

生长激素联合肠内营养对肝硬化大鼠围手术期肝功能的作用

李薇薇¹, 赵瑛² (1.山西医科大学, 太原 030051; 2.山西医科大学附属第一医院 普外科, 太原 030051)

摘要: **目的** 探讨重组人生长激素联合肠内营养对围手术期肝硬化大鼠肝功能的影响。**方法** 将32只肝硬化肝部分切除术后雄性Wistar大鼠随机分为对照组、肠内营养组(EN组)、生长激素组(GH组)、肠内营养联合生长激素组(EN + GH组), 每组8只, 5天后检测各组大鼠血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)。**结果** EN + GH组血清ALB水平平均高于GH组、EN组及对照组, P 均 < 0.05 , 差异均有显著统计学意义; GH组、EN组血清ALB水平均显著高于对照组, P 均 < 0.05 , 差异均有显著统计学意义; EN + GH组血清AST、ALT水平均显著低于对照组, P 均 < 0.05 , 差异均有显著统计学意义。EN组血清AST、ALT水平均低于GH组, P 均 < 0.05 , 差异均有显著统计学意义, 但EN + GH组血清AST、ALT水平与EN组比较, P 均 > 0.05 , 差异均无显著统计学意义。**结论** 肠内营养联合重组人生长激素有改善肝硬化大鼠肝功能的作用, 且在改善低蛋白血症的作用优于各药单独使用, 但在降酶方面的作用与肠内营养药物单独使用无显著差别。

关键词: 肝硬化; 肠道营养; 生长激素; 围手术期; 大鼠

Effects of growth hormone combined with enteral nutrition on liver function in rats with liver cirrhosis during perioperative period

LI Wei-wei¹, ZHAO Ying² (1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of growth hormone combined with enteral nutrition on liver function in rats with liver cirrhosis during perioperative period. **Methods** Total of 32 Wistar male rats with liver cirrhosis after partial hepatectomy were divided into four groups randomly: the control group, enteral nutrition (EN) group, growth hormone (GH) group, enteral nutrition combine with growth hormone (EN + GH) group. Each group was comprised of eight rats. The liver function: albumin (ALB), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) were determined 5 days later. **Results** For EN + GH group, the serum level of ALB is higher than that of the other three groups (all $P < 0.05$), the serum levels of

AST, AST were lower than those of the control group (all $P < 0.05$). The serum levels of AST, ALT of EN group were lower than those of GH group (all $P < 0.05$), but there were no difference between EN + GH group and EN group (all $P < 0.05$). **Conclusions** Growth hormone combined with enteral nutrition can improve the liver function of cirrhotic rat, and the hypoproteinemia effect is superior to each drug used alone, while the enzyme reducing effect had no significant difference compared with enteral nutrition used alone.

Key words: Liver cirrhosis; Enteral nutrition; Growth hormone; Perioperative period; Rats

肝硬化是常见的慢性病,营养不良是肝硬化患者较普遍的临床征象,最主要体现为低蛋白血症,严重影响着疾病的预后。现阶段的研究和实验均证实在肝硬化的营养支持治疗中,肠内营养优于肠外营养^[1],生长激素(GH)是垂体前叶分泌的激素,具有很强的蛋白合成作用,能促进包括肝细胞在内的组织细胞生长,同时具有直接促进肝细胞合成白蛋白的作用^[2]。外用GH也成为目前研究的热点,本研究通过测定大鼠白蛋白(albumin, ALB)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)的改变,探讨肠内营养联合重组人生长激素对肝硬化肝功能的作用。

1 资料与方法

1.1 实验动物及肝硬化大鼠模型制备 雄性Wistar大鼠32只,由山西医科大学动物实验中心提供。动物在山西医科大学动物实验中心清洁级动物实验室饲养,室温控制在25℃左右,每天光照12小时,相对湿度控制在25%~45%。30%酒精为雄性大鼠的惟一饮料,皮下注射四氯化碳(CCl_4),第一次剂量5 ml/kg,以后每隔3天皮下注射40% CCl_4 油剂3 ml/kg。8周后制成大鼠肝硬化模型^[3]。

