

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.06.12

先天性心脏病开胸手术和介入治疗 血浆炎症因子及神经损伤标志物的变化

王 舰, 邬晓臣, 刘敬臻, 岳 琴, 刘小燕, 高 峰, 辛 梅, 丁 盛, 张近宝

[摘要]:目的 观察和对比先天性心脏病开胸心内直视手术及介入治疗血浆中肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6 和 C 反应蛋白(CRP)以及神经损伤标志物神经元特异性烯醇化酶(NSE)和 S100 β 的表达变化。方法 择期行先天性心脏病手术治疗的儿童患者 36 例,18 例行全麻开胸心肺转流下行直视手术,18 例行全麻下经导管介入封堵术,分别于术前(T0)、术后即刻(T1)、术后 6 h(T2)、12 h(T3)和 24 h(T4)抽取血浆,两组标本均采用酶联免疫吸附实验(ELISA)测定 TNF- α 、IL-6、CRP、NSE 和 S100 β 的表达情况。结果 开胸组患者血浆 TNF- α 、IL-6 及 CRP 在 T1~T4 较 T0 时显著升高($P < 0.05$),且其在 T1~T4 时的表达明显高于介入组($P < 0.05$)。除 T4 时 CRP 的表达较 T0 增高($P < 0.05$),介入组各时间点组内无显著变化($P > 0.05$)。开胸组 NSE 在 T1~T4 时较 T0 时显著升高($P < 0.05$),同时其表达也明显高于介入组($P < 0.05$)。S100 β 的表达在 T1 时达峰并逐渐降低,在 T1~T3 明显高于介入组,T4 时其表达降至 T0 水平($P > 0.05$)。介入组 NSE 和 S100 β 各时间点组内无显著变化($P > 0.05$)。另外,开胸组术后血浆 NSE 及 S100 β 浓度的高低与 ICU 住院时间及总住院日间无明显相关性。结论 先天性心脏病开胸手术诱发的炎症反应明显高于介入组,由此产生的脑损伤风险可能也较介入组更明显。

[关键词]: 先天性心脏病;开胸手术;介入治疗;心肺转流;神经损伤标志物;炎症因子;脑损伤

The changes of serum inflammatory factors and neuro-injury biomarkers between open-heart cardiac surgery and intervention therapy in congenital heart disease

Wang Jian, Wu Xiaochen, Liu Jingzhen, Yue Qin, Liu Xiaoyan, Gao Feng, Xin Mei, Ding Sheng, Zhang Jinbao
Department of Cardiothoracic Surgery, General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China
Corresponding author: Zhang Jinbao, Email: zjbwyw@sina.com

[Abstract]: Objective To investigate and compare the expression changes of neuro-injury biomarkers NSE and S100 β as well as inflammatory factors TNF- α , IL-6, and CRP in patients' serum between open-heart surgery and intervention therapy. **Methods** Thirty-six patients with congenital heart defect were elected and divided into two groups (open-heart surgery group, n=18, intervention therapy group, n=18). The concentration of NSE, S100 β , TNF- α , IL-6, and CRP were measured at five time points: before the operation (T0), immediately after the operation (T1), 6, 12 and 24 hours after the operation (T2, T3 and T4) by the technique of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The concentration of TNF- α , IL-6, and CRP were significantly higher in T1-T4 than T0 in open-heart group ($P < 0.05$). Meanwhile, they were also significantly higher than intervention group in T1-T4 ($P < 0.05$). No statistically difference was observed during the operation in intervention group ($P > 0.05$) except that the concentration of CRP was significantly higher in T4 than T0 ($P < 0.05$). The concentration of NSE in open-heart surgery group was obviously increased in T1 to T4 ($P < 0.05$), and they were also significantly higher than those in intervention group at the same time points ($P < 0.05$). The peak of S100 β was observed in T1 and gradually decreased to T0 level at T4. No statistical significance was detected in both NSE and S100 β in intervention group. Moreover, the concentration of NSE and S100 β showed no correlation with ICU stay as well as hospitalization time. **Conclusion** The inflammatory response induced by CPB in the open-heart surgery is more obvious than that of intervention therapy in congenital heart disease patients. And thus, the prevalence of brain injury might be higher in patients receiving open-heart surgery.

