

# ·综述·

## 肝移植术后急性肺损伤的研究进展

王峪 刘懿禾

【关键词】 肝移植； 急性肺损伤； 急性呼吸窘迫综合征

众所周知，肝移植手术已成为治疗各种病因所致终末期肝病的有效手段，但术后并发症的发生会影响移植甚至受者的生存。肝移植术后急性肺损伤 (ALI) 是影响肝病近期预后的严重并发症，甚至可引起急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)，导致受者死亡。因此，预防和治疗肝移植术后 ALI 的发生，对提高肝移植成功率至关重要。本中心针对 180 例肝移植患者调查显示，术后 ALI 发生率为 36.7%，病死率为 12.1%<sup>[1]</sup>。现对肝移植术后 ALI 的研究进展进行综述。

### 1 肝移植术后 ALI 发病的高危因素

#### 1.1 术前状态

**1.1.1 多浆膜腔积液:**由于门脉高压、低蛋白血症、水盐代谢紊乱等多种因素导致终末期肝病患者出现大量腹水，引起腹内压升高、膈肌上移；同时由于营养不良进一步造成横膈功能障碍，因肝性胸水引起早期小气道闭合、肺不张及气道炎症。诸多因素最终导致肺通气功能下降，肺通气 / 血流比例失调。

**1.1.2 肝肺综合征:**合并肝肺综合征的患者表现为肺血管扩张 (肺血管造影呈现弥漫性海绵样充血及动静脉交通)，引起肺内分流增加<sup>[2]</sup>。

**1.1.3 门脉性肺动脉高压:**门脉性肺动脉高压易形成动静脉短路，导致肺内分流进一步增加。

#### 1.2 术中影响

**1.2.1 肝移植手术影响:**肝移植术中无肝期由于阻断门静脉及下腔静脉，导致患者回心血量骤减，动脉血压下降；同时

由于阻断下腔静脉回流引起该回流区域组织淤血，二者共同作用进一步加重组织缺血、缺氧，产生大量乳酸，导致酸中毒，并诱发肠源性内毒素血症。新肝期门脉开放后，大量酸性代谢废物、炎症介质、内毒素等进入血循环造成全身多器官组织损害。在肺部表现为：肺毛细血管内膜受损，血管舒缩功能和结构改变，肺泡表面活性物质减少，并出现乏氧性肺血管收缩机制抑制等，造成新肝早期换气功能障碍及肺通气 / 血流比例失调。

池信锦等<sup>[3]</sup>动物实验研究证实，新肝期犬肺动脉血管内膜增生伴纤维样变性，内皮细胞坏死脱落，肺动脉血管中层增厚伴炎性细胞浸润，合并门脉高压加重了犬肺组织损伤。因此，无肝期延长是肝移植术后发生 ALI 的危险因素之一。

**1.2.2 其他影响因素:**手术时间过长、术中大量失血、大量输血血液制品<sup>[4]</sup>、边缘供体的应用<sup>[5]</sup>、供肝冷热缺血时间过长等因素。

**1.3 术后影响:**术后移植肝功能恢复进程、机械通气时间、肺部感染种类及严重程度等均与肝移植术后 ALI/ARDS 的高危因素。而术中和术中的感染以及早期的感染性休克是值得重视的关键因素。

肠道在手术应激下生成大量毒性代谢废物并经肠系膜淋巴途径进入肠淋巴液，通过诱生型一氧化氮合酶 (iNOS) 途径及 Toll 样受体 4 (TLR4) 途径等信号通路诱导 ALI。由于肝移植术前自发性腹膜炎而反复应用抗菌药物导致的肠道菌群失调、肝移植术前门脉高压相关性的胃肠道损害、术中或无肝期下腔静脉阻断导致的肠道淤血、无肝期低血压及内环境紊乱、新肝期血流重新开放所致缺血 / 再灌注损伤等是导致肝移植术中肠道缺血、缺氧损害的主要原因。在此基础上，术后损伤以及早期移植功能恢复不良和腹腔内微环境的变化，引起大量炎症因子以及代谢废物通过肠淋巴途径

