

可吸收防粘连液对大鼠实验性腹壁粘连的抑制作用*

付凌云^{1,2}, 刘小红^{1,2}, 文波^{1,2}, 肖可³, 徐旖旎¹, 沈祥春^{1,2,*}

(1. 贵阳医学院 天然药物资源高效利用重点实验室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵阳医学院 中药药理教研室, 贵州 贵阳 550004; 3. 贵州金玖生物技术有限公司, 贵州 贵阳 550005)

[摘要] 目的: 观察可吸收防粘连液对大鼠实验性腹壁粘连的抑制作用。方法: 60只SD大鼠随机分为生理盐水组(A组)、医用透明质酸钠凝胶组(B组)、可吸收防粘连液组(C组)3组, 每组20只, 制作大鼠腹壁缺损/盲肠刮伤模型, 在造模后第7和第14天处死大鼠, 观察粘连分级积分、解剖学、病理组织学改变。结果: 可吸收防粘连液显著抑制大鼠实验性腹壁粘连, 降低粘连分级积分; 减少炎细胞浸润和炎性肉芽组织增生, 浆膜层组织变性较轻。结论: 可吸收防粘连液在一定程度上抑制术后粘连。

[关键词] 可吸收防粘连液; 大鼠, Sprague-Dawley; 模型, 动物; 粘连; 腹壁; 病理学

[中图分类号] R285; R619.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2015)03-0237-04

Inhibitory Effect of Absorbable Anti-adhesion Fluid on Experimental Abdominal Adhesions in Rats

FU Lingyun^{1,2}, LIU Xiaohong^{1,2}, WEN Bo^{1,2}, XIAO Ke³, XU Yini¹, SHEN Xiangchun^{1,2}

(1. Key Laboratory of Optimal Utilization of Natural Medicine Resources, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Department of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China; 3. Guizhou Jinjiu Biological Technology Limited Company, Guiyang 550005, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the inhibitory effect of absorbable anti-adhesion fluid on experimental abdominal adhesion in rats. **Methods:** Sixty SD rats were randomly divided into 3 groups as following: normal saline group (group A), medical sodium hyaluronate gel group (group B), and absorbable anti-adhesion fluid group (group C). The abdominal wall defect and cecal abrasion model was established. After 7 d and 14 d of operation, the rats were sacrificed and the following indexes including adhesion classification, gross anatomy observation, and histopathologic examination were checked. **Results:** The adhesion classification was significantly decreased in group C, there were significant differences compared to group A ($P < 0.05$). Histopathological examination confirmed that absorbable anti-adhesion fluid could attenuate inflammatory cell infiltration, granulation tissue proliferation, and serosal tissue degeneration. **Conclusions:** Absorbable anti-adhesion fluid can inhibit adhesion after operation.

[Key words] absorbable anti-adhesion fluid; rat, Sprague-Dawley; model, animal; adhesions; abdominal wall; pathology

腹部手术后约93%的患者发生腹腔粘连, 可导致小肠梗阻、慢性腹痛、不孕不育等并发症, 严重影响了患者的生活质量^[1-2]。改善术后粘连成为

当前医学研究的焦点之一^[3]。防术后粘连的药物主要是通过减少炎症反应, 建立相邻创面的屏障来达到预防粘连的作用^[4]。可吸收防粘连液是从植

* [基金项目] 贵州省工业攻关计划[黔科合GY字(2010)3063号]

** 通信作者 E-mail: shenxiangchun@126.com

网络出版时间: 2015-03-19 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20150319.1030.032.html>

物中分离制备的防止术后粘连的制剂,本研究通过复制大鼠腹壁粘连模型,观察可吸收防粘连液防手术后粘连的疗效,为临床应用提供方法和实验基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

(Sprague-Dawley) SD 大鼠 60 只,体质量 180 ~ 220 g,雌雄各半,Ⅱ级实验动物,由贵阳医学院实验动物中心提供,合格证号:SCXK(黔)2012-001。按体质量随机均分为生理盐水组(A组)、医用透明质酸钠凝胶(B组)、可吸收防粘连液组(C组),每组 20 只大鼠。

1.2 药品与试剂

可吸收防粘连液由贵州金玖生物技术有限公司提供,生产日期 20130701,批号 2130701,4℃保存。医用透明质酸钠凝胶由上海昊海生物科技股份有限公司生产,生产日期 20120811,批号 120817,特性粘数 $\geq 1\ 600\ \text{cm}^3/\text{g}$,储存条件为避光密封 25℃保存。水合氯醛由国药集团化学试剂有限公司,批号 20090724。

