

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 04. 002

不同方法自体血回输对输卵管妊娠破裂患者炎症因子的影响*

刘 娜,马庆杰[△],金 华
(云南省第一人民医院麻醉科,昆明 650032)

摘 要:目的 探讨不同方法自体血回输对输卵管妊娠破裂患者炎症因子的影响。方法 全身麻醉下行输卵管妊娠破裂出血手术治疗患者 45 例,随机分为肝素组(H 组)、枸橼酸钠组(C 组)、白细胞滤器组(LDF 组),每组 15 例。术中均进行自体血回收,H 组肝素抗凝,C 组枸橼酸钠抗凝,LDF 组肝素抗凝,回输时使用白细胞滤器。分别在麻醉诱导前即刻(T1)、自体血回输前(T2)、回输后 1 h(T3)、回输后 12 h(T4)、回输后 24 h(T5)、回输后 48 h(T6)抽取静脉血检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)水平。结果 与 T1 比较,TNF- α 在 T3 和 T6 时明显升高($P<0.01$),IL-6、IL-8 在 T3、T4、T5 时逐渐升高($P<0.01$),T6 时回落($P<0.01$),IL-10 在 T2 后持续升高($P<0.01$)。与 H 组比较,C 组和 LDF 组患者 T3 时 TNF- α 水平明显低于 H 组($P<0.01$),T3、T4、T5、T6 时 IL-6、IL-8、IL-10 水平低于 H 组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与 C 组比较,LDF 组患者 T3 时 TNF- α 水平低于 C 组($P<0.05$),T3、T4、T5、T6 时 IL-6、IL-8、IL-10 水平低于 C 组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论 运用肝素或枸橼酸钠抗凝进行自体血回输,患者血浆 TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10 水平不同程度增高,自体血回输时使用白细胞滤器,能有效减少各炎症因子的释放。

关键词:肝素; 血液滤过; 自体血液回收; 炎症因子
中图分类号:R719 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2018)04-0436-03

The effect of different methods of autologous bloodtransfusion on
inflammatory factors of tubal pregnancy bleeding patients*

LIU Na,MA Qingjie[△],JIN Hua
(Department of Anesthesiology,the First People's Hospital of Yunnan Province,
Kunming,Yunnan 650032,China)

Abstract:Objective To investigate the effect of different methods of autologous bloodtransfusion on inflammatory factors of tubal pregnancy bleeding patients. **Methods** Forty-five patients of tubal pregnancy received surgical management undergoing general anesthesia were divided randomly and equally into heparin group(group H),sodium citrate group(group C) and leukocyte depletion filter group(group LDH),15 patients in each group. Intraoperative blood salvage was used in every patient. Patients in group H were used heparin anticoagulation,patients in group C were used sodium citrate anticoagulation,patients in group LDH were used heparin anticoagulation,then leukocyte filter was used during autologous blood transfusion. The serum levels of TNF- α ,IL-6,IL-8,IL-10 were observed before anesthesia(T1),before autologous blood transfusion(T2),1 hour after transfusion(T3),12 hour after transfusion(T4),24 hour after transfusion(T5),48 hour after transfusion(T6). **Results** Compared with T1,the level of TNF- α was significantly higher than that in T3 and T6($P<0.01$),IL-6,IL-8 were increased gradually at T3,T4,T5($P<0.01$) and declined at T6($P<0.01$),IL-10 gradually rised after T2($P<0.01$) in three groups. Compared with H group,TNF- α of C group and LDF group were significantly lower than H group at T3($P<0.01$),IL-6,IL-8,IL-10 were lower than those of group H at T3,T4,T5,T6($P<0.05$ or $P<0.01$);Compared with C group,TNF- α of LDF group was lower than C group at T3($P<0.05$),IL-6,IL-8,IL-10 were lower than those of group C at T3,T4,T5,T6 ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion** As anticoagulants for autotransfusion,heparin or sodium citrate can lead to increase TNF- α ,IL-6,IL-8,IL-10 in different degrees. The use of leukocyte depletion filter for autologous blood transfusion can effectively reduce the release of inflammatory factors above.

