

肝移植术后危重患者血浆脂质过氧化物的变化及意义

刘淳 周孝思 耿秋明

【摘要】 目的 研究肝移植患者术后血浆中脂质过氧化物(LPO)与术后病情变化的关系。**方法** 测定了 18 例肝移植患者术后 21 d 内血浆中 LPO 的水平,分析其与预后的关系。**结果** 血浆 LPO 在病情明显恶化前有所升高,尤其在死亡组患者持续升高,其升高的峰值明显高于存活患者,血浆 LPO 峰值超过 $10 \mu\text{mol/L}$ 的患者死亡几率(5/6)高于血浆 LPO 峰值低于 $10 \mu\text{mol/L}$ 的患者(1/12),两组病死率差异有显著性意义($P < 0.01$),血浆 LPO 日变化率超过 $1.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的患者死亡几率(4/5)高于血浆 LPO 日变化率低于 $1.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的患者(2/13),两组病死率差异有显著性意义($P < 0.01$)。**结论** 术后检测血浆 LPO 对正确判断患者病情危重程度有重要的临床价值,可作为常规检查。

【关键词】 自由基; 脂质过氧化; 肝移植

中图分类号: R657.3; R363.27 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-0603(2004)01-0033-03

Significance of Changes in plasma lipid peroxide levels in critical lyill patients after liver transplantation

LIU Chun*, ZHOU Xiao-si, GENG Qiu-ming. * The Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China; Corresponding author: LIU Chun, Tianjin Union Hospital, Tianjing 300050, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between plasma lipid peroxide (LPO) levels and prognosis in critically ill patients after liver transplantation. **Methods** Plasma LPO levels were measured in 18 patients within 21 days after liver transplantation, and their relations to the prognosis were analyzed. **Results** Plasma LPO levels were markedly elevated in patients before state of illness got severe, especially in those with fatal outcome. The peak LPO levels were much higher in non-survivors than in survivors, and mortality rate in patients whose plasma LPO exceeding $10 \mu\text{mol/L}$ (5/6 cases) was significantly higher than those under $10 \mu\text{mol/L}$ (1/12 cases, $P < 0.01$). The mortality rate in patients with daily fluctuation range of plasma LPO levels over $1.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ was higher than those under $1.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, and the difference was significant between two groups ($P < 0.01$). **Conclusion** Measurement of plasma LPO level might be of clinical significance to properly judge the critically ill conditions, and it can be used as routine examination for patients after liver transplantation.

【Key words】 free radicals; lipid peroxide; liver transplantation

CLC number: R657.3; R363.27 **Document code:** A **Article ID:** 1003-0603(2004)01-0033-03

目前肝移植已成为治疗终末期肝脏疾病的惟一有效手段。随着操作技术的不断改进,出现了大量长期存活的患者,但仍然有一部分患者由于不同原因造成肝脏的损害甚至死亡。我们以前的研究已显示,自由基在肝移植术后患者的预后预测中有重要意义^[1]。脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)是游离或结合的不饱和脂肪酸受自由基作用而形成的过氧化物。本实验中测定了肝移植术后危重患者血浆脂质过氧化物,分析其与预后的关系,旨在为进一步研究自由基在肝移植中的作用提供资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料:连续选取 2001 年 5 月—2002 年 2 月在北京大学第三医院外科住院行原位肝移植手

术的 18 例患者,其中男 16 例,女 2 例;年龄 29~62 岁,平均 49.72 岁。术前肝脏原发病:肝炎后肝硬化 6 例,酒精性肝硬化 2 例,胆汁性肝硬化 1 例,原发性肝癌 7 例,急性重型中毒性肝炎 1 例,肝移植术后肝坏死 1 例。术前肝功能分级:Child B 级 6 例,Child C 级 12 例。移植肝热缺血时间平均 6 min,冷缺血时间平均 9.3 h,无肝期时间平均 2.49 h。18 例患者中有 12 例存活(5 例有病理学检查明确证实发生排斥反应),有 5 例于术后早期死亡,1 例于术后 75 d 死于严重感染。免疫移植药物:术中门静脉开放前给予甲基氢化泼尼松 1 000 mg,术后抗排斥使用 FK506+骁悉+泼尼松三联疗法。

