

肝硬化大鼠门静脉分支结扎加 II 期肝叶切除

张红卫¹ 区庆嘉¹ 陈 双¹ 蒋宁一² 曾韵洁³

(中山医科大学孙逸仙纪念医院 1 外科 2 核医学科 3 病理科; 广州, 510120)

摘要 目的: 观察肝硬化大鼠在门静脉分支结扎后肝脏的改变及术前进行门静脉分支结扎能否提高硬化肝脏对肝大部分切除术的耐受力。方法: 用四氯化碳(CCl₄)诱发大鼠肝硬化模型, 进行选择性门静脉分支结扎加 II 期相应肝叶切除, 观察硬化的肝脏在门静脉分支结扎后的改变以及 II 期肝叶切除后残肝的再生动态变化。结果: 大多数四氯化碳诱发的中轻度肝硬化大鼠可以耐受 70% 的门静脉分支结扎, 结扎后 2 周, 结扎侧的肝叶出现萎缩, 而非结扎侧的肝叶出现代偿性增生肥大; 肝大部分切除术前进行门静脉分支结扎可以避免术后残肝门静脉压力的突然升高。结论: 肝大部分切除术前进行门静脉分支结扎对提高硬化肝脏对手术的耐受力有一定作用。

关键词 肝硬化/外科学; 门静脉; 结扎术; 肝切除术; 肝再生

中图分类号 R 575.2

TWO-STAGE HEPATECTOMY WITH PORTAL VEIN BRANCH LIGATION IN CIRRHOTIC RATS

Zhang Hongwei Ou Qingjia Chen Shuang Jiang Ningyi Zeng Yunjie

(Department of Surgery, Memorial Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510120)

Abstract Objective To investigate the changes of cirrhotic liver after portal vein branch ligation and the rationale of preoperative portal vein branch ligation in improving the tolerability of cirrhotic liver subjected to major liver resection. **Methods:** Cirrhotic rats induced by carbon tetrachloride were subjected to two-stage hepatectomy with preoperative portal vein branch ligation. **Results:** Most of the light and moderate cirrhotic rats could tolerate 70% portal vein branch ligation, but there was atrophy in the ligated lobes two weeks after the operation, and compensatory hypertrophy in non-ligated area. Preoperative portal vein branch ligation can avoid drastic going up of the pressure from portal vein after an extensive hepatectomy. **Conclusion:** Preoperative portal vein branch ligation plays a role in improving the tolerability of cirrhotic liver subjected to major liver resection.

Subject headings liver cirrhosis/surgery; portal vein; ligation; hepatectomy; liver regeneration

肝硬化是临床上的常见疾病, 约有 9.9% ~ 16.6% 的肝硬化患者会发生原发性肝癌, 原发性肝癌中合并肝硬化者占 53.9% ~ 85.0%^[1]。而肝硬化患者的肝功能受到损害, 常常不能耐受较大范围的肝叶切除。有学者^[2]在正常动物的实验中发现, 结扎部分门静脉分支后, 结扎侧的肝叶出现萎缩, 而非结扎侧的肝叶出现代偿性增生肥大, 并提出术前结扎或栓塞肿瘤所在肝叶的门静脉分支, 可以诱导非结扎或栓塞部分的肝叶代偿性增生肥大, 从而提高 II 期手术切除率及安全性。但是, 对于不同程度硬化的肝脏能否耐受门静脉分支结扎; I 期肝大部分切除与术前先结扎预切除肝叶的门静脉支再 II 期切除, 两者死亡率比较有无差别, 尚未见报道。本实验对此进行了初步的研究。

1 材料和方法

1.1 动物模型制作及分组

80 只 SD 大鼠用四氯化碳诱发肝硬化模型, 存活 50

只, 将动物随机分组。A 组: 肝硬化大鼠 21 只, 行 70% 的肝大部分切除术; B 组: 肝硬化大鼠 20 只, 行 70% 肝脏的门静脉分支结扎, 2 周后再行结扎部分的肝叶切除术; C 组: 肝硬化大鼠 18 只, 剖腹探查肝脏(假手术); D 组: 正常大鼠 18 只, 行 70% 的肝大部分切除术。

