DOI:10.16016/j.1000-5404.1994.04.009

断流术对肝硬变门脉高压大鼠胃粘膜影响的研究

刘吉奎 蔡景修 王救川 杨衡文* (第三军医大学西南医院肝胆外科中心) 630038

提 要 通过实验,观察了肝硬变门脉高压大鼠在断流术后胃粘膜结构和功能改变。结果显示门脉高压时胃窦及底体部胃粘膜血流量(GMBF)、糖蛋白(GP)及PGE_2、6-酮-$PGF_1\alpha$等均明显下降,胃粘膜上皮细胞脱落,粘膜下层水肿、厚度增加、毛细血管腔缩小。断流术后上述指标则进一步降低,胃粘膜上皮呈显著缺血、缺氧表现。以上结果表明,肝硬变门脉高压时胃粘膜防御能力被削弱,导致胃粘膜病变的发生,断流后则进一步损害了胃粘膜的防御功能,可能是断流术后再出血的原因之一。

关键词 胃粘膜;肝硬变;高血压,门脉;断流术

中图法分类号 R573.4

随着急诊胃镜的广泛开展,现在人们已经认识到胃粘膜病变是肝硬变门脉高压病人上消化道出血的常见原因之一,其包括急性溃疡、糜烂和类似瘀点状的多发性胃损害[1]。断流术是治疗门脉高压上消化道出血的有效术式,其操作较简单,近期止血效果较确切,但后期再出血率较高。为此,我们通过动物实验对断流术后胃粘膜的结构和功能进行了研究,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物模型及分组

雄性Wistar大鼠,体重220±15 g,参照吴氏[2]法制做成肝硬变门脉高压模型,所有模型均经病理检查证实为结节性肝硬变。随机分为:术前组、断流组及正常对照组,其中断流组又分为术后1、3、5周3组。

1.2 手术

行食道下端及胃底周围血管离断及脾切除术。

1.3 观察项目、方法

1.3.1 自由门脉压(FPP):在麻醉下开腹,门脉直接穿刺测压(PTM-7型压力测试仪,成都永红器械厂)。

1.3.2 胃粘膜血流量(Gastric Mucosal Blood Flow,GMBF):按何氏[3]法进行,采用氢气清除法。

1.3.3 胃粘膜糖蛋白(Glycoprotein,GP)含量:标本处理及检测分别按Ishihara[4]及Mantle[5]法进行。

1.3.4 胃粘膜PGE_2、6-酮-$PGF_1\alpha$含量:采用放免法,药盒购自北京原子能研究所,具体操作按药盒说明书进行。

1.3.5 组织学观察:所取胃组织标本分别送检光镜(HE染色)及透射电镜(H-300日本日立)检查,标本处理按常规进行。

1.4 统计学处理

方差分析、t检验。

2 结果

2.1 FPP变化

肝硬变大鼠FPP明显高于正常对照组(1.43±0.08 *vs* 0.76±0.05 kPa,$P<0.01$);断流术后FPP则明显高于术前(1.55±0.05 *vs* 1.44±0.07 kPa,$P<0.05$)。

2.2 GMBF及GP、PGE_2、6-酮-$PGF_1\alpha$含量变化

如表1、2所示,肝硬变门脉高压时胃窦及底体部GMBF、GP、PGE_2、6-酮-$PGF_1\alpha$等均明显低于正常对照组,而且在断流术后上述指标更显著低于术前,且至后5周时仍无改善趋势。

表1 断流术后胃窦部GMBF、GP、PGE_2、6-酮-$PGF_1\alpha$变化

Tab 1 Changes of GMBF, GP, PGE_2 and 6-keto-$PGF_1\alpha$ in antrum of the gastric mucosa after portoazygos disconnection

