

糖皮质激素治疗体外循环心脏术后全身炎症反应的研究进展

王 杨 徐志云

【摘要】 体外循环技术的出现使各类心脏直视手术成为可能。然而,由于体外循环过程中血液与人工心肺机的非生理性表面接触、缺血再灌注损伤以及内毒素的释放等因素,引起炎症因子激活以及剧烈的全身炎症反应,可导致心脏术后并发症发生率升高以及死亡率增加。糖皮质激素具有明确和强大的抗炎作用,近年来已有多项基础和临床研究证实了其对体外循环术后炎症反应的控制效果和作用机制。该文对近年来糖皮质激素应用于体外循环的相关研究进行回顾和总结。

【关键词】 体外循环心脏术后;炎症反应;糖皮质激素

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.04.011

1 体外循环术后炎症反应

自 1953 年 Gibbon 医师首次利用自制垂屏式氧合器人工心肺机进行心内直视手术以来,体外循环技术应用于临床已有 60 余年历史。尽管手术技术、体外循环技术、麻醉管理等在不断改进,但体外循环引起的全身剧烈炎症反应仍无法避免。

体外循环导致的炎症反应分为早期和晚期两个阶段^[1]。体外循环早期,血液同人工心肺机循环管道等非生理性表面接触,通过体液和细胞免疫激活全身炎症反应。其中体液免疫能够启动内源性和外源性凝血系统,引起缓激肽释放和诱导激肽释放酶形成,三者可进一步激活血小板、中性粒细胞及纤溶系统,缓激肽和激肽释放酶还有影响毛细血管舒缩的作用^[2]。研究表明,这种非生理性接触还可通过备途径激活补体系统,进一步导致毛细血管扩张和通透性改变^[3]。上述细胞因子的释放同时进一步激活细胞免疫,加重全身炎症反应。在晚期阶段中,缺血再灌注损伤和内毒素释放进一步激活炎症反应。体外循环后的缺血再灌注损伤以内皮细胞损伤、中性粒细胞激活、白细胞介素(IL)释放、补体及纤溶系统的瀑布式反应为特征^[4]。内毒素是全身炎症反应综合征(SIRS)发生的重要因子,可能由体外循环时肠道缺血导致肠细菌移位所致^[5]。内毒素主要通过激活补体及致炎性细胞因子最终导致 SIRS 的发生。各脏器局部强烈的炎症反应也是

导致体外循环术后脏器功能衰竭的重要原因。

2 糖皮质激素治疗体外循环术后炎症反应的研究

研究证明,糖皮质激素通过基因及蛋白水平调控全身炎症反应。糖皮质激素在体外循环中的抗炎作用途径主要有以下几点:(1)激活的糖皮质激素受体通过抑制核因子(NF)- κ B 的作用,下调促炎因子 IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等水平,进一步抑制 T 细胞的分化和激活^[6];(2)通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径抑制促炎因子 mRNA 的合成及蛋白的分泌达到抗炎作用^[7];(3)抑制磷脂酶 A2,进一步抑制前列腺素及白三烯等的合成^[8];(4)通过抑制 NF- κ B 等的合成,在组织局部抑制致炎因子的作用^[9]。

2.1 糖皮质激素应用于成人体外循环术后

由于临床研究样本量的限制、药物用法不同及病情判断标准各异等因素,目前糖皮质激素在围手术期的作用仍未得到一致认可。部分学者认为糖皮质激素能够显著改善接受体外循环手术患者的预后。Ho 等^[10]对 50 个随机对照试验,共 3 323 例患者进行分析,术后使用甲泼尼龙能够明显降低炎症反应标志物 IL-6、C-反应蛋白(CRP)的水平;在临床预后方面,甲泼尼龙能够明显降低术后心房颤动(房颤)的发生率,而此作用和剂量无关。然而,大剂量甲泼尼龙会导致呼吸机使用时间延长和血糖升高,这可能与甲泼尼龙引起水钠潴留有关。Whitlock 等^[11]对 1977 年至 2007 年间 44 个随机对照研究进行分析,共入组了 3 205 例患者。研究结果表明,在围手术期死亡率、心肌梗死、术后新发房

