

· 临床研究 ·

肺保护性通气对肝移植手术患者肺损伤血清生物标志物和炎症因子的影响

董兰 安丽娜 岳阳 蔡俊刚 陈晓阳 韩曙君

【摘要】 目的 观察肺保护性通气对肝移植手术患者肺损伤血清生物标志物和炎症因子的影响,探讨其对肝移植术后急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的影响。**方法** 选择行原位肝移植术的终末期肝病患者 60 例,男 42 例,女 18 例,年龄 21~62 岁,体重 43~80 kg,ASA II~IV 级。随机分为肺保护性通气组(P 组)和非肺保护性通气组(U 组),每组 30 例。所有患者分别于麻醉后手术开始前(T_1)、机械通气 3 h(T_2)、新肝期 2 h(T_3)及新肝期 4 h(T_4)检测肺动脉血中肺损伤血清生物标志物和炎症因子的水平,包括克拉拉细胞分泌蛋白 16(CC16)、表面活性蛋白(SP-D)及高级糖基化终末产物可溶性受体(sRAGE)、TNF- α 、IL-6 及 IL-8;于 T_1 ~ T_4 、术后 2 h(T_5)、拔管前(T_6)及术后 2 d(T_7)行桡动脉血血气分析。记录患者术后清醒时间、拔管时间、ICU 停留时间及 ALI 的发生情况。**结果** 与 T_1 时比较, T_2 ~ T_4 时两组血清 CC16 浓度明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$); T_3 时两组 SP-D、sRAGE、TNF- α 、IL-6 及 IL-8 浓度明显升高($P<0.01$); T_4 时 sRAGE、TNF- α 、IL-6 和 IL-8 浓度明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$); T_2 、 T_5 、 T_6 时两组氧合指数(OD)明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$), T_4 时 P 组明显降低($P<0.01$), T_3 、 T_4 时 U 组明显降低($P<0.01$)。 T_2 、 T_3 时 P 组 CC16 浓度明显低于 U 组($P<0.05$ 或 $P<0.01$); T_3 时 P 组 OI 明显高于 U 组($P<0.05$);P 组术后拔管时间明显短于 U 组[(8.9 $\pm$ 3.2)h vs (9.3 $\pm$ 2.8)h, $P<0.05$]。P 组术后 ALI 5 例(16.6%),U 组术后 ALI 7 例(23.3%),两组差异无统计学意义。**结论** 肺保护性通气可改善肝移植手术患者的氧合指数,缩短拔管时间,减轻肺损伤。

【关键词】 肺保护性通气;急性肺损伤;肺损伤血清生物标志物;炎症因子;肝移植

Effect of protective mechanical ventilation on plasma markers of lung injury and inflammatory mediators during general anesthesia for liver transplantation surgery DONG Lan, AN Li'na, YUE Yang, CAI Jungang, CHEN Xiaoyang, HAN Shujun. Department of Anesthesiology, General Hospital of Chinese People's Police, Beijing 100039, China

Corresponding author: HAN Shujun, Email: dlchina2000@126.com

【Abstract】 Objective To approach the effect of protective mechanical ventilation on acute lung injury after orthotopic liver transplantation, by observing changes of plasma markers of lung injury and inflammatory mediators. **Methods** Sixty patients scheduled for liver transplantation under general anesthesia, 42 males and 18 females, aged 21-62 years, weighing 43-80 kg, ASA physical status II-IV, were randomly divided into 2 groups: protective mechanical ventilation group (group P) and unprotective mechanical ventilation group (group U). Pulmonary artery blood for plasma markers of lung injury and inflammatory mediators were collected at the following time points: before operation (T_1), 3 hours after mechanical ventilation (T_2), 2 hours (T_3) and 4 hours in neohepatic stage (T_4). These mediators included clara cell secretory protein (CC16), surfactant proteins (SP-D), soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE), TNF- α , IL-6 and IL-8. Moreover, blood gas results were recorded at these 7 time points; T_1 - T_4 , 2 hours after operation (T_5), before tracheal extubation (T_6) and 2 days after operation (T_7). The postoperative awakening time, tracheal extubation time, ICU stay time and the incidence of ALI were recorded. **Results** Compared with T_1 , plasma level of CC16 in the two groups increased at T_2 and T_3 ($P<0.05$ or $P<0.01$), however, plasma level of SP-D, sRAGE, TNF- α , IL-6 and IL-8 did not increase until T_3 ($P<0.01$). Moreover, plasma level of sRAGE, TNF- α , IL-6 and IL-8 at T_4 were higher than those at T_1 ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with T_1 , OIs in the two groups increased at T_2 , T_5 and T_6 ($P<0.05$

