

门冬氨酸鸟氨酸对肝部分切除术后缺血再灌注损伤的保护作用

梁先春^{1*}, 王伟¹, 谢俊¹, 曾理²(1.第三军医大学大坪医院肝胆外科, 重庆 400042; 2.成都军区第78086部队卫生队, 成都 610017)

中图分类号 R575;S857.12*8 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3717-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.38

摘要 目的:探讨门冬氨酸鸟氨酸对肝部分切除术后缺血再灌注损伤的保护作用。方法:选取肝部分切除术患者104例(均行肝门区域血管阻断),按随机数字表法分为对照组53例和试验组51例。对照组患者给予常规保肝药物,试验组患者在对照组基础上再予门冬氨酸鸟氨酸10g加入5%葡萄糖注射液250ml中静脉滴注,于术前开始应用,连续用药7d。两组患者分别于术前第1天和术后第1、4、6天清晨空腹抽外周静脉血检测肝功能并进行比较,同时对不同肝门阻断时间下两组患者术后主要转氨酶指标[丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)]的变化进行比较。结果:两组患者术中肝脏切除范围、出血量、第一肝门血管阻断时间及麻醉时间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。与术前比较,两组患者术后肝功能指标均有不同程度的升高,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组患者术后第1、4、6天AST、ALT水平明显低于对照组,白蛋白水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者术后总胆红素水平基本接近,差异无统计学意义($P>0.05$)。选择Pringle法阻断肝门,且阻断时间 ≥ 15 min的患者中,对照组患者术后AST、ALT水平高于试验组,白蛋白水平低于试验组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:门冬氨酸鸟氨酸对肝部分切除患者可快速、有效地恢复肝功能,尤其适用于选择Pringle法阻断肝门且阻断时间较长的患者(有明显的缺血再灌注损伤)。

关键词 门冬氨酸鸟氨酸;肝部分切除术;缺血再灌注损伤;肝功能;保护作用

Protective Effect of *L*-Ornithine-*L*-Aspartate on Ischemia-reperfusion Injury after Partial Hepatectomy

LIANG Xian-chun¹, WANG Wei¹, XIE Jun¹, ZENG Li²(1.Dept. of Hepatobiliary Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China; 2. Sanitary Corps, No.78086 Army of Chengdu Military Command, Chengdu 610017, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the protective effect of *L*-ornithine-*L*-aspartate on ischemia-reperfusion injury after partial hepatectomy. **METHODS:** 104 patients underwent partial hepatectomy (vessel occlusion in portal fissure) were randomly divided into control group (53 cases) and trial group (51 cases). Control group was given routine liver-protective drugs, and trial group was additionally given *L*-ornithine-*L*-aspartate 10 g added into 5% Glucose injection 250 ml intravenously before surgery, for 7 consecutive days. The fasting peripheral venous blood was collected in 2 groups on first day before surgery and first, fourth and sixth day after surgery to detect liver function; the changes of main aminopherase index (ALT and AST) were compared between 2 groups at different portal fissure vessel occlusion time after surgery. **RESULTS:** There was no statistical significance in the difference of liver resection range, blood loss, first porta hepatis vessel occlusion time and anesthesia time in both groups during operation ($P>0.05$). Compared to before surgery, liver function indexes raised to different extent in 2 groups after surgery, with statistical significance ($P<0.05$). The levels of AST and ALT in trial group were significantly lower than in control group on first, fourth and sixth day after surgery, while albumin level was significantly higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$). Total bilirubin levels of both groups were approximate basically, there was no statistical significance ($P>0.05$). Among those patients underwent porta hepatis vessel occlusion with Pringle method and with occlude occlusion time ≥ 15 min, the AST and ALT level of control group was higher than those of trial group after surgery, but albumin level was below trial group, with statistical significance ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** *L*-ornithine-*L*-aspartate could improve liver function fast and effectively for partial hepatectomy patients, especially for the patients underwent porta hepatic vessel occlusion with Pringle method for a long time (obvious ischemia-reperfusion injury).

