维普资讯 http://www.cqvip.com

第20卷 第2期 重庆医科大学学报 Vol. 20 No. 2

1995 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1995

R656.906
R619.905

维生素A拮抗氢化可的松延迟大鼠结肠吻合口愈合的作用

第一医院普外科 王子卫 韩文妙

提 要 结肠吻合口漏是结肠手术后重要的并发症和死亡原因。本研究通过动物实验观察到氢化可的松延迟结肠吻合口愈合，而维生素A能促进结肠吻合口愈合，并拮抗氢化可的松的抑制作用。同时探讨了其作用机理。为临床长期应用类固醇制剂而需行结肠手术者，使用维生素A以期降低吻合口漏发生率，提供了初步的实验依据。

关键词 结肠吻合口漏；维生素A；氢化可的松；愈合

中图分类号 R656.9

结肠吻合口漏是结肠手术后重要的并发症和死亡原因。临床报道其发生率为5%～10%。结肠吻合术后死亡病例中1／3死于此并发症。影响结肠吻合口愈合的因素很多，近年有报道类固醇影响肠吻合口愈合，补充维生素A则促进鼠结肠吻合口愈合，实验证明维生素A能拮抗类固醇延迟皮肤伤口愈合的作用，但在肠吻合口愈合方面的拮抗作用尚未见报道。本研究旨在观察维生素A和氢化可的松对大鼠结肠吻合口愈合的作用及相互拮抗作用，并探讨其机理。

1 实验方法

1.1 动物分组 Wistar大鼠108只，随机均分为4组：维生素A组（简称VA组），自术前5天起至处死前每日肌注维生素A. 15.000u／kg. 氢化可的松组（简称H组），自术前5天起至处死前每日肌注氢化可的松，12mg／kg. 维生素A＋氢化可的松组（简称VAH组），其注射剂量及时间与VA组和H组相同，对照组（简称C组），未注射任何药液。

1.2 手术程序 用2%戊巴比妥钠腹内麻醉。经下腹纵切口入腹，在左腹股沟韧带上3cm平面切除1cm结肠，断端作单层对端缝合。分层缝合腹壁。醒后给标准鼠饲料和水喂养。

1.3 标本收集 各组分批于术后3天、7天和10天处死，每批9只。切取以吻合口为中心的结肠6cm。各亚组取2例作组织学检查，余标本先测定吻合口的抗张强度（简称TS），再切取含吻合口的肠段1cm，测定吻合口的羟脯氨酸含量（简称HPC）。参照Huszar法[1]测定。

1.4 统计学处理 用方差分析处理全部数据，本实验VA组1例死于肠梗阻，H组1例有吻合口漏及VAH组1例死于麻醉逾量，均舍弃不计。

2 结 果

2.1 吻合口抗张强度 术后3天VA组TS较C组高22%（$P<0.01$）；H组较C组低17%（$P<0.05$）；VAH组与C组无差异，但较H组高22%（$P<0.05$）。术后7天VA组，VAH组TS与C组无显著差异，但H组较C组低23%（$P<0.05$）。术后10天各组TS均无显著差异。详见表1。

2.2 吻合口羟脯氨酸含量 术后3天与C组比较，VA组HPC提高17%（$P<0.01$）；H组下降14%（$P<0.05$）；VAH组无显著差异，但较H组提高15%（$P<0.05$）。术后7天VA组、VAH组HPC与C组无差异，但H组较C组低14%（$P<0.05$）。术后10天各组HPC均无显著差异。详见表2。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1 各组结肠吻合口TS(单位:牛顿) $\bar{x}\pm s$

	n	术后天数		
		3	7	10
C组	21	1.73±0.18 ($n=7$)	2.43±0.38 ($n=7$)	2.90±0.53 ($n=7$)
VA组	20	2.11±0.19** ($n=6$)	2.58±0.40 ($n=7$)	2.86±0.61 ($n=7$)
H组	20	1.44±0.13* ($n=7$)	1.87±0.24$^{\Delta}$ ($n=6$)	2.67±0.62 ($n=7$)
VAH组	20	1.76±0.24$^{\Delta}$ ($n=7$)	2.38±0.50 ($n=6$)	2.81±0.65 ($n=7$)

