

## 家兔行无腔静脉转流术安全阻断时限研究<sup>\*</sup>

林 锋, 宋绪洋, 朱多杰, 刘 文, 胡 晓, 曾 燕, 肖家荣<sup>\*\*</sup>

(贵阳医学院附院 胸外科, 贵州 贵阳 550004)

**[摘 要]** 目的: 研究家兔行无腔静脉转流术时, 术中直接阻断上腔静脉的安全时限。方法: 50 只家兔, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 雌雄各半, I 组为单纯开胸手术对照组; II 组为上腔静脉阻断 30 min 组; III 组为上腔静脉阻断 45 min 组, IV 组为上腔静脉阻断 60 min 组, V 组为上腔静脉阻断 90 min 组, 阻断结束时测量上腔静脉压力并取各组脑组织固定后 HE 染色, 镜下观察脑组织水肿情况。结果: 将 II、III、IV、V 组与对照组比较, II 组阻断 30 min 未出现水肿,  $P > 0.05$ , 差异无统计学意义; III 组阻断 45 min 组, 其中 2 例轻度水肿,  $P > 0.05$ , 差异无统计学意义; IV 组阻断 60 min, 7 例出现水肿,  $P < 0.05$ , 差异有统计学意义; V 组阻断 90 min, 10 例均出现水肿,  $P < 0.05$ , 差异有统计学意义。结论: 无腔静脉体外转流条件下, 兔上腔静脉阻断的安全时限在 45 min 以内。但当时间超过 30 min, 出现脑水肿的风险逐渐增加, 当阻断时间达 60 min 或以上时, 对于实验动物非常危险。

**[关键词]** 兔; 无腔静脉转流; 上腔静脉; 阻断; 安全时限

**[中图分类号]** R734.2; R619.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2014)01-0039-04

## Safe Interval for Blocking Superior Vena Cava during Non Vena Cava Bypassing Operation in Rabbits

LIN Feng, SONG Xuyang, ZHU Duo jie, LIU Wen, HU Xiao, ZENG Yan, XIAO Jiarong

(Department of Chest Surgery, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the safe interval for directly blocking superior vena cava during non vena cava bypassing operation in rabbits. **Methods:** A total of 50 rabbits were randomly divided into 5 groups, 10 rabbits (half male and half female) in each group. For group I, simple thoracic surgery was implemented; For group II, III, IV and V, time for interruption of superior vena cava was 30, 45, 60 and 90 minutes respectively; At the end of interruption, the superior vena cava pressure was measured and the brains of the rabbits were adopted and fixed, and the degree of the brain tissue edema was observed after HE staining under a microscope. **Results:** Compared with group I, edema of brain tissue was not found in group II ( $P > 0.05$ ); 2 cases of mild edema in group III were found, there was no obvious difference still ( $P > 0.05$ ); 7 cases of edema in group IV were found, the difference was obvious ( $P < 0.05$ ); The brains of all the cases in group V were edematous, obvious difference were found ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The superior vena cava of rabbit can be interrupted for 45 minutes during the operation of non-vena cava-bypassing. But when the blocking time is more than 30 min, the risk of brain edema gradually increased, and when blocking time is up to 60 min or above, it is very dangerous to the experimental animals.

**[Key words]** rabbits; non-vena cava-bypassing; superior vena cava; interruption; safe interval

<sup>\*</sup> [基金项目] 贵州省卫生厅基金 (gzwkj2012-1-019)

<sup>\*\*</sup> 通信作者 E-mail: 22733259@qq.com

网络出版时间: 2014-02-26 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20140226.1303.007.html>

肺癌目前是常见的恶性肿瘤之一,我国肺癌发病率与死亡率一直呈上升趋势,近年来跃居恶性肿瘤首位,2005 年,其发病人数与死亡人数分别达到 536 407 人及 475 768 人<sup>[1]</sup>。过去肺癌组织侵犯上腔静脉导致上腔静脉综合征被认为是手术禁忌证,临床上也常因肿瘤侵犯上腔静脉而放弃手术治疗。近年来,随着外科手术技能的提高,可在经上腔静脉体外转流后阻断上腔静脉的情况下完成此类手术,但手术过程繁琐,术中需要肝素抗凝,增加术后出血的风险。因此能否在非体外转流的情况下短暂阻断上腔静脉,在一定的时限内完成手术成为此类手术关键。对于上腔静脉阻断时间,文献报道手术中上腔静脉完全阻断的安全时限可达 45 min<sup>[2]</sup>;也有研究者采用日本大耳兔作为实验对象,进行颈外静脉、颈内静脉结扎实验,观察术后颅内压变化情况<sup>[3]</sup>。本实验为探索上腔静脉阻断的安全时限,选择健康、成年家兔,在阻断上腔静脉 30 min、45 min、60 min、90 min 时测量家兔上腔静脉压力,取出大脑组织做病理切片,并镜下观察组织水肿情况。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及分组

