

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.03.031

◆ 论著 ◆

乌司他丁对肝脏肿瘤切除术患者肝脏缺血-再灌注损伤时 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及肝功能的影响

赵静, 刘宁, 佟雪光

(葫芦岛市中心医院麻醉科, 辽宁 葫芦岛 125001)

【摘要】目的: 探讨乌司他丁对肝脏肿瘤切除术患者肝脏缺血-再灌注损伤时白细胞介素 1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及肝功能的影响。**方法:** 将拟行肝脏肿瘤切除术的 76 例患者随机分为观察组($n=38$)和对照组($n=38$)。观察组用乌司他丁,对照组用异甘草酸镁注射液。比较两组手术情况、炎症因子水平、肝功能、内皮功能及氧化应激指标。**结果:** 两组患者出血量、肝门阻断时间、手术用时比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组于术后 10 min、1 h、1 d、2 d 四个时点的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,肝功能指标及血管内皮素-1(ET-1)均低于对照组($P<0.05$),但一氧化氮(NO)水平却高于对照组;观察组超氧化物歧化酶(SOD)水平高于对照组,其中术后 1 h、1 d、2 d 三个时点比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组丙二醛(MDA)水平低于对照组,其中术后 1 d、术后 2 d 两个时点比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:** 乌司他丁可有效控制并减轻肝脏缺血-再灌注损伤,保护肝功能,减少术后并发症,改善手术预后。

【关键词】 缺血-再灌注损伤;乌司他丁;肝功能;肝脏肿瘤切除术;白细胞介素 1 β

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A

Effects of ulinastatin on the level of IL-1 β , IL-6, TNF- α and liver function in patients undergoing hepatectomy during hepatic ischemia-reperfusion

ZHAO Jing, LIU Ning, TONG Xue-guang

(? Department of Anesthesiology, Huludao Central Hospital, Huludao 125001, Liaoning, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of ulinastatin on the changes of Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), tumour necrosis factor- α (TNF- α) and liver function in the period of hepatic ischemia-reperfusion injury in patients undergoing liver tumor resection. **Methods:** A total of 76 patients undergoing liver tumor resection were randomly divided into observation group ($n=38$) and control group ($n=38$). The observation group was treated with ulinastatin while the control group was treated with magnesium isoglycyrrhizinate injection. The operation condition, inflammatory factor level, liver function index, endothelial function and oxidative stress index were compared between the two groups. **Results:** There was no significant difference between the two groups in blood loss, hepatic portal blocking time and operation time ($P>0.05$). At four time points of 10 min, 1 h, 1 d and 2 d after operation, IL-1 β , IL-6, TNF- α , liver function index and vascular endothelin (ET-1) in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$), but the level of nitric oxide (NO) in the observation group was higher than that in the control group. The level of superoxide dismutase (SOD) in the observation group was higher than that in the control group at the three time points of 1 h, 1 d and 2 d after operation ($P<0.05$). The levels of Malondialdehyde (MDA) both in 1 d and 2 d after operation in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Ulinastatin can effectively control and alleviate liver ischemia-reperfusion injury, thus protecting liver function, reducing postoperative complications and improving surgical prognosis.

【Key words】 Ischemia-reperfusion injury; Ulinastatin; Liver function; Resection of liver tumor; Interleukin-1 β

肝脏肿瘤切除术中及术后,肝脏要经历缺血再灌注这一复杂的代谢改变。肝脏缺血-再灌注损伤是肝肿瘤切除术后常见并发症,也是导致肝功衰竭的重要原因^[1]。乌司他丁是从人尿中提纯的胰蛋白酶抑制剂。相关研究^[2-4]发现,乌司他丁可以下调炎性介质的水平,清除过多的氧自由基,用于心脏手术可以防止手术刺激对组织、器官的损伤及抑制

体外循环的炎症因子释放,但其对肝脏肿瘤切除术围术期炎症因子释放的影响尚无确切研究^[5]。本研究选取 76 例拟行肝脏肿瘤切除术的患者在围手术期应用乌司他丁,旨在观察乌司他丁对肝脏肿瘤切除患者肝脏缺血-再灌注损伤时炎症因子水平及肝功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取葫芦岛市中心医院 2017 年 12 月至 2018 年 12 月拟行肝脏肿瘤切除术的 76 例患者,将其随机分为观察组和对照组,每组各 38。经本院医学伦理委员会审核通过后,所有受试者均签署临床研究知情同意书。两组患者的性别、年龄、体重、BMI 以及肿瘤类型方面比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者基本情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

