

乌司他丁对胆石病合并肝硬化手术患者肝功能的保护作用

高伟, 张圣林, 秦宪斌, 鲁德忱, 张新明, 董建德

■背景资料

乌司他丁是尿胰蛋白酶抑制剂, 具有抑制多种蛋白、糖和脂类的水解酶的活性, 抑制炎症介质的过度释放及改善微循环和组织灌注的药理作用, 从而在机体受到外界损伤诱发全身炎症反应时可减少机体的损伤, 起到保护作用。

高伟, 张圣林, 秦宪斌, 鲁德忱, 张新明, 董建德, 青岛市海慈医疗集团普外科 山东省青岛市 266033
通讯作者: 高伟, 266033, 山东省青岛市人民路4号, 青岛市海慈医疗集团普外科. phulin@sohu.com
电话: 0532-83777370
收稿日期: 2006-01-03 接受日期: 2006-01-24

Protective effects of ulinastatin on liver function of postoperative patients complicated with cholelithiasis and liver cirrhosis

Wei Gao, Sheng-Lin Zhang, Xian-Bin Qin, De-Chen Lu, Xin-Ming Zhang, Jian-De Dong

Wei Gao, Sheng-Lin Zhang, Xian-Bin Qin, De-Chen Lu, Xin-Ming Zhang, Jian-De Dong, Department of General Surgery, Qingdao Hiser Hospital, Qingdao 266033, Shandong Province, China

Correspondence to: Wei Gao, Department of General Surgery, Qingdao Hiser Hospital, Qingdao 266033, Shandong Province, China. phulin@sohu.com

Received: 2006-01-03 Accepted: 2006-01-24

Abstract

AIM: To investigate the protective effects of ulinastatin on the liver function of postoperative patients complicated with cholelithiasis and liver cirrhosis.

METHODS: Ninety-seven patients complicated with cholelithiasis and liver cirrhosis were divided into control group and therapeutic group. The patients in therapeutic group were intravenously injected with ulinastatin 3 d after operation. The liver function indexes were determined in both groups 1 d before operation and 1, 3, 5 d after operation.

RESULTS: The incidence rates of incisional wound infection, incurable ascites and pulmonary infection in the control group were 19.1%, 12.8% and 14.9%, respectively, while those in the therapeutic group were 6.0%, 4.0% and 6.0%, respectively. The rate of postoperative complication in the therapeutic group was significantly lower than that in the controls ($P < 0.05$) and cor-

related with Child's staging ($P < 0.05$). The liver function indexes were also obviously superior to that in the controls ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Application of ulinastatin during peripheral operation can protect the liver function and reduce the complication rate in patients complicated with cholelithiasis and liver cirrhosis.

Key Words: Ulinastatin; Cholelithiasis; Liver cirrhosis; Liver function

Gao W, Zhang SL, Qin XB, Lu DC, Zhang XM, Dong JD. Protective effects of ulinastatin on liver function of postoperative patients complicated with cholelithiasis and liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(12):1226-1229

摘要

目的: 探讨乌司他丁对胆石病合并肝硬化患者外科治疗后肝功能的影响。

方法: 外科治疗的胆石病合并肝硬化患者97例, 分为对照组和治疗组, 治疗组在术后3 d内静脉滴注乌司他丁。术前1 d与术后1, 3, 5 d检测肝功能, 数据进行统计学分析。

结果: 对照组术后切口感染, 难治性腹水和肺部感染的发生率分别是19.1%, 12.8%和14.9%; 治疗组的发生率分别是6.0%, 4.0%和6.0%。对照组术后并发症发生率明显高于治疗组($P < 0.05$), 且与肝功能Child分级有关($P < 0.05$)。对照组术后肝功能数据明显优于对照组($P < 0.05$)。

