

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 17. 009

门静脉高压症大鼠脾脏大小与脾功能亢进关系的初步研究

杨 军,李向农

(徐州医科大学附属医院普通外科, 江苏徐州 221002)

摘 要:目的 观察门静脉高压症大鼠脾脏大小与脾功能亢进的相关性,评价肝功能对脾功能亢进的影响。方法 28 只雄性 SD 大鼠分 3 组,A、B 组各 10 只分别建立大鼠肝硬化模型和门静脉缩窄模型,C 组 8 只为正常对照组。观察各组大鼠肝组织学变化,测量门静脉压、脾髓压、脾质量,计算脾脏指数,检测外周血肝功能及血常规。结果 A、B 组脾脏指数、门静脉压、脾髓压较 C 组高($P<0.05$),A 组血小板较另外 2 组低($P<0.05$)。各组脾脏指数与血小板减少之间无直线相关关系。结论 脾肿大与血细胞计数减少之间无明显的相关关系,肝功能可能对血液系统改变有一定作用。

关键词:肝硬化; 门静脉高压症; 脾脏指数

中图法分类号:R604

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)17-2557-03

The relationship between sizes of spleen and hypersplenism in rats with portal hypertension

YANG Jun, LI Xiangnong

(Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Abstract: Objective To study the relationship between sizes of spleen and peripheral blood cell counts, and to evaluate effects of the liver function upon hypersplenism in rats with portal hypertension induced by cirrhosis or partial portal vein ligation. **Methods** A total of 28 male SD rats were divided into three groups. Group A ($n=10$) and group B ($n=10$) were used for establishment of portal hypertensive models through cirrhosis-induction and partial portal vein ligation respectively. Group C ($n=8$) served as controls. Changes in liver histology, portal venous pressure, splenic pulp pressure, calculated spleen index (SI), liver function and peripheral blood cell counts were observed. **Results** The values of SI, portal vein pressure and splenic pulp pressure were significantly higher in groups A and B than that in group C ($P<0.05$), with a lower platelet count in group A compared to other two groups ($P<0.05$). There was no linear relationship observed between SI and the reduction of platelet count in all of the three groups. **Conclusion** There was no obvious relationship between splenic sizes and platelet counts in portal hypertensive rats with cirrhosis or partial portal vein ligation. However, liver function may play a role in changes of peripheral blood cell counts.

Key words: cirrhosis; portal hypertension; spleen index

脾肿大、脾功能亢进是肝硬化门静脉高压症的常见临床特点,表现为一系或多系外周血细胞减少,以血小板减少为主并较早出现。脾切除可使大部分患者血细胞成分正常或接近正常,症状缓解。然而,肝硬化门静脉高压症时脾功能亢进的原因,尤其是脾脏大小、门静脉压力与外周血细胞改变之间的关系尚不清楚。明确脾功能亢进的发病机制是进行有效治疗的关键。本实验将对门静脉高压症大鼠门静脉压力、脾脏大小、肝功能与外周血细胞减少之间的关系进行初步探讨。

1 材料与方法

1.1 动物分组 健康雄性 SD 大鼠 28 只,体质量 200~320 g,由徐州医学院实验动物中心提供。称体质量并随机分成 3 组:肝硬化组(A 组)10 只、门静脉

缩窄组(B 组)10 只、正常对照组(C 组)8 只。

1.2 动物模型建立 (1)肝硬化模型:A 组以 0.03% 硫代乙酰胺(TAA)作为饮用水初始浓度,饲以颗粒饲料,每周根据体质量变化调整饮用水 TAA 浓度,共 6 周^[1]。(2)门静脉缩窄模型:B 组正常饲喂 3 周后,禁食一夜,腹部脱毛。以 3% 戊巴比妥钠每千克体质量 1 mL 腹腔注射麻醉,消毒、铺巾,自剑突向下作 2 cm 腹部正中切口,暴露门静脉主干,从脾静脉汇入门静脉处上方将门静脉主干分离,直至肝门处。以 16 G 钝头直针平行置于门静脉主干旁,从门静脉深面穿过两道 3-0 丝线,将门静脉主干与钝头针一起结扎,缓慢旋转抽出钝头针,关腹,继续饲喂 3 周^[2]。C 组:正常饲喂 6 周。饲喂过程中观察有无肝性脑病出现。