资料	观察组	对照组
性别(男/女)	26 / 12	25 / 13
年龄(岁)	42.6 \pm 6.8	43.6 \pm 5.9
体重(kg)	56.2 \pm 8.2	58.3 \pm 7.6
BMI(kg/m ²)	20.1 \pm 2.2	20.1 \pm 1.9
肿瘤类型(原发/转移/良性)	23 / 2 / 13	21 / 1 / 16

1.2 治疗方法

1.2.1 观察组 开始手术时,注射用乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司)20 U 溶于 5% 葡萄糖氯化钠注射液 20 mL 中,静脉注射;手术结束后,乌司他丁 15 U 溶于 5% 葡萄糖氯化钠注射液 100 mL 中,恒速静脉滴注,2 次/d,连续静滴 7 d。

1.2.2 对照组 术后,异甘草酸镁注射液(江苏正大天晴药业股份有限公司)200 mg 溶于 5% 葡萄糖氯化钠注射液 250 mL 中,恒速静脉滴注,2 次/d,连续静滴 7 d。

1.3 观察指标

所有患者入院后完成基础资料收集,完善相关生化及血清学检查,记录两组病例术中出血量、肝门阻断时间及手术用时。于术后 10 min、术后 1 h、术后 1 d、术后 2 d 分别抽取两组患者外周静脉血 2~3 mL,以 3 000 rpm 离心 10 min,最后收集血清于 4 $^{\circ}$ C 冰箱保存。采用 TOSHIBA TBA120-FR 全自动生化分析仪(上海恒远生物科技有限公司)测定血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)。白介细胞素 1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平、丙二醛(DMA)及超氧化物歧化酶(SOD)水平采用酶联免疫吸附法检测;一氧化氮

(NO)水平采用硝酸还原酶法检测;血管内皮素-1(ET-1)水平采用放射免疫法检测。所有试剂盒均购于欧蒙医学实验诊断股份公司,检测方式按对应试剂盒的说明书进行操作。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件处理和分析,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验;计数资料使用频数表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术情况比较

两组患者在出血量、肝门阻断时间、手术用至上比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者手术情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	出血量(mL)	肝门阻断时间(min)	手术用时(min)
观察组($n=38$)	475.8 \pm 14.3	15.5 \pm 2.3	197.8 \pm 11.6
对照组($n=38$)	481.2 \pm 16.2	16.2 \pm 2.5	202.9 \pm 12.1

2.2 两组患者 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较

术后 10 min、1 h、1 d、2 d 四个时点,观察组的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 均低于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者的肝功能比较

术后 10 min、1 h、1 d、2 d 四个时点,观察组患者的肝功能指标均低于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者的 NO 和 ET-1 比较

术后 10 min、1 h、1 d、2 d 四个时间点上,观察组患者的 NO 高于对照组,而 ET-1 低于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组患者的 SOD 和 MDA 比较

术后 10 min、1 h、1 d、2 d 四个时点,观察组患者的 SOD 高于对照组,其中术后 1 h、术后 1 d、术后 2 d 三个时点之间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4;四个时点观察组患者的 MDA 低于对照组,其中术后 1 d、术后 2 d 两个时间点比较,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 6。

表 3 两组患者不同时间点 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

指标	观察组($n=38$)					对照组($n=38$)				
	术前	术后 10 min	术后 1 h	术后 1 d	术后 2 d	术前	术后 10 min	术后 1 h	术后 1 d	术后 2 d
IL-1 β	5.2 \pm 0.5	5.6 \pm 0.7*	7.2 \pm 0.9*	6.4 \pm 0.8*	5.6 \pm 0.7*	5.1 \pm 0.5	6.1 \pm 0.8	8.7 \pm 1.1	7.8 \pm 0.8	6.1 \pm 0.9
IL-6	3.2 \pm 1.0	4.2 \pm 1.1*	5.7 \pm 2.3*	4.6 \pm 2.1*	4.4 \pm 1.8*	3.1 \pm 0.9	4.8 \pm 1.3	7.0 \pm 2.5	6.0 \pm 2.3	5.8 \pm 1.9
TNF- α	3.2 \pm 0.7	6.8 \pm 1.4*	7.2 \pm 1.9*	6.3 \pm 1.3*	5.0 \pm 1.1*	3.4 \pm 0.8	8.7 \pm 2.4	9.2 \pm 2.1	7.7 \pm 1.5	5.6 \pm 1.3

