

• 论著 •

肝移植围手术期血流动力学及
血浆一氧化氮和内皮素含量的变化

黑子清 罗晨芳 黎尚荣 马武华 罗刚健

【摘要】目的 探讨一氧化氮(NO)和内皮素(ET)对肝硬化患者肝移植围手术期体、肺循环的影响。**方法** 24例终末期肝硬化患者接受改良背驮式肝移植术,术中持续监测心率(HR)、心排血量(CO)、平均动脉压(MABP)、平均肺动脉压(MPAP)、中心静脉压(CVP)、肺动脉楔压(PAWP)、心排血指数(CI)、体循环阻力指数(SVRI)和肺循环阻力指数(PVRI)。分别于麻醉后术前、无肝前10 min、无肝30 min、新肝30 min和术毕5个时间点采集中心静脉血,用硝酸还原法和放射免疫法分别测定血浆NO和ET-1水平。**结果** ①MABP在下腔静脉和门静脉阻断及开放后短期内有一过性下降[分别由(81±11)mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)降至(79±9)mm Hg,再降至(57±19)mm Hg, P 均<0.05],应用血管活性药物后,可基本维持稳定。②CVP、MPAP和PAWP在无肝期均显著降低(P 均<0.05);而在新肝期显著增高并维持高于术前水平。③CI在无肝期显著降低(P <0.05),新肝10 min后显著增高(P <0.05)。④SVRI和PVRI在无肝期均显著增高(P 均<0.05);血管开放后新肝15 min内SVRI和PVRI高于术前水平,新肝30 min后SVRI显著低于术前水平。⑤与术前值比较,阻断后,血浆NO水平明显降低(P <0.05),新肝期和术毕均升高(P 均<0.05);在无肝30 min、新肝30 min血浆ET-1水平均升高(P 均<0.05)。**结论** 肝硬化患者肝移植围手术期血流动力学变化显著,新肝期易发生轻度肺高压。新肝期NO和ET增高,其临床意义有待进一步研究。

【关键词】 肝移植; 肝硬化; 肺; 血流动力学

Changes in hemodynamics and nitric oxide/endothelin - 1 during liver transplantation in patients with cirrhosis HEI Zi-qing, LUO Chen-fang, LI Shang-rong, MA Wu-hua, LUO Gang-jian. Department of Anesthesiology, Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong, China

【Abstract】Objective To study the systemic and pulmonary hemodynamic changes of patients with cirrhosis during liver transplantation and evaluate the role of nitric oxide (NO) and endothelin - 1 (ET - 1). **Methods** Twenty - four patients with cirrhosis at terminal stage underwent modifying piggy - back liver transplantation. Hemodynamic parameters including cardiac index (CI), arterial blood pressure (ABP) and pulmonary arterial pressure (PAP) were monitored continuously. NO and ET - 1 levels were measured by radioimmunoassay. Blood samples were obtained from superior vena cava at induction of anesthesia (T1), 10 minutes before vascular crossclamping (T2), 30 minutes after vascular crossclamping (T3), 30 minutes after reperfusion of the new liver (T4), and at the end of surgery (T5). **Results** ①Mean arterial blood pressure (MABP) lowered significantly in the early stage of anhepatic period and neohepatic period (P <0.05 or P <0.01). ②Central venous pressure (CVP), mean pulmonary arterial pressure (MPAP) and pulmonary arterial wedge pressure (PAWP) lowered significantly during anhepatic period. They rose significantly after graft reperfusion, and remained at a high level with respect to the baseline level (P <0.05). ③CI declined significantly during anhepatic period and increased 10 minutes after reperfusion of new liver. ④ Systemic vascular resistance index and pulmonary vascular resistance index increased during anhepatic period and were higher than the baseline level 15 minutes after reperfusion. SVRI was lower than baseline level 30 minutes after reperfusion. ⑤ Compared with the baseline level, NO decreased significantly after vascular cross - clamping and elevated 30 minutes after reperfusion. ET levels were significant elevated 30 minutes after clamping and after reperfusion (P <0.05). **Conclusion** Significant hemodynamic changes occur in patients with cirrhosis during liver transplantation, and pulmonary hypertension develops during neohepatic period. The role of elevated contents of NO and ET - 1 after reperfusion needs further study.

