

主动脉转流对内脏缺血再灌注损伤的影响^①

邓美海¹ 区庆嘉² 刘超² 刘晓平² 彭世军³

(1 中山医科大学附属第三医院普外科; 广州, 510630 2 中山医科大学孙逸仙纪念
医院普外科; 广州, 510120 3 湖北省恩施市人民医院外科; 恩施, 445000)

摘要 目的: 探讨不同流量主动脉转流对腹主动脉暂时性阻断所引起肝、肾和小肠等内脏缺血再灌注损伤的影响。方法: 实验建立在小猪腹腔动脉开口以上阻断腹主动脉 1 h 和同时辅助主动脉转流的模型, 检测在不同再灌注时点肝、肾、小肠组织及血液中丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)的变化, 同时检测主要肝肾功能、动脉血气分析。结果: 50% 流量组的血和组织中 MDA 含量和 SOD 的活性在几个再灌注时点与同组的缺血前比较差异有显著性, 且在再灌注 2 h 时 BUN、pH 和 HCO_3^- 的值与缺血前比较差异有显著性。70% 流量组上述指标的改变较 50% 流量组有改善。结论: 当主动脉转流量达到原腹主动脉流量的 70% 时主动脉转流这一措施能较好地预防腹主动脉阻断 1 h 对肝、肾和小肠的缺血再灌注损伤。

关键词 主动脉, 腹; 再灌注损伤; 自由基; 内脏

中图分类号 R 654.3

Impact of Aortic Bypass on Viscera Ischemia-reperfusion Injury

Deng Meihai¹ Ou Qingjia² Liu Chao² Liu Xiaoping² Peng Shijun³

(1 Department of General Surgery, Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510630 2 Department of General Surgery, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510120 3 Department of Surgery, Hubei Enshi People's Hospital, Enshi, 445000)

Abstract Objective: To investigate the impact of aortic bypass of various flow on ischemia-reperfusion injury in the liver, kidney and intestine caused by abdominal aorta temporary occlusion. **Methods:** A pig visceral ischemic model was established by cross-clamping of the abdominal aorta above the celiac artery for 1 hour, and aortic bypass was used at the same time. The changes of SOD (superoxide dismutase) and MDA (malondialdehyde) in the liver, kidney and intestinal tissue and the blood were studied at different ischemia-reperfusion period. Hepatic and renal functions and blood gas analysis were inspected. **Results:** The differences of the MDA levels and the activity of SOD in tissues and blood between several period of ischemic reperfusion and pre-ischemia in 50% flow group were significant ($P < 0.05$), and the differences of BUN, PH and HCO_3^- between 2 hours following reperfusion and pre-ischemia were also remarkable. In 70% flow group, the aforementioned values improved significantly when comparing with that of 50% flow group. **Conclusions:** Ischemia-reperfusion injuries of the liver, kidney and intestine could be well prevented when the flow of aortic bypass was up to 70% of the volume of abdominal aorta flow.

