

球囊阻断腹主动脉手术中乌司他丁对 MDA 及 TNF- α 的影响

陈 菲, 赵光瑜, 王忠慧

(昆明医科大学第三附属医院, 云南省肿瘤医院麻醉科, 云南 昆明 650118)

[摘要] **目的** 观察乌司他丁对球囊阻断腹主动脉手术中氧自由基代谢物丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的影响. **方法** ASA I~II 级行骶骨肿瘤切除术的患者 20 例, 随机分为 2 组, 即乌司他丁组 (U 组, $n=10$) 和对照组 (C 组, $n=10$), 均采用全身静吸复合麻醉. U 组于球囊阻断腹主动脉前 15 min, 静脉泵入用 20 mL 生理盐水稀释的乌司他丁 1 0000 U/kg, C 组于相同时间静脉泵入等量生理盐水, 10 min 泵完. 分别于球囊阻断前 5 min (T1), 放开球囊阻断后 5 min (T2)、30 min (T3)、45 min (T4) 抽取桡动脉血 5 mL, 测定血浆 MDA 和 TNF- α 浓度. **结果** C 组在 T2、T3、T4 时的 MDA 含量较 T1 明显增加 ($P<0.01$), U 组 MDA 仅在 T4 时增加但 T2、T3、T4 时均明显低于 C 组 ($P<0.05$); C 组 TNF- α 浓度在 T3、T4 时较 T1 显著升高 ($P<0.01$), U 组球囊阻断后各点与 T1 均无显著差异, 其中 T3、T4 时的 TNF- α 浓度明显低于 C 组. **结论** 乌司他丁可抑制氧自由基代谢物 MDA 和促炎细胞因子 TNF- α 的产生, 对下肢缺血-再灌注损伤具有保护作用.

[关键词] 乌司他丁; 再灌注损伤; 丙二醛; 肿瘤坏死因子

[中图分类号] R614.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 09-0121-03

Effect of Ulinastatin on the Levels of MDA and TNF- α During Surgery of Temporary Balloon Occlusion of Abdominal Aorta

CHEN Fei, ZHAO Guang-yu, WANG Zhong-hui

(Dept. of Anesthesiology, The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650118, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of ulinastatin on malonaldehyde (MDA) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) during surgery of temporary balloon occlusion of abdominal aorta. **Methods** Twenty patients scheduled for sacral tumor surgery, ASA I~II, were randomly divided into ulinastatin group (Group U, $n=10$) and control group (Group C, $n=10$), and all patients were anesthetized with intravenous-inhalation compound anesthesia. 20 mL ulinastatin were intravenously injected in Group U and the same volumes of saline were given in Group C 15 min before balloon occlusion of aorta. The blood sample from radial artery were harvested 5 min before balloon occlusion (T1) and 5 min (T2), 30 min (T3), 45 min (T4) after finish of balloon occlusion for the measurements of MDA and TNF- α . **Results** Plasma MDA concentrations at T2, T3 and T4 in Group C were significantly increased than that at T1 ($P<0.01$). In Group U, MDA concentrations were increased only at T4 ($P<0.05$) but were lower than those at the time points in Group C ($P<0.05$). In Group C, plasma TNF- α levels at T3 and T4 were significantly increased than that at T1 ($P<0.01$). Compared with Group C, TNF- α levels at T3 and T4 were lower in Group U ($P<0.05$). **Conclusion** Ulinastatin could reduce the ischemia/reperfusion injury by inhibiting the production of MDA and TNF- α .

[Key words] Ulinastatin; Reperfusion injury; MDA; TNF- α

[作者简介] 陈菲 (1974~), 女, 云南昆明市人, 麻醉学硕士, 主治医师, 主要从事外科麻醉工作.

[通讯作者] 王忠慧. E-mail: skywz911@sina.com

乌司他丁是从男性尿液中分离纯化的一种典型的 Kuniz 型蛋白酶抑制剂, 具有 2 个活性功能区. 由于这 2 个活性功能区均有其自身的抑酶谱且不完全重叠, 所以乌司他丁成为一种蛋白酶的广谱抑制剂, 在胰腺炎、休克及肿瘤等疾病的治疗方面均有广泛应用. 文献报道, 乌司他丁具有明显的抗氧化作用, 能清除氧自由基, 改善微循环, 抑制炎症介质的释放^[4]. 本研究拟在临床观察乌司他丁对球囊阻断腹主动脉引起的下肢缺血再灌注时氧自由基代谢产物和炎症介质的影响.

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 ASA I ~ II 级, 拟行在球囊阻断腹主动脉下骶骨肿瘤切除术患者 20 例. 手术前通过 GE 血管机引导行腹主动脉造影及球囊置入. 所有患者入院后均未使用抗凝、止血药物及维生素治疗, 也没有使用肾上腺皮质激素等影响机体免疫反应的药物. 患者无其他系统严重合并症. 将患者随机分为乌司他丁组 (U 组, $n = 10$) 和对照组 (C 组, $n = 10$).

