

# 肝移植围术期 EPO 应用的效果及安全性研究

贾鹏飞<sup>1</sup>, 袁莉<sup>1</sup>, 赵利鹏<sup>1</sup>, 臧运金<sup>2</sup>, 薛欣<sup>1</sup>

(青岛大学附属医院麻醉科<sup>1</sup>, 器官移植科<sup>2</sup>, 山东 青岛 266003)

**摘要:**目的 评价重组人促红细胞生成素在肝移植围术期中的效果及安全性。方法 回顾分析我院 2015 年 9 月~2016 年 12 月原位肝移植 89 例患者的化验检查、用药情况及围术期输血情况,排除二次肝移植手术患者、死亡患者、术中输血>50 U 患者,根据围术期是否应用 rHuEPO,分为 EPO 组和对照组。EPO 组入院后根据围术期贫血情况皮下注射 rHuEPO 10000 U/次,1 次/d 或 1 次/2 d;对照组入院后未用 rHuEPO。观察两组患者术后血红蛋白、红细胞计数、网织红细胞计数以及输血量的对比情况。**结果** ①EPO 组患者经治疗后,术后 3 d( $T_1$ )、术后 7 d( $T_2$ )、术后 15 d( $T_3$ )及术后 1 个月( $T_4$ )与术前基础值( $T_0$ )比较,Hb 变化不大,差异无统计学意义( $P>0.05$ );对照组 Hb  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、 $T_4$ 与  $T_0$  比较明显降低,差异有统计学意义( $P<0.01$ );EPO 组  $T_0$  时点 Hb 明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),在  $T_3$ 、 $T_4$  时点 Hb 高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。②EPO 组患者经治疗后, $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、 $T_4$ 与  $T_0$  比较,RBC 计数差异无统计学意义( $P>0.05$ );对照组 RBC  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、 $T_4$ 与  $T_0$  比较降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );对照组  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、 $T_4$ 时点 RBC 低于 EPO 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。③EPO 组患者经治疗后,网织红细胞计数(RET) $T_3$ 、 $T_4$ 时点较对照组明显上升,差异有统计学意义( $P<0.01$ );EPO 组  $T_3$ 、 $T_4$ 时点与  $T_0$  比较,RET 升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ );对照组 RET 在  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、 $T_4$ 与  $T_0$  比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );组间比较,EPO 组  $T_3$ 、 $T_4$ 时点 RET 明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。结论 肝移植贫血患者在围术期皮下注射 rHuEPO,术后 1 个月患者的贫血改善好于对照组,提示 rHuEPO 对肝移植贫血的重症患者安全、有效。

**关键词:**重组人促红细胞生成素;肝移植;贫血

中图分类号:R656;R619+.1

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.05.024

文章编号:1006-1959(2018)05-0074-04

## Study on the Effect and Safety of EPO in Perioperative Period of Liver Transplantation

JIA Peng-fei<sup>1</sup>, YUAN Li<sup>1</sup>, ZHAO Li-peng<sup>1</sup>, ZANG Yun-jin<sup>2</sup>, XUE Xin<sup>1</sup>

