

慢性重型肝炎肝移植术后急性肺损伤的临床研究

王亚军 韦中余(武警总医院, 北京 100039)

摘要: 目的 回顾性分析本院181例慢性重型肝炎肝移植患者的临床资料, 分析慢性重型肝炎肝移植术后早期急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的危险因素。方法 按急性肺损伤(ALI)的诊断标准将181例患者分为两组, 急性肺损伤组(ALI)和非急性肺损伤组(non-ALI), 比较两组MELD(终末期肝病模型)评分、年龄、5天总入量、5天出入量差、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、无肝期时间、术中输血量、术中补液量和机械通气时间, 单因素及多因素回归分析慢性重型肝炎肝移植术后发生ALI的危险因素。结果 单因素分析发现MELD评分、年龄、5天总入量、5天出入量差、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、无肝期时间、术中输血量、术中补液量和机械通气时间等8项变量与慢性重型肝炎肝移植术后早期急性肺损伤有统计学差异($P = 0.03$)。回归分析提示年龄、5天总入量、术中输血量、术中补液量和机械通气时间为慢性重型肝炎肝移植术后早期急性肺损伤的危险因素。结论 年龄、术中输血量、术中补液量、机械通气时间和5天总入量为慢性重型肝炎肝移植术后早期急性肺损伤危险因素。

关键词: 肝炎, 重型, 慢性; 肝移植; 肺损伤, 急性; 危险因素; 机械通气

Clinical analysis on acute lung injury after liver transplantation of chronic severe hepatitis

WANG Ya-jun, WEI Zhong-yu (General Hospital of Chinese People's Armed Police Force, Beijing 100039, China)

Abstract: Objective The clinical data of 181 cases with liver transplantation of chronic severe hepatitis in our department were analyzed, retrospectively. The risk factors of the early acute lung injury after liver transplantation of chronic severe hepatitis were also analyzed. **Methods** According to the diagnostic criteria for ALI: 181 patients were divided into two groups, the ALI group and non-ALI group. The score of the model for end-stage liver disease (MELD), age, total of intake and output and its' difference in early 5 days, the oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), the period of anhepatic phase, the volume of intraoperative blood transfusion and intraoperative fluid, the duration of mechanical ventilation and MV (Mechanical ventilation) of the two groups were compared. The risk factors of postoperative ALI after liver transplantation of chronic severe hepatitis were analyzed with the single-factor and multi-factor regression analysis. **Results** Single factor analysis indicated that there was significant difference ($P = 0.03$) between the eight variables (such as the score of MELD, age, total of intake and output and its' difference in early 5 days, the oxygenation index, the period of anhepatic phase, the volume of intraoperative blood transfusion and intraoperative fluid, the duration of mechanical ventilation) and the early acute lung injury after liver transplantation of chronic severe hepatitis. Regression analysis showed that the age, the total of intake and output in early 5 days, the volume of intraoperative blood transfusion and intraoperative fluid, the duration of mechanical ventilation were the risk factors of acute lung injury after liver transplantation of chronic severe hepatitis. **Conclusions** The age, the volume of intraoperative blood transfusion and intraoperative fluid, the duration of mechanical ventilation, the total of intake and output in early 5 days were the risk factors of acute lung injury after liver transplantation of chronic severe hepatitis.

Key words: Chronic severe hepatitis; Liver transplantation; Acute lung injury; Risk factors; Mechanical ventilation

