高原地区缺血预处理对大鼠肝脏缺血再灌注的影响

祁夫魁[1],刘 芳[1],王曙光[2],李 昆[2] (1. 眉山市人民医院普通外科,四川 眉山 620010;2. 第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 研究在高原地区缺血预处理对大鼠肝脏缺血再灌注的影响。**方法** 本组 99 只大鼠分为 IPC1 组、IPC2 组及 PTC 组。观察并统计动物术后 12、24、48、72 h 存活率。术后 12、24、48、72 h 分别开腹,取心脏血、肝脏标本进行肝功能及病理检查。比较分析三组的病理改变、死亡率及肝功能指标变化。**结果** IPC2 组的 ALT 值及死亡率均明显高于 PTC 组与 IPC1 组,IPC1 组的病理改变明显轻于 IPC2 组,而 IPC2 组与 PTC 组的病理改变相近。**结论** 在高原地区反复短暂的组织器官缺血可致累加性损伤,最终导致组织坏死,器官功能衰竭。

[关键词] 高原地区;缺血预处理;肝脏;缺血再灌注

[中图分类号] R657.3 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2011)04-0357-04

Influence of ischemia preconditioning on hepatic ischemia-reperfusion injury of rats on plateau

QI Fu-kui, LIU Fang, WANG Shu-guang, LI Kun (Department of General Surgery, People's Hospital of Meishan, Meishan Sichuan 620010, China)

Abstract: Objective To research into the effects of ischemic preconditioning (IPC) on hepatic ischemia-reperfusion injury of rats in the plateau region. **Methods** Totally 99 rats were divided into IPC1 group, IPC 2 group and portal trail clamp (PTC) group. The survival rate were observed and recorded at 12, 24, 48 and 72 h after surgery respectively. Meanwhile, the blood and tissue samples were collected to do liver function and pathological examinations. The pathological changes, motality rates and changes in liver function were compared among the three groups. **Results** Alanine aminotransferase(ALT) and mortality rate in IPC2 group were markedly higher than those in PTC group and IPC1 group while the pathological change was more obvious in IPC2 group than that in IPC1 group. The pathological change in PTC group was similar to that in IPC2 group. **Conclusion** In the plateau region, repeated transient organs ischemia will produce cumulative liver damage, ultimately leading to tissue necrosis and organ failure.

Keywords: high altitude; ischemic preconditioning; liver; ischemia-reperfusion

肝脏的缺血再灌注(ischemia-reperfusion, IR)损伤是肝脏外科常见的病理生理过程,也是造成术后肝功能衰竭的重要原因之一。缺血预处理能够减轻缺血再灌注带来的脂质过氧化损伤,显著减少肝细胞凋亡,从而起到对肝细胞的保护作用[1]。有关研究结果显示,进行 5 min 的缺血预处理对肝脏 IR 损伤有较好的保护作用[2]。重复进行 1 ~ 3 次预处理,结果显示 3 次预处理均对肝脏 IR 损伤具有保护作用,但以 1 次预处理效果为好,这可能是因为缺血刺激需要达到一定的强度和频度,才能充分调动机体内源性保护机制的缘故[3-4]。在高原地区,低氧环境下,人的机体环境及许多生理功能都会改变。缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)对肝脏 IR 损伤是否仍具有保护效应及保护作用的大小,目前尚不清楚,本实验拟针对该问题做一初步研究。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SD 大鼠 96 只,雌雄不限,体重 180 ~ 395 g,由青海省动物实验中心提供(西宁,海拔 2 260 m)。动物运至青海省德令哈市(海拔 3 000 m)饲养 3 周,适应高原环境后进行动物实验。

