

聚偏二氯乙烯薄膜引流管对兔腹腔术后肠粘连的预防效果及安全性分析

王圣杰, 王安, 姜建帅

【摘要】目的 观察聚偏二氯乙烯薄膜耦合腹腔引流管对新西兰兔腹腔术后肠粘连的预防效果, 并评估其安全性。

方法 18只新西兰兔随机分为对照组和实验组, 制作肠粘连模型后, 实验组用聚偏二氯乙烯薄膜耦合腹腔引流管隔离损伤腹壁及损伤肠管, 对照组不进行隔离操作。术后21d观察腹腔粘连程度, 并对粘连组织进行病理切片观察。术后3d检测小鼠肝肾功能、血常规、术后存活率及并发症, 评估引流管安全性。**结果** 实验组粘连程度评分低于对照组, 组织增生和盲肠结构破坏较对照组轻(均 $P < 0.05$)。两组粘连组织转化生长因子(TGF)- $\beta 1$ 表达相近。两组术后实验动物均存活, 肝肾功能、血常规及术后并发症差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 聚偏二氯乙烯薄膜耦合腹腔引流管能预防新西兰兔腹部术后肠粘连的形成, 且安全有效。

【关键词】 肠粘连; 聚偏二氯乙烯薄膜; 新西兰兔

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.08.008

【中图分类号】 R619⁺.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)08-1014-04

肠粘连是普外科最常见的疾病之一, 是肠管与肠管、肠管与腹膜、肠管与腹腔脏器之间由于各种原因引起的异常黏附, 导致肠道结构的异常粘连和功能障碍^[1]。肠粘连可引起一系列临床症状, 包括腹痛、小肠梗阻、不孕和其他并发症^[2]。研究表明, 肠道手术的粘连风险最高^[3]。粘连性肠梗阻作为临床中最常见的急腹症之一, 严重影响患者生命质量^[4-5]。由于粘连风险无法消除^[2], 故外科医生的优先事项是制定有效的预防策略和治疗方法。目前国内外医学工作者多集中于研发防粘连的可降解性生物液剂, 包括透明质酸、氧化再生纤维素、葡聚糖、壳聚糖、右旋糖苷和聚乳酸等^[2], 来防治肠粘连, 但实际临床疗效欠佳, 且价格昂贵, 目前并没有被广泛地应用。

通过查阅文献, 本团队发现聚偏二氯乙烯(PVDC)薄膜是一种能用于体内隔绝各脏器表面接触、安全性高的薄膜材料。前期研究显示其有效避免化学性腐蚀伤害, 具有有效隔绝腹腔脏器表面接触的特性^[6]。故此本团队开发了一种PVDC薄膜耦合腹腔引流管, 用于早期隔绝损伤部位纤维蛋白和

成纤维细胞黏附, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物、仪器和试剂 选取18只普通级新西兰兔为研究对象, 体质量在2.6~3.2kg, 雌雄各9只。随机分成两组, 其中实验组12只, 对照组6只。研究前自由进食饮水1周。实验仪器: 动物气体麻醉机购自上海曦耀生物科技有限公司, PVDC薄膜购自上海旭化成塑料有限公司, 腹腔引流管购自扬州市新星硅胶厂, 血细胞分析仪购自上海基灵生物科技有限公司, 生化分析仪购自成都斯马特科技有限公司。主要试剂: DAB和PBS抗原修复液购自武汉赛维尔生物科技有限公司, 转化生长因子试剂盒购自北京奥博森生物科技有限公司。本研究动物实验获得宁波大学实验动物伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 PVDC薄膜耦合腹腔引流管的制作 裁剪出15cm×20cm和10cm×15cm PVDC薄膜各一块, 用标记笔标记薄膜边缘, 灭菌后置于无菌操作台。在薄膜中心打一小孔, 取4.5mm腹腔引流管一根, 从小孔中穿过, 并超过侧孔, 大薄膜位于腹壁面, 两块薄膜间隔2cm, 用5-0尼龙线牢固固定于引流管上, 见图1。

