

• 论著 •

体外与非体外循环冠状动脉旁路移植术 围术期炎症细胞因子与肌钙蛋白的变化及意义

黄志勇 姚滨 蒋红英 徐名新

【摘要】 目的 探讨体外与非体外循环下行冠状动脉旁路移植术(CABG)对患者围术期炎症反应及心肌损伤的影响。方法 60 例行择期 CABG 患者,随机分成体外循环下行 CABG 组(CCABG 组,30 例)和非体外循环下行 CABG 组(OPCABG 组,30 例),分别于术前和术后 2、8、24、48 h 抽取中心静脉血,检测白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI)等,并记录术后早期的各项临床指标。结果 CCABG 组术后早期 IL-6、IL-8、TNF- α 、CK-MB 及 cTnI 均明显高于术前及 OPCABG 组,OPCABG 组患者手术过程中大部分指标无明显变化。结论 与 CCABG 组相比,OPCABG 组患者全身炎症反应及心肌损伤程度均明显减轻。

【关键词】 冠状动脉旁路移植术; 炎症细胞因子; 肌钙蛋白; 体外循环,不停跳

Changes in content of inflammatory cytokines and troponin I in peri-operative periods of coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass HUANG Zhi-yong*, YAO Bin, JIANG Hong-ying, XU Ming-xin. * Department of Anesthesia, Shenzhen Sun Yat-Sen Cardiovascular Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of coronary artery bypass grafting (CABG) with or without cardiopulmonary bypass (CPB) on inflammatory response and myocardial injury. Methods Sixty patients undergoing elective CABG were randomly divided into CABG with CPB group (CCABG, 30 cases) and CABG without CPB group (OPCABG, 30 cases). Blood samples were collected from central vein to assay interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α), MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB) and troponin I (cTnI) before operation and 2, 8, 24, as well as 48 hours after operation, and all clinical data of the patients were recorded accordingly. Results After operation, the contents of IL-6, IL-8, TNF- α , CK-MB and cTnI were significantly higher in CCABG group than those before operation and those in OPCABG group, while most of these parameters showed little change in OPCABG group both in operative or postoperative period. Conclusion The results suggest that OPCABG may provide better myocardial protection and less systemic inflammatory response than CCABG.

【Key words】 coronary artery bypass grafting; inflammatory cytokine; troponin; off-pump cardiopulmonary bypass

随着体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)技术不断提高和改进,在 CPB 下行冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)越来越安全且有效,但仍难以杜绝因 CPB 诱发全身炎症反应所产生的严重并发症^[1]。近几年,非 CPB 或心脏跳动下行 CABG 技术的快速发展避免了这类并发症的发生,取得了很好的效果^[2]。现就有关 CPB 两种 CABG 对围术期患者血浆炎症因子与心肌损伤因子的影响及意义进行比较分析,报告如下。

基金项目:广东省深圳市科研基金重点资助项目(200404132)

作者单位:518000 深圳市孙逸仙心血管医院麻醉科(黄志勇,姚滨),检验科(徐名新);深圳市妇幼保健院儿科(蒋红英)

作者简介:黄志勇(1964-),男(汉族),湖北省人,医学硕士,副主任医师,主要从事围术期心血管疾病的相关研究,曾经在德国及加拿大相关机构进修学习,在中外杂志上发表论文 20 余篇(Email: huzhyg@yahoo.com.cn)。

1 资料与方法

1.1 病例:60 例 80 岁以下拟行择期 CABG 患者,随机分为 CPB 下行 CABG 组(CCABG 组,30 例)和非 CPB 下行 CABG 组(OPCABG 组,30 例)。所有患者术前均无肝、肾功能异常,无糖尿病、原发性高血压及感染性疾病史,未服用钙通道阻滞剂及免疫功能调节剂(如激素、抗炎类药物等)。冠状动脉造影显示有 2~4 支病变。

1.2 麻醉、CPB 及手术方法:术前常规肌肉注射吗啡、东莨菪碱。入手术室后予以吸氧,监测心电图及末梢动脉氧饱和度。以乙咪酯 0.3 mg/kg、芬太尼 8~10 μ g/kg、维库溴铵 0.15 mg/kg 进行麻醉诱导,气管插管,以常规剂量芬太尼、维库溴铵、异丙酚维持麻醉。有创血流动力学监测包括放置动脉、中心静脉及六腔 Swan-Ganz 导管测量心排血量(CO)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)及平均肺动

