

9 Vaccaro AR, Cook CM, McCullen G, et al Cervical trauma Rationale for selection the appropriate fusion technique Orthop Clin North Am, 1998, 29: 745-754

10 Abraham DJ, Herkowitz HN. Indication and trends in use of cervical spinal fusions Orthop Clin North Am, 1998, 29: 731-744.

11 Abumi K, Shono Y, Kotani Y, et al Indirect posterior reduction and fusion of the traumatic hemiated disc by using a cervical pedicle screw system. J Neurosurg 2000, 92 (Suppl 1): 30-37.

12 Dingebel DJ, Robertson JL, Metcalf NH, et al Biomechanical testing of an artificial cervical joint and an anterior cervical plate Spine 2003, 28: 314-323.

13 Herrmann AM, Gteisler FH. Geometric results of anterior cervical plate stabilization in degenerative disease Spine, 2004, 29: 1226-1234.

14 Rao RD, Wang M, Singakhia MD, et al Mechanical evaluation of posterior wiring as a supplement to anterior cervical plate fixation Spine, 2004, 29: 2256-2259.

15 Fujibayashi S, Shikata J, Kanaya N, et al Missing anterior cervical plate and screws a case report Spine, 2000, 25: 2258-2261

16 Panjabi MM, Isomitt, Wang JL. Loosening at the screw-vertebra junction in multilevel anterior cervical plate constructs Spine, 1999, 24: 2383

17 Orlando ER, Carol E, Ferrante JM. Management of the cervical esophagus and hypopharynx perforations complicating anterior cervical spine surgery. Spine, 2003, 28: 290-295

18 Wang JC, McDonough PW, Kanin LE, et al Increased fusion rates with cervical plating for three-level anterior cervical discectomy and fusion Spine, 2001, 26: 643-646

19 Johnson MG, Fisher CG, Boyd M, et al The radiographic failure of single segment anterior cervical plate fixation in traumatic cervical flexion distraction injuries Spine 2004, 29: 2815-2820

(收稿日期: 2006-02-17 本文编辑: 连智华)

骨骼肌缺血再灌注损伤血管机制及防治作用的研究进展

刘臻博, 张俐

(福建中医学院骨伤系, 福建 福州 350003)

【摘要】 骨骼肌缺血再灌注损伤是由复杂的多因素引起的血液回流受阻导致组织功能障碍, 是骨科临床常见的手术并发症。尽管造成此现象的原因尚未完全明了, 但血管功能障碍起主要作用。H₂O₂ 是引起血管损伤的重要因素。本文主要针对骨骼肌缺血再灌注损伤的血管机制的研究及防治进展加以综述。

【关键词】 肌, 骨骼; 再灌注损伤; 血管

Progress in vascular study on ischemia reperfusion of skeletal muscle LIU Zhen-bo, ZHANG

Li Department of Orthopaedic and Trauma, Fujian Traditional Chinese Medical College, Fuzhou 350003 Fujian, China

ABSTRACT Ischemia reperfusion (I/R) leading to the damage of skeletal muscle is recognized in orthopaedics clinic. Though it has not been totally distinct yet, the blood vessel function obstacle plays a main role during I/R. H₂O₂ is the important factor causing the blood vessel damage. This paper mainly describes progress in vascular study on ischemia reperfusion of skeletal muscle and the possibilities of treatments against I/R.

Key words Muscle; skeletal Reperfusion injury Blood vessels

骨骼肌缺血再灌注损伤是由复杂的多因素引起的血液回流受阻导致组织功能障碍。在骨科临床中甚至引起截肢等并发症。尽管造成此现象的原因尚未完全明了, 但血管功能障碍起主要作用, 其中血管内皮功能障碍及白细胞黏附可能是该病的起始点, H₂O₂ 是引起血管损伤的重要因素^[1]。在减轻缺血再灌注的血管损伤方面, 抑制氧自由基的形成和减少血管内皮渗透性的增加及其他血管功能的障碍能有效地减轻缺