与C组比较:$^{*}P<0.05$. $^{**}P<0.01$。与H组比较:$^{\Delta}P<0.05$。

表2 各组结肠吻合口HPC(hg/μg干重组织)$\bar{x}\pm s$

	n	术后天数		
		3	7	10
C组	21	3.40±0.17 ($n=7$)	4.15±0.37 ($n=7$)	4.19±0.25 ($n=7$)
VA组	20	3.98±0.31** ($n=6$)	4.13±0.35 ($n=7$)	4.09±0.13 ($n=7$)
H组	20	2.94±0.39* ($n=7$)	3.57±0.41* ($n=6$)	4.04±0.12 ($n=7$)
VAH	20	3.38±0.21$^{\Delta}$ ($n=7$)	3.94±0.34 ($n=6$)	4.09±0.14 ($n=7$)

与C组比较:$^{*}P<0.05$. $^{**}P<0.01$. 与H组比较:$^{\Delta}P<0.05$。

2.3 组织学改变 术后3天VA组炎性反应强,胶原多而粗大;H组炎症反应弱,胶原少而细小。术后7天VA组,VAH组及C组胶原均明显增多,H组虽也有增多,但仍细而不规则。图略。

3 讨 论

Aszodi等[2]的实验提示氢化可的松能影响大鼠肠吻合口愈合。而补充维生素A则促进正常大鼠结肠吻合口的早期愈合[3]。本研究显示术后3天,VA组TS和HPC均显著高于C组,其中TS已达正常结肠的83%,表明维生素A可促进大鼠结肠吻合口愈合。H组术后3天、7天TS和HPC均明显低于C组,术后7天TS仅达正常结肠的73%,提示氢化可的松能延迟大鼠结肠吻合口愈合。VAH组术后3天、7天的TS及HPC较C组无显著差异,但较H组明显提高,提示维生素A可拮抗氢化可的松延迟大鼠结肠吻合口愈合的作用。现探讨机理如下。

3.1 关于类固醇对肠吻合口愈合影响的报道很少,Aszodi等的实验表明氢化可的松延迟肠吻合口愈合,其TS较对照组显著下降($P<0.0005$)。本实验结果与Aszodi结果相似,组织学也显示吻合口炎性细胞浸润较少,胶原纤维细而少,提示氢化可的松主要通过抑制肠吻合口早期炎症反应而影响愈合。

3.2 维生素A促进术后早期肠吻合口的炎症反应及粘多糖合成,术后局部炎症反应及粘多糖合成是伤口愈合中两个重要的表现。炎症细胞,尤其是巨噬细胞的浸入,可刺激成纤维细胞增殖及毛细血管再生。Browder[4]用葡聚糖增强巨噬细胞功能,发现术后早期伤口TS明显高于对照组。Hesp[5]对结肠吻合口愈合的实验也显示巨噬细胞有类似作用,实验显示维生素A使伤口组织中氨基已糖及HPC明显增加,并拮抗类固醇抑制伤口

维普资讯 http://www.cqvip.com

炎症细胞浸润及成纤维细胞组织化作用。本研究 VAH 组 TS 及 HPC 较 H 组明显提高，组织学上炎症细胞浸润较多，胶原较多而粗。提示维生素 A 有拮抗氢化可的松抑制大鼠结肠吻合口炎症反应的作用。

粘多糖在胶原合成中可能起到一定作用。类固醇通过抑制伤口组织的硫酸酯而阻止粘多糖合成，ATP－二氧硫基酶可激活硫酸酯。维生素 A 是 ATP－二氧硫基酶的协同因子，可增强其活性。本实验示氢化可的松在降低吻合口 TS 时，粘多糖也减少；同时补充维生素 A 可逆转上述情况，提示维生素 A 能拮抗氢化可的松抑制粘多糖合成的作用。

3.3 维生素 A 对胶原代谢的作用。胶原是吻合口愈合的结构蛋白，文献报道术后早期结肠吻合口 TS 和 HPC 均下降。第 3 天最低，此后回升，HPC 在术后 10 天接近正常，TS 则于术后 7 天已超过正常。类固醇影响胶原代谢，主要是抑制胶原合成或增加胶原酶活性。有实验认为维生素 A 刺激成纤维细胞分化而增加新合成胶原的沉积。也有认为是加速新合成胶原成熟。Bark[3]给大鼠补充高于国家标准量 20 倍的维生素 A，结果显示结肠吻合口 HPC 明显高于对照组，认为是由于维生素 A 增强胶原合成或降低胶原酶活性所致，本研究显示补充维生素 A 可增加术后早期结肠吻合口 TS 和 HPC，并拮抗氢化可的松的作用。组织学上 VA 组胶原较 C 组多而粗。提示维生素 A 增加胶原合成或降低胶原酶活性，从而促进结肠吻合口早期愈合。