Subject headings aorta, abdominal; reperfusion injury; free radicals; viscera

主动脉暂时性阻断或重建是许多外科疾病如胸腹主动脉瘤、肿瘤侵犯主动脉及主动脉损伤等手术中的重要步骤, 这一手术过程将造成脊髓、肝、

肾、胃肠等重要脏器的缺血再灌注损伤, 在临床上出现术后多个脏器的功能障碍。本研究通过建立在腹腔动脉开口以上阻断腹主动脉和辅助主动脉

转流(aortic bypass)的动物模型,来探讨主动脉转流对腹主动脉阻断导致内脏缺血再灌注损伤的影响。

1 材料与方 法

1.1 实验分组与取材

选用 20~30 kg 的健康小猪(由中山医科大学动物中心提供),雌雄不拘。将 22 只小猪随机分成 3 组:① 50%流量组:8 只小猪,动物作全麻(戊巴比妥钠 30 mg/kg, iv),气管切开插管,麻醉机(美国 NARKOMED 2A 型)维持呼吸,作一侧颈动、静脉插管及股动脉穿刺插管分别监测主动脉近端、远端压力及中心静脉压,静脉持续滴注乳酸钠林格液和生理盐水[20~30 mL·(kg·h)⁻¹],腹部正中切口开腹,经左侧腹途径暴露腹主动脉,全身肝素化(2 mg/kg i.v.)。建立主动脉转流:近端用小儿主动脉插管(美国 Baxter 公司产品)插入腹腔动脉开口以上的腹主动脉,远端小儿主动脉插管插入左侧髂总动脉,管道之间连接一个体外循环机上的血泵,建立腹主动脉近端→左髂总动脉的主动脉转流方式(图 1)。根据术前彩色多谱普勒超声仪(百胜 AU-5 型)和术中电磁血流量仪(日本光电公司 MFV-1200 型)探测到的近端腹主动脉流量,来调整转流量。在腹腔动脉开口以上与近端主动脉插管之间用无损伤血管阻断腹主动脉 1 h,同时将主动脉转流量调整到原腹主动脉血流量的 50%。再灌注时点为开放腹主动脉阻断和撤除主动脉转流后的 0 min、1 h 和 2 h。分别于阻断前及上述再灌注时点取外周静脉血,并在肝脏边缘,肾脏下极和距回盲部 10 cm 处的回肠取小块肝、肾、小肠组织,用于检测;② 70%流量组,8 只小猪,手术步骤同 50%流量组,但转流量调整到原腹主动脉血流量的 70%;③ 对照组,6 只小猪,除不作腹主动脉阻断和主动脉转流外,其余手术步骤同实验组,选取相当于转流组的阻断前和再灌注 2 h 两个时点取材。

1.2 检测方法

① 肝、肾、小肠组织和血浆中 MDA 含量的测定,采用硫代巴比妥酸反应法,按试剂盒(由南京建成生物工程研究所提供)说明进行操作。结果以 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 nmol/g 分别表示血浆和组织中 MDA 的含量;② 肝、肾、小肠组织和红细胞中 SOD 活性

的测定,采用微量快速测定法(邻苯三酚自氧化法),按试剂盒(由海军抗衰老研究中心提供)说明进行操作。结果用 $\text{U}\cdot\text{g}^{-1}$ 表示红细胞(血红蛋白)或组织中 SOD 的活性;③ 测定缺血前及再灌注 2 h 时外周静脉血中 ALT(谷丙转氨酶),BUN(尿素氮)和 CRE(肌酐)的值。使用日本 7170A 自动生化分析仪测定;④ 测定缺血前及再灌注 2 h 时动脉血气分析,使用美国 NOVA 血气分析仪测定。

1.3 统计学处理

数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,同一处理组不同时间点的比较采用随机区组的方差分析,同一时点不同处理组间的比较采用单因素方差分析,均数的两两比较采用 q 检验,同一处理组的前后比较采用配对 t 检验。用 SPSS 统计软件作统计处理。

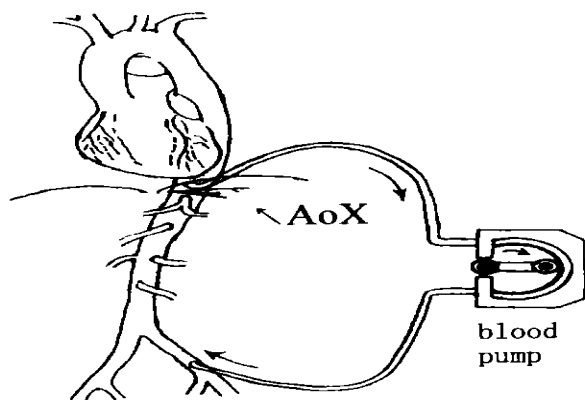


图 1 主动脉转流示意图

Fig 1 Aorta bypass

AoX= aorta cross clamping

2 结 果

2.1 血和组织中 MDA 含量的变化

结果见表 1。转流组,50%流量组的血浆、肝、肾和小肠组织中 MDA 含量在几个再灌注时点均较同组的缺血前明显升高($P<0.05$)。70%流量组的各时点间比较差异均无显著性($P>0.05$),且肾组织中 MDA 含量在再灌注 0 min、1 h 两个时点分别较 50%流量组的同一时点有降低,差异有显著性($P<0.05$)。

2.2 血红细胞和组织中 SOD 含量的变化

结果见表 2。转流组,50%流量组的红细胞、肝、肾和小肠组织中 SOD 的活性在几个再灌注各时点均较同组的缺血前明显降低($P<0.05$)。

70%流量组的红细胞、肝、肾和小肠组织中 SOD 的活性仅在 0 min 时点较其它 3 个时点明显降低 ($P < 0.05$), 且在 1 h 时点的红细胞中、1 h 时点

的肾组织中和 0 min 的小肠组织中 SOD 活性均分别高于同一时点的 50%流量组, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。

