

# 体外循环急性肺损伤与肺保护策略的研究进展



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】** 急性肺损伤是体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 术后的常见并发症。导致 CPB 术后急性肺损伤的危险因素主要为缺血/再灌注损伤和全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 同时肺不张、术中输血、高龄、术前心功能不全、急诊手术、长时间转机等因素均是导致 CPB 术后急性肺损伤的危险因素。目前, 预防 CPB 术后急性肺损伤的措施主要包括机械干预、外科技术干预、麻醉管理干预等, 其主要目的是为了减轻 CPB 所致接触激活反应、SIRS、白细胞蓄积、血液稀释等。本文对 CPB 术后急性肺损伤的病因、危险因素及相关预防措施加以综述。

**【关键词】** 体外循环; 全身炎症反应综合征; 缺血/再灌注损伤; 急性肺损伤; 肺保护

## Research progress of acute lung injury and lung protective strategies by cardiopulmonary bypass

SHEN Jiayu, ZHANG Eryong, HU Jia

Department of Cardiovascular Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China

Corresponding author: HU Jia, Email: humanjia@msn.com

**【Abstract】** Acute lung injury is a kind of common complication after cardiopulmonary bypass. Acute lung injury is attributed to the ischemia-reperfusion injury and systemic inflammatory response syndrome. Several factors common in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass may worsen the risk for acuter lung injury including atelectasis, transfusion requirement, older age, heart failure, emergency surgery and prolonged duration of bypass. Targets for prevention of acute lung injury include mechanical, surgical and anesthetic interventions that aim to reduce the contact activation, systemic inflammatory response, leukocyte sequestration and hemodilution associated with cardiopulmonary bypass. We aim to review the etiology, risk factors and lung protective strategies for acute lung injury after cardiopulmonary bypass.

**【Key words】** Cardiopulmonary bypass; systemic inflammatory response syndrome; ischemia-reperfusion injury; acute lung injury; lung protection; \$keyword.keyword\_en

体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 技术在 1953 年首次成功地应用于临床, 为心脏外科的发展奠定了基础。几乎所有接受 CPB 的心脏手术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道窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)<sup>[1-2]</sup>。虽然 CPB 术后 ARDS 的发生率仅为 2%~3%, 但其死亡率却高达 50%。同时, 近 20% CPB 术后患者需接受超过 48 h 机械通气治疗<sup>[3]</sup>。因此, 长期以来 CPB 术后肺损伤的病理生理机制及安全有效的

肺保护策略得到了医学界的广泛研究。

## 1 病因

### 1.1 缺血/再灌注损伤

肺脏的血供来自支气管动脉和肺动脉, 其中支气管动脉供血量仅占肺血流量的 3%~5%, 且支气管动脉在肺内呈不均匀分布。在 CPB 过程中, 由于腔静脉被阻断, 右心血液由腔静脉引入人工心肺机内, 此时肺循环停止, 肺脏血供仅来自支气管动脉, 此时相较其他器官而言, 肺脏处于高氧耗、高体温、高代谢状态, 支气管动脉血供难以支持肺脏代谢需求, 因此肺组织在 CPB 过程中处于缺血、缺

氧状态<sup>[4]</sup>。同时,代谢底物不足不仅导致肺组织产生 ATP 减少,肺血中的乳酸浓度也开始升高,即使在 CPB 术后 6 h 仍处于较高水平。当主动脉开放,肺循环重新建立后,大量高氧合的新鲜血液重新灌注肺组织,使肺组织中超氧化物歧化酶和过氧化物酶平衡失调,引起氧自由基的大量释放和蓄积,进而导致肺血管通透性增加、肺水肿、低氧血症及肺高压,最终导致 CPB 术后肺损伤的产生<sup>[5]</sup>。此外还有研究证实,在肺缺血/再灌注过程中,细胞线粒体中产生的大量氧自由基是导致肺内皮细胞受损的关键因素<sup>[6]</sup>。同时,多种信号传导通路参与肺缺血/再灌注过程,其中包括多种转录因子(如缺氧诱导因子、凋亡诱导因子等)、诱导 Caspase 通路、基质金属蛋白酶激活通路、多聚 ADP 核糖活化通路等,这些信号传导通路均参与调节机体细胞凋亡,加重了 CPB 术后肺组织损伤<sup>[7-8]</sup>。

