doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.08.029

体外循环心脏手术患者肝功能的表达水平及腺苷蛋氨酸的干预机制研究*

李选发[1] 唐婧英[2] 徐志新[1] 刘丽丽[1] 韦雪梅[1]

（1 海南医学院第二附属医院麻醉科 海南 海口 570311；2 海南省人民医院麻醉科 海南 海口 570311）

摘要 目的：探讨体外循环心脏手术患者肝功能的表达水平及腺苷蛋氨酸的干预机制。**方法：**选取 2017 年 5 月至 2018 年 6 月在海南医学院第二附属医院接受体外循环心脏手术的患者 184 例，根据随机数字表法分为观察组及对照组各 92 例，分别比较术前、术后所有患者肝功能指标水平。术后对照组患者给予生理盐水干预 7d，观察组患者给予腺苷蛋氨酸干预 7d，比较两组患者干预 7d 后肝功能指标、炎症反应指标以及心肌损伤指标水平。**结果：**术前患者的总胆红素（TBI）、直接胆红素（DBI）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）水平均显著低于术后，差异均有统计学意义（*P<0.05*）。干预 7d 后观察组患者的 TBI、DBI、ALT、AST、血清肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）、白细胞介素 -8（IL-8）、肌酸激酶同工酶（CK-MB）、肌钙蛋白（cTnT）水平均显著低于对照组，而白细胞介素 -10（IL-10）水平显著高于对照组，差异均有统计学意义（*P<0.05*）。观察组不良反应发生率为 7.61%（7/92），与对照组的 2.17%（2/92）相比，差异无统计学意义（*P>0.05*）。**结论：**体外循环心脏手术会对患者肝功能造成一定程度的损害，而腺苷蛋氨酸对患者的肝功能以及心肌组织均有一定的保护作用，同时能减轻炎症反应程度，无严重药物不良反应发生。

关键词：体外循环；心脏手术；腺苷蛋氨酸；肝功能；炎症反应；心肌损伤

中图分类号：R654 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2019)08-1529-04

Expression Level of Liver Function in Patients of Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass and Intervention Mechanism of Ademetionine*

LI Xuan-fa[1], TANG Jing-ying[2], XU Zhi-xin[1], LIU Li-li[1], WEI Xue-mei[1]

(1 Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, 570311, China;

2 Department of Anesthesiology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan, 570311, China)

ABSTRACT Objective: To study the expression level of liver function in patients of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and the intervention mechanism of ademetionine. **Methods:** A total of 184 patients underwent cardiopulmonary bypass surgery in the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University from May 2017 to June 2018 were selected, and were divided into observation group and the control group according to random number table method, with 92 cases in each group. The liver function indexes levels of all the patients before and after operation were compared respectively. After surgery, the patients in the control group were given saline intervention for 7d, and the patients in the observation group were given ademetionine intervention for 7d. The liver function indexes, inflammatory response indexes and myocardial injury indexes between the two groups were compared after seven days of intervention. **Results:** The total bilirubin (TBI), direct bilirubin (DBI), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) levels before surgery were significantly lower than those after surgery, the differences were statistically significant (*P<0.05*). After seven days of intervention, the TBI, DBI, ALT, AST, serum tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-8 (IL-8), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), cardiac troponin T (cTnT) levels of observation group were significantly lower than those of the control group,and the interleukin-10 (IL-10) level of observation group was significantly higher than that of the control group, the differences were statistically significant (*P<0.05*). The incidence of adverse reactions in the observation group was 7.61%(7/92), and there was no significant difference compared with 2.17% (2/92) in the control group (*P>0.05*). **Conclusion:** Cardiopulmonary bypass surgery can cause some damage to liver function, but ademetionine has certain protective effect in the patients' liver function and myocardial tissue and can reduce the degree of inflammatory reaction at the same time, without serious adverse drug reaction.