血再灌注损伤。本文主要就骨骼肌缺血再灌注损伤的血管机制研究及防治进行综述。

1 骨骼肌缺血再灌注损伤血管内皮细胞机制

1.1 内皮细胞功能障碍和白细胞的黏附对骨骼肌缺血再灌注血管损伤的影响 内皮细胞在骨骼肌缺血再灌注损伤中有重要作用。研究表明, 内皮细胞的 NO 释放功能在局部微循环缺血再灌注的病理生理过程中起着重要保护作用。内皮细胞的功能障碍是再灌注损伤的重要转折点。骨骼肌缺血再灌注全过程的观察发现: 缺血后微动脉的血管管径与初始状态相比明显狭窄, 内皮细胞和白细胞肿胀, 红细胞呈线串状。随着时间的增加, 白细胞体积增加而数量减少, 甚至一些白细胞扩大占据整个毛细血管及后毛细血管的小静脉^[1]。在一些区

基金项目: 1. 国家自然科学基金项目 (编号: 30572401); 2. 福建省自然科学基金项目 (编号: C0510023); 3. 福建省高层次人才科研基金项目 (编号: 1401)

通讯作者: 张俐 E-mail: zhanglei626@yahoo.com

域的毛细血管和小静脉,单个红细胞的边界不清,间隙内出血。同时指出,移行的多核白细胞水肿和黏附导致血管管腔阻塞则将发生微血管灌注不平衡等有害作用。

多核白细胞的滚动黏附和移行主要出现在超毛细血管的静脉和毛细血管,尤其是分叉处。导致多核白细胞的移行和黏附的机制尚未完全明了^[1]。一旦多核细胞黏附在内皮上,多核白细胞即放出细胞毒性酶与蛋白酶,氧自由基及脂类的代谢产物进一步加重组织及内皮的损害^[1]。

骨骼肌缺血再灌注可损伤血管内皮,内皮损伤后,血小板立即附着在暴露的胶原纤维上,血浆中的纤维原亦可附着在血小板表面,导致白色微栓形成。内皮损伤使血栓素合成增加,使血小板聚集增强亦导致白色微栓形成^[2]。内皮受损后产生和释放 NO 的功能减弱或丧失。另外,内皮依赖性舒张机制可能是血管痉挛的主要原因^[3]。在骨骼肌缺血再灌注损伤的过程中,红细胞的聚集,白细胞附壁和白色微栓形成可使血液黏度增高。血液流速减慢,白色微栓堵塞微血管又进一步促进红细胞聚集,这种恶性循环使再灌注损伤进一步加重,所以再灌注后随着时间的推移而出现微循环障碍加重。

1.2 H₂O₂ 对骨骼肌缺血再灌注损伤血管机制的影响

H₂O₂ 对血管平滑肌细胞的生长具有双重效应:一方面刺激血管平滑肌细胞的增殖,另一方面又可引起细胞的凋亡,对收缩、舒张功能均有不同程度的影响。H₂O₂ 的血管效应可能通过引起细胞内钙离子浓度增高和(或)平滑肌对钙的敏感性降低所致,并可诱发 NO 等物质的合成和释放,或通过 MAPK 等信息传导途径起作用^[4]。但 H₂O₂ 对血管作用所涉及的环节非常广泛,涉及深层机制亦相当复杂,对其的了解还并不完善,有待进一步探讨。

1.3 骨骼肌缺血再灌注损伤血液流变学的改变 血液流变学变化反映组织血液动力学和微循环的改变,与组织损伤程度密切相关。骨骼肌缺血再灌注早期就有明显的血液流变学异常,如全血黏度、血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原含量等升高;血小板聚集性增加;红细胞电泳、红细胞变形性减慢或降低,细胞膜受损,血液呈高黏、高凝状态,微循环方面出现微血管痉挛,可见较多白色微血栓,同时出现白细胞贴壁、翻滚、数量较多^[5],导致组织灌流进一步减少,缺氧和酸中毒逐渐严重,增加红细胞的刚性,促进血液黏滞度进一步升高,血小板聚集,血栓形成,阻塞血流,微循环障碍加重,形成恶性循环。因此如何恢复血液流变学及微循环改变也就成了减轻骨骼肌缺血再灌注损伤的一个重要环节。

