

# 体外循环中低流量肺动脉灌注对肺功能的影响

周成斌, 张镜方<sup>1</sup>, 肖营凯<sup>1</sup>, 章晓华<sup>1</sup>, 肖学钧<sup>1</sup>, 祁周措<sup>2</sup>

(广东省人民医院 // 广东省心血管病研究所 1. 心外科, 2. 中心实验室, 广东 广州 510080)

**摘要:**【目的】探讨体外循环中低流量肺动脉灌注对肺功能影响的作用机理。【方法】体质量 18~22 kg 的杂种犬 10 只, 随机分为对照组(n=5)和肺灌注组(n=5)。常规建立体外循环。肺灌注组用氧合血 30 mL/(kg·min) 灌注肺动脉。分别于转流前, 停体外循环即刻, 转流后 1 h, 转流后 2 h 采集数据, 计算氧合指数、肺动态顺应性。检测肺静脉血丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、细胞间黏附分子 1(ICAM-1)和 P 选择素。【结果】转流后肺灌注组犬的肺动态顺应性和氧合指数明显高于对照组 (P<0.05)。两组肺静脉血 MDA 和 SOD 总体差异有统计学意义 (P<0.05), 肺灌注组 MDA 含量低于对照组, SOD 活性高于对照组。肺灌注组肺静脉血 ICAM-1、P 选择素含量均低于对照组 (P<0.05)。【结论】低流量持续肺动脉灌注通过减轻肺缺血再灌注损伤和粘附分子的激活来降低体外循环中的肺损伤。

关键词: 体外循环; 肺损伤; 黏附分子

中图分类号: R541.1

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2006)03-0289-04

## Effects of Continuous Perfusion of Pulmonary Arteries with Low Blood Flow during Total Cardiopulmonary Bypass on Lung Function

ZHOU Cheng-bin<sup>1</sup>, ZHANG Jing-fang<sup>1</sup>, XIAO Ying-kai<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-hua<sup>1</sup>, XIAO Xue-jun<sup>1</sup>, QI Zhou-cuo<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiac Surgery, 2. Research Centers of Medical Science, Guangdong Provincial People's Hospital // Guangdong Provincial Cardiovascular Institute, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** 【Objective】To study the effect of continuous perfusion of pulmonary arteries with low blood flow during total cardiopulmonary bypass on the lung function. 【Methods】Ten mixed-breed dogs (18-22 kg) were randomly divided into the control group (n=5) and pulmonary perfusion group (n=5). All dogs underwent total cardiopulmonary bypass for two hours. The continuous pulmonary perfusion with 30 mL/(kg·min) flow was used in pulmonary perfusion group. The lung dynamic compliances and oxygen index were detected before bypass, at the end of bypass, 1 h after bypass, and 2 h after bypass. The concentrations of monodialdehyde (MDA), activity of superoxide dismutase (SOD), intercellular adhesion molecular-1 (ICAM-1) and P-selectin in blood sample from pulmonary vein at respective time were assayed. 【Results】The lung dynamic compliances and oxygen index of pulmonary perfusion group were better than those of control group after bypass (P<0.05). The concentration of MDA of pulmonary perfusion group was lower than those of control group, and SOD activity of pulmonary perfusion group was higher than those of control group (P<0.05). The concentrations of ICAM-1 and P-selectin of pulmonary perfusion group were lower than those of control group after bypass (P<0.05). 【Conclusion】Continuous perfusion of pulmonary arteries with low blood flow can prevent lung injury related to the ischemia-reperfusion injury and activation of adhesion molecular during total cardiopulmonary bypass.

Key words: cardiopulmonary bypass; lung injury; adhesion molecular

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2006, 27(3):289-292]

肺损伤是体外循环的严重并发症, 特别是在婴幼儿先天性心脏病患儿中<sup>[1]</sup>。研究表明, 体外循

环减少支气管动脉供血, 造成肺缺血损伤以及随后的再灌注损伤。中性粒细胞(polymorphonuclear

收稿日期: 2005-10-08

基金项目: 广东省医学科研基金资助项目(A2002069)

作者简介: 周成斌(1972-), 男, 湖南长沙人, 主治医师. E-mail: zcbwww@163.com

neutrophil leukocytes, PMNs)和血管内皮细胞通过粘附分子相互作用,在肺损伤中发挥重要作用。本研究设想采用低流量灌注肺动脉,减少体外循环中肺缺血再灌注损伤,观察肺功能和血浆黏附分子的变化。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验分组

