DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.09.018
第24卷第9期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 9
1040 2002年9月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Sep. 2002

论著

文章编号:1000-5404(2002)09-1043-03

门静脉转流对肝硬化大鼠耐受入肝血流阻断时限的影响

董树虹,董家鸿,李 昆 (第三军医大学附属西南医院全军肝胆外科研究所、西南肝胆外科医院,重庆 400038)

提 要:目的 探讨门静脉转流对肝硬化大鼠耐受入肝血流阻断时限的影响。方法 观测门静脉转流与非门静脉转流条件下阻断入肝血流不同时程后动物存活率及肝脏能量代谢的变化,包括肝细胞线粒体呼吸控制率(RCR)、肝组织三磷酸腺苷(ATP)含量、动脉血酮体比值(AKBR)。结果 ①术后两周存活率:肝硬化大鼠门静脉转流下入肝血流阻断(PBB)-30 min组和PBB-45 min组为100%,单纯入肝血流阻断(PTC)-30 min组、PBB-60 min组分别为65%和75%。②肝脏能量代谢:缺血后肝组织ATP、RCR及AKBR均明显下降。再灌注后上述指标逐渐恢复,但随缺血时间延长,升高幅度明显降低,甚至难以恢复。结论 门静脉转流能显著提高肝硬化大鼠常温下耐受入肝血流阻断的时限。

关键词:肝硬化;大鼠;入肝血流阻断;门静脉转流
中图法分类号:R322.121;R364.12;R575.2 文献标识码:A

Effect of portal vein blood bypass on tolerance limit of hepatic inflow occlusion in rats with liver cirrhosis

DONG Shu-hong, DONG Jia-hong, Li Kun (Center of Hepatobiliary Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objectives To study the effect of portal vein blood bypass (PBB) on the tolerance limit of rats with liver cirrhosis to hepatic inflow occlusion (HIO). Methods Animal survival rate and hepatic energy metabolism were observed following different period of HIO with the effect of PBB and without PBB, including respiratory control ratio (RCR), adenosine tirphosphate (ATP) and arterial blood ketone body ratio (AKBR). Results ①Animal survival rate within 2 weeks: The rates of the animal with PBB were 100%, 100% and 75% respectively subjected to 30, 45 and 60 minutes' HIO. The group with 30 min of portal trial clamp (PTC) was 65%. ② Hepatic energy metabolism: ATP, RCR and AKBR were all descend obviously after ischemia. The parameters rose after reperfusion, but the degree of decrease was related to the prolongation of ischemia. Conclusion The tolerance limit of rats with liver cirrhosis to normothermic HIO is raised by PBB significantly.

Key words: liver cirrhosis; hepatic inflow occlusion; portal vein blood bypass; rats

临床和动物实验均已证实硬变肝脏对缺血再灌注的耐受性降低。硬变肝脏究竟能够耐受多长时间的缺血是当前急待解决的理论和实际问题,因为我国临床上需施行肝切除术的原发性肝癌病人85%以上均有肝硬化[1]。通常认为,常温下正常肝脏耐受入肝血流阻断的安全时限为15~20 min,硬变肝脏耐受入肝血流阻断的时限更短,但是上述时限未排除门静脉淤血的影响,不能代表硬变肝脏耐受入肝血流阻断的真正安全时限。为此,我们复制了肝硬化大鼠模型,探讨门静脉转流对肝硬化大鼠耐受入肝血流阻断时限的影响,为外科临床上设计针对肝硬化病人的阻断肝脏血流的合理方案提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 动物模型

1.1.1 大鼠肝硬化模型的复制 健康Wistar大鼠,雌雄不限,体重220~270 g,共240只。按照吴孟超[2]的方法,用60%四氯化碳油溶液制备肝硬化大鼠模型备实验用,肝硬化的严重程度分为轻度:纤维分隔宽度为15 μm;中度:纤维分隔宽度平均为30 μm;重度:纤维分隔宽度在40 μm以上。本实验肝硬化多为轻、中度肝硬化,重度肝硬化仅占10%。

