文章编号:1000-5404(2005)16-1685-05

论著

高原反应的脑病理与水通道蛋白-4(AQP4)的相关性实验研究

杨晓文,可金星,陈代伦,陶忠芬,孙 伟,黄文琪,王 莉,肖桃元 (第三军医大学高原军事医学系中心实验室,重庆 400038)

提 要:目的 研究高原反应的脑病理变化及发病机制。**方法** Wistar大白鼠56只,分正常对照和实验组,实验组进入模拟5 000 m高原环境饲养,取4、24、48 h、3 d、2、4周各组各时相点动物活杀取脑作光、电镜一般形态学观察,硝酸镧示踪血管通透性观察,水通道蛋白(AQP4)和mRNA光、电镜免疫组化和原位杂交,GLU(glutamate,谷氨酸),GABA(gamm-aminobutyric,γ氨基丁酸)含量检测。**结果** 光、电镜观察显示实验组早期(4~72 h)脑毛细血管内皮细胞出现吞饮泡增多、线粒体肿胀、紧密连接松弛、胶质足肿胀以及(24、48 h)硝酸镧漏出血管腔等病理改变,神经细胞无明显病理变化;免疫组化和原位杂交显示AQP4在血管内皮细胞、胶质纤维阳性表达,AQP4 mRNA在毛细血管内皮细胞核和胶质细胞核呈阳性表达,二者的表达情况在实验组早期增高。**结论** BBB病变是动物进入高原出现较早的病理变化;早期胶质细胞肿胀可能是一种保护性调节;AQP4 mRNA的表达变化可能是调节BBB通透性并维持水平衡的分子机制。

关键词:高原反应;水通道蛋白-4;胶质细胞;血脑屏障
中图法分类号:R322.81;R339.54;R74202 **文献标识码**:A

Study of aquaporin protein 4 with cerebral pathology and pathogenesis of high altitude response

YANG Xiao-wen, KE Jin-xing, CHEN Dai-lun, TAO Zhong-fen, SUN Wei, HUANG Wen-qi, WANG Li, XIAO Tao-yuan (Department of Center Laboratory, College of High Altitude Military Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investige the cerebral pathology and pathogenesis of high altitude response. **Methods** A total of 48 Wistar rats were put into 5 000-meter high altitude environment as experiment groups and another 8 were employed as control. At the time point of 4, 24, 48, 72 h, 2 weeks and 4 weeks, the cerebral morphology of all animals was observed by light microscope and electron microscope, the permeability of blood brain barrier(BBB) was traced by lanthanum[$La(NO_3)_3.nH_2O$], the immunolochemistry and hybridization *in situ* for aquaporin protein 4 (AQP4) and mRNA were performed and glutamate (GLU), gamma-amino butyric acid (GABA) were tested by aminophenol analysis. **Results** In the early period of 4 – 72 h, there were enhancing vesicles in endothelial cells, swollen mitochondria, and tight junction relaxation with the leaking of lanthanum nitrate in the endothelial cells, as well as swelling of astrocyte end-feet in the experiment rats. There were no prominent pathologic changes in the neuron. AQP4 immunoreactivity was localized to capillary wall and astrocyte processes. AQP4 mRNA was expressed at nucleus of endothelial cells and astrocytes, and more intense in the experiment rats at the early period. **Conclusion** The changes of BBB is the early pathologic changes of high altitude response. Swelling of astrocyte could be a way of protective regulation. The changes of AQP4 and AQP4 mRNA expressions may be one of molecular mechanisms in regulating BBB permeability and maintaining water homeostasis.