进入血循环，可能是导致肝移植术后 ALI/ARDS 发生的因素<sup>[6]</sup>。

### 2 发病机制

在上述多种致病因素作用下，术后数小时至数天即可发生 ALI/ARDS。由炎性细胞、细胞因子、炎症介质构成的调节网络失控，导致肺血管内皮细胞及肺泡上皮细胞损害。近来研究发现，蛋白酶激活受体 (PARs) 以独特的激活方式，通过细胞内复杂的信号转导推动 ALI/ARDS 肺部炎症病理生理过程<sup>[6]</sup>。

### 3 诊断标准

ALI/ARDS 的诊断沿用 1994 年欧美联席会议的 ALI/ARDS 诊断标准。2010 年，Matthay 和 Zemans<sup>[7]</sup>以及 Diaz 等<sup>[8]</sup>首先对严重 ARDS 作出了明确的定义：Murray 肺损伤评分 > 3.0 分，并且在实施肺保护性通气策略的前提下出现下列任意一种情况：顽固性的低氧血症 [吸入氧浓度 (FiO<sub>2</sub>) > 0.80 时，动脉血氧饱和度 (SaO<sub>2</sub>) < 0.90 并且持续 1 h 以上]；顽固性呼吸性酸中毒 (pH < 7.10 并且持续 1 h 以上)；潮气量 4 ~ 6 ml/kg 时气道平台压持续升高 > 30 ~ 35 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。

### 4 实验室诊断

**4.1 炎症标志物:**郭娜等<sup>[9]</sup>用 RayBio<sup>®</sup> 人抗体芯片分析肝移植围手术期 ALI 的细胞因子表达特点发现，白细胞介素 (IL-3、IL-6、IL-12p40、IL-12p70)、单核细胞趋化蛋白 2 (MCP-2)、巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)、 $\gamma$ -干扰素诱导单核因子 (MIG)、巨噬细胞炎性蛋白 -1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ )、可溶性肿瘤坏死因子受体 (sTNFR I、sTNFR II) 自麻醉开始就有所升高，新肝期后表达进一步增强，至新肝期后 24 h 达峰值，同时出现嗜酸粒细胞选择性趋化因子 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-4、IL-15 表达增强。自麻醉开始后正常 T 细胞表达和分泌因子 (RANTES)、血小板衍化生长因子 -BB (PDGF-BB)、IL-1 $\alpha$  表

DOI: 10.3760/ema. j. issn.1003-0603. 2012. 11.023

基金项目: 国家高技术研究发展计划 (863) 项目 (2012AA021008)

作者单位: 300192 天津市第一中心医院急诊科 (王峪), 移植外科监护室 (刘懿禾)

通信作者: 刘懿禾, Email: r42072cn@yahoo.com.cn

达明显下调。细胞因子表达规律可能成为肝移植术后早期 ALI/ARDS 诊断及治疗的依据。

**4.2 组织损伤指标:**组织损伤指标包括反映肺泡上皮损伤的标志物及肺泡壁通透性标志物。肺泡表面活性蛋白(SPs)、Clara 细胞蛋白 16(CC16)、高级糖基化终产物受体(RAGE)和 KL-6 等是目前研究较多的反映肺泡上皮-毛细血管屏障通透性的血清标志物,可能作为早期预警 ALI/ARDS 发生的实验室指标<sup>[10]</sup>。

#### 4.2.1 肺泡壁通透性标志物

**4.2.1.1 CC16:**CC16 属于子宫珠蛋白家族,它以其特有的免疫抑制及抗炎活性,参与肺内的炎症反应、组织重塑、抗击肿瘤细胞侵袭转移等病理生理过程<sup>[11-12]</sup>。Broeckaert 等<sup>[13]</sup>实验表明,在 ALI 发生早期,由于肺组织损伤导致 Clara 细胞数量开始减少,肺泡液中 CC16 蛋白浓度下降,而肺泡-毛细血管屏障完整性受损,毛细血管通透性增加,血清 CC16 浓度反而升高。此时,并无肺功能受损的临床表现。随着 ALI 进展,Clara 细胞功能衰竭,数量锐减,此时尽管血管通透性极高,血清 CC16 水平亦呈现下降趋势。其他研究也显示,血清 CC16 蛋白水平可用于 ALI/ARDS 预警及预后评价<sup>[14-15]</sup>。

