

## 异氟烷改善离体鼠肝缺氧-复氧后氧供耗平衡

李 泉\*, 俞卫锋, 李 丽, 徐学武, 宋建刚, 周脉涛, 刘志强

(第二军医大学东方肝胆外科医院麻醉科, 上海 200438)

**[摘要]** **目的:**研究异氟烷对离体鼠肝在缺氧-复氧状态下肝流量和肝氧耗的作用。**方法:**建立离体鼠肝灌注模型。将大鼠肝脏取下,置于离体鼠肝灌流仪中,以经 95%O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub>饱和的改良克-林碳酸氢盐缓冲液恒压灌流(有氧状态用 1.2 kPa,缺氧状态用 0.2 kPa),另外加入葡萄糖 10 mmol/L 维持营养,加入 1%牛血清白蛋白维持胶体渗透压,控制在生理 pH 值和温度,实时监测氧分压和肝流量变化。不同浓度异氟烷随混合气带入离体鼠肝灌注的人工肺。**结果:**(1)异氟烷对基础状态下鼠肝流量无明显影响,但可改善缺氧后复氧状态下鼠肝流量的减少。(2)异氟烷对基础状态下鼠肝氧耗有降低作用,但在复氧状态下却改善了鼠肝氧耗的下降。**结论:**异氟烷能改善离体鼠肝缺氧-复氧后氧供耗平衡,保护肝脏功能。

**[关键词]** 异氟烷;肝;缺氧-复氧;氧供耗平衡

**[中图分类号]** R 657.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)02-0200-03

### Isflurane ameliorates oxygen supply-consumption balance after anoxia and reoxygenation in isolated rat liver

LI Quan\*, YU Wei-feng, LI Li, XU Xue-wu, SONG Jian-gang, ZHOU Mai-tao, LIU Zhi-qiang(Department of Anesthesiology, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To investigate the protective effects of isoflurane on liver flow and oxygen consumption after anoxia and reoxygenation in isolated rat liver. **Methods:** The perfusion model of isolated rat liver was established. Rat livers were harvested and were perfused with modified Krebs'buffer, which was saturated with 95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub> and contained 10 mmol/L glucose (for nutrition) and 1% albumin (for osmotic pressure). The perfusion pressure was kept at 1.2 kPa for oxygenation and 0.2 kPa for anoxia. Meanwhile, pH value and temperature were properly maintained and oxygen pressure and liver flow were measured. Different concentrations of isoflurane were fed into artificial lung with mixed air. **Results:** Isoflurane had no obvious influence on liver flow under basal condition, but improved liver flow after liver was exposed to anoxia and reoxygenation. It also decreased liver oxygen consumption under basal condition and improved liver oxygen consumption after liver was exposed to anoxia and reoxygenation. **Conclusion:** Isoflurane can improve oxygen supply-consumption balance after anoxia and reoxygenation in isolated rat liver.

**[KEY WORDS]** isoflurane; liver; anoxia-reoxygenation; oxygen supply-consumption

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(2): 200-202]

肝脏缺血-再灌注现象常见于肝移植、肝脏手术肝门阻断等各种情况,通常争取在最短时间内尽快完成手术从而避免肝脏缺血所致损伤,但对于麻醉期间麻醉药对此损伤的作用尚研究不多。本研究观察了异氟烷对离体大鼠肝脏在基础状态和缺氧-复氧状态下肝流量和肝氧耗的不同作用,从降低肝缺血-再灌注损伤角度为肝脏手术麻醉选择理想的麻醉药提供实验依据。

### 1 材料和方法

1.1 实验动物 选用雄性健康 Wistar 大鼠,体质量 200~250 g(军事医学科学院),实验前禁食 24 h。

1.2 建立离体鼠肝灌流模型 用戊巴比妥钠腹腔麻醉后开腹,小心分离肝周韧带和血管,经下腔静脉注入肝素 50 U,然后迅速完成肝下下腔静脉插管,门静脉插管,并结扎肝上下腔静脉,开始非循环灌

