

· 论 著 ·

富氢液在肝移植手术患者腔静脉阻断期的肾功能保护

龙 云,王 品,曹 林,王 浩,陈 朴,赵建生

[摘要] **目的** 探究富氢液对于肝移植手术患者腔静脉阻断期肾功能的保护作用。**方法** 选取 60 例肝移植术患者,随机将其分为对照组($n=30$)和富氢液组($n=30$),麻醉诱导后分别经胃管注射 250 mL 的等渗盐水和富氢液。于麻醉诱导(T0)、新肝期(T3)以及术毕(T5)时分别采集 2 组患者的静脉血和尿液标本,并检测血清尿素氮(BUN)、血清肌酐(Cr)、肌酐清除率、白细胞介素-18(IL-18)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂(Cystain C)、肾损伤分子-1(KIM-1)以及中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)等指标。**结果** 2 组患者在 T3 和 T5 期血清 Cr 和 BUN 浓度较 T0 期升高,肌酐清除率下降,差异有统计学意义($P<0.05$);与对照组比较,富氢液组患者的血清 Cr [$(164.8\pm 18.4)\mu\text{mol/L}$ vs $(116.7\pm 14.8)\mu\text{mol/L}$]、BUN 浓度 [$(8.0\pm 2.7)\text{mmol/L}$ vs $(5.8\pm 1.3)\text{mmol/L}$]明显降低($P<0.05$),肌酐清除率 [$(73.2\pm 20.1)\text{mL/min}$ vs $(86.3\pm 18.4)\text{mL/min}$]明显升高($P<0.05$)。与对照组相比,富氢液组 IL-18、Cystain C、KIM-1 以及 NGAL 含量在 T0 期差异无统计学意义($P>0.05$),但在 T3 和 T5 期表达量均显著下降($P<0.05$)。**结论** 富氢液对于肝移植手术患者腔静脉阻断期肾功能有一定的保护作用。

[关键词] 富氢液;肝移植手术;肾功能保护

[中图分类号] R657.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2017)05-0461-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.05.004

Protective effect of hydrogen-rich liquid on renal function in liver transplantation with the blocking period of vena cava

LONG Yun, WANG Pin, CAO Lin, WANG Hao, CHEN Pu, ZHAO Jian-sheng

(Department of Anesthesiology, the 81th Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effect of hydrogen-rich liquid on renal function in liver transplantation with the blocking period of vena cava. **Methods** 60 patients with liver transplantation were randomly selected and divided into control group (group C, $n=30$) and hydrogen-rich group (group H, $n=30$). After induction of anesthesia, 250 mL of isotonic saline and hydrogen-rich liquid were injected via gastric tube respectively. During anesthesia induction (T0), new liver stage (T3) and post-operation (T5), venous blood and urine samples of 2 groups were collected. urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Cr), creatinine clearance rate, interleukin-18 (IL-18), cysteine protease inhibitors (Cystain C), renal injury molecule-1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-related apolipoprotein (NGAL) were measured. **Results** Compared with the T0 phase, the levels of Cr and BUN increased and the creatinine clearance rate decreased in T3 and T5 phases in the two groups. At the same time, the serum Cr [$(116.7\pm 14.8)\mu\text{mol/L}$ vs $(164.8\pm 18.4)\mu\text{mol/L}$] and BUN concentrations [$(5.8\pm 1.3)\text{mmol/L}$ vs $(8.0\pm 2.7)\text{mmol/L}$] and creatinine clearance rate [$(86.3\pm 18.4)\text{mL/min}$ vs $(73.2\pm 20.1)\text{mL/min}$] in the H group were better than those in the C group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with group C, the levels of IL-18, Cystain C, KIM-1 and NGAL in group H were not significantly different ($P>0.05$) in T0, but the expression levels of IL-18, Cystain C, KIM-1 and NGAL were significantly decreased in T3 and T5 ($P<0.05$). **Conclusion** Hydrogen-rich fluid has certain protective effect on renal function in liver transplantation with the blocking period of vena cava.

[Key words] Hydrogen-rich liquid; Liver transplantation surgery; Renal function protection

基金项目: 解放军八一医院院长基金(20131207)

作者单位: 210002 南京,南京中医药大学附属八一医院麻醉科

通信作者: 赵建生, E-mail: zhaojs@126.com

引用格式: 龙 云,王 品,曹 林,等.富氢液在肝移植手术患者腔静脉阻断期肾功能保护的研究[J].东南国防医药,2017,19(5):461-464.

