

## · 论著 ·

## 异丙酚对围术期缺血-再灌注损伤肝脏的保护作用

林丽娜 王万铁 吴进泽 胡正扬 谢克俭

**【摘要】目的** 探讨异丙酚对围术期肝脏缺血-再灌注损伤(HIRI)的防治作用及其机制。**方法** 选择 18 例肝癌手术患者,观察肝门阻断前后及再灌注后血中超氧化物歧化酶(SOD)活性、黄嘌呤氧化酶(XO)活性、脂质过氧化物(LPO)浓度和丙氨酸转氨酶(ALT)值;对再灌注 25 min 时的肝组织进行电镜下肝细胞形态学变化的观察,以评价异丙酚对上述指标的影响。**结果** HIRI 期间,SOD 活性显著下降( $P < 0.01$ ),XO 活性、LPO 浓度及 ALT 值明显升高( $P$  均  $< 0.01$ );肝组织超微结构发生异常改变。使用异丙酚后,上述指标的异常变化显著减轻,其差异有显著意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。**结论** 异丙酚可通过降低氧自由基水平、拮抗脂质过氧化反应,对围术期 HIRI 起积极的防治作用。

**【关键词】** 缺血-再灌注损伤,肝脏; 氧自由基; 脂质过氧化物; 异丙酚

**中图分类号:**R365;R965 **文献标识码:**A **文章编号:**1003-0603(2004)01-0042-03

**Protective effect of propofol on liver during ischemia - reperfusion injury in patients undergoing liver surgery** LIN Li-na\*, WANG Wan-tie, WU Jin-ze, HU Zheng-yang, XIE Ke-jian. \* Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325003, Zhejiang, China

**【Abstract】Objective** To explore the protective effect of propofol on liver during hepatic ischemia/reperfusion injury (HIRI) and its mechanisms in patients undergoing liver surgery. **Methods** Eighteen patients who were scheduled for selective hepatic surgery were randomly divided into control group ( $n=9$ ) and propofol treatment group ( $n=9$ ). Changes of several parameters in plasma and effects of propofol on them were observed before liver ischemia, at end of ischemia and at reperfusion for 25 minutes, parameters of which included superoxide dismutase (SOD), xanthine oxidase (XO), lipid peroxide (LPO) and alanine aminotransferase (ALT) activity, and the ultrastructure changes in liver tissue were observed under electron microscope at 25 minutes after reperfusion. **Results** SOD activity decreased remarkably ( $P < 0.01$ ); XO activity, LPO concentration and ALT value increased significantly ( $P < 0.01$ ) during HIRI, and there were abnormal changes of the hepatic ultrastructure at 25 minutes after reperfusion. After treatment with propofol, the variation of all parameters were alleviated markedly ( $P < 0.05$  and  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Propofol has protective effects on HIRI by reducing oxygen free radical level and inhibiting lipid peroxidation after hepatic ischemia/reperfusion in patients undergoing liver cancer surgery.

**【Key words】** hepatic ischemia/reperfusion injury; oxygen free radicals; lipid peroxide; propofol

**CLC number:**R365;R965 **Document code:**A **Article ID:**1003-0603(2004)01-0042-03

动物实验证实<sup>[1]</sup>,异丙酚对兔肝缺血-再灌注损伤(hepatic ischemia/reperfusion injury,HIRI)有明显的防治作用。本研究拟以动物实验结果为依据,应用异丙酚静脉注射,探讨围术期 HIRI 时异丙酚是否具有肝脏功能保护作用,现报道如下。

