

基础研究

DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2012.02.006

肺缺血预处理对深低温停循环肺损伤保护的实验研究

董莉亚¹, 郑景浩², 施 盛¹, 王利民¹, 袁忠祥¹

(上海交通大学 1. 第一人民医院心血管外科, 上海 200080; 2. 医学院上海儿童医学中心心胸外科, 上海 200127)

【摘 要】目的: 评估肺缺血预处理(Ischemic preconditioning, IP)对心脏手术深低温停循环(Deep hypothermic circulatory arrest, DHCA)中肺损伤的保护效果。方法: 24 只幼猪随机分 4 组: 常规体外循环(Cardiopulmonary bypass, CPB)再灌注组(基线组, $n=6$)、无肺 IP 的 DHCA 组(对照组, $n=6$)、单纯肺 IP 的 DHCA 组(IP-1 组, $n=6$)和合并肺缺血缺氧预处理的 DHCA 组(IP-2 组, $n=6$)。在 CPB 前、结束即刻和结束后 1 h 分别检测左心房(Left atrium, LA)和肺动脉(Pulmonary artery, PA)血中 TNF- α 、IL-8、IL-10 水平以及中性粒细胞、单核细胞上 CD18 的表达值, 计算 LA/PA 值衡量肺区释放炎症介质质量和激活白细胞量; 取小块肺组织测肺湿干重比。结果: (1) 4 组 CPB 后 TNF- α 、IL-8 和 IL-10 的 LA/PA 值均增加; 相对基线组, TNF- α 对照组和 IP-1 组 CPB 后 1 h 显著增加, IL-8 对照组 CPB 后两时点和 IP-1 组 CPB 结束即刻显著增加, IL-10 都显著升高; 相对对照组, TNF- α 仅 IP-2 组 CPB 后 1 h 显著降低, IL-8、IL-10 两 IP 组都显著降低; (2) CPB 后单核细胞上 CD18 表达值比值仅对照组显著降低, 而中性粒细胞上 CD18 表达值比值, IP-1 组 CPB 后 1 h 和对照组、IP-2 组 CPB 后两时点均显著降低; 相对基线组单核细胞上比值仅对照组 CPB 后两时点和 IP-1 组 CPB 后 1 h 显著降低, 中性粒细胞上比值, 对照组、IP-1 组显著降低, IP-2 组仅 CPB 结束即刻显著降低; 相对对照组单核细胞上比值 IP-2 组 CPB 后 1 h 显著增加, 中性粒细胞上比值, IP-1 组和 IP-2 组也均在 CPB 后 1 h 显著增加; (3) 肺湿干重比值, 对照组、IP-2 组在 CPB 后显著增加, IP-1 组仅在 CPB 后 1 h 显著增加; 与基线组比较, 对照组 CPB 后两时点和 IP-1 组 CPB 后 1 h 显著增加; 与对照组比较, 仅 IP-2 组比值显著减少。结论: 研究示 DHCA 加剧了体外循环肺组织炎症反应, 证实了肺 IP 可以减轻 DHCA 缺血再灌注炎症反应性肺损伤; 合并肺缺血缺氧预处理的 DHCA 组相对于单纯肺 IP 的 DHCA 组, 对肺功能具有更好的保护趋势。

【关键词】深低温停循环; 缺血预处理; 缺血再灌注损伤

【中国图书分类法分类号】R614; R654.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-04-10

The experimental research of lung protection mechanism in deep hypothermic circulatory arrest cardiopulmonary bypass

DONG Liya¹, ZHENG Jinghao², SHI Sheng¹, WANG Limin¹, YUAN Zhongxiang¹

(1. Department of Cardiovascular Surgery, the First People's Hospital;

