

腹内高压对兔肠道通透性及内毒素细菌移位的影响

程君涛 肖光夏 夏培元 袁建成 秦孝建

【摘要】目的 观察不同程度腹内压及作用时间对兔肠粘膜通透性及内毒素、细菌移位的影响,探讨腹内高压(IAH)在腹腔间隙综合征形成及多器官功能障碍中的作用。**方法** 制作 IAH 动物模型,通过异硫氰酸荧光素葡聚糖(FITC-Dextran)和辣根过氧化物酶 II 型(HRP-II)两种分子探针,观察不同程度腹内压力下肠道通透性的改变,检测 IAH 对肠道细菌、内毒素移位的影响。**结果** 腹内压(IAP) > 20 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 时,门静脉血中 FITC-D 及 HRP-II 含量显著增高 ($P < 0.01$); IAP 为 10 mm Hg 作用 1、2、4 h,门静脉血中内毒素含量与正常对照组相比无显著改变; 20 mm Hg 压力作用 1 h,内毒素含量即显著增高,并随压力增高及作用时间的延长呈上升趋势。细菌培养结果显示,20 mm Hg 压力下 1、2、4 h,细菌到肠系膜淋巴结的移位率分别为 33.3%、66.7%、100%,2、4 h 各有 1 例移位到肝脏; 30 mm Hg 时 2 h 以内,细菌到肠系膜淋巴结的移位率为 100%。所有实验组均未出现细菌至脾脏的移位。**结论** 当 IAP > 20 mm Hg 时肠道通透性显著增加,门静脉血内毒素含量显著升高,细菌可移位至肠系膜淋巴结及肝脏,可能是导致腹腔间隙综合征及多器官功能障碍综合征(MODS)的重要原因之一。

【关键词】 腹内高压; 腹腔间隙综合征; 肠道通透性; 内毒素; 细菌移位

Influence of intra-abdominal hypertension on the intestinal permeability and endotoxin/bacteria translocation in rabbits Cheng Jun-tao, Xiao Guang-xia, Xia Pei-yuan, Yuan Jian-cheng, Qin Xiao-jian. Institute of Burn Research, Southwest Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing, 400038 P. R. China

【Abstract】Objective To observe different degrees of intra-abdominal pressure and different duration on the intestinal permeability and endotoxin/bacteria translocation in rabbit model, so as to explore the mechanism of the development of abdominal compartment syndrome (ACS) and MODS. **Methods** Rabbit model of intra-abdominal hypertension was established by injection of gaseous nitrogen into the peritoneal cavity. Thirty-nine New Zealand white rabbits were employed in the study. The change in intestinal permeability was determined by fluorescein isothiocyanate dextran (FITC-D) and two kinds of molecular probes of type II horseradish peroxidase (HRP-II). The effects of intra-abdominal hypertension on the endotoxin/bacteria translocation were also detected. **Results** The contents of FITC-D and HRP-II in portal veins increased evidently ($P < 0.01$) when intra-abdominal pressure (IAP) was higher than 20 mmHg. The endotoxin (ET) content in portal vein in rabbits with IAP of 10 mmHg for 1, 2 and 4 hours exhibited no difference compared with that in normal control, while the ET content increased obviously after 1 hour with IAP of 20 mmHg and increased thereafter along with the prolongation of IAP, and increase in pressure. The bacterial translocation rates were 33.3%, 66.7% and 100% when IAP was maintained at 20 mmHg for 1, 2 and 4 hours, respectively, and there was evidence of bacterial translocation to the liver. The rate of bacterial translocation to intestinal mesenteric lymph nodes was 100% when IAP was 30 mmHg for 1 and 2 hours. There was no bacterial translocation to the spleen in all experimental rabbits. **Conclusion** Intestinal mucosal permeability increased significantly with increased endotoxin content in portal vein when IAP was higher than 20 mmHg. At the same time, the bacteria could be translocate to intestinal mesenteric lymph nodes and liver, which might be constitute one of the important factors leading to the development of ACS and MODS.