1.2.2 动物模型制作 所有新西兰兔术前禁食12h, 采用3%异氟烷气化麻醉, 待兔子失去意识, 腹壁备皮,

基金项目: 宁波市科技计划项目(2022S041)

作者单位: 315211 宁波, 宁波大学医学部(王圣杰); 宁波大学附属第一医院(姜建帅、王安)

通信作者: 姜建帅, Email: 1363234124@qq.com

经脐测量腹围并记录,取仰卧位,固定于手术台上,用胶带闭合眼睑保护眼睛。在平脐右侧中腹部触及盲肠处标记手术部位,常规消毒铺巾,予2%利多卡因,在手术部位逐层浸润注射,止痛。有齿钳夹下肢足部,当无反射反应时,即可实施手术。沿标记纵行切开腹壁4 cm,用拉钩暴露切口,显露盲肠,用刀片刮伤2 cm×2 cm大小的盲肠浆膜层,直至出血,空气中暴露15 min,模拟开腹手术。于该浆膜层出血盲肠对应的腹壁层腹膜,刀片刮伤2 cm×3 cm,直至出血。

对照组将损伤的腹壁和肠管相对接触放置,再回纳入腹腔内,逐层关腹。实验组将薄膜引流管的一端放于盲肠间隙,其耦合的双层薄膜,一层用来包裹有创面的肠段,另一层薄膜间隔于肠与腹壁腹膜之间,引流管的另一端经腹壁做1.5 cm小孔并引出体外,4号丝线固定引流管于腹壁外皮肤,逐层关腹,腹外段引流管距腹壁3 cm处剪断并接单向阀以避免引流管被牵拉出体外,见图2。

1.2.3 术后处理 术后两组新西兰兔均禁食12 h,单笼饲养,自由饮水。术后皮肤创口隔日进行消毒换药,持续1周。实验组于术后第7天拔出引流管,检查该装置的引流管及薄膜的完整性。

1.3 观察指标 两组术后第3天于耳缘静脉采血,检测血常规及肝肾功能。术后连续记录呕吐、饮食、体质量和排便情况。同时观察记录术后出血、肠痿、感染等并发症及生存时间、生存率。术后第21天处

死动物,取腹部正中切口打开腹腔,照片记录腹部粘连情况,应用Yang等^[7]的腹腔粘连评分系统评估腹腔粘连程度,并把包含粘连处在内的组织切除,做病理组织切片及免疫组化。

1.4 统计方法 采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,不符合正态分布的计量资料以M(QR)表示,采用独立样本t检验或秩和检验。P < 0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 粘连程度评分 术后21 d,肉眼观察兔子腹部粘连情况。对照组盲肠与腹壁产生广泛粘连,粘连紧密,不易分离,触之渗血,实验组肠粘连显著减少,见图3。对照组粘连评分3~5分,平均(4.00±0.63)分,实验组评分0~3分,平均(1.42±0.99)分,两组粘连评分差异有统计学意义(t=5.78, P < 0.05)。

2.2 两组血常规、肝肾功能比较 两组术后第3天丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、肌酐、尿素氮、红细胞、白细胞及血小板差异均无统计学意义(均P > 0.05),见表1。

2.3 两组营养情况比较 两组术后第3天白蛋白含量、术后3周内的体质量变化差异均无统计学意义(均P > 0.05),见表2。

2.4 两组并发症比较 术后3周内两组兔子均存



图1 PVDC 薄膜腹腔引流管装置示意图



图2 实验组术后创面图



对照组



实验组

图3 两组术后肠粘连情况对比

表1 两组血常规、肝肾功能比较

观察指标	对照组(n=6)	实验组(n=12)	t(Z)值	P值
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	49.67±19.47	52.17±17.19	0.28	> 0.05
碱性磷酸酶(U/L)	87.50(63.50, 100.00)	57.00(42.50, 79.50)	(1.74)	> 0.05
肌酐(μmol/L)	104.22±34.50	97.20±28.64	0.46	> 0.05
尿素氮(mmol/L)	6.62(5.19, 12.45)	6.81(6.06, 7.92)	(0.47)	> 0.05
白细胞(×10 ⁹ /L)	9.74±2.68	8.36±1.56	1.39	> 0.05
红细胞(×10 ¹² /L)	5.54±0.44	5.45±0.36	0.47	> 0.05
血小板(×10 ⁹ /L)	142.83±16.50	165.58±40.24	1.31	> 0.05