1.2 麻醉方法

麻醉前 30 min 肌注咪达唑仑 3 mg 和阿托品 0.5 mg. 患者入室后常规监测 HR、ECG、BP、SpO₂, 行右颈内静脉穿刺置管建立静脉通路. 麻醉诱导, 静注咪达唑仑 2 ~ 3 mg, 芬太尼 5 ~ 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 罗库溴铵 0.8 mg/kg, 依托咪酯 0.3 mg/kg. 行气管

插管术. 麻醉维持: 静注丙泊酚 4 ~ 6 mg/(kg·h), 瑞芬太尼 0.1 ~ 0.15 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, 吸入七氟醚 1% ~ 2%, 间断追加维库溴铵. U 组于球囊阻断腹主动脉前 15 min 静脉泵入乌司他丁 (广东天普生化医药股份有限公司, 10 000 U/kg, 用 20 mL 生理盐水稀释). 同时, C 组泵入等量生理盐水. 两组均 10 min 泵完. 术中未用其他静脉药物, 未输血.

1.3 检测方法

分别于球囊阻断前 5 min (T1)、放开阻断球囊后 5 min (T2)、30 min (T3)、45 min (T4) 抽取桡动脉血 5 mL, 以 2 500 r/min 离心 5 min, 将血浆分成 2 份, 于 -70 °C 冰箱储存待检. 采用免疫法测定肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 浓度, 以改良的硫代巴比妥酸比色法测定丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 含量.

1.4 统计学处理

计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示. 组间比较采用成组 t 检验, 组内各值比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 Dunnett t 检验. 方差不齐用秩和检验, 用 SPSS 统计软件包进行统计学处理.

2 结果

2.1 一般资料

2 组患者的性别比、年龄、体重、球囊阻断时间和手术时间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1.

表 1 患者一般情况 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 The general data of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	性别 (男/女)	体重 (kg)	年龄 (岁)	球囊阻断时间 (min)	手术时间 (h)
U 组	11/4	64 \pm 11	37 \pm 9	50 \pm 3	3 \pm 0.5
C 组	10/5	65 \pm 12	38 \pm 8	49 \pm 5	4 \pm 0.5

2.2 各时间点 MDA 和 TNF- α 的变化

球囊阻断前, 2 组 MDA 和 TNF- α 的组间差异无显著性 ($P > 0.05$). 球囊阻断后, C 组 T2、T3、T4 点的 MDA 含量较 T1 明显增加 ($P < 0.01$), U 组仅在 T4 时增加 ($P < 0.05$); 与 C 组比较, U 组 T2、T3、T4 的 MDA 明显下降 ($P < 0.05$). 与 T1 点相比, C 组 TNF- α 浓度在 T3、T4 时显著升高 ($P < 0.01$), 而 U 组球囊阻断后各点 TNF- α 浓度与阻断前 (T1) 均无统计学意义; 与 C 组比较, U 组 T3、T4 的 TNF- α 浓度明显减少 ($P < 0.05$), 见表 2.

3 讨论

昆明医科大学第三附属医院自 2006 年 1 月至 2013 年 9 月采用球囊暂时阻断肾动脉下腹主动脉, 切除骶骨肿瘤 50 例. 球囊导管暂时阻断腹主动脉是控制骶骨肿瘤切除术中出血的重要辅助手段, 能使术中出血量减少 50% 以上. 经球囊暂时 (< 90 min) 阻断腹主动脉, 下肢在解除阻断后可造成缺血再灌注损伤.

器官缺血再灌注损伤的机理十分复杂, 目前仍未完全阐明, 但中性粒细胞在缺血再灌注损伤中的作用已受到学者们的极大重视. 大量的研

表2 病人各时点MDA和TNF- α 的含量($\bar{x} \pm s$)Tab. 2 Comparison of levels of MDA and TNF- α between groups U and C ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	T1	T2	T3	T4
MDA (nmol/mL)	U组	3.78 \pm 0.47	3.91 \pm 0.71*	4.03 \pm 0.69*	4.24 \pm 0.36**
	C组	3.81 \pm 0.82	4.97 \pm 0.81###	5.25 \pm 0.74###	5.49 \pm 0.78###
TNF- α (ng/mL)	U组	1.51 \pm 0.27	1.53 \pm 0.29	1.60 \pm 0.22*	1.54 \pm 0.32*
	C组	1.66 \pm 0.47	1.72 \pm 0.48	2.61 \pm 0.52###	2.68 \pm 0.47###

与T1比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与C组比较, * $P < 0.05$.

