



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.009
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.009
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(4):458-465.

· 临床研究 ·

异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽对肝细胞癌肝切除患者的应用价值

吕厚宽¹, 刘晓晖²

(海南省海口市第三人民医院 1. 药剂科 2. 普通外科, 海南 海口 571100)

摘要

背景与目的: 目前, 手术切除仍然是肝细胞癌(肝癌)治疗的首选方法, 然而, 肝脏缺血再灌注损伤(HIRI)是肝脏切除难以避免的并发症, 并且严重影响患者疗效和预后。由于氧化应激和炎症是诱导 HIRI 的重要机制, 故本研究探讨抗炎类护肝药异甘草酸镁联合抗氧化剂还原型谷胱甘肽在肝癌肝切除术患者中的应用效果。

方法: 选择 2016 年 3 月—2019 年 3 月间 90 例行肝切除手术治疗的肝癌患者随机分为对照组与观察组, 每组 45 例。对照组术后采用静脉滴注还原型谷胱甘肽, 观察组术后采用静脉滴注异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽, 均为每天 1 次, 连续 7 d。比较两组患者的相关临床指标、术前与术后 3、7 d 的氧化应激与炎症因子水平以及术后 1 个月内的并发症发生情况。

结果: 两组患者术前一般资料、手术方式、肝切除范围以及肝功能、氧化应激与炎症因子指标均无统计学差异(均 $P>0.05$)。所有患者手术均顺利完成, 两组肝门阻断时长、手术时间和术中出血量差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。与对照组比较, 观察组术后 3、7 d 的肝功能指标明显优于对照组(均 $P<0.05$); 超氧化物歧化酶、还原型谷胱甘肽过氧化物酶水平明显高于对照组, 而丙二醛水平明显低于对照组(均 $P<0.05$); C 反应蛋白、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 低于对照组(均 $P<0.05$)。两组均未见皮疹、瘙痒或过敏症状发生。观察组术后 1 个月内肝功能衰竭发生率明显低于对照组(4.4% vs. 11.1%, $P<0.05$)。

结论: 异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽对肝癌肝切除术患者的肝功能具有明显保护作用, 且优于单纯抗氧化治疗, 该作用可能与抗炎抗氧化双重作用后有效抑制 HIRI 有关。

关键词

癌, 肝细胞; 肝切除术; 异甘草酸镁; 氧化性应激; 炎症

中图分类号: R735.7

Application value of magnesium isoglycyrrhizinate plus reduced glutathione in hepatocellular carcinoma patients undergoing hepatectomy

LU Houkuan¹, LIU Xiaohui²

(1. Department of Pharmacy 2. Department of General Surgery, the Third Haikou People's Hospital, Haikou 571100, China)

Abstract

Background and Aims: At present, surgical resection is still the first therapeutic option for hepatocellular

收稿日期: 2020-01-10; 修订日期: 2020-02-22。

作者简介: 吕厚宽, 海南省海口市第三人民医院主管药师, 主要从事临床药学方面的研究。

通信作者: 吕厚宽, Email: 209771737@qq.com

carcinoma (HCC). However, the hepatic ischemia-reperfusion injury (HIRI) is difficult to avoid after hepatectomy, which severely influence the efficacy and outcomes of the patients. Given the oxidative stress and inflammation playing critical roles in the mechanism for HIRI, this study was designated to examine the effects of using the anti-inflammatory liver protective drug magnesium isoglycyrrhizinate combined with the antioxidant reduced glutathione on HCC patients undergoing liver resection.

Methods: Ninety HCC patients scheduled to undergo liver resection from March 2016 to March 2019 were enrolled and randomly allocated to control group and observation group, with 45 cases in each group. Patients in control group were given reduced glutathione by intravenous infusion after operation, and those in observation group received intravenous infusion of magnesium isoglycyrrhizinate plus reduced glutathione after operation. Both regimens were administered once per day for 7 d. with 45 cases in each group. The main clinical variables, the levels of indexes for oxidative stress and inflammatory cytokines on postoperative day (POD) 3 and 7, as well as the incidence of postoperative complications were compared between the two groups of patients.

