

- 13 Connolly HM, Schaff HV, Izhar U, *et al.* Posterior pericardial ascending - to - descending aortic bypass: an alternative surgical approach for complex coarctation of the aorta. *Circulation*, 2001, 104 (12 Suppl 1):I133 - 137
- 14 Wu Q, Chen X, Li H, *et al.* Ascending - to - Descending Aortic Bypass via Posterior Pericardium for Complex Coarctation of Aorta. *J Card Surg*, 2009, 24(2):167 - 169
- 15 刘永民, 孙立忠, 罗新锦, 等. 先天性主动脉缩窄合并严重主动脉瓣病变的一次性外科矫治. *中国循环杂志*, 2002, 17(4):301 - 303
- 16 Kpodonu J, Wheatley GH 3rd, Williams JP, *et al.* A Novel Approach for the Endovascular Repair of the Small Thoracic Aorta: Customizing Off - the - Shelf Endoluminal Grafts to Treat a Post - Coarctation Pseudoaneurysm. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85(3): 1115 - 1117
- 17 Denton OJ, Bloor J, Martin RP, *et al.* Anomalous Right Subclavian Artery and Coarctation - Related Aneurysm Repaired with Bilateral Subclavian - to - Carotid Transposition and Exclusion Stent - Grafting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2008, 36(3):300 - 302
- 18 Musto C, Cifarelli A, Pucci E, *et al.* Endovascular treatment of aortic coarctation: Long - term effects on hypertension. *Int J Cardiol*, 2008, 130(3):420 - 425
- 19 Tabbutt S, Nicolson SC, Dominguez TE, *et al.* Perioperative course in 118 infants and children undergoing coarctation repair via a thoracotomy: A prospective, multicenter experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 136(5):1229 - 1236
- 20 Ou P, Celermajer DS, Jolivet O, *et al.* Increased central aortic stiffness and left ventricular mass in normotensive young subjects after successful coarctation repair. *Am Heart J*, 2008, 155(1):187 - 193
- (收稿:2009 - 08 - 26)

体外循环术中肺动脉灌注低温保护液的肺保护作用

李建安 刘迎龙

体外循环(CPB)术后的肺损伤一直是心脏外科医生应对的重要课题之一,而肺动脉灌注低温保护液作为一种用于减轻肺损伤的新方法,成为近年来研究和关注的焦点,现对其保护作用机制和研究进展做一综述。

一、肺动脉灌注的理论基础

1. 肺动脉灌注的物质输送作用:肺组织由肺动脉和支气管动脉(BA)双重供血,其间存在广泛的吻合支。BA在正常生理情况下供应肺总血流的大约1%~3%,CPB期间,肺血供仅来自BA,即使在低温CPB期间肺组织仍然需要消耗全身摄氧量的5%,如果BA血流不足以满足代谢需求,就会发生肺缺血性损伤。

虽然当肺动脉血流停止,BA血流会代偿性增加,但Schlensak^[1]等利用荧光微粒在动物模型中证实,CPB期间BA血流显著降低并且在CPB后60min才回到基础水平。作者认为BA血流的减少是CPB期间肺缺血性损伤的重要原因,而通过肺动脉灌注可以通过肺动脉和BA之间广泛存在的吻合支为肺组织提供代谢底物从而减轻肺缺血性损伤。

2. 肺动脉灌注的降温作用:根据肺移植和其他器

官移植的经验,低温是保护器官免遭缺血-再灌注损伤的关键措施之一。热缺血会显著降低复灌后缺血组织的毛细血管再灌注,并增加白细胞在缺血组织微循环中的集聚^[2]。由于CPB期间肺动脉血流的暂时性中断,肺组织处于相对较温暖的状态,肺动脉灌注低温保护液可以使肺组织达到和维持均一的低温状态从而有效减轻热缺血损伤^[3],即使是单次肺动脉低温(15℃)灌注也可以使肺组织获得较为明显且持久的降温。