Key words: high altitude response; aquaporin protein 4; astrocyte; blood brain barrier

基金项目:第三军医大学校管课题(2001)
Supported by the Scientific Research Foundation of Third Military Medical University (2001)
作者简介:杨晓文(1971-),男,云南省昆明市人,硕士研究生,主治医师。电话:(023)68752348
通讯作者:肖桃元,电话:(023)68752348,E-mail: xty@mail.tmmu.com.cn
收稿日期:2004-11-30;**修回日期**:2005-03-05

人或动物从低海拔急进高原(2 500 m 以上),暴露于低压低氧寒冷环境可能发生系列病理反应,表现为头痛、恶心、呕吐、失眠、疲乏、头昏眼花、共济失调等,称高山反应,也称急性高原病(acute mountain sickness, AMS)。AMS 重者发生高原肺水肿(high altitude pulmonary edema, HAPE)或高原脑水肿(high altitude cerebral edema, HACE),威胁患者生命。在 AMS 和 HACE 情况下脑的病理变化、胶质细胞反应、AQP4 及其 mRNA 的表达变化,以及他们之间的相互关系还少见研究报道,本实验通过模拟高原 5 000 m 大鼠动物模型,观察 4 h 至 4 周这些指标的改变,以探索高原反应/AMS 和 HACE 的发病机制及防治途径。

1 材料与方法

1.1 动物和分组

第三军医大学实验动物中心提供健康 Wistar 大白鼠 56 只,雌雄各半,体质量 120 ~ 140 g 之间,分 4、24、48 h、3 d、2、4 周及正常对照(平原)7 组,每组 8 只。将动物置于模拟 5 000 m 高原低压舱内饲养,每天开舱 30 min 喂食和打扫卫生。在各时点取出动物,断颈,迅速开颅取大脑作系列研究。

1.2 光、电镜观察

取大脑皮质浸泡固定于 3% 戊二醛液(0.1 mmol/L 磷酸缓冲液配制,pH 7.2 ~ 7.4),常规漂洗,1% 锇酸后固定,系列丙酮梯度脱水,环氧树脂 618 浸透/包埋/聚合固化,超薄切片,双铅染色,Philip-TECNAI-10、JEM-2000 电镜观察。其余脑组织一半固定于 10% 甲醛(生理盐水配制),常规石蜡包埋切片,HE 染色,光镜观察。另一半作免疫组化和原位杂交。

1.3 硝酸镧示踪观察

将各时点动物每组 2 只,用 1% 戊巴比妥纳 1 ~ 2 ml 腹腔麻醉,经左心室插管至主动脉,用 3% 戊二醛 + 4% 多聚甲醛 + 2% 硝酸镧混合固定液(0.1 mol/L 二甲砷酸钠缓冲液配制,pH 7.2 ~ 7.4)灌注固定,取大脑皮质修块再浸泡固定于相同固定液,1% 锇酸后固定,(漂洗用 0.1 mol/L 二甲砷酸钠缓冲液),以后程序同电镜标本制作,透射电镜观察。

1.4 光、电镜免疫组化和原位杂交

新鲜脑组织固定于 3% 戊二醛 + 4% 多聚甲醛 + 苦味酸混合固定液(0.1 mol/L 磷酸缓冲液配制,pH 7.2 ~ 7.4)4 ℃ 24 h,冰冻切片 20 μm 厚,做光、电镜免疫组化和原位杂交。AQP4 兔抗鼠单克隆抗体购自美国 Chemicon 公司, ABC 染色试剂盒购自北京中山生物工程有限公司, AQP4 核酸探针及杂交试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司, 按说明书作免疫组化和原位杂交,光镜观察,阳性片再固定,按常规(同电镜制样)制作超薄切片,电镜观察。

免疫组化和原位杂交结果(光镜)进行图像和统计学分析:采用生物医学图像分析软件 MIG2000 对 AQP4 和 mRNA 阳性染色进行半定量分析,每组每张切片随机选择 2 处大脑皮层,分析每组平均相对灰度值(average comparative density, ACD)。

