

# 颈交感神经干离断对应激大鼠ET-1及胃黏膜血流量的影响

赵广翔, 孟凌新, 陈延英, 崔健君

赵广翔, 孟凌新, 崔健君, 中国医科大学附属第二医院麻醉科 辽宁省沈阳市 110004

陈延英, 中国人民解放军空军总医院麻醉科 北京市 100036

赵广翔, 男, 1972-09-19 生, 辽宁省辽阳市人, 满族. 2002 年中国医科大学硕士研究生毕业, 讲师. 主要从事临床麻醉及危重症的监护治疗.

项目负责人: 赵广翔, 110004, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第二医院麻醉科. zhaogy\_sy@sina.com

电话 024-83955041 传真: 024-23891793

收稿日期: 2003-12-12 接受日期: 2004-01-12

## Effects of transections of cervical sympathetic trunk on gastric mucosal blood flow and ET-1 in water immersion restrain rats

Guang-Yi Zhao, Ling-Xin Meng, Yan-Ying Chen, Jian-Jun Cui

Guang-Yi Zhao, Ling-Xin Meng, Jian-Jun Cui, Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Yan-Ying Chen, Department of Anesthesiology, General Hospital of Chinese Air-Force, Beijing 100036, China

Correspondence to: Guang-Yi Zhao, Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. zhaogy\_sy@sina.com

Received: 2003-12-12 Accepted: 2004-01-12

## Abstract

**AIM:** To investigate the effect of transections of the cervical sympathetic trunk (TCST) on the gastric mucosal blood flow (GMBF) in water immersion restrain rats.

**METHODS:** A total of 30 male Sprague-Dawleys rats were randomly allocated into three groups: control group (Group I), water immersion restrain group (Group II) and TCST followed by water immersion restrain (Group III). Superior cervical ganglion were exposed and splited, but not cut off in Group I and Group II. In Group III, we cut off and ligated the cervical sympathetic nerve trunk below 3 mm of superior cervical ganglion. Then the rats of Group II and Group III were vertically immersed into water ( $23\pm 1^\circ\text{C}$ ). Six hours later, GMBF were measured by laser Doppler blood stream meter. And we evaluated the gastric mucosal ulcer index (UI) according to Guth score.

**RESULTS:** There was mucosal bleeding and erosion in Group II, Group III was obviously relived as compared with Group II. The GMBF was  $68.9\pm 12.7$ ;  $130.0\pm 14.5$  (PU) in Group II and Group III respectively, while the UI was  $50.1\pm 12.3$ ;  $26.6\pm 9.4$ . ( $P < 0.01$ ). The GMBF and UI was significant negative correlation ( $\gamma = -0.847$ ,  $P < 0.01$ ). ET-1 in plasma and gastric mucosa in Group II were higher than those in Group I. ET-1 in plasma in Group III were higher than that in Group I, while they were lower than that in Group II.

ET-1 in plasma had a moderate negative-correlation with GMBF.

**CONCLUSION:** Increased the GMBF due to TCST may contribute to attenuation in the lesion of gastric muscoa in water immersion restrain rats, and it may have something to do with ET-1 in plasma and gastric mucosa.

Zhao GY, Meng LX, Chen YY, Cui JJ. Effects of transections of cervical sympathetic trunk on gastric mucosal blood flow and ET-1 in water immersion restrain rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(4):907-910

## 摘要

**目的:** 研究颈交感神经干离断对浸水大鼠胃黏膜血流量的影响。

**方法:** 30 只  $\delta$  SD 大鼠随机分为 3 组 ( $n=10$ ) I 组为正常对照组, II 组为浸水对照组; III 组为颈交感神经干离断后浸水组。I、II 组只将颈交感神经干暴露、分离, 不离断; III 组离断颈交感神经干并将断端结扎。将 II、III 组大鼠垂直浸水(水温  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ) 至剑突水平, 6 h 后取出, 测定各组胃黏膜血流量(GMBF), 评价黏膜损伤程度。放免法测定血浆及胃黏膜 ET-1 含量。

