

体外循环围手术期肝损伤相关危险因素的研究进展

付嘉玉, 高 顺, 车 艳(综述), 沈春健(审校)

基金项目: 辽宁省科学技术计划项目(编号:2019010176-JH8/103); 沈阳市科技计划项目(编号:19-112-4-042); 沈阳医学院科技基金项目(编号:20192045)

作者单位: 110035 辽宁, 沈阳医学院附属第二医院心外科

作者简介: 付嘉玉(1992-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 心血管外科疾病基础与临床研究。E-mail: 178979488@qq.com

通信作者: 沈春健(1975-), 男, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 心血管外科疾病基础与临床研究。E-mail: shenchunjian1976@hotmail.com

【摘要】 体外循环技术是心脏外科手术的保障条件, 为术者提供一个相对无血的术野的同时, 内脏血流会减少, 重要脏器缺血缺氧引发全身炎症反应, 其中肝脏损伤不可忽视。该文通过对体外循环围手术期肝损伤相关危险因素进行综述, 寻找最佳方案减轻肝损伤。

【关键词】 体外循环; 肝损伤; 心力衰竭

【中图分类号】 R 654 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2021)09-0934-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.09.21

Research progress on risk factors related to perioperative liver injury during cardiopulmonary bypass FU Jia-yu, GAO Shun, CHE Yan, et al. Department of Cardiac Surgery, Second Affiliated Hospital of Shenyang Medical College, Liaoning 110035, China

【Abstract】 Cardiopulmonary bypass technique is the guarantee condition of cardiac surgery. Cardiopulmonary bypass provides a relatively bloodless surgical field for the surgeons, and also reduces the visceral blood flow of the patients, and leads to systemic inflammation caused by ischemia and hypoxia of important organs, among which liver injury cannot be ignored. This paper reviews risk factors related to perioperative liver injury during cardiopulmonary bypass to find out the best solution to reduce liver injury.

【Key words】 Cardiopulmonary bypass; Liver injury; Heart failure

体外循环是一项生命支持技术, 又称心肺转流, 旨在暂时取代人体的心肺功能, 维持全身重要组织器官的血液供应和气体交换, 适用于冠心病、先心病、心瓣膜病和大血管疾病等心外科手术, 为心外科医师提供一个相对无血的术野。其原理是使用特殊装置将人体静脉血引出, 进行人工气体交换、温度调节和过滤等处理, 再泵入人体动脉内。这个过程会导致患者术后发生重要脏器损伤, 肝功能损伤也较一般心脏手术常见, 明显影响手术结果。本文对体外循环围手术期肝损伤相关危险因素的研究进展综述如下。

1 术前危险因素

1.1 乙肝阳性 相关研究表明, 大多数血清乙肝表

面抗原(HBsAg)阳性患者肝组织均有不同程度病变, 国内研究者曾对无症状HBsAg(+)携带者肝脏穿刺活检研究发现肝细胞异常检出率将近95%^[1]。行体外循环手术HBsAg(+)和HBsAg(-)患者术前、术中及术后转氨酶和胆红素指标测定, 研究结果表明体外循环HBsAg(+)患者转氨酶和胆红素指标比HBsAg(-)患者明显升高^[2]。

1.2 口服他汀类药物 高脂血症患者越来越多, 多为高胆固醇型高脂血症, 他汀类药物是首选治疗用药。在临床工作实践中发现, 长期口服他汀类药物可造成不同程度肝损伤, 通过实验研究发现肝损伤主要以胆汁淤积型肝损伤为主^[3]。肝脏是机体生物转化最重要的脏器, 可使有毒物质的毒性减低或

消除。相关研究^[4-5]表明,他汀类药物在体内主要经被动扩散进入肝细胞,通过肝细胞色素酶 P450 同工酶 CYP3A4 代谢,产生的亲电子基、自由基、氢自由基等发挥肝细胞的毒性作用,亦可使肝细胞窦状隙膜或胆管侧膜上转运体表达减少或功能障碍,或通过抑制胆盐和胆汁酸排泄相关转运蛋白的活性致肝损伤。

