维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2004)05－0668－04

双氧水直肠灌注肝脏声学造影的有效性和安全性研究

刘丽萍，肖子文，肖雁冰，李发淇，王智彪

(重庆医科大学生物医学工程系、医学超声工程研究所，重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨双氧水经直肠灌注肝声学造影的有效性和安全性。方法:48 只家兔按不同双氧水浓度分四组，每组又按不同双氧水剂量分为四个小组，经直肠灌注双氧水观察兔肝脏声学造影效果及病理检查双氧水对器官组织的损伤。结果:当双氧水浓度为 1%，剂量 10ml 时即可使肝脏显影，随着浓度增加肝脏回声增强，出现回声增强的时间缩短、持续时间延长;在同一浓度下，随着剂量的增加，出现回声增强的时间无明显差异，但持续时间延长。兔的平均生存期与双氧水浓度呈明显负相关($\gamma=-0.99$)，而损伤严重程度与其呈明显正相关($\gamma=+0.99$)。结论:双氧水直肠灌注可有效进行肝脏声学造影，但同时也可能对机体组织器官和微循环造成损伤，严格掌握双氧水的使用浓度和剂量，寻找良好的解决方法有着重要的临床意义。

【关键词】双氧水;灌注;声学造影;有效性;安全性

【中国图书分类法分类号】R657.304.51 【文献标识码】A 【收稿日期】2003－11－04

Study of the effect and the security of liver ultrasonography with hydrogen peroxide affused by rabbits recta

LIU Liping, et al

(*Department of Biomedical Engineering and Institute of Ultrasound Engineering in Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the effect of liver ultrasonography and the security to rabbits with hydrogen peroxide(H_2O_2) affused by rectum. *Methods*: 48 rabbits were divided into 4 groups according to different H_2O_2 concentrations, and each group was divided into 4 groups according to different H_2O_2 dosages. Each rabbit was affused with H_2O_2 by rectum, then the effect of liver ultrasonography was observed, and the damages to the tissues of rabbits were pathologically checked. *Results*: The liver structure could be clearly developed with 1% H_2O_2 10ml affused, and the liver gray value increased with the H_2O_2 concentration increased. The time from affusion to develop was shortened and the duration of high echo was prolonged. But at same H_2O_2 concentration, the time to develop was not significantly different with the H_2O_2 dosage increased, and the high echo was decreased more slowly. The average survival time of rabbits was significantly negatively correlated to the H_2O_2 concentration($\gamma=-0.99$), while the damage degree was significantly positively correlated ($\gamma=+0.99$). *Conclusion*: H_2O_2 affusion can induce damage to tissues and microcirculation, while produce better liver ultrasound image, so it is important to chose suitable H_2O_2 concentration and dosage, to extend its clinical application.

【Key words】Hydrogen peroxide; Affusion; Ultrasonography; Effect; Security

自 1968 年开始应用的超声造影剂，进行肝脏造影都是经动脉插管进行造影，到 1989 年才开创了第二代声学造影剂经末梢静脉进行外周血循环造影途径，同时国内有报道使用双氧水进行肝脏声学造影，但由于双氧水本身具有的对组织的强烈的氧化和损伤作用，本文探讨了不同浓度、不同剂量双氧水直肠灌注肝脏声学造影的有效性和安全性。

作者介绍:刘丽萍(1974－)，女，博士生，主要研究方向:肿瘤超声治疗。

实 验 室:省部共建国家重点实验室。

1 材料与方法

1.1 材料

家兔 48 只，雌雄不拘，体重 1.5～2.5kg，按双氧水浓度梯度 0.5%、1%、2%、3%，随机分为 4 组，每组 12 只。每组按不同双氧水用量:5ml、10ml、15ml、20ml 又分为 4 组，每组 3 只。

1.2 仪器和方法

采用 SSD－256 型超声诊断仪，探头频率为 3.5MHz。所有动物于 1 天前禁食，并予以 25%硫酸镁 50ml 及凉开水

维普资讯 http://www.cqvip.com

50ml 灌胃导泻。兔前胸及右侧以 8% 硫化钠脱毛，术前以速眠新 0.2ml/kg 肌注麻醉。动物取侧卧位，将双腔气囊管涂少许石蜡油经肛门插入乙状结肠，深度约 10cm，向气囊管内注入气体 5～10ml，防止双氧水外溢。超声探头固定于肝脏一平面，密切观察门脉主干内造影剂出现的时间，用秒表记录，继续观察造影剂在肝内的运行及分布情况。

