

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.35.014

前列地尔对原位肝移植患者血流动力学的影响研究*

杨玺,杨孟昌,温开兰,谢敏,苏文杰

(四川省医学科学院/四川省人民医院麻醉科,成都 610072)

[摘要] **目的** 观察原位肝移植手术新肝期静脉泵注前列地尔(PGE1)对血流动力学的影响,为临床合理用药提供参考。**方法** 选取 2011~2015 年在该院移植中心接受原位肝移植的患者 30 例,采用计算机随机数字表法将其分为对照组、E1 组和 E2 组,各 10 例;在原位肝移植手术新肝期,E1 组与 E2 组患者分别以 5、10 ng/(kg·min)静脉泵注 PGE1,对照组泵注等量生理盐水,其余处理相同;在新肝期 30 min 分别记录心率(HR)、平均动脉压(MAP)、肺动脉压(PAP)、心排量(CO)、外周血管阻力(SVR)。**结果** 3 组患者年龄、体质量、手术时间、无肝期时间、失血量及输注量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。在门静脉、肝上下腔静脉开放后 30 min,与对照组比较,E1 组及 E2 组 HR、CO 均增加,MAP 下降,但差异均无统计学意义($P>0.05$);E1 组及 E2 组 SVR 和 PAP 均下降,且随 PGE1 使用剂量增加而下降,E1 组及 E2 组患者 PAP 与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),仅 E2 组 SVR 与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 在处理肝移植新肝期 PAP 增高和 CO 降低时,静脉泵注 PGE1 可作为有效的处理办法。

[关键词] 肝移植;血流动力学;前列腺素 E1**[中图分类号]** R657.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)35-4942-03**Hemodynamic effects of prostaglandin E1 in patients undergoing orthotopic liver transplantation***

Yang Xi, Yang Mengchang, Wen Kailan, Xie Min, Su Wenjie

(Department of Anesthesiology, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the hemodynamic effects of intravenous infusion of prostaglandin E1(PGE1) on patients during anhepatic phases undergoing orthotopic liver transplantation(OLT), in order to providing references for clinical rational use of drug. **Methods** A total of 30 cases of patients undergoing OLT in our hospital from 2011 to 2015 were selected and randomly divided into control group, group E1 and group E2 based on the computerized random number table, 10 cases in each group. Conventional anesthetic management approaches were administrated to the three groups. Intravenous infusion of PGE1 with 5 and 10 ng/(kg·min) were additionally administered to patients in group E1 and group E2 by a micro-pump during anhepatic phases, respectively. While equal amount of normal saline was administered to patients in the control group. The heart rate(HR), mean arterial pressure(MAP), pulmonary artery pressure(PAP), cardia output(CO), systemic vascular resistance(SVR) were monitored at 30 min onset of anhepatic phases. **Results** There was no statistically significant difference in age, weight, operative time, length of the anhepatic phases, amount of blood loss and intravenous infusion volume among the three groups($P>0.05$). After treatment with PGE1, compared with the control group, in the group E1 and group E2 HR and CO were increased, while MAP was decreased, there was no statistically significant difference($P>0.05$). The values of SVR and PAP were reduced with increasing dose of PGE1 in the group E1 and group E2, statistically significant differences were found in PAP when compared with the control group($P<0.05$), statistically significant difference in SVR was only observed between the control group and group E2($P<0.05$). **Conclusion** Intravenous infusion of PGE1 could be a feasible method for treating patients during anhepatic phases undergoing OLT with increase of PAP and decrease of CO.

[Key words] liver transplantation; hemodynamics; prostaglandin E1

肝移植新肝期伴有血流动力学的剧烈变化,开放肝上下腔静脉和门静脉后,大量血液回流到心脏,肺动脉压(PAP)常常增高,如不及时有效降低 PAP,可导致右心衰竭。前列地尔即前列腺素 E1(prostaglandin E1, PGE1),被认为是强效的肺血管扩张药,用于治疗肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)已有 20 多年的历史,可特异性扩张肺动脉、降低 PAP,从而减轻右心负荷,改善心功能^[1]。既往研究表明,前列地尔具有扩张血管的作用,本研究在肝移植新肝期泵注 PGE1 脂微球进行治疗,临床观察该药对新肝期血流动力学的影响,比较泵注不同剂量 PGE1[5、10 ng/(kg·min)]对血流动力学