### 1.2 全身炎症反应综合征

随着研究的深入,多数学者认为 CPB 引起的全身炎症反应综合征是导致 CPB 术后肺损伤的主要因素之一。补体及中性粒细胞激活、炎症/抗炎因子失衡在 SIRS 的发生发展中起重要作用。

机体发生 SIRS 反应的强度受补体激活程度及炎症/抗炎因子失衡程度的影响。补体激活的途径包括经典途径和替代途径,有近 20 种蛋白参与其中。由于 CPB 是非生理循环,此过程中血液与非生物性的 CPB 设备及管路接触后大量产生的 C3a 和 C5a 可通过替代途径激活补体系统,而肝素-鱼精蛋白复合物可引起 C4a 及 C3a 水平的升高,通过经典途径激活补体系统。此外,机体内毒素可同时通过经典途径和替代途径激活补体系统,并通过与炎症因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、降钙素原、白细胞介素-1 (interleukin, IL-1)、白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8) 等的相互作用以提高炎症反应强度。补体系统激活被认为是 CPB 术后肺损伤的始动因素<sup>[9-10]</sup>。

中性粒细胞激活,与肺血管内皮细胞的粘附脱落颗粒释放蛋白酶,引起内皮细胞受损是 CPB 术后肺损伤的中心环节。有研究<sup>[11]</sup>指出 CPB 术后患者肺脏易受损的三项原因:(1)炎症反应及缺血导致肺血管内皮细胞功能异常;(2)随主动脉开放,肺循环重新建立后,肺血管内张力升高;(3)中性粒细胞在肺组织中滞留可导致肺血管微栓塞的形成。中性粒细胞在 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等炎症因子及血小活化因子、白三烯 B 等的作用下黏附于

肺血管内皮细胞,激活并引起细胞内氧化爆发、细胞脱颗粒、释放中性粒细胞弹性酶、金属基质蛋白酶以及蛋白水解酶等降解内皮下基质、介导中性粒细胞迁移,加重肺毛细血管内皮细胞损害,使肺毛细血管通透性增加、肺组织水肿,压迫呼吸道进一步加重支气管痉挛和肺不张,降低肺组织及胸壁顺应性,导致肺泡-动脉血氧分压差( $P_{A-a}O_2$ )异常,此现象在 CPB 结束后 2~4 h 内达到高峰。

### 1.3 肺不张

CPB 术后肺不张不仅可引起低氧血症,同时也增加术后肺炎发生的风险。研究指出<sup>[12]</sup>,CPB 术后患者肺组织体积增加了 19%,但气体容积减少了 31%。同术前相比,肺死腔含量由 3% 升至 27%,通气不足区域比例由 24% 升至 27%。正常通气区域比例则由术前的 72% 降低至 46%。此外,接受 CPB 的心脏手术患者相较未接受 CPB 的心脏手术患者更易发生术后肺不张,而抗生素在术后肺不张的患者肺组织中渗透能力显著降低,增加了此类患者术后发生肺部感染/肺功能不全的风险<sup>[13]</sup>。