体质量 18~22 kg 的杂种犬 10 只(中山大学实验动物中心提供),采用抛硬币法随机分为对照组( $n=5$ )和肺灌注组( $n=5$ )。

### 1.2 动物模型的建立

禁食 24 h, 氯胺酮 10 mg/kg、阿托品 0.5 mg 肌注麻醉,气管插管,接西门子 900C 呼吸机。呼吸机参数: SIMV 模式,吸入氧分数( $FI_{O_2}$ ) 1.0,潮气量(tidal volume, TV, 量符号  $V_t$ ) 12~15 mL/kg,呼吸频率(RR) 18  $min^{-1}$ 。对照组正中开胸,肝素化(3 mg/kg)后分别于升主动脉、右房插入 F16 动脉灌注管和 F30 静脉引流管,建立常规体外循环。肺灌注组同样建立常规体外循环,又经肺动脉插入 F10 动脉灌注管,左房放置 F18 静脉引流管。两组动物浅低温高流量 100 mL/(kg·min) 转流 120 min,升主动脉阻断 90 min,转流期间停用呼吸机。肺灌注组在升主动脉阻断后用氧合血持续灌注肺动脉,流量为 30 mL/(kg·min),升主动脉开放后停止肺动脉灌注。心肌保护采用改良 St.Thomas 液 10 mL/kg,每 30 min 灌注 1 次。体外循环结束后恢复机械通气,参数同前,观察 2 h。

体外循环装置包括滚轴泵(Storket 型心肺机)、人工膜肺(东莞科威公司提供)、心脏停跳液灌注装置(顺德乐从德润医械化工有限公司)。预充液包括林格液 300 mL、犬血 300 mL、肝素 20 mg、碳酸氢钠 30 mL、地塞米松 5 mg。对照组常规安装人工膜肺。肺灌注组从人工膜肺动脉端出口

分出 2 支旁路,1 支旁路接升主动脉插管,另 1 支旁路经另一灌注泵控制,与肺动脉插管连接;左、右房静脉引流管通过重力引流血液回到储血瓶。

### 1.3 数据采集

分别于转流前,停体外循环即刻,转流后 1 h,转流后 2 h 采集动脉血气,计算氧合指数(氧合指数 =  $PaO_2/FiO_2$ )。记录潮气量( $V_t$ )、气道峰压(peak inspiration pressure, PIP)及 PEEP 值,计算肺动态顺应性(C):  $C=V_t/(PIP-PEEP)$ 。采肺静脉血 5 mL,经 EDTA(1 mg/mL)抗凝,3 000 r/min 离心后,留上清-80 保存。化学比色法检测肺静脉血丙二醛(MDA)含量和超氧化物歧化酶(SOD)活性(南京建成生物工程研究所提供试剂盒),ELISA 方法检测细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1),和 P 选择素(P-selectin, RapidBio Lab, USA)。透射电镜观察肺脏形态学变化。

### 1.4 统计方法

数据用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,SPSS 10.0 软件处理数据,组内采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 法;转流前两组各指标采用 t 检验比较均衡性,用重复方差分析方法比较组间差异,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 肺功能变化

表 1 显示转流前两组犬的肺动态顺应性和氧合指数无显著性差异(肺动态顺应性  $t=1.049$ ,  $P=0.333$ ; 氧合指数  $t=0.159$ ,  $P=0.877$ )。转流后对照组和肺灌注组犬的肺动态顺应性均较转流前减低( $P<0.05$ )。组间比较,两组肺动态顺应性总体差异有统计学意义( $F=6.008$ ,  $P=0.040$ ),转流后对照组肺动态顺应性低于肺灌注组。对照组和肺灌注组转流后 1、2 h 氧合指数明显下降( $P<0.05$ )。组间比较,两

表 1 两组犬肺动态顺应性和氧合指数的比较

Table 1 Comparison of lung dynamic compliance(LDC) and oxygen index of two groups at different time points ( $n=5, \bar{x} \pm s$ )

