DOI:10.16016/j.1000-5404.202102014

亚甲蓝对梗阻性黄疸患者术后肝肾功能的保护作用

王漠然,黄 艰,张 宁,朱 圆,向伦理,鲁开智,甯交琳 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院麻醉科

[摘要] **目的** 探讨术中输注亚甲蓝对梗阻性黄疸患者术后肝肾功能的影响。**方法** 纳入2019年7月至2020年12月于本院行胆道梗阻解除手术、血清总胆红素高于34.2 μmol/L的黄疸患者,用随机数字表法将患者分为两组(n=25):亚甲蓝组麻醉插管前以2 mg/kg亚甲蓝50 mL输注给药并在术中以0.5 mg/(kg·h)持续输注;安慰剂组术中全程输注等量生理盐水。比较两组患者术中平均动脉压、出入量、去甲肾上腺素使用情况,术后氧合指数、总胆红素、总胆汁酸、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、肌酐和尿素氮。**结果** 两组患者术中平均动脉压差异无统计学意义;亚甲蓝组患者的乳酸林格氏液[(1 788.22±562.67)mL *vs* (2 635.32±633.45)mL]、去甲肾上腺素[(1.43±0.42)mg *vs* (4.11±1.14)mg]和去甲肾上腺素使用率(32% *vs* 52%)均较安慰剂组少(P<0.01);亚甲蓝组的拔管时间及ICU停留时间均较安慰剂组时间短(P<0.05);两组患者术后氧合指数差异无统计学意义;两组患者术后总胆红素和总胆汁酸差异无统计学意义;亚甲蓝组患者谷草转氨酶在术后24 h[(200.21±143.33) IU/L *vs* (362.32±253.64) IU/L]和72 h[(123.32±87.44) IU/L *vs* (184.53±143.25) IU/L]较安慰剂组患者降低,亚甲蓝组患者谷丙转氨酶在术后24 h[(192.52±83.23)IU/L *vs* (254.24±93.22)IU/L]和72 h[(183.31±107.92)IU/L *vs* (276.34±111.95)IU/L]较安慰剂组降低(P<0.05);两组患者肌酐及尿素氮术后差异无统计学意义。**结论** 梗阻性黄疸患者术中持续输注亚甲蓝可减少升压药的使用,有效缓解术后肝脏功能损害,提高患者围术期安全。

[关键词] 梗阻性黄疸;亚甲蓝;肝肾功能;脏器保护
[中图法分类号] R657.4; R969.4; R972.5 [文献标志码] A

Protective effect of methylene blue on postoperative liver and kidney functions in patients with obstructive jaundice

WANG Moran, HUANG Jian, ZHANG Ning, ZHU Yuan, XIANG Lunli, LU Kaizhi, NING Jiaolin Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of intraoperative methylene blue infusion on postoperative liver and kidney functions in patients with obstructive jaundice. **Methods** A total of 50 patients with serum total bilirubin level higher than 34.2 μmol/L undergoing biliary obstruction surgery in our hospital from July 2019 to December 2020 were included in this study. They were randomly and equally divided into methylene blue group (infusion of 50 mL 2 mg/kg methylene blue before anesthesia intubation followed by 0.5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ continuous infusion during the operation) and placebo group (same amount of normal saline throughout the operation). Intraoperative mean arterial pressure, intake and output and norepinephrine usage, and postoperative oxygenation index, and the levels of total bilirubin, total bile acid, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatinine and urea nitrogen were compared between the 2 groups. **Results** There was no significant difference in the mean arterial pressure between the 2 groups of patients (P>0.05). The methylene blue group had significantly less amounts of Ringer's lactate solution (1 788.22±

[通信作者] 甯交琳,E-mail: NJiaolin1976@126.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

562.67 *vs* 2 635.32±633.45 mL) and norepinephrine (1.43±0.42 *vs* 4.11±1.14 mg), and lower ratio of norepinephrine use (32% *vs* 52%) than the placebo group ($P<0.01$). The extubation time and ICU stay time were obviously shorter in the former than the latter group ($P<0.05$). But there were no statistical differences in postoperative oxygenation index or postoperative levels of total bilirubin and total bile acid between the 2 groups ($P>0.05$). The postoperative levels of aspartate aminotransferase in 24 h (200.21±143.33 *vs* 362.32±253.64 IU/L) and 72 h (123.32±87.44 *vs* 184.53±143.25 IU/L) and those of alanine aminotransferase at 24 h (192.52±83.23 *vs* 254.24±93.22 IU/L) and 72 h (183.31±107.92 *vs* 276.34±111.95 IU/L) were notably lower in the methyl blue group than the placebo group ($P<0.05$). No significant difference were seen in the postoperative levels of creatinine and urea nitrogen between the 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion** Continuous infusion of methylene blue reduces the use of blood pressure drugs in patients with obstructive jaundice, effectively alleviates postoperative liver damage, and thus improves patient safety during the perioperative period.

