文章编号:1000-5404(2005)01-0043-03

论著

去交感神经状态对肝脏血流量的影响

夏 锋,董家鸿,何振平,李 昆,陈 莉,王小丽 (第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所,重庆 400038)

提 要: 目的 探讨去交感神经状态对肝脏血流量的影响。**方法** 健康家兔20只,分为2组:①正常组;②实验组为急性肝损伤组。两组分别行去交感神经处理。在注射6-OHDA前,和注射后30、60、120、180 min分别测定血流参数,包括平均血流速度(MBV)、平均血流量(MBF)、血管阻力指数(RI)和动脉搏动指数(PI)。**结果** 去交感神经状态可使正常家兔肝动脉MBV和MBF升高,RI和PI降低;而门静脉血流参数无变化。在急性肝损伤的情况下,去交感神经状态可使肝动脉和门静脉MBV和MBF均升高,同时肝动脉RI和PI降低。**结论** 去交感神经状态可降低肝动脉血管阻力,使血流量增加;在急性肝损伤的情况下对门静脉亦有同样的影响。

关键词: 肝脏;交感神经;血流量;化学性去神经

中图法分类号: R322.47; R331.3; R338.5 **文献标识码**: A

Effects of denervation of sympathetic nerves on liver blood flow in rabbits

XIA Feng, DONG Jia-hong, HE Zhen-ping, LI Kun, CHEN Li, WANG Xiao-li (Institute of Hepatobiliary Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To observe the effects of sympathetic denervation of the liver on the blood flow in the normal and chemically injured rabbit liver. **Methods** Twenty healthy rabbits were divided evenly into 2 groups: control group and acute liver injury group (by Carbon Tetrachloride, CCl4). Chemical denervation was achieved by injection of 6-OHDA (2 ml, 100 mg/L) through the mesenteric vein of jejunum loop in rabbits in both groups. Mean blood flow velocity (MBV), mean blood flow (MBF), and resistant index (RI), and pulsant index (PI) of the artery were evaluated in every group before and at 30, 60, 120, and 180 min after injection, respectively. **Results** Chemical denervation led to significant increase of MBV and MBF, and decrease of RI and PI in the hepatic artery. However, the parameters of portal vein blood flow remained unchanged. However, under the condition of acute liver injury, chemical denervation led to significant increase of MBV and MBF for both the portal vein and hepatic artery, and decrease of RI and PI in the hepatic artery. **Conclusion** Sympathetic denervation can alleviate the vascular resistance and increase the blood flow in the hepatic artery. The same effect may be also found in the portal vein under the condition of acute liver injury.

Key words: liver; sympathetic nerve; blood flow; chemical denervation

肝脏的神经分布及肝脏功能的神经调控已被实验所证实[1]。但肝脏功能的神经调控机制目前仍然了解甚少[2]。由肝门进入肝脏的神经束中包含有交感神经、副交感神经和肽能神经成分。交感神经是其中最重要组成成分之一。而有关交感神经对肝脏功能的调控则少有研究。目前的研究证实,刺激肝门部的神经丛可引起肝脏内血管的收缩[3]。在肝脏外科中经常会游离肝十二指肠韧带,这种广泛的游离必然损伤肝脏的神经丛,从而导致肝脏的去神经状态。在肝脏去神经状态下,是否会对肝脏功能产生影响,目前尚不清楚。本实验应用兔去交感神经状态动物模型,探讨在去交感神经状态下肝脏血流量的变化,以了解肝脏的神经调控机制。

1 材料与方法

1.1 动物及分组

健康家兔20只,雌雄不拘,体质量1.8~3.0 kg,由第三军医大学实验动物中心提供。全部动物分为两组,每组10只。对照组为正常家兔,在实验前1周皮下多点注射灭菌石蜡油(按2 ml/kg),3 d后追加1次;实验组利用CCl_4制作急性肝损伤模型,在实验前1周皮下多点注射60% CCl_4(CCl_4和灭菌石蜡油之比为6:4,按4 ml/kg),3 d后追加1次。两组分别施行去交感神经处理。

作者简介:夏 锋(1968-),男,安徽省马鞍山市人,博士,主治医师,讲师,主要从事肝脏功能的调控和监测方面的研究,发表论文12篇。电话:(023)68765307,E-mail: drfxia@hotmail.com