1.5 氨基酸检测

取动物新鲜大脑皮质,立即称取 100 mg 放入匀浆管,加入 10% SSA(磺基水杨酸)1 ml,冰浴匀浆,匀浆液在低温(4 ℃)15 000 r/min 离心 20 min,取上清液上机分析(Beckman 公司 6300 黄金系统的氨基酸分析仪),测定 GLU(glutamate,谷氨酸),GABA(gamm-aminobutyric,γ-氨基丁酸)含量,结果统计学分析。

1.6 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS 10.0 统计学软件采用组间 t 检验。

2 结果

2.1 一般情况

实验组 48 只大鼠无 1 死亡,1 ~ 3 d 活动度减少,进食明显下降,刺激反应较差,解剖发现蛛网膜、肺组织、胃肠明显充血。1 周后至 2 ~ 4 周,活动增加,进食有所增加,但仍较平原组少,蛛网膜、肺组织、胃肠充血减轻至接近正常。

2.2 光镜观察

正常对照组未见明显病理改变,实验 4 h 组脑组织除蛛网膜稍显充血外,无明显病理改变,24、48、72 h 组蛛网膜轻度充血,脑组织微血管周围间隙增宽,24 h 较明显,神经细胞,胶质细胞未见明显病理改变。2、4 周时胶质细胞有增生现象,个别动物有胶质结节形成,散见固缩神经细胞,余未见显著异常。

2.3 电镜观察

平原对照组,脑组织及 BBB 未见病理改变。

实验 4 h 组,大脑皮质毛细血管内皮细胞吞饮泡增多,胞浆充满吞饮小泡,局部胞浆增厚,线粒体堆积,基底膜疏松密度不均,胶质足电子密度降低,显苍白(轻微肿胀)。神经细胞无明显病理改变,仅见胞体周围散在苍白的胶质足及足内小颗粒状膜变性物。神经毡内突触体显后膜增厚,前膜有小泡聚集现象。

实验 24 h 组、48 h 组病变相似,24 h 组更明显,毛细血管内皮细胞除吞饮泡增多外,出现线粒体嵴模糊、消失、空化等改变,胞浆内出现膜性退变物,同时游离核糖体增多,紧密连接模糊松弛,基底膜疏松密度不均更明显(图 1A)。胶质足明显肿大苍白,可见肿大的胶质足压迫血管腔变形。有的胶质细胞胞体出现肿胀空泡,甚至溶解苍白(图 1B),神经毡内尤其神经细胞周围胶质纤维也显肿大苍白,散在膜性变性物。星形胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞有聚集及吞噬现象。突触前膜小泡积聚,后膜苍白肿胀,突触间隙模糊,致密区增厚。以上病变在 72 h 组程度减轻。各组神经细胞均无明显病理改变,偶见高尔基体囊泡扩张。

实验 2、4 周组,毛细血管基底膜层次增多,周细胞易见,内皮细胞及周细胞突起均有丰富吞饮泡。未见肿胀胶质足,胶质细胞增生,尤以暗细胞居多,核周间隙及内质网不同程度扩张,有的高度扩张成池,溶酶体丰富。偶见质膜、核膜皱缩、胞浆致密的固缩神经细胞。血管周围及神经毡内散在髓鞘样变性物。

2.4 硝酸镧通透性观察

正常对照组、4 h 组镧颗粒在血管腔内,内皮细胞表面,24 h 组可见镧颗粒进入内皮细胞紧密连接间隙,48 h 组镧颗粒进入部分基底膜外周围组织间隙,3 d 及其余时点未见镧颗粒漏出。