[Key words]: Congenital heart disease; Open-heart surgery; Cardiopulmonary bypass; Intervention therapy;
Neuro-injury biomarker; Inflammatory factor; Brain injury

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1301901,2016YFC1301903,2016YFC1301905);军队后勤科研重大项目(ALJ17J001)

作者单位:610083 成都,中国人民解放军西部战区总医院心胸外科

通讯作者:张近宝,Email:zjbwyw@sina.com

目前,先天性心脏病(先心病)的发病率仍然较高,据估算我国先心病发病率约占出生人口的 11.3%左右^[1]。当前先心病的治疗主要包括外科开胸心内直视修补手术和介入治疗两大类,尽管外科手术及心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)技术已取得长足的进步,但是因 CPB 所产生炎症反应及潜在的脑损伤风险仍然是造成术后预后不良的主要原因之一。CPB 所诱发的神经炎症反应可能是造成术后脑损伤的重要原因^[2]。同时由于血脑屏障受到破坏使原本血浆中表达量很低的神经损伤标志物升高,而异常升高的神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)和 S100 β 可以反应神经损伤的严重程度^[3]。由于介入治疗不依赖 CPB,本实验拟通过观察和对比先心病开胸手术与介入治疗间,两组患者血浆肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-6、C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、NSE 及 S100 β 的变化,探讨两者对炎症反应及脑损伤的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本实验为一项前瞻性观察研究,经医院伦理委员会批准(批准文号 2019ky84)并与家属签署知情同意书,选择 2019 年 1 月至 9 月在本院住院择期行先心病开胸手术或介入治疗的先心病患儿。纳入标准:术前经胸彩色超声心动图检查诊断为先心病房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)和/或室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)患儿。排除标准:严重感染,合并中度及以上肺动脉高压,存在神经、精神系统、免疫系统疾病或肿瘤疾病史者。符合纳入标准患儿共 54 例,其中 3 例诊断严重肺部感染,10 例合并中~重度肺动脉高压,5 例存在临床资料缺失,最终 36 例患儿纳入本研究。根据是否适合行经导管介入治疗,将其分为 CPB 下开胸组($n=18$)和经导管介入组($n=18$),年龄 2~4 岁,体重 8~18.5 kg。

1.2 研究方法

1.2.1 开胸组麻醉、CPB 及手术 入手术室后采用咪达唑仑(0.2 mg/kg)、丙泊酚(1 mg/kg)、芬太尼(20 μ g/kg)、维库溴铵(0.1 mg/kg)进行麻醉诱导后行机械通气,术中间断静脉滴注舒芬太尼并吸入异氟烷维持麻醉。桡动脉及颈内静脉穿刺置管监测有创动脉血压及中心静脉压。CPB 采用 Stockert C 型人工心肺机(德国 Stockert 公司)和膜式氧合器(Polystan micro & mini)。主动脉插管前,2~3 mg/kg 肝素全身肝素化,监测活化凝血时间(activated

clotting time, ACT),维持 ACT \geq 480 s。预充液以胶体为主,主要成分为血浆和白蛋白,少量复方醋酸钠注射液,同时加入 20%甘露醇(2 ml/kg)和 5% NaHCO₃(2 ml/kg)。根据患儿血红蛋白计算加入适量的新鲜浓缩红细胞,使 CPB 中血细胞比容达到 0.25~0.30。转流期间温度控制 30~32 $^{\circ}$ C。冷含血心脏停搏液行心肌保护。术中平均动脉灌注压维持在 40~60 mm Hg。采用胸骨正中切口,常规主动脉及上、下腔静脉插管建立 CPB,心内直视矫治心脏畸形。术后予以鱼精蛋白 1.2:1 中和肝素。

1.2.2 介入组麻醉及手术 入手术室后采用咪达唑仑(0.1 mg/kg)、丙泊酚(1 mg/kg)、芬太尼(2 μ g/kg)进行麻醉诱导后行喉罩通气,术中间断静脉滴注芬太尼并喉罩吸入异氟烷维持麻醉。常规股血管插管并行心导管测压,根据多普勒经食道心脏彩超和 X 线造影结果选择大小合适封堵器,反复检测确认缺损关闭无残余分流后释放。

1.2.3 标本收集及检测 分别于术前(T0)、术后即刻(T1)、术后 6 h(T2)、12 h(T3)和 24 h(T4)抽血并离心收集血浆。严格按 ELISA 试剂盒(美国 R&D Systems 公司)说明书,测定各时间点血浆中 TNF- α 、IL-6、CRP、NSE 及 S100 β 的表达水平。