肝移植手术由于创伤大、出血多以及肾功能损伤严重等情况,一直是麻醉医生关注的重点^[1]。手术大体可分为无肝前期、无肝期以及新肝期三个阶段,其中无肝期需切除肝脏并完全阻断下腔静脉和

门静脉,术中出血量较大,并引起肾脏血管收缩,肾血流灌注减少,肾小球滤过率下降,从而进一步造成肾功能严重损伤^[2-3]。因此,腔静脉阻断期对肾功能的保护是判断肝移植手术成功与否的关键之一。有研究报道,富氢液作为一种抗氧化剂,能够良好地在腔静脉阻断期控制应激反应,减少炎症因子的释放,对肾功能具有一定的保护作用^[4-5]。本研究拟评价富氢液对肝移植手术患者下腔静脉阻断期肾功能损伤有无保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2016 年 2 月至 2017 年 2 月期间 60 例肝移植术患者,采用随机数表法将其分为对照组($n=30$)和富氢液组($n=30$),麻醉诱导后分别给予患者经胃管注射 250 mL 等渗盐水和富氢液,新肝期再重复一次。具体操作方法如下:患者取仰卧位,口含温水 15~20 mL,待胃管插入约 14~16 cm 后,分次小口咽下温水,从而使得胃管随患者的吞咽动作顺利进入胃中。纳入标准:①首次行肝移植患者;②年龄为 30~60 岁,体重为 50~75 kg。排除标准:①伴有其他器官移植;②Cr、BUN 等相关检测指标异常;③患有房颤、室颤,无痛风以及糖尿病等内分泌性疾病。本研究已经通过医院医学伦理委员会的批准(批准号:81YY-KYLL-13-10),并与患者及其家属签订知情同意书。

1.2 麻醉方法 采用全身麻醉,所有患者的麻醉管理均由同一麻醉医师实施,所有患者均不使用术前药。患者入室后连接心电图、无创血压、经皮脉搏氧饱和度。全麻诱导采用咪达唑仑 0.05~0.10 mg/kg、舒芬太尼 0.5 μ g/kg、丙泊酚 1~2 mg/kg、顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg。经口气管内插管,机械控制通气,呼吸频率 10~12 次/min,潮气量 10 mL/kg,吸呼比 1:2,术中吸入氧浓度为 50%的混合气体,维持呼末二氧化碳 35~45 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。气管插管后桡动脉穿刺置管连接惠普监护仪,超声引导下右侧颈内静脉穿刺置管。麻醉维持采用舒芬太尼 20~40 μ g/(kg·min)、顺式阿曲库铵 0.10~0.15 mg/(kg·h),同时吸入 1%~3%七氟醚。为改善术中凝血功能,维持红细胞压积>25%、血红蛋白>80 g/L 以及血小板计数>70 $\times 10^9$ /L,需及时

补充浓缩红细胞、新鲜冰冻血浆以及血小板等。术中时刻检测血气以及电解质结果,并根据结果及时补充钠、钾、钙以及镁等微量元素以维持水电解质平衡。可适量静脉注射去氧肾上腺素以维持血流动力学稳定。

1.3 检测指标 于麻醉诱导后术前(T0)、新肝期(T3)以及术毕(T5)时分别采集 2 组患者的静脉血和尿液标本,离心后测定血清 BUN 和 Cr 的浓度,并计算肌酐清除率;采用日本 Wako 公司生产的试剂盒来测定尿蛋白浓度,同时采用免疫比浊法、比色法等测定尿液的 IL-18、半胱氨酸蛋白酶抑制剂(Cystain C)、肾损伤分子-1(KIM-1)以及中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)等指标。

1.4 统计学分析 应用 SPSS15.0 软件进行数据分析,计数资料采用百分比表示,数据对比采取 χ^2 检验,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

研究进行情况良好,60 例患者均已成功完成试验,无脱落病例。

2.1 一般情况比较 2 组患者在性别、年龄、无肝期时间以及手术时间上比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 肝移植手术患者一般资料比较

组别	n	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	无肝期时间 ($\bar{x}\pm s$,min)	手术时间 ($\bar{x}\pm s$,min)
对照组	30	23/7	44.3 \pm 12.4	167.2 \pm 15.8	592.4 \pm 101.2
富氢液组	30	24/6	43.7 \pm 13.6	170.1 \pm 14.8	590.5 \pm 98.6

2.2 血清 Cr、BUN 的浓度以及肌酐清除率的比较 2 组患者在 T3 和 T5 期血清 Cr 和 BUN 浓度较 T0 期升高,肌酐清除率下降,差异具有统计学意义($P<0.05$);同时,富氢液组患者的血清 Cr 和 BUN 浓度以及肌酐清除率情况均好于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 尿 IL-18、Cystain C、KIM-1 以及 NGAL 含量的比较 与对照组相比,富氢液组患者的 IL-18、Cystain C、KIM-1 以及 NGAL 含量在 T0 期差异无统计学意义($P>0.05$),但在 T3 和 T5 期表达量均显著下降($P<0.05$)。见表 3。