1.3 实验方法 6 周后,全部大鼠禁食一夜并称体质

量、脱毛。麻醉后开腹肉眼观察肝脾形态、腹水量等变化。采用 5 号头皮针穿刺脾实质和门静脉主干,水柱法测量脾髓压力(SP, cm H₂O)和门静脉压力(PVP, cm H₂O)。抽取下腔静脉血 2~3 mL,分别置入普通试管和含有 EDTA 的试管中,使用全自动分析仪测定肝功能、凝血酶原时间(s)、血红蛋白(Hb, g/L)、白细胞(WBC, ×10⁹/L)、血小板(PLT, ×10⁹/L)等。切除肝脾,称脾质量。脾脏指数(SI)按公式计算^[3]:SI=脾脏质量(mg)/大鼠体质量(g)。肝组织切块约为 15 mm×15 mm×2 mm,HE 染色,常规病理检查。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据分析使用 *t* 检验及相关分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组大鼠 SI、PVP、SP、WBC、PLT、Hb 计数结果比较 见表 1。

2.2 3 组大鼠 PVP、SP、SI 与 Hb、WBC、PLT 的 Spearman 相关分析结果 见表 2。

表 1 3 组大鼠 SI、PVP、SP 和外周血细胞计数结果比较($\bar{x} \pm s$)

检测项目	A 组 (<i>n</i> =10)	B 组 (<i>n</i> =10)	C 组 (<i>n</i> =8)
SP(cm H ₂ O)	22.94±4.81 [#] *	26.00±1.65 [#]	19.70±2.04
PVP(cm H ₂ O)	18.81±4.36 [#] *	15.40±1.76 [#]	12.25±1.10
SI(mg/g)	4.48±1.89 [#]	4.09±1.12 [#]	2.35±1.10
Hb(g/L)	132.75±8.24	143.70±9.63	142.88±15.72
WBC(×10 ⁹)	12.07±3.26	7.28±2.99	8.04±6.15
PLT(×10 ⁹)	537.75±166.47 [#] *	902.80±239.87	874.00±414.95

注:与 C 组比较,[#]*P*<0.05;与 B 组比较,**P*<0.05

表 2 3 组大鼠肝功能、腹水、肝性脑病和凝血酶原时间结果比较($\bar{x} \pm s$)

检测项目	A 组 (<i>n</i> =10)	B 组 (<i>n</i> =10)	C 组 (<i>n</i> =8)
清蛋白(g/L)	29.20±4.00	29.60±4.70	34.30±5.60
总胆红素(μmmol/L)	3.10±1.30	3.60±0.70	2.00±0.70
腹腔积液(mL)	1.75±2.00	0	0
肝性脑病	—	—	—
凝血酶原时间(s)	18.00±3.00	12.60±0.90	12.50±1.20
Child-Push 评分(分)	8.10±1.20 [#] *	6.30±0.70	5.60±0.70

注:与 C 组比较,[#]*P*<0.05;与 B 组比较,**P*<0.05;—表示无数据

2.3 3 组大鼠 PVP、SP、SI 与外周血细胞的相关性

A 组大鼠有 2 只于实验第 4 周时死亡,剩余 8 只肝脏外观和病理切片呈肝硬化表现,肝功能也出现不同程度异常。B 组大鼠无死亡,肝脏外观、病理切片和肝功能与 C 组相似。根据肝功能、凝血酶原时间结果、

