

文章编号:1005-6947(2008)07-0654-04

· 肝缺血再灌损伤专题研究 ·

门静脉注射异丙酚对家兔肝脏缺血再灌注损伤的保护作用

周党军¹, 吕毅², 安东均¹, 罗遥³, 张成¹

(1. 陕西省咸阳市中心医院 肝胆外科, 陕西 咸阳 712000; 2. 西安交通大学医学院第一附属医院 2. 肝胆外科 3. 麻醉科, 陕西 西安 710061)

摘要:目的 探讨麻醉药物异丙酚经门静脉给药对肝脏缺血再灌注(I/R)损伤的保护作用及其可能机制。**方法** 将动物随机分为4组,每组8只。A组为假手术组,仅开关腹;B组为单纯阻断入肝血流30 min再灌注60 min(I/R)组;C组为I/R组+颈静脉注射异丙酚组;D组为I/R组+门静脉注射异丙酚组。检测各组家兔血清ALT和AST、肝组织及血液中内皮素-1(ET-1)和一氧化氮(NO)以及肝组织中ATP含量。**结果** 门静脉注射异丙酚可降低I/R期间血清ALT、AST及肝组织和血液中ET-1,提高肝组织和血液中NO及肝组织中ATP含量,其对肝I/R损伤的保护效应优于颈静脉给药。**结论** 经门静脉注射异丙酚对肝脏I/R损伤有明显的保护作用,此作用可能是通过调节ET-1与NO浓度的失衡及提高肝组织中ATP含量而实现的。 [中国普通外科杂志,2008,17(7):654-657]

关键词: 肝/血液供给;缺血再灌注损伤;异丙酚;内皮素-1;一氧化氮;三磷酸腺苷

中图分类号:R 364.2

文献标识码:A

Protective effect of propofol delivered through portal vein on hepatic ischemia reperfusion injury in rabbits

ZHOU Dangjun¹, LU Yi², AN Dongjun¹, LUO Yao³, ZHANG Cheng¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, The Center Hospital of Xianyang City, Xianyang, Shanxi 12000, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery 3. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital, Xi'an Jiao Tong University Medical School, Xi'an 710061, China)

Abstract: **Objective** To explore the protective effect of portal vein administration of propofol on hepatic ischemia reperfusion injury (HIRI) and its mechanism. **Methods** Thirty-two male rabbits were randomly allocated into four groups: Group A (sham operation group), the abdomen was only opened and closed; group B, the hepatic inflow was occluded for 30 min, and reperfused for 60 min; group C, the same management as group B + propofol injected through jugular vein; group D, the treatment same as group B + propofol injected through portal vein. Drug injection was completed 20 min before hepatic inflow occlusion. Serum ALT and AST, and endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide (NO) in the hepatic tissue and blood, and the content of ATP in hepatic tissue were determined. **Results** The level of ET-1 in plasma and hepatic tissue was significantly increased in group B compared to group C and D ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The level of NO in serum and hepatic tissue in group B was significantly lower than that in group C, D ($P < 0.01$). The content of ATP in hepatic tissue was significantly decreased in group B compared to group C and D ($P < 0.01$). Comparing the efficiency of administration routes, propofol delivered through portal vein have better protective effect on HIRI. **Conclusions** Propofol delivered through portal vein has significant protective effect on HIRI. Propofol may adjust disbalance between ET-1 and NO to improve microcirculation, and elevate the

收稿日期:2007-11-16; 修订日期:2008-06-02。

作者简介:周党军,男,陕西省咸阳市中心医院主治医师,主要从事肝移植,门脉高压症方面的研究。

通讯作者:周党军 E-mail:zhoudj362@163.com

content of ATP in the hepatic tissue. All of these contribute to protective effect on HIRI.

