

# 乌司他丁对腹腔镜胆囊切除术患者肝功能的保护作用及其对 IL-6 和 IL-8 的影响

朱春辉 张倩倩  
(浙江省台州医院路桥院区 台州 318050)

关键词:胆囊切除术;腹腔镜;乌司他丁;肝功能保护;IL-6;IL-8  
中图分类号:R 69 文献标识码:B 文献编号: 1671-4040(2008)02-0089-02

近年来研究表明腹腔镜胆囊切除术(LC)对肝功能有一定影响,表现为术后肝脏血清酶学指标升高<sup>[1,2]</sup>。乌司他丁(ulinastatin, UTI)是一种存在于人尿中的蛋白酶抑制剂,能有效抑制多种水解酶的活性、细胞因子和炎症介质的释放,对多种脏器具有保护作用<sup>[3]</sup>。本研究旨在观察 UTI 对 LC 患者肝功能的保护作用及其对细胞因子 IL-6 和 IL-8 水平的影响。现报道如下:

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 选择我院 2004 年 11 月~2006 年 10 月行 LC 治疗的患者 60 例,男 37 例,女 23 例,年龄 32~65 岁,平均年龄 45 岁,ASA 分级 I~II 级。所有患者术前肝功能检查正常且无胆管梗阻或感染,无急性慢性肝炎和胰腺炎。随机分为乌司他丁治疗组和对照组,两组患者均为 30 例。两组患者在 ASA 分级、年龄、性别和术中气腹时间等方面无显著性差异( $P>0.05$ )。

1.2 研究方法 所有病例均采用相同的气管内全麻,用万可

### 2 结果

2.1 SYQ 对 BCG+LPS 诱发的肝损伤小鼠血清 ALT、AST、LDH 活性的影响 见表 1。由表 1 结果可以得出:(1)损伤对照组较正常组各项指标均显著升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),表明 BCG+LPS 染毒后对小鼠肝细胞造成了严重的损伤,动物模型建立成功。(2)阳性对照组与损伤对照组相比有显著差异( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ),DDB 阳性对照有效。(3)SYQ 的 B 组和 C 组与损伤对照组比较各项指标均有所降低,有统计学意义( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ),说明 SYQ 能减少肝细胞内酶的逸出,对肝细胞有较明显的保护作用;其中 C 组效果更为显著。

| 表 1 肝损伤小鼠血清 ALT、AST 和 LDH 比较 ( $\bar{X} \pm S$ ) U/L |                         |                           |                           |                             |
|------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 组别                                                   | 剂量 /mL·kg <sup>-1</sup> | ALT                       | AST                       | LDH                         |
| 正常组                                                  |                         | 33.28± 4.36               | 37.25± 11.18              | 249.22± 62.02               |
| 损伤对照组                                                |                         | 109.18± 9.82**            | 84.69± 12.63*             | 452.58± 97.86*              |
| 三叶青 A 组                                              | 10                      | 108.28± 10.21             | 79.62± 10.26              | 273.49± 66.98               |
| 三叶青 B 组                                              | 15                      | 85.35± 4.38 <sup>Δ</sup>  | 71.21± 10.35 <sup>Δ</sup> | 289.16± 78.88 <sup>Δ</sup>  |
| 三叶青 C 组                                              | 20                      | 63.72± 4.58 <sup>ΔΔ</sup> | 65.37± 9.51 <sup>ΔΔ</sup> | 268.45± 22.15 <sup>ΔΔ</sup> |
| 阳性对照组                                                | 20(DDB)                 | 64.65± 4.78 <sup>ΔΔ</sup> | 62.02± 4.68 <sup>ΔΔ</sup> | 259.06± 58.16 <sup>Δ</sup>  |

注:与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与正常组比较,<sup>Δ</sup> $P<0.05$ ,<sup>ΔΔ</sup> $P<0.01$ 。

2.2 SYQ 对 BCG+LPS 诱发的小鼠肝损伤组织中 MDA 含量和 SOD 活性的影响 小鼠依次尾静脉注射 BCG+LPS 后,损伤对照组小鼠肝匀浆 MDA 含量升高 61.2%( $P<0.001$ ),SOD 水平降低 49.5%( $P<0.01$ ),不同剂量的 SYQ 给药组小鼠肝匀浆 MDA 含量低于损伤对照组,SOD 水平高于损伤对照组,其中 SYQ 剂量为 20mL/kg 时,效果极为明显。见表 2。