1.2 实验动物分组 根据肝部分切除+胃造瘘术后所选的处理方法随机分为对照组(进食普通饲料+皮下注射生理盐水)、肠内营养组(肠内营养液喂养+皮下注射生理盐水, EN组)、重组人生长激素组(进食普通饲料+重组人生长激素, GH组)、肠内营养+生长激素组(肠内营养液喂养+重组人生长激素, EN + GH组)。术前一天将肝硬化大鼠放入代谢笼中,禁食,自由饮水,水合氯

醛麻醉后,行肝部分切除+胃造瘘术,切除肝中叶(约为肝脏的35%),在胃内置入外径为1.2 mm的硅胶管,导管经皮下从颈后部穿出,固定,接微量泵,术后第1天开始给药,连续给药5天。

1.3 药品及剂量 肠内营养液(康全甘, 纽迪亚公司),按每天731.5 kJ/kg的标准供给^[4,5]。重组人生长激素(安苏萌, 安徽安科生物工程公司), 1 IU/(kg·d)剂量皮下注射,连续5天。

1.4 标本收集 每只大鼠麻醉后开腹行下腔静脉采血5 ml注入密封促凝采血管中,分离血清低温保存,用于测定ALB、ALT、AST的含量。处死动物,取部分肝脏用10%甲醛固定,石蜡包埋后待检。

1.5 观察指标及测定方法 将大鼠肝脏组织HE染色行病理检查。采用可见分光光度计检测大鼠肝功能指标(ALB、ALT、AST)的吸光度以测定其浓度。操作步骤严格按试剂盒(南京建成公司)说明书进行。

1.6 统计学处理 应用SPSS 19.0软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,组间比较用LSD法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 各组大鼠病理学检查 光镜下,见各组大鼠肝脏均有假小叶形成并伴有脂肪变性,其中对照组肝细胞坏死范围较大,大量纤维组织增生,可见少量肝细胞再生, EN + GH组大鼠肝细胞坏死程度轻,范围小,肝细胞再生活跃,见图1、2、3、4。

2.2 各组大鼠5天后肝功能水平比较 EN + GH组ALB水平高于对照组,差异有显著统计学意义($P < 0.05$),且EN + GH组ALB水平均显著高于GH组及

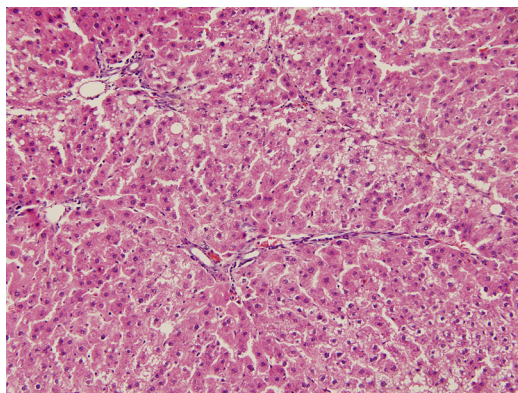


图 1 EN组肝脏组织(HE染色法, 200 ×)

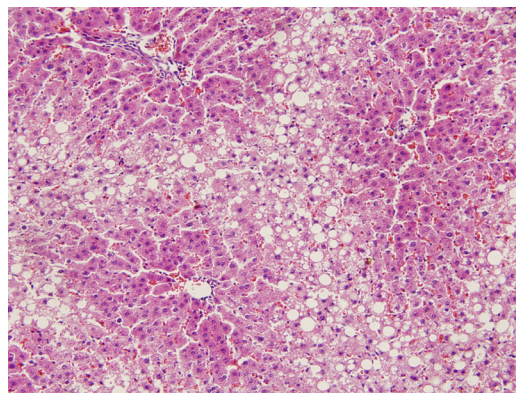


图 3 EN + GH组肝脏组织(HE染色法, 200 ×)