1.3 模型复制及给药

大鼠(手术前禁食 12 h)腹腔内注射水合氯醛 300 mg/kg 麻醉,中下腹正中纵行切口,长 4 cm,距切口约 1 cm 处锐性切除腹膜及大部分肌层,造成面积约 2 cm \times 1 cm 的腹壁缺损,15 号手术刀片在盲肠对系膜侧浆膜上单向轻刮 60 次,使盲肠浆膜下出现瘀斑,刮伤盲肠面积约 2 cm \times 1 cm,将刮伤盲肠与腹壁缺损处两者相对放置,使其相互接触,按分组将不同药物涂布于腹壁缺损及盲肠刮伤面。A 组为 1.5 mL 生理盐水,B 组为 1.5 mL 医用透明

质酸钠凝胶,根据临床使用剂量 C 组按照大鼠体质量 1 mL/100 g 用量给予可吸收防粘连液。分别于手术后第 7 和第 14 天各组选取 10 只动物用水合氯醛麻醉处死,倒(U)型切口掀起腹壁,观察腹膜粘连情况。

1.4 检测指标

根据参考文献[5]进行粘连程度分级,完全无粘连为 0 级,计 0 分;内脏间或内脏与腹壁间 1 条粘连带为 I 级,计 1 分;内脏间或脏与腹壁间 2 条粘连带为 II 级,计 2 分;多于 2 条粘连带而内脏未直接粘连至腹壁为 III 级,计 3 分;内脏直接粘连到腹壁,不管粘连带多少为 IV 级,计 4 分。分别取 3 组处死大鼠的腹腔内粘连部位组织(盲肠和腹膜粘连的组织处),无粘连大鼠取受损腹壁及盲肠壁组织,10% 福尔马林液固定,石蜡包埋切片后常规苏木精-伊红染色,进行病理组织学检查。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 统计软件包进行数据分析,样本两两比较采用 Wilcoxon 秩和检验(Wilcoxon rank sum test)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 粘连程度分级

术后第 7 天 A 组粘连以 III~IV 级为主,B 组粘连以 0~I 级为主,C 组粘连以 I~II 级为主,C、B 两组与 A 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。手术后第 14 天 A 组粘连以 III~IV 级为主,B 组粘连以 0~I 级为主,C 组粘连以 0~I 级为主。C、B 两组与 A 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1 和图 1。

表 1 各组大鼠术后第 7 天和第 14 天粘连程度分级

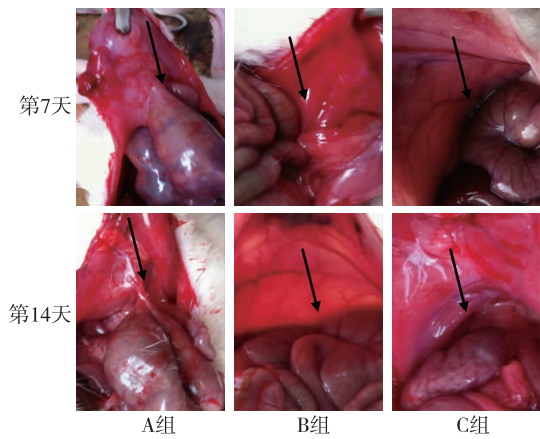
Tab. 1 Adhesion classification of rats in each group in the 7th and 14th day after operation

组别	n	手术后第 7 天粘连程度					手术后第 14 天粘连程度				
		0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级
A 组	10	0	0	0	5	5	0	0	2	4	4
B 组	10	3	4	1	0	2	3	4	1	0	2
C 组	10	0	2	4	3	1	4	2	1	1	2

2.2 病理组织学检查

病理组织学检查结果示,术后第 7 天,A 组肌层组织可见明显变性、坏死,大量炎细胞浸润,浆膜层组织可见重度变性、坏死,大量炎性肉芽组织增生、炎细胞浸润及脓肿形成,可见少量纤维组织增

生;术后第 14 天,A 组可见肌层组织轻度变性、坏死,少量炎细胞浸润,浆膜层组织中度变性、坏死,大量炎性肉芽组织增生及较多炎细胞浸润,大量纤维组织增生并玻璃样变性。B、C 组与 A 组相比,可见肌层组织轻度变性,少量炎细胞浸润;浆膜层