(Department of Anesthesiology<sup>1</sup>, Department of Organ Transplantation<sup>2</sup>, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the effect and safety of recombinant human erythropoietin (RH) in the perioperative period of liver transplantation. Methods 89 cases of orthotopic liver transplantation from September 2015 to December 2016 in our hospital were retrospectively analyzed, including laboratory examination, drug use and perioperative blood transfusion, excluding secondary liver transplantation patients, dead patients, and patients with intraoperative blood transfusion >50 U. According to whether or not to use rHuEPO during perioperative period, the EPO group and control group. Group EPO was subcutaneously injected with rHuEPO 10000 U/1 times/d or 1/2 d, and the control group did not use rHuEPO after admission. The comparison of hemoglobin, red blood cell count, reticulocyte count and blood transfusion after operation was observed in the two groups. Results EPO group of patients after treatment, postoperative 3 d ( $T_1$ ), 7 d after operation ( $T_2$ ), 15 d after operation ( $T_3$ ) and 1 months after surgery ( $T_4$ ) with preoperative value ( $T_0$ ), Hb changed little, there was no statistically significant difference ( $P>0.05$ ); the control group Hb,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_4$  and  $T_0$  significantly decreased, the difference was statistically significant ( $P<0.01$ ); EPO group at  $T_0$  Hb was significantly lower than the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.01$ ), in  $T_3$ ,  $T_4$  at Hb was higher than the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). ②EPO group of patients after treatment,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_4$  and  $T_0$ , there was no significant difference between RBC count ( $P>0.05$ ); the control group RBC  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_4$  and  $T_0$  decreased, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); control group  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_4$  at RBC lower than the EPO group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). ③After treatment, the time of reticulocyte count (RET)  $T_3$  and  $T_4$  in group EPO was significantly higher than that in the control group ( $P<0.01$ ). Compared with  $T_0$  in EPO group, there was a statistically significant increase in RET and RET ( $P<0.01$ ). There was no significant difference in RET,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$  and  $T_4$  between the control group and  $T_0$  group ( $P>0.05$ ). In group comparison, the time point of  $T_3$  and  $T_4$  in group EPO was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.01$ ). Conclusion The hypodermic injection of rHuEPO in perioperative period is better than that in the control group at 1 month after operation. It indicates that rHuEPO is safe and effective for severe patients with anemia after liver transplantation.

**Key words:** Recombinant human erythropoietin; Liver transplantation; Anemia

基金项目: 青岛市自主创新重大专项(编号: 14-6-1-6-zdxx-12)

作者简介: 贾鹏飞(1991.5-), 男, 山东章丘人, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 器官移植麻醉

通讯作者: 袁莉(1969.1-), 女, 山东青岛人, 硕士, 主任医师, 科副主任、病区主任, 研究方向: 器官移植麻醉, 心血管麻醉

同种异体原位肝移植术(orthotopic liver transplantation, OLT)后患者围术期存在显性或隐性出血,贫血的患者很多。同时由于全身炎症反应综合征等因素,激活了免疫系统,增加了细胞因子,致使机体对贫血不能产生相应的反应,减少了内源性促红细胞生成素(EPO)分泌<sup>[1]</sup>。重症患者应用 EPO 后网织红细胞数量可增加<sup>[2]</sup>。肝移植患者围术期出现贫血预示着病情比较危重,在我院若肝移植患者围术期血红蛋白(Hb)<70 g/L,在输血的同时会给予重组人红细胞生成素(rHuEPO)治疗,然而对于 EPO 在此类患者的有效性和安全性没有相关研究。因此,本研究通过回顾分析我院肝移植患者的临床资料,对 EPO 在肝移植围术期贫血患者的应用效果和安全性进行研究,现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 9 月~2016 年 12 月在我院同种异体原位肝移植 89 例患者的临床资料,包括化验检查、重组人红细胞生成素(rHuEPO)用药情况及围术期输血情况。本研究方案经医院伦理委员会批准。排除标准:不同意本次研究者、二次肝移植患者、死亡患者、术中输血>50 U 者。根据围术期是否应用 rHuEPO 分为 EPO 组和对对照组。

1.2 方法 在对血红蛋白(Hb)<70 g/L 的患者常规输血治疗上,加用 rHuEPO(商品名:益比奥,沈阳三生制药有限公司,规格:10000U/瓶,批号 20150132),10000 U 皮下注射,1 次/d(qd)或 1 次/2 d(qod);收集患者的实验室检查资料,包括血红蛋白(Hb)、红细胞计数(RBC)、网织红细胞计数(RET)等。收集

rHuEPO 用药时间及剂量、围术期输注少白细胞红细胞悬液量等数据。记录应用 rHuEPO 治疗后的药物不良反应,包括发热、头痛、眩晕、恶心、皮疹及血栓形成情况。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS19.0 进行统计学分析,组间比较采用 *t* 检验,组内比较采用方差分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 89 例患者中排除二次肝移植、死亡患者、术中输血>50 U 患者共 5 例,实际 84 例进入统计学分析。两组患者一般状况比较无统计学差异( $P>0.05$ ),见表 1。EPO 组(42 例)均未发现发热、头痛、眩晕、呕吐、恶心、皮疹、血栓形成等药物不良反应。EPO 组(42 例)术前 Hb<90 g/L 者 16 例,占 38.00%;对照组(42 例)Hb<90 g/L 者 8 例,占 19.00%。