脉压(MPAP)。CCABG 组 CPB 采用膜式氧合器,非搏动灌注,流量为 $2\text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, 鼻咽温 $34 \sim 37\text{ }^\circ\text{C}$, 主动脉根部间断灌注温血高钾停跳液,待远端血管吻合完毕,从桥上灌注停跳液。乳内动脉断端吻合前降支。OPCABG 组备用 CPB 机但不预充,游离左乳内动脉后给予肝素 1 mg/kg , 以使激活凝血时间(ACT)维持在 $250 \sim 300\text{ s}$ 。术中采用硝酸甘油($0.5 \sim 5.0\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)、去氧肾上腺素($20 \sim 30\text{ }\mu\text{g/次}$)及艾司洛尔($10 \sim 20\text{ mg/次}$)等维持 MAP $70 \sim 90\text{ mm Hg}$ ($1\text{ mm Hg} = 0.133\text{ kPa}$)、心率(HR) $50 \sim 70\text{ 次/min}$ 。血管准备完成后,在心肌固定器(Octopus 公司, USA)作用下完成 CABG。

1.3 资料收集与样本测定:记录两组患者术前和术后 2 h 的心脏指数(CI)、手术时间、住重症监护治疗病房(ICU)时间、术后 24 h 胸腔引流液量、术后 24 h 使用正性肌力药物辅助患者的例数。正性肌力药物辅助是指在排除心脏前、后负荷以及心率因素外,凡术后 $\text{CI} < 2.0\text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 、MAP $< 60\text{ mm Hg}$ 者,单独或联合应用多巴胺($4\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 以上)、肾上腺素($0.04\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)及米力农($0.25\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 以上),以使血流动力学基本正常。通过收集术前及术后 2、8、24 和 48 h 中心静脉血分别测定白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI)等。IL-6、IL-8、TNF- α

水平的测定均采用放射免疫法(试剂盒购自美国 Enzyme 公司);CK-MB 测定用 Beckman 公司的 Synchron 生化仪;cTnI 的测定采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA),所有样品一次检测完成。

1.4 统计学处理:计量数据用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,应用 SPSS 10 统计软件进行统计学处理。组间比较用 t 检验,组内比较用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料(表 1):两组患者性别、年龄、体重、术前 CI 及左心室射血分数(LVEF)差异均无显著性。但 OPCABG 组手术时间、住 ICU 时间及术后 24 h 胸液引流量较 CCABG 组明显减少,术后 2 h CI 明显升高($P < 0.05$);OPCABG 组术后需正性肌力药辅助例数较少。

2.2 生化指标(表 2):CCABG 组术后所有指标(IL-6、IL-8、TNF- α 、CK-MB 及 cTnI)均较术前有不同程度的升高,以术后 2、8 和 24 h 最为明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);OPCABG 组 IL-6 在术后 2 h 和 8 h、TNF- α 在术后 2 h 较术前均明显升高(P 均 < 0.05),其他指标均较术前轻微升高,差异无显著性(P 均 > 0.05)。术后 OPCABG 组所有生化指标均较 CCABG 组明显降低,尤以术后 2 h 和 8 h 差异最为明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),在整个观察时间段内 OPCABG 组 cTnI 极显著低于 CCABG 组

表 1 两组患者围术期临床情况比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups during the operation ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	术前 LVEF ($\bar{x} \pm s$)	CI($\bar{x} \pm s, \text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)		手术时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	术后 24 h 胸液量 ($\bar{x} \pm s$, ml)	住 ICU 时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	正性肌力药物 辅助例数(例)
	男	女				术前	术后 2 h				
OPCABG 组	23	7	67.7 \pm 1.6	68.4 \pm 7.5	0.54 \pm 0.08	1.83 \pm 0.51	2.73 \pm 0.52*	2.3 \pm 0.7*	338.5 \pm 68.2*	23.6 \pm 6.7*	5
CCABG 组	25	5	68.5 \pm 3.4	70.3 \pm 6.4	0.53 \pm 0.09	1.86 \pm 0.43	2.14 \pm 0.75	3.7 \pm 0.5	586.8 \pm 93.7	35.1 \pm 10.3	9