Results: There were no significant differences in preoperative data, surgery type and liver resection scope as well as the levels of indexes for oxidative stress and inflammatory cytokines between the two groups of patients before operation (all $P>0.05$). The operations were successfully completed in all patients, and there were no significant differences in time of hepatic portal occlusion, operative time and intraoperative blood loss between the two groups (all $P>0.05$). In observation group versus control group, the liver function parameters on POD 3 and 7 were all superior to those in control group (all $P<0.05$); the levels of superoxide dismutase and reduced glutathione peroxidase were significantly increased, while the level of malondialdehyde was significantly decreased (all $P<0.05$); the levels of C-reaction protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α were significantly reduced (all $P<0.05$). No rash, pruritus or allergy occurred in both groups. The incidence of liver failure within postoperative one month in observation group was significantly lower than that in control group (4.4% vs. 11.1%, $P<0.05$).

Conclusion: Magnesium isoglycyrrhizinate combined with reduced glutathione can protect the liver function of HCC patients undergoing hepatectomy, which is superior to that using antioxidant alone. This effect may be achieved by the double action of anti-oxidative stress and anti-inflammation, which can effectively suppress the HIRI.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Hepatectomy; Magnesium Isoglycyrrhizinate; Oxidative Stress; Inflammation

CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC, 以下简称肝癌) 是一个重要的全球公共卫生问题, 是全世界癌症相关死亡的主要原因, 其发病率逐年上升^[1]。在全球范围内, 由于肝癌细胞的侵袭和转移能力, 肝癌的病死率 in 各类癌症中居第3位^[2]。每年约有84万新发肝癌病例, 至少78万例死于肝癌^[3]。手术切除、肝移植、局部放疗或化疗、综合治疗是肝癌的主要治疗方案^[4]。早期肝癌最有效的治疗方法是手术切除, 具有很高的远期治愈潜力, 但是术后病死率和复发率仍然很高。人们普遍认为肝癌的预后与多种临床因素有关, 如肿瘤特征、血管侵犯、肝功能等, 因此评价肝

功能对肝癌患者的预后至关重要^[5]。肝脏手术通常需要阻断肝门静脉循环, 可能导致肝缺血再灌注损伤 (hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI) ^[6]。HIRI是肝移植、肝切除和失血性休克的主要并发症, 其具体机制仍处在研究阶段, 包括钙超载线粒体通透转换孔道、氧化应激、缺血再灌注损伤相关炎症因子、核转录因子、热休克蛋白、一氧化氮等^[7-8]。因此, 控制HIRI对肝癌手术切除至关重要。因此在患者术后选择有效的药物, 将有助于肝癌的治疗, 改善预后。异甘草酸镁是一种肝细胞保护剂, 具有抗炎、保护肝细胞膜及改善肝功能的作用。还原型谷胱甘肽是一种

抗氧化剂,能迅速清除人体内的自由基,激活多种酶,促进糖、脂肪及蛋白质代谢,保护正常组织和器官功能。基于上述,本研究旨在探讨异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽对肝癌患者肝切除术后肝功能、氧化应激及炎性细胞因子水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年3月—2019年3月于我院行肝切除手术治疗的肝癌患者90例为研究对象。纳入标准:(1)符合原发性肝癌诊疗规范(2017年版)的标准,并经CT引导下肝脏穿刺组织病理学检查诊断为肝细胞癌;(2)符合原发性肝癌诊疗规范(2017年版)中肝切除术适应证^[9];(3)术中采用肝门血流阻断法(Pringle法)行全人肝血流阻断;(4)肝功能Child-Pugh分级为A或B级;(5)美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为I~II级。排除标准:(1)肝功能Child-Pugh分级为C级,发生远处转移或弥漫性肝内肿瘤导致肝癌无法切除;(2)合并肾、心脏功能严重受损;(3)合并严重感染或内分泌疾病;(4)凝血功能明显异常或近日使用抗凝药或抗血小板药;(5)血小板计数 $<40 \times 10^9/L$ 者;(6)肝炎患者。

采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组45例。对照组术后采用静脉滴注还原型谷胱甘肽,观察组术后采用静脉滴注异甘草酸镁和还原型谷胱甘肽。两组的男女性别比例、年龄、肿瘤分期及类型等资料进行比较,均无统计学差异(均 $P>0.05$) (表1)。所有患者均对本研究知情,且签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

患者在接受肝切除手术中采用肝门血流阻断法(Pringle法)行全人肝血流阻断^[10-11],单次阻断时间 <15 min,总阻断时间 <30 min。术后,给予对照组患者注射用还原型谷胱甘肽(上海复旦复华药业有限公司,国药准字H20052398)1 200 mg静脉滴注。观察组在对照组基础上,给予异甘草酸镁注射液(江苏正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20051942)200 mg静脉滴注。均为每天1次,治疗7 d。术后予以积极止痛、保肝、