1.2.4 临床资料收集 记录患儿性别、年龄、体重和疾病诊断名称等一般临床资料,记录患儿主动脉阻闭时间、CPB 持续时间及手术时间,以及患儿 ICU 住院时间和总住院时间。

1.3 统计分析 数据分析采用 SPSS 22.0 软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, t 检验用于比较正态分布的计量资料,非参数检验用于非正态分布数据。组间均数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),并进行方差齐性检验,如方差不齐则采用秩和检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。采用线性回归分析检验两变量间相关性。 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料及手术结果 本研究共纳入 36 例患儿,其临床特征及手术结果见表 1,两组间年龄、体重、性别、病种相比较无差异无统计学意义($P>0.05$)。开胸组手术持续时间明显长于介入组,差异具有统计学意义($P<0.001$),且 ICU 住院时间和总住院时间均长于介入组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者血浆炎症因子及神经损伤标志物的表达变化 开胸组患者血浆 TNF- α 、IL-6 及 CRP

表 1 两组临床资料及手术结果比较(n=18)

临床特征	开胸组	介入组	P 值
年龄(岁)	2.48±0.64	2.71±0.57	0.247
体重(kg)	11.93±4.07	13.01±4.92	0.191
女性[n(%)]	8(44.4)	9(50.0)	0.315
ASD(n)	7	7	
VSD(n)	6	6	
ASD+VSD(n)	5	5	
主动脉阻断时间(min)	27.6±8.1	—	
CPB 时间(min)	51.7±11.5	—	
手术时间(min)	135.7±22.9	67.9±13.7	<0.001
ICU 住院时间(d)	3.3±1.1	1.2±0.4	0.015
总住院日(d)	11.8±4.5	4.1±2.2	0.008

注:ASD:房间隔缺损;VSD:室间隔缺损。

在 T1~T4 较 T0 时显著升高 ($P < 0.05$), 且其在 T1~T4 时的表达明显高于介入组, 组间比较具有统计学差异 ($P < 0.05$)。除 T4 时 CRP 的表达较 T0 增高 ($P < 0.05$), 介入组各时间点组内无显著变化 ($P > 0.05$)。见图 1。

开胸组血浆 NSE 表达在 T1~T4 时较 T0 时显著升高 ($P < 0.05$), 同时其表达也明显高于介入组, 组间比较具有统计学差异 ($P < 0.05$)。开胸组 S100 β 的表达在 T1 时达峰并逐渐降低, 在 T1~T3 明显高于介入组 ($P < 0.05$), T4 时其表达降至 T0 时水平 ($P > 0.05$)。介入组 NSE 和 S100 β 各时间点组内无显著变化 ($P > 0.05$)。见图 1。

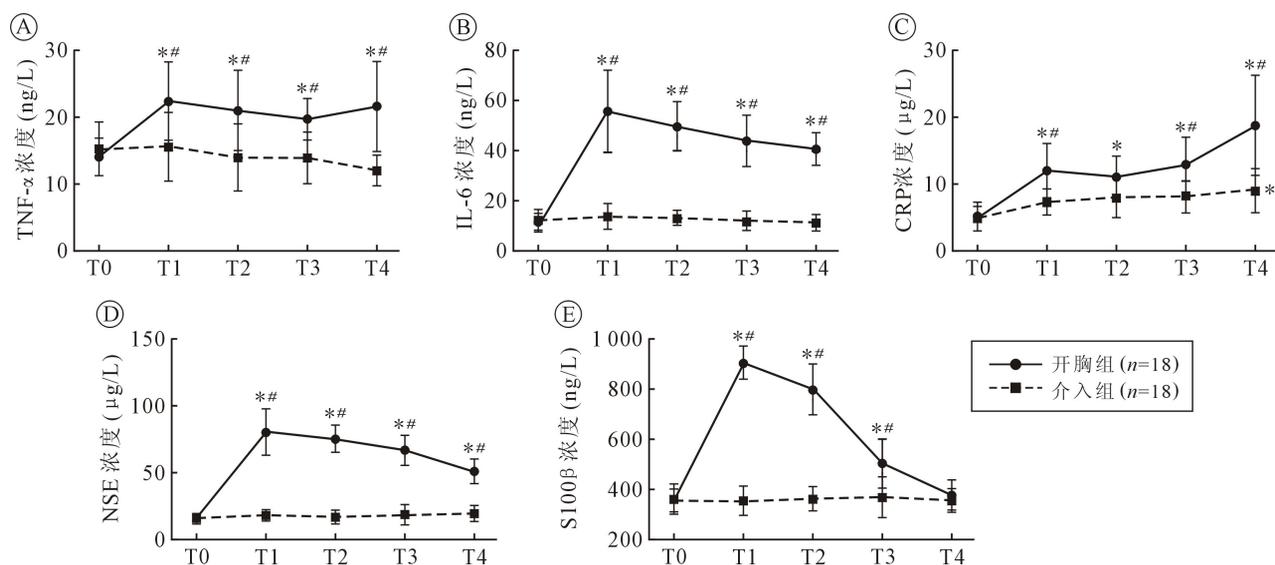
2.3 开胸组 NSE 和 S100 β 与近期临床预后的相关性 如图 2 所示, 开胸组患者术后即刻 (T1) 血浆

