早期促动力治疗对兔严重胸腹伤后肝损伤的影响

徐 琰[1],张连阳[2],麻晓林[2],蒋耀光[3] (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所:1. 普通外科;2. 创伤中心;3. 心胸外科,重庆 400042)

[摘 要] **目的** 探讨兔严重胸腹伤后早期莫沙必利促肠道动力治疗对肝损伤的影响。**方法** 采用BIM-IV型生物撞击机建立实验性胸腹撞击伤动物模型,将30只新西兰兔随机分为创伤组、创伤促动力组和对照组,观察门静脉血流量、血清总蛋白(TP),白蛋白(ALB),丙氨酸氨基转移酶(ALT),谷草转氨酶(AST)及肝脏大体和镜下病理变化。**结果** 创伤促动力组门静脉血流量下降程度明显较小,血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高水平低于创伤组,并且肝细胞损害较轻。**结论** 兔严重胸腹伤后早期采用莫沙必利促胃肠道动力治疗对减轻肝脏损害有一定作用。

[关键词] 促动力剂;肝损伤;胸腹伤;莫沙必利
[中图分类号] R826.6;R-332 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2009)02-0091-03

Effects of prokinetics -mosapride on liver injury in rabbits in early stage of severe thoraco-abdominal injury

XU Yan, ZHANG Lian-yang, MA Xiao-lin, JIANG Yao-guang (Department of General Surgery, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To evaluate the effects of prokinetics – mosapride on liver injury in New Zealand white rabbits in early stage of severe thoraco-abdominal injury. **Methods** The experimental model of thoraco-abdominal injury was established. Thirty New Zealand white rabbits were randomly divided into control group, trauma group and mosapride treated group, and portal venous flow, serum TP, ALB, ALT, AST, morphological change of liver were measured. **Results** The degree of decreasing in portal venous flow and increase in ALT was lower, and pathological lesion of liver was better in mosapride treated group than that of trauma control group. **Conclusion** Mosapride is helpful to ease liver injury in the early stage of severe thoraco-abdominal injury.

Keywords: prokinetics; liver injury; thoraco-abdominal injury; mosapride

严重肝脏创伤、心血管手术、出血性、心源性和感染性休克以及随后的急救和复苏均可引起肝脏缺血和随之而来的缺血/再灌注(I/R)损伤。近年来研究表明,肝创伤后的肝脏不仅解剖结构受到破坏,且还要经受缺血缺氧、微循环障碍及缺血再灌注损伤等病理损害,直接影响到肝细胞的代谢功能,在合并有SIRS或感染的情况下,其生理代谢负荷就更加沉重。理论上应用促胃肠动力药物治疗,促进胃肠动力恢复或增加胃肠动力,可能有助于改善肝脏、胃肠道等消化器官的缺血状况。因此,研究严重胸腹伤后肝损伤及促肠道动力治疗对其损害的影响,对于降低创伤后并发症具有较为重要的意义。本研究采用BIM-Ⅳ型生物撞击机建立实验性胸腹撞击伤动物模型[1],探讨严重胸腹伤后早期莫沙必利促肠道动力治疗对兔肝损伤的影响。

[作者简介] 徐 琰(1976-),男,云南省楚雄市人,主治医师,硕士,主要从事创伤与胃肠动力学机制方面的研究。电话:(023)68757954,E-mail:xy931@163.com

[收稿日期] 2008-12-13 [修回日期] 2009-01-05

1 材料与方法

1.1 材料

采用健康雄性新西兰兔30只(第三军医大学大坪医院实验动物中心提供),体重2.6~3.5 kg,禁食12 h。随机分为创伤组、创伤促动力组和对照组。对照组(不致伤)经股静脉输平衡盐液,共6只兔。创伤组和创伤促动力组兔麻醉并固定后,将其置于生物撞击机下,使用2个重量、直径不同的钢球分别打击兔剑突和右侧胸壁,经股静脉输平衡盐液复苏;两组兔在创伤后立即行十二指肠造瘘术,创伤促动力组在创伤后0.5 h和6.5 h向十二指肠造瘘管输注10 mg/kg莫沙必利溶液。观察时间分别为创伤后2 h和8 h,各时相点6只兔,每组12只兔。

1.2 观察指标与检测方法

1.2.1 门静脉血流量检测 选用彩色多普勒超声诊断仪检测门静脉血流量,门静脉主干(MPV)测量点在肠系膜上动脉左侧2 cm以内,声束与血管夹角小于60°。计算血管直径(D),收缩期峰值速度(V max),舒张末期峰值速度(V min),时间平均速度(V mean)及其阻力指数(RI)。计算每分钟血流量(Q),

$$Q = Vmean \times \frac{1}{4}\pi D^2 \times 60。$$

1.2.2 肝功能检测 取静脉血5 mL,肝素抗凝,离心(1 500 r/min,10 min)取血浆,-20 ℃保存,多功能生化分析仪1个月内测定血浆总蛋白(total protein,TP),白蛋白(albumin,ALB),丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT),门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)。