Key words: Cardiopulmonary bypass; Cardiac surgery; Ademetionine; Liver function; Inflammatory reaction; Myocardial injury

Chinese Library Classification(CLC): R654 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2019)08-1529-04

前言

心脏手术由于受体外循环这个无法避免的因素影响，会对患者的肝、心、肺等脏器以及凝血机制造成不同程度的损害[1-3]。

* 基金项目：海南省卫计委卫生科研项目（A2015927835）

作者简介：李选发（1984-），男，本科，主治医师，从事临床麻醉方面的研究，E-mail: kwegio@163.com

(收稿日期：2018-07-30 接受日期：2018-08-23)

有研究报道显示，部分患者在术后均会出现肝功能异常情况，如不给予及时有效的干预，甚至会导致肝功能衰竭，严重影响患者的生活质量[4,5]。因此，寻找一种有效的干预手段，对改善患者术后的肝功能以及预后均有极其重要的意义。总胆红素（total bilirubin，TBI）、直接胆红素（direct bilirubin，DBI）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）及天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）均为临床常用的肝功能检测指标，已被广泛地应用于对患者肝功能情况的评价[6,7]。腺苷蛋氨酸是在人体组织及体液内普遍存在的一类生理活性分子，额外补充能够防止腺苷蛋氨酸合成酶的缺乏，对患者的肝功能具有较好的调节作用[8,9]。鉴于此，本文通过研究体外循环心脏手术患者肝功能的表达水平及腺苷蛋氨酸的干预机制，旨在为体外循环心脏手术患者肝功能的改善提供数据支持，现将结果进行如下报道。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2017 年 5 月至 2018 年 6 月在海南医学院第二附属医院接受体外循环心脏手术的患者 184 例。纳入标准[10]：(1)年龄≥ 18 岁；(2)术前肝功能正常；(3)无长期服用影响肝功能药物史。排除标准：(1)严重的心肾肺功能不全者；(2)入院前接受过激素或免疫调节剂治疗者；(3) 对腺苷蛋氨酸药物过敏者；(4)精神失常者。根据随机数字表法分为观察组及对照组各 92 例。其中观察组男 52 例，女 40 例，年龄 25-78 岁，平均(52.39± 11.32)岁；体外循环时间 50-95 min，平均(71.38± 12.34)min；手术类型：二尖瓣置换术 37 例，二尖瓣成形术 7 例，先天性心脏病畸形矫正术 4 例，主动脉瓣置换术 30 例，二尖瓣 + 主动脉瓣置换术 14 例。对照组男 49 例，女 43 例，年龄 27-75 岁，平均（50.57± 11.49）岁；体外循环时间 51-93 min，平均（70.18± 21.24）min；手术类型：二尖瓣置换术 36 例，二尖瓣成形术 6 例，先天性心脏病畸形矫正术 5 例，主动脉瓣置换术 30 例，二尖瓣 + 主动脉瓣置换术 15 例。两组患者在年龄、性别、体外循环时间、手术类型等方面对比无统计学差异（$P>0.05$），具有可比性。所有患者均已对本次研究知情同意，且签署了同意书。海南医学院第二附属医院的伦理委员会已评审通过。

1.2 研究方法

术后对照组患者给予生理盐水干预，剂量为 3 mg/kg，每日 2 次，连续干预 7d。观察组患者术后给予腺苷蛋氨酸（浙江震元制药有限公司，国药准字：H20140078）干预，具体方法、剂量均与对照组相同。

1.3 观察指标

分别比较术前、术后所有患者肝功能指标 TBI、DBI、ALT、AST 水平，干预 7d 后对比观察组及对照组肝功能指标水平以及血清肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素 -8（interleukin-8，IL-8）、白细胞介素 -10（interleukin-10，IL-10）、肌酸激酶同工酶（creatine kinase isoenzyme，CK-MB）、肌钙蛋白（cardiac troponin T，cTnT）水平。其中肝功能指标、CK-MB、cTnT 均采用日立公司的 7180 型全自动生化分析仪检测。血清 TNF-α、IL-8、IL-10 水平均采用酶联免疫吸附法（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）进行检测，相关试剂盒购自深圳晶美公司。观察两组药物不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS21.0 统计软件进行。性别比例、手术类型等计数资料以率的形式表示并采用卡方检验，肝功能指标、炎症因子等计量资料对比予以 t 检验，以均数± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后所有患者的肝功能指标水平对比

术前患者 TBI、DBI、ALT、AST 水平均显著低于术后，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见下表 1。

表 1 手术前后所有患者的肝功能指标水平对比（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Comparison of liver function indexes in all patients before and after operation（$\bar{x}\pm s$）