基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)(2012AA021006)

作者单位:100039 北京市,武警总医院麻醉科

通信作者:韩曙君,Email:dlchina2000@126.com

or $P < 0.01$), while decreased at T_4 in group P ($P < 0.01$) and at T_3 and T_4 in group U ($P < 0.01$). In group P, patients showed a lower plasma level of CC16 at T_2 and T_3 ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), a higher OI at T_3 ($P < 0.05$) and an earlier tracheal extubation after operation [(8.9 ± 3.2) h vs (9.3 ± 2.8) h, $P < 0.05$] compared with group U. There was no significant difference of acute lung injury incidence between the two groups after operation, which was 5 (16.6%) and 7 (23.3%), respectively. **Conclusion** Protective mechanical ventilation may promote oxygenation index, and shorten tracheal extubation time, thus protect lung function of patients in liver transplantation to some extent.

【Key words】 Protective mechanical ventilation; Acute lung injury; Plasma markers of lung injury; Inflammatory mediators; Liver transplantation

肝移植(orthotopic liver transplantation, OLT)术后易发生急性肺损伤(acute lung injury, ALI),其发生率高达 34.2%~44.0%^[1],严重影响患者预后。研究显示呼吸机相关性肺损伤(ventilator-associated lung injury, VALI)是术后肺部并发症的影响因素之一^[2],肺保护性通气可减少 VALI,降低术后肺损伤的发生率^[3,4]。然而,肺保护性通气对肝移植患者术后 ALI 有何影响,尚未见相关报道。本研究拟通过观察肺保护性通气对肝移植患者肺损伤血清生物标志物和炎性因子的影响,探讨其对肝移植术后 ALI 的影响,降低肝移植术后 ALI 的发生率。

资料与方法

一般资料 本研究已获医院伦理委员会批准,并与患者及家属签署知情同意书。选择本院 2015 年 3 月至 2016 年 5 月行原位肝移植术的终末期肝病患者,性别不限,年龄 21~62 岁,体重 43~80 kg, ASA II~IV 级。手术方式均为经典非转流式原位肝移植术。排除标准: BMI ≥ 28 kg/m²;戒烟短于两个月;患自身免疫性疾病;术前合并呼吸系统疾病、糖尿病、门脉高压、严重感染及肾功能异常;术前卧床时间 > 1 个月;术前应用呼吸机;术中出血量 $> 3\,000$ ml;术后再次手术。患者随机分为肺保护性通气组(P 组)和非肺保护性通气组(U 组)。

麻醉方法 两组患者均采用静-吸复合全麻,麻醉诱导依次静脉注射咪达唑仑 0.03~0.05 mg/kg、丙泊酚 1~2 mg/kg、顺式阿曲库铵 0.10~0.12 mg/kg 和舒芬太尼 0.3~1.0 μ g/kg。麻醉维持:两组患者术中均吸入七氟醚(MAC 0.8~1.0%),静脉持续输注丙泊酚 2~4 mg·kg⁻¹·h⁻¹、顺式阿曲库铵 1~2 μ g·kg⁻¹·min⁻¹,间断推注舒芬太尼 0.2~0.4 μ g/kg。全麻机械通气方式:P 组 V_T 6~8 ml/kg, PEEP 3~10 cm H₂O,每 2 小时进行一次肺复张手法通气,保持平台压 ≤ 35 cm H₂O;U 组 V_T 10~12 ml/kg。两组患者无肝期均吸入纯氧,其他

各期 FiO₂ 50%~80%,根据血气结果调整呼吸参数,维持氧合指数(OI) > 300 mm Hg 和 $P_{ET}CO_2 < 45$ mm Hg。所有患者术中均连续监测 ECG、 $P_{ET}CO_2$ 、SpO₂ 及有创监测动脉压(IBP)、CVP 和肺动脉楔压(PAWP)。术毕转入 ICU 后,两组患者机械通气方式分别沿用术中的通气模式,并根据自主呼吸恢复情况,改成同步间歇指令通气模式。拔管指征^[5]:麻醉清醒,自主呼吸恢复,试脱机 30 min 后 OI > 300 mm Hg,内环境及循环稳定,可考虑拔除气管导管。