【Key words】 Intra-abdominal hypertension; Abdominal compartment syndrome; Intestinal permeability; Endotoxin; bacteria translocation

腹内高压(intra-abdominal hypertension, IAH)的持续与发展是导致腹腔间隙综合征(abdominal compartment syndrome, ACS)的重要原因,在严重烧

伤、创伤及其他危重病患者中具有较高的发病率^[1,2]。由于其发病的隐匿性,常常被其他临床征象所掩盖,易被忽视,同时,由于缺乏相关实验证据及未能及时有效地监测,使 IAH 与 ACS 长期以来未能引起临床医师的足够重视^[3]。近年来,国内外有关 ACS 的报道逐渐增多。2002 年 8 月在美国西雅

基金项目:全军“十五”指令性课题资助项目(01L065)

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院全军烧伤研究所(程君涛现在解放军第一八〇医院烧伤科,362000)

图召开的第十一届国际烧伤大会中,有关专家呼应对烧伤后 IAH 及 ACS 引起重视,美国纽约长老会医院报道了在“9·11”事件中该院收治的 18 例大面积烧伤患者,有 4 例因 IAH 及 ACS 而行紧急剖腹减压术^[4]。美国 Bridgeport 医院外科中心已开始对所有入院的大面积烧伤患者行常规腹内压 (intra-abdominal pressure, IAP) 监测^[5]。

目前有关 IAH 对机体病理生理影响的研究不断增多,但 IAH 对肠道通透性及内毒素、细菌移位的影响,尚不清楚。笔者通过兔 IAH 模型,就不同程度 IAP 及作用时间对肠道通透性及内毒素、细菌移位的影响进行了研究。

材料与方 法

一、主要试剂及仪器

异硫氨酸荧光素葡聚糖 (FITC-Dextran) 和辣根过氧化酶 II 型 (horseradish peroxidase type II, HRP-II) 购于美国 Sigma 公司;血液内毒素检测试剂盒购于湛江安度斯生物公司;荧光分光光度计 (F-2500 型,日本日立公司);紫外分光光度计 (美国 Biochrom Ltd 公司);内毒素检测仪 (EDS-99 型,天津大学)。

二、动物分组和模型制作

1. 动物分组:健康成年新西兰兔 39 只 (第三军医大学大坪医院动物中心提供),体重 2.5 ~ 3.0 kg,雌雄不限,随机分为两组:一组 12 只,用于肠道通透性检测,按 IAP 高低随机分为正常对照、10、20、30 mm Hg 组,每组 3 只。另一组 27 只,用于内毒素、细菌移位检测。按 IAP 大小随机分为 10、20、30 mm Hg 组,按作用时间分为 1、2、4 h 3 个时相点 (因 IAP 30 mm Hg 作用 4 h 动物死亡率高,故该组无 4 h 时相点),另设正常对照组,每组 3 只。

2. IAH 动物模型制作:采用氮气气腹法。用质量浓度 2 g/L 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 耳缘静脉注射麻醉后仰卧固定,胸腹部剪毛、消毒,于下腹部正中中线以 16 号留置套管针刺入腹腔,固定。通过三通管分别连接压力计及氮气储气袋,缓慢增加入腹气体量,至相应腹内压力后将三通管转向压力计,连续监测腹内压,并维持恒定压力。

三、检测指标及方法

1. 肠道通透性检测:维持相应腹内压力 1.5 h 后,经口插入胃管,以 FITC-D (10 mg/kg) 及 HRP-II (500 U/kg) 溶液灌胃,继续维持压力 0.5 h 后开腹,抽取门静脉血,肝素抗凝,分离血浆。以荧光分光光

度计检测 FITC-D,激发波长 480 nm,发射波长 520 nm;以紫外分光光度计检测 HRP-II,波长 450 nm;制作及对比标准曲线,计算两种分子探针在门静脉血中的含量。

2. 内毒素及细菌移位检测:按上述方法制作 IAH 动物模型,维持不同程度 IAP 至相应时相点后,无菌条件下开腹,抽取门静脉血 1 ml,注入内毒素检测专用采血瓶中,24 h 内分离血浆,采用动态浊度鲎基质显色法,EDS-99 型细菌内毒素检测仪测定血浆内毒素含量,结果以 EU/ml 表示;无菌条件下取肠系膜淋巴结、肝、脾,以 1:10 无菌等渗盐水组织匀浆,各取 10 μl 匀浆液均匀涂布于琼脂培养基,置 37 °C 恒温孵育箱,24 h 后观察记录细菌生长情况。

四、统计学处理

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS 11.0 行统计学分析,组间比较采用 Student *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

结 果

1. 不同程度 IAP 对肠道通透性的影响:正常对照组门静脉血中 FITC-D 含量平均为 4.87×10^{-4} mg/L,10 mm Hg 组与正常对照组比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$);20 mm Hg 组 FITC-D 含量显著增高达 23.30×10^{-4} mg/L ($P < 0.01$),30 mm Hg 组则进一步增高达 34.30×10^{-4} mg/L。HRP-II 变化趋势同 FITC-D。结果见表 1。

表 1 不同程度腹内压作用 2 h 门静脉血中 FITC-D 及 HRP-II 含量变化

Tab 1 The changes of the plasma contents of FITC-D and HRP-II in portal vein under different IAP for 2 hours.

