

· 综述 ·

肺缺血-再灌注细胞因子和信号转导研究进展

吕镫烽(综述) 宋勇(审校)

【关键词】 缺血-再灌注; 肠; 细胞因子; 信号转导

中图分类号: Q257 文献标识码: A 文章编号: 1003-0603(2004)02-0120-04

近年来,随着临床治疗技术的发展,使许多组织、器官缺血后重新得到再灌注,损伤结构得到修复。但在有些情况下,经过一定时间缺血的组织和器官的功能结构,在得到血液再灌注时出现了明显障碍,称之为缺血-再灌注损伤(IRI)。损伤的机制与细胞因子和相应的信号转导有密切的关系。随着心肺复苏成功率的不提高和体外循环的广泛开展,肺缺血-再灌注损伤(LIRI)受到了越来越多的重视。现就所涉及 LIRI 的细胞因子和信号转导的研究进展进行简要综述。

1 细胞因子

1.1 致炎白细胞介素(IL):

1.1.1 IL-1 家族:研究表明 IL-1 β 不直接活化炎症性白细胞,但它引起 IL-8 分泌,通过改变前炎症介质或抗炎症细胞因子的表达和影响组织多形核白细胞(PMN)聚集而促进炎症的发展。Chang 等^[1]认为各种损伤中 IL-1 涉及肺微循环血栓闭塞和血管渗出增加,IL-1 β 在缺血后 30~120 min 持续增加,但在缺血后 2 h 和再灌注后 3 h 增加很少。Debets 等^[2]发现 IL-1 靠 IL-1R 连接蛋白-2 (IL-1Rrp2)来活化核因子- κ B (NF- κ B)。IL-10 与 IL-1 受体拮抗相似,能特异性地阻止 IL-1 所引起的反应。IL-1 δ 、IL-1 ϵ 、IL-1Rrp2 可能组成一个独立信号系统,与 IL-1 α 、IL-1 β 受体激动剂及 IL-1R1 功能相似,参与炎症反应。PMN 凋亡的失调所介导的组织损伤与 LIRI 密切相关,经 IL-1 处理过的动物(2 h)能够抑制自发性 PMN 凋

亡,同时 IL-1 β 诱导的 PMN 引起 NF- κ B 的活化,加重肺损伤。

1.1.2 IL-18:IL-18 是近年才发现的一种前炎症介质,能促进致炎因子的释放,上调细胞间黏附分子(ICAM)的表达。人 IL-18 还能抑制 IL-4 和 IL-10 的产生。IL-18 与 IL-1 可能有共同的受体成分,有潜在的 IL-1 转换酶(ICE)剪切位点^[3]。用 IL-18 抗体处理 LIRI 小鼠,发现 TNF- α 、IFN- γ 、IL-18 合成均减少,PMN 活性降低。Wyman 等^[4]在研究 LIRI 中证实 IL-18 升高,可改变 PMN 大小,还直接增加细胞内 Ca²⁺ 浓度。IL-18 激活 PMN 需 p38MAPK 的参与,IL-18 激活 p38 MAPK 主要是通过直接增加胞浆内 Ca²⁺ 浓度,PMN 的聚集可被 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)抑制剂 SB203580 和 Ca²⁺ 螯合剂阻断。Jordan 等^[5]在气管内给予重组 IL-18 时发现 IL-18 mRNA 表达上调,血管漏出明显增加,给予 IL-18 抗体、IL-18 结合蛋白可使炎症明显减轻。Arai 等^[6]发现 IL-18 和 IL-12 联合运用与 NF- κ B 有协同作用,同时给予 IL-18 和 IL-12 可致大量 γ -干扰素(IFN- γ)的产生。Dinarello 等^[7]也证实了 IL-18 是 IFN- γ 诱导剂,IL-18 拮抗剂通过阻止血管内皮黏附分子-1 (VEAM-1)的表达而减轻炎症反应。IL-8 该家族的所有成员几乎都通过刺激白细胞导致炎症,并可使细胞内游离钙浓度增加。现在认为由肿瘤坏死因子(TNF)和 IL-1 诱导的 PMN 活化主要是由于 TNF 和 IL-1 刺激的相关蛋白和 IL-8 的分泌,因此 IL-8 和相关的细胞因子可能是炎症的第二介质。Horiguchi 等^[8]通过研究认为,IL-8 能影响 PMN 一系列功能,但没有充足的证据证实它在各种炎症反应处能使 PMN 聚合和活化,但抗 IL-8 抗体可以阻止 PMN 组织损伤和渗出,暗示在急性炎症形成原因上起着重要的作用。