观察指标 分别于麻醉后手术开始前(T_1)、机械通气 3 h(T_2)、新肝期 2 h(T_3)及新肝期 4 h(T_4),经肺动脉漂浮导管采集肺动脉血。采用 ELISA 法检测血清生物标志物包括克拉拉细胞分泌蛋白 16(CC16)、表面活性蛋白(SP-D)及高级糖基化终末产物可溶性受体(sRAGE),炎性因子包括 TNF- α 、IL-6 及 IL-8。于 $T_1 \sim T_4$ 、术后 2 h(T_5)、拔管前(T_6)、术后 2 d(T_7),经桡动脉采血进行血气分析。记录术后拔管时间、ICU 停留时间及 ALI 的发生情况。ALI 的诊断标准依据 1994 年欧美联席会议标准^[6]:(1)急性起病;(2)OI < 300 mm Hg;(3)后前位胸部 X 线片示双侧肺浸润影;(4)PAWP < 18 mm Hg 或临床尚无左心房高压的证据。

统计分析 采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内比较采用重复测量数据方差检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入终末期肝病患者 60 例,男 42 例,女 18 例,其中乙型肝炎肝硬化 26 例,丙型肝炎肝硬化 1 例,酒精性肝硬化 5 例,慢性重症肝炎 14 例,肝硬化伴肝癌 14 例。两组患者年龄、BMI、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)

评分、手术时间、无肝期时间及输血量差异无统计学意义(表 1)。

与 T_1 时比较, $T_2 \sim T_4$ 时两组血清 CC16 浓度明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); T_3 时两组 SP-D、sRAGE、TNF- α 、IL-6 和 IL-8 浓度明显升高($P < 0.01$); T_4 时 sRAGE、TNF- α 、IL-6 和 IL-8 浓度明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。 T_2 、 T_3 时 P 组 CC16 浓度明显低于 U 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)(表 2)。

与 T_1 时比较, T_2 、 T_5 、 T_6 时两组 OI 明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), T_4 时 P 组明显降低($P < 0.01$), T_3 、 T_4 时 U 组明显降低($P < 0.01$); T_3 时 P 组 OI 明显高于 U 组($P < 0.05$)。(表 3)。

P 组拔管时间明显短于 U 组[(8.9 $\pm$ 3.2) h vs (9.3 $\pm$ 2.8) h, $P < 0.05$]。ICU 停留时间 P 组[(3.5 $\pm$ 1.2) d]和 U 组[(4.1 $\pm$ 1.1) d]差异无统计

学意义。P 组 ALI 5 例(16.6%), U 组 ALI 7 例(23.3%), 两组差异无统计学意义。

讨 论

ALI 影响因素较多, 涉及炎症因子、呼吸机相关性肺损伤等^[7~9]。研究表明, 肺保护性通气可以降低术后肺部并发症的发生率及死亡率, 明显改善患者预后^[3,4]。肝移植手术患者机械通气时间长, 加之移植手术全身炎症反应综合征严重, 大量释放的炎症因子更增加了术后 ALI 的发生率^[10], 严重影响患者预后。本研究通过观察肺保护性通气对肝移植患者术中肺损伤血清生物标志物及炎症因子的影响, 探讨其对肝移植患者术后 ALI 的影响, 旨在进一步完善肝移植手术的肺保护措施。

肺特异性相关蛋白是由肺上皮细胞合成和分

表 1 两组患者一般情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI (kg/m ²)	MELD 评分(分)	手术时间(h)	无肝期时间(min)	输血量(ml)
P 组	30	41.5 $\pm$ 6.3	21.7 $\pm$ 3.4	17.3 $\pm$ 2.6	8.9 $\pm$ 0.9	49.4 $\pm$ 3.1	1 104.7 $\pm$ 136.2
U 组	30	44.3 $\pm$ 7.7	22.1 $\pm$ 4.7	18.1 $\pm$ 2.1	9.1 $\pm$ 1.0	48.9 $\pm$ 2.8	1 005.4 $\pm$ 153.5

