

经胸腔镜修补房间隔缺损对外循环全身炎症反应相关细胞因子表达的影响

刘翔, 吕小夏, 朱锦富, 戚晓通, 吴延虎*

(南京医科大学第一附属医院胸心外科, 江苏 南京 210029)

[摘要] **目的:**比较完全胸腔镜下与常规开胸手术治疗先天性房间隔缺损的全身炎症反应程度。**方法:**40 例房间隔缺损患者分为两组,电视胸腔镜组(A组)20 例,采用右侧胸壁 3 孔,完全胸腔镜下完成手术;常规组(B组)20 例,采用常规的正中纵劈胸骨,直视下修补房缺。比较两组的体外循环建立时间、体外循环转流时间、主动脉阻断时间、手术时间。用 ELISA 法检测不同时间点血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素(IL)-6、细胞间黏附因子 1(ICAM-1)和 IL-10 水平。**结果:**手术全部成功,均无严重并发症发生。A 组体外循环时间、主动脉阻断时间、体外循环建立时间和手术时间均显著长于 B 组。术后两组血清中 TNF- α 、IL-6、ICAM-1 和 IL-10 水平较术前均显著升高,但 A 组回落迅速,且显著低于同期 B 组。**结论:**完全胸腔镜下手术治疗先天性房间隔缺损安全可行,全身炎症反应轻且平衡发展。

[关键词] 胸腔镜; 房间隔缺损; 全身炎症反应

[中图分类号] R654.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)04-520-04

Repair of atrial septal defect under total thoracoscope affected expression of systemic inflammatory factor after cardiopulmonary bypass

LIU Xiang, LÜ Xiao-xia, ZHU Jin-fu, QI Xiao-tong, WU Yan-hu*

(Department of Cardiothoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:**To evaluate the degree of systemic inflammatory response by compare the totally thoracoscopic operation with the conventional open operation to patients with atrial septal defect(ASD). **Methods:**Total 40 ASD cases were divided into two groups, totally thoracoscopic group (group A, $n = 20$) and conventional open group (group B, $n = 20$). In group A, surgical procedures were performed through three lateral-right chest wall holes under thoracoscopy. In group B, the arterial septal defects were repaired in the conventional way. Cardiopulmonary bypass (CPB) time, CPB setup time, aortic artery clamping time, operation time and serum levels of tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6(IL-6), intercellular adhesion molecule 1(ICAM-1) and interleukin-10(IL-10) in the two groups were compared. **Results:** All operation were performed successfully without serious complication. CPB time, CPB setup time, aortic artery clamping time and operation time in group A were statistically longer than those in group B. The serum levels of inflammatory factors (TNF- α , IL-6, ICAM-1, IL-10) in two groups statistically increased after surgery. The serum levels of inflammatory factors (TNF- α , IL-6, ICAM-1, IL-10) in group A were statistically lower than those in group B. **Conclusion:**Repair of ASD totally under thoracoscope ameliorats systemic inflammatory response. It is technically feasible, and safe.

[Key words] thoracoscope; atrial septal defect; systemic inflammatory response

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(4): 520-523]

南京医科大学第一附属医院自 2008 年以来完全自主开展全胸腔镜下房间隔修补手术,临床效果令人满意^[1]。现从体外循环(cardiopulmonary bypass,

CPB)术后全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 角度对该术式和常规开胸术式进行对比研究,报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

[基金项目] 江苏省人民医院临床治疗新技术新项目

*通讯作者, E-mail: wuyh@sohu.com

2010 年 1 月~2011 年 3 月 40 例患者, 根据病史、体征、心电图、X 线心脏平片、心脏彩超等检查而明确诊断为先天性心脏病房间隔缺损, 按照患者自身意愿分为两组, 胸腔镜组 20 例(A 组); 常规组 20 例(B 组)。手术适应证: 因缺损大小或类型不适合行经皮导管介入封堵的房间隔缺损。两组术前年龄、性别、体重及疾病严重程度比较无显著性差异(表 1)。手术主要操作均由具有独立操作胸腔镜资质的主任医师完成, 术前获得所有患者的书面知情同意。

