

## • 研究报告 •

## 原位肝移植围手术期血浆可溶性 Fas 及 FasL 的变化研究

王玉亮 朱志军

**【摘要】**目的 观察原位肝移植围手术期血浆可溶性 Fas(sFas)及可溶性 FasL(sFasL)水平的变化。方法 20 例终末期肝病患者,分别于麻醉前(T1)、无肝期 15 min(T2)、再灌注期 15 min(T3)、术后 1 d(D1)4 个时间点抽取桡动脉血,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆 sFas 及 sFasL 水平。结果 从麻醉前到无肝期 sFas 及 sFasL 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),再灌注 15 min sFas 及 sFasL 水平较麻醉前均显著升高( $P < 0.05$ ),术后 1 d 降至麻醉前水平。结论 sFas 及 sFasL 参与了肝移植围手术期缺血/再灌注损伤。

**【关键词】**肝移植; 缺血/再灌注损伤; Fas

缺血/再灌注(I/R)损伤是肝移植术中不可避免的病理过程,主要发生在肝脏保存再灌注损伤过程,是影响肝移植效果的重要因素。研究证实,细胞凋亡是导致肝脏 I/R 损伤的重要机制之一,也是移植术失败的重要原因,也是肝移植成功的关键因素之一<sup>[1]</sup>。本研究旨在观察原位肝移植患者围手术期血浆可溶性 Fas(sFas)及可溶性 FasL(sFasL)的变化,并探讨其作用机制。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**选择天津市第一中心医院收治的 20 例行原位肝移植患者,男 15 例,女 5 例,年龄 20~60 岁。本研究中供肝均采用 UW 液灌注保存,手术均采用经典非转流术式。

**1.2 麻醉方法:**均采用静吸复合麻醉。用咪唑安定 0.05~0.10 mg/kg、芬太尼 2~5  $\mu$ g/kg、异丙酚 1.0~1.5 mg/kg、维库溴铵 0.1~0.2 mg/kg 诱导麻醉。术中监测心电图、有创血压、肺动脉压、中心静脉压、血氧饱和度、心排血量、尿量、呼气末二氧化碳分压、血温和鼻温,通过调节麻醉用药、输液、成分输血和应用血管活性药物维持血流动力学稳定。术后所有移植受者接受抗排斥药普乐可复(FK506),噻呢哌(Zenapax),霉酚酸酯(骁悉)及甲泼尼龙治疗。

**1.3 标本收集:**麻醉前(T1,基础值)、无肝期 15 min(T2)、再灌注期 15 min(T3)、术后 1 d(D1)从桡动脉采血,枸橼酸钠 0.11 mol/L 1:9 抗凝,立即混匀,离心分离血浆,于 -70  $^{\circ}$ C 冻存,使用前血浆置于 37  $^{\circ}$ C 水浴。

**1.4 检测指标及方法:**血浆 sFas 及 sFasL 水平检测采用酶联免疫吸附法

(ELISA),按试剂盒说明书进行操作,根据 sFas 及 sFasL 浓度制作标准曲线,计算血浆 sFas 及 sFasL 含量。

**1.5 统计学处理:**数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 SPSS 10.0 统计软件对数据进行方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

表 1 结果显示,肝移植患者在 T2、D1 时血浆 sFas、sFasL 水平与 T1 时比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。T3 时 sFas、sFasL 水平较 T1 时显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 20 例原位肝移植患者围手术期血浆 sFas、sFasL 水平变化( $\bar{x}\pm s$ )

时间	sFas(ng/L)	sFasL(ng/L)
T1	235.1 $\pm$ 85.5	206.5 $\pm$ 92.4
T2	218.4 $\pm$ 88.1	226.0 $\pm$ 92.4
T3	322.3 $\pm$ 85.0*	306.9 $\pm$ 89.0*
D1	209.3 $\pm$ 88.8	147.2 $\pm$ 90.0

注:与 T1 比较,\* $P < 0.05$

### 3 讨论

肝移植围手术期 I/R 损伤是术中不可避免的、由多细胞参与、多种介质共同发挥作用的复杂病理生理过程<sup>[2-3]</sup>。以往研究认为,细胞坏死是器官移植 I/R 损伤的主要病理改变。近年来,大量实验证实,细胞凋亡参与了肝脏 I/R 损伤,细胞凋亡现象是一个不断发展的动态过程,与缺血严重程度、再灌注时限及肝组织血流分布和血中正常营养成分的梯度有关。Kohli 等<sup>[4]</sup>建立常温大鼠肝 I/R 损伤模型,发现肝窦状内皮细胞和肝细胞的死亡方式是以细胞凋亡方式存在。