2. Department of Cardiothoracic Surgery, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University)

【Abstract】Objective: To investigate whether lung IP for a short period prior to surgery is sufficient to prevent symptoms of lung ischemia reperfusion injury (LIRI), especially the inflammatory response. Methods: 24 piglets were divided randomly into four groups: regular CPB reperfusion group (baseline group, $n=6$), DHCA group without lung IP (control group, $n=6$), DHCA group with single pulmonary artery (PA) perfusion twice in the lung IP process (IP-1, $n=6$), and DHCA group with lung ventilation together with PA perfusion twice in the lung IP process (IP-2, $n=6$). Blood was simultaneously drawn from the left atrium (LA) and the pulmonary artery (PA); The levels of TNF- α , IL-8 and IL-10, as well as the adhesion molecules CD18 on leukocytes, were determined. As a measure of the pulmonary release, ratios of LA/PA levels were calculated. A piece of lung tissue was taken to measure the wet to dry lung weight ratio (W/D) at three time points. Results: (1) The lung itself significantly produced more TNF- α , IL-8 and IL-10 after CPB in each group; Compared with baseline group, LA/PA ratios for TNF- α at 1 h post-CPB in both control group and IP-1 group were significantly increased, the ratios for IL-8 in control group after CPB and in IP-1 group at the end of CPB were significantly increased, the ratios for IL-10 in other three groups were all increased; Compared with control group, LA/PA ratios for TNF- α in IP-2 group at 1 h Post-CPB were significantly decreased, the ratios for IL-8 and IL-10 were all significantly decreased in IP groups. (3) Compared with Pre-CPB, LA/PA ratios of CD18 on monocytes only in control group significantly decreased after CPB, whereas ratios of CD18 on Polymorphonuclear leukocytes (PMNs) in IP-1 group at 1 h Post-CPB and in both control group and IP-2 group after CPB were significantly decreased; Compared with baseline group, LA/PA

作者介绍: 董莉亚(1978-), 女, 主治医师, 硕士,

研究方向: 体外循环中的脏器保护。

通信作者: 郑景浩, 男, 主任医师, Email: haohao6554@hotmail.com。

ratios of CD18 on monocytes in control group after CPB and in IP-1 group at 1 h Post-CPB were significantly increased, the ratios of CD18 on PMNs in both control group and IP-1 group after CPB and in IP-2 group at the end of CPB were significantly increased; Compared with control group, LA/PA ratios of CD18 on monocytes in IP-2 group and ratios of CD18 on PMNs in both IP-1 and IP-2 groups at 1 h Post-CPB were significantly increase. (4) Compared with Pre-CPB, lung W/D ratios in both control and IP-2 group after CPB and in IP-1 group at 1 h Post-CPB were significantly increased; Compared with baseline group, ratios in control group after CPB and in IP-1 group at 1 h Post-CPB were significantly increased; Compared with control group, only in IP-2 group the ratios significantly decreased. **Conclusion:** Our data indicate that DHCA aggravates lung inflammatory response during CPB; lung IP has a protective effect in LIRI during DHCA; moreover, maintaining ventilation together with PA perfusion in the lung IP process during CPB trends to excel single PA perfusion.

[Key words] deep hypothermic circulatory arrest; ischemic preconditioning; ischemia reperfusion injury (IRI)

肺缺血预处理 (Ischemic preconditioning, IP) 对肺缺血再灌注损伤 (Ischemia reperfusion injury, IRI) 的保护作用已被证实^[1-4]。体外循环 (Cardiopulmonary bypass, CPB) 深低温停循环 (Deep hypothermic circulatory arrest, DHCA) 时肺经历完全的冷缺血再灌注损伤, 尝试在 DHCA 前实施不同肺 IP 措施, 来评估肺 IP 对心脏手术 DHCA 中肺损伤的保护效果。

1 材料和方法

1.1 实验材料

Sarns 7000 心肺机 (USA); 膜式氧合器 (浙江宁波); SN-695A 型智能放免 γ 测量仪 (上海); Epics XL 型流式细胞仪 (USA); TNF- α 、IL-8、IL-10 放免试剂盒 (北方生物试剂所); 白细胞上 CD18 表达值用流式细胞分析技术检测 (试剂由 BD Biosciences Pharmingen 公司提供)。

1.2 实验分组和模型建立

上海种小猪 24 只, 年龄 3~4 周, 体重 7~10 kg, 随机分 4 组, 常规体外循环再灌注组 (基线组, $n=6$)、无肺 IP 的 DHCA 组 (对照组, $n=6$)、单纯肺缺血预处理的 DHCA 组 (IP-1 组, $n=6$) 和合并肺缺血缺氧预处理的 DHCA 组 (IP-2 组, $n=6$)。