1.3 一般情况、生存期观察及病理检查

所有动物均观察至 2 周，2 周后处死，所有死亡动物均行尸检，对结肠，肝脏及邻近器官组织行详细病理检查。

1.4 统计学分析

本实验资料数据相关关系采用直线回归与相关分析。

2 结 果

2.1 肝脏声学造影显影率

0.5% 双氧水的四种剂量肝脏均未出现明显回声改变，1%、2% 的双氧水在 5ml 时肝脏无明显回声改变，但在 10ml 时，显影率为 100%，3% 的双氧水在 5ml 时即出现肝脏明显回声改变。

2.2 造影剂在肝脏内的出现时间

1% 的 10ml 双氧水在灌注后最快 30s，最慢 3min 肝门静脉内出现造影剂，持续时间最短 70min，最长 100min，平均 85min；2% 及 3% 的双氧水在灌注后 5s 内肝门静脉内即可见造影剂出现，持续时间均超过 2h。且随着用量的增加，开始出现的时间变化不大，但回声增强持续时间却随之而延长。

2.3 肝脏声学造影声象图表现

可见细小、密集而明亮的光点在门静脉管腔内向远端快速运行，很快以门静脉各支分布在肝实质内，1% 的双氧水造影肝脏呈现为稠密的树枝状、网络状或珊瑚样回声，灰度增强峰值为 63cm，而 2% 和 3% 的双氧水造影时，则整个肝脏迅速呈现均匀的强回声，肝脏结构完全不清。

2.4 一般情况，病理检查及生存期观察

所有动物在肛门插管注入双氧水后，均有不同程度的腹胀，且随着浓度增加及用量的增加，腹胀更加明显。术后一般情况均较萎靡，饮食较差，部分 1%、2% 及 3% 双氧水组动物于术后 24h 出现便血，3、4 天后逐渐恢复，详细情况及生存期，和病理观察见表 1。

所有动物病理解剖发现，双氧水主要是损伤结肠，对肝脏的损伤均不明显，偶尔还伤及胃和引起肠系膜静脉栓塞。随着双氧水浓度的增加，便血和腹水加重，损伤程度加重。而在同一浓度下，随着剂量的增加，损伤的范围和严重程度也有加重趋势。尸体解剖过程中还看见在双氧水吸收肠段肠系膜中小静脉及门静脉内有大量气泡存在，有时甚至阻断了血流（见图 1）。而常见的损伤为以下几种：(1) 结肠粘膜充血；(2) 结肠粘膜不规则剥脱，大小不一；(3) 结肠肠壁不规则点块状坏死，可穿透肌层及浆膜层；(4) 肠穿孔；(5) 胃壁损伤甚至穿孔；(6) 肠系膜静脉栓塞；(7) 血性腹水（见图 2）。



图 1 在肠系膜中小静脉可见大量气泡，甚至阻断了血流，并可引起血管破裂，出血淤血形成。

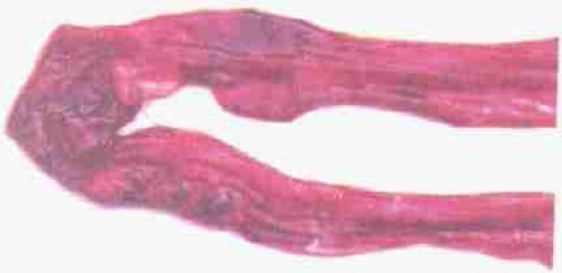


图 2 a 示结肠粘膜明显充血、出血



图 2-b 示结肠粘膜不规则坏死剥脱，深达肌层及浆膜层，甚至穿透。

因此按对结肠及邻近器官组织的损伤情况将损

维普资讯 http://www.cqvip.com

伤分为 4 级，每个组按损伤级别高低评分：0 级：完全正常，1 分；1 级：结肠粘膜轻度充血，粘膜剥脱灶 1～2 个，直径＜1cm，深度限制于粘膜及粘膜下层，无腹水，2 分；2 级：结肠明显充血，粘膜剥脱坏死灶 2～5 个，直径 1～3cm，深度达肌层，但未穿透，可有少许淡血性腹水，量＜5ml，3 分；3 级：结肠充血坏死明显，粘膜剥脱灶＞5 个，穿透肌层及浆膜层，或出现肠穿孔或胃破裂，肠系膜动脉栓塞，血性腹水＞5ml，4 分。

