

Res, 2007, 35(Database issue):D431-438.

- [34] Oshikawa M, Sugai Y, Usami R, et al. Fine expression profiling of full-length transcripts using a size-unbiased cDNA library prepared with the vector-capping method [J]. DNA Res, 2008, 15(3):123-136.
- [35] Aboge GO, Jia H, Terkawi MA, et al. Cloning, expression, and characterization of Babesia gibsoni dihydrofolate reductase-thymidylate synthase; inhibitory effect of antifolates on its catalytic activity and parasite proliferation [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(11):4072-4080.

- [36] Kakita M, Murase K, Iwano M, et al. Two distinct forms of M-locus protein kinase localize to the plasma membrane and interact directly with S-locus receptor kinase to transduce self-incompatibility signaling in Brassica rapa [J]. Plant Cell, 2007, 19(12):3961-3973.
- [37] Toyooka K, Goto Y, Asatsuma S, et al. A mobile secretory vesicle cluster involved in mass transport from the golgi to the plant cell exterior [J]. Plant Cell, 2009, 21(4):1212-1229.

(收稿日期:2010-11-18 修回日期:2011-03-07)

· 综 述 ·

逆行自体血预充体外循环技术的临床应用

杨天德

(第三军医大学新桥医院麻醉科, 重庆 400037)

关键词:逆行自体血预充; 体外循环; 冠状动脉旁路移植术

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.16.035

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)16-1642-03

逆行自体血预充(retrograde autologous priming, RAP)是一种新的预充技术,在患者体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)前,尽可能使用患者自身血液来替换体外循环管路中的晶体预充液。1998年Rosengart和DeBois提出RAP概念以来^[1-2],国内外学者相继将这一新的预充技术用于体外循环的心血管手术中^[3-4],本文就RAP产生背景、基本方法、临床应用与研究以及相关争议等方面进行综述。

1 RAP产生的背景和基本方法

1.1 RAP的产生背景 主要有两个方面^[3]:一是复杂的心血管手术往往需要大量库血或血液制品的输注,而血源紧张、输血带来的免疫反应及病毒播散等问题促使人们探求新的血液保护措施及减少用血的方法,以降低异体输血需求,因此,RAP应运而生;二是体外循环常规的晶体液预充不可避免地带来严重的血液稀释和血浆胶体渗透压下降,而严重的血液稀释和血浆胶体渗透压下降都将对机体产生不利影响。体外循环中红细胞比容(hematocrit, Hct)的最佳水平目前存在争议,而明确的红细胞输注指南也尚未建立。通常认为低温体外循环时,Hct为14%~15%,人体是可以耐受的且没有不良反应,但也有人认为Hct低于23%或24%时,会造成机体氧供需不平衡,导致组织缺氧以及心肌功能障碍,增加术后并发症的发生率和死亡率;晶体液预充可使体外循环初始血浆胶体渗透压降低37%~60%,将大大增加重要脏器(心、肺、胃肠)和皮下组织的细胞外液量,过低的血浆胶体渗透压与冠状动脉搭桥术患者术后器官功能不全有关。最初的临床研究显示^[2-3],RAP能够维持体外循环中较高Hct值,减少体外循环初始血浆胶体渗透压下降的程度,减少术中、术后库血的输注,能够部分克服常规晶体液预充对机体的不利影响。

1.2 RAP的基本方法^[3] 采用常规晶体预充液预充循环管道、排气,待全身肝素化后,经主动脉插管连接,打开内循环,使动脉血液经动脉滤器缓慢逆行置换预充液(预充液被置换入输液袋中),置换后钳闭动脉滤器近端,关闭内循环开关。腔静脉插管连接后,缓慢引流静脉血以置换静脉端循环管道内的预充液,置换后钳闭静脉端,打开内循环开关,通过滚压泵排出储血

器内多余的预充液。整个过程中要严密监测患者生命体征,维持动脉收缩压大于100 mm Hg,必要时可与麻醉科医师协调,使用苯肾上腺素升高血压。如果患者在RAP过程中出现动脉收缩压低于100 mm Hg且应用升压药物效果不佳时,应终止进行RAP。