**结果:** II 组胃黏膜见出血及糜烂。III 组黏膜损伤程度明显轻于 II 组。III 组与 II 组比较 GMBF 明显升高, 二者分别为  $130.0 \pm 14.5$ ;  $68.9 \pm 12.7$  ( $P < 0.01$ )。II 组和 III 组的溃疡指数(UI) 分别为  $50.1 \pm 12.3$ ;  $26.6 \pm 9.4$  差异极显著 ( $P < 0.01$ ), II 组和 III 组的 GMBF 值与 UI 呈高度负相关,  $\gamma = -0.847$ ,  $P < 0.001$ 。II 组大鼠的血浆及胃黏膜的 ET-1 值明显高于 I 组,  $P < 0.01$ ; III 组的血浆 ET-1 值也明显高于 I 组但与 II 组比较明显减少,  $P < 0.01$ 。III 组大鼠的胃黏膜组织的 ET-1 值明显高于 I 组,  $P < 0.01$ , 但与 II 组比较无显著差异。

**结论:** 颈交感干离断可增加浸水应激大鼠胃黏膜血流量, 对胃黏膜损伤有保护作用。血浆及胃黏膜 ET-1 参与了颈交感神经干离断对胃黏膜保护的作用。

赵广翔, 孟凌新, 陈延英, 崔健君. 颈交感神经干离断对应激大鼠 ET-1 及胃黏膜血流量的影响. *世界华人消化杂志* 2004;12(4):907-910

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/907.asp>

## 0 引言

应激性溃疡是指机体在各类严重创伤、危重疾病等严重应激状态下, 发生的急性消化道糜烂、溃疡等病

变,可引起消化道出血、穿孔<sup>[1]</sup>.其损伤机制涉及到胃的运动、分泌、血流、胃肠激素、氧自由基及细胞凋亡等多种因素<sup>[2-10]</sup>,但近年来研究表明,局部胃黏膜血流量(GMBF)减少是其主要的病理生理过程<sup>[11-15]</sup>.星状神经节阻滞作为一种疼痛治疗方法,在国内外已被广泛应用.星状神经节切除可减弱应激性溃疡的严重程度已被实验证实<sup>[16]</sup>.但有关其内在的作用机制尚未有文献阐明.内皮素-1(ET-1)是一种主要由血管内皮细胞分泌的缩血管生物活性多肽<sup>[12,17]</sup>.研究表明,内源性ET-1通过强烈的缩血管作用,对胃黏膜的损伤作用最强,被认为是胃黏膜损伤的始动因子<sup>[14,17]</sup>.我们以经典的浸水应激造成大鼠急性胃黏膜损伤,观察颈交感神经干离断对应激大鼠胃黏膜血流量、血浆及胃黏膜ET-1含量的变化,探讨星状神经节阻滞对胃黏膜血流量的影响及其可能的作用机制.

## 1 材料和方法

1.1 材料 ♂ Sprague-Dawleys大鼠(中国医科大学实验动物中心提供),PF3型激光多普勒血流仪(Perimed,瑞典),S-500P紫外光视光连续分光光度计(法国),内皮素-1试剂盒(北京东亚).

1.2 方法 选用健康200-250 g ♂ SD大鼠30只,禁食12 h,禁水1 h后随机分为3组:I组(正常对照组,  $n=10$ );II组(应激对照组,  $n=10$ );III组(颈交感神经干离断后应激组  $n=10$ ).模型的制备:25 g/L戊巴比妥钠40 mg/kg ip将大鼠麻醉.在显微镜下于颈总动脉分叉处的背侧面找到颈上神经节,I,II组只将颈交感神经干暴露、分离,不离断;III组距其下3 mm处离断颈交感神经干并将断端结扎,缝合切口.以上大鼠均于术后禁食(不禁水)24 h后乙醚轻度麻醉,II,III组大鼠束缚四肢于自制木板上,待其清醒后将动物浸水(水温  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ )至剑突水平,浸水应激至6 h取出.