## 1 对象与方法

**1.1 对象:**18 例肝癌患者中男 13 例,女 5 例;年龄 31~65 岁,平均(46±10)岁;体质量 40~61 kg,平均 51 kg;术前患者心、肺功能正常,均行择期肝叶

切除术。随机分成对照组(9 例)和异丙酚组(9 例)。两组患者性别、年龄、体质量及肝门阻断时间均无统计学差异,有可比性。

**1.2 麻醉方法:**两组患者麻醉前常规给予鲁米那 100 mg、阿托品 0.5 mg 肌肉注射。进入手术室后行颈内静脉和桡动脉穿刺置管,常规监测心电图(ECG)、血压(BP)、动脉血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)。于胸 8~9 处行硬膜外腔穿刺置管,并注射质量分数为 2%的利多卡因 5 ml,测得平面后,静脉注射安定 10 mg、依托咪酯 0.3 mg/kg、芬太尼 0.1 mg、维库溴胺 0.15 mg/kg 诱导后行气管内插管;对照组以质量分数为 1%~2%的氨氟醚吸入以维持全身麻醉;异丙酚组以微量泵经静脉持续给予异丙酚 4 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>直至术毕。术中硬膜外定期追加质量分数为 0.375%的布比卡因和静脉注射维库溴胺维持肌肉松弛,采用人工呼吸以维持动脉血二氧

基金项目:浙江省温州市科技局温州医学院联合科研基金资助项目(200211);浙江省卫生厅科研基金资助项目(98A087)

作者单位:325003 温州医学院附属第一医院麻醉科(林丽娜,吴进泽,胡正扬);温州医学院(王万铁,谢克俭)

作者简介:林丽娜(1963-),女(汉族),浙江省温州市人,主任医师,硕士研究生导师,主要从事脏器缺血-再灌注损伤防治的临床研究,曾获浙江省教育厅科技进步三等奖等,发表论文 50 余篇。

化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)在 37.5 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)左右为度。

**1.3 血液指标的检测方法:**两组患者分别在肝门阻断前(缺血前)、肝门阻断末(缺血末)及肝门再开放 25 min(再灌注 25 min)分别自颈内静脉采集静脉血,测定超氧化物歧化酶(SOD,黄嘌呤氧化酶法)活性、黄嘌呤氧化酶(XO,化学比色法)活性、脂质过氧化物(LPO,硫代巴比妥酸法)浓度及丙氨酸转氨酶(ALT,赖氏法)值。试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供,测定按试剂盒说明书进行。

**1.4 病理组织学观察:**再灌注 25 min 时取少许肝组织行电镜(H-600 型透射电镜)观察。

**1.5 统计学处理:**所有检测数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验判断其差异显著性;采用 Pearson 法分析 SOD、XO、LPO 与 ALT 之间的相关关系;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组患者性别、年龄、体质量、肝门阻断时间均无显著性差异(*P* 均 > 0.05),见表 1。**

**表 1 两组患者一般资料比较**

**Tab. 1 Comparison of general information between control and propofol group in patients**

组别	性别(女/男,例)	年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	体质量( $\bar{x} \pm s$ ,kg)	肝门阻断时间( $\bar{x} \pm s$ ,min)
对照组	2/7	45.8±10.7	50.8±4.7	25.4±4.2
治疗组	3/6	45.9±11.7	52.5±8.0	26.1±4.6

**2.2 两组肝脏手术患者 HIRI 期间血浆 SOD、XO、LPO 及 ALT 的变化:**HIRI 期间,对照组 SOD 活性明显下降(*P* 均 < 0.01),XO 活性及 LPO 含量却显著增高(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),ALT 值也明显升高(*P* 均 < 0.01);异丙酚组 SOD 活性无显著下降,XO 活性及 LPO 浓度升高不明显,ALT 值变化也不大,且与对照组比较上述 4 项指标均有显著性差异(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。见表 2。

**2.3 血浆各指标之间的关系:**直线相关分析显示,

**表 2 两组患者血浆 SOD、XO、LPO 及 ALT 比较( $\bar{x} \pm s, n=9$ )**

**Tab. 2 Comparison of SOD, XO, LPO and ALT values in plasma between control and propofol group in patients( $\bar{x} \pm s, n=9$ )**

