

[24] 林申婷,许志远,王晶晶,等.运动和膳食干预对儿童代谢综合征的影响[J].中华流行病学杂志,2012,33(2):135-139.

[25] Chinali M,de Simone G,Roman MJ,et al. Cardiac markers of pre-clinical disease in adolescents with the metabol-

ic syndrome;the strong heart study[J].J Am Coll Cardiol,2008,52(11):932-938.

(收稿日期:2013-05-18 修回日期:2013-06-19)

· 综 述 ·

肝肺综合征发病机制的研究进展

李碧云¹,李 晶²综述,景志敏^{1△}审校

(1. 西北民族大学医学院,兰州 730030;2. 甘肃省肿瘤医院骨与软组织肿瘤科,兰州 730050)

关键词:肝肺综合征;肺血管扩张;低氧血症

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.28.051

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)28-3455-02

早在 1884 年 Fluckiger^[1]就发现,肝硬化的患者伴有发绀和杵状指,死亡后尸检发现肺血管异常扩张。经过 Ryden,Calabrest,Berthelot 等的研究,1977 年 Kennedy 等^[2]首先提出了“肝性低氧血症”这一概念。1989 年将肝脏疾病所引起的各种肺部变化,统称为“肝肺综合征(hepatopulmonary syndrome,HPS)”。HPS 的经典定义为慢性肝病或门脉高压患者的肺泡-动脉氧分压差在吸入室内空气时大于 20 mm Hg,可伴有或无低氧血症^[3]。HPS 对于肝病终末期患者的术前评估和术后疗效评判有着重要意义,近年 HPS 的研究受到了国内外专家和学者的重视。HPS 确切的发病机制尚未清楚,目前研究主要集中在肺血管异常和低氧血症改变两个方面。现就 HPS 的发病机制和病理生理作一综述。

1 肺血管异常改变

1.1 肺血管扩张 HPS 患者死后进行病理解剖,发现肺毛细血管弥漫性扩张,直径从正常的 8~15 μm 扩张至 20~50 μm ,甚至 500 μm ^[4]。目前认为肺血管扩张的原因是肝功能受损内环境血管收缩因子和舒张因子之间失去了平衡所致。

1.1.1 一氧化氮(NO) NO 目前是血管扩张因子的研究热点,作为第二信使刺激血管平滑肌内可溶性鸟苷酸环化酶(sGC),使环鸟苷酸(cG-MP)的水平升高而使血管扩张。临床研究发现 HPS 患者的呼出气中 NO 水平升高,使用 NO 合成抑制剂美蓝可改善 HPS 患者低氧血症的表现,且肝移植后患者呼出气中 NO 可降至正常,低氧血症得到改善,肺内血管扩张和分流血管逐渐消失,说明 NO 在 HPS 发病中起重要作用。NO 是以 L-精氨酸在一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,NOS)的作用下生成的,生理情况下在体内合成极少量的 NO,主要维持血管张力和机体血液动力学的恒定。NOS 有 3 种异构体形式:神经原型 NOS(neural nitric oxides synthase,nNOS)、内皮型 NOS(endothelial nitric oxides synthase,eNOS)和诱导型 NOS(inducible nitric oxidessynthase,iNOS)。其中 iNOS 主要存在于巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞中。肝硬化和门静脉高压时肠道黏膜屏障受损,同时机体免疫功能下降,肠道细菌易发生移位,导致细菌和内毒素入血^[5-6]。内毒素的作用:(1)增加 Toll 样受体 4(TLR4)的表达,活化免疫细胞,诱导其大量表达 iNOS,促进 NO 的生成,过多的 NO 具有强烈

扩张肺血管作用;(2)通过激活核因子-kB(NF-kB)促进 iNOS 基因的表达;(3)刺激氧自由基的生成,并与 NO 结合形成其毒性代谢产物启动肠黏膜损伤,加速细菌移位和肠功能障碍^[7-9]。此外 NO 还参与调节多种炎性介质的合成和分泌,如前列腺素 E2(PGE2)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等^[10],这些炎性介质都与 HPS 有着密切联系。

1.1.2 内皮素(endothelin,ET) ET 是机体内强烈的缩血管物质,由 21 个氨基酸构成,有 ET-1、ET-2、ET-3 3 种形式。对于心血管起主要作用的是 ET-1,ET-1 在机体内有 3 种受体:ETA、ETB 和 ETC。ETA 主要分布在血管平滑肌细胞上,产生缩血管效应。生理状况下,ET-1 主要与 ETA 结合发挥缩血管效应。在 HPS 时,肠道细菌移位,进入血液的内毒素能促进分泌 ET-1^[11]。Koch 等^[12]研究表明肝硬化患者静脉中 ET-1 水平升高与肺血管扩张有关。Zhang 等^[13]研究认为 ET-1 与 ETB 结合在 HPS 发病初期起着关键作用,这可能是 ET-1 与肺部上调的 ETB 结合,增加 eNOS 的表达和活性,使 NO 产生增多,引起肺内血管扩张。

