

体外循环术中炎症介质表达与呼吸机相关性肺炎的临床研究

唐义虎, 吴延虎*, 刘翔, 朱锦富, 梁永年, 蔡焱

(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:探讨体外循环(CPB)心脏手术中炎症因子表达水平对术后呼吸机相关性肺炎(VAP)发生的作用。方法:收集20例瓣膜置换患者左心房血液,其中发生呼吸机相关性肺炎患者10例(VAP组);未发生呼吸机相关性肺炎患者10例(NVAP组)。分别于体外循环开始即刻(T1),体外循环开始后20 min(T2),体外循环开始后40 min(T3),体外循环结束即刻(T4)采集患者的左心房血液,测定血浆中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-10、IL-1 β 的表达水平。同时分析患者术前一般状况,术中体外循环手术情况,术后呼吸机相关性肺炎的发生发展状况。结果:两组TNF- α 、IL-1 β 的表达水平各时间点均无显著性差异,NVAP组T3、T4时间点左右心房血液中IL-10表达水平以及IL-10/TNF- α 比值明显高于(VAP)组($P < 0.05$)。同时呼吸机相关性肺炎的发生与体外循环时间呈正相关。结论:体外循环过程中IL-10的表达升高可显著减少术后呼吸机相关性肺炎的发生。

[关键词] 呼吸机相关性肺炎;体外循环;心脏手术;炎症介质

[中图分类号] R563.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)03-356-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20130314

The clinical study of the relationship between the serum inflammatory factors expression and ventilator-associated pneumonia undergoing cardiopulmonary bypass cardiac surgery

Tang Yihu, Wu Yanhu*, Liu Xiang, Zhu Jinfu, Liang Yongnian, Cai Yi

(Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] Objective: To test whether the level of serum inflammatory factors could predict the occurrence of ventilator-associated pneumonia (VAP) undergoing cardiopulmonary bypass (CPB) cardiac surgery. **Methods:** Twenty valve replacement patients were categorized into two groups based on the occurrence of VAP following CPB, VAP group (A) and NVAP group (B). The blood samples of left atrium were collected in both groups at the time points of preoperation (T1), 20 min after CPB (T2), 40 min after CPB (T3) and end (T4) of CPB. Expression of serum IL-10, IL-1 β and TNF- α were detected by ELISA. The common and CPB data of all cases in two groups were compared. **Results:** There was no significant difference in TNF- α and IL-1 β in each time point between VAP group and NVAP group. The expression of IL-10 and IL-10/TNF- α ratio in NVAP group at the time points of T3 and T4 were significantly higher than VAP group ($P < 0.05$). The occurrence of VAP was correlated with the CPB time. **Conclusion:** The increase of the expression of IL-10 could significantly decrease the occurrence of VAP.

[Key words] ventilator-associated pneumonia; cardiopulmonary bypass; inflammatory factor; cardiac surgery

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(3): 356-359]

心脏体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)过程中,肺缺血/再灌注损伤和系统性炎症反应引起细胞炎症因子和补体系统产物等增加,导致肺组织损伤和肺水肿,致使呼吸机相关性肺炎(ventilator associated-pneumonia, VAP)的发生概率大为增加。但

还缺乏对于体外循环术中肺部炎症介质的表达变化及与术后VAP发生发展联系的研究,因此,本文分析了20例心脏体外循环瓣膜置换手术患者术中左房血中炎症介质的表达变化及与术后呼吸机相关性肺炎发生的联系。

1 对象和方法

1.1 对象

[基金项目] 江苏省“六大人才高峰”项目(WSW-023)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wuyh@sohu.com