1.3 长期饮酒 长期大量饮酒可导致肝中毒性损害,通过诱导肝脏 CYP2E1 活性增加,产生对机体有害的活性氧,大量活性氧可导致机体氧化应激水平升高,脂质代谢紊乱,继而引起肝细胞炎症、凋亡和肝纤维化,还可促进丙二醛升高,消耗一些抗氧化物质,从而减弱肝脏的抗氧化能力^[6]。

1.4 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) NAFLD 是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征^[7],是与代谢功能障碍密切相关的一组高度异质性疾病,包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化及肝硬化等类型,可进展为失代偿期肝硬化、肝衰竭,同时亦能并发代谢并发症(高血压、糖尿病、冠心病、脑卒中、肾动脉硬化等血管病)^[8]。NAFLD 的发生与脂质过氧化反应有关,储存三酰甘油(triglyceride, TG)在肝细胞内大量堆积,血清游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)在线粒体内氧化,产生了过多的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)^[9],抗氧化物质被耗竭时,ROS 不能被完全代谢,可损伤线粒体,进一步加重脂肪肝蓄积。因 ROS 对脂类和细胞膜具有破坏作用,可与膜磷脂的不饱和脂肪酸作用产生脂质过氧化反应,既破坏生物膜的结构与功能,又形成脂质过氧化产物,如丙二醛和 4-羟化壬烯,介导肝内炎症细胞浸润,引起肝细胞膜损伤致脂肪性肝炎、肝纤维化和肝硬化^[10-13]。

2 术中危险因素

2.1 体外循环阻断时间 体外循环过程中内脏血流减少,有研究^[14]证实,心肺转流期间肝动脉血流减少 20%~45%。胆管细胞主要由肝动脉供血,肝动脉供血不足可引起胆管细胞缺血性损伤,可导致胆管细胞功能障碍或胆汁淤积,继而发生高胆红素血症。体外循环时间越长,表明手术的复杂性和创伤性越大,创面出血和渗血,止血困难,负压吸引使用频繁,血细胞暴露于负压环境,正常红细胞外形为双凹圆盘状,对负压较敏感,可能引起红细胞爆裂^[15],因此红细胞凝血因子等血液成分破坏严重。大量红细胞被破坏,形成高浓度的非结合胆红素,超过了肝

细胞的摄取、结合与排泄的能力,使非结合胆红素在血液中滞留,形成高胆红素血症^[16]。红细胞被破坏后亦可产生大量游离血红蛋白,引起自由基的产生和脂质过氧化反应,通过损伤细胞膜系统造成细胞死亡,从而导致组织损伤。研究指出术中内脏缺血时间的延长导致 IL-6、IL-8、IL-10 及肿瘤坏死因子等升高,最终导致各脏器损伤的发生率增高^[17]。

2.2 输入异体红细胞 刘楠等^[18]研究发现,术中的大量输血是导致术后肝损伤的独立相关危险因素。术中的大量失血往往导致低血压,大量缩血管药物应用可引起肝脏灌注不足,输入 10 单位以上的浓缩红细胞的同时也伴有大量血浆及血小板的应用,而大量输血、微血栓的广泛形成以及炎症反应是引发肝脏损伤的重要原因之一。有研究^[19]证明,大量输血会导致肝代谢超负荷,表现为肝功能不全及外源性高胆红素血症,高胆红素血症能够诱发细胞凋亡,触发严重的氧化应激反应,导致血小板减少和呼吸功能障碍。另外,由于缺血及炎症损伤引起肝细胞损伤后肿胀导致肝内胆淤积。

3 术后危险因素

3.1 心力衰竭 体外循环心内直视手术,为了保证术野安静、无血,必须暂时钳闭升主动脉,阻断冠状血液循环,造成了心肌缺血缺氧及再灌注损伤,术后出现低心排和心功能衰竭。右心衰竭可造成肝脏淤血,左心衰竭可造成肝脏灌注不足,进而引起肝损伤,并加重肝缺氧状态,损伤的程度可从一过性的高胆红素血症到肝功能衰竭不等。