**4.2.1.2 SPs:**SPs 是组成肺泡表面活性物质的主要成分,目前分为 4 种,即小分子疏水蛋白 SP-B、SP-C 及大分子亲水性蛋白 SP-A、SP-D,由 II 型肺泡上皮细胞合成并分泌到肺泡腔内。理论上检测血浆中 SPs 浓度可反映肺泡壁通透性的变化。研究显示 ALI/ARDS 患者血浆中 SP-A 的水平高于 SP-D。但 SP-A 与预后无关,SP-D 的高水平表达与肺损伤的严重程度、更高的器官衰竭概率和死亡风险、更低的脱机时间相关。这表明血浆中的 SP-D 可以作为 ALI/ARDS 的生物标志物<sup>[10,16]</sup>。

**4.2.1.3 其他评价肺泡毛细血管壁通透性的方法:**测定吸入性放射性气溶胶在肺部的清除率及肺水肿液-血浆蛋白浓度比可能是评价肺毛细血管膜通透性的方法。后者临床可行性强,可用于迅速鉴别高通透性肺水肿和静水压性肺水肿,但是容易受到病情限制而无法采集标本。通常情况下,静水压性肺水肿比值 < 0.6;高通透性肺水肿比值 > 0.7。

#### 4.2.2 反映肺泡上皮损伤的标志物

**4.2.2.1 RAGE:**RAGE 是免疫球蛋白超家族中一种跨膜模式识别受体,在人体所有细胞表面均有低表达,以肺部表达丰富,分布于 I 型肺泡上皮细胞基底侧细胞膜。研究显示,血浆 RAGE 基线浓度越高,其改良氧合指数及肺顺应性就越低,无机械通气时间及无器官功能衰竭时间也越短,临床和放射学肺损伤评分越高,最终的死亡风险越高;同时研究还证实,ALI/ARDS 患者血浆 RAGE 主要来源于肺组织,并能够特异性地反映肺泡上皮细胞损伤<sup>[10]</sup>。

**4.2.2.2 KL-6:**KL-6 是由 II 型肺泡上皮细胞及呼吸性细支气管上皮细胞表达的糖蛋白。ALI 患者血浆 KL-6 浓度与疾病严重程度及预后相关;ARDS 患者支气管肺泡灌洗液 KL-6 浓度与疾病严重程度无关<sup>[16]</sup>,因此,将血浆或支气管肺泡灌洗液 KL-6 浓度作为 ALI/ARDS 的诊断标准仍需探讨。

### 5 治疗

**5.1 预防为主:**早期预防、去除诱因是治疗的关键,特别是肝移植手术创伤及围手术期感染。

**5.2 机械通气治疗:**早期有创机械通气治疗是改善组织缺氧、降低应激反应、防止病程进展导致其他器官特别是移植肝功能障碍的有效方式。通过实施肺保护性通气策略、肺复张、俯卧位通气、镇静镇痛治疗等可达到治疗目标。

**5.3 对症、支持治疗:**液体管理、抗感染、抗氧化应激、平衡炎症反应等综合治疗是关键。由于肝移植患者接受大剂量免疫抑制剂治疗,导致术后免疫功能低下,进一步增加感染风险,需要给予足够重视。

**5.3.1 液体管理:**肝移植术后移植器官功能尚未恢复、术前血流动力学在移植后发生改变、大剂量糖皮质激素冲击治疗等因素导致体内水负荷过重,加重肺水肿,需予以足够重视。通过血管导管压力及心肺超声监测综合判断液体负荷。

**5.3.2 抗感染治疗:**由于受体术前状态、手术打击等因素影响,应该关注多重耐药菌、真菌、病毒感染。应用全血细胞计数、前降钙素、葡聚糖实验、微生物学检测等监测感染状态。

**5.3.3 糖皮质激素治疗:**肝移植术中大

剂量免疫抑制剂诱导治疗及术后的序贯治疗能够抑制细胞因子释放,减轻炎症反应和肺纤维化严重程度,改善肺组织缺氧状态,提高肺顺应性,缩短机械通气时间,但与降低死亡风险无关。因此,临床医师必须关注移植受者的免疫状态,避免激素应用导致感染加重的风险。通过监测全血 T 细胞亚群、CD4-ATP 活性、血浆球蛋白水平等综合评价免疫状态、平衡感染与排斥的关系尤为重要。

