

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2006)12-1104-04

壳聚糖和尿囊素预防外科术后腹腔粘连效果的观察

沈新, 李孟彬, 王为忠, 施海 (第四军医大学西京医院胃肠外科, 陕西西安 710033)

Preventive effect of chitosan and allantoin against post-surgical abdominal adhesions

SHEN Xin, LI Meng-Bin, WANG Wei-Zhong, SHI Hai

Department of Gastrointestinal Surgery, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, China

【Abstract】AIM: To investigate the preventive effect of chitosan and allantoin against post-surgical abdominal adhesions and to study the synergetic effects of these two drugs and discuss the mechanism. METHODS: Ninety-six rabbits were chosen to establish intestinal adhesion models, which were randomly and evenly divided into control group (group A), chitosan treatment group (group B), allantoin treatment group (group C) and chitosan + allantoin treatment group (group D). Right after the operation, the situations of rabbits were observed. Then the rabbits were dissected to evaluate the degree of adhesions 1 and 2 weeks after the operation. Study the pathological changes under microscope. RESULTS: The models of adhesions were reliable. The adhesion degrees of group B, C and D were all significantly decreased compared with that of group A ($P < 0.05$). Group D showed a better effect than group B and C ($P < 0.05$). Group B, C and D could alleviate the inflammation reaction and the degree of fibrosis compared with group A. CONCLUSION: Treatment with chitosan and allantoin during operation could prevent post-surgical abdominal adhesions, and the two drugs had a synergetic effect.

【Keywords】 adhesions; chitosan; allantoin; rabbits

【摘要】目的: 对比观察壳聚糖及尿囊素对术后腹腔粘连的预防作用, 并探讨两者合用的协同作用及机理。方法: 成年纯种家兔 96 只制成粘连动物模型, 随机分为对照组(A)、壳聚糖组(B)、尿囊素组(C)和壳聚糖 + 尿囊素联合用药组(D), 每组 24 只。观察家兔术后一般情况, 并于术后 1 wk 和 2 wk 剖腹观察其腹腔粘连情况, 按程度分级, 切取标本行 HE 染色, 显微镜下观察。结果: 粘连动物模型建立切实可靠, B、C 组和 D 组粘连等级与 A 组比较均有统计学意义 ($P < 0.05$), 且 D 组效果明显优于 B、C 组 ($P < 0.05$)。病理观察联

收稿日期 2005-11-01; 接受日期 2005-12-22

通讯作者: 王为忠, Tel: (029) 84775261 Email: weichang@fmmu.edu.cn

作者简介: 沈新, 硕士生(导师王为忠), Tel: (029) 84775265

Email: zhiaijiangshan@gmail.com

合用药组炎症反应及纤维化程度均轻于对照组。结论: 术中应用壳聚糖和尿囊素均有预防术后腹腔粘连的作用, 两者合用可产生协同作用。

【关键词】 粘连; 壳聚糖; 尿囊素; 兔

【中图分类号】 R656.7 **【文献标识码】** A

0 引言

术后腹腔粘连是外科腹部手术后的一种常见并发症, 发生率高达 90% 以上^[1], 是引起肠梗阻最常见的原因, 有的甚至可引起肠绞窄而致命。尽管广大医务工作者已认识到手术操作轻柔、减少出血和异物存留、避免粗糙创面出现、术后加强活动等可以减轻腹腔粘连, 但已有的研究报道表明: 采用上述办法并不能很有效地预防粘连^[2], 因而探索能有效预防术后肠粘连的新方法具有重要的临床意义。壳聚糖是一种纯天然的高分子多糖体, 可被人体降解吸收, 是新型的高分子抗粘连剂。尿囊素为 2,5-二氧代-4-咪唑烷基脲。它是尿酸的衍生物, 具有促进组织细胞增生、促进溃疡及伤口愈合的作用。本实验通过对比观察壳聚糖及尿囊素对家兔术后腹腔粘连的预防作用, 以及两者联合应用对预防术后粘连的效果, 探讨壳聚糖及尿囊素联合应用对预防术后肠粘连的协同作用, 为预防和减轻术后腹腔粘连提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 成年纯种家兔 96 只, 雌雄不限, 体质量 2~2.5 kg, 二级清洁动物, 由第四军医大学实验动物中心提供; 壳聚糖凝胶, 为石家庄亿生堂医用品有限公司产品; 尿囊素, 为江苏华邦生化科技有限责任公司产品, 用生理盐水配制成 0.1 mol/L 浓度的溶液备用; 速眠新 II 注射液, 1.5 mL/支, 长春军需大学兽医研究所生产。

