

· 综述 ·

小儿胆道闭锁对麻醉药物代谢影响的研究进展

王 炫 综述 郑 珊 审校

大多数胆道闭锁患儿需要行 Kasai 手术(胆道-空肠吻合手术)以缓解症状并减轻肝功能损害。由于存在梗阻性黄疸并伴有不同程度肝纤维化和肝功能损害, Kasai 存在术后延迟复苏的现象, 麻醉医师一直担心此类肝功能异常对麻醉药物代谢产生影响, 以致发生过多的不良反应; 另外, 为了减少术后由于疼痛、哭吵导致腹部伤口哆裂的发生, 手术后一般需要通过静脉连续输注吗啡, 但可能存在延缓吗啡代谢, 患儿过度镇静, 发生呼吸抑制等不良反应。而外科医师亦有麻醉药物影响术后肝功能恢复的担忧。有关这方面的研究由于病例分散, 未引起足够重视, 结果也常互相矛盾。本文拟对相关研究进行综述, 以指导临床治疗。

一、与麻醉药物相关的胆道闭锁肝脏病理改变

胆道闭锁是最常见的新生儿胆汁淤积性疾病, 是一种进行性炎症性病变, 肝外和肝内各级胆道系统均可累及, 主要病理改变为胆道系统炎症反应和增生, 进而出现胆管纤维化和胆管闭塞。随病程进展, 肝功能逐渐衰竭。病变早期组织学改变表现为胆管内皮细胞增生, 门脉区肝细胞向胆管细胞化生, 肝细胞内外出现胆汁淤积。随病情发展, 门脉周围开始发生纤维化并连接成片, 同时汇管区出现结节性再生, 有时形成多核巨型肝细胞, 最终形成胆汁淤积性肝硬化^[1]。

近年来, 人们用结扎大鼠胆道的方式制成胆道闭锁模型, 发现胆汁淤积使肝细胞内氧化/抗氧化之间的平衡向产生自由基的方向改变, 重要的内源性抗氧化剂还原型谷胱甘肽(GSH)水平下调, 肝细胞发生明显脂质过氧化, 质膜被溶解, 肝细胞出现坏死和纤维化, 而抗氧化剂褪黑激素对此有保护作用。最近, Esrefoglu 等^[2]用褪黑激素处理胆道结扎的大鼠, 发现临床剂量的褪黑激素可以维持还原型 GSH 的浓度, 减少氧化应激产物丙二醛的生成, 而且肝脏的炎症反应减轻, 肝细胞的坏死和凋亡减少, 纤维化得以延缓。急性肝病主要造成肝细胞功能障碍和酶

活性改变, 慢性肝病主要影响肝脏血流分配, 而酶活性和肝血流量是决定肝脏药物代谢能力的关键。

二、肝硬化、胆道梗阻对麻醉药物代谢的影响

(一) 临床研究

1. 肝功能不全对麻醉药物代谢的影响: Pantwardhan 等比较了肝硬化和健康志愿者静脉注射吗啡以后的全身清除率和消除半衰期, 发现肝硬化病人的吗啡代谢并无异常^[4]。Mazoit 和 Hasselström 的研究显示肝硬化患儿吗啡的代谢明显延缓, 消除半衰期几乎延长 1 倍(3 ~ 4 h vs 1.5 ~ 2 h)^[5-6]。Crotty 等使用肝静脉导管直接测量了肝硬化患儿吗啡的提抽比, 发现肝脏吗啡提抽比下降 25%。他们认为这是因为肝硬化患儿 UGT2B7 酶的活性下降或者肝内出现分流, 导致提抽比降低^[7]。比较这些结论互相矛盾的研究可以发现, 他们的研究对象存在差异, 前者病情较轻, 仅有低蛋白血症、高胆红素血症或者腹水, 凝血酶原时间大多正常。后者肝硬化程度较重, Child-Pugh 评级为 C, 有肝性脑病史或消化道出血史。因此, 对于严重肝硬化患儿, 肝脏葡萄糖醛酸化的能力可以下降, 而对于轻至中度肝硬化, 吗啡的代谢能力可能可以由肝外代谢途径提供部分代偿^[8]。Rudin 等^[9]发现接受肝脏部分切除术的患儿呼吸抑制以及过度镇静的发生率较高, 其吗啡的血药浓度比一般手术者高, 但是吗啡的代谢产物吗啡-葡萄糖醛酸苷和吗啡-3-葡萄糖醛酸苷不高, 且血药浓度的高低和肝脏切除的多少有相关性, 提示术后肝脏功能对吗啡的代谢有较明显影响。Moretti 等^[10]研究发现, 不仅肝脏部分切除术患儿吗啡代谢缓慢, 原位肝移植术后患儿吗啡的需要量更少^[10]。