* $P < 0.05$,与对照组比较。

表 4 两组患者的肝功能比较 ($\bar{x} \pm s, U/L$)

指标	观察组 (n = 38)					对照组 (n = 38)				
	术前	术后 10 min	术后 1 h	术后 1 d	术后 2 d	术前	术后 10 min	术后 1 h	术后 1 d	术后 2 d
ALT	28.2 ± 9.6	241.9 ± 61.2 *	191.7 ± 43.8 *	98.3 ± 18.6 *	64.3 ± 9.5 *	26.4 ± 8.6	334.2 ± 55.8	266.9 ± 48.4	129.6 ± 22.6	78.5 ± 7.4
AST	35.6 ± 9.6	236.2 ± 41.9 *	185.7 ± 39.8 *	156.6 ± 26.8 *	84.7 ± 12.6 *	34.8 ± 10.3	289.6 ± 56.8	223.7 ± 42.5	184.3 ± 25.4	115.4 ± 14.2

* P < 0.05, 与对照组比较。

表 5 两组患者不同时间点的 NO 和 ET-1 比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

指标	观察组 (n = 38)					对照组 (n = 38)				
	术前	术后 10 min	术后 1 h	术后 1 d	术后 2 d	术前	术后 10 min	术后 1 h	术后 1 d	术后 2 d
NO	41.2 ± 7.4	25.4 ± 3.5 *	27.6 ± 3.6 *	32.7 ± 6.2 *	37.1 ± 6.8 *	40.6 ± 6.8	22.5 ± 2.9	24.4 ± 3.2	28.3 ± 5.5	32.7 ± 5.7
ET-1	135.6 ± 36.1	196.3 ± 44.8 *	173.6 ± 39.2 *	156.6 ± 26.8 *	143.7 ± 25.2 *	133.8 ± 32.7	238.6 ± 51.2	195.5 ± 41.3	174.7 ± 38.4	162.2 ± 29.8

* P < 0.05, 与对照组比较。

表 6 两组患者不同时点的 SOD 和 MDA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组 (n = 38)					对照组 (n = 38)				
	术前	术后 10 min	术后 1 h	术后 1 d	术后 2 d	术前	术后 10 min	术后 1 h	术后 1 d	术后 2 d
SOD ($\mu\text{mol/L}$)	113.5 ± 11.6	68.3 ± 7.8 *	75.3 ± 7.6 *	85.1 ± 8.5 *	98.7 ± 9.6 *	110.6 ± 10.4	65.4 ± 6.3	69.2 ± 6.5	76.5 ± 7.9	82.4 ± 8.6
MDA (kU/L)	7.8 ± 0.4	12.4 ± 1.8 *	11.8 ± 1.8 *	10.1 ± 0.9 *	9.1 ± 0.7 *	8.1 ± 0.5	13.0 ± 2.2	12.3 ± 1.9	11.2 ± 1.3	9.8 ± 0.7

* P < 0.05, 与对照组比较。

3 讨论

肝脏缺血-再灌注损伤是多因素共同作用的结果,虽然目前对其损伤机制的研究尚不明确,相关研究^[6-8]认为其可能与钙超载、氧自由基大量释放及细胞膜、溶酶体膜、蛋白水解酶等的破裂、漏出有关。大量炎症因子的释放会引起肝细胞凋亡,下调炎症因子的生成,对肝切除后的肝细胞有保护作用。

