

KL-6与体外循环中行持续低潮气量通气的成年瓣膜患者 围术期肺氧合功能改变的相关性研究*

沈嘉渝, 张尔永, 胡佳[△]

四川大学华西医院 心脏大血管外科(成都 610041)

【摘要】目的 初步探讨体外循环(CPB)术中持续低潮气量通气对成年瓣膜患者体内涎液化糖链抗原-6(KL-6)的表达水平及患者围术期肺氧合功能变化的影响,评估KL-6与此类患者围术期氧合功能改变的相关性。**方法** 连续纳入2017年9月至2018年1月在我科接受心脏瓣膜手术的成年患者60例,随机分为对照组($n=30$ 例,CPB期间未接受机械通气)和试验组($n=30$ 例,CPB期间接受持续低潮气量通气)。动态监测患者围术期血清学指标及肺氧合功能变化情况,比较两组患者围术期临床结局,并分析KL-6表达水平与患者围术期肺氧合功能改变的相关性。**结果** 对照组及试验组患者CPB术后血清及肺泡灌洗液中KL-6水平差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者CPB术后氧合指数随时间呈先升高后下降趋势($P<0.05$),肺泡-动脉氧分压差随时间上下波动,差异均无统计学意义。直线相关分析发现,血清KL-6水平与氧合指数呈负相关($r=-0.525, P=0.003$),与肺泡-动脉氧分压差呈正相关($r=0.489, P=0.006$)。两组患者围术期临床结局均无明显差异($P>0.05$)。**结论** 术中持续低潮气量通气可有效抑制患者体内KL-6的表达,但对围术期临床结局无明显影响。KL-6表达水平可有效反映围术期肺氧合功能的改变。

【关键词】 体外循环 涎液化糖链抗原-6 机械通气 肺功能

Correlation of Krebs Von Den Lungen-6(KL-6) Expression and Perioperative Pulmonary Function in Adults Receiving Continuing Low-volume Ventilation during Valve Surgery SHEN Jia-yu, ZHANG Er-yong, HU Jia[△].
Department of Cardiovascular Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: humanjia@msn.com

【Abstract】 Objective To investigate the influence of continuous low-volume ventilation in cardiopulmonary bypass (CPB) on the expression of krebs von den lungen-6 (KL-6) and perioperative pulmonary function in adults undergoing valve surgery. **Methods** From 2017 Sept. to 2018 Jan., 60 patients who received valve replacement surgery were prospectively comprised in this study. We randomly allocated these patients into control group ($n=30$, non-ventilation) and experimental group ($n=30$, continuous low-volume ventilation during CPB). At different perioperative time points, we identified the dynamic changes of pulmonary function and biomarkers which expressed in serum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF). Meanwhile, we also compared perioperative clinical outcomes of the two groups. **Results** The expression of serum KL-6 and BALF KL-6 in the two groups were both statistically significant ($P<0.05$). The oxygenation index increased with time and reached to the top point at T_1 , then subsequently decreased with time ($P<0.05$). The alveolar-arterial oxygen tension difference ($P_{A-a}O_2$) in the two groups fluctuate with time, the differences have no statistical significance. According to linear correlation, the serum KL-6 level was negatively correlated with oxygenation indexes ($r=-0.525, P=0.003$), while it was positively correlated with $P_{A-a}O_2$ ($r=0.489, P=0.006$). There were no significant differences between the two groups in clinical outcomes. **Conclusion** Continuing low-volume ventilation during CPB could decrease the expression level of KL-6, while it has no significant influence on perioperative outcomes.

【Key words】 Cardiopulmonary bypass Kerbs von den lungen-6 Mechanical ventilatioin Pulmonary function

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)患者术后均有不同程度的肺功能减退,轻者可表现为一过性肺损伤,重者可表现为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[1-2]。导致CPB术后肺损伤的主要因素为缺血/再灌注损伤和全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response

syndrome, SIRS)。肺功能受损程度与CPB时间呈正相关^[3]。因持续低潮气量通气可通过多种途径减少肺内炎症因子蓄积、减轻肺水肿并预防肺不张,近年来逐渐成为研究热点^[4]。然而,既往研究所纳入生物学指标组织特异性差,可能无法量化有效反映CPB术后肺组织受损程度。同时,对CPB术中持续低潮气量通气能否改善患者围术期临床结局目前仍存较大争议。

涎液化糖链抗原-6(krebs von lungren 6, KL-6)是一种主要表达于肺泡Ⅱ型上皮细胞及呼吸性细支气

* 国家自然科学基金(No.81300155、No.81670327)资助

[△] 通信作者, E-mail: humanjia@msn.com

管上皮细胞的低分子量膜糖蛋白。系列研究指出, KL-6在诊断ARDS及预测相关患者死亡率等方面具有较高特异性及敏感度, 且其表达水平与患者氧合指数呈负相关^[5-7]。