胃黏膜血流量的测定 用25 g/L戊巴比妥钠ip再次麻醉动物,于剑突下沿正中线剖腹并游离出胃,于幽门前壁少血管处切一5 mm小口.插入PF3型激光多普勒血流仪(测量单位为PU)探头分别于胃窦、胃体部的大小弯处4点测GMBF,取其平均值.抽取腹主动脉血2 mL注入含100 g/L EDTA二钠30  $\mu\text{L}$ 和抑肽酶40  $\mu\text{L}$ 的试管中,混匀后,  $4^\circ\text{C}$ ,3 000 r/min离心10 min,分离血浆.置  $-20^\circ\text{C}$ 保存.测定时室温复融,再次  $4^\circ\text{C}$ ,3 000 rpm离心5 min,取上清测定.放免法测定血浆ET-1浓度.切除全胃,沿胃大弯切开并翻转胃黏膜使之朝外,经生理盐水漂洗后,按Guth (Gastroenterology 1979;76:88-93)标准评定损伤指数(UI):点状糜烂1分,小于1 mm 2分,1-2 mm 3分,3-4 mm 4分,大于5 mm 5分.剪取1小块峭下5 mm的胃体上部黏膜,常规石蜡切片,HE染色后,进行组织学观察.剥取腺胃部的胃黏膜组织,滤纸吸净水分液氮冷冻后,转入  $-70^\circ\text{C}$ 深低温冰箱储存备测ET-1.

统计学处理 应用SPSS V10.0美国SPSS公司(2000年)专业统计软件进行数据处理,数据均以  $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,两样本间均数比较用t检验,两变量间关系用直线相关分析.  $P < 0.05$ 统计学差异显著.

## 2 结果

在I组中有1只大鼠因戊巴比妥钠ip再次麻醉动物时死于呼吸抑制,被排除.II,III组动物实验过程中无异常经过.肉眼观察I组胃黏膜表面光滑,未见糜烂及溃疡.II,III组大鼠胃黏膜损伤主要分布于腺胃部,表现为点状出血性溃疡和条索状出血性溃疡,II组中少数表现为黏膜水肿及糜烂.III组溃疡指数为  $26.6 \pm 9.4$ ,II组溃疡指数为  $49.1 \pm 13.9$ ,差异显著( $P < 0.01$ ,表1),光镜下I组胃黏膜表面光滑有轻度渗出改变(图1).II组可见黏膜表面上皮坏死、脱落形成表浅糜烂,并有渗出及片状出血改变,腺体分泌亢进,间质水肿(图2).III组黏膜损伤较II组程度减轻,表面可见轻度上皮坏死脱落,形成较浅糜烂,有的表面仍光滑未见上皮细胞坏死,并见点状出血(图3).

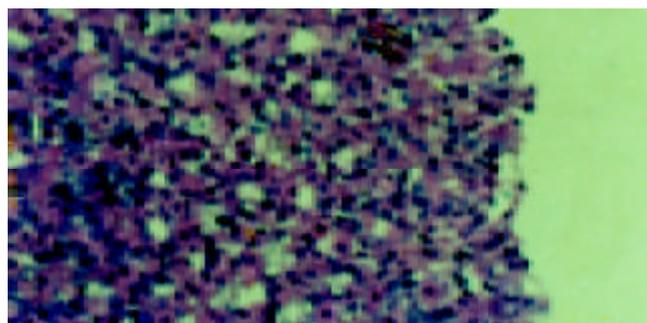


图1 I组黏膜表面光滑 HE×200.

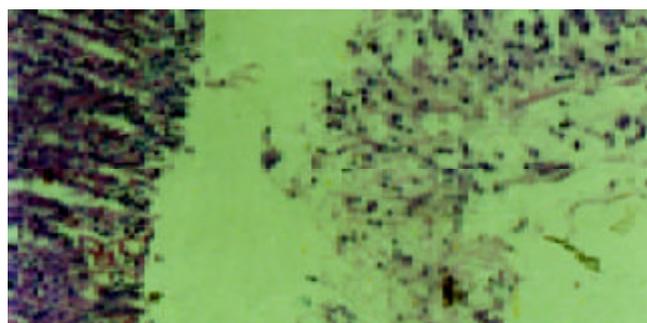


图2 II组黏膜表面上皮坏死、脱落形成糜烂、腺体分泌亢进 HE×200.

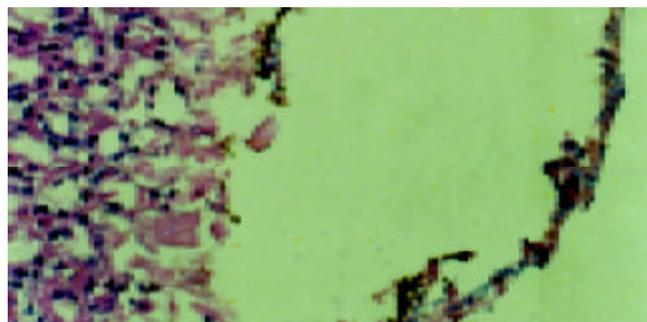


图3 III组轻度上皮坏死脱落形成较浅糜烂,点状出血 HE×200.

