

paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(4): 1001-1007.

- [8] 王文娟. 卵巢癌的二线化疗[J]. 中外健康文摘, 2010, 7(23): 140.
- [9] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. The incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 365(26): 2473-2483.
- [10] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 365(26): 2484-2496.
- [11] Kristensen G, Perren T, Qian W, et al. Result of interim analysis of overall survival in the GCIg ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 29(15): 5006.
- [12] Gaitskell K, Martinek I, Bryant A, et al. Angiogenesis inhibitors for the treatment of ovarian cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011(9): CD007930.
- [13] de Gramont A, de Gramont A, Chibaudel B, et al. From chemotherapy to targeted therapy in adjuvant treatment for stage III colon cancer[J]. Semin Oncol, 2011, 38(4): 521-532.
- [14] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17): 2039-2045.
- [15] Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II

study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(33): 5180-5186.

- [16] 张淑敏, 张蓉, 李洪君, 等. 贝伐单抗与化疗联合治疗复发性卵巢癌 18 例临床观察[J]. 中华临床医学杂志: 电子版, 2010, 4(3): 322-324.
- [17] Hurt JD, Richardson DL, Seamon LG, et al. Sustained progression-free survival with weekly paclitaxel and bevacizumab in recurrent ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2009, 115(3): 396-400.
- [18] Sfakianos GP, Numnum TM, Halverson CB, et al. The risk of gastrointestinal perforation and/or fistula in patients with recurrent ovarian cancer receiving bevacizumab compared to standard chemotherapy: a retrospective cohort study[J]. Gynecol Oncol, 2009, 114(3): 424-426.
- [19] Pujane-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(13): 1302-1308.
- [20] Hurwitz HI, Salt LB, Van Cutsem E, et al. Venous thrombotic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomised phase II and III studies[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(13): 1757-1764.
- [21] Khorana AA, Dalal MR, Lin J, et al. Health care costs associated with venous thromboembolism in selected high-risk ambulatory patients with solid tumors undergoing chemotherapy in the United States[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2013, 5: 101-108.

(收稿日期: 2014-07-20 修回日期: 2014-09-22)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.32.041

肠淋巴液在肠道缺血再灌注后器官损伤中的作用

杨秀红¹综述, 郭继忠²审校

(1. 河北省张家口市人口和计划生育委员会办公室 075000; 2. 河北省张家口市医学会技术站 075000)

关键词: 再灌注, 损伤; 肠道; 淋巴液; 多器官损伤

中图分类号: R331.4; R364.1+4

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)32-4384-02

肠道是人体最大的细菌库。生理状态下, 完好的肠黏膜屏障以及免疫功能保障了肠道细菌不会对机体产生不良的影响。由于肠道微血管含有非常丰富的肾上腺素能受体, 就使得肠道成为继创伤、烧伤、失血、感染等严重致病因素作用于机体后首先出现缺血的器官之一, 也成为最易发生缺血性损伤的器官之一。随着液体复苏的实施以及血管活性药物的应用, 肠道的低灌注状态得以纠正, 但受液体复苏时间与时机、复苏液体量与质等因素的影响, 经常发生肠缺血再灌注损伤(intestinal ischemia / reperfusion injury, IIRI)。缺血性损伤以及 IIRI 就成为肠源性细菌和内毒素移位(bacteria/endotoxin translocation, BET)导致多器官损伤的关键环节^[1]。

目前的研究表明, 肠源性 BET 的途径主要涉及门静脉途径与肠淋巴途径。由于微淋巴管开放连接多和吸收大分子物质的结构功能特点, 决定了肠淋巴液途径比门静脉途径在 IIRI 引起多器官损伤的发病学中具有更为重要的作用, 肠淋巴液回流也受到广泛的关注^[2]。众多学者也从失控的炎性反应、氧自由基损伤、钙超载、白细胞黏附等方面研究了 IIRI 引起多器官损伤的发病机制, 为多器官损伤的防治提供了实验资料^[3]。本文重点综述肠淋巴液回流在 IIRI 后器官损伤中的作用。

1 肠淋巴管结扎减轻肠缺血再灌注后器官损伤的实验研究

大量研究表明, 应用肠淋巴管结扎技术阻断失血性休克大鼠的肠淋巴液回流至全身, 可减少细菌、内毒素经肠淋巴途径

的移位^[4],降低炎症反应,减少自由基损伤,减轻远隔器官肺、肾、心、肝的损伤^[5-7];在这一模型上,既有肠缺血存在,也伴随着再灌注过程,结果表明肠淋巴液在失血性休克后的器官损伤中发挥重要作用。同样的研究在不同动物的肠缺血再灌注模型上得到了证实。