1.2 方法

1.2.1 动物准备 全部动物术前均禁食(不禁水) 12 h, 速眠新 II 注射液(2 mL/kg) 肌肉注射麻醉。麻醉后仰卧位固定, 剪毛消毒铺单, 无菌操作下取腹正中切口, 长约 4 cm。打开腹腔后找出盲肠, 用组织钳取出盲肠, 用显微尖镊于肠系膜对侧沿纵轴方向剥离约 5 cm × 2 cm 大小浆膜^[3]。

1.2.2 实验动物分组 家兔按双盲法随机分为4组,每组24只:对照组(A组),关腹前用生理盐水30 mL冲洗腹腔,吸弃部分液体,将盲肠放回腹腔,关腹;壳聚糖组(B组),关腹前用壳聚糖凝胶均匀涂布于距盲端3 cm范围内的盲肠浆膜面(用量:1 mL/只);尿囊素组(C组),关腹前注入尿囊素溶液30 mL;壳聚糖+尿囊素联合用药组(D组),关腹前均匀涂布壳聚糖凝胶(1 mL/只)并注入尿囊素溶液30 mL。

1.2.3 目视判断评分 术后动物禁食12 h,分笼饲养,饲料为全价营养家兔颗粒饲料。每组再随机分为2组,每组12只,分别于术后1 wk和2 wk在麻醉下再次打开腹腔,肉眼观察并评定盲肠盲端经处理过的部位同周围肠管、系膜及腹壁的粘连情况。在实验期间死亡的家兔也做剖腹检查。按文献[4]的分级标准对腹腔粘连进行评估,同时拍照并记录结果:0级:无粘连;I级:轻度粘连,易分离;II级:中度粘连,不易分离,但分离时不致撕裂肠管;III级:高度粘连,不能分离,施行分离时可撕裂肠管。

1.2.4 病理切片评价 切取粘连处的盲肠组织,生理盐水洗净内容物后立即用40 g/L甲醛固定,常规石蜡切片,苏木精-伊红染色,光镜下观察局部肠壁病理改变。根据炎性细胞的多少、成纤维细胞与间质细胞的增生、纤维蛋白的存在、间皮细胞与胶原纤维的排列、毛细血管的增生等情况,判断粘连程度。

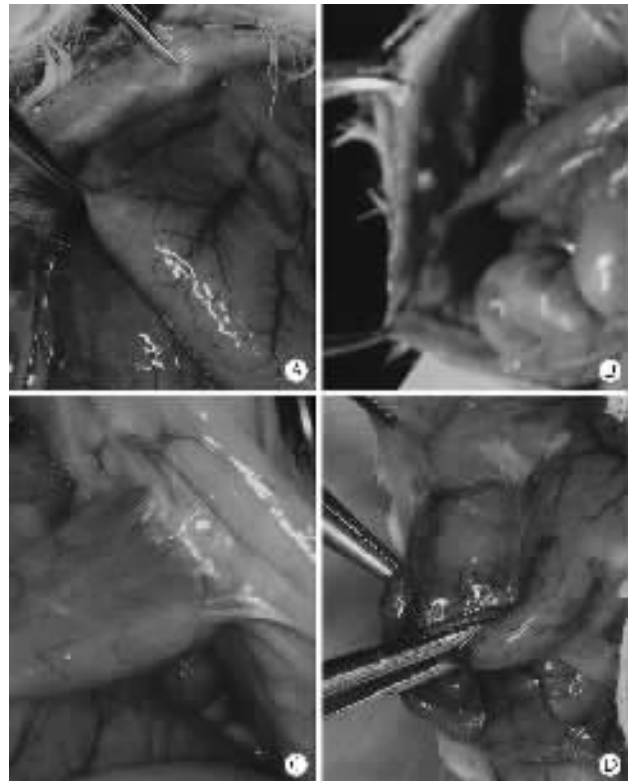
统计学处理:采用SPSS 13.0统计软件进行分析,各组粘连程度分级程度的差异采用完全随机设计的多组等级资料比较的秩和检验-Kruskal-Wallis H检验,多重比较采用Nemenyi检验。