据统计我国每年约30多万患者死于各种终末期肝病。肝移植作为治疗终末期肝病最有效的方法已被大家熟知且认可。但由于患者术前全身状况差、手术创伤、围术期的处理等因素,使移植患者术后出现各种并发症,其中肺部并发症是最常见,是导致肝移植患者术后死亡的最主要原因之一^[1-3]。有研究表明:肝移植术后急性肺损伤的发生率可达34.2%~44%^[4,5],病死率25%~47%^[6]。慢性重型肝炎患者因其病情严重、预后不良等特殊性和术后出现急性肺损伤的几率更大,慢性重型肝炎肝移植患者手术成功率下降。针对慢性重型肝炎肝移植患者围术期肺功能保护方面相关研究国内外均罕见报道,故本文回顾本院2005年8月至2012年5月行肝移植手术的1628例患者,筛选出符合慢性重型肝炎诊断标准的患者181例,通过单因素分析和对单因素分析有差异的因素进行Logistic回归分析,分析慢性重型肝炎患者肝移植术后急性肺损伤(ALI)的相关危险因素,并对术前MELD评分与机械通气时间、术中输液量与机械通气时间两变量值之间进行直线回归分析,分析MELD评分、输液量与机械通气时间是否存在关联,为临床进一步防治急性肺损伤提供依据,以降低移植患者术后病死率。

1 材料与方法

1.1 研究对象与临床资料

1.1.1 研究对象 本文对本院2005年8月到2012年5月间行肝移植手术的1628例患者中符合研究条件的慢性重型肝炎患者181例进行回顾性分析。剔除手术过程中生命体征不稳定,有明显低血压、低体温、心律失常、大出血等可能加重机体炎症反应情况出现的患者。所有病例均手术成功,术后给予机械通气、抗排斥、抗感染及对症支持治疗。术后每日监测血常规、血生化、凝血以及血气分析,术中及术后5天内每天监测肺动脉楔压、中心静脉压。术后5天内每天床旁拍胸片。

抗排斥治疗采用方案:普乐可复(FK506)+骁悉(MMF)+甲泼尼龙(MP)三联免疫抑制疗法,遵循“个体化”的治疗原则,FK506浓度总体控制在5~10 ng/ml。

血常规:使用MINDRAY BC-5800血细胞分析仪测定。

血生化:使用日本日立高科株式会社生产的型号为7600-120的全自动生化分析仪测定。

凝血:使用SYSMEX CA1500全自动凝血分析仪测定。

血气分析:使用GEM Premier3000床旁血气分

析仪测定。

1.1.2 临床资料 行肝移植手术的慢性重型肝炎患者181例(基础疾病有病毒性肝炎肝硬化、酒精性肝硬化、胆汁淤积性肝硬化、药物性肝损害等)。其中,男性169例,女性12例,年龄22~63岁,平均年龄(37.47 ± 48.25)岁。根据中华医学会呼吸病分会于2000年提出的急性肺损伤诊断标准将患者分为:肺损伤组(ALI)46例和非肺损伤组(Non-ALI)135例。

1.1.3 手术方式 所有患者均采用“经典原位肝移植术”,即连同肝后下腔静脉完整切除受体病肝,供肝肝上、肝下下腔静脉与受体肝静脉残端重建体循环后再遵循血管、胆道解剖将整个供肝植入受体右上腹原病肝部位。

1.2 研究纳入标准

1.2.1 慢性重型肝炎诊断标准 采用2000年西安全国第十次病毒性肝炎会议提出并修订的慢性重型肝炎诊断标准:发病基础:①有慢性肝炎或肝硬化病史;②慢性乙型肝炎病毒携带史;③无肝病史及无HBsAg携带,但有慢性肝病体征(肝掌、蜘蛛痣)、影像学改变(如脾脏增厚等)及生化检测改变者(如丙种球蛋白升高,白/球蛋白比值下降或倒置);④肝组织病理学检查支持慢性肝炎。临床表现:①出现Ⅱ度以上肝性脑病症状;②数日内血清胆红素升至171 μmol/L以上,凝血酶原活动度低于40%;③高度乏力及明显食欲减退或恶心、呕吐,重度腹胀或腹水,可有明显出血现象。同时符合发病基础及临床表现中任何一条,即可诊断为慢性重型肝炎。