3. 肺动脉灌注的物理冲刷作用:白细胞在微循环中的集聚和与血管内皮细胞的黏附是肺组织炎症反应的重要一环,大量白细胞堵塞微循环导致了无复流现象,加重了缺血-再灌注损伤。虽然有学者认为,诸如白介素-6、8(IL-6、8),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子和黏附分子并非由肺组织本身产生,但是这些结果都是在未阻断肺动脉血流的冠状动脉旁路移植(CABG)病人中得到的。对于肺动脉血流基本中断的心内直视手术病人而言,上皮细胞、内皮细胞、巨噬细胞以及肺毛细血管中聚集的大量中性粒细胞无疑是肺组织中炎症因子的主要来源。通过免疫组化方法对肺组织样本进行分析,肺组织中TNF- α 、IL-6、8、10含量在CPB后均显著增加,而肺动脉灌注则通过对肺血管的冲刷作用显著减轻了白细胞集聚,并降低了肺组织中炎症因子的水平^[4]。

二、肺动脉灌注的实验依据

1. 动物实验:目前的动物实验证明 CPB 时阻断肺动脉血流使动物在血浆中的血栓烷 B_2 (TX) 水平、肺水含量、淋巴血浆蛋白比值、PVR、肺泡动脉氧分压差、肺顺应性等方面都表现出相对于不阻断肺动脉者更严重的肺损伤。

在 CPB 动物模型中,持续氧合血肺动脉灌注虽然并不影响支气管动脉血流,但却明显改善术后肺的病理表现和包括肺动脉压力、PVR、血气指标等功能学指标,减少了肺泡灌洗液中清蛋白、乳酸脱氢酶、中性粒细胞、弹性蛋白酶含量^[5]、降低了肺组织中细胞因子水平和细胞凋亡蛋白酶 (caspase - 3) 和转录因子 AP - 1 的活性^[4],而且这种效应在搏动泵的应用中更加明显。而 Liu 等^[6]在浅低温 CPB 动物模型中采用自身对照,使用自制的低温肺保护液行单侧肺动脉灌注,结果发现 CPB 后灌注侧肺氧合和病理改变明显优于对侧。

2. 临床实验:Suzuki 等^[7]在伴有肺动脉高压的先天性心脏病患儿行 CPB 手术中进行连续肺动脉氧合血灌注,发现血浆细胞间黏附分子 (ICAM - 1)、可溶性膜蛋白 (GMP - 140) 均较低,而呼吸指数 (PaO_2/FiO_2) 则较高,作者认为连续肺动脉灌注可以减轻缺血性损伤和肺微血管中黏附分子介导的中性粒细胞 - 内皮细胞相互作用,从而减少中性粒细胞聚集。Wei 等^[8]在法洛四联症患儿术中采用自制的低温肺动脉保护液间断肺动脉灌注,发现 CPB 后氧化应激、炎症反应、肺功能和肺组织病理改变均显著改善。

Turan 等^[3]在心脏停跳 CABG 术中发现仅阻断主动脉相对同时阻断主、肺动脉者,肺组织病理改变和白细胞集聚更加严重,而 PaO_2/FiO_2 则较低。有些学者则在 CABG 术中采用肺动脉连续氧合血灌注,发现在术后机械通气时间、失血量、ICU 时间等指标上表现出显著优势,而且减轻了肺水肿的发生。

De Santo 等^[9]在急性 A 型主动脉夹层动脉瘤患者术中使用氧合血肺动脉连续灌注,发现术后灌注组 PaO_2/FiO_2 较高,而呼吸机支持 > 72h 患者数和胸片肺渗出评分则明显较低。Sievers 等则在 CABG 和 (或) 主动脉瓣置换患者术中采用了单次肺动脉低温氧合血灌注,通过对比也认为这种肺灌注方法具有一定肺保护作用,特别在联合应用超滤时。

三、肺动脉灌注液的选择

1. 氧合血:氧合血由于富含氧和代谢底物,是进行肺动脉灌注的常用灌注液选择,其中大多数进行低

温氧合血持续肺动脉灌注^[4,7,9],简便易行。也有少数学者考虑到在心内直视手术时持续肺动脉灌注可能导致心内回血过多影响手术操作,而采用单次肺动脉低温氧合血灌注^[3],但这必然也就部分丧失了血灌的固有优势——物质输送作用。虽然氧合血富含氧、代谢底物、能量物质和缓冲物质,但是同样富含的是在低温情况下丧失功能的红细胞和红细胞碎片,以及炎性介质和白细胞,这些可能导致肺毛细血管堵塞和炎性反应的加重。

