

• 论著 •

成人肝移植围手术期多器官功能障碍综合征患者血清细胞因子的变化

沈中阳 刘懿禾 王峪 刘蕾 明宇

【摘要】 目的 探讨应用免疫抑制剂对肝移植围手术期多器官功能障碍综合征(MODS)患者血清细胞因子变化的影响。方法 采用放射免疫分析法测定 53 例成人原位肝移植术(OLT)后 MODS 患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-8 和 IL-10 水平;并按照是否接受了床旁持续血液净化(CBP)治疗分为治疗组和对照组,比较两组患者血清细胞因子变化及重症加强治疗病房(ICU)住院时间、病死率和 ICU 治疗费用。结果 53 例患者发生 MODS 后血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 IL-10 水平均较正常参考值显著升高(P 均 <0.05);其中接受 CBP 治疗后血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平均较治疗前显著降低(P 均 <0.05),而血清 IL-10 水平则与治疗前持平。治疗组患者的 ICU 住院时间较对照组明显延长,ICU 治疗费用也明显增加,差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但两组间病死率无明显差异。结论 术后应用免疫抑制剂可导致成人肝移植围手术期 MODS 患者机体促炎/抗炎反应失衡,以抗炎因子过度释放为主。CBP 治疗可降低血清促炎因子水平,是有效的支持治疗手段。

【关键词】 肝移植; 多器官功能障碍综合征; 围手术期; 细胞因子

Alteration in serum cytokines of patients with multiple organ dysfunction syndrome after liver transplantation SHEN Zhong-yang, LIU Yi-he, WANG Yu, LIU Lei, MING Yu. Department of Transplantation, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

【Abstract】 **Objective** To explore the serum cytokine fluctuation in those adult patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) during the post-operation stage of orthotopic liver transplantation (OLT) to guide the clinical treatment. **Methods** Serum levels of tumor necrosis factor - α (TNF - α), interleukin - 6 (IL - 6), IL - 8 and IL - 10 were determined in 53 MODS patients who had received OLT. They were divided into two groups as control group and experimental group, according to whether continuous blood purification (CBP) had been performed or not. The levels of serum cytokines and intensive care unit (ICU) stay time, intubation time, mortality and ICU expenses were compared between the two groups. **Results** The levels of serum TNF - α , IL - 6 and IL - 8 rose, while that of IL - 10 increased dramatically compared with normal values (all $P<0.05$). After CBP, the serum levels of TNF - α , IL - 6 and IL - 8 all dropped to certain extent and became lower than those before the treatment (all $P<0.05$). IL - 10's serum level was not changed compared with that before treatment. Those who received CBP stayed in the ICU for a longer period compared with control group, and the ICU expenses increased evidently with significant differences ($P<0.05$ or $P<0.01$). However, there was no difference in mortality between the two groups. **Conclusion** Under the effect of immunosuppressant in the post-OLT period, the excessive release of the anti-inflammatory mediators may become dominant leading to imbalance between proinflammatory and anti-inflammatory mediators leading to MODS. CBP may remove serum proinflammatory cytokines to act as an effective supportive treatment.

【Key words】 liver transplantation; multiple organ dysfunction syndrome; post-operation stage; cytokine

原位肝移植(OLT)围手术期患者机体内的病理生理变化十分复杂,患者术前存在的营养不良、感染、消化系统和肾功能不全等改变,以及手术侵扰、术后免疫抑制剂作用和移植肝功能状态等,共同成

为肝移植预后的影响因素。多器官功能障碍综合征(MODS)是肝移植围手术期严重的并发症之一,并且与移植肝功能恢复不良互为因果,是肝移植术后重症加强治疗病房(ICU)治疗费用增加和导致患者死亡的主要原因。已证实无论是感染因素或非感染因素导致的 MODS,机体免疫功能紊乱,继发促炎/抗炎细胞因子的分泌释放失衡等都是其发生发展过程中的关键因素,持续血液净化(CBP)治疗能吸附和清除炎症介质,已成为 MODS 的重要治疗手段。本研究旨在观察成人肝移植围手术期 MODS 患者

