

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

肝臟移植後肺水腫產生的機轉探討：血管外肺水量 (Extravascular lung water)和氧化自由基的角色

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC93-2314-B-002-271-

執行期間：93年08月01日至94年10月30日

執行單位：國立臺灣大學醫學院麻醉科

計畫主持人：鄭雅蓉

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 95 年 1 月 27 日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

肝臟移植後肺水腫產生的機轉探討：血管外肺水量
(Extravascular lung water)和氧化自由基的角色

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC93-2314-B-002-271

執行期間：93年8月1日至94年10月31日

計畫主持人：鄭雅蓉

共同主持人：詹光政

計畫參與人員：

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告 完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

赴國外出差或研習心得報告一份

赴大陸地區出差或研習心得報告一份

出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、
列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年 二年後可公開查

詢

執行單位：臺大醫院麻醉部

中華民國 95 年 1 月 25 日

研究成果報告

簡介 (Introduction)

肝臟移植後依照前人的統計約有百分之四十的患者會產生肺水腫的變化，在加護病房的照顧和後遺症的產生造成很大的影響。肝臟移植產生肺水腫的成因可能因為輸液過量或是肺臟通透性的增加而引起，本實驗以心輸出量(Cardiac output), 胸腔內血容量(Intrathoracic blood volume)和血管外肺水量(Extravascular lung water)的測量，配合放射線的診斷及氧化傷害等的測量，探討肺水腫產生的可能原因，並研究不同形式肺水腫和肝移植缺血—再灌流之間的關係。

材料及方法 (Subjects and Methods)

1. 一般肝臟移植手術中，麻醉的流程如下：先貼上心電圖貼片並接上心電圖監視器、再以自動血壓計測量血壓，在進行全身麻醉〈麻醉程序由負責之主治醫師解釋及進行〉之後，置入之中央靜脈導管，用來監測術中及術後監測輸血及點滴輸液足夠與否；因為手術血壓常會急劇變化，肝移植會打上二條動脈導管：一條動脈隨時隨地監測血壓、另一條用來抽血測量血中氧氣濃度、凝血功能及電解質，因為上述數值在肝臟移植手術中變化極大，對肝臟移植手術及術後照顧很重要。動脈導管置入位置，依手術流程及姿勢需要，會選擇手上和股動脈的位置。股動脈導管會以Pulsion PiCCO導管〈粗細介於二十號和十八號靜脈導管之間(4Fr)取代一般使用的動脈導管；PiCCO導管除了可以連續性監測血壓外，也可以連接至Pulsion PiCCO機器以測量心輸出量、血管外肺水量。它的測量方法為經中央靜脈管打入10毫升八度以下的生理食鹽水，以經溫度變化加以測量。至於本實驗測量抗氧化能力及氧化傷害的血量為每一時間點五毫升，測量時間在：一、新肝臟再灌流之前、再灌流後三十分鐘、二小時、第二天、第三天、第四天、第五天及第六天後，實驗的目的為了解抗氧化平衡和肺血管外水量在肺水腫的發生及不同情況的肺水腫的變化。
2. 8-isoprostane: Isoprostanes乃一群結構與前列腺素非常相似之物質，它們是花生油酸經脂質過氧化反應所產生，活性氧分子已知在各式疾病之致病機轉中占有重要角色，建立在人體中可靠且專一之氧化傷害指標因此是有其價值的。
3. Haptoglobin: Haptoglobin 在體內最主要的功能是在溶血及紅血球破裂的情況下，和血液中的游離氧合血紅素(Free oxyhemoglobin) 結合。結合後的複合物會被帶到網狀內皮組織重新分配利用，使得血中的Haptoglobin 被消耗而大量減少，因此臨床常測定血清Haptoglobin的濃度來判斷有無溶血的情形。Haptoglobin 也屬於急性蛋白的一種，當身體組織發生損傷、發炎、壞死時，血清濃度也會跟著上升。Haptoglobin 有三型：Hp1-1, Hp2-1 和 Hp2-2，各有不同的抗氧化能力，其中Hp1-1有最強的抗氧化能力。

