

肢体缺血再灌注损伤的研究进展

Advance in ischemic reperfusion injury of extremities

孙德舜¹, 韩继明¹, 王小鹤¹, 邢攸军¹, 张世华²

SUN De-shun, HAN Ji-ming, WANG Xiaohu, XING Xijun, ZHANG Shi-hua

关键词 缺血; 再灌注损伤 **Key words** Ischemia; Reperfusion injury

由于肢体缺血再灌注损伤的机制复杂,目前尚未完全阐明,现将近年来对肢体缺血再灌注损伤的研究进展综述如下。

1 实验动物及造模方法的选择

兔、大鼠、狗、猴、狒狒等被用来制造肢体缺血再灌注模型,其中兔、大鼠以其价格低廉、易饲养被广泛应用,而猴、狒狒与人组织最为相似。

目前动物模型很难造成与临床情况完全相同,因此都有一定的局限性。主要的造模方法有:止血带模型:是将橡皮止血带或气囊止血带扎于肢体近端阻断血流,造模操作简单。

改良止血带模型:在麻醉下游离出肢体动、静脉,用血管夹阻断动、静脉,并用橡皮止血带环扎肢体以阻断侧支循环,此方法造模复杂,易出现伤口感染。将肢体某块肌肉分离出,保留或不保留血管束或血管神经束与活体相连。因分离肌肉时已将组织切开且一块肌肉很难代表整个肢体,目前此模型较少应用。显露某条肌腱而不破坏表面微血管,观察缺血再灌注后的微循环变化。

2 肢体缺血再灌注损伤的机制

肢体缺血损伤分原发性缺血损伤和继发再灌注损伤两个阶段。

2.1 原发性缺血损伤 当组织缺血时,有氧代谢途径受阻而变为无氧代谢,组织供能一方面靠肌酸磷酸迅速分解以维持 ATP 的恒定;另一方面由糖原经糖酵解途径供能,但效能较低。两方面导致高能磷酸盐减少,乳酸、乳酸盐大量增加。高能磷酸盐的消耗致钠钾泵功能受影响,钠离子、水进入细胞内,细胞膜完整性破坏,钾离子、细胞内酶及蛋白质外漏;较长时间缺血及再灌注早期静脉血中钾离子、肌酸磷酸激酶、乳酸脱氢酶等升高明显,是检查骨骼肌损伤的重要指标,而骨骼肌是对缺血最为敏感的组织之一。目前认为在缺血再灌注过程中肌肉组织学的变化主要是水肿、炎细胞浸润及部分肌纤维变性坏死。一般认为骨骼肌缺血 4~6 h 就可以发生不可逆损伤^[1]。

2.2 继发性再灌注损伤

现在已清楚的认识肢体缺血组织再灌注后会引发一系列复杂的反应使组织细胞损伤持续存在并加重。

2.2.1 氧自由基的产生及作用

近年来的实验^[2]已证实氧

自由基在肢体缺血再灌注损伤中起重要作用。缺血再灌注时组织的氧自由基主要来自实质细胞中的黄嘌呤氧化酶系统和中性粒细胞的还原型氧化酶系统。缺氧时,在钙离子和蛋白酶存在下黄嘌呤脱氢酶变为黄嘌呤氧化酶;免疫刺激、趋化因子或吞噬细胞颗粒可激活中性粒细胞膜,产生膜相关的还原型氧化酶。这两种酶系统产生的过多的氧自由基可引起单位膜上的不饱和脂肪酸氧化,发生脂质过氧化反应,造成膜通透性增加、组织水肿而导致细胞破坏。脂质过氧化的产物可以造成蛋白质、磷脂和核酸交联,通过分子结构的变化而影响细胞功能。除了直接的细胞毒性,氧自由基还起着趋化因子的作用,吸附血小板和白细胞于毛细血管壁,附壁后的白细胞产生更多的自由基,使内皮细胞受到进一步损害并形成白色微血栓,导致微循环受损。