1.2 标本测定项目及方法:全部患者分别于术后第 1、2、3、4、5、6、7、9、11、14、17 和 21 d 取血,置于肝素抗凝管中,以 $1\,100\text{g}$ 离心 10 min,取血浆贮存于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱待测。实验仪器为 RF-5000 型荧光分光光度计(岛津公司, Japan)。血浆中 LPO 采用改良

作者单位:100083 北京,北京大学第三医院(刘淳,周孝思,耿秋明);天津市天和医院普外科(刘淳)

作者简介:刘淳(1966-),男(汉族),贵州省黄平人,医学博士,副主任医师。

硫代巴比妥酸法。

1.3 统计学方法:计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,全部数据均用 Epi Info 2000 进行四格表精确概率法检验,显著性差异标准为 $P<0.05$ 。

2 结果

2.1 与排斥反应的关系:在 5 例术后病理诊断为排斥的患者中都观察到,病理诊断明确有急性排斥前 0~11 d 血浆 LPO 开始升高, LPO 开始升高平均早于病理诊断 6.4 d,说明与排斥反应关系密切;但是在严重细菌感染(体温超过 40℃,血白细胞超过 $20\times 10^9/L$)、霉菌感染、肝功能不良的血清丙氨酸转氨酶(ALT)持续升高,临床怀疑有排斥,及病情恶化之前,也均可见到血浆 LPO 升高,无论在升高峰值还是在日变化率方面,与发生排斥的患者区别不很明显(见图 1 和 2)。

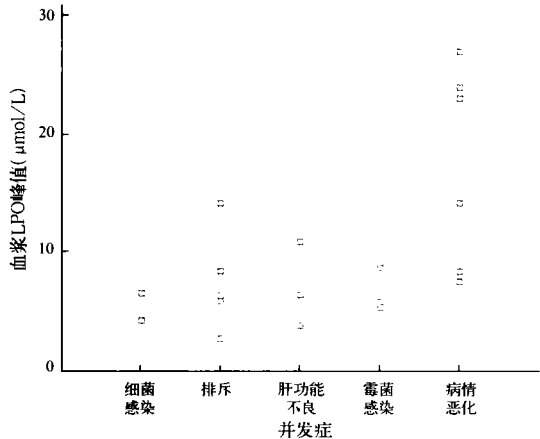


图 1 血浆 LPO 增高峰值与并发症的关系

Fig. 1 Relation on elevating peak of plasma LPO and complications

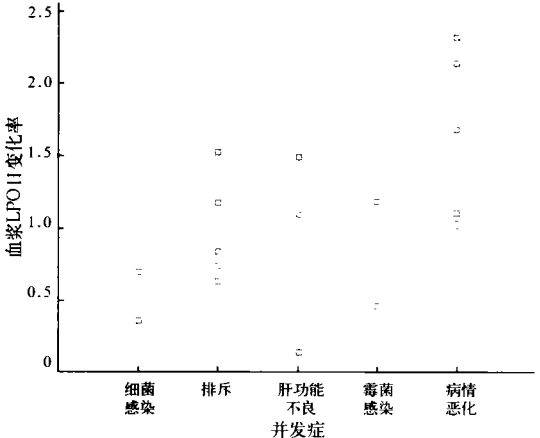


图 2 血浆 LPO 日变化率与并发症的关系

Fig. 2 Relation on daily change of plasma LPO and complications

2.2 与病情转归的关系:通过对术后各项指标的观察发现,血浆 LPO 在病情明显恶化前有所升高,尤其在死亡组患者持续升高,升高的峰值明显高于存

活者(见图 3)。将 LPO 标准定为 10 $\mu\text{mol/L}$ 进行统计分析,发现血浆 LPO 峰值超过 10 $\mu\text{mol/L}$ 的患者死亡几率(5/6)高于血浆 LPO 峰值低于 10 $\mu\text{mol/L}$ 的患者(1/12),两组病死率的差异有显著性意义(Fisher 精确概率法, $P<0.01$),见表 1。血浆 LPO 日变化率见图 4。若将血浆 LPO 日变化率定为 1.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,患者分两组进行统计学检验,发现血浆 LPO 日变化率超过 1.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的患者死亡几率(4/5)高于血浆 LPO 日变化率低于 1.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的患者(2/13),两组患者病死率差异具有显著性意义(Fisher 四格表精确概率法, $P<0.01$),见表 2。因此,从本组资料来看,若日升高率 $>1.0\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 说明病情加重,若日升高率 $>1.2\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 则预示着死亡。