本研究选择南京医科大学第一附属医院胸心外科 2011 年 6 月~2011 年 12 月入院在 CPB 下行体外循环下瓣膜置换手术的患者 20 例, 年龄 21~61 岁, 体重 37.5~70.0 kg, 心功能 II~IV 级, ASA II~IV 级, 肝肾功能、凝血时间及电解质正常, 非过敏体质, 既往无心肌梗死病史、无急性感染, 术前未使用激素。术前均向患者及家属交代相关情况。20 例中, 10 例发生(VAP 组), 10 例未发生 VAP(NVAP 组)。收集患者性别、年龄、身高、体重、术前超声心动图检查的左室射血分数(LVEF)、术前血气分析、红细胞压积, 术中体外循环时间、停跳时间、主动脉阻断时间、手术时间, 术后入监护病房的血气分析、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), 术后机械通气时间, 监护病房停留时间, 拔管时血气分析、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), 血液制品用量、术后其他并发症的情况, 再次气管插管及气管切开、术后病死率等资料。

1.2 方法

1.2.1 麻醉及体外循环

20 例患者均在静脉-吸入复合麻醉下, 经胸骨正中切口, 主动脉及右心房途径建立 CPB 下行心脏直视手术。手术开始前 1 h 经静脉给予二代头孢类抗生素, 术后予以呼吸机辅助呼吸, 通气模式为压力调节容量控制通气模式 (pressure regulated volume control, PRVC), 初始给氧浓度 60%。

1.2.2 ELISA 检测

术中采集左房血行 ELISA 观察 IL-10、TNF- α 、IL-1 β 的表达状况, 方法如下: 分别于体外循环开始即刻(T1)、体外循环开始后 20 min(T2)、体外循环开始后 40 min(T3)、体外循环结束即刻(T4)使用 EDTA 抗凝管采集左心房回流血液 5 ml, 充分混匀, 置于离心机中以 2 000 r/min 的转速离心 15 min, 取上层血清注入无菌硅化塑料管, 分别取 4 个冻存标记为 A、B、C、D, 置于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中, 双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法测定 IL-10、TNF- α 、IL-1 β 浓度。为排除体外循环过程中血液稀释对测定值的影响, 所有数据都按以下公式进行了校正, 校正值=实测值 \times (术前 HCT/采样时 HCT)。

1.2.3 诊断标准

VAP 诊断标准^[1](HELICS 呼吸机相关肺炎诊断标准): 2 张或者更多的胸片或者 CT 显示肺炎(心脏或者肺部手术); 1 张胸片或者 CT 显示肺炎改变(未行心脏或肺部手术)。下列条件至少满足 1 条: 体温 $> 38^{\circ}\text{C}$; 白细胞 $< 4 \times 10^9/\text{L}$ 或 $> 12 \times 10^9/\text{L}$ 。下列条件至少满足 1 条: 咳黄脓痰或者痰液性状

发生改变(颜色、气味、量、黏稠度等); 咳嗽、呼吸困难或者呼吸过快; 听诊提示(水泡音或者支气管呼吸音), 啰音, 喘鸣音; 通气情况恶化(如氧饱和度下降、氧需求量增加或者通气需求增加)。

既往诊断分类(病原学): PN1: 轻微污染的下呼吸道标本培养结果阳性: 支气管肺泡灌洗液 $\geq 1 \times 10^4$ cfu/ml; PN2: 下呼吸道(气管吸出物)培养结果阳性: 最低 1×10^5 cfu/ml; PN3: 无其他感染所致培养结果阳性: 胸腔积液培养阳性、肺脓肿针刺抽吸培养阳性、组织培养阳性、病毒学或病原体(如霉菌)所致肺炎培养阳性; PN4: 痰培养阳性或者下呼吸道分泌物培养阴性; PN5: 微生物学培养结果阴性。

VAP 排除标准: 术前已存在呼吸功能改变或呼吸道感染者。

1.3 统计学方法

采用 SPSS18.0 统计软件包对数据进行分析, 数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 临床指标采用成组 t 检验进行比较(F 检验表明所有数据均具有方差齐性), IL-1 β 、TNF- α 、IL-10、IL-10/TNF- α 检验数据采用单因素方差分析(one-way ANOVA), $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前临床资料比较