纠正低蛋白及控制腹腔积液等治疗。两组对症支持治疗及预防感染方案相同。

表1 两组患者一般资料比较($n=45$)

Table 1 Comparison of general data between the two groups ($n=45$)

特征	对照组	观察组	χ^2/t	P
性别 [n (%)]				
男	35 (77.8)	33 (73.3)	0.736	0.362
女	10 (22.2)	12 (26.7)		
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	52.27 \pm 10.63	51.92 \pm 11.32	0.922	0.478
肿瘤分期				
I~II	40 (88.9)	39 (86.7)	0.574	0.079
IIIa	5 (11.1)	6 (13.3)		
肿瘤直径 (cm, $\bar{x} \pm s$)	5.86 \pm 1.51	5.74 \pm 1.49	0.429	0.264
Child-Pugh 分级 [n (%)]				
A	38 (84.4)	39 (86.7)	0.376	0.183
B	7 (15.6)	6 (13.3)		
ASA 分级 [n (%)]				
I	36 (66.7)	38 (84.4)	0.761	0.872
II	9 (20.0)	7 (15.6)		
合并肝硬化 [n (%)]				
是	31 (68.9)	32 (71.1)	0.864	0.297
否	14 (31.1)	13 (28.9)		
肝切除范围 [n (%)]				
肝段切除术	17 (37.8)	18 (40.0)	0.628	0.183
半肝切除术	14 (31.1)	15 (33.3)		
肝三叶切除术	14 (31.1)	12 (26.7)		
手术方法 [n (%)]				
开腹手术	20 (44.4)	21 (46.7)	0.970	0.291
腹腔镜手术	25 (45.6)	24 (53.3)		

1.3 观察指标

观察两组患者的一般手术指标;检测两组患者术前与术后3、7 d的肝功能指标、氧化应激指标与炎症因子指标;观察两组患者1个月内并发症发生情况,包括:膈下积液、肺部感染、腹腔感染、胆汁漏、肝衰竭、病死率等。

1.4 生化指标检测方法

分别于术前1 d及术后3 d和7 d抽取患者空腹外周静脉血10 mL送检,静置25 min后3 000 r/min离心6 min,分离血清和血浆分装为2管,置于 -20 °C冰箱保存待测。分别采用全自动生化分析仪检测肝功能指标:血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartic transaminase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine amino transferase, ALT)。氧化应激指标:采用羟胺法测定血浆中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)

水平,采用硫代巴比妥酸法测定血浆中丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量,采用DTNB直接显色法测定还原型谷胱甘肽过氧化物酶(reduced glutathione peroxidase, GSH-Px)活性^[12]。炎症细胞因子指标:采用酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)方法检测C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.5 统计学处理

采用SPSS 20.0进行统计学分析,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;计数资料采用例数百分率[n (%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验,同组同一指标不同时间点数据比较采用重复测量方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术中指标比较

两组患者手术均顺利完成,组间肝门阻断时长、手术时长和术中出血量的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表2)。

表2 两组患者术中指标比较($n=45, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the intraoperative variables between the two groups of patients ($n=45, \bar{x} \pm s$)

组别	肝门阻断时长 (min)	手术时间 (min)	术中出血量 (mL)
观察组	20.5 \pm 6.7	176.4 \pm 31.2	274.1 \pm 62.2
对照组	19.9 \pm 5.9	174.5 \pm 35.7	259.9 \pm 73.4
t	0.873	4.372	2.837
P	0.273	0.293	0.762

2.2 两组患者肝功能指标比较

术前1 d,两组肝功能指标均无统计学差异(均 $P > 0.05$);术后3 d,两组患者TBIL、AST、ALT较术前1 d均有升高,但观察组明显低于对照组(均 $P < 0.05$),术后7 d两组指标均有回落,观察组下降更明显(均 $P < 0.05$) (表3)。

2.3 两组患者氧化应激指标比较

术前1 d,两组氧化应激水平的差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);术后3、7 d,两组患者SOD、