的影响,以期临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011~2015 年在本院移植中心接受原位肝移植的患者 30 例,年龄 38~59 岁,平均(49.73±1.84)岁。病例纳入标准:美国麻醉医师协会(ASA)分级 II~III 级,肝功能 Child-Pugh 分级 B 或 C 级,年龄 20~60 岁,体质量 45~95 kg;排除标准:小儿及孕妇;二次手术患者;资料不全的患者。采用计算机随机数字表双盲法将纳入的所有患者分为对照组、E1 组和 E2 组,各 10 例。所有患者手术均在本院器官移植中心肝移植手术组完成。试验方案经本院伦理委员会审

* 基金项目:四川省卫生计生厅科研基金资助项目(140085)。 作者简介:杨玺(1979-),主治医师,硕士,主要从事肝脏移植和脑功能保护方面的研究。

表 1 3 组一般资料比较 (n=10)

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性患者百分率 [n(%)]	体质量 ($\bar{x} \pm s$, kg)	手术时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	无肝期时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	失血量 ($\bar{x} \pm s$, mL)	输注量 ($\bar{x} \pm s$, mL)
对照组	49.2±3.7	80.00	66.80±6.65	620.00±54.13	83.00±11.25	6 200.00±577.93	11 540.00±1 478.72
E1 组	51.2±3.1	80.00	70.40±5.22	570.00±48.48	87.00±11.47	4 540.00±663.78	11 900.00±1 511.63
E2 组	48.8±3.3	67.00	69.00±2.70	560.00±43.23	101.00±12.79	5 980.00±503.39	14 600.00±1 805.55

表 2 3 组各项血流动力学指标变化 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	HR(次/分钟)	MAP(kPa)	PAP(kPa)	CO(L/min)	SVR(kPa · s/L)
对照组	91.4±5.50	9.28±0.28	3.68±0.17	7.18±0.47	188.80±1.12
E1 组	95.8±5.41	9.17±0.32	3.23±0.21*	7.46±0.70	180.00±1.08
E2 组	96.8±6.16	9.08±0.23	2.91±0.12*	7.48±0.61	149.60±0.91*

* : P<0.05, 与对照组比较。

议同意并签署批准意见后实施,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 麻醉管理 患者入手术室后予以吸氧、心电图监护、脉搏血氧饱和度监护;桡动脉穿刺监测有创动脉压,同时监测肛温;开放一条外周静脉;右颈内静脉穿刺置入双腔静脉导管监测中心静脉压(CVP),右颈内静脉另寻一处穿刺点置入 Swan-Ganz 漂浮导管,监测 PAP,采用热稀释法测定心排血量(CO),按程序计算体循环阻力。

1.2.2 麻醉用药 对照组按照以下方式进行麻醉给药,麻醉术前用药,阿托品 0.01 mg/10 kg,地塞米松 5 mg(每日 1 次)。麻醉诱导用药:静脉推注咪达唑仑 0.02~0.04 mg/kg,靶控输注异丙酚 3.3 μg/mL、顺式阿曲库胺 0.2~0.3 mg/kg、芬太尼 4~6 μg/kg,均明视下顺利气管插管;行容量控制模式通气,低潮气量 6~8 mL/kg,呼吸频率 12~14 次/分钟,维持呼吸末二氧化碳(CO₂)分压在 30~45 mm Hg。麻醉维持用药:靶控输注异丙酚 2.4~3.3 μg/mL,靶控输注瑞芬太尼 2.8~3.2 ng/mL,持续泵注顺式阿曲库胺 10 mg/h,根据血流动力学情况和手术刺激间断静推舒芬太尼,吸入七氟醚。3 组按照 1:1 比例输注平衡液和羟乙基淀粉,静脉滴注速度根据失血量、血压和 CVP 的变化进行调节,维持平均动脉压(MAP)60~90 mm Hg,CVP 5~10 cm H₂O。当收缩压(SBP)低于 120 mm Hg 时给予升压药多巴胺,起始剂量为 1 μg/(kg · min),当多巴胺用量达到 10 μg/(kg · min),SBP 仍无法维持 120 mm Hg 时,换用去甲肾上腺素,用量为 0.01~0.2 μg/(kg · min),维持血压在正常范围内,保证肾血流量。当血红蛋白低于 90 g/L 时,输注红细胞悬液。观察组(E1 组与 E2 组)在新肝期开放下腔静脉和门静脉时,在对照组治疗基础上同时给予 PGE1 注射液(北京泰德制药有限公司)20 μg 治疗,按照体质量标准配置,用生理盐水稀释后以微量泵泵入,E1 组 5 ng/(kg · min)、E2 组 10 ng/(kg · min),主管麻醉医师不清楚 PGE1 泵注的剂量;对照组给予等量生理盐水。为防止升压药物对观察指标的干扰,在新肝期 27 min(记录观察指标前 3 min)停止使用升压药物,在新肝期 30 min 分别记录心率(HR)、MAP、PAP、CO、外周血管阻力(systemic vascular resistance, SVR),再按照血压情况调整使用升压药物。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料均服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用最小显著差异 t 检验(LSD-t 检验);计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 P<