基金项目:天津市科技发展计划项目(05ZHTGCG00300)

作者单位:300192 天津市第一中心医院移植中心

作者简介:沈中阳(1962-),男(汉族),辽宁省沈阳人,医学博士,教授,硕士生导师,主任医师,现任中华医学会器官移植分会器官移植学会常委、肝移植专业组委员,中华医学会天津分会外科学会委员,天津医学会器官移植分会主任委员。

血清炎症介质的变化及患者对 CBP 治疗的反应,为指导临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象:2001 年 5 月—2002 年 12 月,我院器官移植中心有接受成人肝移植手术且术后合并 MODS 患者 53 例,其中男 49 例,女 4 例;年龄 29~65 岁,平均(43.5±10.9)岁;肝硬化 27 例,原发性胆汁淤积性肝硬化 3 例,慢性重症肝炎 23 例。

1.2 诊断标准:MODS 诊断根据 1995 年庐山会议制定的 MODS 病情分期诊断标准^[1]。53 例患者中 2 个器官衰竭 11 例,3 个器官衰竭 29 例,4 个及以上器官衰竭 13 例。患者的器官衰竭分布见表 1。

表 1 两组患者器官衰竭分布情况

Table 1 Distribution of organ dysfunction between two groups

组别	例数 (例)	衰竭器官种类(例(%))					
		肝	肾	呼吸	循环	消化道	神经系统
治疗组	38	35(92.1)	30(78.9)	35(92.1)	17(44.7)	26(68.4)	3(7.9)
对照组	15	13(86.7)	2(13.3)	11(73.3)	7(46.7)	10(66.7)	1(6.7)

1.3 治疗方法:患者均行经典非转流原位肝移植术,手术时间 17~26 h,平均(19.2±4.5)h。术中及术后常规应用甲基泼尼松龙+普乐可复(FK506)+骁悉三联免疫抑制剂治疗。53 例患者中 38 例接受 CBP 治疗,使用 IQ 型床旁血液净化机、NA69 膜中空纤维血液净化器进行连续性静-静脉血液透析滤过(CVVHDF)治疗,CBP 持续时间 22~154 h,平均(79.51±33.73)h,每 8~12 h 更换 1 次滤器,间隔 24 h 取静脉血测细胞因子。另 15 例未合并肾功能衰竭或非医疗原因未行 CBP 治疗者作为对照组。

1.4 细胞因子测定:用放射免疫分析法测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-8 和 IL-10 水平;35 例健康体检者血清细胞因子水平作为正常参考值。

1.5 统计学方法:采用 SPSS10.0 统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,样本均数比较采用 *t* 检验和方差分析;样本率的比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CBP 治疗前后血清细胞因子变化(表 2):53 例肝移植术后 MODS 患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 IL-10 水平均较正常参考值显著升高(P 均 <0.05);其中 38 例 CBP 治疗后血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均较治疗前明显降低(P 均 <0.05),但 IL-10 水平在治疗前后无明显变化。

表 2 CBP 治疗前后血清细胞因子的变化($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Change of serum cytokines in patients

时间	例数(例)	before and after CBP($\bar{x}\pm s$)				$\mu\text{g/L}$
		TNF- α	IL-6	IL-8	IL-10	
正常参考值	35	10.09±0.26	54.32±12.51	0.43±0.17	12.35±0.97	
治疗前	53	21.12±0.87 [#]	84.22±10.76 [#]	1.79±0.76 [#]	29.21±1.43 [#]	
治疗 1 d	38	15.19±0.37 [*]	53.24±12.51 [*]	1.23±0.58	27.79±0.65	
治疗 2 d	38	18.64±0.32	37.78±16.04 [*]	1.03±0.47 [*]	25.12±0.67	
治疗 3 d	38	16.74±0.29 [*]	42.17±18.87 [*]	0.93±0.66 [*]	26.23±0.70	
治疗 4 d	37	15.86±0.27 [*]	37.53±17.87 [*]	1.05±0.32 [*]	24.51±0.53	