表 2 肝移植手术患者血清 Cr、BUN 浓度以及肌酐清除率的比较 ($\bar{x}\pm s$)

时间	血清 Cr ($\mu\text{mol/L}$)		BUN (mmol/L)		肌酐清除率 (mL/min)	
	对照组 ($n=30$)	富氢液组 ($n=30$)	对照组 ($n=30$)	富氢液组 ($n=30$)	对照组 ($n=30$)	富氢液组 ($n=30$)
T0	98.2 \pm 17.1	101.3 \pm 16.4 [*]	5.1 \pm 1.6	5.2 \pm 1.7 [*]	88.3 \pm 21.6	89.3 \pm 20.8 [*]
T3	178.3 \pm 13.8 [#]	144.2 \pm 13.6 ^{*#}	8.3 \pm 1.0 [#]	7.9 \pm 1.4 ^{*#}	59.2 \pm 16.4 [#]	58.9 \pm 13.2 ^{*#}
T5	164.8 \pm 18.4 [#]	116.7 \pm 14.8 ^{*#}	8.0 \pm 2.7 [#]	5.8 \pm 1.3 ^{*#}	73.2 \pm 20.1 [#]	86.3 \pm 18.4 ^{*#}

与对照组比较, ^{*} $P<0.05$; 与 T0 比较, [#] $P<0.05$

表 3 肝移植手术患者尿 IL-18、Cystain C、KIM-1 以及 NGAL 含量的比较 ($\bar{x}\pm s$)

时间	IL-18 (ng/L)		Cystain C (mg/L)		KIM-1 (ng/L)		NGAL	
	对照组 ($n=30$)	富氢液组 ($n=30$)	对照组 ($n=30$)	富氢液组 ($n=30$)	对照组 ($n=30$)	富氢液组 ($n=30$)	对照组 ($n=30$)	富氢液组 ($n=30$)
T0	142.1 \pm 23.7	146.3 \pm 25.1	1.2 \pm 0.1	1.3 \pm 0.1	21.9 \pm 4.1	25.1 \pm 6.3	1.6 \pm 0.7	1.4 \pm 0.5
T3	291.3 \pm 26.9	230.9 \pm 17.6 [*]	2.8 \pm 0.2	2.4 \pm 0.1 [*]	74.6 \pm 10.5	57.6 \pm 8.2 [*]	4.5 \pm 1.1	2.7 \pm 0.7 [*]
T5	342.9 \pm 26.3	174.2 \pm 14.3 [*]	4.4 \pm 0.3	3.7 \pm 0.2 [*]	98.9 \pm 12.4	72.1 \pm 7.5 [*]	7.4 \pm 2.2	4.3 \pm 0.9 [*]

与对照组比较, ^{*} $P<0.05$

3 讨论

肝移植是治疗终末期肝病最有效的治疗手段^[6]。目前,临床上多采用 Xu 等^[7]创建的肝后腔静脉成形肝移植术,通过完全阻断患者的下腔静脉,具有易于分离病肝,降低出血量,减少手术时间等优点,但与此同时,患者的下腔静脉被完全阻断,回心血量急剧降低,血流动力学不稳,水电解质失衡,从而对患者的肾脏功能造成严重的损伤^[8]。因此,如何能够在肝移植手术的腔静脉阻断期对肾功能予以保护是医学研究人员关注的重点所在^[9]。传统的临床方法是通过静脉转流,这种方法能够在一定程度上平稳血流动力学,改善肾脏组织灌注,但术后容易产生血栓、凝血障碍以及脏器衰竭等多种严重的并发症,因此并不受广大临床医师的推崇。有报道表明^[10],富氢液作为一种具有强抗氧化损伤的药物,能够在腔静脉阻断期对肾功能进行保护。本文就此问题作出深入研究,这无疑将为肝移植患者的治疗康复注入了新的希望。

从本文的研究结果可以看出,与 T0 期相比,2 组患者在 T3 和 T5 期血清 Cr 和 BUN 浓度升高,肌酐清除率下降,同时,富氢液组患者的血清 Cr 和 BUN 浓度以及肌酐清除率情况均要好于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,富氢液组患者的 IL-18、Cystain C、KIM-1 以及 NGAL 含量在 T0 期无明显差异($P>0.05$),但在 T3 和 T5 期表达量均显著下降($P<0.05$)。2 组患者的各项指标