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般情况比较 3 组患者的年龄、体质量、手术时间、无肝期时间、失血量及输注量比较,差异均无统计学意义(P>0.05),见表 1。

2.2 3 组血流动力学变化 3 组患者在门静脉、肝上下腔静脉开放后 30 min,血流动力学指标变化见表 2。新肝期 30 min,与对照组比较,E1 组及 E2 组患者 HR、CO 增加,MAP 下降,且 E2 组 HR、CO 高于 E1 组,MAP 低于 E1 组,但差异均无统计学意义(P>0.05);E1 组及 E2 组患者 PAP 与对照组比较均降低,差异均有统计学意义(P<0.05);E1 组及 E2 组患者 SVR 亦降低,但仅 E2 组与对照组比较,差异有统计学意义(P<0.05)。

3 讨论

肝移植患者在术前及术中 CO 均高于正常水平,术中阻断门静脉及肝上下腔静脉使大量体液淤积在下半身,加上无肝期回心血量急剧减少,门静脉开放时可发生再灌注综合征,常表现为严重低血压、HR 减慢、体循环阻力降低和 PAH。目前用于治疗 PAH 的药物有前列环素、内皮素受体拮抗剂、一氧化氮、硝酸甘油;试用的其他药物有磷酸二酯酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、前列环素类似物等。PGE1 是一种具有多种药理作用的天然生物活性物质,内源性 PGE1 在体内分布较广,但含量少,一般细胞均能合成,在局部发挥生物学作用并迅速被灭活,有效时间短,生物利用度低,目前静脉输入的 PGE1 大部分在肺内被代谢,进入体循环的很少。PGE1 对肺血管的作用最强,在临床上被广泛应用于多种呼吸、循环系统疾病,并取得良好的疗效,采用 PGE1 治疗 PAH 有近 20 年的历史。Nair 等^[2]认为,PGE1 对低氧性呼吸衰竭患者是安全的肺血管扩张剂。另有研究者认为,吸入 PGE1 是治疗 PAH 的有效手段^[3]。Al-Hiti 等^[4]探讨了 PGE1 对肺血管的影响,发现 PGE1 能够将 PAP 降低 28%,同时降低肺动脉楔压,增加心脏指数和每搏量。Dong 等^[5]对先天性心脏病患者使用 PGE1 治疗,术后 12 个月平均 PAP 低于对照组,病死率、左右室射血分数和血氧饱和度(SpO₂)亦低于对照组。此外,PGE1 还可用于治疗动脉导管依赖性先天性心脏病,提高先天性 PAH 患者的生存率;对患有先天性心脏病的新生儿使用 PGE1,能够改善新生儿低氧血症,提高围术期稳定性,减少住院时间,降低病死率^[6]。基于以上研究,结合肝移植新肝期循环的病理生理改变,作者设计了关于原位肝移植手术新肝期使用 PGE1 的临床

研究,观察 PGE1 是否对新肝期 PAP 产生作用,同时记录 PGE1 对 HR、MAP、CO、SVR 的影响。

本研究将患者分为 3 组,在新肝期开放下腔静脉和门静脉时,观察组(E1、E2 组)患者在对照组治疗基础上同时给予 PGE1 治疗,根据说明书的有效治疗剂量范围并参考文献[7-9],将每支 20 μg 的 PGE1 按照体质量标准配置,用生理盐水稀释后以微量泵泵入。E2 组以 10 $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 泵注 PGE1 微球,在以往临床使用中该剂量可产生降低 PAP 的效果;另设 E1 组,以 5 $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 静脉泵注 PGE1 微球,观察不同剂量 PGE1 微球对血流动力学的影响。传统型 PGE1 因体内代谢很快,每通过 1 次肺循环约有 80% 被灭活,而脂微球是理想的药物载体,将 PGE1 封入直径为 0.2 μm 的脂微球中,制成脂质载体 PGE1 制剂,脂微球可吸附、嵌顿在靶部位,缓慢地释放药物,与传统 PGE1 相比,在肺部灭活明显降低,使用剂量小,效能更高^[10]。