表 1 血浆和组织中 MDA 含量的变化
Table 1 Changes of the MDA levels in the plasma and tissues

Group	n	Pre-ischemia	t (Reperfusion)/h			
			0	1	2	
Plasma ¹⁾	50% flow	8	2.69 ± 0.50	3.34 ± 0.35 ³⁾	2.90 ± 0.69	2.93 ± 0.59
	70% flow	8	3.01 ± 0.67	3.16 ± 0.47	2.96 ± 0.67	2.74 ± 0.49
	Control	6	2.74 ± 0.55	0.00 ... ⁶⁾	...	2.81 ± 0.53
Liver ²⁾	50% flow	8	5.80 ± 0.63	7.24 ± 1.17 ⁴⁾	6.91 ± 0.63 ⁴⁾	6.18 ± 0.56
	70% flow	8	5.92 ± 0.83	6.86 ± 0.86	6.56 ± 0.64	5.85 ± 0.52
	Control	6	6.20 ± 0.42	6.00 ± 0.66
Kidney ²⁾	50% flow	8	2.15 ± 0.24	2.85 ± 0.36 ⁴⁾	2.78 ± 0.30 ⁴⁾	2.38 ± 0.35
	70% flow	8	2.19 ± 0.36	2.35 ± 0.36 ⁵⁾	2.32 ± 0.32 ⁵⁾	2.31 ± 0.44
	Control	6	2.28 ± 0.36	2.42 ± 0.30
Intestine ²⁾	50% flow	8	1.55 ± 0.39	2.37 ± 0.56 ⁵⁾	2.02 ± 0.38	1.76 ± 0.33
	70% flow	8	1.65 ± 0.41	2.21 ± 0.49	1.90 ± 0.34	1.69 ± 0.41
	Control	6	1.76 ± 0.46	1.90 ± 0.32

1) c (MDA, plasma) / ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$); 2) κ (MDA, tissues) / ($\text{nmol} \cdot \text{g}^{-1}$); 3) compared with pre-ischemia, $P < 0.05$; 4) compared with pre-ischemia and 2 hours following reperfusion, $P < 0.05$; 5) compared with 50% flow group, $P < 0.05$; 6) ...: undeterminate

表 2 红细胞和组织中 SOD 活性的变化
Table 2 Changes of the activity of SOD in the red blood cells (RBC) and tissues

Group	n	Pre-ischemia	t (Reperfusion)/h			
			0	1	2	
RBC ¹⁾	50% flow	8	399.74 ± 60.74 ³⁾	295.96 ± 22.62 ³⁾	324.65 ± 34.70	352.05 ± 32.10
	70% flow	8	407.56 ± 52.58	305.41 ± 34.69 ³⁾	388.80 ± 45.53 ⁵⁾	388.03 ± 44.82
	Control	6	401.35 ± 43.17	0.00 ... ⁴⁾	...	389.60 ± 51.43
Liver ²⁾	50% flow	8	1408.00 ± 162.06 ³⁾	1163.13 ± 176.22	1238.63 ± 102.17	1218.88 ± 111.98
	70% flow	8	1393.88 ± 133.35	1225.63 ± 83.35 ⁴⁾	1313.75 ± 84.17	1392.25 ± 126.10
	Control	6	1373.17 ± 92.69	1288.17 ± 112.84
Kidney ²⁾	50% flow	8	802.00 ± 27.64 ³⁾	663.13 ± 50.00	687.38 ± 38.77	761.13 ± 42.76 ³⁾
	70% flow	8	800.63 ± 34.28	712.25 ± 39.72 ³⁾	768.25 ± 51.27 ⁵⁾	798.13 ± 34.30
	Control	6	793.50 ± 101.06	737.00 ± 31.80
Intestine ²⁾	50% flow	8	138.26 ± 40.21 ³⁾	76.17 ± 31.86 ³⁾	101.56 ± 28.76	110.04 ± 25.94
	70% flow	8	141.00 ± 37.50	110.03 ± 28.27 ^{3), 5)}	129.01 ± 27.22	143.58 ± 36.87
	Control	6	125.32 ± 18.10	111.65 ± 20.45

1) z/m (SOD, Hb) / ($\text{U} \cdot \text{g}^{-1}$); 2) z/m (SOD, tissues) / ($\text{U} \cdot \text{g}^{-1}$); 3) compared with other three periods of ischemia reperfusion, $P < 0.05$; 4) compared with pre-ischemia and 2 hours following reperfusion, $P < 0.05$; 5) compared with 50% flow group, $P < 0.05$; 6) ...: undeterminate