2.2.2 缺血再灌注后微循环的变化 近年来微血管及微循环障碍,特别是无复流现象,在肢体缺血再灌注损伤发展中的作用已引起人们的重视,原发性无复流由于微血管始终不能获得再灌注,是缺血本身造成的微循环障碍,而继发性毛细血管灌注衰竭才是缺血和再灌注共同造成的微循环紊乱现象。有学者认为以下因素共同作用了这一现象的发生:内皮肿胀;微血栓嵌顿及血栓形成;血管痉挛;白细胞黏附;红细胞聚集;组织水肿。这些因素使血流速度减慢,而流速慢又使红细胞聚集,缺氧状态下的微血管扩张也使血液流速慢,加重了缺氧;这些恶性循环使再灌注损伤进一步加重,从而解释了再灌注后随着时间的推移出现微循环障碍加重^[3]。研究表明白细胞黏附使血管内皮完整性受到破坏,导致间质水肿、血管外压力增加,使血流减少或阻断,是无复流发生的主要原因^[4]。邢新等^[3]观察骨骼肌微血管变化,发现缺血 2 h 再灌注后,未发生无复流现象;而缺血 5 h 再灌注后,大部分区域发生无复流现象,肌纤维坏死。由此认为无复流现象的严重程度取决于缺血时间的长短,是决定缺血组织细胞转归的重要因素。

2.2.3 NO 的作用 目前 NO 的作用具有争议^[5]。NO 的保护作用是它可抑制缺血再灌注诱导的淋巴细胞-内皮细胞黏附,抑制过氧化氢的毒性并稳定肥大细胞。也有证据表明 NO 在缺血再灌注损伤中起损伤作用而不是保护作用,内皮细胞来源的 NO 具有细胞毒性,应用合成 NO 抑制剂可减少中性粒细胞聚集及脂质过氧化。

1. 章丘市中医医院骨科,山东 章丘 250200;2. 山东中医药大学附属医院骨科

另外如钙离子、内皮细胞、炎症细胞等,均在缺血再灌注中起一定作用。

3 肢体缺血再灌注对远隔器官的损伤

肢体缺血再灌注对远隔器官的损伤研究已涉及到心、肝、肺、肾、大肠、小肠等。实验证实缺血再灌注可对上述器官造成损伤,是导致多器官功能障碍综合征的重要原因。远隔器官损伤的表现主要为血管扩张、充血、细胞肿胀、变性,少量中性白细胞浸润等。远隔器官损伤的规律类似肢体缺血再灌注损伤,也是再灌注期重于缺血期,其损伤程度与缺血时间有关^[6]。

实验已证实,肢体缺血再灌注对远隔组织器官的损伤机制与氧自由基及中性粒细胞有重要关系^[6]。缺血再灌注损伤可产生大量的氧自由基,除造成肢体本身的损伤外,还可通过血液循环将氧自由基转移到远隔器官,引发远隔器官组织脂质过氧化和细胞凋亡,造成远隔器官损伤。中性粒细胞的激活被认为是造成远隔组织器官损伤的另一重要原因。缺血再灌注在产生大量氧自由基的同时,还伴有白细胞的聚集和激活及其他炎性介质的产生。中性粒细胞在激活及聚集后,因恢复血流后的“呼吸爆发”又可产生大量氧自由基及化学趋化物并释放入血,促使更多的白细胞激活、聚集并产生毒性物质对肢体组织及远隔器官造成损伤。被激活的中性粒细胞还可通过释放某些炎性介质,刺激更多的中性粒细胞向损伤部位聚集,引起更长期的损伤。