2. 胆道梗阻对麻醉药物代谢的影响: Song 等^[11]报道梗阻性黄疸患儿地氟醚的清醒最低肺泡有效浓度(minimum alveolar concentration, MAC)降低, Yang^[12]的研究却提出了不同的看法, 他们发现肝纤维化患儿 P450 酶的表达和功能确实受到影响, 仅有胆汁郁积的患儿药物代谢酶受到的影响不多, 但他们的研究样本较少, 仅涉及 6 例梗阻性黄疸患儿, 病情严重程度不一, 可能掩盖部分事实^[12]。

3. 胆道闭锁对麻醉药物代谢的影响: Vilá 曾经报道 1 例 3 个月大的患儿 Kasai 手术后运用常规硬膜外吗啡镇痛, 结果仅 6 h 后就发生了严重呼吸抑制, 同时伴有过度镇静, 需要使用纳络酮拮抗才能维持氧饱和度正常^[13]。这与临床经验也基本吻合, 但目前尚缺少多中心对照研究, 因此无法明确不良反应的发生率及其严重程度。

目前有限的研究主要在药物代谢动力学层面, 但研究结果并不一致, 与临床观察有一定出入。较早的研究是 Raoof 对胆道闭锁患儿异丙酚血药浓度的测定, 他们发现按照单位体重计算, 胆道闭锁患儿的清除率并无明显下降, 仍然可以达到 $37.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, 普通患儿为 $38.7 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[14]。但是他们的研究并不是在接受 Kasai 手术的患儿中进行, 而是在接受内镜检查时做出的。随后, Meunier 观察了 22 例胆道闭锁患儿 Kasai 术后使用局麻药布比卡因时的血药浓度, 发现其中两例血中布比卡因浓度超过了 $0.2 \mu\text{g/mL}$ 的中毒警戒值, 而与之对照的非胆道闭锁患儿术后没有出现这样的危险^[15]。提示胆道闭锁患儿麻醉药物代谢有可能受到影响, 且手术以后的变化可能更多。

(二) 实验室研究

近年来的一些基础研究结果让人对胆道闭锁患儿的麻醉用药十分担忧。Chen 曾在动物实验中发现, 结扎大鼠的胆道制成胆道闭锁模型 3 d 之后, 大鼠肝脏基因转录水平全面下降, 5 d 之后肝细胞微粒体内细胞色素 P450 酶和 NADPH 细胞色素 P450 还原酶分别下降到对照组的 56% 和 57%^[16-18]。其中 CYP2C6 和 2E1 蛋白水平只有对照组的 61% 和 63%, CYP2C11 和 3A2 相关 mRNA 片断仅为对照组的 9% 和 37%。相应的内源性底物雌二醇则升高了 3 倍之多。他们的系列研究认为胆道结扎之后, 大鼠肝微粒体中重要的药物代谢酶表达和功能显著下降, 很可能对药物的代谢产生重要影响。