II 组大鼠的血浆的 ET-1 值明显高于 I 组 ( $P < 0.01$ ); III 组的血浆 ET-1 值也明显高于 I 组但与 II 组比较明显减少 ( $P < 0.01$ ). II 组大鼠的胃黏膜组织的 ET-1 值明显高于 I 组 ( $P < 0.01$ ); III 组胃黏膜组织的 ET-1 值也明显高于 I 组, 但与 II 组比较无显著差异. 三组血浆 ET-1 与 GMBF 呈中度负相关 ( $\gamma = -0.638$ ,  $P < 0.01$ ). 血浆 ET-1 与胃黏膜 ET-1 呈中度正相关 ( $\gamma = 0.589$ ,  $P < 0.01$ ).

表 1 浸水大鼠 GMBF、UI 及 ET-1 的变化

分组	n	GMBF(PU)	UI	pET(ng/L)	mET(ng/g/tissue)
I	9	211.2 ± 8.8	-	159.7 ± 56.3	489.8 ± 184.8
II	10	68.9 ± 12.7 <sup>a</sup>	50.1 ± 12.3	269.1 ± 34.0 <sup>a</sup>	856.3 ± 144.1 <sup>a</sup>
III	10	130.0 ± 14.5 <sup>ab</sup>	26.6 ± 9.4 <sup>b</sup>	211.2 ± 33.3 <sup>ab</sup>	716.7 ± 95.0 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.01$  vs I 组; <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs II 组.

### 3 讨论

胃黏膜微循环障碍是应激性溃疡发生的主要的病理生理过程. 胃黏膜血流量的调节机制十分复杂, 其中 ET 起着重要作用. 星状神经节阻滞 (SGB) 是一种临床上常用的神经阻滞技术, 其不仅对其支配范围内的疾病有治疗作用, 近来其治疗范围已涉及到机体神经、内分泌、免疫系统的某些疾病<sup>[18]</sup>. 研究表明, 中枢神经系统中主要是下丘脑和延髓对 GMBF 有影响, 下丘脑对 GMBF 的影响可能是由去甲肾上腺素介导的. 交感神经节后纤维分布于胃血管壁周围, 主要通过释去甲肾上腺素使 GMBF 减少, 导致 SU 的发生<sup>[12]</sup>, 此时行 SGB 其作用在于阻断、调理和改善了这种病理生理过程. 峯田昌之应用超声多普勒观察到: SGB 后人体腹腔动脉、肠系膜上动脉血流量增加<sup>[19]</sup>. 大鼠颈交感神经干离断可以模拟人类的星状神经节阻滞, 鼠 TCST 后, 表现为持续的眼裂狭小等这与人的 SGB 表现的上睑下垂相一致; 长期反复的 SGB 可产生与经 TCST 同样的结果. 切断颈上神经节前纤维 (颈交感神经干), 而保存颈上神经节可以保证节后纤维不变性, 是模拟人类 SGB 的较好的模型<sup>[20]</sup>. 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴及颈交感神经干 - 下颌腺轴在神经 - 内分泌 - 免疫系统的相互作用中起着重要作用. 啮齿类动物的颈交感神经干 - 下颌腺神经内分泌轴在应激情况下起着重要作用, 其各种多肽的释放是受交感神经控制的<sup>[21]</sup>. 本结果表明, 大鼠应激后胃黏膜血流量减少, 出现急性胃黏膜损伤. 而行颈交感神经干离断后, 应激大鼠胃黏膜血流量的下降较单纯应激组明显减少, 溃疡指数明显减少, 说明颈交感神经干离断可增加胃黏膜血流, 对胃黏膜的损伤有保护作用. 其原因与颈交感神经干离断降低胃部交感神经功能, 调理下丘脑<sup>[22]</sup>, 使机体的植物神经系统, 内分泌及免疫等功能保持正常, 维持恒常性机能活化有关.