	Group	Before CPB	End of CPB	1 h after CPB	2 h after CPB	F	P
LDC(mL/H <sub>2</sub> O)	Control	37.8 $\pm$ 2.7	23.7 $\pm$ 4.7 <sup>1)</sup>	24.9 $\pm$ 3.5 <sup>1)</sup>	23.7 $\pm$ 3.3 <sup>1)</sup>	18.102	0.000
	LP	35.2 $\pm$ 4.7	29.9 $\pm$ 2.2 <sup>2)</sup>	28.5 $\pm$ 2.5 <sup>3)</sup>	29.6 $\pm$ 2.3 <sup>4)</sup>	4.71	0.015
Oxygen index(mmHg)	Control	416 $\pm$ 62	347 $\pm$ 83	207 $\pm$ 33 <sup>1)</sup>	175 $\pm$ 32 <sup>1)</sup>	20.138	0.000
	LP	436 $\pm$ 56	380 $\pm$ 43	286 $\pm$ 92 <sup>1)</sup>	254 $\pm$ 29 <sup>1)</sup>	9.962	0.001

CPB: cardiopulmonary bypass; LP: lung perfusion; LDC: lung dynamic compliance.

Compared with the time before CPB, 1)  $P=0.000$ ; 2)  $P=0.015$ ; 3)  $P=0.004$ ; 4)  $P=0.011$

组氧合指数之间总体差异有统计学意义 ( $F=5.417$ ,  $P=0.048$ ), 转流后对照组氧合指数低于肺灌注组。

## 2.2 肺静脉血 MDA 和 SOD 的变化

转流前两组犬肺静脉血 MDA 含量和 SOD 活性没有显著差异 (MDA  $t=0.449$ ,  $P=0.665$ ; SOD  $t=0.346$ ,  $P=0.738$ )。转流后对照组 MDA 含量进行性增高, 但没有统计学意义; 肺灌注组 MDA 含量较

转流前明显增高 ( $P < 0.05$ )。组间比较, 两组肺静脉血 MDA 含量总体差异有统计学意义 ( $F=5.57$ ,  $P=0.046$ ), 对照组肺静脉血 MDA 含量高于肺灌注组。转流后对照组 SOD 活性没有显著性变化, 肺灌注组 SOD 活性升高 ( $P < 0.05$ )。两组间 SOD 活性之间总体差异有统计学意义 ( $F=8.015$ ,  $P=0.022$ ), 肺灌注组 SOD 活性高于对照组。见表 2。

表 2 两组犬肺静脉血 MDA 和 SOD 的变化

Table 2 Changes of MDA and SOD of two groups in pulmonary vein at different time points (n=5,  $\bar{x} \pm s$ )

	Group	Before CPB	End of CPB	1 h after CPB	2 h after CPB	F	P
MDA (nmol/mL)	Control	6.0 $\pm$ 2.5	13.1 $\pm$ 6.7	14.0 $\pm$ 5.9	13.2 $\pm$ 3.7	3.863	0.069
	LP	5.4 $\pm$ 1.3	8.6 $\pm$ 2.5 <sup>1)</sup>	8.8 $\pm$ 1.4 <sup>2)</sup>	8.6 $\pm$ 0.9 <sup>3)</sup>		
SOD (U/mL)	Control	49.3 $\pm$ 4.4	75.4 $\pm$ 6.5	56.4 $\pm$ 20.0	67.1 $\pm$ 7.8	2.224	0.125
	LP	46.7 $\pm$ 8.5	84.9 $\pm$ 24.0 <sup>4)</sup>	91.3 $\pm$ 28.8 <sup>5)</sup>	99.5 $\pm$ 11.3 <sup>6)</sup>		

CPB: cardiopulmonary bypass; LP: lung perfusion; MDA: monodialdehyde; SOD: superoxide dismutase.

Compared with the time before CPB, 1)  $P=0.006$ ; 2)  $P=0.004$ ; 3)  $P=0.007$ ; 4)  $P=0.008$ ; 5)  $P=0.003$ ; 6)  $P=0.001$

## 2.3 肺静脉血黏附分子变化

转流前两组犬肺静脉血 ICAM-1 和 P 选择素含量没有显著差异 (ICAM-1  $t=0.161$ ,  $P=0.876$ ; P 选择素  $t=0.083$ ,  $P=0.936$ )。转流后两组 ICAM-1 含量较转流前明显增高 ( $P < 0.05$ ); 组间比较, 两组 ICAM-1 含量总体差异有统计学意义 ( $F=6.341$ ,  $P=0.036$ ), 对照