Times	n	TBI（μmol/L）	DBI（μmol/L）	ALT（IU/L）	AST（IU/L）
Before surgery	184	25.32± 4.16	4.78± 2.34	33.29± 11.47	32.82± 11.29
After surgery	184	44.27± 5.85	8.76± 4.83	64.41± 18.93	62.94± 17.53
t	-	36.094	10.194	19.174	19.651
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 干预 7d 后两组患者肝功能指标水平对比

干预 7d 后观察组患者的 TBI、DBI、ALT、AST 水平均显著低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见下表 2。

2.3 干预 7d 后两组患者血清炎症因子、CK-MB、cTnT 水平对比

干预 7d 后观察组血清 TNF-α、IL-8、CK-MB、cTnT 水平均显著低于对照组，而 IL-10 水平显著高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见下表 3。

2.4 药物不良反应发生情况比较

观察组输注腺苷蛋氨酸后有 5 例出现恶心不适，2 例出现低钾血症，均给予相应治疗后有所好转，不良反应发生率为 7.61%（7/92），对照组有 2 例出现呕吐现象，不良反应发生率为 2.17%（2/92），两组比较无统计学差异（x^2=2.921，P=0.087）。

3 讨论

由于体外循环心脏手术患者在术后需长期服用抗凝药物治疗，因此，如果患者发生肝功能损伤，不但会对抗凝药物的服用以及治疗方案调整造成严重影响，而且一旦发生肝功能衰竭，缺乏有效的处理方式，易导致患者死亡[11-13]。有研究报道表

表 2 干预 7d 后两组患者肝功能指标水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of liver function indexes between two groups after seven days of intervention($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	TBI(μmol/L)	DBI(μmol/L)	ALT(IU/L)	AST(IU/L)
Observation group	92	28.76± 4.93	5.39± 2.42	37.84± 12.29	38.15± 11.96
Control group	92	38.24± 5.67	6.68± 3.64	51.63± 15.37	52.31± 13.57
t	-	12.246	2.882	6.764	7.568
P	-	0.000	0.004	0.000	0.000

表 3 干预 7d 后两组患者血清炎症因子、CK-MB、cTnT 水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum inflammatory factors,CK-MB and cTnT levels between two groups after seven days of intervention($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	TNF-α(ng/mL)	IL-8(ng/mL)	IL-10(ng/mL)	CK-MB(μg/L)	cTnT(μg/L)
Observation group	92	1.69± 0.15	0.21± 0.12	50.92± 5.33	40.87± 7.46	0.54± 0.19
Control group	92	2.18± 0.17	0.39± 0.11	38.27± 4.05	48.52± 8.35	1.08± 0.26
t	-	20.730	6.782	18.345	6.642	21.448
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

明,体外循环心脏手术会对患者肝功能的多个生化指标造成影响,从而对肝脏的合成、代谢以及排泄等一系列功能造成损害,甚至会破坏肝胆管上皮以及肝细胞的完整性,严重影响患者临床治疗效果及预后[14-16]。其中导致患者发生肝功能损伤的主要原因包括体外循环时间、手术出血量以及术后低心排血量等因素[17,18]。且有研究报道认为,体外循环心脏手术会使得患者血清炎性因子水平增高,从而出现一定程度的炎症反应,对器官组织造成炎症损害[19,20]。同时也会对患者的心肌组织造成一定损害,影响患者的手术疗效[21,22]。由此,对患者实施有效的干预措施显得尤为重要。