結果 (Results)

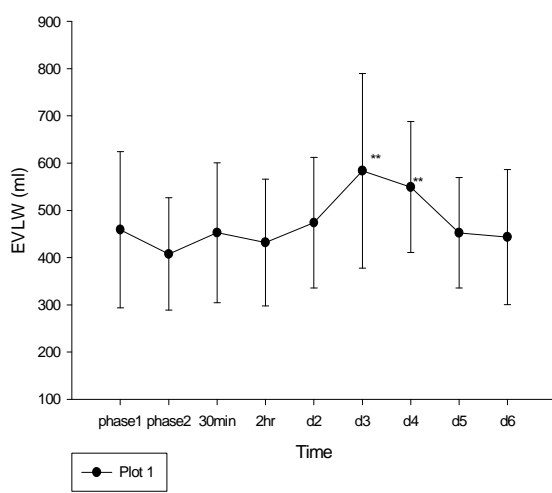
1. 血管外肺水量的變化

定義：手術當天的平均值當成基準點，術後血管外肺水量超過基準點的百分之二十以上當成有肺水腫的情形。

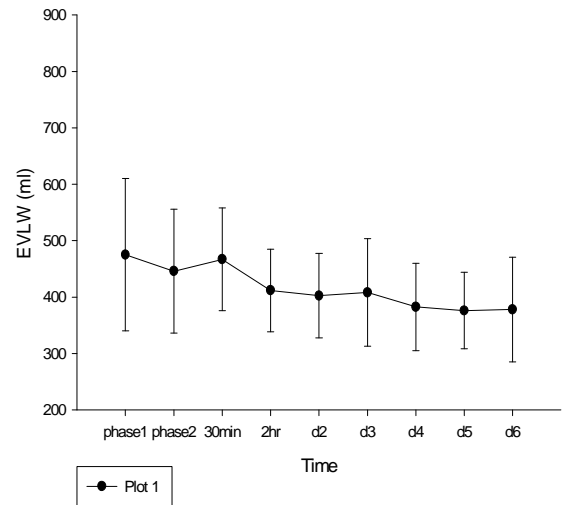
A. 血管外肺水量增加的情形：

a. Adult liver transplantation (n=20)

a-1: 血管外肺水量增加 (n=9)

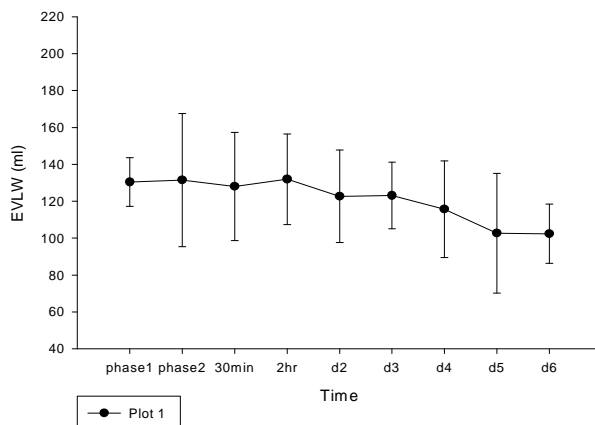


a-2: 血管外肺水量沒有增加 (n=11)