2 结果

2.1 一般情况 各组家兔麻醉清醒后即可活动,精神、进食良好,伤口愈合好。术后4 d, A组动物死亡1只,剖腹探查死因为广泛肠粘连致绞窄性肠梗阻。术后1 wk左右, A、B、C组部分动物出现精神萎靡、食欲下降、活动减少等症状, A组最重, D组动物情况明显优于其他各组。

2.2 肉眼观察 所有存活家兔皮肤切口均为甲级愈合,术后1 wk和2 wk均未见腹腔内有明显的感染存在,盲肠未见穿孔, A组粘连最重,其次为B、C组, D组最轻(图1)。

2.3 腹腔粘连程度比较 术后1 wk和2 wk,家兔腹腔粘连程度A组与B、C组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)与D组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。B组和C组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。D组与B、C组比较差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。



A:无粘连(0级);B:轻度粘连(I级);C:中度粘连(II级);D:高度粘连(III级)。

图1 家兔术后肠管间和腹腔粘连情况

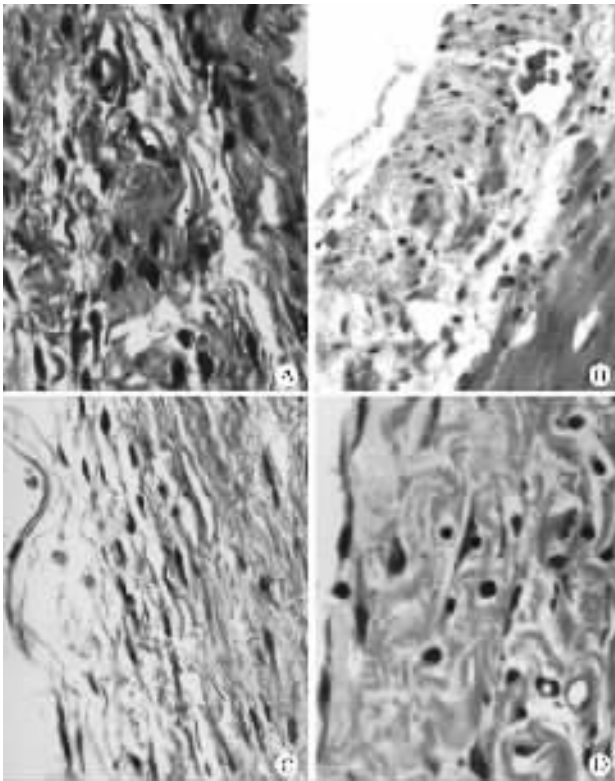
表1 各组间家兔术后腹腔粘连程度的比较 (n=24)

组别	1 wk				2 wk			
	0级	I级	II级	III级	0级	I级	II级	III级
A	0	2	5	5	0	3	4	5
B ^a	2	7	2	1	1	6	4	1
C ^{a,c}	3	4	3	2	2	5	4	1
D ^{b,d}	7	4	1	0	6	5	1	0

^a $P < 0.05$ vs A; ^b $P < 0.01$ vs A; ^c $P > 0.05$ vs B; ^d $P < 0.05$ vs B and C.