MDA、GSH-Px较术前1 d均有升高,但观察组SOD、GSH-Px水平明显高于对照组,MDA水平明显低于对照组(均 $P < 0.05$) (表4)。

表3 两组患者肝功能指标比较($n=45, \bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of liver function parameters between two groups of patients ($n=45, \bar{x} \pm s$)

指标	观察组	对照组	t	P
TBIL ($\mu\text{mol/L}$)				
术前1 d	24.2 \pm 3.9	25.4 \pm 4.3	1.872	0.917
术后3 d	26.6 \pm 6.8 ¹⁾	33.2 \pm 5.4 ¹⁾	0.973	0.042
术后7 d	22.2 \pm 4.1	26.5 \pm 4.2	1.872	0.027
AST (U/L)				
术前1 d	79.9 \pm 9.7	82.8 \pm 10.5	2.736	0.790
术后3 d	94.4 \pm 10.2 ¹⁾	103.4 \pm 9.3 ¹⁾	1.836	0.046
术后7 d	55.7 \pm 7.3	71.5 \pm 8.9	0.874	0.039
ALT (U/L)				
术前1 d	65.2 \pm 8.1	66.4 \pm 9.3	3.993	0.108
术后3 d	113.3 \pm 25.3 ¹⁾	132.2 \pm 26.2 ¹⁾	2.873	0.037
术后7 d	52.4 \pm 7.1	60.1 \pm 8.0	2.698	0.031

注:1)与术前比较, $P < 0.05$

Note: 1) $P < 0.05$ vs. preoperative level

表4 两组患者应激指标比较($n=45, \bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of oxidative stress indexes between two groups of patients ($n=45, \bar{x} \pm s$)

指标	观察组	对照组	t	P
SOD (U/mL)				
术前1 d	14.2 \pm 2.3	15.4 \pm 2.7	2.231	0.594
术后3 d	38.6 \pm 5.7 ¹⁾	26.6 \pm 4.2 ¹⁾	0.863	0.031
术后7 d	24.3 \pm 3.4 ¹⁾	19.5 \pm 3.5 ¹⁾	0.753	0.036
MDA (U/mL)				
术前1 d	7.8 \pm 1.1	8.1 \pm 1.5	1.873	0.729
术后3 d	10.0 \pm 3.9 ¹⁾	12.7 \pm 4.2 ¹⁾	0.963	0.021
术后7 d	8.3 \pm 2.1	10.2 \pm 3.4 ¹⁾	0.472	0.042
GSH-Px (U)				
术前1 d	0.8 \pm 0.2	0.9 \pm 0.3	1.762	0.630
术后3 d	1.5 \pm 0.4 ¹⁾	1.2 \pm 0.4 ¹⁾	1.549	0.043
术后7 d	1.3 \pm 0.3	1.0 \pm 0.3	0.993	0.029

注:1)与术前比较, $P < 0.05$

Note: 1) $P < 0.05$ vs. preoperative level

2.4 两组患者炎症因子水平比较

术前1 d,两组炎症因子水平无统计学差异(均 $P > 0.05$);术后3、7 d,两组患者CRP、IL-6、TNF- α 较术前1 d均有升高,但观察组低于对照组(均 $P < 0.05$);术后7 d两组指标均有回落,观察组下降更为明显(均 $P < 0.05$) (表5)。

2.5 两组患者术后1个月内并发症及死亡发生情况比较

术后两组均未见皮疹、瘙痒或过敏症状发

生。观察组肝功能衰竭发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$)，两组其他并发症的发生率未见明显统计学差异 (均 $P > 0.05$) (表6)。两组各有1例死亡病例。

表5 两组患者不同时间点炎症因子水平比较 ($n=45, \bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison of the levels of inflammatory factors between the two groups patients ($n=45, \bar{x} \pm s$)

指标	观察组	对照组	t	P
CRP (mg/L)				
术前1 d	15.0 ± 2.5	14.9 ± 2.3	1.873	0.797
术后3 d	25.3 ± 3.5 ¹⁾	30.8 ± 4.1 ¹⁾	1.297	0.030
术后7 d	19.9 ± 3.4 ¹⁾	24.7 ± 3.5 ¹⁾	0.394	0.024
IL-6 (U/mL)				
术前1 d	26.3 ± 4.3	25.5 ± 4.6	2.639	0.858
术后3 d	41.1 ± 5.2 ¹⁾	48.4 ± 6.1 ¹⁾	1.284	0.037
术后7 d	26.3 ± 4.6	30.4 ± 6.2 ¹⁾	0.970	0.029
TNF- α (pg/mL)				
术前1 d	1.4 ± 0.5	1.5 ± 0.4	0.793	0.479
术后3 d	5.6 ± 1.1 ¹⁾	7.9 ± 1.3 ¹⁾	0.980	0.039
术后7 d	2.7 ± 0.8 ¹⁾	4.2 ± 1.0 ¹⁾	1.836	0.045