两组患者年龄、性别、身高、体重、术前心功能、氧分压、二氧化碳分压、红细胞压积、心功能分级等均无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者术前资料比较

Table 1 Clinical data comparison of two groups of patients before operation

组别	VAP 组($n=10$)	NVAP 组($n=10$)
年龄(岁)	44.0 \pm 5.0	49.0 \pm 2.2
性别(男/女)	3/7	5/5
体重(kg)	52.0 \pm 3.8	58.9 \pm 3.1
身高(cm)	170.0 \pm 4.8	173.9 \pm 4.1
氧分压(mmHg)	91.4 \pm 6.1	99.1 \pm 7.6
CO ₂ 分压(mmHg)	35.1 \pm 2.3	39 \pm 1.7
心功能(EF%)	64.6 \pm 1.2	67.7 \pm 1.7
心功能分级(II/III/IV)	0/6/4	0/7/3
红细胞压积(%)	42 \pm 3	39 \pm 2

2.2 术中、术后情况比较

两组患者对比, A 组患者 CPB 时间显著长于 B 组, 手术时间、主动脉阻断时间呼吸机辅助时间、监护病房停留时间、入监护病房时血气分析及拔除气

管插管时血气分析、引流量及血制品的使用均无统计学差异(表2)。

表2 两组患者术中 CPB 情况及术后临床指标对比

Table 2 CPB condition comparison of two groups of patients after operation

组别	VAP 组(n=10)	NVAP 组(n=10)
CPB 时间(min)	133.9 ± 12.8*	92.4 ± 10.3
主动脉阻断时间(min)	69.5 ± 8.4	64.2 ± 11.2
手术时间(min)	294.0 ± 36.0	252.0 ± 16.2
呼吸机辅助时间(h)	22.9 ± 6.4	20.1 ± 3.1
ICU 停留时间(h)	40.7 ± 15.7	30.4 ± 4.2
入室血气分析		
氧分压(mmHg)	268.5 ± 39.2	227.2 ± 46.2
CO ₂ 分压(mmHg)	38.4 ± 4.6	39.3 ± 6.5
氧合指数	447.6 ± 91.8	396.9 ± 153.7
拔管时血气分析		
氧分压(mmHg)	212.0 ± 32.8.0	220.0 ± 26.7
CO ₂ 分压(mmHg)	39.9 ± 1.7	39.8 ± 1.1
氧合指数	530.3 ± 129.2	552.3 ± 146.2
引流量(ml)	1 102.5 ± 160.3	1 150.4 ± 147.2
输血量		
红细胞(U)	4.8 ± 0.5	4.4 ± 0.9
血浆(U)	802.0 ± 106.0	990.0 ± 92.0

与 B 组比较, * $P < 0.05$ 。

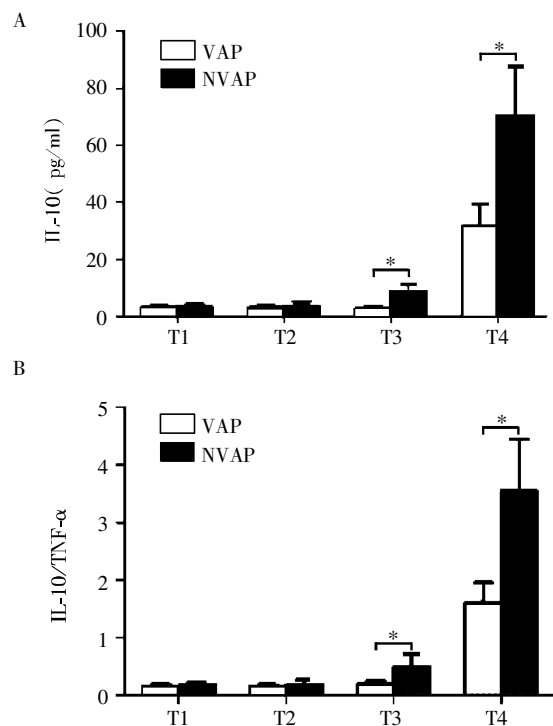
2.3 左房血 IL-10、TNF- α 、IL-1 β 表达水平及 IL-10/TNF- α 的比较