[Chinese Journal of General Surgery, 2008, 17(7): 654 - 657]

Key words: Liver/blood supply; Ischemia Reperfusion Injury; Propofol; Endothelin-1; Nitric Oxide; Adenosine Triphosphate

CLC number: R 364. 2

Document code: A

有关肝脏缺血再灌注损伤 (hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI) 机制和减轻肝脏缺血再灌注 (I/R) 损伤的研究已成为肝脏外科及肝脏移植基础研究的重要课题。研究证实麻醉药物异丙酚 (propofol) 能抑制离体鼠肝线粒体及微粒体的脂质过氧化反应^[1-2], 对离体肝细胞有保护作用^[3-4]。但其对在体肝脏的确切作用及机制尚不甚明了。由于肝脏外科手术很容易建立药物直接进入肝脏的通路, 笔者设想通过门静脉途径给予麻醉药异丙酚, 观察该途径对肝脏 I/R 损伤是否起到更好的保护作用。

1 材料和方法

1.1 动物及实验分组

健康雄性家兔 32 只, 由西安交通大学医学动物中心提供, 体重 2.5 ~ 3.2 kg, 动物随机分为 4 组, 每组 8 只。A 组为假手术组, 仅行开腹关腹术; B 组为单纯阻断入肝血流 30 min 再灌注 60 min (I/R) 组; C 组为 I/R 组 + 颈静脉注射异丙酚组; D 组为 I/R 组 + 经门静脉注射异丙酚组。

1.2 实验方法

1.2.1 麻醉、给药装置 3.0% 戊巴比妥钠 (1.0 mL/kg) 耳缘静脉缓慢注射。麻醉成功后, 将兔仰卧位固定于手术台上。分离左侧颈内静脉, 行静脉插管, 外接一次性精密输液器, 用于微量泵持续给药。

1.2.2 动物模型的制备与给药 取上腹部正中切口进腹, 显露第一肝门; 游离脾静脉, 远段结扎, 近段切开置管固定以备给药。采用 Pringle 法^[5], 用无损伤小动脉夹阻断入肝血流 30 min, 造成肝脏缺血; 解除钳夹, 恢复肝脏血流即为再灌注。异丙酚 [8 mg/(kg · h)] 用微量泵分别经颈静脉及门静脉注射, 于入肝血流阻断前 20 min 完成注射。

1.2.3 标本的采集及检测 A 组于术后 90 min, B, C, D 3 组均于恢复灌注后 60 min 经下腔静脉抽血 4 mL 备检测。同时取左外叶肝组织少许按要求制成匀浆后离心液备检测。Olympus 7600 全自动生化分析仪测定血清谷草转氨酶 (AST) 和谷丙转氨酶 (ALT), 用硝酸还原酶法测定一氧化氮 (NO) (试剂盒购自南京建成生物工程研究所);

放射免疫法测定内皮素 - 1 (ET-1) (试剂盒购自解放军总医院科技开发中心放免所); 生物发光法测定组织 ATP 含量 (试剂盒购自中国科学院上海植物生理研究所)。

1.3 统计学处理

所有数据采用统计软件包 SPSS11.5 处理, 数据均以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。组间比较用方差分析。P < 0.05 为有统计学差异。

2 结果

2.1 血清 ALT 和 AST 含量的变化

与 A 组比较, B, C, D 组血清 ALT, AST 于再灌注后 60 min 明显升高 (P < 0.01), 而 B 组明显高于 C, D 组 (P < 0.01), C 组明显高于 D 组 (P < 0.01) (表 1)。

2.2 肝组织和血浆 ET-1 含量的变化

与 A 组比较, B, C, D 组于再灌注后 60 min 肝组织及血浆中 ET-1 均明显升高 (P < 0.01), 而 B 组明显高于 C, D 组 (P < 0.01), C 组明显高于 D 组 (P < 0.01) (表 2)。

表 1 各组再灌注后 60 min 血清 ALT 及 AST 含量 (n = 8, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | ALT (U/L) | AST (U/L) |
|----|------------------------------------|--------------------------------------|
| A | 53.25 ± 9.23 | 68.18 ± 11.37 |
| B | 117.33 ± 12.33 ¹⁾ | 224.58 ± 29.89 ¹⁾ |
| C | 79.64 ± 8.88 ^{1), 2)} | 189.83 ± 19.18 ^{1), 2)} |
| D | 68.35 ± 7.58 ^{1), 2), 3)} | 165.47 ± 17.98 ^{1), 2), 3)} |

