

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.01124

• 短篇论著 •

# 乳果糖和前列腺素 E<sub>1</sub> 对恶性梗阻性黄疸患者术后肾功能的保护作用

## Protective effect of lactulose and PGE<sub>1</sub> on renal function after operation for malignant obstructive jaundice

王若乔<sup>1</sup>, 叶志霞<sup>2\*</sup>, 李丽<sup>3</sup>, 马瑞珩<sup>1</sup>, 田莉莉<sup>1</sup>

1. 第二军医大学东方肝胆外科医院研究生队, 上海 200438

2. 第二军医大学东方肝胆外科医院护理部, 上海 200438

3. 第二军医大学东方肝胆外科医院麻醉科, 上海 200438

**[摘要]** 目的: 观察乳果糖和前列腺素 E<sub>1</sub> 对恶性梗阻性黄疸患者术后肾功能保护的干预效应。方法: 将 48 例恶性梗阻性黄疸患者随机分为乳果糖治疗组、前列腺素 E<sub>1</sub> 治疗组、乳果糖和前列腺素 E<sub>1</sub> 合用组以及对照组, 每组 12 例。分别于患者入院后 1 d 及术后 1、2、3、7 d 清晨 6:00 抽取外周静脉血, 观察血中内毒素水平及肌酐(Cr)、尿素(urea)变化情况。结果: 恶性梗阻性黄疸患者血中内毒素水平明显升高( $P < 0.01$ ); 两药合用组患者血中内毒素、Cr、BUN 水平与对照组有统计学差异( $P < 0.01$ ); 单独使用一种药物组患者血中内毒素水平与对照组有统计学差异, 但 Cr、BUN 值与对照组无统计学差异。结论: 乳果糖、前列腺素 E<sub>1</sub> 均可以降低恶性梗阻性黄疸患者血中内毒素水平( $P < 0.01$ ), 对肾功能亦有保护作用; 两种药物合用时其临床效果更加明显。

**[关键词]** 乳果糖; 前列腺素 E<sub>1</sub>; 内毒素血症; 肾功能; 梗阻性黄疸

**[中图分类号]** R 657.4      **[文献标志码]** B      **[文章编号]** 0258-879X(2008)09-1124-02

恶性梗阻性黄疸患者术后易发生急性肾功能衰竭(acute renal failure, ARF), 目前已越来越受到临床医务人员的重视。有文献报道: 恶性梗阻性黄疸患者术后急性肾功能衰竭的发生率为 5%~10%, 且一旦发生, 病死率可高达 68%, 但其发生的确切机制尚未完全明确<sup>[1]</sup>。有研究<sup>[2]</sup>认为, 内毒素血症(endotoxaemia, ETM)可能是导致恶性梗阻性黄疸患者术后肾功能衰竭的主要原因之一。乳果糖能有效降低血浆内毒素(ET)水平, 而前列腺素 E<sub>1</sub> 是一种血管活性药物, 可以通过增加血管平滑肌细胞内的 cAMP 含量, 发挥强大的扩血管作用, 从而增加肾血流量, 保护肾功能。本研究通过对恶性梗阻性黄疸患者手术前后血清中 ET 含量及患者肾脏功能指标的变化进行同步观察, 以判断乳果糖、前列腺素以及两者合用对该类患者术后 ET 水平的影响以及肾功能保护的效应。

### 1 资料和方法

**1.1 研究对象与分组** 选取我院 2007 年 3 至 8 月恶性梗阻性黄疸进行外科手术治疗的患者, 均无泌尿系统疾病史及急性梗阻性化脓性胆管炎征象, 共 48 例完成本试验。男性 31 例, 女性 17 例, 年龄 41~75 岁, 平均年龄(63±19)岁。血清总胆红素为 55.5~345.5 μmol/L, 平均(150.1±87.6) μmol/L。手术病理标本证实: 胰头癌 19 例, 胆管癌 13 例, 壶腹癌 9 例, 胆囊癌 7 例。手术方式主要包括胆囊及肝外胆管切除、肝门空肠 Roux-en-Y 吻合术, 胰十二指肠切除术, 肝门

部胆管癌根治术, 胆囊癌根治、胆总管切开+T 管引流术。按照入院时间顺序随机分组, 每组 12 例。其中 A 组于手术后第 1 日开始应用乳果糖(苏威制药)15 mg, 胃管注入, 每日 3 次, 连用 3 d; 前列腺素 E<sub>1</sub> (商品名凯时, 北京泰德制药有限公司)10 μg, 缓慢静滴, 每日 2 次, 连用 3 d。B 组单用乳果糖, C 组单用凯时, 用法同 A 组。D 组为对照, 手术后不额外使用上述 2 种药物。