ET 是血管内皮细胞分泌的由 21 个氨基酸残基构成的短链多肽, 是具有强大收缩血管作用的血管活性物

质, ET 增加通过收缩血管及增加渗出、减少循环血量等途径来降低胃黏膜血流进而引起胃黏膜损伤. 李兆申 et al<sup>[23]</sup> 研究发现, 在冷束缚应激诱发大鼠急性胃黏膜损伤的过程中, 内源性 ET 水平异常升高, 并通过其强烈的缩血管作用引起 GMBF 显著下降, 参与应激性溃疡的病理生理过程, 造成胃黏膜缺血、糜烂、溃疡损伤. 而特异性 ET-1 抗体及 ET-1 受体拮抗剂可有效地改善胃黏膜组织血液灌流, 减轻胃黏膜组织损伤程度, 起到保护胃黏膜组织的作用<sup>[24-26]</sup>. 我们发现浸水应激时大鼠血浆及胃黏膜组织 ET-1 明显增加, 且血浆 ET-1 与 GMBF 呈负相关, 相应的溃疡指数增加. 说明 ET-1 在应激性溃疡的发生中起着重要作用. 而行颈交感神经干离断后, 应激大鼠的血浆 ET-1 明显减少, 提示颈交感神经干离断保护胃黏膜与降低血中的 ET-1 有关. 至于应激大鼠胃黏膜组织 ET-1 含量异常增高, 可能为应激状态下胃黏膜组织 ET-1 mRNA 表达异常增加, 导致 ET-1 大量合成分泌的缘故, 段义民 et al<sup>[27]</sup> 通过放免组化法研究, 发现大鼠胃黏膜肌层血管内皮细胞、平滑肌细胞及胃黏膜上皮细胞的胞质中存在 ET-1 阳性物质, 且应激后 ET-1 阳性细胞表达数量与强度较正常对照组明显增加. 提示应激后胃黏膜组织局部可大量增加 ET-1 的合成、分泌, 从而参与 SU 的病理生理过程. 这也可能是两组应激大鼠间胃黏膜组织 ET-1 含量无显著差别的原因.

总之, 尽管动物交感神经节的解剖位置与人类有所不同, 然而, 我们的研究结果表明: 颈交感干离断可增加浸水应激大鼠胃黏膜血流量, 对胃黏膜损伤有保护作用. 大鼠浸水应激时血浆与胃黏膜组织 ET-1 均升高. 颈交感神经干离断对胃黏膜损伤保护作用的机制可能与其调节血浆及胃黏膜 ET-1 水平有关. 临床上, 早期行星状神经节阻滞是否可以降低应激性溃疡的发生率并减弱其严重程度尚待进一步研究.

### 4 参考文献

- 1 萧树东, 许国铭, 李兆申, 黄庭庭, 孙永华, 卢亦成, 杨兴易, 湛先保, 赵继宗, 王集生. 应激性溃疡防治建议. 中华医学杂志 2002; 82:1000-1001
- 2 乐桥良, 文晓冬. 大鼠应激性溃疡中一氧化氮的作用. 世界华人消化杂志 2000; 8:815-816
- 3 雷银雪, 湛先保, 李兆申, 许国铭. 酸及抗酸剂在应激性溃疡中的作用. 华人消化杂志 1998; 6:434-435
- 4 Liu GS, Huang YX, Li SW, Pan BR, Wang X, Sun DY, Wang QL. Experimental study on mechanism and protection of stress ulcer produced by explosive noise. *World J Gastroenterol* 1998; 4:519-523
- 5 Qui BS, Mei QB, Liu L, Tchou-Wong KM. Effects of nitric oxide on gastric ulceration induced by nicotine and cold-restraint stress. *World J Gastroenterol* 2004; 10:594-597
- 6 陈国裕, 王志荣, 陈锡美. 热休克蛋白在胃黏膜保护中的作用. 世界华人消化杂志 2002; 10:969-971
- 7 刘婧, 李兆申, 许国铭, 宛新建, 王雯. 细胞凋亡和增生在大鼠应激性溃疡发病中的作用. 中华消化杂志 2003; 23:595-598
- 8 张根葆, 钱大青, 孙俊, 秦兵, 徐玉兰. 银杏叶提取物对大鼠应激性溃疡的保护作用. 世界华人消化杂志 1999; 7:869-871
- 9 张国锋, 张明敖, 陈易人, 汪良. 内皮素、一氧化氮在内毒素血症