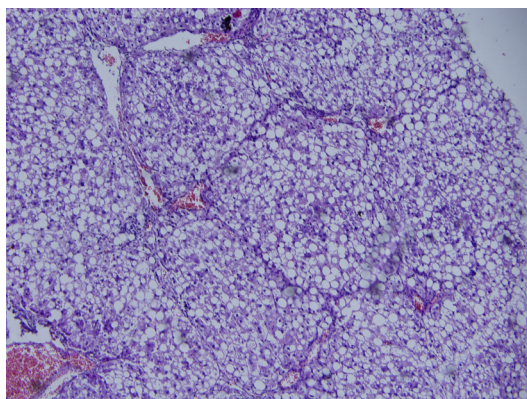


图 2 GH组肝脏组织(HE染色法, 200 ×)

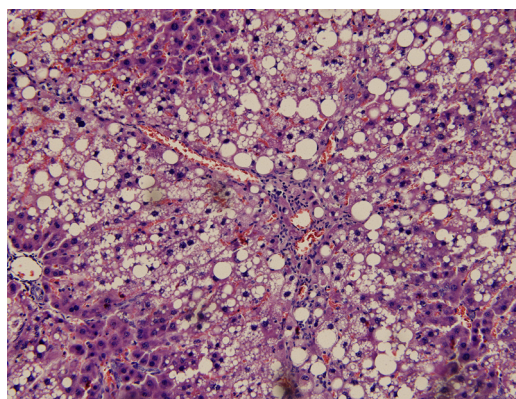


图 4 对照组肝脏组织(HE染色法, 200 ×)

EN组, 差异均有显著统计学意义(P 均 < 0.05)。GH组ALB水平与EN组比较, 差异无显著统计学意义($P > 0.05$)。EN + GH组ALT及AST水平均显著低于对照组, 差异有显著统计学意义($P < 0.05$)。EN组ALT及AST水平均低于GH组, 差异有显著统计学意义($P < 0.05$), 但EN + GH组ALT及AST水平与EN组比较, 差异无显著统计学意义($P > 0.05$)。GH组ALT及AST水平与对照组比较, 差异无显著统计学意义($P > 0.05$), 见表1。

3 讨论

肝硬化是一种常见的慢性肝脏疾病, 肝脏是人体物质代谢的主要器官, 肝硬化在临床上常表现为不同程度的肝功能障碍, 易出现营养不良、低蛋白血症^[6], 对人体危害较大。本研究发现大鼠肝硬化存在明显的低蛋白血症伴随腹水形成并伴有AST、ALT显著升高, 通过5天的治疗, EN + GH组AST、ALT明显下降。但其作用与肠内营养单独使用无显著差别, 其低蛋白血症较对照组明显改善, 且比两

种治疗单独使用时均有明显优势, 其原因可能是一方面肠内营养可为患者提供符合生理状态的营养方式, 由于门静脉提供70%的肝脏血供, 而EN在增加门静脉血流量的同时, 可提高门脉血中肝细胞营养因子水平^[7], 改善肠肝循环^[8]; 肠内营养有效维护了小肠运动和结肠黏膜结构的完整与功能的正常, 且可以调节结肠内微生态恒定的作用, 改善患者的肠道黏膜免疫屏障功能。另一方面, 生长激素是体内促进蛋白质合成的主要激素。能够有效调节氮平衡代谢, 促进血浆蛋白质合成, 减少其分解, 可能的机制为①可以直接刺激肝脏蛋白质合成^[9]; ②肝硬化患者存在GH抵抗^[10], rhGH能克服肝硬化患者GH抵抗现象, 促进蛋白质的合成^[11]; ③生长激素具有免疫调节作用, 可提高宿主免疫力, 减少手术创伤及应激状态下的蛋白质分解, 改善患者的氮平衡^[12]。

目前临床上对于肝硬化常见的治疗手段是保肝、利尿、补充人血白蛋白^[13], 虽可使部分患者缓解病情, 但存在远期疗效差、需反复治疗、费用昂

表 1 各组大鼠肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

	ALB (g/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
EN组	25.90 \pm 4.83 ^{ab}	63.03 \pm 11.70 ^a	203.27 \pm 59.60 ^a
GH组	25.31 \pm 3.35 ^{ab}	82.63 \pm 12.63 ^b	311.33 \pm 118.10 ^b
EN + GH组	30.80 \pm 2.63 ^a	59.34 \pm 15.26 ^a	188.28 \pm 50.60 ^a
对照组	21.36 \pm 3.90	84.40 \pm 24.49	342.58 \pm 102.39