结论: 胆石病合并肝硬化围手术期应用乌司他丁能保护患者肝功能和减少并发症。

关键词: 乌司他丁; 胆石病; 肝硬化; 肝功能

高伟, 张圣林, 秦宪斌, 鲁德忱, 张新明, 董建德. 乌司他丁对胆石病合并肝硬化手术患者肝功能的保护作用. *世界华人消化杂志* 2006;14(12):1226-1229

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1226.asp>

0 引言

肝硬化患者中胆石病的发生率明显高于健康人群, 并且呈逐渐增高趋势^[1-3]. 胆石病合并肝硬化时实施手术的难度大、并发症及病死率高^[4-5], 如何处理好此类患者是十分困难的问题. 乌司他丁(ulinastatin, UTI)是一种广谱酶抑制剂, 对多种脏器具有保护作用^[6]. 我们对胆石病合并肝硬化患者的围手术期应用乌司他丁, 通过观察血清ALT, AST, TB和 γ -GT的变化, 探讨其对胆石病合并肝硬化患者外科治疗的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 2000-01/2005-06住院手术治疗的肝硬化合并胆石病患者97例, 男57例, 女40例, 年龄29-81(平均54.6)岁. 全部经超声检查, 其中75例行CT, 24例钡餐造影和13例纤维胃镜等检查, 术前均确诊为肝硬化、脾大、胆石病. 以胆石病就诊85例, 以门脉高压合并上消化道出血就诊12例; 择期手术72例, 急诊手术25例. 分为2组, 对照组47例, 治疗组50例, 胆石病的分类及肝功能Child分级见表1.

1.2 方法 对照组胆囊切除术22例(胆囊次全切除术5例), 胆囊造瘘术5例, 胆总管切开取石、T管引流术6例, 胆囊切除、胆总管切开取石、T管引流术14例; 加脾切除、贲门周围血管断流术8例. 治疗组胆囊切除术23例(胆囊次全切除术7例), 胆囊造瘘术3例, 胆总管切开取石、T管引流术11例, 胆囊切除、胆总管切开取石、T管引流术13例; 加脾切除、贲门周围血管断流术10例. 两组术前及术后常规进行输液抗感染及护肝治疗, 另外治疗组于术后3 d内静脉滴注乌司他丁20万U, 每天1次. 术前1 d, 术后1, 3, 5 d检测肝功能, 包括ALT, AST, TB及 γ -GT等.

统计学处理 数据以均数±标准差表示. 采用SPSS统计软件进行分析, 统计方法为 χ^2 检验和均数之间比较的 t 检验, $P<0.05$ 认为有统计学意义.

2 结果

2.1 患者基本情况 两组患者的年龄、性别构成、肝功能分级、手术方式、手术时间、术中出血量及输血量、术后营养支持治疗及抗感染治疗等方面均差异无统计学意义($P>0.05$), 两组患者具有可比性.

2.2 治疗效果 两组均无死亡, 部分患者出现术后并发症经对症治疗后均痊愈出院(表2). 对照

表 1 胆石病的分类及肝功能Child分级

Child分级	结石	结石	结石	<i>n</i>
	(胆囊)	(胆总管)	(胆囊并胆总管)	
A: 对照组	20	4	7	31
治疗组	20	6	6	32
B: 对照组	7	1	5	13
治疗组	5	2	6	13
C: 对照组	0	1	2	3
治疗组	1	3	1	5
<i>n</i>	53	17	27	97

表 2 胆石病并肝硬化患者的术后并发症与肝功能Child分级

<i>n</i>	切口感染		难治性腹水		肺部感染	
	对照组	治疗组 ^a	对照组	治疗组 ^a	对照组	治疗组 ^a
A 63	3	2	1	1	4	1
B ^b 26	4	1	4	0	2	3
C 8	2	0	1	1	1	0

^a $P<0.05$ vs 对照组; ^b $P<0.05$ vs Child A, C.