颤、呼吸机辅助时间及住院时间等方面,甲泼尼龙干预组要显著优于对照组,且术后感染及胃肠道并发症发生率与对照组无显著差异。Weis 等^[12]将 36 例接受体外循环手术的高风险患者随机分为氢化可的松组和安慰剂组,观测了患者围手术期呼吸机辅助时间、重症监护室(ICU)停留时间及出院后创伤记忆和远期生活质量等。结果表明,氢化可的松不仅能明显改善患者围手术期恢复情况,在术后的创伤记忆及远期生活质量方面,氢化可的松组亦有明显优势。Enc 等^[13]的研究显示,甲泼尼龙能使冠心病 3 支病变的患者术后血液中心肌肌钙蛋白(cTn)I 水平下降约 12%,表明甲泼尼龙有明显减轻缺血再灌注损伤的作用。Turkoz 等^[14]比较了甲泼尼龙和抑肽酶对体外循环术后患者的疗效,分别于多个时间点抽取动脉血样本。结果显示,甲泼尼龙能够明显抑制 TNF、IL-6、IL-8 的释放,而抑肽酶仅能抑制 IL-8 的释放;并且甲泼尼龙对患者心肺系统无明显不良影响。

然而,近年来亦有学者认为,糖皮质激素对体外循环手术患者的预后并没有明显的改善作用。Dieleman 等^[15]将 4 494 例 >18 岁的接受体外循环手术的患者,随机分为地塞米松组和对照组,以死亡、心肌梗死、休克、肾衰竭及呼吸衰竭为终点事件,研究表明地塞米松尽管能够缩短呼吸机辅助时间,ICU 停留时间和住院时间,但在上述终点事件发生率方面,地塞米松组并没有优于对照组,因此研究者认为地塞米松并不能改善体外循环手术患者的预后。Chaney 等^[16]同样认为甲泼尼龙不能明显改善冠状动脉旁路移植术后患者的恢复过程,且可能导致水钠潴留,延长术后呼吸机辅助时间。Lomivorotov 等^[17]以接受体外循环术的冠心病患者为研究对象,探究围手术期运用中等剂量甲泼尼龙对血管内皮细胞的影响。结果表明,内皮素-1 在术后明显升高,甲泼尼龙能够激活血管内皮细胞,而炎症相关指标 IL-6、IL-10 等低于对照组。Demir 等^[18]研究了甲泼尼龙对体外循环术后神经系统的作用,以神经元特异性烯醇化酶(NSE)及 S-100 β 蛋白作为体外循环术后神经损伤的标志,于体外循环术前给予患者 1 mg 甲泼尼龙进行干预,结果表明干预组患者血清中 NSE 显著低于对照组,说明甲泼尼龙可能加重了心脏手术对神经系统的损伤。

2.2 糖皮质激素应用于小儿体外循环术后

针对糖皮质激素在小儿的体外特环术中作用

的研究相对较少,且存在争议。Robertson-Malt 等^[19]对 4 个随机对照试验共 127 例患儿进行分析,结果表明糖皮质激素能降低患儿术后的中心温度,缩短术后呼吸机辅助时间及 ICU 停留时间。Pasquali 等^[20]对 3 180 例接受体外循环手术的患儿进行了回顾分析,根据甲泼尼龙使用次数进行分组,结果表明无论是单次使用还是 2 次使用,甲泼尼龙干预组与对照组患儿在死亡率、住院时间及术后感染等方面无明显差别。Soltani 等^[21]将 2011 年至 2012 年间 60 例接受体外循环手术的患儿随机分为术前、术中联合应用甲泼尼龙组和单次术中应用甲泼尼龙组,结果显示,增加甲泼尼龙干预的频次并没有改善患儿术后恢复情况和各脏器功能。Keskinisula 等^[22]将 40 例接受心脏手术的新生儿随机分为干预组和对照组,干预组于麻醉后静脉使用 30 mg/kg 甲泼尼龙,检测患儿血浆 IL-6、IL-8、IL-10、cTnT 及游离甲泼尼龙等。结果表明,甲泼尼龙虽然能够显著降低血液炎性因子水平,但患儿预后没有改善。

