

文章编号:1005-6947(2007)02-0145-03

· 基础研究 ·

奥曲肽联合透明质酸钠预防兔术后腹膜粘连的疗效评价

何葵¹, 唐志晗², 彭娟³

(南华大学 1. 附属第二医院 普通外科 2. 外科总论教研室 3. 显微形态中心, 湖南 衡阳 421001)

摘要:目的 观察奥曲肽联合透明质酸钠预防兔术后腹膜粘连的效果。方法 建立兔术后腹膜粘连模型, 然后分为4组:(1)术中不用药物处理设为模型对照组;(2)关腹前局部涂抹透明质酸钠设为透明质酸钠组;(3)关腹前腹腔内注射奥曲肽设为奥曲肽组;(4)关腹前局部涂抹透明质酸钠同时腹腔内注射奥曲肽设为联合组。术后14d剖腹观察, 判定腹膜粘连程度等级。结果 4组粘连发生率比较无统计学意义($\chi^2 = 3.51, P > 0.05$); 联合组重度粘连发生率(8.3%)显著低于其它3组(分别为66.7%, 33.3%, 25.0%)(均 $P < 0.01$)。奥曲肽组和透明质酸钠组两组的粘连级别近似($P > 0.05$)。结论 奥曲肽和透明质酸钠均可减轻实验性腹膜粘连的程度和重度腹膜粘连发生率, 两者合用其作用更明显, 表明两药合用具有降低粘连的协同作用。 [中国普通外科杂志, 2007, 16(2):145-147]

关键词:腹膜粘连/预防和控制; 奥曲肽; 透明质酸钠

中图分类号:R656.4 文献标识码:A

Preventive effect of octreotide combined with sodium hyaluronate on postoperative intraperitoneal adhesions in rabbits

HE Kui¹, TANG Zhi-Han², PENG Juan³

(1. Department of General Surgery, the Second Affiliated 2. Department of Surgery 3. Center of Micro-morphology Hospital, University Medical College of Nanhua University, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the preventive effect of octreotide combined with sodium hyaluronate on postoperative abdominal adhesions in rabbits. **Methods** The established postoperative abdominal adhesion models were divided into 4 groups: (1) without use of octreotide or sodium hyaluronate (model control group); (2) local application of sodium hyaluronate (HA group) before closure of abdomen; (3) intraperitoneal injection of octreotide (OC group), (4) local application of sodium hyaluronate and peritoneal injection of octreotide 20ug/kg (OC + HA group). relaparotomy was done 14 days later, and the adhesion extent was judged. **Results** Incidence rates of abdominal adhesion on the day 14 after the operation between the 4 groups were not different ($P > 0.05$). However, the incidence rates of severe abdominal adhesion were different ($P < 0.05$). In OC + HA group was significantly lower than that in the model control group, octreotide group and HA group ($P < 0.05$); and no significant difference between the octreotide group and sodium hyaluronate group ($P > 0.05$). **Conclusions** Combination of octreotide and sodium hyaluronate have the synergetic preventive action on the degree and rate of formation of severe peritoneal adhesions after abdominal operation in rabbits [Chinese Journal of General Surgery, 2007, 16(2):145-147]

Key words: Abdominal Adhesion/prev and control, Octreotide; Sodium Hyaluronate

CLC number: R656.4 **Document code:** A

收稿日期:2006-02-06; 修订日期:2006-10-14。

作者简介:何葵,男,湖南宜章人,南华大学第二附属医院普通外科副主任医师。主要从事胃肠及腔镜外科方面的研究

通讯作者:何葵 E-mail:hekui@medmail.ocm.cn。

腹膜粘连是机体在腹膜受到手术、创伤、感染、缺血等损伤后出现的一种保护性反应。研究表明^[1]腹膜损伤后其自然修复过程必然发生腹膜粘连。腹膜粘连形成后即有可能引起粘连性肠梗阻、慢性腹痛和女性不育等并发症。预防腹膜粘连,使受损腹膜出现再上皮化修复是外科基础和临床研究的热点。透明质酸钠预防粘连的疗效确定^[2]。Las等报道^[3]奥曲肽可通过抑制多种细胞因子而起到预防腹膜粘连的作用。本实验旨在探讨联合应用透明质酸钠和奥曲肽是否具有更好的预防腹膜粘连的作用,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

