小,肾脏的损伤主要是由缺血再灌注损伤和内毒素血症引起的。在其他对微型 CPB 的研究中^[14],均认为减少血液与异物的接触能降低炎性因子浓度,减轻胃肠、肝肾等炎症反应。

研究认为,CPB 对消化系统中不同器官的影响不同,其中,肝细胞在 CPB 术后损伤较重^[15]。肝功能主要由凝血功能,白蛋白,丙氨酸转移酶这几个指标来体现。其中,患者术后凝血功能异常的原因更复杂。在 CPB 过程中需要全身的肝素化,转机过程对血液产生机械性破坏,对血小板功能产生损害,破坏的血细胞释放的炎性因子又作用于血管内皮细胞,造成内皮细胞损伤,产生级联反应。内皮细胞的破坏引起毛细血管渗漏,凝血因子进一步稀释,同时补体、凝血和纤溶系统的激活,消耗凝血物质,凝血功能遭到进一步破坏^[16]。有人认为手术创面中血液与浆膜的接触是引起出血增多,凝血障碍,加重炎症的主要因素之一^[17]。术后肝功能受损,导致凝血因子合成障碍等,均是术后凝血功能障碍的原因。本研究中,由于患者可能术中术后使用抗凝药物影

响凝血功能,使得不能正确反映肝功能状态。此外,由于术后使用白蛋白制剂等原因,两组患者的白蛋白没有差异,也无法作为准确的指标。ALT 主要存在于肝细胞,是反映肝细胞完整性和肝功能的较为准确的指标。本研究中,ALT 成为术后两组差异较大的指标,说明 E 组患者肝细胞破坏较少,肝功能损伤较轻。分析可能的原因,由于滤血器主要减少了第一阶段血液与非生理材料、杂质的接触,从而减少炎症的产生。术后肝功能的一过性障碍主要存在两个原因,一个是 CPB 的非生理性血流方式和材料,另一个是术后的缺血再灌注损伤和内毒素血症^[18]。术中术后肝细胞内聚集大量的炎性因子,将导致巨噬细胞被激活,再次释放出 TNF- α 等,加重肝损害,而在本研究中,E 组 TNF- α 浓度较低,同时术后 E 组肝功能较好,证明了使用滤血器能减轻术中肝脏炎症浸润。

目前尚未有文献报道过一次使用贮血滤血器用于 CPB 过程中对全身炎症的影响。在 CPB 过程中检测患者炎性因子浓度,同时观察患者术后器官功能变化,来判断滤血器是否对患者预后有影响,本研究总共纳入了 101 名患者,病例数较少,误差较大,尤其术后化验指标的个体差异性过大,结果需要扩大样本量进一步证实。本研究中患者的年龄差异(18~70 岁)较大,虽然理论上来说 70 岁以上的生理改变较为明显,会对麻醉产生较大影响,但由于个体差异较大,衰老的生理进程不同,因此年龄的差异过大会导致结果出现误差。此外,在 CPB 过程中,血液的破坏最直观的指标是游离血红蛋白,由于经费和技术的限制,本研究未将该指标纳入。

4 结 论

CPB 术中使用一次性使用贮血滤血器能减少炎性因子的产生,减轻术后炎症反应;减轻了术后肝功能损伤,对术后肾功能无影响。

参考文献:

- [1] 车辑. 自体输血的临床应用[J]. 中国临床医生杂志, 2014, 42(11): 13-14.
- [2] 朱珠, 曹运莉, 孙钢, 等. 肝功能不全分级方法概述[J]. 中国药师, 2012, 15(3): 418-421.
- [3] Langham RG, Bellomo R, D'Intini V, *et al.* KHA-CARI guideline: KHA-CARI adaptation of the KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. Nephrology (Carlton), 2014, 19(5): 261-265.
- [4] Fudulu DP, Schadenberg A, Gibbison B, *et al.* Corticosteroids and other anti-inflammatory strategies in pediatric heart surgery: A national survey of practice[J]. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2018, 9(3): 289-293.
- [5] 蒋伟, 刘建华, 石光, 等. 体外循环对大鼠血管内皮炎症和氧化应激的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(11): 2071-2074.
- [6] Bertholdt L, Gudiksen A, Jessen H, *et al.* Impact of skeletal muscle IL-6 on regulation of liver and adipose tissue metabolism during fasting[J]. Pflugers Arch, 2018, 470(11): 1597-1613.
- [7] Kalliolias GD, Iwashikiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(1): 49-62.
- [8] Jordan SC, Choi J, Kim I, *et al.* Interleukin-6, A cytokine critical to mediation of inflammation, autoimmunity and allograft rejection: therapeutic implications of IL-6 receptor blockade[J]. Transplantation, 2017, 101(1): 32-44.
- [9] Jung M, Ma Y, Iyer RP, *et al.* IL-10 improves cardiac remodeling after myocardial infarction by stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation[J]. BasicRes Cardiol, 2017, 112(3): 33.
- [10] Evora PR, Bottura C, Arcencio L, *et al.* Key points for curbing cardiopulmonary bypass inflammation[J]. ActaCir Bras, 2016, 31 Suppl 1: 45-52.
- [11] 张若蹊, 刘殿刚. 代谢手术后机体炎症因子的变化研究[J]. 国际科学杂志, 2018, 45(12): 858-864.
- [12] Cao Q, Harris DC, Wang Y. Macrophages in kidney injury, inflammation, and fibrosis[J]. Physiology (Bethesda), 2015, 30(3): 183-194.
- [13] Lee HH, Cho YI, Kim SY, *et al.* TNF- α -induced inflammation stimulates apolipoprotein-A4 via activation of TNFR2 and NF- κ B signaling in kidney tubular cells[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 8856.
- [14] Farag M, Patil NP, Sabashnikov A, *et al.* Comparison of two miniaturized cardiopulmonary bypass systems regarding inflammatory response[J]. Artif Organs, 2017, 41(2): 139-145.
- [15] Natanov R, Gueler F, Falk CS, *et al.* Blood cytokine expression correlates with early multi-organ damage in a mouse model of moderate hypothermia with circulatory arrest using cardiopulmonary bypass[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205437.
- [16] Jarral OA, Saso S, Harling L, *et al.* Atrial fibrillation, blood loss, and transfusion in patients with left ventricular dysfunction: what is the effect of cardiopulmonary bypass[J]? ASAIO J, 2012, 58(4): 311-319.
- [17] Bojan M. Recent achievements and future developments in neonatal cardiopulmonary bypass[J]. Paediatr Anaesth, 2019, 29(5): 414-425.
- [18] Di Tomasso N, Monaco F, Landoni G. Hepatic and renal effects of cardiopulmonary bypass[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2015, 29(2): 151-161.

(收稿日期:2020-04-16)

(修订日期:2020-06-15)