[**Key words**] obstructive jaundice; methylene blue; liver and kidney functions; organ protection

Corresponding author: NING Jiaolin, E-mail: NJiaolin1976@126.com

梗阻性黄疸是肝外胆道系统完全或不完全阻塞后,胆汁排泄受阻,淤积于胆管内,导致胆红素和胆汁酸升高的一种病症。胆道梗阻解除手术耗时长,难度大,术中易发生血流动力学不稳定和心血管抑制[1]。其术中血流动力学特征表现为高心排出量(cardiac output, CO)、低体循环阻力(system vascular resistence, SVR),符合血管麻痹综合征(vasoplegic syndrome, VS)的临床诊断标准。

亚甲蓝在临床上常用作氰化物解毒、抗疟药、高铁血红蛋白血症治疗和医学染色剂[2]。亚甲蓝的作用机制可能通过抑制一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS),减少一氧化氮(NO)的产生,抑制可溶性鸟苷酰环化酶活化进而抑制血管舒张[3]。亚甲蓝在纠正感染性休克、肝移植、心脏手术患者的 VS 有较好效果,可使血压显著升高同时减少儿茶酚胺类药物用量[4-5],但未见在梗阻性黄疸患者术中的使用报道。由于梗阻性黄疸患者和心脏手术患者术中血流动力学特征相似,故本研究拟通过亚甲蓝在梗阻性黄疸患者术中的使用,纠正此类患者血流动力学紊乱,减少升压药物的用量,进而探索对术后肝肾功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性随机对照研究。纳入 2019 年 9 月至 2020 年 12 月,在本院肝胆外科接受手术治疗的梗阻性黄疸患者。纳入标准:年龄 18~60 岁;男女不限;诊断为胰腺癌或胰头癌或壶腹部周围癌,血清总胆红素高于 34.2 μmol/L 的患者。排除标准:术中失血超过血容量 20%;发生过敏性休克;ASA 分级≥Ⅳ级;患有需要药物治疗的高血压;患有慢性阻塞性肺疾病或氧合指数<300 mmHg;患有原发性肾病;患有糖尿病;患有精神性疾病、无自制力、不能明确表达者;正在参加其他临床试验者;研究人员认为其他原因不适合临床研究者。根据纳入排除标准,排除 2 例术中大出血患者和 1 例过敏性休克患者,共纳入患者 50 例。用随机数字表法将患者分别纳入亚甲蓝组和安慰剂组,每组各 25 例。本研究方案已获本院伦理委员会批准(KY2019099),在临床试验注册中心注册(NCT04109859),并与患者或家属签属知情同意书。

1.2 样本量估算

根据预试验的结果($n=4$),发现亚甲蓝组和安慰剂组术后 1 d 的谷草转氨酶分别为(323.35±223.71)IU/L 和(238.32±245.66)IU/L,采用非配对 t 检验计算样本量(双侧 $\alpha=0.05$,$\beta=0.1$),亚甲蓝组和安慰剂组各 23 例。考虑 10% 的样本脱落,将两组样本量增加到 25 例,合计 50 例。

1.3 方法

患者入手术室,行心电图、血压、氧饱和度监测,颈内静脉穿刺置入双腔深静脉导管用于输液。有创动脉穿刺置管后,连接 PV8810(PULSION Medical Systems SE)监护仪连续监测血流动力学参数。所有压力传感器固定于患者头端手术床支架上并置于腋中线水平,每间隔 30 min 采集数据,需重新与大气压连通校零,记录患者生命体征,麻醉插管前准备完成。亚甲蓝组患者予以 2 mg/kg 亚甲蓝 50 mL,静脉持续输注 10 min,10 min 后再以 0.5 mg/(kg·h)持续输注直到手术结束;安慰剂组予以 50 mL 生理盐水持续输注 10 min,并以 10 mL/h 持续输注直到手术结束。麻醉诱导使用咪达唑仑注射液 1~2 mg、枸橼酸舒芬太尼 0.5~1.0 μg/kg、依托咪酯注射液 0.2~0.3 mg/kg、顺式阿曲库铵 0.08~0.15 mg/kg;给氧去氮 3 min 后行

