

## · 述评 ·

## 肝移植容量治疗的新概念

沈中阳

在医学科技快速发展的今天,已经没有人会怀疑容量治疗在危重病、外科疾病以及医学各个领域中所起的作用了。但是科学理论不是一成不变的,它是发展的和不断进化的。人类从对外伤、出血、死亡的恐惧中逐渐建立起止血和输液的概念与方法,但是直到 19 世纪末和 20 世纪初,失血性休克实验模型才确立了低血容量是外伤性休克的主要致病机制,并肯定了液体复苏对稳定血流动力学的有益作用。随着对休克的病因、病理生理机制及其对组织器官功能微观影响的深入研究,仅就外科领域而言,围手术期中许多原因均可以导致机体有效循环血容量减少、组织灌注不足、细胞代谢紊乱和重要器官功能受损,不及时纠正可造成多器官功能衰竭(MOF)。至此容量治疗已经不再是简单意义上的液体替代治疗,而应将其视为防治 MOF 的基础措施和中心环节。

肝脏移植是腹部外科中最大型的手术操作。肝移植受者术前合并门脉高压、低蛋白血症、大量腹水、长期摄入量减少等原因,多已存在潜在的或明显的有效循环血容量不足。手术中需要经历肝动脉、门静脉和腔静脉全部或部分阻断过程,同时手术复杂,失血量多,对全身血流动力学干扰大。全身多数组织器官在不同时间段和不同程度上,几乎不可避免地都发生过缺血/再灌注的病理生理过程。术后早期的液体管理目标要求既保证充足容量又不加重组织水肿,因此,肝移植围手术期理想的液体治疗应该综合体现容量治疗的新观念。

### 1 容量监测和治疗的目的是维护组织氧供需平衡

传统观点认为,立即进行液体复苏并应用血管收缩剂尽快提升血压被认为是休克低血压的标准治疗手段,目的是达到最佳血流灌注<sup>[1]</sup>。但近年来认识到,休克的本质是氧供给不足和需求增加,特征是产生炎症介质和组织器官微循环障碍。因此,容量监测和治疗作为休克治疗的基本环节,其终极目标是保持正常细胞功能,据此对于液体复苏的时机和标准也有了新的认识。

创伤所致失血性休克和感染性休克是肝移植术中和围手术期常见的病理生理过程。术前门脉高压性食管-胃底静脉曲张破裂出血、大量腹水生成、手术中创伤性失血、术后外科相关并发症所致腹腔出血以及各种原因的低血容量均可导致创伤性失血性休克;肝功能障碍、肠黏膜屏障功能受损、营养不良和免疫抑制剂的应用常使肝移植围手术期患者处于感染风险之中。无论创伤性失血性休克或感染性休克,治疗成功的关键是改善营养型毛细血管血流供给,防止组织损伤和后续的 MOF 发展。容量复苏作为休克治疗的基础措施,应根据其各阶段的病理生理特点采取不同的复苏原则,总体上包括快速恢复有效循环血容量,维持适宜的血液携氧功能和止血功能,以及控制和降低组织水肿。

在出血的活动期,治疗上强调尽快彻底止血,同时用适量平衡液和浓缩红细胞复苏。为了避免一些小分子蛋白质由于继发的毛细血管渗漏进入组织间隙,引起过多的血管外液体扣押,对组织氧利用和后期恢复产生不利影响,在有效止血前不主张快速给予大量的液体进行复苏,此即延迟复苏的概念。