组 ICAM-1 含量高于肺灌注组。组内比较, 对照组转流结束后 1 h、2 h P 选择素含量比转流前明显增高 ( $P < 0.05$ ); 肺灌注组转流后 2 h P 选择素含量也较转流前增高 ( $P < 0.05$ )。组间比较, 两组 P 选择素总体差异有统计学意义 ( $F=9.735$ ,  $P=0.014$ ), 肺灌注组 P 选择素含量低于对照组。见表 3。

表 3 两组犬肺静脉血 ICAM-1 和 P 选择素的比较

Table 3 Comparison of the concentration of ICAM-1 and P-Selectin in pulmonary vein between two groups of dogs

at different time points

(n=5,  $\bar{x} \pm s$ )

		Before CPB	End of CPB	1 h after CPB	2 h after CPB	F	P
ICAM-1 (ng/mL)	Control	40.3 $\pm$ 1.1	62.3 $\pm$ 6.6 <sup>1)</sup>	75.9 $\pm$ 10.0 <sup>2)</sup>	98.0 $\pm$ 14.1 <sup>2)</sup>	25.101	0.000
	LP	41.5 $\pm$ 3.7	50.6 $\pm$ 1.6	66.1 $\pm$ 13.8 <sup>3)</sup>	65.7 $\pm$ 13.8 <sup>4)</sup>		
P-selectin (ng/mL)	Control	3.3 $\pm$ 1.8	6.1 $\pm$ 3.4	10.7 $\pm$ 1.5 <sup>5)</sup>	15.4 $\pm$ 4.2 <sup>2)</sup>	16.196	0.000
	LP	3.4 $\pm$ 2.0	6.4 $\pm$ 1.9	6.4 $\pm$ 2.7	9.0 $\pm$ 3.9 <sup>6)</sup>		

CPB: cardiopulmonary bypass; ICAM-1: intercellular adhesion molecular-1; LP: lung perfusion.

Compared with the time before CPB, 1)  $P=0.005$ ; 2)  $P=0.000$ ; 3)  $P=0.010$ ; 4)  $P=0.011$ ; 5)  $P=0.001$ ; 6)  $P=0.006$

## 2.4 肺组织形态学变化

透射电镜见对照组肺组织超微结构改变显著, 气血屏障显著增厚, 型肺泡上皮细胞板层小体排空, 微绒毛减少; 而肺灌注组气血屏障正常, 肺泡型上皮细胞线粒体无肿胀, 板层小体完整, 微绒毛丰富(图 1, 2)。

## 3 讨论

肺脏循环依赖肺动脉和支气管动脉供应。体

外循环中心脏停跳, 上下腔静脉阻断, 肺脏血流由支气管动脉供应。研究表明体外循环开始, 支气管动脉的流量减少到生理水平的 13%, 直到体外循环结束后 1 h 才恢复<sup>[2]</sup>。肺缺血引起血管内皮功能紊乱, 血管通透性增强, 血管阻力增加, 影响体外循环后肺功能恢复。有学者采用类似心肌保护的方法, 灌注低温肺保护液, 减轻肺血管内皮损伤<sup>[3]</sup>。也有学者运用低温含血保护液单次灌注肺动脉, 减轻肺脏炎症反应<sup>[4]</sup>。但是没有从根本上改变体外循环中主动脉阻断期间肺缺血状态。

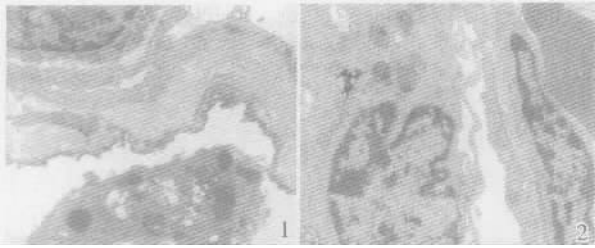


图 1 对照组肺组织电镜形态学变化

图 2 灌注组肺组织电镜形态学变化

Fig.1 Lung tissue of control group of electron microscopy

Alveolar - vessel barrier of lung tissue widen, lamellar body (secreting surfactant) of alveolar type cells deplete, and microvillus of alveolar type cells decrease

Fig.2 Lung tissue of pulmonary perfusion group of electron microscopy

Alveolar - vessel barrier of lung tissue normally, mitochondria of alveolar type cells no swelling, lamellar body (secreting surfactant) of alveolar type cells unchanged, and microvillus of alveolar type cells abundant

