

# 门静脉高压症伴食管静脉曲张的 模型制作及实验研究

## (综述)

附属第二医院外科 钱庆华 齐伊耕审校

### 一、门静脉高压症的动物模型制作

门静脉高压症(简称门高,下同)并发食管静脉曲张破裂出血的治疗效果,至今尚难令人满意,进一步研究各种治疗方法有赖于建立一个理想的门高、食管静脉曲张模型。理想的门高模型应符合以下要求:①病变应与人类常见的门高相一致,即肝硬化、门静脉高压及食管静脉曲张;②制作简单,模型可以复制。目前报道的各种门高模型制作方法还不理想,有的仅能造成肝硬化,却不能使食管静脉曲张;有的可以有食管静脉曲张,但非肝硬化所引起。

根据制作的方法及形成的结果不同,门高模型可分为单纯门高、肝硬化门高和门高伴食管静脉曲张形成三大类。

单纯门高模型的制作:①肝前型:显露门静脉,在近肝门处用丝线缩窄门静脉主干<sup>1)</sup>。但注意不可完全结扎,实验证明,犬的门静脉完全结扎后平均79分钟即致死<sup>2)</sup>。②肝后型:先显露肝左、中静脉,然后显露2~3支肝右静脉,用丝线结扎<sup>1)</sup>。③肝内型:由脾静脉或门静脉注入研细的硅粉而形成门高<sup>3)</sup>。这几种方法虽然制作简单,但形成的门高多为暂时性,随着侧支循环的开放,门脉压不久便下降到正常,因此,用途有限。

肝硬化门高模型多用药物造成。常用的

药物为四氯化碳和二甲基硝胺(Dimethyl-nitrosamine,简称DMNA)。吴孟超等用注射较大剂量四氯化碳,结合饮用5%乙醇水溶液的方法复制成大鼠肝硬变模型,其成功率达100%<sup>4)</sup>。Madden等用DMNA胶囊分次饲狗<sup>5)</sup>,5个月后,肝内有假小叶形成,其病变与人体肝硬变相似,但不出现食管静脉曲张。其它药物如磷和乙硫氨酸长期使用也可以形成肝硬化,后者如持续给药8~9个月,还可诱发肝癌<sup>6)</sup>。

1960年Laufman等通过手术方法,在猴子身上复制了门高食管静脉曲张模型<sup>7)</sup>。手术分二期进行,先部分结扎膈上的下腔静脉,2~3个月后再行门静脉完全结扎,但Ross等试图用与Laufman相类似的方法在狗身上复制<sup>8)</sup>,结果只出现食管周围静脉曲张,而食管粘膜下静脉不曲张,所以意义不大。

1983年Jensen等在狗身上复制出了门高食管静脉曲张模型<sup>9)</sup>,具体方法包括开腹行门腔静脉侧侧吻合术;吻合口上端的下腔静脉作双重结扎;吻合口肝门端的门静脉上放置一个特制的缩窄环(Ameroid constrictor),该环内层由亲水的琼脂构成,置入体内后遇水能膨胀,逐渐使门静脉完全闭塞。术后3~6周,所有实验动物均有不同程度的食管静脉曲张,平均门静脉压由术前

的 $1.18 \pm 0.04 \text{ kPa}$ 上升到术后的 $2.26 \pm 0.01 \text{ kPa}$ 。该方法成功率高达100%。

国内董方中等采用脾动静脉吻合也成功地制作了食管静脉曲张模型<sup>[10]</sup>。该方法的特点是由血流从脾动脉入脾静脉而形成局限性门高,明显地不同于其它由门静脉回流障碍引起门高的方法。但该方法需做二次手术,模型成功率只有50%,因此,也不太理想。

目前Takeda等提出一种非常简单的复制方法,其操作只需分离肝周围的韧带,用聚丙烯网把肝脏包裹起来即可<sup>[11]</sup>。但包裹要适中,过紧动物可由于急性循环衰竭而死亡,过松则不出现食管静脉曲张,其程度如控制在使门静脉压力上升到 $3.63 \text{ kPa}$ 左右,9周后内窥镜检查便可见食管静脉曲张。此法的特点为:肝受压而使肝血窦受压萎缩,因此,可以把这一模型看成是肝内型门高食管静脉曲张模型。