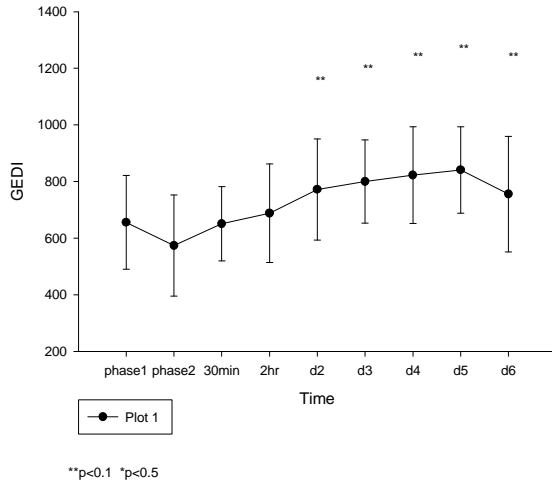
** d3.d4 vs the other group, $p < 0.01$

b. Pediatric liver transplantation (n=7): 血管外肺水量沒有增加

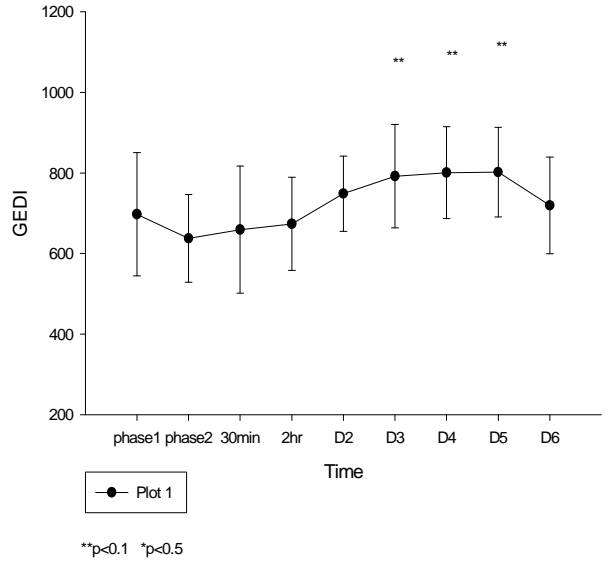


B. 全心舒張總容積量(GEDI)的變化：

b-1: 血管外肺水量增加 (n=9)

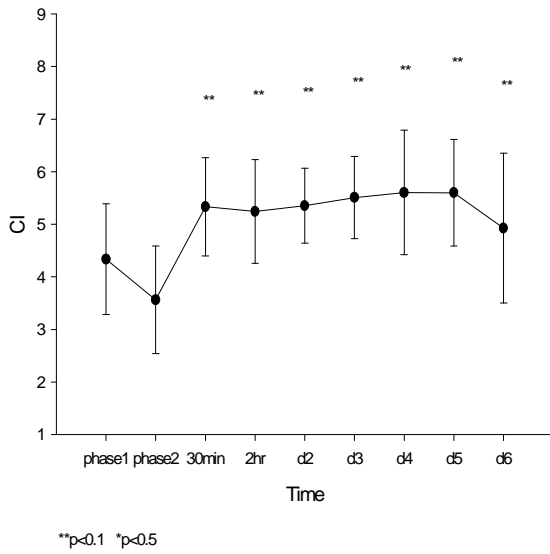


b-2: 血管外肺水量沒有增加 (n=11)