Kuratani 等<sup>[5]</sup>报道支气管动脉血流为主动脉血流的 25% 时, 肺功能障碍和超微结构改变减轻。Serraf 等<sup>[6]</sup>研究表明全流量体外循环中保留一定的肺血流能够保护肺组织的 ATP 含量和氧合能力。本研究用 30 mL/(kg·min) 含氧血持续灌注肺动脉, 显示肺动态顺应性较常规体外循环术后有明显改善, 肺通气和肺换气功能的改变也显著减轻。表明低流量含氧血持续肺动脉灌注对体外循环肺损伤具有一定保护作用。术后肺静脉血中 MDA 含量较传统体外循环的数值低, 而 SOD 活性较传统体外循环的数值高。MDA 的高低反应缺血再灌注损伤时机体受自由基攻击的严重程度, SOD 的变化反应机体清除自由基的能力, 本研究中两者的变化间接说明低流量肺动脉灌注能够减轻肺缺血再灌注损伤。

体外循环引起肺损伤的作用机制除了肺缺血再灌注损伤以外, 还与体外循环引起的系统性炎症反应有关。转流过程中 PMNs 被大量激活, 通过黏附分子与内皮细胞黏附, 随后在趋化因子如白介素 8 的作用下 PMNs 移行到血管内皮细胞之外。激活的 PMNs 释放溶酶、活性氧和花生四烯酸代谢产物, 造成血管内皮细胞和其他肺组织细胞的广泛损伤。在这一过程中血管内皮细胞表达 P-selectin, 与 PMNs 表面的选择素受体特异性结合, 使自由移动的 PMNs 进入滚动状态。本研究显示体外循环后犬的肺静脉血 ICAM-1 和 P-Selectin

水平呈增高趋势, 反映出系统性炎症反应的激活。但是持续肺灌注组的水平低于对照组, 表明低流量肺灌注能够减轻体外循环中强烈的炎症反应。虽然没有检测肺内 PMNs 计数, 但是肺静脉血中黏附分子水平下降, 再加上肺血流的不断冲刷, PMNs 在肺内聚集的可能性减少, 从而减少了后续炎症介质的大量释放, 对体外循环后肺功能的恢复是有利的。

本研究结果表明用低流量持续灌注肺动脉能够减轻肺缺血再灌注损伤, 降低肺静脉血中黏附分子水平, 减少中性粒细胞与内皮细胞的相互作用, 从而减轻体外循环中肺功能的变化。最近, 临床研究也显示氧合血 15~30 mL/(kg·min) 灌注肺动脉可以减少体外循环中先心病肺高压患儿的肺损伤<sup>[8]</sup>。但是最佳肺动脉灌注流量还有待进一步研究, 因为过高的灌注流量将增加灌注肺的发生。

参考文献:

- [1] 熊卫萍, 张镜方, 庄建, 等. 婴幼儿先天性心脏病手术 1131 例及并发症[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2004, 25(3S): 288-290.
- [2] SCHLENSAK C, DOENST T, PREUßER S, et al. Cardiopulmonary bypass reduction of bronchial blood flow: A potential mechanism for lung injury in a neonatal pig model [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002, 123(6):1199-1205.
- [3] 魏波, 刘迎龙, 于存涛, 等. 肺动脉灌注低温保护液对肺血管内皮损伤的保护作用[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2003, 19(4): 220-222.
- [4] SEEVERS H H, FREUND-KAAS C, ELEFTHERIADIS S, et al. Lung protection during total cardiopulmonary bypass by isolated lung perfusion: Preliminary results of a novel perfusion strategy [J]. Ann Thorac Surg, 2002, 74(4):1167-1172.
- [5] KURATANI T, SAWA Y, SHIMAZAKI Y, et al. Ultrastructural assessment of postoperative lung injury: the effect of bronchial blood flow during cardiopulmonary bypass [J]. Jpn Assn Thorac Surg, 1994, 42(6): 1132-1136.
- [6] SERRAF A, ROBOTIN M, BONNET N, et al. Alteration of the neonatal pulmonary physiology after total cardiopulmonary bypass [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997, 114(6):1061-1069.
- [7] 王建明, 王明海, 陶曙光. 氧合血肺动脉灌注保护先天性心脏病患儿肺功能[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2005, 21(5): 275-276.

(编辑 张敏瑞)