2.3 糖皮质激素剂量及给药时间的研究

在目前的研究中,除对糖皮质激素的临床效果存在争议以外,对其应用剂量和时间亦有不同看法。

在成人心脏手术方面,Weis 等^[12]选择冲击剂量的氢化可的松进行干预,即于麻醉前 100 mg 冲击,术后第 1 天以 10 mg/h 静脉滴注 24 h,术后第 2 天以 5 mg/h 静脉滴注 24 h,术后第 3 天以每次 20 mg 静脉注射 3 次,术后第 4 天减至每次 10 mg 静脉注射 3 次。结果表明,该方案能够明显改善患者术后恢复情况和远期生存质量。Whitlock 等^[23]则选择了短期低剂量的干预手段,即 250 mg 甲泼尼龙静脉注射 2 次,该方案能够显著降低患者全身炎症反应,且不会引起不良反应。Ho 等^[10]则认为小剂量糖皮质激素(氢化可的松总剂量 <1 000 mg)能够较好地控制炎症反应,改善患者预后,并且相对经济;而大剂量(氢化可的松总剂量 >10 000 mg)则会引起因水钠潴留带来的一系列并发症。Marik 等^[24]研究表明,术后单次使用中等剂量(200 ~ 1 000 mg/d)的氢化可的松能够明显降低心脏术后房颤的发生率,而高剂量的氢化可的松可能增加房颤的发生率。此外亦有研究表明,大剂量糖皮质激素的应用会影响细胞膜磷脂功能,出现钾离子在细胞膜的异常流动;在人体中,大剂量甲泼尼龙会导致心肌细胞钠钾含量异常,最终导致心律失常^[25]。

而中等剂量的糖皮质激素则不会出现这种情况。

在小儿心脏手术方面,Enc 等^[13]选取体外循环术前 1 h 予以甲泼尼龙 25 mg/kg 进行干预,结果显示该剂量的甲泼尼龙能够明显改善心肌的缺血再灌注损伤。然而,Graham 等^[26]认为,术前和术中 2 次使用甲泼尼龙 30 mg/kg 并不能改善预后,并会增加患儿肾功能衰竭发生率的风险。Chaney 等^[27]则认为甲泼尼龙剂量为 30 mg/kg 时会导致严重的水钠潴留,明显延长患者的呼吸机辅助时间。目前,亦有报道表明小剂量(2 mg/kg)干预在患儿术后改善方面要优于大剂量(30 mg/kg)干预。

3 总结

尽管糖皮质激素应用于控制体外循环术后全身炎症反应已有多年历史,开展了大样本、多中心的临床试验来探究糖皮质激素对患者预后的影响,但在疗效、应用手段等方面仍存在较大争议。我们认为存在差异的主要原因在于,各地区及各心脏中心对病情的判断标准不一,以及糖皮质激素的使用种类和剂量不一。因此,一方面要根据各地区自身情况开展进一步的大样本临床研究,制定适合当地人群的体外循环手术围术期糖皮质激素的使用标准;另一方面则需积极开展分子生物学方面的研究,深入探讨糖皮质激素在体外循环术中的作用机制。

参 考 文 献

- [1] Augoustides JG. The inflammatory response to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: should steroid prophylaxis be routine? [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2012, 26(5): 952-958.
- [2] Sainz IM, Pixley RA, Colman RW. Fifty years of research on the plasma kallikrein-kinin system: from protein structure and function to cell biology and in-vivo pathophysiology[J]. Thromb Haemost, 2007, 98(1): 77-83.
- [3] Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1—mechanisms of pathogenesis[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2009, 23(2): 223-231.
- [4] Svyatets M, Tolani K, Zhang M, et al. Perioperative management of deep hypothermic circulatory arrest [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2010, 24(4): 644-655.
- [5] Kats S, Schonberger JP, Brands R, et al. Endotoxin release in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: pathophysiology and possible therapeutic strategies. An update[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 39(4): 451-458.
- [6] Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases[J]. Lancet, 2009, 373(9678): 1905-1917.
- [7] Bergmann MW, Staples KJ, Smith SJ, et al. Glucocorticoid

inhibition of granulocyte macrophage-colony-stimulating factor from T cells is independent of control by nuclear factor-kappaB and conserved lymphokine element 0[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2004, 30(4): 555-563.