组术后并发症发生率分别是切口感染19.1%, 难治性腹水12.8%和肺部感染14.9%; 治疗组分别是切口感染6.0%, 难治性腹水4.0%和肺部感染6.0%. 肝功能Child A级患者术后并发症发生率分别是切口感染7.9%, 难治性腹水3.2%和肺部感染7.9%; Child B级患者分别是切口感染19.2%, 难治性腹水15.4%和肺部感染19.2%; Child C级患者术后并发症发生率分别是切口感染25.0%, 难治性腹水25.0%和肺部感染12.5%. 对照组术后并发症发生率明显高于治疗组($P<0.05$), 且与肝功能Child分级有关($P<0.05$).

2.3 肝功能 两组病人围手术期肝功能部分数据的变化见表3. 治疗组术后肝功能指标好于同一时段的对照组($P<0.05$).

3 讨论

肝硬化患者的肝功能呈逐渐恶化的发展趋势, 所以对有症状的胆石病患者最好在肝功能失代偿之前行手术治疗. 1981年Schwartz^[7]首先指出肝硬化患者在血管增生、曲张的肝门上行胆道手术最具有危险性; 并且术中术后并发症的发生率也很高, 急诊手术的危险性会更大, 应尽量行择期手术. 原因主要是: (1)肝硬化患者凝血机制差, 并且门脉高压时胆囊床及肝十二指肠韧带常出现海绵化, 极易破裂出血. (2)肝脏萎缩使胆囊床升高, 形成高位胆囊, 手术暴露困难, 易

■应用要点

胆石病合并肝硬化的患者围手术期应用乌司他丁后并发症的发生率明显降低, 肝功能明显改善, 说明在胆石病合并肝硬化的患者外科治疗时应用乌司他丁能对肝功能起保护作用, 减少术后并发症.

■同行评价

乌司他丁的临床效用已见诸报道, 该文从肝硬化病人胆道手术后对肝脏的保护的角度介绍了乌司他丁的作用, 有一定的创新性, 可望补充有意义的信息。

表 3 胆石病并肝硬化患者术后肝功能的变化

肝功能	分组	术前1 d	术后1 d	术后3 d	术后5 d
ALT	对照组	1097 ± 295	1180 ± 310	1075 ± 280	727 ± 287
(nkat/L)	治疗组 ^a	1182 ± 347	1115 ± 375	977 ± 357	648 ± 310
AST	对照组	1360 ± 315	1514 ± 382	1469 ± 427	1164 ± 408
(nkat/L)	治疗组 ^a	1342 ± 368	1169 ± 310	1007 ± 402	668 ± 260
TB	对照组	19.2 ± 10.6	28.6 ± 12.3	24.2 ± 10.6	22.9 ± 9.8
(μmol/L)	治疗组 ^a	20.1 ± 10.2	26.5 ± 13.5	22.6 ± 12.9	18.1 ± 10.1
γ-GT	对照组	1369 ± 382	1547 ± 482	1477 ± 402	1257 ± 382
(nkat/L)	治疗组 ^a	1332 ± 663	1427 ± 480	1257 ± 368	977 ± 457

^a $P < 0.05$, vs 对照组.

出现手术意外。(3)肝硬化患者肝功能不良, 手术创伤、低氧血症、感染可使肝脏发生代谢改变, 全身应激反应亦可导致肝功能衰竭发生, 增加了术后并发症的发生率^[8]。因此, 在手术适应证选择上必须谨慎, 对肝功能要求必须严格, 在选择手术方式时应遵循宜简不宜繁的原则, 尽量不处理门脉高压, 使手术简单、安全和有效^[9-10]。