2 RAP的临床应用与研究

2001年Srinivas和Singh^[5]观察了60例冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)患者,其中30例患者采用急性等容血液稀释和RAP(RAP时放血300 mL),结果发现,RAP组患者共输库血26 U(平均0.86 U)、体外循环中Hct平均下降27.03%,而对照组患者共输库血52 U(平均1.73 U)、体外循环中Hct平均下降39.50%($P < 0.01$),两组患者均未进行成分输血,说明RAP可以减少库血的用量。2002年Balachandran等^[6]采用前瞻性随机临床对照试验观察104例CABG患者,RAP组患者平均(808.8±159.3)mL预充液被自体血置换,两组患者均维持较高的Hct进入重症监护病房(intensive care unit, ICU)或出院,对照组有49%的患者需要输血,输血量(277.6±363.8)mL,RAP组有17%的患者需要输血,输血量(70.1±173.5)mL,他们认为RAP减少输血量源于减少了晶体液的预充量。Brest等^[7]进一步发现小环路(动、静脉管均为3/8英寸)、低预充(650 mL)复合RAP(最终将预充量减至50 mL)可安全用于危重患者的CABG,而术中Hct变化非常小。Saxena等^[8]观察术中自体输血和RAP在低体表面积(body surface area, BSA)的瓣膜手术患者中的应用情况,发现自体输血和RAP可以提高Hct、减少术后胸腔引流量和异体血输注,说明自体输血和RAP是安全、经济、有效的血液保护技术。Hou等^[9]采用前瞻性随机对照实验观察120例心内直视手术,也证实RAP在低体表面积($BSA < 1.5 \text{ m}^2$)成人心脏手术中,可减轻体外循环血液稀释程度、减少库血应用。李建辉^[10-11]相继观察了RAP在儿童和成人中的应用,发现RAP能够减少库血用量、促进患者恢复。

随着RAP应用的增加,有关RAP研究逐渐增多。Eising等^[12]对比观察了标准晶体液预充和RAP对择期CABG患者

心脏指数(cardiac index, CI)、肺血管阻力指数、全身血管阻力指数、肺泡-动脉氧分压差、肺内分流量、血管外肺水(extravascular lung water, EVLW)、血浆胶体渗透压(colloid osmotic pressure, COP)、晶体液平衡、体质量和相关临床参数的影响, 结果发现体外循环中标准晶体液预充组 COP 下降 55% [从 (21.4 ± 2.1) mm Hg 降到 (9.8 ± 2.0) mm Hg], 而 RAP 组仅下降 41% [从 (20.9 ± 1.8) mm Hg 降到 (12.4 ± 1.1) mm Hg]。RAP 组 EVLW 在体外循环后 2 h 与术前相比无明显差别, 而标准晶体液预充组 EVLW 却上升 21% ($P=0.002$)。标准晶体液预充组术后 2 d 体质量增加 (1.5 ± 1.2) kg ($P=0.021$), 而 RAP 组术后 2 d 体质量减轻 (0.1 ± 0.9) kg ($P>0.05$), 说明 RAP 可减轻 COP 下降程度, 减少术后 EVLW 蓄积和患者体质量的增加。杨璟等^[13] 观察 RAP 对患者体外循环前后血红蛋白(hemoglobin, Hb)、Hct 及血乳酸水平的影响, 结果显示 RAP 可有效降低血液稀释, 明显提高术中 Hct 水平, 降低血乳酸水平, 改善术中灌注条件, 有效减少术中及术后输血量。赵岩岩等^[14] 观察 RAP 对体外循环患者静脉血标本的 RBC、WBC、Hb、血浆游离血红蛋白(free hemoglobin, FHb)、血小板(platelet, Plt)和纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)含量以及 Hct 和 D-二聚体(D-dimer)等指标的变化, 结果发现 RAP 可减少体外循环预充量, 降低血液稀释度, 减少异体血用量, 对血液有形成分无显著损伤。2008 年 Ging 等^[15] 在 1 例室间隔缺损男婴的手术过程中采用 RAP 技术, 未输注库血。2009 年 Schill^[16] 也报道了 2 例主动脉瓣狭窄伴升主动脉瘤的手术患者, 术中停循环, 采用 RAP 技术, 整个围术期未用库血或血液制品。

