

## 己酮可可碱预处理拮抗肝叶切除患者肝脏的缺血再灌注损害

卿德科, 罗 丁

(成都军区昆明总医院肝胆外科, 成都军区肝胆外科中心, 云南 昆明 650032)

**[摘要]** **目的** 观察己酮可可碱预处理对肝叶切除患者肝脏的缺血再灌注损害有无拮抗效应. **方法** 66例拟行肝叶切除的患者, 随机均分为对照组(A组, n=33例)和己酮可可碱预处理组(B组, n=33). B组: 服用己酮可可碱肠溶片0.4g(4片), 1d3次, 连续口服5d, 最后1次于术前30min给予己酮可可碱注射剂, 20mg/kg加生理盐水100mL中静脉滴入; A组: 静脉滴入等量的生理盐水. 在肝门阻断再灌注1h、再灌注6h及再灌注24h抽取静脉血测定谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)水平, 并于再灌注1h取肝组织进行病理检测. **结果** ALT再灌注1h, 再灌注6h及再灌注24h3个时相点均升高, 但B组升高幅度较A组低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); AST在上述3个时相点与ALT一致; MDA上述3个时相点B组升高幅度显著低于A组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); SOD上述3个时相点B组升高幅度显著高于A组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ). 再灌注1h肝组织损害B组较A组减轻. **结论** 己酮可可碱预处理能拮抗肝脏的缺血再灌注损害并可能与其抑制自由基的生成与释放同时增强肝组织的清除能力有关.

**[关键词]** 己酮可可碱; 肝脏; 肝叶切除; 缺血再灌注损伤; 自由基; 预处理

**[中图分类号]** R735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706(2013)05-0101-03

## Pretreatment with Pentoxifylline against Hepatocyte Ischemia-Reperfusion Injury in Partial Hepatectomy Patients

QING De-ke, LUO Ding

(Dept. of Hepatobiliary Surgery, Kunming General Hospital of PLA, Hepatobiliary Surgery Centre of Chengdu Command, Kunming Yunnan 650032, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of pentoxifylline pretreatment on hepatocyte functions after ischemia-reperfusion injury in partial hepatectomy patients. **Methods** 66 patients with liver tumor were randomly divided into the saline control group (A) and pentoxifylline pretreatment group (B). Patients in group B were pretreated with pentoxifylline by oral feeding for five days, and the last administered with pentoxifylline by vein injection at 30 minutes before operation. While patients in group A were pretreated with saline at the same dose and time. In operation of partial hepatectomy, hepatic blood flow at the first hepatic portal was clamped totally for 10~35 min and then released. After reperfusion for 1 h, 6 h and 24 h, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) were detected. And liver tissue was taken and examined at 1h after reperfusion by common paraffin sections stained with HE. **Results** The serum levels of ALT, AST and MDA concentrations were markedly lower in group B than those in group A ( $P<0.05$ ) at many time points after liver reperfusion. At the same time, SOD level was markedly higher in group B ( $P<0.05$ ). Less liver tissue and hepatocyte damage were found in group B than those in group A at 1h after reperfusion. **Conclusion** Pretreatment with pentoxifylline could be used for preventing liver from ischemia-reperfusion injury in partial hepatectomy patients.

**[Key words]** Pentoxifylline; Liver; Hepatectomy; Ischemia-reperfusion; Free radical; Pretreatment

**[基金项目]** 成都军区昆明总医院院管课题基金资助项目(2007Y041C, 2008Y019B, 2009Y034B)

**[作者简介]** 卿德科(1965~), 男, 四川宜宾市人, 博士, 副主任医师, 主要从事肝胆外科临床肝移植及微创技术研究工作.

肝脏缺血再灌注损害是肝脏手术及许多临床问题如休克、低灌注复苏等过程中常见的病理现象,如何防治这一损害一直是研究的热点.既往已发现,肝脏缺血再灌注损害涉及多因素、多通路的共同作用,主要与细胞缺血缺氧、凋亡、肝脏微循环损害、自由基损害密切相关<sup>[1,2]</sup>.己酮可可碱(pentoxifylline, PTX)系一甲基黄嘌呤磷酸二酯酶抑制剂,常用于周围血管疾病的治疗<sup>[3]</sup>.近年来发现其作用更为广泛如清除自由基、改善微循环等,笔者在前期的动物实验中也证实己酮可可碱预处理对肝脏的冷热缺血再灌注损害均有拮抗效应<sup>[4-6]</sup>,但目前尚未见有己酮可可碱在这方面的临床研究报道.本研究于2007年3月至2012年3月5 a间对66例行肝叶切除的患者中的33例进行了己酮可可碱预处理,报告如下.