本研究结果发现手术前患者的 TBI、DBI、ALT、AST 水平均显著低于手术后（$P<0.05$）。这与以往的研究报道具有一致性，说明了体外循环心脏手术会对患者的肝功能造成一定损害[23]。分析原因主要可能与患者在接受体外循环心脏手术过程中产生的低血流灌注、炎症反应以及栓塞等因素有关。其中低血流灌注可通过血液稀释、低温、缩血管物质水平的变化以及缺血再灌注等对患者肝细胞造成的损伤。如体外循环手术结束后,患者的肝血流逐渐恢复,此时氧自由基和花生四烯酸的激活可能导致肝血流减少,严重时可致肝细胞坏死[24]。与此同时,干预后观察组患者的 TBI、DBI、ALT、AST 水平均显著低于对照组($P<0.05$)。这提示了采用腺苷蛋氨酸对体外循环手术患者进行干预,可对患者肝功能提供一定的保护作用。究其原因,我们认为腺苷蛋氨酸的主要活性成分为腺苷蛋氨酸 -1,4- 二磺酸盐，其可有效恢复患者肝细胞的转甲基以及转流基的作用,进一步促进患者的肝功能恢复,是目前临床上用以治疗体外循环心脏手术后发生肝功能损害的有效药物[25]。另有研究报道显示[26,27],腺苷蛋氨酸参与了谷胱甘肽的生成,在一定程度上有利于肝脏内谷胱甘肽的含量增加,从而达到增强肝脏解毒功能的作用,进一步有效促进黄疸的消退,促进患者肝功能恢复。此外,干预后观察组血清 TNF-α、IL-8 水平均显著低于对照组,而 IL-10 水平显著高于对照组。这表明了腺苷蛋氨酸干预可显著减轻患者炎症反应，从而降低炎症对器官组织所造成的损害。其中主要作用机制可能是腺苷蛋氨酸可通过对核因子 -kB 介导的炎症信号途径产生抑制作用,从而增强了抗炎因子的基因表达[28,29]。另外,CK-MB、cTnT 均是临床上用来反映患者心肌损伤的敏感指标 [30]。而本文结果显示，干预后观察组血清 CK-MB、cTnT 水平均显著低于对照组。这提示了腺苷蛋氨酸干预对患者的心肌组织具有一定的保护作用,可显著减轻体外循环引发的心肌损伤。两组不良反应率比较无统计学差异,说明腺苷蛋氨酸的用药安全性较好。

综上所述,体外循环心脏手术会对患者肝功能造成一定程度的损害,而腺苷蛋氨酸可有效促进患者肝功能的恢复,同时对心肌组织具有一定的保护作用,且能减轻体外循环所导致的炎症反应,有助于患者早日康复。

参 考 文 献(References)

[1] Ali JM, Miles LF, Abu-Omar Y, et al. Global Cardioplegia Practices: Results from the Global Cardiopulmonary Bypass Survey [J]. J Extra Corpor Technol, 2018, 50(2): 83-93

[2] Sturmer D, Beaty C, Clingan S, et al. Recent innovations in perfusion and cardiopulmonary bypass for neonatal and infant cardiac surgery [J]. Transl Pediatr, 2018, 7(2): 139-150

[3] Moreira R, Jacinto T, Neves P, et al. Predictors of Acute Kidney Injury in the Postoperative Period of Cardiac Surgery Associated with Cardiopulmonary Bypass[J]. Rev Port Cir Cardiotorac Vasc, 2017, 24 (3-4): 154

[4] Sandrikov VA, Dzeranova AN, Fedulova SV, et al. Assessment of liver function with transesophageal echocardiography heart surgery with cardiopulmonary bypass[J]. Anesteziol Reanimatol, 2016, 61(1): 4-7

[5] Sabzi F, Faraji R. Liver Function Tests Following Open Cardiac Surgery[J]. J Cardiovasc Thorac Res, 2015, 7(2): 49-54

[6] 唐碧波,戴丽星,胡东辉,等.血浆置换与血浆灌流联合治疗肝衰竭的疗效及对炎症因子及肝功能的影响[J].现代生物医学进展, 2017, 17(25): 4904-4907

[7] Hong YS, Sinn DH, Gwak GY, et al. Characteristics and outcomes of chronic liver disease patients with acute deteriorated liver function by severity of underlying liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2016,

22(14): 3785-3792

[8] Hao X, Zhou M, Li H, et al. Novel immunoassays to detect methionine adenosyltransferase activity and quantify S-adenosylmethionine [J]. FEBS Lett, 2017, 591(8): 1114-1125

[9] 梁建英,李林,李双良,等.腺苷蛋氨酸治疗重型肝炎对血清学指标及不良反应的影响[J].西部医学, 2017, 29(1): 93-96

[10] Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 66(2): 65-70

[11] Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris VA, et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines-Anticoagulation During Cardiopulmonary Bypass [J]. Ann Thorac Surg, 2018, 105(2): 650-662

[12] Miles LF, Coulson TG, Galhardo C, et al. Pump Priming Practices and Anticoagulation in Cardiac Surgery: Results From the Global Cardiopulmonary Bypass Survey [J]. Anesth Analg, 2017, 125(6): 1871-1877