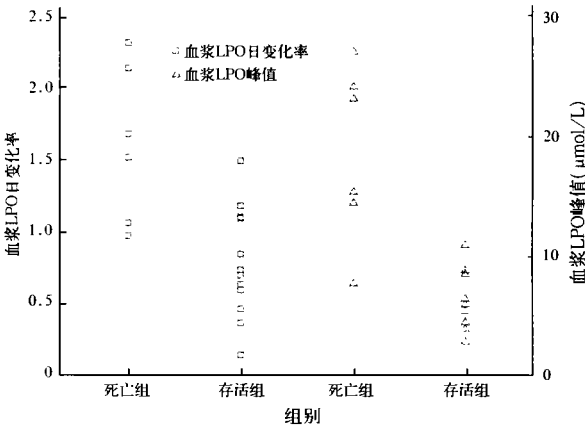


图 3 血浆 LPO 升高峰值和日变化率与预后的关系

Fig. 3 Relation on the elevating peak and daily change of plasma LPO and prognosis

表 1 血浆 LPO 升高峰值与患者预后的关系

Tab. 1 Relation on the elevating peak of plasma LPO and prognosis

血浆 LPO 升高峰值	预后		例
	死亡	存活	
$\geq 10\ \mu\text{mol/L}$	5	1	6
$< 10\ \mu\text{mol/L}$	1	11	12
合计	6	12	18

注: Fisher 精确概率法; $P<0.01$

表 2 术后血浆 LPO 日变化率与预后的关系

Tab. 2 Relation on the daily change of plasma LPO and prognosis

血浆 LPO 日变化率	预后		例
	死亡	存活	
$\geq 1.2\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	4	1	5
$< 1.2\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	2	11	13
合计	6	12	18

注: Fisher 精确概率法; $P<0.01$

3 讨论

据统计^[2],肝移植术后约有 2/3 的患者发生排斥反应,肝脏被普遍认为是免疫特惠器官,所以术后的排斥反应远不如肾移植那样严重。临床上患者出现急性排斥可表现为发热、肝区不适、黄疸加深、胆汁分泌骤减和颜色变淡、肝功能异常、血清胆红素急剧上升。但作为诊断的指标来说,肝功能及胆红素等生化检查灵敏度不够,不能正确反映排斥反应的严重程度,对早期诊断及早期治疗有很多限制。目前最可靠的方法仍然是传统的肝脏穿刺病理学检查,其灵敏度可达 95%^[3],但是它毕竟属于有创检查,尤其是肝移植患者凝血功能不良,有可能造成出血,所以不可能每日常规检查。而其它一些监测指标,包括 α -谷胱甘肽 S-转移酶(GST)、淋巴细胞总数、T 细胞转化能力、T 细胞各亚群百分数的改变、细胞因子及其受体水平(如白细胞介素-2、6 和 8)、肿瘤坏死因子、黏附分子等,虽然这些监测指标可能对排斥反应的发生、疗效评价及预后判断提供有意义的线索,但确切诊断仍需结合临床及穿刺活检进行综合分析^[4]。肝移植排斥反应是一种以细胞免疫为主、体液免疫反应为辅的特异性免疫反应。研究表明排斥反应与自由基有关,Auer 等^[5]测定了 4 例肝移植、16 例心脏移植患者术后血清丙二醛(MDA),发现移植后患者血清 MDA 比正常人升高,排斥反应重的患者血清 MDA 明显高于轻度排斥者。Shiraishi 等^[6]认为单核细胞和中性粒细胞在急性排斥中具有很重要的作用,它们都能产生有毒性的活性氧,对组织造成损害,在鼠的肺移植模型中发现急性排斥时 MDA 升高,而 SOD 可明显减轻排斥严重程度,Sherk 等^[7]测定了肾移植术后发生排斥患者的血浆及肾组织中 MDA,也发现明显增高。