本研究发现,观察组在术后不同时点的 IL-1 β 、IL-6、TNF α 三个指标均低于对照组,说明应用乌司他丁比其他药物对炎症因子指标的下降更明显。细胞因子可以促进机体对疾病的防御,但既往研究^[9-10]证实过多的细胞因子会引起或加重机体损伤。大量研究^[11-13]显示,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 在肝移植患者血浆中水平很高,可能是引起肝脏缺血-再灌注损伤的重要细胞因子。IL-1 β 是已知趋化能力较强的炎症因子,肝脏缺血-再灌注损伤时 IL-1 β 可以趋化中性粒细胞,直接穿过血管壁抵达炎症部位,加重炎症损伤^[14]。在肝组织缺血再灌注期间,肝脏枯否氏细胞分泌的 TNF- α 可以诱导氧自由基及脂类的水解酶过氧化,导致肝细胞损伤^[15]。乌司他丁通过细胞膜稳定作用,保护肝损伤时的线粒体 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性,从而为肝再生提供充足的能量供应^[16]。此外,乌司他丁通过抑制 Kupffer 细胞活化并降低 NF- κ B 的活性,下调炎症因子 IL-6、TNF- α 的生成,保护肝切除后的肝组织^[17]。本研究也证实,乌司他丁还可以直接减少 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的

释放,抑制肝肿瘤切除术后炎症因子的释放。

本研究发现,观察组术后肝功能指标 ALT、AST 均低于对照组,提示乌司他丁对肝脏缺血-再灌注损伤有一定保护作用,降低了 ALT、AST 升高的幅度。考虑乌司他丁可能通过抗氧化、减少自由基释放导致的肝细胞损伤来保护肝脏缺血-再灌注损伤。乌司他丁是来源于尿液提取的蛋白酶抑制剂。相关药理学研究^[18]证实,乌司他丁在多器官功能衰竭、全身炎症反应及急性循环衰竭的治疗中有不错的疗效。氧自由基失衡在细胞损伤过程中起举足轻重的作用。氧自由基平衡时,抗氧化酶 SOD、MDA 能够协同作用清除机体中过多的氧自由基,防止细胞发生损伤,达到保护细胞的作用。本研究结果显示,术后观察组 SOD 高于对照组,MDA 低于对照组。乌司他丁对蛋白质、糖和脂类的水解酶代谢有抑制和灭活效果,同时抑制炎症因子过度释放,还可以清除溶酶体酶,稳定细胞表面的溶酶体酶,在超氧化物生成过程中,改善机体免疫功能,抑制氧自由基对细胞的损伤,因此对肝细胞微循环和肝脏缺血-再灌注损伤起到保护效果。Guan 等^[19]将乌司他丁应用于肝移植术后肝脏缺血-再灌注损伤的移植受体小鼠上,结果显示,经乌司他丁治疗的小鼠肝细胞病理学显示肝损伤轻微。本研究中,观察组在术后不同时点上的 NO 水平高于对照组,而 ET-1 则低于对照组。ET-1 由内皮细胞刺激合成,具有高缩血管活性,可以促进血管平滑肌收缩和增殖,是血管损伤疾病的高危因素。NO 由内皮细胞分泌而来,是血管平滑

肌的舒张物质,抑制平滑肌收缩和增殖,显著降低血管的高阻力。乌司他丁能抑制肝肿瘤切除术后血管损伤物质的释放。邓清等^[20]运用乌司他丁治疗肝癌患者肝部分切除术后患者,初步发现乌司他丁对肝功能和肝细胞有保护效果,与本研究一致。此外,本研究还发现两组患者在出血量、肝门阻断时间、手术用时等手术情况指标上无显著差异。乌司他丁有效降低了肝损伤,起到肝保护效应;而其与手术出血量、肝门阻断时间、手术用时的相关性,可能与剂量、药物半衰期和给药方式有关,仍需要长时间的大样本研究。

