论著

文章编号:1000-5404(2007)04-0332-03

气腹对肝硬化大鼠肠黏膜屏障功能的影响

闫宏宪[1],罗 丁[2],陈训如[2],毛静熙[2],周正东[2],余少明[2] ([1]昆明市第一人民医院肝胆外科,昆明 650011;[2]成都军区昆明总医院肝胆外科,昆明 650032)

提 要: 目的 研究CO_2气腹对肝硬化大鼠肠道黏膜屏障功能的影响。**方法** 采用腹腔多次注射硫代乙酰胺建立肝硬化大鼠模型,设正常对照组(A组),实验对照组(B组),8 mmHg气腹组(C组)和13 mmHg气腹组(D组),气腹作用时间2 h,分别于气腹结束后0.5、2、6、12 h 4个时间点,测定各组及各时间点门静脉血内毒素、D-乳酸水平、回肠黏膜厚度及绒毛高度值。**结果** B组与A组相比,内毒素、D-乳酸水平、回肠黏膜厚度及绒毛高度值均存在统计学意义($P<0.05$);C、D 2组各时点与B组相比各项指标均有统计学意义($P<0.05$);C组与D组相比:内毒素($P<0.05$)、黏膜厚度($P<0.01$)和绒毛高度($P<0.01$)均存在统计学意义。**结论** 在本实验条件下,CO_2气腹加重了肝硬化大鼠已有的肠黏膜屏障障碍,且此种变化有随气腹压力增高而加大的趋势,但在解除气腹后6、12 h已有恢复趋势。

关键词: 气腹;肝硬化;内毒素;D-乳酸;肠黏膜屏障

中图法分类号: R333.3;R656;R657.31 **文献标识码**: A

Influence of CO_2 pneumoperitoneum on intestinal mucosa barrier in cirrhotic rats

YAN Hong-xian[1], LUO Ding[2], CHEN Xun-ru[2], MAO Jing-xi[2], ZHOU Zheng-dong[2], YU Shao-ming[2] ([1] Department of Hepatobiliary Surgery, The First People's Hospital in Kunming, Kunming 650011; [2]Department of Hepatobiliary Surgery, Kunming General Hospital of Chengdu Military Command, Kunming 650032, China)

Abstract: Objective To investigate the changes and mechanisms of intestinal mucosa barrier induced by CO_2 pneumoperitoneum in cirrhotic rats. **Methods** Fifty rats were randomized into four groups: normal control group (Group A), experimental control group (Group B, Veress needle inserted only) and two pneumoperitoneum groups. In pneumoperitoneum groups the abdominal cavity of these rats were insufflated with CO_2 and maintained at the pressure of 8 mmHg (Group C) and 13 mmHg (Group D) respectively for 2 h. In condition of sterilization, the portal venous blood was collected and D-lactic acid and endotoxin were measured. The structure of intestinal mucosa was observed. **Results** All indexes were markedly different ($P<0.05$) between Groups A and B. All values at different time points and pneumoperitoneum pressure were markedly different in Groups C and D in comparison with Group B ($P<0.05$). The endotoxin level ($P<0.05$), the thickness of mucous membrane ($P<0.05$) and the height of intestinal villus ($P<0.01$) were obviously different between Groups C and D. **Conclusion** Rats with cirrhosis are vulnerable to the damage of intestinal mucosa barrier under the condition of CO_2 pneumoperitoneum.

Key words: pneumoperitoneum; cirrhosis; endotoxin; D-lactic acid; intestinal mucosa barrier

CO_2气腹是腹腔镜术中显露术野较理想的手段。胃肠道作为CO_2气腹直接作用面积最大的器官,其受到的影响不容忽视。已有腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy)术后因肠道缺血而导致死亡的报道[1]。一般来说,在健康机体,此种影响是可逆的,但在肝硬化情况下,门静脉高压引起肠道淤血和潜在的肠黏膜屏障功能障碍是否会因CO_2气腹的作用而显著加重,尚不清楚。我们在Wistar大鼠肝硬化模型上,评估了不同压力和作用时间点CO_2气腹对大鼠肠道黏膜屏障功能的影响。

基金项目:成都军区科研基金(01A015)
Supported by the Research Funds of Chengdu Military Command (01A015)

作者简介:闫宏宪(1976-),男,河南省洛阳市人,博士研究生,主要从事肝胆外科基础研究与临床方面的研究。电话:(0871)5381886,E-mail: yanhongxian@126.com

