

论 著 ·

乌司他丁对瓣膜置换术患者粘附分子的影响

张凤伟¹, 吴树明¹, 邢西忠², 孙培玉², 张秀辉²

(1. 山东大学齐鲁医院心脏外科, 山东 济南, 250012; 2. 临沂市人民医院, 山东 临沂, 276003)

摘要:目的 探讨尿胰蛋白酶抑制剂乌司他丁(Ulinastatin)对风湿性心脏病二尖瓣置换术患者粘附分子的影响。方法 20例择期行二尖瓣置换手术的风心病患者随机分为两组(每组10例),乌司他丁组应用12 000 U/kg于麻醉诱导后静脉推注,对照组不加乌司他丁。分别在麻醉诱导后、CPB30min、手术结束时、术后第一天和第二天抽取血标本,用流式细胞仪测定中性粒细胞CD11b、CD18和CD11b/CD18阳性细胞百分率,用ELISA法测定血清中的内皮细胞表达的细胞间粘附分子-1(ICAM-1)。结果 CPB30min直至术后第二天,对照组中性粒细胞CD11b、CD18和CD11b/CD18阳性细胞百分率均较乌司他丁组明显升高($p < 0.05$);术后第一天及术后第二天,对照组血清ICAM-1含量较乌司他丁组明显增加($p < 0.05$)。结论 乌司他丁能明显抑制风心病二尖瓣置换术患者中性粒细胞表面CD11b、CD18、CD11b/CD18以及血清ICAM-1的表达,从而有效降低瓣膜置换术患者由CPB引发的炎症反应。

关键词:乌司他丁;粘附分子;瓣膜置换术;体外循环;风湿性心脏病

中图分类号:R654.2 R654.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-1403(2003)03-0145-04

Effects of Ulinastatin on Adhesion Molecules in Patients with Rheumatic Heart Disease Undergoing Mitral Valve Replacement

Zhang Feng - wei , Wu Shu - ming , Xing Xi - zhong , Sun Pei - yu , Zhang Xiu - hui

(Department of Cardiovascular Surgery, Qilu Hospital of Shandong University, Shandong Jinan, 276003, China)

Abstract :**OBJECTIVE** To explore the effects of ulinastatin on adhesion molecules in patients with rheumatic heart disease undergoing valve replacement. **METHODS** Twenty patients scheduled for elective mitral valve replacement were randomized into two groups: (1) control (n = 10), or (2) venous injection of ulinastatin (12 000U/kg) after anesthesia induction (n = 10). Blood samples were drawn from radial artery at baseline, 30 minutes of CPB, end of operation, 1 day after operation and 2 day after operation. Neutrophil CD11b, CD18 and CD11b/CD18 were measured by FCM. ICAM-1 in blood serum was measured by ELISA. **RESULTS** The institution of CPB in the patients undergoing mitral valve replacement induced up-regulation of the neutrophil CD11b, CD18, CD11b/CD18 and serum ICAM-1. There was no significant difference in baseline value. Samples from the control group demonstrated significant increases ($p < 0.05$) in CD11b, CD18 and CD11b/CD18 positive cell percentage when compared to ulinastatin group at the same time intervals. **CONCLUSION** These results indicate that ulinastatin modulates the CPB-induced up-regulation of neutrophil CD11b, CD18, CD11b/CD18 and serum ICAM-1, the important indicator of the systemic inflammatory response to CPB. Therefore, these data indicate that ulinastatin is effective in reducing this inflammatory response, attenuating heart and lung reperfusion injury, protecting the function of important organs in the patients undergoing mitral valve replacement.