3 RAP 的争议

有学者认为 RAP 存在较多弊端, CABG 患者 Hct $>34\%$ 可增加术后心肌梗死和严重心脏左室功能不全的发生率, 较高的 Hct 值使血液黏度增大, 增加心肌做功, 损害组织的氧转运。Murphy 等^[17] 发现 RAP 并不能减少异体血的应用, 他们通过 2 年的回顾性群组研究(retrospective cohort study) 观察 559 例体外循环患者, 其中 RAP 256 例, 非 RAP 287 例, 结果发现 2 种预充方式的总住院病死率以及其他严重并发症的发生率(如谵妄、心脏阻滞、房颤等)均无明显差别, 但术后心悸骤停的发生率 RAP 组(1 例)明显低于非 RAP 组(9 例), 差异有统计学意义($P=0.040$), 因此, 他们认为 RAP 仍不失为一种安全的预充技术^[2]。2009 年 Sackowski 等^[18] 用循证医学方法对 8 个随机临床对照试验中的 21 643 例体外循环患者的相关资料进行分析, 其中 6 个试验符合条件, 考查指标包括手术种类、术中库存红细胞输注量、住院期间总的库存红细胞输注量和单位数, 结果发现这 6 个试验主要为 CABG, 现有的临床研究资料尚不能说明 RAP 能减少术中库血的输注。

综上所述, RAP 作为一种新的预充技术, 其主要优点是维持体外循环中较高的 Hct 值, 减轻体外循环初始血浆胶体渗透压的下降程度, 单独或联合应用其他血液保护措施可能减少术中或围术期输血量, 降低术后并发症的发生率^[19-20], 但目前从循证医学的角度尚不能完全肯定 RAP 效果, 需要更多的随机临床对照研究加以证实。

参考文献:

[1] Rosengart TK, DeBois W, O'Hara M, et al. Retrograde autologous priming for cardiopulmonary bypass: a safe and effective means of decreasing hemodilution and transfusion requirements[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998,

115(2):426-438.

- [2] DeBois WJ, Rosengart TK. Retrograde autologous priming reduces blood use[J]. Ann Thorac Surg, 1998, 66(3): 987-988.
- [3] Murphy GS, Szokol JW, Nitsun M, et al. Retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit: safety and impact on postoperative outcomes[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2006, 20(2):156-161.
- [4] 赵宇东, 李晓峰, 李仲智, 等. 逆行自体血液预充和改良超滤在儿童体外循环中的应用[J]. 中国循环杂志, 2008, 23(1):47-49.
- [5] Srinivas K, Singh K. Combination of autologous transfusion and retrograde autologous priming decreases blood requirements[J]. Ann Card Anaesth, 2001, 4(1):28-32.
- [6] Balachandran S, Cross MH, Karthikeyan S, et al. Retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit reduces blood transfusion after coronary artery surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2002, 73(6):1912-1918.
- [7] Brest van Kempen AB, Gasiorek JM, Bloemendaal K, et al. Low-prime perfusion circuit and autologous priming in CABG surgery on a Jehovah's Witness: a case report[J]. Perfusion, 2002, 17(1):69-72.
- [8] Saxena P, Saxena N, Jain A, et al. Intraoperative autologous blood donation and retrograde autologous priming for cardiopulmonary bypass: a safe and effective technique for blood conservation[J]. Ann Card Anaesth, 2003, 6(1):47-51.
- [9] Hou X, Yang F, Liu R, et al. Retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit reduces blood transfusion in small adults: a prospective, randomized trial[J]. Eur J Anaesthesiol, 2009, 26(12):1061-1066.
- [10] 李建辉. 逆行自体血液预充技术和鼓泡式氧合器在儿童体外循环中的应用[J]. 慢性病学杂志, 2010, 12(8):813.
- [11] 李建辉. 逆行自体血液预充技术在体外循环中的应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(14):182-183.
- [12] Eising GP, Pfauder M, Niemeyer M, et al. Retrograde autologous priming: is it useful in elective on-pump coronary artery bypass surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 75(1): 23-27.
- [13] 杨璟, 何美玲, 赵岩岩, 等. 自体血逆行预充在体外循环中应用的探讨[J]. 中国体外循环杂志, 2010, 8(2):83-85.
- [14] 赵岩岩, 杨璟, 董培青. 自体血逆行预充对体外循环期间血液有形成分影响的观察[J]. 中国体外循环杂志, 2010, 8(2):86-89.
- [15] Ging AL, St Onge JR, Fitzgerald DC, et al. Bloodless cardiac surgery and the pediatric patient: a case study[J]. Perfusion, 2008, 23(2):131-134.
- [16] Schill DM. Bloodless aortic valve and ascending aorta replacement surgery requiring circulatory arrest: two case studies[J]. Perfusion, 2009, 24(3):203-205.
- [17] Murphy GS, Szokol JW, Nitsun M, et al. The failure of retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit to reduce blood use after cardiac surgical procedures[J]. Anesth Analg, 2004, 98(5):1201-1207.