腹水量和有无肝性脑病等对大鼠肝功能进行 Child-Push 分级评分^[4]。见表 3 和图 1。

表 3 3 组大鼠 PVP、SP、SI 与外周血细胞的相关性

项目	SI		SP		PVP	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PLT	-0.125	0.544	0.021	0.919	-0.341	0.089
WBC	0.352	0.078	0.005	0.979	0.392	0.048
Hb	-0.290	0.151	0.104	0.613	-0.262	0.193

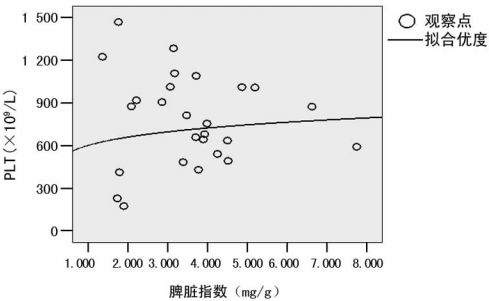


图 1 PLT 计数与 SI 之间的拟合曲线

3 讨 论

本实验结果表明,A 组和 B 组大鼠的 SI、PVP、SP 相似并明显高于 C 组(*P*<0.05);血液学改变方面,A 组与另外 2 组之间 PLT 计数比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),而 3 组之间 Hb、WBC 计数比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);下降明显的 PLT 计数与 SI 全变量回归分析结果:PLT=839.14-16.142 SI,*P*=0.71。PLT 与 SI 拟合曲线(图 1)提示 PLT 减少与脾肿大无直线相关关系。

血液异常是肝脏病变的常见临床表现,包括血液成分、细胞形态、血浆总容量的改变。肝硬化门静脉高压可导致脾肿大,而脾肿大被认为可聚集并破坏血液有形成分,是引起血细胞减少的主要机制^[5]。可能与以下几个过程有关^[6]:(1)脾脏对血细胞过分阻留和吞噬破坏。(2)脾脏可能分泌某种已知或尚未证实的“激素”“细胞因子”等,抑制骨髓。(3)脾脏产生某种自身抗体,破坏自身血细胞。(4)脾功能亢进时血液稀释造成循环血细胞减少。各过程在脾功能亢进发生中所起的作用因引起脾功能亢进的原发病不同而有差异。多年来一直采用切除脾脏治疗脾功能亢进,缓解门静脉高压,但临床有时发现切除脾脏后,血细胞计数并未完全恢复正常,因此,脾肿大与外周血细胞减少的关系尚不明确^[7]。

本实验结果显示,肝硬化、门静脉缩窄均可造成不同程度的 PVP 升高、SP 升高和脾肿大,血液系统改变出现较早的是 PLT 减少,这与其他研究结果一致^[8]。但本实验发现脾肿大与血细胞计数减少无明显相关关系,而肝功能可能在血液系统改变方面发挥着一定的作用。因此,本研究认为脾肿大可能仅是引起血细胞减少的因素之一,肝功能(下转第 2563 页)

