

小肠缺血再灌注损伤研究

石海峰 综述 强金伟 审校

【摘要】 小肠缺血再灌注损伤(IRI)是临床上常见的一种损伤,在严重感染、创伤、休克、心肺功能不全、小肠移植等疾病的病理演变过程中起重要作用。IRI 不仅可导致局部组织损害,更会引起肠道菌群移位、内毒素血症及远端器官损害。本文主要就 IRI 病理生理、实验室诊断、影像学评价现状作一综述。

【关键词】 小肠;缺血;再灌注损伤

【中图分类号】 R445.2; R814.42; R816.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2014)11-1338-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2014.11.025

缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)是在缺血的基础上恢复血流后,组织器官的损伤反而加重的现象,是临床常见的一种损伤。小肠是对 IRI 最为敏感的器官之一。小肠 IRI 在严重感染、创伤、休克、心肺功能不全等疾病的病理演变过程中起重要作用。近年来许多研究表明小肠 IRI 不仅可以引起消化道局部的组织损害而且可以导致肠内细菌和毒素移位到体循环,引起网状内皮系统发生系列反应,进而导致大量相关介质和细胞因子的释放,甚至发生多系统器官功能不全综合征^[1]。为了提高肠缺血的预后,未来的研究方向必须包括对小肠 IRI 发生机制更深入的了解和早期及时的诊治。

小肠血供

小肠的血液主要由肠系膜上动脉(superiormesenteric artery, SMA)供给, SMA 供应十二指肠水平段至横结肠脾曲,其分支包括:空肠动脉 4~6 支,走向左及左下;回肠动脉 8~12 支,向左下及盆腔走行;回结肠动脉,起自 SMA 右侧,发出分支至末端回肠、盲肠、下升结肠;右结肠动脉,分支至升结肠,可缺如,其功能由其上下的中结肠动脉和回结肠动脉代替;SMA 从中央到周围有多级纵行血管和其间的横行弓连接成多级血管环路。腹腔干供应自远段食管至十二指肠降部,其第一分支肝动脉发出胃十二指肠动脉,并通过其分支上胰十二指肠动脉与下胰十二指肠动脉吻合,后者发自 SMA 近端。上述两支动脉可有较多的变异存在。

小肠 IRI 病因

小肠 IRI 发生可见于多种情况,原发于肠道的主要是小肠缺血性疾病,通常包括急性肠系膜血管缺血,慢性肠系膜血管缺血和肠系膜静脉血栓形成三大类。肠系膜上动脉急性堵塞可位于近端或远端,最常由房颤导致的左房血栓脱落栓塞引起,约占 40%~50%;其次由血栓形成引起,占 20%~30%,常在动脉粥样硬化的基础上发生^[2]。其他多见的小肠 IRI 主要见于各种原因引起的低灌注状态,如低血容量性休克、感染和重大创伤等,也包括肠系膜动脉临时阻断术如不转流的腹主动脉瘤手术切除。小肠 IRI 也可发生在体外循环、绞窄性疝、新生儿

坏死性小肠结肠炎^[3],另外,小肠 IRI 是小肠移植不可避免发生的结果^[4]。

小肠 IRI 病理生理机制

小肠 IRI 是一个复杂的病理生理改变,当再灌注时,由于微血管内皮、粘膜上皮损伤,通透性增加,轻度时仅水分子渗入血管外间隙,引起粘膜和粘膜下水肿;当损伤加重时,对比剂分子也可渗入,损伤进一步加重可引起红细胞渗入血管外间隙,使肠壁增厚,密度增加,肠腔内充满血性液体,导致小肠吸收功能改变、细菌移位及远端器官损伤等严重后果^[5]。

1. 微循环功能障碍

肠壁组织的微循环功能障碍是引发肠壁 IRI 和加重的关键性因素,而且微循环功能障碍往往发生于组织细胞损伤之前^[6]。一般认为再灌注失败的机制包括以下几个原因:血液浓缩血栓形成,白细胞堵塞血管,内皮细胞肿胀,血管舒缩功能障碍和与水肿相关的组织间隙压力增加导致毛细血管狭窄^[7]。血管内纤维蛋白沉积也是血流灌注下降的原因^[8]。Gonzalez 等^[9]认为红细胞速率减慢和红细胞血管沉降是灌注失败的主要原因。缺血再灌注也被认为是一种炎性病变,最先是一种急性炎症反应的方式损伤微循环,特别是毛细血管后微静脉^[10]。其中白细胞和血管内皮细胞的粘附是导致 IRI 的中心环节。激活的白细胞损伤血管内皮细胞,导致血管通透性增加、毛细血管堵塞、活性氧生成以及促炎性物质的增加。最近研究发现其他血细胞在 IRI 的病理机制中扮演很重要的角色。T 淋巴细胞调节小肠 IRI 后炎症应答, T 细胞可能调整了在发生 IRI 几小时后出现的多形核白细胞的募集反应^[11]。研究证明血小板粘附与毛细血管内皮组织也可能是缺血小肠再灌注失败的原因之一^[12]。