本研究结果显示,与对照组比较,E1 组及 E2 组患者 SVR 和 PAP 均降低,说明本研究使用剂量的 PGE1 脂微球注射液有降低肝移植患者新肝期 PAP 的作用,同时由于 PGE1 的靶部位为病变、炎症和痉挛的血管,PGE1 同时会有降低 SVR 的作用。并且,泵注 PGE1 脂微球剂量为 10 $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 时,其降低 PAP 和 SVR 的幅度较泵注 5 $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 剂量时更大,但由于不是对同一患者不同药物剂量使用结果的观察,该作用是否存在剂量依赖性尚不确定。在临床使用 PGE1 中可考虑合并使用增加 SVR 的药物,提高外周血压,保证重要脏器的血流灌注。本研究还显示,与对照组比较,E1 组及 E2 组患者 HR、CO 均增加,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。其中,HR 增加可能是外周血压降低且回心血量增加后,HR 的反射性增加。CO 是反映心脏功能的一个重要参数,反映心脏的泵血功能,由每搏输出量和 HR 决定,本研究纳入的患者均是心功能正常者,因此 3 组患者均未出现 CO 的剧烈变化,且均在正常范围内。王凤祥等^[11]还发现,肝移植患者新肝期 CO 低于病肝期,但尚未见心功能异常患者行原位肝移植手术使用 PGE1 脂微球的临床研究。

综上所述,5、10 $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 治疗剂量的 PGE1 微脂球有降低肝移植患者新肝期 PAP 的作用,可增加 CO,对 HR 影响较小。考虑到 PGE1 微脂球还具有降低 SVR 的作用,在使用的同时可考虑增加 SVR 的药物如去甲肾上腺素等,收缩外周血管,维持正常血压。因此,在处理肝移植新肝期 PAP 增高和 CO 降低时,静脉泵注 PGE1 脂微球可作为有效的处理办法。

参考文献

[1] Awas JA, Soteriou MC, Drougas JG, et al. Plasma prostaglandin E1 concentrations and hemodynamics during in-

travenous infusions of prostaglandin E1 in humans and swine[J]. *Transplantation*, 1996, 61(11): 1624-1629.

- [2] Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment[J]. *Semin Perinatol*, 2014, 38(2): 78-91.
- [3] Gupta V, Ahsan F. Influence of PEI as a core modifying agent on PLGA microspheres of PGE1, a pulmonary selective vasodilator[J]. *Int J Pharm*, 2011, 413(1/2): 51-62.
- [4] Al-Hiti H, Melenovsk V, Syrovátka P, et al. Sildenafil is more selective pulmonary vasodilator than prostaglandin E1 in patients with pulmonary hypertension due to heart failure[J]. *Physiol Res*, 2011, 60(2): 303-308.
- [5] Dong MF, Ma ZS, Ma SJ, et al. Effect of prostaglandin E1 pulmonary arterial hypertension following corrective surgery for congenital heart disease[J]. *J Cardiovasc Pharma Ther*, 2012, 17(3): 303-307.
- [6] Gupta N, Kamlin CO, Cheung M, et al. Prostaglandin E1 use during neonatal transfer: potential beneficial role in persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2013, 98(2): F186-188.
- [7] Kudelko KT, Nadeau K, Leung AN, et al. Epoprostenol-associated pneumonitis: diagnostic use of a T Cell proliferation assay[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(9): 1071-1075.
- [8] Hofmann SR, Stadler K, Heilmann A, et al. Stabilisation of cardiopulmonary function in newborns with congenital diaphragmatic hernia using lung function parameters and hemodynamic management [J]. *Klin Padiatr*, 2012, 224(4): e1-e10.
- [9] Shivananda S, Kirsh J, Whyte HE, et al. Accuracy of clinical diagnosis and decision to commence intravenous prostaglandin E1 in neonates presenting with hypoxemia in a transport setting[J]. *J Crit Care*, 2010, 25(1): 174.
- [10] Gupta V, Gupta N, Shaik IH, et al. Inhaled PLGA particles of prostaglandin E1 ameliorate symptoms and progression of pulmonary hypertension at a reduced Dosing frequency[J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(5): 1655-1667.
- [11] 王凤祥, 喻文立, 翁亦齐, 等. 心排量监测在肝移植围术期血流动力学监测中的应用[J]. *黑龙江医学*, 2014, 57(11): 1246-1247.

(收稿日期:2016-07-07 修回日期:2016-09-15)

(上接第 4941 页)

Japanese population with high prevalence of atrophic gastritis[J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15(3): 331-334.

[18] Kang JM, Kim N, Yoo JY, et al. The role of serum pepsinogen and gastrin test for the detection of gastric cancer in Korea[J]. *Helicobacter*, 2008, 13(2): 146-56.

[19] Jiang X, Tseng CC, Bernstein L, et al. Family history of cancer and gastroesophageal disorders and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas: a case-control study [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(4): 2407-2414.

(收稿日期:2016-06-11 修回日期:2016-09-19)