【Key words】 liver transplantation; liver cirrhosis; lung; hemodynamics

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30271254);广东省科技计划项目(2004B35001005)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院麻醉科

作者简介:黑子清(1967-),男(汉族),湖南省人,副教授,主任医师。

终末期肝硬化患者术前常伴有高血流动力学、门脉高压及肺内分流增加等循环紊乱;同时在肝移植过程中会出现血流动力学显著变化^[1]。一氧化氮(NO)和内皮素-1(ET-1)参与调节机体循环变化。本研究拟观察肝硬化肝移植围手术期患者血流

动力学及血浆 NO 和 ET-1 含量的变化,评价它们对肝硬化肝移植围手术期体、肺循环变化的影响。

1 资料和方法

1.1 病例:24 例终末期肝硬化患者中男 21 例,女 3 例;年龄 31~67 岁,平均 50 岁;体重 52~89 kg,平均 64 kg;心功能 I~III 级;美国麻醉医师协会病情估计分级(ASA) III~IV 级;乙型肝炎肝硬化 14 例,晚期肝硬化合并肝癌 10 例;Child 分级 A 级 6 例,B 级 14 例,C 级 4 例。

1.2 手术方法:麻醉前 30 min 肌肉注射苯巴比妥钠和阿托品,面罩吸氧,用咪唑安定、异丙酚、维库溴铵和芬太尼麻醉诱导,异氟醚维持麻醉,维库溴铵维持肌松,术中酌情追加芬太尼。常规监测心电图、无创动脉血压及脉搏血氧饱和度;气管插管后机械通气,呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)维持在 30~45 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。术中各期持续泵入多巴胺以保护肾功能;在无肝期和新肝早期血流动力学剧烈波动时,使用肾上腺素和去甲肾上腺素维持循环稳定;使用液体加温器和充气式全身加温器防止体温降低。采用改良背驮式肝移植术^[2]。围手术期各期划分标准如下:无肝前期为手术开始至肝血管阻断,病肝切除;无肝期为肝血管阻断至门静脉和下腔静脉复流;新肝期为供体肝脏复流后至手术结束。

1.3 监测指标和方法:麻醉后经桡动脉穿刺,连接惠普 M1165 多功能监测仪(惠普公司,美国);行右颈静脉穿刺,插入扩张导引管,放置 Swan-Ganz 漂浮导管,连接 Vigilance 持续血量监测仪(爱德华公司,美国),持续监测并定期记录患者的心率(HR)、平均动脉压(MABP)、平均肺动脉压(MPAP)、中心静脉压(CVP)、心排血量(CO)、心排血指数(CI)、肺动脉楔压(PAWP)、体循环阻力指数(SVRI)和肺循环阻力指数(PVRI)。

1.4 血样品采集及处理:分别于麻醉后术前、无肝前 10 min、无肝 30 min、新肝 30 min 和术毕 5 个时间点采中心静脉血 4 ml。其中 2 ml 注入含 10 g/L 肝素生理盐水 0.1 ml 的试管中,3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆,取上清液,存于 4 °C 冰箱中,用于 NO 测定。另 2 ml 注入含质量分数为 10% 的乙二胺四乙酸二钠(EDTA·Na₂) 30 μl 和抑肽酶 40 μl (4×10^7 U/L)的试管中,混匀,4 °C 下 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,置 70 °C 冰箱中储存,用于 ET-1 含量测定。NO 测定用硝酸还原法,以 NO 代谢终产物 NO₂⁻、NO₃⁻ 间接反映 NO 水平;ET-1 含量用放射免疫法测定。试剂盒均由解放军总医院科技开发中心提供。

1.5 统计学处理:数据以 SPSS 11.0 软件处理。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用方差分析和配对 *t* 检验,变量间相关性采用 Spearman 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况:24 例患者均成功接受原位肝移植术,术后无一例死亡。手术时间(363±54)min,无肝期时间(40±10)min。手术期间输入红细胞(1 208±895)ml、血浆(2 250±708)ml、晶液体(3 436±1 210)ml。失血量(3 133±2 004)ml,尿量(1 790±1 206)ml,腹水(1 381±2 061)ml,为维持循环基本稳定,无肝期使用肾上腺素 0~38 μg,去甲肾上腺素 0~52 μg;新肝早期 5 min 内使用肾上腺素 10~250 μg,去甲肾上腺素 20~310 μg。