注:与正常参考值比较:[#] $P<0.05$;与治疗前比较:^{*} $P<0.05$

2.2 两组患者治疗结果比较(表 3):53 例患者中共死亡 38 例,总病死率 71.70%;其中治疗组死亡 27 例,病死率 71.05%;对照组死亡 11 例,病死率 73.33%,两组病死率比较差异无显著性。治疗组较对照组 ICU 住院时间明显延长,ICU 治疗费用也明显增加,差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 3 两组患者治疗结果比较

Table 3 Comparison of end-results between two groups

组别	例数 (例)	病死率 [例(%)]	ICU 住院时间 ($\bar{x}\pm s, d$)	ICU 治疗费用 ($\bar{x}\pm s, \text{万元}$)
治疗组	38	27(71.05)	25.50±9.57 $\Delta\Delta$	37.48±12.91 Δ
对照组	15	11(73.33)	13.82±7.76	23.53±10.52

注:与对照组比较: $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

3 讨论

从本质上看,MODS 是机体促炎介质与抗炎介质平衡失调,炎症细胞激活和炎症介质及自由基异常释放,导致血管内皮损伤,进一步继发组织缺氧和凝血与纤溶失衡的恶性循环。MODS 的常见病因包括严重创伤、感染、休克等,而其中液体复苏不足或复苏延迟、大量输血、感染病灶持续存在,特别是肠道屏障功能破坏、肠道菌群移位、肠源性内毒素吸收等是 MODS 发生发展和死亡的主要危险因素^[2]。肝移植术中无论采用何种术式均需要不同程度地阻断门静脉和下腔静脉,导致回心血量减少和循环血流动力学不稳定,同时随着移植肝血流的开放,无肝期淤滞在门静脉和下腔静脉的血液进入体循环,包括移植肝、肠道、肾脏在内的器官均会经历缺血/再灌注损伤的病理过程^[3],并诱发多种炎症因子释放和肠黏膜屏障功能破坏。此外,肝移植手术时间长、大量输血、各种静脉导管和引流管过多、大量应用免疫抑制剂和广谱抗生素等均可能导致感染风险和感染持续存在。表明肝移植术后早期是 MODS 发生的高危期,MODS 又是导致患者死亡的最重要原因。

有关 MODS 发病机制,目前普遍认可的是炎症反应学说。认为机体在受到创伤、感染等病因作用

后,炎症反应局部释放促炎及抗炎介质进入体循环引发全身炎症反应,导致一系列病理生理变化。研究表明,TNF- α 、IL-2、IL-6 和 IL-8 都是急性炎症阶段起主要作用的促炎因子^[4]。TNF- α 既可直接损伤血管内皮细胞产生内皮素和一氧化氮,导致循环出现高排低阻状态,同时又可进一步促进 IL-6 等其他细胞因子的释放,并刺激中性粒细胞脱颗粒,释放各种蛋白水解酶和氧自由基损伤组织细胞,其过度分泌导致机体超强的炎症反应;IL-6 可调节免疫应答并参与机体的炎症反应,大量产生意味着机体损伤严重,预后不良^[5];IL-8 最主要的作用是激活和趋化中性粒细胞,并能调节该细胞与血管内皮细胞的黏附和相互作用,是机体缺血/再灌注损伤过程中的主要促炎反应因子;IL-10 被认为是体内最重要的抗炎细胞因子,可抑制单核/巨噬细胞产生 IL-1 β 、IL-18、TNF、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等多种重要炎症介质,一方面避免机体组织在炎症因子作用下发生超强的病理生理改变,另一方面可造成机体免疫功能抑制,对感染的病原微生物清除能力下降,甚至造成“免疫麻痹”状态,这样就大大增加了二次感染的风险或导致感染加重^[6]。在 MODS 不同发展阶段,炎性细胞因子平衡状态不尽相同,或呈现促炎优势,表现为全身炎症反应综合征(SIRS);或呈现抗炎优势,表现为代偿性抗炎反应综合征(CARS);或 CARS 与 SIRS 并存的混合性拮抗反应综合征(MARS),最终造成对机体损伤更强的免疫失衡。所以针对 MODS 的治疗,应在恰当的时机选择恰当的手段,才能取得满意的效果。

