

# Kết quả nghiên cứu ghép ruột thực nghiệm tại Bộ môn Phẫu thuật thực hành, thực nghiệm - Học viện Quân y

## Research results of experimental intestinal at Practical and Experimental Surgery Department - Military Medical University

Đỗ Xuân Hai, Nguyễn Xuân Kiên

Học viện Quân y

### Tóm tắt

*Mục tiêu:* Nghiên cứu xây dựng mô hình ghép ruột và đánh giá một số kết quả sau ghép 24 giờ. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu giải phẫu, xây dựng mô hình ghép ruột theo mô hình ghép hội chứng ruột ngắn trên động vật lớn gồm lợn và chó. *Kết quả:* Xây dựng thành công mô hình ghép ruột từ nguồn cho sống và từ nguồn truyền rửa đa tạng, kết quả về kỹ thuật ghép miệng nối ruột và mạch máu là tốt, sau 24 giờ thất bại 1 trường hợp ghép ruột toàn bộ. *Kết luận:* Kích thước ruột và mạch máu trên động vật lớn phù hợp để xây dựng các mô hình nghiên cứu ghép ruột thực nghiệm. Kết quả sống sau ghép 24 giờ (11/12) chiếm 91,7%. Đây là cơ sở khoa học đầu tiên, quan trọng triển khai nghiên cứu ghép ruột trên người.

*Từ khóa:* Mô hình ghép ruột, ghép ruột thực nghiệm.

### Summary

*Objective:* To study and build a model of intestinal transplantation and evaluate some results of this model after 24 hours of transplantation. *Subject and method:* Anatomical study, building an intestinal graft model according to the short bowel syndrome graft model in large animals including pigs and dogs. *Result:* Successfully built an experimental intestinal transplantation model from living sources and from multi organs procurement, the results of intestinal and vascular grafting techniques were good, after 24 hours of failure, 1 whole bowel transplant. *Conclusion:* The size of the small intestine and blood vessels in large animals is suitable for building experimental intestinal transplantation research models. Survival results after transplantation 24 hours (11/12) accounted for 91.7%. This is the first and important scientific basis for implementing human intestinal transplantation research.

*Keywords:* Intestinal transplant model, experimental intestinal transplantation.

### 1. Đặt vấn đề

Ghép ruột thực nghiệm có vai trò rất quan trọng trước khi triển khai ghép ruột trên người nhằm đánh giá sự chuẩn bị, tổ

chức và hiệp đồng trong tạng. Bên cạnh đó, ghép ruột thực nghiệm giúp rèn luyện kỹ năng, xây dựng mô hình ghép ruột và nghiên cứu cơ bản một số vấn đề về ghép ruột đặt ra. Các báo cáo từ Đại hội lần thứ 16 của Hội Phục hồi chức năng ruột và ghép ruột thế giới năm 2019 tổ chức tại Paris (CIRTA 2019) cho thấy: Ghép ruột là

*Ngày nhận bài:* 16/5/2023, *ngày chấp nhận đăng:* 8/6/2023

*Người phản hồi:* Đỗ Xuân Hai,

*Email:* [doxuanhai@ymmu.edu.vn](mailto:doxuanhai@ymmu.edu.vn) - Học viện Quân y

lựa chọn hàng đầu cho các bệnh nhân suy chức năng ruột hoàn toàn và đến nay có khoảng 3.000 trường hợp ghép ruột với tỷ lệ sống thêm sau ghép 1 năm, 5 năm và 10 năm lần lượt là 76%, 56% và 43% [1]. Các nguyên nhân thất bại trong ghép ruột bên cạnh các vấn đề thải ghép và nhiễm khuẩn thì yếu tố kỹ thuật cũng rất quan trọng, bởi do ruột là tạng có nhu động nên những rối loạn nhu động có thể ảnh hưởng trực tiếp đến miệng nối ruột, mạch máu và sự tồn tại của ruột ghép [2], [3], [4]. Chính vì vậy, nhằm tìm hiểu về mô hình ghép ruột và kết quả sau ghép ruột ở động vật lớn, nghiên cứu này nhằm: *Xây dựng mô hình ghép ruột tương tự với mô hình ghép trên người và đánh giá một số kết quả sau ghép trong 24 giờ.*