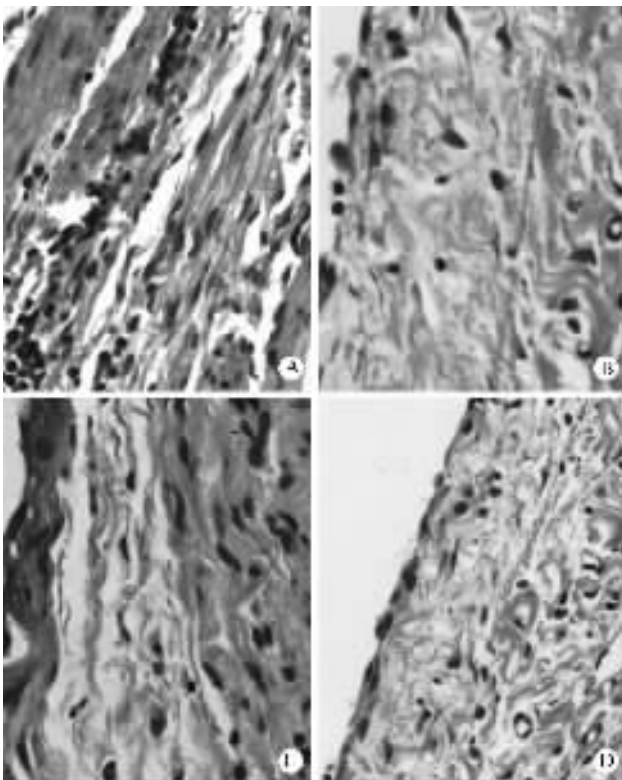
2.4 形态学变化 光镜下观察家兔腹腔粘连部位的病理改变,术后1 wk, A组:大量的成纤维细胞和炎性细胞浸润,组织水肿明显; B组:有炎性细胞浸润,成纤维细胞较少,组织水肿,浆膜面有内皮及上皮细胞增生; C组:仅有少量成纤维细胞浸润和炎性细胞浸润,组织轻度水肿,浆膜面有单层间皮细胞增生; D组:无或仅有少许成纤维细胞浸润和炎性细胞浸润,水肿程度轻微(图2)。

术后2 wk, A组:处理侧浆膜面纤维组织增生明显,纤维粘连严重,浆膜层有淋巴细胞散在浸润; B组:纤维粘连较轻; C组:纤维蛋白少,纤维粘连轻微; D组:浆膜面光滑平整,无纤维粘连(图3)。



A: 对照组; B: 壳聚糖组; C: 尿囊素组; D: 壳聚糖 + 尿囊素联合用药组.

图2 家兔术后1 wk 粘连部位的病理改变 HE ×200



A: 对照组; B: 壳聚糖组; C: 尿囊素组; D: 壳聚糖 + 尿囊素联合用药组.

图3 家兔术后2 wk 粘连部位的病理改变 HE ×200

3 讨论

腹部手术后粘连发生机理以损伤炎症学说较流行^[5]。正常情况下,浆膜间皮及间皮下血管中存在纤溶酶原激活因子,能使纤维蛋白的形成和水解处于动态平衡,以维持浆膜的光滑^[6]。当腹部手术或炎症刺激时,炎性细胞和受伤的间皮细胞产生纤溶酶原激活抑制物,导致纤维蛋白溶解作用降低^[7]。另外,成纤维细胞增生,分泌胶原纤维,多种因素造成永久性纤维粘连。

本实验结果显示,壳聚糖与尿囊素均具有防粘连的作用,HE染色光镜下观察也证实,用药组炎症反应轻,浆膜面有单层间皮细胞,光滑平整,达到生理性修复。壳聚糖具有良好的生物相容性^[8],不易引发炎症反应,不被排斥,随着器官的蠕动而漫布于整个腹腔,起到润滑作用,将肠管和腹膜隔开,并最终可降解为对人体有益的氨基葡萄糖单体被吸收。它可选择性促进上皮细胞、内皮细胞增长而抑制成纤维细胞生长^[9],从而改善内源性修复过程,促使组织生理性修复,减少胶原纤维合成。可抑制出血及纤维蛋白束的形成,减少了因血肿机化而造成的组织粘连^[10]。关腹前注入尿囊素溶液,可以减少和消退胶原蛋白渗出,防止成纤维母细胞大量增殖,减轻肠管水肿,使腹膜上皮迅速修复。病理组织学检查可以看出,尿囊素可很好地恢复间皮的连续性和完整性,防止术后肠粘连,抗炎抗渗出作用可以减少炎症渗出,从而减少纤维蛋白原和纤维蛋白析出,纤维蛋白性粘连较轻,这有利于间皮细胞的覆盖,达到生理性修复。减少炎症渗出及炎性细胞的浸润,也是其减轻粘连的一个因素。

