

• 基础研究 •

纤维蛋白胶干粉对兔肝创面的止血效果及应用剂量

王大太, 郭树忠, 张旭东, 倪云志

[摘要] 目的 观察纤维蛋白胶(FS)干粉对严重创伤创面的止血效果,并寻找最佳有效剂量。方法 在新西兰大白兔肝脏表面制作面积为 1 cm^2 的圆形创面,应用不同剂量的FS干粉,通过出血时间和出血量检测,找出最适宜的FS干粉剂量,同时与明胶海绵、甲壳素棉、普通纱布等的止血效果进行比较。结果 FS 10 mg/cm^2 组的止血时间和出血量与FS 8 mg/cm^2 组相比有显著性差异($P < 0.05$),与FS 12 mg/cm^2 组无显著性差异。FS 10 mg/cm^2 组止血时间最短,出血量最少,与明胶海绵、甲壳素敷料和普通纱布有显著性差异($P < 0.05 \sim 0.01$)。结论 FS干粉的止血效果优于明胶海绵、甲壳素敷料以及普通纱布等,最适剂量为 10 mg/cm^2 。

[关键词] 纤维蛋白胶;干粉;止血;剂量

Hemostatic Effect of Fibrin Sealant Powder on Rabbit Liver Wound Surface and Optimized Dosage WANG Da-tai, GUO Shu-zhong, ZAHNG Xu-dong, et al. Research Institute of Plastic Surgery, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China

[Abstract] Objective To investigate the hemostatic effect of fibrin sealant (FS) powder on severe wound surface and find out the minimum effective dosage. Methods 1 cm^2 round wound surface was made on the liver of New Zealand white rabbits. Different dosages of FS powder were administrated on the wound surface. Bleeding time and bleeding volume were examined to find out optimized dosage. Hemostatic effect of FS powder was observed and compared with chitin cotton, gelfoam and normal gauze. Results - Bleeding time ($0.57 \pm 0.21\text{ min}$) and bleeding volume ($0.35 \pm 0.29\text{ ml}$) of FS 10 mg/cm^2 group were obviously different from FS 8 mg/cm^2 group ($P < 0.05$), not significantly different from FS 12 mg/cm^2 group. FS 10 mg/cm^2 group got the shortest bleeding time and the lowest bleeding volume, which was obviously different from chitin cotton, gelfoam and gauze groups ($P < 0.05 \sim 0.01$). Conclusion The hemostatic effect of FS powder is better than gelfoam, chitin cotton and gauze and its optimized dosage is 10 mg/cm^2 .

[Key words] fibrin sealant; powder; hemostasis; dosage

中图分类号:R605.972 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2006)04-0307-02

[本文著录格式] 王大太,郭树忠,张旭东,等.纤维蛋白胶干粉对兔肝创面的止血效果及应用剂量[J].中国康复理论与实践,2006,12(4):307-308.

有效的止血不但是外科手术中需要解决的重要问题,也是战、创伤中提高伤员生存率的关键问题。近年来局部止血材料的研发和应用,为这一课题提供了许多新的方法。应用局部止血材料可以起到显著的止血效果。本研究应用兔肝出血模型对4种不同的局部止血材料进行止血时间和出血量观察,为纤维蛋白胶(fibrin sealant,FS)干粉的临床应用提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与主要材料 选用3个月龄雄性新西兰大白兔(第四军医大学实验动物中心提供),体重(2.5 ± 0.25)kg,笼养1周后进行实验。

FS干粉为广州倍绣生物技术有限公司产品,主要成分为纤维蛋白原、凝血酶和 CaCl_2 (比例为 $1\text{ mg}:8\text{ IU}:0.08\text{ mg}$);甲壳素棉(chitin cotton,CT)由陕西远光科技有限公司提供;明胶海绵(gel foam,GL)由南京制药厂生产。