表 2 两组患者不同时点肺损伤血清生物标志物及炎症因子的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T_1	T_2	T_3	T_4
CC16 (ng/ml)	P 组	30	5.2 $\pm$ 1.0	6.1 $\pm$ 1.3 ^a	9.8 $\pm$ 2.1 ^b	7.4 $\pm$ 2.3 ^b
	U 组	30	4.7 $\pm$ 0.6	7.2 $\pm$ 1.5 ^{bc}	11.3 $\pm$ 1.8 ^{bd}	7.2 $\pm$ 2.3 ^b
SP-D (ng/ml)	P 组	30	12.3 $\pm$ 4.1	13.3 $\pm$ 3.9	15.3 $\pm$ 2.4 ^b	12.6 $\pm$ 1.8
	U 组	30	11.7 $\pm$ 3.3	12.6 $\pm$ 3.6	14.8 $\pm$ 3.0 ^b	13.1 $\pm$ 1.5
sRAGE (pg/ml)	P 组	30	241.6 $\pm$ 23.3	258.5 $\pm$ 27.5	333.5 $\pm$ 31.3 ^b	311.8 $\pm$ 30.4 ^b
	U 组	30	226.8 $\pm$ 19.7	247.0 $\pm$ 22.4	336.8 $\pm$ 33.5 ^b	316.4 $\pm$ 29.9 ^b
TNF- α (pg/ml)	P 组	30	42.6 $\pm$ 4.2	44.3 $\pm$ 4.6	60.9 $\pm$ 4.3 ^b	52.8 $\pm$ 3.8 ^b
	U 组	30	45.7 $\pm$ 3.7	47.2 $\pm$ 4.9	62.8 $\pm$ 5.0 ^b	51.1 $\pm$ 5.1
IL-6 (pg/ml)	P 组	30	53.2 $\pm$ 6.7	57.6 $\pm$ 5.4	69.5 $\pm$ 6.3 ^b	64.3 $\pm$ 5.9 ^a
	U 组	30	49.4 $\pm$ 5.3	56.0 $\pm$ 4.7	72.1 $\pm$ 6.1 ^b	62.9 $\pm$ 5.2 ^b
IL-8 (pg/ml)	P 组	30	50.7 $\pm$ 3.1	51.2 $\pm$ 3.6	67.2 $\pm$ 4.1 ^b	65.1 $\pm$ 3.4 ^b
	U 组	30	52.4 $\pm$ 3.2	52.5 $\pm$ 4.0	70.1 $\pm$ 4.3 ^b	68.8 $\pm$ 4.0 ^b

注:与 T_1 比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$;与 P 组比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$

表 3 两组患者不同时点 OI 的比较(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6	T_7
P 组	30	361.2 $\pm$ 14.5	393.6 $\pm$ 19.1 ^a	352.7 $\pm$ 18.2	326.6 $\pm$ 13.1 ^b	395.3 $\pm$ 28.0 ^a	411.3 $\pm$ 36.4 ^b	387.2 $\pm$ 32.1
U 组	30	352.3 $\pm$ 20.0	381.1 $\pm$ 17.8 ^a	325.4 $\pm$ 17.9 ^{ac}	313.5 $\pm$ 18.7 ^b	390.1 $\pm$ 29.4 ^a	400.6 $\pm$ 29.9 ^b	379.7 $\pm$ 30.4

注:与 T_1 比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$;与 P 组比较, ^c $P < 0.05$