流,可见肝脏即刻呈均匀土黄色,取下鼠肝置于离体鼠肝灌流仪(军事医学科学院六所)中,开始循环灌流。灌流液选用改良的克-林缓冲液(NaCl 117 mmol/L, KCl 4.7 mmol/L, CaCl<sub>2</sub> 1.5 mmol/L, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.19 mmol/L, MgSO<sub>4</sub> 1.14 mmol/L, NaHCO<sub>3</sub> 24.8 mmol/L,另外加入葡萄糖 10 mmol/L 维持营养,加入 1%牛血清白蛋白维持胶体渗透压),有氧灌流时氧分压 1.2 kPa,缺氧灌流时氧分压 0.2 kPa,调节 pH 在 7.35±0.05。实时监测流入和流出液中氧分压和流量变化。肝氧耗量计算公式如下:肝氧耗(μl/min) = a/大气压 × (PO<sub>2</sub>流入 -

**[基金项目]** 国家自然科学基金(39900140)。Supported by the National Natural Science Foundation of China(39900140)。

**[作者简介]** 李 泉,博士,主治医师。

\* Corresponding author. E-mail: quanligene@sohu.com

$PO_{2\text{流出}} \times \text{肝流量} (\text{ml}/\text{min})$ , 其中  $a$  为波氏系数。

1.3 实验分组 待循环灌注 20 min 模型稳定后, 缺氧-复氧状态先缺氧灌注(0.2 kPa) 60 min, 再复氧灌注(1.2 kPa) 60 min; 基础状态持续有氧灌注(1.2 kPa) 120 min。两种状态下分别分为对照组(不加异氟烷)、0.5 MAC 异氟烷组、1 MAC 异氟烷组、2 MAC 异氟烷组( $n=10$ ), 在循环灌注开始即通入异氟烷(2 MAC 即 2.9%, 1 MAC 即 1.5%, 0.5 MAC 即 0.7%)。

1.4 统计学处理 用 SPSS11.0 统计软件进行分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组内比较采用  $t$  检验, 组间比较采用单因素方差分析。

## 2 结果

2.1 异氟烷对基础状态下和缺氧-复氧状态下鼠肝流量的影响 不同浓度异氟烷对基础状态下鼠肝流量无明显影响(图 1A); 但当鼠肝缺氧 60 min(即循环灌注 80 min)复氧后, 肝流量下降较快时, 1、2 MAC 异氟烷却能明显改善复氧状态下鼠肝流量下降( $P < 0.05, P < 0.01$ , 图 1B)。

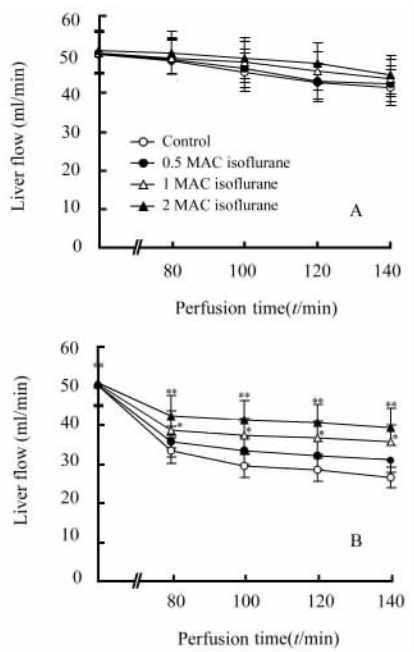


图 1 不同浓度异氟烷对鼠肝基础状态(A)和缺氧-复氧状态(B)下肝流量的影响

Fig 1 Effect of isoflurane on rat liver flow under basal condition(A) and anoxia-reoxygenation condition(B)

\*  $P < 0.05, P < 0.01$  vs control;  $n=10, \bar{x} \pm s$

2.2 异氟烷对基础状态下和缺氧-复氧状态下鼠肝氧耗的影响 1 和 2 MAC 异氟烷可降低基础状态下鼠肝氧耗( $P < 0.05$ , 图 2A); 在缺氧-复氧状态下