1.1.3 IL-6:IL-6 是一种具有免疫调节功能的细胞因子,在 LIRI 时,IL-6 可作为组织损伤的早期敏感指标,反映组织损伤程度^[9]。但 Waxman 等^[10]在人内皮细胞中发现,IL-6 和 IL-11 都通过减少氧介导的内皮损伤而对细胞起保护作用。Ward 等^[11]也发现在氧中毒动物模型中 IL-6 能显著提高存活率,机制是减少肺泡的毛细血管蛋白渗出、内皮和上皮基底膜损伤和脂质过氧化。

以上几种致炎因子中 IL-1 在损伤中发挥主要作用。近年来发现的 IL-18 是通过 PMN 聚集导致肺损伤,而 IL-8 作为炎症的第二介质备受瞩目。IL-6 主要作为组织损伤的敏感指标。

1.2 抗炎 IL:

1.2.1 IL-10:IL-10 主要抑制免疫应答,可致一氧化氮(NO)释放增多,抑制 TNF- α 、IL-1 β 等多种前致炎因子的生成达到保护组织的作用。Yoshidome 等^[12]发现肌肉注射转基因 IL-10 可减少 PMN 聚集,抑制肺 NF- κ B 的活性。Farivar 等^[13]在小鼠体内发现 IL-4 和 IL-10 在再灌注后 2 h 后显著升高,接受 IL-4 和 IL-10 抗体者 PMN 渗出明显增多,早期炎症因子 mRNA 表达也增多,而接受重组 IL-4、IL-10 者渗出、肺氧化物酶减少。所以在 LIRI 时,IL-4 和 IL-10 表达增加能降低肺损伤严重程度,归因于调节早期前炎症因子的表达。最近研究显示,内源性 IL-10 降低和 PMN 渗出,可能是通过阻止 IL-1 β 和远处 PMN 聚集而发挥作用。

1.2.2 IL-13:IL-13 在调节巨噬细胞功能和减少炎症因子产生方面与 IL-4 相似,下调炎症性细胞因子和趋化因子的合成,还可提高活性氧(100%O₂)介导损伤小鼠生存率,对 IRI 有保护作用。IL-13 有一些 IL-4 没有的功能,如上调 MHC II 类分子表达,促进 IgE 类型转变。Li 等^[14]发现小鼠急性呼吸窘迫综合征(ARDS)发生率与肺组织 IL-13 表达

基金项目:教育部留学回国人员科研启动基金(教外司留[2003]14号);中国博士后科学基金(2003033490)

作者单位:210002 南京,南京军区总医院呼吸科,南京大学医学院临床学院

作者简介:吕镫烽(1973-),男(汉族),江西省九江市人,硕士研究生,主治医师,主要从事急性肺损伤方面的研究。

增加有关。内源性 IL-13 和分泌性白细胞蛋白酶抑制剂 (SLPI) 一样, 在 LIRI 中起调节作用。IL-13、IL-10 通过干扰 I κ B- α 降解阻止 NF- κ B 活化, 而 SLPI 通过 I κ B- β 降解阻止 NF- κ B 活化^[15]。

综上所述, 在 LIRI 时 IL-10 主要通过抑制 PMN 聚集和 NO 产生而发挥作用, IL-13 却是起着调节作用。

1.3 TNF; TNF- α 是炎症反应中早期出现的介质, 可启动其它次级细胞因子例如 IL-18、IL- β 的产生, 直接趋化 PMN, 促进黏附分子的表达, 高浓度的 TNF 可以激发炎症连锁反应, 其血清水平与病情严重程度密切相关^[16]。一般刺激 TNF 产生的作用愈强, 产生细胞因子的量愈大, 在这种情况下, TNF 分泌 IL-1 和 IL-6 到循环中。Souza 等^[17] 研究磷酸二酯酶 4 (PDE4) 机制时发现, 它与 TNF- α 均能导致局部和远处器官的 IRI, 而 PDE4 阻滞剂抑制局部和远处器官血管渗出和 PMN 聚集, 但 TNF- α 抗体在这方面的作用比 PDE4 更有效。