注: 1) 与术前比较, $P < 0.05$

Note: 1) $P < 0.05$ vs. preoperative level

表6 两组患者术后1个月内并发症发生情况比较 [n (%)]
Table 6 Comparison of complications between the two groups within one month after operation [n (%)]

组别	膈下积液	肺部感染	腹腔感染	胆汁漏	肝功能衰竭
观察组	5 (11.1)	1 (2.2)	1 (2.2)	4 (8.9)	2 (4.4)
对照组	6 (13.3)	1 (2.2)	0 (0.0%)	3 (6.7%)	5 (11.1)
χ^2	0.973	0.822	2.821	1.836	0.482
P	0.182	0.193	0.836	0.273	0.026

3 讨论

肝癌是人类消化系统中最常见、最致命的癌症之一^[13]。肝癌的初始症状不明显,限制了肝癌的早期诊断和治疗,目前治疗肝癌最有效的方法是手术切除。肝脏手术需要阻断肝门,为此通常采用Pringle法^[14]。然而,这种方法可能导致肝脏缺血、肠出血和再灌注等多种手术并发症和副作用,进而导致HIRI,限制了肝切除及其他相关手术的临床应用。因此,有必要了解肝切除术中HIRI的发生机制,寻找合适的预防策略,减少肝切除术中HIRI的发生,延长肝热缺血后耐受时间,减少肝损伤,保护肝功能,预防肝功能衰竭。HIRI的发病机制尚未完全阐明,有研究^[15-16]

认为可能与氧化应激、炎性介质等多因素、多细胞、多介质共同作用有关。护肝药物是最常用的方法,包括抗炎类、解毒类药物,如异甘草酸镁注射液、还原型谷胱甘肽等,具有抗炎、解毒、保护肝细胞膜、抗生物氧化等作用,从而改善肝脏功能,促进肝细胞再生,增强肝脏解毒功能^[17]。基于此,本研究重点分析异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽对肝癌患者肝切除术后肝功能、氧化应激及炎性细胞因子水平的影响。

血清ALT和AST含量代表肝细胞损伤程度,TBIL可反映肝细胞代谢功能。在本研究中,两组患者手术均顺利完成,组间肝门阻断时长、手术时长和术中出血量的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。术前1 d,两组肝功能无统计学差异 ($P > 0.05$); 术后3 d,两组患者TBIL、AST、ALT较术前1 d均有升高,但观察组明显低于对照组 ($P < 0.05$), 术后7 d两组指标均有回落,观察组下降更明显 ($P < 0.05$), 表明HIRI在肝切除术后不可避免,会不同程度地损伤肝功能,但异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽对术后肝功能的保护效果更佳。陈力川等^[18]研究证实,异甘草酸镁可以有效地逆转紫杉醇对体外培养的肝细胞LO₂所造成的损伤作用,其机制可能是干预细胞周期,并对紫杉醇所诱导的肝细胞凋亡具有抑制作用。李宏谦^[19]研究发现,异甘草酸镁联合丹参治疗慢性乙型肝炎,能提高临床治疗效果,改善肝功能,改善肝纤维化。可见异甘草酸镁可能通过抑制肝纤维化通路或干预细胞周期及抑制细胞凋亡来保护肝功能。

SOD、MDA、GSH-Px可反映机体氧化应激程度,SOD有助于评定机体清除活性氧族 (reactive oxygen species, ROS) 的能力,MDA可反映机体脂质过氧化的速率和强度。GSH-Px可用于衡量机体抗脂质过氧化的水平^[20-24]。本研究显示,术前1 d,两组氧化应激水平无统计学差异 ($P > 0.05$); 术后3、7 d,两组患者SOD、MDA、GSH-Px较术前1 d均有升高,但观察组SOD、GSH-Px水平明显高于对照组,MDA水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。说明异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽加速了机体对ROS的清除能力,降低了脂质过氧化反应,提高了抗氧化能力。李蔚等^[25]研究也发现,异甘草酸镁联合维拉帕米能有效减轻肝切除

