论著

文章编号:1000-5404(2005)09-0878-03

# 积雪草甙对大鼠乳房假体包膜形成影响的实验研究

戴 霞,李世荣 (第三军医大学西南医院整形美容外科,重庆 400038)

**提 要:目的** 研究积雪草甙对乳房假体包膜形成的影响。**方法** SD雌性大鼠40只,随机分为实验组和对照组,每组20只。于每只大鼠两侧肩胛区皮下各植入1个等大硅胶片,实验组按照24 mg·kg$^{-1}$·d$^{-1}$予积雪草甙溶液灌胃,对照组予同等剂量生理盐水。于术后第7、14、28、56、84天分别处死两组大鼠各4只,连同埋植材料完整取出包膜组织,标本制成石蜡切片行组织学检查,然后同时采用图像分析软件对包膜组织厚度进行测量。**结果** 自术后28 d开始两组之间包膜厚度出现明显差异,术后56 d,实验组包膜增厚随时间变化不明显,而对照组仍有明显变化。术后84 d实验组包膜厚度为(194.33±23.27)μm,显著低于对照组(306.08±31.31)μm ($P<0.05$)。组织学观察提示实验组包膜内成纤维细胞密度较对照组低。**结论** 积雪草甙能显著抑制假体周围的纤维化,降低包膜的增厚。

**关键词**:包膜挛缩;积雪草甙;乳房假体;成纤维细胞

**中图法分类号**:R282.71; R318.1; R364.3 **文献标识码**:A

# Inhibition effects of asiaticoside on controlling capsule formation around breast implant in rats

DAI Xia, LI Shi-rong (Department of Plastic and Aesthetic Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract**: **Objective** To investigate the potential role of asiaticoside in controlling the capsular formation around breast implant in rats. **Methods** Forty female Sprague-Dawley rats were implanted with 2 silicone elastomer in bilateral dorsal interscapular region subcutaneously each, and randomly assigned to 2 groups ($n=20$ in each group): control group and experimental group. The experimental group was of intragastric administration with asiaticoside (24 mg/kg) daily while control group with saline of identical volume. On day 7, 14, 28, 56 and 84, 4 rats from each group were sacrificed. Specimens were collected for HE staining. Image-pro Plus was applied to measure the thickness of capsule at different time intervals and the dynamic alteration in histology was observed. **Results** In experimental group, the formation of capsule ended up with a thickness of (194.33±23.27)μm, dramatically thinner than that of control group (306.08±31.31)μm ($P<0.05$). Histological observation indicated that the development of capsule in experimental group ceased in a shorter period of time, characterized by the presence of less fibroblasts. **Conclusion** Asiaticoside can significantly control the formation of fibrous capsule around the silicone implant in rats.

**Key words**: capsular contracture; asiaticoside; breast implants; fibroblasts

乳房假体植入用于隆乳或乳房重建是一种被广泛采用的方法,包膜挛缩是假体隆乳术后最常见的并发症之一,常造成受术者乳房局部疼痛、变形、变硬。尽管包膜挛缩的发生机制还不甚明确,但多数学者认为其就是在某些物理、化学、生物因素刺激下扩大了的炎性异物反应[1],是一种过度的纤维化,组织学上以成纤维细胞的异常增殖、细胞外基质的过度沉积(尤其是Ⅰ型胶原)以及肌成纤维细胞的出现为特征[2]。实验及临床资料证明,积雪草甙具有显著的抗纤维化作用,可以显著抑制增生性瘢痕[3],但对于假体植入术后包膜挛缩有无预防作用少有文献报道。本实验拟通过大鼠模型研究积雪草甙对乳房假体植入术后包膜形成的影响,并探讨其对包膜挛缩的预防作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

40只清洁级雌性SD大鼠,体质量250~300 g,由第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心提供,按随机数字

作者简介:戴 霞(1980-),女,重庆市人,硕士研究生,医师,主要从事假体隆乳术后并发症的防治方面的研究。电话:(023)68754000-73091, E-mail: jo-cncq@126.com

