



XIANWEIWAIKE JIBEN LILUN YU CAOZUO

显微外科 基本理论与操作

主编 顾玉东



上海医科大学出版社

显微外科基本理论与操作

主 编 顾玉东

编写人员 (以姓氏笔画为序)

王 忠	王 涛	朱关珍	成效敏	李秋华
李笑天	张元芳	张高孟	陈德松	周良辅
郑天心	顾玉东	徐建光	黄爱玉	董人禾
虞 聪	蔡佩琴			

上海医科大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

显微外科基本理论与操作/顾玉东主编. —上海:
上海医科大学出版社, 2000. 2

ISBN 7-5627-0531-3

I. 显 II. 顾 III. 显微外科学 IV. R616.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 49599 号

责任编辑 冯 晓

责任校对 朱惠珍

显微外科基本理论与操作

主编 顾玉东

上海医科大学出版社出版发行

上海市医学院路 138 号

邮政编码 200032

新华书店上海发行所经销

上海新文印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 10.25 字数 249 000

2000 年 2 月第 1 版 2000 年 2 月第 1 次印刷

印数 1-3 000

ISBN 7-5627-0531-3/R·500

定价:22.00 元

如遇印、装质量问题,请直接与印刷厂联系调换

(地址:上海共和新路纪蕴路 14 号 邮编:200435)

目 录

第一章 显微外科发展史	1
第二章 显微外科基础理论	4
第一节 显微血管的功能解剖	4
第二节 显微血管吻合后的愈合过程	8
第三节 显微血管外科中的血液凝固机制	11
第四节 显微外科手术抗凝、解痉药物的应用	12
第五节 显微外科手术的生物力学问题	17
第六节 临床常用的血循环观察指标	21
第七节 实验室测定方法	24
第八节 血循环危象的表现与鉴别	26
第九节 组织移植血循环危象机制研究	27
第三章 显微外科基本操作	34
第一节 实验动物的术前选择和准备	34
第二节 实验动物的麻醉和取血方法	37
第三节 显微外科的设备和器材	41
第四节 显微外科技术的基础训练	50
第五节 大鼠血管吻合的技术操作	55
第六节 神经缝接的技术训练	61
第七节 淋巴管缝接的技术训练	63
第八节 组织移植	63
第四章 显微外科的临床应用与展望	74
第一节 显微外科技术在耳鼻喉及头颈外科中的应用	74
第二节 显微外科技术在眼科手术中的应用	86
第三节 显微外科技术在口腔颌面外科中的应用	104
第四节 显微外科技术在泌尿外科中的应用	109
第五节 显微外科技术在神经外科中的应用	112
第六节 显微外科技术在妇产科中的应用	144
第七节 21 世纪的显微外科展望	154

第一章 显微外科发展史

显微外科即外科医生在手术显微镜下进行的各类手术。医生借助于显微镜或其他光学放大镜可把手术部位放大几十倍,通过手术显微镜可非常清楚地看到本来看不见或看不清楚的细小血管、神经及其他组织,这样就大大提高了各类手术的质量,手术比较安全,还可避免和减少对正常组织的损伤,使以往不敢做和不能做的一些手术能够成功,从而使外科手术进入一个新的阶段。

1921年瑞典耳科医生 Nylén 和 Holmgren 首先使用手术显微镜做了内耳手术,以治疗耳硬化症。尔后欧美各国用于眼耳鼻喉科其他手术。1946年,美国 Peritt 应用此技术缝合角膜。由此可见,显微外科最初是应用于眼耳鼻喉科。目前该两科的手术 90% 以上均在手术放大镜下进行。由于手术部位被放大,使操作更精细、切除更彻底,正常组织保护良好,术后并发症少,疗效提高。1960年 Jacobson 与 Suarez 在手术显微镜放大下对直径为 1.6 ~ 3.2 mm 的细小血管进行缝合,获得了较高的通畅率。这是显微外科发展中一项重要的突破。

1961年 Lee 等对大鼠进行门腔静脉分流手术获得成功。1962年 Gonzales 等则用大鼠进行肾脏移植手术,1963年 Abbott 等亦用大鼠进行心脏移植手术,使实验外科进入小动物的实验阶段。由于动物小,操作方便,又可大量重复,不仅节约经费,而且获得的数据多,结论可靠,有利于实验外科的开展。

在我国显微实验外科的发展最早是在 20 世纪 60 年代初,由上海医科大学附属中山医院(以下简称中山医院)崔之义与汤钊猷,在自制的 10 倍手术显微镜下进行小血管吻合,并探讨了影响小血管吻合通畅率的各种因素,其后屠开元开展的狗断肢再植及王澍寰开展的兔耳再植,都为显微外科技术的发展,作了积极的贡献。从此显微外科技术在我国创伤外科、整形外科领域有突飞猛进的发展。

1963年上海市第六人民医院陈中伟、钱允庆等,为工人王存柏接好了完全断离的右前臂,在世界医学史上首先报道了断肢再植的临床经验。1964年波士顿 Malt 报道了 1 例他在 1962年再植的 12 岁男孩的上臂断离。1965年日本 Tamai 及北京积水潭医院王澍寰先后接活了断拇与断指。1965年美国 Buncke 在猴子的手上重建拇指获得成功。1966年上海医科大学附属华山医院(以下简称华山医院)杨东岳和中山医院汤钊猷,在临床上首先研究并成功地应用游离足趾移植再造拇指和其他手指。1967年英国 Cobbett 也成功地做了此类手术(脚趾→拇指 1969 年报道)。1980年 Morrison 应用拇甲瓣成功,1982年于仲嘉联合应用 Morrison 的拇甲瓣及趾移植为全手缺损再造拇指手指。

