

文章编号:1005-6947(2006)01-0060-03

· 简要论著 ·

门静脉高压症患者分流术围手术期血浆一氧化氮水平变化的意义

崔刚, 刘君, 杨光

(山东省泰安市中心医院 普通外科, 山东 泰安 271000)

摘要:测定肝硬化门静脉高压症患者远端脾肾分流手术围手术期一氧化氮水平(NO),以探讨NO在肝硬化门静脉高压症形成中的意义。笔者收集肝炎后肝硬化患者40例的临床资料,并分为门静脉高压组(20例)和肝硬化组(20例),另以健康成年人15例作为对照组。肝硬化组与对照组空腹采血4mL,门静脉高压组在脾切除加远端脾肾分流术前48h、术后24、72h和7d分别空腹采肘静脉血4mL,用Griess法测定NO代谢产物NO₃⁻和NO₂⁻浓度,并测术中及术后各相应时段的门静脉压力。结果显示手术前、后门静脉高压组患者外周血NO浓度均明显高于对照组($P < 0.01$);门静脉高压组手术前与肝硬化组外周血NO浓度比较差异有显著性($P < 0.05$)。门静脉高压组NO水平手术前后差异有显著性($P < 0.05$),NO水平下降与门静脉压下降可能呈正相关($r = 0.422, P = 0.063$)。提示NO水平的增高可能对门静脉血管阻力的增加有关,远端脾肾分流手术可降低NO水平;NO可能在肝硬化门静脉高压症的形成中有意义。

关键词:高血压,门静脉/外科学;一氧化氮/血液

中图分类号:R657.34;R575.21

文献标识码:B

在门静脉高压症的发病机制中,液递物质的作用愈来愈引起人们的关注。近年来研究发现一氧化氮(NO)在肝硬化门静脉高压症发病中起了较为重要的作用。当今文献报道很多,但结果存在较大差异。为了探讨NO与肝硬化门静脉高压之间的关系及分流术围手术期NO水平的变化,笔者检测分流术前、后NO浓度,以期发现NO在门静脉高压症形成中的意义。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集1999年10月—2002年9月本院肝炎后肝硬化40例患者作为观察对象,有乙肝病史,乙型

肝炎表面抗原均为阳性。其中无门静脉高压症状者20例(肝硬化组):男14例,女6例;年龄30~52(平均41)岁。影像学检查中均有肝脏体积缩小伴有结节样改变,脾脏体积正常。肝功能Child A级15例,B级3例,C级2例。门静脉高压症者20例(门静脉高压组):男12例,女8例;年龄30~64(平均44)岁。其中合并腹水7例,占35%;有上消化道大出血病史15例,占75%。影像学检查中全部均有脾肿大及肝脏结节样改变。AFP均为阴性。全部胃镜及钡透检查均有食管胃底静脉曲张。肝功能:Child A级6例,B级12例,C级2例。均择期行远端脾肾分流术。健康成年人15例(对照组):男10例,女5例;平均年龄42岁,均做B超及肝功能、乙肝5项检查,结果在正常范围内。

1.2 检测项目及方法

所有病例在采血前数日少食含氮食物,空腹12h以上,清晨空腹抽肘静脉血4mL,肝素抗凝。4℃,1500r/min,离心15min。取血浆冻于-40℃,

收稿日期:2004-10-27; 修订日期:2005-06-27。

作者简介:崔刚,男,山东泰安人,山东省泰安市中心医院副主任医师,主要从事肝胆外科方面的研究。

通讯作者:崔刚 电话:13375388544(手机); E-mail:choigang@126.com。

冰箱备用。由于 NO 在生物体内含量低,半衰期短,直接测定十分困难,故采用 NO 代谢产物 NO_2^- 及 NO_3^- 的间接测定方法。NO 代谢产物硝酸盐测定试剂购自北京生化研究所。门静脉高压组术前 48h,术后 24,72h,7d 空腹抽血。肝硬化及对照组空腹抽血。

1.3 统计学处理

所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SAS 计算统计软件进行方差分析。 t 检验法进行两两比较。相关性用 Spearman 等级相关分析。

2 结 果

2.1 门静脉压力变化

分流术前 FPP 为 (41 ± 6) cmH₂O ($1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$),分流术后 24,72h,7d 各时间段分别为 (35 ± 6) cmH₂O, (30 ± 8) cmH₂O, (33 ± 7) cmH₂O,下降幅度为 (8 ± 5) cmH₂O ($P < 0.01$)。均明显高于对照组和肝硬化组 (18 ± 6) cmH₂O,差异有极显著意义 ($P < 0.01$) (图 1)。

图 1 门静脉高压组门静脉压力变化

2.2 NO 水平变化

手术前门静脉高压组外周血 NO 浓度为 (80.04 ± 20.41) $\mu\text{mol/L}$,手术后 24,72h,7d 各时间段分别为 (48.48 ± 6.23) $\mu\text{mol/L}$, (44.06 ± 11.64) $\mu\text{mol/L}$ 和 (56.90 ± 12.86) $\mu\text{mol/L}$,均明显高于对照组 (33.63 ± 4.22) $\mu\text{mol/L}$,差异有极显著意义 ($P < 0.01$)。手术前门静脉高压组较肝硬化组外周血 NO 浓度 (45.73 ± 8.25) $\mu\text{mol/L}$ 显著升高 ($P < 0.05$),但术后与肝硬化组无显著差异 (P

> 0.05)。门静脉高压组手术前后 NO 水平差异有显著性 ($P < 0.05$),并发现 NO 水平下降与门静脉压下降可能呈正相关 ($r = 0.422, P = 0.063$),门静脉高压组术后各时段 NO 浓度比较差异无显著性 ($P > 0.05$) (图 2)。

