

· 综 述 ·

肝细胞癌围术期的输血治疗研究进展

沈国栋 综述, 江淑芳 校审

【摘要】 肝细胞癌是临床常见的恶性肿瘤,近年来其发病率和致死率都呈上升趋势。研究表明,围术期输血治疗具有改善肝细胞癌患者凝血功能低下,提高血红蛋白含量等作用,同时也具有免疫抑制和促进肿瘤细胞转移等不良影响。本文就近年来肝细胞癌患者围术期的血液丢失、血栓弹力图监测、输血治疗和自体输血的相关研究做一综述。

【关键词】 肝细胞癌;血液丢失;血栓弹力图监测;输血治疗;自体输血

【中图分类号】 R735.7;R457.1 【文献标志码】 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.02.023

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是排名第五的常见癌症,且致死率位列第三,近年来肝细胞癌的确诊率和发病率正不断增加^[1]。按照肝细胞癌发生发展的不同阶段,治疗方法可分为根治性治疗、姑息性治疗以及对症治疗三个方面。及时发现并接受根治性治疗(主要包括肝局部切除术和肝移植术)的患者,术后5年存活率高达75%^[2]。输血治疗可在救治肝细胞癌患者的整个过程,在提高血红蛋白含量,改善患者凝血功能,减少隐秘性出血等方面发挥不可替代的作用。但是围术期的输血治疗亦伴有多种风险,如免疫抑制、肿瘤复发和术后感染等,输注血小板制品还易引起肺部疾病;因而在肝细胞癌患者围术期如何选择合适的输注时机及血液制品,尽量减少或避免输血治疗带来的风险值得我们深入探索。本文就近年来肝细胞癌患者围术期输血治疗的相关研究进展做一综述。

1 肝细胞癌患者围术期的血液丢失

肝细胞癌患者贫血常由慢性病症、营养不良和慢性出血引起,而慢性出血与肝细胞癌患者的血管壁、血小板、凝血因子以及纤溶功能不健全密切相关。因肿瘤细胞的影响,肝脏难以产生足够数量的凝血因子,尤其在癌症晚期,具凝血功能的复合物也易发生功能障碍并持续被消耗^[3]。已有的研究表明,依赖维生素K的相关因子首先减少,即Ⅶ因子和C蛋白,接着是Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ和X因子^[4]。还有研究表明^[5],血小板计数减少和血小板功能紊乱也会增加患者出血的可能,后者主要包括血小板黏附和聚集功能受损。此外,在肝脏移植术中,由于纤溶系统的活化,致使出血情况大大增加^[6]。患者在无肝

期,作为最重要的纤溶酶原抑制剂PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)体内循环含量迅速减少,并上调纤维蛋白酶原激活剂,即组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)和尿激酶型纤溶酶原激活物(urinary-type plasminogen activator, u-PA);在供肝血液再灌注阶段,带有肝素的供肝内皮细胞亦释放出大量t-PA,两个阶段都可导致严重的纤维溶解和显著的出血现象^[6]。

由于肝细胞癌带来的损伤,肝星状细胞开始活化,向成肌纤维细胞样细胞发展,进而受损的肝脏组织开始硬化,并出现门静脉高压等并发症,而门脉高压带来的侧支血管发展和肝脏炎性粘连是肝细胞癌患者出血的重要因素^[7],因肿瘤细胞直接或间接侵袭胃肠道系统并致患者大量出血的案例也不在少数^[8]。肝细胞癌患者的凝血机制长期受损,术中纤维溶解机制被激活以及门脉高压等并发症,使得患者围术期出血情况复杂多变。