1.4 ICAM-1; PMN 膜上的整合素 CD₁₁/CD₁₈ 和内皮细胞上的 ICAM-1 是介导 PMN 与内皮细胞黏附的主要黏附分子。在大鼠 LIRI 模型中, 体外证实血管紧张素转换酶抑制剂能减少 PMN 黏附和 ICAM-1 的表达, 阻止再灌注早期细胞和血管的损害和晚期的炎症反应^[18]。在 LIRI 时 ICAM-1 表达早期下调而晚期上调, 主要取决于再灌注持续的时间, 晚期 ICAM-1 上调与 IRI 导致的肺微血管渗漏增加相符合。用 ICAM-1 依赖的 PMN 聚集拮抗剂单克隆抗体来阻止 ICAM-1 和白细胞功能相关抗原 (LFA-1) 结合, 能够减轻 IRI。有报道 ICAM-1 阻断剂 IP01 不阻止 ICAM-2、ICAM-3 引起的 PMN 聚集, 却能够强烈地阻止 PMN 和内皮细胞的黏附^[19]。

TNF 与 IL-1 在 LIRI 时发挥重要的作用, 与病情和预后直接相关。而 ICAM-1 的参与是肺损伤必不可少的条件, 是未来研究的重点。

2 信号转导通路

2.1 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 途径: MAPKs 途径是细胞外信号引起细胞核反应的共同通路, 参与全身炎症反应及其调控机制。MAPKs 通路主要有 Ras/ERK、JNK/SAPK 和 p38/HOG-1 3 条途径。Ras/ERK 途径是 MAPK 信

号级联反应通路的原型, 其余 2 条途径是由细胞因子和生理应激激活的, 故又称 MAPKs 应激信号通路。

p38/HOG-1 途径在磷酸化信号转导中起中介作用。Zhang 等^[20] 证实了 MAPKs 3 个亚基在再灌注 15 min 后发生磷酸化, 不仅影响血红素氧合酶-1 (HO-1) 在肺和血管细胞中的表达, 并且涉及到上游 MAPKs 的通路。Hayashi 等^[21] 在研究缓激肽所致的 LIRI 机制时发现, 缓激肽是通过肺成纤维细胞刺激 IL-6 和 IL-8 的产生而造成肺损伤, 胞内信号转导通路是 p38 MAPK 和 ERK。用 MAPK/ERK 激酶或 p38MAPK 特异性阻止剂能明显减轻缓激肽的作用。Kawashima 等^[22] 用 FR 167653 可以减轻 LIRI 损伤, 与抑制 p38MAPK 活化有关, FR167653 是 TNF- α 、IL- β 强有力的抑制剂, 而起着调节 TNF- α 、IL- β 产生的作用。

Ras/ERK 途径可磷酸化胞浆蛋白、核内转录因子。ERK 还可磷酸化 ERKs 通路的上游蛋白, 并对该通路进行自身负反馈调节。Khadaroo 等^[23] 研究发现在 LIRI 中 IL-10 产生可被 p38MAPK 阻滞剂所抑制, 但 ERK 阻滞剂则无效。血栓调节蛋白 (TM) 通过抑制 ERK 依赖或不依赖 ICAM-1 的途径阻碍 PMN 和血管内皮细胞黏附, 减少 NF- κ B 和 ERK 激活。这些都显示了 TM 有抗炎特征^[24]。H₂O₂ 导致内皮细胞渗出增加, 也是通过 ERK₁/ERK₂ 信号转导途径, 能被特异性 MAPK 和 ERK 阻断剂 PD-98059 所抑制, 证实 H₂O₂ 通过 ERK₁/ERK₂ 激活而使内皮细胞和整合素紧密结合破坏^[25]。JNK/SAPK 途径也是 MAPKs 信号转导的重要组成部分, 可表达细胞因子。JNK/SAPK 可被细胞因子 (IL-1、TNF- α) 激活, 接受上游信号被激活而增强其转录活性。

MAPKs 是胞内信号转导途径中最主要的通路。在动物实验中, 通过阻止 p38MAPK 通路成功地减轻了 LIRI, 其具有良好的临床前景, 而 Ras/ERK 和 JNK/SAPK 途径尚在探索阶段。

2.2 NF- κ B 核转录因子 (TF): NF- κ B 激活引起前炎症介导物表达增加, 过度活化可致肺损伤。研究表明, 一些中间作用的蛋白激酶如蛋白激酶 C (PKC)、NF- κ B 诱导的激酶 (N2K)、酪氨酸蛋白激酶 (PTK) 等使 NF- κ B 活化, 使效应

