

经白细胞滤器过滤后的体外循环机血回输对心脏手术患者细胞免疫功能的影响

罗琳 王丹 陈梅珠 李美霞

海口市人民医院暨中南大学湘雅医学院附属海口医院麻醉科 570208

通信作者:罗琳, Email: luolin0505@163.com

【摘要】 目的 评估经白细胞滤器过滤后的体外循环机血回输对心脏手术患者细胞免疫功能的影响。**方法** 选择2018年1月至6月海口市人民医院麻醉科收治的预计不需要输注异体血的40例心脏瓣膜置换术患者,按随机数字表法分为对照组和试验组,每组20例。试验组在体外循环(CPB)结束后即刻将CPB剩余机血用白细胞滤器过滤并存储于无菌储血袋中,对照组将剩余机血直接存储于无菌储血袋中,两组均于CPB停机后回输CPB剩余机血。分别于患者术前(T1)、CPB后2h(T2)及回输机血后1、3、5d(T3、T4、T5)取颈内静脉血,采用流式细胞仪检测全血T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和自然杀伤细胞(NK细胞)的数量,计算CD4⁺/CD8⁺比值;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-2、IL-6、IL-8)水平。并比较两组术后机械通气时间、重症加强治疗病房(ICU)住院时间、总住院时间、术后伤口感染发生率和肺感染发生率。**结果** 40例患者中男性22例,女性18例;年龄(47.88 \pm 12.29)岁;美国麻醉医师协会健康状态分级(ASA分级)Ⅱ级25例,Ⅲ级15例。试验组和对照组剩余机血回输量比较差异无统计意义(mL:959.00 \pm 116.84比971.50 \pm 115.68, $P>0.05$)。与T1比较,两组于T2时起血中CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK细胞水平及血浆IL-2水平即明显降低,T3时起CD4⁺/CD8⁺比值即明显降低,但两组间各时间点血中CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK细胞水平、CD4⁺/CD8⁺比值以及血浆IL-2水平比较差异无统计学意义。与T1比较,两组T2时TNF- α 、IL-6、IL-8水平明显升高,随后逐渐下降。试验组T3起TNF- α 、IL-6、IL-8水平即明显低于对照组[TNF- α (ng/L):28.49 \pm 4.66比33.82 \pm 4.30, IL-6(ng/L):25.98 \pm 4.51比31.38 \pm 5.42, IL-8(ng/L):38.98 \pm 4.67比45.76 \pm 5.33,均 $P<0.05$],并于T5时已恢复至T1时水平。此外,试验组术后机械通气时间、ICU住院时间较对照组明显缩短(h:8.07 \pm 1.30比9.16 \pm 1.52, 28.22 \pm 2.78比31.25 \pm 3.18,均 $P<0.05$),而两组总住院时间(d:20.65 \pm 2.76比22.45 \pm 3.22)、术后伤口感染发生率(25.0%比15.0%)和肺感染发生率(5.0%比15.0%)比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 经白细胞滤器过滤后的体外循环机血回输可减轻CPB下行心脏手术患者的全身炎症反应,但并不影响其细胞免疫功能,也不会增加术后感染率。

【关键词】 白细胞滤器; 体外循环; 剩余机血; 细胞免疫; 全身炎症反应

基金项目: 海南省自然科学基金(2017817385)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.015

Effects of reinfusion of the remaining blood filtered by leukocyte depletion filter on postoperative cellular immune function after cardiopulmonary bypass

Luo Lin, Wang Dan, Chen Meizhu, Li Meixia

Department of Anesthesiology, Haikou Municipal Hospital, Central South University Xiangya School of Medicine Affiliated Haikou Hospital, Haikou 570208, Hainan, China