1.2 实验分组与方法

本组 96 只大鼠随机分为 3 组,分别为缺血预处理 1 组(IPC1 组)、缺血预处理 2 组(IPC2 组)、单纯入肝血流阻断组(PTC 组),每组 32 只。因在相关研究中已知高原地区大鼠可以耐受 10 min 的肝门完全阻断,而超过 20 min 的肝门完全阻断将使死亡率显著升高。故选 20 min 为肝门阻断时间。三组大鼠均采用氯胺酮麻醉,剂量为 40 mg/kg。IPC1 组开腹后用动脉夹闭第一肝门,阻断入肝血流 5 min 后松开动脉夹 5 min,再阻断 20 min 后松开动脉夹;IPC2 组阻断入肝血流 5 min 后松开动脉夹 5 min,再次阻断入肝血流 5 min 后松开动脉夹 5 min,然后阻断 20 min 后松开动脉夹;PTC 组开腹后用动脉夹阻断入肝血流 20 min 后松开动脉夹。

各组动物在阻断第一肝门期间暂时关腹,关腹时腹腔内注射 5% 葡萄糖液 5 mL。每组分别于阻断入肝血流 20 min 后松

[作者简介] 祁夫魁(1968 -),男,青海省西宁市人,副主任医师,本科,主要从事普通外科临床方面的研究。电话:(028)38282978

[收稿日期] 2011-03-02 [修回日期] 2011-03-25

开第一肝门时开始记时,观察并统计动物术后 12、24、48、72 h 的存活率,并在上诉各时间点各处死 8 只大鼠,开腹取心脏血及肝脏标本。血液用肝素 100 IU/mL 抗凝,3 000 r/min 离心后取上清,组织标本用 10% 甲醛固定后石蜡包埋。检测血浆 DBL、ALT、AST、BUN 指标,肝脏组织 HE 染色后进行病理检验。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 11.0 统计软件,数据以($\bar{x} \pm s$)表示,死亡率比较采用χ^2检验,DBL、ALT、AST、BUN 等指标采用方差分析及两两比较。

2 结果

2.1 肝功能指标

如表 1 中数据所示,各组的 DBL、AST、BUN 值无统计学差异。但 ALT 值,IPC2 组与 IPC1 组、PTC 组之间均有显著性差异,这表明 IPC1 组的方法对肝功能有保护作用,而 IPC2 组的方法对肝功能不仅无保护效果,反而有累加损伤作用。

表 1 各组检测指标的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	DBL(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	BUN(mmol/L)
IPC1 组	3.83 ±2.26	40.34 ±48.08 *	347.97 ±184.99	6.19 ±2.20
IPC2 组	3.76 ±2.86	140.93 ±116.42	344.11 ±185.88	7.06 ±2.97
PTC 组	4.94 ±3.65	74.24 ±74.64 *	390.47 ±171.37	6.29 ±1.06