表 1 兔双氧水直肠灌注肝声学造影的安全性观察

浓度	用量	便血	腹水	生存期			
				平均	范围	损伤级别	损伤积分
0.5%	5ml	无	无	2 周	2 周	0	3
	10ml	无	无	2 周	2 周	0	3
	15ml	无	无	2 周	2 周	0	3
	20ml	无	无	2 周	2 周	0－1	4
1%	5ml	无	无	2 周	2 周	0	3
	10ml	无	无	2 周	2 周	0－1	5
	15ml	无	无	2 周	2 周	1	6
	20ml	有	＜5ml	10d	2d－2 周	1－2	7
2%	5ml	无	＜5ml	2 周	2 周	1－2	6
	10ml	无	＜5ml	8d	4d－2 周	1－2	7
	15ml	有	5－10ml	4d	1－7d,	2－3	10
	20ml	有	＞10ml	2d	1－3d	3	12
3%	5ml	有	5－10ml	5.5d	5－7d	2	9
	10ml	有	＞10ml	3d	1－5d	2－3	11
	15ml	有	＞10ml	16h	2h－2d	3	12
	20ml	有	＞10ml	5h	1－12h	3	12

从上述资料可以看出，四种浓度下不同剂量的双氧水直肠灌注肝脏声学造影中，兔的平均生存期与双氧水浓度呈明显负相关（$\gamma = -0.99$），而平均损伤积分与其呈明显正相关（$\gamma = +0.99$）。见表 2。

表 2 不同浓度双氧水兔肝声学造影的预后比较

浓度	n	平均生存期	平均损伤积分
0.5%	12	14d	3.25
1%	12	13d	5.25
2%	12	7d	8.75
3%	12	2.3d	11

3 讨 论

3.1 肝脏声学造影的原理

双氧水作为一种造影剂已常用于临床，但主要是经外周静脉注射应用于心血管造影，及动脉插管，下腔静脉肝脏声学造影[1～3]。而由直肠将适量的双氧水灌注入乙状结肠下段进行肝脏声学造影的原理在于双氧水经肠粘膜吸收进入肠粘膜下静脉从，在血流中受过氧化氢酶作用，迅速分解为 H_2O 和 O_2 微小的氧气泡随血流汇入肠系膜下静脉，最后沿门静脉分支进入肝内，使正常肝实质回声增强。

3.2 双氧水直肠灌注肝脏声学造影的有效性

本文研究证实，双氧水经直肠插管注入乙状结肠，当其达到一定浓度，一定用量时，其肝脏声学造影显影率可达到 100%。这与梁荷英[4]等的研究相一致。但从研究中也发现，在双氧水推注完毕后，肝脏门静脉内很快就可见到造影剂出现，且从注射到出现的时间随浓度的增加而缩短，持续时间则随之明显延长；从注射到出现的时间并不随着用量的增加而加快，仅持续时间稍延长。说明双氧水在肠粘膜吸收入血的快慢可能与注入的双氧水浓度有关，与其剂量则关系不大；而其吸入量的多少与吸收持续时间则与剂量有一定关系。这也说明双氧水经直肠灌注肝脏声学造影是可行有效的，当双氧水的浓度和剂量一定时，能够引起肝脏良好显影。但随着浓度的增加，肝脏的回声会明显增强，以至于整个肝脏均呈一片明亮的强回声团，持续时间很长，而肝脏结构完全不能分辨，这对我们诊断肝脏疾病影响也很大。

3.3 双氧水直肠灌注肝脏声学造影的安全性

双氧水由于其本身具有的强烈的氧化性，因此机体在接触到高浓度的双氧水时，组织或器官总是会受到一定的损伤，但当它被血中的过氧化氢酶分解为水和氧气之后，氧气分子融合成微小气泡随血流而行，双氧水的损伤作用也被消除了。因此我们利用它来行肝脏声学造影的同时，也必须考虑到它在吸收入血之前，可能对接触组织和器官所造成的损伤。

从本研究中发现，低浓度的双氧水在不同剂量直肠灌注时，对动物的损伤均较小，动物均能耐受，但随着浓度的增加，损伤程度加重，以致不能耐受。而在同一浓度下，随着剂量的增加，损伤的范围和严重程度也有加重趋势。损伤的主要部位是双氧水的吸收部位即结肠，对肝脏的损伤不明显[5]，主要引起结肠粘膜充血，粘膜剥脱，肠壁坏死穿孔及邻近器官组织损伤。在双氧水浓度较高时，还常见血性腹水，这可能与双氧水严重腐蚀损伤肠壁引起红细胞漏出有关。另外，在术后数小时内死亡的兔尸体解剖中，可以清楚看见在双氧水吸收肠段肠系膜中小

维普资讯 http://www.cqvip.com

静脉及门静脉内有大量气泡存在,有时甚至阻断了血流,其中一例还可见一明显的肠系膜静脉栓塞灶。这在证实双氧水经肠壁吸收入血,可产生大量气泡随血流经门静脉入肝进行肝脏声学造影的同时,也说明双氧水在血循环中所产生的微气泡直径较大,可能成为微循环中的"异物"[6]。虽然它们大多数不造成明显的微循环栓塞,但当大量微气泡涌入微循环中,可造成单位体积微循环中红细胞数量减少,引起相对微循环缺血,从而影响血液的流动状态和血管运动性,同时也可能引起栓塞,导致微循环所支配区域的组织发生缺血,甚至坏死。