体外循环过程中左房血 IL-10、IL-10/TNF- α 显著升高, NVAP 组在 T3、T4 时间点表达高于 VAP 组(图 1), IL-1 β 、TNF- α 各个时间点无显差异。

3 讨论

VAP 是医院获得性肺炎的一种特殊类型, CPB 心脏术后 VAP 的发生明显增加术后的病死率, 增加了抗生素使用、住院费用, 延长了呼吸机使用时间、住院时间等^[2-4]。目前心脏 CPB 术后 VAP 发生的机制尚不明确, 因此研究 VAP 发生发展的机制对其指导治疗有极其重要的意义。

CPB 致肺缺血/再灌注损伤和系统性炎症反应引起术后肺损伤是心脏 CPB 术后患者发生 VAP 的主要原因。CPB 过程中由于血流与 CPB 机管道接触等原因引起细胞炎症因子和补体激活的产物增加, 导致了肺组织的直接损伤和肺水肿, 造成肺换气功能下降, 增加了术后感染的几率。CPB 时间越长, 对肺组织的损伤就越大, 可能与较长时间的 CPB 导致促炎性因子释放增加, 促进炎症反应, 增加肺损伤, 同时也增加了革兰氏阴性细菌感染的几率^[5-7]。本研究也证明过长的 CPB 时间可显著增加术后 VAP 的



T1: CPB 开始即刻; T2: CPB 开始后 20 min; T3: CPB 开始后 40 min; T4: CPB 结束时。同时间点 VAP 组与 NVAP 组比较, * $P < 0.05$ 。

图1 两组患者 ELISA 结果对比

Figure 1 ELISA results comparison of two groups of patients

发生几率。

多项研究表明 CPB 术后肺部的感染与肺损伤有密切关系, 常常形成恶性循环。肺损伤与一系列的炎症因子有关, 如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、G-CSF、MIP-1 α 、BALF 等^[8-12]。上述研究指出 CPB 术后 1 h 至 48 h 有关炎症因子的动态变化与 VAP 的发生密切相关, 为 VAP 的诊断及治疗提供了有利的依据, 如 IL-8、IL-1 β 可以作为术后 VAP 发生的诊断指标^[10]。本研究所选采取样本的时间点为 CPB 开始即刻、CPB 过程中以及 CPB 结束时, 研究 CPB 过程中左房血促炎性因子及抑炎性因子水平的变化规律, 早期促炎性因子表达无明显变化, 而抑炎因子 IL-10 则有显著性变化, 并对术后 VAP 的发生发展产生重要的影响。

TNF- α 是由单核巨噬细胞产生的促炎性因子, 在炎症反应的网络中处于起始部位, 触发所谓的“瀑布”反应, 通过 NF- κ B 途径参与免疫、抗肿瘤及炎症反应等有关的基因转录调控^[13]。有关研究表明分别利用 TNF- α 抗体及 NF- κ B 抑制剂均能显著降低 CPB 术后的肺损伤和肺水肿^[5, 14], 说明体外循环术后 TNF- α 通过激活 NF- κ B 通路致肺部损伤。IL-1 β 由多种细胞合成和分泌, 能促进 B、T 细胞的分化,