*:与 IPC2 组比较,$P < 0.01$

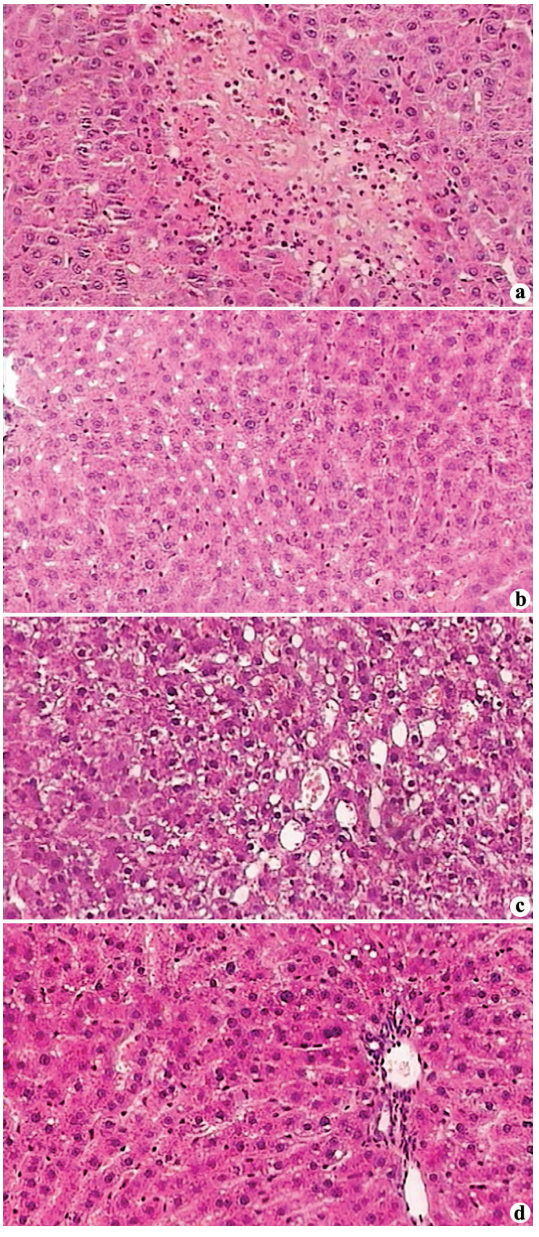
2.2 大鼠生存率

IPC1 组术中操作时死亡 1 只,死亡率为 3.1%;IPC2 组术后 6 h 死亡 8 只,死亡率为 25.0%;PTC 组术后 12 h 死亡 6 只,死亡率为 18.8%。IPC2 组大鼠死亡率明显高于 IPC1 组($P < 0.01$)。

2.3 病理检验结果

2.3.1 IPC1 组 术中死亡大鼠大多数中央静脉饱满,充满红细胞,肝窦扩张淤血较明显,小灶肝细胞胞浆见个别小空泡。术后 12 h 大鼠大部分中央静脉扩张、空虚,见少数灶性出血坏死区,肝窦轻微扩张、淤血(图 1a)。术后 24 h 多数中央静脉扩张、空虚,少数中央静脉充满红细胞,半数肝小叶肝窦轻度扩张,无明显淤血,少数肝细胞浆内见小空泡(图 1b)。术后 48 h 多数中央静脉扩张、空虚,肝索拥挤,肝窦轻度扩张,淤血不明显,肝细胞浆呈颗粒状,并见少数小空泡,个别小叶轻度淤血(图 1c)。术后 72 h 半数中央静脉淤血、空虚,大片肝细胞体积增大,近圆形,胞浆疏松淡染,肝索拥挤,少数肝细胞胞浆内见小空泡,或见单个坏死肝细胞及新生肝细胞(图 1d)。

2.3.2 IPC2 组 术后死亡大鼠中央静脉及肝窦中度或重度淤血,肝索萎缩,肝细胞浆内见小空泡,偶见小灶或单个坏死的肝细胞。术后 12 h 大鼠多数中央静脉及周围肝窦轻度至中度淤血,伴灶性出血,出血区肝细胞溶解性坏死或消失(图 2a)。术后 24 h 中央静脉扩张、空虚,肝窦轻微扩张,淤血不明显,少部分区肝细胞浆疏松,或呈颗粒状,大多数肝细胞胞浆内见小空泡(图 2b)。术后 48 h 大多数中央静脉内充满红细胞,肝窦轻微扩张,淤血不明显,肝细胞胞浆弥漫大小不等的小空泡,核分裂像易见(图 2c)。术后 72 h 大多数中央静脉扩张、空虚,肝窦轻度扩张,无明显淤血,多数肝细胞胞浆内见大小不等的小空泡,汇管区灶性炎细胞浸润,肝细胞无明显变化(图 2d)。