1.2 观察项目

分别于术后第 1、3、5、14、30 和 60 d 分批活杀动物, ①测量门静脉主干压力; ②检测血清谷丙转氨酶、总胆红素、白蛋白和球蛋白; ③计算肝重/体重百分比; ④光镜下进行病理组织学观察; ⑤用流式细胞仪对 A、B 组动物术后第 1、3、5 d 的肝细胞增殖周期及 DNA 含量进行检测; ⑥用同位素^{99m}Tc-植酸钠对 A、B、D 组各 3 只实验动物在术前、术后即刻、术后 7 d 和 30 d 进行动态肝脏显像。

1.3 统计学处理

肝硬化程度构成比, 术后死亡率用 χ^2 检验; 其余数据均用 SAS 软件分析系统作两因素方差分析, Student-Newman-Keuls 检验。

2 结果

2.1 各组肝硬变程度情况

参照吴孟超^[3]提出的肝硬变的严重程度划分标准: 假小叶间纤维分隔宽度小于 15 μm 者为轻度肝硬变; 介于 15 ~ 40 μm 者为中度肝硬变; 大于 40 μm 者为重度肝硬变。将各组肝硬变大鼠的硬变程度分为轻、中、重度 3 组比较 (表 1)。

表 1 各组实验动物肝硬变程度划分
Table 1 Degree of cirrhosis in rats

Group ¹⁾	n	Light	Moderate	Severe
A	21	5	14	2
B	20	6	12	2
C	18	6	11	1

1) Compared each other in three groups, $P > 0.05$

2.2 各组实验动物术后死亡率比较

A 组 21 只肝硬变大鼠在肝大部分切除术后死亡 3 只, 其中重度肝硬变占 2 只, 中度占 1 只。B 组 20 只肝硬变大鼠在门静脉分支结扎后死亡 3 只(其中重度肝硬变占 1 只, 中度占 2 只), II 期肝叶切除术后死亡 1 只。C、D 组动物在实验过程中无死亡。A、B 两组实验动物术后死亡率比较在统计学上没有显著性差异 ($P > 0.05$)。

2.3 门静脉压力测定

各组实验动物术后不同时期(第 1、3、5、14、30 天和 60 天)来测定门静脉主干压力, 其结果有显著差异 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.4 血清学检查结果

血清学检查显示, 血清谷丙转氨酶术后第 1 天显著升高, 随后逐渐下降, 术后第 3~5 天基本恢复至原来水平; 而血清总胆红素、白蛋白和球蛋白变化不大。

2.5 肝重/体重百分比

各组实验动物术后不同时期即第 1、3、5、14、30 天和 60 天的肝重/体重百分比结果见表 3。

2.6 病理组织学变化

大体观察: 门静脉分支结扎后 2 周, 结扎侧的肝叶(左侧叶、中叶、乳突叶)明显萎缩、变小, 而非结扎侧肝叶(右侧叶、尾状叶)明显肥大。

光镜下观察: A、B、C 组动物的肝脏均可见典型假小叶形成, 汇管区纤维组织增生。门静脉分支结扎后 2 周, 结扎侧肝叶的肝细胞体积变小, 排列密集, 非结扎侧肝叶的肝细胞变大。肝大部分切除术后第 1、3、5 天, A、B、D 组动物的残肝的肝细胞变大, 可见较多双核细胞及核分裂现象。术后第 14 天, A、B 组动物的肝细胞大部分趋于术前的形态, 偶见双核细胞。D 组动物肝细胞基本趋于正常。术后 1~2 月, A、B 组动物的肝细胞基本恢复术前形态, 但仍然见假小叶及纤维增生。D 组动物的肝细胞大小、排列正常。