2.2 两组患者 Hb、RBC、RET 比较 两组患者术前基础值( $T_0$ )、术后 3 d( $T_1$ )、术后 7 d( $T_2$ )、术后 15 d( $T_3$ )及术后 1 月( $T_4$ )Hb、RBC 及 RET 结果见表 2、图 1。由图表可知:①EPO 组患者经治疗后,虽然  $T_4$  时点 Hb 升高,但  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、 $T_4$  与  $T_0$  比较,Hb 变化差异无统计学意义( $P>0.05$ );对照组 Hb  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、 $T_4$  与  $T_0$  比较明显降低,差异有统计学意义( $P<0.01$ );组间比较,EPO 组  $T_0$  时点 Hb 明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),在  $T_3$ 、 $T_4$  时点 Hb 明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。②EPO 组患者经治疗后, $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、 $T_4$  与  $T_0$  比较,RBC 计数变化差异无统计学意义( $P>0.05$ )。对照组 RBC  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、 $T_4$  与  $T_0$

表 1 两组肝移植受体一般状况比较( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=42$ )

组别	年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m <sup>2</sup> )	Child-Pugh 评分 (分)	术中失血量 (ml)	术中红细胞入量 (U)	术中血浆入量 (ml)	手术时间 (h)
EPO 组	51±7	22.8±3.8	8.7±2.5	2088±967	9.2±5.2	998±874	10.1±2.2
对照组	52±6	23.1±3.4	7.9±2.9	1998±774	8.0±4.1	908±794	9.9±1.7
<i>t</i>	0.703	0.381	1.354	0.47	1.174	0.494	0.466
<i>P</i>	0.484	0.704	0.179	0.639	0.244	0.623	0.642

注:组间比较  $P>0.05$

表 2 EPO 组与对照组的 Hb、RBC 及 RET 的比较( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=42$ )

项目	组别	$T_0$	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$
Hb(g/L)	EPO 组	102±15.1**	100±13.5	100±14.8	99±11.1*	107±12.5**
	对照组	112±14.3	99±12.5#	102±15.5##	93±12.1##	93±11.4##
RBC( $\times 10^{12}/L$ )	EPO 组	3.38±0.6	3.40±0.5	3.33±0.5	3.37±0.5*	3.65±0.6**
	对照组	3.58±0.5	3.27±0.5#	3.33±0.5#	3.09±0.5##	3.29±0.6#
RET( $\times 10^{14}/L$ )	EPO 组	8.3±3.1	6.9±2.9	8.3±3.3	13.2±3.7***	15.2±4.0***
	对照组	7.5±2.9	7.7±3.1	7.9±3.2	7.5±3.4	7.6±3.2

注:组间比较: \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ ;与  $T_0$  比较: # $P<0.05$ , ## $P<0.01$

