**叙述性综述：心脏外科手术中全身炎症反应机制和麻醉药物免疫调节作用**



**翻译：王彬 青岛市市立医院**

**审校：闫姝洁 中国医学科学院阜外医院**

**摘要**

尽管外科技术和围手术期治疗已经取得了显著进展，但心脏手术的围手术期死亡率仍然相对较高。单器官或多器官衰竭仍是术后死亡的主要原因。全身炎症反应综合征是外科患者器官损伤或功能障碍的常见诱因。心脏手术包括主要的外科操作、体外循环的应用和频繁的输血。缺血再灌注损伤和体外循环的接触性激活是SIRS的主要触发因素。输血也会引起促炎反应。在此，我们综合讲述了器官损伤的免疫机制以及麻醉在心脏手术中的作用。

**前言**

一系列复杂手术，如心脏手术、器官移植手术、脑部手术和腹部手术（胃、胰腺、脾脏、肝脏），与较高的术后死亡率相关。

心脏手术是一项漫长而复杂的手术，涉及广泛的外科操作、缺血再灌注损伤和频繁的输血。此外，它还与术后心血管、呼吸、肾脏和中枢神经系统功能障碍的高风险有关。成人心脏手术的总死亡率为2.9%，这一数字范围从简单手术的1.2%到更复杂手术的9.9%。儿科患者的总体死亡率明显较高，范围从3.4%到6.9%。在复杂的儿科心脏手术中死亡率可高达15%。尽管手术技术、心肌保护和围手术期治疗已经有了明显提升，但复杂心脏手术的围手术期死亡率仍然很高，术后并发症发生率也很高；更好的了解可能的机制可以进一步改善结局。

全身炎症反应综合征是外科手术患者器官功能障碍/衰竭的常见诱因。因此，了解全身炎症反应综合征是如何触发和影响器官功能的，对于寻求潜在的干预措施是至关重要。围绕体外循环的使用，缺血再灌注和接触反应是心脏手术中全身炎症反应综合征的主要触发因素。输血也会引起促炎反应。在本文中我们回顾全身炎症反应综合征、器官损伤和麻醉药物在心脏手术中的作用，重点是涉及体外循环的心脏手术。

**方法**

我们在电子数据库pubmed搜索了从2000年1月1日至2022年9月1日的文献用于本综述，但我们没有排除2000年之前发表的常见参考文章。我们使用全身炎症反应、体外循环和心脏手术作为搜索的主要关键字。经过初步搜索，我们检索到813篇出版物。在这些关键词中，我们添加了免疫调节、损伤相关分子模式、缺血再灌注损伤、器官损伤和/或麻醉药物来进一步缩小文献的范围。我们回顾了基础科学和动物模型研究、临床试验、荟萃分析以及系统和叙述性综述。优先查看研究设计更严谨的文献和在高质量期刊上发表的文献。我们本次研究排除病例报告。对检索的摘要进行了仔细审查并确定将其纳入综述。使用更具体的术语，如炎性细胞因子、免疫细胞、蛋白质和麻醉剂的额外搜索也被用于获得更具体的信息。尽管我们试图包括尽可能多的信息，但事实上这篇综述是一篇叙述性综述，这本身就是一种限制。