注: 1) 与 A 组比较, P < 0.01; 2) 与 B 组比较, P < 0.01; 3) 与 C 组比较, P < 0.01

表 2 各组再灌注后 60 min 肝组织及血浆 ET-1 含量 (n = 8, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 肝组织 ET-1 (pg/mL) | 血浆 ET-1 (pg/mL) |
|----|-----------------------------------|-------------------------------------|
| A | 2.03 ± 1.43 | 80.76 ± 12.47 |
| B | 4.88 ± 1.7 ¹⁾ | 136.55 ± 12.42 ¹⁾ |
| C | 3.63 ± 1.28 ^{1), 2)} | 104.83 ± 12.38 ^{1), 2)} |
| D | 2.98 ± 1.67 ^{1), 2), 3)} | 90.45 ± 10.86 ^{1), 2), 3)} |

注: 1) 与 A 组比较, P < 0.01; 2) 与 B 组比较, P < 0.01; 3) 与 C 组比较, P < 0.01

2.3 肝组织和血清 NO 含量的变化

与 A 组比较, B, C, D 组于再灌注后 60 min 肝组织及血清中 NO 均明显下降 ($P < 0.01$), 而 B 组明显低于 C, D 组 ($P < 0.01$), C 组明显低于 D 组 ($P < 0.01$) (表 3)。

2.4 肝组织中 ATP 含量的变化

与 A 组比较, B, C, D 组于再灌注后 60 min 肝组织中 ATP 明显下降 ($P < 0.01$), 而 B 组明显低于 C, D 组 ($P < 0.01$), C 组明显低于 D 组 ($P < 0.01$) (表 4)。

表 3 各组再灌注后 60 min 肝组织及血清 NO 的含量 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 肝组织 NO ($\mu\text{mol/gprot}$) | 血清 NO $\mu\text{mol/L}$ |
|----|---------------------------------------|--------------------------------------|
| A | 55.23 \pm 15.19 | 106.19 \pm 9.75 |
| B | 23.6 \pm 12.25 ¹⁾ | 54.60 \pm 7.30 ¹⁾ |
| C | 40.95 \pm 17.16 ^{1),2)} | 76.04 \pm 10.0 ^{1),2)} |
| D | 48.56 \pm 15.36 ^{1),2),3)} | 90.68 \pm 9.05 ^{1),2),3)} |

注:1)与 A 组比较, $P < 0.01$; 2)与 B 组比较, $P < 0.01$; 3)与 C 组比较, $P < 0.01$

表 4 各组再灌注后 60min 肝组织中 ATP 含量 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | ATP (10 ~ 10 mmol/mL) |
|----|-------------------------------------|
| A | 8.40 \pm 1.68 ¹⁾ |
| B | 4.03 \pm 1.22 ¹⁾ |
| C | 6.48 \pm 1.60 ^{1),2)} |
| D | 7.16 \pm 1.82 ^{1),2),3)} |

注:1)与 A 组比较, $P < 0.01$; 2)与 B 组比较, $P < 0.01$; 3)与 C 组比较, $P < 0.01$

3 讨论

HIRI 常发生于肝移植、肝脏肿块和肿瘤的肝叶切除术及严重的肝脏创伤手术处理后。它是肝脏功能急性损害的重要原因。减轻肝脏 I/R 损伤是肝脏外科的临床需求。HIRI 是复杂的多因素作用的结果^[6], 主要有氧自由基 (OFR) 的产生、微循环障碍、能量物质耗竭等; 其中 OFR 的产生及其引起的损害是最为关键的^[7]。I/R 损伤时肝细胞膜受损, 细胞膜屏障作用减弱, 细胞内各种酶释放, AST 及 ALT 释放量能密切反映肝细胞膜的受损情况。肝脏手术中常用的静脉麻醉药丙泊酚 (2, 6 - 二异丙酚) 是一种起效迅速 (约 30s), 而短效的全身麻醉药。近年研究发现, 除麻醉作用外, 异丙酚还有较强的抗氧化作用, 并发现其对 I/R 损伤有较好的保护作用。异丙酚

不但具有抑制细胞膜上离子泵、控制钙超载、减少自由基的生成和维持细胞膜及线粒体功能稳定等作用, 而且还有抑制自由基介导的脂质过氧化反应, 提高细胞抗氧化损伤的能力^[8]。

