

肝移植急性肺损伤患者围手术期血浆 Eotaxin 和 MCP-2 变化及意义

沈 宁, 王艳玲, 郭 娜, 黑子清*

(中山大学附属第三医院麻醉科, 广东 广州 510630)

摘 要:【目的】观察肝移植急性肺损伤患者围手术期血浆 Eotaxin 和 MCP-2 变化并探讨其意义。【方法】66 例接受肝移植手术患者, 观察其肺损伤发生率; 用 ELISA 方法检测嗜酸性细胞选择性趋化因子(Eotaxin)、单核细胞趋化蛋白 2(MCP-2)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的血浆水平。【结果】①66 例患者有 17 例发生急性肺损伤(ALI), 发生率为 25.8%; 术后 5 例患者死亡, 肺损伤患者中死亡率为 29.4%。②肝移植患者血浆 Eotaxin、MCP-2、TNF- α 水平在新肝 3 h 和术后 24 h 时高于术前, 术后 24 h 最高。在各时间点, ALI 组血浆 Eotaxin、MCP-2、TNF- α 水平明显高于非 ALI 组 ($P < 0.01$)。【结论】肝移植手术打击使血浆 TNF- α 、Eotaxin、MCP-2 水平增高, 急性肺损伤更显著, Eotaxin 和 MCP-2 可能参与急性肺损伤过程。

关键词: 肝移植; 肺损伤; 嗜酸性细胞选择性趋化因子; 单核细胞趋化蛋白 2

中图分类号: R657.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2011)05-0612-04

Change and Significance of Perioperative Blood Eotaxin and MCP-2 of Patients with Acute Lung Injury during Liver Transplantation

SHEN Ning, WANG Yan-ling, GUO Na, HEI Zi-qing*

(Department of Anesthesiology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the change and significance of perioperative blood Eotaxin and MCP-2 of patients with acute lung injury during liver transplantation. 【Methods】 The incidence of lung injury of 66 patients scheduled for liver transplantation was observed. The level of blood Eotaxin, MCP-2, and TNF- α was detected by ELISA. 【Results】 (1) Seventeen of 66 patients suffered from ALI, with a incidence rate of 25.8%; and 5 patients died after surgery, among which there was a mortality of 29.4% for ALI patients. (2) Compared with preoperation, blood Eotaxin, MCP-2, and TNF- α showed elevated level at 3 h of neohepatic phase and 24 h after surgery, which was also the highest level during the whole investigation. 【Conclusions】 The level of blood Eotaxin, MCP-2, and TNF- α increased due to the impact of liver transplantation, which aggravated lung injury, and Eotaxin, MCP-2 possibly played an important role during the procedure of acute lung injury.

Key words: liver transplantation; acute lung injury; eotaxin; MCP-2

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2011, 32(5):612-615]

肝移植急性肺损伤发生率高, 炎症反应是急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的主要机制^[1], 现研究已证实肝移植急性肺损伤患者血浆 TNF- α 、IL-6 和 IL8 水平增高, 其它种类的炎症因子变化尚不明确。我们前期研究应用蛋白芯片技术发现

16 种血清炎症因子表达增加, 包括 Eotaxin 和 MCP-2, 但血浆浓度变化尚不清楚^[2]; 在此基础上本研将进一步检测和比较急性肺损伤和没有发生急性肺损伤患者血浆 Eotaxin、MCP-2 和 TNF- α 的水平, 以帮助了解肝移植急性肺损伤的机制。

收稿日期: 2011-04-08

基金项目: 国家自然科学基金(30972858), 广东省科技计划项目(2009B050700021)

作者简介: 沈宁, 硕士, 主治医师, 研究方向为危重病医学及临床麻醉, E-mail: paulshenhy@yahoo.com.cn; * 通信作者: 黑子清, 教授, 博士生导师, E-mail: heiziqing@sina.com

1 材料与方法

1.1 病例资料

试验注册号为 ChiCTR-PNRC-000000043(中国临床试验注册中心)。入选的患者及健康对照者术前均签署知情同意书。66例患者接受肝移植手术(均为男性),其中41例乙肝肝硬化、25例是乙肝肝硬化伴小肝癌,ASA 分级Ⅱ到Ⅲ级,术前48 h内吸入空气时动脉血氧分压(PaO_2) ≥ 60 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)且无呼吸系统异常情况,术前无肺、肾、脑功能异常,并对所有患者进行 CTP 评分和 MELD 评分。按照术后是否发生 ALI 将患者分为 ALI 组和非 ALI 组。

