

## • 基础研究 •

## 粘停宁预防外科术后腹腔粘连的实验研究

沈新, 李孟彬, 王为忠, 施海

[摘要] 目的 探讨粘停宁预防术后腹腔粘连的作用和机理。方法 成年纯种家兔 40 只构建粘连动物模型,并随机分为盲肠浆膜缺损组(A1 组)和对照组(A2 组)、腹壁切口组(B1 组)和对照组(B2 组)共 4 组,每组 10 只。将粘停宁直接贴敷到 A1 组和 B1 组可能出现粘连的手术部位,分别于术后 1 周和 2 周再次剖腹观察腹壁切口、盲肠粘连程度,并按程度分级,切取标本行 HE 染色,显微镜下观察。结果 粘连动物模型切实可靠,A1 组和 B1 组的粘连等级和炎症反应程度低于 A2 组和 B2 组( $P < 0.05$ )。结论 术中应用粘停宁有预防术后腹腔粘连作用。

[关键词] 外科;粘连;腹膜;粘停宁;术后并发症;家兔

**Experimental Study on Prevention of Post-surgical Abdominal Adhesions by Medical Chitin Degraded Membrane** SHEN Xin, LI Meng-bin, WANG Wei-zhong, et al. The Department of Gastrointestinal Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, Shaanxi, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the effects of medical chitin degraded membrane on post-surgical abdominal adhesions. **Methods** Forty adult rabbits were made to form abdominal adhesions and divided randomly into four groups including group A1 and its control group A2, group B1 and its control groups B2 with 10 animals in each group. Medical chitin degraded membrane was applied in the group A and group B to the surfaces of the positions where would be adhered. All animals were cut the belly open again on the 7th, 14th postoperative day; the adhesions about incision and appendix were graded according to the severity, and took on bioscopy. **Results** The abdominal adhesions model was successful. The severity of adhesions and inflammatory reaction of the group A1 and group B1 was significantly milder than that of the group A2 and group B2 in every different periods ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The medical chitin degraded membrane used intraoperatively might have some efficacy in preventing post-surgical abdominal adhesions.

**Key words:** surgery; adhesions; peritoneum; medical chitin degraded membrane; postoperative complication; rabbit

[中图分类号] R619 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2006)07-0581-02

[本文著录格式] 沈新,李孟彬,王为忠,等.粘停宁预防外科术后腹腔粘连的实验研究[J].中国康复理论与实践,2006,12(7):581-582.

术后腹腔粘连是外科腹部手术后的常见并发症,发生率极高<sup>[1]</sup>。粘连是机体对外来刺激的一种保护性机制,一方面可以使腹腔炎症局限化,对缺血组织或器官提供侧枝循环和血运,利于修复;但另一方面,在一定条件下,腹腔粘连可以发展成为粘连性肠梗阻。目前,大多数研究者认为腹膜愈合的过程如下:手术后 48 h 在腹膜伤口处形成巨噬细胞层;间皮细胞由相邻表面迁移或由与伤口接触的上皮细胞产生,然后增生;伤口修复,大约在 7 d 间皮愈合;14~28 d 纤维蛋白粘连完全成熟。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,但从粘连形成的原因看,采用上述方法并不能十分有效地预防粘连,仍有 70%~90% 的剖腹探查患者发生腹膜粘连,因而使用防粘连剂是非常必要的<sup>[2]</sup>。目前,以壳聚糖及其多种衍生物为代表的新型可降解吸收的高分子抗粘连剂在临床的应用成为一大亮点。为探讨粘停宁(医用壳聚糖,可降解防术后粘连膜)预防术后粘连的机理和效果,本研究以粘停宁为实验材料,使用家兔粘连动物模型进行实验研究。

## 1 材料与方法

1.1 材料 成年纯种家兔 40 只,雌雄不限,质量 2~2.5 kg,二级清洁动物,第四军医大学实验动物中心提供。粘停宁(6×9 cm/片)由烟台万利医用用品有限公司生产,批号:40218030424。