因此在临床应用中,必须考虑到使用双氧水的有效性与安全性相结合,本研究发现,在双氧水浓度为 1%,用量为 10ml 及 15ml 时均能产生较好的造影效果,同时对肠道的损伤也较小,因此这可以在一定程度上指导双氧水结肠灌注造影在临床的应用。除此之外,目前还有报道可采取造影前地塞米松保留灌肠法,造影后快速温水冲洗法及高锰酸钾中和法等[5,7]手段,来减少双氧水对肠粘膜的刺激和损伤,从而提高双氧水结肠灌注造影在临床的应用的安全性。这些方式均具有一定的效果,但还有待于进一步肯定和完善。

参 考 文 献

[1] 毕素栋,张鲁文. 声学造影检查诊断 Budd - Chiari 综合征[J]. 新消化病学杂志,1996;4(9):499 - 500.

[2] 李丽亚,谭必勇,杨 兵. 应用双氧水行肝动脉造影在肝脏肿瘤中的诊疗价值[J]. 临床放射学杂志,1994;13(2):112 - 115.

[3] 丛洪良,王佩显,黄灿亮,等. 右心声学造影与彩色多普勒在心血管畸型诊断中的价值分析[J]. 实用心脑肺血管病杂志,1999;7(1):3 - 5.

[4] 梁荷英,曹玉英,刘瑞霖,等. 双氧水肝声学造影法诊断肝内占位性病变的临床应用[J]. 中国超声医学杂志,1989;5(4):208 - 210.

[5] 尹玉成,王怀禄,张希平,等. 双氧水肝声学造影诊断肝血管瘤价值的探讨[J]. 甘肃医药,1990;9(5):262 - 264.

[6] 杨 兵,李 拓,王开权,等. 声学造影与微循环关系的研究[J]. 中国超声医学杂志,2000;16(5):332 - 334.

[7] Varani - J, Ginsburg - I, Gibbs - D - F, et al. Hydrogen peroxide - induced cell and tissue injury: protective effects of Mn2 + [J]. Inflammation, 1991;15(4):291 - 301.

(上接第 614 页)

of apoptosis[J]. Immunol Today, 1997;18(1):44 - 52.

[3] Shen ZY, Shen J, Cai WJ, et al. The alteration of mitochondria is a early event of arsenic trioxide induced apoptosis in esophageal carcinoma cells[J]. Int J Mol Med, 2000;5(2):155 - 158.

[4] 杭振镶,蔡文琴,主编. 电子显微镜术在临床医学的应用[M]. 重庆:重庆出版社,1990;(1):74 - 101.

[5] Lee HC, Yin PH, Lu, et al. Increase of mitochondria and mitochondrial DNA in response to oxidative stress in human cells[J]. Biochem J, 2000;348:425 - 432.

[6] Shen ZY, Shen J, Li QS, et al. Morphological and functional changes of mitochondria in apoptotic esophageal carcinoma cells induced by arsenic trioxide[J]. World J Gastroenterol, 2002;8:31 - 35.

[7] 武忠弼,主编. 超微病理论断学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2003;(1):92 - 94.

(上接第 640 页)

中华流行病杂志,1998;19(3):162 - 164.

[3]刘 湘. 国外老年流行病学研究概况[J]. 实用老年医学,1995;9(4):150 - 153.

[4] 周云芳,吴晓光,汤 哲,等. 老年人常见病调查与随访分析[J]. 中华老年医学杂志,1997;16(1):49 - 52.

[5] 高芳坤,于普林,郑 宏,等. 北京城乡几种常见老年流行病学调查[J]. 中华流行病学杂志,1998;19(3):159 - 161.

[6] 施箴吾,张素君,杨远明,等. 成都市 3333 例老年人健康状况调查分析[J]. 中华流行病谤杂志,1998;19(1):15 - 17.

[7] 董美阶,程德明,董学平. 宜昌市 1978 ~ 1999 年居民死因流行病学特征及减寿分析[J]. 中国预防医学杂志,2003;4(2):107 - 109.

[8] 王树声,严 镭,石元俊. 1990 ~ 1992 年广西老年人口主要死因及死亡率分析[J]. 广西预防医学,2002;8(6):328 - 333.

[9] 刘达伟,唐晓君,许 红. 重庆市 1991 - 1998 年老年人癌谱分析[J]. 中华老年医学杂志,2001;20(4):294 - 296.

[10] 程志华. 宁波市城区老年人 1987 ~ 2001 年病伤死亡原因分析[J]. 中国公共卫生 2002;18(10):1160 - 1162.