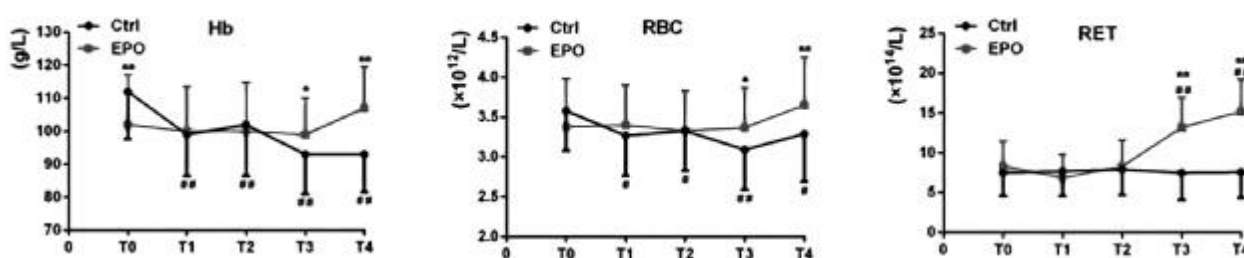


图 1 两组患者 Hb、RBC、RET 变化比较

比较降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );组间比较,对照组 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 时点 RBC 低于 EPO 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。③EPO 组患者经治疗后,网织红细胞计数 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>,较对照组明显上升,差异有统计学意义( $P<0.01$ );T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 时点与 T<sub>0</sub> 比较,RET 升高有显著性差异( $P<0.01$ )。对照组 RET 在 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 与 T<sub>0</sub> 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。组间比较,EPO 组 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 与 T<sub>0</sub> 时点 RET 明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

### 3 讨论

同种异体肝移植手术患者均为终末期肝病者,部分患者并发上消化道出血或脾功能亢进可以引起不同程度的贫血,凝血功能相对较差,手术创面大,止血困难,术后引流较多。输血与院内感染密切相关,入住 ICU 时间和住院时间显著延长,输血患者死亡率升高,尤其是危重患者<sup>[3]</sup>。虽然输血指南提示大多数患者血红蛋白(Hb)>70 g/L 者暂时不用输血,但是如果肝移植患者术后面临较长时间的贫血状况,必将影响患者康复。

EPO 及其受体主要在骨髓的造血干细胞中存储,当体内造血原料充足,而血浆中 EPO 量大时,红细胞的生成可比平时提高 10 倍<sup>[4]</sup>。rHuEPO 是利用基因工程技术合成的一种外源性 EPO。国外多个临床报道,因为宗教原因,部分肝移植手术患者,即使失血造成严重贫血危及生命也拒绝输血,他们只能通过补充大量的 rHuEPO,一段时间后患者最终存活,证明了 rHuEPO 的有效性<sup>[5-8]</sup>。近年来 rHuEPO 在外科围手术期患者中的应用越来越广泛<sup>[9-11]</sup>,rHuEPO 是择期手术前动员红细胞的安全辅助药物,尤其是预计手术中有输血倾向的患者应用 rHuEPO,是避免异体输血或减少异体输血的有效方法。我们曾在脊柱外科<sup>[12]</sup>,妇科贫血手术,术前 rHuEPO 配合应用铁剂<sup>[13]</sup>,与 rHuEPO 发挥协同作用,促进红细胞的充分动员,为术中及术后提供大量成熟的红细胞,取

得满意结果。

本研究中,两组患者年龄、体质量指数、Child-Pugh 评分、术中失血量、术中红细胞输入量、血浆输入量及手术时间比较无显著性差异,但是 EPO 组术前 Hb<90 g/L 者比例(38.00%)明显高于对照组(19.00%),且 EPO 组术前 Hb(102±15.1)g/L 明显低于对照组(112±14.3)g/L,组间比较, $P<0.01$ ,提示 EPO 组患者贫血更严重。42 例 EPO 组患者每日或隔日皮下注射 rHuEPO 10000 U,促使动员手术患者的红细胞造血系统,提升同种异体肝移植患者自身的造血功能,增加红细胞储备,术中并未增加异体血的输注,证明有治疗效果。结果还显示其在术后 1 个月,EPO 组的 Hb(107±12.5)g/L 与对照组(93±11.4)g/L 相比明显升高,组间比较, $P<0.01$ ,也证明了 rHuEPO 有效。

另外,EPO 具有一定的器官保护功能<sup>[14-15]</sup>,对机体供氧状况发挥重要的调控作用,EPO 有益于肝次全切除术大鼠肝的肝脏保护和再生及缺血再灌注损伤<sup>[16]</sup>,具有抗氧化、抗凋亡、促进血管生长等作用<sup>[17]</sup>,是一种全身性的保护性细胞因子<sup>[2,18]</sup>。本研究围术期未发现高血压、纤维素蛋白溶解、头痛以及血栓形成等副作用出现。