气管插管,机械通气设置潮气量 8~10 mL/kg、呼吸频率 12~18 次/min、呼气末正压设定 5 cmH_2O、维持呼气末 CO_2 32~40 mmHg。麻醉维持吸入七氟烷 0.8~1.0 MAC、瑞芬太尼 2.5~4.0 ng/mL 靶控输注,间断使用顺式阿曲库铵 5~10 mg 静脉输注维持肌肉松弛。心率维持在 50~100 次/min,当心率低于 50 次/min 时,予以阿托品注射液 0.3~0.5 mg 静脉推注处理。两组患者均采用以每搏量变异度(stroke volume variation,SVV)为导向的液体治疗。当 SVV<13%,MAP>65 mmHg 时,不予处理;当 SVV<13%,MAP<65 mmHg,SVR<800(dyn·s)/cm^5 时,予以去甲肾上腺素注射液 8~12 μg/min 输注处理,以维持 SVR>800(dyn·s)/cm^5;当 SVV<13%,MAP<65 mmHg,SVR>800(dyn·s)/cm^5,CO<4 L/min 时,予以多巴酚丁胺处理,以维持 CO>4 L/min;当 SVV>13% 输注乳酸林格氏液至 SVV<13%。当术中失血量>500 mL 或超过自身总血量 10% 时,予以红细胞输注处理。

1.4 观察指标

记录患者一般资料:年龄、性别、体质量、ASA 分级、手术时长。记录两组患者麻醉诱导前(T0)、麻醉诱导后 1 min(T1)、麻醉插管后 1 min(T2)、皮肤切开时(T3)、病灶切除时(T4)、关腹时(T5)的平均动脉压,术中出入量、出血量、输血量、去甲肾上腺素的使用量和使用率及 ICU 停留时长。收集并分析患者术前、术后 24、72 h 的氧合指数、总胆红素、总胆汁酸、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、肌酐、尿素氮等数据。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布的计量资料采用 t 检验,计数资料行 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者基本情况

两组患者一般资料、ASA 分级、手术时长、氧合指数、总胆红素、总胆汁酸、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、肌酐和尿素氮差异无统计学意义,见表 1。

2.2 两组患者术中平均动脉压情况

两组患者术中各时间点平均动脉压差异无统计学意义,见表 2。

2.3 两组患者术中及苏醒期情况

亚甲蓝组患者乳酸林格氏液用量、去甲肾上腺素用量和去甲肾上腺素使用率(32% *vs* 52%)均较安慰剂组少($P<0.01$)。亚甲蓝组的拔管时间及 ICU 停留时间均较安慰剂组时间短($P<0.05$,表 3)。

表 1 两组患者一般情况 ($n=25$)

组别	年龄/岁	性别(男/女)	体质量/kg	ASA 分级(Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ)	手术时长/h	氧合指数/mmHg
安慰剂组	58.03±5.12	14/11	56.94±8.56	0/21/4	6.43±2.22	403.44±82.32
亚甲蓝组	55.81±4.82	12/13	55.82±7.53	0/22/3	6.65±1.91	389.38±78.49
P 值	0.158	0.571	0.276	0.684	0.491	0.188

组别	总胆红素 /μmol·L^{-1}	总胆汁酸 /μmol·L^{-1}	谷草转氨酶 /IU·L^{-1}	谷丙转氨酶 /IU·L^{-1}	肌酐 /μmol·L^{-1}	尿素氮 /mmol·L^{-1}
安慰剂组	183.16±44.83	115.17±55.34	170.85±100.33	201.76±114.82	62.13±15.34	4.73±1.43
亚甲蓝组	205.73±58.31	102.23±60.57	184.62±97.81	182.23±237.83	58.81±19.42	4.41±1.94
P 值	0.091	0.512	0.584	0.533	0.558	0.771

表 2 两组患者术中动脉压比较 ($n=25$,mmHg,$\bar{x}\pm s$)

组别	T0	T1	T2	T3	T4	T5
安慰剂组	90±13	75±10	80±11	85±13	84±14	80±15
亚甲蓝组	92±14	77±12	78±13	82±13	81±13	82±14
P 值	0.482	0.384	0.513	0.496	0.451	0.535

