

维通注射液对大鼠实验性肠粘连预防作用的研究

王梦炎, 李会晨, 陈振德, 侯连兵, 罗仁, 石汉平

(第一军医大学南方医院, 广州 510515)

摘要: 观察维通注射液对大鼠实验性肠粘连的预防作用及对切口愈合的影响。结果显示: 维通注射液能够减轻术后肠粘连程度, 使盲肠组织羟脯氨酸水平下降, 而不影响腹壁切口羟脯氨酸水平。

关键词: 维通注射液, 肠粘连, 羟脯氨酸

中图分类号: 285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2000)04-0040-03

Experimental study on Preventive Effect of Weitong Injection on Postoperative Adhesion in Rats

WANG Men-yan, LI Hui-chen, CHENG Zhen-de, HOU Lian-bin, LUO Ren, SHI Han-ping
(NanFang Hospital, The First Military Medical University, GuangZhou, 510515)

Abstract: The effect of Weitong Injection on the prevention of the postoperative intestinal adhesion and the healing of abdominal incision in rats were studied. It was concluded that Weitong Injection can reduce the severity of postoperative adhesions and decrease the hydroxyproline level of cecum, but don't effect the hydroxyproline level of abdominal incision.

Key words: Weitong Injection, intestinal adhesion, hydroxyproline

术后肠粘连至今仍是临床上尚未解决的外科难题。近来的研究报告指出: 曾经历过腹部手术的病人 90%~100% 发生术后肠粘连^[1,2]。多年来人们为此进行了大量的实验和临床研究, 但目前临床上仍无满意的预防术后肠粘连的药物。南方医院药学部从临床实际出发, 根据中医理论, 研制了一种新的复方静脉注射制剂——维通注射液。本研究旨在通过大鼠肠粘连模型, 观察维通注射液对术后肠粘连的预防作用和对切口愈合的影响。现报告如下:

1 材料与方法

1.1 药物与试剂 维通注射液(含丹参、大黄等三种中药)由南方医院药学部研制(1ml 相当于原生药 0.3g); 地塞米松磷酸钠注射液由广东石岐制药厂生产, 批号: 980806; 羟脯氨酸标准品系美国 SIGMA 公司产品; 牛

血清白蛋白由中国科学院生物物理所中生公司(电泳纯)生产。其余试剂均为分析纯。

1.2 肠粘连模型制作 实验组所有动物禁食 12h 后均以 3% 戊巴比妥钠按 30mg/kg 腹腔内麻醉。麻醉后将大鼠仰卧固定于手术板上, 腹部脱毛, 消毒皮肤, 铺无菌巾, 取下腹部正中长约 2cm 切口, 提出盲肠, 置于干纱布上约 5 分钟, 使浆膜干燥, 以解剖刀片轻刮整个盲肠浆膜 10 遍, 造成轻度渗血, 再滴入无水酒精于创面上。盲肠回纳入腹腔原位后以止血钳夹伤相应腹壁, 4 号丝线结扎造成局部缺血, 分两层以 1-0 丝线关腹, 然后随机分组, 分笼饲养。

1.3 动物分组及给药 随机分出 12 只 Wistar 大鼠作为正常组, 麻醉后剖腹分别取盲肠及腹壁测定组织基础羟脯氨酸水平。实验组共 96 只大鼠, 制成肠粘连模型后随机分成下述各组, 每组 24 只。对照组尾静脉注射生理盐水 2ml; 地塞米松组注射地塞米松磷

酸钠 10mg/kg; 维通注射液I、II组分别注射 1.5、3.0g/kg 维通注射液, 均用药 1次/d, 各组再分成 a、b 两亚组, a 亚组术后第 2d, 用药后 0.5h 过量戊巴比妥钠处死; b 亚组用药 5d, 术后第 7d 处死。

1.4 观察指标 术后第 2d 粘连尚未形成, 故 a 亚组不进行粘连程度分级, 仅取盲肠及腹壁切口组织测定羟脯氨酸水平。术后第 7db 亚组动物处死后腹部取“n”形切口开腹, 分别进行粘连程度分级评分; 取盲肠及腹壁切口组织测定组织羟脯氨酸水平。