Key words: Ulinastatin; adhesion molecule; mitral valve replacement; cardiopulmonary bypass; rheumatic heart disease

由体外循环(CPB)诱发的全身炎症反应¹会明显加剧风心病患者术前已有的心肺功能损伤。近年来的研究表明,中性粒细胞表面表达的粘附分

子CD11/CD18家族以及内皮细胞表达的细胞间粘附分子-1(ICAM-1)在与CPB有关的炎症反应过程中起着重要作用²。CPB转机前应用乌司他丁可抑制风心病二尖瓣置换术(MVR)患者粘附分子的表达,从而有效降低由CPB引发的炎症反应,减

收稿日期:2003-04-29; 修订日期:2003-06-18

作者简介:张凤伟(1969-01),男,主治医师,博士

轻心、肺缺血再灌注损伤。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选择 1999 年 10 月~2001 年 3 月接受 MVR 患者 20 例。入选标准如下: 单纯接受 MVR 患者; 手术前两周内未使用过糖皮质激素或者非甾体类抗炎药物; 手术前射血分数 45%。按照随机化分组表分组法, 把符合病例入选标准的患者随机分配到对照组 ($n=10$) 和乌司他丁组 ($n=10$)。乌司他丁组在麻醉诱导后静脉推注乌司他丁 12 000 U/kg (广东天普生化制药有限公司), 对照组不用乌司他丁, 其他处理与用药组相同。

1.2 手术方法 全部患者均采用右胸前外侧切口, 经第四肋间进胸, 应用 Jostra 滚压式心肺机和西京 - 型鼓泡式氧合器, 升主动脉和上、下腔静脉分别插管。建立 CPB。阻断升主动脉后, 经主动脉根部顺行灌注冷钾晶体心脏停搏液, 首次剂量 20ml/kg, 每隔 20 分钟灌注 1 次, 剂量为首次灌注量的一半。主动脉阻断期间鼻咽温维持在 28.5~30.2, CPB 灌注流量维持在 (2.2~2.4)L/(min·m²), 平均动脉压维持在 60~80mmHg。全部患者均经房间沟切开左心房, 切除病变二尖瓣, 植入 GK - 型机械瓣。CPB 结束后 1:1 鱼精蛋白中和肝素。

1.3 粘附分子测定 分别在麻醉后、CPB 30min、手术结束时、术后第一天及第二天抽取血标本。

1.3.1 采用流式细胞仪 (Epics C 型, Coulter Ltd 公司产品) 测定 CD11b、CD18、CD11b/CD18。

1.3.2 采用 ELISA 方法测定血清 ICAM - 1 的含量, 人 sICAM - 1 ELISA 试剂盒购自美国 Endogen 公司。

1.4 统计学处理 各数据以均数 ± 标准差表示, 使用 spss8.0 统计分析软件包进行统计学处理, 采用 t 检验进行统计学分析, $p < 0.05$ 为差异显著。

2 结果

两组患者年龄、体重、术前左心室射血分数以及 CPB 时间均无显著差异 (表 1)。

表 1 一般临床资料 ($\bar{x} \pm s$)

项目	正常对照组	乌司他丁组	p
年龄 (岁)	45 ± 4	47 ± 6	> 0.05
体重 (kg)	63.2 ± 8	65.3 ± 6	> 0.05
射血分数	0.49 ± 0.03	0.51 ± 0.05	> 0.05
CPB 时间 (min)	76.8 ± 15.7	69.2 ± 8.5	> 0.05

2.1 血清 ICAM - 1 的变化 两组血清 ICAM - 1 基础值均在正常范围内, 且两组间无显著差异。CPB 开始 30min, 两组 ICAM - 1 水平均下降, 与基础值相比有显著差异, 但两组间无显著差异。手术结束时和术后第一天, 对照组血清 ICAM - 1 值逐渐上升并超过基础值, 乌司他丁组血清 ICAM - 1 逐渐下降至基础值。手术后第二天, 对照组血清 ICAM - 1 开始下降但仍超过基础值, 乌司他丁组血清 ICAM - 1 无变化。两组对比有显著差异。

2.2 中性粒细胞变化 两组中性粒细胞 CD11b、CD18 以及 CD11b/CD18 阳性细胞百分率基础值无显著差异。CPB 30min 后、手术结束时以及术后第一天, 两组 CD11b、CD18 和 CD11b/CD18 阳性细胞百分率开始持续升高, 对照组升高幅度明显大于乌司他丁组。术后第二天, 两组 CD11b、CD18 以及 CD11b/CD18 阳性细胞百分率均下降, 乌司他丁组降至基础值, 对照组仍高于基础值 (表 2)。