1.2 方法

1.2.1 手术方法

A 组采用双腔气管插管, 静脉复合麻醉, 在行胸腔内操作时采用左肺通气, 右肺减压萎缩, 其中 1 例采用高频率低潮气量辅助呼吸。30°胸腔镜及常规手术器械一套; 仰卧位, 右肩背部垫高; 股动脉插供血管, 股静脉和上腔静脉插引流管, 建立体外循环; 4℃冷血心脏停搏液顺行灌注保护心肌; 右侧胸壁 3 孔, 右腋中线第 7 肋间(置入胸腔镜导鞘、胸腔镜)、右胸骨旁第 3 肋间(置入手术操作器械)、右腋中线第 4 肋间(置入上腔静脉阻断带、上腔静脉插管及手术操作器械)各打 1 个直径 1~2 cm 的孔; 胸腔内操作均为完全胸腔镜下进行, 以胸腔镜显示屏为手术野, 直接缝合或加涤纶补片修补房间隔缺损。

B 组采用单腔插管下全麻, 平卧位, 胸骨正中切口, 纵劈胸骨, 常规建立体外循环, 心脏停跳或不停跳, 直视下直接缝合或补片修补房间隔缺损。

1.2.2 检测方法

临床检测体外循环时间、体外循环建立时间、升主动脉阻断时间和手术时间。

所有病例均分别于术前、主动脉开放后即刻、开放后 2、6、12 和 24 h, 各取静脉血 10 ml, 当日以 3 200 r/min 离心 10 min, 分离血清后置-80℃冰箱保存待测。根据美国 ADL 公司酶联免疫试剂盒说明书, 采用 ELISA 法测定所有样品血清中肿瘤坏死因子-α

(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-6, IL-10 和细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)。

1.3 统计学方法

SPSS13.0 统计软件对数据进行分析, 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 *t* 检验和单因素方差分析(ANOVA), *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术效果

40 例患者均治愈, 均无严重并发症发生, 两组病例随访 6~18 个月, 所有患者都正常工作和生活, 无远期并发症。

2.2 体外循环情况

A 组体外循环时间、体外循环建立时间、升主动脉阻断时间和手术时间显著长于 B 组(表 2)。

2.3 TNF-α 水平的变化

两组术前比较无统计学差异; 主动脉开放后两组各时间点数值均显著高于术前, 高数值出现在开放后 6 h; A 组在开放时及开放 6 h 后数值均显著低于 B 组(表 3)。

2.4 IL-6 水平的变化

两组术前比较无统计学差异; 主动脉开放后 B 组数值上升更为迅速和显著, 除开放后 24 h, 其余均显著高于术前; A 组在开放后 2 h 和 6 h 数值显著高于术前, 且开放后 2 h 和 12 h 数值显著低于 B 组; 两者高数值同样出现在开放后 6 h; 开放后 24 h 两组数值均下降至和术前无统计学差异(表 3)。

2.5 ICAM-1 水平的变化

两组术前比较无统计学差异; 主动脉开放后 B 组各时间点数值均显著高于术前, 而 A 组在开放后虽也显著升高, 但开放后 24 h 时已经趋于正常; 且 A 组开放后各时间点数值均显著低于 B 组; 两组高数值均出现在开放后 2 h(表 3)。

表 1 术前两组患者一般资料表

Table 1 The base data of all cases in two groups

(n = 20)

组别	年龄(岁)	性别(男/女)	体重(kg)	肺动脉压力(mmHg)	心功能(EF%)	房缺大小(mm)
A 组	29 ± 12	5/15	55 ± 11	38 ± 8	66.5 ± 3.8	28.9 ± 4.3
B 组	26 ± 10	6/14	50 ± 13	45 ± 15	64.9 ± 4.3	27.3 ± 6.2

表 2 两组患者体外循环情况

Table 2 The CPB data of all cases in two groups

(n = 20, $\bar{x} \pm s$)

组别	CBP 时间(min)	CPB 建立时间(min)	主动脉阻断时间(min)	手术时间(h)
A 组	82.75 ± 18.80*	88.44 ± 17.13*	44.31 ± 12.90*	4.92 ± 0.70*
B 组	52.45 ± 9.90	52.05 ± 21.00	25.31 ± 11.80	3.31 ± 0.70