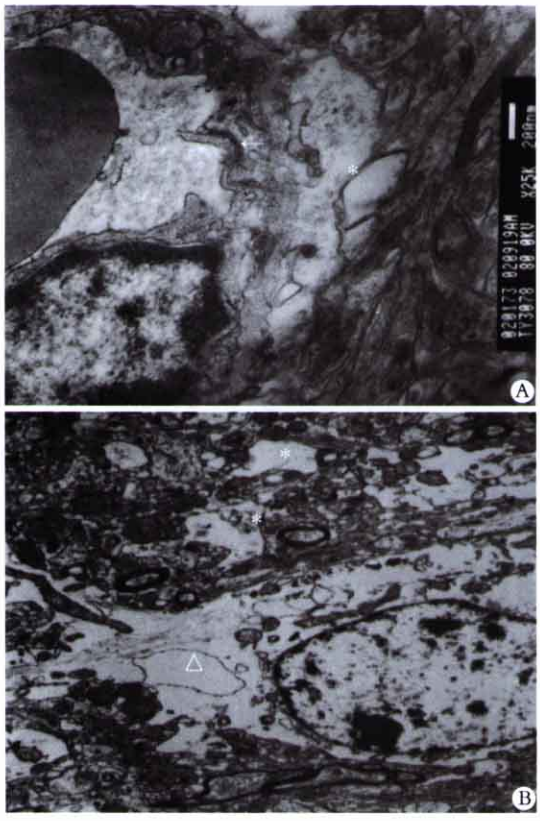
2.5 光镜免疫组化和原位杂交观察

光镜观察 AQP4 在毛细血管壁和分散胶质纤维呈阳性表达,正常对照组及 4 h 组大脑皮质阳性表达毛细血管及胶质纤维稀少,但比正常多,24、48 h、3 d 阳性血管及胶质纤维数明显增多,阳性染色增强(图 2),2、4 周二者的阳性表达下降,但比

正常高。AQP4 mRNA 在毛细血管内皮细胞核和胶质细胞核阳性（图 3），4 h 组阳性表达无显著增高，其余时点变化与 AQP4 基本一致，即 24、48 h、3 d 阳性细胞数明显增多，阳性染色增强，2、4 周二者的阳性表达下降，但比正常高。AQP4 在脉络膜上皮细胞胞浆呈强阳性表达，AQP4 mRNA 在胞核呈强阳性表达，各时点间表达强度无明显差异。图像半定量分析结果见表 1，正常大脑皮层 AQP4 免疫组织化学染色平均 ACD 值为（1.279 ± 0.114），经统计学分析 4 h 组 ACD 值显著升高（$P < 0.05$），24、48 h 和 3 d 组 ACD 值非常显著高于正常对照组（$P < 0.01$），2 周组下降，到 4 周组 ACD 值接近正常水平（$P > 0.5$）。AQP4 mRNA 染色强度，正常大脑皮层原位杂交平均 ACD 值为（1.369 ± 0.134），4 h 组 ACD 值无显著变化，24、48 h 和 3 d 组 ACD 值非常显著高于正常对照组（$P < 0.01$），2 周组 ACD 值有所下降，4 周组接近正常水平（$P > 0.5$）。

2.6　电镜免疫组化和原位杂交观察

电镜下 AQP4 沿血管内皮细胞质膜和胶质足质膜呈阳性表达，内皮细胞胞浆显多少不一的阳性颗粒，基底膜未见阳性颗粒沉积。电镜下 AQP4 mRNA 杂交颗粒在胶质细胞核和血管内皮胞核呈阳性沉积。



A: Enhancing endocytotic vesicles of endothelial cells, faint mitochondria cristae and tight junction（↑）and swelling astrocyte end-feet（*）（TEM × 25 000）; B: Astrocyte（△）and processes（*）became white and vaculated（TEM × 4 000）

图 1　24 h 组大脑皮质电镜观察

Fig 1　Pathological changes of cerebral cortex at 24 h

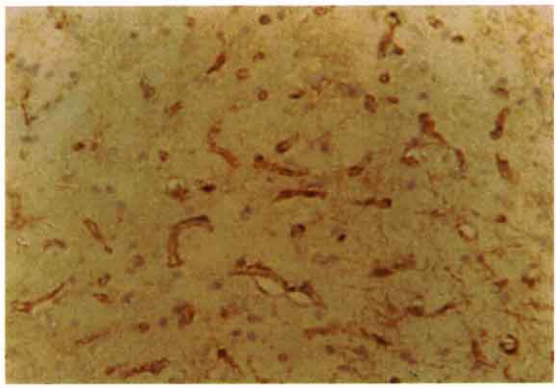


图 2　48 h 组大脑皮质 AQP4 免疫组化染色（ABC × 200）

Fig 2　More and intense AQP4-positive capillaries in cerebral cortex at 48 h（ABC × 200）