细胞分泌多种炎症介质, 参与炎症过程。肺损伤发展与化学因子巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α) 和 MIP-2 持续表达密切相关。MIP-1 α 和 MIP-2 可趋化 PMN 到肺, 导致 ICAM-1 和诱导型 NO 合酶 (iNOS)、环氧合酶-2 (COX-2) 产生, 这些产物均受转录因子 NF- κ B 的调控, 加重肺损伤, 而给予 NF- κ B 抑制剂能明显地改善肺功能。在再灌注前给予环孢菌素对肺损伤有保护作用, 机制是抑制了 NF- κ B 的活性, 故能降低致炎细胞因子 mRNA 的表达, 在前转录水平起保护作用。研究表明, NF- κ B 是许多前炎症因子基因高水平转录所必需的 DNA 结合蛋白, 作为调节炎症介质介导损伤的中心转录因子, 是很多细胞因子发挥作用的最终途径。

2.3 三磷酸肌醇 (IP₃)/Ca²⁺ 途径和二酰甘油 (DG)/PKC 途径: IP₃ 在细胞中引起的生理效应几乎都通过 Ca²⁺ 信号系统介导完成。Tirupathi 等^[26] 认为炎症介质和 7 次跨膜-G 蛋白耦联受体 (GPCR) 结合, 提高细胞内 Ca²⁺ 浓度而使内皮渗出增加, 同时 IP₃ 激活 IP₃ 受体, 释放 Ca²⁺ 入胞浆, 进一步提高 Ca²⁺ 浓度, 也增加了内皮渗出和 NO 产生, 使前胞内炎症介质 mRNA 增高。在正常情况下, 细胞膜上不存在自由 DG, G 蛋白耦联型受体可以通过 PKC 途径激活 MAPKs, PKC 活化后可使 I κ B 磷酸化而脱离 NF- κ B, 后者向核内移动, 启动转录过程。PKC 尤其是 PKC- α 是活性氧 (ROS) 介导肺组织内皮细胞损伤的基本通路^[27]。

2.4 其它信使物质:

2.4.1 ROS: 越来越多的证据表明, LIRI 时, 在亚毒性水平产生的 ROS 在信号转导中充当第二信使。Tanaka 等^[28] 认为线粒体三磷酸腺苷调节的钾通道触发了 ROS 的产生, 导致组织损伤。Maulik 等^[29] 在研究氧化还原信号中发现, 短暂缺氧再氧合直接或间接产生 ROS, 导致氧化的应激, 直接引起组织损伤。有报道褪黑激素可阻止 ROS 导致的 LIRI 时细胞能量耗竭^[30]。血红素氧化酶-1 (HO-1) 通过血红素降解使铁离子聚集产生胆绿素和铁蛋白起到抗氧化作用, 产生的一氧化碳 (CO) 还有扩张血管和抗血小板聚集作用, 能维持组织微循环灌注。HO-1 系统作为缓解 IRI 一种新策略在器官移植方面得到广泛应用。

2.4.2 活性氮(RNS):NO 合成抑制剂通过 MAPKs 调控白细胞活化来调节急性肺损伤中的毛细血管通透性。Liu 等^[31]通过用 L-Name 阻止 NO 合成,不仅导致急性肺损伤,而且加重了全身炎症反应。国内张宏等^[32]报道活血化瘀中药能有效治疗 NO 过量所造成的组织损伤。在动物实验中证实缺血前吸入 NO 能明显改善气体交换,抑制肺组织 iNOS 表达,维持内皮型 NO 合酶(eNOS)正常表达,降低缺血所导致的肺功能损害,同时保护肺泡上皮细胞。有报道肺移植手术中,在再灌注早期吸入 NO,因降低了 ICAM-1、黄嘌呤氧化酶(XOD),同时内皮细胞产生的 NO 下调了 ICAM-1 的表达,减少 PMN 和内皮细胞的黏附,从而发挥保护肺组织的作用^[33]。