可激活血管内皮细胞,增强血管壁的通透性而增加炎症递质的释放,如 TNF- α 、IL-6 等。IL-10 是抗炎因子,由单核/巨噬细胞和 Th 细胞合成^[7]。IL-10 通过改变细胞内信号转导途径而选择性抑制有关细胞因子 mRNA 的合成,发挥抑制免疫应答的生物学效应,抑制 NF- κ B 对 DNA 的结合活性及抑制 I κ B 激酶的活性来抑制 NF- κ B,从而抑制 TR4-NF- κ B 途径,影响 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等的合成,发挥其抗炎作用^[15]。在肺部缺血再灌注损伤过程中,IL-10 通过抑制肺部 T 细胞介导的免疫反应发挥抗炎作用,而磷脂酶 A₂ 可以通过调节 PGE₁ 的合成量,从而使得肺再灌注时 IL-10 合成释放增加,TNF- α 合成释放减少^[5]。本研究亦证实早期左房血中 IL-10 水平增高可显著降低 VAP 的发生。

总之,本研究结果显示 CPB 中促炎因子的表达无明显差异,而 IL-10 及 IL-10/TNF- α 在 CPB 开始后增高,在 T3、T4 时间点尤为显著,且 NVAP 组显著高于 VAP 组,提示体外循环早期 IL-10 即开始发挥抗炎作用,减少了肺损伤,而过长的体外循环时间可显著减少 IL-10 的表达,并导致术后 VAP 的发生。IL-10 的表达与 CPB 术后 VAP 的发生密切相关,对于 CPB 术后 VAP 的早期诊断及治疗有重要意义。

[参考文献]

- [1] Hunter JD. Ventilator associated pneumonia[J]. British Medical Journal, 2012, 344: e3325
- [2] Bouadma L, Wolff M, Lucet JC. Ventilator-associated pneumonia and its prevention[J]. Curr Opin Infect Dis, 2012, 25(4): 395-404
- [3] Tamayo E, Alvarez FJ. Ventilator-associated pneumonia is an important risk factor for mortality after major cardiac surgery[J]. Journal of Critical Care, 2012, 27(1): 18-25
- [4] Melsen WG, Rovers MM, Koeman M, et al. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies[J]. Critical Care Medicine, 2011, 39(12): 2736-2742
- [5] 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
- [6] Sitniakowsky LS, Later AF, Vande 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
- [7] Kiaii B, Fox S, Swinamer SA, et al. The early inflammatory response in a mini-cardiopulmonary bypass system: a prospective randomized study[J]. Innovations (Phila), 2012, 7(1): 23-32
- [8] Stumpf C, Lethner C, Yilmaz A, et al. Decrease of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with advanced chronic heart failure[J]. Clin Sci (Lond), 2003, 105(1): 45-50
- [9] Day JRS, Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass[J]. International Journal of Surgery(London, England), 2005, 3(2): 129-140
- [10] Conway Morris A, Kefala K, Wilkinson TS, et al. Diagnostic importance of pulmonary interleukin-1beta and interleukin-8 in ventilator-associated pneumonia[J]. Thorax, 2010, 65(3): 201-207
- [11] Sabat R, Grutz G, Warszawska K, et al. Biology of interleukin-10 [J]. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2010, 21(5): 331-344
- [12] Ramirez P, Ferrer M, Gimeno R, et al. Systemic inflammatory response and increased risk for ventilator-associated pneumonia: a preliminary study[J]. Crit Care Med, 2009, 37(5): 1691-1695
- [13] Adli M, Merkhofer E, Cogswell P, et al. IKKalpha and IKKbeta each function to regulate NF-kappaB activation in the TNF-induced/canonical pathway[J]. PLoS One, 2010, 5(2): e9428
- [14] Krishnadasan B, Naidu BV, Byrne K, et al. The role of proinflammatory cytokines in lung ischemia-reperfusion injury[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 125(2): 261-272
- [15] Ha T, Hua F, Liv X, et al. Lipopolysaccharide-induced myocardial protection against ischaemia/reperfusion injury is mediated through a PI3K/Akt-dependent mechanism[J]. Cardiovascular Research, 2008, 78(3): 546-553

[收稿日期] 2012-11-17