肝缺血再灌注损伤,减轻肝脏过氧化损伤。这些研究结果均有力地证实异甘草酸镁有助于降低机体的氧化应激反应。

CRP、IL-6、TNF- α 为炎症和组织损伤急性期反应中的主要调节因子^[26-30]。本研究中,术前1 d,两组炎症因子水平无统计学差异($P>0.05$);术后3、7 d,两组患者CRP、IL-6、TNF- α 较术前1 d均有升高,但观察组低于对照组($P<0.05$);术后7 d两组指标均有回落,观察组下降更明显($P<0.05$),可见异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽有效抑制了CRP、IL-6、TNF- α 水平,降低了机体的炎症反应。韩晓庆等^[31]发现,异甘草酸镁治疗脓毒症合并肝功能损害效果显著,下调TNF- α 、IL-6水平。王晓鹏等^[32]研究显示,恶性梗阻性黄疸患者术后采用异甘草酸镁治疗肝功能损伤,对恢复肝功能、消退黄疸有促进作用。由此可见,异甘草酸镁可抑制机体炎症反应。

此外,两组均未见皮疹、瘙痒或过敏症状发生,说明联合用药并未增加药物不良反应。观察组肝功能衰竭发生率显著低于对照组($P<0.05$),进一步证实异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽对肝功能具有保护作用,避免了严重不良反应的发生率。对肝功能衰竭患者采用积极的综合内科治疗,为肝细胞的再生赢得时间。

综上所述,肝癌患者肝部分切除术后会出现HIRI,异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽对患者肝功能具有保护作用,可能是通过降低机体氧化应激反应和减轻机体炎症反应实现的。由于本研究纳入的病例数较少,其对患者术后的远期结果还有待进一步研究证实,另外关于术后HIRI的机制还需深入挖掘,以便通过更严谨、更科学、更有针对性的药物来抑制患者术后并发症,达到保护肝脏功能,延长患者生存期的目的。

参考文献

- [1] Wong MC, Jiang JY, Goggins WB, et al. International incidence and mortality trends of liver cancer: a global profile[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:45846. doi: 10.1038/srep45846.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- [3] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127):1301-1314. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
- [4] Hernandez-Gea V, Turon F, Berzigotti A, et al. Management of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Focus on portal hypertension[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(8):1193-1199. doi: 10.3748/wjg.v19.i8.1193.
- [5] Huang F, Gao J. Modified Child-Pugh grade vs albumin-bilirubin grade for predicting prognosis of hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(7):749-758. doi: 10.3748/wjg.v26.i7.749.
- [6] Swaid F, Geller DA. Minimally invasive primary liver cancer surgery[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2019, 28(2):215-227. doi: 10.1016/j.soc.2018.11.002.
- [7] Chen Z, Ding T, Ma CG, et al. Dexmedetomidine (DEX) protects against hepatic ischemia/reperfusion (I/R) injury by suppressing inflammation and oxidative stress in NLRC5 deficient mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(2):1143-1150. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.017.
- [8] Cayuela NC, Negreti GP, Rasslan R, et al. Oxidative stress on ischemia/reperfusion injury in mice with non-alcoholic hepatic steatosis or steatohepatitis[J]. *Acta Cir Bras*, 2018, 33(9):753-761. doi: 10.1590/s0102-865020180090000003.
- [9] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(12):886-895. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.12.002. Bureau of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis, management, and treatment of hepatocellular carcinoma (V2017) [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2017, 25(12):886-895. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.12.002.
- [10] 李秋生, 邢中强, 冯峰, 等. 腹腔镜Pringle法肝门阻断下肝血管瘤剥除术221例临床分析[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2018, 24(9):633-635. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.09.016. Li QS, Xing ZQ, Feng F, et al. Clinical analysis of 221 cases of hepatic hemangioma enucleation with laparoscopic Pringle's maneuver[J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2018, 24(9):633-635. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.09.016.
- [11] 周进学, 王征征, 李庆军, 等. 精准肝切除治疗邻近重要管道肝肿瘤的临床疗效[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(2):139-143. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.02.007. Zhou JX, Wang ZZ, Li QJ, et al. Clinical efficacy of precise liver resection of liver tumors adjacent to the main pipeline[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2017, 16(2):139-143. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.02.007.