Cavriani 等^[8]首先在夹闭大鼠肠系膜上动脉 45 min、开夹再灌注 2 h 的肠缺血再灌注模型上观察到,淋巴管结扎显著降低了中性粒细胞在肺组织的扣押,降低了微血管通透性,减轻器官损伤,而血清中肿瘤坏死因子(TNF)- α 的含量几乎检测不到,提示肠淋巴途径是 IIRI 导致肺及内脏损伤的一个基本途径。Badami 等^[9]研究发现,肠淋巴管结扎可显著提高肠缺血再灌注大鼠的平均动脉血压,提高 24 h 的存活率,降低了血浆以及肝组织诱生型一氧化氮合酶(iNOS)的水平;Cox 等^[10]在犬肠缺血 1 h、再灌注 3 h 模型上的进一步的研究表明,肠淋巴管结扎可降低该模型动物的心肌含水量、髓过氧化物酶(MPO)活性、过氧化产物含量,改善心肌收缩功能;何桂珍等^[11]的研究发现,肠淋巴干结扎使 IIRI 大鼠肠源性细菌移位率从 40%降低至 20%,同时减少了血中内毒素、D-乳酸与二胺氧化酶水平,但对肠组织形态无明显作用;进一步的研究表明,肠淋巴干结扎显著降低 IIRI 大鼠 II 型肺泡上皮细胞凋亡数量,降低了肺组织 MPO 活性及一氧化氮(NO)与一氧化氮合酶(NOS)的活性,减轻炎症反应^[12]。这些研究均表明,在 IIRI 导致多器官损伤的发病学中,肠淋巴机制值得关注;也进一步揭示,肠道不仅是多器官功能障碍综合征(MODS)及多器官功能衰竭(MOF)的靶器官,更是启动者^[2]。

2 肠淋巴再灌注加重肠缺血再灌注后器官损伤的实验研究

由于肠淋巴管与肠系膜上动脉并行,且二者非常接近,加之肠淋巴管几乎透明,所以在以往有关肠缺血再灌注模型的研究中,经常忽略关注肠淋巴管的作用。张春晖等^[13]的研究以“肠缺血-再灌注”概念为基础,把“夹闭肠系膜淋巴管阻断淋巴液回流 1 h,再行淋巴液灌注”称为“肠系膜淋巴再灌注”或“肠淋巴再灌注”(mesenteric lymph reperfusion, MLR),提出了 MLR 的新概念,并进一步观察了 MLR 在 IIRI 后器官损伤中的作用。

研究发现,同时夹闭肠系膜上动脉及肠淋巴管 1 h、血液及淋巴液再灌注 2 h 的大鼠,血压降低程度、反映器官功能的血清生化指标(AST、ALT、BUN、Cre、LDH-1 和 CK-MB)增高程度及肺、肝、心、肾、脑组织结构的形态学损伤诸方面,均较单纯夹闭肠系膜上动脉 1 h 后再灌注的大鼠严重,而单纯夹闭肠淋巴管 1 h、开夹后再灌注 2 h 以及假手术组大鼠的肺、肝、心、肾、脑组织结构基本正常,研究结果提示,MLR 可促进 IIRI 及各重要器官功能障碍^[13-14]。进一步的研究发现,MLR 加重 IIRI 大鼠器官损伤的作用机制涉及 NO 合成释放增多带来的炎症反应增强、自由基损伤、组织细胞膜泵活性降低、细胞间黏附分子(ICAM)以及晚期糖基化终产物受体(RAGE)增多等因素有关^[15-17]。近期,杨丽娜等^[18]应用鲎试剂动态浊度法检测血浆及组织内毒素的含量,发现 MLR 加剧 IIRI 后器官损伤的作用机制与内毒素经肠淋巴途径移位、激活内毒素增敏系统脂多糖结合蛋白(LBP)/脂多糖受体(CD14)、促进炎症介质 TNF- α 释放从而加重炎症反应有关。这部分研究结果进一步表明,肠淋巴液回流在 IIRI 导致的器官损伤中具有重要作用;同时,也提示在防治肠缺血再灌注的临床实践中,要充分考虑肠淋巴液

的作用,在临床可能引起 IIRI 的诸多治疗中,要防止淋巴管挤压及其随后的再灌注,对预防 IIRI 导致远隔器官的损伤、提高治愈率可能是有效途径之一。

3 肠缺血再灌注后肠淋巴液成分分析的实验研究

上述研究表明,肠淋巴液在 IIRI 导致的器官损伤中发挥重要作用,但其中发挥具体作用的成分如何?值得关注。何桂珍的课题组应用多种技术检测了引流至体外的肠淋巴液(时间为夹闭肠系膜上动脉 60 min 后复灌 120 min,共计 180 min)中的一系列物质,结果发现,肠缺血再灌注组大鼠肠淋巴液中内毒素、趋化因子单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白-2(MIP-2)、高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、可溶性 ICAM-1 以及 Toll 样受体 4(TLR4)均显著高于对照组大鼠,同时血清也有相同变化^[19-20]。这些结果表明,肠淋巴液中高浓度的内毒素以及这一系列炎症介质可能是 IIRI 导致远隔器官损伤的重要机制;这也从另一侧面证实了肠淋巴管结扎减轻 IIRI 后器官损伤的机制与减少肠淋巴液中这些毒性物质以及炎症介质的回流有关,具体精确的机制还有待进一步研究。