表 3 两组患者术中及苏醒期情况比较 ($n=25$, $\bar{x}\pm s$)

组别	乳酸林格液/mL	琥珀酰明胶/mL	去甲肾上腺素/mg	出血量 /mL	输血量 /mL	尿量/mL	拔管时间 /min	ICU 停留时间/h
安慰剂组	2 635.32±633.45	774.43±352.55	4.11±1.14	567.43±481.87	741.45±78.43	856.35±243.58	49.22±25.47	43.45±32.13
亚甲蓝组	1 788.22±562.67	825.41±364.67	1.43±0.42	446.67±338.85	812.93±112.38	928.48±274.92	25.22±15.45	29.35±21.33
P 值	0.001	0.651	0.000	0.483	0.069	0.471	0.048	0.042

2.4 两组患者氧合指数情况

两组患者术后氧合指数差异无统计学意义,见表4。

2.5 两组患者肝肾功情况

两组患者术后总胆红素和总胆汁酸差异无统计学意义。亚甲蓝组患者谷草转氨酶在术后24 h和72 h较安慰剂组患者降低,亚甲蓝组患者谷丙转氨酶在术后24 h和72 h较安慰剂组降低($P<0.05$,表5)。两组患者肌酐及尿素氮术后差异无统计学意义,见表6。

表4 两组患者术后不同时间氧合指数比较($n=25$, mmHg, $\bar{x}\pm s$)

组别	术后24 h	术后72 h
安慰剂组	387.34±91.14	412.78±77.53
亚甲蓝组	410.82±85.24	405.38±69.62
P值	0.854	0.283

表6 两组患者术后肾脏功能指标比较($n=25$, $\bar{x}\pm s$)

组别	肌酐/μmol·L^{-1}		尿素氮/mmol·L^{-1}	
	术后24 h	术后72 h	术后24 h	术后72 h
安慰剂组	70.34±16.24	63.45±31.53	5.22±1.76	5.52±1.86
亚甲蓝组	64.73±26.27	63.83±15.22	5.52±1.51	5.71±2.04
P值	0.497	0.761	0.483	0.731

3 讨论

本研究发现,术中输注亚甲蓝可减少液体输注及升压药的使用,改善肝脏血流灌注,使术后肝脏功能损伤减轻,缩短拔管时间及ICU停留时长。

有研究表明,胆汁淤积可导致低血压、外周血管舒张和血管低反应性[6]。胆红素通过直接抑制或拮抗血管收缩,表现出对血管平滑肌细胞表面受体的抑制作用[7],导致梗阻性黄疸患者的血压反射敏感性降低[8]。梗阻性黄疸患者术中血流动力学波动大、血压不稳定,需要更大剂量升压药来维持血压,可能与上述病理生理的改变有关。考虑梗阻性黄疸患者可能存在以正常或高心排出量、低血压、低SVR和升压药使用量增加为特征的血管麻痹综合征(VS),使用亚甲蓝可明显升高梗阻性黄疸患者的SVR,进而减少对血管活性药物的需求及液体输注[9]。本研究发现,亚甲蓝组的液体输注量明显降低,亚甲蓝升高SVR的机制是直接抑制NOS的产生,或者通过阻断NO的扩血管作用,恢复SVR[10]。亚甲蓝组的去甲肾上腺素的使用率和使用剂量降低,说明亚甲蓝改善了梗阻性黄疸患者的血管低反应性,进而减少了升压药的使用。术中大剂量升压药的使用必定会导致肝脏门脉系统的血流量减少以及肠系膜和皮肤的缺血。随后缺血再灌注又对相应的组织造成损伤,并可能发展为组织坏死或代谢性酸中毒[11],肝脏血流灌注状况的恶化,又加重因缺血导致的肝功能损伤[12]。亚甲蓝的使用改善了肝脏血流灌注,使得术后肝功能损伤减轻,从而达到保护肝脏的目的。

有研究指出,梗阻性黄疸患者的肾血流量和肾小球滤过率存在降低,肾血流量的重新分布,有助于改善肾皮质的缺血,由于肾脏对其自身血流量强大的调节能力,血管升压药物的使用并未对其造成明显的影响[13]。本研究中两组患者肾脏功能无明显损伤,与该文献结果相符。但有研究表明,尽管其Scr正常或仅有轻度增高,病理检查仍显示出急性肾小管坏死和静脉扩张[7],提示麻醉医师仍应注意升压药的用量,减少肾脏损伤。