1.2.3 常规病理学检查 于实验结束时取肝脏组织,以10%中性缓冲福尔马林液固定,常规脱水,石蜡包埋,4 μm切片,苏木素和伊红染色,光镜下观察。

1.3 统计学处理

统计数据结果以($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS11.5软件进行t检验或χ^2检验。

2 结果

2.1 一般结果

所有动物致伤后均呈现不同程度的肺、肝损伤及心包出血和肋骨骨折,ISS评分均大于或者等于16,达到严重胸腹伤伤情要求标准。肝脏损伤的发生率达100%。损伤类型主要有肝包膜下出血、肝实质裂伤及星芒状裂伤。肝单纯性裂伤14例(58.3%);星芒状裂伤4例(16.7%);肝包膜下出血6例(25%)。肝裂伤伤口长0.5~3.5 cm,深0.2~1.5 cm。腹腔内积血量50~150 mL不等。在相同的致伤条件下,肝损伤的严重程度较为接近。

2.2 门静脉血流量检测

创伤组及创伤促动力组伤后2 h和8 h门静脉血流量均有显著下降,但创伤促动力组伤后8 h较创伤组门静脉血流量下降程度明显较小(表1)。

表1 创伤后门静脉血流量测定($\bar{x} \pm s$)

组别	2 h	8 h
对照组	97.44±12.47	
创伤组	69.19±22.29*	49.38±13.78#
创伤促动力组	72.68±18.90*	62.40±15.13△

*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与对照组比较,$P<0.01$;△:与创伤组比较,$P<0.05$

2.3 肝功能检测

伤后2 h创伤组及创伤促动力组血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清总蛋白(TP)、血清白蛋白(ALB)无明显差异。伤后8 h创伤组及创伤促动力组血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和门冬氨酸氨基转移酶(AST)明显升高,但创伤促动力组血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高水平低于创伤组,其余指标无明显差别(表2)。

表2 莫沙必利对严重胸腹伤后肝功能的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	时间(h)	TP(g/L)	Alb(g/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
对照组		49.72±9.47	19.99±2.08	50.42±10.30	103.70±25.86
创伤组	2	41.04±80.6	19.23±2.21	55.98±15.92	109.90±40.74
	8	49.72±3.96	17.74±1.65	80.84±11.84#	141.66±25.91#
创伤促动力组	2	45.16±10.15	19.69±2.10	59.73±12.35	105.80±24.57
	8	34.30±3.32	18.27±1.94	66.89±5.00△	120.04±21.72*

*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与对照组比较,$P<0.01$;△:与创伤组比较,$P<0.05$

2.4 肝脏病理变化

两组兔创伤后2 h肝脏大体标本可见肝脏有不同程度裂伤并出血,创面有血凝块覆盖;镜下可见即可观察到肝脏汇管区出血,有炎细胞浸润。伤后8 h创伤组肝脏大体解剖即可见颜色变暗,淤血、肿胀,创面有血凝块覆盖;光镜下见肝中央静脉和肝窦有明显淤血,肝窦内枯否细胞明显增加;创伤促动力组肝窦淤血程度有所减轻,枯否细胞数量相对创伤组较少。

3 讨论

休克复苏后胃肠道缺血后功能障碍是MODS发病中的重要环节,因此一般创伤早期均通过补充有效循环血容量、改善内脏血液灌流作为主要治疗手段,但单纯依靠容量复苏常难以满意改善休克复苏后腹腔内脏血液供应。理论上应用促胃肠动力药物治疗,促进胃肠动力恢复或增加胃肠动力,可能有助于改善胃肠道缺血状况,进而改善肝脏等内脏血液灌流。本研究使用莫沙必利溶液输入十二指肠,进行创伤后早期促肠道动力治疗,观察对严重胸腹伤兔肝功能性损害的影响。莫沙必利为强效选择性5-HT_4受体激动剂,它通过对分布于胃肠全长的5-HT_4受体激动而促进肠肌间神经丛节后神经末梢乙酰胆碱生理性释放,从而对整个胃肠道的运动起促进作用。

门静脉血流量直接反映肝脏血液灌流。据文献报道,门静脉血流量下降程度与肝功能受损程度及恢复能力相关[2],此时可发生肝脏缺血再灌注损伤。肝脏缺血再灌注损伤的机制包括枯否细胞的激活、细胞因子P趋化因子的产生、活性氧族的产生、中性粒细胞的激活、粘附分子表达的增加、窦状隙内皮细胞的坏死等因素[3-4]。创伤组伤后2 h即出现门静脉血流量明显降低;伤后8 h,门静脉血流量降低程度更为严重,且在平衡盐液复苏的情况下缺血状况仍无明显好转。说明在严重创伤早期,肝脏血流量即可下降,出现缺血,即

使在心排量增加、不发生显性休克的情况下，仍可能存在隐性代偿性休克以及门静脉系统的低灌流。而持续的门静脉系统低灌流，使得枯否细胞增殖活化[5]，合并肠源性内毒素血症，进一步损伤肝脏的代谢功能，最终可导致肝功能不全或衰竭[6]。而创伤促动力组伤后8 h较创伤组门静脉血流量下降程度明显较小，说明在严重胸腹伤后早期应用莫沙必利，可在一定程度缓解因创伤性休克导致的肝脏缺血状态。