2. 器官保存液:由于在 CPB 心内直视手术时肺血流是几乎停止的,这与肺移植时的情况基本类似,所以在 CPB 时通过肺动脉灌注的肺保护液与肺移植时的器官保存液并无实质上的区别。保存液种类繁多,但基本可以分为细胞内液型 (相对高钾低钠) 和细胞外液型 (相对低钾高钠)。(1) 细胞内液型保存液:其中最具代表性的包括 Euro - Collins 液 (EC 液) 和 University of Wisconsin 液 (UW 液)。EC 液最早由 Collins 等发明,经逐步改良后被广泛应用于多种脏器保护,成分简单,价格便宜。缺点是其中的葡萄糖成分被认为在无氧代谢下生成乳酸导致细胞肿胀,而且含葡萄糖的无菌液必须与电解质液分开配制,使得使用过程相当麻烦^[10]。UW 液成分较为复杂,价格较昂贵,在肝、肾移植中得到广泛应用。但两者的共同特点是高钾 ($[K^+]$: EC 液为 115mmol/L, UW 液为 125mmol/L), K^+ 诱导的肺血管收缩作用不仅导致再灌注早期的 PVR 上升,也导致保护液灌注的不均一,从而保护实质细胞不利。高钾还被证明对内皮细胞结构和功能有影响,使其产生活性氧增多^[11];对 II 型肺泡上皮细胞具有直接毒性;并对多形核中性粒细胞的趋化产生作用^[12]。另外细胞内液型保存液使细胞内外 $[K^+]$ 一致,细胞膜完全去极化,使细胞膜电压依赖性的钙离子通道开放导致再灌注时的钙超载,从而加重再灌注损伤。(2) 细胞外液型保存液:①低钾右旋糖酐 (LPD): LPD 早在 20 世纪 80 年代就有学者使用并推广,其中 $[K^+]$ 为 4mmol/L。右旋糖酐 40 作为大分子物质,可有效维持胶体渗透压,提高红细胞变形能力,防止和逆转红细胞聚集,并通过在内皮细胞和血小板表面形成保护膜发挥抗血栓形成作用,从而改善肺组织微循环,维持内皮 - 上皮屏障,防止无复流现象,减少再灌注时的液体和蛋白质渗出。相对于 EC 液,LPD 在动物实验中对于肺泡 II 型上皮细胞 Na^+ 、 K^+ - ATPase 活性、肺泡表面活性物质功能和肺组织中 ATP 含量的保护作用显著较强,对多形核中

性粒细胞趋化、肺动脉平滑肌细胞去极化和活性氧生成存在显著的抑制作用,而且改善了再灌注损伤后的肺功能。在临床实验研究也发现 LPD 组的术后肺功能、机械通气时间、ICU 时间、再灌注损伤相关病死率均明显低于 EC 组。Oto 等^[13]在大组肺移植病例中,经过对供体、受体和手术因素校正后的多因素分析后,认为 LPD 相对 EC 液严重原发性移植失功(PGD)发生率明显较低;②Celsior 液:Celsior 液诞生于 20 世纪 90 年代,其中 $[K^+]$ 为 15mmol/L,含有缓冲能力较强的组氨酸/乳糖醛酸缓冲系统、作为 ATP 合成底物的谷氨酸盐,另外其中的还原型谷胱甘肽、组氨酸和甘露醇能够起到抗氧化剂或氧自由基清除剂或渗透性防水肿剂的作用^[14]。Wittwer 等^[15]利用大鼠离体肺模型,发现即使是经过改良的低钾 EC 液($[K^+]$ 为 40mmol/L),Celsior 液保护组仍然具有更高的相对血氧容量(ROC)、更低的 PVR 和湿干比。Sommer 等^[16]在对比 LPD 和 Celsior 液在猪肺移植模型中不同保护效果时,发现 Celsior 液在内皮保护方面优于 LPD。Dedeilias 等^[1]在比较 UW 液和 Celsior 液在单肺移植动物模型中的效果时发现,不论是再灌注后的肺动脉压力、PVR、 PaO_2/FiO_2 ,还是肺水肿、肺不张、血细胞渗出、间质增厚和肺泡上皮剥脱等组织学表现,Celsior 液组都明显优于 UW 液组。Thabut 等^[12]回顾了二个中心的 170 名肺移植病人,在校正移植缺血时间后,发现细胞外型保存液具有更低的移植水肿(早期移植失功)发生率,而且病人呼吸指数最低值在 EC 液组明显低于 Celsior 液组;③ET - Kyoto(extracellular - type trehalose - containing Kyoto)液:ET - Kyoto 液在 20 世纪 90 年代由日本京都大学的科学家研制, $[K^+]$ 为 44mmol/L,其主要特点是加入海藻糖作为细胞保护剂。研究者认为海藻糖的保护作用优于其他糖类,包括在 UW 液中作为细胞保护成分的棉子糖,其通过稳定细胞膜和维持稳定的细胞周围环境来保护细胞,而并非作为渗透性抗水肿剂或能量来源^[18]。在加入作为包含自由基清除剂的 N - 乙酰半胱氨酸、作为 NO 供体的硝酸甘油和 c - AMP 供体的二丁酰环腺苷酸(db - cAMP)进行改良后,ET - Kyoto 液近年来已被应用于临床肺移植,效果良好^[19,20];④HTK(Histidine - Tryptophan - Ketoglutarate)液:HTK 液是 1975 年由 Bretschneider 等研制,其中 $[K^+]$ 为 10mmol/L。其最主要的特点是引入了强有力的组氨酸缓冲系统,遏制了缺血导致的酸中毒,从而能够防止 ATP 降解,改善能量代谢;同时组