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

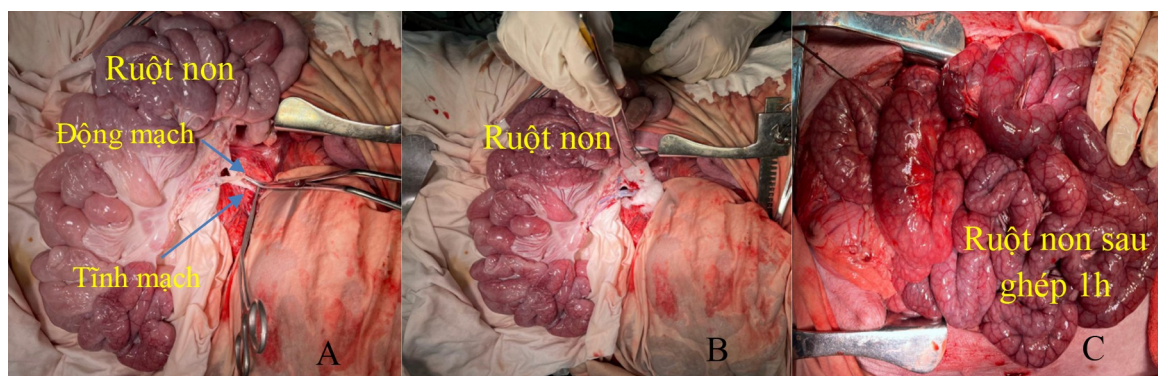
Gồm 12 lợn và 12 chó trưởng thành, khỏe mạnh, theo tiêu chuẩn nghiên cứu về động vật của Học viện Quân y.

### 2.2. Phương pháp

Nghiên cứu một số đặc điểm giải phẫu và xây dựng mô hình ghép ruột thực nghiệm: 6 lợn tiến hành phẫu tích lấy đoạn ruột theo mô hình lấy ruột từ nguồn cho sống. 6 chó tiến hành lấy ruột theo phương pháp truyền rửa lấy đa tạng.

Ghép ruột 6 lợn và 6 chó nhận theo mô hình nghiên cứu ghép ruột tương tự mô hình ghép ruột đơn thuần trên người: Động mạch, tĩnh mạch ruột hiến nối vào động, tĩnh mạch hệ cửa “mesenteric/ portal” hoặc nối vào hệ chủ “systemic” [5], [6].

Biến số nghiên cứu gồm: Giải phẫu đại thể vùng bụng; Kích thước ruột non: Chiều dài (m), đường kính (cm); Đặc điểm mạch máu: Dài (cm), đường kính (mm); Tình trạng miệng nối, tình trạng ruột ghép (giờ thứ 1, 6, 12 và 24) đánh giá bằng thang điểm từ 1 đến 5: 1+ (tốt), 2+ (trung bình), 3+ (xấu), 4+ (hoại tử). Ngoài ra, đặc điểm miệng nối ruột (giải phẫu đại thể) và tỷ lệ sống, nguyên nhân thất bại.



Hình 1. Ghép ruột trên lợn (kẹp mạch - A, thả clamp - B và C)

## 3. Kết quả

### 3.1. Một số đặc điểm giải phẫu và xây dựng mô hình ghép ruột thực nghiệm

Đặc điểm giải phẫu ngoại khoa vùng bụng của lợn tương tự giống với giải phẫu của người, tuy nhiên khác đặc điểm này trên chó có nhiều khác biệt so với người, đặc biệt là sắp xếp quai ruột và đại tràng.

Bảng 1. Một số đặc điểm ruột non và mạch nuôi

Đặc điểm	TB ± SD
----------	---------

		Lợn (n = 6)	Chó (n = 6)
Chiều dài ruột (m)		17,6 ± 0,6	6,5 ± 0,3
Đường kính ruột (mm)		2,7 ± 0,2	2,2 ± 0,1
Động mạch mạc treo tràng trên - SMA (cm)	Chiều dài	3,8 ± 0,5	3,6 ± 0,4
	Đường kính	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Động mạch mạc treo tràng dưới - IMA (cm)	Chiều dài	3,7 ± 0,3	3,5 ± 0,3
	Đường kính	0,5 ± 1,5	0,4 ± 0,2

Kích thước ruột và mạch máu phù hợp để xây dựng các mô hình ghép ruột từ nguồn cho sống và nguồn cho chết não tương tự ở trên người.

Đặc điểm mạch máu ruột non: Động mạch nuôi dưỡng ruột non ở chó chủ yếu là SMA, ở trên lợn gồm SMA và IMA. Tĩnh mạch mạc treo tràng trên đổ về tĩnh mạch cửa. Với phân vùng nuôi dưỡng ruột non ở trên chó SMA nuôi dưỡng toàn bộ ruột non và trên lợn phân 2 vùng rõ rệt:

Vùng 1: Nguồn nuôi là SMA nuôi một chiều dài ruột từ 10-14m, nên ruột thường được lấy từ dây chằng treiz khoảng 2-4m

đảm bảo tốt nuôi dưỡng sau ghép - xây dựng mô hình ghép ruột từ nguồn cho sống (ITLD 1).