本实验显示, 与 B 组比较, C, D 组再灌注后 60 min 血清中 AST 及 ALT 明显降低 ($P < 0.01$), 说明在 HIRI 中, 异丙酚能明显降低转氨酶的释放。此结果与赵健英等^[9]的报道一致。至于其具体机制还不十分明了。Murphy 等^[10]认为, 异丙酚主要干扰脂质过氧化的夺氢过程, 所产生的酚基与脂质过氧化反应形成一个更稳定的无活性的产物, 中断了脂质过氧化的链式反应。同时异丙酚良好的脂溶性使其更容易聚积在细胞的脂质双层膜上, 从而提高细胞抗氧化损伤的能力^[11]。

有实验发现, 在 I/R 模型中使用内皮素受体拮抗剂或用左型精氨酸处理以提高 NO 产物, 均可维持肝窦缺血前的直径; 肝窦的灌注率和局部肝组织的氧分压都有提高, 从而减轻了肝脏损伤^[12]。黄志恒等^[13]报道, ET-1 单抗可能通过减轻肝脂质过氧化反应使肝细胞凋亡减少, 从而减轻移植肝 I/R 损伤。本实验可见, 无论在肝组织还是在血浆中, B 组 ET-1 的浓度明显高于 A 组 ($P < 0.01$), 而 NO 的浓度显著降低 ($P < 0.01$); 这说明肝脏 I/R 损伤确能引起 NO 与 ET-1 浓度的失衡, 从而导致微循环障碍。与 B 组比较, C, D 组中 ET-1 的浓度显著降低 ($P < 0.01$), 而 NO 的浓度显著升高 ($P < 0.01$)。说明通过静脉途径给予异丙酚后, 能明显提高肝脏 I/R 过程中 NO 的浓度, 同时明显降低 ET-1 浓度, 纠正了 NO 与 ET-1 之间的失衡, 使微循环障碍得以改善, 这也可能与异丙酚有关。再者异丙酚可能通过抗氧化作用减少肝细胞的凋亡, 减轻肝 I/R 损伤, 但有待进一步研究。

本实验通过生物发光法测定各组肝组织中 ATP 的含量, 结果表明: A 组肝组织中 ATP 明显高于 B 组 ($P < 0.01$), 提示能量物质的匮乏存在于 HIRI 中; B 组肝组织 ATP 含量明显低于 C, D 组 ($P < 0.01$)。这说明异丙酚可能明显提高 HIRI 过程中肝组织 ATP 含量, 防止肝细胞水肿、细胞内钙离子超载和改善肝脏 I/R 过程中缺血缺氧。

本实验采用经颈静脉与经门静脉两种途径给药, 以观察不同给药途径对 HIRI 的影响。结果表明: D 组较之 C 组 AST, ALT 明显降低 ($P < 0.01$), NO 浓度明显升高 ($P < 0.01$), ET-1 浓度明显降低 ($P < 0.01$), ATP 水平明显升高 ($P < 0.01$)。说明通过门静脉途径给药, 可发挥较周围静脉对

HIRI 明显的保护作用。异丙酚通过门静脉途径给药,直接进入肝脏,药物直接作用于肝窦内皮细胞和肝实质细胞,对 HIRI 的保护作用更加明显。此结论为肝脏外科手术选择以异丙酚为主的静脉麻醉药物提供了另一种给药途径,而且该途径在肝脏手术中简单易行。

参考文献:

- [1] Bianchi M, Battistin T, Galzigna L. 2,6-diisopropylphenol, a general anesthetic, inhibits glutamate action on rat synaptosomes [J]. *Neurochem Res*, 1991, 16(3): 443-446.
- [2] Murphy PG, Bennett JR, Myers DS, *et al.* The effect of radical induced in rat liver microsomes [J]. *Eur J Anaesth*, 1993, 10(2): 261-266.
- [3] Navapurkar VU, Menon DK, Jones JG. Propofol protects rat hepatocytes against an oxidant stress [J]. *Br J Anaesth*, 1996, 77(5): 691-692.
- [4] Musacchio E, Rizzoli V, Bianchi A, *et al.* Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria and brain synaptosomes in the rat [J]. *Pharmacol Toxicol*, 1991, 69(1): 75-77.
- [5] Littauer A, De Groot H. Release of reactive oxygen by hepatocytes on reoxygenation: three phases and role of mitochondria