综上所述,同种异体肝移植贫血患者围术期使用 rHuEPO 促进红细胞动员,与对照组比较术中输血不增加,且有助于术后 1 个月贫血的明显改善,提示 rHuEPO 对肝移植贫血的重症患者安全、有效。

### 参考文献:

- [1]De Santis GC,Brunetta DM,Nardo M,et al.Preoperative variables associated with transfusion requirements in orthotopic liver transplantation[J].TransfusApherSci,2014,50(1):99-105.
- [2]赵玲莉,耿惠,邓丽君,等.EPO 的临床研究进展[J].青海医药杂志,2011,41(3):74-77.
- [3]张亚芳.促红细胞生成素在危重患者贫血治疗中的效果及安全性探讨[J].华夏医学,2013,26(3):492-494.
- [4]姚泰.生理学[M].第 6 版.北京:人民卫生出版社,2004:53.

- [5]Posluszny Jr JA,Napolitano LM.How do we treat life-threatening anemia in a Jehovah's Witness patient [J].Transfusion, 2014,54(12):3026-3034.
- [6]Garcia JH,Coelho GR,FeitosaNeto BA,et al.Liver transplantation in Jehovah's Witnesses patients in a center of northeastern Brazil[J].ArqGastroenterol,2013,50(2):138-140.
- [7]de Araujo Azi LM,Lopes FM,Garcia LV.Postoperative management of severe acute anemia in a Jehovah's Witness[J].Transfusion,2014,54(4):1153-1157.
- [8]Brunetta DM,Kaufman J,DeSantis GC,et al.Severe Acute Anemia After Liver Transplantation in an Elderly Jehovah's Witness Treated With High-dose Erythropoietin and Ferric Carboxymaltose:A Case Report [J].Transplant Proc,2015,47(8): 2548-2551.
- [9]虞德明,白亚强,刘文晶.促红细胞生成素在开颅动脉瘤夹闭术后脑缺血中的应用效果[J].重庆医学,2017,46(3):394-396.
- [10]朱栩宏,姜飞,杨晶,等.重组人促红细胞生成素及硫酸亚铁在 Rh 阴性骨盆骨折患者手术中的临床应用价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2017,31(3):284-286.
- [11]Weltert L,Rondinelli B,Bello R,et al.A single dose of erythropoietin reduces perioperative transfusions in cardiac surgery: results of a prospective single-blind randomized controlled trial [J].Transfusion,2015,55(7):1644-1654.
- [12]朱孔娟,袁莉,董河,等.EPO 对脊柱外科病人围术期异体血需求和凝血功能的影响[J].青岛大学医学院学报,2015,51(5): 517-520.
- [13]宋作艳,袁莉,王世端,等.联合应用铁剂和促红细胞生成素对妇科贫血患者异体血需求的影响 [J].解放军医学院学报, 2014,35(4):316-318.
- [14]Lund A,Lundby C,Olsen NV.High-dose erythropoietin for tissue protection[J].Eur J Clin Invest, 2014,44(12):1230-1238.
- [15]Nangaku M.Tissue protection by erythropoietin:new findings in a moving field[J].Kidney Int, 2013,84(3):427-429.
- [16]Greif F,Ben-Ari Z,Taya R,et al.Dual effect of erythropoietin on liver protection and regeneration after subtotal hepatectomy in rats[J].Liver Transpl,2010,16(5):631-638.
- [17]Shander A,Javidroozi M,Naqvi S,et al.An update on mortality and morbidity in patients with very low postoperative hemoglobin levels who decline blood transfusion (CME) [J]. Transfusion, 2014, 54(10):2688-2695.
- [18]Fischer JW.Landmark advances in development of erythropoietin[J].ExpBiolMed,2010,235(12):1398-1411.

收稿日期:2017-10-16;修回日期:2017-11-15

编辑/成森