3 小结与展望

近几年来模拟细胞因子及其抗体的药物预防 LIRI 在动物模型中获得了很大的成功。但应用到临床后却未取得明显的疗效,主要是由于细胞因子数量及其种类繁多,相互作用形成了一个级联的网络系统,针对几种细胞因子难以阻止 LIRI 的进一步发展。但是细胞因子对机体所造成的影响最终是通过胞内外信号转导途径来完成的。阻断某些信号转导通路,如 FR167653 抑制 p38MAPK 活化,在有效地减少肺损伤的同时,还能调节细胞因子的产生。又如在再灌注前给予环孢菌素对肺损伤有保护作用,机制是抑制了 NF- κ B 活性,阻止了一系列致炎因子的产生。这些都为我们改变传统防治方案提供了有益的启示。同时信号转导途径又极为有限,从信号转导途径进行干预比针对细胞因子能取得更好的效果,而两者的密切关系为我们有效地干预提供了可能。我们以后的研究重点应着眼于信号转导途径的具体作用机制上,才能更好地减少 LIRI 的发生。

参考文献:

- Chang D M, Hsu K, Ding K, *et al.* Interleukin - 1 in ischemia - reperfusion acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156(4 pt 1): 1230 - 1234.
- Debets R, Timans J C, Homey B, *et al.* Two novel IL - 1 family members, IL - 1 delta and IL - 1 epsilon, function as an antagonist and agonist of NF - kappa B activation through the orphan IL - 1 receptor - related protein 2 [J]. *J Immunol*, 2001, 167(3): 1440 - 1446.
- Fournout S, Dozois C M, Yerle M, *et al.* Cloning chromosomal location, and tissue expression of the gene for pig interleukin - 18 [J]. *Immunogenetics*, 2000, 51(4 - 5): 358 - 365.
- Wyman T H, Dinarello C A, Banerjee A, *et al.* Physiological levels of interleukin - 18 stimulate multiple neutrophil functions through p38 MAP kinase activation [J]. *J Leukoc Biol*, 2002, 72(2): 401 - 409.
- Jordan J A, Guo R F, Yun E C, *et al.* Role of IL - 18 in acute lung inflammation [J]. *J Immunol*, 2001, 167(12): 7060 - 7066.
- Arai N, Akamatsu S, Arai S, *et al.* Interleukin - 18 in combination with IL - 2 enhances natural killer cell activity without inducing large amounts of IFN - gamma in vivo [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2000, 20(2): 217 - 224.
- Dinarello C A. Interleukin - 18, a proinflammatory cytokine [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2000, 11(3): 483 - 486.
- Horiguchi H, Harada A, Oguma E, *et al.* Cadmium - induced acute hepatic injury is exacerbated in human interleukin - 8 transgenic mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2000, 163(3): 231 - 239.
- 卞建民, 王书奎, 江滨, 等. 多种细胞因子监测对严重感染患者的意义 [J]. *中国危重病急救医学*, 2002, 14(6): 353 - 355.
- Waxman A B, Mahboubi K, Knickelbein R G, *et al.* IL - 11 and IL - 6 protect cultured human endothelial cells from H₂O₂ - induced cell death [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003 May 1 [Epub ahead of print].
- Ward N S, Waxman A B, Homer R J, *et al.* Interleukin - 6 - induced protection in hyperoxic acute lung injury [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000, 22(5): 535 - 542.
- Yoshidome H, Kato A, Edwards M J, *et al.* Interleukin - 10 suppresses hepatic ischemia reperfusion injury in mice: implications of a central role for nuclear factor Kappa B [J]. *Hepatology*, 1999, 30(1): 203 - 208.
- Farivar A S, Krishnadasan B, Naidu B V, *et al.* Endogenous interleukin - 4 and interleukin - 10 regulate experimental lung ischemia reperfusion injury [J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(1): 253 - 259.
- Li Qi, Qian Guisheng, Zhang Qing, *et al.* The change in IL - 13 mRNA expression in rat lungs with acute pulmonary injury induced big lipopolysaccharide [J]. *Chin J Burns*, 2002, 18(3): 145 - 148.
- Ward P A, Lentsch A B. Endogenous regulation of the acute inflammatory response [J]. *J Immunol*, 2001, 167(3): 1769 - 1777.
- Hiyama A, Takeda J, Kotake Y, *et al.* A human urinary protease inhibitor (ulinastatin) inhibits neutrophil extracellular release of elastase during cardiopulmonary bypass [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1997, 11: 580 - 584.
- Souza D G, Cassali G D, Poole S, *et al.* Effects of inhibition of PDE4 and TNF - alpha on local and remote injuries following ischemia and reperfusion injury [J]. *Br J Pharmacol*, 2001, 134(5): 985 - 994.
- Guba M, Steinbauer M, Buchner M, *et al.* Differential effects of short - term ace - and ATI - receptor inhibition on post - ischemic injury and leukocyte adherence in vivo and in vitro [J]. *Microcirculation*, 2000, 7(1): 13 - 23.
- Shannon J P, Silva M V, Brown D C, *et al.* Novel cyclic peptide inhibits intercellular adhesion molecule - 1 - mediated cell aggregation [J]. *J Leukoc Biol*, 2001, 70(2): 192 - 198.
- Zhang X, Bedard E L, Potter R, *et al.* Mitogen - activated protein kinases regulate HO - 1 gene transcription after ischemia - reperfusion lung injury [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 283(4): L815 - L829.
- Hayashi R, Yamashita N, Matsui S, *et al.* Bradykinin stimulates IL - 6 and IL - 8 production by human lung fibroblasts through ERK and p38 MAPK - dependent mechanism [J]. *Eur Respir J*, 2000, 16(3): 452 - 458.
- Kawashima Y, Takeyoshi I, Otani Y, *et al.* FR167653 attenuates ischemia and reperfusion injury of the rat lung with suppressing p38 mitogen - activated protein kinase [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2001, 20(5): 568 - 574.
- Khadaroo R G, Lu Z, Powers K A, *et al.* Impaired activation of mitogen - activated protein kinases after hemorrhagic shock [J]. *Surg*, 2002, 132(2): 360 - 364.
- Conway E M, Van de Wouwer M, Pollefeyt S, *et al.* The lectin - like domain of tyrobbomodulin confers protection from neutrophil - mediated tissue damage by suppressing adhesion molecule expression via nuclear factor kappa B and mitogen - activated protein kinase pathways [J]. *Am J Physiol Heart Crit Physiol*, 2002, 283(2): H598 - 605.
- Rothstein E C, Byron K L, Reed R E, *et al.* H₂O₂ - induced Ca²⁺ overload in NRVM involves ERK1/2 MAP kinases: role for an NHE - 1 - dependent pathway [J]. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 1999, 114 (Suppl) 1: 75P - 80P.
- Tirupathi C, Minshall R D, Paria B C,