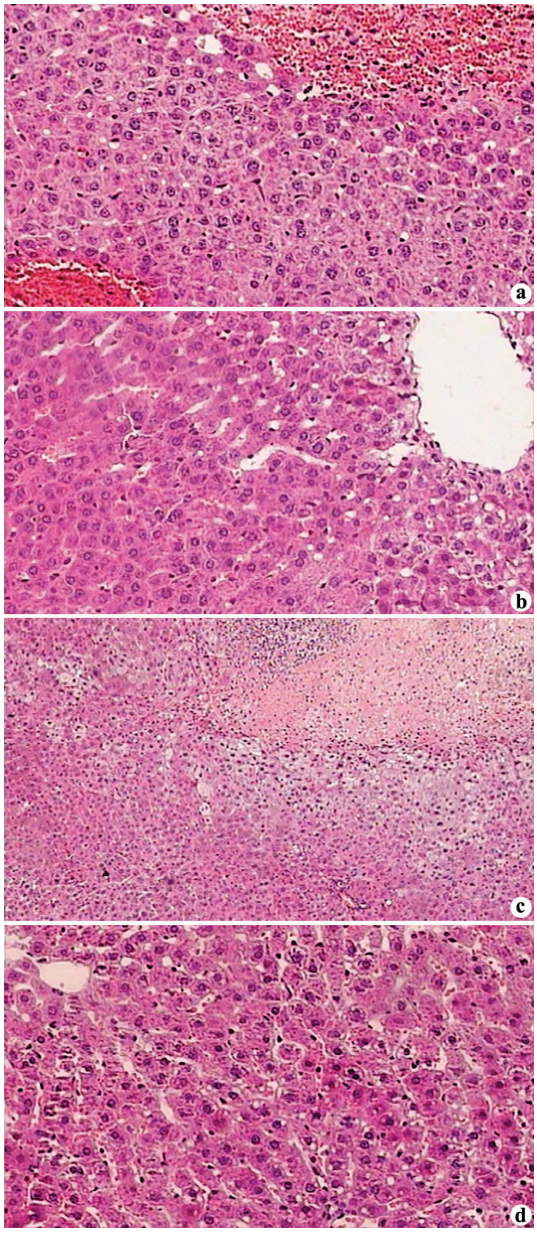


a:12 h;b:24 h;c:48 h;d:72 h

图 1 IPC1 组组织切片(HE 染色)

2.3.3 PTC 组 术后死亡大鼠弥漫性肝窦及肝小叶中央静脉明显扩张、淤血,局部区域多处出血灶,出血灶内的肝索萎缩、变细,部分肝细胞胞浆内见大小不等的小空泡,汇管区多量炎细胞浸润。术后 12 h 部分中央静脉变圆、淤血,部分中央静脉扩张、空虚。半数肝小叶肝窦轻度扩张、淤血,并见灶性淤血区,极少数肝细胞嗜酸样变。术后 24 h 肝窦轻度扩张淤血,弥漫性肝细胞浆内小空泡,量较多。肝索拥挤,肝细胞胞浆疏松、水肿,或颗粒状。术后 48 h 肝窦轻度扩张、淤血,肝细胞胞浆内见较多空泡,且有融合的大空泡。肝索拥挤,肝细胞胞浆疏松,

水肿或颗粒状。术后 72 h 肝窦轻度扩张、淤血,肝细胞胞浆内见较多空泡,且有融合的大空泡。



a:12 h;b:24 h;c:48 h;d:72 h

图 2 IPC2 组组织切片(HE 染色)

3 讨论

青藏高原是世界上面积最大、海拔最高、相对居住人口最多的高原,是高原医学研究理想的天然实验室,高原医学的研究在我国有着特别重要的意义[5]。研究表明,"非典"的病理生理过程与急性高原肺水肿和急性呼吸窘迫综合征有许多相似之处,许多重大疾病,如心脑血管疾病、肿瘤、呼吸系统疾病也均与机体内环境缺氧有关,因而高原低氧方面的研究将对这些领域的发展起到促进作用。高原缺氧会导致高通气现象,引起肺血管收缩和肺循环阻力增加,从而导致肺高压,后者又引起右心房高压,通过传导作用而致肝静脉淤血[6]。在高原低氧环境下,人体代偿引起红细胞压积增高,导致血液粘稠度增高,这种血液流变的改变,也必然影响肝脏的微循环,这些均不利于肝细胞的再生恢复[7-8]。在高原低氧情况下,内皮素(ET)大量释放,使血浆 ET 增加,ET 不仅强烈收缩门静脉血管,而且明显加重肝脏充血、水肿等情况,加重肝脏的微循环障碍,使肝功能减退,不利于胆色素及各种有毒物质的排泄[9]。