2. 氧自由基

氧自由基是导致再灌注后加重细胞和组织损伤的一个重要的机制。氧自由基特别是羟自由基使脂质过氧化和攻击细胞膜磷脂中不饱和脂肪链导致细胞损伤。氧自由基主要来源于黄嘌呤脱氢酶/黄嘌呤氧化酶系统和积聚在缺血组织中的中性粒细胞。研究表明肠缺血后,组织缺氧,细胞内 ATP 经腺苷转化成次黄嘌呤,并促使黄嘌呤脱氢酶向黄嘌呤氧化酶转化,组织再灌注后,氧输送和利用增加,次黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶作用下氧化成黄嘌呤,同时并产生过多的活性氧自由基,从而造成细胞和组织的损伤。氧自由基另外一个来源是炎性细胞。

作者单位:201508 上海,复旦大学附属金山医院放射科/复旦大学上海医学院影像学系

作者简介:石海峰(1980-),男,江苏南通人,博士研究生,主治医师,主要从事腹部影像诊断工作。

通讯作者:强金伟, E-mail: dr.jinweiqiang@163.com

肠管缺血期间中性粒细胞粘附于缺血组织中,再灌注后更趋严重,被激活的中性粒细胞发生呼吸爆发,从而释放大量的自由基。所以有研究认为多形核白细胞是小肠 IRI 自由基产生的原始来源^[13]。另外,铁也与自由基生成有关,缺血期间细胞代谢产物如乳酸堆积,可以导致细胞内 PH 值减低,从而导致细胞内铁离子的积聚,通过化学反应加速了体内自由基的形成。

3. 其他

来源于血管内皮的内皮素具有强烈的缩血管作用,可以导致肠道血流量的减低,黏膜 ATP 水平下降和增加白细胞粘附^[14]。在某些病理情况下,促炎性因子刺激诱导型一氧化氮合酶的表达,产生大量具有很强细胞毒性的一氧化氮(NO)造成组织损伤^[15]。研究表明补体系统参与了小肠缺血再灌注病理生理过程,补体系统激活可以导致一系列强烈的炎症反应^[15]。

小肠 IRI 诊断现状

1. 实验室生化指标

小肠 IRI 可以通过检测损伤产生的不同产物来进行评价,丙二醛是氧自由基作用于不饱和脂肪酸而发生脂质过氧化反应的分解产物之一,含量最为稳定。丙二醛在组织和血清中都可以测定,它的浓度与自由基损伤细胞程度成正比^[16]。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)是体内重要的一种自由基清除剂。血 SOD 活性的高低反映了机体清除自由基的能力,间接地提示体内自由基是否过剩。Yang 等^[17]在肠缺血再灌注模型中发现缺血 45min 后 SOD 明显下降,在灌注后其活性进一步下降。髓过氧化物酶是中性粒细胞浸润的标记物,Blikslager 等^[18]在小肠缺血再灌注模型研究中发现再灌注 2 和 6h,小肠粘膜中髓过氧化物酶水平显著增加。Sun 等^[19]在老鼠 IRI 模型中发现血浆中 D-乳酸可以成为肠壁损伤的标记物,可以监测灌注后肠道通透率的增加和内毒素血症。此外,Braun 等^[20]研究发现在小肠缺血再灌注损伤过程中, TNF- α 、TGF- β 、IL-6 等炎症因子浓度明显升高。

2. 影像学诊断

区分肠系膜缺血后有无再灌注有着非常重要的临床意义,因为肠缺血后是否有灌注在临床上治疗措施上有所不同^[21,22],特别在急性动脉堵塞引起的肠缺血上,有无灌注在临床治疗上有着明显的差别^[23]。目前,关于小肠 IRI 影像学评价文献报道较少,超声(ultrasound, US)、CT、MRI 对小肠 IRI 影像学表现做过相关描述。

US 表现:根据再灌注损伤导致病理生理结果,US 可以显示充满液体的肠腔,肠壁增厚,另外还可以发现肠壁外的液体以及动态观察肠道蠕动的减慢^[24]。如果缺血后能及时有效的再灌注,肠道可以保持生理功能,否则,肠粘膜则发生功能障碍或凋亡坏死^[25]。