受体介导是肝细胞凋亡最主要的途径之一。目前在肝移植中,研究较多的是 Fas(CD95/APO-1)以及肿瘤坏死因子

(TNF)受体。Fas 受体-配体系统是激发肝细胞凋亡最主要的受体介导途径。当细胞膜表面的 Fas 与 FasL 结合后,启动凋亡信号的跨膜传递,Fas 分子胞质段内的死亡结构域(death domain)与 Fas 死亡结构域相关蛋白(FADD/MORT1)结合,激活天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 8(caspase-8),进而导致 caspase-3 激活和一系列级联反应,启动 Fas 细胞凋亡<sup>[5]</sup>。本研究显示,肝移植患者再灌注早期血浆 sFas 及 sFasL 表达水平明显升高,说明再灌注后早期即发生肝细胞凋亡,这与 Sasaki 等<sup>[1]</sup>和 Selzner 等<sup>[6]</sup>研究结果相似。以往研究表明,血浆 sFas 水平与肝移植术后急性排斥及巨细胞病毒感染相关<sup>[7-8]</sup>,提示 sFas 的释放增加参与移植受体再灌注损伤及移植术后机体免疫状态的改变。

### 参考文献

- [1] Sasaki H, Matsuno T, Tanaka N, et al. Activation of apoptosis during the reperfusion phase after rat liver ischemia. *Transplant Proc*, 1996, 28 (3):1908-1909.
- [2] 沈中阳,刘懿禾,王峪,等.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. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(1):28-30.
- [3] 沈中阳,刘懿禾,于立新,等.1 510 例成人原位肝移植患者围手术期的管理. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(10):589-591.
- [4] Kohli V, Selaner M, Madden JF, et al. Endothelial cell and hepatocyte deaths occur by apoptosis after ischemia-reperfusion injury in the rat liver. *Transplantation*, 1999, 67 (8): 1099-1105.
- [5] Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell*, 2004, 116 (2):205-219.

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.02.019

作者单位:300192 天津市第一中心医院

[6] Selzner M, Rüdiger HA, Selzner N, et al. Transgenic mice overexpressing human Bcl-2 are resistant to hepatic ischemia and reperfusion. *J Hepatol*, 2002, 36(2):218-225.

[7] Wang YL, Zhang YY, Li G, et al.

Correlation of CD95 and soluble CD95 expression with acute rejection status of liver transplantation. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(11):1700-1704.

[8] Wang Y, Liu Y, Zhang Y, et al. The role of the CD95, CD38 and TGFbeta1

during active human cytomegalovirus infection in liver transplantation. *Cytokine*, 2006, 35(3-4):193-199.

(收稿日期:2008-11-28)  
(本文编辑:李银平)

• 病例报告 •

# 肾上腺素成功抢救肝移植术中搏骤停 50 min 患者 1 例

郭晓丽 叶绍兵 颜姪 刘宿

**【关键词】** 肾上腺素; 心搏骤停; 肝移植

心搏骤停是临床经常遇到的最紧急和危重状态,肾上腺素一直是心肺复苏(CPR)中不可替代的一线药物,适用于各种类型的心搏骤停。现将本院应用大剂量肾上腺素成功抢救 1 例肝移植手术中反复心搏骤停病例报告如下。

## 1 病历简介

患者男性,44 岁。有乙型肝炎(乙肝)病史 20 年,4 年前因左肝原发性肝癌、右肝血管瘤,行肝左叶切除、门静脉置药泵、脾动脉结扎术。入院前 1 个月出现右上腹胀痛不适,伴右侧腰背疼。入院查体:脉搏、呼吸频率、血压、脉搏血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)正常。实验室检查:血常规、凝血 5 项、肝功能、肾功能基本正常,血生化示低钠、低氯;尿常规:胆红素(++),尿胆原(++);心电图正常;肝炎相关检测:乙肝核心抗体(HBcAb)-T(+),乙肝 e 抗体(HBeAb)-T(+),乙肝表面抗原(HBsAg)-T(+);肿瘤标志物甲胎蛋白(AFP)>363 μg/L。结合影像学检查诊断为原发性肝癌术后复发,拟行肝移植术。