3.2 静脉应用胺碘酮 心房颤动(简称房颤)是体外循环术后患者常见并发症之一,可影响患者心脏功能,延长住院时间,影响术后的转归。胺碘酮视为临床上治疗房颤的首选药物,已被广泛推广。胺碘酮属于第三类抗心律失常的药物,不仅阻断钾离子通道,延长不应期,而且增强膜稳定性,降低窦房结自律性,还能直接扩张冠状动脉及周围血管^[20],已有系统性评价表明胺碘酮可有效地降低术后房颤的发生率^[21]。研究^[22]发现静脉注射胺碘酮引起的肝损伤通常为肝细胞损伤型,与缺血性肝病患者肝活组织检查中均发现有肝小叶坏死,其损伤机制正在探索中。有学者认为是过敏反应、相对低血压引起的缺血性肝损伤,亦可能毒性来源于制剂中的助溶剂聚山梨 80,损伤肝细胞完整性,增加肝细胞渗透性^[23],使转氨酶从肝细胞释放入血液,通过抑制 ATP 酶的活性,影响转运载体 P 糖蛋白对盐酸胺碘酮的结合和运输;通过抑制细胞色素 P450 同工酶 3A4 抑制盐

酸胺碘酮的代谢,使其在肝内蓄积,引发肝细胞毒性反应^[24]。盐酸胺碘酮对肝细胞线粒体的毒性作用主要通过影响 β 氧化及氧化磷酸化的解偶联,抑制电子传递链上的复合酶,产出大量活性氧,使线粒体通透性转换孔道开放,释放线粒体膜的细胞色素C而触发细胞凋亡过程^[23,25]。研究^[26]表明冠心病、合并 ≥ 3 种基础疾病、联用 ≥ 3 种药物是盐酸胺碘酮注射液致肝损伤的独立危险因素。

3.3 机械性通气 段炼等^[27]研究表明机械通气时间是肝功能异常的独立危险因素。体外循环可对肺组织造成损失,常出现肺不张、胸腔积液及低氧血症等,术后患者通过调节呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)通气,有望改善呼吸困难和重新开放肺不张区域,研究表明高 PEEP 水平可降低肝静脉血流量和内脏氧含量差异^[28]。可能与机械通气引起的细胞因子和反应性氧簇释放增加有关,它们不仅损伤肺而且损伤肝脏等远隔器官。PEEP 可增加胸腔内压影响静脉回流,造成肝脏充血和肝血流量下降,肝酶和胆红素升高,肝组织炎症细胞浸润^[29]。即使是低潮气量或低 PEEP 的保护性机械通气,吸痰、改变体位等护理操作也可导致急性肝静脉氧饱和度下降持续 20 min 以上^[30]。

4 结语

肝脏是人体生物代谢最重要器官之一,具有解毒功能。体外循环后出现肝损伤是多因素所致,无论是术前、术中还是术后相关风险因素均可对其造成可逆或不可逆损害,轻者经药物治疗可好转,重者发展为肝衰竭,需人工肝支持治疗,影响患者预后。临床医师亟需明确肝损伤主要危险因素,明确损伤机制,寻找最佳治疗方案。

参考文献

- [1] Sampliner R. Chronic active hepatitis in hepatitis B surface antigen (HBsAg) carriers. The need for liver biopsy[J]. JAMA, 1977,237(1):50-51.
- [2] 鲍乐乐,龙 村. 体外循环对乙肝阳性患者肝损伤的临床观察[J]. 中国体外循环杂志,2003,1(3):165-166.
- [3] 喻明丽,陈 洁,陈永刚,等. 他汀类药物致肝损伤的生化特征[J]. 昆明医科大学学报,2018,39(8):13-17.
- [4] 曾含清,张 琼,彭文兴. 阿托伐他汀致肝损伤的机制[J]. 药物不良反应杂志,2012,14(4):232-236.
- [5] Muriel P. Role of free radicals in liver diseases[J]. Hepatol Int, 2009,3(4):526-536.
- [6] 赵福坤. 不同酒品对 FH/Wjd 大鼠和 SD 大鼠饮酒行为及肝损伤的影响[D]. 遵义:遵义医学院,2016.
- [7] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协