注:与 CCABG 组比较;* $P < 0.05$

表 2 两组患者围术期不同时间点各生化指标的变化($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 2 Perioperative change of each biochemical parameter between the two groups at the different time point ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)	TNF- α (ng/L)	CK-MB(U/L)	cTnI($\mu\text{g/L}$)
OPCABG 组	术前	9.5 \pm 5.3	74.3 \pm 13.5	8.3 \pm 4.5	7.45 \pm 2.54	0.065 \pm 0.036
	术后 2 h	36.4 \pm 16.7* $\blacktriangle\blacktriangle$	83.5 \pm 32.7* $\blacktriangle\blacktriangle$	25.3 \pm 6.3* \blacktriangle	12.30 \pm 8.50 $\blacktriangle\blacktriangle$	0.110 \pm 0.038 $\blacktriangle\blacktriangle$
	术后 8 h	27.6 \pm 10.2* $\blacktriangle\blacktriangle$	96.3 \pm 28.4 \blacktriangle	12.2 \pm 7.1 \blacktriangle	11.78 \pm 6.71 $\blacktriangle\blacktriangle$	0.120 \pm 0.023 $\blacktriangle\blacktriangle$
	术后 24 h	16.2 \pm 8.9 $\blacktriangle\blacktriangle$	77.2 \pm 36.3	12.5 \pm 5.7 \blacktriangle	9.43 \pm 5.82 \blacktriangle	0.097 \pm 0.046 $\blacktriangle\blacktriangle$
	术后 48 h	14.7 \pm 7.3 \blacktriangle	67.5 \pm 17.2	8.7 \pm 4.6 \blacktriangle	8.37 \pm 3.62	0.071 \pm 0.031 $\blacktriangle\blacktriangle$
CCABG 组	术前	10.3 \pm 6.5	78.2 \pm 36.1	8.9 \pm 6.6	6.91 \pm 1.95	0.057 \pm 0.025
	术后 2 h	532.7 \pm 127.3**	173.8 \pm 65.9*	60.7 \pm 23.5**	51.60 \pm 5.92**	2.620 \pm 0.340**
	术后 8 h	452.6 \pm 105.8**	147.6 \pm 58.3*	48.4 \pm 21.8**	54.84 \pm 7.25**	3.210 \pm 0.620**
	术后 24 h	228.3 \pm 89.3**	106.8 \pm 62.7*	32.5 \pm 11.9*	27.59 \pm 5.37**	2.830 \pm 1.020**
	术后 48 h	84.3 \pm 29.5**	83.9 \pm 23.5	17.3 \pm 7.3*	10.64 \pm 3.54	1.750 \pm 1.120**

注:与本组术前比较;* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 CCABG 组相应时间比较: $\blacktriangle P < 0.05$, $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$

(P 均 < 0.01)。

3 讨论

大量研究表明,心脏手术因 CPB 引起的全身炎症反应中,中性粒细胞的激活可介导多种炎症介质(如 TNF、IL-6、IL-8)释放^[3],从而导致多器官功能损害(如毛细血管渗漏、缺血-再灌注损伤、认知障碍、心肌抑制、肺交换功能障碍等)^[4],其原因除手术创伤外,还包括 CPB 时血液接触异物管道、肝素-鱼精蛋白复合物、输注高钾冷晶体液、缺血-再灌注损伤、血液稀释、回输红细胞碎片等^[5]。在炎症介质中, TNF- α 可能导致血管内皮功能失调、全身血管阻力降低、发热、低血压、血液浓缩、代谢性酸中毒和循环性休克等^[6]。IL-8 对中性粒细胞、T 淋巴细胞、碱性粒细胞具有趋化作用,已发现它在多种组织缺血-再灌注损伤中发挥重要作用^[7]。IL-6 可刺激中性粒细胞及心肌细胞黏附反应,诱导急性期蛋白产生,导致急性期反应,因此,IL-6 可作为急性炎症反应的敏感指标。已有报道,CPB 致 IL-6 释放,而抗 IL-6 治疗可在一定程度上减轻 CPB 后心肌缺血-再灌注损伤^[8]。本研究结果显示,CCABG 组术后血浆 IL-6、IL-8、TNF- α 浓度显著高于术前及 OPCABG 组;OPCABG 组部分指标仅轻微升高,提示 OPCABG 组术后炎症反应比 CCABG 组明显减轻。尽管在 CPB 过程中心肌保护技术日趋完善,然而仍存在术后非血管桥功能不良引起的心肌损伤。