### 1.4 输血

输血导致心脏术后肺功能不全的机制相当复杂,可引起包括输血相关肺损伤(transfusion related acute lung injury, TRALI)、输血相关循环过载(transfusion associated circulatory overload, TACO)在内的输血相关并发症。其中,TRALI 被定义为输血后 6 h 内发生的一过性急性呼吸道窘迫(氧合指数 $<300$ ,胸部平片显示双肺浸润影,发热,低血压)。一项前瞻性多中心队列研究发现,心脏 CPB 术后接受输血的患者肺毛细血管通透性比未接受输血患者的肺毛细血管通透性明显升高,且输入红细胞悬液量的多少同术后患者肺毛细血管通透性的高低呈正相关<sup>[14]</sup>。在另一项研究中,研究者发现同其他术后并发症相比,输入红细胞悬液的量与患者术后接受机械通气治疗的时间关系最为密切<sup>[15]</sup>。有研究同时指出,接受大量红细胞和/或新鲜冰冻血浆输入的患者术后更容易发生肺部并发症,包括了呼吸道窘迫、肺功能衰竭、带管时间延长、ARDS 或再次插管等。此外,库存血比新鲜血引起肺部并发症的可能性更高<sup>[16]</sup>。

## 2 危险因素

尽管 CPB 后患者肺组织出现了相应病理生理学改变,但大多数患者在 CPB 术后并没有发生急性肺损伤(acute lung injury, ALI)或 ARDS。因此,除了 SIRS、缺血-再灌注损伤、肺不张及输血等因素

外,患者一般情况也是决定 CPB 术后是否发生 ALI 或 ARDS 的重要因素。另外有研究证实,与 CPB 术后 SIRS 的发生具有密切关系的 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 等炎症因子具有基因多态性,CPB 所致 SIRS 的强度因人而异<sup>[17]</sup>。

有研究认为,导致心脏术后肺功能不全的危险因素主要包括高龄、肥胖、心功能不全、陈旧性心肌梗死、急诊手术、肺水肿、肌酐高、CPB 时间长、血管活性药物的使用、持续性低体温及再次气管插管等。而 Sacuto 等<sup>[18]</sup>发现导致心脏 CPB 术后患者肺功能不全的独立危险因素包括年龄>65 岁、充血性心衰、氧合指数低、转机时间长、术中膈神经损伤及术后肾功能损伤。最近一项研究证实,体重指数 (body mass index, BMI)  $\geq 30$  是导致患者出现术后低氧血症 (入 ICU 时 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><200) 的独立危险因素<sup>[2]</sup>。相比之下,患者拔管时间越早,ICU 停留时间和住院时间越短。

Allou 等<sup>[19]</sup>制定了一份术前风险评估量表用以预测患者术后发生肺功能不全的可能性大小。通过对 5 582 例接受心脏手术患者的多因素分析,他们发现共有四项危险因素与术后肺炎紧密相关,包括高龄>70 岁、COPD、术前左室射血分数<60% 及 CPB 转机时间与输红细胞悬液共同作用。在他们的研究中,CPB 术后肺功能不全是心脏术后的常见并发症且此类患者死亡率>40%。

值得注意的是,先天性心脏病患儿肺组织弹性纤维少,气管、支气管口径小,管壁弹力纤维发育不成熟,同时新生儿肺泡数量较成人少,易被粘液堵塞而使相应肺泡发生肺不张、肺通气血流比例失调及肺气肿等肺部并发症。此外,由于 CPB 术中血液稀释、胶体渗透压降低,容易产生肺间质水肿,使肺血管阻力增加,肺脏出现广泛弥漫性充血出血,毛细血管内白细胞积聚,多核细胞破坏级内皮细胞损伤,继而导致 ALI/ARDS 的产生。而新生儿代偿能力低下,则进一步加重了这一病理生理过程<sup>[20-22]</sup>。

### 3 预防干预措施

由前文可知,心脏 CPB 术后肺损伤的产生是多因素共同作用的结果,因此减轻 CPB 术后肺损伤需通过多种措施共同干预方可见效。虽然已有大量研究在细胞层面或短期临床结局层面上证实了不同干预措施的有效性,但目前尚无研究证据证实任何一种干预措施可改善患者术后远期临床结局。另外,远期临床结局受多种因素所影响,术后