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

经本院伦理委员会通过,本组所有纳入研究患者均签署了知情同意书.选择2007年3月至2012年3月5年间需经肝门阻断下行肝脏肿瘤切除术的患者66例,随机分为对照组(A组, n=33)和己酮可可碱预处理组(B组, n=33例).B组:服用己酮可可碱肠溶片(上海医药集团有限公司信谊制药总厂生产)0.4 g(4片),1 d 3次,连续口服5 d,最后1次于术前30 min给予己酮可可碱注射剂(德国通益药业),20 mg/kg加生理盐水100 mL中静脉滴入;A组:静脉滴入等量的生理盐水.

### 1.2 标本的采集和测定指标

分别于在肝门阻断再灌注1 h、再灌注6 h及再灌注24 h抽取静脉血,采用全自动生化分析仪(OLYMPUSau2700)检测血浆天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT).血浆中丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)检测严格按照说明书,采用紫外线可见分光光度计测定(试剂由南京建成生物工程研究所提供).取再灌注1 h的非原发病变部位肝组织标本用4%多聚甲醛固定,用于石蜡病理切片检测肝组织缺血再灌注损害的病理改变.

### 1.3 统计学处理

全部数据均以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,应用SPSS统软件进行t检验,分析2组间结果的差异.  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2组患者一般情况、术中出血、输血量、肝门阻断时间(10~35 min)、手术时间、围术期的麻醉药用量差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ).

ALT再灌注1 h,再灌注6 h及再灌注24 h 3个时相点均升高,但B组升高幅度较A组低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );AST在上述3个时相点与ALT一致;MDA上述3个时相点B组升高幅度显著低于A组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );SOD上述3个时相点B组升高幅度显著高于A组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1.再灌注1 h肝组织损害B组较A组减轻(图1、图2).

表 1 2组缺血再灌注后不同时相点血 ALT、AST、MDA、SOD 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of serum ALT, AST, MDA and SOD between two groups at different time-point ( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	n	再灌注		
		1 h	6 h	24 h
ALT (IU/L)				
A 组	33	281.43 ± 62.08	478.14 ± 93.24	184.21 ± 59.42
B 组	33	215.69 ± 53.24*	363.25 ± 82.21*	147.36 ± 50.23*
AST (IU/L)				
A 组	33	312.65 ± 71.38	546.32 ± 112.57	343.56 ± 82.31
B 组	33	254.26 ± 64.22*	490.63 ± 108.41*	264.76 ± 67.65*
MDA (nmol/L)				
A 组	33	0.793 ± 0.054	0.981 ± 0.073	0.632 ± 0.045
B 组	33	0.532 ± 0.045*	0.673 ± 0.042*	0.568 ± 0.037*
SOD (mmol/L)				
A 组	33	97.18 ± 23.32	80.13 ± 17.68	127.24 ± 33.46
B 组	33	136.18 ± 28.36*	109.46 ± 24.74*	158.37 ± 36.13*

与 A 组比较, \* $P < 0.05$ .

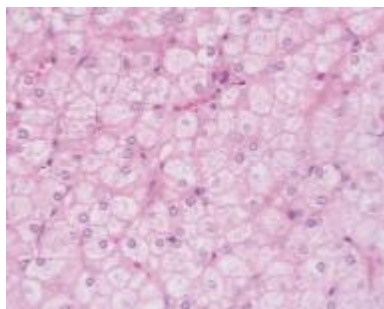


图 1 对照组 (A 组) HE 染色 ( $\times 400$ ) 肝细胞变性水肿明显

Fig. 1 The control group (A) HE staining

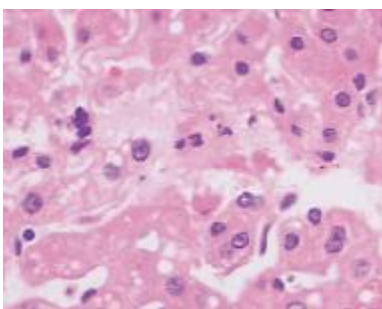


图 2 己酮可可碱预处理组 (B 组) 肝细胞变性水肿较轻  
Fig. 2 The pentoxifylline pretreatment group (B) HE staining

### 3 讨论

临床上, 常用 ALT、AST 判断肝细胞损害的严重程度, 肝脏受到缺血再灌注损害时, 肝细胞的坏死破裂多寡一般与血中 ALT、AST 的含量正相关, 仅当全部肝细胞破坏殆尽时出现例外. 从本组的结果看, 2 者在肝脏缺血再灌注 1 h, 再灌注 6 h 及再灌注 24 h 3 个时相点均升高, 但预处理组显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 且预处理组的肝细胞损害尤其是肝细胞变性、水肿明显比对照组轻, 提示己酮可可碱预处理后, 肝细胞的损害和破裂得到了一定程度的减轻, 证实了该方法确有拮抗肝脏缺血再灌注损害并保护肝脏功能的效应.