1.2.2 急性肺损伤(ALI)诊断标准 入选标准为术前无肺部感染及明显呼吸功能障碍患者。ALI诊断标准采用中华医学会呼吸病分会于2000年提出的急性肺损伤诊断标准^[7]:①有发病的高危因素;②起病急,呼吸频数和(或)呼吸窘迫;③氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg(与呼气末正压水平无关);④X线正位胸片显示双肺均有斑片状阴影;⑤肺动脉嵌顿压 ≤ 18 mmHg或无左心房高压的临床表现。

1.3 观察指标 术前指标:MELD评分。计算公式 $R = 9.6 \times \ln(\text{肌酐mg/dl}) + 3.8 \times \ln(\text{胆红素mg/dl}) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 6.4 \times \text{病因}$ (胆汁淤积性和酒精性肝硬化为0,病毒等其他原因肝硬化为1)。术中指标:术中补液量、术中输血量、无肝期时间、手术时间。术后指标:机械通气时间、术后5天氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)监测、术后5天液体总入量、

术后5天液体总出量、术后5天内液体出入量差。

1.4 统计学方法

1.4.1 采用SPSS 19.0进行统计分析,对所有定量数据进行正态性分析,符合正态分布数据采用独立样本 t 检验,非正态分布数据采用非参数检验, $P < 0.05$ 表明有统计学差异,对单因素分析有差异的因素行Logistic回归分析筛选危险因素。

1.4.2 采用CHISS统计软件对MELD评分、术中补液量与术后机械通气时间进行直线回归分析。

2 结果

181例慢性重型肝炎肝移植患者中术后发生ALI有46例,发病率25.4%,低于相关文献报道,死亡15例,ALI病死率为32.6%,与相关文献^[4-6]报道相近。MELD评分、年龄、5天出入量差、5天总入量、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、无肝期时间、术中输血量、术中补液量和机械通气时间等8项变量对肝移植术后肺损伤有显著影响,而其中年龄、5天总入量、术中输血量、术中补液量和机械通气时间为肝移植术后早期急性肺损伤的危险因素。然而术前MELD评分、术中输血量与机械通气时间均无关联。

2.1 术后ALI和non-ALI单因素分析结果见表1。

2.2 多因素回归分析 对单因素分析有差异的MELD评分、术中输血量、年龄、无肝期时间、5天出入

量差、5天总入量、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、术中补液量和机械通气时间行Logistic回归分析筛选ALI危险因素,结果表明年龄、术中输血量、术中补液量、机械通气时间和5天总入量是有统计学意义(P 均 < 0.05)的因素,见表2。

2.3 对术前MELD评分与机械通气时间进行直线回归分析 结果显示MELD评分与机械通气时间无关联,见表3及表4。

2.4 术中输血量与机械通气时间进行直线回归分析 结果显示术中输血量与机械通气时间无关联,见表5及表6。

3 讨论

ALI是指机体在遭受严重感染、创伤、休克等打击后,引起的全身炎症反应综合征在肺部的表

表2 多因素Logistic回归分析

危险因素	Wald	OR估计值	P
年龄	1.33	1.83	0.030
5 d总入量	0.67	1.07	0.001
术中输血量	0.62	4.96	0.003
术中补液量	0.87	3.28	0.007
机械通气时间	2.43	2.56	0.004

表3 数据筛选条件: MELD评分与机械通气时间

参数名	估计值	标准误	t	P
常数项	-101.1953	25.4840	3.9709	0.2351
MELD评分	6.8060	1.0957	6.2114	0.0624

表1 影响发生ALI的单因素分析 ($\bar{x} \pm s$)