Corresponding author: Luo Lin, Email: luolin0505@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate effects of reinfusion of the remaining blood filtered by leukocyte depletion filter on postoperative cellular immune function after cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** Forty patients who underwent selective cardiac valve replacement surgery with CPB in department of anesthesiology of Haikou Municipal Hospital from January to June in 2018 were enrolled. All the patients were divided into the control group and experimental group according to the random number table method, with 20 patients in each group. In the experimental group, patients received residual pump blood transfusion which had been filtered by leukocyte depletion filter and stored in sterile blood collection bags. In the control group, patients received residual pump blood transfusion which was stored in sterile blood collection bags without being filtered. The remaining blood was reinfused after CPB in two groups. Blood samples were taken before CPB (T1), 2 hours following CPB (T2), and 1, 3, 5 days after reinfusion of the remaining blood (T3, T4, T5), the levels of T lymphocyte subsets CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and natural killer cells (NK cells) were detected by flow cytometer, and CD4⁺/CD8⁺ ratio was calculated. The levels of plasma tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins (IL-2, IL-6, IL-8) were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The duration of mechanical ventilation, the length of intensive care unit (ICU) stay, the length of hospital stay, and incidence of wound and pulmonary infection after surgery were compared between two groups. **Results** Among 40 patients, there were 22 males and 18 females; with an age of (47.88 \pm 12.29) years old; and with 25 cases of American Society

of Anesthesiologists (ASA) physical status II, and 15 cases of ASA III. There was no statistical difference in the volume of the remaining blood between the two groups (mL: 959.00 ± 116.84 vs. 971.50 ± 115.68 , $P > 0.05$). Compared with T1, the levels of T lymphocyte subsets $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, NK cells and plasma levels of IL-2 were significantly decreased from T2, the $CD4^+/CD8^+$ ratio was significantly decreased from T3 in two groups, but there was no statistical difference in $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, NK cells, $CD4^+/CD8^+$ ratio or plasma level of IL-2 at each time between the two groups. Compared with T1, the plasma levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 were significantly increased at T2 in two groups and then decreased gradually. The plasma levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 from T3 in experimental group were lower than those in control group [TNF- α (ng/L): 28.49 ± 4.66 vs. 33.82 ± 4.30 , IL-6 (ng/L): 25.98 ± 4.51 vs. 31.38 ± 5.42 , IL-8 (ng/L): 38.98 ± 4.67 vs. 45.76 ± 5.33 , all $P < 0.05$], they restored to the level of T1 at T5. In addition, compared with control group, the duration of mechanical ventilation, the length of ICU stay in experimental group were significantly decreased (hours: 8.07 ± 1.30 vs. 9.16 ± 1.52 , 28.22 ± 2.78 vs. 31.25 ± 3.18 , both $P < 0.05$), and there was no statistical difference in the length of hospital stay (days: 20.65 ± 2.76 vs. 22.45 ± 3.22), incidence of wound and pulmonary infection (25.0% vs. 15.0%, 5.0% vs. 15.0%) between the two groups (all $P > 0.05$). **Conclusion** Reinfusion of the remaining blood filtered by leukocyte depletion filter can inhibit inflammatory responses and don't affect the function of cellular immunity, and don't increase the incidence of infection.

【Key words】 Leukocyte depletion filter; Cardiopulmonary bypass; Residual pump blood; Cellular immune; Systemic inflammatory response

Fund program: Natural Science Foundation of Hainan Province of China (2017817385)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.015

体外循环(CPB)心内直视手术后剩余机血的回输,不但可以及时补充患者的血容量,维持血流动力学稳定,而且能减少异体库血用量,避免输血相关传染病,还可以降低患者的医疗费用,取得良好的社会效益^[1-2]。但是CPB结束后储血器中的残余自体血中有大量活化的白细胞和高度激活的炎性细胞因子,其可加重CPB诱发的全身炎症反应(SIR),而SIR是患者术后并发多器官功能障碍和死亡的重要原因^[3]。故在CPB中使用白细胞滤器可排除活化的白细胞,从而预防其对机体的损害。有研究表明,经白细胞滤器过滤后的体外循环机血回输可通过减少血液中活化的白细胞,减轻SIR^[4]。但有研究显示,CPB下行心脏手术的患者,术后1~3d出现淋巴细胞活性异常及机体免疫功能降低^[5]。故对CPB下行心脏手术患者使用白细胞滤器有所顾虑,白细胞滤器在滤除大量白细胞的同时是否影响患者术后的细胞免疫功能尚不清楚。本研究旨在探讨经白细胞滤器过滤后的体外循环机血回输对心脏手术患者术后细胞免疫功能、感染发生率及预后的影响,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例纳入及排除标准:连续纳入2018年1月至6月本院麻醉科收治的预计不需要输注异体血的40例心脏瓣膜置换术患者。