组别	时间	SOD(kU/L)	XO(U/L)	LPO(μmol/L)	ALT(U/L)
对照组	阻断前	101.89±11.80	0.71±0.59	3.33±0.39	28.11±8.25
	缺血末	79.78±18.51**	1.01±0.70*	5.18±0.78**	95.11±12.22**
	再开放 25 min	69.22±15.24**△	1.85±0.67**△△	6.82±0.41**△△	126.33±15.14**△△
异丙酚组	阻断前	101.22±19.40	0.71±0.35	3.36±0.40	29.11±9.08
	缺血末	97.22±17.18	0.80±0.35	3.74±0.82▲▲	35.11±9.91▲▲
	再开放 25 min	92.67±19.92▲	0.93±0.37*▲▲	3.82±0.57*▲▲	46.78±17.18*▲▲

注:与本组阻断前比较:\**P* < 0.05,\*\**P* < 0.01;与本组缺血末比较:△*P* < 0.05,△△*P* < 0.01;与对照组相应时值比较:▲*P* < 0.05,▲▲*P* < 0.01

肝手术患者于缺血-再灌注期间,SOD 与 ALT 之间存在负相关(相关系数 *r* = -0.513, *P* < 0.01),而 XO 与 ALT 之间均存在着明显的正相关(相关系数 *r* = 0.400, *P* < 0.05),LPO 与 ALT 之间存在着明显的正相关(相关系数 *r* = 0.568, *P* < 0.01)。

**2.4 肝细胞形态学改变:**对照组肝细胞核固缩,细胞内可见内质网扩张,线粒体肿胀,脂质水样变,凋亡细胞多见(图 1)。异丙酚组肝细胞内质网略扩张,线粒体轻度肿胀,凋亡细胞少见(图 2)。



**图 1 对照组肝细胞线粒体、内质网变化(TEM, ×10 000)**  
**Fig. 1 Changes of mitochondria and endoplasmic reticulum in control group(TEM, ×10 000)**



**图 2 异丙酚组肝细胞线粒体、内质网变化(TEM, ×10 000)**  
**Fig. 2 Changes of mitochondria and endoplasmic reticulum in propofol group(TEM, ×10 000)**

### 3 讨论

本研究结果显示,肝缺血末及再灌注时再开放 25 min,对照组患者血浆中反映肝细胞受损程度较敏感的指标 ALT 值显著升高,肝组织超微结构发生异常改变。使用异丙酚后,ALT 值仅轻度增高,且明显低于对照组相应值,肝细胞形态学异常改变明显减轻,表明异丙酚对围术期缺血-再灌注损伤肝脏具有一定的保护作用。

从表 2 得知,肝缺血期血浆 XO 活性明显增强,SOD 活性显著减弱,提示体内此时已产生一定量的氧自由基(OFR)和引发一定程度的脂质过氧化反应。再灌注期,上述各指标异常变化进一步加剧,XO 活性及 LPO 浓度显著高于缺血末,SOD 显著低于缺血末,表明体内此时 OFR 产生更为增加,内源性氧化酶进一步激活,内源性抗氧化酶受抑。同时,肝缺血-再灌注期间,血浆 ALT 亦呈同步性上升,并与 SOD、XO 的关系极为密切,呈高度显著正、负相关。使用异丙酚后血浆 XO 活性及 ALT 值均明显下降,SOD 活性显著增强,其差异有显著性意义。因此,可以认为 OFR 及其引发的脂质过氧化反应是围手术期 HIRI 的主要因素之一<sup>[2-5]</sup>;异丙酚可通过降低 OFR 水平、减轻脂质过氧化反应,有效地防治了 HIRI<sup>[6]</sup>。同时,异丙酚也可直接与自由基反应,生成 2,6-二异丙基苯氧基团,同时使自由基灭活。Murphy 等<sup>[7]</sup>认为,异丙酚主要干扰了脂质过氧化的夺氢过程,形成的酚基进一步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。此外,异丙酚良好的脂溶性亦使其更容易积聚在细胞的脂质双层膜上,从而提高细胞抗氧化损伤的能力<sup>[8]</sup>。当然,异丙酚亦可通过提高机体 NO 水平,使其与超氧阴离子等结合,形成无毒代谢产物 NO<sub>3</sub><sup>-</sup>,从而使肝细胞避免了 OFR 的损害(见另文报道)。