动物麻醉后气管插管接呼吸机, 控制性机械通气, 呼吸频率 20 次/min, 潮气量 10 ml/kg, 吸入氧浓度 60%~80%。股静脉建立静脉通道, 股动脉置管监测动脉压并备抽血样做血气分析。胸骨正中切开, 右室流出道和左心耳置测压管监测肺动脉 (Pulmonary artery, PA) 压、左房 (Left atrium, LA) 压及采血标本。电磁血流仪探头置于肺动脉干上测量心输出量。

预充液加入贮血滤血器中, 出血口连接管道经滚压泵组成左心灌注系统。动脉端接微栓过滤器。基线组和对照组体外循环管道常规连接。IP-1 组和 IP-2 组主动脉泵管接 Y 型分流管经另一灌注泵与肺动脉的灌注插管相连组成右心灌注系统。连续监测直肠温度、心电图、心率、呼末二氧化碳分压和血氧饱和度。围术期平均动脉压维持在 30~60 mmHg 之间, CPB 前后及 CPB 期间每隔 30 min 抽血气, 维持 PaCO₂: 4.66~5.99 kPa (35~45 mmHg), pH 7.35~7.45, DHCA 期间实行 α 稳态管理。

肝素化后建立 CPB。开始 3 min 内, 常温 (35℃~37℃) 转流流量渐增至 100~150 ml/(kg·min) 后停止机械通气。基线组转流经 20 min 左右降温至肛温 18℃~20℃同时复温继续转流 60 min (重新机械通气)。对照组经 20 min 左右转流降温至肛温 18℃~20℃, 阻断主动脉注入冷晶体心肌保护液 (15 ml/kg), 停止转流开始 DHCA。60 min 后复温开放主动脉恢复 CPB, 恢复机械通气, 转流至肛温 35℃, 继续并行循环共 60 min 后停 CPB。IP-1 组在 CPB 开始 8 min 后, 开启右心灌注泵将分流管的血液以每分钟约 25 ml/kg 的流量注入肺动脉, 通过左房引流管使肺循环血液回流至储血瓶。这样含氧血肺动脉灌注 5 min 后停止灌注 5 min, 然后再灌注 5 min^[5]。阻断主动脉开始 DHCA。余处理同对照组。IP-2 组在 CPB 开始 8 min 后, 也开启右心灌注系统, 同时重新开始机械通气 (呼吸频率 5 次/min^[5], 其余设置不变)。如此以含氧血肺动脉灌注和肺通气 5 min 后再停止灌注和机械通气 5 min, 然后再灌注和再通气 5 min^[5]。2 次缺血缺氧预处理后阻断主动脉开始 DHCA。余处理同对照组。4 组停 CPB 后均继续机械通气 60 min。

1.3 标本采集和测定

CPB 前、结束即刻、结束后 1 h 从肺动脉干和左房测压管上抽血, 放免法检测血液中 TNF- α 、IL-8、IL-10 浓度, 按血色素水平 10 g/dl 进行校正 (校正值=测量值 $\times$ 10/测定血红蛋白值), 计算 LA/PA 值, 该值与肺区释放炎症介质质量正相关^[6]。

3 个时间点左房和肺动脉血中 CD18 在中性粒细胞和单核细胞上的表达值为小鼠抗猪 CD18-PE 标记单抗及对照品小鼠的 IgG1-PE 标记抗体在流式细胞仪上测定的表达值之差。计算 LA/PA 值, 该值与肺区激活的单核细胞和中性粒细胞量负相关^[6]。

取小块肺组织称过湿重并记录后放置于 60℃恒温箱, 48 h 后再称干重并记录, 计算湿干重比 (The wet to dry lung weight ratio, W/D)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS17.0 统计软件处理数据, 实验数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。组内使用重复测量方差分析 (Repeated measures ANOVA) 比较各时间点的数值, 组间比较采用 Dunnett-*t* 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺源性 TNF- α 、IL-8、IL-10 检测结果

组内比较:相对 CPB 前,4 组 CPB 后 2 时点均显著增加(均为 $P<0.05$)。

组间比较:TNF- α 比值,对照组和 IP-1 组 CPB 后 1 h 相对基线组显著增加($P<0.05$);IP-2 组 CPB 后 1 h 相对对照组显著降低($P<0.05$)。IL-8 比值,对照组两时点和 IP-1 组 CPB 结束即刻相对基线组显著增加($P<0.05$);IP-1 组和 IP-2 组 CPB 后两时点相对对照组显著降低($P<0.001$)。IL-10 比值,3 组 CPB 后两时点相对基线组均显著增加($P<0.05$);两 IP 组 CPB 后两时点相对对照组均显著减少($P<0.05$)。两 IP 组间未见显著差异($P>0.05$) (表 1)。