1964年 Smith 等在手术显微镜下进行周围神经的束膜缝合,提高了神经缝合的质量;1972年奥地利 Millesi 首创神经移植;1978年朱家恺也做了同类手术;1976年 Taylor 首创带

血管的神经游离移植获得成功;1980年顾玉东首创静脉蒂动脉化游离腓肠神经移植,在临床上获得良好效果;1980年意大利 Brunelli 应用神经肌肉再植,但临床疗效不明显。臂丛神经损伤是上肢最严重的伤残,20世纪60年代后期应用显微外科技术,才找到有效的治疗方法;1969年日本津山直一改良了英国 Sebbon 设计的肋间神经移位治疗臂丛神经根性撕脱伤获得成功;1970年顾玉东设计了膈神经移位;1972年日本 Kotani 设计了副神经移位;1980年意大利 Brunelli 设计了颈丛运动支移位;1986年顾玉东设计了健侧颈7神经移位,使臂丛神经损伤的治疗进入新阶段。

1970年日本 Tamai 首先在动物身上进行肌肉移植获得40%(40只狗)的成功;1972年华山医院也做了类似实验并获得成功;1971年 Thompson 首先将掌长肌和趾短伸肌移植到面部以治疗面瘫获得成功;1975年上海市第六人民医院也做了同类手术。

1972年日本 Harri 首创游离皮瓣移植获得成功;1973年华山医院也获得成功;1976年 Baudet 首先做游离肌皮瓣移植获得成功;1987年华山医院也移植成功;1979年沈阳杨果凡设计前臂皮瓣的应用进入发展高潮,目前全身可供应用的皮瓣已有70余种,其中,我国设计的有近10种。

1972年美国 Mclean 与 Buncke 首创游离大网膜移植修复头皮巨大缺损获得成功;1977年在北京积水潭医院也获得成功,并于1978年研究成功大网膜轴型皮瓣。

1974年澳大利亚 O'Brien 首创淋巴管静脉吻合获得成功,广州中山医学院也做成功同类手术;1975年澳大利亚 Taylor 首创游离腓骨移植;1977年陈中伟作了同类手术。Taylor、陈中伟又先后作了带皮肤的腓骨皮瓣移植;1977年华山医院首创带血管神经的异体全关节移植获得成功,但晚期疗效不理想;1978年 Finley 首先在动物身上研究骨膜移植获得成功;1979年北京积水潭医院应用于临床并获得成功。

显微外科技术虽然在五官科、眼科发展最早,但发展最快、成绩最显著则在创伤与整形外科领域,除此泌尿外科、神经外科、心血管外科也有较大的发展。

1966年 Smith 用于缝合输卵管获得较高的成功率,通畅率自50%上升至90%,再孕率自25%上升至75%~94%;1968年 Fernandes 用以吻合输精管,获得较高的成功率,通畅率自40%上升至94%,再孕率自10.9%上升至71.0%;1974年 Winston 用兔子作自体输卵管与卵巢移植获得妊娠;1976年广州中山医学院作异体卵巢移植获得初步成功;1976年 Silber 首创睾丸移植成功;1976年 Cohen 首创吻合血管神经的阴茎再植成功;1980年广州中山医学院也做成功同类手术;1979年广州第一军医大学移植阑尾、修补后尿道缺损获得成功。

1967年 Donaghy 用以吻合颅内、外血管,治疗闭塞性脑血管疾病获得成功;1976年新疆医学院也做了同类手术。目前神经外科的70%手术是在放大镜或手术显微镜下完成的,可以通过耳道摘除直径2cm以下的听神经瘤,死亡率由4%下降到0.9%,动静脉瘘的死亡率由10%下降到1%。

1968年 Green 用于移植一段血管重建冠心病的心肌血管,重建术获得成功。国外冠状动脉搭桥术占心血管外科手术的75%,每年在10万例以上,并利用背阔肌移位包裹心脏保护并加强心肌功能。

显微外科技术的发展尚依赖于显微器械及缝合材料的不断更新与精细,依赖于显微解剖的不断深入与配合,在这方面第一军医大学钟世镇作出了较大的贡献。为了提高组织移

植通畅率及移植后组织与器官的功能,国内外许多学者在 20 世纪 80 年代后期把重点放在基础研究与新技术开发上,临床应用也发生如下变化:①不带血管组织器官移植→带血管的组织器官移植;②带知名血管→带微小血管;③成人→胎儿;④自体→异体。

(顾玉东)

第二章 显微外科基础理论

第一节 显微血管的功能解剖

用显微外科技术吻合的血管口径一般为 0.2 ~ 3.0 mm,这类血管被称为显微血管,其管壁的基本结构相似,由内膜、中膜和外膜构成。

一、内膜层的组成与功能

内膜层为血管壁三层中最薄的一层,根据其组织构成又分内皮细胞、内皮下和内弹力纤维三层:

(一) 内皮细胞(endothelial cells, EC)

由单层扁平上皮细胞组成,内衬在血管壁的内腔表面,与血管腔内血液直接接触。近 20 年的研究表明,内皮细胞不仅是被覆于血管壁内表面的机械屏障,而且是机体重要的代谢与内分泌器官。

1. 内皮细胞对血管张力的调节 内皮细胞合成多种血管活性物质,通过旁分泌或自分泌形式作用于血管平滑肌细胞,调节血管张力。

(1) 内皮素:

1) 内皮素的发现及本质:内皮素(endothelin, ET)是 Yanagisawa 等于 1988 年从猪主动脉内皮细胞培养液中分离获得,由 21 个氨基酸组成,相对分子质量 2 600 左右,是目前研究发现的作用最强、持续最久的缩血管多肽。内皮素至少有 4 种亚型组成内皮素家族即 ET-1、ET-2、ET-3 和血管活性肠收缩肽,其缩血管的强度不同,ET-1 ≥ ET-2 > ET-3,ET-1 只由内皮细胞合成。内皮素具有广泛的生物学效应,除作用于心血管系统外,还引起呼吸、消化、泌尿、生殖等多个系统的平滑肌收缩。

2) 内皮素的生物合成、分泌与代谢:生理状态下内皮素的合成和释放量很低,血浓度仅为 0.5 ~ 5 pg/ml。内皮素的生物合成首先由内皮素基因转录成核不均 RNA(HnRNA),HnRNA 经剪切而成 mRNA, mRNA 翻译成含 203 个氨基酸残基的前肽原(preproendothelin, ppET), ppET 被内肽酶水解成具有 38(人)或 39(猪)个氨基酸残基的内皮素前体(大内皮素, big ET)再经内皮素转换酶(endothelin converting enzyme, ECE)加工成含 21 个氨基酸残基的内皮素。内皮细胞合成内皮素后以旁分泌和自分泌的方式作用于邻近的血管平滑肌细胞或直接进入血液循环成为一种循环激素。血浆内皮素的清除降解途径主要在肺、肾和血管平滑肌细胞。

3) 内皮素的受体:现已分离出三种内皮素受体,分别称之为 ETA, ETB 和 ETC。ETA 主要位于血管平滑肌细胞,司血管收缩功能,对 ET-1 及 ET-2 具有亲和性,对 ET-3 亲和性差。ETB 主要位于内皮细胞,与内皮依赖性舒张因子(EDRF)及前列环素(PGI₂)的释放有关,对三种内皮素的亲和性相同。内皮素受体主要存在于组织细胞的质膜上。同多数膜受

体一样,质膜上的内皮素受体密度也常发生上调及下调,这种调节可能是靶细胞调控内皮素生物学效应的重要环节之一。

4) 内皮素的作用机制:内皮素的作用机制目前还不是很清楚。一般认为内皮素与内皮素受体结合后激活质膜上一系列信号传递系统,主要包括:① PIP_2 系统。内皮素受体与 G 蛋白耦联并通过 G 蛋白进而与膜上磷脂酶 C (PLC) 耦联,PLC 活化后催化膜内侧的磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP_2)水解,生成甘油二酯(DG)及三磷酸肌醇(IP_3),DG 及 IP_3 均可充当第二信使,可迅速大量活化肌质网内结合 Ca^{2+} ,使胞质 Ca^{2+} 浓度迅速大幅度升高。② L 型 Ca^{2+} 通道。ET 与 ET 受体结合后不直接激活膜上 L 型 Ca^{2+} 通道,但能促进非选择阳离子通道开放。导致持续去极化,从而促使 L 型 Ca^{2+} 通道开放。③ Na^+ 、 H^+ 交换。内皮素受体激活后可启动 Na^+/H^+ 的交换,增加 Na^+ 的摄取,并进而推动 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换,促进 Ca^{2+} 内流。上述三个过程增加了胞质内游离 Ca^{2+} 浓度导致血管收缩,产生内皮素的快速效应。而胞质内 Ca^{2+} 的增高也激活了氯离子通道,引起氯离子外流增加,降低了跨膜电位,使膜外电荷由正变负,激活电压敏感的 Ca^{2+} 通道,使 Ca^{2+} 进一步内流,且内皮素与受体分离非常缓慢,因而产生了持续效应。

(2) NO:NO 是内皮细胞合成和释放的一种血管舒张物质,它不仅参与心血管和免疫等系统的功能调节,还可能是一类新型的神经递质。在此主要介绍 NO 在血管张力调节中的作用。

1) NO 的发现及本质:1980 年 Furchgott 等观察到,乙酰胆碱只能舒张内皮细胞完整的离体家兔胸主动脉,由此提出,乙酰胆碱刺激内皮细胞释放了一种未知的血管舒张物质,并将其命名为 EDRF。由于 EDRF 的半衰期很短,仅为 6~60 s,故早期一直未能弄清楚其化学本质。1987 年,Palmer 等证实 EDRF 就是 NO。

2) NO 的生物合成、释放及调节:目前对 NO 的合成途径还不很清楚,Palmer 等认为,内皮细胞以左旋精氨酸(L-arginine)和分子氧为底物,还原型辅酶 II (NADPH)提供电子,由黄素单核苷酸(FMN)、黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)和四氢嘌呤(BH_4)传递电子,在 NO 合成酶的催化下生成中间体对羟基 L-精氨酸,最终产生 NO 和左旋瓜氨酸。NO 在内皮细胞合成后迅速扩散入血或作用于血管平滑肌细胞。搏动性血流和血管切应力(shear stress)可能是生理调节 NO 释放的两个主要因素。内皮细胞通过胞膜上的血流切应力感受器,改变细胞膜上 K^+ 电导,从而导致细胞内 Ca^{2+} 增多, Ca^{2+} 通过钙调素激活 NO 合成酶以调节 NO 的合成。当血流切应力加大时,自内皮细胞的基膜侧释放的 NO,作用于邻近的平滑肌细胞。刺激内皮细胞释放 NO 的其他因素还有 5-羟色胺、ATP、ADP、缓激肽和 P 物质等。

3) NO 的作用机制:NO 舒张血管的可能机制主要由三部分组成:① 外源性刺激因素与内皮细胞上受体结合。② 内皮细胞生成并释放 NO。③ NO 进入靶细胞,通过提高细胞内 cGMP 水平以发挥血管舒张效应。