本研究拟通过前瞻性临床对照试验, 在成年瓣膜患者CPB术中分别采取暂停呼吸机和持续低潮气量通气, 对比观察两组患者围术期血清及肺泡灌洗液中相关炎症因子表达水平变化情况, 对比两组患者围术期氧合功能变化情况, 初步探讨CPB术中持续低潮气量通气对成年瓣膜患者围术期炎症因子及肺氧合功能的影响, 并评估KL-6与此类患者围术期临床结局的相关性。

1 材料和方法

1.1 临床资料

前瞻性纳入2017年9月至2018年1月在四川大学华西医院心脏大血管外科接受心脏瓣膜手术的70例患者为研究对象。纳入标准: 因二尖瓣或主动脉瓣病变接受心脏瓣膜手术患者; 单纯瓣膜病变, 不合并有其他心脏内畸形或大血管病变; 年龄 >18 岁; 窦性心律。排除标准: 再次心脏手术者; 术前需接受机械通气治疗者; 急性主动脉夹层合并瓣膜病变者; 术前有严重肝、肾功能疾患者; 术前戒烟时间 <3 月者; 术前存在严重胸廓畸形者; 术前有其他心血管疾病、骨骼肌疾病或免疫系统疾病者; 术前有肿瘤病史者; 麻醉药物过敏史; 恶性高热家族史; 酒精依赖或长期服用镇静催眠药物; 术前存在出凝血功能异常者; 术前合并感染性心内膜炎者; 术前合并血小板减少者; 合并基础肺部疾病、慢性阻塞性肺疾病或中重度以上肺功能受损者; 血氧分压(PaO_2) <80 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)和(或)二氧化碳分压(PCO_2) >45 mmHg者; 不愿参加研究者; 已被纳入其他研究项目者。退出标准: 术中二次体外循环; 术中延迟关胸; 术后二次开胸止血; 围术期发生心跳骤停; 术中因肺部回血量过多影响手术视野。最终成功纳入60例, 将其随机分为两组: 对照组, CPB期间未接受机械通气; 试验组, CPB期间接受持续低潮气量通气。持续低潮气量通气参数设定参照既往研究^[8]。本研究经四川大学华西医院伦理委员会批准实施(No.20170921), 所有患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 常规麻醉, 气管插管, 经胸骨正中切口开胸。术中低温($28\sim32$ °C)保护心肌。冷晶体停搏液及温血停搏液经主动脉根部和冠状动脉开口(主动脉置换)顺行灌注, 或经冠状窦逆行灌注。行主

动脉置换、二尖瓣置换或双瓣置换等术式。

1.2.2 呼吸机管理方法 气管插管后: 间歇正压通气[潮气量 $8\sim12$ mL/kg, 呼吸频率 12 min^{-1} , 吸氧浓度 $21\%\sim50\%$, 呼气末正压(PEEP) $5\text{ cmH}_2\text{O}$ ($1\text{ cmH}_2\text{O}=0.098\text{ kPa}$)。CPB达到全流量后: 对照组停止呼吸机; 试验组持续低潮气量通气[通气参数: 潮气量 5 mL/kg , 呼吸频率 12 min^{-1} , 吸氧浓度(FiO_2) 50% , PEEP $5\text{ cmH}_2\text{O}$]。开放上下腔静脉后: 两组均行保护性机械通气(通气参数: 潮气量 $6\sim8\text{ mL/kg}$, 通气频率以保持呼气末二氧化碳分压 $35\sim45\text{ mmHg}$ 为准, FiO_2 $21\%\sim50\%$, PEEP $5\text{ cmH}_2\text{O}$)。

1.2.3 标本采集方法

1.2.3.1 血清标本采集方法 在开胸后(T_0)、主动脉开放 $\pm5\text{ min}$ (T_1)、主动脉开放 $1\text{ h}\pm5\text{ min}$ (T_2)、主动脉开放 $2\text{ h}\pm5\text{ min}$ (T_3)、主动脉开放 $4\text{ h}\pm5\text{ min}$ (T_4)、主动脉开放 $8\text{ h}\pm5\text{ min}$ (T_5)、采集肺泡灌洗液 $\pm5\text{ min}$ (T_6 , 该时点所采集的动脉血用于和肺泡灌洗液中的炎症因子进行比较)时间点分别抽取患者外周动脉血 5 mL 于生化管内; 在不干扰手术操作前提下, 于 T_0 、 T_1 、 T_2 时间点分别采集肺静脉血 5 mL 于生化管内; 离心机 $3\,000\text{ r/min}$ 离心 30 min 后取上层血清标本于 -80 °C冻存等待送检。在上述时间点抽取患者外周动脉血 2 mL 用于血气分析。