2.7 肝细胞增殖周期及 DNA 含量检测

结果见表 4。

表 2 各组实验动物术后不同时间门静脉压力变化

Table 2 Change of portal vein pressure after operation ($\bar{x} \pm s$, kPa)

Group	1 st day	3 rd day	5 th day	14 th day	30 th day	60 th day
A ¹⁾	2.47±0.55	3.30±0.64 ²⁾	2.42±0.66	1.47±0.20	2.50±0.05	1.73±0.25
B ¹⁾	2.12±0.37	2.16±0.10	2.40±0.19 ²⁾	1.78±0.07	1.89±0.22	1.75±0.03
C	1.77±0.20	1.72±0.05	1.75±0.07	1.52±0.05	1.63±0.25	1.64±0.23
D	1.57±0.10	1.89±0.08 ²⁾	1.39±0.24	1.33±0.21	1.25±0.10	1.73±0.07

1) Compared with group C and group D, $P < 0.05$; 2) compared with other days after operation, $P < 0.05$

表 3 各组实验动物术后不同时间肝重/体重百分比变化

Table 3 Change of liver weight/body weight after operation ($\bar{x} \pm s$, %)

Group	1 st day	3 rd day	5 th day	14 th day	30 th day	60 th day
A ¹⁾	1.45±0.14 ²⁾	2.41±0.26	3.26±0.46 ²⁾	2.85±0.18	2.80±0.12	2.99±0.34
B ¹⁾	2.29±0.46 ²⁾	2.77±0.48	2.67±0.27	3.15±0.06 ²⁾	2.44±0.08	2.21±0.11
C	3.96±0.08	3.77±0.24	3.65±0.25	3.21±0.04	3.79±0.31	3.29±0.19
D ¹⁾	2.13±0.07 ²⁾	3.17±0.23	3.66±0.11 ²⁾	3.07±0.04	2.82±0.23	3.07±0.51

1) Compared with group C, $P < 0.05$; 2) compared with other days after operation, $P < 0.05$

表4 A、B组实验动物术后1、3、5 d肝细胞

DNA 倍体变化

Table 4 Change of hepatocyte DNA after operation B in group A and ($\bar{x} \pm s, \%$)

Group	2n(G ₀ +G ₁)	4n(G ₂ +M)	8n(S)
Control	61.8±3.2	14.2±14.3	4.1±11.2
A 1 st	4.7±1.2	6.5±2.5	88.7±1.6
A 3 rd	4.7±1.6	1.3±0.7	93.9±2.1
A 5 th	8.1±3.9	3.3±0.2	88.6±3.9
B 1 st	4.4±2.9	3.0±0.6	92.6±2.6
B 3 rd	8.9±3.3	3.1±1.3	88.0±4.5
B 5 th	7.8±1.7	1.7±1.1	90.5±3.4

Each group of A and B compared with control group $P < 0.05$ 表5 ^{99m}Tc-植酸钠肝脏显像面积变化Table 5 Change in the area of the liver scanning with ^{99m}Tc-phytate ($\bar{x} \pm s, \text{mm}^2$)

Group	preoperation	after operation	7 th day	30 th day
A	829±184	424±39 ¹⁾	631±173 ²⁾	907±187 ^{2), 3)}
B	1029±286	693±256 ¹⁾	1041±324 ²⁾	1032±310 ^{2), 3)}
D	644±64	356±38 ¹⁾	625±103 ²⁾	671±33 ^{2), 3)}

1) Compared with preoperation, $P < 0.05$; 2) Compared with after operation, $P < 0.05$; 3) Compared with preoperation, $P > 0.05$