既往以及本组前期的研究表明, 己酮可可碱预处理拮抗肝脏缺血再灌注损害与其清除自由基和抗凋亡等机制有关<sup>[4,7]</sup>. 伴随着肝脏缺血再灌注过程, 特别是再灌注早期超氧化物阴离子、氧自由基爆发性形成引发脂质过氧化, 造成肝细胞、窦内皮细胞肿胀、变性、坏死和微循环障碍<sup>[8]</sup>, 由微循环障碍造成的肝脏复流不良又反过来加重肝脏的损害. 一般认为, 自由基丙二醛 (MDA) 反映机体和细胞受其攻击程度, 而超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性则正相关于机体清除自由基的能力. 本组 MDA 结果显示, 对照组在再灌注后,

MDA 明显升高并随着时间的延长分别在再灌注 6 h 达到最高点, 同时 ALT、AST 也明显升高, 提示再灌注后有大量氧自由基的产生并造成肝细胞损害; 而预处理组再灌注后各时相点与对照组对比, MDA 均显著减少 ( $P < 0.05$ ), 同时 ALT、AST 升高幅度也较对照组低, 提示己酮可可碱预处理抑制了自由基在肝脏再灌注期的生成和释放并减少了肝细胞的破裂, 相应地减少了 ALT、AST 的释放, 进而达到保护肝脏功能的目的. 另一方面, 预处理组 SOD 再灌注后各时相点也较对照组显著升高 ( $P < 0.05$ ), 而 ALT、AST 仅小幅度升高, 提示己酮可可碱预处理也能通过激活内源性抗氧化机制清除自由基并减轻肝脏的缺血再灌注损害. 但其上述作用是否还与抗凋亡、稳定细胞膜或调控细胞信号转导等其他机制有关则尚待进一步探讨.

### [参考文献]

- [1] HELEWSKI K, KOWALCZYK-ZIOMEK G, CZECIOR E, et al. Protective effect of intermittent clamping of the portal triad in the rat liver on liver ischemia-reperfusion injury [J]. *Hepat Mon*, 2011, 11(6): 445 - 451.
- [2] VLAHAKOS D, ARKADPOULOS N, KOSTOPANAGIOU G, et al. Deferoxamine attenuates lipid peroxidation, blocks interleukin-6 production, ameliorates sepsis inflammatory response syndrome, and confers renoprotection after acute hepatic ischemia in pigs [J]. *Artif Organs*. 2012, 36(4): 400 - 408.
- [3] WANG P, BA Z F, ZHOU M, et al. Pentoxifylline restores cardiac output and tissue perfusion after trauma-hemorrhage and decreases susceptibility to sepsis [J]. *Surgery*, 1993, 114: 352.
- [4] DE-KE QING, JIA-HONG DONG, BEN-LI HAN, et al. Cold preservation of pig liver grafts with warm ischemia and Pentoxifylline-UW solution [J]. *Archives of Medical Research*, 2006, 37(4): 449 - 455.
- [5] QING D K. Prolonging warm ischemia reduces the cold preservation limits of liver grafts in swine [J]. *Hepatobiliary Pancreat Disease international*, 2006, 5(4): 515 - 520.
- [6] 卿德科, 杨永胜. 心脏停搏供体肝移植时供肝己酮可可碱预处理对移植肝的保护效应 [J]. *中华实验外科杂志*, 2006, 23(1): 115.
- [7] 卿德科, 马根顺, 罗丁. 胃饲己酮可可碱预处理对大鼠肝脏缺血再灌注损害时细胞凋亡的影响 [J]. *西南国防医药*, 2010, 20(5): 478 - 480.
- [8] MONTALVO-JAVE E E, GARCIA-PUIG M A, ESCALANTE-TATTERSFIELD T, et al. Biochemical analysis and lipid peroxidation in liver ischemic preconditioning [J]. *Cir Cir*, 2011, 79(2): 132 - 140.

(2013-01-16 收稿)