1.4 骨骼肌缺血再灌注损伤对血管新生的影响 血管新生是指从原有毛细血管发芽长出新的毛细血管和小的非肌性血管的过程。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前公认的最具特异性的促进血管新生的生长因子,可以特异性地作用于血管内皮,引起内皮细胞增殖,在新生血管的形成中起到“扳机”作用。缺氧是诱导 VEGF 基因表达的因素之一,并且受缺氧度调节,通过促进血管生成调节不充足供氧组织的氧合作用^[6]。Ryu ichi 等^[7]通过体外给予机械牵拉,骨骼肌细胞可以分泌肝细胞生长因子(HGF),同时,成纤维细胞生长因子(FGF)家族可以促进卫星细胞的

增殖和分化。这些实验结果似乎提示,骨骼肌卫星细胞可以通过自分泌生长因子的方式促进自身的存活和分化^[6]。在特定条件下可以被激活进入有丝分裂期并增殖而产生成肌细胞,进一步分化融合形成肌管参与骨骼肌的修复^[8]。激光心肌血管重建术(TMR)可通过介导 VEGF 的释放来达到其部分血管新生作用^[9]。此外,超声破坏微泡可引起微血管破裂,这种作用引起的炎症反应可刺激新血管生成^[10]。此外,VEGF 表达的增多,又可正反馈地促进细胞的进一步增殖和分化,从而形成骨骼肌卫星细胞(Satellite cells, SC)增殖分化与 VEGF 表达、毛细血管新生的良性循环^[11]。尚有一些值得注意的问题,如 SC 增殖分化有一定的时间窗,虽然这一时间内已足够诱导新生血管形成,但该时间窗过后新生血管能否持久存在尚未可知,需今后进一步的探讨和解决^[12]。

2 骨骼肌缺血再灌注损伤的防治

2.1 β -七叶皂甙钠清除自由基的防护作用 能量代谢障碍、钙离子超越、氧自由基、白细胞介导的炎症反应等因素在骨骼肌缺血再灌注损伤中起到关键作用。其中丙二醛(MDA)是氧自由基脂质过氧化终末代谢产物,其含量可间接反映自由基水平。超氧化物歧化酶(SOD)作为体内自由基防御系统之一,具有清除自由基的作用,其活性反映体内抗自由基水平^[13]。应用 β -七叶皂甙钠后,动物模型血中自由基的含量明显降低,而 SOD 活性显著升高。说明 β -七叶皂甙钠具有清除自由基的作用^[14]。 β -七叶皂甙钠还具有消肿作用,同时能够抗炎减少组织损伤。可抑制酶性非酯性引发的脂质过氧化,减轻自由基对组织的有害作用。

2.2 3-硝基-N-甲基水杨酰胺(NSMA)醌抑制剂的防护作用

NSMA 为专一泛醌抑制剂。线粒体呼吸链电子漏是指在呼吸过程中,呼吸链将电子传递给氧的途中,“飘出”部分电子,引起氧分子进行单电子还原产生超氧阴离子自由基氧和双氧水(H₂O₂)的现象^[15]。由于缺血供氧不足,线粒体内呼吸链的电子传递紊乱,缺氧又使黄嘌呤脱氢酶变为氧化酶,促使氧化还原成超氧阴离子,进一步生成过氧化氢和自由基。实验中发现缺血、缺血再灌注、缺血给药再灌注后骨骼肌线粒体电子漏的多少是有差异的^[13]。随着缺血时间的延长,电子漏增加,再灌注后电子漏有增加趋势。电子漏的增加势必影响呼吸链正常电子传递,使 ATP 产生减少,能量不足,从而导致抗氧化保护机制对氧自由基的清除作用减弱。有许多研究发现缺血再灌注的损伤主要在于再灌注阶段,由于氧自由基大量产生造成的损伤^[16]。使用 NSMA 后可影响氧自由基的生成,骨骼肌缺血再灌注损伤得以减轻^[17]。