用咪达唑仑、舒芬太尼、万可松、依托咪酯诱导麻醉;七氟醚吸入、分别泵注异丙酚和瑞芬太尼以及间断静脉注射(静注)万可松维持麻醉。在麻醉和病肝切除过程中动脉血气、血栓弹力描记图(TEG)、血常规及凝血 5 项均正常。手术和暂停等待供肝期间患者生命体征平稳,体温正常,循环稳定,组织氧合良好,动脉血压、中心静脉压、血气、血糖、电解质、TEG、凝血 5 项基本正常。手术暂停

5 h 后继续进行病肝切除,因腹腔内粘连重,病肝巨大,此时出血迅速、量大。迅速加压输血、输液,泵注多巴胺维持血压,大量输注红细胞悬液、血浆、冷沉淀等,血压突然降至 50~80/30~40 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),心率变慢继而出现室性心律,静注利多卡因 100 mg,同时行电除颤,效果不佳,出现心搏骤停。立即停止手术,进行胸外按压,加压输血、输液,进行心肺脑复苏,静注肾上腺素(0.5+0.5+1.0)mg。血气分析示酸中毒,立即给予碳酸氢钠纠正,加胰岛素 12 U,降钾、补钙;胸外按压维持血压,再次静注肾上腺素 2 mg、利多卡因 50 mg,电除颤,室性心律恢复,但 5 min 后再次出现室性心律、心搏骤停,双侧瞳孔散大,对光反射消失。继续胸外按压、电除颤,静注肾上腺素维持血压,碳酸氢钠纠正酸中毒,输注高渗晶体和胶体液纠正电解质紊乱。经不间断胸外按压,反复静注肾上腺素、利多卡因、补钙,电除颤 6 次后,心脏恢复室性心律。首次心搏骤停至室性心律恢复历时 50 min,室性心律恢复后用肾上腺素及去甲肾上腺素泵注维持血压,术中根据血压调整肾上腺素及去甲肾上腺素用量。室性心律恢复后继续进行手术,术中根据血气、凝血 5 项、TEG、血糖结果纠正酸中毒和电解质紊乱,补充凝血因子等。新肝植入后循环、呼吸逐渐稳定,尿量从无到有并逐渐增多,手术结束前达 300 ml/h。手术结束前 1 h 停用肾上腺素和去甲肾上腺素,改用多巴胺维持血压和心率。手术用 16 h,术中共用肾上腺素 186 mg、利多卡因 350 mg、质量分数为 10%的氯化钙 50 ml 和 10%的葡萄糖酸钙 50 ml;术中累计失血量 25 000 ml,尿量 1 800 ml,

共计入量 32 850 ml。手术结束时查血气及凝血 5 项基本恢复至正常范围。1 d 后因膈肌创面渗血,再次行剖腹探查止血术,术后移植肝发挥作用,肝功能及凝血功能逐渐好转。患者术后 30 d 痊愈出院,无任何神经后遗症。

## 2 讨论

导致本例患者心搏骤停的可能原因有:①大量失血,补血、补液不及时,血压下降,导致冠状动脉供血不足,很快失代偿,引起心搏骤停。②短时间内大量输入含钾高的库血,导致高血钾致心搏骤停。③大量输血、输液导致低体温,引起心搏骤停。④代谢性酸中毒、高血乳酸致细胞内钾外移,血钾进一步升高;酸血症使机体对血管活性药物的反应差,致使反复大剂量应用肾上腺素。

分析本例患者心肺脑复苏的成功,我们认为:①抢救得力,有效的胸外按压和及时的电除颤。②快速大量输血、输液,维持有效血容量,反复使用肾上腺素维持血压,应用血管活性药物维持血压平稳,保证充足的有效血容量及冠状动脉供血。③维持低温,降低氧耗,有利于术后大脑功能恢复。④应用胰岛素促使 K<sup>+</sup> 迅速向细胞内转移,缓解高钾血症对心脏的损害;静注碳酸氢钠等措施纠正酸中毒,减轻酸血症对机体的损伤。⑤使用大剂量激素治疗,对大脑起保护作用。⑥正压通气可有效缓解酸血症,胸腔闭式引流可减轻胸内压及肺内压,增加心脏灌注,促进心肌复苏;在复苏全过程中始终保证充分的氧供。⑦植入的新肝迅速发挥功能,促进了心搏骤停后有毒物质的迅速代谢。

(收稿日期:2008-11-14)

(本文编辑:李银平)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.02.020

作者单位:400042 重庆,第三军医大学大坪医院麻醉科