本实验结果显示,壳聚糖与尿囊素联合应用对预防术后腹腔粘连有协同作用,这可能与两者同时以不同的作用机理对抗粘连有关。两者均无毒副作用^[11],联合用药预防术后粘连的发生率及粘连程度均明显降低,为术后腹腔粘连的预防提供了临床依据。

【参考文献】

- [1] Liakakos T, Thomakos N, Fine P M, et al. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology and clinical significance: Recent advances in prevention and management [J]. *Dig Surg*, 2001, 18(4): 260-273.
- [2] Rasa K, Erverdi N, Karabulut Z, et al. The effect of methylene blue on peritoneal adhesion formation [J]. *Turk J Gastroenterol* 2002, 13(2): 108-111.
- [3] Vlahos A, Yu P, Lucas CE, et al. Effect of a composite membrane of chitosan and poloxamer gel on postoperative adhesive interactions [J]. *Am Surg*, 2001, 67(1): 15-21.

- [4] Evans DM, McAree K, Guyton DP, et al. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intra-abdominal adhesions [J]. *Am J Surg*, 1993, 165(2): 229-232.
- [5] Kramer K, Senninger N, Herbst H, et al. Effective prevention of adhesions with hyaluronate [J]. *Arch Surg*, 2002, 137(3): 278-282.
- [6] Thaler K, Mack JA, Berho M, et al. Coincidence of connective tissue growth factor expression with fibrosis and angiogenesis in postoperative peritoneal adhesion formation [J]. *Eur Surg Res*, 2005, 37(4): 235-241.
- [7] Gorvy DA, Herrick SE, Shah M, et al. Experimental manipulation of transforming growth factor-beta isoforms significantly affects adhesion formation in a murine surgical model [J]. *Am J Pathol*, 2005,

- 167(4): 1005-1019.
- [8] Kojima K, Okamoto Y, Kojima K, et al. Effects of chitin and chitosan on collagen synthesis in wound healing [J]. *J Vet Med Sci*, 2004, 66(12): 1595-1598.
- [9] Obara K, Ishihara M, Fujita M, et al. Acceleration of wound healing in healing-impaired db/db mice with a photocrosslinkable chitosan hydrogel containing fibroblast growth factor-2 [J]. *Wound Repair Regen*, 2005, 13(4): 390-397.
- [10] Okamura Y, Nomura A, Minami S, et al. Effects of chitin/chitosan and their oligomers/monomers on release of type I collagenase from fibroblasts [J]. *Biomacromolecules*, 2005, 6(5): 2382-2384.
- [11] 黄治林, 姜广建, 孟令军, 等. 明胶/壳聚糖创伤敷料的生物安全性评价 [J]. *第四军医大学学报* 2005, 26(16): 1506-1509.

编辑 杨湘华

· 经验交流 · 文章编号 1000-2790(2006)12-1107-01

他汀类药物在冠脉支架术后的血管保护作用

陈莉, 张耀锋, 郭彦丰

(南阳医学高等专科学校内科学教研室, 河南 南阳 473058)

【关键词】他汀类药物 冠脉支架术 血管保护

【中图分类号】R961 【文献标识码】B

0 引言 目前鉴于他汀类药物能稳定动脉粥样斑块, 抵抗炎症因子, 改善内皮功能, 抑制血栓形成等多种治疗机制, 我院对冠心病(包括急性心肌梗死、不稳定型心绞痛)患者行经皮冠状动脉内支架安置术, 并在术后给予他汀类药物持续治疗, 使冠状动脉内支架安置术后心脏事件的发生率大大降低, 患者生存质量明显提高, 生存时间显著延长。

1 对象和方法

1.1 对象 2004-09/2005-12 对 69(男 51, 女 18)例, 年龄 38~73 岁冠心病患者行经皮冠状动脉内支架安置术, 并在术后行他汀类药物治疗。冠状动脉支架术前冠脉造影检查: 单支病变 32 例、双支病变 18 例、多支病变 19 例, 其中前降支病变 36 例、回旋支病变 23 例、右冠状动脉病变 10 例; 心功能正常 53 例、心功能不全 16 例; 血脂明显升高 56 例、血脂轻度升高 12 例、血脂基本正常 1 例。