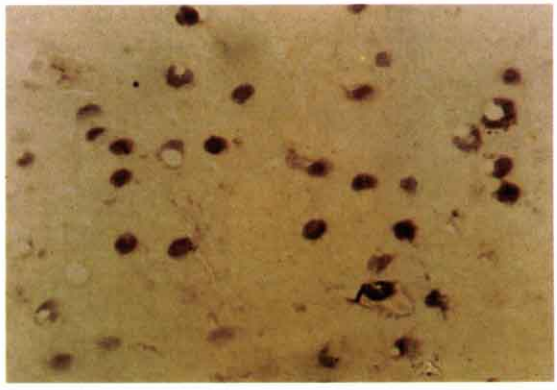


图 3　正常对照组大脑皮质 AQP4 原位杂交（原位杂交 × 400）

Fig 3　Positive AQP4 mRNA at nucleus of endothelial cells and astrocytes in control group（*in situ* hybridization × 400）

表 1　AQP4 免疫组织化学及原位杂交结果（$\bar{x} \pm s$，$n = 8$）

Tab 1　AQP4 immunocytochemical staining and in situ hybridization of brain tissue（$\bar{x} \pm s$，$n = 8$）

Group	Immunohistochemistry（ACD）	Hybridization *in situ*（ACD）
Normal control	1.279 ± 0.114	1.369 ± 0.134
4 h	1.312 ± 0.145 *	1.384 ± 0.125
24 h	1.548 ± 0.164 **	1.516 ± 0.147 **
48 h	1.625 ± 0.836 **	1.672 ± 0.149 **
3 d	1.612 ± 0.114 **	1.616 ± 0.178 **
2 weeks	1.417 ± 0.151 *	1.451 ± 0.137 *
4 weeks	1.398 ± 0.108	1.391 ± 0.117

*：$P < 0.05$，**：$P < 0.01$，*vs* normal control

兴奋性氨基酸检测：GLU（glutamate，谷氨酸），GABA（gamm-aminobutyric，γ 氨基丁酸）含量检测结果见表 2，统计学分析实验早期 4 h、1、2、3 d Glu 和 GABA 与正常对照组均无显著差异（$P > 0.05$），后期 2、4 周组 Glu 明显下降（$P < 0.01$），相反 GABA 明显增高（$P < 0.01$）。

表2 GLU,GABA 含量检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The content of GLU,GABA in brain tissue ($\bar{x} \pm s$)

Group	Normal control	4 h	1 d	2 d	3 d	2 weeks	4 weeks
GLU	28.02 ± 3.10	26.45 ± 0.79	25.40 ± 6.51	27.76 ± 0.69	26.85 ± 2.60	12.51 ± 0.18 *	13.10 ± 1.01 *
GABA	2.70 ± 0.11	2.74 ± 0.23	2.20 ± 0.67	2.52 ± 0.07	2.29 ± 0.15	4.76 ± 0.14 *	3.86 ± 0.21 *

*: $P < 0.01$, *vs* normal control

3 讨论

本研究置大鼠于模拟 5 000 m 高原环境观察行为及脑病理变化,1 ~ 3 d 时动物表现有活动度及进食量下降,刺激反应降低,以后有所恢复,但比平原差。4 周内所试动物无昏迷、抽搐及脑水肿发生,无一死亡,表明该种动物进入高原有早期反应,对实验环境的适应能力较快,脑的病理变化符合这一变化过程。