3/20, 说明大多数中轻度硬变的肝脏可以耐受70%的门静脉分支结扎。但对于重度硬变的肝脏, 由于肝组织结构严重损害, 很多血窦和小血管被破坏, 消失, 导致肝内血管床减少。同时, 再生的肝细胞结节和增生的纤维组织压迫门静脉的小分支, 使其扭曲或闭塞, 血流不易通过^[4], 有可能引起肝功能不全。由于本实验重度肝硬变的实验动物数量少, 对于重度肝硬变能否耐受门静脉分支结扎, 尚需进一步实验证实。

3.2 肝大部分切除对肝硬变大鼠肝脏的影响

本实验中, A组21只肝硬变大鼠(轻度5只, 中度14只, 重度2只)在70%的肝切除术后死亡3只(其中重度肝硬变2只, 中度1只), 死亡率是3/21, 说明中、轻度肝硬变的大鼠可以耐受70%的肝切除。术后1个月左右, 肝重/体重比恢复至原来水平, 再生后的肝脏^{99m}Tc-植酸钠显像图上未见稀疏缺损区, 说明其枯否氏细胞的吞噬功能是正常的。用流式细胞仪对肝硬变大鼠肝大部分切除术后第1、3、5天肝细胞增殖周期及DNA含量动态检测发现, S期肝细胞明显增加, 而且持续不降。而文献报道^[2, 3], 正常大鼠肝大部分切除后24h即出现DNA合成高峰, 72h后明显下降。说明肝硬变大鼠的肝细胞有增殖能力, 而且其增殖高峰持续的时间较正常鼠肝长。

本实验结果还显示, 正常及肝硬变大鼠在肝大部分切除后, 门静脉压力明显升高, 术后第3d达到最高峰, 之后逐渐下降, 正常大鼠在术后第5d, 肝硬变大鼠在术后2周

2.8 同位素^{99m}Tc-植酸钠肝脏显像实验

结果见表5。

3 讨论

3.1 结扎门静脉分支对肝脏形态结构的影响

本实验结果表明, 四氯化碳诱导的肝硬变大鼠70%的门静脉分支结扎后2周, 出现结扎侧肝叶的萎缩和非结扎侧肝叶的肥大现象。B组20只CCl₄诱发的肝硬变大鼠(轻度6只, 中度12只, 重度2只)接受70%的门静脉分支结扎后死亡3只(其中重度肝硬变1只, 中度2只), 死亡率是

左右门静脉压力恢复到原来水平。这是因为肝大部分切除后, 所有门静脉血经过残肝, 而残肝未能适应这种新的循环改变, 导致门脉压力升高。2周后, 残肝肥大, 逐渐建立起新的循环, 门静脉压力逐渐恢复至原来水平。

3.3 术前门静脉分支结扎(PVBL)或栓塞(PVBE)对提高大范围肝切除安全性的作用

Makuuchi^[6]等认为, 术前PVBE的作用有两个: ①可以引起未来残留肝脏的代偿性肥大再生。②同时避免肝叶切除后门静脉压力突然升高。这可以减少术后肝功能衰竭的发生率, 提高大范围肝切除(特别是合并肝硬变的患者)的安全性。

本实验结果表明, A组21只肝硬变大鼠在70%的肝切除术后死亡3只, 死亡率是3/21; B组20只肝硬变大鼠在PVBL后死亡3只, II期肝切除术后死亡1只, 死亡率是4/20。A、B两组动物的死亡率在统计学上没有显著性差异。其原因主要是B组部分中重度肝硬变大鼠在70%门静脉分支结扎后死亡。虽然术前结扎预切除肝叶的门静脉分支在诱发未来残肝代偿性增生肥大、降低II期肝切除术后门静脉压力的升幅方面有一定作用, 但是从死亡率来看, 本实验结果显示术前PVBL未见明显优越性。因此, 对于是否需要术前PVBL, 我们认为不能一概而论。因为术前PVBL一方面增加了手术次数, 延长了病程, 同时由于PVBL后肝门部的严重粘连而增加了II期手术的困难, 这些对病人都是不利的。我们在实验中发现, 对于重度肝硬变, 结扎门静