1.2.3.2 肺泡灌洗液标本采集 在患者安返监护室 $12\sim24\text{ h}$ 内行支气管肺泡灌洗术。利用Olympus纤维支气管镜, 1% 利多卡因咽喉部局部喷雾麻醉, 纤维支气管镜经口插入, 直视下观察左、右支气管, 将纤维支气管镜末端置于左肺舌叶或者右肺中叶的支气管开口。注入 20 mL 无菌盐水, 负压吸出, 重复 3 次。回收灌洗液 20 mL , 滤除黏液, 离心机 $3\,000\text{ r/min}$ 离心 30 min 后取上清标本于 -80 °C冻存等待送检。

1.2.4 观察指标 采用武汉华美生物工程有限公司生产的ELISA试剂盒, 检测血清及肺泡灌洗液中白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-10、KL-6表达水平; 氧合指数(OI), 计算公式为 $\text{OI}=\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; 肺泡-动脉氧分压差($\text{P}_{\text{A-a}}\text{O}_2$), 计算公式为 $\text{P}_{\text{A-a}}\text{O}_2=713\times\text{FiO}_2-\text{PCO}_2/0.8-\text{PaO}_2$; 呼吸机使用时间; 术后肺部并发症发生率; ICU监护时间; 住院时间。

1.2.5 统计学方法 所有计量资料数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 各组数据比较前行方差齐性检验, 如方差齐则进一步行方差分析或 t 检验, 如方差不齐则行变量变换再行方差分析或 t' 检验。患者一般情况和各监测指标不同时间点组间比较采用单因素方差分析, 患者各监测指标不同时间点组内比较采用重复测量方差分析, 两两

比较采用LSD法。计数资料比较进行 χ^2 检验或Fisher确切概率法。相关性分析采用Pearson直线相关分析。在对照组及试验组中分别随机选取15例患者,对 T_0 、 T_1 、 T_2 时间点采集的外周动脉血和肺静脉血中IL-6、IL-8、IL-10及KL-6等计量资料的一致性检验采用组内相关系数。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术前资料的比较

两组患者一般资料和术前心脏资料的各项指标的差异均无统计学意义,两组间具有可比性。见表1。

2.2 两组患者术中及术后资料的比较

两组患者术中及术后各项指标的差异均无统计学意义。见表2。

2.3 两组患者不同时间点肺静脉血及外周动脉血中各炎症因子一致性分析

动脉血及静脉血中IL-6表达水平在 T_0 、 T_1 、 T_2 时刻

组内相关系数分别为0.885、0.997和0.992(P 均 < 0.05), IL-8表达水平在 T_0 、 T_1 、 T_2 时刻组内相关系数分别为0.996、0.963和0.877(P 均 < 0.05), IL-10表达水平在 T_0 、 T_1 、 T_2 时刻组内相关系数分别为0.939、0.877和0.919(P 均 < 0.05), KL-6表达水平在 T_0 、 T_1 、 T_2 时刻组内相关系数分别为0.999、0.950和0.968(P 均 < 0.05)。

2.4 炎症因子表达水平变化情况

2.4.1 两组血清炎症因子表达水平变化情况 对照组和试验组患者血清IL-6、IL-8、IL-10及KL-6表达水平均随时间呈先升后降趋势。在 T_4 、 T_5 时刻试验组血清IL-6、KL-6表达水平均低于对照组($P < 0.05$),在 T_0 、 T_1 、 T_2 、 T_3 时刻两组差异无统计学意义。两组患者血清IL-8及IL-10表达水平在各个时间点的组间差异均无统计学意义。见图1。