危险因素	ALI	Non-ALI	P
MELD评分	25.87 \pm 1.49	18.32 \pm 2.13	0.001
年龄(岁)	50.23 \pm 6.57	44.34 \pm 5.21	0.034
5 d出入量差(ml)	9850.33 \pm 1087.67	5470.28 \pm 787.53	0.009
5 d总入量(ml)	32752.68 \pm 4437.93	21463.43 \pm 3147.58	0.002
5 d总出量(ml)	21725.37 \pm 2568.46	15423.37 \pm 2124.31	0.198
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	232.13 \pm 34.87	314.13 \pm 42.18	0.007
无肝期时间(min)	59.75 \pm 8.48	45.87 \pm 6.35	0.037
手术时间(h)	6.78 \pm 0.78	6.43 \pm 0.53	0.520
术中输血量(ml)	2768.55 \pm 421.43	1624.76 \pm 245.57	0.047
术中补液量(ml)	8134.17 \pm 921.12	6343.97 \pm 513.67	0.028
机械通气时间(min)	14.78 \pm 1.48	8.65 \pm 0.65	0.039

表4 方差分析表(指标 = 机械通气时间)

方差来源	自由度	平方和	均方	F	P
模型	1	271393.9606	271393.9606	38.5811	0.0624
误差	180	1266187.7675	7034.3765		
总变异	181	1537581.7280			

注: 复相关系数: 0.4201 决定系数: 0.1765 剩余标准差Sy.x: 83.8712

表5 输血量(ml)与机械通气时间(s)

参数名	估计值	标准误	t	P
常数项	35.1474	7.3225	4.7999	0.0000
输血量	0.0002	0.0006	0.4020	0.6882

现^[8]。肝移植患者术前的全身状况、手术的创伤、围术期的处理等各种因素会给机体的多脏器造成不同程度损伤,其中早期的肺损伤最常见,是肝移植术后患者死亡的最主要原因之一^[1]。慢性重型肝炎是在慢性肝炎或肝硬化基础上发生的亚急性肝坏死,属重型肝炎中最常见的一种。重型肝炎病死率国外为80%~90%,国内为50%~70%,而慢性重型肝炎病死率更高^[9],其中大部分患者主要死于各种并发症。在重型肝炎的合并症中,以肝性脑病、肝肾综合征、严重感染最为凶险,其中呼吸器官如肺脏的损伤及感染将导致呼吸衰竭。对于肝硬化患者,在排除心肺疾病外,肝肺综合征(HPS)的发生率约占1/3^[10],肝移植手术后可部分改善甚至治愈^[11,12]。针对这种特殊人群,肺功能保护显得尤为重要。因此了解慢性重型肝炎患者肝移植术后出现ALI的危险因素对临床治疗很有意义,以便我们积极预防及治疗ALI,降低急性肺损伤发展到急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)导致肝移植患者早期死亡的风险,更大程度的提高患者术后生存率。现结合本研究结果对慢性重型肝炎肝移植术后ALI的危险因素做如下探讨。

3.1 术前MELD评分与ALI 2006年开始应用的终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD),是根据血清胆红素、凝血酶原时间、国际标准化比值和血清肌酐指标来评价终末期肝病的系统。MELD评分作为预测终末期肝病死亡率早已被国内外学者认可,近年来在肝移植中的广泛应用也得到重视,范围也开始扩展到重型肝炎。已有很多报道证实随着MELD分值的升高,重型肝炎死亡率随之升高,MELD评分在40以上者死亡率高达100%,然而MELD评分对重型肝炎肝移植手术后肺部并发症有无直接影响国内外研究罕见,本文对慢性重型肝炎术前MELD评分进行统计,单因素分析显示MELD评分对术后急性肺损伤有显著影响,发

生急性肺损伤的MELD评分(25.87 ± 1.49)明显大于非损伤组MELD评分(18.32 ± 2.13),这表明随着MELD分值的升高,术后ALI的发生率也随之升高。所以正确评估患者术前MELD评分,可以更好的了解患者基本身体状况,以便我们合理选择手术时间,降低术后风险。

3.2 年龄与ALI 本研究表明术后发生ALI的平均年龄(50.23 ± 6.57)岁大于non-ALI平均年龄(44.34 ± 5.21)岁,这表明年龄与移植术后发生急性肺损伤成正相关,Logistic回归分析筛选出年龄是肝移植术后肺损伤的危险因素。这可能与高龄患者各个脏器功能随着年龄的增长发生退变,合成和代谢的机能降低,承受手术给机体应激创伤的能力较差有关。