- 会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志,2018,26(3):195-203.
- [8] 高美英. 非酒精性脂肪性肝病的发病机制与治疗研究进展[J]. 医药导报,2011,30(12):1543-1545.
- [9] Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. BMC Med, 2017,15(1):45.
- [10] Chiarpotto E, Castello L, Leonarduzzi G, et al. Role of 4-hydroxy-2,3-nonenal in the pathogenesis of fibrosis[J]. Biofactors, 2005,24(1-4):229-236.
- [11] Mccullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis[J]. J Clin Gastroenterol, 2006,40(Suppl):517-529.
- [12] 蔡联英,王文娟,梁云啸,等. 代谢相关脂肪性肝病与代谢综合征相关性的研究进展[J]. 中国临床新医学,2021,14(7):730-734.
- [13] 王细川,黄 颖,吴鹭萍,等. 非酒精性脂肪肝对脉压及代谢综合征指标改变的观察[J]. 中国临床新医学,2013,6(10):974-976.
- [14] Mathie RT, Ohri SK, Batten JJ, et al. Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass operations: the effect of temperature and pulsatility[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997,114(2):292-293.
- [15] 胡 强,龙 村. 体外循环中血红蛋白尿的发生和防治[J]. 中国体外循环杂志,2005,3(2):120-122.
- [16] 徐红党,郎志斌,赵 亮,等. Stanford A 型主动脉夹层围术期高胆红素血症的危险因素分析[J]. 中华胸心血管外科杂志,2018,34(11):650-654.
- [17] Welborn MB, Oldenburg HS, Hess PJ, et al. The relationship between visceral ischemia, proinflammatory cytokines, and organ injury in patients undergoing thoracoabdominal aortic aneurysm repair[J]. Crit Care Med, 2000,28(9):3191-3197.
- [18] 刘 楠,孙立忠,常 谦. 主动脉夹层手术后肝功能不全发生的相关危险因素分析[J]. 中华外科杂志,2010,48(15):1154-1157.
- [19] Karkouti K, Callum JL, Acker JP, et al. Red cell transfusion-associated hemolysis in cardiac surgery: an observational cohort study[J]. Anesth Analg, 2017,124(6):1986-1991.
- [20] 梅 阳,黄 鹤. 胺碘酮治疗慢性心力衰竭并发室性心律失常的 Meta 分析[J]. 疑难病杂志,2014,13(9):942-946,951.
- [21] 付嘉玉,沈春健,高 顺,等. 胺碘酮预防冠状动脉旁路移植术后心房颤动有效性的系统评价和 Meta 分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2018,25(5):420-426.
- [22] 张文颖,徐 验,舒 冰. 静脉注射胺碘酮致肝损伤 1 例报告[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(5):1091-1093.
- [23] Paudel R, Dogra P, Suman S, et al. Acute liver and renal failure: a rare adverse effect exclusive to intravenous form of amiodarone[J]. Case Rep Crit Care, 2016,2016:5232804.
- [24] Stratton A, Fenderson J, Kenny P, et al. Severe acute hepatitis following intravenous amiodarone: a case report and review of the literature[J]. Acta Gastroenterol Belg, 2015,78(2):233-239.
- [25] Tseng SH, Chang TY, Shih CK, et al. Effect of endoplasmic reticular stress on free hemoglobin metabolism and liver injury[J]. Int J Mol Sci, 2018,19(7):1977.
- [26] 王芳芳,陈维红,何志强,等. 基于一年集中监测的盐酸胺碘酮

注射液致急性肝损伤临床特点与危险因素分析[J]. 药物不良反应杂志,2020(2):69-76.

[27] 段 炼,胡国潢,蒋 萌,等. 儿童先天性心血管病手术后的肝功能异常临床分析[J]. 中南大学学报(医学版),2018,43(9):1007-1013.