NSE 及 S100 β 浓度的高低并不能明显影响患者的近期临床预后, 与 ICU 住院时间及总住院日无明显相关性 ($P > 0.05$)。

3 讨论

尽管先心病经导管介入治疗技术已日趋成熟, 但是复杂先心病或无法行介入治疗的患儿仍然需要在 CPB 下行开胸心内直视心脏手术。而开胸心脏手术后一项潜在严重并发症即脑损伤, 包括智力和认知功能障碍、注意力缺陷、多动症等^[4]。目前认为造成神经损伤的可能原因包括: 术中脑部微栓子栓塞, 脑缺血缺氧, 低体温等^[5]。有研究显示神经炎症反应在创伤性脑外伤和脑缺血等许多中枢神经系统损伤过程发挥重要作用^[6]。CPB 后中枢神经系统的神经炎症反应可能也参与了术后脑损伤的产生^[2]。本研究观察到开胸组中炎症因子 TNF- α 、IL-6 及 CRP 在术后明显升高, 且在各时间点均明显高于介入组, 说明产生了较明显的炎症反应。除 CRP 在术后 24 h (T4) 轻度升高外, 介入组 TNF- α 、IL-6 和 CRP 在手术前后未发生明显改变, 提示介入治疗接近生理情况, 未明显破坏机体内环境, 对患者的应激更小, 有利于避免全身炎症反应。

神经损伤标志物如 NSE 和 S100 β 被发现参与了许多中枢神经系统损伤过程^[9], 其中 NSE 是一种主要表达在中枢神经系统神经元中的糖酵解蛋白。当神经元受损后, NSE 从神经元内释放进入脑脊液和血液中; 而 S100 β 则是表达于神经系统内胶质细胞中的酸性钙结合蛋白。在脑损伤早期, 胶质细胞