3.3 术中输血与ALI 本研究显示大量输血是肝移植术后ALI的另一个主要危险因素。输血相关性急性肺损伤(transfusion related acute lung injury, TRALI)是输血并发的急性呼吸窘迫综合征,病死率为5%~8%^[13]。发生机制可能是:①手术、感染、炎症反应、血制品中的生物活性物质,使中性粒细胞活化激活损伤内皮细胞以致肺水肿;②抗原抗体反应使中性粒细胞激活,活性氧物质释放,肺毛细血管通透性增加、肺间质水肿,继而出现缺氧,抗原抗体反应也可直接损伤内皮细胞导致肺水肿的发生。本组46例ALI患者的术中输血量平均为(2768.55 ± 421.43)ml,高于non-ALI组患者,为肝移植术后发生ALI的独立危险因素,因此肝移植手术中尽可能减少异体血输注有助于降低术后ALI的发生。

3.4 术中输液与ALI 肝移植手术过程中需阻断下腔静脉和开放下腔静脉。这两个过程都不同程度地造成生命体征不稳定,为维持血流动力学的稳定,需快速输注大量液体。然而术中大量快速补液造成容量负荷过重,导致肺毛细血管压力升高,肺循环流体静压增加;胶体液使用过多,液体通过通透性增加的肺泡毛细血管,在肺泡和肺间质间积聚,造成肺水肿,导致急性肺损伤。本研究证实术中大量补液为肝移植术后发生ALI的危险因素,与Pirat等^[14]研究一致。

表6 方差分析表(指标 = 机械通气时间)

方差来源	自由度	平方和	均方	F	P
模型	1	700.9238	700.9238	0.1616	0.6882
误差	180	780807.7955	4337.8211		
总变异	181	781508.7193			

注:复相关系数: 0.0299 决定系数: 0.0009 剩余标准差Sy.x: 65.8621

3.5 术后机械通气与ALI 机械通气是肝移植术后患者的重要支持手段之一,但方法不当、时间过长会引起ALI的发生。已有报道^[18,19]证实机械通气超过48小时的患者肺损伤发生率明显高于通气时间较短的患者,机械通气时间超过72小时患者肺部并发症发生率为100%。机械通气所致肺损伤(ventilator induced lung injury, VILI)不仅可引起和加重肺部损伤,而且可引起患者死亡^[15]。Klompas等^[16]统计机械通气所致肺损伤发生率为6%~31.6%。原因可能与以下因素有关:①术后长时间的气管插管,使正常上呼吸道的黏膜免疫屏障损坏,降低了呼吸道防御功能,削弱了咳嗽反射和呼吸道的纤毛运动,造成分泌物长时间的黏附于气管壁;②过长时间吸入高浓度氧,使大量的活性氧及氧自由基在肺脏内产生,使肺组织及肺细胞生物膜受到损伤,从而导致细胞内及细胞间水肿的出现;也可使肺泡表面活性物质减少,增加肺泡表面张力,使肺通气及换气功能障碍继而导致肺水肿出现。本研究结果表明,46例患者术后ALI组平均拔管时间为(14.78 ± 1.48)小时,non-ALI组平均拔管时间为(8.65 ± 0.65)小时($P = 0.039$),可见术后机械通气与ALI的发生有显著关系,因此早期脱机拔管对降低肝移植术后肺损伤发生率意义重大。本研究还对术前MELD评分与机械通气时间以及术中补液与机械通气时间进行了直线回归分析,结果显示MELD评分与机械通气时间、术中补液与机械通气时间均无关联,与国外相关报道相符^[17]。