检测指标	对照组	IAP (mm Hg)		
		10	20	30
FITC-D (mg/L)	$4.87 \times 10^{-4} \pm 7.77 \times 10^{-5}$	$6.41 \times 10^{-4} \pm 6.17 \times 10^{-5}$	$23.3 \times 10^{-4} \pm 14.3 \times 10^{-5}$	$34.3 \times 10^{-4} \pm 14.9 \times 10^{-5}$
HRP-II (U/L)	3.70 ± 1.16	$4.07 \pm 1.7^{\#}$	$10.19 \pm 2.8^{\Delta}$	$16.11 \pm 1.67^{\Delta}$

注:对照组及不同 IAP 组兔数各 3 只,与对照组比较, # $P < 0.05$, $\Delta P < 0.01$

2. 不同程度 IAP 对肠道内毒素移位的影响:正常对照组门静脉血中,内毒素含量平均为 0.024 7 EU/ml,IAP 10 mm Hg 组各时相点内毒素的含量与正常对照组比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$);20 mm Hg 作用 1、2、4 h 内毒素含量随时间延长显著增高,分别为 0.036 5 ($P < 0.05$),0.040 6 ($P < 0.05$),0.073 8 EU/ml ($P < 0.01$);30 mm Hg 作用 1 h 内

毒素即显著增高至 0.063 3 EU/ml ($P < 0.01$), 2 h 达 0.114 1 EU/ml, 约为正常对照组的 5 倍, 见图 1。

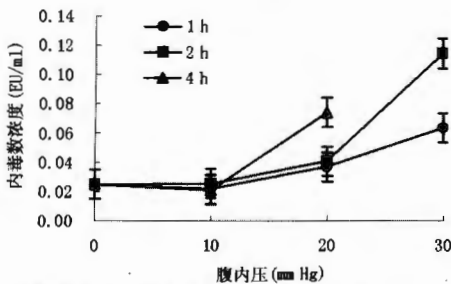


图 1 门静脉血中内毒素含量与腹内压及作用时间的关系

Fig 1 The changes of endotoxin in plasma of portal vein under different IAP and maintaining times

3. 细菌培养结果显示, 10 mm Hg 组仅在 4 h 有 1 例移位至肠系膜淋巴结; 20 mm Hg 1、2、4 h 细菌到肠系膜淋巴结的移位率分别为 33.3%、66.7%、100%, 只在 4 h 有 1 例移位到肝脏; 30 mm Hg 1、2 h 细菌到肠系膜淋巴结的移位率均为 100%, 2 h 有 1 例移位到肝脏。所有实验组均未出现细菌至脾脏的移位。结果见表 2。

表 2 不同腹内压及作用时间对细菌至肠系膜淋巴结、肝脏、脾脏移位率的影响

Tab 2 Effects of different degrees of IAP and action time on the bacterial translocation to intestinal mesenteric lymph nodes, liver and spleen

腹内压 (mmHg)	不同时间移位率 (%)								
	1 h			2 h			4 h		
	淋巴结	肝脏	脾脏	淋巴结	肝脏	脾脏	淋巴结	肝脏	脾脏
10	0	0	0	0	0	0	33.3	0	0
20	33.3	0	0	66.7	0	0	100	33.3	0
30	100	0	0	100	0	0	-	-	-

注: 不同腹内压组每时相点兔数 3 只

讨 论

严重烧伤、创伤后, 由于大量液体复苏以及血管通透性增高、炎症介质释放等原因, 往往导致组织脏器水肿、腹水、胃肠道胀气扩张, 使腹内容量增加, 形成 IAH, 特别是在手术后或伴有脓毒症时更易发生。IAH 的持续存在与发展可引发 ACS, 并导致多器官功能障碍, 但长时间来被烧伤临床所忽视。目前, 就 IAH 对机体的病理生理影响仍缺乏研究。