- 大鼠胃黏膜损伤中的作用. 世界华人消化杂志 2000;8(特刊8):24
- 10 孙波, 李兆申. 非甾体类抗炎药胃黏膜损伤及预防实验研究. 世界华人消化杂志 2000;8:271-275
- 11 许冠荪, 孙勇, 王振玖, 张道芹, 顾新建. 电针对应激大鼠胃黏膜血流量及跨膜电位差的影响. 华人消化杂志 1998;6:4-6
- 12 罗燕军, 于皆平. 胃黏膜血流变化的影响因素. 世界华人消化杂志 2001;9:671-674
- 13 秦名, 黄欲新. 针刺对胃黏膜保护作用及其机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2000;8:456-457
- 14 杨琦, 秦名, 黄欲新, 王景杰, 赵保民, 高巍, 王庆莉. 电针对应激大鼠胃黏膜血流及血浆 ET, NO, CGPR 的影响. 第四军医大学学报 2001;22:800-803
- 15 Kawano S, Tsuji S. Role of mucosal blood flow: a conceptual review in gastric mucosal injury and protection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(Suppl):D1-6
- 16 小川秀道. 星状神经节阻滞的继发(中枢)性作用: 家兔胃溃疡模型的实验研究. 疼痛学杂志 1994;2:152-153
- 17 孙大勇, 黄裕新, 褚自宏, 高巍, 王庆莉, 刘国实. 电针对狗胃黏膜血流量的影响及与血浆胃肠激素的关系. 华人消化杂志 1998;6:936-938
- 18 张丽红, 张秉钧. 星状神经节阻滞的机制. 国外医学·麻醉学与复苏分册 2003;24:79-81
- 19 Masayuki M, Yoshinori T, Mitsuaki M. Change of blood flow in celiac artery and superior mesenteric artery after stellate ganglion block. *Masui* 1993;42:1808-1812
- 20 张丽红, 董有静, 崔健君. 颈交感神经干离断对妊娠大鼠及胎鼠的影响. 临床麻醉学杂志 2003;19:91-93
- 21 Rougeot C, Rosinski-Chupin I, Mathison R, Rougeon F. Rodent submandibular gland peptide hormones and other biologically active peptides. *Peptides* 2000;21:443-455
- 22 Adachi M, Otsuki M, Akatsu M, Tase C. The effects of heat stimulation and cold stress on the rats with cervical sympathectomy. *Masui* 2003;52:1293-1299
- 23 李兆申, 段义民, 湛先保, 许国铭. 内皮素在大鼠冷束缚应激性溃疡中的作用. 解放军医学杂志 1999;24:15-17
- 24 段义民, 李兆申, 湛先保, 龚燕芳, 许国铭. 内皮素 -1 特异性抗体对应激性胃黏膜损伤的保护作用. 世界华人消化杂志 2003;11:990-993
- 25 Kuwahara K, Kitsukawa Y, Suzuki Y, Saito Y. Effects of several endothelin receptor antagonists on gastrointestinal transit of guinea pigs. *Dig Dis Sci* 2000;45:960-966
- 26 Krejci V, Hildebrand LB, Erni D, Sigurdsson GH. Endothelin receptor antagonist bosentan improves microcirculatory blood flow in splanchnic organs in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:203-210
- 27 段义民, 李兆申, 万维琴, 湛先保, 许国铭. 应激状态下胃黏膜组织内皮素 -1 水平及其免疫组化研究. 解放军医学杂志 2002;27:677-679

## World Journal of Gastroenterology 稿件管理

为了加快《World Journal of Gastroenterology, WJG》稿件管理的信息化、电子化进程, 提高办刊质量, 规范编辑工作流程, 提高工作效率, 我们成功开发了世界胃肠病学杂志社稿件管理系统, 并于 2003-04-15 投入使用, 来稿登记、稿件回执、稿件初审、二审(包括选择审稿专家和发送审稿通知书)、审稿意见、终审定稿、发送录用通知书、退稿、编辑加工、数据交换、网上投稿查询等, 全部实现了自动生成, 电子化处理. 作者在 WJG 网上投稿查询系统内提交用户名(第一作者)和密码(文章编号)后可查询到稿件的处理状态, 如编号、刊名、题名、作者、收稿日期、送审日期、接受日期、退稿日期、发票编号、待发表日期、入卷(期)和出版页码等在内的 28 个项目.