1.1.1 纳入标准:确诊为风湿性心脏瓣膜病,需行心脏瓣膜置换术者;年龄18~65岁;美国麻醉医师协会(ASA)健康状态分级II~III级;术前肺、肝、肾无器质性病变;左室射血分数(LVEF) ≥ 0.35 ;能

够耐受心脏大手术并同意手术;美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级II~III级者。

1.1.2 排除标准:确诊为风湿性心脏瓣膜病,需行心脏瓣膜置换数 ≥ 2 个;再次心脏手术;术前有感染性心内膜炎,使用抗菌药物治疗;既往有原发性高血压及糖尿病病史;术前服用钙通道阻滞剂、氧自由基清除剂,1周内服用激素、抗凝等药物者。

1.2 分组:按随机数字表法将患者分为对照组和试验组,每组20例。本研究符合医学伦理学标准,已获得本院医学伦理委员会批准(审批号:2016-029),并与患者签署知情同意书。

1.3 麻醉方法:入室前30min肌肉注射东莨菪碱0.01mg/kg、吗啡0.1mg/kg。入室后开放外周静脉通道,监测心电图(ECG)、血压及脉搏血氧饱和度(SpO₂);经桡动脉穿刺置管,监测有创动脉血压。静脉注射咪达唑仑0.05mg/kg、舒芬太尼1~2 μ g/kg、依托咪酯0.2~0.3mg/kg、罗库溴铵0.6~0.9mg/kg行麻醉诱导。气管内插管连接德国Dräger Primus麻醉机。呼吸机参数设置:吸入氧浓度0.80、呼吸频率10~12次/min、吸呼比为1:2、潮气量6~8mL/kg,使呼气末二氧化碳分压(P_{ET}CO₂)维持在35~45mmHg(1mmHg=0.133kPa)。术中静脉输注丙泊酚4~8mg \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹、舒芬太尼1~2 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹和罗库溴铵0.6~0.9mg \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹维持麻醉,脑电双频指数(BIS)维持在40~60。静脉输注多巴胺2~10 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹和硝酸甘油0.2~1.0 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹,维持血流动力学稳定。右颈内静脉穿刺置管,监测中心静脉压(CVP);术中监测鼻咽温度和直肠温度。

1.4 CPB方法:选取胸部正中切口,切开心包前静脉注射肝素 3 mg/kg,待全身肝素化〔凝血酶原激活时间(ACT) > 480 s〕后,常规主动脉及上、下腔静脉置管建立CPB。CPB均采用醋酸林格液加聚明胶肽预充,使用Stocker SC型心肺转流机、Medtronic膜式氧合器和Stockert III型变温水箱,非搏动性灌注,保持灌注流量在 2.2 ~ 2.6 L·min⁻¹·m⁻²,维持灌注压在 50 ~ 80 mmHg,CPB期间采用a稳态维持酸碱及电解质平衡。

1.5 干预措施:CPB结束后,对照组将剩余机血直接储存于无菌储血袋中待回输,试验组将剩余机血通过白细胞滤器(Pall LG6型,美国Pall公司)过滤后储存于无菌储血袋中,均于CPB停机后回输。

1.6 标本采集与检测:分别于术前(T1)、CPB后2h(T2)及回输机血后1、3、5d(T3、T4、T5)采集患者颈内静脉血6mL,其中3mL血加0.1%肝素抗凝,采用FACSCanto流式细胞仪(美国BD公司)检测全血中T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和自然杀伤细胞(NK细胞)数量,计算CD4⁺/CD8⁺比值;另外3mL血室温下放置2h,4℃离心15min取血浆,置于-70℃冰箱保存待测,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆中肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL-2、IL-6、IL-8)水平。为消除CPB时血液稀释对结果的影响,用Tavlor公式校正,校正值=实测值×麻醉诱导前Hct/取样时Hct,其中Hct为血细胞比容。