肺功能情况仅为影响远期临床结局的因素之一。

#### 3.1 机械干预

**3.1.1 体外循环管路** 一直以来,人工心肺机循环管路与血液接触的内表面被认为是诱导 CPB 术后 SIRS 的主要因素之一。因此,减少人工表面和血液的接触面积是改善炎症反应的关键。近年来随着小型化技术的发展,具有更小容积和动静脉环路内表面及的新型迷你型管路系统可降低预充容量,显著降低血液稀释程度,减轻在术中灌注器官时的不良后果并降低输血量。同时,与传统 CPB 管路系统相比,迷你型管路系统并不能减少患者术后 IL-2、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、白细胞活化数量水平,对患者术后失血量、输血量、ICU 停留时间及住院时间无显著影响。此外,迷你型管路系统更为复杂,依赖于外科医生、灌注师及麻醉医生之间密切配合,增加了术中操作难度。此外,这种管路还有发生气体栓塞的可能。因此其在临床的广泛使用受到限制<sup>[23]</sup>。

此外,研究人员为寻求生物组织相容性更好的人工材料是做了大量实验和临床研究。肝素、聚-2-甲氧乙基丙烯酸酯、白蛋白及磷酸胆碱等是目前作为 CPB 管路人工涂层的重点研究对象<sup>[24]</sup>。由于血管内皮细胞表面富含硫酸肝素,因此肝素是最早受到人们关注并进行大量研究的涂层材料。肝素涂层可减少 C<sub>3</sub>、C<sub>5</sub> 激活,通过减轻血小板、中性粒细胞细胞和内皮细胞的激活,降低 IL-6、IL8、选择素 e、乳链蛋白酶、髓过氧化物酶、整联蛋白、选择素、血栓球蛋白、氧自由基等炎症因子的释放,提高 CPB 患者术后肺顺应性、降低肺血管阻力指数,减少肺内分流,提高氧合指数,有助于降低 CPB 患者术后肺损伤程度。特别对于主动脉阻断时间超过 60 min 的复杂心脏手术具有潜在的好处,更易观察到此干预措施对临床结局的有效影响<sup>[25]</sup>。

**3.1.2 去除白细胞** 活化的白细胞滞留于肺毛细血管中,与肺血管内皮细胞相互作用,参与 CPB 相关肺损伤的病理生理过程。因此在 CPB 过程中去除白细胞可能对 CPB 患者术后肺功能有改善作用。部分实验性研究发现去除白细胞后,可显著降低患者术后 IL-6、IL-8 及 IL-10 水平,在术后 48 h 内可显著改善氧合指数,缩短术后机械通气时间<sup>[26]</sup>。然而 Luc 等<sup>[27]</sup>总结相关文献后发现,尽管接受白细胞滤过后的患者的肺功能在术后早期得以改善,但并没有缩短患者住院时间或减低死亡率。目前多数学者认为,去除白细胞仅在细胞层面上改善了肺缺血再灌注损伤,对患者远期临床结局并没有明显改

善。

**3.1.3 超滤** CPB 管路中的大量晶体预充液对血液具有明显稀释作用。血液稀释在组织灌注时具有潜在的积极意义,但红细胞比容水平降至 23% 以下时,会导致明显组织间隙水肿及心、脑、肺等器官功能不全。多项动物实验或临床试验所证实超滤可去除 CPB 中多余的液体成分,增加红细胞比容并提高胶体渗透压,减轻肺间质水肿而改善肺功能<sup>[28]</sup>。此外由于大多数炎症因子分子量小于常规滤过器的膜孔径大小,可被顺利滤过。因此超滤可去除绝大部分致病性炎症因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 等)、净化内毒素,增加表面活性物质水平<sup>[29]</sup>。传统超滤技术经过多种改进后可应用于儿童,在降低水肿形成、提高术后肺功能、降低炎症反应、降低凝血功能障碍及减少输血量等方面具有积极意义<sup>[30]</sup>。有研究证实,由于新生儿代偿能力低下,CPB 术后超滤是合并有肺动脉高压的先心病患儿术后平稳恢复的保证<sup>[20-22]</sup>。