复苏的液体分为晶体和胶体溶液两大类。等渗晶体溶液相当于细胞外液,是治疗失血性休克时最常用的基本溶液,但大量使用会加重肝移植患者原有的水钠潴留和组织水肿。高渗盐水虽有较好的扩容效果,但是血钠迅速升高会对中枢神经系统和移植肝脏产生难以预测的不良后果,必须慎重使用。天然胶体液中最常用的是新鲜冰冻血浆和白蛋白,新鲜冰冻血浆含凝血因子 I、II、IV、VII、IX、X、XI、XII,冷沉淀含有因子 VIII、纤维蛋白和纤维结合蛋白,在容量替代的同时有助于纠正凝血功能紊乱和改善毛细血管通透性,是肝移植术前和术中最常用的液体,但在肝移植术后反复大量使用仍难以避免导致输血相关性疾病和肝动脉并发症的风险;白蛋白和人工胶体溶液如右旋糖酐、羟乙基淀粉(HES)、琥珀明胶等用于维持或扩充血容量,纠正失血性休克,实践中证明是很有效的方法。

作者单位:300192 天津市第一中心医院东方器官移植中心

作者简介:沈中阳(1962-),男(汉族),辽宁沈阳人,教授,硕士研究生导师,东方器官移植中心主任,主任医师,现任中华医学会器官移植分会常委、肝移植专业组委员,中华医学会天津医学会器官移植分会主任委员,天津医学会外科学会委员。

维持组织氧供主要依赖于稳定的血流动力学、血液携氧和释放氧的功能及氧在组织间的弥散功能。目前维持血液携氧功能主要依靠输入红细胞、晶体液和人工胶体液虽然可以通过扩充血容量、降低血液黏度、血液稀释后改善微循环,可改善对组织供氧,但是血细胞比容低于 0.30 时仍应补充红细胞。现代医学正在尝试用一些可携氧的物质,如氟碳、无基质血红蛋白、基因工程人体血红蛋白等,目前尚不能解临床之需。

组织缺血/再灌注后,发生的重要病理生理改变之一是全身毛细血管通透性增加,大量血管内液体包括一些小分子蛋白质进入组织间液引起过多的血管外液体滞留和全身水肿。此时即使进行积极充分的扩容治疗,由于大量血管内液体进入组织间隙,有效循环血容量仍显不足,可能会出现少尿甚至无尿。另一方面,组织水肿导致氧弥散距离增加,加重组织缺氧和毛细血管通透性增加的恶性循环;并且一旦血管功能逐渐恢复,大量组织间液回流入血管内,心脏负荷明显加重。目前已有大量的实验和临床证据表明,以往认为白蛋白能提高血浆胶体渗透压,有效减轻组织水肿的观念并不完全适用于缺血/再灌注损伤后组织继发毛细血管渗漏时的治疗。治疗原则应是维持机体的有效循环血容量,同时积极防治毛细血管渗漏导致的组织水肿。大分子质量的人工胶体溶液可能较少渗漏到组织间隙中,但其代谢降解缓慢常令临床医师担忧,有可能出现肾功能损害和凝血功能紊乱,限制了其临床应用。有研究显示,新型人工胶体溶液(HES 130/0.4)对凝血功能和肝、肾功能的影响方面与白蛋白差异无显著性<sup>[2]</sup>。HES 输入体内后,在血中存留率 4 h 为 80%,24 h 为 60%,24 h 后血中浓度逐渐降低,并很快从尿液中排出,应用 HES 130/0.4 的最大剂量可达  $50 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

## 2 毛细血管渗漏综合征

机体处于正常状态时,仅水分子等小分子物质可以自由通过毛细血管壁。但在感染性休克或其他原因导致组织炎症反应时,血管内皮细胞皱缩受损,毛细血管内皮细胞之间距离增加,并在内皮细胞出现跨胞浆孔道,血浆中白蛋白等大分子物质漏出毛细血管,导致血管内胶体渗透压下降、而组织间液胶体渗透压增加,称为毛细血管渗漏综合征。系统毛细血管渗漏是损伤后炎症反应的早期信号,并与损伤严重程度成比例,其结果是间质水肿,氧自毛细血管向组织细胞弥散距离增加,组织缺氧加重;同时血管内有效循环血容量减少,血液浓缩,进一步加重微循环障碍;循环系统可因心肌水肿,心脏收缩与舒张功能下降,氧输送量减少;肺间质水肿,气体弥散障碍及肺内分流增加,导致肺换气功能障碍;最终形成组织缺氧—血管内皮细胞损伤—毛细血管渗漏更加恶化的恶性循环和 MOF。一些临床和实验证据表明,将白蛋白溶液用于重症监护室(ICU)中低蛋白血症患者的容量治疗会增加危重患者的病死率,因而许多 ICU 专家不再将人血白蛋白溶液用于这类患者的复苏治疗<sup>[3]</sup>。