图 2 门静脉高压组 NO 水平变化

2.3 术后情况

所有患者肝组织活检均证实为结节性肝硬化。门静脉高压组病例无手术死亡,无发生肝性脑病者。术后 2 周肝功能分级:Child A 级 10 例,B 级 9 例,C 级 1 例。术后食道吞钡 X 线或胃镜检查,示食管静脉曲张有不同程度地缩小,变少,但无 1 例完全消退。

3 讨 论

动物实验及临床观察发现门静脉高压症时,外周血中液递物 NO 升高,但其机制迄今尚未阐明。约 30% ~ 50% 的肝硬化患者及所有门静脉高压症动物模型均存在高动力循环,其主要特征为全身血管扩张,表现为心输出量和心率增加,体循环阻力和血压下降^[1];其血流动力学紊乱的严重程度与患者预后密切相关。有人^[2]提出 NO 作为一种内源性血管扩张因子介导肝硬化高动力循环。NO 具有脂溶性,可以直接弥散入邻近的血管平滑肌细胞中,与可溶性鸟苷酸环化酶 (SGC) 中 Fe^{2+} 相结合,激活 SGC 产生 cGMP,引起血管平滑肌的舒张^[3]。

NO 除可直接扩张血管,减少血管阻力,增加血流量外,还与门静脉高压症时血管对缩血管物质的反应性减弱有关。有人^[4]发现,一氧化氮合成酶

(NOS)特异性抑制剂可改变门静脉高压性高血流状态,而对正常对照组几乎无影响。离体实验中, Sieber 等^[5]发现门静脉高压大鼠肠系膜血管对氯化钾及甲氧胺收缩活性较正常明显减低。上述实验结果提示,门静脉高压高血流状态与 NO 释放增加致血管舒张有关。大多数学者认为,在肝硬化门静脉高压时,内毒素及细胞毒素经肝脏消除减少或经侧支循环绕过肝脏,激活诱导型 NOS (iNOS),使 NO 大量增加,形成门静脉高压症高动力循环^[6]。

近来研究表明,NO 在门静脉高压时释放增加,其活性明显高于正常对照组 ($P < 0.01$),iNOS 活性增高 140%。Cahill 等^[7]用 Western blot 技术直接证实门静脉高压时门静脉、肠系膜上动脉及胸主动脉血管 NOS 含量比正常高。王东等^[8]检测肝硬化肝组织的 iNOS 染色阳性率明显高于对照组,认为肝硬化细胞内 iNOS 过量合成。Vallance 和 Moncada 根据 NO 的生物学特点提出,肝硬化门静脉高压和高动力循环与 NO 有关,由内毒素直接或通过其他细胞因子间接刺激 NO 的生成是门静脉高压时外周血管并发症出现的原因^[3]。

肝硬化患者临床上多表现有低蛋白血症。有报道^[9],巨噬细胞或枯库普弗细胞与肝细胞在体外共同培养时,可以提高肝细胞的蛋白质合成能力,当混入内毒素后肝细胞合成蛋白数量明显下降,同时混悬液中 NO 的水平明显升高。这一过程可被 NOS 竞争性抑制剂 NG - 单甲基左旋精氨酸 (L-NMMA) 所拮抗。上述现象的机制目前尚不清楚,有研究发现 NO 对肝细胞线粒体的碱性磷酸化过程有抑制作用。

本实验结果显示,肝硬化门静脉高压症外周血中 NO 含量明显高于对照组,也高于肝硬化组 ($P < 0.05$),表明 NO 在肝硬化门静脉高压症的形成中起重要作用,可加重其高血流状态。分流术可在

一定程度上减轻门静脉压力,有利于肝功能恢复,减少 NO 形成,从而使门静脉高压患者术后获得较好的疗效。

参考文献:

- [1] Leffi G, Foschi A, Simoni A, *et al.* Increased production of nitric oxide by neutrophils from cirrhotic patients with ascites and phperdynamic circulation [J]. *Hepatology*, 1993, 18 (Supple 2): 102 - 104.
- [2] Benoit JN, Granger DN. Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension [J]. *Semin Liver Dis*, 1986, 6 (3): 287 - 298.
- [3] Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? [J]. *Lancet*, 1991. 337 (5): 776 - 778.
- [4] Gtawley T, Breslin E, Gerayhty J, *et al.* Investigations of the function of the Vascular endothelium in portal hypertensie raes [J]. *Phamacdooy*, 1995, 51 (6): 381 - 383.
- [5] Sieher CG, Groszmann RJ. Nityic oxide mediates hyporeactivity to vesculayinmmsenteric vassels of portal hypertensive rats [J]. *Gastroenterology*, 1993, 103 (1): 235 - 236.
- [6] Karatapanis S, Mccornick PA, Kaked S, *et al.* Alteration in vascular reactivity in isolated aortic rings from portal vein-constricted rats [J]. *Hepatology*, 1994, 20 (6): 1516 - 1517.
- [7] Cahill PA, Redmonl EM, Hodges R, *et al.* Increateled eretethelial nitric oxide synthale activity in the hyperenic vessess of portal hypertensive, rats [J]. *Hepato*, 1991, 25 (3): 370 - 374.
- [8] 王东,朱继业,冷希圣,等. 肝硬化: 静脉高压症患者肝组织一氧化氮合酶的检测及意义 [J]. *中华普通外科杂志*, 1999, 14 (1): 31 - 33.
- [9] Guarner C, Soriao G, Tomas A, *et al.* Increase serum nitride and nirtate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia [J]. *Hepatology*, 1993, 18 (4): 1139 - 1142.