**手术介导的炎症反应**

外科切开游离等操作会引发局部和中心免疫反应。手术损伤会对细胞/组织造成直接的机械损伤，导致细胞破坏和分解。这些受伤的细胞/组织释放损伤相关分子模式分子（damage-associated molecular pattern molecules, DAMPs）或预警物质，与免疫细胞相互作用并诱导炎症。DAMPs是细胞核、线粒体或胞质中的分子，当细胞经历应激/损伤并在细胞外释放时，它们被视为宿主的内源性危险信号。DAMPs的作用是提醒宿主正在进行的组织损伤，并启动组织修复过程[图1]。Toll样受体（TLRs）是主要识别DAMPs的模式识别受体（PRRs）之一。几乎所有类别的损伤相关模式分子都可以对应到相应的Toll样受体（TLRs）。大量的损伤相关模式分子与TLR2、TLR4和TLR9结合。TLR2主要在骨髓细胞和内皮细胞上表达，TLR2在B细胞上表达较低。TLR4在髓细胞、内皮细胞和上皮细胞中表达。TLR9在骨髓细胞、B细胞、内皮细胞、神经元和心肌细胞上表达。损伤相关模式分子刺激免疫细胞上的这些模式识别受体后产生促炎因子，如肿瘤坏死因子（TNF）-α、白细胞介素（IL）-1β、IL-6和IL-8。这些细胞因子与损伤相关模式分子一起激活中性粒细胞和单核细胞，并将其募集到组织损伤部位。损伤相关模式分子主要分为细胞外基质（ECM）的分子和细胞内损伤相关模式分子[图2]。细胞外基质衍生的损伤相关模式分子是通过蛋白水解裂解和组织损伤时细胞外基质分子的产生的。蛋白聚糖（PG）是细胞外基质衍生的损伤相关模式分子，包括二甘聚糖、透明质酸、硫酸肝素和纤维蛋白原。DAMP主要分为细胞外基质（ECM）和细胞内DAMP[图2]。 ECM衍生的DAMP是通过蛋白水解切割和组织损伤时ECM成分的释放产生的。蛋白聚糖（PG）是细胞外基质产生的损伤相关模式分子，包括二甘聚糖、透明质酸、硫酸肝素和纤维蛋白原。它们大多与TLR2和TLR4结合。它们大多与TLR2和TLR4结合。死于坏死或凋亡的细胞会释放内源性的细胞分子。细胞内损伤相关模式分子分为线粒体损伤相关模式分子、细胞核损伤相关模式分子和胞质损伤相关模式分子。线粒体是在细胞死亡时释放损伤相关模式分子的主要细胞器，包括线粒体DNA（mtDNA）、甲酰肽和三磷酸腺苷（ATP）。mtDNA与TLR9结合，甲酰基肽与甲酰基肽受体1（FPR1）结合，ATP与P2X7结合。在动物模型中，胸骨切开术后血液线粒体DNA立即显著升高，从而激活TLR9，进一步诱导IL-6的释放。

除了局部反应外，手术损伤还会刺激下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴和交感-肾上腺-髓质（SAM）轴，导致皮质醇和儿茶酚胺的分泌。组织损伤引起的促炎性细胞因子和生理应激触发脑干细胞核将信息传递到下丘脑的室旁核，然后在那里释放促肾上腺皮质激素（CRH），并进一步刺激垂体前叶的促肾上腺释放促肾上腺皮层激素（ACTH）。ACTH主要作用于肾上腺皮质合成糖皮质激素，其中最重要的是皮质醇，随后释放到全身循环。糖皮质激素受体在中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、T细胞和B细胞中表达，皮质醇将其转移到具有抗炎表型的细胞。此外，交感自主神经系统被激活通过下丘脑也增加了肾上腺髓质的儿茶酚胺产生。儿茶酚胺受体存在于单核细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、B细胞和T细胞中， 其刺激可诱导抗炎反应。抗炎反应的诱导作用最强的是肾上腺素，其次是去甲肾上腺素，而皮质醇的诱导作用最小。抗炎因子反应包括产生抗炎因子，如IL-10和转化生长因子（TGF）-β，然后诱导产生调节性T细胞（Tregs），这是具有抑制活性的分化群（CD）4+T细胞的一个子集。其他CD4+T亚群包括辅助性T细胞（Th）1和Th2细胞。这些Treg还使CD4+T细胞偏向于抗炎性Th2细胞。此外，热休克蛋白，即在应激下释放伴侣蛋白，增强了T细胞的调节功能。因此，手术损伤的组织表现出促炎反应，而血液中的白细胞具有抗炎和低反应性。

**体外循环介导的炎症**

体外循环是心脏外科不可分割的一部分。1953年5月6日，John H Gibbon医生使用体外循环进行了第一次成功的心脏手术。自那以后，体外循环一直在不断的改进，以减轻体外循环相关的并发症，但体外循环本身就是一个不自然的过程。

体外循环主要通过三种机制引起显著的炎症过程：1）接触激活，2）缺血再灌注损伤和3）内毒素血症[图3]。

**（1）血液与非内皮表面接触会导致接触激活。**因此，接触激活介导的炎症在体外循环开始后不久开始。在这个过程中，许多介质被激活，包括补体和内源/外源凝血因子。体外循环接触激活机制的详细信息可在其他综述中看到。这些不同的介质促进系统循环中炎症反应，这与HPA和SAM轴激活诱导的抗炎方向相反。系统性促炎反应激活了许多细胞，包括循环中的中性粒细胞、内皮细胞和血小板。