2 肝细胞癌患者围术期凝血功能的监测与血栓弹力图实验

与常规血液凝固实验相比,血栓弹力图实验(thromboelastography, TEG)可快速、全面地评估肝细胞癌患者围术期的凝血功能状态。其特点是利用全血标本监测患者凝血和纤溶过程全貌,而不是仅依靠常规血液凝固实验中的单一高凝或低凝的参数来评判患者凝血功能。多项研究结果表明^[9],TEG监测下的血液用量显著减少,麻醉科医师也可以依靠TEG的结果准确判定出血诱因并选择恰当的血液制品或者药物来处理患者术中出血情况。Wang等^[10]的研究指出TEG监测同样适用于肝细胞癌患者新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)的输注,与凝血酶原时间检测(prothrombin time, PT)相比

较,少量输注 FFP 即可保持 TEG 反应时间。此外,TEG 可以帮助临床医师诊断缺血再灌注后患者产生的类肝素样作用,并决定使用最低剂量的鱼精蛋白来纠正过长的反应时间,还可给出最初纤维蛋白量等信息;TEG 还能通过监测肝脏移植术后血栓形成前期的凝血功能,预测患者是否因缺乏抗凝血酶 III 和 C 蛋白而形成严重的肝脏动脉血栓^[11]。

尽管有学者对 TEG 在监测复杂性凝血功能障碍时有一些疑虑^[12],但更多的文献报道仍然支持在肝细胞癌患者围术期,TEG 确可为临床医师精准高效的输血治疗提供可靠依据^[13]。

3 肝细胞癌患者围术期的异体血输注治疗

肝细胞癌患者血红蛋白含量对于手术成败至关重要,因而,即便有相当数量的报道指出围术期输注红细胞对患者术后有不利影响——可能带来高风险的并发症以及产生免疫抑制作用,并有助于肿瘤细胞的扩散^[14-15],但是大多数临床医师仍然认为术前改善患者贫血状况更有利于手术的进行。Kuroda 等^[16]认为围术期输血不会对肝细胞癌患者术后造成不利影响,其团队对 835 例肝细胞癌患者的研究指出,围术期输血与患者长期的存活率并没有显著相关性。

由于肝细胞癌患者体内,包括 V 和 VIII 在内的多种凝血因子和纤维蛋白原的缺乏,使得临床医师需持续为患者输注 FFP 以改善患者凝血功能,直到患者肝脏功能恢复正常。然而,目前世界上还没有公认的血浆输注技术规范来指导这一工作,并且输注血浆对肝细胞癌患者术后短期和长期的影响也鲜为人知。近期,Kaibori 等^[17]通过对 410 位肝细胞癌患者肝切除术围术期输注红细胞和新鲜冰冻血浆的研究发现,单纯输注新鲜冰冻血浆的患者术后并发症显著少于输注过红细胞(包括单纯输注红细胞,联合输注红细胞和新鲜冰冻血浆)的患者,且存活率更高。近年来,临床医师更加倾向于为患者输注去病毒血浆以改善出血症状,这是因为去病毒血浆能显著减少病毒带来的感染风险。然而,有学者指出去病毒血浆所含 VIII 因子较 FFP 低,亦有研究表明去病毒血浆与 FFP 改善患者部分凝血酶原活化时间(activated partial thromboplastin time, aPTT)的作用没有明显差异^[14]。因此为更好地规避感染风险,去病毒血浆更适合在临床广泛应用。

同血浆制品一样,血小板制品也同样被频繁地用于预防或者治疗肝细胞癌患者围术期出血。然而,与输注红细胞相比较,Boer 等^[18]的研究结果表

明输注血小板是一项较大的独立的风险因素。一项动物模型的肝脏移植研究表明^[19],通过输注血小板来改善凝血功能的同时亦可引起内皮细胞的凋亡,这一现象可能涉及肝脏移植后再灌注损伤的发病机制,同时该项研究结果表明这是一种独立于局部缺血相关的内皮细胞损伤的机制,并且也不能简单解释为凝血机制的活化和内皮细胞损伤点血小板的聚集所引起的。此外,Khan 等^[20]发现输注富含血小板的血液制品,如 FFP 和血小板制品,与急性肺损伤(acute lung injury, ALI)、成人呼吸窘迫综合征(adult respiratory distress syndrome, ARDS)等疾病发病密切相关。同样,Pereboom 等^[21]证实在肝细胞癌患者围术期间输注血小板可引起严重的肺部水肿,临床诊断为 ARDS,并且患者术后的死亡率显著上升。输注血小板可以引起多种并发症,故较合理的选择是,明确诊断出患者确因发生低血小板计数或者血小板功能失调而导致严重的出血,才建议输注富含血小板的血液制品。