4 肢体缺血再灌注损伤治疗研究的进展

根据目前对肢体缺血再灌注损伤的认识,产生了许多行之有效的方法及药物,但因其机制未被彻底了解,各种治疗方法都各具局限性和片面性。

4.1 治疗方法

4.1.1 缺血预处理 缺血预处理就是经历短暂缺血以后的组织及器官,可以延缓和减轻随后较长时间的缺血再灌注所造成的损伤。研究证实,缺血预处理能提高骨骼肌对长时间缺血的耐受性,可减轻骨骼肌缺血再灌注损伤程度^[7]。缺血预处理的机制可能为:能明显减轻组织水肿及中性粒细胞介导的损伤,保护微血管,提高血液动力,减少微血管的无复流现象;降低缺血组织对高能磷酸盐的需要,减慢糖酵解速度,减少乳酸的蓄积;激发内源性腺苷的释放,通过腺苷调解,降低高能磷酸盐分解代谢,抑制中性白细胞的作用;通过激活细胞膜 ATP 依赖性钾离子通道,改善骨骼肌收缩功能,提高其耐疲劳强度^[7,8]。

从氧自由基上讲,缺血预处理究竟是减少了氧自由基的产生还是增强了抗氧化能力,尚需进一步研究。缺血预处理的保护作用与其次数有关,Saita 等^[7]认为 3~5 个 10 min 预处理循环,对缺血再灌注损伤有保护作用,但最为合理的时间间隔及预处理循环数,尚未确定。

4.1.2 局部低温 低温对缺血再灌注损伤非常敏感,较小的温度减低可以对缺血再灌注的骨骼肌产生显著的保护作用,而且缺血时运用低温的效果比再灌注时更明显^[9],但其保护机制及低温下骨骼肌微循环、血液动力学变化反应尚未完全阐明。目前提出的机制为:低温降低组织代谢,有效降低氧耗,减少再灌注早期的氧自由基生成;低温降低毛细血管的

灌注及白细胞的黏附,降低了炎症反应;实验证实收缩较快的肌肉在骨骼肌占主要部分,且收缩慢的肌肉更耐缺血,而收缩快的肌肉对低温敏感,从而对骨骼肌起保护作用^[9,10]。

肢体进行低温控制简单易行,但低温治疗的时间及低温程度目前尚未形成统一。有研究认为,较适宜的温度为 10~15^[10]。对涉及肢体缺血再灌注的损伤并不是都可以低温治疗,如对于断肢(指)再植,低温显然是不合适的,尚须视具体情况而定。

4.1.3 高压氧 缺血的特点是缺氧。利用高压氧增加组织对氧气的利用,能减轻肢体缺血及再灌注的损伤现已证实。高压氧的治疗机制尚未完全明了,目前认为有以下几点:降低了组织代谢及氧耗,减轻缺血变化;减轻中性白细胞在内皮细胞的黏附,抑制微血管的痉挛,改善微循环;激发纤维蛋白溶解因子的释放,防止血栓形成。

有研究认为在缺血再灌注损伤中,高压氧的治疗作用涉及到中性粒细胞的作用、内皮细胞 CAM 表达、NO 产物、脂质过氧化、微循环血流灌注等诸多方面^[11]。研究认为高压氧可使机体氧自由基增多,并诱发清除氧自由基的酶增多;但高压氧与二者之间的关系尚未明确,这使高压氧的治疗作用产生不同观点。已经有人在高压氧治疗的同时使用自由基清除剂。

4.1.4 预防性筋膜切开 肢体经历一段时间的缺血后,造成组织严重水肿、缺血、缺氧,加上再灌注产生的自由基造成骨骼肌和血管内皮的进行性损害,增加了骨筋膜鞘的压力^[12](主要是前臂及小腿的骨筋膜鞘)。及时的筋膜切开术可有效的减轻肢体缺血再灌注损伤,促进功能恢复,保全肢体。