**1.2 检测项目** 各组患者于入院后第 1 日及术后第 1、2、3、7 日清晨 6:00 空腹抽取外周静脉血检测 ET、血肌酐(Cr)、尿素(urea)等指标。血浆 ET 测定方法: 取 4 ml 血标本离心 5 min, 留取 0.4 ml 血浆置于 -20℃ 冰箱保存, 统一送上海伊华生物医学有限公司测定。血 Cr、BUN 由日立 7600 全自动生化分析仪测定, 试剂由日本 Wako 公司提供。

**1.3 统计学处理** 采用统计软件 SPSS 13.0 进行数据分析, 所有计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 计算各组资料手术前后的变化率, 排秩次后进行球对称检验, 符合重复测量多因素方差分析条件, 进而进行重复测量两因素方差分析。

### 2 结果

手术后 A、B、C 3 个加药组均比对照组 D 的 ET 水平明显降低( $P < 0.01$ ), A 组比 B、C 组下降明显( $P < 0.001$ ), B、C 两组之间无统计学差异。手术后 A 组 Cr 水平比 B、C、D 组明显降低( $P < 0.01$ ), B 组第 3 日时也比 D 组明显降低

**[收稿日期]** 2008-03-01      **[接受日期]** 2008-07-08

**[基金项目]** 上海市科学技术委员会科研计划项目(054119531). Supported by the Scientific Research Project of Science and Technology Committee of Shanghai Municipal Government(054119531).

**[作者简介]** 王若乔, 硕士生, 护师. E-mail: wangruoqiao@hotmail.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-25070831, E-mail: ehbhhlb@163.com

( $P < 0.01$ )。A、B、C组 Urea 水平与 D组在术后第3、7日明显下降( $P < 0.01$ )。详见表1。

表1 各组手术前后血浆内毒素、肌酐、尿素水平变化及比较

( $n = 12, \bar{x} \pm s$ )

指标	入院时	术后 t/d			
		1	2	3	7
血浆内毒素 Eu/ml					
A	0.37±0.15	0.29±0.12* *△△▲▲	0.20±0.12* *△△▲▲	0.13±0.09* *△△▲▲	0.07±0.08* *△△▲▲
B	0.40±0.14	0.38±0.16△▲▲	0.36±0.15▲▲	0.33±0.14▲▲	0.29±0.14▲▲
C	0.38±0.17	0.37±0.17▲▲	0.35±0.17▲▲	0.32±0.17▲▲	0.31±0.16▲▲
D	0.37±0.15	0.37±0.15	0.37±0.15	0.37±0.14	0.37±0.15
肌酐 c <sub>B</sub> /(μmol·L <sup>-1</sup> )					
A	81±14	75±15* *△△▲▲	69±15* *△△▲▲	66±15* *△△▲▲	60±15* *△△▲▲
B	78±15	76±13	75±13	73±13▲▲	71±13
C	77±17	76±15	75±13	74±13	73±12
D	82±23	81±22	80±21	80±19	78±20
尿素 c <sub>B</sub> /(μmol·L <sup>-1</sup> )					
A	5.5±1.2	5.7±1.4* *△△▲▲	7.1±1.7	5.8±1.7▲▲	4.6±1.4▲▲
B	5.9±2.0	5.7±2.0	7.4±2.1	6.7±2.2▲▲	6.1±1.6▲▲
C	5.2±2.1	6.1±3.0	7.1±3.1	7.3±2.1▲▲	7.5±3.5▲▲
D	5.1±1.6	5.8±2.3	8.2±2.8	9.1±3.3	9.6±4.0

\* \*  $P < 0.01$  与同日 B组比较;△ $P < 0.05$ ,△△ $P < 0.01$  与同日 C组比较;▲▲ $P < 0.01$  与同日 D组比较