肝脏缺血再灌注是肝脏外科中常涉及到的病理生理过程,采取有效的预防措施一直是肝脏外科关注的问题。缺血预处理操作简单,但能触发强大的内源性保护机制,拮抗器官的缺血再灌注损伤。目前,研究表明缺血预处理内源性保护机制与腺苷、一氧化氮、热休克蛋白的生成,蛋白激酶 C、酪氨酸激酶-依赖信号系统和 K-ATP 通道的激活有关。

近年来许多实验证实,缺血预处理对肝脏缺血再灌注损伤有保护作用[10-11],但尚未有高原地区肝脏缺血再灌注损伤保护作用研究的相关报道。在本实验中,我们综合病理检验结果、动物死亡率、肝功能分析,观察到在高原地区,IPC1 组的病理改变明显轻于 IPC2 组,而 IPC2 组与 PTC 组的病理改变相近。IPC2 组的死亡率明显高于 IPC1 组及 PTC 组。比较三组动物血浆内反映肝肾功能的指标 DBL、ALT、AST、BUN,发现仅 ALT 值具有显著性差异,IPC2 组明显高于 PTC 组与 IPC1 组,这表明 5 min 的缺血预处理对肝功能有保护作用,而进行 2 次 5 min 的缺血预处理对肝功能不仅没有保护作用,反而可能造成累加损伤。这与文献报道平原地区的研究结果不尽相同,说明在高原地区反复短暂的组织器官缺血可能会产生累加性损伤,最终导致组织坏死,器官功能衰竭。

[参考文献]

[1] 李新辉,鲁向新,谭文科. 缺血预处理对肝脏缺血再灌注损伤的影响[J]. 实用医学杂志,2008,24(21):3787-3788.

[2] 庞利群,房平承,刘大彪,等. 短时间多次缺血预处理对大鼠移植肝缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 第二军医大学学报,2008,29(12):1438-1441.

[3] 朱 兴,戴朝六,淮明生. 缺血预处理对肝硬化大鼠肝脏缺血再灌注损伤保护作用的研究[J]. 临床和实验医学杂志,2007,6(5):5-6.

[4] 李绍强,梁力建,黄洁夫. 缺血预处理对肝硬化大鼠肝脏缺血再灌注中肝细胞凋亡的影响[J]. 中国病理生理杂志,2002,18(1):55-59.

[5] 吴天一. 我国高原医学研究进展[J]. 高原医学杂志,2005,15(1):1-8.

[6] 崔建华,张西洲,王宏远,等. 慢性高原病肝功能及血清酶的改变

[J]. 临床军医杂志,2006,34(6):677 – 678.
[7] Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness[J]. Lancet, 2003, 361(9373):1967 – 1974.
[8] Kaur C, Srinivasan KN, Singh J, et al. Plasma melatonin, pinealocyte morphology, and surface receptors/antigen expression on macrophages/microglia in the pineal gland following a high-altitude exposure[J]. J Neurosci Res, 2002, 67(4):533 – 543.
[9] Imoberdorf R, Garlick PJ, McNurlan MA, et al. Enhanced synthesis of albumin and fibrinogen at high altitude[J]. J Appl Physiol, 2001, 90(2):528 – 537.
[10] 金建光,孙君军,解刚强,等. 缺血预处理对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 河南科技大学学报(医学版),2008,26(2):89 – 90.
[11] 陈 闯,李文美,蒋厚文,等. 肝脏及肢体缺血预处理抗大鼠肝缺血再灌注损伤的实验研究[J]. 中国普通外科杂志,2010,19(1):23 – 27.