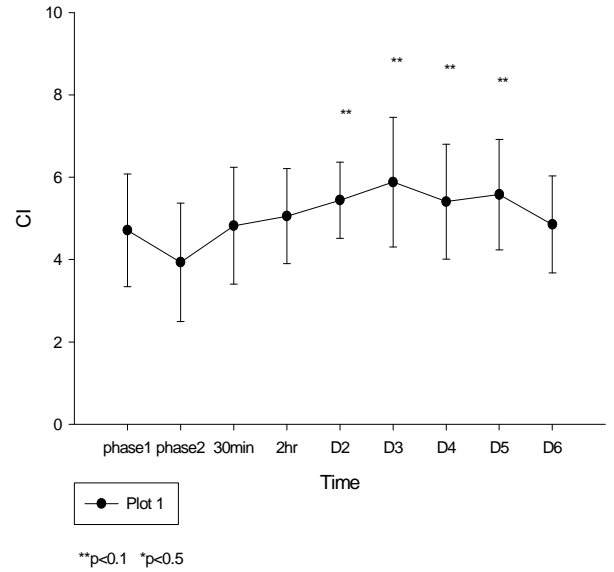


C. 心輸出量(CI)的變化

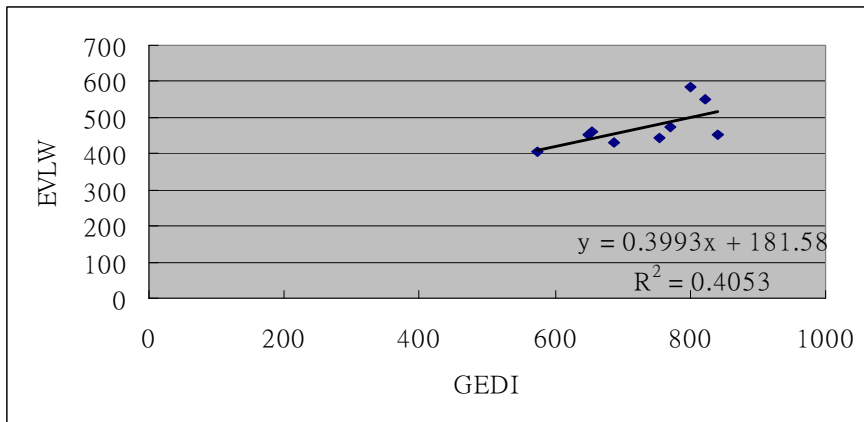
c-1: 血管外肺水量增加 (n=9)



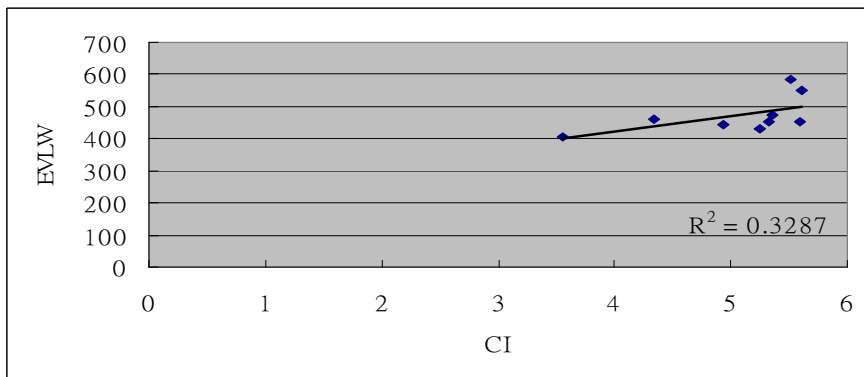
c-2: 血管外肺水量沒有增加 (n=11)



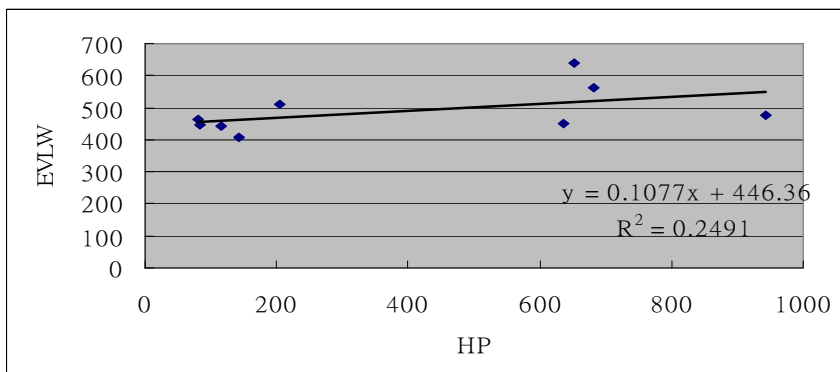
D. EVLW 與GEDI 的關聯性:



E. EVLW 與CI 的關聯性:



F. EVLW 與 Haptoglobin 的關聯性(n=4)



討論 (Discussion)