1.2 方法 参照文献方法制作兔肝创伤出血模型^[1],

麻醉采用1.5%戊巴比妥钠,剂量为 30 mg/kg ,静脉给药。动物麻醉成功后,逐层开腹,暴露肝脏,在距肝左叶下缘上 2 cm 处套入预制有 1 cm^2 圆孔的塑料模板,切除凸出部分组织,造成 1 cm^2 出血创面,应用FS、CT、GL和普通纱布等进行止血,观察止血时间、出血量等。确定各种材料的止血效果后,实验完毕,逐层关闭切口。

不同剂量FS干粉的止血效果观察:选取32只新西兰大白兔,随机分为 6 mg/cm^2 组、 8 mg/cm^2 组、 10 mg/cm^2 组和 12 mg/cm^2 组,每组8只。

不同止血材料的止血效果观察:选取32只新西兰大白兔,随机分为FS组、CT组、GL组和普通纱布对照组,每组8只。

1.3 观察指标:①止血时间:分别在出血创面上平铺止血材料,加盖纱布,以 50 g 砝码在纱布上加压,每 30 s 观察1次止血情况,直至出血停止,记录止血时间;②出血量^[2]:以精密电子天平预先称重止血材料及纱布,止血后再将其置入称量瓶密封称重,计算出血量。出血量(ml)=[止血后重量(g)-止血前重量(g)]/血液比重(1.050 g/ml)。

1.4 统计学处理 数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS 10.0软件进行方差分析及 t 检验。

2 结果

基金项目:军队“十一五”指令性课题基金资助项目(No. 05XJ M004)。

作者单位:第四军医大学附属西京医院整形外科研究所,陕西西安市710032。作者简介:王大太(1973-),男,辽宁大连市人,主治医师,硕士,主要研究方向:整形外科,战伤系列。

2.1 不同剂量 FS 的止血时间和出血量 FS 10 mg/cm² 组的止血时间和出血量与 FS 8 mg/cm² 组有显著性差异,而与 FS 12 mg/cm² 组无显著性差异,故 10 mg/cm² 为 FS 干粉在出血创面应用的参考剂量(见表 1)。

表 1 不同剂量 FS 的止血时间和出血量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	止血时间(min)	出血量(ml)
6 mg/cm ² 组	8	2.35 ± 0.84 ^a	2.58 ± 0.65 ^a
8 mg/cm ² 组	8	1.37 ± 0.46 ^a	0.70 ± 0.28 ^a
10 mg/cm ² 组	8	0.57 ± 0.21 ^a	0.35 ± 0.29 ^a
12 mg/cm ² 组	8	0.55 ± 0.38	0.28 ± 0.46

注:a.与下一组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 4 种不同材料的止血时间和出血量 FS 干粉组止血时间短,出血量少,与甲壳素棉和明胶海绵组有显著性差异,而对照组则不能有效止血(见表 2)。

表 2 4 种材料止血时间和出血量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	止血时间(min)	出血量(ml)
纱布对照组	8	2.64 ± 0.76	2.66 ± 0.53
FS 组	8	0.58 ± 0.23 ^a	0.29 ± 0.21 ^a
CT 组	8	1.10 ± 0.32 ^{a,b}	0.33 ± 0.36 ^{a,b}
GF 组	8	1.28 ± 0.38 ^{a,c}	0.85 ± 0.46 ^{a,c}

注:a.与对照组比较, $P < 0.01$; b.与 FS 组比较, $P < 0.05$; c.与 FS 组比较, $P < 0.01$ 。

3 讨论

正常的止血机制是血管、血小板及血浆凝血因子三因素共同协调作用的结果^[3]。FS 是由纤维蛋白原、凝血酶等多种血浆蛋白成分组成的一种复合制剂,由于是生物材料,因此组织相容性好,在体内可以被降解和吸收^[4]。模拟凝血级联反应的最后阶段,凝血酶激活纤维蛋白原形成纤维蛋白凝块黏附于创面,不但可以起到止血的作用,同时还有很强的黏附作用。有研究表明,黏附能力强的止血材料在创面能起到一定的压迫止血作用,使止血效果得到加强^[5]。另有研究认为黏附性强的止血材料可以减少创面血肿形成的机会^[6]。