收稿日期:2005-02-02;修回日期:2005-03-30

表法分为实验组和对照组，每组 20 只。硅胶假体由上海东月医疗保健用品有限公司提供，光面假体囊壁被剪成 1.5 cm × 1.5 cm 大小，两两相叠，保证仅假体外面与组织相接触。埋植的硅胶片置于 75% 乙醇消毒 2 h，然后浸泡于浓度为 50 pg/ml 的庆大霉素生理盐水溶液中待用。高纯度的积雪草甙由广西昌洲天然产物开发有限公司提供，溶解于生理盐水制成 0.24% 溶液。

### 1.2　方法

大鼠用速眠新Ⅱ溶液按照 0.8 ml/kg 剂量腹腔内注射麻醉。于双侧肩胛背区各作一长约 1 cm 的切口，皮下潜行分离埋植腔，将硅胶片植入。切口以 3-0 丝线缝合。

实验组以 24 mg/kg 剂量（相当于临床治疗增生性瘢痕口服剂量的 20 倍，数据采用预实验结果，数据尚未发表）灌胃，1 次/d。对照组予等体积生理盐水。于术后第 7、14、28、56、84 天分别处死各组中随机抽取的 4 只大鼠，将硅胶片连同周围包膜组织、皮下软组织整块取出，置于 10% 甲醛固定，常规脱水，石蜡固定，制成 5 μm 厚切片行 HE 染色。普通光镜（BX-60，Olympus）下观察，同时拍照，Image Tool for Windows version 3.0 测量图片中包膜的厚度。每个标本取连续切取的 3 张切片进行观察，每个切片取 3 个部位进行包膜厚度测量。

### 1.3　统计学方法

计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 10.0 软件行 $t$ 检验。

## 2　结果

### 2.1　纤维包膜形成过程中的组织学变化

术后 7 d 两组标本均以典型的急性炎症反应为特征，表现为在硅胶片周围出现一层以中性粒细胞、淋巴细胞和吞噬细胞为主的细胞成分，成纤维细胞少见。术后 14 d，炎细胞仍然较丰富，但在细胞成分外围出现疏松的成条索状分布的胶原纤维，其间夹杂有相当数量的成纤维细胞。包膜组织初步形成，其最外层可见明显的新生血管。组织学上两组之间差异不明显。术后 28 d，炎细胞数目显著下降，薄而连续的纤维包膜形成。成纤维细胞成为最主要的细胞成分，此时仍可见少量吞噬细胞。实验组中，纤维包膜较为疏松。术后 56 d，对照组的纤维包膜厚度显著增加，包膜组织主要由致密平行排列的胶原纤维组成，成纤维细胞丰富。相比较，实验组胶原纤维的排列不那么紧密，但依然完整地包绕了整个植入的硅胶片。此外，胞核细长的成纤维细胞在对照组分布得较稀疏，但两组都可见少量吞噬细胞浸润于包膜组织中。术后 84 d，实验组的包膜厚度基本已稳定，厚度与术后 56 d 比相差不大，包膜中的成纤维细胞较之前无明显变化。在对照组，包膜厚度仍有所增加，但增加较前缓慢；成纤维细胞仍然丰富，吞噬细胞少量夹杂其中。

### 2.2　纤维包膜厚度的变化

图像分析软件测量结果和镜下观察结果基本一致：从术后 28 d 开始至术后 84 d，实验组包膜厚和对照组相比较薄，其差异具有统计学意义。具体结果如表 1 所示。

此外，对照组包膜厚度在整个实验阶段都呈现出与时间成正相关关系，术后 28 ~ 56 d 包膜厚度的增加最为明显和活跃；而实验组在实验初期包膜厚度也随硅胶片埋植时间的增长而增加，但术后 56 d 和术后 84 d 相比，几乎无明显变化（$P > 0.05$），提示在实验组包膜的整个由出现到最终形成、稳定的时间较对照组短。

**表 1　各实验阶段厚度对照组与实验组包膜厚度的比较（μm，$\bar{x} \pm s$）**

**Tab 1　Thickness of fibrous capsules varied with implantation duration in experimental and control groups（μm，$\bar{x} \pm s$）**

| Capsular Thickness | Implantation duration (d) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 7 | 14 | 28 | 56 | 84 |
| Control group | 21.86 ± 2.92 | 24.15 ± 2.94 | 85.09 ± 15.15 | 251.27 ± 37.16 | 306.08 ± 31.31 |
| Experimental group | 22.09 ± 2.57 | 23.27 ± 2.67 | 62.12 ± 19.60 | 176.78 ± 26.97 | 194.33 ± 23.27 |
| $P$ | > 0.05 | > 0.05 | < 0.05 | < 0.01 | < 0.01 |