1. 肝臟移植後肺水腫根據定義的不同而有不同的比率，根據我們定義以手術當天的平均值當成基準點，術後血管外肺水量超過基準點的百分之二十以上當成有肺水腫的情形，在成人的肝臟移植有百分之四十五的發生率，與已報告的文獻差不多。在我們的觀察中以這樣的定義，小兒肝臟移植並沒有肺水腫的情況發生，甚至還有下降的趨勢。
2. 肝臟移植後我們發現病人在無肝期普遍有心輸出量增加以及全心舒張總容積量減少的情形，可能是在此時期因手術需要而把下腔靜脈夾起來的結果。但再灌流後卻發現增加有心輸出量增加以及全心舒張總容積量的情形，除了強心劑的使用外，是否有其他的因素尚值得探討。
3. 根據我們的觀察，肝臟移植後血管外肺水量的增加似乎與流量和輸血量並無太大的關聯性，不像是輸血過多所造成的肺水腫情形；反而與全心舒張總容積量、缺血的時間有相當的關聯，似乎在這些肝臟移植後血管外肺水量會增加的病患身上應該與肺部通透性的改變以及整體全身血流量的改變有關。
4. 我們做了一些氧化代謝的產物(Haptoglobin and 8-isoprotane)與肝臟移植後血管外肺水量的變化之間關係的分析，並無發現之間有特殊的關聯性，有可能肝臟移植後血管外肺水量的變化和氧化自由基之間並無很大的相關，也有可能是檢體保存不佳，失去了最佳的氧化活性。

參考文獻 (References)

1. Aduen JF, Stapelfeldt WH, Johnson MM, Jolles HI, Grinton SF, Divertie GD, Burger CD: Clinical Relevance of Time of Onset, Duration, and Type of Pulmonary Edema after Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 9: 764-71;2003.
2. Afessa B, Gay PC, Plevak DJ, Swensen SJ, Patel HG, Krowka MJ: Pulmonary Complications of Orthotopic Liver Transplantation. *Mayo Clinic Proceedings* 68: 427-34;1993.
3. Fernandez L, Heredia N, Grande L, Gomez G, Rimola A, Marco A, Gelpi E, Rosello-Catafau J, Peralta C: Preconditioning Protects Liver and Lung Damage in Rat Liver Transplantation: Role of Xanthine/Xanthine Oxidase. [Comment]. *Hepatology* 36: 562-72;2002.
4. Golfieri R, Giampalma E, Lalli A, Sama C, Venturoli N, Mazziotti A, Gozzetti G, Gavelli G: [Pulmonary Complications from Monoclonal Antibody (Okt3) Immunosuppression in Patients Who Have Undergone an Orthotopic Liver Transplant]. *Radiologia Medica* 87: 58-64;1994.
5. Jaber S, Perrigault PF, Souche B, Pouzeratte Y: Re-Expansion Pulmonary Edema with Normal Pulmonary Artery Occlusion Pressure During Liver Transplantation. *Intensive Care Medicine* 28:2002.
6. Kim YI, Song KE, Ryeon HK, Hwang YJ, Yun YK, Lee JW, Chun BY: Enhanced Inflammatory Cytokine Production at Ischemia/Reperfusion in Human Liver Resection. *Hepato Gastroenterology* 49: 1077-82;1077.
7. Kiuchi T, Oldhafer KJ, Schlitt HJ, Nashan B, Deiwick A, Wonigeit K, Ringe B, Tanaka K, Yamaoka Y, Pichlmayr R: Background and Prognostic Implications of Perireperfusion Tissue Injuries in Human Liver Transplants: A Panel Histochemical Study. *Transplantation* 66: 737-47;1998.
8. Kunz R, Brune HA, Ziegler U, Marzinzig M, Beger HG: [Ischemia/Reperfusion Damage of the Liver Caused by Free Radicals--Direct Radical Detection Using Electron Spin Resonance (Esr)]. *Langenbecks Archiv fur Chirurgie* 376: 139-42;1991.
9. Kuo PC, Drachenberg CI, de la Torre A, Bartlett ST, Lim JW, Plotkin JS, Johnson LB: Apoptosis and Hepatic Allograft Reperfusion Injury. *Clinical Transplantation* 12: 219-23;1998.
10. Martel S, Carre PC: [Lung Pathology in Heart, Liver and Kidney Transplantation in Adults]. *Revue des Maladies Respiratoires* 13:1996.
11. Nanashima A, Pillay P, Crawford M, Nakasuji M, Verran DJ, Painter D: Analysis of Postrevascularization Syndrome after Orthotopic Liver Transplantation: The Experience of an Australian Liver Transplantation Center. *Journal of Hepato Biliary Pancreatic Surgery* 8: 557-63;2001.
12. O'Brien JD, Ettinger NA: Pulmonary Complications of Liver Transplantation. *Clinics in Chest Medicine* 17: 99-114;1996.