- [12] 韩肃, 陈西兰. 腹腔镜胆囊切除术对慢性胆囊炎伴胆囊结石患者细胞因子及氧化应激反应的影响[J]. 安徽医学, 2018, 39(2):174-178. doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2018.02.012.
- Han S, Chen XL. Effects of laparoscopic cholecystectomy on serum cytokines and oxidative stress response in patients with chronic cholecystitis and gallstone[J]. *Anhui Medical Journal*, 2018, 39(2):174-178. doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2018.02.012.
- [13] Rastogi A. Changing role of histopathology in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(35): 4000-4013. doi: 10.3748/wjg.v24.i35.4000
- [14] Hsu CY, Liu PH, Hsia CY, et al. A New Treatment-integrated Prognostic Nomogram of the Barcelona Clinic Liver Cancer System for Hepatocellular Carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):7914. doi: 10.1038/s41598-017-08382-3.
- [15] Liss KHH, McCommis KS, Chambers KT, et al. The Impact of Diet-Induced Hepatic Steatosis in a Murine Model of Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury[J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(7):908-921. doi: 10.1002/lt.25189.
- [16] Marshall K, Jin J, Atkinson C, et al. Natural immunoglobulin M initiates an inflammatory response important for both hepatic ischemia reperfusion injury and regeneration in mice[J]. *Hepatology*, 2018, 67(2):721-735. doi: 10.1002/hep.29512.
- [17] 王伟, 陆昌友, 朱涛, 等. 异甘草酸镁对肝癌病人肝切除术后肝脏缺血再灌注损伤的影响[J]. 腹部外科, 2019, 32(1):23-26. doi:10.3969/j.issn.1003-5591.2019.01.005.
- Wang W, Lu CY, Zhu T, et al. Effect of magnesium isoglycyrrhizinate on hepatic ischemia reperfusion injury after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Abdominal Surgery*, 2019, 32(1):23-26. doi:10.3969/j.issn.1003-5591.2019.01.005.
- [18] 陈力川, 曹玉珠, 苑通, 等. 异甘草酸镁对紫杉醇所致肝损伤的保护机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13):131-135. doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20181326.
- Chen LC, Cao YZ, Yuan T, et al. Protective Mechanism of MgIG on Liver Injury Induced by Paclitaxel[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2018, 24(13):131-135. doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20181326.
- [19] 李宏谦. 异甘草酸镁联合丹参对慢性乙型肝炎患者临床检验指标的影响[J]. 北方药学, 2018, 15(1):185. doi:10.3969/j.issn.1672-8351.2018.01.160.
- Li HQ. Influence of magnesium isoglycyrrhizinate plus salvia on clinical variables in patients with chronic hepatitis B[J]. *Journal of North Pharmacy*, 2018, 15(1):185. doi:10.3969/j.issn.1672-8351.2018.01.160.
- [20] 李玲, 傅华, 李汝泓, 等. 氟比洛芬酯对肝叶切除术后缺血再灌注损伤患者的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(1):138-143. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.021.
- Li L, Fu H, Li RH, et al. Effect of flurbiprofen on ischemia reperfusion injury after hepatectomy[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(1):138-143. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.021.
- [21] Deska M, Romuk E, Segiet O, et al. Oxidative stress in proliferative lesions of parathyroid gland[J]. *Pol Przegl Chir*, 2018, 91(1):29-34. doi: 10.5604/01.3001.0012.7258.
- [22] Wang H, Zhang Y, Bai R, et al. Baicalin Attenuates Alcoholic Liver Injury through Modulation of Hepatic Oxidative Stress, Inflammation and Sonic Hedgehog Pathway in Rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(3):1129-1140. doi: 10.1159/000447820.
- [23] Dong XZ, Wang YN, Tan X, et al. Protective effect of JXT ethanol extract on radiation-induced hematopoietic alteration and oxidative stress in the liver[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 9017835. doi: 10.1155/2018/9017835
- [24] 李蔚, 陈祖兵, 沈世强, 等. 异甘草酸镁联合维拉帕米对大鼠肝切除肝缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(38):3119-3123. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.38.011.
- Li W, Chen ZB, Shen SQ, et al. Protective effect of magnesium isoglycyrrhizinate combined with verapamil on liver ischemia-reperfusion injury after semi-hepatectomy in rats[J]. *National Medical Journal of China*, 2015, 95(38):3119-3123. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.38.011.
- [25] 王烁, 陈波, 苗雄鹰. 谷胱甘肽过氧化物酶1在肝癌组织中的表达及其意义的生物信息学分析[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(2):179-187. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.008.
- Wang S, Chen B, Miao XY. Bioinformatics analysis of glutathione peroxidase 1 expression in liver cancer tissue and its significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(2):179-187. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.008.
- [26] 罗维民, 温翠婷, 胡丰良. 加速康复外科策略在老年结直肠癌腹腔镜手术治疗的应用及其对免疫功能和炎症因子的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(4):512-518. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.04.019.
- Luo WM, Wen CT, Hu FL. Implementation of enhanced recovery of surgery strategy in laparoscopic surgical treatment of colorectal cancer in elderly patients and its effect on immune function and inflammatory factors[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(4):512-518. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.04.019.
- [27] Chen Y, Huang W, Li Z, et al. The effect of acupuncture on the expression of inflammatory factors TNF- α , IL-6, IL-1 and CRP in cerebral infarction: A protocol of systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(24):e15408. doi:

