

关于肝移植围术期的用血原则

沈中阳

输血治疗曾经是外科手术中的重要治疗手段。时至今日,尽管已经有许多实验和临床证据表明不适当的和过量输血会导致不良的临床预后,然而血红蛋白 $<100\text{ g/L}$ 或血细胞比容 <0.30 的输血指征仍然被广大的临床医生普遍接受和应用。肝脏移植是最大型的腹部外科手术,手术过程复杂,患者凝血功能不良,大多数患者术前因合并消化道出血、脾功能亢进、营养不良、感染等诸多因素而已经存在贫血,因此术中需输入大量红细胞和血浆等血液制品。在肝移植开展的早期阶段,每例肝移植手术消耗的血资源均在 10^4 水平,随着外科技术和相关麻醉水平的提高,肝移植手术的输血量已经减少,但在多数情况下肝移植手术过程中仍要输入超过 10 U 的红细胞,而且在多数医疗机构还得持着较为开放的输血标准。由于肝移植手术平均输血量,除了存在血源紧张问题外,输血所带来的潜在危害,包括我们已知的输血相关疾病传播、输血反应等,还包括我们未予足够重视的输血相关性急性肺损伤(TRALI)、输血对微循环和免疫的不良影响等均是不争的事实。众多临床资料已证明,肝移植术中大量出血和大量输血是影响肝移植早期预后的独立危险因素,所以科学地选择输血指征不仅可以优化血资源的利用,更可以改善肝移植手术的临床预后。

1 正确理解机体对贫血的代偿

临床医生对于机体贫血代偿机制的认识是指导其正确作出输血决策的必要条件。需要指出的是,对机体耐受贫血程度的判断应该以正常循环血容量为前提,即在应用晶体液和胶体液纠正血容量的基础上,机体通过对周身和局部组织循环血流量的调节和氧解离曲线右移实现对急性等容贫血的代偿。输血虽然也可以提高容量负荷,但并非维持容量的首要选择。

机体代偿急性贫血的机制包括回心血量增多,同时心脏后负荷减低,心排血量增加;重要的器官组织如心脏和脑组织微循环充盈以保证最大限度的氧摄取;贫血还通过刺激增加红细胞中 $2,3\text{-二磷酸甘油}(2,3\text{-DPG})$ 的含量,导致氧解离曲线右移而有利于氧的释放^[1]。在清醒与麻醉状态下,人心血管系统对急性贫血的反映稍有不同,在清醒状态下是通过增加心率和每搏量来增加心排血量,而在麻醉状态下仅表现为每搏量增加,因此麻醉状态下的急性贫血患者出现心动过速应考虑血容量不足的因素。

评估输血指征时需考虑的另一个重要因素是机体对贫血的耐受性,不同的器官组织对贫血的耐受能力不同。在确定输血的指征时应当充分考虑患者对贫血的耐受能力和其对贫血的代偿能力,输血指征并没有一贯不变的“标准”。肝移植手术中患者内环境和血流动力学变化大,应综合患者心血管功能、年龄、动脉血氧合情况、混合静脉血氧分压、心排血量和血容量以及外科因素,来预测氧合不良的危险程度。需要强调的是,输注红细胞的目的是改善患者氧供条件,临床上检测血红蛋白(Hb)或血细胞比容(HCT)是重要的和可行的,但绝非单一参照。对于术前存在心肺疾患、高龄、手术困难出血超过 $2\,000\text{ ml}$ 等高危人群,采用右心导管监测氧输送量和氧消耗量可以更好地指导临床输血治疗。

2 肝移植手术患者的成分输血和自体血液回输

输血的主要目的是:①通过提高Hb含量增加血氧的输送量以维持组织氧供;②维护机体的止血、凝血功能;③维持有效的容量负荷。不同的目的有赖于不同的血液成分,肝移植患者依据不同的治疗目的进行成分输血是合理和必要的。为了提高血氧输送,同时最大程度地避免同种异体人白细胞抗原(HLA),肝移植围术期不主张输全血;少白细胞的红细胞和浓缩红细胞是临床应用最多的血液成分,避免同种异体白细胞的输入还可降低输血相关肺损伤、移植物抗宿主反应以及巨细胞病毒感染的发生;血浆具有一系列综合治疗价值,可用于抗休克、免疫、止血和解毒等。肝移植围术期主要使用新鲜冰冻血浆(FFP),目的是保存凝血因子V和Ⅷ。在理论上受血者接受了血浆分离过程中混入的少量红细胞、白细胞、血小板等同种抗原,有对同种抗

作者单位:300192 天津市第一中心医院器官移植中心

作者简介:沈中阳(1962-),男(汉族),辽宁沈阳人,教授,硕士研究生导师,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。

原产生抗体的潜在可能。如果为了补充凝血因子,凝血酶原复合物(主要含有Ⅸ、Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ因子)、纤维蛋白原、基因重组Ⅶ因子和Ⅷ因子是更好的选择。肝移植患者血小板计数降低是普遍现象,输注血小板的指征应视患者出血情况综合判断;同时应注重纠正血液成分消耗和减少的原因,在肝移植围术期中常见原因包括与外科技技术相关的出血、感染、弥漫性血管内凝血、骨髓抑制、药物毒副作用、脾功能亢进、营养不良等。