KEYWORDS *L*-ornithine-*L*-aspartate; Partial hepatectomy; Ischemia-reperfusion injury; Liver function; Protective effect

肝脏是一个血供非常丰富的脏器,在肝脏手术中常常需要阻断肝门血供来控制术中出血量。所以,肝脏缺血再灌注损伤是肝脏外科手术时不可回避的病理生理过程。其形成机制较为复杂,目前研究表明主要与氧自由基的生成和钙超载

等因素有关^[1]。除术中进行必要的操作处理外,术后应用合适的药物对肝脏缺血再灌注损伤的保护也非常重要,目前应用较多的药物有腺苷蛋氨酸及谷胱甘肽等。门冬氨酸鸟氨酸由于能直接参与肝细胞的代谢,并能激活肝脏解毒功能中的关键酶,增强肝脏的排毒功能,因而能够协助清除对人体有害的自由基,促进肝细胞自身的修复和再生,从而有效地改善肝功

* 主治医师。研究方向:肝胆外科。电话:023-68757960。E-mail:7768104@qq.com

能。本研究中,笔者探讨了门冬氨酸鸟氨酸对肝部分切除术后缺血再灌注损伤的保护作用,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2012年1月—2014年12月在第三军医大学大坪医院肝胆外科住院行肝部分切除术、均选择Pringle法阻断肝门血供的104例患者。其中,原发性肝癌80例,原发性肝胆管结石20例,肝血管瘤4例。所有患者术前肝脏储备功能检测吲哚菁绿血浆清除率均在10%以下,肝功能Child-Pugh分级均在B级及以上;术前血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)均<2倍正常值,白蛋白(Alb)>38 g/L;术前无急性肝炎,无心、肺、肾基础疾病及其他全身性疾病。采用随机数字表法将入选患者分为两组:试验组51例,其中男性38例,女性13例,平均年龄(55.1±6.3)岁,平均体质量(54.2±5.3)kg;对照组53例,其中男性39例,女性14例,平均年龄(53.6±5.8)岁,平均体质量(56.7±4.7)kg。两组患者在性别、年龄、体质量、肝功能指标等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组患者给予多烯磷脂酰胆碱注射液、维生素K₁、维生素C及血浆、白蛋白等常规保肝治疗。试验组患者在对照组治疗的基础上,从术前第1天开始应用注射用门冬氨酸鸟氨酸(商品名:瑞甘,武汉启瑞药业有限公司,批准文号:国药准字H20060632,规格:2.5 g/瓶)10 g加入5%葡萄糖注射液250 ml中静脉滴注,连续用药7 d。

1.3 观察指标

分别于术前第1天和术后第1、4、6天清晨空腹抽取患者

外周静脉血检测肝功能,指标包含ALT、AST、谷氨酰转氨酶(GGT)、Alb、胆红素等。使用仪器为Vitros51FS全自动生化分析仪。

1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0软件对数据进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用方差分析、 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术中情况比较

试验组患者肝门阻断时间 ≤ 15 min者27例, >15 min者24例;半肝切除者21例,联合肝段切除者20例,肝段或局部切除者10例;平均肝断面面积(50.5±28.7)cm²,平均出血量(613.7±232.5)ml,平均手术时间(182.0±61.0)min。对照组患者肝门阻断时间 ≤ 15 min者28例, >15 min者25例;半肝切除者20例,联合肝段切除者22例,肝段或局部切除者11例;平均肝断面面积(45.6±25.3)cm²,平均出血量(651.0±245.4)ml,平均手术时间(178.5±65.5)min。两组患者术中肝门阻断的时间及对应例数比较,差异无统计学意义($P>0.05$);同时,两组患者术中肝脏切除方式、切除范围、肝门血管阻断方法、术中出血量及手术时间比较,差异亦无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组患者手术前后肝功能比较

与术前1 d比较,两组患者术后血清AST、ALT、GGT、总胆红素(STB)、结合胆红素(CB)水平均有不同程度的升高,Alb水平均有不同程度的降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。试验组患者术后1、4、6 d的血清AST、ALT、GGT水平明显低于对照组,Alb水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组患者术后STB和CB水平基本接近,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者手术前后肝功能比较见表1。