NO 的受体是鸟苷酸环化酶上的活性中心 Fe^{2+} ,当 NO 自内皮细胞释放到达平滑肌细胞后,可迅速与胞内的鸟苷酸环化酶上的亚铁血红素结合,形成 NO-亚铁血红素(NO-heme)复合物。这种 NO-heme 复合物与鸟苷酸环化酶的卟啉结合,导致构形改变,从而激活该酶,增加血管平滑肌细胞内 cGMP 浓度,cGMP 作为第二信使通过降低胞质 Ca^{2+} 浓度,活化 cGMP 依赖性蛋白激酶,导致内皮细胞依赖性血管舒张。因 NO 与亚铁血红素的铁有高亲和力,故血红蛋白和肌红蛋白均可抑制 NO 对鸟苷酸环化酶的激活作用。鸟苷酸环化酶抑制剂亚甲

蓝(美蓝)也可抑制 NO 的作用。因此血红蛋白和亚甲蓝常在实验中用作 NO 的抑制剂。

(3) 前列环素:前列环素(prostacyclin, PGI_2)是内皮细胞合成和释放的另一种血管舒张因子。1976 年 Mancada 等首先发现了前列环素,并证实前列环素是有效的血管舒张剂。内皮细胞含有前列环素合成酶,在此酶的作用下,内皮细胞能将血浆中的花生四烯酸代谢产物合成前列环素。内皮细胞不贮存前列环素,受刺激后随时合成,立即释放。被释放的前列环素或者在局部,或者进入血液循环到远处作用于平滑肌细胞,通过平滑肌细胞胞质内的 cAMP 介导,使平滑肌舒张。

2. 内皮细胞的抗凝和促凝功能

(1) 内皮细胞的抗凝功能:

1) 硫酸乙酰肝素蛋白多糖(HSPG):内皮细胞合成的 HSPG 部分释放到内皮细胞表面。HSPG 有两种重要功能,一种功能是能与抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)结合并加强 AT-Ⅲ的抗凝作用。另一种功能是 HSPG 带有强烈的负电荷,能阻止同样带有负电荷的血液有形成分(如血小板)与内皮细胞黏附。

2) PGI_2 :内皮细胞释放的 PGI_2 除有血管扩张作用外,还是强效的血小板抑制剂。 PGI_2 与血小板膜上特异性受体结合,刺激腺苷酸环化酶,使血小板内 cAMP 增多,抑制血小板的聚集和释放,同时还抑制血小板的促凝活性。尼古丁、阿司匹林等可抑制 PGI_2 的释放。

3) EDRF:内皮细胞释放的 EDRF 与血小板膜上受体结合后,增加血小板胞质内 cGMP,从而抑制血小板的聚集反应及其与内皮细胞的黏附作用。

4) 腺苷:内皮细胞可释放 ADP 和 ATP,并能迅速将 ADP 和 ATP 分解为 AMP 和腺苷。腺苷是一种强烈的血小板功能抑制剂。

5) 抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ, AT-Ⅲ):AT-Ⅲ是一种多功能的丝氨酸蛋白酶抑制物,除抑制凝血酶外,对因子 Xa、IXa、XIa、XIIa 等也有抑制作用。内皮细胞释放的 AT-Ⅲ与凝血酶形成 1:1 的复合物灭活凝血酶。

6) 组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA):t-PA 是一种丝氨酸蛋白酶,相对分子质量为 68 000。内皮细胞合成的 t-PA 对纤维蛋白有较高的亲和性,使 t-PA 能在纤维蛋白表面激活纤溶酶原,在局部发挥纤溶作用。

(2) 内皮细胞的促凝作用:

1) 血栓素 A_2 (TXA_2):内皮细胞合成少量的 TXA_2 。 TXA_2 有活化血小板和收缩血管的作用。凝血酶、ATP 和 ADP 等可刺激内皮细胞合成 TXA_2 。

2) 血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF):PAF 是一种强烈的血小板活化剂。凝血酶、血管紧张素Ⅱ和缓激肽等可刺激内皮细胞合成和释放 PAF。 PGI_2 则抑制 PAF 的合成。

3) von Willebrand 因子(vWF):vWF 主要在内皮细胞合成,贮存于 Peibel-Palade 小体内。内皮细胞释放的 vWF 在血浆中作为因子Ⅷ的载体蛋白在凝血过程中发挥作用,另外 vWF 还参与血小板的聚集和黏附功能。血流切变力、机械刺激、纤维蛋白和放射性等可使 vWF 的合成与释放增加;而地塞米松、 α -生育酚则抑制其合成和释放。

4) 组织因子(tissue factor, TF):TF 是内皮细胞合成的膜结合糖蛋白,在正常情况下,内皮细胞不表达 TF 活性。当血管壁受损伤或内皮细胞受刺激时,内皮细胞合成和表达大量的

TF。TF 和血浆中的因子 VIIa 结合,在 Ca^{2+} 存在下加速 VIIa 活化因子 X,同时活化因子 IX。因子 Xa 又反馈性地活化因子 VII 变成因子 VIIa,内皮细胞、因子 VII 和 IX 加速这一反馈过程。凝血酶、内毒素和血流切变力可增加 TF 活性。

5) 纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI):PAI 是一种单链糖蛋白,相对分子质量为 52 000。内皮细胞释放的 PAI 能与 t-PA 形成紧密的复合物,从而抑制 t-PA 的活性。