1.1.2 入肝血流阻断动物模型的制作 门静脉转流下入肝血流阻断(PBB)组:腹正中切口入腹,切断所有肝周韧带,用小号动脉夹分别阻断肝左、中、右叶肝蒂(约占全肝95%),造成受累肝叶缺血,保留尾状叶(约占全肝5%)血供,作为门静脉血液经肝脏回流入下腔静脉的通道。到预定观察终点,去除肝蒂阻断夹,切除尾状叶。

单纯入肝血流阻断(Portal trail clamp, PTC)组:用小号动脉夹阻断肝十二指肠韧带,使包括尾状叶在内的全部肝叶完全缺血,肝脏复流后切除尾叶。

假手术(Sham)组:于开腹后分离所有肝周韧带,但不阻断入肝血流,其余同PBB组。

1.2 实验动物分组

1.2.1 门静脉转流(Portal vein blood bypass, PBB)与非转流条件下阻断入肝血流后大鼠存活率 分为4组,PTC-30 min、PBB-30 min、PBB-45 min、PBB-60 min各组均为20只。观察术后1、2、3、7、14 d大鼠存活率。

1.2.2 肝脏功能的观测 分为5组,Sham组、PTC-30 min、PBB-30 min、PBB-45 min、PBB-60 min各组均为32只。各组均观察4个时相点,分别为缺血后、再灌注1、6及24 h,每时相点观察肝硬化大鼠8只,到预定时相点分别取所需标本。

1.3 观察指标

1.3.1 阻断入肝血流不同时程后的大鼠存活率

作者简介:董树虹(1969-),男,天津市人,硕士,医师,主要从事肝脏耐受缺血方面的研究。电话:13018393700

收稿日期:2001-12-12;修回日期:2002-03-27

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.3.2　肝脏能量代谢　①肝细胞线粒体呼吸控制率(Respiratory control ratio, RCR): 肝脏线粒体的提取参照 Johnson 差速离心法制备[3], 线粒体蛋白质浓度采用 Lowry 法测定, 线粒体呼吸活性采用 Estabrood 氧电极法测定[4]。②肝组织三磷酸腺苷(ATP)含量: 采用生物发光法测定[5]。③动脉血酮体比值(Arterial blood ketone body ratio, AKBR): 按 Li 等[6]介绍的方法测定。

1.4　统计学处理

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 分别采用方差分析, 计数资料用 χ^2 检验进行统计学处理。

2　结果

阻断入肝血流不同时程后的大鼠存活率, 见表 1。

肝脏能量代谢状态的变化　RCR, 见表 2, 肝组织 ATP 含量, 见表 3, AKBR, 见表 4。

表 1　阻断入肝血流不同时程后的大鼠存活率

Tab 1　Survival rate of rats within 2 weeks after ligation

Group	n	Survival rate(%)				
		POD1	POD2	POD3	POD7	POD14
PTC-30 min	20	14(70.0%) *	13(65.0%) *	13(65.0%) *	13(65.0%) *	13(65.0%) *
PBB-30 min	20	20(100.0%)△	20(100.0%)△	20(100.0%)△	20(100.0%)△	20(100.0%)△
PBB-45 min	20	20(100.0%)△	20(100.0%)△	20(100.0%)△	20(100.0%)△	20(100.0%)△
PBB-60 min	20	18(90.0%) *	17(85.5%) *	17(85.5%) *	16(80.0%) *	15(75.0%) *

POD: Days after operation; *: $P<0.05$ *vs* PBB-45 min; △: $P<0.05$ *vs* PTC-30 min

表 2　肝细胞线粒体呼吸控制率

Tab 2　Respiratory control ratio (RCR) ($\bar{x} \pm s$)

	RP−0	RP−1h	RP−6h	RP−24h
Sham	3.00±0.07△	3.09±0.08△	3.14±0.14△	3.09±0.08△
PTC−30min	1.23±0.22#	2.44±0.44*#	2.41±0.17*#	1.75±0.32#△
PBB−30min	1.80±0.16#△	2.32±0.43*#	2.58±0.14*#	3.03±0.06☆*
PBB−45min	1.31±0.21#	2.31±0.21*#	2.25±0.11*#	2.79±0.21*
PBB−60min	1.18±0.10#	1.99±0.12*#	1.50±0.13△#	2.32±0.12#*△