- et al.* Role of Ca^{2+} signal in the regulation of endothelial permeability [J]. *Vascul Pharmacol*, 2002, 39(4-5):173-185.
- 27 Siflinger - Birnboim A, Johnson A. Protein kinase C modulates pulmonary endothelial permeability; a paradigm for acute lung injury [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 284(3):L435-L451.
- 28 Tanaka K, Weihsrauch D, Ludwig L M, *et al.* Mitochondrial adenosine triphosphate-regulated potassium channel opening acts as a trigger for isoflurane-induced preconditioning by generating reactive oxygen species [J]. *Anesthesiology*, 2003, 98(4):935-943.
- 29 Maulik N, Das D K. Redox signaling in vascular angiogenesis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2002, 33(8):1047-1060.
- 30 Cuzzocrea S, Reiter R J. Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury [J]. *Ann Transplant*, 2000, 5(4):5-11.
- 31 Liu Peitan, Xu Baohuan, Hock C E. Inhibition of nitric oxide synthesis by L-name exacerbates acute lung injury induced by hepatic ischemia-reperfusion [J]. *Shock*, 2001, 16(3):211-217.
- 32 张宏, 王梦义, 陈樱, 等. G-菌肺炎早期活血化瘀中药干预治疗对细胞因子释放的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2001, 8(4):219-221.
- 33 Lindemann S, Sharafi M, Spiecker M, *et al.* No reduces PMN adhesion to human vascular endothelial cells due to downregulation of ICAM-1 mRNA and surface expression [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 278(2):C292-C302.

(收稿日期:2003-09-14)

修回日期:2003-11-10)

(本文编辑:李银平)

• 经验交流 •

270 例危重患者急救时行高位气管切开术临床分析

张积礼 庞海涛 吴忠 赵永前 习尚芝

【关键词】 高位气管切开术; 急救手术; 危重患者

中图分类号:R459.7 文献标识码:B 文章编号:1003-0603(2004)02-0123-01

对 270 例危重患者急救时采用高位气管切开术, 效果良好, 报告如下。

1 病例与方法

1.1 病例: 1998 年 9 月—2002 年 9 月我科积极参与急救危重患者 270 例, 其中男 179 例, 女 91 例; 年龄 8 个月~70 岁, 平均年龄 43.6 岁。有重型颅脑损伤伴昏迷 140 例, 患者确诊后均收入 ICU 病房, 采用日本监护系统动态监测患者颅内压、血压、脉搏血氧饱和度及心电图, 分析患者颈动脉血气分析及颈静脉电解质情况^[1]。出现适应证后局麻行高位气管切开术。