(编辑:雷 艳)

· 个案与短篇 ·

腹腔镜胆囊切除术后排尿困难的原因及护理对策

李远梅,蔡 燕 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所乳腺甲状腺血管外科,重庆 400042)

[**关键词**] 排尿困难;腹腔镜胆囊切除术;原因分析;护理对策
[**中图分类号**] R694.5 [**文献标识码**] B [**文章编号**] 1672-5042(2011)04-0360-01

腹腔镜具有创伤小,痛苦轻,住院时间短等优点,与传统开腹手术比较,腹腔镜手术可以观察腹腔内其它脏器的情况,手术后疼痛轻,不需使用镇痛泵及注射止痛针,术后发生肠粘连几率少[1]。随着腹腔镜在泌尿科、妇产科等疾病中广泛应用,病人术后发生排尿困难也相应增多,留置导尿给患者带来不必要的痛苦。本文分析腹腔镜术后发生排尿困难的原因,并采取相应措施,取得较好效果,现报告如下。

1 临床资料

收集 2010 年 2 月至 2010 年 4 月行腹腔镜下胆囊切除术患者资料 36 例,男 16 例,女 20 例。术后 33 例能顺利排尿,3 例发生排尿困难,其中男 2 例,女 1 例。

2 排尿困难的原因

腹腔镜胆囊切除术(LC)是一项新技术、新业务,接受手术的患者往往有不同程度的紧张、恐惧心理。多数患者有腹腔镜胆囊切除术的适应证,但是思想上仍然存在对手术的顾虑,选择了经腹腔镜胆囊切除手术后总是担心自己的手术能否成功。术前排尿训练与习惯的影响因素有:①多数患者不习惯床上小便;②不能为患者提供一个隐蔽的环境练习床上排尿;③术前练习床上排尿无效;④患者在进手术室之前没有排空膀胱;⑤在术后因为紧张、恐惧而排尿困难。

LC 手术术前所用药物硫酸阿托品对人体的排尿功能也有影响。术后伤口疼痛,患者会因怕痛而拒绝小便;术后放置有腹腔引流管的患者,患者会害怕管道脱落、移位而致疼痛等因素而害怕排尿。腹腔镜气腹后肾皮质灌流量显著下降,尿量比气腹前减少 35%,而解除气腹后 1 h 仍处于较低水平,对排尿功能有一定影响[2]。中老年男性患者常有前列腺增生、前列腺肥肌、尿道括约肌、腹肌功能减退,或伴有其泌尿大、膀胱逼尿系疾病,也是影响排尿困难的又一因素。

3 护理对策

良好的护患关系、娴熟的技术操作、和蔼的态度,能增强患者的信心。为患者提供一隐蔽的排尿环境,术前 2 d 开始嘱患者床上平卧小便;在进入手术室之前,应排空膀胱。患者在未进食之前,补液是维持血容量、肾脏灌注的唯一途径,因此遵医嘱保证液体及时、有效地输入是排尿的前提。对术后疼痛明显者,指导患者采取预防减轻疼痛的一些方法,如深呼吸,讲一些有趣的故事等以分散注意力,必要时在给予镇痛,尽量延迟使用度冷丁镇痛的时机,减少因使用度冷丁而产生对排尿功能的不良影响。可采取行膀胱区按摩、热敷、听流水声或用 0.1% 新洁尔灭冲洗阴部诱导排尿。绝大部分患者是因习惯问题导致床上排尿困难,若病情平稳护士可挽扶病人半卧位或蹲在床边排尿,同时辅以听流水声诱导效果更佳[3]。若以上方法无效,即可在无菌操作下行留置导尿。

LC 手术操作具有难度,术前、术后的观察护理不能疏忽;对病人来讲,医院是一个陌生而又恐惧的环境。恐惧的心理、陌生的环境,疾病、药物的影响,不习惯等因素都会导致 LC 术后排尿困难。如果有安全、舒适、隐蔽的排尿环境,积极有效的护理措施便会降低 LC 术后发生排尿困难的几率。

[**参考文献**]

[1] 康丽鸽. 腹腔镜治疗输卵管异位妊娠的围手术期护理[J]. 局解手术学杂志,2010,19(2):145.
[2] 吴芬芬,董瑞兰. 腹腔镜胆囊切除术后排尿困难原因浅析及护理[J]. 医学理论与实践,2004,17(10):1203 – 1204.
[3] 朱学芳. 腹腔镜胆囊切除术围手术期护理[J]. 局解手术学杂志,2010,19(6):555.

[**收稿日期**] 2011-02-23 [**修回日期**] 2011-03-19
(编辑:左艳芳)