收稿日期:2004-09-23;修回日期:2004-11-11

1.2 去交感神经动物模型

参考 Pedrosa 等[4]的方法并加以改良。见文献[5]。

家兔应用戊巴比妥钠(30 mg/kg)由耳缘静脉注射麻醉。腹部以8%硫化钠液脱毛。按以上去交感神经模型方法,于空肠系膜主干静脉(直径 1~2 mm)注射 6 羟基多巴胺(6-OHDA,400 mg/L,按 2.5 ml/kg)。于腹腔内注入少量温生理盐水排气,立即关闭腹腔。于术前、术后 30、60、120 及 180 min 分别测定肝动脉及门静脉血流参数。

1.3 血流参数的测定

血流参数包括平均血流速度(Mean blood flow velocity, MBV)、平均血流量(Mean blood flow, MBF)、血管阻力指数(Resistant index, RI)和动脉搏动指数(Pulsant index, PI)。应用美国 Acuson128XP-10 型彩色电脑超声诊断仪。高分辨线阵探头,频率为 7.0 MHz。选用血流检测程序(VASC),多普勒声束与血流夹角 $<60°$,取样容积(SV)为 2 mm,实时动每分钟血流量按以下公式计算:每分钟血流量(Q) = MBV × $1/4\pi D^2$ × 60

1.4 统计学处理

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 统计软件和 Microsoft Excel 软件行方差分析和 t 检验。

2 结果

2.1 去交感神经状态对正常家兔肝脏血流量的影响

正常家兔在去交感神经 30 min 后,即可见肝动脉的血管阻力指数和动脉搏动指数与处理前比较明显下降($P<0.05$),同时 MBV 和 MBF 均明显升高($P<0.05$);6-OHDA 注射 30 min 后对肝动脉血流量即产生明显影响,MBV 和 MBF 均上升,而 60、120 和 180 min 时血流量一直维持高于注射前的血流量,但相互间比较差异不显著(表 1)。正常家兔门静脉的 MBV 和 MBF 在注射前后变化不显著($P>0.05$)(表 2)。

表 1 去交感神经后对照组肝动脉血流指标的变化($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Changes of blood flow in the hepatic artery after sympathetic denervation in the control group ($\bar{x} \pm s$)

Time(min)	MBV(υ/cm·s^{-1})	MBF(q_v/ml·min^{-1})	RI	PI
0	15.62±4.72	13.32±4.47	0.61±0.06	0.79±0.13
30	19.73±3.59*	18.78±5.23*	0.40±0.05*	0.54±0.24*
60	21.96±6.25*	17.98±6.56*	0.31±0.12*	0.42±0.15*
120	20.63±5.21*	18.31±7.03*	0.32±0.07*	0.51±0.20*
180	19.39±4.68*	18.54±4.27*	0.35±0.14*	0.48±0.26*

*: $P<0.05$, *vs* 0 min

表 2 去交感神经后对照组门静脉血流指标的变化($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Changes of blood flow in the portal vein after sympathetic denervation in the control group ($\bar{x} \pm s$)

Time(min)	MBV(υ/cm·s^{-1})	MBF(q_v/ml·min^{-1})
0	11.68±3.78	14.54±5.23
30	12.96±4.67	13.48±6.51
60	10.79±5.89	14.76±5.69
120	10.25±7.06	13.19±6.54
180	12.46±5.42	15.61±5.32

2.2 去交感神经状态对急性肝损伤家兔肝脏血流量的影响

肝损伤时肝动脉 MBV 和 MBF 均较正常情况下升高,去交感神经后 MBV 和 MBF 较前进一步升高($P<0.05$),同时肝动脉 RI 和 PI 亦均明显下降($P<0.05$)(表 3)。肝损伤后门静脉 MBV 和 MBF 也较正常情况下上升,去交感神经后 MBV 和 MBF 亦较前再度上升($P<0.05$)(表 4)。

表 3 急性肝损伤时去交感神经后兔肝动脉血流指标的变化($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Changes of blood flow in the hepatic artery after sympathetic denervation under acute liver injury in rabbits ($\bar{x} \pm s$)

Time(min)	MBV(υ/cm·s^{-1})	MBF(q_v/ml·min^{-1})	RI	PI
0	18.76±7.52	16.56±9.37	0.45±0.07	0.58±0.08
30	25.56±12.31*	21.87±12.35*	0.31±0.07*	0.37±0.13*
60	28.59±18.52*	24.69±15.62*	0.28±0.11*	0.32±0.12*
120	26.73±11.37*	22.79±12.51*	0.30±0.09*	0.28±0.07*
180	25.98±9.64*	23.78±9.72*	0.25±0.15*	0.41±0.20*