与 B 组比较, **P* < 0.05。

表 3 炎症因子围手术期变化

Table 3 The changes of inflammatory factors in peroperative period (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前	主动脉开放时	开放后 2 h	开放后 6 h	开放后 12 h	开放后 24 h
TNF-α						
A 组	78.4 \pm 8.2	179.1 \pm 6.8 ^{**}	248.8 \pm 16.0 [#]	252.7 \pm 12.0 ^{**}	166.0 \pm 10.3 ^{**}	131.1 \pm 10.0 ^{**}
B 组	74.5 \pm 9.6	246.1 \pm 9.4 [#]	259.2 \pm 8.5 [#]	323.4 \pm 16.7 [#]	226.9 \pm 11.1 [#]	207.4 \pm 14.3 [#]
IL-6						
A 组	147.2 \pm 12.0	152.1 \pm 9.9	209.5 \pm 21.6 ^{**}	355.9 \pm 36.7 [#]	192.9 \pm 32.7 [*]	171.2 \pm 16.4
B 组	127.9 \pm 23.9	187.1 \pm 21.8 [#]	323.4 \pm 22.5 [#]	417.1 \pm 14.2 [#]	285.0 \pm 23.0 [#]	194.0 \pm 28.0
ICAM-1						
A 组	8.6 \pm 1.1	12.7 \pm 1.8 ^{**}	17.6 \pm 0.9 ^{**}	14.0 \pm 1.9 ^{**}	12.8 \pm 1.0 ^{**}	10.3 \pm 1.3 [*]
B 组	8.8 \pm 1.0	17.7 \pm 1.2 [#]	32.0 \pm 3.5 [#]	22.2 \pm 1.3 [#]	16.7 \pm 0.9 [#]	18.1 \pm 0.9 [#]
IL-10						
A 组	308.5 \pm 13.2	514.6 \pm 32.5 [#]	494.4 \pm 69.1	548.6 \pm 33.6 ^{**}	646.7 \pm 47.8 ^{**}	413.6 \pm 37.9 [*]
B 组	255.8 \pm 23.1	506.1 \pm 30.0 [#]	584.4 \pm 48.7 [#]	439.9 \pm 35.6 [#]	809.5 \pm 43.6 [#]	518.7 \pm 30.6 [#]

与 B 组同期比较, * $P < 0.05$; 与本组术前比较, # $P < 0.05$ 。

2.6 IL-10 水平的变化

两组术前比较无统计学差异; 主动脉开放后 B 组各时间点数值均显著高于术前, 而 A 组在开放时及开放后 6、12 h 也显著升高, 但开放后 24 h 时已经趋于正常; 两组高数值出现在开放后 12 h; A 组开放 12 h 后数值均显著低于 B 组(表 3)。

3 讨论

3.1 体外循环术后全身炎症反应综合征

体外循环术后会出现 SIRS, 主要原因是由于 CPB 期间由于血液与异物材料表面的接触导致多系统、多细胞激活, 通过一个类似瀑布级联反应产生大量的体液和细胞炎性介质, 最终引起组织器官损伤, 甚至多器官功能障碍(MODS)^[2-8]。引起 SIRS 的原因同时还包括外科手术的损伤、麻醉及人体温度的改变、器官的缺血-再灌注损伤、机血回输、血液稀释和肝素鱼精蛋白的复合物等一系列因素的综合作用^[3-9]。

3.2 完全胸腔镜下房缺修补术对体外循环术后致炎因子的影响

电视胸腔镜心脏手术难度大、时间长, 其体外循环、主动脉阻断和手术时间均明显延长。但相应激活的 SIRS 是否更为严重, 还需考虑其他因素, 因为电视胸腔镜心脏手术避免了胸部大切口和胸骨劈开, 创面大幅减少, 组织损伤轻; 保持了胸廓整体结构, 有利于术后心肺功能的恢复; 胸腔镜手术对心脏的牵拉、挤压等钝性损伤也明显减少。

评价体外循环术后全身炎症反应水平, 炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 ICAM-1 检测结果具有重要的意义, 它们是体外循环全身炎症反应中的主要致

炎因子, 在炎症瀑布级联反应中起核心作用, 是 CPB 炎症反应过程中释放最早同时也是最重要的内源性介质^[10-14]。本研究发现, 接受完全胸腔镜下房间隔缺损修补术患者炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 ICAM-1 水平也会显著升高, 但持续时间短, 很快回落并显著低于同期常规手术患者。