本组在 5 例术后病理诊断排斥的患者中都观察到在病理诊断明确有急性排斥前 0~11 d 血浆 LPO 开始升高,平均早于病理诊断 6.4 d,说明与排斥反应关系密切。但是在细菌感染、霉菌感染、肝功能不良及病情恶化之前,也均可见升高。由于从升高的幅度和时间上不太容易区分这几种情况,因此似乎显得对诊断排斥反应的特异性并不很强。从另一角度考虑,无论是严重感染还是病情恶化,都能从临床角度清晰地判别出来,只有肝功能不良与急性排斥不好区分,但是至少对诊断有很重要的参考价值。从本组资料来看,虽然血浆 LPO 在肝移植术后急性排斥反应中提前出现升高,对病情变化的反映还是比较敏感的,因此,在一定程度上具备了成为预测排斥反

应指标的潜力,但还应进一步研究如何与其它因素区别开来。更为现实的是,由于它们在其它原因导致病情变化之前也能提前开始升高,因此可作为预测病情变化的一个标志。

还有研究显示了活性氧自由基及脂质过氧化与器官损害的关联^[8],自由基可以进一步加重全身损害,出现多器官衰竭,导致死亡。通过对术后的观察,发现血浆 LPO 在病情明显恶化前有所升高,尤其是最终死亡的几个患者都显示持续升高,升高的峰值明显高于存活者。将 LPO 标准定为 10 $\mu\text{mol/L}$ 。进行统计分析发现,血浆 LPO 峰值超过 10 $\mu\text{mol/L}$ 的患者死亡几率(5/6)显著高于血浆 LPO 峰值低于 10 $\mu\text{mol/L}$ 者(1/12),但仅看峰值变化对临床帮助不大,因此我们考察了日升高率:虽有少部分重叠,可能使判别效率低于峰值,但对临床判断病情变化很有帮助,因为如果等到出现峰值再去处理,就会错过最佳治疗时机,使患者病情无法逆转。因此,如果观察到日变化率升高到一定程度,就应引起医生的高度重视,虽然可能有很少比率的误判,但对大多数患者来说,能争取时间,采取必要措施,挽救生命。本结果显示,血浆 LPO 日变化率与患者的病死率高低及预后密切相关,高于 1.0 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时说明病情加重,高于 1.2 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 可预示患者死亡,这一发现充分说明,血浆 LPO 反映了自由基损害程度,是术后预测病情加重的重要的指标。

参考文献:

- 1 刘淳,周孝思,耿秋明.肝移植术前测定氧自由基相关指标在预后判别中的价值[J].中国危重病急救医学,2003,15(9):560-562.
- 2 郑树森主编.肝脏移植[M].第1版.北京:人民卫生出版社,2001.322.
- 3 Snover D C, Freese D K, Sharp H L, *et al.* Liver allograft rejection: an analysis of the use of biopsy in determining outcome of rejection[J]. Am J Surg Pathol, 1987, 11(1): 1-10.
- 4 Dickson R C, Lauwers G Y, Rosen C B, *et al.* The utility of noninvasive serologic markers in the management of early allograft rejection in liver transplantation recipients [J]. Transplantation, 1999, 68(2): 247-253.
- 5 Auer T, Khoschsorur G A, Rabl H, *et al.* Detection of lipid peroxidation products by malondialdehyde (MDA - TBA reaction) in organ transplantation [J]. Transplant Proc, 1995, 27(5): 2749-2751.
- 6 Shiraishi T, Kuroiwa A, Shirakusa T, *et al.* Free radical - mediated tissue injury in acute lung allograft rejection and the effect of superoxide dismutase [J]. Ann Thorac Surg, 1997, 64(3): 821-825.
- 7 Sherk R L, Balasubramaniam K A, John G T, *et al.* Free radical injury in human renal allograft rejection [J]. Indian J Med Res, 1994, 100: 70-72.
- 8 高野裕久. 休克、成人呼吸窘迫综合征、多脏器功能衰竭、DIC 与自由基 [J]. 日本医学介绍, 1994, 15(7): 302-303.

(收稿日期:2003-12-08 修回日期:2003-12-19)

(本文编辑:李银平)