乌司他丁是从健康成年男性尿液中提取的尿胰蛋白酶抑制剂, 是一种由234个氨基酸组成糖蛋白, 具有两个活性功能区。由于两个活性功能区均有很广的抑酶谱, 且不完全重叠, 能够同时抑制胰蛋白酶、磷脂酶A₂、透明质酸酶、弹性蛋白酶等多种水解酶的活性; 乌司他丁分解形成的低分子量物质 also 具有很强的抑制水解酶的作用。另外, 乌司他丁可以抑制心肌抑制因子的产生, 阻断缺血再灌注时钙超载所致的磷脂酶激活途径, 稳定溶酶体膜和保护细胞膜, 改善休克时的循环状态; 乌司他丁还有抑制炎症介质释放, 预防细胞因子级联反应, 抑制白细胞过度激活及炎症介质的释放, 阻断细胞因子炎性介质与白细胞之间的恶性循环作用, 减轻各种蛋白酶对机体组织器官功能的不良作用^[11-16]。

腹部手术患者应用乌司他丁可以抑制机体内炎性细胞因子的升高, 减轻器官的缺血再灌注损伤, 对肝、肾功能起保护作用, 在一定程度上降低术后并发症, 促使患者加快康复过程^[17-22]。肝脏手术患者术前应用乌司他丁, 术后1 d时血清转氨酶水平均显著降低, 而且这种变化主要反映在大范围肝切除的病例中, 对小范围肝切除术病例的影响较小, 提示在较大的手术创伤后炎症因子过度释放可能对肝功能造成严重破坏, 更需要使用抗炎反应药物进行干预^[23]。术前预防性应用乌司他丁可以保护血小板功能,

减少术中失血量, 甚至避免异体输血, 从而达到对围手术期机体的保护作用^[24]。肝脏缺血再灌注时, 乌司他丁能够抑制肝脏细胞产生中性粒细胞趋化因子, 抑制TNF-α和IL-8的翻译和分泌, 抑制中性粒细胞弹性蛋白酶的释放, 从而减轻缺血再灌注引起的肝细胞结构和功能损伤^[25]。本研究中, 应用乌司他丁的治疗组患者术后并发症的发生率明显低于对照组, 并且肝功能的恢复情况也明显优于对照组, 说明在胆石病合并肝硬化的患者外科治疗时应用乌司他丁可以对肝功能起保护作用, 减少术后并发症。总之, 对胆石病合并肝硬化的患者, 要充分认识病变的严重性和手术的危险性, 采取相应的必要措施, 在围手术期应用乌司他丁保护患者的肝功能, 以提高治愈率和减少并发症。

4 参考文献

- Benvegna L, Noventa F, Chemello L, Fattovich G, Alberti A. Prevalence and incidence of cholelithiasis in cirrhosis and relation to the etiology of liver disease. *Digestion* 1997; 58: 293-298
- Conte D, Fraquelli M, Fornari F, Lodi L, Bodini P, Buscarini L. Close relation between cirrhosis and gallstones: cross-sectional and longitudinal survey. *Arch Intern Med* 1999; 159: 49-52
- Sarin SK, Gupta RC, Malhotra S. Increased frequency of gallstones in cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension. *J Assoc Physicians India* 2002; 50: 518-522
- Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery* 1997; 122: 730-735; discussion 735-736
- Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 38-46
- Pugia MJ, Lott JA. Pathophysiology and diagnostic value of urinary trypsin inhibitors. *Clin Chem Lab*