### 3 讨论

ET 是大量存在于肠内革兰阴性菌细胞壁上的一种脂多糖,正常状态来自胆汁的胆酸、胆盐和分泌性免疫球蛋白 A(s-IgA)能抑制肠内菌群过度繁殖和 ET 产生,维持肠黏膜屏障的完整,并阻止 ET 吸收。资料表明:梗阻性黄疸时 ETM 发生较为普遍,大约一半的患者外周血 ET 水平升高<sup>[3-4]</sup>。关于 ET 的来源,目前大部分学者认可肠源性学说。即梗阻时肠肝循环中断,缺乏胆盐及 s-IgA,肠内菌群失调,ET 产生增加,灭活减弱,黏膜屏障受损加上胆汁返流入血,高浓度胆红素毒性作用,使肝 Kupffer 细胞功能抑制,不能有效阻止门脉血中内毒素溢入外周血,造成 ETM,即为肠源性 ET<sup>[5]</sup>。有文献<sup>[6]</sup>报道,ET 内毒素水平增高时易导致急性肾衰竭(ARF)的发生,因此,有效控制血浆 ET 含量可能对降低恶性梗阻性黄疸患者术后 ARF 的发生率有积极影响。

乳果糖是一种人工合成的双糖,由于小肠缺乏特异性降解酶而在小肠内不被吸收,到达结肠后,乳果糖才被一些细菌如乳酸杆菌分解为小相对分子质量的有机酸,如乳酸等,这些有机酸具有重要的作用,如可使结肠内的 pH 值由 7.0 降至 4.8,而当 pH < 6 时,即可抑制肠道有害细菌的生长<sup>[7]</sup>。另一方面,乳果糖可使益生菌增多。国外对 SD 大鼠肠道微生态的研究发现,乳果糖可增加双歧杆菌的活菌数量,改善盲肠的营养环境<sup>[8]</sup>,从而使血浆 ET 水平下降,细胞因子 TNF-α 等减少,改善肝肾功能。凯时是前列腺素 E<sub>1</sub> 脂微球载体剂,具有脂微球靶向性,可以选择性作用于病变血管;另外由于前列腺素 E<sub>1</sub> 包埋于脂肪微粒中,可减轻用药的局部反应。

本研究中 48 例患者术前 ET 为 0.148~0.783 Eu/ml,平均(0.389±0.264) Eu/ml,提示本组恶性梗阻性黄疸患者术前均存在 ETM。48 例恶性梗阻性黄疸患者术前均未达到肾功能衰竭标准,手术后应用乳果糖、前列腺素 E<sub>1</sub> 后患者血中 ET、Cr、BUN 水平均较对照组明显下降,且两药合用效果更

佳,说明乳果糖和前列腺素 E<sub>1</sub> 可以降低血浆 ET 含量,对肾功能起保护作用。两种药物单独使用对于降低患者 ET 的程度无统计学差异,结合临床进行分析,胃管注入乳果糖较静脉滴注凯时发生感染的机会小,用药的不良反应少,费用低廉,因此笔者认为如果只使用一种药物时,乳果糖比凯时更适合临床应用。但是对于部分胆肠吻合术后患者,因手术方式的特殊性,不宜术后早期应用乳果糖治疗。

### 【参考文献】

- [1] Fogarty B J, Parks R W, Rowlands B J, Diamond T. Renal dysfunction in obstructive jaundice[J]. Br J Surg, 1995, 82: 877-884.
- [2] Papakostas C, Bezirtzoglou E, Pitiakoudis M, Polychronidis A, Simopoulos C. Endotoxemia in the portal and the systemic circulation in obstructive jaundice[J]. Clin Exp Med, 2003, 3: 124-128.
- [3] Bailey M E. Endotoxin, bile salts and renal function in obstructive jaundice[J]. Br J Surg, 1976, 63: 774-778.
- [4] Wilkinson S P, Moodie H, Stomatakis J D, Kakkar V V, Williams R. Endotoxaemia and renal failure in cirrhosis and obstructive jaundice[J]. BMJ, 1976, 2: 1415-1418.
- [5] 王春妍, 样式中, 江海艳. 急性肝损伤大鼠肠源性内毒素血症形成机理及其作用的实验研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2007, 23: 109-111.
- [6] Wang W, Zolty E, Falk S, Basava V, Reznikov L, Schrier R. Pentoxifylline protects against endotoxin-induced acute renal failure in mice[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 291: F1090-F1095.
- [7] 于淑霞, 王惠吉. 肝硬化患者肠通透性及乳果糖对其影响的研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2006, 22: 108-110.
- [8] Bielecka M, Biedrzycka E, Majkowska A, Juskiwicz J, Wroblewska M. Effect of non-digestible oligosaccharides on gut microecosystem in rats[J]. Food Res Inter, 2002, 35: 139-144.

【本文编辑】曹静, 孙岩