*: $P<0.05$, *vs* 0 min

表 4 急性肝损伤时去交感神经后兔门静脉血流指标的变化($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Changes of blood flow in the portal vein after sympathetic denervation under acute liver injury in rabbits ($\bar{x} \pm s$)

Time(min)	MBV(υ/cm·s^{-1})	MBF(q_v/ml·min^{-1})
0	14.78±6.25	17.89±5.42
30	18.36±7.5*	23.46±9.55*
60	19.35±6.31*	26.18±13.57*
120	21.17±11.08*	24.79±11.54*
180	19.76±7.28*	25.25±17.42*

*: $P<0.05$, *vs* 0 min

3 讨论

本研究结果显示去交感神经状态可使正常家兔肝动脉 MBV 和 MBF 升高,RI 和 PI 降低;而门静脉血流参数无变化。在急性肝损伤的情况下,去交感神经状态可使肝动脉和门静脉 MBV 和 MBF 均升高,同时肝动脉 RI 和 PI 降低。这一结果表明去交感神经状态可降低肝动脉血管阻力,使血流量增加;在急性肝损伤的情况下对门静脉亦有同样的影响。其机制可能是在清醒或麻醉深度较浅的情况下机体应急状态(stress)会使内脏神经紧张性升高,去除神经后引起平衡失调。在急性肝损伤时内脏神经的高紧张状态对肝血流产生影响,而一旦去除了这一控制因素则使肝动脉及门静脉的血流动力学发生明显变化[6]。使缩血管作用消失,血流量加快[7]。而相反的刺激交感神经引起的肝动脉血流量下降和引起自调逸脱(autoregulatory escape)现象则早有报道。其表现为开始时迅速收缩,后可出现自动扩张,前者由 α 受体介导,后者由 β 受体兴奋引起,但门静脉无自调逃逸现象产生。RI 和 PI 的变化表明 MBV 和 MBF 的升高或降低与 RI 和 PI 存在明显的

相关性。RI 和 PI 的变化非常一致，RI 和 PI 可以用来检测肝脏血流的状态。有关去神经状态对肝血流量的影响尚存在着不同的结论。Lautt 报道在急性外科去神经时不能影响猫肝脏的血流动力学及 O_2 的摄取。肝动脉虽然受交感神经控制明显，但在失去控制后其自身的管壁肌细胞可发挥其收缩功能，从而不至于会引起血流量的变化[8]。

总之，去交感神经状态可引起肝脏血流参数的改变，这充分表明交感神经对肝脏血流状态的调控作用。这一结果为进一步了解肝脏的神经调控机制提供了有益的资料。

参考文献：

[1] Kurosawa M, Enomoto K, Aikawa Y, *et al*. Hepatic blood flow responses to mechanical stimulation of the skin in anaesthetised rats[J]. Auton Neurosci, 2002, 99(1): 40 - 46.

[2] Mann R, Bhathal P S, Bell C. Sympathetic innervation of the liver in man and dog: an immunohistochemical study[J]. Clin Auton Res, 1991, 1(2): 141 - 145.

[3] Mundinger T O, Verchere C B, Baskin D G, *et al*. Galanin is localized in sympathetic neurons of the dog liver[J]. Am J Physiol, 1997, 273(6 Pt 1): E1194 - 1202.

[4] Pedrosa M E, Montero E F, Nigro A J. Liver microcirculation after selective denervation[J]. Microsurgery, 2001, 21(4): 163 - 165.

[5] 夏　锋，何振平，段恒春，等. 去交感神经状态对肝切除后肝再生的影响[J]. 第三军医大学学报，2001，23(4)：416 - 418.

[6] Sakaguchi T, Liu L. Hepatic branch vagotomy can block liver regeneration enhanced by ursodesoxycholic acid in 66% hepatectomized rats[J]. Auton Neurosci, 2002, 99(1): 54 - 57.

[7] Mecuskey R S, Reilly F D. Hepatic microvasculature: dynamic structure and its regulation[J]. Sem Liver Dis, 1993, 13(1): 1 - 12.

[8] Cao L, Filipov N M, Lawrence D A. Sympathetic nervous system plays a major role in acute cold/restraint stress inhibition of host resistance to Listeria monocytogenes[J]. J Neuroimmunol, 2002, 125(1-2): 94 - 102.