1.4.1 粘连程度分级判断标准 参考 Nair^[3] 制定的 5 级分类法, 确定分级标准, 见附表 1。

表 1 肠粘连程度分级评定标准

等级	粘连状况
0	完全无粘连
I	内脏间或内脏与腹壁间 1 条粘连带
II	内脏间或内脏与腹壁间 2 条粘连带
III	多于 2 条粘连带而内脏未直接粘连至腹壁
IV	内脏直接粘连到腹壁, 不管粘连带多少

1.4.2 组织羟脯氨酸水平测定 将样本分别制成组织匀浆, 离心后取上清液, 分别采用 Lowry 法和参考 Bergman 法^[4] 测定样本的羟脯氨酸和蛋白质含量, 以羟脯氨酸和蛋白质含量之比来表示组织羟脯氨酸水平 ($\mu\text{g/gPr}$)。

1.5 统计学分析 粘连程度分级(等级资料) 采用完全随机设计的秩和检验; 组织羟脯

氨酸水平(计量资料) 以 $\bar{X} \pm S$ 表示, 采用完全随机设计的方差分析 F 检验和 SNK 检验。各动物粘连程度分级与术后第 7d 盲肠羟脯氨酸水平关系进行线性相关分析。

2 结果

2.1 粘连程度 实验组各 b 亚组(术后第 7d) 所有动物的粘连程度分级评分, 结果见附表 2。与模型对照组相比, 维通注射液两剂量和激素组的粘连程度明显减轻; 维通注射液两剂量组的粘连程度明显轻于激素组, 两剂量组间无显著性差异。提示维通注射液预防术后肠粘连的作用优于激素。

表 2 维通注射液对术后肠粘连程度的影响($n=12$)

组别	剂量 g/kg	粘连程度分级				
		0	I	II	III	IV
模型对照组	-	0	0	2	6	4
地塞米松组	0.01	2	2	5	0	3
维通I组	1.5	7	3	1	1	0
维通II组	3.0	6	5	0	1	0

2.2 羟脯氨酸水平

2.2.1 盲肠羟脯氨酸水平 各组结果见附表 3。术后第 2d, 各组间盲肠羟脯氨酸水平无显著变化; 术后第 7d, 与基础羟脯氨酸水平相比, 各实验组盲肠羟脯氨酸水平显著上升。但维通注射液两剂量组的盲肠羟脯氨酸水平明显低于模型组, 说明维通注射液使术后第 7d 盲肠羟脯氨酸水平明显降低。

表 3 维通注射液对羟脯氨酸水平的影响($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	剂量 (g/kg)	盲肠羟脯氨酸水平($\mu\text{g/gPr}$)			腹壁切口羟脯氨酸水平($\mu\text{g/gPr}$)		
		基础值	术后第 2d	术后第 7d	基础值	术后第 2d	术后第 7d
正常对照组	-	49.9 \pm 10.3	-	-	111.7 \pm 16.0	-	-
模型对照组	-	-	52.8 \pm 11.5	120.5 \pm 12.5	-	108.9 \pm 20.2	210.5 \pm 24.7
地塞米松组	0.01	-	49.7 \pm 11.3	105.8 \pm 17.6*	-	115.7 \pm 19.9	169.3 \pm 21.3**
维通I组	1.5	-	50.4 \pm 12.3	86.6 \pm 14.0**	-	112.0 \pm 16.4	207.2 \pm 24.0
维通II组	3.0	-	52.1 \pm 11.7	88.9 \pm 12.8**	-	120.3 \pm 20.6	202.5 \pm 21.6

与模型对照组比较* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

2.2.2 腹壁切口羟脯氨酸水平 各组结果见附表 3。术后第 2d, 各组间腹壁切口羟脯氨酸水平无显著变化, 术后第 7d, 与腹壁基础

羟脯氨酸水平相比, 各实验组腹壁羟脯氨酸水平显著上升, 维通注射液组与模型组相比无显著差异, 而激素组与其它相比明显下降,

表明维通注射液不影响腹壁切口羟脯氨酸水平,而激素使腹壁切口羟脯氨酸水平下降。

将各动物粘连程度评分结果与其相应的术后第 7d 盲肠羟脯氨酸水平进行线性相关分析,揭示两者呈线性正相关($r=0.87, P<0.01$)