2.4.2 血清炎症因子表达水平与CPB时间及主动脉阻断时间的相关性 对60例患者通过直线相关分析发现,血清IL-6及KL-6表达水平与CPB时间呈正相关

表 1 两组患者术前资料比较
Table 1 Comparison of preoperative data in two groups

Item	Control group($n=30$)	Trial group($n=30$)	t/χ^2	P
General data				
Age/yr., $\bar{x} \pm s$	52.6 $\pm$ 10.5	58.7 $\pm$ 11.0	1.427	0.176
≥ 60 yr./case(%)	8(26.7)	14(46.7)	2.584	0.108
Male/case(%)	6(20.0)	8(26.7)	0.373	0.542
Body mass/kg, $\bar{x} \pm s$	58.8 $\pm$ 8.8	59.9 $\pm$ 11.9	0.274	0.788
Height/m, $\bar{x} \pm s$	1.6 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 0.1	0.345	0.735
BMI/(kg/m ²), $\bar{x} \pm s$	22.9 $\pm$ 3.0	23.0 $\pm$ 3.6	0.106	0.917
OI($\bar{x} \pm s$)	408.6 $\pm$ 37.3	391.9 $\pm$ 80.8	0.723	0.481
CKD/case(%)	0	4(13.3)	—	0.112*
Cardiac data				
Valve disease				
MS/case(%)	10(33.3)	6(20.0)	1.364	0.243
MR/case(%)	4(13.3)	6(20.0)	0.480	0.488
AS/case(%)	4(13.3)	8(26.7)	1.667	0.197
AR/case(%)	6(20.0)	6(20.0)	0.100	>0.999
(MR/MS+AR/AS)/case(%)	6(20.0)	4(13.3)	0.480	0.488
TR/case(%)	12(40.0)	14(46.7)	0.271	0.602
pro-BNP/(pg/mL), $\bar{x} \pm s$	1 783.1 $\pm$ 1 352.0	2 203.3 $\pm$ 2 064.2	0.932	0.355
PCI/case(%)	0	2(6.7)	—	0.492*
EF/%, $\bar{x} \pm s$	58.4 $\pm$ 11.5	58.8 $\pm$ 8.3	0.087	0.932
PAH/case(%)	0	2(6.7)	—	0.492*
AF/case(%)	18(60.0)	16(53.3)	0.272	0.602
NYHA/case(%)				
II	12(40.0)	14(46.7)	0.272	0.602
III	18(60.0)	16(53.3)	0.272	0.602

BMI: Body mass index; OI: Oxygen index; HBP: High blood pressure; DM: Diabetes mellitus; CKD: Chronic kidney disease; MS: Mitral stenosis; MR: Mitral regurgitation; AS: Aortic stenosis; AR: Aortic regurgitation; TR: Tricuspid regurgitation; MI: Myocardial infarction; PCI: Percutaneous transluminal coronary intervention; EF: Ejection fraction; PAH: Pulmonary arter hypertension; AF: Atrial fibrillation; NYHA: New York heart association. * Fisher exact propability

表 2 两组患者术中及术后资料比较
Table 2 Comparison of intraoperative and postoperative data in two groups

Item	Control group(<i>n</i> =30)	Trial group(<i>n</i> =30)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
Intraoperative data				
CPB time/min, $\bar{x} \pm s$	129.9±38.9	110.5±47.2	1.279	0.222
Aortic-cross clamping time/min, $\bar{x} \pm s$	84.2±3.0	75.3±40.4	0.735	0.475
Received albumin/case(%)	4(6.7)	6(20.0)	0.480	0.488
Ultrafiltration volume/mL, $\bar{x} \pm s$	1 893.3±682.9	1 760.0±840.8	0.456	0.656
Valve				
One valve replacement/case(%)	24(80.0)	26(86.7)	0.480	0.488
Double velve replacement/case(%)	6(20.0)	4(13.3)	0.480	0.488
Blood transfusion				
CRCs/case(%)	3(10.0)	2(66.7)	0.218	0.640
Fresh frozen plasma/case(%)	2(66.7)	1(3.3)	0.351	0.554
Platelets/case(%)	1(3.3)	3(10.0)	1.071	0.301
Postoperative data				
Pulmonary complications/case(%)	16(53.3)	12(40.0)	1.071	0.301
Mechanical ventilation time/h, $\bar{x} \pm s$	32.8±18.7	26.4±16.1	1.237	0.237
ICU stay/d, $\bar{x} \pm s$	4.0±1.8	4.3±2.4	0.404	0.693
LOS/d, $\bar{x} \pm s$	13.5±2.8	14.9±4.5	0.908	0.379

CPB: Cardiopulmonary bypass; CRCs: Concentrated red cell suspension; Pulmonary complications include inflection, pulmonary dysfunction, pleural effusion, atelectasis, pneumothorax, bronchospasm, aspiration pneumonia *et al.*; ICU: Intensive care unit; LOS: Length of hospital stay