通常用于外科补充血容量的晶体液和胶体液按 2:1 或 3:1 输入,目的是避免大量输入晶体液导致组织水肿而影响吻合口和伤口愈合。但是在外科手术中除了灌注问题外还需要考虑炎症反应,特别是在整个肝移植围手术期中巨大的手术创伤、脆弱的肝脏功能、严重肠道淤血和缺血/再灌注损伤对肠道黏膜屏障的破坏,均使炎症反应问题较任何其他腹部外科手术更严重和更值得重视。由于肝移植手术患者存在术前低蛋白血症、术中大量蛋白丢失、术后蛋白除要维持血容量之外还负担载体和愈合伤口等重要功能,因此肝移植手术中和围手术期晶体液较胶体液的输入比例通常要低。最常用的扩容液体是质量分数为 5% 的白蛋白,但是由于毛细血管的渗漏作用,给予胶体液后胶体颗粒经受损的毛细血管漏出,血管内液与组织间液的胶体渗透压倒置,进一步使血管内水分向组织间隙转移,组织水肿更为严重,有效循环血容量更加难于维持,蛋白丢失量更多,经济上的投入和收益比更差。因此,肝移植手术中仅就补充血容量和减轻炎症反应及毛细血管渗漏的目的而言,更适宜使用人工胶体液。药代动力学研究显示,100~200 ku 的 HES 扩容效果最理想,可达 100%,白蛋白的分子质量是 69 ku,改良明胶的平均分子质量为 35 ku,其扩容效果只能达到 70%~80%。

HES 的分子质量比其他的胶体分子大,并且具有多分支结构,因此是最不容易漏出毛细血管的胶体颗粒,能有效地补充血管内容量不足。但是 HES 改善毛细血管的渗漏不是简单的“堵漏”作用。有研究结果显示,与人血白蛋白相比,应用 HES 可以减少炎症介质的释放,能够保护血管内皮细胞的正常形态和功能,防止和缓解毛细血管的渗漏。但目前还不清楚 HES 分子具有的调节炎性介质、抑制内皮细胞被激活、阻止中性粒细胞黏附于毛细血管内皮等作用到底是由于营养性血流改善以及组织缺血、缺氧缓解的间接作用,还是直接阻止炎症进程的结果<sup>[4]</sup>。

### 3 容量监测

临床上对容量作出准确及时的判断非常重要,但同时也异常困难。常规的血流动力学监测主要包括心率、血压、中心静脉压(CVP)、肺毛细血管楔压(PCWP)和心排血量指数。血压是维系机体循环稳定的重要因素,也是休克治疗中最常用的指标。但是血压下降常是机体代偿不足的表现,有时血压正常也会存在组织灌注不足。CVP 和 PCWP 在反映全身血容量及心功能方面比动脉压敏感,临床实践中连续观察其动态变化更有意义。然而以压力反映容量的各种监测方法的前提是导管位置正常、无二尖瓣疾病、心室顺应性正常,并且假设容量与压力升高呈线性关系。事实上心室舒张末容量与压力并非线性关系,因此压力并不总是能够反映容量状况,仅是反映顺应性的变化,特别是危重患者。据报道约有 52% 的患者存在 PCWP 和 CVP 不能准确反映容量负荷的危险。随着技术进步,20 世纪 90 年代可以通过 Swan-Ganz 导管连续测定心排血量(CO),进而可以根据温度稀释曲线的斜率计算出右心室射血分数(RVEF)和右心室舒张末容量(RVEDV)。