1.7 统计学方法:使用SPSS 23.0统计软件分析处理数据。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,重复测量设计的计量资料比较采用重

复测量设计的方差分析,两组间比较采用独立样本t检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况(表1):40例患者年龄21~65岁;体重指数18~32 kg/m²;ASA分级Ⅱ级25例,Ⅲ级15例;NYHA心功能分级Ⅱ级25例,Ⅲ级15例;LVEF > 0.50;既往无心脏手术史,无慢性肺部疾病史,无感染性疾病和免疫系统疾病史,肝肾功能未见异常。与对照组比较,试验组术后机械通气时间、ICU住院时间明显缩短(均 $P < 0.05$),而两组患者术前一般情况、术中资料及术后其他指标比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 两组患者细胞免疫功能指标比较(表2):与T1比较,两组患者T2~T5时血液中CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和NK细胞水平明显降低,T3~T4时血液中CD4⁺/CD8⁺比值明显降低(均 $P < 0.05$)。两组T1~T5各时间点血液中CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK细胞水平和CD4⁺/CD8⁺比值比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 两组患者血浆炎性细胞因子水平比较(表3):与T1比较,两组患者T2时血浆TNF-α、IL-6、IL-8水平即明显增高(均 $P < 0.05$),随后逐渐下降,试验组T5时已恢复到术前水平(均 $P > 0.05$),而对照组仍处于较高水平(均 $P < 0.05$);试验组T3~T5时血浆TNF-α、IL-6、IL-8水平较对照组进一步降低(均 $P < 0.05$)。两组T2~T5时血浆IL-2水平均明显低于T1时,但两组间各时间点比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表1 两组CPB下行心脏手术患者临床资料比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(例)		体重指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	ASA分级(例)		LVEF ($\bar{x} \pm s$)	主动脉阻断时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	CPB时间 (min, $\bar{x} \pm s$)
			男性	女性		Ⅱ级	Ⅲ级			
全部	40	47.88 ± 12.29	22	18	25.20 ± 3.33	25	15	0.590 ± 0.051	75.63 ± 4.91	107.45 ± 12.80
对照组	20	46.95 ± 12.78	13	7	25.85 ± 3.36	12	8	0.588 ± 0.055	76.35 ± 5.07	109.55 ± 12.16
试验组	20	48.80 ± 12.04	9	11	24.55 ± 3.27	13	7	0.593 ± 0.048	74.90 ± 4.76	105.35 ± 13.39
t/ χ^2 值		-0.471	1.616		1.240	0.107		-0.306	0.933	1.038
P值		0.640	0.204		0.222	0.744		0.761	0.357	0.306
组别	例数 (例)	手术时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	剩余机血回输量 (mL, $\bar{x} \pm s$)		机械通气时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	ICU住院时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	总住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	伤口感染 [例(%)]	肺感染 [例(%)]	
全部	40	192.13 ± 11.51	965.25 ± 114.94		8.62 ± 1.50	29.74 ± 3.32	21.55 ± 3.09	8(20.0)	4(10.0)	
对照组	20	193.20 ± 12.39	971.50 ± 115.68		9.16 ± 1.52	31.25 ± 3.18	22.45 ± 3.22	3(15.0)	3(15.0)	
试验组	20	191.05 ± 10.75	959.00 ± 116.84		8.07 ± 1.30	28.22 ± 2.78	20.65 ± 2.76	5(25.0)	1(5.0)	
t/ χ^2 值		0.586	0.340		2.434	3.209	1.899	0.156	0.278	
P值		0.561	0.736		0.020	0.003	0.065	0.693	0.598	

注:对照组将剩余机血直接储存于无菌储血袋中待回输,试验组将剩余机血通过白细胞滤器过滤后储存于无菌储血袋中待回输;CPB为体外循环,ASA分级为美国麻醉医师协会健康状态分级,LVEF为左室射血分数,ICU为重症加强治疗病房