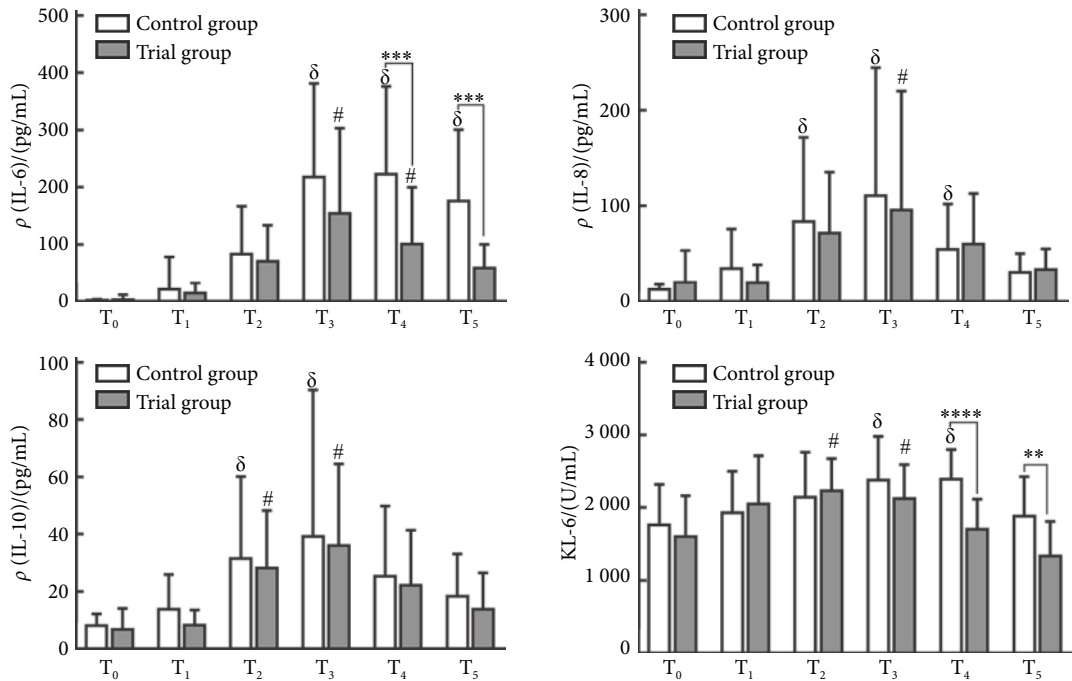


图 1 血清炎症因子表达水平
Fig 1 The expression level of serum biomarkers

IL-6: Interlukin-6; IL-8: Interlukin-8; IL-10: Interlukin-10; KL-6: Krebs von den lungen-6; T₀: Thoracotomy; T₁: Aortic declamping±5 min; T₂: Aortic declamping 1 h±5 min; T₃: Aortic declamping 2 h±5 min; T₄: Aortic declamping 4 h±5 min; T₅: Aortic declamping 8 h±5 min. δ *P*<0.05, vs. T₀ in control group; # *P*<0.05, vs. T₀ in trial group; ** *P*<0.01, *** *P*<0.005, **** *P*<0.001

(IL-6: *r* = 0.300, *P* = 0.004, KL-6: *r* = 0.294, *P* = 0.006), 与主动脉阻断时间呈正相关(IL-6: *r* = 0.251, *P* = 0.002, KL-6: *r* = 0.224, *P* = 0.006)。血清IL-8及IL-10表达水平与CPB时间和主动脉阻断时间均不相关(*P* > 0.05)。

2.4.3 两组血清及肺泡灌洗液中炎症因子表达水平比较情况 在同时间点获取的血清和肺泡灌洗液标本中, 两组患者肺泡灌洗液中IL-6、IL-8、IL-10、KL-6的表达水平均高于血清, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