**5.3.4 抗氧化应激治疗:**由于氧自由基及氧化-抗氧化失衡在 ALI/ARDS 病理过程中起重要作用,因此,抗氧化治疗是预防的关键。N-乙酰半胱氨酸(NAC)通过半胱氨酸间接抗氧化及巯基氧化还原生物大分子中二硫键的作用发挥阻止再灌注时中性粒细胞氧自由基的大量释放、清除超氧阴离子、羟自由基的抗氧化作用<sup>[17]</sup>。

很多研究表明,NAC 可以通过发挥强大的抗氧化作用而改善因感染、创伤、缺氧等原因导致的 ALI/ARDS<sup>[18-19]</sup>。在我国 2006 年颁布的《ALI/ARDS 诊断与治疗指南》中指出:静脉注射 NAC 可显著提高 ALI 患者的全身氧合水平,缩短机械通气治疗时间。对 ARDS 患者进行的 II 期临床试验证实,静脉注射 NAC 可以缩短肺组织损伤病程、阻止肺外器官功能障碍的进展,但不能缩短患者接受机械通气治疗时间和降低病死率。

**5.3.5 他汀类药物:**他汀类药物可以通过多种通道上调中性粒细胞凋亡、抑制各种因素诱发的核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)活性增强、抑制血小板聚集及血栓形成、改善内皮细胞功能和免疫调节等机制改善 ALI 预后。

**5.3.6 中药治疗:**中药包括皂苷类、黄酮类、多酚类、生物碱类、其他如芍药苷、银杏苦内酯等通过抑制炎症因子释放、减轻氧化应激反应及减少炎性细胞在肺内浸润等机制发挥药理作用,但有待进行进一步深层次的研究。

**5.4 干细胞移植:**干细胞移植通过诱导转化为受损肺组织肺泡上皮细胞及内皮细胞来实现对肺脏的修复和再生,以及调节免疫炎症反应的作用,必将成为针对 ALI/ARDS 一个崭新的治疗策略。目前干细胞移植治疗 ALI/ARDS 的研究多停留在肺损伤动物模型阶段。应用到临

床治疗仍有许多挑战,如间充质干细胞(MSCs)分化、归巢的调控机制仍未完全明了;转分化后的细胞能否正常行使功能;在人体内是否会诱发恶性肿瘤或者促进肺纤维化的进程;此外,对于已接受肝移植的患者是否会产生免疫学的影响不得而知<sup>[20-21]</sup>。

**5.5 纳米淋巴靶向给药系统:**早期预防肠道损伤及中和毒性肠淋巴液可以防止疾病进一步发展成为多器官功能障碍综合征(MODS),从而减少肺损伤。纳米淋巴靶向给药系统可能在今后用于靶向中和毒性肠淋巴液<sup>[6]</sup>。

**5.6 体外膜肺氧合(ECMO):**严重 ARDS 患者经常规机械通气治疗无效时,国内外学者应用 ECMO 治疗取得了救治成功,将存活率提高至 46%~66%<sup>[22-24]</sup>。ECMO 通过有效改善低氧血症、长期支持性灌注利于心肺功能的恢复、避免氧中毒和机械通气相关并发症(机械通气参数仅为避免肺泡萎陷,从而防止气压伤、容积伤)的优势得到临床工作者的广泛关注。

## 6 结 语

肝移植患者因多种原因导致术后 ALI/ARDS 的发生,影响移植受者的预后。肝移植术中大剂量免疫抑制剂诱导治疗及术后的序贯治疗能够抑制细胞因子释放减轻炎症反应,但是并不能降低病死率。因此,预防 ALI/ARDS 发病高危因素,应用实验室标志物的检测早期诊断,个体化的综合性治疗是改善肝移植术后 ALI/ARDS 预后的关键。

## 参考文献

[1] 刘蕾,刘懿禾,沈中阳,等.肝移植术后早期急性肺损伤危险因素分析.山东医药,2009,49:86-87.  
[2] 罗刚健,黎尚荣,易慧敏,等.肝肺综合征患者肝移植术中体、肺循环血流动力学变化.实用医学杂志,2007,23:3512-3514.  
[3] 池信锦,黑子清,庞红宇,等.门静脉和下腔静脉阻断与开放后门脉高压模型犬肺组织和肺动脉的病变特征.中山大学学报(医学科学版),2008,29:144-