1.2 方法: 患者仰卧位、垫肩、头后仰, 术者在患者右侧, 左拇指及中指固定喉和气管。一般于喉节下 1~2 cm 处、颈正中取竖形切口, 长约 3 cm。切开皮肤, 然后与助手用止血钳沿颈部白色筋膜线, 钝性分离两侧胸骨舌骨肌及胸骨甲状肌。同时将拉钩交替使用, 均匀地将肌肉拉向两侧, 轻松地暴露出气管 1~2 气管环。据此挑切开气管环, 并撑开, 有气体及分泌物喷出, 立即用吸引器吸干净, 放入适当的气管套管。若需借助呼吸机辅

助呼吸者, 直接插入气管插管, 然后缝合切口。术后气管套管留置时间视患者昏迷程度及呼吸状况而定, 一般 3~6 d 即可拔管, 留置时间最长者为 36 d。

2 结果

270 例行高位气管切开患者中, 高血压脑血管意外 102 例, 胸部挤压复合伤 12 例, 重度有机磷农药中毒并昏迷 8 例, 喉梗塞 4 例, 其它 4 例, 242 例患者经综合抢救成功, 抢救成功率为 89.62%, 且均顺利拔管, 切口愈合良好, 术后随访 1 个月~3 年, 除死亡者外, 均无发现呼吸困难和发音改变, 亦无气管狭窄及拔管困难等并发症。

3 讨论

以往气管切开适应证为喉阻塞、下呼吸道阻塞、颈部外伤、出现 2 度呼吸困难。但近年来其适应证扩大到了各种原因引起的昏迷, 如神经系统疾病、脊髓灰质炎、颅脑损伤、脑血管疾病、破伤风及各种中毒性麻痹等, 亦适于口腔、咽喉部较大手术和全身麻醉无法经口插管的病例。手术时机要根据患者病情的发展、体质和局部解剖情况及医院设备、技术条件而定^[2]。我们主张, 只要有适应证存在, 当尽早实施手术, 为进一步对症急救治疗抢时间。采用高位气管切开患者的体位对术者操作极为便利, 切口一般在甲状软骨之喉节(这是该手术一个重要解剖标志)下两横指处即约为 1~2 cm

取竖切口为宜^[3], 用质量分数为 1% 的利多卡因局部麻醉不但可减轻因疼痛刺激而加重的原发病, 而且对术者钝性分离、理清解剖层次、减少术中出血、清晰暴露术野有利。切开颈前皮肤沿颈部白色筋膜线(这是该手术另一重要解剖标志)与助手钝性分离两侧胸骨舌骨肌及胸骨甲状肌, 同时将拉钩交替使用, 均匀地将肌肉拉向两侧, 轻松暴露气管, 这样操作, 出血量极少, 约为 1~3 ml, 且 3~5 min 左右完成手术, 简化了手术步骤, 提高了手术效率, 为进一步对症急救治疗抢时间。术中确认气管的方法有 3 种: ①视诊: 分离气管前筋膜后, 可见到白色的气管环; ②触诊: 手指可能触及有弹性的气管环; ③穿刺: 用空针管穿刺可抽到气体。对于有剧烈咳嗽者, 气管切开后沿气管套管滴入 3~5 滴 1% 利多卡因表面麻醉气管黏膜, 缓解咳嗽。

参考文献:

- 胡殿雷, 柳宪华, 于效良, 等. 重型颅脑损伤合并急性呼吸窘迫综合征 36 例临床分析 [J]. *中国危重病急救医学*, 2002, 14(9):564-565.
- 郑中立, 主编. 耳鼻咽喉科治疗学 [M]. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 272-277.
- 靳惠民, 王金山, 赵岭梅, 等. 快速高位气管切开术的临床研究 [J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 2002, 4(37):146-147.

(收稿日期:2003-12-11)

(本文编辑:李银平)

作者单位: 736200, 甘肃省敦煌市人民医院

作者简介: 张积礼 (1950-), 男 (汉族), 甘肃省人, 主任医师。

通信作者: 庞海涛, 电话: 0937-8859161。