综上所述,肠淋巴液回流是 IIRI 导致多器官损伤的重要促进因素,其发病机制涉及炎症反应、氧化应激、中性粒细胞等多种因素以及通过肠淋巴液转运的毒性物质,详细的机制有待进一步阐明,这对于 IIRI 后器官损伤的防治具有重要的实践意义。目前,针对肠淋巴液回流进行危重病干预的措施主要有肠淋巴管结扎、肠淋巴液引流等技术,但这些技术在临床上应用尚有一定的局限性,因此,应进一步探寻更为方便、有效的干预措施,以便研究成果尽快转化应用于临床。

参考文献:

- [1] 杨丽娜,赵永泉,牛春雨. 肠缺血再灌注损伤与肠源性细菌/内毒素移位[J]. 中国血液流变学杂志, 2011, 21(2): 370-373.
- [2] Deitch EA. Gut-origin sepsis; evolution of a concept[J]. Surgeon, 2012, 10(6): 350-356.
- [3] 张春晖,侯亚利,牛春雨,等. 肠缺血-再灌注致多器官损伤发病机制的研究进展[J]. 中国微循环, 2008, 12(6): 389-392.
- [4] 牛春雨,侯亚利,赵自刚,等. 肠淋巴途径在休克大鼠肠源性细菌/内毒素移位发病学中的作用[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(5): 266-269.
- [5] Deitch EA, Xu D, Kaise VL. Role of the gut in the development of injury and shock induced SIRS and MODS; the gut-lymph hypothesis[J]. Front Biosci, 2006, 1(11): 520-528.
- [6] Barlos D, Deitch EA, Watkins AC, et al. Trauma-hemorrhagic shock-induced pulmonary epithelial and endothelial cell injury utilizes different programmed cell death signaling pathways[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2009, 296(3): L404-417.
- [7] Niu CY, Zhao ZG, Ye YL, et al. Mesenteric lymph duct ligation against renal injury in rats after hemorrhagic shock[J]. Ren Fail, 2010, 32(5): 584-591.
- [8] Cavriani G, Domingos HV, Soares AL. (下转第 4396 页)

步加大不同级别医疗机构差异化支付起付线和报销比例。医保总额控制按医联体服务的总量、质量和满意度来分配,既促进方便患者就医,又兼顾各方的利益。医联体内的医疗技术检查互通互认,患者在基层医院住院、在区级医院做检查所产生的费用,按照基层医院住院费报销比例结算,促进分级诊疗模式的形成^[8]。(3)借助法律手段,明确医联体内多点执业的合法化及责任分担等,实现优质资源真正下沉。

3.3 医联体自身要完善管理架构和建立高效管理机制 以资产为纽带的紧密型和以托管为主要形式的半紧密型和以技术合作协议为形式的松散型医联体,都应设立理事会,下设专门的管理办公室,负责执行理事会做出的各项决策,并承担医联体的日常事务管理。建立分工协作、人才培养、学科建设、双向转诊等各项管理举措并形成长效机制,逐步形成医院“产权分明、权责明确、政企分开、管理科学”的现代高效管理体制,鼓励在医院产权制度改革方面大胆探索,试行股份制、股份合作制等新的运作模式等,激活医疗机构的创造力和活力^[8]。

3.4 医联体内要建立质量战略和质量监控体系 医联体运作以质量稳定为前提。发挥核心医院的龙头作用,建立有效质量战略和质量监控体系带动各成员单位协同发展。严格培训医联体内医务人员掌握检验、检查有关质量标准及操作规范,保证有效实施检查、检验结果互认,提高资源利用效率;严格掌握上转、下转指诊和适应证,保证患者得到全程管理和质量稳定,才能最终实现有序就医^[9]。

3.5 医联体内需要建立长期利益合作机制 对医联体进行严格的考核,将核心医院及托管单位工作成效,纳入公立医院改革考核指标,把带动基层医院发展成为考核大医院院长的“硬指标”,并将考核结果与财政给付、医保支付等相结合^[10-11]。核心医院与成员医院坚持“共赢、共生、共长”原则,寻求长期的利益合作机制,达到长期利益相关,实现合作的长期性和协