3 讨论

CPB 引发的炎症反应可加重风心瓣膜病患者术前已有的心肺损伤。近年来, 老年瓣膜病患者和再手术等机体生理储备降低的危重病例日益增多, 因此深入研究 CPB 全身炎症反应所致的组织损伤以及寻求新的防治措施就显得特别重要和迫切。

有研究表明, CPB 引发的全身炎症反应程度与术前左心室功能有关, 术前左心室射血分数低于 45% 可以明显增加 CPB 后 IL - 6 的释放³。此外, CPB 时间对血清 IL - 6 水平有着直接的影响, 而主动脉阻断时间对其影响不大⁴。因此, 为了正确估价乌司他丁对风心病瓣膜置换术患者粘附分子的影响, 我们选择左心室射血分数高于 45% 的患者进行研究。两组的 CPB 时间也无显著差异, 保证了两组数据的可比性。

粘附分子是由细胞产生, 存在于细胞表面的一种糖蛋白, 它以配体 - 受体相对应的形式发挥作用, 介导细胞与细胞、细胞与基质或细胞 - 基质 - 细胞之间的粘附, 参与炎症、血栓形成和创伤愈合等一系列重要生理和病理过程。中性粒细胞 (PMN) 是微血管内皮细胞 (EC) 损伤的重要介体⁵。中性粒细胞的许多活性, 包括渗出、迁移等都是粘附依赖的。激活的中性粒细胞粘附到内皮细胞以后, 其释放的产物才能引起内皮细胞严重损伤和脱落。PMN - EC 粘附是所有炎症反应 (包括 CPB 引发的炎症反应) 的最后共同通路⁶。PMN - EC 粘附和心肌缺血再灌注损伤以及 CPB 后的肺损伤有密切相关

表 2 两组不同时间点血清阳性细胞百分率比较 ($\bar{x} \pm s$)

各组指标	麻醉诱导后	CPB30min	手术结束时	术后第 1 天	术后第 2 天
ICAM - 1 (ng/ ml)					
乌司他丁组	304 ±16	31 ±6	300 ±25	326 ±28 *	318 ±21 *
对照组	298 ±25	36 ±6	312 ±28	596 ±43	443 ±45
CD11b(%)					
乌司他丁组	84 ±6	88 ±3 *	90 ±2 *	85 ±3 *	84 ±4 *
对照组	84 ±7	92 ±5	96 ±6	98 ±6	92 ±6
CD18(%)					
乌司他丁组	89 ±5	91 ±2 *	94 ±3 *	96 ±4 *	90 ±3 *
对照组	90 ±3	96 ±5	98 ±4	99 ±5	96 ±6
CD11b/ CD18(%)					
乌司他丁组	87 ±5	90 ±2 *	91 ±4 *	88 ±6 *	86 ±2 *
对照组	86 ±4	92 ±3	94 ±3	97 ±5	92 ±6

注:与对照组比较 * $p < 0.05$

性^{7,8}。参与 PMN - EC 粘附的核心粘附分子是中性粒细胞表达的 CD11b/ CD18 以及内皮细胞表达的 ICAM - 1。CD11b/ CD18 由一条 α 链(CD11b)和一条 β 链(CD18)以非共价键形式结合而成, ICAM - 1 作为 CD11b/ CD18 的配体在中性粒细胞与内皮细胞后期粘附以及中性粒细胞跨内皮移行中起重要作用。本研究发现: CPB 开始前应用乌司他丁的风心病 MVR 患者, 中性粒细胞 CD11b、CD18、CD11b/ CD18 阳性细胞百分率以及血清中内皮细胞表达的 ICAM - 1 明显受到抑制, 与对照组相比, 有显著差异。