表 2 两组 CPB 下行心脏手术患者不同时间点细胞免疫功能指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	NK 细胞 (%)
对照组	T1	20	66.30 ± 6.24	40.85 ± 5.27	26.45 ± 4.85	1.59 ± 0.31	5.75 ± 1.80
	T2	20	59.30 ± 6.19 ^a	35.15 ± 5.17 ^a	23.45 ± 4.90 ^a	1.55 ± 0.37	3.85 ± 1.60 ^a
	T3	20	52.30 ± 5.12 ^a	29.20 ± 5.03 ^a	22.10 ± 4.82 ^a	1.40 ± 0.31 ^a	3.35 ± 1.42 ^a
	T4	20	58.45 ± 5.38 ^a	34.45 ± 5.40 ^a	23.35 ± 4.83 ^a	1.51 ± 0.36 ^a	3.95 ± 1.50 ^a
	T5	20	63.65 ± 5.59 ^a	37.45 ± 5.37 ^a	25.05 ± 4.97 ^a	1.54 ± 0.34	4.95 ± 1.61 ^a
试验组	T1	20	67.65 ± 7.07	39.50 ± 4.46	25.70 ± 4.29	1.58 ± 0.31	6.05 ± 1.88
	T2	20	58.10 ± 6.33 ^a	33.85 ± 4.56 ^a	22.75 ± 4.24 ^a	1.54 ± 0.33	4.10 ± 1.68 ^a
	T3	20	51.55 ± 6.13 ^a	27.55 ± 4.49 ^a	20.85 ± 3.82 ^a	1.36 ± 0.32 ^a	3.20 ± 1.32 ^a
	T4	20	56.60 ± 6.25 ^a	32.95 ± 4.58 ^a	22.75 ± 4.20 ^a	1.49 ± 0.34 ^a	3.70 ± 1.38 ^a
	T5	20	62.20 ± 5.97 ^a	35.65 ± 5.06 ^a	24.25 ± 4.28 ^a	1.50 ± 0.30	4.80 ± 1.36 ^a

注：对照组将剩余机血直接储存于无菌储血袋中待回输，试验组将剩余机血通过白细胞滤器过滤后储存于无菌储血袋中待回输；CPB 为体外循环，T1 ~ T5 分别为术前、CPB 后 2 h 及回输机血后 1、3、5 d，NK 细胞为自然杀伤细胞；与本组 T1 比较，^a*P* < 0.05

表 3 两组 CPB 下行心脏手术患者不同时间点血浆炎症细胞因子水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	TNF-α (ng/L)	IL-2 (μg/L)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)
对照组	T1	20	26.15 ± 4.91	1.96 ± 0.65	15.80 ± 2.32	22.81 ± 3.41
	T2	20	39.08 ± 4.59 ^a	1.68 ± 0.64 ^a	37.65 ± 5.32 ^a	51.72 ± 6.03 ^a
	T3	20	33.82 ± 4.30 ^a	1.46 ± 0.63 ^a	31.38 ± 5.42 ^a	45.76 ± 5.33 ^a
	T4	20	31.66 ± 4.37 ^a	1.73 ± 0.62 ^a	23.96 ± 4.69 ^a	39.72 ± 4.28 ^a
	T5	20	28.48 ± 4.38 ^a	1.88 ± 0.64 ^a	18.92 ± 3.45 ^a	31.77 ± 3.85 ^a
试验组	T1	20	25.23 ± 3.77	2.08 ± 0.58	16.27 ± 2.45	21.72 ± 3.55
	T2	20	38.16 ± 3.07 ^a	1.77 ± 0.59 ^a	36.68 ± 5.03 ^a	50.25 ± 5.59 ^a
	T3	20	28.49 ± 4.66 ^{ab}	1.36 ± 0.59 ^a	25.98 ± 4.51 ^{ab}	38.98 ± 4.67 ^{ab}
	T4	20	27.56 ± 4.74 ^{ab}	1.66 ± 0.57 ^a	19.81 ± 3.11 ^{ab}	28.66 ± 4.62 ^{ab}
	T5	20	25.68 ± 3.82 ^c	1.76 ± 0.57 ^a	16.51 ± 2.54 ^c	22.42 ± 3.25 ^b