同性^[12]。

参考文献:

- [1] 胡善联. 建真正医联体难度很大[J]. 中国卫生, 2013(4): 37.
- [2] 万祥波, 朱夫, 杨杨. 镇江市建立紧密型医联体的探索和实践[J]. 中华医院管理杂志, 2013, 4(4): 263-265.
- [3] 俞卫. 改革力度多大医联体实效多大[J]. 中国卫生, 2013(4): 40-41.
- [4] 方鹏举, 黄灵肖. 我国医疗机构集团治理模式及关键问题分析[J]. 中华医院管理杂志, 2013, 3(3): 161-164.
- [5] 封国生. 医联体需要各方合力攻坚[J]. 中国卫生, 2013(4): 23.
- [6] 逢增志. 医联体并非“一联就灵”[J]. 医药经济报, 2013(5): 31.
- [7] 叶龙杰, 袁英红, 魏笑琛. 武汉: 渐进实现利益共享[N]. 健康报, 2013-4-11.
- [8] 林枫, 苏枫, 吴宝林, 等. 镇江市区域健康服务联合体建设的探索与思考[J]. 中华医院管理杂志, 2013, 4(4): 261-263.
- [9] 黄燕. “医联体”动作要有质量战略[J]. 中国卫生, 2013(1): 83.
- [10] 庄一强. 新医联体不走老路[J]. 中国卫生, 2013(4): 42.
- [11] 杜乐勋. 通过支付方式改革“联动”[J]. 中国卫生, 2013(4): 46.
- [12] 解伟. 医联体离不开“三医联动”[J]. 中国卫生, 2013(4): 44.

(收稿日期: 2014-07-18 修回日期: 2014-09-21)

(上接第 4385 页)

- et al. Lymphatic system as a path underlying the spread of lung and gut injury after intestinal ischemia/reperfusion in rats[J]. Shock, 2005, 23(4): 330-336.
- [9] Badami CD, Senthil M, Caputo FJ, et al. Mesenteric lymph duct ligation improves survival in a lethal shock model[J]. Shock, 2008, 30(6): 680-685.
 - [10] Cox CS Jr, Fischer UM, Allen SJ, et al. Lymphatic diversion prevents myocardial edema following mesenteric ischemia/reperfusion[J]. Microcirculation, 2004, 11(1): 1-8.
 - [11] 何桂珍, 崔晓雨, 董良广, 等. 大鼠肠道缺血/再灌注时肠淋巴干结扎对肠道屏障的影响[J]. 中国临床营养杂志, 2007, 15(3): 155-159.
 - [12] 崔晓雨, 何桂珍, 董良广, 等. 大鼠肠道缺血/再灌注损伤后肠淋巴阻断对肺损伤的保护作用[J]. 中国临床营养杂志, 2007, 15(6): 364-367.
 - [13] 陈图锋, 黄婵燕, 戴珍桦, 等. 全反式维甲酸在肠道缺血再灌注中的抗氧化作用[J]. 中华消化外科杂志, 2013, 12(11): 867-872.
 - [14] Zhao ZG, Niu CY, Shang AM, et al. Mesenteric lymph reperfusion may exacerbate brain injury in a rat model of superior mesenteric artery occlusion shock[J]. Neural

Regen Res, 2010, 5(9): 683-689.

- [15] 牛春雨, 赵自刚, 张春晖, 等. 肠淋巴再灌注加剧 SMAO 休克多器官损伤的作用机制[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(9): 1810-1815.
- [16] Niu CY, Zhao ZG, Shang AM, et al. Influence of mesenteric lymph reperfusion on neurotransmitter expression in brain tissue of a superior mesenteric artery occlusion shock rat model[J]. Neural Regen Res, 2010, 5(11): 859-863.
- [17] 刘争杰, 赵自刚, 赵永泉, 等. 肠淋巴再灌注对 SMAO 休克大鼠多器官 ICAM-1、RAGE 的作用[J]. 微循环学杂志, 2011, 21(3): 1-3, 11.
- [18] 杨丽娜, 赵自刚, 赵永泉, 等. 内毒素移位对肠淋巴再灌注加剧 SMAO 休克大鼠多器官损伤中的作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2012, 28(1): 74-78.
- [19] 陈雪峰, 何桂珍, 董良广, 等. 大鼠肠淋巴液引流方法的建立及肠道缺血再灌注损伤时活性物质的改变[J]. 中国医学科学院学报, 2009, 31(3): 322-325.
- [20] 张睿, 何桂珍, 周开国. 大鼠肠道缺血再灌注损伤时血和淋巴液成分的变化[J]. 中华实验外科杂志, 2011, 28(12): 2165-2168.

(收稿日期: 2014-06-08 修回日期: 2014-07-30)