以上几种方法各有优缺点,我们认为可以在这些方法的基础上,进行新的尝试。如包裹肝脏后再行脾动静脉吻合,使门静脉压升高的因素既有回流障碍又有血流量增加。这样就更加符合人体门高时的病理生理状态,或许可以增加模型的成功率。

## 二、门高模型的实验研究

1. 血液动力学研究:近年来人们发现肝硬化门高病人存在高血流动力状态,如心排出量高、门脉血氧含量高等。引起这种高动力循环的因素尚不清楚。1974年Witte<sup>[12]</sup>在部分阻断正常狗的门静脉主干之后,门静脉压增高,肠系膜动脉血流量减少,这种情况与临床上的门高不同,但如同时静脉输注胰高血糖素,则门静脉压明显增高,肠系膜上动脉血流大幅度增加,门静脉血氧含量增大,与临床门高表现完全符合。因此有人推测,当肝功能不良时肝对胰高血糖素的灭活减少或胰高血糖素通过侧支进入体循环是门高时门脉系统高动力型血液循环的原因之一。

2. 食管静脉曲张的原因:在动物模型上研究胆汁返流、食管炎、门静脉压突然升

高等与食管曲张静脉破裂出血的关系,都是很重要的研究课题。

3. 门高与氨的吸收:Grandison等通过缩窄动物门静脉主干,使门静脉压呈不同程度升高来研究肠道对氨等物质的吸收和内脏血流量<sup>[13]</sup>。当门静脉压增高 $1.33$ 、 $2.67$ 、 $4.00 \text{ kPa}$ 时,氨的吸收率分别下降20%、40%、60%,且随着门静脉压恢复正常,氨的吸收也回到基础水平。由此可见,无论何种手术,为了减少肠道氨的吸收,防止出现脑病,维持系膜区高压是十分重要的。

4. 门高与胃粘膜出血:由肝硬化门高引起的上消化道出血中,约有 $1/3$ 患者的出血部位在胃内<sup>[14,15]</sup>。Thomas等通过部分结扎大鼠门静脉形成门高后,发现这些动物同时有胃粘膜损伤<sup>[16]</sup>,其机理可能与胃粘膜血流障碍有关。因此,在遇到门高出血时,也要考虑胃粘膜损害出血的可能性。

5. 门高食管曲张静脉出血的非手术治疗:Silpa等在犬门高模型上进行了各种非手术治疗。如电凝、热凝、激光、硬化剂、铁磁合剂堵塞等方法进行止血<sup>[17]</sup>,发现硬化剂注射最为有效。Silpa<sup>[18]</sup>等还在犬模型上对各种硬化剂的疗效和对组织的损伤进行对比研究,结果发现,不同种类的硬化剂其止血效果及对组织的损伤程度各不相同,硬化剂的止血效果与它对组织的损伤程度直接相关。最有效的硬化剂同时也是损伤作用最严重者,硬化剂按作用递减次序排列为:95%酒精、1.5%十四烷、5%鱼肝油酸钠、5%乙醇胺(ethanolamine)。而等渗盐水和5%右旋糖酐无效。

6. 各种手术疗法的比较:Marshall在肝后型犬的门高模型上进行了门腔静脉侧侧和端侧分流的比较<sup>[19]</sup>,结果发现两种术式在氨耐量、肝血流量、肝功能、肝形态学改变上无明显差异。但发现由肝静脉阻塞引起的严重肝脏淤血、水肿、坏死、纤维化等病变,除纤维化外,手术后均有不同程度的改

善。由此可见,对肝静脉阻塞引起的肝损害来说,分流术不会进一步使其加重,而只会是有益的。这一实验结果或许正是临床上用分流术治疗肝静脉栓塞类型的Budd-Chiari综合症的依据。