3 讨论

目前认为,术后肠粘连形成的主要原因是手术引起浆膜损伤、缺血、炎症和异物残留。形成的关键在于术后 48~72h 内沉积的纤维蛋白不能及时溶解^[5]。

至今对术后肠粘连程度的判断仍缺乏统一、客观的标准。因为胶原的合成在组织损伤后愈合过程中是很重要的因素之一,胶原使新的组织具有张力强度和韧性。众所周知:胶原的合成始于术后第 10h,并且在术后第 5~7d 逐渐达到高峰。Cronin^[6]发现标记的羟脯氨酸很快出现在损伤后逐渐愈合的伤口的胶原中,并且随着组织的愈合,胶原的合成增加而增加。因此,我们采用组织羟脯氨酸水平可作为伤口愈合程度的判断指标。Ozogul^[7]等实验研究中发现粘连程度分级与组织羟脯氨酸水平是线性正相关,认为组织羟脯氨酸水平是粘连程度的有力指标,它比粘连程度分级更敏感、更客观。本研究同样证实了粘连程度分级与组织羟脯氨酸水平之间的相关关系。

维通注射液预防术后肠粘连作用可能与其所含的丹参、大黄的药理作用有关。文献报告:丹参具有扩张血管,改善微循环,防止局部组织缺血;增强纤溶酶原激活物的活性,促使纤溶酶原转变为纤溶酶,从而增强纤溶作用;降低毛细血管通透性,减少渗出^[8];明显抑制成纤维细胞生长增殖^[9]。大黄能直接增强肠管平滑肌细胞的兴奋性,从而促进肠管收缩运动,促进肠道功能的早期恢复,机械地减少创面与其他组织长时间接触机会,同时减低肠内压,减少浆膜渗出,促进吸收^[10]。

当前临床上预防术后肠粘连的中药多为

口服制剂,由于腹部手术后的早期禁食而限制了它的早期使用。维通注射液能在术后早期反复使用,可在肠粘连形成的关键时期发挥作用,因此可望成为临床上预防术后肠粘连的一种新手段。

参考文献:

- [1] Luijendijk RW, deLange DCD, Wauters CCAP, et al. Foreign material in postoperative adhesions[J]. *Ann Surg*, 1996, 223: 242~248.
- [2] Scott-Coombers D, Whawell S, Virond MN, et al. Human intraperitoneal fibrinolytic respond to elective surgery[J]. *Br J Surg*, 1995, 82: 414~417.
- [3] Nair SK, Bhat IK, Aurora AL. Role of proteolytic enzymes in the prevention of postoperative intra-peritoneal adhesions[J]. *Arch Surg*, 1975, 108: 849~853.
- [4] Bergman I, Loxley K. Two improved and simplified methods for the spectrophotometric determination of hydroxyproline[J]. *Ann Chem*, 1963, 35: 1961~1965.
- [5] Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study[J]. *Br J Surg*, 1974, 61: 274~280.
- [6] Cronin K, Jackson DS, Dunphy JE. Chang burst strength and collagen content of the healing colon[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1968, 126: 747~751.
- [7] Ozogul Y, Baykal A, Onat D, et al. An experimental study of the effect of aprotinin on adhesion formation[J]. *Am J Surg*, 1998, 175: 137~141.
- [8] 李春越. 血瘀症及活血化瘀药的研究进展[J]. *中西医结合杂志*, 1988, 8(5): 317.
- [9] 刘敏, 彭明辉, 刘铭, 等. 胰岛素及丹参对体外成纤维细胞的影响的实验研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 1998, 12(1): 52.
- [10] 杨文修, 金正根, 许文胜. 大承气汤和大黄对豚鼠结肠平滑肌细胞电活动的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 1993, 13(1): 33.