2.3 血中 ALT、BUN 和 CRE 变化

结果见表 3。在 50% 流量组在再灌注 2 h 时外周静脉血中 BUN 的值较阻断前升高, 差异有显著

性($P < 0.05$)。50% 流量组在再灌注 2 h 时 CRE 的值分别高于 70% 流量组和对照组, 差异有显著性($P < 0.05$)。

表 3 血中 ALT、BUN 和 CRE 变化
Table 3 Changes of ALT, BUN and CRE in blood

Group		n	z (ALT)/(nmol·s ⁻¹ ·L ⁻¹)	c (BUN)/(nmol·L ⁻¹)	c (CRE)/(μmol·L ⁻¹)
Pre-ischemia	50% flow	8	531.44±154.20	2.00±0.96	65.00±9.29
	70% flow	8	468.93±134.03	2.15±0.65	57.00±11.19
	Control	6	394.58±136.19	2.72±0.92	57.50±8.38
Reperfusion 2h	50% flow	8	548.11±154.20	2.91±1.51 ¹⁾	77.50±12.41
	70% flow	8	500.10±119.86	2.48±0.78	58.38±7.33 ²⁾
	Control	6	386.24±187.54	2.77±0.69	55.17±9.87 ²⁾

1) Compared with pre-ischemia, $P < 0.05$; 2) compared with 50% flow group, $P < 0.05$

2.4 动脉血气分析变化

结果见表 4。50% 流量组在再灌注 2h 时 pH 和 HCO₃⁻ 与阻断前比较统计学差异有显著性, 动物有

代谢性酸中毒的改变, 且在再灌注 2h 时 HCO₃⁻ 与对照组比较差异有显著性($P < 0.05$)。

表 4 动脉血气分析变化
Table 4 Changes of arterial blood gas analysis

Group		n	pH	p (CO ₂)/ (kPa)	p (O ₂)/ (kPa)	c (HCO ₃ ⁻)/ (mmol·L ⁻¹)
Pre-ischemia	50% flow	8	7.43±0.07	4.96±0.94	51.90±10.08	24.05±2.19
	70% flow	8	7.48±0.06	4.31±0.89	57.09±12.93	23.98±2.49
	Control	6	7.44±0.05	4.58±0.90	57.15±7.82	24.90±3.26
Reperfusion 2 h	50% flow	8	7.32±0.13 ²⁾	5.56±2.71	44.54±16.12	19.98±2.68 ¹⁾
	70% flow	8	7.45±0.07	4.46±1.02	60.73±13.40	23.40±3.07
	Control	6	7.42±0.07	4.68±1.22	56.28±13.50	25.20±3.47 ³⁾

1) Compared with pre-ischemia, $P < 0.01$; 2) compared with pre-ischemia, $P < 0.05$; 3) compared with 50% flow group, $P < 0.05$

3 讨论

为了防止主动脉暂时性阻断所导致的肝、肾、胃肠和脊髓等多个脏器的缺血损伤, 近二十年来学者们在主动脉手术中, 尤其是在主动脉瘤的手术中, 开展了许多辅助方法应用的研究并将其不断改进。其中最常用和临床效果最为肯定的就是辅助远端主动脉灌注(distal aortic perfusion)的方法, 主要包括左心转流、暂时性体外分流和部分体外循环等技术。辅助远端主动脉灌注的方法对主动脉阻断时, 减少血液动力学的紊乱, 防止近端高血压并降低左心后负荷, 防止主动脉阻断解除后的低血压以及缩短肝、肾、胃肠、脊髓等内脏及远端肢体的缺血

时间等方面均起着重要作用; 同时也使手术医生可以采取节段的方式阻断主动脉, 有比较充分的时间来完成血管重建手术^[1]。暂时性体外分流是指用管道, 在阻断主动脉的远近端建立暂时性分流, 使远端动脉得到灌注的方法^[2]。本实验研究是将暂时性体外分流的技术作一改进, 在其分流的管道之间增加一个体外循环机中的血泵来控制分流量。这种主动脉转流的方法既保留了暂时性体外分流技术简便和实用的优点, 又克服了暂时性体外分流在心功能差或主动脉近端血压下降时造成分流量减少和难以控制分流量的不足。与我们前阶段所作的单纯阻断腹主动脉所致内脏缺血再灌注损伤的实验结果^[3,4]相比较, 本实验结果提示主动脉转流这一措施能较好地预防腹主动脉阻断 1 h 对肝、