本实验观察到实验动物在进入模拟高原环境 4 h 即出现血脑屏障病理变化,毛细血管内皮细胞吞饮泡明显增多,线粒体堆积,紧密连接间隙模糊等,同时胶质细胞足肿胀,提示 BBB 的交换活跃。继而 24、48 h 内皮细胞吞饮仍显旺盛,同时出现线粒体嵴模糊/轻微肿胀变性,紧密连接松弛,胶质足苍白肿胀加重,甚至挤压毛细血管腔等 BBB 损伤情况。硝酸镧通透性显示 4 h 镧颗粒在血管腔内,无漏出现象,24 h 镧颗粒进入紧密连接间隙,48 h 镧颗粒进入血管周围组织间隙,进一步从形态和功能上证实 BBB 通透性增强甚至结构损伤,有液体漏出,出现脑水运输紊乱。72 h 后未见镧颗粒漏出,BBB 功能和形态开始恢复,2 ~ 4 周组有血管基底膜层次增多,散在胶质细胞增生等修复情况,动物逐渐适应高原环境。

以往的研究和理论分析认为,高原脑水肿是血管源性脑水肿[1~4],但缺乏详细形态学观察,本实验观察结果显示,BBB 改变是动物进入高原出现较早的脑病理形态变化,但本组动物病情轻,未发展至脑水肿,72 h 后病情改善,BBB 病变修复。由此我们推测如果人或动物对高原环境习服性差(有报道人个体差异敏感者和某些动物在海拔 2 500 m 以上则有高原反应甚至脑水肿发生),或进一步提高海拔,BBB 病变可能更重,甚至严重损伤 → 继发脑水代谢紊乱 →HACE 发生。这一推测有待进一步实验升高海拔,复制 HACE 模型做深入观察来证实。对 HACE 的研究已有上百年的历史,但对疾进高原人或动物的脑病理变化未涉及,本实验结果提示高原反应即使未发展到脑水肿也有其病理基础,与 HACE 的动因一致。

胶质细胞是中枢神经的间质细胞,对神经细胞起支持和保护作用,同时胶质足参与 BBB 的构成,在血管和神经细胞间传递信息和物质(营养和代谢物)的运输。近年在创伤、缺血、肿瘤性脑水肿的研究中发现,脑创伤和缺血后早期(30 min)即能见到星形细胞(AC)肿胀,其形态学变化先于神经元,认为是最早的病理反应。肿胀的星形细胞可能释放兴奋性氨基酸(如谷氨酸、天冬氨酸)、多种细胞因子和炎症介质(如 MCP-1、IL-1β)……可能是继发性脑损伤和神经元死亡的首要因素,脑创伤后神经功能障碍和神经行为异常与胶质细胞病变和血脑屏障破坏直接相关[5,6]。

AMS/HACE 是否有胶质细胞反应少见研究报道,本实验观察到胶质细胞体及神经细胞体周围胶质突起出现苍白肿胀表现,但神经细胞胞体未出现明显病理变化(神经末梢-突触体的病变提示可能存在神经传导功能影响);BBB 发生病理改变,但未有脑水肿发生。我们推测胶质细胞反应对神经细胞的影响存在两种可能:①如文献提到胶质细胞反应可能是毒性损害,与血脑屏障破坏和之后的神经元损伤直接有关;②早期的胶质细胞反应可能对神经元起保护作用。胶质细胞及突起的肿胀参与 BBB 水通透以及神经元周围的渗透压调节,维持神经元免受损伤。本实验所作 GLU、GAB 检测早期各时点(4、24、48 h,3 d)变化与正常对照组相比无明确统计学差异,未出现毒素释放,可能损伤程度轻,仍在胶质细胞保护性调节范围内。如严重损伤,超过胶质细胞的调节范围,则发生继发性病变。