Key words: heparin; hemofiltration; blood salvage; inflammatory factors

患者血液管理(PBM)是近年来提出的新理念,包含了在围术期的不同阶段,采用不同或联合使用多种

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81300973)。
作者简介:刘娜,女,主治医师,主要从事妇产科麻醉研究。 [△] 通信作者,E-mail:beautywww2@qq.com。

技术和方法,以达到减少患者血液丢失,降低异体输血量的目的^[1]。其中,回收式自体输血(IAT)是PBM领域的研究热点,IAT引起的全身炎性反应也备受关注。IAT可能加重患者的全身炎性反应、相关急性肺损伤,术后疼痛程度,对患者的恢复和预后产生不良影响^[2]。现探讨不同方法自体血回输对患者炎性因子的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取该院 2013 年 6 月至 2016 年 8 月收治的输卵管妊娠破裂出血需要手术的患者 45 例,年龄 21~48 岁,ASA 分级Ⅰ~Ⅱ级,体质量 44~71 kg,术前无血液系统疾病,免疫系统疾病,无急、慢性感染病史,无心、肺、肝、肾功能不全,近期无输血史。患者行孕卵端切除术,术中血液未污染。纳入研究的病例回收血量大于 800 mL。患者随机分入肝素组(H 组)、枸橼酸钠组(C 组)和白细胞滤器组(LDF 组),每组 15 例。将自体血回输后血红蛋白低于 70 g/L需输注异体血治疗的患者排出实验之外。

1.2 麻醉方法 患者进入手术室后常规监测生命体征、吸氧。16G 或 18G 套管针开放上肢静脉通路,静脉输注复方电解质液 500~1 000 mL。行桡动脉穿刺监测动脉血压,行右颈内静脉穿刺置管,琥珀酰明胶 1 000~2 000 mL 维持通畅。所有患者入室后均采用全身麻醉进行手术:采用咪达唑仑 0.05 mg/kg,芬太尼 2~3 μg/kg,依托咪酯 0.3 mg/kg,维库溴铵 0.1 mg/kg 静脉诱导,2~3 min 后行气管插管,机械通气潮气量 8~10 mL/kg,呼吸频率 12~14 次/分,术中根据具体情况静脉泵入丙泊酚 4~6 mg/(kg·h)和瑞芬太尼 0.2~0.3 μg/(kg·min)维持麻醉,间断静注维库溴铵。术中根据失血量、尿量、血压决定输液量和输液速度,晶体液和胶体液的比例为 1:2。

1.3 自体血回输 H 组患者手术开始后采用 BW-

8100A 型三泵式自体血液回收机(万东康源科技开发有限公司,中国)通过负压压力值为-150 mmHg 双腔吸引器将患者术野血液回收到容器内,回收之前采用肝素 12 500 U 生理盐水 300 mL 预充回收系统,维持滴入速度与回收血液速度比为 1:5,以 0.9%生理盐水作为洗涤液,经过滤、分离、洗涤、浓缩后将红细胞收集于储血袋内回输患者。LDF 组患者采用上述方法进行自体血回收,仅在输注时串联白细胞滤器(颇尔公司,美国)输注。C 组将患者腹腔内出血通过一低压吸引器收集于含枸橼酸钠液瓶中,每 100 mL 血液加 2.5%枸橼酸钠液 10 mL,晃动瓶子防止血凝块形成,台下配合将收集的血液倒入 8 层生理盐水纱布过滤于无菌输液瓶内回输患者。

1.4 标本采集及处理 所有病例回输自体血完毕时间与手术结束时间基本一致。均于麻醉诱导前即刻(T1)、自体血回输前(T2)、回输后 1 h(T3)、回输后 12 h(T4)、回输后 24 h(T5)、回输后 48 h(T6)取静脉血,将分离后的血清贮于-70℃冰箱待检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA 法)检测相关炎性因子[肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内不同时间点比较采用重复测量资料的方差分析,组间比较采用完全随机设计的单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者一般资料及术中各指标结果比较 3 组患者的年龄、体质量、手术时间、术中出血量、自体血回输量、术中补液量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。无患者出现明显的输血反应。见表 1。

表 1 3 组患者一般资料及术中各指标结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	年龄 (岁)	体质量 (kg)	手术时间 (min)	术中出血量 (mL)	自体血回输量 (mL)	术中补液量 (mL)
H 组	15	32±7	56±7	71±19	1 991±660	1 138±347	1 777±393
C 组	15	34±10	59±8	66±17	1 896±538	1 213±420	1 581±376
LDF 组	15	31±7	57±6	64±18	2 108±659	977±335	1 913±501