## 3　讨论

国外报道的包膜挛缩率浮动于 10% ~ 70%[1]。国内报道的发生率明显较国外低，这可能与以下几个方面的因素有关：①术后随访时间不够，失访人数多；②纳入统计的病例几乎忽略 Backer 分级在Ⅰ ~ Ⅱ级但有明显主观症状的患者；③受术者经济承受能力有限，对该并发症的发生认识不够，往往在该并发症已经发展到比较严重的情况下才就医；④缺乏大规模、系统化的临床资料统计等。包膜挛缩最常发生于隆乳术后 6 个月内，但数年后其发生率又会随埋植时间的增长而上升[4]。

目前临床上为预防乳房假体植入术后包膜挛缩，已从改进手术方法、改良假体充填物和囊壁性质以及术中、术后用药三方面采取了措施。但事实上，长期、大宗的临床随访资料显示，将假体置于胸大肌后间隙，较乳房后间隙埋植并不能有效降低包膜挛缩率[5]；织面假体、双囊假体较单囊、光面假体，在假体埋植时间大于 5 年的情况下，包膜挛缩发生率也无显著差异。在对其它假体材料进行的开发研究也暂未发现能与硅凝胶假体在安全性或实用性上相媲美的产品。有观点认为术中于移植腔内灌注少量糖皮质激素，可通过减轻炎症、抑制胶原分泌降低发生纤维包膜挛缩的危险性[6]；然而，术中单次局部给药无法确定药物足以达到有效浓度，药效长期有效性也难以保证；同时基于糖皮质激素的不良反应无法避免的事实，术后于整个包膜形成期阶段口服则更显得得不偿失；因此可以说，术中或术后应用糖皮质激素可行性不强。其它诸如口服维生素 E、安可来（英文商品名 Accolate，白三烯受体抑制剂，美国 FDA 批准用于哮喘治疗）等，也在实际疗效、给药途径或者安全性上都存在一些问题[7]。总之，临床上尚无特别有效的防治后假体隆乳术后包膜挛缩的方法。

假体周围纤维包膜的形成是机体在无法通过细胞

的吞噬作用消灭异物的情况下采取的隔离异物的方式，是一种复杂而无法避免的正常生理反应。在一些尚不明确的刺激因素下，局部炎症反应增强，这种防御机制会被放大并失去控制，各种细胞成分产生的生物因子被异常、过度的激活或抑制，导致成纤维细胞合成、分泌功能异常、细胞外基质沉积，甚至向肌成纤维细胞转化，最终引发纤维包膜挛缩[2]。无论始动因素是什么，正常纤维包膜组织向挛缩包膜变化的转化都是通过成纤维细胞的异常生物学行为达到的。

积雪草甙在临床上被广泛应用于预防增生性瘢痕，安全、有效并可通过口服途径给药。祈少海等[8,9]发现，在体外该药物能明显改变成纤维细胞的超微结构，有效抑制胶原的合成；将其注射到增生性瘢痕裸鼠模型的局部组织中，发现其能有效预防瘢痕增生。进一步的研究还表明，该药物是通过下调 Smad-2 同时上调 Smad-1 而发挥抑制作用。据此，结合挛缩包膜的病理学观察结果，我们认为将积雪草甙应用于预防包膜挛缩有一定可能性和可行性，本实验结果也证实了这一点。在大鼠模型中，我们观察到：①在正常情况下，硅胶囊片周围包膜形成于埋植术后 7 d 随即开始，在术后 14～56 d 包膜厚度增长迅速，之后其厚度的增长逐渐减慢，这与相关报道基本一致[10]；②组织学观察发现，在整个实验过程中，成纤维细胞生物学行为的活跃程度与包膜增厚的增加关系密切，当包膜厚度增加逐渐放缓并逐渐稳定后，成纤维细胞的数目、密度也逐渐稳定，但其分泌功能是否有所下降，仍需要进一步研究；③每日按照 24 mg/kg 剂量对大鼠进行灌胃，发现积雪草甙在包膜形成的初期能显著降低包膜的厚度，说明该药物通过口服给药途径就可使局部药物浓度达到有效浓度；而明志君等[11]发现，即使以 120 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 剂量（即临床用药剂量的 100 倍）对大鼠连续灌胃 180 d，也不会发生肝肾毒性或其它不良反应，提示该长期口服该药物预防包膜挛缩的安全性和可行性；④较之对照组，实验组包膜厚度在更短时间内即稳定下来，镜下观察发现其包膜组织胶原纤维排列更稀疏，提示积雪草甙抑制包膜厚度的原理与抑制增生性瘢痕机制可能类似。