试验组患者血清及肺泡灌洗液中IL-6、IL-8、IL-10、KL-6的表达水平均低于对照组患者,但仅KL-6表达水

平的差异有统计学意义(血清 $P=0.015$,肺泡灌洗液 $P=0.018$)。见图2。

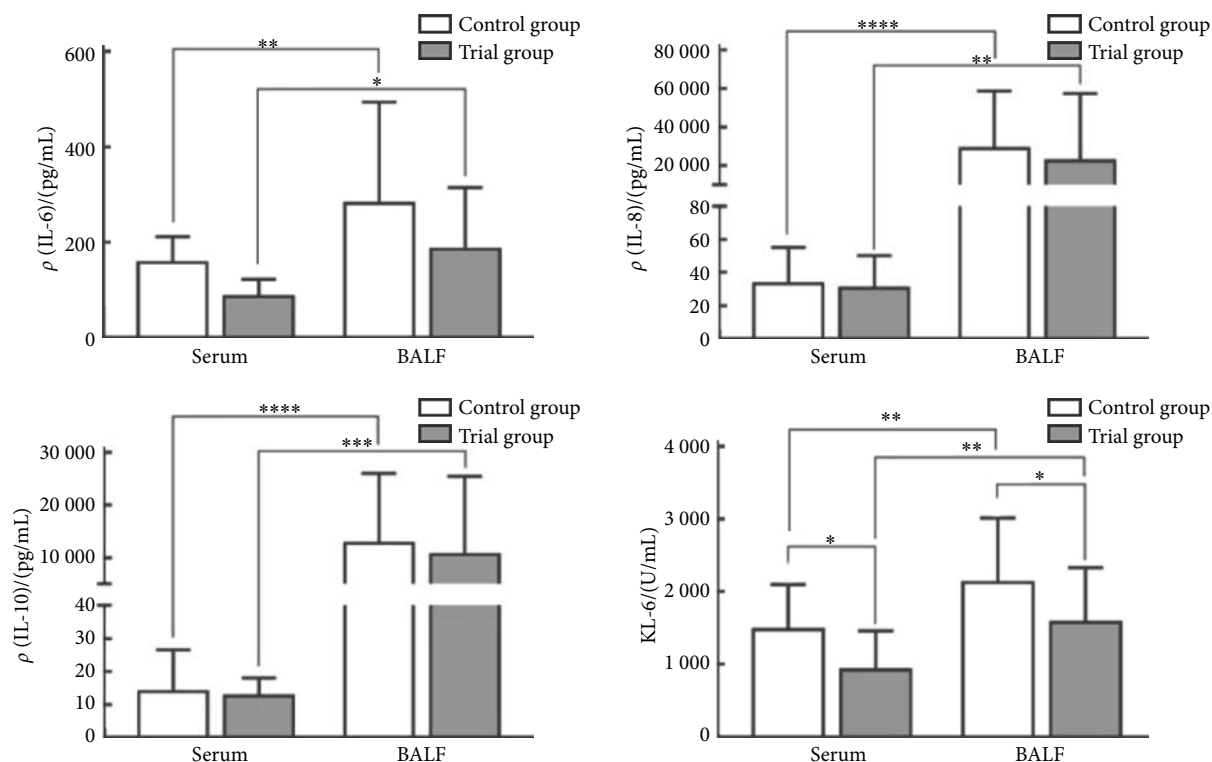


图 2 同时点血清和肺泡灌洗液标本中的IL-6、IL-8、IL-10和KL-6的表达水平

Fig 2 Expression of IL-6, IL-8, IL-10 and KL-6 at the same time point in serum and BALF

IL-6, IL-8, IL-10, KL-6: Denote the same as those in fig 1; BALF: Bronchoalveolar lavage fluid. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.005$, **** $P<0.0001$

2.4.4 肺泡灌洗液炎症因子表达水平与CPB时间及主动脉阻断时间的相关性 对60例患者通过直线相关分析发现,肺泡灌洗液IL-6、IL-8、IL-10及KL-6表达水平与CPB时间和主动脉阻断时间均不相关($P>0.05$)。

2.5 肺功能比较

2.5.1 肺氧交换指标比较 两组患者术后OI呈先升

高后降低的趋势。与 T_0 时刻比较,对照组患者术后 $P_{A-a}O_2$ 在 T_3 、 T_4 及 T_5 时刻升高($P<0.05$),试验组患者术后 $P_{A-a}O_2$ 随时间波动,在各时刻差异均无统计学意义。对照组和试验组患者在术后各时点OI及 $P_{A-a}O_2$ 组间差异均无统计学意义。见图3。

2.5.2 血清KL-6表达水平与围术期肺氧交换指标相关性 对60例患者通过直线相关分析发现,血清

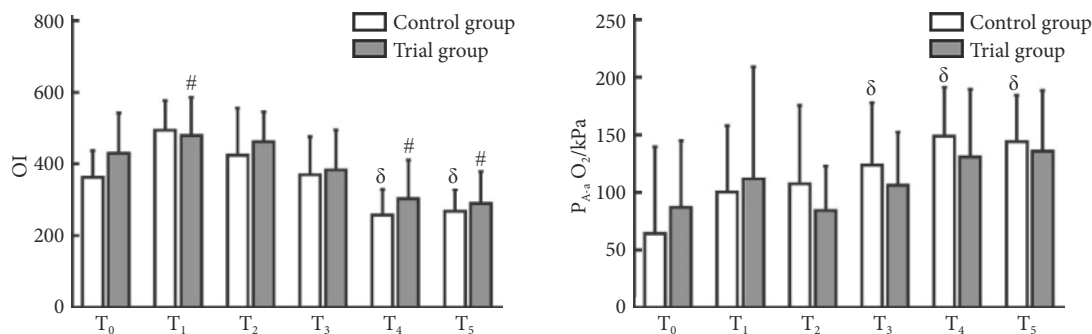


图 3 OI及 $P_{A-a}O_2$ 对比

Fig 3 The comparison of OI and $P_{A-a}O_2$

T_0 , T_1 , T_2 , T_3 , T_4 , T_5 : Denote the same as those in fig 1; OI: Oxygenation index; $P_{A-a}O_2$: Alveolar-arterial oxygen tension difference. $\delta P<0.05$, vs. T_0 in control group; # $P<0.05$, vs. T_0 in trial group

KL-6水平变化趋势与患者术后OI呈线性负相关($r = -0.525, P = 0.003$),与患者术后 $P_{A-a}O_2$ 呈线性正相关($r = 0.489, P = 0.006$)。