	Normal ($n=7$)	Preoperation ($n=7$)	Postoperation (week)		
			1 ($n=7$)	3 ($n=7$)	5 ($n=7$)
GMBF (ml/min/100 g)	124.70± 7.37	83.57± 7.40※	60.12± 3.38△	65.13± 9.73△	62.35±10.38△
GP (pg/mg)	880.57±33.22	648.71±50.08※	396.71±67.89△	404.01±51.09△	430.29±80.45△
PGE_2 (pg/mg)	228.57±12.50	146.40± 9.78※	93.01±10.99△	92.35± 9.56△	90.14±12.14△
6-keto-$PGF_1\alpha$ (pg/mg)	211.71±12.12	158.02± 8.50※	93.71± 9.10△	94.04± 9.18△	93.29± 7.40△

※: Compared with normal, $P<0.01$; △: Compared with preoperation, $P<0.01$.

* 第三军医大学野战外科研究所三室

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



liver cirrhosis.

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

3 讨论

本研究表明，肝硬变大鼠 GMBF 无论在窦部或底体部显著降低，而且断流术后进一步降低。有研究表明，粘膜血流量降低是急性胃粘膜病变的一个重要原因[6]。门脉高压状态下，胃粘膜下层的动静脉短路大量开放，粘膜层的有效循环血量下降，营养物质供应减少，屏障功能减退，从而易于发生各种粘膜病变。断流术后由于门脉压力无明显降低，胃壁血流的高动力状态依然存在，粘膜下层的动静脉短路进一步开放，加重了粘膜缺血。

糖蛋白属粘蛋白，是由四个糖蛋白亚单位通过二硫键连接成的大分子物质，由胃肠道粘膜上皮合并分泌至粘膜表面，参与构成粘液屏障，在抗酸、胃蛋白酶和防止溃疡形成等方面具有重要作用[7]。本研究表明，门脉高压大鼠胃粘膜内糖蛋白含量明显下降，且断流术后进一步降低，从而使粘液分泌减少及粘度下降，对 H^+ 回渗的抵抗力降低，同时由于 H^+ 回渗增加，从而发生自身消化而致粘膜病变。

前列腺素(PGs)广泛开布于整个消化道，特别是胃及十二指肠，具有增加粘膜血流量和促进上皮再生、抑制胃酸及蛋白酶原分泌和促进粘液及碳酸氢盐分泌等作用，本研究表明，门脉高压大鼠胃粘膜 PGE_2、6-酮-$PGF_1\alpha$ 含量均明显低于正常，且断流术后进一步降低，而造成这一现象的原因仍不清楚，我们认为门脉高压时胃粘膜血流量下降，使从肠道吸收的营养物质特别是作为合成 PGs 原料的花生四烯酸在粘膜区的浓度下降，加之粘膜上皮合成 PGs 的能力下降，从而致 PGs 的合成及分泌减少。有研究表明，PGE_2 能明显减轻乙醇对胃粘膜的损害[8]。PGS 的合成及分泌下降，使粘膜的屏障功能降低，对各种有害因素的敏感性增加。

肝硬变大鼠胃粘膜下层水肿极为明显，粘膜上皮细胞间连接疏松，内皮细胞内大量吞饮泡形成，造成毛细管腔显著缩小，血流量下降，氧的运输及弥散功能障碍。Tarnawski[9]定量分析发现门脉高压大鼠胃粘膜下层毛细血管内皮区增加 236%、吞饮泡区增加 416%，基底膜厚度增加 43%，毛细管腔截面积却缩小了 3 倍。由于以上变化，造成粘膜的屏障功能降低及大量蛋白的丢失，同时大量 H^+ 回渗而发生自身消化。断流术后粘膜上皮细胞内线粒体肿胀更加明显，嵴消失、基质空化等均是缺血、缺氧的敏感表现，说明断流术后加重了粘膜损害。

总之，在门脉高压时，胃粘膜的微循环发生障碍，粘膜上皮的结构和功能均发生显著变化，粘膜的防御能力降低，构成了胃粘膜病变的发生基础，断流术后进一步削弱了粘膜的屏障功能，可能是断流术后再出血率较高的原因之一。