乌司他丁(Ulinastatin)是从健康男性尿液中提取纯化的一种广谱水解酶抑制剂, 具有稳定溶酶体膜、抑制粒细胞弹性蛋白酶活性、抑制纤维蛋白的分解、抑制白介素 - 6、8 和清除氧自由基的作用。用于 CPB 中可以达到以下作用: 减轻组织器官缺血再灌注损伤; 预防心、肺、肝和肾等重要器官的功能衰竭; 减少术中出血和渗血。乌司他丁抑制中性粒细胞和内皮细胞表面粘附分子表达可能的机制为: CPB 导致体内内毒素立即升高, 内毒素使炎症细胞产生和释放 IL - 6 以及 IL - 8, 而 IL - 6 和 IL - 8 又上调中性粒细胞表面 CD11b/ CD18 以及内皮细胞 ICAM - 1 的表达^{6,9,10}。Kawamura 等通过试验证实乌司他丁可抑制 CPB 后内毒素介导的 IL - 6 和 IL - 8 的释放¹¹。由此可以推测, 乌司他丁通过抑制 IL - 6 以及 IL - 8 的释放从而抑制中性粒细胞以及内皮细胞表面粘附分子的表达。由于中性粒细胞以及内皮细胞粘附分子表达增加是 CPB 引发炎

症反应的主要决定因素^{6,12}, 所以乌司他丁可有效降低风心病 MVR 患者由 CPB 引发的炎症反应, 抑制 CPB 导致的中性粒细胞激活并与内皮细胞的粘附, 减轻心、肺缺血再灌注损伤, 保护风心病瓣膜置换患者术后心、肺等重要脏器的功能。

参考文献:

- 1 Kirklın JK, Westaby S, Blackstone EH, *et al*. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass J. Thorac Cardiovasc Surg, 1983, 86:845 - 857.
- 2 Elliott MJ, Finn AH. Interaction between neutrophils and endothelium J. Ann Thorac Surg, 1993, 56:1503 - 1508.
- 3 Deng MC, Dasch B, Erren M, *et al*. Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting J. Ann Thorac Surg 1996; 62:184 - 90.
- 4 Whitten CW, Hill GE, Ivy R, *et al*. Does the duration of cardiopulmonary bypass or aortic cross - clamp, in the absence of blood and/ or blood product administration, influence the IL - 6 response to cardiac surgery J. Anesth Analg 1998; 86:28 - 33.
- 5 Harlan JM, Winn RK, Vedder NB, *et al*. In vivo models of leukocytes adherence to endothelium. In: Harlan JM and Liu D. Adhesion: Its role in inflammatory disease J. New York: Freeman, 1992, 117 - 150.
- 6 Hall RI, Smith MS, Rocjer G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations J. Anesth Analg 1997; 85:766 - 782.
- 7 Yamazaki T, Seko Y, Tamatari T, *et al*. Expression of intercellular adhesion molecule - 1 in rat heart with ischemia/ reperfusion and limitation of infarct size by treatment with antibodies

- against cell adhesion molecules J. Am J Pathol, 1993, 143 (2):410.
- 8 Wan S, Lecher JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies J. Chest, 1997, 112:676-692.
 - 9 Fassbender K, Kaptur S, Becker P, et al. Adhesion molecules in tissue injury: kinetics of expression and shedding and association with cytokine release in humans J. Clin Immunol Immunopathol 1998 Oct;89(1):54-60.
 - 10 Kukielka CL, Youker KA, Michael LH, et al. Role of early reperfusion in the induction of adhesion molecules and cytokines in previously ischemic myocardium J. Mol Cell Biochem 1995 Jun 7-21;147(1-2):5-12.
 - 11 Kawamura T, Inada K, Kimura O, et al. The inhibitory effects of ulinastatin on the increase of IL-6 and IL-8 during heart surgery J. Masui 1994 Dec;43 (12):1818-1823.
 - 12 Gillinov AM, Redmond JM, Zehr KJ, et al. Inhibition of neutrophil adhesion during cardiopulmonary bypass J. Ann Thorac Surg 1994; 57:126-133.