脉分支有一定危险性。文献报道^[6], 阻断门静脉分支血流后, 57.1% 的病人的血清谷丙转氨酶升高, 其中 35% 的病人升高了 1 倍; 同时有 84.6% 的病人在门静脉栓塞后即刻出现门脉压升高, 上升幅度约 0.49 kPa。由此推测, 对重度肝硬变合并门脉高压的患者, PVBL 可能会导致门脉压力更高, 从而引起食道静脉曲张破裂出血, 最后因肝功能衰竭而死亡。因此, 术前 PVBL 对病例的选择需慎重。究竟哪些病例适宜做 PVBL, 而哪些病例不能做 PVBL, 其选择标准如何, 尚需进一步研究探索。

参 考 文 献

1 The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in

Japan: the report. *Cancer*, 1987, 60: 1400

2 Lee K C, Kinoshita H, Hirahashi K *et al*. Extension of surgical indications for hepatocellular carcinoma by portal vein embolization. *World J Surg*, 1993, 17: 109

3 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

4 方 圻主编. 现代内科学. 北京: 人民军医出版社, 1995. 1973

5 朱继红, 成令忠, 钟翠平等. 应用流式细胞计对大鼠肝大部切除后肝细胞增殖周期动态的研究. *解剖学报*, 1988, 18: 433

6 Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K *et al*. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*, 1990, 107: 511

(1997-12-24 收稿 1998-04-18 修回)

· 简 讯 ·

神经外科显微镜内导航系统及观察棒

追求最小损伤、最大限度保存患者神经功能, 尽可能去除病灶是当前神经外科发展的方向。既往神经外科医生从影像学检查中获得信息, 再结合解剖学知识对颅内病变进行定位, 设计开颅皮肤切口、骨瓣及手术入路, 并完成手术, 存在着不同程度的偏差。结果造成不必要的手术副损伤。我院脑外科早在 70 年代末就开展显微手术应用研究, 1994 年在省政府资助下, 引进世界先进的显微激光系统, 并于 1997 年 9 月引进国内第一台德国生产的自动调焦平衡架显微镜内导航(SMN)及镜外导航—观察棒(POINTER)系统, 该系统定位准确度可在 1 毫米以内, 适用于多种颅脑手术, 包括颅内肿瘤、脑血管病、颅底手术、癫痫、脑室内窥镜手术、脑室分流装置的放置、脊柱外科等, 尤其对高难度脑深部病变意义更大。几个月来由著名神经外科专家陈明振教授等应用该设备完成各种颅脑手术 30 余例, 效果优异。操作程序如下: ①影像学资料准备: 术前患者剃光头, 头皮粘贴标记物 4~5 个, 行 CT 检查(也可用 MR 检查), 这些标记物将做为术中与术前影像配准的基准点。②制定手术计划: 将肿瘤、脑重要功能区标上不同颜色, 以与肿瘤最近又避开重要功能区的皮层部位作为手术入路。③术中: 病人全麻后, 头钉固定头部, 在开颅前, 显微镜下可见到肿瘤、手术危险区在头皮上的投影, 也可用观察棒探出肿瘤边界, 明确原计划手术入路是否合理, 术中显微镜下随着焦距的变化可随时见到任何层面肿瘤及危险区范围的投影, 并可将 CT 图像调到工作站上, 对比术中所见与术前影像学资料, 随时了解手术进行到 CT 影像的哪一部位, 有利于全切除肿瘤及防止手术损伤。我们体会在 SMN 精确定位前提下, 使用小切口, 小骨瓣可准确到达靶点。尤其对于脑皮层表面无异常表现的脑深部病变, 避免了穿刺或盲目切开皮层探查, 有利于保存患者的神经功能, 且多数患者可不用输血或少输血, 术后恢复快, 深受广大医生和病者的欢迎。

(何东升)