- [18] Saczkowski R, Bernier PL, Tchervenkov CI, et al. Retrograde autologous priming and allogeneic blood transfusions; a meta-analysis [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2009, 8(3): 373-376.
- [19] McKay C. Perfusion approaches to blood conservation [J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007, 11(4): 252-

255.

- [20] Ruel MA, Rubens FD. Non-pharmacological strategies for blood conservation in cardiac surgery [J]. *Can J Anaesth*, 2001, 48(4 Suppl): S13-23.

(收稿日期: 2010-12-14 修回日期: 2011-03-03)

· 综 述 ·

乙型病毒性肝炎的垂直传播机制及其防治

刘洋铭 综述, 刘 建 审校

(重庆医科大学附属第二医院产科 400010)

关键词: 肝炎, 乙型; 疾病传播, 垂直; 机制; 防治

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.16.036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)16-1644-03

乙型病毒性肝炎(乙肝)是严重危害人类健康的疾病,是世界卫生组织关注的问题。中国是乙肝的高发地区,乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)携带率高达 10%~15%,孕妇合并乙肝的发病率为 0.025%~1.600%,携带乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)的孕妇胎儿宫内感染率为 5%~15%^[1]。妊娠合并乙肝可导致母婴传播、妊娠反应加重、妊娠高血压、胎儿畸形、流产、早产、死胎、死产以及新生儿死亡等。过去通过各种阻断措施已将国内 5 岁以下儿童 HBsAg 携带率降低到 0.96%,但婴儿 HBV 感染者中仍有 90% 发展为慢性肝炎,其中 20%~25% 的慢性肝炎患者将进展为肝硬化,甚至肝癌。妊娠合并乙肝是严重威胁母亲及新生儿健康的疾病。

1 垂直传播的诊断

HBV 能够通过胎盘传播给胎儿造成胎儿感染,胎儿先天性感染的诊断以胎儿肝细胞内 HBsAg 阳性为金标准。但是,该诊断方式在胎儿及存活新生儿中实施的可行性很小。胎儿先天性感染的临床诊断标准目前尚不统一,文献报道主要有以下几种:(1)产后 24 h 内采集新生儿静脉血,血清病毒标志物抗 HBV IgM、HBV DNA 及 HBsAg 阳性, HBeAg 阳性或 HBV DNA 阳性^[2];(2)产后立即采集新生儿脐血,其 HBsAg 阳性或 HBV DNA 阳性;(3)新生儿出生时检测外周血,示血清 HBV 复制标志物存在,且持续阳性至少 6 个月^[3]。尽管上述检测指标在胎儿先天性 HBV 感染的诊断中发挥了一定的作用,而其临床诊断标准还有待进一步的探讨。