- [8] Tokudome S, Sano M, Shinmura K, et al. Glucocorticoid protects rodent hearts from ischemia/reperfusion injury by activating lipocalin-type prostaglandin D synthase-derived PGD2 biosynthesis [J]. J Clin Invest, 2009, 119(6): 1477-1488.
- [9] Steer JH, Kroeger KM, Abraham LJ, et al. Glucocorticoids suppress tumor necrosis factor-alpha expression by human monocytic THP-1 cells by suppressing transactivation through adjacent NF-kappa B and c-Jun-activating transcription factor-2 binding sites in the promoter[J]. J Biol Chem, 2000, 275(24): 18432-18440.
- [10] Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis [J]. Circulation, 2009, 119(14): 1853-1866.
- [11] Whitlock RP, Chan S, Devereaux PJ, et al. Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials[J]. Eur Heart J, 2008, 29(21): 2592-2600.
- [12] Weis F, Kilger E, Roozendaal B, et al. Stress doses of hydrocortisone reduce chronic stress symptoms and improve health-related quality of life in high-risk patients after cardiac surgery: a randomized study[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 131(2): 277-282.
- [13] Enc Y, Karaca P, Ayoglu U, et al. The acute cardioprotective effect of glucocorticoid in myocardial ischemia-reperfusion injury occurring during cardiopulmonary bypass[J]. Heart Vessels, 2006, 21(3): 152-156.
- [14] Turkoz A, Cigli A, But K, et al. The effects of aprotinin and steroids on generation of cytokines during coronary artery surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2001, 15(5): 603-610.
- [15] Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, et al. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2012, 308(17): 1761-1767.
- [16] Chaney MA. Corticosteroids and cardiopulmonary bypass: a review of clinical investigations[J]. Chest, 2002, 121(3): 921-931.
- [17] Lomivorotov VV, Efremov SM, Kalinichenko AP, et al. Methylprednisolone use is associated with endothelial cell activation following cardiac surgery[J]. Heart Lung Circ, 2013, 22(1): 25-30.
- [18] Demir T, Demir H, Tansel T, et al. Influence of methylprednisolone on levels of neuron-specific enolase in cardiac surgery: a corticosteroid derivative to decrease possible neuronal damage[J]. J Card Surg, 2009, 24(4): 397-403.

- [21] McCurley A, Pires PW, Bender SB, et al. Direct regulation of blood pressure by smooth muscle cell mineralocorticoid receptors[J]. *Nat Med*, 2012, 18(9): 1429-1433.
- [22] Park YM, Lim BH, Touyz RM, et al. Expression of NAD(P)H oxidase subunits and their contribution to cardiovascular damage in aldosterone/salt-induced hypertensive rat [J]. *J Korean Med Sci*, 2008, 23 (6): 1039-1045.
- [23] Park YM, Park MY, Suh YL, et al. NAD(P)H oxidase inhibitor prevents blood pressure elevation and cardiovascular hypertrophy in aldosterone-infused rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 313(3): 812-817.
- [24] Nishiyama A, Yao L, Nagai Y, et al. Possible contributions of reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase to renal injury in aldosterone/salt-induced hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 2004, 43(4): 841-848.
- [25] Calo LA, Zaghetto F, Pagnin E, et al. Effect of aldosterone and glycyrrhetic acid on the protein expression of PAI-1 and p22(phox) in human mononuclear leukocytes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(4): 1973-1976.
- [26] Gerling IC, Sun Y, Ahokas RA, et al. Aldosteronism: an immunostimulatory state precedes proinflammatory/fibrogenic cardiac phenotype[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(2): H813-821.
- [27] Sun Y, Zhang J, Lu L, et al. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart : role of oxidative stress[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(5): 1773-1781.
- [28] Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism[J]. *Nat Med*, 2009, 15(5): 545-552.

(收稿:2014-03-17 修回:2014-04-22)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 245 页)

- [19] Robertson-Malt S, Afrane B, El Barbary M. Prophylactic steroids for pediatric open heart surgery [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (4): CD005550.
- [20] Pasquali SK, Li JS, He X, et al. Perioperative methylprednisolone and outcome in neonates undergoing heart surgery [J]. *Pediatrics*, 2012, 129(2): e385-e391.
- [21] Soltani G, Abbasi Tashnizi M, Moeinipour AA, et al. Comparing the effect of preoperative administration of methylprednisolone and its administration before and during surgery on the clinical outcome in pediatric open heart surgeries [J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2013, 15 (6): 483-487.
- [22] Keski-Nisula J, Pesonen E, Olkkola KT, et al. Methylprednisolone in neonatal cardiac surgery: reduced inflammation without improved clinical outcome[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95 (6): 2126-2132.
- [23] Whitlock RP, Young E, Noora J, et al. Pulse low dose steroids attenuate post-cardiopulmonary bypass SIRS; SIRS I[J]. *J Surg Res*, 2006, 132(2): 188-194.
- [24] Marik PE, Fromm R. The efficacy and dosage effect of corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review[J]. *J Crit Care*, 2009, 24(3): 458-463.
- [25] Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 148(3): 245-254.
- [26] Graham EM, Atz AM, McHugh KE, et al. Preoperative steroid treatment does not improve markers of inflammation after cardiac surgery in neonates: results from a randomized trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(3): 902-908.
- [27] Chaney MA, Durazo-Arvizu RA, Nikolov MP, et al. Methylprednisolone does not benefit patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 121(3): 561-569.

(收稿:2014-05-23 修回:2014-06-03)

(本文编辑:梁英超)