三、目前研究的不足之处

就目前仅有的几个药代动力学研究而言, 存在不少问题。比如, 研究样本较少, 胆道闭锁患儿的病情没有分级, 可能低估了肝功能损害的影响。这些研究要么采用单次给药方式, 要么采用局部给药方式, 这样肝功能损害的主要影响, 即代谢延迟作用就不容易表现出来, 而更多的是反映了药物分布相的特点, 而肝功能障碍, 甚至肝功能衰竭的时候, 对药物分布的影响也可能并不明显。Jokinen 等^[19]报道终末期肝病患者单次使用罗哌卡因后其峰值浓度并

无升高, 但清除率下降。此外, 关于胆道闭锁患儿药代动力学的研究涉及的都是肝脏摄取率较高的药物, 如布比卡因、对乙酰氨基酚等, 或者代谢迅速的, 如异丙酚。这些药物的代谢也许更取决于肝脏血流多少, 而药物代谢酶对他们的影响是次要的。

其次, 药代动力学研究显示个体之间的差异较大, 数据的变异度不小。也许与药物代谢有关的遗传因素在起一定的作用, 但这些研究中并未涉及此项混杂因素。最近, 药物基因组学对药物代谢的影响受到了广泛关注, 人们开始意识到药物代谢基因的多态性可能是决定药物反应差异的主要因素, 了解个体之间药物代谢基因的不同, 有望实现用药个体化以及预测药物反应的梦想^[20]。

总之, 目前关于胆道闭锁对麻醉药物代谢的影响的研究很少。虽然一些著名的医疗中心也在使用吗啡给 Kasai 术后患儿进行镇痛, 但不能排除发生吗啡代谢异常所致的呼吸抑制的可能。我们推测胆道闭锁病情的严重程度对麻醉药物代谢有不同影响, 不仅影响 Kasai 术后复苏、术后吗啡镇痛的安全性, 亦会给已存在肝功能不全的患儿带来进一步的肝损害, 故深入此方面研究的必要性显而易见。

参考文献

- 1 Lewis N, Millar A. Biliary Atresia[J]. Surgery (Oxford) 2007, 25(7): 291-294.
- 2 Orellana M, Rodrigo R, Thielemann L, Guajardo V. Bile duct ligation and oxidative stress in rat: effects in liver and kidney[J]. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2000, 126: 105-111.
- 3 Esrefoglu M, Gül M, Emre MH, et al. Protective effect of low dose of melatonin against cholestatic oxidative stress after common bile duct ligation in rats[J]. World J Gastroenterol 2005, 11(13): 1951-1956.
- 4 Patwardhan RV, Johnson RF, Hoyumpa A, et al. Normal metabolism of morphine in cirrhosis[J]. Gastroenterology, 1981, 81: 1006-1011.
- 5 Mazoit J-X, Sandouk P, Zetlaoui P, Scherrmann J-M. Pharmacokinetics of unchanged morphine in normal and cirrhotic subjects[J]. Anesth Analg, 1987, 66: 293-298.
- 6 Hasselström J, Eriksson S, Persson A, et al. The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis[J]. Br J Clin Pharmacol, 1990, 29: 289-297.
- 7 Crotty B, Watson KJ, Desmond PV, et al. Hepatic extraction of morphine is impaired in cirrhosis[J]. Eur J Clin