2.2 围手术期血流动力学变化(表 1):下腔静脉和门静脉阻断及开放后短期内 MABP 出现一过性下降(P 均 < 0.05)。应用血管活性药物后,可基本维持稳定。HR 在无肝期增快,进入新肝早期有所下降,但仍较高,以后逐渐恢复到术前水平。CVP、MPAP 和 PAWP 在无肝期均显著降低(P 均 < 0.05),在新

表 1 24 例肝硬化患者肝移植围手术期血流动力学变化($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Hemodynamic values in 24 cirrhosis patients during orthotopic liver transplantation($\bar{x} \pm s$)

时间	HR (次/min)	MABP (mm Hg)	MPAP (mm Hg)	CVP (mm Hg)	PAWP (mm Hg)	CI (L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	SVRI (kPa·s·L ⁻¹ ·m ⁻²)	PVRI (kPa·s·L ⁻¹ ·m ⁻²)
术前	82±17	75±9	19±4	14±3	8±3	5.6±1.4	135.6±49.3	11.3±6.2
无肝前 10 min	94±12*	81±11*	19±5	14±4	8±2	5.4±1.4*	118.2±38.9*	8.6±5.6
无肝 30 min	113±18 [△]	79±9 [△]	11±3* [△]	6±3* [△]	5±4* [△]	3.0±1.0* [△]	225.2±66.3* [△]	15.3±9.4* [△]
新肝 10 min	106±17**	57±19**	23±6**	14±5**	9±4*	3.1±1.0**	141.7±73.7**	24.9±16.6**
新肝 15 min	101±11**	80±10*	26±6**	18±5**	12±4**	5.8±1.6**	102.2±33.3**	10.8±4.4**
新肝 30 min	97±12**	80±10**	27±5**	19±4**	11±3**	6.5±1.3**	93.0±30.4**	9.6±4.3**
术毕	93±10**	81±11**	25±4**	18±4**	10±2**	6.2±1.5**	103.7±36.9**	10.0±4.0**

注:与术前比较:* $P < 0.05$;与无肝前 10 min 比较:[△] $P < 0.05$;与无肝 30 min 比较:** $P < 0.05$

肝期均显著增高并维持在高于术前的水平。CI 在无肝期显著降低($P < 0.05$)、新肝 10 min 后显著增高($P < 0.05$)。SVRI 和 PVRI 在无肝期均显著增高($P < 0.05$)，在血管开放后新肝 15 min 时高于术前水平，SVRI 在新肝 30 min 时显著低于术前水平，而 PVRI 虽有所下降，但差异无显著性($P > 0.05$)。

2.3 血浆 NO 和 ET-1 浓度变化(表 2):血浆 NO 水平在无肝 30 min 降低($P < 0.05$)，新肝期及术毕均升高($P < 0.05$)。与术前比较，术中各期血浆 ET-1 水平均增高，在无肝 30 min、新肝 30 min 和术毕差异均有显著性($P < 0.05$)。与术前比较，NO/ET-1 比值在无肝 30 min、新肝 30 min 及术毕均降低($P < 0.05$)。

2.4 相关分析:手术各期，NO 和 ET-1 与 CI、MPAP、SVRI 和 PVRI 无相关关系($P > 0.05$)。

表 2 24 例肝硬化患者肝移植围手术期血浆 NO₂⁻/NO₃⁻ 及 ET-1 水平的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of NO₂⁻/NO₃⁻ and ET-1 levels in plasma during orthotopic liver transplantation in 24 cirrhosis patients($\bar{x} \pm s$)

时间	NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ (μmol/L)	ET-1 (ng/L)	NO/ET-1
术前	27.68 ± 8.49	64.92 ± 21.18	0.44 ± 0.18
无肝前 10 min	34.29 ± 7.22*	87.82 ± 28.63	0.37 ± 0.14
无肝 30 min	24.74 ± 5.59 [△]	102.92 ± 23.12* [△]	0.32 ± 0.12* [△]
新肝 30 min	34.38 ± 7.56* [#]	111.11 ± 27.82* [△]	0.35 ± 0.17*
术毕	31.01 ± 9.08* [#]	121.51 ± 24.44* [△]	0.33 ± 0.17* [△]

注：与术前比较：* $P < 0.05$ ；与无肝前 10 min 比较：[△] $P < 0.05$ ；与无肝 30 min 比较：[#] $P < 0.05$