**3.1.4 体外循环管路预充技术** Ziyaeifard 等<sup>[31]</sup>发现,同传统预充技术相比,自体血逆预充技术(retrograde autologous priming, RAP)可减少预充所需晶体液量,因其可在插管之后利用患者自体循环血预充管道。Hofmann 等<sup>[32]</sup>指出,术中采用 RAP 技术的患者的红细胞压积显著提高,同时 CPB 过程中患者脑氧饱和度也大大提高。有研究发现,在 CPB 术中采用中度血液稀释并维持适宜的胶体渗透压,对 10 kg 以下的婴幼儿采用全胶体预充,尽量减少晶体液的使用量,可有效降低先心病患儿 CPB 术后 ALI/ARDS 发生率<sup>[20-22]</sup>。

### 3.2 外科技术干预

尽管在任何一种形式的复杂手术后,肺功能或多或少都会受到损害,但毫无疑问的是在心脏手术中,采用 CPB 技术会进一步加重肺损伤。近年来快速发展的不停跳冠脉搭桥技术(off-pump coronary artery bypass grafting, OPCABG)为研究 CPB 技术本身对患者术后肺功能造成的影响提供了良好的机会。一项荟萃分析将术前左室射血功能 <40% 的患者分为对照组(术中心脏停跳)和实验组(术中心脏不停跳)对比研究 CPB 对此类患者临床结局的影响,研究发现实验组患者术后拔管时间显著缩短,但两组患者的术后肺部并发症发生率相差无几<sup>[33]</sup>。然而,不停跳技术目前只可能用于冠脉搭桥手术,并不适用于涉及心脏瓣膜的手术。因此,尽可能地缩短 CPB 转机时间是预防术后急性肺损伤的关键因素。

保证在主动脉阻断时的良好心肌保护是减弱肺脏再灌注时释放的炎性介质造成损伤的主要措施。心脏停跳液的种类(晶液体、血、冷、温)和灌注途径(顺灌、逆灌或二者同时进行)是介导炎症因子释放的重要因素。CPB 中的部分肺灌注和全肺灌注技术包括部分持续低流量灌注、间歇灌注和双心室 CPB 技术<sup>[34-35]</sup>。另外,尽量减少心内吸引或使用可控的心内吸引管道,减少气体进入 CPB 管道系统,均有益于患者 CPB 术后肺功能的恢复。

### 3.3 麻醉管理干预

**3.3.1 机械通气** 肺不张是加重 CPB 患者术后肺损伤的重要因素。当 CPB 全流量转机时,肺循环被阻断,肺脏仅由支气管动脉供血,但支气管动脉供血量仅占肺血流量的 1%~3%,不能满足肺组织的代谢需求,同时在肺部氧气交换只能通过被动扩散方式进行。同时,CPB 术中呼吸暂停不仅可致肺不张,同时也可促进肺循环中各种酶的激活,最终导致术后肺功能受损<sup>[12]</sup>。术中机械通气的主要目的是为了预防肺不张,改善 CPB 术后肺损伤情况。在 CPB 术中或术后中,可应用包括间断通气、持续通气、持续呼吸道正压通气、低潮气量通气、呼气末正压通气等在内的多种通气策略,但其对炎症因子及临床结局的影响并不一致<sup>[36]</sup>。同时,由于机械通气时膨胀的肺脏可遮挡手术视野的暴露影响主刀医师操作,限制了机械通气在部分心脏手术中的应用。临床研究发现,在 CPB 术中持续低潮气量通气后,患者炎症因子及氧化应激标记物(如丙二醛、乳酸及过氧化物酶等)水平均较 CPB 术中未通气组有所下降。当 CPB 结束时以 35~40cmH<sub>2</sub>O 的压力反复膨肺 1~3 次可以提高患者术后早期氧合指数,但此措施对患者氧合或肺功能的改善作用仅限于术后早期<sup>[37]</sup>。