**（2）在体外循环期间，阻断主动脉会导致一段时间的心脏缺血。**体外循环停循环也会导致其他外周器官灌注不足。缺血会导致组织缺氧。用氧对先前缺血的组织进行再灌注会诱导活性氧（ROS）的产生和坏死性细胞死亡，这被认为是缺血再灌注损伤的主要病理学特点。活性氧是由几种机制产生的。在组织缺血过程中，ATP转化为次黄嘌呤。当氧气再次运送至含有黄嘌呤氧化酶的组织时，次黄嘌呤与氧气反应产生活性氧。黄嘌呤氧化酶在肠道和肝脏中高度表达，但在心脏中不表达。NADPH氧化酶（NOX）也与ROS的产生有关。缺血组织增强NOX的表达。重新引入氧有助于通过NOX产生ROS。先前缺血的组织释放中性粒细胞化学因子并增加血管床上粘附分子的表达。募集的中性粒细胞在缺血再灌注损伤的程度中起着主要作用，因为中性粒细胞的耗竭或中性粒细胞减少显著减轻了缺血再灌注的损伤。尽管NOX普遍表达，但与中性粒细胞等吞噬细胞相比，非吞噬细胞中NOX的表达水平较低。因此，中性粒细胞作为缺血后组织中ROS的来源是直观的。另一方面，一氧化氮（NO）通过其抗氧化作用（中和ROS）和抗炎作用（抑制中性粒细胞粘附/迁移）对缺血再灌注损伤具有保护作用。精氨酸是一氧化氮合酶合成NO所必需的。缺血再灌注后，精氨酸酶活性显著增加并消耗精氨酸。这限制了缺血部位NO的可用性，导致缺血再灌注损伤恶化.

**（3）内毒素也被称为脂多糖，是革兰氏阴性菌的一种成分。**包括CPB在内的心脏手术患者的内毒素血症已被广泛认可。虽然已经推测了内毒素的来源，包括肠道易位，但其发病机制尚未完全阐明。此外，在文献中，其水平在心脏手术中并不一致。最近的研究也报告了内毒素水平的发现比以前报道的要少。

当组织和细胞受到显著的应激和死亡时，受伤的组织会释放DAMPs增加组织损伤。到目前为止，DAMPs在围手术期的研究相当有限。尽管存在许多DAMPs，但mtDNA和HMGB1是迄今为止在外科环境中研究的主要DAMPs。在开放主动脉阻断钳后检测HMGB，CPB后血液mtDNA水平升高当然，这些数据与心脏手术是发生器官损伤和死亡的高风险这一事实相一致。在心脏手术中经常需要输血。输血也可能增加DAMPs负荷。在新鲜冷冻血浆(FFP)和血小板中检测到大量mtDNA。在红细胞悬液血制品(pRBC)中检测到的mtDNA要少得多，这可能是因为pRBC中白细胞减少，而哺乳动物红细胞缺乏线粒体。产生DAMP的另一个来源是心脏切开。S100B（一种生物标志物）水平因为心脏切开而升高。描述心脏手术中DAMPs产生的原因对于潜在的修改和改善我们的临床护理非常重要。

几种治疗方法已经被引入以减轻炎症反应，如超滤，微创体外循环(MECC)，血液吸附装置和肝素化的体外循环。

超滤有利于去除多余的水分和低分子量物质，减少输血.然而，超滤在减少炎症介质中的作用并不一致。好的预后临床结果不明显。微创体外循环通常具有较短的管道系统，旨在减少血液接触面，从而减少炎症反应。与标准体外循环相比，MECC组TNF - α、单核细胞趋化蛋白- 1和ROS水平较低。与非体外循环冠状动脉搭桥(OPCABG)手术相比，MECC的使用也导致了更低的促炎细胞因子的产生。然而，根据最近的文献，临床结果的改善尚未得到阐明。血液吸附被提议使用生物相容性的高多孔聚合物盒来消除炎症细胞因子。最近的一项荟萃分析报告称，在接受非选择性心脏手术的患者中，尽管吸附剂的使用并未显示出促炎细胞因子的显著降低，但是使用吸附剂可显著降低30天死亡率和重症监护病房住院时间。使用肝素化的体外循环管路具有良好的临床效果，其在免疫调节中的作用仅在一项小型临床研究中得到证实。然而，除炎症反应外的其他因素，例如手术技术，也可能在发病率和死亡率中发挥重要作用，因此，有充分匹配的研究来充分阐明这些干预措施的作用是重要的。