*: $P<0.05$ vs RP−0; #: $P<0.05$ *vs* Sham; △: $P<0.05$ *vs* PBB−45 min; ☆: $P<0.05$ *vs* PTC−30 min

表 3　肝组织 ATP 含量(μmol/g, 组织)

Tab 3　ATP contents in hepatic tissues (μmol/g, $\bar{x} \pm s$)

	RP−0	RP−1h	RP−6h	RP−24h
Sham	3.378±0.362△	3.345±0.413△	3.562±0.468△	3.548±0.279
PTC−30min	0.397±0.145#	1.091±0.228*#	1.742±0.521#	2.329±0.624*#
PBB−30min	0.489±0.174#	1.260±0.465*#	2.545±0.471*#☆	3.353±0.725☆
PBB−45min	0.505±0.203#	1.251±0.358*#	2.133±0.381*#	3.548±0.534*
PBB−60min	0.364±0.118#	1.142±0.486*#	2.003±0.689*#	2.437±0.438*#△

*: $P<0.05$ *vs* RP−0; #: $P<0.05$ *vs* Sham; △: $P<0.05$ *vs* PBB−45 min; ☆: $P<0.05$ vs PTC−30 min

表 4　各组大鼠动脉血酮体比值

Tab 4　Arterial ketone body ratio (AKBR) in rats

	RP−0	RP−1h	RP−6h	RP−24h
Sham	0.743±0.089△	0.727±0.043△	0.718±0.073△	0.733±0.030△
PTC−30min	0.357±0.016#	0.409±0.013*#	0.567±0.063*#	0.564±0.043*#
PBB−30min	0.336±0.066#	0.440±0.041*#	0.654±0.046*#	0.686±0.018*☆△
PBB−45min	0.313±0.015#	0.430±0.021*#	0.502±0.036*#	0.588±0.068*#
PBB−60min	0.228±0.018#△	0.328±0.012*#△	0.408±0.019*#△	0.473±0.073*#

*: $P<0.05$ *vs* RP−0; #: $P<0.05$ *vs* Sham; △: $P<0.05$ *vs* PBB−45 min; ☆: $P<0.05$ *vs* PTC−30 min

3　讨论

3.1　硬变肝脏能量代谢的损害与恢复过程

本研究结果显示缺血后肝组织 ATP、RCR 及 AKBR 均明显下降。再灌注后上述指标逐渐恢复, 但随缺血时间延长, 升高幅度明显降低。于 RP-24 h 时, PBB-45 min 组 ATP、RCR 及 AKBR 分别是假手术组的 100%、90%、80%; PBB-60 min 组分别是假手术组的 69%、75%、65%。上述结果提示 PBB-60 min 组肝细胞线粒体损害相当严重, 再灌注后难以提供足够的 ATP 来维持肝脏功能, 肝脏功能损害已不可逆, 而 PBB-45 min 组肝细胞线粒体损害较轻, 肝脏功能损害是可逆的。

我们已研究发现正常大鼠入肝血流阻断 90min 肝脏能量代谢的损害是可逆的, 而本实验 PBB-45 min 组硬变肝脏能量代谢的损害是可逆的, PBB-60 min 组硬变肝脏能量代谢的损害是不可逆的, 说明硬变肝脏的能量代谢功能更容易受损, 硬变肝脏对缺血再灌注损伤更为敏感。