通讯作者:罗 丁,电话:(0871)6409235

收稿日期:2006-04-02;**修回日期**:2006-09-20

1　材料与方法

1.1　实验材料

健康雄性 Wistar 大鼠 50 只，体质量 180～220 g，由成都军区昆明总医院中心实验室动物中心提供（军医动字第 F98015 号）。鲎试剂盒购于上海伊华临床医学科技公司，D-乳酸脱氢酶试剂盒购于 Sigma 公司。

1.2　实验方法

1.2.1　动物分组　　用随机数字表法在 50 只中抽出 5 只做正常对照组（A 组），与造模鼠同时喂养。成模鼠 45 只按随机数字表法分为 3 组：①肝硬化实验对照组（B 组），$n=5$，仅插入气腹针，未作气腹；②8 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa）气腹组（C 组），$n=20$；③13 mmHg 气腹组（D 组），$n=20$。

1.2.2　肝硬化鼠模型的建立　　按照 Kuriyama 等[2]的方法制模，腹腔注射硫代乙酰胺，首次剂量为每 100 g 体质量 20 mg 硫代乙酰胺，以后每隔 3 d 按 100 g 体质量 18 mg 注射，经 24 次注射后稳定 1 周成模。

1.2.3　闭合法建立 CO_2 气腹　　C、D 组经腹腔注入 25% 乌拉坦（每 100 g 体质量 0.4 ml）进行麻醉，满意后脐周消毒，脐上 1 cm 处切开皮肤 0.2 cm 插入导气针，连接气腹机充入 CO_2 气体，以腹部均匀膨隆，气腹压达到设定值为成功建立气腹标准。依分组条件设置气腹压，气腹持续时间 2 h。在气腹持续过程中，除 1 例出现肠管自肛门疝出外，余未出现异常情况。

1.2.4　标本的采集和测定　　各组大鼠（C、D 组在气腹结束后 0.5、2、6、12 h 不同时相点）活杀后，无菌条件下开腹，取门静脉血 2 ml 低温快速送检，分别检测内毒素和 D-乳酸；同时取距回盲部约 20 cm 处回肠组织，放入 10% 甲醛液中固定后，常规脱水，石蜡包埋制成组织切片，HE 染色，运用生物体视学原理和方法，在光学显微镜下用 HPIAS-1000 高清晰度病理图文分析系统检测肠黏膜绒毛高度和黏膜厚度[3]。

1.3　统计学处理

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示，SPSS 11.5 统计软件包进行 t 检验及方差分析。

2　结果

2.1　动物模型评估

成模后大体观可见肝脏明显缩小，布满大小不等的结节，门静脉、肠系膜血管扩张迂曲。光镜下可见假小叶结构，少量淤胆及炎细胞浸润，未见碎片样坏死。

2.2　不同 CO_2 气腹压力下各检测指标结果

B 组与 A 组相比，内毒素、D-乳酸显著升高，黏膜厚度和绒毛高度都显著降低，见表 1。

表 1　正常对照组（A）与肝硬化组（B）各指标的结果比较（$n=5$，$\bar{x}\pm s$）

组别	内毒素（EU/ml）	D-乳酸（mg/L）	黏膜厚度（μm）	绒毛高度（μm）
A 组	0.01 ± 0.00	3.54 ± 1.36	222.76 ± 1.94	272.78 ± 1.94
B 组	0.04 ± 0.01[a]	15.96 ± 3.24[a]	205.00 ± 1.71[a]	255.02 ± 1.71[a]

a：$P<0.05$，与 A 组比较

C、D 组各时间点与 B 组相比，各指标均存在统计学意义（$P<0.05$）；由表 2 中可见，D 组与 C 组比较：前者内毒素水平明显高于后者（$P=5.47$，$P=0.03$），而黏膜厚度（$P=277.05$，$P=0.00$）和绒毛高度（$P=253.72$，$P=0.00$）明显低于后者。