- terial stiffening precedes systolic hypertension in Diet-Induced obesity[J]. Hypertension, 2013, 62(6): 1105-1110.
- [7] 刘欣, 杜昕. 夜间高血压的管理[J]. 中国综合临床, 2015, 18(4): 370-374.
- [8] YANG Y. Ambulatory versus clinic blood pressure in predicting overall subclinical target organ damage progression in essential hypertensive patients: a 3-year follow-up study[J]. Blood Press Monit, 2016, 21(6): 319-326.
- [9] WANG C. High prevalence of isolated nocturnal hypertension in Chinese patients with chronic kidney disease [J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(6): e002025.
- [10] OH J. Association of morning hypertension subtype with vascular target organ damage and central hemodynamics [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 26(2): 1128-1131.
- [11] 黎志勇, 蔡剑玲, 徐庚许, 等. 冠状动脉狭窄病变程度与夜间高血压相关性的临床研究[J]. 中国实用医药, 2012, 30(16): 62-63.
- [12] 朱涵静. 脑出血与夜间高血压的相关性分析[J]. 世界临床医学, 2016, 11(7): 44-46.
- [13] HERMIDA R C, SMOLENSKY M H, AYALA D E, et al. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension associated risk and attainment of therapeutic goals[J]. Chronobiol Int, 2013, 30(3): 355-410.
- [14] HERMIDA R C, AYALA D E, MOJON A, et al. Role of time-of day of hypertension treatment on the J-shaped relationship between blood pressure and cardiovascular risk [J]. Chronobiol Int, 2013, 30(1/2): 328-339.
- [15] OH Y S. Nighttime blood pressure and white matter hyperintensities in patients with Parkinson disease [J]. Chronobiol Int, 2013, 30(6): 811-817.
- [16] CONKAR S. Is daytime systolic load an important risk factor for target organ damage in pediatric hypertension? [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2015, 17(10): 760-766.
- [17] CHA R H. Changes of blood pressure patterns and target organ damage in patients with chronic kidney disease: results of the AProDiTe-2 study[J]. J Hypertens, 2017, 35(3): 593-601.
- [18] CALISKAN M. Effect of masked, white-coat, and sustained hypertension on coronary flow reserve and peripheral endothelial functions[J]. Clin Exp Hypertens, 2013, 35(3): 183-191.
- [19] KLARENBECK P, VAN OSTENBRUGGE R J, ROUHL R P, et al. Higher ambulatory blood pressure relates to new cerebral microbleeds: 2-year follow-up study in lacunar stroke patients[J]. Stroke, 2013, 44(4): 978-983.
- [20] OGEDEGBE G, SPRUILL T M, SARPONG D F, et al. Correlates of isolated nocturnal hypertension and target organ damage in a population-based cohort of African Americans: the Jackson Heart Study[J]. Am J Hypertens, 2013, 26(8): 1011-1016.
- [21] LIN L. Nocturnal and circadian rhythm of blood pressure is associated with renal structure damage and function in patients with IgA[J]. Arch Med Res, 2016, 47(1): 25-32.
- [22] YOKOTA H, IMAI Y, TSUBOKO Y, et al. Nocturnal blood pressure pattern affects left ventricular remodeling and late gadolinium enhancement in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e67825.
- [23] ABDALLA M. Associations of blood pressure dipping patterns with left ventricular mass and left ventricular hypertrophy in blacks: the Jackson Heart Study[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(4): 233-236.

(收稿日期: 2017-12-29 修回日期: 2018-03-02)

(上接第 2558 页)

和其他体液因素也可能发挥重要作用。脾切除术对缓解肝硬化门静脉高压时脾功能亢进的作用还有待于进一步认识。

参考文献

- [1] 李向农. 体重监测下使用硫代乙酰胺诱导大鼠肝硬化模型[J]. 中华普通外科杂志, 2004, 19(4): 239-241.
- [2] CHIU B. Extrahepatic portal vein obstruction results in hepatocyte but a decrease in Protein-C synthesis[J]. J Pediatr Surg, 2007, 86(42): 796-799.
- [3] 李琴, 孙桂珍, 王宝恩, 等. 肝硬化患者血小板计数与血小板生成素及脾脏指数间的关系[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(4): 210-212.
- [4] 殷玉琴, 韩桂玉, 王新国. 肝硬化大鼠门静脉内毒素水平与 Child-Push 分级之间的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(15): 1471-1474.
- [5] ASTER R H. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of hypersplenic thrombocytopenia[J]. J Clin Invest, 2011, 966(45): 645-657.
- [6] 夏穗生, 曹秀峰, 姜洪池. 现代脾脏外科学[M]. 2 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2000: 192-195.
- [7] 祖洪亮, 张伟辉, 刘冰. 肝硬化门静脉高压症脾切除术后血小板数量变化分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2006, 9(6): 352-354.
- [8] MCCORMICK P A. Splenomegaly, hypersplenism and coagulation abnormalities in liver disease[J]. Bailliere's Clinical Gastroenterology, 2015, 200(14): 1009-1031.

(收稿日期: 2018-03-27 修回日期: 2018-05-30)