3.2　门静脉转流的意义

Dochinova 于 1925 年首先用狗进行了常温下阻断肝动脉和门静脉的实验研究, 作者发现阻断时间仅几分钟动物即死亡, 少数延长到 35 min, 死因为阻断肝蒂后迅速发生的门静脉淤血和休克。Yamaoka 等[7]和董家鸿等[8]发现, 在体外静脉-静脉转流排除门静脉和下腔静脉淤血的条件下, 人的硬变肝脏能够耐受缺血的时间延长, 甚至历经长达 60 min 缺血之后的硬变肝脏功能仍可恢复。张志成等[9]发现, 肝硬化时大鼠门静脉血内毒素含量明显高于正常大鼠, 入肝血流阻断后, 肝硬化大鼠门静脉血内毒素含量较正常大鼠升高更为显著, 在肝脏复流后淤滞而富含内毒素的门静脉血再循环可加重肝脏再灌注损害。

本实验采用肝硬化大鼠门静脉转流下入肝血流阻断这一比较理想的动物模型, 对不同缺血时限后动物存活率及肝脏能量代谢状态观测后发现: PTC-30 min 组术后两周内存活率为 65.0%, 而 PBB-30 min 组和 PBB-45 min 组术后两周内存活率为 100%; 于 RP-24 h 时: PTC-30 min 组 ATP、RCR 及 AKBR 均显著低于 PBB-30 min 组。上述结果表明单纯入肝血流阻断后肝脏能量代谢损害较门静脉转流下入肝血流阻断更为严重, 易导致肝硬化大鼠死亡。

综上所述, 门静脉转流排除门静脉系统淤血具有重要意义, 能显著提高人和动物对肝脏缺血的耐受性。

Isozaki 等[10]通过动物实验研究认为肝硬化大鼠耐受入肝血流阻断 15 min 是安全时限, 然而他们所采用间歇性肝门阻断的方法并未排除门静脉淤血的影响, 因此不能客观准确地反映硬变肝脏耐受缺血的真正安全时限, 这方面还有待进一步研究。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

参考文献：

[1] 黄志强. 肝切除术时肝门阻断的限度[J]. 肝胆外科杂志, 1995, 3(1): 4－5.
[2] 吴孟超, 杨广顺. 大鼠肝硬化模型复制的研究[J]. 中华实验外科杂志, 1984, 1(4): 145－147.
[3] Jonhson D. Isolation of liver or kidney mitochondria[J]. Methods Enzymol, 1967, 10(2): 94－99.
[4] Lowry O H. Protein measurement with the Folin-phenal legent[J]. J Biol Chem, 1951, 193(4): 265－271.
[5] 严　涛, 张　平, 段恒春, 等. 组织 ATP、ADP、AMP 水平的荧光素酶系测定[J]. 第三军医大学学报, 1987, 9(6): 294－298.
[6] Li P K. Direct, fixed-time kinetic assays for β-hydroxy butyrate and acetoacetate with a centrifuge analyzer or a computer-backed spectrophotometer[J]. Clin Chem, 1980, 26(12): 1 713－1 717.
[7] Yamaoka Y, Ozawa K, Kumada K, *et al*. Total vascular exclusion for hepatic resection in cirrhotic patients: application for vanovenous bypass[J]. Arch Surg, 1992, 127(3): 276－280.
[8] 董家鸿, 蔡景修, 王曙光 等. 全肝血液转流及冷灌注下半离体肝脏切除术治疗肝门区肿瘤[J]. 中国实用外科杂志, 1996, 16(8): 469－471.
[9] 张志成, 黄志强, 孟宪钧, 等. 肝硬化大鼠肝脏缺血再灌注损伤[J]. 中华外科杂志, 1997, 35(12): 753－755.
[10] Isozaki H, Okajima K, Kobayashi M, *et al*. Experimental study of liver injury after partial hepatectomy with intermittent or continuous hepatic vascular occlusion. Differences in tolerance to ischemia between normal and cirrhotic livers[J]. Eur Surg Res, 1995, 27(5): 313－322.