成年、健康、长耳、红眼、白毛家兔 50 只,雌雄各半,体重(2.3 kg~3.0 kg),随机分为 5 组,每组 10 只,雌雄各半。I 组为单纯开胸手术对照组,II 组为上腔静脉阻断 30 min 组,III 组为上腔静脉阻断 45 min 组,IV 组为上腔静脉阻断 60 min 组,V 组为上腔静脉阻断 90 min 组。均由贵阳医学院实验动物中心提供。

### 1.2 实验器械、仪器

人工简易呼吸气囊,脱水机 ZT-12N,包埋机 YB-6LF(湖北省孝感市亚光医用电子技术有限公司),切片机 RM2016(上海徕卡仪器有限公司),异戊巴比妥钠(成都化学试剂公司),开胸包,HE 染色剂,4% 甲醛溶液,生理盐水,奥林巴斯显微镜,浅静脉留置针,输液器,直尺等。

### 1.3 实验方法

**1.3.1 动物模型建立** 50 只家兔,适应性喂养 1 d,手术前禁食、禁水 4 h,颈部及右侧胸胸壁予肥皂水充分湿润后予常规备皮,耳缘静脉置入浅静脉留置针,5% 异戊巴比妥钠以 1 mL/kg 缓慢静脉注射麻醉后,以角膜反射迟钝为麻醉成功标准。

**1.3.2 手术方式** 将家兔固定于手术台上,取颈部正中切口切开皮肤,钝性分离气管周围组织,显露气管及颈外静脉。行气管切开术,气管切开后立即置入气管插管,连接人工简易呼吸气囊及便携式氧气袋,以潮气量 8~10 mL/kg 人工辅助呼吸,呼吸频率约 35 次/min。于气管旁游离右侧颈外静脉,以颈外静脉壁 45°角向近心端置入静脉留置针 3 cm,连接三通,作为阻断结束时测量上腔静脉压力用。经右前外侧第 4 肋间切口进胸,将右肺向下牵拉后暴露右心房及上腔静脉,用棉签和止血钳仔细游离上腔静脉,套线后轻微牵拉,用无损伤血管钳钳夹阻断上腔静脉并记录时间。

**1.3.3 标本处理** 分别于上腔静脉阻断 30 min、45 min、60 min、90 min 时,将实验组家兔立即开颅,取相同部位脑组织,大小约 1 cm×1 cm×1 cm,置入 4% 甲醛标本固定液中,放置 12 h 固定后腊块包埋、切片、脱蜡、常规 HE 染色,对照组处理方法同实验组。在光学显微镜下观察脑皮质水肿程度,并和对照组比较。

### 1.4 统计方法

应用 SPSS 17.0 软件处理数据,分别采用卡方检验及方差分析进行统计学分析,各组上腔静脉压力值采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 家兔脑组织神经细胞病理学改变

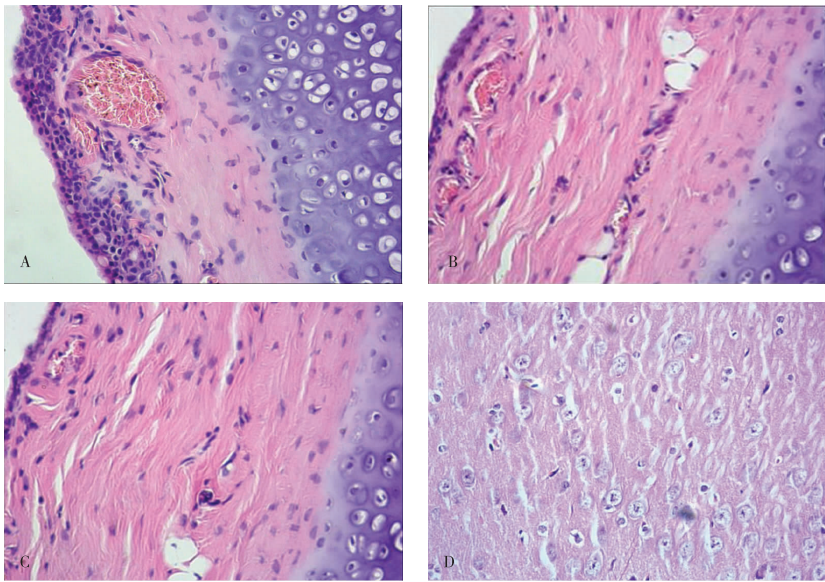
镜下观察:I、II 组家兔脑组织神经细胞均未见水肿(图 1A);III 组脑皮质组织神经细胞,其中 2 例皮质神经细胞周围可见空泡状,但无明显细胞破裂;其余 8 例无明显水肿(图 1B);IV 组脑组织神经细胞,其中 7 例可见在皮质神经细胞周围可见空泡状,细胞体积变大,周围结缔组织间隙增宽,但是仍无明显细胞核破裂(图 1C);V 组脑组织神经细胞,镜下均出现结缔组织水肿,皮质及髓质神经细胞体积均变大,周围呈空泡样,可见广泛神经细胞细胞核模糊,甚至细胞破裂(图 1D)。