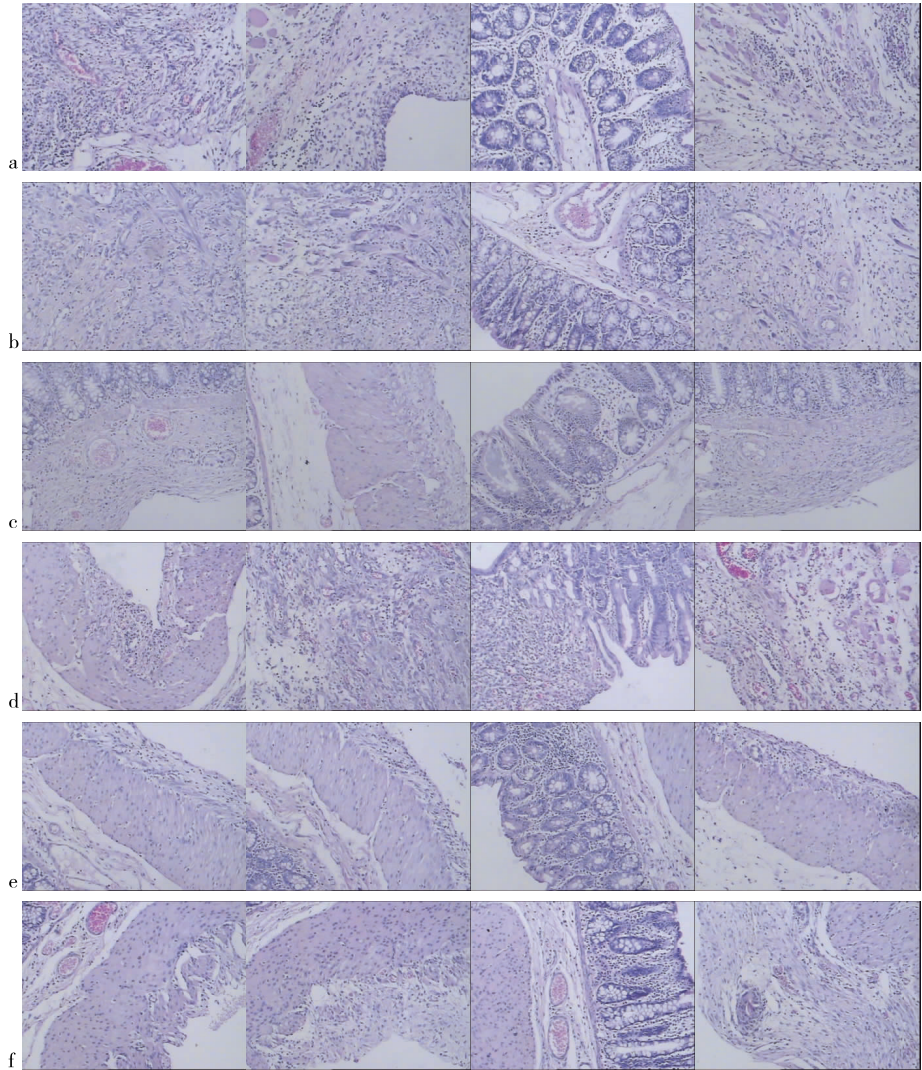


A 组箭头所指处发生粘连,B、C 组箭头所指处未发生粘连
图 1 手术第 7 和 14 天时大鼠腹壁解剖学观察
Fig. 1 Gross anatomy observation of rats' abdominal wall in the 7th and 14th day after operation

组织轻度变性,少量炎性肉芽组织增生及少量炎细胞浸润,少量纤维组织增生。从第 7 天~第 14 天,C 组较 A 组黏膜层有明显的脉管扩张,且 A 组黏膜下层水肿、炎细胞浸润较其他三组明显严重。提示 C 组具有预防组织粘连的作用。见图 2。

3 讨论

粘连是临床腹盆腔手术后的常见并发症^[1]。腹腔粘连是腹腔内创伤、炎症、感染、异物刺激等形成并相伴机体组织愈合的必然过程,是腹膜和脏器受到损伤之后,所发生的炎症反应^[2,6]。可能与细胞之间的作用有关^[7-8]。本研究制作腹腔手术粘连大鼠模型,术后第 7 和第 14 天结果生理盐水组动物腹壁 100% 发生粘连,提示生理盐水没有防术



a、c、e 为术后第 7 天时 A、B、C 组,b、d、f 为术后第 14 天时 A、B、C 组
图 2 大鼠术后腹壁粘连病理组织学检查(HE, ×100)