1.1.3 一氧化碳与血红素氧化酶(hemeoxygenase,HO) 内源性的 CO 是由血红素在 HO 的催化下产生的。HO 有 3 种同工酶:HO-1、HO-2 和 HO-3。HO-1 主要在肺泡、支气管上皮细胞和炎性细胞表达^[14]。HPS 患者 HO-1 表达增强,产生的 CO 增多。CO 和 NO 一样都是重要的化学气体信使,通过激活鸟苷酸环化酶等途径,减少平滑肌中游离钙离子,而使平滑肌松弛扩张血管。

1.1.4 肾上腺髓质素(Adrenomedullin,ADM) ADM 最初从人的肾上腺嗜铬细胞瘤提取物中分离出的一种由 52 氨基酸残基组成的活性肽,具有扩血管作用。肺组织可以合成和分泌 ADM,其受体也有丰富的表达,它以自分泌/旁分泌的形式参与调控肺血管张力,此外 ADM 还能促进血管内皮细胞合成和释放 NO。

1.1.5 胰高血糖素(Glucagon) 胰高血糖素除参糖代谢外,还对心血管系统有一定作用。HPS 患者对胰高血糖素的灭火出现障碍,导致机体内胰高血糖素浓度增高,持续高浓度的胰岛素能促进 NO 和组胺的合成和释放,还可以通过降低血管对内源性缩血管物质的敏感性间接使血管扩张^[15]。

1.1.6 降钙素基因相关肽(calcitonin gene r-related peptide, CGRP) 降钙素基因相关肽由甲状旁腺分泌,是具有强大扩张血管作用的生物活性多肽。它不仅改善血流动力学,在全身血压、局部血流灌注等调控中具有重要作用,具有拮抗 ET-1 的血管收缩效应,降低血管对缩血管因子的敏感性。Blanco-Rivero 等^[16]发现在肝硬化患者 CGRP 升高,可能参与扩张内脏血管。在肝硬化或门脉高压时,一些肠源性肺血管扩张物质不能被肝脏灭活直接进入体循环如 PGE₂、雌激素、血管活性肽等;另外一些非肠源性物质在肝功能障碍时增多如心房钠利尿肽、P 物质、TNF- α 、血小板活化因子等也可能在 HPS 发病机制中发挥一定的作用。

1.2 肺血管增生 肠道细菌移位活化大量的巨噬细胞,解剖 HPS 动物模型大鼠时,发现大鼠肺部有大量的巨噬细胞浸润,这些活化的巨噬细胞分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)促进肺血管增生^[17]。Zhang 等^[18]研究发现 HPS 患者体内趋化因子 CX3CL1 水平升高, CX3CL1/ CX3CR1 结合有助于单核细胞的聚集和血管的生成。

2 低氧血症

2.1 肺血管分流 (1)肺内分流。生理状态下,肺内存在解剖分流和生理分流。但在 HPS 时,动脉与静脉间原有的解剖通道开放,短路支增多,未经氧合的血液直接进入肺静脉。(2)肺外分流。在肝硬化和门脉高压时,门静脉与肺静脉之间形成很多小的吻合支,使低氧的门静脉血与氧合的肺静脉血相混合而导致低氧血症。

2.2 弥散障碍 (1)血管扩张使中轴的血红蛋白与肺泡间的弥散距离增大。(2)HPS 肺血管扩张,肺循环阻力减小,患者处于高排低阻状态。肺循环血流速度加快,部分血液未充分氧合。(3)肠道细菌移位,通过血液循环进入肺的内毒素活化了 CD₈₈⁺巨噬细胞^[19],增加 eNOS 的表达和活性,分泌多种细胞因子,产生炎症反应,甚至发生肺水肿,最终导致氧气弥散障碍发生低氧血症。其中细胞因子最具代表的细胞因子是 TNF- α , Liu 等^[20]研究表明 TNF- α 与 HO-1、iNOS 成正相关。(4) TNF- α 、ET-1 等刺激肺内成纤维细胞增生,同时肝炎病毒介导的免疫相关反应可以引起间质性肺纤维性肺炎最终导致氧气弥散障碍。

2.3 低血红蛋白血症 低血红蛋白血症加重了低氧血症的危险性。(1)肝硬化失代偿期和或门脉高压易脾功能亢进,引起贫血、红细胞和血红蛋白减少。(2)肝硬化患者多伴有凝血功能障碍,痔静脉和食管胃底静脉曲张,晚期常反复出现上消化道出血和便血,亦可加重贫血。(3)晚期导致 HPS,亦能引起肾性贫血。