活,且未出现肠漏、出血等严重并发症。术后 3 d 对照组 1 例轻度腹胀(腹围由术前 35 cm 到 37 cm),行腹部平片见盲肠内容物增多、小肠积气,于术后 1 周腹胀缓解,其余兔子未在腹部平片中观察到明显积气积液及肠道水肿。未见呕吐、饮食、切口感染和排便异常等情况。

2.5 病理观察 HE 染色显示对照组盲肠外组织明显增厚,浆膜层破坏严重,其原本结构消失,肌层外纤维结缔组织明显增生;高倍镜下,成纤维细胞紧密排列,内见大量炎性细胞浸润,还可见到血管形成。实验组组织增生较对照组轻,浆膜层亦有破坏,但炎性细胞浸润较对照组明显减少,血管密度较低。Masson 染色显示对照组盲肠的基本结构遭到破坏,浆膜层和肌层受到不同程度损伤,浆膜层外和腹壁胶原纤维组织被染成蓝色,增生严重,两者形成紧密粘连;实验组增生的胶原纤维与肌层界限清楚,胶原纤维成束状,增生局限,未与其他器官组织形成粘连。免疫组化染色显示,阳性颗粒[转化生长因子(TGF)-β1]主要存在于浆膜外的增生组织中,阳性区域内,两组棕黄色颗粒密度及染色深度相似,见图 4。

3 讨论

研究表明,腹部手术后引发的肠粘连在所有肠梗阻中占 60%~95%^[8]。然而,无论是采用保守治疗还是手术治疗,粘连性肠梗阻的复发率都较高(15.8%~46%)^[9-10]。肠梗阻的反复发作和频繁的住院治疗使患者在身体和心理上都遭受巨大的痛苦和疲劳。同时,这也带来了经济上的负担。因此,对于手术后粘连的研究和治疗具有重要的临床意义。

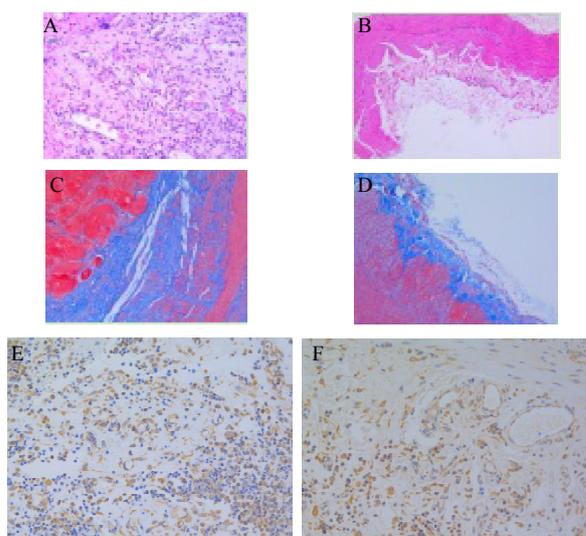
一些新型的药物治疗和屏障技术有望降低术后肠粘连的发生率。Irkorucu 等^[11]发现组织纤溶酶原激活剂(tPA)术后冲洗腹腔可以减轻粘连形成;Lai