13. Oehlschlager S, Albrecht S, Hakenberg OW, Manseck A, Froehner M, Zimmermann T, Wirth MP: Measurement of Free Radicals and No by Chemiluminescence to Identify the Reperfusion Injury in Renal Transplantation. *Luminescence* 17: 130-2;2002.
14. Plevris JN, Jalan R, Bzeizi KI, Dollinger MM, Lee A, Garden OJ, Hayes PC: Indocyanine Green Clearance Reflects Reperfusion Injury Following Liver Transplantation and Is an Early Predictor of Graft Function. *Journal of Hepatology* 30: 142-8;1999.
15. Plochl W, Krenn CG, Pokorny H, Pezawas L, Pezawas T, Steltzer H: The Use of the Antioxidant Tirilazad Mesylate in Human Liver Transplantation: Is There a Therapeutic Benefit? *Intensive Care Medicine* 25: 616-9;1999.
16. Powell-Jackson PR, Carmichael FJ, Calne RY, Williams R: Adult Respiratory Distress Syndrome and Convulsions Associated with Administration of Cyclosporine in Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 38: 341-3;1984.
17. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR: Pulmonary Infiltrates in Liver Transplant Recipients in the Intensive Care Unit. *Transplantation* 67: 1138-44;1138.
18. Snowden CP, Hughes T, Rose J, Roberts DR: Pulmonary Edema in Patients after Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 6: 466-70;2000.
19. Yost CS, Matthay MA, Gropper MA: Etiology of Acute Pulmonary Edema During Liver Transplantation : A Series of Cases with Analysis of the Edema Fluid. *Chest* 119: 219-23;2001.
20. Banerjee M, Kang KH, Morrow JD, Roberts LJ, Newman JH. : Effects of a novel prostaglandin, 8-epi-PGF₂ alpha, in rabbit lung in situ. *Am J Physiol.* 1992 Sep;263(3 Pt 2):H660-3.
21. Vacchiano CA, Tempel GE. : Role of nonenzymatically generated prostanoid, 8-iso-PGF₂ alpha, in pulmonary oxygen toxicity. *J Appl Physiol.* 1994 Dec;77(6):2912-7.
22. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, Gaziano JM, Lynch SM, Shyr Y, Strauss WE, Oates JA, Roberts LJ 2nd. : Increase in circulating products of lipid peroxidation (F₂-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med.* 1995 May 4;332(18):1198-203.
23. Montuschi P, Ciabattoni G, Paredi P, Pantelidis P, du Bois RM, Kharitonov SA, Barnes PJ. 8-Isoprostane as a biomarker of oxidative stress in interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Nov;158(5 Pt 1):1524-7.
24. Langlois MR, Delanghe JR. : Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clin Chem.* 1996 Oct;42(10):1589-600.
25. Melamed-Frank M, Lache O, Enav BI, Szafranek T, Levy NS, Ricklis RM, Levy AP. : Structure-function analysis of the antioxidant properties of haptoglobin. *Blood.* 2001 Dec 15;98(13):3693-8.
26. Levy AP, Hochberg I, Jablonski K, Resnick HE, Lee ET, Best L, Howard

- BV; Strong Heart Study. : Haptoglobin phenotype is an independent risk factor for cardiovascular disease in individuals with diabetes: The Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Dec 4;40(11):1984-90.
27. Hochberg I, Roguin A, Nikolsky E, Chandrasekhar PV, Cohen S, Levy AP. : Haptoglobin phenotype and coronary artery collaterals in diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2002 Apr;161(2):441-6.