注：对照组将剩余机血直接储存于无菌储血袋中待回输，试验组将剩余机血通过白细胞滤器过滤后储存于无菌储血袋中待回输；CPB 为体外循环，T1 ~ T5 分别为术前、CPB 后 2 h 及回输机血后 1、3、5 d，TNF-α 为肿瘤坏死因子-α，IL-2 为白细胞介素-2，IL-6 为白细胞介素-6，IL-8 为白细胞介素-8；与本组 T1 比较，^a*P* < 0.05；与对照组同期比较，^b*P* < 0.01，^c*P* < 0.05

3 讨论

当前围手术期自体血回输越来越多，在心脏手术 CPB 结束后将储血器中的剩余机血回输也相当普遍^[6]，但由于 CPB 时异物表面与血液接触激活机体的细胞、体液免疫诱发 SIR，使剩余机血中含有大量活化的白细胞和炎症细胞因子，如将其直接回输势必会加重 SIR。CPB 诱发机体产生的 SIR 是心脏手术患者术后并发多器官功能障碍和死亡的重要原因，其中白细胞的激活是 CPB 术后机体损伤的始作俑者^[7-8]。研究显示，围手术期白细胞特别是中性粒细胞水平增高，与患者术后并发症发生率及病死率密切相关，白细胞滤器能够滤除 CPB 剩余机血中 99% 的白细胞，减轻 CPB 所诱发的 SIR^[9-10]。本研究中 40 例心脏术后患者 CPB 后剩余机血回输量为 (965.25 ± 114.94) mL，约占机体总血容量的 20% ~ 25%，在滤除 99% 的白细胞后回输，虽可减轻

白细胞诱发的炎症反应，但是否影响心脏手术患者术后免疫功能尚未知。

TNF-α 是机体受到有害刺激后最初分泌的炎性细胞因子，在 CPB 诱发的炎症反应中起关键启动作用，其可促使内皮细胞产生内皮素及一氧化氮，刺激周围细胞产生具有募集中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞的趋化因子，增加细胞黏附及促进更多的炎性介质生成，引发炎症级联反应；IL-6 是促炎细胞因子，对炎性刺激最为敏感，是组织损伤的早期敏感指标；IL-8 可引起局部的多核白细胞聚集和激活并释放炎性介质，它是反映机体损伤情况和炎症反应程度的重要指标^[11-13]。本研究显示，与术前比较，两组 CPB 后血浆 TNF-α、IL-6、IL-8 水平明显增高，证明 CPB 过程中血液与异物表面接触后激发了炎症级联反应。而与对照组比较，试验组术后 5 d 内血浆 TNF-α、IL-6、IL-8 水平明显减低，且术后 5 d 时血浆 TNF-α、

IL-6、IL-8 水平已经恢复至术前水平，而对照组仍高于术前水平，表明将剩余机血通过白细胞滤器滤过后回输可明显降低术后患者血浆中炎症细胞因子水平，减轻 CPB 诱发的炎症反应。同时我们发现，试验组术后机械通气时间、ICU 住院时间较对照组明显缩短，推测是由于白细胞滤器通过减轻 SIR，保护重要器官功能，从而缩短了患者术后机械通气时间和 ICU 住院时间。

机体免疫主要包括体液免疫及细胞免疫，T 淋巴细胞在机体的细胞免疫和体液免疫中发挥着重要作用。CPB 手术诱导机体发生复杂的细胞免疫及体液免疫反应，CPB 术后创伤反应及并发症与免疫功能失调有关。T 淋巴细胞作为机体重要的免疫调节、效应细胞，可能参与其发生和演变过程^[14]。CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺T 淋巴细胞亚群是细胞免疫功能的重要评价指标^[15]。CD3⁺ 反映细胞免疫功能