表 2 3 组患者血清各指标结果比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	例数(n)	指标	T1	T2	T3	T4	T5	T6
H 组	15	TNF-α	22.9±9.7	23.5±8.4	51.5±13.0△	26.9±11.2	28.3±8.9	45.2±12.9△
		IL-6	52.6±13.5	54.5±12.6	114.7±18.9△	136.7±20.0△	158.4±20.4△	140.0±19.7△
		IL-8	59.6±12.2	61.8±14.6	125.0±17.8△	158.7±21.0△	183.1±22.2△	156.6±19.0△
		IL-10	28.5±8.7	32.1±8.4	97.2±14.5△	121.3±13.6△	144.7±14.3△	158.1±16.2△
C 组	15	TNF-α	23.1±10.6	27.4±9.9	42.4±10.9△☆	26.8±12.3	27.9±8.8	43.2±8.9△
		IL-6	47.9±12.5	48.7±11.6	98.1±16.7△★	116.3±14.8△★	140.1±19.8△★	124.6±18.4△★
		IL-8	62.1±14.8	64.2±12.8	111.5±14.5△★	141.1±21.8△★	161.9±22.1△★	140.8±20.6△★
		IL-10	26.3±9.2	31.5±8.6	79.8±13.9△★	104.3±14.2△★	120.9±16.1△☆	139.9±17.1△★
LDF 组	15	TNF-α	25.2±9.7	26.5±9.5	34.7±8.6△☆■	24.6±11.8	24.0±11.3	44.9±11.3△

续表 2 3 组患者血清各指标结果比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	例数(n)	指标	T1	T2	T3	T4	T5	T6
		IL-6	49.9±13.8	51.2±11.8	85.2±15.1 $\triangle\star$ ■	101.2±15.3 $\triangle\star$ ■	125.2±18.2 $\triangle\star$ ■	108.1±19.7 $\triangle\star$ ■
		IL-8	62.3±12.7	63.4±15.7	98.5±18.9 $\triangle\star$ ■	122.1±18.3 $\triangle\star$ ■	142.4±20.0 $\triangle\star$ ■	113.9±22.8 $\triangle\star$ □
		IL-10	25.6±8.7	31.2±11.2	68.6±14.1 $\triangle\star$ ■	91.3±13.0 $\triangle\star$ ■	107.8±14.1 $\triangle\star$ ■	128.2±13.2 $\triangle\star$ ■

注:与 T1 时比较, $\triangle P<0.01$;与 H 组比较, $\star P<0.01$, $\star\star P<0.05$;与 C 组比较, $\square P<0.01$, $\blacksquare P<0.05$

2.2 3 组患者不同时间点炎性因子结果比较 与 T1 比较,3 组患者 TNF- α 在 T3 和 T6 时明显升高($P<0.01$),IL-6、IL-8 在 T3、T4、T5 时逐渐升高($P<0.01$),在 T6 时回落($P<0.01$)。IL-10 在 T2 后持续升高($P<0.01$)。与 H 组比较,C 组和 LDF 组患者 T3 时 TNF- α 水平明显低于 H 组($P<0.01$),T3、T4、T5、T6 时 IL-6、IL-8、IL-10 水平低于 H 组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与 C 组比较,LDF 组患者 T3 时 TNF- α 水平低于 C 组($P<0.05$),T3、T4、T5、T6 时 IL-6、IL-8、IL-10 水平低于 C 组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表 2。

3 讨 论

TNF- α 是炎性反应中变化最早的细胞因子,主要由巨噬细胞产生,本研究结果表明,TNF- α 在自体血回输后 1 h 明显升高,之后不断增多的慢性炎性细胞(如淋巴细胞)产生术后 48 h 的反弹高峰。TNF- α 作为启动因子,激活 IL-6、IL-8 分泌。IL-6、IL-8 是炎性反应的主要炎性因子,实验中自体血回输后逐渐升高,因体内抗炎因子的增加,术后 48 h 回落。IL-10 是维持细胞因子网络平衡的重要负调节机制,是人体内最重要的抑炎性细胞因子,通过抑制细胞因子 mRNA 的表达抑制 TNF- α 、IL-6、IL-8 产生,是炎性反应中最重要的抗炎因子,实验中患者自体血回输后 IL-10 持续升高以拮抗高水平的促炎因子^[3-4]。