泌的一组蛋白质,其血清浓度与肺损伤的程度相关。普遍认为 CC16 是反映克拉拉细胞损伤和肺泡毛细血管屏障通透性改变的标志物^[11],SP-D 和 sRAGE 则分别可以反映肺泡 I 型和 II 型细胞的损伤和增生^[12,13]。本研究结果显示,在机械通气 3 h 时两组患者血清 CC16 浓度明显升高,但肺保护性通气组浓度较低,表明手术开始 3 h 即存在克拉拉细胞的损伤和肺泡毛细血管屏障通透性的增加,且肺保护性通气对克拉拉细胞和肺泡毛细血管屏障有一定的保护作用,有利于降低肺损伤的程度。新肝期移植肝脏恢复灌注后,TNF- α 、IL-6 及 IL-8 浓度开始明显升高,全身炎症反应严重,大量释放的炎症因子随循环进入肺,加重了克拉拉细胞的损伤和肺泡毛细血管屏障通透性的增加,同时伴有肺泡 I 型、II 型细胞的损伤和增生,导致血清 SP-D 和 sRAGE 浓度明显升高,肺损伤进一步加重,OI 下降。可见,新肝期的炎症反应综合征可能才是引起肺损伤、导致 OI 下降,甚至术后 ALI 的主要因素,而通气方式参与并加重了肺损伤。同时,由于 CC16 的分子量小,更容易透过毛细血管屏障进入血液^[14],能在 OI 出现改变之前较早的检测到其血清浓度的变化,因而临床可以参考血清 CC16 浓度来动态监测肺损伤的程度。另外,作为炎症介质的 sRAGE 在新肝期一直维持在较高的水平,提示 sRAGE 可能也参与了肺部的炎症反应,是加重 ALI 的另一重要因素。新肝期炎症反应综合征严重,两组患者 OI 出现了不同程度的降低,分别有 5 例和 7 例患者术后 OI<300 mm Hg,发生了 ALI,虽然其发生率组间无明显差异,但与非肺保护性通气组比较,肺保护性通气组新肝期 2 h 时 OI 较高,术后拔管时间较早,提示肺保护性通气对肺损伤有一定的保护作用,有利于术后早期拔管。

另外,本研究将继续观察 ALI 患者 CC16 浓度的动态变化规律,以期更好的指导临床预防和治疗 ALI。同时,为排除其他易感因素可能对肺损伤的影响,本研究排除了 BMI ≥ 28 kg/m²、戒烟短于两个月、合并呼吸系统疾病、术前应用呼吸机及术中出血量>3 000 ml 等患者。接下来的研究将进一步探讨肺保护性通气对易于发生肺损伤患者的影响,以期完善肝移植手术的肺保护措施。

综上所述,血清 CC16 浓度对临床监测肺损伤有一定的参考意义;机械通气参与了肝移植手术患

者克拉拉细胞的损伤和肺泡毛细血管屏障通透性的改变;肺保护性通气可减轻肝移植手术后肺损伤,可以作为肝移植手术肺保护的措施之一,但其对患者长期预后的影响尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Tallgren M, Höckerstedt K, Lindgren L, et al. Respiratory compliance during orthotopic liver transplantation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996, 40(6): 760-764.
- [2] 李庆红,郭晓东,张敏,等. 原位肝移植术后急性肺损伤的相关因素的临床分析. *现代生物学进展*, 2011, 21(11): 426-427.
- [3] Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*, 2013, 369(5): 428-437.
- [4] Severgnini P, Selmo G, Lanza C, et al. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology*, 2013, 118(6): 1307-1321.
- [5] 韩永仕,韦中余,张蓉. 成人原位肝移植术后早期急性肺损伤危险因素的临床研究. *中国医药导报*, 2016; 20(13): 124-127.
- [6] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149(3 Pt 1): 818-824.
- [7] Pinhu L, Whitehead T, Evans T, et al. Ventilator-associated lung injury. *Lancet*, 2003, 361(9354): 332-340.
- [8] Vlaar AP, Binnekade JM, Prins D, et al. Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: a nested case-control study. *Crit Care Med*, 2010, 38(3): 771-778.
- [9] Gothard J. Lung injury after thoracic surgery and one-lung ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006, 19(1): 5-10.
- [10] 朱蔚琳,何并文,胡彦艳,等. 不同通气模式对老年患者肺炎性因子的影响. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(8): 755-757.
- [11] McAuley DF, Matthay MA. Clara cell protein CC16. A new lung epithelial biomarker for acute lung injury. *Chest*, 2009, 135(6): 1408-1410.
- [12] 李瑞,周立新. 肺泡表面活性物质蛋白 D 与急性肺损伤关系的研究进展. *医学综述*, 2012, 18(24): 4141-4144.
- [13] 吉萍,俞敏,田兆方. 晚期糖基化终末产物受体与肺发育及肺损伤. *国际儿科杂志*, 2013, 40(5): 454-457.
- [14] Wutzler S, Lehnert T, Laurer H, et al. Circulating levels of Clara cell protein 16 but not surfactant protein D identify and quantify lung damage in patients with multiple injuries. *J Trauma*, 2011, 71(2): E31-E36.

(收稿日期:2016-11-19)