参考文献

1 Quinter E, Pique JM, Bombi JA, et al. Gastric mucosal ectasias causing bleeding in cirrhosis: A distinct entity, associated with hypergastrinaemia and low serum level of pepsinogen. Gastroenterologsy, 1987, 93(5): 1054

2 吴孟超，杨广顺. 大鼠肝硬变模型复制的研究. 中华实验外科杂志，1984，1(4)：145～147

3 何鸣谦. 测量局部血流量的清除法. 中华物理医学杂志，1989，11(3)：176～178

4 Isihara K, Kuwata H, Ohara S, et al. Changes of rat gastric mucus glycoproteins in cytoprotection: Influences of prostaglandin derivatives. Digestion, 1988, 39(3): 162～171

5 Mantle M, Allen A. A corlormetric assay for glycoprotein based on the periodic acid/Schiff stain. Bioch Soci Trans, 1978, 6(3): 607

6 Kamada T, Sato N, Kawano S. Gastric mucosal hemodynamicas following thernal of head injury. Gastroenterolgy, 1982, 83: 535

7 Varigam EP, Hoskins LC. In vitro degradation of gastric mucin carbohydrate side chains protect polypeptide core from pancreatic proteases. Gastroenterol, 1983, 84: 523～527

8 Malagelada JR, Tarnawski A, Maiki A, et al. Portal hypertension and gastric mucosal injury in rats: Effects of alcohol. Gastroenterology, 1981, 240: 176～182

9 Tarnawski A, Sarfeh IJ, Stachura J, et al. Microvascular abnomalities of the portal hypertensive gastric mucosa. Hepatology, 1988, 8(6): 1488～1494

(收稿：1994-01-12；修回：1994-05-30)

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

Studies of the functional and morphological changes of gastric mucosa after portoazygos disconnection in cirrhotic portal hypertension in rats

Liu Jikui, Cai Jingxiu, Wang Aochuan, Yang Hengwen (Department of Hepatobiliary Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630038)

Abstract The functional and morphological changes of the gastric mucosa after portoazygos disconnection in cirrhotic portal hypertension were observed in rats. It was found that the gastric mucosal blood flow (GMBF) and the level of glycoprotein (GP) and prostaglandins (PGE_2 and 6−keto−$PGF_1\alpha$) of the gastric corpus and antrum were significantly lower in portal hypertension than in the control. There were desquamation of the epithelial cells of the gastric mucosa, edema and thickening of the submucosal layer and narrowing of the capillaries in cirrhotic portal hypertension. After the disconnection of the portoazygos junction, the above findings became more prominant. The epithelium of the gastric mucosa was obviously ischemic and hypoxic. These findings suggest that in cirrhotic protal hypertension, the defensive capacity of the gastric mucosa is weakened to result in the pathological changes of the gastric mucosa. The portoazygos disconnection further weakens the defensive capacity of the gastric mucosa, which might be one of the causes of high rate of hemorrhage after disconnection.

Key words gastric mucosa; liver cirrhosis; hypertension portal; portoazygos disconnection

慢性呼吸衰竭带3蛋白及酸碱调节的研究

The study of band 3 protein and acid-base regulation in chronic respiratory failure

杨晓静 毛宝龄 钱桂生 (第三军医大学新桥医院呼吸中心) 630038

慢性呼吸衰竭是临床常见危重并发症,常与酸碱失衡和电解质紊乱共存,是致死的重要原因之一。有关细胞内酸碱变化及其调节机制,尤其是带3蛋白阴离子转运功能在酸碱调节中作用的研究才刚刚起步,国内外报道不多。