由于肝病患者术前状态较差,实施术前自体采血贮存技术的可能性很低。目前术中手术区血液回收洗涤的红细胞寿命已与异体血相当,2,3-DPG 的含量显著高于异体库血。虽然体外实验证实白细胞滤膜可以除去 75% 的肝肿瘤细胞,但对于肿瘤患者术中血液回输的安全性尚无定论,目前不推荐用于肿瘤患者。由于回收方式中绝大多数凝血因子被清除,故大量输注时应补充凝血因子和血小板。

3 大量输血后的并发症

大量输血是指一次输血超过患者自身血容量的 1.0~1.5 倍,或 1 h 内输血 $>1/2$ 的自身血容量,或输血速度 >1.5 kg/min。大量输血会导致许多潜在的危險,包括出血倾向、溶血反应、高钾血症、枸橼酸中毒、酸碱平衡紊乱、低体温、供氧能力下降等,除此之外,大量输血后的 TRALI 和免疫抑制导致的不良临床预后甚至死亡越来越受到关注。肝移植手术中经常需要大量输血和在短时间内快速输血,输血导致的不良反应发生几率会明显增加,但是由于肝移植的临床过程复杂,输血相关的并发症容易被忽视和低估。

3.1 TRALI: TRALI 是导致输血相关性死亡的首要原因,是大量输血最重要的不良临床后果之一。大量输血作为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)发生的危险因素早在 1967 年首先由 Ashbaugh 等报道,但由于接受大量输血的患者多同时伴有严重创伤、休克和组织再灌注损伤等其他危险因素,将 TRALI 作为独立的诊断是在 20 世纪 80 年代。2005 年美国国立心肺血液研究所对 TRALI 的定义重新进行了规定,旨在推动对 TRALI 的更深入研究。在新规定中,TRALI 定义为:①肺动脉压 ≤ 18 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),或者无左房压升高的临床证据;②胸部 X 线正位片可见双侧肺浸润;③氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mm Hg;④症状发生在输注血或血制品期间或输注之后的 6 h 内^[2]。

大量输血可能通过下列四方面的机制导致肺损伤^[3]:①同种异体间的抗原抗体反应,即供者血浆中存在白细胞抗体(IgG 或 IgM)与受者白细胞起反应并激活补体,引起中性粒细胞黏附和呼吸爆发导致急性肺损伤(ALI);②异体血源中的细胞或体液因子诱导非特异性全身炎症反应;③异体血源介导的免疫应答反应:通过 ALI 发生、发展的共同通路导致类似脓毒症诱发的 ALI 的病理过程,而血小板活化因子(PAF)被认为是脓毒症及 ALI/ARDS 形成过程中的重要介质;④抗体也可不通过与受体白细胞反应而直接攻击肺内皮细胞。在广泛存在毛细血管通透性增加的基础上,出现液体负荷可能加重肺水肿和肺损伤。

TRALI 也是目前肝移植手术患者重症监护室(ICU)住院时间延长和医疗费用增加的主要原因之一,在合并其他病理状态时病死率更高,即使患者得以生存,在病愈后至少 1 年内仍会面临呼吸功能减退和生活质量下降。因此预防 TRALI 发生和积极的干预治疗同等重要,采用减少血浆输入和给予去除白细胞血都可降低 TRALI 发生率。

3.2 输血相关性移植物抗宿主病(transfusion associated graft-versus-host disease, TA-GVHD): TA-GVHD 是发生在严重免疫缺陷宿主的另一种严重异体输血并发症。临床表现为输血后 10 余日出现高热、皮疹、白细胞和血小板降低、序贯性多器官功能衰竭。输血后异体 T 细胞在宿主体内分裂增殖引发一系列免疫病理改变是 TA-GVHD 发病的免疫学基础。如果在宿主血液或组织的浸润淋巴细胞中发现嵌合体细胞和 HLA 特异性抗体则可以确诊。

应该强调,无论怎样的输血和节血方式都不是绝对安全和有效的,正确输血的决策不仅仅是选择合理的输血指征,而且应准确把握输血时机,及时纠正各种导致血液成分消耗的病因,保证有效循环容量和内环境稳定,这些都有助于节血策略的成功实施。

参考文献:

- 1 Madjdipour C, Spahn D R, Weiskopf R B. Anemia and perioperative red blood cell transfusion; a matter of tolerance[J]. Crit Care Med, 2006, 34(Suppl 5): S102-108.
- 2 Toy P, Popovsky M A, Abraham E, et al. Transfusion-related acute lung injury; definition and review[J]. Crit Care Med, 2005, 33: 721-726.
- 3 Mair D C, Hirschler N, Eastlund T. Blood donor and component management strategies to prevent transfusion-related acute lung injury (TRALI)[J]. Crit Care Med, 2006, 34(Suppl 5): S137-143.

(收稿日期: 2006-05-24) (本文编辑: 李银平)