4 肝细胞癌患者与自体输血

自体输血 (autologous transfusion, AT) 是指收集并再回输患者自身的血液或血液的某种组分的一种输血治疗方法,其也是一种减少异体血液制品使用量的重要手段^[22]。然而,临床医师面对肝细胞癌患者时仍需慎重考虑,因在理论上肿瘤细胞可能经储存的血液侵入机体并引起肿瘤扩散。然而,已有的研究表明患有肿瘤的患者,在回输经过处理的自体血后,肿瘤细胞再次循环传播的几率并没有增加,异体血制品的需求量却显著减少^[23-24]。Liang 等^[23]对 32 例肝细胞癌患者肝移植术中自体输血的研究表明,白细胞过滤器(leukocyte depletion filter, LDF)可高效滤除肿瘤细胞并显著减少肿瘤细胞再次进入患者体内的风险。报道中,Liang 等^[23]发现 62.5% 的肝细胞癌患者的血液样本中存在肿瘤细胞,而回输 LDF 过滤后的去除白细胞血液,可显著减少肿瘤细胞再次侵入术中肿瘤未破裂患者体内的风险。另外 Catling 等^[25]的研究表明,肿瘤患者术中回收的血液过滤之后,仅能检测到肿瘤细胞碎片,而后者并不会引起肿瘤转移。一项动物模型试验表明,自体输血中保存血液的时间越短,越有利于减少肿瘤细胞的发展^[11]。

此外,生理盐水洗涤红细胞后会增加钠离子而减少钾离子和钙离子,因而连续监测钾离子和钙离子浓度,并做适当补充是必要的^[14,26]。而洗涤不完全导致活化的白细胞、细胞因子以及其他微聚体

可能引起污染,输注洗涤不充分的红细胞后,易引起患者肾功能损伤。

5 结论和展望

输血治疗历史悠久,输血理念不断更新和完善,新技术新方法也不断应用于临床实践中^[27-28]。近年来,外科手术技术的进步、输血科工作人员血液管理水平的提高已经明显降低围术期肝细胞癌患者的血液制品使用量,也促进患者在无血液制品情况下的手术发展^[29]。但是,肝细胞癌晚期患者,尤其是接受肝脏移植手术的患者,依然存在较大失血风险,同时围术期的输血治疗对术后患者引起负面作用的相关报道可能会对临床医师选择输血治疗造成过度谨慎的影响。因此对于围术期肝细胞癌患者的输血治疗应予以重视和研究,目前辐照红细胞去除血液中癌细胞在临床上的应用,去除白细胞血液技术和血液代替品的不断发展等都为肝细胞癌患者的输血治疗提供了新思路和新方法,这些都值得我们更加深入地探究和思考。

【参考文献】

- [1] Caldwell S, Park SH. The epidemiology of hepatocellular cancer: from the perspectives of public health problem to tumor biology [J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(19): 96-101.
- [2] El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(6): 1752-1763.
- [3] Lin S, Hoffmann K, Schemmer P. Treatment of hepatocellular carcinoma; a systematic review [J]. *Liver Cancer*, 2012, 1(3-4): 144-158.
- [4] Kerr R, Newsome P, Germain L, et al. Effects of acute liver injury on blood coagulation [J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1(4): 754-759.
- [5] Sullivan BP, Wang R, Tawfik O, et al. Protective and damaging effects of platelets in acute cholestatic liver injury revealed by depletion and inhibition strategies [J]. *Toxicol Sci*, 2010, 115(1): 286-294.
- [6] Cesari M, Pahor M, Incalzi R. A, Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions [J]. *Cardiovasc Ther*, 2010, 28(5): 72-91.
- [7] Martell M, Coll M, Ezkurdia N, et al. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension [J]. *World J Hepatol*, 2010, 2(6): 208-220.
- [8] Sayana H, Yousef O, Clarkston WK. Massive upper gastrointestinal hemorrhage due to invasive hepatocellular carcinoma and hepatogastric fistula [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(42): 7472-7475.
- [9] Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, et al. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(3): 49-76.
- [10] Wang SC, Shieh JF, Chang KY, et al. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial [J]. *Transplant*