表 1 TNF- α 、IL-8、IL-10 的 LA/PA 结果比较

Tab.1 Comparison of ratios of LA and PA TNF- α , IL-8, IL-10 concentrations

指标	组别	检测时间点		
		CPB前	CPB结束即刻	CPB后 1 h
TNF- α	基线组	0.99 $\pm$ 0.06	1.32 $\pm$ 0.13 $\blacktriangle$	1.30 $\pm$ 0.13 $\blacktriangle$
	对照组	1.00 $\pm$ 0.07	1.40 $\pm$ 0.14 $\blacktriangle$	1.52 $\pm$ 0.09 $\blacktriangle\blackstar$
	IP-1组	0.97 $\pm$ 0.07	1.32 $\pm$ 0.06 $\blacktriangle$	1.46 $\pm$ 0.10 $\blacktriangle\blackstar$
	IP-2组	1.04 $\pm$ 0.10	1.28 $\pm$ 0.16 $\blacktriangle$	1.37 $\pm$ 0.06 $\blacktriangle\blacklozenge$
IL-8	基线组	0.95 $\pm$ 0.04	1.09 $\pm$ 0.03 $\blacktriangle$	1.12 $\pm$ 0.07 $\blacktriangle$
	对照组	1.00 $\pm$ 0.07	1.43 $\pm$ 0.06 $\blacktriangle\blackstar$	1.51 $\pm$ 0.13 $\blacktriangle\blackstar$
	IP-1组	0.96 $\pm$ 0.04	1.19 $\pm$ 0.13 $\blacktriangle\blacklozenge$	1.18 $\pm$ 0.08 $\blacktriangle\blacklozenge$
	IP-2组	1.02 $\pm$ 0.09	1.15 $\pm$ 0.08 $\blacktriangle\blacklozenge$	1.16 $\pm$ 0.06 $\blacktriangle\blacklozenge$
IL-10	基线组	0.89 $\pm$ 0.07	1.12 $\pm$ 0.05 $\blacktriangle$	1.12 $\pm$ 0.15 $\blacktriangle$
	对照组	0.99 $\pm$ 0.04	1.62 $\pm$ 0.25 $\blacktriangle\blackstar$	1.55 $\pm$ 0.09 $\blacktriangle\blackstar$
	IP-1组	0.94 $\pm$ 0.07	1.42 $\pm$ 0.07 $\blacktriangle\blacklozenge$	1.41 $\pm$ 0.04 $\blacktriangle\blacklozenge$
	IP-2组	0.88 $\pm$ 0.06	1.33 $\pm$ 0.15 $\blacktriangle\blacklozenge$	1.31 $\pm$ 0.07 $\blacktriangle\blacklozenge$

$\blacktriangle$:与 CPB 前相比, $P<0.05$; $\blackstar$:与基线组相比, $P<0.05$; $\blacklozenge$:与对照组相比, $P<0.05$; # :与 IP-1 组相比, $P<0.05$

2.2 白细胞上 CD18 表达值的 LA/PA 结果

组内比较:相对 CPB 前,单核细胞上表达值比值仅对照组 CPB 后 2 个时点显著降低($P<0.05$);中性粒细胞上表达值比值对照组、IP-2 组 CPB 后两时点显著降低($P<0.05$),IP-1 组 CPB 后 1 h 显著降低($P<0.05$)。

组间比较:CD18 在单核细胞上表达值比值对照组两个时点和 IP-1 组 CPB 后 1 h 相对基线组显著降低($P<0.05$);IP-2 组 CPB 后 1 h 相对于对照组显著增加($P<0.05$)。CD18 在中性粒细胞上表达值比值相对基线组,除 IP-2 组 CPB 后 1 h 未见显著改变($P=0.241$),其余各组各个时点均显著减少($P<0.05$);CPB 结束后 1 h 两 IP 组相对对照组显著增加($P<0.001$);两 IP 组间差异没有统计学意义($P>0.05$) (表 2)。