2.4 高铁血红蛋白和碳氧血红蛋白 HPS 患者中 NO 和 CO 浓度都是增高的,NO 氧化的产物亚硝酸盐增多,亚硝酸盐使正常的血红蛋白氧化为高铁血红蛋白,从而失去携氧能力。CO 能与血红蛋白结合,形成碳氧血红蛋白,使血红蛋白失去携带氧气的的能力,最终降低血氧饱和度。

2.5 腹腔积液的机械效应 呼吸综合征与低氧血症往往伴随腹腔积液而加重,腹腔积液可经由扩张的淋巴管穿过膈进入胸腔,腹内压与胸内压升高使胸腔容量改变,肺容量与功能性肺泡面积的进行性丧失产生明显的低氧血症。

2.6 通气/血流比例(V/Q)失调 肺血管扩张、肺血管分流和腹水的机械效应引起 V/Q 失调,导致低氧血症。

3 基 因

HPS 相关基因目前还在研究当中。Roberts 等^[21]研究发现调节血管生成的多态基因与 HPS 有关。Wang 等^[22]发现了髓过氧化物酶(MPO)基因可能参与 iNOS 的表达,从而影响 HPS 的发生、发展。

参考文献:

- [1] Fluckiger M. Vorkommen von trommelschagel formigen fingerend Phalangen ohne c-hronische Veranderungen an der Lungenoder am Herzen[J]. Wien Med Wochenschr, 1884,34:1457.
- [2] Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis[J]. Chest,1977,72(3):305-309.
- [3] Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical Consequences[J]. Gut,2002,51(6):853-859.
- [4] Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome[J]. Gut,2000,46(1):1-4.
- [5] Mennigen R, Bruewer M. Effect of probiotics on intestinal barrier function[J]. Ann N Y Acad Sci,2009,1165(1):183-189.
- [6] 钟转华,陈渝萍. 内毒素与肝硬化并发症的关系及其治疗进展[J]. 临床荟萃,2010,4(4):366-368.
- [7] Fallon MB, Abrams GA, Luo B, et al. Therole of endothelial ni-tric oxide synthase inthe pathogenesis of a rat model of hepato-pulmonary syndrome[J]. Gastroenterology, 1997,113(2):606-614.
- [8] Yi HM, Wang GS, Cai CJ, et al. Significance of lipopolysaccharides, toll-like receptor and inducible nitric oxide synthase in hepatopulmonary syndrome[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi,2009,89(22):1521-1524.
- [9] Wu Y, Li W, Zhou C, et al. Ketamine inhibits lipopolysaccharide-induced astrocytes activation by suppressing TLR4/NF- κ B pathway[J]. Cell Physiol Biochem,2012,30(3):609-617.
- [10] Diao TJ, Chen X, Deng LH, et al. Protective effect of nitric oxide on hepatopulmonary syndrome from ischemia-reperfusion injury [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(25):3310-3316.
- [11] Gao M, Zeng Y, Guan Y, et al. Activation of liver X receptor attenuates endothelin-1 expression in vascular endothelial cells[J]. Int J Biochem Cell Biol,2012,44(12):2299-2307.
- [12] Koch DG, Bogatkevich G, Ramshesh V, et al. Elevated levels of endothelin-1 in hepatic venous blood are associated with intrapulmonary vasodilatation in humans[J]. Dig Dis Sci,2012,57(2):516-523. (下转第 3460 页)

(值班护士除外)即可下班休息,缓解疲劳。下班护士保持通信畅通,护士长根据手术量、手术占用时间,合理安排听班次序,若有手术需要,通知护士及时到位,确保护士精力充沛,有效地杜绝物品清点误差的发生。

3.5 制定专科护士培养计划,分层级培训专科护士。工作 2 年以上的护士可分批送到省内外手术室专科护士培训基地系统培训,2 年内的护士可在院内进行培训。专科护士的培养,有利于提高护士的专业知识及基本操作技能,使手术护士熟练掌握专科手术知识、手术方式、手术步骤,所需设备、仪器、物品、器械及专科手术医生的个性特点等,从而确保物品器械清点制度的有效执行,杜绝物品器械清点误差的发生。

3.6 术前常规访视患者,了解手术方式,手术所需物品、器械,做到术前物品、器械准备充分,性能完好,不合格的器械杜绝流入手术过程中,对有螺钉的器械及可拆卸的器械在手术过程中要动态观察螺钉松动情况,及时旋紧,保持稳固,从而避免手术中多次添加物品、器械及使用不合格物品器械导致的清点误差。