作者单位:第四军医大学西京医院胃肠外科,陕西西安市 710033。

作者简介:沈新(1978-),男,山东济南市人,硕士研究生,主要研究方向:移植基础。通讯作者:王为忠。

速眠新(又名 846 合剂)Ⅱ注射液,1.5 ml/支,由长春军需大学兽医研究所生产。

## 1.2 方法

1.2.1 分组 把 40 只家兔随机分为盲肠浆膜缺损组(A1 组)和其对照组(A2 组)、腹壁切口组(B1 组)和其对照组(B2 组)共 4 组,每组 10 只。

1.2.2 动物准备<sup>[3]</sup> 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。A 组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 5×2 cm 大小浆膜,B 组打开腹腔后用显微尖镊剥离刀口两侧各约 3×0.5 cm 大小浆膜。

1.2.3 处理 A1 组:将粘停宁(6×2.5 cm)贴于盲肠的浆膜缺失区后,将盲肠放回腹腔,以 7 号丝线关闭腹腔。A2 组:不贴粘停宁,将盲肠放回腹腔后关腹。B1 组:关腹,在仅剩 1 cm 时向刀口浆膜缺失处贴粘停宁(3.5×1.5 cm)。B2 组:仅关腹不贴粘停宁。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。

## 1.3 观察项目

1.3.1 目视判断评分 术后第 7 天和第 14 天再次打开腹腔,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。沿腹旁线围绕原切口作一“∩”形切口,根据 Evans 制定的分级标准<sup>[4]</sup>对腹腔粘连进行评估,同时拍照记录结果。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,施行分离可撕裂肠管。

1.3.2 病理学检查 切取粘连处的盲肠组织,生理盐水洗净内容物后立即用福尔马林固定,常规石蜡切片,苏木精-伊红染色,光镜下观察局部肠壁的病理改变。根据炎性细胞多少、成纤维细胞与间质细胞增生程度、有无纤维蛋白存在、间皮细胞与胶原纤维排列、毛细血管增生等情况,判断粘连程度。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 13.0 统计软件对各组粘连程度的分级差异进行完全随机设计的多组等级资料比较的秩和检验。

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。术后第 4 天 B2 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 7 d 左右部分动物出现精神萎靡、食欲下降、活动减少等症状。

2.2 肉眼观察 所有存活家兔皮肤切口均为甲级愈合,术后 7 d 及 14 d 均未见腹腔内有明显的感染存在,盲肠未见有穿孔,实验组术后腹腔中未见有明显的粘停宁贴膜残留,B2 组粘连最重,其次为 A2、B1 组,A1 组最轻。

2.3 腹膜粘连程度 术后第 7 天和第 14 天,A1 组和 B1 组的盲肠和腹壁粘连分级均优于 A2 组和 B2 组 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 各组术后 7 d 和 14 d 的粘连分级(n)

组别	n	术后 7 d				术后 14 d			
		0 级	I 级	II 级	III 级	0 级	I 级	II 级	III 级
A1 组	5	4	1	0	0 <sup>a</sup>	5	0	0	0 <sup>b</sup>
A2 组	5	0	3	2	0	0	1	2	2
B1 组	5	2	2	1	0 <sup>c</sup>	2	2	1	0 <sup>c</sup>
B2 组	5	0	0	1	4	0	0	3	2

注:a:与 A2 组比较, $P < 0.05$ ;b:与 A2 组比较, $P < 0.01$ ;c:与 B2 组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 病理学检查 光镜下,A2 组的盲肠和 B2 组的腹壁术后 7 d 有大量成纤维细胞和炎性细胞浸润,组织水肿明显;术后 14 d,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;A1 组和 B1 组术后 7 d 无或仅有少许成纤维细胞和炎性细胞浸润,水肿程度轻微,浆膜面有内皮及上皮细胞增生;术后 14 d 浆膜面光滑平整,胶原纤维疏松,无纤维粘连(封三彩图 2.1~2.4)。