4.2 治疗药物

目前治疗肢体缺血再灌注损伤的药物,主要作用是清除自由基、改善微循环等。有些药物具有多种作用,其主要作用有以下分类。

4.2.1 氧自由基清除剂和抑制剂 有超氧化物歧化酶及其合成剂、别嘌呤醇、EPC-KI、皮质类固醇、甘露醇、复合维生素等。超氧化物歧化酶及其合成剂^[13]是超氧化物清除剂,通过清除氧自由基而起作用。别嘌呤醇通过抑制黄嘌呤氧化酶而起抗氧化作用。EPC-KI 能够抑制氧自由基的生成。皮质类固醇可能与保护谷胱甘肽过氧化物酶的活性有关^[14]。有研究认为复合维生素的应用时机是在缺血前后,而不是再灌注发生后^[15]。甘露醇具有高渗脱水的物理作用和清除自由基的化学作用,是临床治疗缺血再灌注损伤最常用的药物之一^[6]。

4.2.2 抑制中性白细胞作用和保护血管内皮 有腺苷、NO、PECAM-1/IgG、己酮可可碱、血管内皮生长因子等。腺苷、NO 代谢快速,需不断的供给或应用稳定的效应剂。实验证实腺苷及外源性 NO 可以抑制白细胞作用,而起到保护内皮的作用,但作用机制不完全清楚^[8]。PECAM-1/IgG、血管生长因子抑制白细胞、保护血管内皮的作用已经近期实验证实。

4.2.3 中药及制剂 丹参在肢体缺血再灌注损伤中作用的研究已有了突出进展^[16]。丹参能有效的清除氧自由基,降低组织脂质过氧化程度,并能改善微循环。有研究认为川芎嗪可改善微循环,清除氧自由基,降低脂质过氧化程度,并是钙

的拮抗剂 - 可阻断钙离子内流,防止血小板聚集^[17]。目前对各种中药、方剂及制剂清除自由基、改善微循环的临床与实验研究正不断展开,必将在防治缺血再灌注损伤中发挥更大的作用。

参考文献

- 1 潘显明. 肢体缺血再灌注损伤的病理形态变化. 国外医学:生理、病理科学与临床分册,1995,15(2):123.
- 2 Sun JS, Lu FJ, Huang WC, et al. Antioxidant status following acute ischemic limb injury: A rabbit model. Free Radical Res, 1999, 31(1):9.
- 3 邢新, 郭恩覃, 许丰勋. 缺血再灌注对骨骼肌微血管及微循环的影响. 中国修复重建外科杂志, 1997, 11(4):245.
- 4 Menger MD, Rucker M, Vollmar B. Capillary dyefunction in striated muscle ischemia/ reperfusion: On the mechanisms of capillary " no-reflow ". Shock, 1997, 8:2-7.
- 5 Pudupakkam S, Hamis KA, Jamieson WG, et al. Ischemic tolerance in muscle: Role of nitric oxide. Am J Physiol, 1998, 275(2):94.
- 6 陈建常, 史振满, 王乐农, 等. 肢体缺血再灌注致远处器官损伤及丹参、甘露醇的保护作用. 临床军医杂志, 2001, 29(2):17-18.
- 7 Saita Y, Yokoyama, Nakamura K, et al. Protective effect of ischaemic preconditioning against ischaemia-induced reperfusion injury of skeleton muscle: How many preconditioning cycle are appropriate. Br J Plast Surg, 2002, 55(3):241-245.
- 8 Papanastasiou S, Estdale SE, Homer-Vanniasinkam S, et al. Protective effect of precondition and adenosine pretreatment in experimental