**3.3.2 麻醉方式的选择** 多项研究将全静脉麻醉(total intravenous anesthesia, TIVA)同复合麻醉进行对比研究,然而并未发现接受 TIVA 患者体内炎症因子水平的明显降低。有研究已证实通过在 CPB 术中使用如七氟醚一类的吸入性麻醉药可降低炎症因子及肺组织自身的细胞因子的产生。目前,心脏手术 CPB 期间麻醉维持普遍选择采用静吸复合麻醉<sup>[37-38]</sup>。

**3.3.3 药物治疗** 尽管类固醇类药物作为基础治疗策略用于 CPB 术中肺保护已有近 30 年历史,但目前仍无一致性证据支持其改善术后肺功能作用。有数项大型临床研究对类固醇类药物在心脏手术患者 CPB 术后的炎症反应和其余临床结局中

所起的作用进行了评估。包括 Cochrane 队列研究及大型多中心国际化研究项目等在内的研究均未能证实糖皮质激素在改善 CPB 患者术后并发症或降低术后死亡率方面具有积极意义,因此类固醇类药物在 CPB 患者中的临床应用意义尚待商榷<sup>[39-40]</sup>。

另外,由于活化中性粒细胞是介导 CPB 术后肺损伤病理生理过程的关键因素,因此抑制活化中性粒细胞的活性可能对 CPB 术后患者肺功能具有改善作用。中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂如西维来司钠和乌司他丁可竞争性抑制中性粒细胞弹性蛋白酶活性,提高氧合指数,缩短患者术后拔管时间。抑肽酶,一种在心脏手术中用于防止纤维蛋白溶解的丝氨酸蛋白酶抑制剂,可改善 CPB 术后患者包括肺脏在内的多种器官功能,减少肺水产生,提高氧合指数,缩短机械通气时间,减少肺部并发症发生率<sup>[41-43]</sup>。

#### 4 结论

肺损伤是心脏 CPB 术后常见并发症,轻者表现为一过性低氧血症,重者则表现为 ALI 和 ARDS。导致 CPB 术后肺损伤的病因及患者相关危险因素多种多样,目前普遍认为 SIRS 和缺血/再灌注损伤是导致 CPB 术后肺损伤的主要原因。CPB 肺保护策略主要包括机械干预保护、外科技术干预保护和麻醉管理干预三方面。机械干预保护包括改进心肺转流机管路、去除白细胞、超滤和改进 CPB 管路预充技术等,目前已在临床应用中取得了较好的肺保护效果,应用广泛、成熟;不用或者尽量缩短 CPB 时间是外科技术干预保护的中心内容,但由于受到心脏手术类型及手术复杂程度所限,其临床应用前景有待商榷;麻醉管理干预保护主要包括 CPB 术中机械通气、改进术中麻醉维持方式及药物治疗。其中,CPB 术中机械通气策略多种多样,操作简便易行,对 CPB 患者术后早期肺功能改善作用显著,是目前心脏手术肺功能保护的研究热点。