1.2 方法 69 例患者, 其中急性心肌梗死接受急诊经皮冠状动脉内支架安置术 15 例、急性心肌梗死于心肌梗死后 1~2 wk 行择期经皮冠状动脉内支架安置术 16 例、不稳定型心绞痛经皮冠状动脉内支架安置术 38 例。69 例患者在冠脉支架术后服用他汀类药物 20 mg/d 治疗 6~18 mo 以上。经皮冠状动脉内支架安置术和他汀类药物治疗前后, 化验血脂查血清总胆固醇(TC)、血清甘油酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白(VLDL); 行冠状动脉造影检查、心电图检查、心肌酶检查, 记录患者住院期间的心血管事件, 出院后每 2 wk 门诊定期随访有关心血管事件发生情况。

2 结果 69 例冠心病患者行经皮冠状动脉内支架安置术和

服用他汀类药物 6~18 mo 后, 再行冠状动脉造影检查证实, 95.6% 的冠心病患者无血管急性闭塞和再狭窄的发生, 且血脂基本恢复正常, 仅有 2 例发生亚急性支架内血栓形成, 形成再狭窄而再次行介入治疗, 占治疗总数的 2.9%, 其中 1 例为服用他汀类药物仅 1 mo 后, 自行停用他汀类药物, 并且又恢复吸烟、饮酒不良嗜好, 1 例再发心绞痛, 占治疗总数 1.4%。

3 讨论 经皮冠状动脉内支架安置术建立在冠状动脉造影之上, 具有创伤少、成功率高、患者痛苦少、恢复快的特点, 是药物无法取代的目前治疗冠心病较为有效的方法。然而, 经皮冠状动脉内支架安置术围手术期存在着相当一部分患者发生心脏事件(死亡、心肌梗死、急性和亚急性支架内血栓形成、再发心绞痛等)。目前临床上行冠脉支架术后除服用抗凝药外, 另加服他汀类药物, 使冠状动脉支架术后心脏事件的发生率大大降低^[1], 患者生存质量明显提高, 生命时间显著延长。

他汀类药物不仅是降脂药物, 而且对冠脉支架术后的心脏血管有明显的保护作用。① 稳定动脉粥样硬化斑块, 防止其破裂: 他汀类药物可以减少胶原蛋白与弹性纤维的分解, 防止动脉粥样硬化斑块的破裂与脱落而形成血栓^[2]。② 抑制血小板聚集和抗凝作用: 他汀类药物有刺激内皮释放一氧化氮的功能, 可抑制血小板血栓素 B₂(TXB₂) 产生, 具有抑制血小板聚集及抗凝作用, 从而改善心肌缺血、缺氧。③ 恢复内皮功能: 内皮功能失调是动脉粥样硬化形成和发展的重要因素, 他汀类药物可恢复内皮功能^[3], 改善血管的舒张性和弹性, 使血流对斑块的压强减少, 血栓形成减少; 而且有拮抗血管紧张素和去甲肾上腺素收缩血管的作用。④ 减少炎症反应: 心肌梗死后出现炎症被认为是冠心病复发的重要危险信号, 因此减少炎症反应可延长冠心病患者的生命。⑤ 还可减少心室颤动、心房颤动等心律失常的发生。总之, 他汀类药物对经皮冠状动脉内支架安置术后的血管具有良好的保护作用。然而临床医生在临床使用中, 应注意他汀类药物对肝药的影响和引起肌肉疼痛等不良反应。

【参考文献】

- [1] 刘文卫. 他汀类药物在冠脉介入中应用的价值 [J]. *心血管病学进展* 2006, 27(1): 76-78.
- [2] 李为民, 蒯薇. 他汀类药物在冠心病介入治疗中的应用 [J]. *中国实用内科杂志* 2005, 25(1): 19-20.
- [3] 李建军. 他汀类药物治疗急性冠脉综合症的抗炎机制 [J]. *中华老年心脑血管病杂志* 2005, 7(5): 358-360.

编辑 袁天峰

收稿日期 2006-03-28; 接受日期 2006-04-10

作者简介 陈莉, 本科, 副主任医师. Tel: (0377) 63151849