3. 内皮细胞的屏障功能 内皮细胞及其基膜是一层半选择性通透屏障,血管内的溶质分子通过该屏障转运有三条途径,分别为细胞旁扩散、穿细胞通道和胞内小泡介导途径。其中细胞旁扩散是主要途径。内皮细胞间存在紧密连接、中间连接和缝隙连接,内皮通透性主要受内皮细胞间的连接调控。在生理状况下,只有少量大分子物质(例如白蛋白)经穿细胞通道和胞内小泡介导途径转运至内皮外。而当内皮屏障功能受损时,由于内皮细胞间的裂隙形成,内皮通透性增高,内皮屏障对溶质分子的选择性通透作用丧失,许多大分子物质经细胞旁扩散转运至内皮外,从而导致组织水肿。

(二) 内皮下层

在内皮细胞的外周为一薄层疏松的结缔组织,其中主要成分为胶原纤维及成纤维细胞。胶原纤维为一强阳离子电荷,在其化学结构中含有 2 个活跃的不饱和氢链。这 2 个不稳定氢链极易与血小板膜上的氢链发生结合,因此胶原纤维是血小板凝集的激活物。胶原纤维这种理化特性与内皮细胞相反,有极强的血液凝固功能。因此在显微血管外科手术中,避免内皮下层胶原纤维的外露是预防血栓形成的重要环节。

成纤维细胞是体内生长最活跃的细胞,它本身除不断形成胶原纤维外,有些学者认为当内皮细胞损伤脱落后,该处的成纤维细胞能分化成新的内皮细胞,是损伤处内皮细胞再生的来源之一。

(三) 内弹力层

是血管壁内层与中层的交界组织呈环形,为一薄层弹力纤维所形成的膜,膜上有许多小孔。它的主要功能是维持血管弹性。

二、中膜层

中膜层在显微血管的动脉中是最厚的一层,主要含有 20~40 层平滑肌,这些平滑肌呈环形或螺旋形排列,平滑肌肌束之间夹有弹性纤维、胶原纤维与成纤维细胞。在静脉中此层内平滑肌组织较少。正常血管平滑肌细胞的收缩与松弛受神经与体液的调节。肌细胞膜上鸟苷酸环化酶首先被激活,肌细胞外游离 Ca^{2+} 进入肌细胞内。当胞质内 Ca^{2+} 浓度超过 $0.5 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ 时,肌纤维中的肌宁蛋白与肌球蛋白的主体结构发生变化,使肌球蛋白(粗肌丝)与肌动蛋白(细肌丝)结合,引起肌丝滑动,肌肉收缩。肌肉收缩时释放的 ATP 激活了肌细胞膜腺苷酸活化酶,使肌细胞内游离 Ca^{2+} 排到细胞外,当胞质内 Ca^{2+} 浓度在 $0.5 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$ 以下时,肌宁蛋白与肌球蛋白恢复了原来的主体结构,从而阻止肌球蛋白与肌动蛋白结合,肌丝间的关系恢复,肌肉松弛(图 2-1)。

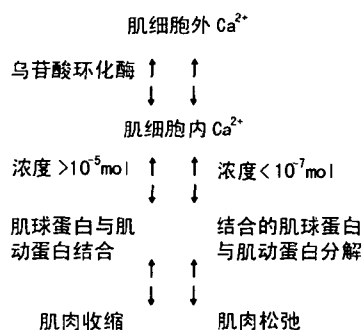


图 2-1 平滑肌细胞收缩与松弛的生化机制

上述平滑肌收缩的生化机制指出:

(1) Ca^{2+} 在肌细胞内的浓度是影响平滑肌细胞收缩与松弛的主要调节因素。显微血管手术中所遇到的血管痉挛,从本质来看可以认为是血管平滑肌细胞胞质内 Ca^{2+} 浓度维持在高水平的结果。

(2) 平滑肌细胞膜上的鸟苷酸环化酶是使细胞外 Ca^{2+} 进入细胞内的主要酶系统。凡促进鸟苷酸环化酶活性的物质均有使平滑肌收缩的作用,如血小板内所含的缩血管物质(肾上腺素、5-羟色胺、前列腺素 E 等);凡抑制鸟苷酸环化酶活性的物质,因阻止了 Ca^{2+} 通过细胞膜进入肌细胞,降低了细胞内 Ca^{2+} 浓度,从而使肌细胞松弛,有扩张血管的作用,此类物质如普鲁卡因、利多卡因和妥拉唑林等。

(3) 平滑肌细胞膜上存在着的腺苷酸活化酶即 Ca^{2+} -ATP ase,是使细胞内 Ca^{2+} 流出细胞外的主要酶系统。凡增加此酶活性的物质如罂粟碱、利血平、氨茶碱等均有血管平滑肌松弛的作用,凡抑制此酶的物质如血小板所释放的 ADP 则有血管收缩作用。

三、外膜层

血管外膜层的主要功能是维持血管的正常形态,其成分为结缔组织,其中胶原纤维及弹性纤维呈纵形排列。在口径较粗的血管外膜层内含有散在的纵形平滑肌束。弹性纤维在近中膜层处集中形成外弹力膜,作为中膜与外膜的分界。外膜中有血管壁的营养血管、淋巴管及调节血管张力的丰富的神经纤维。因此在进行显微血管手术时,过度地剥离外膜对血管壁的营养供应是有害的,但如果外膜中的胶原和神经纤维进入血管腔内,则是强烈的促凝与致痉因素,因而在血管吻合口处应彻底剥离外膜。

第二节 显微血管吻合后的愈合过程

一、血管吻合后血管壁的组织学变化

显微血管吻合后,血管壁各层组织均会发生相应的病理改变,缝合的技术水平不同,病理变化的程度各异。动脉的变化比静脉发生早,而且更明显。

(一) 动脉

1. 术后 24 h 血管壁的变化

(1) 内膜层:

1) 吻合口四周内皮细胞呈损伤性变化,内皮细胞肿胀、部分脱落。

2) 内皮下层呈细胞浸润及创伤性增生反应。内弹力膜层消失。

(2) 中膜层:平滑肌细胞发生变性坏死。

(3) 外膜层:呈细胞浸润及创伤性增生反应。

2. 术后第 3 天血管壁的变化

(1) 内膜层:

1) 在内皮细胞脱落区开始出现新生的内皮细胞。新生的内皮细胞,可来自邻近吻合口的正常内皮细胞的增殖,这类新生的内皮细胞其抗凝、解痉功能好;也可来自内皮下层成纤维细胞的分化。还有报道来自平滑肌细胞、血液中单核细胞或血小板的演变。

2) 内皮下层:细胞浸润现象开始减少,结缔组织继续呈增生性反应。

3) 内弹力膜层仍消失。

(2) 中膜层:平滑肌细胞继续呈变性坏死反应。

(3) 外膜层:细胞浸润减少,结缔组织继续呈增生性反应。

3. 术后第 5~7 d 血管壁的变化

(1) 内膜层:

1) 新生的内皮细胞已越过血管吻合裂隙的血栓表面开始覆盖缝线。新生内皮细胞的生长速度取决于实验动物种类、动物年龄及缝合质量。

2) 内皮下层:细胞浸润已消除,内皮下层是继续增生抑或开始消退,主要取决于吻合口的缝合质量。创伤严重,缝合质量差,异物反应多者,内皮下层可明显增生,引起管腔狭窄或继发性吻合口闭塞。

3) 内弹力膜层重新出现,是内膜层修复基本完成的标志。

(2) 中膜层:平滑肌变性坏死范围缩小,邻近平滑肌细胞出现增殖现象。肌细胞间结缔组织、成纤维细胞增生。

(3) 外膜层:若创伤程度轻,剥离范围小,外膜层的创伤反应在 1 周时已开始消退。

4. 术后第 2 周血管壁的变化

(1) 内膜层:

1) 内皮细胞完全恢复正常。

2) 内皮下层反应已消退。

3) 内弹力膜层恢复正常。

(2) 中膜层:原平滑肌坏死已被结缔组织所替代,并且范围逐渐缩小,邻近平滑肌细胞进一步增生。

(3) 外膜层:已恢复正常。

5. 术后第 8 周血管壁的变化

(1) 内膜层:内皮细胞、内皮下层、内弹力膜层恢复正常。

(2) 中膜层:除残留少量瘢痕组织,已被增生平滑肌细胞所替代。标志着中膜层修复的完成,形成动脉瘤的机会已不存在。

(3) 外膜层:完全恢复正常。

(二) 静脉

静脉吻合后的修复过程与动脉类似,但修复速度明显慢于动脉,常常在术后 4~6 周,吻合口的缝线与壁层血栓的表面才被内皮细胞逐渐覆盖。静脉中层平滑肌较少,其内膜下的增生也不如动脉明显。静脉的血流速度较缓慢,血流对壁层血栓的冲刷力小,故静脉的壁层血栓多于动脉。在静脉吻合口常常可见部分管壁坏死,但并不影响血管通畅。

有关血管壁组织正常结构与修复方式见表 2-1。

二、显微血管吻合后血管内皮扫描电镜的观察

扫描电镜下可以动态观察血管吻合口内皮的愈合过程,根据吻合口处覆盖的成分不同,可把这个过程分为初期、中期和后期三个阶段。

(一) 血管内皮的愈合初期

血管内皮的愈合初期是指从完成血管吻合至血管通血后 2 h 内。在此期内,吻合口的针孔及裂隙被大量血小板吸附充填,称血小板充填期,是内皮细胞修复的最初过程。血小板吸附充填,在生理功能上堵塞漏隙,保证血流通畅。血小板在局部充填也为内皮细胞愈合提

供了营养与修复物质。但血小板过度地吸附与集聚则会产生不利影响,最后可导致吻合口血小板血栓形成,阻塞吻合口。

表 2-1 显微血管壁组织的结构、功能与修复方式

血管壁层次	组织成分	供氧途径及耐缺氧能力	合成血管活性物质	修复方式与速度	主要功能	临床意义
(1)内膜层 内皮细胞	内皮细胞	由血液直接弥散提供氧及营养物质,耐缺氧能力最低	最强	变性坏死、脱落,由邻近内皮细胞或内皮下层成纤维细胞再生 3d 开始,7d 左右完成	调节血管张力和凝血功能,防止血液中有形成分(如血小板)吸附	保护内皮细胞的抗凝解痉功能,是显微外科的重要原则
内皮下层	胶原纤维,成纤维细胞	主要由血管壁营养血管末梢支供应,耐缺氧能力极强	有	细胞浸润,成纤维细胞增生, 7d 完成	血管损伤后的凝血功能为支持组织,修复损伤	减少胶原纤维外露,是预防血管内血栓形成的重要环节
(2)中膜层	平滑肌	由血管壁营养血管供氧,血供较丰富,耐缺氧能力较低	有	变性、坏死,瘢痕替代,由邻近平滑肌细胞、成纤维细胞再生, 4~8 周完成	改变血管口径,调节器官及组织的血流量	减少平滑肌损伤程度及缺氧时间,是预防血管痉挛的重要措施
(3)外膜层	疏松结缔组织,内含血管壁的淋巴、血管及神经组织	由血管壁营养血管末梢支供应,耐缺氧能力较强	最小	细胞浸润,成纤维细胞再生 5~7d 完成	血管壁的支持组织,营养血管壁液	血管吻合时,外膜剥离不宜过多,以免影响血管壁的营养及血管吻合后的再生能力