### 3 讨论

注射微量的 BCG 和 LPS 可诱导小鼠严重的免疫性肝损伤模型,类似于人类肝炎发生的病理生理过程,是筛选保肝药物较为理想的模型之一<sup>[7]</sup>。小鼠尾静脉注射 BCG 和 LPS

松、硫喷妥钠和司可林诱导插管,安氟醚和万可松维持麻醉。乌司他丁治疗组在术前、术中及术后第 1~3 天给予乌司他丁(国药准字 H20040506)20 万 U+100 mL 生理盐水静脉滴注;对照组给予等量生理盐水静脉滴注。

### 1.3 研究指标检测

1.3.1 肝功能检测 两组病人分别于术前、术后第 1、3、5 天清晨 7 点抽取外周静脉血检验肝功能,包括谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)。

1.3.2 IL-6 和 IL-8 的含量测定 两组患者均于术前、术后第 1、3、5 天各取血标本行酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定 IL-6 和 IL-8 的含量。

1.4 统计学方法 结果用均数±标准差( $\bar{X} \pm S$ )表示,采用 SPSS 10.0 统计软件进行  $t$  检验及  $\chi^2$  检验。

### 2 结果

两组病人术后第 1、3 天 ALT 和 AST 均较术前明显升高( $P<0.05$ ),但乌司他丁治疗组升高程度明显低于对照组( $P<$

| 表 2 肝损伤小鼠 MDA 含量和 SOD 活性比较 ( $\bar{X} \pm S$ ) $\mu\text{mol/L}$ |                          |                           |                            |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 组别                                                               | 剂量 / mL·kg <sup>-1</sup> | MDA                       | SOD                        |
| 正常组                                                              |                          | 35.26± 7.32               | 68.15± 12.76               |
| 损伤对照组                                                            |                          | 56.85± 8.25*              | 34.36± 12.89*              |
| 三叶青 A 组                                                          | 10                       | 42.06± 2.68 <sup>ΔΔ</sup> | 56.12± 18.79 <sup>Δ</sup>  |
| 三叶青 B 组                                                          | 15                       | 37.85± 621 <sup>ΔΔ</sup>  | 65.46± 22.18 <sup>ΔΔ</sup> |
| 三叶青 C 组                                                          | 20                       | 36.46± 3.12 <sup>ΔΔ</sup> | 61.18± 12.87 <sup>ΔΔ</sup> |
| 阳性对照组                                                            | 20(DDB)                  | 48.64± 5.91 <sup>Δ</sup>  | 51.96± 18.94 <sup>Δ</sup>  |

注:与模型组比较,\* $P<0.01$ ;与正常组比较,<sup>Δ</sup> $P<0.05$ ,<sup>ΔΔ</sup> $P<0.01$ 。

后,引起小鼠血清转氨酶和 LDH 的显著升高,肝匀浆 MDA 的含量显著升高,SOD 水平明显降低,表明造模成功。不同剂量的 SYQ 给药组小鼠血清 AST、ALT、LDH 的水平降低,肝损伤不同程度减轻,表明 SYQ 对 BCG 和 LPS 诱导的小鼠免疫性肝损伤具有良好的防护作用。

### 参考文献

[1]江苏新医学院.中药大词典(下册)[M].上海:上海科技出版社,1996.2 123  
[2]伍昭龙,吕江明,李春艳,等.三叶青对 CCL<sub>4</sub> 致肝损伤大鼠血清五项生化指标水平的影响[J].甘肃中医学院学报,2006,23(4): 11-13  
[3]李瑛琦,陆文超,于治国.三叶青的化学成分研究[J].中草药,2003,34(11): 982-983  
[4]钟晓明,毛庆秋,黄真,等.三叶青提取物对四氯化碳致急性肝损伤的保护作用及急性毒性实验[J].中成药,2006,28(3): 422-424  
[5]沈乃.超氧化物歧化酶测定[A].见:徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].第 2 版.北京:人民卫生出版社,1991.502-504  
[6]杨雄志,张庆珍.“水三仙”口服液对小鼠免疫性肝损伤的保护作用的研究[J].实用中西医结合临床,2005,5(3): 7-8  
[7]许建明,徐叔云,梅俏,等.褪黑素对小鼠免疫性肝损伤的保护作用[J].中国药理学通报,1998,14(5): 452-454