2.3 肺湿干重比检测结果

组内比较:相对 CPB 前,对照组和 IP-2 组显著增加($P<0.05$),IP-1 组 CPB 后 1 h 显著增加($P<0.05$)。

组间比较:与基线组比较,对照组 CPB 后显著增加($P<0.05$),IP-1 组 CPB 后 1 h 明显增加($P=0.046$);与对照组相比,IP-2 组 CPB 后两时点均显著降低($P<0.05$);IP-1 组和 IP-

2 组之间没有显著性差别($P>0.05$) (表 3)。

表 2 单核细胞、中性粒细胞上 CD18 表达值的 LA/PA 结果比较

Tab.2 Comparison of ratios of LA and PA levels of CD18 expression monocytes and PMNs

指标	组别	检测时间点		
		CPB前	CPB结束即刻	CPB后 1 h
单核细胞	基线组	0.91 $\pm$ 0.08	0.87 $\pm$ 0.08	0.90 $\pm$ 0.14
	对照组	0.91 $\pm$ 0.06	0.77 $\pm$ 0.02 $\blacktriangle\blackstar$	0.60 $\pm$ 0.05 $\blacktriangle\blackstar$
	IP-1组	0.86 $\pm$ 0.07	0.82 $\pm$ 0.10	0.70 $\pm$ 0.14 $\blackstar$
	IP-2组	0.88 $\pm$ 0.06	0.85 $\pm$ 0.07	0.77 $\pm$ 0.09 $\blacklozenge$
中性粒细胞	基线组	0.86 $\pm$ 0.11	0.87 $\pm$ 0.12	0.80 $\pm$ 0.06
	对照组	0.95 $\pm$ 0.16	0.66 $\pm$ 0.06 $\blacktriangle\blackstar$	0.53 $\pm$ 0.05 $\blacktriangle\blackstar$
	IP-1组	0.84 $\pm$ 0.05	0.74 $\pm$ 0.07 $\blackstar$	0.71 $\pm$ 0.10 $\blacktriangle\blacklozenge$
	IP-2组	0.93 $\pm$ 0.11	0.72 $\pm$ 0.06 $\blacktriangle\blackstar$	0.75 $\pm$ 0.07 $\blacktriangle\blacklozenge$

$\blacktriangle$:与 CPB 前相比, $P<0.05$; $\blackstar$:与基线组相比, $P<0.05$; $\blacklozenge$:与对照组相比, $P<0.05$; # :与 IP-1 组相比, $P<0.05$

表 3 肺湿干重比值结果比较

Tab.3 Comparison of the wet to dry lung weight ratio

组别	CPB前	CPB后结束即刻	CPB后 1 h
基线组	4.37 $\pm$ 0.76	4.66 $\pm$ 0.45	5.09 $\pm$ 0.64
对照组	4.04 $\pm$ 0.43	6.16 $\pm$ 1.04 $\blacktriangle\blackstar$	6.29 $\pm$ 0.70 $\blacktriangle\blackstar$
IP-1组	4.47 $\pm$ 0.52	5.53 $\pm$ 1.23	5.86 $\pm$ 0.74 $\blacktriangle\blackstar$
IP-2组	4.36 $\pm$ 0.50	5.10 $\pm$ 0.34 $\blacktriangle\blacklozenge$	5.37 $\pm$ 0.35 $\blacktriangle\blacklozenge$

$\blacktriangle$:与 CPB 前相比, $P<0.05$; $\blackstar$:与基线组相比, $P<0.05$; $\blacklozenge$:与对照组相比, $P<0.05$; # :与 IP-1 组相比, $P<0.05$