影响吻合口处血小板吸附量的因素有针孔大小、内皮细胞损伤的范围与程度(包括机械性损伤及缺血性损伤)。

血小板的吸附过程在通血后 15~30 min 内最为明显,故手术后 30 min 左右是血管内形成血栓的好发时期。减少缺血时间、良好的操作技术与精细的缝合器械,是防止血栓形成的关键因素。

(二) 血管内皮的愈合中期

血管内皮的愈合中期是指血管通血后 2~48 h。在此期间,血小板通过激活血浆中的凝血酶原,从而使纤维蛋白原转变为纤维蛋白,在血小板表面形成许多丝状结构,使吻合口处的血小板充填物逐渐被纤维素所覆盖,称为纤维素覆盖期。

该期形成血小板血栓的机会已明显减少,但纤维素尚能网罗血液中的血细胞而形成混合血栓,特别易发生在血流缓慢的静脉吻合口处。

(三) 血管内皮的愈合后期

血管内皮的愈合后期是指血管通血 48 h 后至术后 2 周。此期吻合口四周内皮细胞沿纤维素爬行生长,称为内皮细胞生长移行期。在术后 72 h,吻合口已有 47% 的面积被内皮细胞覆盖。当一个吻合口几乎有一半针孔与裂隙被内皮细胞覆盖时,其再形成血栓的机会已很少。因此,随着时间的推移,内皮细胞生长越多,细胞越成熟,血栓形成的可能性越小。多数吻合口在 10~14 d 完成内皮细胞覆盖。内皮细胞生长速度同样与内皮细胞遭受损伤

的程度与范围有关。保护内皮细胞是维持血管吻合口通畅的最关键的因素。

三、影响血管吻合后愈合过程的有关因素

关于血管(动、静脉)切断再吻合后的愈合过程,国内外学者都做了大量的研究工作,但其结果却有很大差异。这些差异的产生可能与下列因素有关。

(一) 实验动物的类型

因实验动物的类型不同,血管断伤后的愈合能力也不一样。一般说来,动物越低等,血管损伤后的再生能力越强,生长速度越快。常用实验动物血管损伤后的再生能力依次为:大鼠>小鼠>家兔>猪>猿猴。

(二) 实验动物的年龄

实验动物越幼小,则其血管断伤后的愈合过程越快。

(三) 实验操作者缝合技术的精细、熟练程度

血管吻合时操作所致创伤越大,修复时间越长,严重者可导致实验失败。

(四) 器械和缝线

实验中所用的器械和缝线的精细程度及质量尤为重要。

(五) 实验结果的观察手段

肉眼观察较粗糙,光学显微镜观察较细致,但受到切片部位的影响,观察往往不全面;透射电子显微镜的观察虽更细致但局限性更大;扫描电子显微镜观察是目前观察血管愈合过程较理想的方法。

(王 涛 顾玉东)

第三节 显微血管外科中的血液凝固机制

抗凝与溶栓治疗在显微外科领域里十分重要,有关血液凝固与血栓溶解的机制十分复杂,近年来抗凝与溶栓治疗的进展又十分迅速,对此不可能作全面介绍,现就与显微外科有关的资料简述如下。

血管损伤(吻合)部位的血液凝固过程可分为三期,即血管收缩期、血小板吸附期和血液凝固期。

一、血管收缩期

此系损伤是对血管平滑肌的直接作用,血管越细,反应越明显,这是直径在 0.1 mm 以下血管的主要止血过程。

二、血小板吸附期

血管损伤处内皮细胞呈损伤电荷(正电荷)及胶原纤维的外露,这些均可吸附血小板。血小板膜上的环氧化酶使花生四烯酸转变为前列腺素(PGE)² 其功能使血管壁平滑肌进一步收缩。血小板膜上的血栓素合成酶,使(PGE)² 进一步转变为血栓素 A₂(TXA₂),后者促进吻合口处血栓的形成。血小板从致密体内进一步释放 ADP、5-羟色胺和儿茶酚胺,其中 ADP 为血小板聚集催化剂,进一步促进血小板在吻合口聚集与释放,后两者为强烈的血管收缩剂,从而使血管吻合口处呈持续痉挛状态。血小板黏附、聚集、释放是吻合口形成血小板血栓的重要阶段。对口径在 2 mm 以内的小动脉而言,血小板血栓(又称为白血栓)足以使吻

合口栓塞而阻断血供。

三、血液凝固期

血小板在凝血过程中最重要的反应是释放出凝血活酶(凝血因子Ⅲ),激活了凝血过程。使血浆中处于稳定的凝血酶原激活后形成凝血酶。在凝血酶的作用下,使血浆中处于稳定的纤维蛋白原被激活成纤维蛋白。纤维蛋白沉集在损伤的内皮细胞及血小板表面,网罗血液中有形成分,形成混合血栓(又称红血栓),这是大多数吻合口栓塞的病理基础。在血栓形成的早期,若即时合理使用溶栓治疗可使纤维蛋白溶解,达到溶栓的效果。但若治疗不当,如时机延误或剂量不足,血小板最后释放的蛋白收缩酶使血栓收缩形成不可逆的栓塞,则溶栓治疗无效,只有通过手术及时取出栓子或切除吻合口才能重建血供,保证组织成活。