病例报告

蚕豆病患者行双瓣膜置换术的体外循环 1 例报告

王 军, 陆方林

(第二军医大学附属长海医院胸心外科, 上海 200433)

关键词: 蚕豆病; 体外循环

中图分类号: R654.1 R654.2 文献标识码: C 文章编号: 1672-1403(2003)03-0148-01

1 临床资料

患者, 男, 50 岁, 身高 163cm, 体重 50kg。反复胸闷、心慌 30 年, 加重 1 个月入院。有肝炎病史及蚕豆病。查体全身皮肤巩膜轻度黄染。实验室检查: 血红蛋白 145g/L, 红细胞压积 (Hct) 0.430L/L, 高铁血红蛋白还原试验 35%, 网织红细胞升高, 红细胞渗透脆性增高; 电解质结果在正常范围; 总胆红素明显升高 80.0umol/L, 直接胆红素 15.0 umol/L; 葡萄糖六磷酸脱氢酶 (G6PD) 严重缺乏且活性明显降低。术前诊断为风湿性心脏病, 联合瓣膜病, 房颤, 心功能 II 级, 蚕豆病。

2 方法与结果

采用 Jastra 心肺机, Medtronic 肝素化膜肺及管道。预充液中加入马斯平 1.0g, 速尿 40mg, 抑肽酶 500 万单位, 氢化可的松 600mg。采用静吸复合快速通道麻醉技术, 麻醉中避免使用止痛及退热药、维生素 K 类似物等药物。常规建立体外循环 (CPB)。心肌保护采用持续逆行灌注 4:1 含血心肌保护液, 肝素化剂量为 400IU/kg。CPB 中鼻咽温度维持在 31~32℃。激活全血凝固时间维持在 400~600s。灌注流量为 (60~80) ml/(kg·min)。转流中联合使用 Minnteck 的 D2ONR 中空纤维超滤器和百特公司的 F-Series High-Flux 中空纤维血液透析器, 并定时监测血常规及溶血指标, 观察尿的颜色。手术中使用洗涤红细胞。CPB 时间

114min, 升主动脉阻断时间 75min。转流中尿量 1350 ml, 未见血色素尿; 超滤量 3500 ml, 透析量为 1600 ml, 无溶血发生。术后随访 5 个月, 无不良反应。

3 讨论

风湿性联合瓣膜病为常规心脏手术, 但因该患者合并蚕豆病, 使 CPB 具有特殊性。目前在全世界尚无报道。

蚕豆病的基本内因是 G6PD 缺乏, 是一种遗传性缺陷。由于 G6PD 的活性或稳定性显著减弱, 红细胞内葡萄糖通过磷酸己糖旁路的代谢减少, 影响辅酶还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的产生, 继而谷胱甘肽的还原减少, 致使红细胞抗氧化剂损害作用减弱, 影响红细胞膜的功能而发生溶血。蚕豆病发病途径并非单一为食用蚕豆, 其他如吸入花粉、某些氧化剂药物或化学物、感染等均可引起溶血。

对于该患者我们主要采取了以下措施: (1) 采用肝素化膜肺和肝素化管道以减少血液破坏; (2) CPB 温度控制在浅低温, 防止温度过低造成溶血, 维持鼻咽温度在 31~32℃; (3) 预充液中加入大剂量抑肽酶和大剂量糖皮质激素以稳定细胞膜, 降低红细胞膜的脆性, 防止溶血的发生; (4) 心肌保护液温度不能过低, 此例控制在 28~30℃, 避免了低温造成的溶血发生; (5) CPB 中包括麻醉用药避免使用易引起溶血的药物, 如: 退热、磺胺类、氯霉素、维生素 K 类似药物等; (6) 联合使用血液超滤技术和血液透析技术, 可以快速提高 Hct, 排除风湿性心脏病患者体内多余的水分; 可以有效地排除体内有毒物质, 特别是该患者体内过高的胆红素。该方法通过实验室检查, 证明能够透析出部分胆红素。在术前我们考虑如果出现明显溶血现象, 即刻用血液吸附法去除。

收稿日期: 2003-05-12; 修订日期: 2003-06-28

作者简介: 王 军 (1963-03), 男, 主治医师, 博士