本实验采用的 FS 干粉由广州倍绣生物技术有限公司提供,其主要成分为纤维蛋白原、凝血酶和 CaCl₂,直接用于出血创面的止血效果明显优于甲壳素棉及明胶海绵。本实验分组给药剂量的选择是在先前多次预实验的基础上制定的。实验中我们采用了预制塑料模板,制成统一的肝脏活动性出血创面,在相同压力下(50 g)观察局部止血材料对出血创面的止血时间^[7]。将止血材料在止血前后用电子精密天平在密封防止蒸发的情况下精确称重,则可以定量计算创面的出血量。研究结果显示,3 种材料的止血时间均显著短于外科纱布,其中 FS 干粉直接应用于创面的止血时间明显短于甲壳素棉和明胶海绵,而且由于其模拟凝血级联反

应,并能与创面紧密粘附,所以出血量亦较甲壳素棉和明胶海绵少。而甲壳素棉的止血效果优于明胶海绵。

现在临床广泛应用的 FS 由生物胶主体(纤维蛋白原/XⅡ因子)和凝血酶两部分组成,纤维蛋白原和凝血酶是冻干品,临用前分别溶于含有抑肽酶和氯化钙的溶剂,然后利用相应的辅助设备喷洒或注射于创伤部位。由于这种液体制剂在使用前需要有一个溶解过程,并且使用时必须有配套的辅助设备,因此不但给储存和运输增加了难度,而且还限制了应用,不适于急性创伤出血的治疗。而纤维蛋白胶干粉在维持很好的止血效能的同时,还具有无毒副作用、可降解吸收、使用方便且易于储存和运输等优点,因此如果进一步开发成为多种急性创伤止血的药物,敷料等相关产品会具有很高的应用价值。

近年来人们对 FS 进行了大量的研究,认为目前 FS 的组织相容性、无毒性和临床有效性等均优于其他任何一种生物或人工合成的外用止血剂^[8]。但针对 FS 干粉的实验研究并不多见,特别是对其有效剂量的研究目前并无文献记载。FS 干粉具备了理想的外用止血材料应具备的止血活性强、组织反应小、无抗原性、体内可降解、使用方便等优点,但由于 FS 制作工艺复杂,制作成本高,导致目前市场上的 FS 成品价格昂贵,在很大程度上限制了 FS 的应用范围。准确测量 FS 干粉的有效用量无论是从经济角度还是从实用角度来说都具有重要的实际意义。本实验通过在兔肝出血模型上应用 FS 干粉,对其有效剂量进行了相关研究,希望能够为 FS 干粉进一步的开发和研究提供准确的实验基础。

[参考文献]

- [1] Raccuia JS, Simonian G, Dardik M, et al. Comparative efficacy of topical hemostatic agents in a rat kidney model[J]. Am J Surg, 1992, 163(2): 234—238.
- [2] 徐桢琦,陈规划,徐美兰,等. 纤维蛋白粘合剂动物实验研究[J]. 中华实验外科杂志, 1997, 143(3): 185—186.
- [3] 诸井将明. 流血下における止血反応[J]. Prog Med, 1996, 33(8): 951—952.
- [4] 钱庆达,汤漪凡,等. 纤维蛋白胶的实验研究及临床应用[J]. 生物医学工程与临床, 1998, 2(1): 33—38.
- [5] 牛金柱,牛金亮,张宝玉,等. 不同压力对止血材料创面粘附力影响的实验研究[J]. 解放军医学杂志, 2000, 5(5): 371—372.
- [6] Kohno H, Nagasue N, Chang YC, et al. Comparison of topical hemostatic agents in elective hepatic resection: a clinical prospective randomized trial[J]. World J Surg, 1992, 16(5): 966—970.
- [7] Chvapil M, Owen JA, De Young DW. A standardized animal model for evaluation of hemostatic effectiveness of various materials[J]. J Trauma, 1983, 23(12): 1042—1047.
- [8] 李健,赵家宏. 新型外用生物止血剂-纤维蛋白胶[J]. 消化外科, 2003, 2(1): 72—74.

(收稿日期: 2006-03-21)