CT 表现:当再灌注发生后,CT 的显示结果和静脉性肠缺血的表现类似。根据微循环毛细血管管壁损害的程度不同,血浆、对比剂以及红细胞可以通过损伤的血管管壁以及粘膜渗出,导致明显的管壁增厚以及肠腔内充满血性液体^[26,27]。再灌注后的肠管可以有不同的 CT 表现。如果损伤的程度较轻,只有水分子漏入到血管外间隙,在 CT 上表现为粘膜水肿以及粘膜强化减弱。随着损伤进一步加重,除了水以外,对比剂也渗入到血管外间隙,CT 表现为水肿的粘膜或粘膜下有不同程度

的强化。当由于损伤的内皮细胞导致内皮间隙进一步扩大时,红细胞也开始渗入到血管外间隙,在 CT 上水肿增厚的肠壁密度增高类似于软组织密度,粘膜可以强化或不强化。由于黏膜下水肿或出血导致的粘膜皱襞增厚在影像上可以出现“拇指征”^[28]。黏膜损伤是否存在以及损伤程度与缺血的持续时间和程度密切相关,最严重的可以进展为肠壁全层坏死^[24],CT 表现为肠壁、肠系膜甚至门静脉积气^[29]。

MRI 表现:Mottet 等^[30]在大鼠小肠 IRI 模型基础上用 MRI 来观察肠壁信号情况,在未注入对比剂之前,再灌注的肠管管壁在 T₂WI 上信号高于正常肠管,而在 T₁WI 信号则低于正常肠壁,肠壁内出血在 MR 平扫图像上表现高信号。增强时,再灌注的肠壁和正常肠管相比呈延迟强化。MR 技术还可以间接地评价小肠 IRI 肠道屏障损害情况。Hsiao 等^[31]在急性小肠 IRI 大鼠模型上向肠管内注入对比剂,用 1.5T MRI 观察对比剂通透率来评价肠道粘膜屏障的损伤情况。采用实验方法是在松开动脉夹进行再灌注时,向一段两端端扎的空肠肠腔内注入对比剂,在灌注后不同的时间段,用 MRI 来测量肝脏、肾脏增加的信噪比(SNR)。结果发现在灌注 15min 后,实验组肝脏 SNR 明显高于对照假手术组(2.65 ± 0.56 vs 0.65 ± 0.26),实验组肾脏 SNR 的增加明显高于对照组(11.67 ± 2.07 vs 3.06 ± 1.15)。实验组血浆中对比剂浓度也显著高于对照组(0.220 ± 0.044 vs 0.006 ± 0.004)。这个经典的基于 MRI 的肠道通透率的实验很好的显示了急性小肠缺血再灌注导致肠道黏膜屏障的损伤。

近年来,影像医学正从传统的以大体病理解剖为基础的单纯形态学检查向以形态学和反映细胞、分子水平生理生化改变的功能学相结合的方面发展。常规的影像形态学评价对小肠 IRI 诊断,特别是早期诊断价值毕竟有限,未来功能影像技术可能对小肠 IRI 诊断有很大的空间,如对小肠 IRI 早期微循环的损伤情况,用 CT、MR 灌注成像则可以进行很好的研究。

总之,目前小肠 IRI 的研究大部分还处于动物实验阶段,随着对病理生理机制的深入了解,诊疗技术的进一步提高,将对小肠 IRI 的早期诊疗提供很好的帮助。

参考文献:

- Antonsson JB, Fiddian-Green RG. The role of the gut in shock and multiple system organ failure[J]. Eur J Surg, 1991, 157(1): 3-12.
- Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolisation to the alimentary tract[J]. Gut, 1996, 38(2): 196-200.
- Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations and prevention of ischemia-reperfusion injury [J]. Anesthesiology, 2001, 94(6): 1133-1138.
- Mangus R, Vianna R, Tector A. Intestinal transplantation: an overview[J]. Minerva Chir, 2009, 64(1): 45-57.
- Mallick IH, Yang W, Winslet MC, et al. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury[J]. Dig Dis Sci, 2004, 49(9): 1359-1377.
- Vollmar B, Menger MD. Intestinal ischemia/reperfusion: microcirculatory pathology and functional consequences[J]. Langenbecks Arch Surg, 2011, 396(1): 13-29.
- Menger MD, Rucker M, Vollmar B. Capillary dysfunction in striated muscle ischemia/reperfusion: on the mechanisms of capillary "no-reflow"[J]. Shock, 1997, 8(1): 2-7.