表 2　肝硬化 B 组和不同压力气腹组 C、D 在内毒素、D-乳酸、黏膜厚度及绒毛高度方面的指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别		数量（只）	内毒素（EU/ml）	D-乳酸（mg/L）	黏膜厚度（μm）	绒毛高度（μm）
B 组		5	0.04 ± 0.01	15.96 ± 3.24	205.00 ± 1.71	255.02 ± 1.71
C 组	气腹结束后[a]	20				
	0.5 h	5	0.10 ± 0.07	21.32 ± 2.15	162.80 ± 1.90	212.83 ± 1.90
	2 h	5	0.13 ± 0.04	28.08 ± 1.58	151.61 ± 1.68	203.44 ± 4.09
	6 h	5	0.12 ± 0.04	24.66 ± 1.04	154.62 ± 3.77	204.65 ± 3.78
	12 h	5	0.10 ± 0.02	22.74 ± 1.66	163.51 ± 4.44	213.54 ± 4.45
D 组	气腹结束后[a]	20				
	0.5 h	5	0.15 ± 0.02[b]	22.89 ± 2.05	143.35 ± 4.51[b]	193.37 ± 4.56[b]
	2 h	5	0.14 ± 0.05[b]	25.56 ± 2.60	126.16 ± 4.45[b]	176.18 ± 4.45[b]
	6 h	5	0.13 ± 0.05[b]	24.53 ± 2.49	141.82 ± 2.82[b]	191.84 ± 2.82[b]
	12 h	5	0.11 ± 0.06[b]	22.19 ± 1.95	148.72 ± 2.53[b]	198.73 ± 2.53[b]

a：$P<0.05$，与 B 组比较；b：$P<0.05$，与 C 组比较

3　讨论

正常的肠道黏膜是防止肠道细菌移位和肠源性内毒素血症发生的天然屏障。在肝硬化条件下，门静脉高压可引起肠道静脉血流淤积，将不同程度地损害肠道黏膜屏障功能。内毒素主要由肠道的 G^- 细菌产生，正常情况下不能透过黏膜屏障。D-乳酸是由肠道固有菌群产生，正常情况下体内无快速代谢它的酶系统。因此血液中内毒素、D-乳酸的水平高低可间接反应肠道黏膜屏障功能是否异常。本实验中 A、B 两组比较说明肝硬化条件下已经存在肠道黏膜屏障功能的损害。

在肝硬化条件下，施加一定压力的 CO_2 气腹且持续一定时间，可引起肠黏膜屏障功能的进一步损害。B 组与 C、D 组统计学比较说明了此点。其可能的损伤机制包括：①CO_2 气腹可以降低回心血量和心输出量，增加门静脉压力和平均动脉压[4]，降低肠系膜动脉血流和肠黏膜血流，引起血浆中肾上腺素、去甲肾上腺素，血管紧张素肽原酶及血管加压素浓度升高，从而使内脏血管收缩，血管阻力增加，减少内脏组织的灌注。由于肠道血管灌注压降低，肠道处于相对缺血缺氧状态，激活黄嘌呤氧化酶产生过量的氧自由基，一方面破坏肠上皮细胞间的紧密连接使肠黏膜完整性遭到破坏，另一方面它引起肠毛细血管内皮细胞间隙增大从而导致其通透性增加[5]，由此导致内毒素和 D-乳酸大量入血。②CO_2 气腹后，肠道血管灌注压降低，肠蠕动速度相对减慢，而肠蠕动速度直接影响肠道黏膜菌群的组成，由于减慢的肠蠕动速度，可使肠道内 G^- 菌

大量繁殖，从而产生大量的内毒素和D-乳酸，加之气腹时肠道黏膜和毛细血管的通透性增加[5]，大量的内毒素和D-乳酸通过通透性增加的肠黏膜屏障入血。③气腹降低了肠道摄取和利用氧的能力，引起肠道ATP减少，同时作为肠黏膜和其他迅速增殖细胞（如免疫细胞）主要能量来源的谷氨酰胺，在气腹后其摄取、利用明显下降，影响肠黏膜屏障的修复[4]。④在气腹条件下，肠道血管灌注压降低，肠道黏膜处于相对缺血缺氧状态，从而引起肠道黏膜层代谢紊乱，黏膜上柱状上皮细胞部分脱落坏死，导致黏膜厚度变薄、绒毛高度变低。随着气腹压力的增大，肠黏膜的屏障功能进一步遭受破坏。本实验中C、D组的比较也说明了此点。

总之，从功能和形态学两方面考虑，在肝硬化条件下施以一定压力和时间的气腹压，可以使肠道黏膜屏障功能进一步受损，这种损害的加重随气腹压力的增加而趋于加重，但在解除气腹后6、12 h有所恢复。其可能的临床意义是：对合并肝硬化的患者进行腹腔镜手术时应更加重视气腹压力所可能导致的不良后果[6]。

参考文献：

[1] Paul A, Troidl H, Peters S, *et al*. Fatal intestinal ischaemia following laparoscopic cholecystectomy[J]. Br J Surg, 1994, 81(8): 1207.