自体血回输在国内常规使用肝素作为抗凝剂,缺点是储存时间过短且不能抑制血小板活化,促使回收过程中大量血小板附着在离心碗壁上,作用于后来的血小板,使血小板活化,释放血小板激活因子,激活白细胞释放多种炎性介质和氧化基团^[5]。同时,白细胞吞噬活化的血小板,又可激活白细胞呼吸酶,使其释放出更多的氧化基团^[6]。因此,H 组患者较其他两组患者在自体血回输后产生了更多的炎性因子。有研究发现某些患者在输注自体血后会出现伤口弥漫性出血、呼吸道阻力增高、肺顺应性下降乃至肺水肿等,统称自体血回输综合征,与此有关^[7]。

本实验结果显示,C 组患者在自体血回输后 IL-6、IL-8、IL-10 均低于 H 组($P<0.05$),原因是钙离子为凝血过程中的必须物质,可促进凝血因子Ⅲ、凝血酶和纤维蛋白的形成,最重要的是能激活血小板的释放反应。枸橼酸钠中的枸橼酸根离子可与钙离子结合成可溶性络合物——枸橼酸钙,阻止上述凝血过程的发生,同时抑制血小板聚集、活化,从而减少白细胞激活后释放的炎性介质^[8]。虽然枸橼酸钠的生物相容性高于肝素,减少炎性因子的释放,但其运用于低

氧血症、肝衰竭等患者时,易发生枸橼酸蓄积中毒,应用不当还可导致高钠、低钙及代谢性碱中毒,且术中进行自体血回收时,操作繁琐、设备简陋、安全性差,只适用于不具备自体血液回收机的基层医院^[9-10]。

LDH 组患者是在肝素抗凝的基础上回输自体血时加用了白细胞滤器,进行了去白细胞处理。本研究结果显示,可使患者减少炎性因子的释放,且操作简单,安全可靠,降低自体血回输综合征的发生率,促进患者术后康复,值得临床推广。

综上所述,运用肝素或枸橼酸钠抗凝进行自体血回输,患者血浆 TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10 水平不同程度增高,自体血回输时使用白细胞滤器,能有效减少上述炎性因子的释放。

参考文献

[1] 张志永,黄宇光.术中自体血回输的临床和研究进展[J].中国输血杂志,2014,27(11):1093-1095.

[2] 王英,杨文丽,时卉丽.术中自体血回输对异位妊娠患者术后炎症反应的影响[J].临床血液学杂志,2016,29(8):623-625.

[3] 张园,郝璐.炎症细胞因子 CPR/IL-6/IL-10 多态性与社区获得性肺炎易感性及严重程度关联研究[J].临床肺科杂志,2017,22(2):269-275.

[4] 崔刚,张娜娜,阎艳,等.乳腺癌局部微环境中免疫相关细胞因子 mRNA 表达状态及临床病理意义[J].中国妇幼保健研究,2016,27(10):1207-1209.

[5] 臧旺福,李沅敏,周健,等.血小板分离回输对心脏外科手术患者血小板和凝血功能的影响[J].国际心血管病杂志,2017,44(1):46-49.

[6] 胡文辉,阮丽仙,程海涛,等.血小板型去白细胞滤器在浓缩血小板去白细胞中的应用[J].国际检验医学杂志,2015,36(17):2509-2511.

[7] 卓孝福.输血相关急性肺损伤的发病机制[J].中国输血杂志,2014,27(10):1075-1079.

[8] 肖仁威,钟小婷,农凌波.枸橼酸与肝素在连续性肾脏替代治疗抗凝中的安全性比较[J].黑龙江医学,2017,41(1):7-18.

[9] 李琴,游洪江,范婉秋,等.连续肾脏替代疗法中应用枸橼酸钠抗凝后发生代谢性酸中毒的危险因素分析[J].山东医学,2017,57(2):77-79.

[10] WU M Y, HSU Y H, BAI C H, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(6):810-818.