[13] McNair E, Marcoux JA, Bally C, et al. Bivalirudin as an adjunctive anticoagulant to heparin in the treatment of heparin resistance during cardiopulmonary bypass-assisted cardiac surgery[J]. Perfusion, 2016, 31(3): 189-199

[14] Gatt P, Galea SA, Busuttil W, et al. Bivalirudin as an Alternative Anticoagulant for Cardiopulmonary Bypass During Adult Cardiac Surgery-A Change in Practice [J]. J Extra Corpor Technol, 2017, 49(1): 49-53

[15] Scheiermann P, Czerner S, Kaspar M, et al. Combined Lung and Liver Transplantation With Extracorporeal Membrane Oxygenation Instead of Cardiopulmonary Bypass [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2016, 30(2): 437-442

[16] Ohta M, Nakanishi C, Kawagishi N, et al. Surgical resection of recurrent extrahepatic hepatocellular carcinoma with tumor thrombus extending into the right atrium under cardiopulmonary bypass: a case report and review of the literature[J]. Surg Case Rep, 2016, 2(1): 110

[17] Diab OA, Kamel J, Abd-Elhamid AA. Predictors of intravenous amiodarone induced liver injury[J]. Egypt Heart J, 2017, 69(1): 45-54

[18] Ferrajolo C, Scavone C, Donati M, et al. Antidepressant-Induced Acute Liver Injury: A Case-Control Study in an Italian Inpatient Population[J]. Drug Saf, 2018, 41(1): 95-102

[19] Floh AA, Nakada M, La Rotta G, et al. Systemic inflammation increases energy expenditure following pediatric cardiopulmonary bypass[J]. Pediatr Crit Care Med, 2015, 16(4): 343-351

[20] 黎笔熙,朱水波,殷桂林,等.盐酸戊乙奎醚对体外循环心脏手术患者全身炎症反应的影响 [J]. 中国体外循环杂志, 2016, 14(4): 222-225

[21] Chávez-Tostado M, Carrillo-Llamas F, Martínez-Gutiérrez PE, et al. Oral glutamine reduces myocardial damage after coronary revascularization under cardiopulmonary bypass. A randomized clinical trial[J]. Nutr Hosp, 2017, 34(2): 277-283

[22] Yang XL, Wang D, Zhang GY, et al. Comparison of the myocardial protective effect of sevoflurane versus propofol in patients undergoing heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass [J]. BMC Anesthesiol, 2017, 17(1): 37

[23] Jadrijevi¿ S, Šuman O, Jakus DM, et al. Ex vivo liver resection with replacement of inferior vena cava without the use of cardiopulmonary bypass in a patient with metastatic adrenocortical carcinoma [J]. Int J Urol, 2017, 24(2): 166-167

[24] 蔡璐,武婷.婴幼儿体外循环心脏直视手术的血液保护策略[J].天津医药, 2018, 46(5): 493-496

[25] Hao X, Huang Y, Qiu M, et al. Immunoassay of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine: the methylation index as a biomarker for disease and health status[J]. BMC Res Notes, 2016, 9(1): 498

[26] Lee SY, Ko KS. Effects of S-Adenosylmethionine and Its Combinations With Taurine and/or Betaine onGlutathione Homeostasis in Ethanol-induced Acute Hepatotoxicity [J]. J Cancer Prev, 2016, 21(3): 164-172

[27] Li Q, Cui J, Fang C, et al. S-Adenosylmethionine Attenuates Oxidative Stress and Neuroinflammation Induced by Amyloid-β Through Modulation of Glutathione Metabolism[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 58(2): 549-558

[28] 樊阳阳,张京京,王影.S-腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床疗效及对肝功能、炎症因子的影响[J].药物评价研究, 2018, 41(2): 267-271

[29] Li Q, Cui J, Fang C, et al. S-Adenosylmethionine Attenuates Oxidative Stress and Neuroinflammation Induced by Amyloid-β Through Modulation of Glutathione Metabolism[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 58(2): 549-558

[30] 罗志方,江美兰,李章红,等.胸腔镜心脏手术中应用参麦注射液防治体外循环心肌缺血再灌注损伤的临床研究 [J]. 中国内镜杂志, 2018, 24(3): 22-26