3.7 一台手术最好由同一组护士完成,避免过多换人^[8]。如特殊情况需换人时要征得手术医生同意暂停手术或由助手医生暂时替代器械护士工作时,交接护士才能进行清点交接工作,清点完毕双方签名确认后交班者方可离开。急诊、复杂手术临时改变术式时,应认真执行清点程序,在清点过程中避免出现错误。

3.8 各方面的因素都可能使手术物品清点出现误差,最终可能导致物品、器械脱落残留患者体内事件的发生,给患者造成不同程度的损害。手术室护士在物品清点过程中担负着重要的角色,据文献报道分析,护士的价值观、信念及行为规范在保障患者安全中起决定作用^[9]。管理者要加强医生、护士、进修生等人员的安全教育及专科知识技能培训,要注重手术室

专科护士的培养,科学合理分工。制定确实可行的清点制度、清点流程。郑新玲等^[5]提出了明确制度要求,强化人员职责的重要性。此外,还应加强督促手术人员严格执行物品清点制度,统一清点流程、方法,明确清点范围,确保物品清点正确,从而提高护理质量,保证护理安全。

参考文献:

- [1] 卢静玲,张小平.影响手术物品清点准确性的因素分析与对策[J].中国医药指南,2010,08(23):170-171.
- [2] 刘金芳,王朝阳.手术室护士与临床医生关系的影响因素分析与对策[J].护理管理杂志,2004,4(5):44-45.
- [3] 李涵分.手术中护理差错的预防:附 36 例差错原因分析[J].江西医药 2004,39(4):296-297.
- [4] 林淑琼,Joao Baptista,刘明.应用稽核模式防止疏忽性异物遗留[J].中国护理管理,2009,9(8):57-59.
- [5] 郑新玲,赵东卫,孙维华.对手术器械物品清点查对制度再规范的探讨[J].中国实用护理杂志,2006,22(24):71-72.
- [6] 谭冬谊.两种术中血污敷料清点方法的对比研究[J].齐鲁护理杂志,2008,14(12):120-121.
- [7] 马永青,胡名静,邵博.手术室人力资源管理体会[J].实用医药杂志,2006,23(12):1535.
- [8] 黎灵.浅谈加强手术室风险管理有效防止手术差错[J].中国实用医药,2011,06(17):255-256.
- [9] 张春娣.国外护理质量和护理安全研究文献回顾[J].中华护理教育,2009,6(11):516-519.

(收稿日期:2013-05-28 修回日期:2013-06-24)

(上接第 3456 页)

- [13] Zhang J, Ling Y, Tang L, et al. Attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome in endothelin B receptor-deficient rats [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2009, 296(4):G704-708.
- [14] Zhang J, Ling Y, Luo B, et al. Analysis of pulmonary heme oxygenase-1 and nitric oxide synthase alterations in experimental hepatopulmonary syndrome [J]. Gastroenterology, 2003, 125(5):1441-1451.
- [15] Rosic M, Pantovic S, Rosic G, et al. Glucagon effects on ischemic vasodilatation in the isolated rat heart [J]. J Biomed Biotechnol, 2010; 231832.
- [16] Blanco-Rivero J, Márquez-Rodas I, Sastre E, et al. Cirrhosis decreases vasoconstrictor response to electrical field stimulation in rat mesenteric artery: role of calcitonin gene-related peptide [J]. Exp Physiol, 2011, 96(3): 275-286.
- [17] Zhang J, Luo B, Tang L, et al. Pulmonary angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome [J]. Gastroenterology, 2009, 13(3):1070-1080.
- [18] Zhang J, Yang W, Luo B, et al. The role of CX₃CL1/

CX₃CR1 in pulmonary angiogenesis and intravascular monocyte accumulation in rat experimental hepatopulmonary syndrome [J]. J Hepatol, 2012, 57(4):752-758.

- [19] Thenappan T, Goel A, Marsboom G, et al. A central role for CD68 (+) macrophages in hepatopulmonary syndrome. Reversal by macrophage depletion [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(8):1080-1091.
- [20] Liu L, Liu N, Zhao Z, et al. TNF- α neutralization improves experimental hepatopulmonary syndrome in rats [J]. Liver Int, 2012, 32(6):1018-1026.
- [21] Roberts KE, Kawut SM, Krowka MJ, et al. Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease [J]. Gastroenterology, 2010, 139(1):130-139.
- [22] Wang Y, Wang W, Zhang Y, et al. Clinical significance of a myeloperoxidase gene polymorphism and inducible nitric oxide synthase expression in cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome [J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2010, 30(4):437-442.

(收稿日期:2013-05-03 修回日期:2013-06-11)