- skeletal muscle reperfusion injury. Br J Surg, 1999, 86(7):916-922.
- 9 Mitsui Y, Schmelzer JD, Zollman PJ, et al. Hypothermic neuroprotection of peripheral nerve of rats from ischemia-reperfusion injury: Intraischemic vs. reperfusion hypothermia. Brain Res, 1999, 827:63-69.
- 10 李靖年, 李颌, 赵文志, 等. 局部低温对肢体缺血/再灌注损伤的保护作用实验研究. 中国矫形外科杂志, 2000, 7(1):53-55.
- 11 Buras J. Basic mechanisms of hyperbaric oxygen in the treatment of ischemia-reperfusion injury. Int Anesthesiol Clin, 2000, 38(1):91-109.
- 12 王钢, 黄耀天, 宋一平. 肢体缺血再灌注对胫前筋膜间隔压力影响的实验研究. 中华外科杂志, 1997, 35(10):630-632.
- 13 Deune EG, Koopman R, Smith ME, et al. Prevention of ischemia-reperfusion injury with a synthetic metalloprotein superoxide dismutase mimic. Plast Reconstr Surg, 1996, 98(4):711-718.
- 14 Bushell A, Klenerman L, Davies H, et al. Ischemia-reperfusion-induced muscle damage. Protective effect of corticosteroids and antioxidants in rabbits. Acta Orthop Scand, 1996, 67(4):393-398.
- 15 Punz A, Nanobashivili J, Neumayer C, et al. Multivitamin administration before ischemia reduces ischemia-reperfusion injury in rabbit in skeletal muscle. Clin Nutr, 1999, 18(4):219.
- 16 刘世清, 顾家珍, 陶海鹰, 等. 丹参对肢体缺血再灌注脂质过氧化反应影响的临床观察. 中华骨科杂志, 1997, 17(1):63-65.
- 17 张志强, 卫小春, 冯皓宁. 川芎嗪在骨骼肌缺血再灌注损伤中的作用. 中国骨伤, 2002, 15(2):79.

(收稿日期:2003-07-09 本文编辑:连智华)

北京市京华行科贸有限责任公司

生产研制产品报价单

京药管械经营许 20000737 号 京医械广备(字)第 200312099 号

一、牵引康复设备 (D)代表全电脑控制

1. JKF 系列多功能脊柱牵引康复床:电脑程控,腰椎、颈椎、全身静止、间歇牵引,侧扳,腰部热疗按摩。
 型 19800 元/台 A 型:26500 元/台 A(D)型:38000 元/台
 IB 型:8800 元/台 IB(D)型:19800 元/台 IC 型:13000 元/台 IC(D)型:23900 元/台
2. FYC 系列伏卧式多功能腰椎治疗床:屈膝伏卧位牵引、捶击、热疗一体化,颈牵、下肢摇摆。
 型:9850 元/台 A 电动型:13900 元/台 A(D)型:29000 元/台
3. JQY 系列多功能颈椎牵引治疗仪:颈牵、电针、热疗一体化。
 型:5800 元/台 (B)型:12600 元/台 (A)型:8800 元/台 C 家用型:520 元/台

二、RL Y- A 系列 BH 型中频热灸按摩仪

该系列产品均为电脑程控,型产品具有人工针灸的各种针法及按摩手法,手法逼真、柔和、深沉,力度等同人工。中频波渗透性强,可调至较深层次的穴位及病灶处。型和型增设远红外线热疗、药物离子导入,配有与人体各部位相吻合的药物模具。主治:风湿病、腰椎间盘突出症、颈椎病、骨质增生、关节炎、急慢性扭拉伤、偏瘫肢体恢复等。

型:6000 元/台 型:9000 元/台(双功能型) 型:12000 元/台(双功能智能型)

三、其它设备

1. XN 心脑检查治疗仪 A 型 2960 元/台 2. GZ 骨质增生药物电泳治疗仪 A 型 3260 元/台
3. FD 风湿治疗仪 A 型 2880 元/台 4. DJS 胆结石治疗仪 A 型 3380 元/台

邮购办法:(1)邮局,银行汇款均可,款到后立即发货。(2)厂家销售,所售产品保修壹年,长期维修。运费保险费由我方负责。(3)面向全国常年办理邮购,欢迎来函来电索取资料。公司地址:北京广安门外大街 305 号八区荣丰嘉园 8 号楼 2722 号 邮编:100055 联系人:徐照 电话:010-63275185,63275186 值班电话:010-66031777 手机:13901040602,13910097637 银行汇款户名:北京市京华行科贸有限责任公司 开户行:北京建行玉泉路支行 帐号:6510006032630017010