本研究分为实验研究与临床研究两部分,通过对慢性呼吸衰竭病人及带压缺氧、缺氧伴高二氧化碳大鼠观察:从红细胞膜带3蛋白结构、含量和阴离子转运功能,红细胞内外血气和电解质及肾带3蛋白的作用和意义。结果发现:(1)直接向放动物的舱内灌入低氧或低氧伴高二氧化碳的混合气体,可在短时间内使大鼠发展成典型的肺动脉高压和右心室肥厚模型;(2)肺心病Ⅰ、Ⅱ型呼吸衰竭病人及常压缺氧和缺氧伴高二氧化碳大鼠红细胞带3蛋白阴离子转运区域——TrC55肽段各氨基酸残基数与对照组无显著差别($P>0.05$);(3)肺心病Ⅱ型呼吸衰竭病人带3蛋白相对含量明显低于Ⅰ型和对照组($P<0.01$)。常压缺氧大鼠带3蛋白相对含量显著地低于对照组($P<0.05$),缺氧伴高二氧化碳大鼠带3蛋白相对含量非常显著地低于对照组($P<0.01$);(4)肺心病Ⅱ型呼吸衰竭病人及常压缺氧和缺氧伴高二氧化碳大鼠红细胞膜对Cl^-通透系数(P_{Cl})均明显低于对照组($P<0.01$)。动态观察Ⅱ型呼吸衰竭病人的P_{Cl},发现P_{Cl}在急性期明显降低,随着病情好转逐趋正常,各期间差别非常显著($P<0.01$);(5)带3蛋白阴离子转动特异性抑制剂4,4′—二硫氰基—2,2′二碳基芪(DIDS)对人和大鼠各组的P_{Cl}影响程度一致,在DIDS终浓度为0.5 μmol/L时,各组P_{Cl}下降比值无显著差别($P>0.05$);(6)速尿、双氢克尿塞和安定对肺心病Ⅰ、Ⅱ型呼吸衰竭病人和正常健康人的P_{Cl}均产生明显抑制,其50%抑制的药物浓度分别为2×10^{-4} mol/L、5×10^{-3} mol/L、2×10^{-3} mol/L,去除药物成份后,P_{Cl}可恢复正常;(7)肺心病Ⅱ型呼吸衰竭组的pH_i、$[HCO_3^-]_i$均明显高于对照组和Ⅰ型呼吸衰竭组($P<0.01$)。带压缺氧大鼠的红细胞内外pH差值(pH_{e-i})和红细胞内pH下降比值($pH_{\frac{e-i}{e}}$)显著地低于对照组($P<0.05$);常压缺氧伴高二氧化碳大鼠的pH_{e-i}和$pH_{\frac{e-i}{e}}$非常显著地低于对照组和常压缺氧组($P<0.01$);(8)慢性缺氧伴高二氧化碳大鼠及CO_2潴留2 d和5 d大鼠的肾皮质、髓质带3蛋白mRNA相对含量均明显高于其对照组($P<0.01$)。

以上结果表明:(1)慢性常压缺氧和缺氧伴高二氧化碳肺动脉高压模型类似于平原肺心病发病情况,可供实验研究用;(2)肺心病Ⅱ型呼吸衰竭病人及慢性常压缺氧和缺氧伴高二氧化碳大鼠红细胞膜带3蛋白阴离子转动位点结构可能无异常,但阴离子交换功能降低,HCO_3^-/Cl 交换受限,阻止红细胞内HCO_3向细胞外转移,使红细胞内呈偏碱状态;(3)肺水病Ⅱ型呼吸衰竭病人带3蛋白阴离子转动功能降低是是可逆的。因此,及时纠正缺氧,也许有助于阴离子转动功能的恢复;(4)速尿、双氢克尿塞、安定可快速、可逆地抑制带3蛋白阴离子转动功能,使HCO_3^-/Cl 交换受限,减少CO_2排出。因此,肺功能不显著,特别是肺心病Ⅱ型呼吸衰竭病人,应慎用此类药物;(5)慢性高碳酸血症大鼠肾带3蛋白mRNA表达水平明显增加,此种适应性改变也许在酸碱调节中起重要作用。

关键词 呼吸功能不全;缺氧;二氧化碳;区带3蛋白质;阴离子;酸碱平衡

中图法分类号 R563.8

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