3 讨论

本研究发现,肺静脉血和外周动脉血中的IL-6、IL-8、IL-10及KL-6等指标表达水平具有较好的一致性,通过检测外周动脉血炎症因子表达水平能够较为准确地反映肺局部炎症反应强度。术中持续低潮气量通气可有效抑制患者血清及肺泡灌洗液中KL-6的表达,而KL-6表达水平的高低可有效反映围术期肺泡上皮细胞受损程度,相较其余炎症因子能更为有效地反映患者围术期氧合功能的改变。然而,CPB术中持续低潮气量通气对患者围术期临床结局无明显影响。

目前,对CPB术中机械通气能否改善患者围术期炎症反应仍存争议。DEBLIER等^[9]报道,无论CPB术中是否行机械通气,对围术期IL-10表达水平无显著影响,而BEER等^[10]报道CPB术中机械通气可显著降低围术期IL-6和IL-10表达水平。此外,NG等^[11]报道CPB术中机械通气患者血清IL-8水平明显低于CPB术中无机械通气患者。在本研究中,我们首先通过一致性分析发现,外周动脉血中相关炎症因子变化情况可较为准确地反映肺局部炎症反应强度,研究结果与前人保持一致^[12-13]。CPB术中持续低潮气量通气可明显降低患者血清IL-6表达水平,但对血清IL-8和IL-10及肺泡灌洗液IL-6、IL-8和IL-10表达水平无明显影响,无法帮助我们判断CPB术中持续低潮气量通气对围术期炎症反应强度是否具有确切改善效果。

既往研究所纳入生物标志物均为炎症介质或其他炎症组分,组织特异性较差,无法量化有效地反映CPB术后肺组织损伤情况。FREITAS等^[14]通过建立猪模型研究发现,与传统CPB相比,CPB术中机械通气可有效降低肺组织炎症反应强度并削弱其对肺组织的结构性损害,然而在临床研究中受伦理所限,我们无法直接获得患者肺组织病理学标本,因此,探寻一种能够较为准确地反映CPB术后患者肺泡上皮细胞损伤情况的生物标志物尤为重要。KL-6是一种主要表达于肺泡Ⅱ型上皮细胞和呼吸性支气管上皮细胞的大分子糖蛋白,组织特异性强,在诊断ARDS及预测相关患者死亡率方面相较IL-6、IL-8、IL-10等生物标志物具有更高的特异性及敏感度^[6]。由于CPB术后急性肺损伤病理生理学改变与肺间质性疾病相似,因此KL-6水平与CPB术后急性肺损伤的相互关系值得我们进一步研究。在本研究中,CPB术中持续低潮气量通气可有效

抑制围术期KL-6表达水平。相较于其他炎症因子,KL-6在患者围术期血清及肺泡灌洗液中的表达水平均呈现出明显差异,或可作为评估CPB术后患者炎症反应强度及预估CPB术后急性肺损伤发生的有效指标,具有潜在研究价值。

有研究指出,手术方式越复杂、手术时间越长,围术期SIRS及肺缺血-再灌注损伤程度越重,肺组织损伤越明显^[15]。由于本研究纳入患者均为接受左心瓣膜手术患者,心脏资料的各项指标之间差异无统计学意义,因此手术时间长短可能是影响围术期炎症指标表达水平高低的重要因素。通过直线相关分析发现,血清IL-6及KL-6表达水平与CPB时间及主动脉阻断时间呈线性正相关,血清IL-8及IL-10表达水平与CPB时间及主动脉阻断时间不相关。此外,肺泡灌洗液中IL-6、IL-8、IL-10及KL-6表达水平与CPB时间及主动脉阻断时间均不相关。此外,尽管血清IL-8、IL-10表达水平及肺泡灌洗液中IL-6、IL-8、IL-10及KL-6的表达水平与CPB时间及主动脉阻断时间不相关,但均随CPB时间及主动脉阻断时间延长而呈现上升的趋势,这可能与各类炎症因子敏感度不同及血清内炎症因子表达水平更易受体外循环影响有关,这几类指标是否与CPB时间及主动脉阻断时间具有相关性,需纳入更多样本以便进一步研究或对不同手术类型进行分层分析。

本研究比较分析两组患者围术期肺功能指标后发现,两组患者围术期OI、 $P_{A-a}O_2$ 在术后各时点两组间差异均无统计学意义,CPB术中持续机械通气对围术期OI和 $P_{A-a}O_2$ 均无显著影响。此外,血清KL-6表达水平与OI呈负相关,与 $P_{A-a}O_2$ 呈正相关,测定CPB术后患者体内KL-6水平有助于客观评估CPB术后早期肺功能受损程度。

对CPB术中持续机械通气能够改善患者围术期临床结局目前仍存争议。SCHREIBER等^[16]分析文献后指出,CPB术中持续机械通气可有效降低患者血清炎症因子水平并改善肺氧合功能及肺内分流情况,但持续时间短暂,对患者围术期临床结局并无影响。本研究与其结论保持一致,两组患者围术期临床结局并无显著差异。