7.在门高模型上观察各种药物对门静脉压的作用。Jenkins等在DMNA大鼠肝硬化模型上对生长抑制素类似物SMS 201-995的降门静脉压作用进行试验<sup>20)</sup>,静脉注射后能产生迅速而持久的门静脉压、门脉血流和肝血流的下降,但无明显动脉压及脉率的改变。提示SMS201-995在控制食管静脉曲张出血中可能比生长抑制素更有价值,因为后者作用时间短暂。

总之,门高模型的制作方法众多,各有优缺点,可以根据实验要求选择不同的方法。门高模型在医学基础和临床医学中都是不可缺少的研究手段。

### 参 考 文 献

1. 刘传绥,等.中华外科杂志 1986; 24: 44.
2. Johnstone FRC, et al. Surgery 1957; 41: 958.
3. Scherlocks. Disease of the liver and Biliary 5 Ed Oxford; Blackwell 1975: 180.
4. 吴孟超,杨广顺.中华实验外科杂志 1984; 1: 145.
5. Madden JW, et al. Surgery 1970; 68: 260.
6. 徐叔云,等.药理实验方法学,第1版,北京:人民卫生出版社 1982: 868.
7. Laufman H, et al. SGO 1960; 110: 451.
8. Ross G, et al. Surgery 1961; 49: 618.
9. Jensen DM, et al. Gastroenterology 1983; 84: 573.
10. 苏方中,等.中华外科杂志 1985; 23: 421.
11. Taketa J, et al. Surgical Forum 1984; 35: 238.
12. Witte CL. Ann Surg 1974; 179: 304.
13. Grandison AS. Gut 1980; 21: 475.
14. Dagradi AE. Am J Gastroenterol 1970; 54: 458.
15. Enguist IF. SGO 1958; 106: 1453.
16. Phelps TO and Mullane JF. Arch Surg 1976; 111: 190.
17. Silpa ML. Gastroenterology 1982; 82: 1180.
18. Silpa ML. GI Endoscopy 1981; 27: 131.
19. Orolff MJ, et al. Am J Surg 1974; 128: 195.
20. Jenkins SA. Br J Surg 1987; 72: 864.

(1987年3月27日收稿 1988年1月7日修回)

(上接第94页)

### 治 疗 经 过

入院后用激素、能量物质、抗炎、降颅内压等对症治疗。第3天起神志转清,能简单对答,但仍迟钝。第9天出现肠麻痹征象,血象与体温升高。给肛门排气、禁食、胃肠减压。第13天腹部B超提示有腹水,考虑有肠麻痹。第15天出现柏油样便伴部分鲜血,同日中午起血压下降,经抢救无效,自动出院。回当地医院,2天后死亡。

本例有Dego's病的特殊皮疹,散在分布于躯干和四肢皮肤,大小不等的丘疹,中央凹陷,萎缩部呈白色,边缘隆起呈红色;神经系统,根据脑电图、意识状态,感觉障碍,尿潴留,项强直及脑脊液变化,提示有

弥散性脑、脊髓病损存在。神经系统病变是否与Dego's病有关,目前尚难定论,但既然二者同时存在,就应考虑其可能性。本例血液呈高凝状态,以及血和脑脊液免疫球蛋白增高,在发病机理中可能具有意义。

### 参 考 文 献

1. 黄正吉译.医学文摘 第三分册 1984; 1: 125.
2. Dego's R, et al. Ann Med Interne 1974; 125: 217.
3. Black M M. Int J Dermatol 1976; 15: 405.
4. Muller SA, et al. Arch Dermatol 1976; 112: 357.
5. 李英华,等.中华皮肤科杂志 1985; 11(1): 49.
6. 顾志杰.中华皮肤科杂志 1980; 13(4): 226.
7. 邵长庚译.现代皮肤病学疗法中国医学科学院皮肤病研究所 内部资料 1985: 212.

(1986年9月30日收稿 1987年10月15日修回)