表1 两组患者手术前后肝功能比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of liver function between 2 groups before and after surgery($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	ALT, U/L	AST, U/L	GGT, U/L	STB, μ mol/L	CB, μ mol/L	Alb, g/L
对照组($n=53$)	术前1 d	45.27±15.17	49.32±16.60	15.25±2.23	17.56±3.43	9.56±3.14	38.92±3.32
	术后1 d	218.20±68.10*	225.20±65.30*	40.19±10.18*	82.13±13.26*	42.30±5.68*	21.56±3.22*
	术后4 d	161.32±48.60*	183.02±53.21*	28.10±8.13*	52.83±10.51*	24.33±5.35*	27.06±4.02*
	术后6 d	95.00±30.02*	99.10±34.32*	18.37±7.43*	20.22±5.05*	12.06±3.40*	33.10±3.52*
	试验组($n=51$)	术前1 d	50.20±15.19	51.97±14.90	15.20±3.10	17.16±2.31	9.06±2.98
	术后1 d	183.01±60.10**	205.20±55.30**	35.31±8.47**	79.95±12.36*	41.77±5.46*	23.26±3.03**
	术后4 d	143.18±42.50**	173.02±45.21**	25.19±6.07**	53.18±11.07*	23.56±5.87*	30.75±2.02**
	术后6 d	72.00±12.32**	92.10±24.12**	16.80±4.10**	19.04±9.76*	11.55±3.43*	35.00±3.72**

注:与术前1 d比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. 1 d before surgery, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 不同肝门阻断时间下两组患者术后肝功能的比较

将两组患者分别分为肝门阻断时间 ≤ 15 min和 >15 min两类,进行肝功能基本指标(ALT、AST)的比较,以考察肝门阻断时间对患者肝功能的影响。结果,对照组和试验组肝门阻断时间 ≤ 15 min的患者,术后1、4、6 d的血清AST、ALT水平均较术前有不同程度的升高,差异有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);对照组和试验组肝门阻断时间 >15 min的患者,术后1、4、6 d的血清AST、ALT水平均

较术前有不同程度的升高,差异有统计学意义($P<0.05$),且试验组升高水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同肝门阻断时间下两组患者主要转氨酶水平的比较见表2。

2.4 不良反应

本研究中未见明显不良反应发生。但笔者在临床使用注射用门冬氨酸鸟氨酸时,偶有患者出现恶心、面色潮红等不良反应^[2-3],予以减慢输液速度等处理后,患者均能耐受。

表2 不同肝门阻断时间下两组患者主要转氨酶水平的比较($\bar{x} \pm s$)Tab 2 Comparison of main aminopherase levels between 2 groups at different porta hepatic vessel occlusion time($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ALT,U/L				AST,U/L			
			术前1 d	术后1 d	术后4 d	术后6 d	术前1 d	术后1 d	术后4 d	术后6 d
对照组 (n=53)	≤15 min	28	55.19±13.23	150.32±46.28*	141.35±50.13*	57.56±8.43*	50.56±23.76	151.02±50.30*	139.50±33.14*	55.92±17.32*
	>15 min	25	44.53±15.47	258.58±53.60*	193.09±33.41*	130.72±25.21*	51.47±16.29	288.36±48.32*	186.59±43.17*	108.32±20.37*
试验组 (n=51)	≤15 min	27	48.63±13.14	121.52±19.65*	130.75±23.93*	50.39±4.43*	50.33±14.14	138.63±37.32*	112.96±30.70*	60.87±13.51
	>15 min	24	46.20±14.92	166.32±38.73**	98.37±13.15**	62.56±10.08**	49.16±18.03	189.31±45.64**	159.11±34.37**	76.92±15.32**

注:与术前1 d比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$ Note: vs. 1 d before surgery, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

3 讨论

肝脏缺血再灌注损伤的后果往往取决于缺血时间的长短、肝脏储备功能的强弱等因素^[4]。大部分肝病患者可能会因处于疾病早期或肝脏强大的代偿能力而尚未体现出明显的异常情况;一旦接受手术治疗,在手术直接破坏肝脏组织、麻醉药物的代谢加重肝脏负担等情况下,术后均会出现一定程度的肝功能损害,表现为ALT、AST等肝酶谱的增高和肝脏合成功能的降低(Alb水平降低及凝血功能异常)等^[5],尤其是手术时需要行肝门阻断的患者。将肝十二指肠韧带一并阻断的Pringle法简便、易行,且阻断血流的效果切实、可靠,适用于肝部切除范围较大、肝硬化较重等复杂情况的处理。但是,当在连续且长时间的肝门阻断情况下,因肝组织缺血、缺氧明显,肝组织复流后其缺血再灌注损伤更重,也会进一步加重对肝功能的损害。因此,术后如何进行有效的保肝治疗、促进患者早日康复,已成为临床关注的课题。