注: ^a与对照组比较, $P < 0.05$; ^b与EN + GH组比较, $P < 0.05$

贵、增加患者痛苦、易出现输液反应、传播传染性等疾病问题^[14],而且易抑制内源性白蛋白合成,同时对肝硬化有门脉高压的患者过多补充白蛋白,可诱发肝昏迷^[15]。本研究发现,肠内营养联合生长激素相辅相成,肠内营养为机体提供优质的营养素,生长激素帮助机体利用这些营养素,提高机体对手术的耐受性。所以,肠内营养联合生长激素有望对除肝硬化营养不良的传统治疗方法提供多种选择。

参考文献

- [1] 赖佳明, 梁力建, 华赞鹏, 等. 早期肠内营养支持对肝硬化肝切除术影响的研究[J]. 中国实用外科杂志, 2009, 29: 578-580.
- [2] Kopple JD, Cheung AK, Christiansen JS, et al. Opportunity randomized clinical trial of growth hormone on outcome hemodialysis patients[J]. Clin Am Soc Nephrol, 2008, 3: 1741-1751.
- [3] 吴孟超, 杨广顺. 大鼠肝硬化模型复制的研究[J]. 中华实验外科杂志, 1994, 1: 146-148.
- [4] Gianotti L, Alexander JW, Nelson, et al. Role of early enteral feeding and acute starvation on postburn bacterial translocation and host defense: prospective, randomized trials[J]. Crit Care Med, 1994, 22: 265-272.
- [5] Zhao D, Letterman J, Schreiber BM. Beta-migrating very low density lipoprotein (beta VLDL) activates smooth muscle cell mitogen-activated protein (MAP) kinase via G protein-coupled receptor-mediated transactivation of the epidermal growth factor (EGF) receptor: effect of MAP kinase activation on beta VLDL plus EGF-induced cell proliferation[J]. J Biol Chem, 2001, 276: 30579-30588.
- [6] 周和平, 黄万清, 黄文福. 生长激素治疗肝硬化低蛋白血症的临床研究[J]. 内科, 2007, 2: 196-197.
- [7] 张珂, 李志伟, 王洪波, 等. 肠内营养在肝硬化手术病人术前支持治疗中的作用[J]. 中国临床营养杂志, 2001, 9: 245-247.
- [8] Lloyd DA, Gabe SM. Managing liver dysfunction in parenteral nutrition[J]. Proc Nutr Soc, 2007, 66: 530-538.
- [9] Raguso CA, Centong L, Kyle U, et al. Management of catabolism in metabolically stressed patients: a literature survey about growth hormone application[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2001, 4: 313-320.
- [10] 罗时敏, 梁力建, 胡文杰. 全胃肠外营养对肝硬化大鼠肝脏的影响[J]. 中华肝胆外科杂志, 2005, 11: 257-260.
- [11] Phung OJ, Coleman CI, Baker EL, et al. Recombinant human growth hormone in the treatment of patients with cystic fibrosis[J]. Pediatrics, 2010, 126: e1211-1226.
- [12] 鲁建国, 董瑞, 宁力, 等. 重组人生长激素在肝硬化变围手术期的临床研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2006, 13: 311-313.
- [13] Rena NM, Wibawa ID. Albumin infusion in liver cirrhotic patients[J]. Acta Med Indones, 2010, 42: 162-168.
- [14] Mendez CM, McClain CJ, Marsano LS. Albumin therapy in clinical practice[J]. Nutr Clin Pract, 2005, 20: 314-320.
- [15] 刘慧, 邱小文. 重组人生长激素和人血白对肝硬化代偿的疗效比较[J]. 华南国防医学杂志, 2011, 2: 133-134, 146.

收稿日期: 2012-12-06