**中性粒细胞与器官损伤**

总的来说，存在许多机制来促进CPB心脏手术患者的促炎反应，特别是在系统的水平。在参与反应的各种成分中，中性粒细胞被认为在器官损伤中起主要作用。在心脏手术过程中，中性粒细胞被各种机制激活，如补体、细胞因子和局部组织和全身水平的凝血因子。

此外，DAMPs作用于中性粒细胞。DAMPs诱导中性粒细胞胞外陷阱(NETs)，导致组织损伤和器官功能障碍。因此，中性粒细胞和NETs之间的crosstalk（互相关联）是器官损伤的主要潜在机制之一。除了中性粒细胞这条途径外，DAMPs肯定可以通过另一别途径来加重器官功能障碍。HMGB(HMGB1是免疫系统的关键细胞因子，是细胞应激反应的信号传递者。细胞外存在的HMGB1将会起到“警报器”的功能，启动损伤相关的分子模式，触发炎症反应))抑制蛋白C并上调组织因子(tissue factor, TF)表达。这些事件诱发微血栓形成和组织损伤，这些损伤随后促进新的damp，加重局部组织损伤。

**麻醉药物-介导的免疫调节**

围术期麻醉药被证明具有免疫调节作用。吸入麻醉剂药对中性粒细胞的影响已经在体外、体内和离体实验中得到了很好的描述。中性粒细胞募集是中性粒细胞发挥其功能的关键步骤。中性粒细胞使用一系列粘附分子来募集。整合素是参与这个过程的粘附分子家族。在目前鉴定的24种整合素中，β2整合素又称白细胞整合素，仅在白细胞中表达。β2整合素由以下四个成员组成:CD11a/CD18 (αLβ2，白细胞功能相关抗原1,LFA - 1)、CD11b/ CD18 (αMβ2，巨噬细胞1抗原，Mac - 1)、CD11c/ CD18 (αXβ2)和CD11d/CD18 (αDβ2)。其中LFA‑1和Mac‑1在中性粒细胞中高表达。吸入麻醉药通过直接作用抑制LFA - 1和Mac - 1，而静脉麻醉药则不会。使用吸入麻醉可减少体内中性粒细胞的募集。这表明，挥发性麻醉剂可能通过减少中性粒细胞的募集而有利于减轻中性粒细胞介导的损伤。中性粒细胞也有一些TLR(toll样受体，参与非特异性免疫)。挥发性麻醉剂直接与TLR4结合并减弱其激活。相比之下，大多数静脉麻醉药不影响TLR4。丙泊酚只有在非常高的浓度下才起作用。TLR2被挥发性麻醉剂直接抑制，而不是被静脉麻醉剂抑制。这些结果表明，挥发性麻醉剂可以减弱damp介导的中性粒细胞活化，从而有助于减轻damp诱导的组织损伤。与之相比，挥发性麻醉药激活了TLR9，而静脉麻醉药则没有。DAMPs对于真正理解麻醉药在DAMPs介导的器官损伤中的作用可能是非常重要的。到目前为止，还没有研究确定麻醉药的种类是否会影响体循环中DAMPs的数量。当然，原发手术创伤和/或输血的血液制品释放的DAMPs的量不太可能被麻醉剂改变。

然而，缺血再灌注损伤的组织损伤或DAMPs介导的微血栓形成的组织损伤可能是可以调节的。tlr，特别是TLR2和TLR4在缺血再灌注损伤中的作用已得到广泛认可。因此，目前的数据可能表明，挥发性麻醉剂可能会减弱DAMP介导的器官功能障碍，特别是通过TLR2和TLR4。

**挥发性麻醉药与静脉麻醉药在心脏手术患者中应用的对比**

如上所述，许多因素导致心脏手术中器官功能障碍和死亡率。在实验环境中，挥发性麻醉剂显示出对缺血-再灌注损伤的保护作用。这些令人兴奋的数据促使许多临床研究检验各种麻醉方案在心脏手术中的作用，包括运用meta分析来研究此作用。

早期的研究使用了各种吸入麻醉方案。一些研究人员在CPB启动前开始让患者吸入麻醉，一些研究人员在开放主动脉阻断钳后开始使用，一些研究人员在整个过程中都使用。De Hert等人检验了挥发麻醉剂使用的时间。他们发现，与仅在CPB前或再灌注后（开放主动脉阻断钳）相比，在整个麻醉过程使用挥发性麻醉剂的结果更好。