（编辑　陈聪连）

（上接 42 页）

1.6　转移情况

胸腔积液 214 例(14.6%)，骨转移 102 例(7.0%)，脑转移 87 例(6.0%)，锁骨上、颈部淋巴结转移 73 例(5.0%)，肝转移 43 例(2.9%)，心包转移 34 例(2.3%)，肺内转移 25 例(1.7%)。此外，转移至胸壁 8 例，皮肤 4 例，食道 3 例，胰腺 3 例，肾脏 1 例和乳腺 1 例。有 97 例出现上腔静脉阻塞综合征。

2　讨论

肺癌是全世界目前发病率和病死率最高的癌症之一。流行病学调查发现，我国肺癌发病率和病死率都呈上升趋势[1]。从本组患者分析发现，女性肺癌明显少于男性，与男性肺癌的比例为 1:4.02，与张勤等[2]报道的结果相近，低于我国的总体水平 1:2.24[3]。肺癌发病年龄主要位于 40 ~ 69 岁(占 80.9%)，发病高峰在 50 ~ 59 岁。1991 - 2002 年，肺癌的发患者数呈逐渐上升趋势。

患者多以咳嗽、咯血、胸背痛、呼吸困难就诊，其中，咳嗽多见(77.8%)。从症状出现到就诊时的持续时间相差很大。由于肺癌患者临床症状缺乏特异性，尤其患者又多为中老年，易被原有肺部疾病的症状所掩盖或被诊断为其它支气管肺部疾病而延误诊断。肺癌发病部位又以上叶多见，常被误诊为肺结核，对这部分患者应提高警惕，在缺乏肺结核确诊依据(如病理、抗酸杆菌)时，应尽可能通过临床和辅助检查排除肺癌的可能性，以免延误或漏诊。病理学结果提示，女性肺癌以腺癌为主，其次为小细胞癌和鳞癌，与国内外的研究结果一致[4]。但男性肺癌中，仍以鳞癌为主，腺癌和小细胞肺癌次之，与沈渝菊等[5]报道相似，且未显示男性患者腺癌发病率有增长的趋势[6]。

吸烟是引起男性肺癌的重要因素，本研究显示，非吸烟患者主要以腺癌和肺泡细胞癌为主，吸烟患者主要以鳞癌为主。吸烟指数在 200 年支以下的患者，与非吸烟患者类似，病理类型仍以腺癌为主；吸烟指数在 200 年支以上的所有患者，肺以鳞癌发病率最高，其次为腺癌，与以往报道不一致[7]。女性肺癌的发生与被动吸烟、室内空气污染、大气污染、职业因素、进食油质食物、青春状况、激素水平改变及遗传因素等有关[8,9]。

本组患者中，原有肺部疾病主要以 COPD 和肺结核多见，有研究提示原有肺部疾病的患者，肺癌的危险性增加[10]。本组患者中有近 1/5 患者出现胸腔积液，全身转移以骨骼和脑多见(约 5%)，发生上腔静脉综合征比例较高，提示肺癌患者确诊时病程多属晚期，手术机会较少。因此，肺癌的治疗应以综合治疗为主，以提高患者生活质量，延长患者生存期。

关键词：肺癌；临床特点

中图法分类号：R734.2　　文献标识码：B

参考文献：

[1] 王志坤. 肺癌流行病学[J]. 肿瘤防治杂志，2002，9(1)：1 - 5.

[2] 张　勤，肺癌流行病学与肺癌预防[J]. 中国肺癌杂志，2000，3(6)：404 - 405.

[3] 张　勤，王伯娟，张　宏，女性原发性肺癌 87 例临床特点分析[J]. 华西医学，1999，14(2)：179 - 180.

[4] 沈渝菊，杨恒平，刘　平，等. 1 310 例经纤维支气管镜确诊肺癌的分析[J]. 第三军医大学学报，2001，23(2)：160 - 162.

[5] Chu Q, Chen Y Z, Du Y. The trends in histological types of lung cancer during 1980-1988, Guangzhou, China[J]. Lung Cancer, 1979, 17(2 - 3): 219 - 230.

[6] 胡福定，黄伯佑，李子明，等. 吸烟与肺癌——昆明地区 1 912 例肺癌患者调查分析[J]. 云南医药，1997，18(6)：511 - 513.

[7] Siegfried J M. Women and lung cancer: does oestrogen play a role?[J]. Lancet Oncol, 2001, 2(8): 506 - 513.

[8] Payne S. "Smoke like a man, die like a man"? a review of the relationship between gender, sex and lung cancer[J]. Soc Sci Med, 2001, 53(8): 1067 - 1080.

[9] 顾小民. COPD 与原发性支气管肺癌临床分析[J]. 浙江临床医学，2002，4(8)：578 - 579.

（编辑　陈聪连）