### 2.2 家兔脑组织神经细胞水肿情况

家兔脑组织神经细胞水肿情况,见表 1。

### 2.3 家兔不同阻断时间的上腔静脉压力值比较

家兔不同阻断时间的上腔静脉压力值比较,见表 2。



注: A 为 II 组,脑组织神经细胞未见水肿;B 为 III 组,部分出现皮质神经细胞周围空泡状,但是无明显细胞破裂;C 为 IV 组部分脑组织皮质神经细胞周围可见空泡状,细胞体积变大,周围结缔组织间隙增宽,但无明显细胞核破裂;D 为 V 组,皮质及髓质神经细胞均体积变大,周围呈空泡样,广泛神经细胞细胞核模糊,甚至细胞破裂

图 1 各组家兔脑神经细胞病理学改变情况 (HE, ×100)  
Fig. 1 HE stained brain tissues of rabbits in each group

表 1 各组在不同阻断时间的脑组织水肿情况比较  
Tab. 1 Comparison of brain tissue edema conditions of rabbits in different groups

组别	未出现水肿例数	出现水肿例数	P
I 组	10	0	
II 组	10	0	>0.05
III 组	8	2	>0.05
IV 组	3	7	<0.05
V 组	0	10	<0.05

注:P 为与 I 组比较所得值

表 2 各组在不同阻断时间的上腔静脉压力值比较  
Tab. 2 Comparison of superior vena cava pressure in different groups at different blocking time

组别	上腔静脉压力值(kPa)	P
I 组	0.69 ± 0.07	
II 组	0.77 ± 0.13	>0.05
III 组	1.21 ± 0.13	>0.05
IV 组	2.08 ± 0.34	<0.05
V 组	3.88 ± 0.24	<0.05

注:P 为与 I 组比较所得值

3 讨论

无转流下行肿瘤切除、腔静脉置换,手术成功

的关键是脑水肿的预防,如何把握好上腔静脉阻断的时间,成为临床研究的重点。目前对上腔静脉的阻断安全时限仍有一定的争议,为此,本实验针对无转流情况下阻断上腔静脉后,根据不同的阻断时间家兔大脑皮质水肿情况的不同,上腔静脉压力值的改变,推断无转流的情况下家兔上腔静脉的安全阻断时限,进而为临床研究提供一定的实验依据。

脑水肿从发病机制与病理方面分为血管源性和细胞毒性脑水肿两大类,非转流的情况下阻断上腔静脉后,在降低心输出量的同时,引起脑静脉的回流受阻,脑灌注压下降,脑血流量减少<sup>[4-5]</sup>。本实验中家兔上腔静脉阻断后,上腔静脉压持续上升,长时间高压下造成脑血流量减少,脑细胞缺血、缺氧发生细胞毒性脑水肿,形成脑细胞内水肿,之后由于细胞膜离子泵失灵,缺血、缺氧持续存在,则血脑屏障被破坏,形成血管源性脑水肿。有文献报道若上腔静脉压力上升至 3.43kPa,脑组织会出现严重损伤,在开放之后脑组织损伤可逐渐恢复,但能否完全恢复,仍然需要进一步观察<sup>[6]</sup>。在本组实验中 II 组阻断 30 min,上腔静脉压力变化不明显,镜下观察脑组织神经细胞均未出现水肿;III 组阻断 45 min,上腔静脉压力开始出现增高,镜下观察其中有 2 例出现皮质神经细胞周围呈空泡状,结缔组织间隙稍增宽,但是无明显细胞破裂;IV 组阻

断 60 min, 上腔静脉压力达 1.96kPa 以上, 镜下观察脑组织神经细胞, 其中 7 例出现皮质神经细胞周围呈空泡状, 细胞体积变大, 周围结缔组织间隙增宽, 但是仍无明显细胞核破裂, 剩余 3 例无明显水肿, 说明此时在动脉供血、回流障碍以及血管容量储备已达上限的情况下, 血液中水分向组织间隙中和细胞内渗透; V 组阻断 90 min 后, 上腔静脉压力大于 3.43kPa, 全组镜下观察均出现脑组织结缔组织水肿, 皮质及髓质神经细胞均体积变大, 周围呈空泡样, 可见广泛神经细胞细胞核模糊, 甚至细胞破裂。经统计学处理发现, II 组阻断 30 min 为绝对安全阻断时间, III 组阻断 45 min 出现轻度脑组织水肿, 但与对照组比较无统计学意义; IV 组及 V 组阻断 60、90 min, 脑组织水肿明显, 与对照组比较有明显差异, 因此推断 45 min 为安全阻断时限, 但当时间超过 30 min, 出现脑水肿的风险逐渐增加, 当阻断时间达 60 min 以上时, 对于实验动物就非常危险。