肾、小肠的缺血再灌注损伤,当主动脉转流量达到腹主动脉阻断处原流量的70%时,其效果更好。

有关重要脏器发生缺血再灌注损伤的确切机理尚未完全阐明,许多学者在这方面做了大量的研究工作。已认识到氧自由基、中性白细胞、钙超载和内皮因子等在缺血再灌注损伤的过程中起着十分重要的作用。针对上述机制而采取的防治措施如氧自由基清除剂、中性白细胞单克隆抗体、钙通道阻滞剂及一些内皮因子的拮抗剂等的使用,可以减轻重要脏器的缺血再灌注损伤,这已得到实验和临床的充分证实^[5~7]。但通过观察表明,这些针对缺血再灌注损伤的防治措施其作用仍然有限,并不能完全控制脏器所发生的缺血再灌注损伤。分析其原因,主要是由于缺血再灌注损伤的过程十分复杂,有些机制尚未阐明,上述治疗措施是针对其发生机制的某一环节发挥作用,且多属于“治标”的形式。只有尽量缩短脏器的缺血时间才是防治脏器缺血再灌注损伤的最根本措施^[8]。本研究从重要脏器缺血再灌注损伤的角度去分析探讨主动脉转流这一技术对腹主动脉阻断所致内脏缺血再灌注损伤防止作用,实验结果表明当主动脉转流量达到原腹主动脉血流量的70%时较50%时能更好地保护腹主动脉阻断1h对肝、肾、小肠的缺血再灌注损伤。这一研究将为临床上在主动脉疾病的外科手术中如何更恰当地应用辅助远端主动脉灌注的方法提供理论依据。

参 考 文 献

- 1 Safi H J. Role of the Biomedicus pump and distal aortic perfusion in thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Artif Organs* 1996, 20(6): 694
- 2 Comerota A J, White J V. Reducing morbidity of thoracoabdominal aneurysm repair by preliminary axillofemoral bypass. *Am J Surg* 1995, 170(2): 218
- 3 邓美海, 陈双, 区庆嘉, 等. 氧自由基在腹主动脉阻断所致内脏缺血再灌注损伤中的作用. *中国老年学杂志*, 1998, 18(6): 354
- 4 邓美海, 区庆嘉, 王洪涛, 等. 腹主动脉阻断导致内脏缺血再灌注损伤的实验研究. *中华实验外科杂志*, 1999, 16(4): 317
- 5 Francis J W, Ren J, Warren L, *et al.* Postischemic infusion of Cu/Zn superoxide dismutase or SOD: Tc451 reduces cerebral infarction following focal ischemia/ reperfusion in rats. *Exp Neurol* 1997, 146(2): 435
- 6 Garcia-Criado F J, Palma-Vargas J M, Valdunciel-Garcial J J, *et al.* Sulfo-Lewis(x) diminishes neutrophil infiltration and free radicals with minimal effect on serum cytokines after liver ischemia and reperfusion. *J Surg Res*, 1997, 70(2): 187
- 7 Koeppel T A, Kraus T, Thies J C, *et al.* Effects of mixed ETA and ETB-receptor antagonist (Ro-47-0203) on hepatic microcirculation after warm ischemia. *Dig Dis Sci*, 1997, 42(6): 1316
- 8 Cryer H G. Therapeutic approaches for clinical ischemia and reperfusion injury. *Shock* 1997, 8(1): 26

(1999-03-17 收稿 1999-07-24 修回)

·新成果·

眼科手术学(第2版)

课题负责人 李绍珍

(中山医科大学眼科防治中心; 广州, 510060)

由眼科中心李绍珍教授主编的眼科手术学(第2版)是一部现代的、先进的,具有我国眼科特色的手术专著。本书对现代各种外眼手术、眼球前段、眼球后段、眼球前后段联合手术、眼科激光手术等,无论是非非常成熟公认的手术,或最新发展的获得确认的新手术,例如:透明角膜小切口、超声乳化白内障摘出人工晶体植入术、角膜移植联合视网膜玻璃体手术、准分子激光角膜原位磨镶术(Lasik)、复合式小梁切除或房水引流管植入等抗青光眼手术、眼眶肿瘤、脉络膜黑瘤切除术等都有详细叙述介绍。对我国常见严重致盲病,如:白内障、角膜病、青光眼、视网膜玻璃体病的各种手术治疗技术及方法,不但论述详尽,且介绍中山眼科中心近10年的发展创新经验。这些创新的手术或经验曾在国际或国内高层次学术会议或相应的杂志上发表交流。此本《眼科手术学》既全面系统,又重点突出;既注意现代传统术式,又注意肯定了的发展前沿术式,还充分叙述被本中心创新的、且被学术界肯定的独特手术方法或手术经验。有“手术原理”论述,又有“手术要点及注意事项”介绍,是一本既适应高年级眼科住院医师、主治医师、讲师的工具书,又适合副高以上医师及研究生的参考用书。1999年获卫生部医药卫生科技进步奖二等奖。

(陈丽芳)