3 讨论

研究发现，肝硬化患者血浆 NO 和 ET 水平明显高于正常人，是肝硬化高血流动力学形成和维持的原因，ET 增高与门脉高压的形成关系密切^[3]。肝移植围术期 NO 显著增加，被认为与缺血-再灌注损伤和开放低血压有关^[4]；在肝移植动物 NO 和 ET 显著增加，认为是造成肝移植术后高动力循环的主要因素^[5]。本研究结果显示，肝硬化患者在肝移植手术开始后，ET 水平上升，在无肝期和新肝期显著增高，约为术前基础值的 1.5~2.0 倍。Albornoz 等^[6]发现 NO 在手术各期均增高。本结果显示，在无肝前期和新肝期 NO 仅轻度增加，无肝期水平降低。许多因素可引起血浆 NO 和 ET 水平增高，在肝移植术中，我们认为手术刺激、无肝期器官缺血、缺氧及血管开放后炎性介质及内毒素大量释放等，可能是引起两者升高的主要原因，有待进一步研究证实。

肝硬化患者肝移植围手术期血流动力学变化表

现为，无肝期处于低有效循环状态，开放后初期除有短时低血压表现外，呈现高动力循环状态，这与我们以往的研究和国外学者研究结果相符^[7,8]。现已明确无肝期血流动力学变化是由有效循环血量减少造成；新肝期血流动力学变化的原因，目前仍有争议，推测与酸性代谢产物、缓激肽、内毒素和内源性舒缩血管物质的作用有关^[7,9]。本组 NO 和 ET 变化与手术各期血流动力学参数值无明显相关性，提示 NO 和 ET 对体、肺血流动力学影响尚有待探讨，NO 和 ET 可能与酸性代谢产物、缓激肽、内毒素和其他内源性舒缩血管物质共同影响肝移植围术期体、肺循环。ET 除具有全身性缩血管作用外，还与局部循环调节有关。研究发现，ET 参与了移植肝缺血-再灌注损伤过程^[9]；其介导肺血管局部内皮型一氧化氮合酶和 NO 产物增加可能是引起肝肺综合征的原因之一^[10]；同时在肝移植术后急性排斥反应导致的肾功能损害中也发挥了作用^[11]。本组患者 ET 增高极为显著，是否与肝移植再灌注损伤、肾损伤和肺分流增加有关，尚不明确，其临床意义有待进一步探讨。

参考文献:

- Della R G, Pompei L, Costa M G, et al. Hemodynamic-volume- versus pulmonary artery catheter monitoring during anesthesia for liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2001, 33:1394-1396.
- 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, 22:405-407.
- Chan C C, Wang S S, Lee F Y, et al. Effects of endothelin-1 on portal-systemic collaterals of common bile duct-ligated cirrhotic rats [J]. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34:290-296.
- Battista S, Mengozzi G, Bar F, et al. Nitric oxide level profile in human liver transplantation [J]. *Dig Dis Sci*, 2002, 47:528-534.
- 曹晖, 吴志勇, 张效杰, 等. 血管活性物质在肝硬化肝移植后高血流动力学中的作用 [J]. *中华外科杂志*, 2001, 39:151-155.
- Albornoz L, Motta A, Alvarez D, et al. Nitric oxide synthase activity in the splanchnic vasculature of patients with cirrhosis: relationship with hemodynamic disturbances [J]. *J Hepatol*, 2001, 35:452-456.
- De Wolf A M, Begliomini B, Gasior T A, et al. Right ventricular function during orthotopic liver transplantation [J]. *Anesth Analg*, 1993, 76:562-568.
- 罗晨芳, 黑子清, 罗刚健, 等. 重型肝炎肝移植围术期血流动力学变化及监测意义 [J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16:727-729.
- Tsinari K K, Misiakos E, Lawand C, et al. Factors affecting metabolic and electrolyte changes after reperfusion in liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2004, 36:3051-3056.
- Luo B, Liu L, Tang L, et al. Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome [J]. *J Hepatol*, 2003, 38:556-563.
- Yokoi Y, Nakamura S, Serizawa A. The role of endothelin in the pathophysiology of renal impairment during acute liver rejection [J]. *Transplantation*, 1994, 27:144-149.

(收稿日期:2005-05-12 修回日期:2005-09-10)

(本文编辑:郭方,李银平)