2 垂直传播的方式与机制

2.1 传播方式 乙肝垂直传播方式主要有母婴传播和父婴传播两种方式。母婴传播是垂直传播的主要方式,包括宫内感染、产时传播、产后传播、阴道上行感染等传播途径。其中产时传播、产后传播及阴道上行感染可分别通过剖宫产、新生儿主动与被动免疫以及局部清洁方式降低垂直传播率,而宫内感染由于其特殊感染机制及目前尚缺乏有效阻断措施而成为 HBV 母婴传播的主要途径。父婴垂直传播也称生殖细胞传播^[4],如今认为母亲 HBsAg 阴性而父亲 HBsAg 阳性者,其胎儿有可能通过该途径感染 HBV。近年来有学者用含有 HBV 病毒的人类精子经显微注射方式与鼠卵母细胞进行人工受精,发现早期胚胎细胞内有 HBV 的转录,证实 HBV 可经生殖细胞传递给下一代^[5]。但父系传播的机制尚待进一步研究。患有乙肝的育龄妇女应至少在肝炎痊愈后半年(最适 2 年后)受孕^[1];而 HBsAg 及 HBeAg 阳性的育龄妇女也应在病情稳定、肝功能正

常、HBV DNA 滴度较低时受孕。

2.2 传播机制 HBV 母婴垂直传播大体有 3 种途径:宫内感染、产程传播及产后传播(也称为产后水平传播)。

2.2.1 宫内感染 目前宫内感染机制主要有以下几种:(1)血清病毒标志物。有研究表明母体血清 HBsAg 及 HBV DNA 的滴度与 HBV 宫内感染正相关,滴度越高,感染概率越大;HBeAg 阳性也会增加 HBV 宫内感染的机会^[6]。(2)胎盘渗漏学说(即血源性感染)。妊娠早期,胎盘屏障形成前,HBV 可通过胎盘直接感染胎儿;先兆流产或各种感染(如弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、梅毒螺旋体等)破坏胎盘屏障后,导致母体血中 HBV 漏入胎儿血引起宫内感染。(3)胎盘感染学说(细胞感染学说)。有研究认为母体血中 HBV 经胎盘感染胎儿可能是通过细胞与细胞间的传递方式而实现,即母体血中游离的 HBV 经蜕膜毛细血管内皮细胞、蜕膜细胞和(或)绒毛间隙直接感染绒毛滋养层细胞,然后进一步感染绒毛间质细胞、绒毛毛细血管内皮细胞,最终导致胎儿的宫内感染^[7]。(4)母-儿细胞转运及外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)感染。近来许多国内外研究表明, PBMC 作为 HBV 转录和翻译的重要场所之一,可产生并释放具有感染性的完整病毒颗粒, PBMC 作为载体而传播 HBV^[8]。有学者发现母体血清 HBV DNA 阴性、PBMC HBV DNA 阳性的围生儿发生宫内感染,因此推测 PBMC 可能作为载体成为引起 HBV 宫内感染的另一途径。冯永亮等^[9]采用选择性聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增 PBMC HBV cccDNA 发现,母体 PBMC HBV cccDNA 复制者发生 HBV 宫内感染是无 PBMC 感染者的 33.5 倍。孕期应用高效乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)可有效降低母体血清 HBV 水平,使新生儿的感染率明显下降,但 HBIG 对 PBMC 感染者无效^[10]。有人认为乙肝患者的 PBMC 中不发生 HBV 复制。故这一机制仍待进一步证实。(5)基因因素。目前研究发现许多基因位点与 HBV 宫内感染的易感性有关。Takegoshi 和 Zhong^[11]的研究证实父婴 HBV 感染。目前关于 HBV 宫内感染的基因研究热点集中在干扰素- γ + 874 基因单核苷酸多态性^[12]、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)^[13]及父婴传播 3 个方面,但有关研究还有待进一步深入。(6)受体因素。有学者认为母体血中 HBeAg 多为游离型,但有部分 HBeAg 与 IgG 受体结合经胎盘进入胎儿血液, Xu 等^[14]推测 HBV 在胎盘各层间的传递可能