对 AMS 及 HACE 这一病症研究尽管有上百年历史,但到目前为止细胞和分子机制仍知之甚少。近年,对水通道蛋白(AQP)的研究揭示,胶质细胞膜上的 AQP4 对水平衡的调节起着关键作用[7~11]。有研究从不同方面证实脑组织发生缺血、外伤、肿瘤性脑水肿等情况下 AQP4 表达升高,认为这种升高是星形细胞为适应周围渗透压改变,调节局部渗透压,使其维持在合适范围内保护神经元不受损伤的反应,但过度的升高超过自身调节范围造成破裂自溶,细胞内的毒性物质释放,加剧神经元周围的体液环境紊乱,加重脑水肿。疾进高原人或动物以及 HACE 的脑病理学与 AQP4 的相关研究目前少见报道,本实验观察到 AQP4 蛋白在脉络膜上皮细胞胞浆呈强阳性表达,AQP4 mRNA 在胞核呈强阳性表达,表明 AQP4 在维持脑脊液平恒中发挥重要作用。同时星形细胞和血管内皮 AQP4 和 AQP4 mRNA 在进入高原早期阳性表达增强,与上述 BBB 及胶质细胞病理改变同步,提示 AQP4 的过表达可能是水通透增加的分子动因,水通透增加首先在胶

质细胞足及胞体引起肿胀，维持脑的水平衡，如果这种分子调节失衡，可能进一步导致 BBB 结构破坏，脑水肿发生。

本实验通过急进高原动物的脑病理研究结果分析，提示 AMS 和 HACE 发生的可能机制，但 AQP4 在病理过程中的激活和基因诱导过表达的途径，AQP4 基因缺失在高原反应和 HACE 中的作用和意义值得深入研究[12,13]。

参考文献：

[1] Dumont L, Lysakowski C, Kayser B. High altitude cerebral oedema [J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2003,22(4): 320 - 324.

[2] Basnyat B, Murdoch, D R. High-altitude illness[J]. Lancet, 2003, 361(9373): 1967 - 1974.

[3] 谢永宏，钱桂生，金发光. 急性高山病及高原脑水肿研究进展[J]. 高原医学杂志，2004，14(1)：61 - 64.

[4] 孙克勤，王端荣，昌淑英，等. 高原病的病理探讨[J]. 高原医学杂志，1998，8(4)：54 - 55

[5] Haberg A, Sonnewald U. Contributions of astrocytes to ischemia-induced neuronaldysfunction *in vivo*[J]. Advances in Molecular and Cell Biology, 2003, 31(Pt 3): 837 - 855.

[6] Ransom B, Behar T, Nedergaard M. New roles for astrocytes (stars at last) [J]? Trends Neurosci, 2003, 26(10): 520 - 522.

[7] Papadopoulos M C, Krishna S, Verkman A S. Aquaporin water channels and brain edema[J]. Mt Sinai J Med, 2002, 69(4): 242 - 248.

[8] 杨晓文，肖桃元. 水通道蛋白 AQP_4 在中枢神经系统和脑水肿[J]. 医学综述，2004，10(4)：234 - 235.

[9] 宋　波，闫福岭. 水孔蛋白-4 与脑水肿[J]. 国外医学神经病学神经外科学分册，2003，30(2)：116 - 119.

[10] 李燕华，孙善全. 实验性脑出血后水通道蛋白-4 的表达变化[J]. 中华神经科杂志，2004，37(2)：144 - 148.

[11] Sun M C, Honey C R, Berk C, *et al*. Regulation of aquaporin-4 in a traumatic brain injury model in rats[J]. J Neurosurg, 2003, 98(3): 565-569.

[12] Vajda Z, Pedersen M, Fuchtbauer E M, *et al*. Delayed onset of brain edema and mislocalization of aquaporin-4 in dystrophin-null transgenic mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(20): 13131 - 13136.

[13] Nicchia G P, Frigeri A, Liuzzi G M, *et al*. Inhibition of aquaporin-4 expression in astrocytes by RNAi determines alteration in cell morphology, growth, and water transport and induces changes in ischemia-related genes[J]. FASEB J, 2003, 17(11): 1508 - 1510.