cTnI 是肌钙蛋白-原肌凝蛋白调节复合物中的抑制蛋白,在心肌细胞受损时 cTnI 释放于细胞外,并在周围血液中可被检测出来,其敏感性及特异性明显高于肌酸激酶(CK)、CK-MB 及乳酸脱氢酶(LDH)。由于 cTnI 是一种特异性、敏感性较强的心肌酶,手术中检测此酶的变化,可以反映心肌细胞的损害程度,为预测及治疗术后心功能损害提供客观依据^[9]。有报道认为,全身炎症反应与心肌损伤之间存在良好正相关^[10]。本研究结果显示,在炎症反应较重的 CCABG 组,在术后 48 h 的观察时间段内 cTnI、CK-MB 极明显高于术前及 OPCABG 组,而 OPCABG 组 cTnI、CK-MB 仅轻微升高。这可能因为 OPCABG 避免了 CPB 所致缺血-再灌注损伤及因补体、中性粒细胞、氧自由基激活并参与的全身炎症反应性损伤,从而使术中心肌保护更好,心功能恢复更快^[2]。

本组临床资料还显示,OPCABG 组较 CCABG 组手术时间及住 ICU 时间缩短,术后 24 h 胸腔引

流量少,术后心功能改善明显,需正性肌力药物辅助例数较少。亦有报道认为,OPCABG 因术后并发症减少,医疗费用明显降低^[3]。

总之,我们认为 OPCABG 较传统 CCABG 对机体生理功能干扰小,全身炎症反应轻,心肌损伤小,术后恢复快。但 OPCABG 术中外科操作在一定程度上影响了血流动力学稳定,这需麻醉医师与外科医师通力合作,以保障患者生命体征平稳。

参考文献:

- 1 Wan S, Leclerc J L, Vincent J L, et al. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies[J]. Chest, 1997, 112: 676-692.
- 2 Tasdemir O, Vural K M, Karagor H, et al. Coronary artery bypass grafting on the beating heart without the use of extracorporeal circulation: review of 2 052 cases[J]. J Thoracic Cardio Surg, 1998, 116: 68-73.
- 3 Mehta Y, Juneja R. Off-pump coronary artery bypass grafting: new developments but a better outcome[J]? Current Opinion in Anaesthesiol, 2002, 15: 9-18.
- 4 Valley M P, Bannon P G, Kritharides L. The systemic inflammatory response syndrome and off pump cardiac surgery [J]. Heart Surg Forum, 2001, 4(Suppl 1): s7-13.
- 5 Wan S, Jzzat M M, Lee T W, et al. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury[J]. Ann Thorac Surg, 1999, 68: 52-56.
- 6 Nader N D, Santarosa J, Rusnak L, et al. The role of tumor necrosis factor alpha in myocardial function following ischemia reperfusion[J]. Anesth Analg, 2003, 96: SCA34.
- 7 Holmes J H, Connolly N C, Paull D L, et al. Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes [J]. Inflamm Res, 2002, 51: 579-586.
- 8 Holzheimer R G, Molloy R G, Grolach H, et al. IL-6 and TNF release in association with neutrophil activation after cardiopulmonary bypass surgery[J]. Infection, 1994, 22: 37-42.
- 9 张德奎, 靳树仁, 魏淑贞, 等. 体外循环心脏手术相关因素致肌钙蛋白 T 变化的研究[J]. 中华外科杂志, 2000, 38: 372-374.
- 10 吴允孚, 曾元英, 邵素凤, 等. 危重病患者心肌损伤与前炎细胞因子释放的关系[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14: 615-617.

(收稿日期: 2004-10-30 修回日期: 2005-02-25)

(本文编辑: 李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国危重病急救医学》杂志
2005 年 4~6 期重点内容

- 第 4 期 多器官功能衰竭
第 5 期 呼吸系统疾病
第 6 期 外科疾病急救

(本刊编辑部)