[2] Kuriyama S, Yamazaki M, Mitoro A, *et al*. Hepatocellular carcinoma in an orthotopic mouse model metastasizes intrahepatically in cirrhotic but not in normal liver[J]. Int J Cancer, 1999, 80(3): 471-476.

[3] 刘 鹏，陈训如，罗 丁，等. 二氧化碳气腹对肝硬变大鼠肝功能影响的实验研究[J]. 中华肝胆外科杂志，2001，7(7)：425-428.

[4] Holthausen U H, Nagelschmidt M, Troidl H. CO_2 pneumoperitoneum: what we know and what we need to know[J]. World J Surg, 1999, 23(8): 794-800.

[5] Wildbrett P, Oh A, Naundorf D, *et al*. Impact of laparoscopic gases on peritoneal microenvironment and essential parameters of cell function [J]. Surg Endosc, 2003, 17(5): 78-82.

[6] Chiva M, Soriano G, Rochat I, *et al*. Effect of Lactobacillus johnsonii La1 and antioxidants on intestinal flora and bacterial translocation in rats with experimental cirrhosis[J]. J Hepatol, 2002, 37(4): 456-462.

（编辑 栾 嘉）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2007)04-0334-01

误诊为病毒性心肌炎的房室结双径路1例

姜大春，何国祥，刘建平，张 倩 （第三军医大学西南医院心血管内科，重庆市介入心脏病学研究所，重庆 400038）

1 临床资料

患者，女性，19岁。主因反复胸闷半月，晕厥1次入院。急诊心电图显示：Ⅱ度Ⅰ型房室传导阻滞（AVB）。查体：发育正常，无颈静脉充盈，心界不大，心率60次/min，心律不齐，无杂音。血常规、血沉、心肌酶谱、胸片及超声心动图检查均无异常。入院诊断：病毒性心肌炎。给予能量合剂、维生素C、辅酶Q_{10}，并用琥珀氢化可的松200 mg静滴1周后复查心电图正常出院。出院后1 d患者再次出现上述症状，急诊心电图显示：Ⅰ度AVB。再次以“病毒性心肌炎”入院。入院后心电图显示：Ⅰ度、Ⅱ度Ⅰ型或Ⅱ度Ⅱ型AVB，继续每天琥珀氢化可的松200 mg静滴3周，同时营养心肌等治疗1个月后复查动态心电图正常出院。出院后3 d，患者仍感胸闷，心电图显示：Ⅰ度AVB，第3次入院。入院后未用任何药物下发现心电图时而正常，时而出现AVB。食管心房调搏检查（TEAP）显示：窦房恢复时间（SNRT）正常，房室结文氏点为90次/min，2∶1阻滞点为98次/min。静推阿托品1.5 mg后心率升至136次/min，为窦性心动过速，房室1∶1传导，测得房室结文氏点为165次/min，2∶1阻滞点为190次/min，S_1S_1刺激400 ms，期前的S_2刺激自380 ms起以-10 ms为步长反扫，当扫至310 ms时S_2R_2 200 ms；扫至300 ms时，S_2R_2跃增至360 ms；扫至210 ms时，QRS波群脱落。上述S_2R_2间期跳跃性延长其增量为160 ms（>60 ms），房室传导曲线呈中断现象，但未诱发房室结折返性心动过速（AVNRT），用药后未见Ⅰ度及Ⅱ度AVB。TEAP检查结论为：窦性节律，迷走神经功能亢进，房室结内双径路传导。给予改善植物神经功能等对症治疗后症状好转出院。出院后随访3个月，临床无症状，心电图无变化，未发作AVNRT。心电图示窦性心律。

2 讨论

AVB是病毒性心肌炎常见的心律失常，常伴ST-T改变，心肌酶升高及其他类型心律失常。病毒性心肌炎发病前1～3周多有呼吸道或肠道感染史，常有心悸、气短等表现，心脏扩大，可闻及奔马律，脉搏与体温不相称。此例患者入院前曾晕厥1次，可能与间歇性Ⅱ度Ⅱ型AVB引起缓慢心室率有关。

房室交界区纤维存在纵向分离成为功能性或解剖上双径路，是一种常见的电生理现象，儿童检出率为35%～45%，成人

（下转341页）

作者简介：姜大春（1971-），男，四川省达州市人，博士研究生，主治医师，主要从事心脏电生理及心脏介入方面研究，现在雅安解放军第37中心医院内科。电话：13364006167

收稿日期：2006-01-10；修回日期：2006-11-17