Vùng 2: Nguồn nuôi là IMA có thể lấy một đoạn ruột khoảng 1,5-2m gần manh tràng, lưu ý tránh làm tổn thương nhánh nuôi manh tràng - có thể xây dựng mô hình ghép ruột từ nguồn cho sống (ITLD 2).

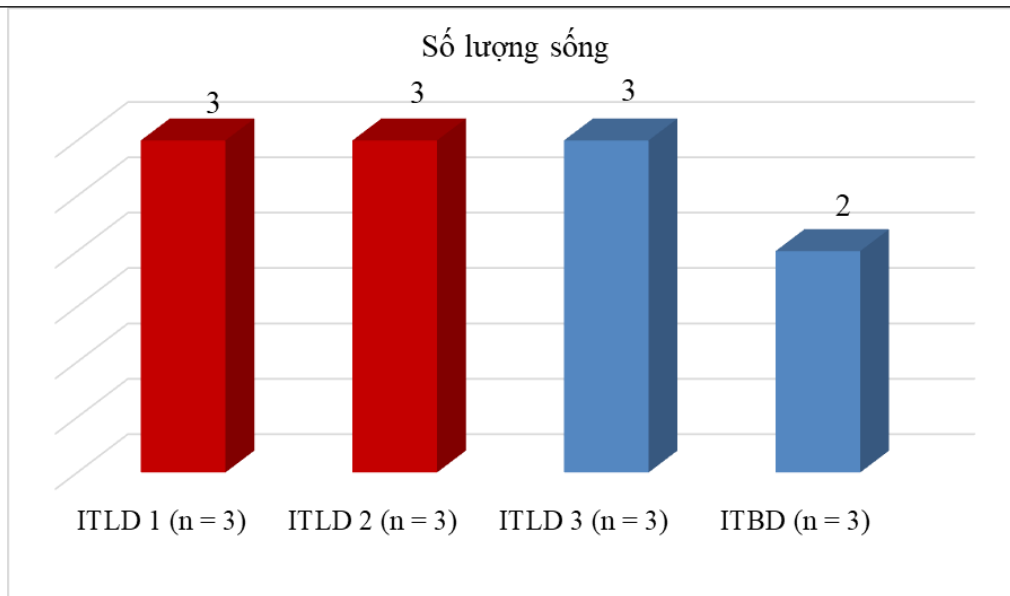
Với mô hình trên chó có thể tạo mô hình lấy 1 đoạn ruột non (ITLD 3) hoặc lấy toàn bộ ruột non (ITBD) như mô hình lấy ruột từ nguồn cho chết não.

### 3.2. Một số kết quả sau ghép ruột theo các mô hình ở giờ thứ 24

**Bảng 2. Kết quả ghép ruột theo mô hình giờ thứ 24**

Chỉ số		Mô hình ghép ruột			
		ITLD 1 (n = 3)	ITLD 2 (n = 3)	ITLD 3 (n = 3)	ITBD (n = 3)
Miệng nối mạch máu	Động mạch	1+	1+	1+	2+
	Tĩnh mạch	1+	1+	1+	2+
Miệng nối ruột	Đầu tới	1+	1+	1+	1+
	Đầu đi	2+	1+	1+	1+
Tình trạng ruột		1+	1+	1+	3+

Xây dựng các mô hình ghép ruột trên 2 động vật này phù hợp với điều kiện nước ta với tỷ lệ thành công sau ghép cao: Các miệng nối và ruột sống tốt. Tuy nhiên, mô hình ghép ruột toàn bộ lấy từ nguồn truyền rửa đa tạng sau ghép sống 2/3.



**Biểu đồ 1.** Số động vật sống sau ghép ruột 24 giờ

Kết quả ghép ruột sau ghép 24 giờ là tốt ở các nhóm ghép đoạn ruột lấy từ nguồn cho sống, ở nhóm ghép ruột toàn bộ với mô hình lấy ruột từ nguồn truyền rửa đa tạng 1 ruột ghép với biểu hiện thiếu máu và hoại tử.