肠粘膜通透性主要是指对分子质量大于 150×10^3 的大分子物质的渗透, 与肠粘膜屏障功能密切相关。笔者应用 FITC-D 和 HRP-II 两种分子探针对 IAH 后肠道通透性的改变进行了研究。FITC-D 与 HRP-II 皆为大分子物质, 其分子质量分别为 4.4×10^3 、 40×10^3 , 在正常情况下不通过或极少通过肠粘

膜屏障进入血循环, 测定门静脉血中两种分子探针的含量, 可反映肠粘膜通透性的改变^[6-9]。本研究结果显示, 腹内压在 20 mm Hg 作用 2 h, 门静脉血中 FITC-D 及 HRP-II 含量即可显著增高, 分别为正常对照组的 4.8 和 2.8 倍, 30 mm Hg 时分别为正常对照组的 7.0 和 4.4 倍, 说明单纯 IAH 即可导致肠粘膜通透性的显著增加, 可能是导致内毒素与细菌移位的重要病理基础。

内毒素与细菌移位是严重烧伤、创伤后启动全身性炎症反应综合征 (SIRS)、肠源性感染并导致脓毒症的重要因素, 而 IAH 与内毒素细菌移位的关系尚缺乏研究。本研究结果显示, IAP 20 mm Hg 持续 1 h, 门静脉血中内毒素含量即显著增高, 并随压力增高及作用时间的延长呈上升趋势, 至 30 mm Hg 2 h 达正常对照组的 5 倍。细菌培养结果显示, 当腹内压 > 20 mm Hg 时, 细菌到肠系膜淋巴结的移位率显著增加, 30 mm Hg 时肠系膜淋巴结的细菌移位率为 100%, 并部分移位至肝脏, 实验中没有观察到脾脏的移位, 可能与作用时间有关。以上结果表明, 除烧伤、创伤等因素外, IAH 亦可导致内毒素与细菌移位的发生, 可能在 ACS 及 MODS 的形成中起着重要作用。最近国外研究显示, IAP 20 mm Hg 作用 60 min 后, 炎症细胞因子肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白细胞介素 (IL) 6 在外周静脉血中的含量显著增高, 作用 90 min IL-1 β 含量亦明显增高^[10]。而 IAH 后炎症细胞因子的增加是否与肠道通透性改变及内毒素细菌移位有关, 有待进一步研究。

严重烧创伤本身已可导致肠道功能的紊乱, 继发 IAH 或 ACS 势必进一步恶化病情, 应倍加警惕。IAH 对肠粘膜屏障功能的影响, 有待于进一步深入研究。

参 考 文 献

- Ivy ME, Possenti PP, Kepros J, et al. Abdominal compartment syndrome in patients with burns. J Burn Care Rehabil, 1999, 20: 351-353.
- Hong JJ, Cohn SM, Perez JM, et al. Prospective study of the incidence and outcome of intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. Br J Surg, 2002, 89: 591-596.
- Ivatury RR, Sugerman HJ. Abdominal compartment syndrome: a century later, isn't it time to pay attention? Crit Care Med, 2000, 28: 2137-2138.
- 夏照帆. 第十一届国际烧伤大会见闻. 中华烧伤杂志, 2002, 18: 382-383.
- Ivy ME, Atweh NA, Palmer J, et al. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burn patients. J Trauma, 2000, 49: 387-391.
- Zhang LY, Wang ZG, Zhu PF, et al. Gut barrier function disturbance posterior to hemorrhagic shock resuscitation in rats. Shijie Huaren

Xiaohua Zazhi, 2001, 9:767 - 770.

7 Lambert GP, Gisolfi CV, Berg DJ, et al. Selected contribution: Hyperthermia-induced intestinal permeability and the role of oxidative and nitrosative stress. J APPL Physiol, 2002, 92: 1750 - 1761.

8 Fihn BM, Jodal M. Permeability of the proximal and distal rat colon-crypt and surface epithelium to hydrophilic molecules. Pflugers Arch, 2001, 441: 656 - 662.

9 Nejdfor P, Ekelund M, Jeppsson B, et al. Mucosal in vitro permea-

bility in the intestinal tract of the pig, the rat, and man: species- and region-related differences. Scand J Gastroenterol, 2000, 35: 501 - 507.

10 Rezende-Neto JB, Moore EE, Melo de Andrade MV, et al. Systemic inflammatory response secondary to abdominal compartment syndrome: stage for multiple organ failure. J Trauma, 2002, 53: 1121 - 1128.