肝移植术后早期急性肺损伤发病机理的因素较多。本研究表明MELD评分、年龄、5天出入量差、5天总入量、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、无肝期时间、术中输血量、术中补液量和机械通气时间等8项变量对肝移植术后肺损伤有显著影响,而其中年龄、5天总入量、术中输血量、术中补液量和机械通气时间为肝移植术后早期急性肺损伤的危险因素。初步掌握慢性重型肝炎患者术后早期急性肺损伤的相关危险因素,有助于在临床工作中做出正确的评估、继而做到积极预防、全面诊治,这样才可有效提高肝移植患者术后生存率。

参考文献

- [1] Gray KD, MacMillan-Crow LA, Simovic MO, et al. Pulmonary MnSOD is nitrated following hepatic ischemia-reperfusion[J]. Surg

- infect (Larchmt),2004,5:166-173.
- [2] Afessa B, Gay PC, Plevak DJ, et al. Pulmonary complications of orthotopic liver transplantation[J]. Mayo Clin Proc,1993,68:427-434.
- [3] Durán FG, Piqueras B, Romero M, et al. Pulmonary complications following orthotopic liver transplant[J]. Transpl Int,1998,11:S255-S259.
- [4] Echániz A, Pita S, Otero A, et al. Incidence risk factors and influence on survival of infectious complication in liver transplantation[J]. Enferm Infect Microbid Clin,2003,21:224-231.
- [5] Singh N, Gayowski, Wagener MM, et al. Pulmonary infiltrates in liver transplant recipients in the intensive care unit[J]. Transplantation,1999,27:1138-1144.
- [6] 任锐,李乾国,杜成友. 肝移植术后急性肺损伤研究进展[J]. 中华内分分泌外科杂志,2009,3:54-57.
- [7] Overend TJ, Anderson CM, Lucy SD, et al. The effect of incentive spirometry on postoperative pulmonary complications: a systematic review[J]. Chest,2001,120:971-978.
- [8] 白春学,孙波. 急性呼吸窘迫综合征[M]. 上海:复旦大学出版社,2005:56-57.
- [9] Klompas M, Kulldorff M, Platt R, et al. Risk of misleading ventilator-associated pneumonia rates with use of standard clinical and microbiological criteria[J]. Clin Infect Dis,2008,46:1443-1446.
- [10] Paramesh AS, Husain SZ, Shneider B, et al. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portasystemic shunting: case report and review of literature[J]. Pediatr Transplant,2003,7:157-162.
- [11] Lee JM, Choi MS, Lee SC, et al. Prevalence and risk factors of significant intrapulmonary shunt in cirrhotic patients awaiting liver transplantation[J]. Taehan Kan Hakhoe Chi,2002,8:271-276.
- [12] Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and porto pulmonary hypertension[J]. Swiss Med Wkly,2003,133:163-169.
- [13] Pirat A, Ozgur S, Torgay A, et al. Risk factors for postoperative respiratory complications in adult liver transplant recipients[J]. Transplant Proc,2004,36:218-220.
- [14] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl Med,2000,342:1334-1339.
- [15] Torsten C, Schreiber MD, Walter A, et al. Lung injury caused by mechanical ventilation[J]. Contemporary Crit Care,2005,3:1-12.
- [16] Klompas M, Kulldorff M, Platt R, et al. Risk of misleading ventilator-associated pneumonia rates with use of standard clinical and microbiological criteria[J]. Clin Infect Dis,2008,46:1443-1446.
- [17] Lichtenstern C, Hochreiter M, Zehnter VD, et al. Pretransplant model for end stage liver disease score predicts posttransplant incidence of fungal infections after liver transplantation[J]. Mycoses,2012,10:23-27.
- [18] 李强,朱曦,么改琦,等. 影响肝移植术后机械通气时间的相关因素[J]. 中国误诊学杂志,2008,8:8065-8067.
- [19] Shieh WB, Chen CL, Wang KL. Respiratory changes and pulmonary complications following orthotopic liver transplantation[J]. Transplant Proc,1992,24:1486-1488.

收稿日期: 2014-11-24