3 讨论

腹部手术后粘连发生的机理以损伤炎症学说较流行<sup>[5]</sup>,即手术创伤、细菌感染、局部血液循环障碍、异物存留、温热与干燥刺激等导致炎性渗出,引起血管通透性增加,纤维蛋白原渗出,形成纤维蛋白性粘连。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<sup>[6]</sup>。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,导致纤维蛋白溶解降低<sup>[7]</sup>,而成纤维细胞增生,分泌胶原纤维,多种因素造成永久性纤维粘连。

粘停宁是以壳聚糖为原料制成的薄膜。壳聚糖,也称几丁聚糖,是一种纯天然高分子多糖体,具有很强的生物亲和性,容易被消化道、皮肤吸收,能活化免疫细胞,提高人体自身的修复

能力。粘停宁预防术后粘连的机理是:①膜状物敷于手术创伤面首先对创伤口起到生物屏障作用,由于壳聚糖具有良好的生物相容性<sup>[8]</sup>,不易引发炎症反应,不被排斥,随后逐渐降解成液态物质,随着器官的蠕动而遍布于整个腹腔,起到润滑作用,最终降解为对人体有益的氨基葡萄糖单体被吸收,无毒副作用<sup>[9]</sup>;②具有选择性促进上皮细胞、内皮细胞增生,抑制成纤维细胞生长的双重作用<sup>[10]</sup>,从而促使组织生理性修复,减少胶原纤维合成;③具有局部止血作用及抑制血纤维蛋白束形成,减少因血肿机化而造成的组织粘连<sup>[11]</sup>;④具有广谱杀菌和抑菌作用,对革兰氏阳性菌尤为明显。

本实验结果显示,使用粘停宁的动物术后粘连的程度比未使用粘停宁的对照组减轻,且光镜观察可见炎症反应轻,浆膜面有单层间皮细胞,光滑平整,达到生理性修复,表明具有特理化性质及生物学特性的粘停宁预防术后腹腔粘连的效果良好。

[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, 6(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] 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.

[11] 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.

(收稿日期:2006-04-03)

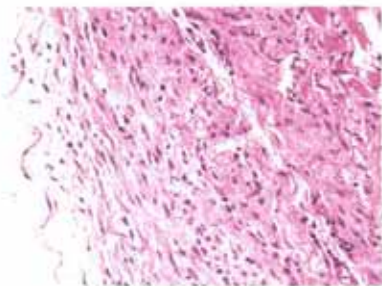


图 2.1 术后 7 d 腹壁对照组 (H&E, 100 ×)

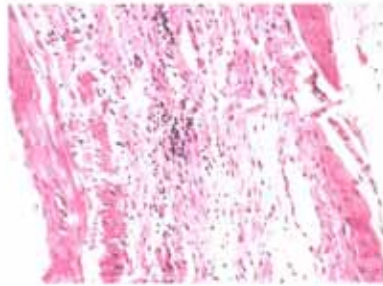


图 2.2 术后 14 d 腹壁对照组 (H&E, 100 ×)

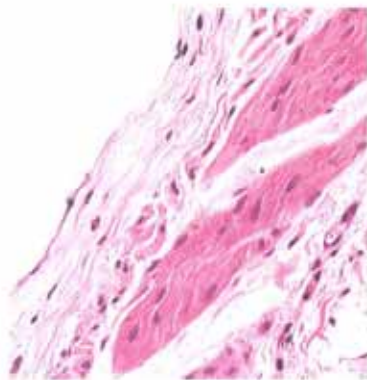


图 2.3 术后 7 d 腹壁实验组 (H&E, 100 ×)

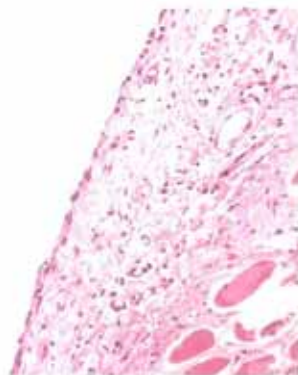


图 2.4 术后 14 d 腹壁实验组 (H&E, 100 ×)

图 1.1—图 1.4 正文见 P579      图 2.1—图 2.4 正文见 P582