(收稿日期: 2007-10-21)

0.05); 术后第 5 天两组患者 ALT 和 AST 均恢复至术前水平 ( $P>0.05$ )。两组患者术前 IL-6 和 IL-8 水平均无显著性差异 ( $P>0.05$ )。乌司他丁治疗组和对照组术后第 1、3 天 IL-6 和 IL-8 明显升高 ( $P<0.05$ ), 但乌司他丁治疗组升高幅度明显低于对照组 ( $P<0.05$ ), 术后第 5 天两组患者 IL-6 和 IL-8 均恢复至术前水平 ( $P>0.05$ )。

3 讨论

LC 术后患者肝功能会出现暂时的、可逆的减退。肝功能表现为血清肝转移酶的短暂性升高, 而 CO<sub>2</sub> 气腹是造成血清肝转移酶变化的主要原因<sup>[4]</sup>。LC 术中的 CO<sub>2</sub> 气腹压(IAP)一般在 2.0 kPa(15 mmHg)左右。随 IAP 的增高, 门脉压及门脉-肝内血流阻力进行性升高, 门静脉流量进行性降低, 肝动脉的血流变化较门静脉血流量变化更严重<sup>[5]</sup>。同时手术结束时突然解除气腹, 产生缺血-再灌注损伤, 氧自由基增多, 加重肝细胞的损害。另外, 全麻用药、手术操作(如挤压肝脏)和术中血液动力学不稳定等因素也可能是引起肝酶升高的原因<sup>[6]</sup>。本研究结果显示 LC 术后第 1、3 天 ALT 和 AST 均较术前明显升高, 第 5 天即恢复至术前水平, 表明 LC 术后肝功能会出现暂时的、可逆的减退, 一般情况下患者可以耐受。乌司他丁是一种蛋白酶抑制剂, 对多种酶有抑制作用, 能够稳定溶酶体膜, 抑制溶酶体酶的释放, 清除氧自由基, 抑制炎症介质释放, 具有对抗缺血-再灌注损伤作用。本研究结果显示用乌司他丁进行预防性治疗, 在乌司他丁治疗组术后 ALT 和 AST 升高程度明显低于对照组, 表明乌司他丁对肝功能的保护作用明显。具体机制尚不完全清楚, 一般认为与其稳定溶酶体膜、抑制蛋白水解酶及纤溶酶的释放有关。

IL-6 和 IL-8 是体内重要的促炎症细胞因子。IL-6 能促进 C 反应蛋白等急性时相性蛋白的合成, 诱导细胞间粘附分子的表达, 促进炎症扩展, 是急性期损伤的诱导物和炎症反应的促发剂, 一般认为是手术创伤后组织损伤严重程度的标志

(上接第 87 页) 早期, 随着肝功能的恢复, 胆汁分泌量逐渐增加, 质地由稀变稠, 但胆汁引流量受 T 管管径及十二指肠乳头功能的影响, 引流量与肝功能恢复不一定成正比<sup>[4]</sup>。在观察引流量时, 还要注意胆汁的性状, 术后 48h 要每 2 小时记录胆汁引流量一次, 后改为每天一次, 如果引流量少, 但质地黄稠澄清, 全身情况可, 肝功能无加重, 考虑胆汁经肠道途径排泄。如果引流量减少, 全身情况差, 有腹胀, 肝功能检查损害加重, 要注意胆道梗阻, 首先要排除 T 管扭曲、受压等机械因素, 并根据胆汁性状进一步判断。如果胆汁中夹有血液, 考虑胆道出血凝血块堵塞; 如果有脓性胆汁或絮状物引出, 考虑胆道感染; 如果有胆泥引出, 考虑胆道有结石形成的可能。可分别用去甲肾上腺素、甲硝唑等溶液低压少量冲洗, 保证 T 管通畅, 必要时可行 T 管胆道造影。如果引流液由稠变稀, 由黄变绿, 伴畏寒、发热、乏力、肝区疼痛、总胆红素上升, 要考虑有无排斥反应<sup>[7]</sup>、移植肝功能衰竭。