- Proc*, 2010, 42(7): 2590-2593.
- [11] Atzil S, Arad M, Glasner A, et al. Blood transfusion promotes cancer progression; a critical role for aged erythrocytes [J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(6): 989-997.
- [12] Wegner J, Popovsky MA. Clinical utility of thromboelastography: one size does not fit all [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(7): 699-706.
- [13] Roulet S, Pillot J, Freyburger G, et al. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenemia during orthotopic liver transplantation [J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(4): 422-428.
- [14] Feltracco P, Brezzi M, Barbieri S, et al. Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation [J]. *World J Hepatol*, 2013, 5(1): 1-15.
- [15] Dionigi G, Boni L, Rovera F, et al. Effect of perioperative blood transfusion on clinical outcomes in hepatic surgery for cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(32): 3976-3983.
- [16] Kuroda S, Tashiro H, Kobayashi T, et al. No Impact of perioperative blood transfusion on recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy [J]. *World J Surg*, 2012, 36(3): 651-658.
- [17] Kaibori M, Saito T, Matsui K, et al. Impact of fresh frozen plasma on hepatectomy for hepatocellular carcinoma [J]. *Anticancer Research*, 2008, 28(3B): 1749-1755.
- [18] de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation [J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(1): 32-44.
- [19] Kopko PM, Holland PV. Mechanisms of severe transfusion reactions [J]. *Transfus Clin Biol*, 2001, 8(3): 278-281.
- [20] Khan H, Belsher J, Yilmaz M, et al. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients [J]. *Chest*, 2007, 131(5): 1308-1314.
- [21] Pereboom IT, de Boer MT, Haagsma EB, et al. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury [J]. *Anesth Analg*, 2009, 108(4): 1083-1091.
- [22] Ashworth A, Klein AA. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia [J]. *Br J Anaesth*, 2010, 105(4): 401-416.
- [23] Liang TB, Li DL, Liang L, et al. Intraoperative blood salvage during liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: efficiency of leukocyte depletion filters in the removal of tumor cells [J]. *Transplantation*, 2008, 85(6): 863-869.
- [24] Tomimaru Y, Eguchi H, Marubashi S, et al. Advantage of autologous blood transfusion in surgery for hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(32): 3709-3715.
- [25] Catling S, Williams S, Freitas O, et al. Use of a leucocyte filter to remove tumour cells from intra-operative cell salvage blood [J]. *Anaesthesia*, 2008, 63(12): 1332-1338.
- [26] Waters JH, Williams B, Yazer M H, et al. Modification of suction-induced hemolysis during cell salvage [J]. *Anesth Analg*, 2007, 104(3): 684-687.
- [27] 苏国同. 临床输血发展与未来 [J]. *东南国防医药*, 2007, 9(5): 396-397.
- [28] 谭美芳, 单桂秋. 血液成分病毒灭活的研究进展 [J]. *华南国防医药杂志*, 2012, 26(6): 610-613.
- [29] Feltracco P, Barbieri S, Galligioni H, et al. Intensive care management of liver transplanted patients [J]. *World J Hepatol*, 2011, 3(3): 61-71.

(收稿日期: 2014-01-19; 修回日期: 2014-02-11)

(本文编辑: 张仲书)