等^[12]在大鼠模型中证明奥曲肽可以通过提升 tPA 水平,降低 TGF-β1 和 VEGF 的表达减少腹腔粘连。促纤维蛋白溶解类药物虽然可以有效减轻粘连形成,但由于其容易破坏凝血和纤维蛋白溶解之间微妙的平衡,容易导致术后出血^[13]。在可吸收屏障制剂中,羧甲基纤维素和透明质酸钠可以抑制包括炎症细胞在内的细胞迁移,降低成纤维细胞的活力和增殖,减少纤维蛋白沉积在浆膜表面,并在浆膜表面形成保护膜^[14]。然而,液体屏障制剂往往由于重力作用使大部分剂量集中在体位最低点;固体屏障制剂因其不完全的生物相容性,过量的物质会延长炎症反应时间,从而促进粘连的形成^[15]。非可吸收屏障制剂,如聚四氟乙烯(PTFE)、膨胀聚四氟乙烯(ePTFE)和聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)薄膜可以有效减轻动物模型和某些临床情况(如脊柱手术)中粘连的发生^[16]。然而,这些材料由于长期植入体内,可能存在长期安全性低,引发异物反应或感染等风险。

PVDC 是一种不可吸收的长链碳合成聚合物,为了评估 PVDC 薄膜作为体内植入物的生物安全性,Hamajima 等^[17]进行了大鼠皮下组织植入试验,结果显示 PVDC 膜未引起炎症反应。本研究将 PVDC 薄膜植入兔子腹腔,同样未观察到腹腔感染的发生。两组术后肝肾功能、血常规均无明显差异;部分动物术后尿素氮轻度升高,可能是手术操作导致的。本研究结果显示 PVDC 薄膜作为体内植入物在兔子和大鼠身上表现出良好的生物安全性,但其在更高级实验动物或人

表 2 两组营养情况比较

观察指标	对照组(n=6)	实验组(n=12)	t 值	P 值
白蛋白(g/L)	40.08±1.98	40.39±2.85	0.24	> 0.05
体质量(kg)				
术前	2.84±0.15	2.90±0.11	0.86	> 0.05
术后 1 d	2.77±0.14	2.81±0.11	0.62	> 0.05
术后 3 d	2.63±0.17	2.74±0.10	1.73	> 0.05
术后 1 周	2.73±0.28	2.87±0.11	1.48	> 0.05
术后 2 周	2.76±0.31	2.88±0.12	0.96	> 0.05
术后 3 周	2.77±0.45	2.93±0.11	0.83	> 0.05



注: A ~ B 为对照组、试验组 HE 染色; C ~ D 为对照组、实验组 Masson 染色; E ~ F 为对照组、试验组免疫组化染色

图 4 两组粘连组织病理观察(×200)

体内的安全性仍需要进一步研究和临床实验验证。

PVDC薄膜作为防粘连材料的原理与其他非可吸收材料相同,即直接阻止了损伤组织的接触,减少粘连点的形成。PVDC薄膜因与腹腔引流管耦合,能够精确覆盖在损伤组织上,且不易随体位改变;在取出引流管时一起被取出腹腔,避免了长期留存于体内的风险。本研究发现PVDC薄膜引流管可以减少粘连组织增生,分析其原因可能是薄膜的覆盖包裹使得炎症渗出局限,渗出液又随引流管排出体外,进一步减轻了炎症反应,使粘连增生程度降低。TGF- β 1是细胞存活、炎症和凋亡的重要调节因子,同时在免疫抑制和损伤后修复中发挥核心作用^[18]。本研究发现两组TGF- β 1表达水平相近,这表明PVDC不会抑制TGF- β 1的表达,局部创伤修复过程与对照组相同。