尽管我们的实验还不足以说明积雪草甙应用于临床预防包膜挛缩的可行性和有效性，作用机制的研究也需要进一步加深，但仍为临床通提供了通过长期给药途径预防包膜挛缩的新思路。

**参考文献：**


[1] Sarwer D B, Nordmann J E, Herbert J D. Cosmetic breast augmentation surgery: a critical overview[J]. J Womens Health Gend Based Med, 2000, 9(8): 843－856.

[2] Ajmal N, Riordan C L, Cardwell N, *et al*. The effectiveness of sodium 2-mercaptoethane sulfonate (mesna) in reducing capsular formation around implants in a rabbit model[J]. Plast Reconstr Surg, 2003, 112(5): 1455－1461.

[3] 崔文华，刘光亮，李尧宾，等. 积雪草治疗烧伤的止痛、防瘢痕疗效观察[J]. 中国临床康复，2002，6 (6)：839.

[4] Handel N, Jensen J A, Black Q, *et al*. The fate of breast implants: a critical analysis of complications and outcomes[J]. Plast Reconstr Surg, 1995, 96(7): 1521－1533.

[5] Siggelkow W, Gescher D M, Siggelkow A, *et al*. *In vitro* analysis of modified surfaces of silicone breast implants[J]. Int J Artif Organs, 2004, 27(12): 1100－1108.

[6] Caffee H H. Capsule injection for the prevention of contracture[J]. Plast Reconstr Surg, 2002, 110(5): 1325－1328.

[7] Larry S, Richard E, Michael N D. *et al*. Zafirlukast (Accolate): A New Treatment for Capsular Contracture[J]. Aeth Surg J, 2002, 22(4): 329－36.

[8] 祁少海，谢举临，利天增，等. 积雪草甙对烧伤增生性瘢痕作用的实验研究[J]. 中华烧伤杂志，2000，16(1)：53－56.

[9] 谢举临，利天增，祁少海，等. 积雪草甙对体外培养的成纤维细胞的作用[J]. 中山医科大学学报，2001，22(1)：31－43. 47.

[10] 杨维琦，杨佩瑛，范金财，等. 硅凝胶乳房假体包膜组织学研究[J]. 中华医学美学美容杂志，2004，10(4)：222－225.

[11] 明志君，孙 萌，邓海珍，等. 积雪甙片对大鼠血液生化指标影响的实验研究[J]. 中国中医药科技，2003，10(1)：5.


（编辑 陈聪连）

（上接 877 页）

讨论

原发性纤毛运动障碍(primary ciliary dyskinesia, PCD)[1,2]又称原发性纤毛不动综合征，在群体中发病率较少，为1:15 000～1:30 000，属常染色体隐性遗传。先天性纤毛异常引起粘液分泌和细菌的潴留，导致持续反复感染、副鼻窦炎、支气管炎、肺炎和支气管扩张。确诊主要依靠鼻粘膜或气道粘膜活检，电镜检查见异常纤毛结构。临床体会：由于 PCD 发病率较少，临床表现可不典型，因此容易误诊为反复呼吸道感染，肺炎等疾病。如果患儿有反复呼吸道感染病史，有副鼻窦炎及右位心、应高度怀疑 PCD 可能，鼻粘膜或气道粘膜活检对确诊 PCD 有很重要的价值。

关键词：原发性纤毛不动综合征

中图法分类号：R56 文献标识码：B

参考文献：


[1] 胡亚美，江再芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 7 版. 北京：人民卫生出版社，2002. 1226－1229.

[2] Meeks M, Bush A. Primary ciliary dyskinesia[J]. Pediatr Pulmonol, 2000, 29(1): 307－316.


（编辑 栾 嘉）