[28] Liu YY, Chiang CH, Chuang CH, et al. Spillover of cytokines and reactive oxygen species in ventilator-induced lung injury associated with inflammation and apoptosis in distal organs[J]. Respir Care, 2014,59(9):1422-1432.

[29] Kredel M, Muellenbach RM, Brock RW, et al. Liver dysfunction

after lung recruitment manoeuvres during pressure-controlled ventilation in experimental acute respiratory distress[J]. Crit Care, 2007, 11(1):R13.

[30] Jakob SM. The effects of mechanical ventilation on hepato-splanchnic perfusion[J]. Curr Opin Crit Care, 2010,16(2):165-168.

[收稿日期 2021-06-04][本文编辑 韦 颖 吕文娟]

本文引用格式
付嘉玉,高 顺,车 艳,等. 体外循环围手术期肝损伤相关危险因素的研究进展[J]. 中国临床新医学,2021,14(9):934-937.

新进展综述

非编码 RNAs 在痛风中的研究进展

蒋雅琼, 杨丽华, 马福才(综述), 马利锋(审校)

基金项目: 西藏自治区自然科学基金项目[编号:XZ2018ZRG-88(Z),XZ2019ZRG-133,XZ2019ZRG-28(Z)]

作者单位: 850000 西藏,拉萨市城关区扎细街道社区卫生服务中心(蒋雅琼); 712000 咸阳,西藏民族大学医学院环境与疾病相关基因研究高校重点实验室(杨丽华,马利锋); 712000 陕西,咸阳职业技术学院医学院(杨丽华); 850000 拉萨,西藏自治区第二人民医院(马福才)

作者简介: 蒋雅琼(1987-),女,大学本科,医学学士,主治医师,研究方向:环境与疾病相关研究。E-mail:241371446@qq.com
通信作者: 马利锋(1978-),女,医学硕士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:环境与疾病相关研究。E-mail:xzmymf@163.com

[摘要] 非编码 RNAs(ncRNAs)在人体正常生理过程及疾病中都发挥着重要作用,已被证明参与调节各种炎症性疾病,可作为疾病诊断和预后的生物标志物。痛风是一种常见的炎症性关节病。该文综述了目前 ncRNAs 在痛风中的研究进展,miRNAs 和长链非编码 RNAs(lncRNAs)通过多种途径发挥调节痛风发病机制的作用。靶向 ncRNAs 可能是治疗痛风的一种有效策略。

[关键词] 痛风; 非编码 RNAs; 长链非编码 RNAs

[中图分类号] R 3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)09-0937-06
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.09.22

Research progress of non-coding RNAs in gout JIANG Ya-qiong, YANG Li-hua, MA Fu-cai, et al. Zhaxi Street Community Health Service Center, Chengguan District, Lhasa City, Tibet 850000, China

[Abstract] Non-coding ribonucleic acids(ncRNAs) play an important role in human normal physiological processes and diseases. ncRNAs have been proved to be involved in the regulation of various inflammatory diseases and can be used as biomarkers for disease diagnosis and prognosis. Gout is a common inflammatory joint disease. In this paper, the current research progress of ncRNAs in gout is reviewed. Micro ribonucleic acids(miRNAs) and long non-coding ribonucleic acids(lncRNAs) may play a role in regulating the pathogenesis of gout through a variety of pathways. Targeting ncRNAs may be an effective strategy for the treatment of gout.

[Key words] Gout; Non-coding ribonucleic acids(ncRNAs); Long non-coding ribonucleic acids(lncRNAs)

痛风是由于单钠尿酸盐(monosodium urate,MSU)慢性沉积引起的晶体相关性炎症性关节病,主要症状包括关节肿胀、疼痛,病程持续较长,可出现关节畸形。痛风的全球患病率为 1.0%~6.8%,发病率为 0.58/1 000~2.89/1 000^[1],痛风的全球发病率、患病率及病死率都有所上升,有研究预测痛风病死