- Med* 2005; 43: 1-16
- 7 Schwartz SI. Biliary tract surgery and cirrhosis: a critical combination. *Surgery* 1981; 90: 577-583
- 8 汪邵平, 霍枫, 詹世林, 裴世强, 张玉新. 肝硬化病人肝胆手术的风险因素分析. *中国实用外科杂志* 2003; 23: 427-428
- 9 McAneny, D, Godek CP, Scott TE, LaMorte WW, Beazley RM. Risks of synchronous gastrointestinal or biliary surgery with splenectomy for hematologic disease. *Arch Surg* 1996; 131: 372-376
- 10 汪昱, 郑起, 冯昌宁. 胆石症合并肝硬化门静脉高压症的治疗难点和对策. *腹部外科* 2000; 13: 42-43
- 11 Komori M, Takada K, Tomizawa Y, Uezono S, Ozaki M. Urinary trypsin inhibitor improves peripheral microcirculation and bronchospasm associated with systemic anaphylaxis in rabbits *in vivo*. *Shock* 2003; 20: 189-194
- 12 Yang YL, Li JP, Xu XP, Dou KF, Yue SQ, Li KZ. Protective effects of tumor necrosis factor alpha antibody and ulinastatin on liver ischemic reperfusion in rats. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3161-3164
- 13 Ito K, Mizutani A, Kira S, Mori M, Iwasaka H, Noguchi T. Effect of Ulinastatin, a human urinary trypsin inhibitor, on the oleic acid-induced acute lung injury in rats via the inhibition of activated leukocytes. *Injury* 2005; 36: 387-394
- 14 Inoue K, Takano H, Shimada A, Yanagisawa R, Sakurai M, Yoshino S, Sato H, Yoshikawa T. Urinary trypsin inhibitor protects against systemic inflammation induced by lipopolysaccharide. *Mol Pharmacol* 2005; 67: 673-680
- 15 DU HG, Yin LC, He M, Zhang GJ, Tian Y, Wang C, DU GA. Application of ulinastatin in severe craniocerebral injuries. *Chin J Traumatol* 2005; 8: 236-239
- 16 Molor-Erdene P, Okajima K, Isobe H, Uchiba M, Harada N, Shimozawa N, Okabe H. Inhibition of lipopolysaccharide-induced tissue factor expression in monocytes by urinary trypsin inhibitor *in vitro* and *in vivo*. *Thromb Haemost* 2005; 94: 136-45
- 17 Furukawa K, Kamimura T, Mahune Y, Ohota H, Yoshida T, Ishihara N, Tazaki K, Suzuki Y, Honda S, Ito K, Miki I, Suzuki K, Honma A. Two patients with severe alcoholic hepatitis accompanied by hypercytokinemia and granulocytic hyperelastosemia, successfully treated by intravenous infusion of urinastatine (Miraclid). *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 575-580
- 18 Itabashi K, Ito Y, Takahashi T, Ishii K, Sato K, Kakita A. Protective effects of urinary trypsin inhibitor (UTI) on hepatic microvasculature in hypotensive brain-dead rats. *Eur Surg Res* 2002; 34: 330-338
- 19 Yano T, Anraku S, Nakayama R, Ushijima K. Neuroprotective effect of urinary trypsin inhibitor against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Anesthesiology* 2003; 98: 465-473
- 20 Lin SD, Endo R, Kuroda H, Kondo K, Miura Y, Takikawa Y, Kato A, Suzuki K. Plasma and urine levels of urinary trypsin inhibitor in patients with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 327-332
- 21 Yu JR, Yan S, Liu XS, Wu YJ, Fu PF, Wu LH, Zheng SS. Attenuation of graft ischemia-reperfusion injury by urinary trypsin inhibitor in mouse intestinal transplantation. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1605-1609
- 22 罗宏武, 黄飞舟, 刘浔阳. 肝硬化出血患者血内皮素动态变化及乌司他丁疗效观察. *中华实验外科杂志* 2005; 22: 753-754
- 23 卢欣, 毛一雷, 桑新亭, 杨志英, 钟守先, 黄洁夫. 乌司他丁对不同范围肝脏切除影响的前瞻性临床研究. *中华普通外科杂志* 2005; 20: 727-729
- 24 樊理华, 王建平, 郑旺福, 陈碧岚, 刘子贵, 李军, 连庆泉. 术前预防性应用乌司他丁对肝切除术中血液保护作用的影响. *临床外科杂志* 2005; 13: 309-310
- 25 林胜璋, 郑志强, 吴伟军, 俞辉军, 游涛, 陈聪. 乌司他丁对大鼠肝缺血-再灌注损伤的保护作用. *中华急诊医学杂志* 2005; 14: 388-390

电编 李琪 编辑 潘伯荣