从压力监测发展为容量监测是近年来血流动力学容量监测的最重要进展。但就容量监测的终极目标而言,关注氧输送( $DO_2$ )和氧消耗( $VO_2$ )的变化及其相互关系更具有实际意义。 $DO_2$  是指机体组织所能获得的氧量, $VO_2$  是指组织所消耗的氧量,氧摄取率( $ERO_2$ )是指组织摄取氧的能力。机体处于全身炎症反应阶段是一种高代谢状态,表现为  $DO_2$  和  $VO_2$  增加与  $ERO_2$  降低的矛盾,治疗的目标是能够使  $DO_2$  增加,并且  $VO_2$  在相应程度上伴随  $DO_2$  增加,同时  $ERO_2$  也相应增加。在复杂的肝移植手术中, $CO$ 、 $DO_2$ 、 $VO_2$ 、 $ERO_2$  监测有助于及时准确判断高危患者的容量状态,指导液体治疗。此外,血乳酸水平、每小时尿量、每分钟二氧化碳产量等也是用于监测组织灌注很好的临床指标<sup>[5]</sup>。超声多普勒可以提供更准确的心室顺应性和心脏容量负荷数据,有助于致命性血流动力学紊乱的鉴别诊断。

### 4 限制性输液的原则

在重新认识了容量治疗的本质是保持组织细胞功能正常,防止出现继发性多器官功能不全,从而防治毛细血管渗漏综合征是其中的关键环节;以及在拥有了更及时、准确地反映容量状态的技术手段之后,理解和在肝移植围手术期实施限制性补液的原则已不再困难。临床上证实了在外科手术中实施限制性输液较开放补液患者的病死率下降,且 ICU 住院时间缩短。肝移植手术中大多数患者表现出高排低阻的血流动力学特征,为稳定血压而大量输液会导致重度组织间液体滞留,进而会发生组织缺氧、心肺功能降低、移植肝肿胀和功能恢复延迟、围手术期机械通气时间延长等情况。以下的措施有助于在肝移植术中实施限制性容量治疗:①进行有效容量监测并不断进行容量评估,保持血流动力学稳定和尿量  $>0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。②补充凝血物质和进行有效的外科止血。③避免麻醉过深,必要时使用血管活性药物以维持适当的外周血管阻力。④晶体溶液输入仅用于维持电解质和酸碱平衡稳定,慎重使用高渗盐溶液。⑤在维持有效胶体渗透压的前提下,血浆白蛋白维持在  $25 \sim 30 \text{ g/L}$ ,不主张大量输入白蛋白。⑥血流动力学稳定时,经第三间隙和使用利尿剂后丢失的液体不需继续等量补充。

### 5 结 语

肝移植不仅在手术技术方面挑战外科医师,还涉及临床医学的众多领域,恰当的时机和适宜的容量治疗将贯穿肝移植围手术期的全过程,对移植肝的功能恢复及肝移植受者的预后都有着重要影响。在医学科学发展的历程中,每项技术和理论的进步对临床医师来说都需要一个概念上的转变过程,也永远不能期待用几个简单的临床数值解决全部临床问题,因为每位患者都是独一无二的,这也正是医学科学魅力之所在。

### 参考文献:

1. Merigalli A, Oliveira R P, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients[J]. Crit Care, 2004, 8: R60 - 65.
2. Hoffmann J N, Vollmar B, Laschke M W, et al. Hydroxyethyl starch (130 ku), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia[J]. Anesthesiology, 2002, 97: 460 - 470.
3. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration critically ill patients; systematic review of randomised controlled trials[J]. BMJ, 1998, 317: 235 - 240.
4. Lang K, Suttner S, Boldt J, et al. Volume replacement with HES 130/0.4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing major abdominal surgery[J]. Can J Anaesth, 2003, 50: 1009 - 1016.
5. 杨毅, 邱海波, 刘松桥, 等. 羟乙基淀粉和林格液对感染性休克犬内脏器官灌注的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 743 - 746.