2.3 白细胞介素-1受体拮抗剂(IL-1ra)的防护作用 应用 IL-1ra 后,白细胞介素-1 β mRNA(IL-1 β mRNA)水平明显降低,血浆 IL-1 β 水平显著下降,MDA 和髓过氧化物酶(MPO)含量均明显降低,骨骼肌和肺组织超微结构损伤减轻^[18]。骨骼肌缺血再灌注激发 IL-1 的生成在介导骨骼肌和肺的损伤中起着重要作用^[19]。

2.4 缺血预处理的防护作用 骨骼肌缺血预处理时间、方法和保护作用之间的关系在近年都有较多的研究。缺血预处理是减轻骨骼肌缺血再灌注损伤的有效方法^[20]。目前认为,缺血预处理对骨骼肌缺血再灌注损伤的保护作用主要是对缺血

损伤阶段的保护,而对再灌注损伤阶段的保护作用较小。Saita等^[21]证实缺血预处理 10 min 1~2个循环对骨骼肌缺血再灌注损伤无保护作用,3~5个循环有保护作用,但3~5个循环的保护效果相同。目前已证实多次循环的保护作用好于单次循环,但有关缺血预处理时间和保护作用之间的规律性,尚未见文献报道。可能的机制为缺血预处理刺激机体释放了多种内源性活性物质,如腺苷、NO等,参与了缺血预处理对骨骼肌缺血再灌注损伤的保护。此外,实验表明:止血带缺血预处理能明显减轻大鼠骨骼肌缺血再灌注损伤的程度,起到较好的保护作用^[22]。这种保护作用有一定条件,即缺血时间不能太长,已证实止血带缺血预处理发挥最好保护作用的缺血时限和再灌注损伤最重的时间点以及保护作用最突出的时间点^[23]。

2.5 阻断 NO 合成酶的防护作用 骨骼肌缺血再灌注损伤也可由于 NO 代谢产物增高导致微循环水平血管通透性增大所致。实验证明:在 3 h 的缺血损害导致骨骼肌再灌注过程中肌肉水肿、出血和血管受压;另外,局部组织高浓度的 NO 亦可引起离子通道改变^[24]。肌浆膜电位破坏,细胞膜泵功能段酶的活性抑制,同时诱 DNA 受损,这些过程使已经发生水肿的组织损伤更为严重。从而提示 NO 代谢产物是决定炎症情况关键的一步。而在 NO 形成中起关键作用的诱导性 NO 的合成酶是众多炎症病症的潜在致病酶,在骨骼肌缺血再灌注损伤中起到媒介作用。另一些研究通过阻断 NO 合成酶蛋白在荧光显微镜下成功地看到组织损伤的减轻,氧化酶的出现与中性粒细胞浸润相关^[25]。因此可见阻断 NO 合成酶能够减轻白细胞聚集,进一步提示诱导型 NO 合成酶亦是白细胞聚集的自身反应调节机制,从而减轻缺血再灌注的损伤。

参考文献

- 1 张俐. 骨骼肌缺血再灌注损伤及发病机制初探. 中国骨伤, 2001, 14 (11): 667-669
- 2 范里, 刘世清. 骨骼肌缺血再灌注损伤后的血液流变性及微循环变化. 微循环学杂志, 1999, 9(1): 13-15.
- 3 符庆瑛, 李善华. 肾缺血再灌注损伤中微血管损伤防治的研究进展. 微循环学杂志, 2004, 14(1): 50-52
- 4 孙向东, 况炜, 陈莹莹, 等. 过氧化氢的血管效应及其作用机制. 现代实用医学, 2005, 17(2): 124-127
- 5 张润峰, 李霞. 丹参改善缺血再灌注血液流变学异常的作用机制研究. 华西医学, 2004, 19(2): 341-342
- 6 谢艾妮, 张凯伦, 夏家红, 等. 骨骼肌卫星细胞移植后心肌梗死区血管内皮因子表达及血管新生作用. 临床心血管病杂志, 2005, 21 (5): 305-307
- 7 Ryuichi T, Akihito H, Yoshihide I. Release of hepatocyte growth factor from mechanically stretched skeletal muscle satellite cells and role of pH