148.  
[4] Benson AB, Burton JR Jr, Austin GL, et al. Differential effects of plasma and red blood cell transfusions on acute lung injury and infection risk following liver transplantation. Liver Transpl, 2011, 17: 149-158.  
[5] 雷联会,俞森洋,韦中余,等.原位肝移植术后早期发生急性肺损伤危险因素多元 Logistic 回归分析.中国呼吸与危重监护杂志,2007,6:194-196,212.  
[6] Wohlauer MV, Moore EE, Harr J, et al. Cross-transfusion of postshock mesenteric lymph provokes acute lung injury. J Surg Res, 2011, 170: 314-318.  
[7] Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. Annu Rev Pathol, 2011, 6: 147-163.  
[8] Diaz JV, Brower R, Calfee CS, et al. Therapeutic strategies for severe acute lung injury. Crit Care Med, 2010, 38: 1644-1650.  
[9] 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.中国危重病急救医学,2009,21:74-78.  
[10] 吴晓东,苏欣,朱美英,等.急性肺损伤与急性呼吸窘迫综合征中肺泡壁通透性与肺泡上皮损伤血清学标志物的研究进展.中华结核和呼吸杂志,2011,34:846-849.  
[11] Zouki C, Ouellet S, Filep JG. The anti-inflammatory peptides, antinflamins, regulate the expression of adhesion molecules on human leukocytes and prevent neutrophil adhesion to endothelial cells. FASEB J, 2000, 14: 572-580.  
[12] 王庆欣. Clara 细胞分泌蛋白在肺损伤中的研究进展.中国体外循环杂志,2011,9:57-59,64.  
[13] Broeckaert F, Arsalane K, Hermans C, et al. Serum clara cell protein: a sensitive biomarker of increased lung epithelium permeability caused by ambient ozone. Environ Health Perspect, 2000, 108: 533-537.  
[14] Kropski JA, Fremont RD, Calfee CS, et al. Clara cell protein (CC16), a marker of lung epithelial injury, is decreased in plasma and pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury. Chest, 2009, 135: 1440-1447.  
[15] McAuley DF, Matthay MA. Clara cell protein CC16: a new lung epithelial biomarker for acute lung injury. Chest, 2009, 135: 1408-1410.  
[16] 李超然,王智刚. II 型肺泡上皮细胞与急性肺损伤的研究进展.中国医药科学,2011,1:23-24,28.  
[17] 魏琳琳,段钟平. N-乙酰半胱氨酸药物作用机制实验研究进展.中国药理学杂志,2008,43:887-889.  
[18] Xu JF, Qu JM, Li HP. N-acetylcysteine modulates acute lung injury induced by Pseudomonas aeruginosa in rats. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2011, 38: 345-351.  
[19] Kim K, Jo YH, Rhee JE, et al. Effect of speed of rewarming and administration of anti-inflammatory or anti-oxidant agents on acute lung injury in an intestinal ischemia model treated with therapeutic hypothermia. Resuscitation, 2010, 81: 100-105.  
[20] 贺宏丽,邱海波.干细胞治疗急性肺损伤的研究进展.中国危重病急救医学,2011,23:52-54.  
[21] 胡洋,李惠萍,余慧.胚胎干细胞对博来霉素性小鼠肺损伤的治疗作用.中国病理生理杂志,2008,24:1212-1217.  
[22] Davies A, Jones D, Bailey M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. JAMA, 2009, 302: 1888-1895.  
[23] 王传海,童朝晖,詹庆元,等.体外膜肺氧合治疗急性呼吸窘迫综合征的临床疗效观察.中国危重病急救医学,2012,24:83-85.  
[24] 李宏亮,孟超,朱曦,等.体外膜肺氧合应用于危重症患者的初步探讨.中国危重病急救医学,2012,24:86-89.

(收稿日期:2012-06-03)

(本文编辑:李银平)

《中国危重病急救医学》杂志和《中国中西医结合急救杂志》  
入编《中文核心期刊要目总览》2011 年版(第 6 版)核心期刊临床医学类