医用透明质酸钠凝胶,3mL/支,上海建华精细生物制品有限公司生产;奥曲肽,100 μg/支,瑞士诺华制药厂生产,以生理盐水稀释成20mL。实验动物为雄性新西兰白兔48只,体重2~3kg。兔龄为3个月。

1.2 实验方法

1.2.1 模型制备 实验动物术前禁食禁饮12h。取3%戊巴比妥钠(30mg/kg)耳缘静脉注射麻醉。取前正中切口6cm入腹。剖腹后,各组兔均在回肠末端15cm处以手术刀片刮回肠浆膜面及与之相对应的壁层腹膜至点状渗血,面积10cm×2cm,于中点缝线标记,然后随机分成4组:(1)对照组。制作成腹膜粘连模型,创面不做其他处理。(2)透明质酸钠组。开腹手术中于浆膜创面处涂抹透明质酸钠0.5mL。(3)奥曲肽组。开腹手术制作模型后腹腔内注入奥曲肽20μg/kg。(4)联合治疗组。开腹手术中浆膜创面处涂抹透明质酸钠0.5mL,同时腹腔内注入奥曲肽20μg/kg。实验动物手术当日至术后第3日均肌注青霉素20万U/d以预防腹腔感染。

1.2.2 评价方法 术后2周再次手术,观察腹膜粘连情况。参照胡建敏^[4]等分级法进行粘连分级:0级 腹腔无粘连;I级 肠管创面与大网膜、腹膜、肠系膜疏松粘连,易分离,无渗血;II级 肠管创面与大网膜、腹膜、肠系膜粘连较I级致密,分离较I级困难,创面渗血;III级 粘连广泛、致密,尚可分离,近段肠管轻度扩张,但无肠梗阻;IV级 粘连广泛、致密,呈团块状,不易分离,近段肠管扩张,引起不全或完全肠梗阻。设定III~IV级为重度腹膜粘连,按下列公式计算各处理组重度腹膜

粘连抑制率。重度腹膜粘连抑制率=(1-处理组重度粘连例数/对照组重度粘连例数)×100%。合并用药效果按金氏公式^[5] $q = Ea + b / (Ea + Eb) - EaEb$ (其中Ea+b为两药合用的抑制率,Ea和Eb为各药单用时的抑制率)计算q值进行判断:当 $q < 1$ 表示两药合用有拮抗作用, $q \geq 1$ 时,表示两药有协同作用。

1.3 统计学处理

应用SPSS10.0 for windows统计软件行数据处理,各组的粘连发生率比较用R×C表资料的Fisher确切概率法检验。粘连程度评判结果采用多个独立样本非参数检验(Kruskal-Wallis H法);如4组间差异有显著性,再采用两独立样本非参数检验(Mann-Whitney法)进行两两比较。

2 结果

2.1 各组兔术后腹膜粘连程度的影响

对照组有1只动物死于术后第7天,尸检探查为绞窄性肠梗阻、肠管坏死所致,粘连级别为IV级,其余实验动物术后14d均存活。术后14d开腹手术比较4组腹膜粘连程度。各组的腹膜粘连发生率比较显著性无差异($\chi^2 = 3.51 P > 0.05$) (表1)。重度腹膜粘连率对照组为66.7%,显著高于其他3组($P < 0.05 \sim 0.01$);透明质酸钠组与奥曲肽组比较无显著性差异($P > 0.05$);联合治疗组分别与透明质酸钠组和奥曲肽组比较均有显著性差异($P < 0.01$) (表1-2)。

表1 4组兔术后腹膜粘连发生率比较分析(n.%)

组别	例数	粘连例数	%	重度粘连例数	%
对照组	12	12	100.0	8	66.7 ¹⁾
透明质酸钠组	12	11	91.7	4	33.3 ^{1),2)}
奥曲肽组	12	11	91.7	3	25.0 ^{1),2)}
联合组	12	9	75.0	1	8.3

注:1)与联合组比较, $P < 0.01$;2)与对照组比较; $P < 0.05$

表2 奥曲肽联合透明质酸钠对兔术后腹膜粘连程度的影响

组别	例数	粘 连 程 度 分 级				
		0	I	II	III	IV
对照组	12	0	1	3	5	3
透明质酸钠组	12	1	2	5	4	0
奥曲肽组	12	1	3	5	3	0
联合组	12	3	7	1	1	0