肝移植本身及其引发的相关免疫学和病理生理学改变是极其复杂的,一方面,肝移植围手术期内存在许多诱发 MODS 的危险因素,移植肝功能恢复延迟或移植肝失功为其重要原因之一,本研究中 53 例 MODS 患者两组肝功能和肠道功能不全发生率均较高;另一方面,肝移植术后患者使用免疫抑制剂预防或治疗排斥反应过程中,患者体内淋巴细胞,特别是 CD4⁺增殖受抑制,CD4⁺/CD8⁺ 比值降低。肝移植术后 MODS 患者血清促炎和抗炎介质的变化及其对 CBP 治疗的反应,均可能受免疫抑制剂的影响。本组患者急性阶段血清促炎和抗炎介质水平普遍升高,但促炎介质升高幅度较抗炎介质低;CBP 治疗后患者血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 等促炎介质水平降低,但 IL-10 水平无明显变化。

由于 CBP 可吸附和清除血清炎症介质而被广

泛用于感染性 MODS 的辅助治疗。但有研究表明,CBP 对不同炎症介质的清除作用不同,CBP 通过滤过或吸附作用对 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 有较肯定的清除作用,但对 IL-10 的清除作用有限,甚至不能清除^[7]。对肝移植术后 MODS 患者使用 CBP 治疗,可获得循环血流动力学稳定、组织水肿减轻、肺顺应性和氧合改善等临床效果,与血清促炎介质特别是 TNF- α 被清除有关;同时有助于稳定机体内环境,减轻液体负荷和清除血氨等水溶性毒素。应用 CBP 治疗的患者,其生存时间较对照组明显延长,但 ICU 治疗费用也明显增加。

本研究中 53 例肝移植术后 MODS 患者,无论是否使用 CBP 辅助治疗,患者的病死率无明显差异,提示与普通人群中 MODS 患者不同。肝移植术后发生 MODS 患者,即使是在 MODS 的早期急性阶段,其促炎/抗炎介质失衡中可能也以抗炎反应过度为主。IL-10 持续高水平可能与 CD8⁺ 相对过度活化有关;CBP 对抗炎介质的清除效果不如对促炎介质的清除;而抗炎反应过度导致机体免疫功能抑制以及对感染的控制和抵抗能力下降,最终因免疫失衡导致患者多器官功能失调甚至死亡。因此,肝移植术后 MODS 的治疗中,应更加注重祛除致病因素,并尽可能地减少免疫抑制剂的使用,维护肠黏膜屏障的完整性,但应注意应用 CBP 治疗时要谨慎评价应用时机,以期获得有益的治疗效果。

参考文献:

- 1 王今达,王宝恩.多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准[J].中国危重病急救医学,1995,7(6):346-347.
- 2 Clavien P A, Camargo C A Jr, Gorkzynski R, et al. Acute reactant cytokines and neutrophil adhesion after warm ischemia in cirrhotic and noncirrhotic human livers[J]. Hepatology, 1996, 23(6):1456-1463.
- 3 Pretto E A Jr. Reperfusion injury of the liver[J]. Transplant Proc, 1991, 23(3):1912-1914.
- 4 Aosasa S, Ono S, Mochizuki H, et al. Mechanism of the inhibitory effect of protease inhibitor on tumor necrosis factor alpha production of monocytes[J]. Shock, 2001, 15(12):101-105.
- 5 孙成栋,张淑文,董军.脓毒症临床实验免疫指标研究进展[J].中国危重病急救医学,2005,17(12):760-763.
- 6 Drabe N, Zund G, Grunenfelder J, et al. Genetic predisposition in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery is associated with an increase of inflammatory cytokines[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2001, 20(3):609-613.
- 7 余晨,刘志红,陈朝红,等.连续性血液净化对血浆细胞因子水平的影响及其清除机制[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2004,13(5):401-407.

(收稿日期:2006-10-20 修回日期:2006-11-26)

(本文编辑:李银平)