- Pharmacol, 1989, 36 (5): 501-506.
- 8 Mazoit JX, Sandouk P, Schermann JM, et al. Extrahepatic metabolism of morphine occurs in humans[J]. Clin Pharmacol Ther, 1990, 48 (6): 613-618.
 - 9 Flisberg P, Rudin A, Linner R et al. Pain relief and safety after major surgery. A prospective study of epidural and intravenous analgesia in 2696 patients[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2003, 47: 457-65.
 - 10 Rudin Å, Lunderberg JF, Hammarlund-Udenaes M et al. Morphine metabolism after major liver surgery[J]. Anesth Analg, 2007, 104: 1409-1414.
 - 11 Song JG, Cao YF, Yang LQ et al. Awakening concentration of desflurane is decreased in patients with obstructive jaundice[J]. Anesthesiology, 2005, 102: 562-565.
 - 12 Yang LQ, Li SJ, Cao YF et al. Different alterations of cytochrome P450 3A4 isoform and its gene expression in livers of patients with chronic liver diseases[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9: 359-363.
 - 13 Vilá R, Miguel E, Montferrer N et al. Respiratory depression following epidural morphine in an infant of 3 months of age[J]. Pediatric Anesthesia, 1997, 7: 61-64.
 - 14 Raoof AA, Van Obbergh LJ, Verbeeck RK. Propofol pharmacokinetics in children with biliary atresia[J]. Br J Anaesth, 1995, 74: 46-49.
 - 15 Meunier JF, Goujard E, Dubousset AM, et al. Pharmacokinetics of Bupivacaine after Continuous Epidural Infusion in Infants with and without Biliary Atresia[J]. Anesthesiology, 2001, 95: 87-95.
 - 16 Chen JZ, Murray M, Liddle C et al. Downregulation of male specific cytochrome P450s 2C11 and 3A2 in bile-duct ligated male rats: Importance to reduced hepatic content of cytochrome P450 in cholestasis[J]. Hepatology, 1995, 22: 580-587.
 - 17 Chen JZ, Farrell GC. Bile acids produce a generalized reduction of the catalytic activity of cytochromes P450 and other hepatic microsomal enzymes in vitro: Relevance to drug metabolism in experimental cholestasis[J]. J Gastroenterol and Hepat, 1996, 11: 870-877.
 - 18 Chen JZ, Robertson G, Field J et al. Effects of Bile Duct Ligation on Hepatic Expression of Female-Specific CYP2C12 in Male and Female Rats[J]. Hepatology, 1998, 28: 624-630.
 - 19 Jokinen MJ, Neuvonen PJ, Lindgren L et al. Pharmacokinetics of ropivacaine in patients with chronic end stage liver disease[J]. Anesthesiology, 2007, 106: 43-45.
 - 20 Palmer SN, Giesecke NM, Body SC, et al. Pharmacogenetics of Anesthetic and Analgesic Agents[J]. Anesthesiology, 2005, 102: 663-671.

(上接第 138 页)

- AM. Vascular endothelial growth factor promotes breast carcinoma invasion in an autocrine manner by regulating the chemokine receptor *CXCR4* [J]. Cancer Res, 2002, 62 (24): 7203-7206.
- 11 Kijowski J, Baj-Krzyworzeka M, Majka M, et al. The *SDF-1-CXCR4* axis stimulates VEGF secretion and activates integrins but does not affect proliferation and survival in lymphohematopoietic cells [J]. Stem Cells, 2001, 19: 453-466.
 - 12 Ombretta S, Lei Y, Sabrina V, et al. Regulation of endothelial cell branching morphogenesis by endogenous chemokine stroma derived factor[J]. Blood, 2002, 99: 2703-2711.
 - 13 Langer I, Vertongen P, Perret J, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in human neuroblastomas [J]. Med Pediatr Oncol, 2000, 34 (6): 386-393.
 - 14 Tobias E, Borna R, Dana M, et al. *CXCR4* chemokine receptor mediates prostate tumor cell adhesion through $\alpha 5$ and $\beta 3$ integrins [J]. Neoplasia, 2006, 8 (4): 290-301.
 - 15 Vandercappellen J, Van Damme J, Struyf S. The role of CXC chemokine and their receptors in cancer [J]. Cancer Lett, 2008, 267 (2): 226.
 - 16 文飞球, 刘智屏, 陈亦欣, 等. 整合素 $\alpha 2$ 对神经母细胞瘤细胞黏附于胶原蛋白的调节作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22 (6): 1174-1176.

本刊 2011 年度重点栏目征稿请见《临床小儿外科杂志》官方网站 <http://www.jcps2002.com> 的期刊动态。欢迎广大小儿外科医师积极投稿, 欢迎各位专家组织、推荐、撰写重点栏目论文。