总体水平,其水平降低表明细胞免疫功能受到抑制;CD4⁺可识别外来抗原并介导产生炎性细胞因子,具有抗感染作用,CD4⁺降低将导致其他辅助淋巴细胞的功能减弱;CD4⁺的辅助性T细胞(Th)和CD8⁺的抑制性T细胞(Ts)在体内维持一定的比例,即CD4⁺/CD8⁺比值保持动态平衡是机体免疫功能稳定的因素,该比值降低表明T淋巴细胞亚群间的比例失衡,细胞免疫功能降低^[16]。IL-2作为Th1型细胞因子,是体内重要的T淋巴细胞生长因子,是维持机体正常免疫功能的关键因子^[17]。NK细胞是重要的免疫调节细胞,通过释放淋巴因子对T淋巴细胞、B淋巴细胞、骨髓干细胞等均有调节作用^[18]。已有研究表明,CPB下心内直视手术患者术后T淋巴细胞亚群和NK细胞活性降低,机体免疫功能降低,导致术后感染率明显高于其他手术创伤较大的无菌手术者^[5]。故本研究旨在探讨CPB结束后储血器中的剩余机血经过白细胞滤器过滤后回输是否会加重患者术后免疫功能的抑制,结果显示,两组患者术后血液中CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK细胞水平、CD4⁺/CD8⁺比值及血浆IL-2水平明显降低,证明心脏CPB手术后患者的细胞免疫功能被抑制。然而,与对照组比较,试验组CPB术后各时间点上述指标差异均无统计学意义,且两组患者术后住院时间、伤口感染发生率和肺感染发生率差异也无统计学意义,表明经白细胞滤器过滤后的体外循环机血回输,尽管滤除了99%的白细胞,但并不影响患者术后细胞免疫功能,也不会增加术后肺感染和伤口感染的发生率。