1.2 麻醉方法

麻醉前30 min肌注苯巴比妥钠0.1 g和阿托品0.5 mg。患者入室后面罩吸氧,常规监测心电图、无创动脉血压及脉搏血氧饱和度。建立静脉通路后,用咪唑安定 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、异丙酚 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、维库溴铵 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和芬太尼 $3 \sim 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 行麻醉诱导,气管插管后行机械通气;呼气末二氧化碳分压($\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$)维持在 $35 \sim 45$ mmHg(1 kPa = 7.5 mmHg)之间;行右锁骨下静脉穿刺,置入口径8F静脉双腔管,用于输血补液及给药;行右颈内静脉穿刺,放置 Swan-Ganz 漂浮导管,连接连续心排量监测仪(CCO-Baxter, Vigilance 公司);吸入0.5%~3%七氟醚维持麻醉,维库溴铵 $4 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持肌松,术中酌情追加芬太尼 $0.05 \sim 0.1 \text{ mg}$ 。使用液体加温器和充气式加温毯实行全身加温,维持体温在 $36 \sim 37^\circ\text{C}$ 。手术各期持续泵入多巴胺 $2 \sim 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,以利于循环稳定和肾功能保护。

1.3 肝移植手术

将整个手术过程分为无肝期(从肝门血管阻断至肝门静脉和腔静脉开放)和新肝期(从供肝开始灌注至手术结束),手术方式为改良背驮式肝移植手术^[3]。

1.4 急性肺损伤的诊断标准

ALI 的诊断标准分析术后7 d内患者的血气结果和X线胸片结果。急性肺损伤的诊断标准^[4]:①急性起病;②氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)[不管呼气末正压(PEEP)水平];③正位X线胸片显示双肺均有斑片状阴影;④肺动脉嵌顿压 ≤ 18 mmHg,或无充血性心力

衰竭的临床证据。

1.5 一般资料收集

收集每个患者的相关数据,包括手术时间、失血量、无肝期时间、液体输入量、红细胞和血浆输入量、出血量等。

1.6 血液样品的采集

分别于T1(麻醉诱导后)、T2(新肝3h)、T3(新肝24h)从中心静脉采集静脉血5 mL,3 000 r/min($r = 6 \text{ cm}$)离心10 min取血浆 -70°C 保存待测。

1.7 ELISA 检测

从急性肺损伤患者和非肺损伤患者各7例随机选择;抽血分离血浆,EOTAXIN、MCP-2,和TNF- α 按说明书进行检测。

1.8 统计处理

一般资料数据采用均数 $\pm$ 标准差表示,血浆炎症因子的数据采用中位数(25%~75%可信区间)表示,两组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 时认为差异有统计意义,所有统计处理均使用SPSS 12.0软件。

2 结果

2.1 术后 ALI 发生情况

66例患者中有17例发生ALI,发生率为25.8%;术后5例患者死亡,肺损伤患者中死亡率为29.4%。

与非ALI组相比,ALI组的术前血清胆红素、INR、CTP和MELD评分均明显增高($P < 0.05$),ALI组的失血量、红细胞和血浆输入量也明显多于非ALI组,ALI组的无肝期时间显著延长($P < 0.05$,表1)。

2.2 ELISA 结果

选择Eotaxin、MCP-2、TNF- α 进行验证,所有患者在新肝3h和术后24h时血浆浓度均明显高于术前,术后24h最高。与非ALI组相比,在各时间点ALI组血浆Eotaxin、MCP-2、TNF- α 浓度明显高($P < 0.01$,图1-3)。

3 讨论

急性肺损伤是肺炎症失控为特征的合并症^[4-5],可进一步发展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、甚至多系统

表 1 患者一般情况

Table 1 General data of the patients

($\bar{x} \pm s$)

	<i>n</i>	Age/ years	CTP score	MELD score	Preoperative Bilirubin/ ($\mu\text{mol/L}$)	Preoperative INR/%	Blood loss /mL	FFP input /mL	RBC input /U	Operative time /mins	Anhepatic time/mins
ALI	17	53 $\pm$ 7	8.9 $\pm$ 0.8	28 $\pm$ 3	363 $\pm$ 62	38 $\pm$ 7	4267 $\pm$ 980	1747 $\pm$ 591	24.4 $\pm$ 4.8	572 $\pm$ 75	59 $\pm$ 11
NALI	49	40 $\pm$ 6	6.1 $\pm$ 0.8	17 $\pm$ 3	170 $\pm$ 49	76 $\pm$ 5	2538 $\pm$ 595	1038 $\pm$ 160	12.5 $\pm$ 2.1	421 $\pm$ 27	39 $\pm$ 3
<i>P</i> value		< 0.01	< 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