3 讨论

CPB 时肺区炎症反应引起肺损伤,转录因子、细胞因子、趋化因子和黏附分子等在该过程中发挥了关键作用。CPB 期间抗炎性细胞因子的释放通过抑制促炎细胞因子的生成起保护作用,促炎反应和抗炎反应的平衡可影响炎症反应的发展和临床预后^[7]。本实验数据发现 4 组 CPB 后 TNF- α 、IL-8、IL-10 的 LA/PA 值均显著增加,提示 CPB 后肺区炎症反应和抗炎反应都增强,说明 CPB(不管是否经历 DHCA)促进全身炎症反应的同时引起肺区炎症反应。实验中对照组肺源性 TNF- α 明显增加,IP-2 组 CPB 后虽然与 IP-1 组没有显著性差别,但是 IP-2 组相对于对照组肺源性 TNF- α 量明显减少,而 IP-1 组未见这种改变。肺源性 IL-8 两 IP 组相对于对照组显著减轻,与基线组比较仅 IP-1 组 CPB 结束即刻显著增加,IP-2 组肺源性 IL-8 与基线组相比无显著差异。两 IP 组肺源性 IL-10 相对于基线组和对照组也都显著增加。组间 TNF- α 、IL-8、IL-10 的 LA/PA 值的变化显示肺 IP 将肺区细胞因子平衡向抗炎方向转移,可能因为 IP 减轻 TNF- α 和 IL-8 的反应,增强 IL-10 的反应。两者的平衡间,对照组向促进炎症反应方向发展,而在 IP 组则倾向于向抗炎反应方向发展,没有发现单纯 IP 组和合并缺血缺氧预处理组之间有统计学意义上差别。但是 TNF- α 、IL-8 的 LA/PA 值变化看出 IP-2 组相对于 IP-1 组炎症反应有减轻的趋势。目前有关

IP对脏器缺血再灌注炎症反应性损伤的影响作用的报道很少,Alain 等^[9]发现肝 IP 引起 IL-1Ra、Bcl-2 的过度表达,从而抵消肝缺血再灌注过程中产生的细胞因子如 IL-1 β 和 TNF- α 的促炎症反应和促凋亡反应效应,这个结论与研究结果一致。

CPB 心脏手术常导致患者心、肺等重要器官功能损伤,而粘附分子在器官功能损伤中起重要作用。ICAM-1 和 VCAM-1 属于黏附分子免疫球蛋白超家族(Immunoglobulin superfamily),生理状态时主要由内皮细胞低水平表达。当机体受到炎症因子白细胞介素-1、肿瘤坏死因子等刺激后 ICAM-1 可表达于多种细胞如内皮细胞、上皮细胞、单核细胞等,它可与白细胞表面淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1 即 CD11a/CD18)、巨噬细胞-1 分子(Mac-1 即 CD11b/CD18)、CD43 结合,促进白细胞与血管内皮细胞间的粘附作用^[9]。

在白细胞和内皮细胞的相互作用中 $\beta 2$ 整合素起着关键作用。这个家族的所有成员都有一个 β 亚单位 CD18,以非共价键连接到 α 亚单位中的一个,分别为 CD11a、CD11b 或 CD11c。因此,CD18 的表达,能反映 $\beta 2$ 整合素整个家族的表达。单核细胞和中性粒细胞上都有中等程度的 CD18 表达,可以反应血液中这 2 种细胞激活的数目。伴 CPB 的心脏手术后黏附分子 LFA-1(CD11a/CD18)和 Mac-1(CD11b/CD18)的表达增加被认为与术后肺损伤的程度有关^[10]。实验中观察到对照组 CPB 后肺循环前后段血管中中性粒细胞和单核细胞上 CD18 均表达增加,但是 LA/PA 比值却显著减少,说明有更多激活的中性粒细胞和单核细胞滞留在肺组织里,这与以往临床 CPB 中观察到的现象一致^[11]。在常规体外循环组中虽然观察到表达值增加,但是比值却没有显著改变,我们解释为基线组体外循环时间较短,未经历完全的低温缺血再灌注,激活的中性粒细胞和单核细胞虽滞留肺组织,但是与 CPB 前比较没有统计学意义。