因此,在吻合口血栓形成过程中,血小板从最初血管平滑肌收缩,至血小板吸附、聚集、释放、血小板血栓形成,最终激活凝血过程形成混合血栓及血栓的收缩都发挥了重要作用,可以把血小板视为血栓形成的关键因素。从血液凝固的角度可以认为,在血管吻合处存在内皮细胞的抗凝功能与血小板细胞的凝固功能的平衡状态,保持血管吻合口血流通畅。当内皮细胞抗凝功能低于血小板凝固功能时,则血管吻合口形成血栓;当血小板凝固功能低下时,吻合口不能形成生理性栓子阻止吻合口裂隙,则吻合口发生漏血或出血。因此,从血液凝固的角度,防止显微外科血管吻合口血栓形成的关键是:①保护血管吻合口处内皮细胞的抗凝功能;②限制血管吻合口处血小板过度的吸附、聚集与释放。

第四节 显微外科手术抗凝、解痉药物的应用

一、抗凝、解痉药物的应用问题

(一) 一般抗凝药物的应用问题

一般抗凝药物是指手术中局部应用 0.5% ~ 2% 普鲁卡因肝素钠溶液及术后全身用的右旋糖酐 40 及丹参药物。这些药物的抗凝解痉作用已得到公认,而且作用缓和,不良反应小,这类药物的临床应用的理论根据是:

1. 创伤及手术后全身血液凝固性升高 这种变化是机体对创伤及手术的保护性生理反应,已被许多实验所证实。这些变化包括创伤及手术后肾上腺素介质的释放;血小板黏着度升高;血液凝固物质的增加。一般认为这种改变在术后 24 ~ 48 h 达高峰,这和临床观察血循环危象发生的高峰基本一致(表 2-2)。因此,适当应用一些一般性抗凝药物消除或抑制这个高峰的出现,对减少血循环危象的发生是有利的。

表 2-2 手术前后血凝变化的比较

测定项目	例数	术前	术中 2 h	术后 24 h	术后 72 h
KPTT(s)	50	42.1	35.8	37	36.7
AT-Ⅲ (%)	50	95.8	66.8	71.7	90.9
血浆素原(u/ml)	50	7.63	6.68	6.67	7.35
BPL(× 10 ⁹ /L)	20	193	154	153	198
PAcT (%)	10	71.3	76.4	72.8	70.8

注: KPTT——白陶土部分凝血活酶时间; AT-Ⅲ——抗凝血酶-Ⅲ;
血浆素原——纤维蛋白溶酶原; BPL——血小板计数;
PAcT——血小板黏附性试验

2. 显微外科手术局部血液凝固性升高的因素 显微血管外科手术中所缝接的血管口径一般在 1~3 mm 之间,这些血管在组织上具有明显肌层,故称为肌性血管。它对各种物理化学刺激具有高度敏感性,极易发生痉挛。按血流动力学的 Poiseuille 公式:

$$F = \frac{\pi r^4 (P_1 - P_2)}{8\eta l}$$

从它的观点来看,显微血管外科中血管口径越细则血流量越小,血流量的大小可以看成是吻合口处血流对血栓栓子冲刷力的大小。因此,所缝接的血管越细,栓子被冲刷的机会越少,形成血栓的机会就越大。动物实验亦证实血管口径越细,血管受创伤后凝固能力越强,实验结果见表 2-3。

表 2-3 兔皮下微血管切断后血液凝固时间

血管口径 (mm)	血管数	血液凝固时间		P 值
		正常范围	平均值	
0.10	25	29s ~ 3min16s	1min15s	
0.15	25	45s ~ 3min56s	2min30s	< 0.01 *
0.20	25	59s ~ 5min30s	2min45s	< 0.01 **

* 血管口径 0.10 mm 与 0.15 mm 组 t 检验

** 血管口径 0.15 mm 与 0.20 mm 组 t 检验

另外,血管越细,缝合处血管内皮细胞创伤的面积相对就越大,吻合口发生血栓机会也就越大,如口径 1 mm 血管缝 6 针与口径 2 mm 血管缝 12 针相比较,在血管周面上,内皮细胞创伤所形成的血小板吸附点密度,前者是后者的 2 倍。因此,对显微血管外科手术时及手术后适当应用一般性抗凝、解痉药物,克服局部吻合口血凝倾向,理论上也是合理和必要的。

3. 抗凝、解痉药物的应用方法

(1) 手术时:0.5% ~ 2% 普鲁卡因溶液或普鲁卡因加肝素钠溶液(2% 普鲁卡因溶液 200 ml 加入肝素钠 50 mg)局部滴注。吻合血管前 30 min 开始静脉滴注低分子右旋糖酐 40。

(2) 手术后:双嘧达莫(潘生丁)25 mg 及硝苯地平 10 mg 口服,每日 3 次。500 ml 右旋糖酐 40 内加丹参 16 ~ 24 g,每口 2 次,5 ~ 7 d 即可。

(二) 游离组织的灌注问题

游离组织在血供断离后,再植前有条件者均应进行灌注,其优点如下:

1. 清除微循环内的积血 除非在短期内接通血管,否则长时间积聚在微循环内的血液成分易与微循环中的缺氧内皮细胞发生黏附、凝结,对微循环的重建是有害的。

2. 游离组织内血管的抗凝、解痉处理 游离组织内血管因受缺氧以及失神经支配的双重影响,对血液中微量肾上腺素介质具有超敏现象,致使游离组织内去神经血管发生高度痉挛,应用抗痉挛药物进行灌注可以消除这种超敏现象。

3. 判断血管床是否损伤 通过对游离组织灌注进行血管床通畅性试验,判断在解剖时血管床是否受到损伤,这是影响组织成活的关键之一。作者通过对游离组织的灌注,观察灌注时阻力的大小,静脉回流的有无、多少及快慢,从而判断游离组织血管床的通畅性。

4. 灌注方法 用 4 号平针头插入动脉断端内,在慢速(1 ml/min)条件下进行下述药物