氨酸可以通过对抗氧自由基来保护内皮依赖性的血管舒张反应;色氨酸和 α - 酮戊二酸的膜保护作用也会抵抗再灌注期间氧自由基对内皮细胞膜的损害。Steinlechner - Maran 等分别使用 UW 液和 HTK 液体外低温保存人脐静脉内皮细胞,发现内皮细胞线粒体功能 HTK 组显著优于 UW 组。Arreola 等在兔离体肺保护模型中单次灌注 4℃ UW 液和 HTK 液,比较复灌后的肺组织毛细血管滤过系数,认为 HTK 液明显优于 UW 液。Chmiel 等则证实,与 UW 液相比 HTK 液引起的红细胞变形能力受损更小。Warnecke 等也在类似的动物模型上检测再灌注后的肺功能,认为 HTK 液和 Celsior 液都是合适的保存液选择,都明显优于 EC 液,但 HTK 液具有显著的价格优势。

3. 其他:Liu 等^[6]在单侧肺动脉灌注 CPB 动物模型中以及使用的是自制的低温肺保护液,以右旋糖酐 40 为基质,其中 $[K^+]$ 为 30mmol/L,采用磷酸盐缓冲系统,加入了 GIK 成分、甘露醇、左旋精氨酸、甲基泼尼松龙和抑肽酶;Wei 等^[8]在法洛四联症患儿 CPB 术中采用的是类似保护液,与氧合血按 1:1 混合灌注,均认为效果良好。

肺动脉选择性灌注低温保护液改变了长久以来几乎已经固定的 CPB 模式,目前已经有诸多证据证明肺动脉灌注显著改善了 CPB 术后的肺损伤,但是仍然缺少大宗临床病例的支持。对于肺动脉灌注减轻 CPB 术后肺损伤的确切机制、肺动脉灌注液的选择也存在较多争议,仍然需要进一步研究。

参考文献

- Schlesak C, Doenst T, Preusser S, *et al.* Bronchial artery perfusion during cardiopulmonary bypass does not prevent ischemia of the lung in piglets: assessment of bronchial artery blood flow with fluorescent microspheres. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001, 19(3): 326 - 331
- Bastiaanse J, Slaaf DW, oude Egbrink MG, *et al.* Effect of hypothermia and HTK on the microcirculation in the rat cremaster muscle after ischaemia. *Clin Sci (Lond)*, 2005, 109(1): 117 - 123
- Turan Ege, Güllara Huseyin, Omer Yalcin, *et al.* Importance of Pulmonary Artery Perfusion in Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2004, 18(2): 166 - 174
- Siepe M, Goebel U, Mecklenburg A, *et al.* Pulsatile pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass reduces the pulmonary inflammatory response. *Ann Thorac Surg*, 2008, 86(1): 115 - 122
- Gabriel EA, Locali RF, Matsuoka PK, *et al.* Lung perfusion during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: is it necessary? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2008, 7(6): 1089 - 1095
- Liu YL, Wang Q, Zhu XD, *et al.* Pulmonary artery perfusion with protective solution reduces lung injury after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69(5): 1402 - 1407 (下转第 16 页)