Fig. 2 Histological examination of abdominal adhesions of rats in the 7th and 14th day after operation

后粘连的作用,B、C组与A组相比均对术后防粘连起到了一定的抑制作用,临床可通过提高手术技巧减少组织损伤、应用生物屏障物质等都可以防治腹壁粘连^[9]。本次研究结果发现,A组有明显的粘连情况,盲肠与腹壁粘连严重,甚至与其他内脏产生粘连;B、C组结果提示透明质酸钠凝胶和可吸收防粘连液在一定程度上均有助于粘连的改善。HE染色结果显示,术后第14天与第7天生理盐水组粘连组织炎症反应由强到弱,组织坏死,变性,炎细胞浸润情况逐渐减弱,炎性肉芽组织增生逐渐减少、脓肿情况改善。在C组观察到损伤粘连处与A组比较,炎细胞浸润少,炎性肉芽组织增生少,坏死、变性减少。可以推测C组可能通过减少炎症反应,减少成纤维细胞增生来预防术后粘连的形成。提示可吸收防粘连液可以减少炎细胞渗出和损伤局部组织的炎症反应,进一步减少损伤局部组织在修复过程中的纤维肉芽组织的增生,抑制粘连纤维带的形成,到达预防粘连的效果。

可吸收防粘连液含有从植物纤维中提取纯化的纤维素多糖,分子中含有较多的亲水基团,使可吸收防粘连液具有可溶性,通过分子变性技术使其具有降解功能,可被机体吸收^[10-11]。可吸收纤维素多糖与凝血因子、纤维蛋白原能够均匀的有机结合,具有止血作用^[12]。可吸收防粘连液是具有自主知识产权的新型的止血、防粘连系列产品,通过本实验进一步证明其具有止血和防粘连作用,它能有效控制组织之间产生渗出,在临床最容易形成粘连的时间内,阻止粘连的形成。具有良好的术后防粘连作用,是一种组织相容性良好的新型制剂。

4 参考文献

- [1] 邝婉容,曾煦欣,杨安平,等. 丹参防治术后粘连的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2009(14):17-18.
- [2] 赵义江,张国志,王长友,等. 腹腔粘连的研究现状分析[J]. 华北煤炭医学院学报, 2011(6):777-779.
- [3] Takagi K, Araki M, Fukuoka H, et al. Novel powdered anti-adhesion material: preventing postoperative intra-abdominal adhesions in a rat model[J]. International Journal of Medical Sciences, 2013(10):467-474.
- [4] Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions [J]. World journal of gastroenterology: WJG, 2011(17):4545-4553.
- [5] 林建波,孙少川,刘国勤,等. S-100 预防大鼠术后腹腔粘连的实验研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2010(13):169-172.
- [6] 曾德强,陈双,杨斌. 壳聚糖膜预防术后腹腔粘连及其作用机制的研究[J]. 岭南现代临床外科, 2005(5):94-96.
- [7] 王莲莲,曹霞,罗希,等. 几丁糖和透明质酸钠防粘连材料在妇产科的应用[J]. 中国组织工程研究, 2012(47):8923-8930.
- [8] 王涛,高成燕. 预防腹膜粘连临床实验有效性评价的基本考虑[J]. 中国临床药理学杂志, 2007(1):60-62.
- [9] 郑磊,邵斌,任艳丽,等. 玻璃酸钠预防开腹术后腹腔粘连的实验研究[J]. 医药论坛杂志, 2007(24):48-49.
- [10] 肖海军,侯春林,薛锋. 羧甲基壳聚糖-羧甲基纤维素防粘连膜的制备及其理化特性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010(14):7069-7074.
- [11] Stawicki SP, Green JM, Martin ND, et al. Results of a prospective, randomized, controlled study of the use of carboxymethylcellulose sodium hyaluronate adhesion barrier in trauma open abdomens [J]. Surgery, 2014(2):419-430.
- [12] 张少锋,洪加源. 医用生物可吸收止血材料的研究现状与临床应用[J]. 中国组织工程研究, 2012(16):3941-3944.

(2014-12-25 收稿,2015-01-28 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 周 凌