肺缺血预适应可能通过刺激组织的自身保护,对抑制缺血肺脏的损伤发生效果。本研究证实肺脏 DHCA 后白细胞上 CD18 表达值增加,两 IP 组在 CPB 结束 1 h 时肺里活化的白细胞数量相对于对照组显著减少,可见缺血预处理对 DHCA 后肺组织白细胞活化聚集都有抑制作用,说明黏附分子参与 IP 保护机制。肺 IP 后再接受 IRI,减弱了 ICAM-1 表达,减少了白细胞黏附,中断或减少了组织白细胞浸润。两 IP 组经历 DHCA 后肺组织里活化的单核细胞数量相对于 CPB 前没有显著增加,而且合并缺血缺氧预处理的 IP-2 组可见肺组织激活的单核细胞量相对于对照组显著降低,提示缺血缺氧预处理比单纯的 IP 抑制单核细胞的活化滞留作用更明显。而 IP 组经历 DHCA 后中性粒细胞数量依然相对于 CPB 前明显滞留。可能是因为经过肺循环的中性粒细胞和单核细胞上粘附分子表达值的抑制与肺 I/R 损伤的双峰模型有显著相关。肺对 I/R 的细胞应答在再灌注早期通过巨噬细胞介导,中性粒细胞依赖的一些现象则局限在延迟阶段^[12]。本研究针对再灌注早期,单核细胞侵袭或者增殖引起细胞数量的增加可以促使巨噬细胞活化,所以 IP 对单核细胞活性的抑制更加明显。IP-2 组相对于对照活化单核细胞滞留减少,而 IP-1 组则没有这些改变,也可以归纳 IP-2 组比 IP-1 组有更明显的抗炎趋势。

从肺组织水肿程度的反应指标肺湿干重比的比较中也可以看到,基线组未见经历 CPB 后肺水肿程度的明显改变,对照组 CPB 后水肿程度明显增加,IP-2 组能够对抗经历 DHCA 损伤的肺组织水肿增加,而 IP-1 组没有这种效力。可见肺 IP 可以改善 DHCA 后的肺 IRI,其中缺血缺氧预处理组比单纯的 IP 组作用更明显。

目前国内尚没有文献报道将肺 IP 应用在体外循环 DHCA 前,但是实验和科研中已经将其应用在其他缺血再灌注模型中,实验证明肺 IP 可以引发 DHCA 中肺内源性保护作用,减轻肺组织遭受进一步的缺血和再灌注损伤。

参 考 文 献

- [1] Gasparri R I, Jannis NCP, Flameng W J, et al. Ischemic preconditioning enhances donor lung preservation in the rabbit[J]. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 1999, 16 (6) : 639-646.
- [2] Featherstone R L, Chambers D J, Kelly F J. Ischemic preconditioning enhances recovery of isolated rat lungs after hypothermic preservation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69 (1) : 237-242.
- [3] Cohen M V, Baines C P, Downey J M. Ischemic preconditioning: from adenosine receptor of KATP channel[J]. *Annu Rev physiol*, 2000, 62: 79-109.
- [4] Li G H, Chen S X, Luo W J. Protective effects of ischemic preconditioning on lung ischemia reperfusion injury: an in-vivo rabbit study[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 47 (1) : 38-41.
- [5] Imura H, Caputo M, Lim K, et al. Pulmonary injury after cardiopulmonary bypass: Beneficial effects of low-frequency mechanical ventilation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137 (6) : 1530-1537.
- [6] Takaaki S, Tsutomu I, Ichiro K, et al. Continuous perfusion of pulmonary arteries during total cardiopulmonary bypass favorably affects levels of circulating adhesion molecules and lung function[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 122 (2) : 242-248.
- [7] Rothenburger M, Tjan T D, Schneider M, et al. The impact of the pro- and anti-inflammatory immune response on ventilation time after cardiac surgery[J]. *Cytometry*, 2003, 53B (1) : 70274.
- [8] Alain B, Natalia O, Franck C, et al. Ischemic preconditioning modulates the expression of several genes, leading to the overproduction of IL-1Ra, iNOS, and Bcl-2 in a human model of liver ischemia-reperfusion[J]. *Faseb J*, 2005, 19 (12) : 1617-1626.
- [9] Valley M P, Bannon P G, Hughes C F, et al. Endothelial cell adhesion molecules and cardiopulmonary bypass[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2001, 9 (4) : 349-355.
- [10] Tarnok A, Bocsi J, Rosslar H, et al. Low degree of activation of circulating neutrophils determined by flow cytometry during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. *Cytometry*, 2001, 46 (1) : 41-49.
- [11] Gillinov A M, Bator J M, Zehr K J, et al. Neutrophil adhesion molecule expression during cardiopulmonary bypass with bubble and membrane oxygenators[J]. *Ann Thorac Surg*, 1993, 56 (4) : 847-853.
- [12] Naidu B V, Krishnadasan B, Farivar A S, et al. Early activation of the alveolar macrophage is critical to the development of lung ischemia-reperfusion injury[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126 (1) : 200-207.

(责任编辑:张学颖)