(收稿日期: 2001 - 01 - 20)

(本文编辑: 张 红)

· 经验交流 ·

手部烧伤应用尺动脉腕上皮支皮瓣八例

夏成德 赵耀华

近年来,笔者应用尺动脉腕上皮支皮瓣局部移位或岛状皮瓣修复前臂、手腕及手部软组织缺损 8 例,报告如下。

临床资料:本组 8 例,男 5 例,女 3 例。年龄 10 ~ 50 岁。手腕部电击伤 4 例,虎口合并拇指电击伤 2 例,手腕部热挤压伤 1 例,前臂热灼伤 1 例。手术扩创后均呈现不同程度软组织缺损,创面最大 10 cm × 5 cm,最小 4 cm × 3 cm。

手术方法:(1)皮瓣设计,根据受区组织的缺损大小和形状,以豌豆骨与桡骨内上肢连线为皮瓣设计轴心线,皮瓣旋转轴位于距豌豆骨 4 cm 处,皮瓣范围近侧至肘部,两侧可至掌背侧中线。(2)手术操作,先进行创面彻底清创,根据创面大小画出皮瓣轮廓,边缘应超出创面 1.5 ~ 2 cm,然后作皮瓣基底掌侧切口,在尺侧腕屈肌桡侧显露尺动脉,确认尺动脉腕上皮支走形后,按设计在肌膜下顺形切取皮瓣,皮瓣切取解剖面在前臂深筋膜深层。在游离皮瓣蒂部时,应在皮支血管周围多带一些软组织,不必剥离血管蒂,但要留出足够血管蒂长度。术中注意观察皮瓣血运,血运良好后再转移至受皮区,皮瓣下放置引流条,适度包扎,供瓣区用中厚皮游离移植。术后常规用抗生素、低分子右旋糖酐、血管扩张药物。2 d 后更换敷料,拔除引流条。

结果:8 例患者皮瓣全部成活,创面 I 期封闭,外形和功能良好。

典型病例:女,28 岁。右上肢热灼伤造成上臂及前臂 2/3 环形软组织缺损,桡动脉损伤,桡骨远端裸露 8 cm。待

坏死组织溶痂脱落后,上臂用背阔肌肌皮瓣修复。1 周后,余前臂创面 11 cm × 6 cm,臂丛麻醉下,切取 12 cm × 6 cm 尺动脉腕上皮支皮瓣修复桡骨,周边软组织及供区用中厚皮片修复。术后创面 I 期愈合,1 年后随访功能及外观良好(图 1 ~ 3)。

讨论 尺动脉腕上皮支在距豌豆骨 3.7 cm 处起于尺动脉内侧,向内行于尺侧腕屈肌下方,由尺侧腕屈肌和尺侧腕伸肌间隙穿出后,进入皮下分为纵行的上行支和下行支,上行支沿豌豆骨于桡骨内上踝连线方向走向前臂近侧,长约 9 cm,有两条伴行静脉^[1]。由于该皮瓣的血管蒂邻近腕部,因此较适宜形成以远端为蒂的皮瓣修复腕部、手掌、手背及前臂远端皮肤软组织缺损。手部、前臂远端电击伤及热挤压伤易引起腕屈侧皮肤及深部组织如肌腱、肌肉、神经及骨关节的损伤,处理不当可造成手部严重功能障碍。若应用手部局部皮瓣移位修复,愈后外观欠佳;应用腹部带蒂皮瓣修复,臃肿且需 2 次手术。本组患者应用尺动脉腕上皮支皮瓣修复创面,效果满意。该血管解剖位置恒定,皮瓣切取面积大,安全可靠,手术成功率高,皮瓣薄而柔软,毛发及皮下脂肪少,可以形成轴状或岛状皮瓣。其最主要的优点是不牺牲尺动脉,无损于手部血液供应。

参 考 文 献

1 侯春林,主编.带血管蒂组织瓣移位手术图解.第 2 版.上海:上海科学技术出版社,1998.95.



图 1 皮瓣设计

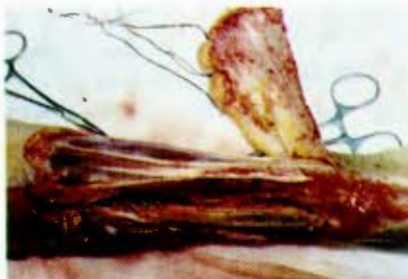


图 2 术中



图 3 术后

(收稿日期: 2000 - 12 - 15)

(本文编辑: 赵 云)

作者单位: 450004 郑州市第一人民医院烧伤整形科