本研究存在一定不足:纳入对象为单中心患者,样本量偏小;目前尚无研究证实肝素或鱼精蛋白是否会对血中炎症介质的检测水平造成影响;血清及肺泡灌洗液中KL-6的表达水平和CPB术后患者围术期肺氧合功能改变的相关性仅为临床观察结果,尚缺乏组织病理学结果及相关机制性研究支持其相关关系;此外,KL-6与合并糖尿病、高血压、肺功能不全或肝肾功能

不全等疾病的患者围术期氧合功能改变的联系有待进一步探索。因此, KL-6 表达水平与 CPB 中持续低潮气量通气的特殊人群围术期肺氧合功能改变的相关性尚有待于纳入更大样本量并分层分析。

综上, CPB 术中持续低潮气量通气可有效抑制患者术后早期 KL-6 表达水平。相较于其余炎症因子, KL-6 或可作为评估 CPB 术后患者炎症反应强度的有效指标, 在量化有效地反映 CPB 术后患者肺组织损伤程度及客观评估 CPB 术后早期肺功能受损程度等方面更具潜在研究价值。然而, 尚需进一步扩大样本量以研究肺泡灌洗液中 KL-6 表达水平与 CPB 时间及主动脉阻断时间的相关性; 同时, 受限纳入样本量较少和纳入患者无肺部基础病变等情况, 术中持续低潮气量通气对患者术后围术期临床结局并无明显影响, 亦需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] BRUN-BUISSON C, MINELLI C, BERTOLINI G, *et al.* Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med*, 2004, 30(1): 51-61.
- [2] RANUCCI M, BALLOTTA A, LA ROVERE MT, *et al.* Postoperative hypoxia and length of intensive care unit stay after cardiac surgery: the underweight paradox?. *PloS One*, 2014, 9(4): e93992 [2018-06-15].
- [3] LANDIS RC, BROWN JR, FITZGERALD D, *et al.* Attenuating the systemic inflammatory response to adult cardiopulmonary bypass: a critical review of the evidence base. *J Extra Corpor Technol*, 2014, 46(3): 197-211.
- [4] BEER L, WARSZAWSKA JM, SCHENK P, *et al.* Intraoperative ventilation strategy during cardiopulmonary bypass attenuates the release of matrix metalloproteinases and improves oxygenation. *J Surg Res*, 2015, 195(1): 294-302.
- [5] ZHANG Y, Kaminski N. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*, 2012, 18(5): 441-446.
- [6] TERPSTRA ML, AMAN J, VAN NIEUW AMERONGEN GP, *et al.* Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*, 2014, 42(3): 691-700.
- [7] 罗 臻, 钱何布, 沈 浩. 血清 Kerbs von Lungren 6 水平对创伤性急性呼吸窘迫综合征诊断价值的研究. *东南大学学报(医学版)*, 2015, 34(6): 1001-1004.
- [8] BROWER RG, MATTHAY MA, MORRIS A, *et al.* Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2000, 342(18): 1301-1308.
- [9] DEBLIER I, SADOWSKA AM, JANSSENS A, *et al.* Markers of inflammation and oxidative stress in patients undergoing CABG with CPB with and without ventilation of the lungs: a pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2006, 5(4): 387-391.
- [10] BEER L, SZERAFIN T, MITTERBAUER A, *et al.* Continued mechanical ventilation during coronary artery bypass graft operation attenuates the systemic immune response. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 44(2): 282-287.
- [11] NG CS, ARIFI AA, WAN S, *et al.* Ventilation during cardiopulmonary bypass: impact on cytokine response and cardiopulmonary function. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85(1): 154-162.
- [12] RICHTER JA, MEISNER H, TASSANI P, *et al.* Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69(1): 77-83.
- [13] LOER SA, KALWEIT G, TARNOW J. Effects of ventilation and nonventilation on pulmonary venous blood gases and markers of lung hypoxia in humans undergoing total cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*, 2000, 28(5): 1336-1340.
- [14] FREITAS CR, MALBOUISSON LM, BENICIO A, *et al.* Lung perfusion and ventilation during cardiopulmonary bypass reduces early structural damage to pulmonary parenchyma. *Anesth Analg*, 2016, 122(4): 943-952.
- [15] CHEN H, CHENG ZB, YU RG. Procalcitonin as a predictor of moderate to severe acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a study protocol for a prospective cohort study. *BMJ Open*, 2014, 4(10): e006344 [2018-06-15].
- [16] SCHREIBER JU, LANC MD, DE KM, *et al.* The effect of different lung-protective strategies in patients during cardiopulmonary bypass: a meta-analysis and semiquantitative review of randomized trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(3): 448-454.

(2018-10-09 收稿, 2019-02-15 修回)

编辑 余琳