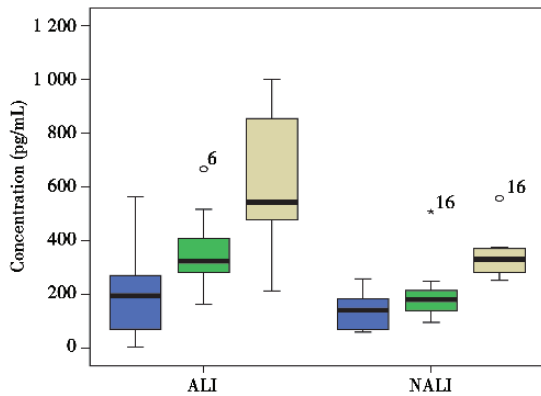


图 1 ALI 组和非 ALI 组 EOTAXIN 表达

Fig.1 The ELISA result of EOTAXIN expression of ALI group and non-ALI group

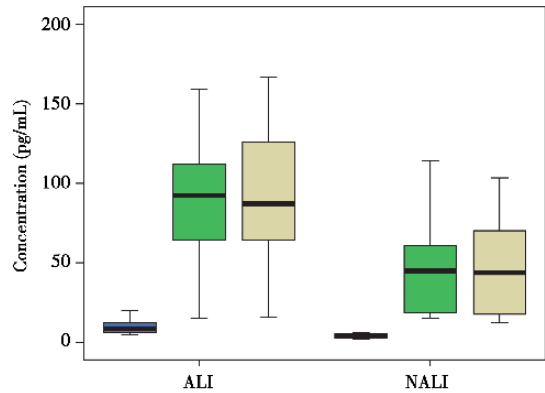


图 3 ALI 组和非 ALI 组 TNF-α 表达

Fig.3 The ELISA result of TNF-α expression of ALI group and non-ALI group

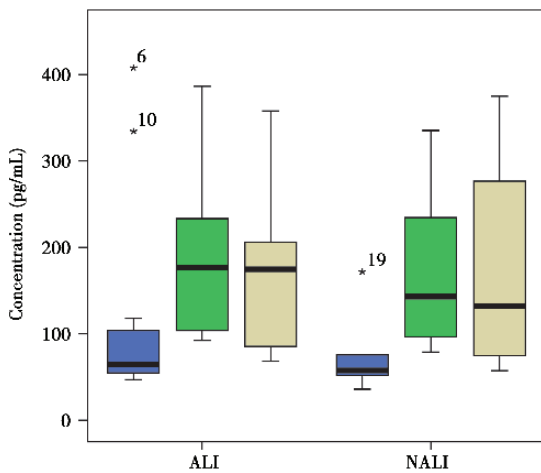


图 2 ALI 组和非 ALI 组 MCP-2 表达

Fig.2 The ELISA result of MCP-2 expression of ALI group and non-ALI group

器官衰竭(multiple system organ failure, MSOF), 死亡率高达 32% ~ 45%^[6]。接受肝移植的患者, 术前往往全身生理严重紊乱, 许多重要脏器已受损伤, 加上手术时间长、创伤大、失血多, 围术期病理生理变化复杂, 组织再灌注损伤严重, 造成全身炎症反应综合征较重。急性肺损伤发生率在 24.2% ~

77.8%之间, 其中死亡率则为 25% ~ 41.7%, 不同的研究结果与接受肝移植的患者群体有关^[1,7]。本组研究结果发现, 肝移植术后急性肺损伤的发生率为 25.8%, 肺损伤患者的死亡率是 29.4%, 本组急性肺损伤的发生率和死亡率相对于前述研究低的原因可能与入选患者术前情况相对较好有关, ALI 组患者术前血清胆红素、INR、CTP 和 MELD 评分高于非 ALI 组, 术中失血量、红细胞和血浆输入量也明显多于非 ALI 组, ALI 组的无肝期时间显著延长, 这些结果进一步说明术前病情重和术中创伤是导致术后急性肺损伤危险因素, 我们的结论与郭卫平等^[8]的研究相符。