- [8] Schoots IG, Levi M, Roossink EH, et al. Local intravascular coagulation and fibrin deposition on intestinal ischemia-reperfusion in rats[J]. *Surgery*, 2003, 133(4): 411-419.
- [9] Gonzalez AP, Sepulveda S, Massberg S, et al. In vivo fluorescence microscopy for the assessment of microvascular reperfusion injury in small bowel transplants in rats[J]. *Transplantation*, 1994, 58(4): 403-408.
- [10] Boros M. Microcirculatory dysfunction during intestinal ischemia-reperfusion[J]. *Acta Physiol Hung*, 2003, 90(4): 263-279.
- [11] Shigematsu T, Wolf RE, Granger DN. T-lymphocytes modulate the microvascular and inflammatory responses to intestinal ischemia-reperfusion[J]. *Microcirculation*, 2002, 9(2): 99-109.
- [12] Massberg S, Enders G, Leiderer R, et al. Platelet-endothelial cell interactions during ischemia/reperfusion: the role of P-selectin[J]. *Blood*, 1998, 92(2): 507-515.
- [13] Nalini S, Mathan MM, Balasubramanian KA. Oxygen free radical induced damage during intestinal ischemia/reperfusion in normal and xanthine oxidase deficient rats[J]. *Mol Cell Biochem*, 1993, 124(1): 59-66.
- [14] Ozel SK, Yuksel M, Haklar G, et al. Nitric oxide and endothelin relationship in intestinal ischemia/reperfusion injury (II) [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2001, 64(4-5): 253-257.
- [15] Kubes P, Mccafferty DM. Nitric oxide and intestinal inflammation[J]. *Am J Med*, 2000, 109(2): 150-158.
- [16] Gutteridge JM, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems[J]. *Trends Biochem Sci*, 1990, 15(4): 129-135.
- [17] 姚咏明, 盛志勇, 吴叶, 等. 大鼠急性肠缺血后血浆 D-乳酸的变化及其与肠粘膜损害的关系[J]. *中华整形烧伤外科杂志*, 1998, 14(4): 266-269.
- [18] Blikslager AT, Roberts MC, Rhoads JM, et al. Is reperfusion injury an important cause of mucosal damage after porcine intestinal ischemia[J]. *Surgery*, 1997, 121(5): 526-534.
- [19] Sun XQ, Fu XB, Zhang R, et al. Relationship between plasma D (-)-lactate and intestinal damage after severe injuries in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2001, 7(4): 555-558.
- [20] Braun F, Hosseini M, Laabs S, et al. Kinetics of inflammatory parameters after intestinal ischemia reperfusion injury [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 1999, 62(2): 226-228.
- [21] Romano S, Niola R, Maglione F, et al. Small bowel vascular disorders from arterial etiology and impaired venous drainage[J]. *Radiol Clin North Am*, 2008, 46(5): 891-908.
- [22] Romano S, Romano L, Grassi R. Multidetector row computed tomography findings from ischemia to infarction of the large bowel[J]. *Eur J Radiol*, 2007, 61(3): 433-441.
- [23] Takizawa Y, Kitazato T, Kishimoto H, et al. Effects of antioxidants on drug absorption in in vivo intestinal ischemia/reperfusion [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2011, 35(3-4): 89-95.
- [24] Reginelli A, Genovese E, Cappabianca S, et al. Intestinal ischemia: US-CT findings correlations [J]. *Crit Ultrasound J*, 2013, 5(Suppl 1): S7.
- [25] Esposito F, Senese R, Salvatore P, et al. Intrahepatic portal-vein gas associated with rotavirus infection[J]. *J Ultrasound*, 2011, 14(1): 10-13.
- [26] Berritto D, Somma F, Landi N, et al. Seven-tesla micro-MRI in early detection of acute arterial ischaemia: evolution of findings in an in vivo rat model[J]. *Radiol Med*, 2011, 116(6): 829-841.
- [27] Esposito F, Senese R, Salvatore P, et al. Intrahepatic portal-vein gas associated with rotavirus infection[J]. *J Ultrasound*, 2011, 14(1): 10-13.
- [28] Chou CK. CT manifestations of bowel ischemia[J]. *Am J Roentgenol*, 2002, 178(1): 87-91.
- [29] Chou CK, Mak CW, Tzeng WS, et al. CT of small bowel ischemia [J]. *Abdom Imaging*, 2004, 29(1): 18-22.
- [30] Mottet I, Van Beers BE, Delos M, et al. Reperfused ischemia of the rat intestine: detection by MR imaging with polylysine-Gd-DTPA enhancement [J]. *Magn Reson Med*, 1996, 35(1): 131-135.
- [31] Hsiao JK, Huang CY, Lu YZ, et al. Magnetic resonance imaging detects intestinal barrier dysfunction in a rat model of acute mesenteric ischemia/reperfusion injury [J]. *Invest Radiol*, 2009, 44(6): 329-335.

(收稿日期: 2014-08-16 修回日期: 2014-11-27)