2.4 更换引流管 注意严格无菌操作, 术后 1 周每日更换引流袋一次, 引流管与引流袋连接处用无菌敷料包扎, 更换时要夹闭 T 管上端, 末端不可提高, 防止胆汁回流。术后第 1 周每天做胆汁细菌培养, 1 周后改 3d 或 1 周一次至拔管。

2.5 夹管 长期行 T 管引流, 尤其是在胆汁引流量大时, 易

引起 IL-8 能刺激中性粒细胞、T 淋巴细胞和嗜酸性粒细胞的趋化, 促进中性粒细胞脱颗粒, 释放弹性蛋白酶, 损伤内皮细胞, 使微循环血流淤滞和组织坏死。本研究结果显示, LC 术后第 1、3 天 IL-6 和 IL-8 水平均较术前明显升高, 但第 5 天即恢复至术前水平, 可见 LC 手术可引起 IL-6 和 IL-8 水平暂时性上升, 这也说明腹腔镜手术是微创的而不是无创的, 仍然会产生一定创伤反应, 从而抑制机体的免疫功能。同时本研究结果还显示用乌司他丁进行预防性治疗, 乌司他丁治疗组术后 IL-6 和 IL-8 升高程度明显低于对照组, 可见乌司他丁能够有效地降低 IL-6 和 IL-8 的水平。表明乌司他丁可抑制手术引起的促炎症细胞因子释放, 减轻全身炎症反应, 提高机体抵抗手术侵袭的能力。

参考文献

[1]Giraud G, Brachet Contul R, Caccetta M, et al. Gasless laparoscopy could avoid alterations in hepatic function[J]. Surg Endosc, 2001, 15: 741-746  
[2]Hochstadetr H, Bekavac-Beslin M, Doko M, et al. Functional liver damage during laparoscopic cholecystectomy as the sign of the late common bile duct stricture development[J]. Hepatogastroenterology, 2003, 50: 676-679  
[3]潘成, 虞惠康, 罗月娥. 注射用乌司他丁[J]. 中国新药杂志, 2000, 9 (2): 123-124  
[4]Nesek V, Rasic Z, Kos J, et al. Puninotransfersses after experimental pneumoperitoneum in dogs [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2004, 48: 862-866  
[5]Hashikura Y, Kawasaki S, Munakata Y, et al. Effects of insufflation on hepatic and renal blood flow[J]. Surg Endosc, 1994, 8: 759-761  
[6]Scapa E, Pinhasov I, Eshchar J. Does general anesthesia affect sinusoidal liver cells as measured by beta-N-acetyl hexosaminidase serum activity level[J]. Hepatogastroenterology, 1998, 45: 1 813-1 815  
[7]杨浩波, 孙志香, 郭曲练. 腹腔镜手术时乌司他丁对肝肾功能保护作用[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(3): 362-363

(收稿日期: 2007-07-30)

致水电解紊乱、食欲减退、消化不良等现象。我院一般术后 3 周开始夹管。开始时每 2 小时交替开放和夹闭, 如无腹胀、腹痛等症状, 可逐渐延长夹管时间至完全夹管。夹管过程中如果出现腹胀、恶心、畏寒发热等胆管炎症状, 要及时开放引流管, 并注意观察胆汁的量和性状。夹管后要做好 T 管护理, 皮肤伤口定期换药, T 管末端用碘伏消毒, 用无菌敷料封闭, 并妥善固定于腹壁。3 个月后如果全身情况良好, 行胆道造影后可考虑拔管。

胆道并发症是目前导致肝移植失败的主要原因之一, 移植术后胆道并发症发生率为 10%~20%, 部分与 T 管护理有关。肝移植后密切观察病人的病情变化, 重视病人主诉, 尤其做好 T 管护理, 防止 T 管的滑脱、移位、阻塞, 注意观察胆汁的量及性状, 能有效降低胆道并发症的发生。

参考文献

[1]黄洁夫. 肝脏移植的理论与实践[M]. 广州: 广东科技出版社, 1998. 190  
[2]黄美清. 同种原位肝移植术的监护[J]. 中华护理杂志, 1996, 31 (3): 140  
[3]揭彬. 肝移植术后早期急性排斥反应的护理[J]. 解放军护理杂志, 2004, 21 (1): 60

(收稿日期: 2007-06-26)