2.2 奥曲肽联合透明质酸钠的重度腹膜粘连抑制率

透明质酸钠组和奥曲肽组的重度腹膜粘连抑制率较为接近,均低于联合组,两者合用后重度腹膜粘连抑制率显著提高($q = 1.076$)(表3)。

表3 奥曲肽联合透明质酸钠对兔术后腹膜粘连的抑制作用及其协同效应

组别	重度腹膜粘连抑制率(%)	q 值
对照组	0.0	
透明质酸钠组	50.0	
奥曲肽组	62.5	
联合治疗组	87.5	1.076

3 讨论

奥曲肽是生长抑制素八肽类似物,通过其与靶细胞的生长抑素受体(SSTR)结合而发挥作用。SSTR广泛存在于免疫细胞膜上^[6],可抑制T细胞的炎症反应,抑制胰岛素样生长因子I的合成,阻止胶原的合成,Baykal等^[7]研究表明,奥曲肽可减少大鼠术后腹膜粘连的形成及降低粘连带强度。Lai等^[8]研究表明奥曲肽可减少腹膜粘连形成;其机制可能系通过减少血浆中纤溶酶原激活物抑制因子I和II(PAI-1和PAI-2)浓度,提高纤溶酶原激活物组织型纤溶酶原激活剂(tPA)浓度而发挥作用的。透明质酸钠是一种高分子量的直链粘多糖,是生物可降解性的高分子可吸收生物医学材料,具有良好的生物相容性。其在腹腔内的半衰期是2~3d,可在生物修复中形成无序纤维网络结构隔离在组织表面,覆盖和润滑炎症浆膜,防止浆膜的继续损伤和两受损创面的对合;减少纤维蛋白沉积,起到预防粘连形成的作用。高浓度的透明质酸钠本身还有止血功能,它既能抑制纤维细胞的运动和活性,抑制纤维蛋白的沉积,又能刺激浆膜间皮细胞的生长和分化,使创伤的浆膜达到生理性修复^[2]。动物实验和临床应用均体现出其对预防和治疗术后组织粘连的良好效

果^[9-10]。根据以上分析,联合用药既可利用奥曲肽可在腹膜损伤早期抑制纤维蛋白胶原基质的形成,避免胶原蛋白沉积,同时又可利用透明质酸钠隔离两受损腹膜面约5~7d的特点为腹膜的再上皮化修复提供时间。因而透明质酸钠和奥曲肽的联合使用可以更好地抑制术后腹膜粘连。本实验结果证实了这一观点。3个处理组均表现出较好的重度腹膜粘连抑制率,而以联合治疗组最高(87.5%)。根据金氏公式计算奥曲肽和透明质酸钠合用效果q值>1,证明奥曲肽和透明质酸钠合用有协同作用。

参考文献:

- [1] Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesion[J]. Ann Royal Coll Surg Engl, 1990, 72(1): 60-65.
- [2] 顾其胜. 医用透明质酸钠在临床中的应用[J]. 中国修复重建外科杂志, 1998, 12(20): 124-126.
- [3] Las HS, Chen Y. Effect of octreotide on postoperative intraperitoneal adhesions in rats[J]. Scand J Gastroenterol 1996, 31(7): 678-681.
- [4] 胡建敏, 黄绍贤, 候忠民, 等. 人体脂肪 α -糜蛋白酶联合腹腔灌注预防粘连的实验及临床研究[J]. 中华实验外科杂志, 1989, 6(3): 101-103.
- [5] Jin Z J. Addition in drug combination[J]. Acta Pharmacol Sin, 1980, 1(2): 70-76.
- [6] Reubi JC, Kvolis L, Krenning E, et al. Distribution of somatostatin receptors in normal and tumor tissue[J]. Metabolism, 1990, 39(Suppl 2): 78-81.
- [7] Baykal A, Ozdemir A, Renda N, et al. The effect of octreotide on postoperative adhesion formation[J]. Can J Surg, 2000, 43(1): 43-47.
- [8] Lai Hs, Chen Y, Chang KJ, et al. Effects of octreotide on epidermal growth factor receptor, tissue plasminogen activator, and plasminogen activator inhibitor during intraperitoneal adhesion formation[J]. Scand J Gastroenterol, 2003, 38(6): 555-560.
- [9] James MB, Merrid TD, Victor WF, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based kioresorbakik. membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study[J]. J Am coll Surg, 1996, 183(4): 297-306.
- [10] 杨振浩, 陆仁达, 金戈, 等. 透明质酸钠在腹部外科手术200例临床应用分析[J]. 透析与人工器官, 1997, 1(8): 8-10.