#### 4. Bàn luận

##### 4.1. Đặc điểm giải phẫu và xây dựng các mô hình ghép ruột

Phẫu tích xác định động mạch, tĩnh mạch và phân vùng nuôi dưỡng ruột là phương pháp kinh điển xây dựng các mô hình ghép ruột. Đánh giá giải phẫu vùng bụng của động vật lớn như chó và lợn cho thấy các đặc điểm giải phẫu ở lợn giống với đặc điểm ở người hơn ở chó. Vì vậy, có thể sử dụng lợn ghép ruột thực nghiệm là phù hợp với các mô hình đang được tiến hành ghép ở người để phục vụ các mục đích nghiên cứu. Một đặc điểm ưu thế khác khi chọn lợn là ruột lợn dài (khoảng 18m) với phân vùng nuôi dưỡng tương tự trên người gồm vùng tá tràng, không tràng và hồi tràng, thuận lợi xây dựng các mô hình ghép ruột từ nguồn cho sống. Ruột chó ngắn và không xếp lớp mạc treo như trên

lợn và người, ruột non và ruột già không được cố định vào cột sống nên mạch nuôi chủ yếu ở SMA và IMA chủ yếu cấp máu vùng manh, đại, trực tràng. Vì vậy, nếu ghép trên chó có thể tiến hành ghép toàn bộ ruột với nguồn nuôi là SMA, mặc dù dễ dàng về kỹ thuật lấy ruột theo ITLD hoặc ITBD nhưng mạch máu có kích thước nhỏ sẽ gây khó khăn cho các cơ sở thực nghiệm mới.

Hiện nay, ghép ruột thường sử dụng 4 mô hình chính gồm: Ghép ruột đơn thuần, ghép ruột - gan kết hợp, ghép đa phủ tạng và ghép đa phủ tạng cải biên [3], [5]. Ghép ruột đơn thuần hiện nay được sử dụng phổ biến với mô hình ITLD chiếm khoảng 50% các ca ghép ruột trên thế giới, đoạn ruột lấy thường là hồi tràng với động mạch là nhánh của động mạch mạc treo tràng trên cùng tĩnh mạch tương ứng [6]. Với mô hình ghép ruột đơn thuần này là tương tự mô hình ghép thực nghiệm ITLD 1 và ITLD 3 có thể thiết kế trong nghiên cứu này. Ở trong nghiên cứu này do ghép ruột thực nghiệm ở động vật bình thường nên SMA tương đối lớn dễ dàng thực hiện vì vậy chúng tôi ghép với động và tĩnh mạch chủ dưới thận

tương tự mô hình ghép ở bệnh nhân ruột ngắn.

Các mô hình khác ghép gan và toàn bộ ruột non đây là kỹ thuật chiếm khoảng 40% các trường hợp ghép ruột, khảo sát giải phẫu mô hình này với ghép trên lộn, chó thì ghép trên chó mô hình này thuận lợi hơn trong quá trình thực hiện. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi không tiến hành mô hình ghép ruột này và tương tự mô hình ghép đa phủ tạng và đa phủ tạng cải biên đều có thể tiến hành được ở trên thực nghiệm nhưng chúng tôi chưa triển khai ghép trong nghiên cứu này.

Một mô hình mới có thể được ghi nhận của chúng tôi khi triển khai nghiên cứu này chính là có thể lấy đoạn ruột thấp phía trên góc hồi manh tràng khoảng 15cm, nguồn nuôi là nhánh của IMA với mô hình này có thể giả định đoạn ruột hồi tràng khó lấy và ảnh hưởng nhiều đến tiêu hóa của người hiến ruột. Việc lấy đoạn ruột non thấp hơn thực tế sẽ ít ảnh hưởng đến người hiến tặng hơn là lấy đoạn hồi tràng, tuy nhiên mạch máu thường nhỏ hơn và có thể phải tạo hình miệng nối.

#### **4.2. Kết quả ghép ruột giờ thứ 24**

Kết quả ở Bảng 2 cho thấy ghép ruột với mô hình ITLD có tỷ lệ thành công cao ở cả trên lộn và chó. Có tác giả cho rằng về mặt kỹ thuật ghép ruột là không khó và điều khó khăn chính là thải ghép, nhiễm trùng. Tuy nhiên, chúng tôi nhận thấy kỹ thuật ghép cũng đóng góp phần nhiều vào sự thất bại của ghép ruột, thực tế các thử nghiệm trước tiến hành nghiên cứu này của chúng tôi thất bại đến 80% một vài lý do ghi nhận được chính là cố định quai ruột chưa phù hợp, áp lực động - tĩnh mạch ruột ghép thấp, vị trí ruột làm hậu môn nhân tạo, động mạch ngắn, các rối loạn đông máu và vấn đề xử trí bạch mạch... Từ các nội dung thử nghiệm trước chúng tôi chủ động tạo hình miệng nối động mạch nhằm tăng kích thước và chiều dài mạch ghép