既往的研究表明,缺血再灌注损伤会使肝细胞、Kupffer细胞、中性粒细胞、窦状间隙内皮细胞、贮脂细胞等细胞之间发生相互作用^[6]。活化的细胞释放大量的促炎因子和脂质炎性因子,导致炎性介质反应和细胞凋亡;缺血再灌注损伤还会使肝窦状间隙内皮细胞被破坏,形成肝脏微循环障碍,从而加重肝脏微循环的缺血而导致肝细胞再生受阻^[7]。由于门冬氨酸鸟氨酸能直接参与肝细胞的代谢,增强肝脏的排毒功能,因而能够协助清除对人体有害的自由基,促进肝细胞自身的修复和再生,从而有效地改善肝功能。除此之外,门冬氨酸鸟氨酸还参与了肝细胞内核酸的合成,能从根源上促进受损肝细胞的修复再生^[8]。

本研究表明,患者在肝部分切除术后,AST、ALT等主要酶谱指标均有不同程度的升高,Alb水平呈现不同程度的下降,这些均为肝损害的表现。尤其是肝门阻断时间较长的患者,因缺血再灌注损伤等因素,术后肝损害更严重。应用门冬氨酸鸟氨酸进行保肝治疗的试验组患者,在术后AST、ALT、GGT的升高水平上明显低于对照组,Alb水平明显高于对照组,同时在上述指标的恢复上明显快于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。另外,在肝门阻断时间>15 min的患者中,术后试验组患者AST、ALT的升高水平明显低于对照组,差异有统计

学意义($P<0.05$)。提示门冬氨酸鸟氨酸具有对抗缺血再灌注损伤的作用,且能快速、有效地改善肝功能。这与韩宇等^[9]及杨文雄等^[9]的研究结果具有一致性。

综上所述,门冬氨酸鸟氨酸能快速促进肝部分切除术后肝细胞的快速修复和肝功能的恢复,且具有对抗肝脏缺血再灌注损伤的作用,适合在肝切除患者的围手术期应用。但本研究结果限于有限的病例数和较短的研究时间,尚待完善。

参考文献

- [1] 冷建军,韩本立,董家鸿. 肝脏缺血再灌注损伤机制和缺血预处理保护作用[J]. 中华消化外科杂志,2005,4(2): 142.
- [2] 曾峥,亚临床肝性脑病的流行病学调查[J]. 中华肝病杂志,2003,11(11):680.
- [3] 蒋音,陈良,巫善明. 门冬氨酸鸟氨酸的药理作用与临床应用[J]. 世界感染杂志,2007,7(5):415.
- [4] Belghiti J, Noun R, Malafosse R, et al. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study[J]. *Ann Surg*, 1999, 229(3):369.
- [5] Maruyama H, Harada A, Kurokawa T, et al. Duration of liver ischemia and hepatic regeneration after hepatectomy in rats[J]. *J Surg Res*, 1995, 58(3):290.
- [6] Zeng Z, Huang HF, Chen MQ, et al. Heme oxygenase-1 protects donor livers from ischemia/reperfusion injury: the role of Kupffer cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(10): 1 285.
- [7] 刘志刚,钱叶本. 缺血再灌注与肝再生[J]. 国际外科学杂志,2006,3(3):167.
- [8] 韩宇,尤和谊,蒋飞照,等. 门冬氨酸鸟氨酸在减轻肝切除术后肝功能损害中的临床研究[J]. 肝胆胰外科杂志, 2005,17(1):8.
- [9] 杨文雄,康利民,郑永,等. 门冬氨酸鸟氨酸对肝切除术后肝功能保护作用的研究[J]. 中国医药杂志,2011,6(4): 408.

(收稿日期:2015-06-13 修回日期:2015-08-10)

(编辑:胡晓霖)