综上所述,经白细胞滤器过滤后的体外循环机血回输可减轻CPB下心脏手术患者的SIR,但并不影响患者的免疫功能,也不会增加术后感染率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张志永,黄宇光.术中自体血回输的临床和研究进展[J].中国输血杂志,2014,27(11):1093-1095. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2014.11.004.
- [2] Zhang ZY, Huang YG. Clinical and research progress on intraoperative autotransfusion [J]. Chin J Blood Transfusion, 2014, 27(11): 1093-1095. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2014.11.004.
- [3] Nuttall GA, Oliver WC, Ereth MH, et al. Comparison of blood-conservation strategies in cardiac surgery patients at high risk for bleeding [J]. Anesthesiology, 2000, 92(3): 674-682. DOI: 10.1097/0000542-200003000-00010.
- [4] 侯晓彬,肖明第.全身炎症反应综合征与体外循环[J].中国体外循环杂志,2004,2(2):119-121. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1403.2004.02.021.
- [5] Hou XB, Xiao MD. Systemic inflammatory response syndrome and extracorporeal circulation [J]. Chin J Extracorporeal Circ, 2004, 2(2): 119-121. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1403.2004.02.021.
- [6] Lim HK, Anderson J, Leong JY, et al. What is the role of leukocyte depletion in cardiac surgery? [J]. Heart Lung Circ, 2007, 16(4): 243-253. DOI: 10.1016/j.hlc.2007.01.003.
- [7] 岳红文,胡小琴,龙村,等.体外循环手术前后病人血清SIL-2R水平和T淋巴细胞亚群、NK细胞的变化及临床意义[J].中华麻醉学杂志,1997,17(1):8-10.
- [8] Yue HW, Hu XQ, Long C, et al. Changes in SIL-2R, lymphocyte subsets and natural killer cell activity during and after open heart surgeng [J]. Chin J Anesthesiol, 1997, 17(1): 8-10.
- [9] Vonk AB, Meesters MI, Garnier RP, et al. Intraoperative cell salvage is associated with reduced postoperative blood loss and transfusion requirements in cardiac surgery: a cohort study [J]. Transfusion, 2013, 53(11): 2782-2789. DOI: 10.1111/trf.12126.
- [10] Dvorak L, Pirk J, Cerny S, et al. The role of leukocyte depleting filters in heart transplantation: early outcomes in prospective, randomized clinical trial [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2006, 30(4): 621-627. DOI: 10.1016/j.ejcts.2006.07.022.
- [11] 胡金晓,王会颖,龙村,等.经白细胞滤器过滤后剩余机血的变化及输注后对患者炎症反应的影响[J].中国体外循环杂志,2014,12(2):96-98. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.02.09.
- [12] Hu JX, Wang HY, Long C, et al. The clinical study of infusion residual pump blood after CPB processed by leukocyte filter [J]. Chin J Extracorporeal Circ, 2014, 12(2): 96-98. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.02.09.
- [13] 姜晓芬,缪剑霞,池胜英,等.体外循环中白细胞滤除对心脏手术后患者肾功能的影响[J].中华麻醉学杂志,2007,27(4):301-304. DOI: 10.3760/j.issn.0254-1416.2007.04.003.
- [14] Jiang XF, Miao JX, Chi SY, et al. Effects of leukocyte depletion during cardiopulmonary bypass on kidney function in patients after cardiac surgery [J]. Chin J Anesthesiol, 2007, 27(4): 301-304. DOI: 10.3760/j.issn.0254-1416.2007.04.003.
- [15] 余超,顾娟,罗东.白细胞滤器联合血液回收机用于产科自体血回收的研究进展[J].中国输血杂志,2017,30(8):965-968. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2017.08.035.
- [16] Yu C, Gu J, Luo D. Research progress on leukocyte depletion filters and combined cell preservation used in obstetric cell salvage [J]. Chin J Blood Transfusion, 2017, 30(8): 965-968. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2017.08.035.
- [17] Maureira P, Vanhuysse F, Lekehal M, et al. Left main coronary disease treated by direct surgical angioplasty: long-term results [J]. Ann Thorac Surg, 2010, 89(4): 1151-1157. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2009.12.071.
- [18] Ueki M, Kawasaki T, Habe K, et al. The effects of dexmedetomidine on inflammatory mediators after cardiopulmonary bypass [J]. Anaesthesia, 2014, 69(7): 693-700. DOI: 10.1111/anae.12636.
- [19] 许惠仙,谢晶,类延娜,等.盐酸戊乙奎醚对ARDS大鼠炎性因子的影响[J].中华危重病急救医学,2018,30(8):764-767. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.010.
- [20] Xu HX, Xie J, Lei YN, et al. Anti-inflammatory effects of penehyclidine hydrochloride on acute respiratory distress syndrome in rats [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30(8): 764-767. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.010.
- [21] 倪海峰,肖颖彬.体外循环患者T淋巴细胞转录因子T-bet和GATA3的表达变化及意义[J].中华危重病急救医学,2017,29(12):1107-1111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.011.
- [22] Ni HF, Xiao YB. Expression and meaning of T-bet and GATA3 mRNA in T lymphocyte of patients during the operation with cardiopulmonary bypass [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29(12): 1107-1111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.011.
- [23] 魏明,刘佳,涂玲,等.自体血回输对心脏手术患者围手术期细胞免疫功能的影响[J].中国输血杂志,2014,27(12):1305-1307. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2014.12.010.
- [24] Wei M, Liu J, Tu L, et al. Effect of autologous blood transfusion on cytoimmunity function in patients undergoing cardiac operation [J]. Chin J Blood Transfusion, 2014, 27(12): 1305-1307. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2014.12.010.
- [25] Shirouzu Y, Ryschich E, Salnikova O, et al. Rapamycin inhibits proliferation and migration of hepatoma cells *in vitro* [J]. J Surg Res, 2010, 159(2): 705-713. DOI: 10.1016/j.jss.2008.07.035.
- [26] 唐德钧,付涌水,田兆嵩.输血与免疫抑制[J].中国输血杂志,2002,15(2):148-150. DOI: 10.3969/j.issn.1004-549X.2002.02.043.
- [27] Tang DJ, Fu YS, Tian ZS. Blood transfusion and immunosuppression [J]. Chin J Blood Transfusion, 2002, 15(2): 148-150. DOI: 10.3969/j.issn.1004-549X.2002.02.043.
- [28] 黄新华,张雅琴,姚华琪,等.异体输血与稀释式自体输血对剖宫产术患者细胞免疫功能影响的比较[J].中华麻醉学杂志,2016,36(2):199-202. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2016.02.020.
- [29] Huang XH, Zhang YQ, Yao HQ, et al. Comparison of effects of allogeneic blood transfusion and hemodiluted autotransfusion on cellular immune function in patients undergoing cesarean section [J]. Chin J Anesthesiol, 2016, 36(2): 199-202. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2016.02.020.

(收稿日期:2019-05-14)