3.3 完全胸腔镜下房缺修补术对体外循环术后炎症平衡的影响

体外循环术后全身炎症反应的预后, 还取决于另一个重要因素, 即致炎因素和抗炎因素的平衡关系。代偿性抗炎症反应综合征 (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS) 的提出, 即指机体在感染或非感染情况下, 发生 SIRS 的同时还伴发了代偿性抗炎反应, 产生内源性抗炎介质以对抗炎介质引起的自身组织细胞破坏而起保护作用, IL-10 就是 CPB 后一种重要的抗炎因子^[11-13, 15-16]。但如果抗炎反应过强, 将引起机体免疫功能降低, 增加机体易感性, 同样可诱导或加重多器官功能衰竭(MODS)^[15-16]。本研究提示, 完全胸腔镜下房间隔缺损修补术引起的抗炎因子 IL-10 水平和致炎因子水平保持很好的动态平衡, 在术后同样显著增高, 且达到峰值后很快的回落到正常值并显著低于同期常规手术, 间接反映了腔镜手术较轻的全身炎症反应。

综上所述, 本研究检测结果提示综合各种因素包括手术创伤等, 完全胸腔镜下房间隔缺损修补术激活的 SIRS 水平低于常规手术, 且保持了致炎和抑炎因素的平衡性。

[参考文献]

[1] 吴延虎, 刘翔, 朱锦富, 等. 完全胸腔镜下手术治疗先天性房间隔缺损的临床应用效果[J]. 江苏医药, 2011,

- 37(13):1548-1550
- [2] Sitniakowsky LS, Later AF, van de Watering LM, et al. The effect of RBC transfusions on cytokine gene expression after cardiac surgery in patients developing post-operative multiple organ failure [J]. *Transfus Med*, 2011, 21(4):236-246
- [3] Stocker CF, Shekerdemian LS, Horton SB, et al. The influence of bypass temperature on the systemic inflammatory response and organ injury after pediatric open surgery: a randomized trial [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142(1):174-180
- [4] Heyn J, Beiras-Fernandez A, Luchting B, et al. Inflammatory reactions and hydrocortisone in the setting of cardiac surgery: an overview [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2011, 9(1):56-61
- [5] Warren OJ, Watret AL, de Wit KL, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 2--anti-inflammatory therapeutic strategies [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009, 23(3):384-393
- [6] Senay S, Toraman F, Gunaydin S, et al. The impact of allogenic red cell transfusion and coated bypass circuit on the inflammatory response during cardiopulmonary bypass: a randomized study [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2009, 8(1):93-99
- [7] Umeadi C, Kandeel F, Al-Abdullah IH. Ulinastatin is a novel protease inhibitor and neutral protease activator [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(2):387-389
- [8] Banz Y, Rieben R, Zobrist C, et al. Addition of dextran sulfate to blood cardioplegia attenuates reperfusion injury in a porcine model of cardiopulmonary bypass [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 34(3):653-660
- [9] Bernet C, Desebbe O, Bordon S, et al. The impact of induction of general anesthesia and a vascular occlusion test on tissue oxygen saturation derived parameters in high-risk surgical patients [J]. *J Clin Monit Comput*, 2011, 25(4):237-244
- [10] 张永恒, 向小勇. 体外循环对全身炎症反应的影响 [J]. *创伤外科杂志*, 2008, 10(2):157-159
- [11] 许飞, 涂洪强, 陈霞, 等. 体外循环对细胞因子的影响及干预研究 [J]. *南昌大学学报 (医学版)*, 2010, 50(4):83-84
- [12] 张玉龙, 李仲智, 李晓峰, 等. 甲泼尼龙对小儿体外循环心脏术全身炎症反应的影响 [J]. *中国体外循环杂志*, 2010, 8(3):140-143
- [13] Kumpf O, Schumann RR. Genetic variation in innate immunity pathways and their potential contribution to the SIRS/CARS debate: evidence from human studies and animal models [J]. *J Innate Immun*, 2010, 2(5):381-394
- [14] Stoney WS. Evolution of cardiopulmonary bypass [J]. *Circulation*, 2009, 119(21):2844-2853
- [15] Shubin NJ, Monaghan SF, Ayala A. Anti-inflammatory mechanisms of sepsis [J]. *Contrib Microbiol*, 2011, 17:108-124
- [16] Evans BJ, Haskard DO, Finch JR, et al. The inflammatory effect of cardiopulmonary bypass on leukocyte extravasation *in vivo* [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 135(5):999-1006

[收稿日期] 2011-12-17