在术后均有所改变,这提示出腔静脉阻断期对肾功能造成了一定程度的损伤,但富氢液组患者的情况显然要好于对照组,这也表明富氢液的运用对肾功能具有一定的保护作用。

笔者就此问题作出进一步分析,总结如下:氢气具有还原性,能直接与氧化成分反应,同时也很易燃,曾用作航天飞机的推进剂。氢气是质量最轻的气体,分子小且呈电中性,很容易扩散,能轻易地穿过细胞膜及细胞器膜。由于氢气麻醉性小,在减压环境下不易产生气泡,已被广泛用于预防潜水员减压病的发生。Ohsawa 等^[5]研究发现氢气的抗氧化特性在临床治疗特别在缺血再灌注损伤方面有广阔的应用前景,为氢气的临床应用提供了新的思路。富氢液即氢气溶解度达到饱和的等渗盐水,氢浓度为 0.6 mmol/L [制备方法^[11]:运用自制装置使氢气在 0.4 mPa 压力下溶解于等渗盐水中,以达到饱和;饱和氢水(氢浓度 0.6 mmol/L),在正常气压下储存于 4℃ 冰箱] 的富氢液作为抗氧化剂,能减少氧自由基反应,从而减少局部脑缺血的损伤^[12-13]。而腔静脉阻断期肾脏组织血流量减少,血管收缩,再灌注能力下降,从而造成肾小球滤过率降低,肾脏组织内氧自由基大量堆积。肾脏组织内氧自由基的大量堆积容易引起细胞膜的脂质过氧化,细胞膜的通透性增加,渗透增多,从而造成细胞进一步损伤。富氢液具有抗氧化应激及抗凋亡特性,能够稳定细胞膜的通透性,从而有效地减少

氧自由基对细胞的损伤。刘乐乐等^[14]报道在肝移植手术中应用乌司他丁能够明显降低新肝期丙二醛和微球蛋白的含量,这与本文的研究结果具有很好的相似性。

综上所述,肝移植手术中腔静脉阻断期会对肾功能造成一定的损伤,而富氢液的应用,则能够在一定程度上减少肾功能的损伤。

【参考文献】

- [1] 王建星,刘亚玲,狄长安,等.持续肾替代治疗在肝移植术后急性肾损伤的应用[J].中华肝胆外科杂志,2015,21(1):39-43.
- [2] 程文,高建平,张征宇,等.177例后腹腔镜肾根治性切除的临床分析[J].医学研究生学报,2011,24(9):937-940.
- [3] 章琦.肝移植术后早期急性肾损伤危险因素及诊断分析[D].南昌大学医学院,2015.
- [4] 吴莉,杜洪印,喻文立,等.Nrf2/HO-1信号通路在饱和氢盐水减轻大鼠原位肝移植术后急性肾损伤中的作用[J].中华麻醉学杂志,2016,36(7):796-800.
- [5] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, *et al.* Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals[J].Nat Med, 2007, 13(6):688-694.
- [6] Cai J, Kang Z, Liu K, *et al.* Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model[J]. Brain Res, 2009, 1256:129-137.
- [7] Xu J, Hong JC, Busuttil RW. Cardiac tamponade following liver transplantation after intrapericardial control of the suprahepatic vena cava[J]. Liver Transpl, 2015, 21(3):339-343.
- [8] 杜洪印.富氢生理盐水对大鼠原位肝移植术后急性肾损伤的保护作用及其机制研[C].中国中西医结合麻醉学会年会暨全国中西医结合麻醉学术研讨会、江苏省中西医结合学会麻醉专业委员会成立大会,2015.
- [9] 田敏.肝移植术后钙调磷酸酶抑制剂相关性肾损伤所致高钾血症的诊断与治疗[J].中华移植杂志(电子版),2016,10(1):37-40.
- [10] 张宇,李兵,杜伟忠,等.右美托咪定对肝移植手术中肾功能的影响[J].临床麻醉学杂志,2016,32(2):130-133.
- [11] 贺强,李立新,陈大志,等.乌司他丁对背驮式肝移植术后早期肾功能的保护作用[J].中华普通外科杂志,2009,24(11):940-941.
- [12] 宋潇,张婷,邵翠杰,等.富氢液对大鼠慢性炎性痛的影响[J].中华麻醉学杂志,2015,35(3):333-335.
- [13] 李永生,江时森,屈健,等.经皮血管内支架置入治疗下腔静脉闭塞[J].医学研究生学报,2005,18(增刊):62-63.
- [14] 刘乐乐,傅诚章,朱建民,等.乌司他丁在肝移植术中对肾损伤的保护作用[J].中国急救医学,2005,25(7):483-485.

(收稿日期:2017-04-24; 修回日期:2017-07-07)

(本文编辑:叶华珍; 英文编辑:王建东)