kết hợp với cố định mạc treo đoạn ruột với không gian nuôi dưỡng góp phần làm giảm sức căng "tension-free" do trọng lượng ruột và sai sót kỹ thuật gây ra. Hiện tượng này cũng gây ra giảm áp lực động mạch dẫn tới nguy cơ giảm tưới máu và thrombosis. Miệng nối tĩnh mạch được thực hiện ở thành trước ICV, nên mở TM hình elip để tránh hẹp miệng nối. Bên cạnh đó, miệng nối tĩnh mạch cũng cần được lưu ý mở rộng và vị trí ghép thuận lợi cho máu tĩnh mạch lưu thông về tĩnh mạch chủ. Chúng tôi nhận thấy đây là yếu tố quyết định thành công trong kỹ thuật ngoại khoa ghép ruột. Một số tác giả cũng đồng quan điểm này và cho rằng định hướng không gian của ruột rất quan trọng trong kỹ thuật ngoại khoa ghép ruột [4], [7], bên cạnh đó còn lưu ý thắt các bạch mạch diện cắt tránh tụ bạch huyết và dưỡng chấp. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có 1 trường hợp ghép ruột toàn bộ nhưng áp lực động mạch ruột ghép không đủ gây tổn thương ruột ghép. Sự thay đổi áp lực này chúng tôi ghi nhận ở giờ thứ 3-4 sau ghép, mặc sau bỏ clamp động tĩnh mạch áp lực là tốt, tuy nhiên quá trình theo dõi đóng bụng thừa nhận thấy những thay đổi do quá trình giảm tưới máu gây ra. Chúng tôi mở lại kiểm tra nhận thấy áp lực tĩnh mạch ruột ghép rất thấp, đoạn ruột chướng hơi và xung huyết, đoạn ruột được cắt bỏ và phẫu tích thấy nhiều cục máu đông.

Với nhóm ghép đoạn ruột lấy từ nguồn cho sống đoạn ruột hiến dài 1,5-2,2m, tình trạng nuôi dưỡng tốt, toàn trạng động vật ổn định đến 24 giờ, tuy nhiên do hạn chế nguồn lực nghiên cứu và mục đích xây dựng mô hình nên chúng tôi chủ động gây ngạt kết thúc thí nghiệm. Giải phẫu bệnh đánh giá trực quan miệng nối ruột, mạch máu, tình trạng ruột thấy ruột sống tốt, có thể nói thí nghiệm đã đạt được mục tiêu đề ra.

#### **5. Kết luận**

Kích thước ruột từ 6,5-17,6m và mạch máu dài khoảng 4cm, đường kính khoảng 0,5cm trên động vật lớn trong nghiên cứu này phù hợp để xây dựng các mô hình nghiên cứu ghép ruột thực nghiệm. Kết quả sau ghép 24 giờ thấy tỷ lệ sống ở các mô hình cao chiếm 91,7%. Đây là cơ sở khoa học đầu tiên, quan trọng triển khai nghiên cứu ghép ruột trên người.

### Tài liệu tham khảo

1. Grant D, Abu-Elmagd K (2015) *Intestinal transplant registry report: Global activity and trends*. American Journal of Transplantation 15: 210-219.
2. Lacaille F, Vass N, Sauvat F et al (2008) *Long-term outcome, growth and digestive function in children 2 to 18 years after intestinal transplantation*. Epub 57(4): 455-461.
3. Langnas AN (2002) *Intestinal transplantation, Current issues in liver and small bowel transplantation*. Keio University international symposia for life sciences and medicine: 75-86.
4. Troppmann C (2012) *Intestinal transplantation*. Transplantation 68(11): 1072-1075.
5. Cleveland clinic (2013) *Intestinal/multivisceral transplantation*. Clevelandclinic.org/intestinaltx.
6. Gruessner RW, Sharp HL (1997) *Living-related intestinal transplantaion: First report of a standardized surgical technique*. Transplantation 64 (11): 1605-1607.
7. Weih S, Nickkholgh A, Kessler M et al (2013) *Models of short bowel syndrome in pigs: A technical review*. Eur Surg Res 51: 66-78
8. Tzvetanov IG, Tulla KA, Giuseppe D'Amico (2018) *Living donor intestinal transplantation*. Gastroenterol Clin N Am 47: 369-380.