综上所述, 本实验以家兔为实验对象, 在无腔静脉体外转流条件下, 家兔上腔静脉阻断的安全时限在 45 min 以内。但当时间超过 30 min, 出现脑水肿的风险逐渐增加, 当阻断时间达 60 min 或以上时, 对于实验动物是非常危险。这为局部晚期肿瘤侵犯上腔静脉的患者在无转流下行人工血管上

腔静脉置换或行上腔静脉重建术提供了一定的实验依据, 但要在临床上加以运用还需进一步研究。

## 4 参考文献

- [1] Chen W, Zhang S, Zou X. Evaluation on the incidence, mortality and tendency of lung cancer in China[J]. Thoracic Cancer, 2010(1):35-40.
- [2] Shields TW, LoCicero J. General Thoracic Surgery[M]. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:2149-2178.
- [3] 宋兴荣, 胡方方, 丁以群, 等. 上腔静脉压剧增对幼犬脑损伤的影响[J]. 热带医学杂志, 2007(6):558-559.
- [4] Klatzo I. Pathophysiological aspects of brain edema[J]. Acta Neuropathologica, 1987(3):236-239.
- [5] Dennis K, Asamura H, Sherriff J, et al. Combined resection of superior vena cava for lung carcinoma: prognostic significance of patterns of superior vena cava invasion[J]. Ann Thorac Surg, 2004(4):1184-1189.
- [6] 刘畅, 缪竞陶, 何之彦. 上腔静脉综合征螺旋 CT 研究: 侧枝循环与梗阻部位和程度的相关性[J]. 中国肺癌杂志, 2001(5):347-350.

(2013-10-28 收稿, 2013-11-28 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 陈腾祥

## · 文摘 ·

### 脑通复方制剂对血管性痴呆模型大鼠海马神经元细胞外调节蛋白激酶表达的影响

肖 雁<sup>1</sup>, 吴昌学<sup>1</sup>, 周 凡<sup>1</sup>, 齐晓岚<sup>1</sup>, 李 毅<sup>1</sup>, 况时祥<sup>2</sup>, 黄 勇<sup>3</sup>, 王永林<sup>3</sup>, 官志忠<sup>1</sup>

(1. 贵阳医学院 分子生物学重点实验室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵阳中医学院 附属第二医院神经科, 贵州 贵阳 550001; 3. 贵阳医学院药理学系, 贵州 贵阳 550004)

**目的:** 探讨脑通复方制剂对拟血管性痴呆(VaD)模型大鼠海马神经元中分裂激活的蛋白激酶(MAPK)信号转导系统细胞外调节蛋白激酶(ER K1/2)及其磷酸化(p-ER K1/2)表达的影响。**方法:** 采用改良 Pulsinelli 四血管阻断法复制大鼠血管性痴呆模型, 脑通复方制剂治疗后观察学习记忆能力, Western-blotting 法测定海马神经元总 ER K1/2 及 p-ER K1/2 蛋白表达。**结果:** 脑通复方制剂可缩短试验大鼠逃避潜伏期, 增加跨越平台次数; 假手术组、VaD 模型组、脑通复方制剂组及多哌齐特(安立申)组的 ER K1/2 蛋白水平分别为  $(1.20 \pm 0.19)$ 、 $(1.11 \pm 0.14)$ 、 $(1.18 \pm 0.13)$ 、 $(1.25 \pm 0.14)$ , 任意两组之间比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 假手术组 VaD 模型组、脑通复方制剂组及多哌齐特(安立申)组 p-ER K1/2 蛋白水平分别为  $(0.75 \pm 0.07)$ 、 $(0.38 \pm 0.08)$ 、 $(0.58 \pm 0.10)$ 、 $(0.65 \pm 0.08)$ , 模型组与假手术组相比 p-ER K1/2 蛋白表达降低, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); 脑通复方制剂和多哌齐特(安立申)组 p-ER K1/2 蛋白表达较模型组升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。大鼠海马组织 p-ER K1/2 与空间探索实验第 1 次到达平台区域时间呈负相关( $r = -0.664$ ,  $P < 0.05$ ), 与穿越平台区域次数呈负相关( $r = -0.579$ ,  $P < 0.05$ )。**结论:** 脑通复方制剂对 VaD 大鼠学习记忆减退有明显防治作用, 具有提高 VaD 大鼠海马组织中的 p-ER K1/2 的表达作用。

摘自《中国医药学杂志》2011(9):705