（编辑　薛国文）

（上接 1677 页）

口，症状明显改善，其余所有患者术后梗阻症状均有明显缓解，吞咽困难分级：0 级 6 例，1 级 20 例，2 级 5 例，平均为 0.97 级，能进半流质、软食或普通饮食，体重有不同程度的增加。本组显示食管内支架置入可起到支撑及扩张食管作用，对食管癌性狭窄及癌性食管瘘患者效果显著，近期有效率为 100%。

3　并发症及处理

从本组资料看支架置入的主要并发症有：①出血：本组有 8 例术后大便隐血呈强阳性。早期出血考虑系扩张狭窄处，使局部组织破裂所致，后期出血考虑支架与粘膜发生摩擦或支架压迫使肿瘤血运受限，导致血管破裂引起。为防止术中或术后大出血，术前应充分评估病情，常规检查凝血像、血小板，并备血以应急之用，术中选择适当的支架，术后使用止血、制酸、抗感染等治疗是必要防止措施。②疼痛：本组有 30 例患者于术后出现咽部或胸骨后疼痛不适感，经观察或对症处理后 6 ~ 8 d 内症状消失。咽部疼痛为反复插镜及扩器刺激所致，术者熟练、轻柔的操作可减轻症状。胸骨后疼痛多由支架膨胀后压迫局部所致，一般 1 周左右可消失，不必特殊处理。③反流症状：本组 16 例患者有反流症状，主要为支架安置在胃食管连接处，使胃、食管防反流屏障不复存在所致。安放防反流支架可阻挡胃内容物反流，以减轻症状[2]。因支架部分的食管无蠕动功能，应嘱患者取坐位进食，术后应用抗酸、胃动力药、辅以半卧位等可减轻症状。④支架移位及脱落：本组共 2 例患者发生移位，1 例脱落。2 例移位患者狭窄段较短，均未超过 2.5 mm，可能在行扩张术时，狭窄段扩张过大，使支架未能在食管壁内有效支撑，加上过早进食，使支架向下移位所致。为防止移位及脱落，应选择合适直径及长度的支架，扩张度应适宜，术后进食不能过早（禁食不应少于 2 d）。一旦发生移位，应及时调整位置，可在胃镜直视下用专用拉钩调整支架位置，对脱落的患者应取出后选择合适支架重新置入。⑤再梗阻：本组有 13 例在支架置入后 3 ~ 11 个月内发生再梗阻，发生率为 41.93%。11 例为支架上和/或下口处被增生组织堵塞所致，1 例为支架膜破损处组织增生堵塞，经病理检查 8 例为恶性组织增生，4 例为肉芽组织过度增生所致；另 1 例为大块牛肉堵塞，经胃镜下用异物钳取出牛肉后解除梗阻。我们对 7 例再梗阻患者行狭窄部位电凝烧灼疏通后，吞咽困难改善，2 例内镜下高频电凝烧灼后行 Savary-Gilliard 扩张，再套入一支架，效果较好，另外 3 例因患者病情严重而放弃内镜下治疗。晚近研究表明，食管支架置入术后局部组织淋巴细胞、巨噬细胞和成纤维细胞增殖活性的变化与再狭窄的过程有密切关系[3]，值得进一步研究。

关键词：食管支架；并发症

中图法分类号：R735.1；R571　　文献标识码：B

参考文献：

[1] 许国铭，厉有名，陈卫星，等. 食管支架置入术的并发症的防治[J]. 中华消化内镜杂志，2002，19(4)：251.

[2] 仇学明，焦　峰，刘泽红. CZES 型防反流食管支架的远期疗效及防反流瓣膜功能研究[J]. 中国内镜杂志，2003，9(1)：79 - 80，82.

[3] 宛新建，李兆申，许国铭，等. 食管支架术后再狭窄组织中表皮生长因子及其受体的表达分析[J]. 中华消化内镜杂志，2003，20(2)：91 - 94.

（编辑　薛国文）