肝脏是麻醉药物的代谢器官,亚甲蓝减轻肝脏功能损伤,使患者能更好地代谢麻醉药物,因此患者术后苏醒的时间和ICU停留时间均缩短,有助于患者更好地术后恢复。

本研究的局限性在于:本研究为单中心、小样本临床研究;目前正对患者长期预后进行随访,尚未得到相关数据。

综上所述,梗阻性黄疸患者术中持续输注亚甲蓝可减少血管活性药的使用,从而减少术后肝功能损害,达到提升围术期安全性的目的。

参考文献:

[1] PAVLIDIS E T, PAVLIDIS T E. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management [J]. Hepatobil Pancreat Dis Int, 2018, 17(1): 17-21. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.01.008.

表5 两组患者术后肝脏功能指标比较($n=25$, $\bar{x}\pm s$)

组别	总胆红素/μmol·L^{-1}		总胆汁酸/μmol·L^{-1}		谷草转氨酶/IU·L^{-1}		谷丙转氨酶/IU·L^{-1}	
	术后24 h	术后72 h	术后24 h	术后72 h	术后24 h	术后72 h	术后24 h	术后72 h
安慰剂组	151.13±62.11	126.32±49.46	38.43±30.49	40.63±33.74	362.32±253.64	184.53±143.25	254.24±93.22	276.34±111.95
亚甲蓝组	165.25±59.23	131.11±53.32	44.54±34.91	41.32±38.55	200.21±143.33	123.32±87.44	192.52±83.23	183.31±107.92
P值	0.352	0.493	0.343	0.874	0.033	0.042	0.014	0.013

[2] SPAETH C S, ROBISON T, FAN J D, *et al*. Cellular mechanisms of plasmalemmal sealing and axonal repair by polyethylene glycol and methylene blue[J]. J Neurosci Res, 2012, 90(5): 955-966. DOI: 10.1002/jnr.23022.

[3] MCCARTNEY S L, DUCE L, GHADIMI K. Intraoperative vasoplegia: methylene blue to the rescue! [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2018, 31(1): 43-49. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000548.

[4] WARRICK B J, TATARU A P, SMOLINSKE S. A systematic analysis of methylene blue for drug-inducedshock[J]. Clin Toxicol Phila Pa, 2016, 54(7): 547-555. DOI: 10.1080/15563650.2016.1180390.

[5] EVORA P R B, SIMON M R. Role of nitric oxide production in anaphylaxis and its relevance for the treatment of anaphylactic hypotension with methylene blue[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2007, 99(4): 306-313. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60545-5.

[6] MOEZI L, DEHPOUR A R. Cardiovascular abnormalities in obstructive cholestasis: the possible mechanisms[J]. Liver Int, 2013, 33(1): 7-15. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02803.x.

[7] USLU A, TAŞLI F A, NART A, *et al*. Human kidney histopathology in acute obstructive jaundice: a prospective study [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010, 22(12): 1458-1465. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833f71f6.

[8] YANG L Q, SONG J C, IRWIN M G, *et al*. A clinical prospective comparison of anesthetics sensitivity and hemodynamic effect among patients with or without obstructive jaundice [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2010, 54(7): 871-877. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2010.02222.x.

[9] OMAR S, ZEDAN A, NUGENT K. Cardiac vasoplegia syndrome: pathophysiology, risk factors and treatment[J]. Am J Med Sci, 2015, 349(1): 80-88. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000341.

[10] HOSSEINIAN L, WEINER M, LEVIN M A, *et al*. Methylene blue: magic bullet for vasoplegia? [J]. Anesth Analg, 2016, 122(1): 194-201. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001045.

[11] BOMBERG H, BIERBACH B, FLACHE S, *et al*. Vasopressin induces rectosigmoidal mucosal ischemia during cardiopulmonary bypass[J]. J Card Surg, 2014, 29(1): 108-115. DOI: 10.1111/jocs.12242.

[12] SPAPEN H. Liver perfusion in sepsis, septic shock, and multiorgan failure[J]. Anat Rec (Hoboken), 2008, 291(6): 714-720. DOI: 10.1002/ar.20646.

[13] LIU J Y, QU J L, CHEN H Y, *et al*. The pathogenesis of renal injury in obstructive jaundice: a review of underlying mechanisms, inducible agents and therapeutic strategies [J]. Pharmacol Res, 2020, 163: 105311. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105311.

(**收稿**:2021-02-02;**修回**:2021-03-29)

(编辑 王 红)