本研究结果显示：与对照组相比，伤后2 h创伤组血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）、血清门冬氨酸氨基转移酶（AST）、血清总蛋白（TP）、血清白蛋白（ALB）无明显差异。提示严重胸腹伤后早期肝脏未发生明显的继发性损伤或肝功能损害尚未明显表现出来。伤后8 h创伤组血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）和门冬氨酸氨基转移酶（AST）明显升高，说明ALT、AST是肝脏撞击伤后能反应肝功能变化的灵敏指标[7-9]，肝脏撞击伤后检测ALT、AST，对诊断肝损伤有重要的参考价值。本研究结果表明，在严重胸腹伤后早期应用莫沙必利治疗，有助于改善肝细胞功能，表现为创伤促动力组血浆ALT水平明显低于创伤组。说明莫沙必利有助于减轻肝细胞膜的损害。光镜下也证实，促动力治疗组肝脏病变较创伤组减轻。

单纯补液复苏措施虽可能使创伤患者渡过休克期，但不能有效地减轻和阻止严重休克对脏器的早期损害，甚至可能加重缺血再灌注损伤，增加死亡率和并发症的危险[10-11]。本研究结果显示，严重胸腹创伤后8 h，肝脏的大体、组织结构、酶学指标等方面均发生不同程度改变，表明创伤后早期发生了明显的肝脏继发性损伤。但由于肝脏有巨大的储备功能，在创伤早期发生的肝功能损害，很难象其他器官功能不全那样在临床上迅速表现出来，因而必须重视严重创伤早期的肝功能变化，及时施以救治，为急诊手术创造条件。肝脏酶谱等指标能较好反映出肝脏损伤后的功能状况，因而对诊断肝损伤有着重要的参考价值，同时它也是临床上最常用的检查方法和判断疗效的客观指标。

对于莫沙必利对严重胸腹伤后脏器功能保护效应的机制，我们推测有：①通过增加胃肠道血流量，间接增加门静脉血流量，从而改善肝脏血液灌流；②减轻胃肠道损害，改善肠屏障功能，减轻内毒素血症和菌血症，可以减少炎症介质的释放和中性粒细胞的激活等，从而减轻脏器功能和结构的损害。因此，本文认为，在严重胸腹伤后早期促动力治疗，有助于纠正腹部重要脏器缺血，有助于治疗生命体征正常时仍然存在的隐性代偿性休克。

[参考文献]

[1] 麻晓林，杨志焕，王正国，等. 实验性肝脏撞击伤的生物力学机制研究[J]. 创伤外科杂志，2007，9(4)：351-354.

[2] 李开艳，陈孝平，张青萍，等. 彩色多普勒超声评估肝癌术后肝功能受损程度的价值[J]. 中国超声医学杂志，2001，17(10)：762.

[3] Fondevila C, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Hepatic ischemia/Preperfusion injury-a fresh look[J]. Exp Mol Pathol, 2003, 74(2): 86-93.

[4] Jaeschke H. Role of reactive oxygen species in hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning[J]. Invest Surg, 2003, 16(3): 127-140.

[5] 韩世发，贾桂林，周连生，等. 兔蚓突切除术代替犬盲肠部分切除术的应用研究[J]. 局解手术学杂志，2006，15(6)：397.

[6] Kodakat SK, Ginsburg R, Gopal PB, et al. A case of post-reperfusion syndrome following surgery for liver trauma[J]. Br J Anaesth, 2006, 96(1): 31-35.

[7] Al-Mulhim AS, Mohammad HA. Non-operative management of blunt hepatic injury in multiply injured adult patients[J]. Surgeon, 2003, 1(2): 81-85.

[8] Karaduman D, Sanioglu-Buke A, Kilic I, et al. The role of elevated liver transaminase levels in children with blunt abdominal trauma[J]. Injury, 2003, 34(4): 249-252.

[9] Ritchie AH, Williscroft DM. Elevated liver enzymes as a predictor of liver injury in stable blunt abdominal trauma patients: case report and systematic review of the literature[J]. Can J Rural Med, 2006, 11(4): 283-287.

[10] Rezende-Neto JB, Moove EE, Masuno T, et al. The abdominal compartment syndrome as a second insult during systemic neutrophil priming p rovokes multiple organ injury [J]. Shock, 2003, 20(4): 303-308.

[11] 刘良明. 战伤休克早期液体复苏新方法与新策略[J]. 中国实用外科杂志，2006，6(12)：913-915.

（编辑：左艳芳）

离心机转速的写法及相对离心力的正确表示

有的作者将离心机转速用rpm表示，这已是非法定单位写法了。正确的写法是：当低速离心时用r/min表示；当高速或超速离心时用相对离心力“×g”表示，g是斜体，前面是乘号。

（本刊编辑部）