#### 参考文献

- Kiessling AH, Guo FW, Gökdemir Y, *et al.* The influence of selective pulmonary perfusion on the inflammatory response and clinical outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 18(6): 732-739.
- 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.
- Xing Z, Han J, Hao X, *et al.* Immature monocytes contribute to cardiopulmonary bypass-induced acute lung injury by generating inflammatory descendants. *Thorax*, 2017, 72(3): 245-255.
- Laubach VE, Sharma AK. Mechanisms of lung ischemia-reperfusion injury. *Curr Opin Organ Transplant*, 2016, 21(3): 246-252.
- Steinbrenner H, Bilgic E, Pinto A, *et al.* Selenium Pretreatment for Mitigation of Ischemia/Reperfusion Injury in Cardiovascular Surgery: Influence on Acute Organ Damage and Inflammatory Response. *Inflammation*, 2016, 39(4): 1363-1376.
- Kalogeris T, Bao Y, Korthuis RJ. Mitochondrial reactive oxygen species: a double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning. *Redox Biol*, 2014, 2: 702-714.
- McDonald CI, Fraser JF, Coombes JS, *et al.* Oxidative stress during extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 46(6): 937-943.
- Salameh A, Dhein S. Strategies for Pharmacological Organoprotection during Extracorporeal Circulation Targeting Ischemia-Reperfusion Injury. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 296.
- 凡小庆, 王瑞婷. 细胞因子与体外循环肺损伤的研究进展. *临床肺科杂志*, 2014, 19(5): 892-894.
- 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).
- Vakili M, Shirani S, Paknejad O, *et al.* Acute Respiratory Distress Syndrome diagnosis after coronary artery bypass: comparison between diagnostic criteria and clinical picture. *Acta Med Iran*, 2015, 53(1): 51-56.
- Bignami E, Guarnieri M, Saglietti F, *et al.* Different strategies for mechanical VENTilation during CardioPulmonary Bypass (CPBVENT 2014): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2017, 18(1): 264.
- Dennie C, Gee YY, Oikonomou A, *et al.* Clinical Correlation of Early Atelectasis after Bilateral Internal Thoracic Artery Harvest for Coronary Artery Bypass Grafting. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(6): 620-625.
- Kim TS, Lee JH, An H, *et al.* Transfusion Risk and Clinical Knowledge (TRACK) Score and Cardiac Surgery in Patients Refusing Transfusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(2): 373-378.
- Likosky DS, Paone G, Zhang M, *et al.* Red Blood Cell Transfusions Impact Pneumonia Rates After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(3): 794-800.
- Liu K, Chen HL, You QS, *et al.* The relationship between total red blood cells and plasma transfusion and acute lung injury risk after cardiac surgery: a retrospective study. *Transfus Apher Sci*, 2014, 50(3): 427-432.
- Wang XB, Li YS, Li J, *et al.* Interleukin-8-251A/T gene polymorphism and lung cancer susceptibility: a meta-analysis. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(6): 1218-1222.
- Sacuto Y, Sacuto T. Early pulmonary compliance increase during cardiac surgery predicted post-operative lung dysfunction. *Perfusion*, 2017, 32(8): 631-638.
- Allou N, Bronchard R, Guglielminotti J, *et al.* Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery and development of a preoperative risk score\*. *Crit Care Med*, 2014, 42(5): 1150-1156.
- 李吉. 先天性心脏病并重度肺动脉高压51例临床手术分析. *大*