- 10.1097/MD.000000000015408.
- [28] 李云松, 毕伟, 张彦荣, 等. 高敏C反应蛋白、白细胞介素6水平对股腘动脉支架植入术后再狭窄的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(6):755-758. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.06.010.
- Li YS, Bi W, Zhang YR, et al. Impacts of high-sensitive C-reactive protein and interleukin 6 level on restenosis after femoropopliteal stenting[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(6): 755-758. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.06.010.
- [29] Sikorska D, Orzechowska Z, Rutkowski R, et al. Diagnostic value of salivary CRP and IL-6 in patients undergoing anti-TNF-alpha therapy for rheumatic disease[J]. Inflammopharmacology, 2018, 26(5):1183-1188. doi: 10.1007/s10787-018-0515-8
- [30] Ng A, Tam WW, Zhang MW, et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in elderly patients with depression or Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):12050. doi: 10.1038/s41598-018-30487-6.
- [31] 韩晓庆, 张盼盼, 王红阳. 异甘草酸镁治疗脓毒症合并肝功能损害的疗效及其对TNF- α 、IL-6水平的影响[J]. 慢性病学杂志, 2014, 15(7):563-565.
- Han XQ, Zhang PP, Wang HY. Efficacy of magnesium isoglycyrrhizinate in treatment of sepsis with complicated liver injury and its influence on TNF- α and IL-6 levels[J]. Chronic Pathematology Journal, 2014, 15(7):563-565.
- [32] 王晓鹏, 马云涛, 车杨, 等. 经皮经肝胆管引流术联合异甘草酸镁治疗恶性梗阻性黄疸患者肝功能损伤的疗效观察[J]. 中国微创外科杂志, 2014, 14(7):580-582. doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2014.07.002.
- Wang XP, Ma YT, Che Y, et al. Effects of PTCD Combined with Magnesium Isoglycyrrhizinate on Liver Function Damage in Patients with Malignant Obstructive Jaundice[J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery, 2014, 14(7):580-582. doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2014.07.002.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 吕厚宽, 刘晓晖. 异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽对肝细胞癌肝切除患者的应用价值[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(4):458-465. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.009

Cite this article as: Lu HK, Liu XH. Application value of magnesium isoglycyrrhizinate plus reduced glutathione in hepatocellular carcinoma patients undergoing hepatectomy[J]. Chin J Gen Surg, 2020, 29(4):458-465. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.009

本刊 2020 年各期重点内容安排

本刊 2020 年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

- | | | | |
|-------|--------------|--------|-----------------|
| 第 1 期 | 肝脏肿瘤基础与临床研究 | 第 7 期 | 肝脏外科临床与实验研究 |
| 第 2 期 | 胆道肿瘤基础与临床研究 | 第 8 期 | 胆道外科临床与实验研究 |
| 第 3 期 | 胰腺肿瘤基础与临床研究 | 第 9 期 | 胰腺外科临床与实验研究 |
| 第 4 期 | 胃肠肿瘤基础与临床研究 | 第 10 期 | 胃肠外科临床与实验研究 |
| 第 5 期 | 甲状腺肿瘤基础与临床研究 | 第 11 期 | 乳腺、甲状腺外科临床与实验研究 |
| 第 6 期 | 主动脉疾病基础与临床研究 | 第 12 期 | 血管外科临床与实验研究 |

中国普通外科杂志编辑部