综上,乌司他丁可通过抑制炎症因子的释放,提高体内抗氧化物质的含量,以达到抗过氧化、减少自由基对肝脏缺血-再灌注损伤的作用。

参考文献

- [1] 刘涵,陈翔宇,黄崧,等. 乌司他丁对严重多发伤患者早期炎症及T淋巴细胞免疫反应的影响及其临床价值[J]. 第三军医大学学报,2019,41(17):1666-1671.
- [2] 陶广华,张随随,朱玲钰,等. 乌司他丁的药理作用机制及临床应用进展[J]. 中国药房,2017,28(35):5020-5023.
- [3] 高红强,刘静,李志强,等. 乌司他丁干预减体积肝移植模型大鼠的肝脏代谢[J]. 中国组织工程研究,2019,23(3):435-440.
- [4] 陈宝鹤,李文美. 乌司他丁联合缺血预处理对大鼠肝缺血再灌注损伤的影响[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(2):368-372.
- [5] 曹白鸽,刘冲霄,陈源文,等. IL-6上调SCD1表达对HepG2细胞脂质合成功能的影响[J]. 实用肝脏病杂志,2019,22(2):172-175.
- [6] Ni D, Wei H, Chen W, et al. Ceria Nanoparticles Meet Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury: The Perfect Imperfection[J]. Adv Mater, 2019, 16(8): 190-205.
- [7] Shi Y, Qiu X, Dai M, et al. Hyperoside Attenuates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury by Suppressing Oxidative Stress and Inhibiting Apoptosis in Rats[J]. Transplant Proc, 2019, 51(6): 2051-2059.
- [8] Rabie M, Zaki H, Sayed H. Telluric acid ameliorates hepatic ischemia reperfusion-induced injury in rats: Involvement of TLR4, Nr2, and PI3K/Akt signaling pathways[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 16(8): 404-411.
- [9] Fiegle E, Doleschel D, Koletnik S, et al. Dual CTLA-4 and PD-L1 Blockade Inhibits Tumor Growth and Liver Metastasis in a Highly Aggressive Orthotopic Mouse Model of Colon Cancer[J]. Neoplasia, 2019, 21(9): 932-944.
- [10] Wang F, Lei X, Zhao Y, et al. Protective role of thymoquinone in sepsis-induced liver injury in BALB/c mice[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(3): 1985-1992.
- [11] 高莹,李丽,张云. 乌司他丁可降低重症肺炎患者的血清炎症因子水平并改善肺功能[J]. 基因组学与应用生物学,2019,38(2):907-910.
- [12] Shin S, Joo DJ, Kim MS, et al. Propofol intravenous anaesthesia with desflurane compared with desflurane alone on postoperative liver function after living-donor liver transplantation: A randomised controlled trial[J]. Eur J Anaesthesiol, 2019, 36(9): 656-666.
- [13] 张敏,冯雪辛,栾秀妹,等. 乌司他丁对老年脊柱手术患者术后早期认知功能和脂多糖、白介素-6水平的影响[J]. 中国临床医生杂志,2019,47(8):953-955.
- [14] Sadatomo A, Inoue Y, Ito H, et al. Interaction of Neutrophils with Macrophages Promotes IL-1beta Maturation and Contributes to Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury[J]. J Immunol, 2017, 199(9): 3306-3315.
- [15] Xie L, Chen X, Chen B, et al. Protective effect of bone marrow mesenchymal stem cells modified with klotho on renal ischemia-reperfusion injury[J]. Ren Fail, 2019, 41(1): 175-182.
- [16] Wang J, Yu S, Li J, et al. Protective role of N-acetyl-L-tryptophan against hepatic ischemia-reperfusion injury via the RIP2/caspase-1/IL-1beta signaling pathway[J]. Pharm Biol, 2019, 57(1): 385-391.
- [17] Zhu W, Liu F, Wang L, et al. pPolyHb protects myocardial H9C2 cells against ischemia-reperfusion injury by regulating the Pink1-Parkin-mediated mitochondrial autophagy pathway[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 1248-1255.
- [18] 崔龙海,李浩,韩龙哲,等. 乌司他丁预处理对大鼠肝缺血再灌注多脏器氧化损伤的保护作用[J]. 现代预防医学,2016,43(20):3785-3788.
- [19] Guan L, Liu H, Fu P, et al. The Protective Effects of Trypsin Inhibitor on Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury and Liver Graft Survival[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 20(16): 429-435.
- [20] 邓清,张铁泉,乐问津,等. 乌司他丁联合异甘草酸镁和还原型谷胱甘肽对肝癌患者肝部分切除术后肝功能的保护效果初步研究[J]. 实用肝脏病杂志,2018,21(3):439-442.

(收稿日期:2019-09-23)

学术编辑:杨小霖)