- 家健康 (下旬版), 2016, 10(5): 117-117.
- 21 景小勇, 杨学勇, 苏俊武, 等. 先天性心脏病合并重度肺动脉高压诊断性治疗的临床研究. 心肺血管病杂志, 2016, 35(4): 293-296.
  - 22 张丹. 先天性心脏病合并重度肺动脉高压手术治疗及术后随访. 首都医科大学, 2016.
  - 23 Starinieri P, Declercq PE, Robic B, *et al.* A comparison between minimized extracorporeal circuits and conventional extracorporeal circuits in patients undergoing aortic valve surgery: is 'minimally invasive extracorporeal circulation' just low prime or closed loop perfusion. *Perfusion*, 2017, 32(5): 403-408.
  - 24 Suehiro S, Shimizu K, Imai K, *et al.* Polymer-coated cardiopulmonary bypass circuit attenuates upregulation of both proteases/protease inhibitors and platelet degranulation in pigs. *Perfusion*, 2017, 32(8): 645-655.
  - 25 Itoh H, Ichiba S, Ujike Y, *et al.* A prospective randomized trial comparing the clinical effectiveness and biocompatibility of heparin-coated circuits and PMEA-coated circuits in pediatric cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 2016, 31(3): 247-254.
  - 26 Issitt R, Ball J, Bilkhoo I, *et al.* Leukocyte filtration of the cardiomyotomy suction. Does it affect systemic leukocyte activation or pulmonary function? *Perfusion*, 2017, 32(7): 574-582.
  - 27 Luc JGY, Aboelnazar NS, Himmat S, *et al.* A Leukocyte Filter Does Not Provide Further Benefit During Ex Vivo Lung Perfusion. *ASAIO J*, 2017, 63(5): 672-678.
  - 28 Neal JR, Blau CL, Cornelius AM, *et al.* Novel applications of modified ultrafiltration and autologous priming techniques to reduce blood product exposure on ECMO. *J Extra Corpor Technol*, 2016, 48(1): 23-26.
  - 29 Zakkar M, Guida G, Angelini GD. Modified ultrafiltration in adult patients undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2015, 20(3): 415-421.
  - 30 McRobb CM, Ing RJ, Lawson DS, *et al.* Retrospective analysis of eliminating modified ultrafiltration after pediatric cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 2017, 32(2): 97-109.
  - 31 Ziyaeifard M, Alizadehasl A, Massoumi G. Modified ultrafiltration during cardiopulmonary bypass and postoperative course of pediatric cardiac surgery. *Res Cardiovasc Med*, 2014, 3(2): e17830.
  - 32 Hofmann B, Kaufmann C, Stiller M, *et al.* Positive impact of retrograde autologous priming in adult patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J Cardiothorac Surg*, 2018, 13(1): 50.
  - 33 Jarral OA, Saso S, Harling L, *et al.* Organ dysfunction in patients with left ventricular impairment: what is the effect of cardiopulmonary bypass. *Heart Lung Circ*, 2014, 23(9): 852-862.
  - 34 Farag M, Patil NP, Sabashnikov A, *et al.* Comparison of Two Miniaturized Cardiopulmonary Bypass Systems Regarding Inflammatory Response. *Artif Organs*, 2017, 41(2): 139-145.
  - 35 Feng J, Liu H, Chen J, *et al.* Levosimendan Reduces Lung Injury in a Canine Model of Cardiopulmonary Bypass. *Korean Circ J*, 2016, 46(3): 402-407.
  - 36 Bignami E, Guarnieri M, Saglietti F, *et al.* Mechanical ventilation during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(6): 1668-1675.
  - 37 Ferrando C, Soro M, Belda FJ. Protection strategies during cardiopulmonary bypass: ventilation, anesthetics and oxygen. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015, 28(1): 73-80.
  - 38 Chen F, Duan G, Wu Z, *et al.* Comparison of the cerebroprotective effect of inhalation anaesthesia and total intravenous anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2017, 7(10): e014629.
  - 39 Whitlock R, Teoh K, Vincent J, *et al.* Rationale and design of the steroids in cardiac surgery trial. *Am Heart J*, 2014, 167(5): 660-665.
  - 40 Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, *et al.* Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015, 386(10000): 1243-1253.
  - 41 Evora PR, Bottura C, Arcêncio L, *et al.* Key Points for Curbing Cardiopulmonary Bypass Inflammation. *Acta Cir Bras*, 2016, 31.
  - 42 王显悦, 张本, 董文鹏, 等. 乌司他丁对重度紫绀型先天性心脏病患儿的心肺保护作用. 华南国防医学杂志, 2016, 30(5): 301-304.
  - 43 尹熙. 乌司他丁对体外循环术患者围术期肺功能影响的系统评价. 空军医学杂志, 2015, 31(3): 181-184.

收稿日期: 2018-05-02 修回日期: 2018-07-18

本文编辑: 刘雪梅