综上所述,在盲肠和腹壁损伤的兔子模型中,PVDC薄膜引流管对腹部粘连表现出良好的预防作用、良好的生物安全性和低术后并发症。未来的研究可以进一步探索其在不同手术类型和患者群体中的应用,并优化其设计和制备工艺,以进一步提高其防粘连效果和临床实用性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王圣杰:实验操作、论文撰写、数据整理、统计学分析;王安、姜建帅:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] GLUCKSMAN D L. Serosal integrity and intestinal adhesions[J]. *Surgery*, 1966, 60(5): 1009-1011.
- [2] STRATAKIS K, KALOGIANNIS E, THANOPOULOS A, et al. Mechanisms and therapeutic approaches for peritoneal adhesions: a comprehensive review[J]. *Chirurgia*, 2023, 118(2): 113-126.
- [3] LECLERCQ R M, VAN BARNEVELD K W, SCHREINEMACHER M H, et al. Postoperative abdominal adhesions and bowel obstruction. A survey among Dutch general practitioners[J]. *Eur J Gen Pract*, 2015, 21(3): 176-182.
- [4] DURON J J, SILVA N J, DU MONTCEL S T, et al. Adhesive postoperative small bowel obstruction: Incidence and risk factors of recurrence after surgical treatment: A multicenter prospective study[J]. *Ann Surg*, 2006, 244(5): 750-757.
- [5] FEVANG B T, FEVANG J, STANGELAND L, et al. Complications and death after surgical treatment of small bowel obstruction: A 35-year institutional experience[J]. *Ann Surg*, 2000, 231(4): 529-537.
- [6] WANG A, KURIATA O, XU F M, et al. A survival model of in vivo partial liver lobe decellularization towards in vivo liver engineering[J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2020, 26(8): 402-417.
- [7] YANG Y L, LIU X L, LI Y, et al. A postoperative anti-adhesion barrier based on photoinduced imine-crosslinking hydrogel with tissue-adhesive ability[J]. *Acta Biomater*, 2017, 62: 199-209.
- [8] OKABAYASHI K, ASHRAFIAN H, ZACHARAKIS E, et al. Adhesions after abdominal surgery: A systematic review of the incidence, distribution and severity[J]. *Surg Today*, 2014, 44(3): 405-420.
- [9] BARKAN H, WEBSTER S, OZERAN S. Factors predicting the recurrence of adhesive small-bowel obstruction[J]. *Am J Surg*, 1995, 170(4): 361-365.
- [10] FEVANG B T, FEVANG J, LIE S A, et al. Long-term prognosis after operation for adhesive small bowel obstruction[J]. *Ann Surg*, 2004, 240(2): 193-201.
- [11] IRKORUCU O, FERAHOS E Z, MEMIS L, et al. Reduction of postsurgical adhesions in a rat model: A comparative study[J]. *Clinics*, 2009, 64(2): 143-148.
- [12] LAI H S, CHEN Y, CHANG K J, et al. Effects of octreotide on epidermal growth factor receptor, tissue plasminogen activator, and plasminogen activator inhibitor during intraperitoneal adhesion formation[J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(6): 555-560.
- [13] RATHI M. Intraperitoneal streptokinase use-associated eosinophilic peritonitis [J]. *Saudi J kidney Dis Transpl*, 2015, 26(1): 128-131.
- [14] DU X H, LIU J Q, XIN K, et al. Dexamethasone and sodium carboxymethyl cellulose prevent postoperative intraperitoneal adhesions in rats[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2015, 48(4): 344-348.
- [15] TANG J Y, XIANG Z Y, BERNARDS M T, et al. Peritoneal adhesions: Occurrence, prevention and experimental models[J]. *Acta Biomater*, 2020, 116: 84-104.
- [16] CAPELLA-MONSONIS H, KEARNS S, KELLY J, et al. Battling adhesions: From understanding to prevention[J]. *BMC Biomed Eng*, 2019, 1: 5.
- [17] HAMAJIMA S, HAYASHI T, SATO Y, et al. Osteoanagenesis after transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells using polyvinylidene chloride film as a scaffold[J]. *Dent Mater J*, 2011, 30(5): 707-716.
- [18] CARACI F, BATTAGLIA G, BRUNO V, et al. TGF- β 1 pathway as a new target for neuroprotection in Alzheimer's disease[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2011, 17(4): 237-249.

收稿日期:2024-03-14

(本文编辑:吴迪汉)