### 参考文献:

- 1 赵建英,黄琦,梁永,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.
- 2 王万铁,徐正价,林丽娜,等. 家兔肝缺血再灌注损伤时氧自由基的动态变化[J]. 温州医学院学报,1998,28(4):301-302.
- 3 王万铁,徐正价,林丽娜,等. 川芎嗪注射液对家兔肝缺血-再灌注损伤的保护作用观察[J]. 中国危重病急救医学, 1998,10(11):655-657.
- 4 王万铁,徐正价,林丽娜,等. 脂质过氧化反应在家兔肝缺血再灌注损伤中的作用[J]. 中国应用生理学杂志,1998,14(3):214-216.
- 5 王万铁,王卫,徐正价,等. 肝缺血-再灌注损伤中脂质过氧化反应及左旋精氨酸的干预作用[J]. 中国危重病急救医学, 2003,15(2):91-93.
- 6 Kahraman S, Kilinc K, Dal K, et al. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury[J]. Br J Anaesth, 1997,78:279-281.
- 7 Murphy P G, Myers D S, Davies M J, et al. The antioxidant potential of propofol (2,6 disisopropylphenol)[J]. Br J Anaesth, 1992,68:613-618.
- 8 曹云飞,俞卫锋. 异丙酚的抗氧化作用[J]. 国外医学麻醉学与复苏分册, 1998,19(4):209-212.

(收稿日期:2003-06-13 修回日期:2003-08-18)

(本文编辑:李银平)

### · 启事 ·

## 2004 年全国危重病急救医学学术交流会议征文通知

中国中西医结合学会急救医学专业委员会拟于 2004 年 6 月末在四川省成都市(暂定)召开 2004 年全国危重病急救医学学术交流会。本届学术会议主要内容有 4 个方面:①讨论国际脓毒症诊断标准并继续讨论及制订我国的脓毒症诊断标准。②介绍国内外危重病急救医学研究的新进展。③各省、市互相交流对 SARS 诊治及有关危重病急救的诊治经验。④多器官功能障碍综合征(MODS)协作组的成立,并制订临床试验观察表。

**征文内容:**由于危重病急救医学是跨学科,跨专业的新兴学科,我国尚未形成危重病急救医学新专业。因此,征文内容广泛涉及各学科各专业,以便互相交流,互相学习,促进我国危重病急救医学新专业的形成。征文内容包括:西医、中医、中西医结合,内、外、妇、儿、脑、麻醉、放射、消化、窥镜等各学科基础与临床研究的论文。主要病种包括:心血管、呼吸、肾脏、营养代谢、胃肠、肝、胆、胰、介入治疗、内分泌、创伤、烧伤、急腹症以及感染性及非感染性全身炎性反应综合征(SIRS)及 MODS、护理技术、临床监测新技术及急救药物等。

**征文要求:**全文 3 000 字以内,附 500 字摘要(必须规范,包括目的、方法、结果、结论),用稿纸正楷打印,标点符号要准确,著者要顺序排列,交稿时务必要同时交寄软盘(Word 排版),并附单位介绍信。来稿不论录取与否概不退还。

**收稿截止日期:**2004 年 5 月 5 日。

**稿件寄交地址:**天津市和平区睦南道 122 号,《中国中西医结合急救杂志》编辑部 王凤琴收,邮编:300050。信封上注明“急救征文”字样。

(中国中西医结合学会急救医学专业委员会)