- and nitric oxide Mol Biol Cell 2002, 13: 2909-2918
- 8 Menashe P. Skeletal muscle satellite cell transplantation Cardiovasc Res 2003, 58(2): 351-357
- 9 Budwalter JB, Curtis VC, Ruble SB, et al Laser revascularization of ischemic skeletal muscle. J Surg Res 2003, 115(2): 164-257
- 10 Song J Q, Mi, Sanjiv K, et al Stimulation of arteriogenesis in skeletal muscle by microbubble destruction with ultrasound Circulation 2002, 106 1550-1555
- 11 Lescaudron L, Peltekian E, Fontaine PJ, et al Blood borne macrophages are essential for the triggering of muscle regeneration following muscle transplant Neuromuscul Disord, 1999, 9(2): 72-80.
- 12 王红勇, 何作云, 于长青, 等. 自体骨骼肌卫星细胞移植对 M1 大鼠心肌的治疗性血管新生作用. 中国血液流变学杂志, 2004, 14(2): 149-152.
- 13 冯亚高, 王坚, 汪功久, 等. 七叶皂甙钠对骨骼肌缺血再灌注损伤的保护作用. 中华临床医药(北京)杂志, 2003, 4(24): 77.
- 14 杨发民, 曾炳芳, 张长青. B-七叶皂甙钠对骨骼肌缺血再灌注的影响. 中国矫形外科杂志, 2002, 10(8): 787-789.
- 15 夏舒萌, 张德琛, 吴小晶, 等. 大鼠肢体骨骼肌缺血再灌注损伤与骨骼肌呼吸链电子漏的关系. 基础医学与临床, 2002, 22(3): 239-240
- 16 王金金, 王慧, 方玉荣, 等. 自由基在骨骼肌缺血再灌注损伤中作用的实验性研究. 中国工业医学杂志, 2004, 17(2): 68-70.
- 17 邵林, 谷守滨, 刘建宇, 等. 小腿骨骼肌缺血再灌注损伤(附 2 例报告). 哈尔滨医科大学学报, 2003, 37(4): 332-333
- 18 Kears SR, Monoley D, Murray P, et al Oral vitamin C attenuates acute ischemic reperfusion injury in skeletal muscle J Bone Joint Surg (Br), 2001, 83(8): 1202-1206
- 19 郭平凡, 熊圣仁, 张金池, 等. 白细胞介素-1 介导骨骼肌缺血再灌注损伤的研究. 中华实验外科杂志, 2005, 22(1): 83-85.
- 20 戚伟, 阚世廉. 缺血预处理时间对大鼠骨骼肌缺血再灌注损伤保护作用的影响. 中国修复重建外科杂志, 2005, 19(4): 274-277
- 21 Saita Y, Yokoyama K, Nakamura K, et al Protective effect of ischemic preconditioning against ischemic induced reperfusion injury of skeletal muscle How many preconditioning cycles are appropriate Br J Plast Surg 2002, 55(3): 241-245
- 22 Adanali G, Ozer K, Simionov M. Early and late effects of ischemic preconditioning on microcirculation of skeletal muscle flaps Plast Reconstr Surg 2002, 109: 1344
- 23 胡跃林, 中间季雄, 于长隆, 等. 止血带缺血预处理对大鼠骨骼肌缺血再灌注损伤的保护作用组织病理学研究. 中国运动医学杂志, 2003, 22(2): 153-155
- 24 孙宇一, 韩竹, 吕松岑, 等. 一氧化氮在骨骼肌缺血再灌注损伤中的作用. 哈尔滨医科大学学报, 2002, 36(6): 440-442.
- 25 张俐. 敲除诱导性一氧化氮合成酶治疗骨骼肌缺血再灌注损伤的实验研究. 中国骨伤, 2002, 15(3): 148-151.

(收稿日期: 2006-03-01 本文编辑: 王宏)

本刊关于网上稿件查询的通知

《中国骨伤》杂志社新的网站已开通, 欢迎上网查询稿件的审理进度。请登录 [http //www. zggssz. com](http://www.zggssz.com) 或致电 010- 64014411- 2693 咨询!

《中国骨伤》杂志社