- [J]. *Am J Physiol*, 1992, 262(8): G1015.
- [6] Wwlbom CRB, Goldman G, Paterson IS, Pathophysiology of ischemia reperfusion injury: central role of the neutrophil [J]. *Br J Surg*, 1991, 78(7): 651-667.
- [7] 冯新为. 病理生理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 214-224.
- [8] 王万铁, 林丽娜, 谢克俭, 等. 异丙酚对兔肝缺血/再灌注损伤中一氧化氮和内皮素的干预 [J]. *中国急救医学*, 2004, 24(1): 4-6.
- [9] 赵健英, 黄磷, 栾永, 等. 异丙酚对肝脏缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2002, 22(2): 94-96.
- [10] Murphy PG, Davies MJ, Columb MO, *et al.* Effect of propofol and thiopentone on free radical mediated oxidative stresses of the erythrocyte [J]. *Br J Anaesth*, 1996, 76(4): 536-540.
- [11] 曹云飞, 俞卫锋. 异丙酚的抗氧化作用 [J]. *国外医学麻醉与复苏分册*, 1998, 19(4): 209-212.
- [12] Uhlmann D, Amann B, Gaebel G, *et al.* Endothelin A receptor blockade reduces hepatic/reperfusion injury after warm ischemia in a pig model [J]. *Gastrointest Surg*, 2003, 7(3): 331-339.
- [13] 黄志恒, 王成友, 倪勇, 等. 内皮素 1 单抗对肝移植缺血再灌注损伤中肝细胞凋亡的影响 [J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14(2): 111-113.

文章编号: 1005-6947(2008)07-0657-01

· 病案报告 ·

双侧腋窝孤立性乳腺纤维腺瘤 1 例

沈焯¹, 胡海迎¹, 慕海峰¹, 司明远²

(江苏省张家港澳洋医院 1. 普通外科 2. 病理科, 江苏 张家港 215600)

关键词: 乳腺肿瘤; 腋窝肿块; 纤维瘤; 病例报告

中图分类号: R 737.9 **文献标识码:** D

患者 女, 38 岁。已婚, 2 年前自己发觉双侧腋窝有包块, 乳房未触及包块, 无不适。2 年来肿块逐渐增大, 左侧有 2 个 3 cm × 2 cm 大小包块, 右侧 1 个 5 cm × 5 cm 大小包块。既往孕 1 产 1, 16 年前有“乳腺纤维瘤切除术”手术史。专科体查: 双乳形态对称, 无桔皮样改变, 双乳头无

溢液。右乳外上限可见一弧形切口瘢痕, 双侧乳房未及明显包块。右侧腋窝可及一大小约 7 cm × 6 cm, 左侧腋窝可及 4 cm × 2 cm 和 4 cm × 1.5 cm 大小的 2 个包块, 表面光滑, 质韧无压痛, 活动度良好, 边界清, 与皮肤无明显粘连, 双侧腋窝未及明显淋巴结肿大。腋窝 B 超检查示: 双侧腋窝实性包块。在硬膜外麻醉下行“双侧腋窝肿块切除术”。术中见肿块位于皮下 1.5 cm 处, 右侧腋窝肿块大小约 6 cm × 7 cm, 左侧腋窝 2 个肿块约 4 cm × 2 cm 和 4 cm × 1.5 cm 大小, 包块表面光滑, 质韧, 有包膜, 与皮肤及周围组织无粘连, 未见乳腺及副乳组织, 未见腋窝淋巴结肿大, 完整

切除包块。肉眼观: 3 个肿块均切面灰白, 有光泽, 稍向外翻, 富于弹性, 可见地图状裂隙。镜下见: 增生乳腺腺管及纤维结缔组织, 上皮及间质细胞无异型性, 病理诊断: 乳腺纤维腺瘤。术后痊愈出院。术后随访 2 个月未见复发。

讨论 乳腺纤维腺瘤较常见, 通常表现为乳房肿块。本例发生在双侧腋窝, 肿块较大, 病史较长, 相对独立。门诊容易误认为副乳及副乳纤维腺瘤。本例双侧腋窝的 3 个肿块成分均同一组织, 确属罕见。手术应注意完整切除病灶, 以达到根治。

收稿日期: 2008-03-31。

作者简介: 沈焯, 男, 江苏省张家港澳洋医院住院医师, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通讯作者: 沈焯 E-mail: paul-sy@163.com