总的来说，许多前瞻性研究支持吸入麻醉在心脏手术中的益处。Likhvantsev对868例接受冠状动脉旁路移植术(CABG)合并CPB的患者随机分配七氟醚麻醉或丙泊酚全静脉麻醉。接受七氟醚麻醉的患者住院时间较短(10天vs 14天)，心脏肌钙蛋白T释放减少(0.18 ng/mL vs 0.57 ng/mL)， N端脑钠肽前体(pro - BNP)释放减少(633 pg/mL vs 878 pg/mL)， 1年随访死亡率减少(17.8% vs 24.8%)。De Hert等对414例在CPB下行CABG的患者随机分配了地氟醚或七氟醚挥发性麻醉方案，或全静脉麻醉(TIVA)方案。他们发现，TIVA组的一年死亡率为12.3%，而七氟醚组为3.3%，地氟醚组为6.7%。

Landoni等人对使用吸入麻醉或静脉麻醉药进行手术的患者进行了meta分析。分析表明，挥发性麻醉剂与心肌梗死和死亡率的显著降低有关。基于这些结果，本研究组进行了一项大型随机对照研究，包括5400例在吸入麻醉或静脉麻醉剂接受CPB CABG的患者。令人惊讶的是，两组之间的结果并没有什么不同。可能因为吸入麻醉组大量使用丙泊酚等静脉麻醉药;挥发性麻醉药组89%的患者接受静脉麻醉药诱导，59%的患者接受静脉麻醉药维持麻醉，这使得挥发性麻醉药的影响难以解释。

Bonanni等人进行了另一项meta分析。他们进行了一项随机试验的荟萃分析，比较了吸入麻醉药与基于丙泊酚的静脉麻醉药在需要CPB的心脏手术中的应用。此分析包括8197名成年患者。吸入麻醉剂与短期死亡率变化无关，但与较低的1年死亡率、心肌梗死、心肌肌钙蛋白释放、肌力药物需求、较短的拔管时间和较高的心脏指数/输出量相关

尽管不是所有的研究表明，但是一些吸入麻醉剂在心脏手术中表现良好。挥发性麻醉药的心脏保护作用机制已被广泛研究和确立。例如，挥发性麻醉剂针对线粒体K通道，这是一个对心脏保护很重要的通道。我们仍然需要研究一下免疫学方面的机制分析。如果能研究确定出什么是最佳的麻醉方案，将提高手术的预后。

虽然大多数研究集中在比较吸入麻醉药与静脉麻醉药，包括异丙酚、苯二氮卓类药物和阿片类药物，但是右美托咪定的使用还是值得描述。

Ji等对1134例CABG及CABG +瓣膜手术患者的研究表明：右美托咪定的使用与术后1年的死亡率降低和术后并发症发生率降低有关。另一项由同一组进行的724例CABG患者的研究也表明，围手术期使用右美托咪定与更好的住院、30天和1年生存率相关。

Cheng等也得出了类似的结果，在婴儿心脏手术中，CPB后的神经系统并发症是严重的合并症之一。右美托咪定在动物模型中展示出神经保护作用，目前正在评估右美托咪定在婴儿心脏手术中的作用。然而研究表明右美托咪定在体外不影响TLR和β2整合素的功能以及中性粒细胞功能，然二，Inada发现右美托咪定显著减少中性粒细胞募集，部分原因是，体内中性粒细胞趋化剂CXCL1和CXCL2的产生减少。

**结论**

我们回顾了心脏手术相关全身炎症反应的机制，以及麻醉药从基础科学到临床研究数据的潜在作用。心脏手术，特别是当使用CPB时，通过几种途径受到大量的全身炎症反应影响。广泛的研究已经揭示了多种分子作为DAMPs及其对各种PRRs的作用。理论上，这种上游的相互作用对导致术后器官功能障碍的促炎反应至关重要。新技术的不断发展来尽量减少这些炎症过程。麻醉药物的免疫调节作用可能影响心脏手术后的预后。一些挥发性麻醉药可能有利于减弱DAMP介导的器官功能障碍的激活。

目前我们提供的许多关于DAMPs的研究都是在动物模型中进行的。未来需要研究DAMPs介导的炎症在心脏手术中的作用（包括人体实验），来确定最佳麻醉方案的机制途径和开发新的治疗策略，如果可行，这对提高预后至关重要。