究发现中性粒细胞在缺血和再灌注中器官内大量聚集,用消除中性粒细胞和阻止其粘附的方法都能够减轻缺血再灌注损伤^[2-4]。蛋白酶抑制剂乌司他丁主要通过抑制中性粒细胞在缺血再灌注损伤中的病理性作用,对器官缺血再灌注损伤具有保护作用。乌司他丁发挥保护作用的机制的研究尚处于初级阶段,目前认为可能通过以下几条途径完成:(1)乌司他丁减少炎症介质的释放,抑制中性粒细胞的粘附和浸润,从而减轻缺血再灌注时中性粒细胞对组织的破坏性作用;(2)乌司他丁改善中性粒细胞造成的微循环障碍;(3)乌司他丁拮抗中性粒细胞释放的组织毒性物质。

在健康人体内,氧自由基(oxygen free radical, OFR)是有氧代谢过程的中间物^[5],起着防御微生物侵袭的作用。但缺血缺氧的组织在重新获得氧供时,可产生大量的OFR,引起组织损伤的进行性加重,即发生再灌注损伤。大量的OFR可破坏DNA、蛋白质和脂质等主要生物分子,导致过氧化脂质产生,从而破坏细胞膜的不饱和脂肪酸,形成脂质过氧化物,而MDA是一类脂质过氧化物的终末代谢产物,测定MDA含量可间接反映体内脂质过氧化反应的过程,从而反映OFR引起的再灌注损伤的程度^[6]。本研究中对对照组再灌注后T2、T3、T4时的MDA较T1时显著升高,表明球囊阻断腹主动脉后再放开可引起体内发生脂质过氧化反应。脂质过氧化反应可能由氧自由基诱发,从而引起肢体缺血再灌注的损伤。而U组放松球囊后5~45min的MDA水平均显著低于C组,直到T4时才高于球囊阻断前,反映出乌司他丁确实能够抑制脂质过氧化反应,从而发挥稳定机体内环境,保护细胞膜的作用。

TNF- α 是一种由巨噬细胞、T细胞等在应激反应中释放的促炎性细胞因子,它可以诱发IL-6、IL-8以及继发性炎症介质的释放,激发一系列的炎症反应。在本研究中,乌司他丁组病人T3、T4时的TNF- α 较对照组明显减少。有体外试验也表明乌司他丁能够抑制内毒素刺激下单核细胞释放

的TNF- α ,其机制可能是抑制TNF- α 的翻译及其分泌^[7]。乌司他丁可能通过抑制多种蛋白酶活性,防止白细胞过度激活,而减少炎症介质的释放。乌司他丁可阻断炎症型细胞因子与白细胞之间的恶性循环,抑制细胞因子的级联反应,最终减轻各种蛋白酶对下肢缺血再灌注的损害。

本研究的结果表明,蛋白酶抑制剂乌司他丁具有较好的抗氧化作用,并能抑制炎症介质的释放,从而减轻缺血再灌注对器官的损伤。乌司他丁本身来源于人体,免疫原性弱,使用安全性高,所以乌司他丁可用于球囊阻断低位腹主动脉行髂骨肿瘤切除术的病人,对球囊阻断引起的下肢缺血再灌注损伤发挥相应的保护作用。

[参考文献]

- [1] 向小燕,岑瑛. 乌司他丁对器官缺血再灌注损伤保护机制的研究进展[J]. 川北医学院学报,2006,21(2):191-193.
- [2] CETINKALE O, SENGUL R, BILGIC L, et al. Biochemical and histopathological investigation of the effect of FK506 on dorsal skin flaps in rats [J]. Ann Plast Surg, 1997,39(5):505-515.
- [3] BREIDAHN A F, HICKEY M J, STEWART A G, et al. Effects of low dose intra-arterial monoclonal antibodies to ICAM-1 and CD11/CD18 on local and systemic consequences of ischaemia-reperfusion injury in skeletal muscle [J]. Br J Plast Surg, 1996,49(4):202-209.
- [4] TYNER T R, SHAHBAZIAN R, NAKASHIMA J, et al. Propofol improves skin flap survival in a rat model: correlating reduction in flap-induced neutrophil activity [J]. Ann Plast Surg, 2004,53(3):273-277.
- [5] KAWASAKI S, SUGIYAMA S, ISHIGURO N, et al. Implication of superoxide radicals on ischemia-reperfusion-induced skeletal muscle injury in rats [J]. Eur Surg Res, 199,25(3):129-136.
- [6] 李志坚,徐军美,邹定全,等. 乌司他丁对下肢缺血再灌注损伤的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2005,21(6):374-376.
- [7] ENDO S, INADA K, TAKI K, et al. Inhibitory effects of ulinastatin on the production of cytokines: implications for the prevention of septicemic shock [J]. Clin Ther, 1990,12(4):323-326.

(2014-05-30收稿)