1 和 2 MAC 异氟烷反而可提高复氧状态下鼠肝氧耗( $P < 0.05$ , 图 2B)。

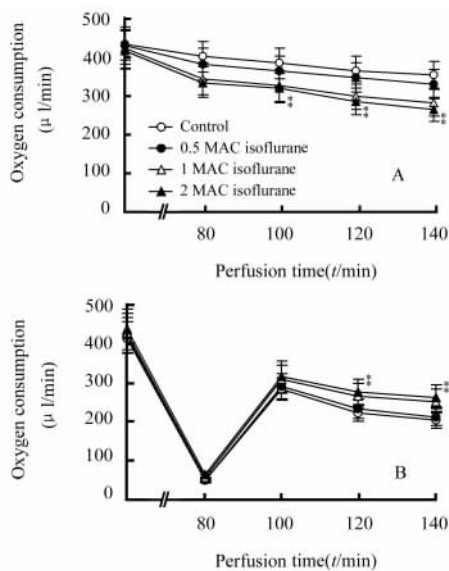


图 2 不同浓度异氟烷对基础状态(A)和缺氧-复氧状态(B)下肝氧耗的影响

Fig 2 Effect of isoflurane on oxygen consumption of rat liver under basal condition (A) and anoxia-reoxygenation condition(B)

\*  $P < 0.05$  vs control;  $n=10, \bar{x} \pm s$

## 3 讨论

本研究选择离体灌注鼠肝作为模型有以下两个优点:(1)肝脏缺血-再灌注损伤是肝脏实质细胞和非实质细胞(如 Kupffer 细胞、内皮细胞等)相互作用形成的最终结果<sup>[1,2]</sup>, 维持肝脏生理完整性来研究缺血-再灌注比较实际;(2)把肝脏离体孤立出来单独研究, 排除了血压变动、血液成分变化等全身情况对实验条件的干扰, 便于控制实验条件, 是研究麻醉药对肝血流作用的相对理想的模型。

本研究显示, 异氟烷对基础肝流量无明显作用, 但在缺氧-复氧后, 1、2 MAC 异氟烷可提高复氧后肝流量, 似乎利于提高肝脏血供, 减少再灌注损伤。究其原因, 可能包括两方面:(1)异氟烷可能通过某些途径减轻了缺氧-复氧所致的损伤, 如减少氧自由基、炎性介质产生, 增强肝细胞乏氧耐受性等;(2)异氟烷可能通过缓减肝血管床痉挛或减少肝内血管活性物质如  $PGE_2$  等的产生发挥作用。1、2 MAC 异氟烷可降低基础状态下肝氧耗, 对这一现象有人认为是由于吸入麻醉药降低了肝细胞耗能反应, 所以它利于肝细胞耐受乏氧, 而通过对离体线粒体和离体肝细胞的研究发现: 吸入麻醉药降低肝氧耗是抑制

了线粒体的呼吸功能<sup>[3,4]</sup>,而提高乏氧耐受力是促进糖酵解产能,并未降低肝细胞耗能反应<sup>[5,6]</sup>。缺氧60 min后复氧,肝氧耗下降明显,可能由于复氧后肝血流明显下降所致,因为当肝血流下降较少时肝细胞可通过提高氧摄取率来弥补氧运输的减少,维持肝氧耗不变,但当肝血流下降超过一定程度,则肝氧耗随着氧运输的下降而下降。1、2 MAC异氟烷提高复氧后肝氧耗作用看来并非是直接作用,而是提高肝血流所致的间接结果。

#### [参考文献]

- [1] Jaeschke H. Reactive oxygen and ischemia-reperfusion injury of the liver[J]. *Chem Biol Interact*, 1991, 79: 115-136.
- [2] Huet PM, Nagaoka MR, Desbiens G, et al. Sinusoidal endothelial cell and hepatocyte death following cold ischemia-warm reperfusion of the rat liver[J]. *Hepatology*, 2004, 39: 1110-1119.
- [3] 俞卫锋. 吸入麻醉药对离体鼠肝线粒体电子传递链的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 1996, 16: 121-123.
- [4] Stowe DF, Kevin LG. Cardiac preconditioning by volatile anesthetic agents: a defining role for altered mitochondrial bioenergetics[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2004, 6: 439-448.
- [5] 李泉, 俞卫锋. 异氟烷保护缺氧肝细胞的能量平衡[J]. *第二军医大学学报*, 2002, 23: 614-616.
- [6] Freo U, Ori C. Effects of anesthesia and recovery from ketamine racemate and enantiomers on regional cerebral glucose metabolism in rats[J]. *Anesthesiology*, 2004, 100: 1172-1178.

[收稿日期] 2005-07-09

[修回日期] 2005-11-12

[本文编辑] 李丹阳