注: 组内与 T0 比较差异具有统计学意义 * $P < 0.05$; 与介入组比较组间差异具有统计学意义 # $P < 0.05$ 。

图 1 开胸组与介入组血浆 TNF- α 、IL-6、CRP、NSE 及 S100 β 的表达变化

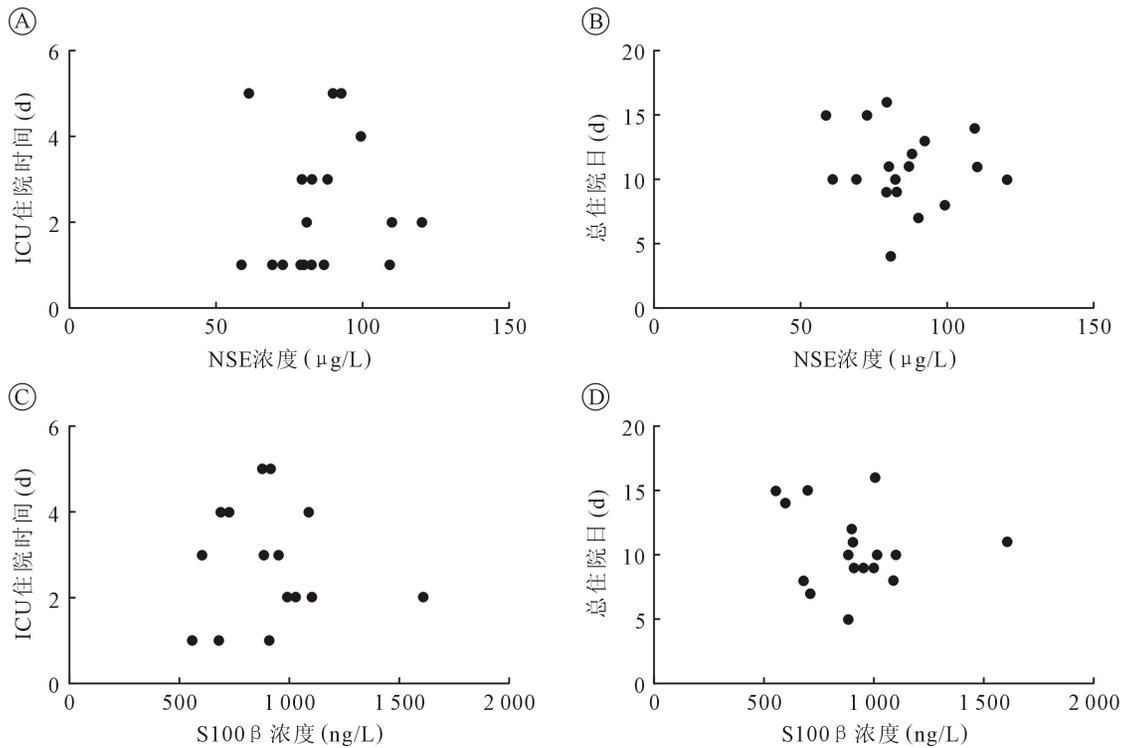


图2 NSE 和 S100β 的表达与临床预后的相关性

激活同时 S100β 被释放入血。因此神经元损伤和胶质细胞异常激活分别造成 NSE 和 S100β 的释放可以作为神经系统损伤的重要标志物。本研究观察到介入组 NSE 和 S100β 的表达在手术前后无明显变化,提示无明显神经系统损伤。然而开胸组 NSE 和 S100β 在术后明显升高,且持续至少 12 h,提示开胸组存在潜在脑损伤,且较介入组风险高。同时本研究也观察到开胸组术后即刻血浆中 NSE 和 S100β 表达量最高,随时间推移两者均逐渐降低, S100β 在术后 24 h (T4) 降至术前水平,可能与 S100β 半衰期较短有关^[3]。既往有研究指出 S100β 与 NSE 的变化升高存在先后顺序^[8],然而本研究并未在开胸组术后最初几个时间节点观察到两者表达的差异性,即两者均在术后即刻 (T1) 达峰,这可能与观察时间点设计不同有关。此外,笔者分析了 NSE 和 S100β 表达量最高时,即术后即刻 (T1) 时与术后近期临床预后的相关性,结果显示 NSE 和 S100β 与 ICU 住院时间及总住院日均无明显相关性。该结果与以往文献报道类似^[9],NSE 和 S100β 的升高并不改变近期临床预后,但其与远期脑损伤如认知功能或学习记忆能力的减退很可能密切相关。有研究显示冠心病患者行停跳下冠状动脉旁路移植术其 NSE 及 S100β 的表达明显较不停跳下冠状动脉旁路移植者高,且与术后远期认知功能损伤密切相关^[10],但在婴幼儿或儿童患者中究竟是否如

此仍需要更长时间的随访与进一步分析研究。

综上,相比于先心病介入治疗,开胸心脏手术明显增加炎症反应的程度和脑损伤的风险,这可能与 CPB 有关。然而本研究依然存在局限性,如纳入的病例数较少,且为一项单中心研究,因此仍需多中心前瞻性随机对照研究进一步验证。

参考文献:

[1] 袁海云,庄建. 从广东资料看我国先天性心脏病外科的现状与进展[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2018, 25(8): 641-645.
 [2] Pironkova RP, Giamelli J, Seiden H, et al. Brain injury with systemic inflammation in newborns with congenital heart disease undergoing heart surgery[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(1): 228-238.
 [3] Trakas E, Domnina Y, Panigrahy A, et al. Serum neuronal biomarkers in neonates with congenital heart disease undergoing cardiac surgery[J]. Pediatr Neurol, 2017, 72: 56-61.
 [4] Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, et al. Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy[J]. Pediatrics, 2015, 135(5): 816-825.
 [5] Yuan SM. Biomarkers of cerebral injury in cardiac surgery[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2014, 14(7): 638-645.
 [6] Park WP, Park SH, Hwang SK, et al. Serial measurement of S100B and NSE in pediatric traumatic brain injury[J]. Childs Nerv Syst, 2019, 35(2): 343-348.
 [7] 江荣,赵胜,李梅,等. 小儿先天性心脏病介入治疗后心肌损伤和炎症反应的研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(6): 422-425.