肺部炎症失控是导致急性肺损伤重要机制之一, 是感染、损伤等引起的过度全身炎症反应在肺部的表现, 即通过炎症介质、细胞因子介导的全身炎症级联反应, 由自身免疫机制引起肺血管床和肺泡损伤的结果。我们的一项研究显示, 肝移植围术期 TNF-α、IL-6 和 IL-8 等水平逐步增高, 术毕与术后 24 h 最显著, 急性肺损伤患者明显高于非急性肺损伤患者, TNF-α、IL-6 和 IL-8 等水平的增高与急性肺损伤的发生呈正相关^[1]; 证明炎症反应与急性肺损伤的密切关系。炎症反应是一个

复杂的网络,众多炎症因子共同参与了炎症过程,我们另一项研究应用蛋白芯片技术分析了血浆 40 种炎症因子的变化,发现 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 表达增高外, Eotaxin 和 MCP-2 同样高表达,提示有重要的临床意义^[2]。

TNF- α 是公认的致机体损伤的主要细胞因子,本组研究结果显示 TNF- α 水平增高,远高于非肺伤患者,与我们以往的研究结果相符^[1]。Eotaxin 是嗜酸性粒细胞趋化因子,是一种强有力的 Eos 选择性的化学趋化剂,已有研究发现, Eotaxin mRNA 和蛋白在变应性支气管哮喘患者气道腔和气道壁中表达增加,参与了对 Eos 的趋化活性,并促进呼吸系统的炎症反应发生^[9-10]。MCP-2 属于趋化因子 CC 家族成员,能趋化肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞、T 细胞和 NK 细胞至炎症区域,激活炎症细胞和释放炎症因子^[11]; Shah 等^[12]证实 MCP-2 在脂多糖诱导的早产绵羊胎儿绒毛膜羊膜炎以及全身炎症反应中扮演着重要角色。本研究结果显示新肝期和术后 24 h Eotaxin 和 MCP-2 水平高于术前值,肺损伤患者 Eotaxin 和 MCP-2 血浆水平均高于非肺伤患者,这些结果提示 Eotaxin 和 MCP-2 也参与了肺损伤过程。

综上所述,肝移植围术期 Eotaxin 和 MCP-2 浓度增高可能与急性肺损伤有关,但与其它炎症因子的变化有何相关性仍有待探讨。

参考文献:

- [1] 黎尚荣. 肝移植术后急性肺损伤危险因素分析及术中肺部炎症因子变化研究 [D]. 广州: 中山大学, 2006.
- [2] 郭娜, 黑子清, 庞红宇. 肝移植急性肺损伤患者围手术期血清细胞因子的比较蛋白组学分析[J]. 中国危重病急救医学杂志, 2009, 21(2): 74-78.
- [3] 陈规划, 陆敏强, 何晓顺, 等. 改良背驮式肝移植 69 例报告[J]. 中国实用外科杂志, 2002, 22(7): 405-407.
- [4] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断与治疗指南(2006)(一)[J]. 中华医学信息导报, 2007, 22(13): 20-25.
- [5] Lippincott M, Wilkins. Fas- mediated alveolar epithelial cell apoptosis in acute lung injury: friend or foe[J]. Crit Care Med, 2002, 30(7): 1667-1668.
- [6] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2000, 342(18): 1334-1349.
- [7] Bosma K, Fanelli V, Ranieri VM. Acute respiratory distress syndrome: update on the latest developments in basic and clinical research[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2005, 18(2): 137-145.
- [8] 郭卫平, 陈规划, 易慧敏, 等. 肝移植术后早期呼吸系统并发症的危险因素 [J]. 中国实用外科杂志, 2005, 25(6): 367-368.
- [9] Ravensberg, Reccardolo FL, Van A, et al. Eotaxin-2 and Eotaxin-3 expression is associated with persistent eosinophilic bronchial inflammation in patients with asthma after allergen challenge [J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 115(4): 779-785.
- [10] Komiya A, Na GH, Yamada H, et al. Concerted expression of Eotaxin-1, Eotaxin-2, and Eotaxin-3 in human bronchial epithelial cells[J]. Cellular Immunol, 2003, 225(2): 91-100.
- [11] Gong W, Howard OM, Turpin JA, et al. Monocyte Chemotactic Protein-2 Activates CCR5 and Blocks CD4/CCR5-mediated HIV-1 Entry/Replication [J]. J Biol Chem, 1998, 273(8): 4289-4292.
- [12] Shah TA, Hillman NH, Nitsos I, et al. Pulmonary and systemic expression of monocyte chemotactic proteins in preterm sheep fetuses exposed to lipopolysaccharide-induced chorioamnionitis[J]. Pediatr Res, 2010, 68(3): 210-215.

(编辑 徐 杰)