（编辑　郭建秀）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2002)09-1042-01

电视胸腔镜治疗自发性气胸 26 例报告

Video-assisted thoracoscopic surgery for spontaneous pneumothorax in 26 cases

陈　宏, 赵仁贵　（重庆市涪陵中心医院胸外科, 涪陵 400800）

2000 年 12 月至 2001 年 12 月, 我们共开展电视胸腔镜(VATS)手术 48 例, 其中自发性气胸 26 例, 疗效满意。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料

全组男 24 例, 女 2 例。年龄 16～68 岁, 平均 34.6 岁。气胸发生在右侧 15 例, 左侧 11 例。气胸反复发作 2 次以上者 21 例, 首次发病 5 例。胸腔引流 1 周者 3 例。合并陈旧性结核 3 例, 慢支肺气肿 2 例。肺大泡多位于上肺尖后段, 下叶背段及叶间裂等处, 大小不等。小切口辅助开胸(VAMT)4 例。

1.2　手术方法

全麻气管内置双腔管, 健侧单肺通气, 健侧卧位, 于病患侧腋中线 7～8 肋间作一(1～1.5 cm)小切口置入胸腔镜探查, 于腋前线 4～5 肋间、腋后线 5～6 肋间各作一操作孔。先探查明确病灶的部位及范围, 根据探查结果作相应的处理。①小的肺大泡, 尚可行电凝烧灼(缓慢进行); ②孤立的肺大泡, 其基底直径< 2 cm 者, 用大号心耳钳经操作孔钳夹肺大泡病灶的基底部, 经另一操作孔用圈套器套扎或 Endo-GIA 切除肺大泡。③肺大泡融合成串珠状, 基底部较宽。直径≥ 5 cm 者, Endo-GIA 不能一次完成, 残留部分可用 7 号丝线结扎或缝扎后再切除肺大泡组织。④巨大肺大泡, 直径> 10 cm 或弥漫性肺大泡则采用胸壁小切口(5～8 cm)辅助下切除肺大泡(VAMT)。本组采用 VAMT 手术切除肺大泡 4 例。若病人经济条件差, 不能承受 Endo-GIA 费用者, 亦可直视下缝扎切除肺大泡。同时行胸膜固定术 8 例; 其中胸膜摩擦法 6 例, 2%碘酊试擦法 2 例, 其余 18 例未行粘连术。术中常规膨肺及水泡试验检查病灶是否切除彻底以及有无漏气。结束手术前应仔细检查创面及胸壁各切口有无明显出血。另置胸管引流。

2　结果

全组 26 例痊愈出院, 无手术死亡、术后感染、出血及漏气等并发症。仅 1 例肺大泡切除予胸膜粘连术后出现发热、胸痛、胸腔渗液量多而延迟拔胸管。手术时间 20～130 min, 平均 56 min, 术中出血 30～150 ml 左右, 胸腔引流管平均放置 48 h。术后住院 5～9 d, 平均 7 d。术后 X 线复查均恢复正常, 随访至今, 无 1 例复发。

3　讨论

自发性气胸源于肺大泡破裂所致。保守治疗, 如胸腔穿刺排气, 胸腔闭式引流术等复发率高, 文献[1]报道为 38%～49%左右。传统的开胸手术复发率在 5%左右, 但手术创伤大, 出血较多, 术后疼痛明显, 恢复慢, 住院时间长, 胸部遗留瘢痕较大, 影响外观, 病人难以接受。腋下小切口手术受视野及灯光所限, 操作有一定难度, 对于弥漫性, 巨大的肺大泡则难以解决。特别是对叶间裂部位的病灶, 由于视野局限, 不能全面探查, 容易遗漏, 增加术后复发率。Naunheim 报道未见到肺大泡者其复发率可高达 23%[2]。而电视胸腔镜(VATS)手术治疗肺大泡可达到与常规开胸手术同样的视觉效果。且胸部切口小, 无须切开胸部肌肉、切除或撑开肋骨, 病人术后疼痛轻, 恢复快、并发症少、复发率低。文献[3]报道行 VATS 手术治疗肺大泡, 术后复发率仅为 1%～3%, 而本组可能因病例数较少, 尚无复发病例。故 VATS 目前已被公认为自发性气胸的首选治疗。经我们 26

（下转 1045 页）

作者简介: 陈　宏(1964－), 男, 重庆市忠县人, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事胸心外科, 胸部微创外科方面的研究。电话: (023)72230624

收稿日期: 2002-04-08; 修回日期: 2002-07-24

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net