3.4 维生素 A 对氧自由基（O_2^-）的作用，O_2^- 是胃肠道疾病中引起组织病理性损伤的主要原因。有报道大鼠结肠吻合口处有 HO 产生而影响吻合口愈合。一些研究提示维生素 A 对单线态氧及 O_2^- 有直接清除作用，从而保护细胞膜免遭脂质过氧化损害。认为维生素 A 对 O_2^- 的作用是通过直接电子转移所致。这一反应极为迅速，说明维生素 A 是一种极强的自由基清除剂[6]。1987 年，Winsey[7]对术前接受放疗的大鼠补充维生素 A，发现其结肠吻合口 TS 明显高于对照组。认为其作用机理之一，是由于维生素 A 能摄取自由基上的电子并将其转移，从而保护吻合口免遭 O_2^- 的损伤。

近年来研究认为，炎症细胞产生氧自由基及释放一些酶类，可损伤邻近结构，但炎症反应是术后早期伤口愈合的特征，炎症细胞起着吞噬细菌、异物以及刺激血管内皮细胞和成纤维细胞增殖、分化的作用，从而增加胶原合成。维生素 A 既能增加炎症反应，又能迅速清除氧自由基并抑制胶原酶活性，这就清除了因强烈炎症反应所致的副作用。总之，维生素 A 促进结肠吻合口愈合，是由于其多种功能协同作用的结果，至于炎症反应究应控制在何种程度才有利于吻合口修复，尚待进一步研究。

参 考 文 献

1. Huszar et al. Anal Biochem 1980;105:424
2. Aszodi et al. Am J Surg 1984;50:546
3. Bark S et al. J Surg Res 1984;36:470
4. Browder W et al. Surg 1988;104:224
5. Hesp WLEM. Br J Exp Path 1985;66:511
6. Tom WM et al. Experientia 1985;41:1046
7. Winsey K et al. Am J Surg 1987;153:153

（收稿日期 1994－08－25）

EFFECT OF VITAMIN A ON ANTAGONIZING THE INBIBITORY EFFECT OF HYDROCORTISONS ON COLOM ANASTOMOTIC HEALING IN RATS

Wang xiwei, et al

Dept. of Surgery, The First Hospital

Colonic anastomotic leakage remains to be the serious complication and also one of the causes of

维普资讯 http://www.cqvip.com

手术对凝血及纤溶功能的影响

第二医院外科 沈庆明 朱仕钦 李世英 龚 林 叶友坤

提 要 本文以血小板聚集功能、血液流变学、因子Ⅷ、纤维白原、抗凝血酶Ⅲ因子等指标对27例大中型择期手术患者的血液高凝状态作了研究。发现术后血小板对肾上腺素反应性增强，但并未造成血小板聚集功能亢进；手术前后血液流变学无显著性改变；因子Ⅷ和纤维蛋白原术后显著增加，有血液高凝状态倾向存在；但抗凝血酶Ⅲ因子无明显降低，使凝血和纤溶功能处于动态平衡状态的检测是有价值的。

关键词：手术；凝血；纤溶
中图分类号 R619.2

手术及创伤后血液可呈高凝状态，是机体的一种应激反应，可以导致深静脉血栓形成(DVT)，甚至并发肺栓塞。术后DVT的发生率较高，国外对此研究较多。但国内术后深静脉血栓形成的报道不多，似乎发生率较低。过去我们曾采用一些常用检测指标对术后凝血及纤溶变化作过观察，发现除血小板计数和纤维蛋白原有增高外，其他各项指标无明显改变[1]。为了进一步探讨手术对血液高凝状态的影响，我们对27例大中型择期手术患者，作了血液高凝状态的研究，现将结果报告于后。

1 材料和方法

27例中男13例，女14例，平均年龄42.65岁(14～70岁)。均为本院住院病人，其中胆囊结石10例，直肠癌2例，胃癌2例，消化道出血3例，下肢血管疾病6例，胆源性胰腺炎和胰腺假性囊肿各1例，额叶肿瘤1例，巨乳整形1例。所有患者在术前、术中和术后均未使用过抗凝剂和止血药物。

27例均于术前、术后当天、1天、3天、7天分别采血测定血中AT－Ⅲ含量及活性(免疫电泳法)、血小板聚集功能（采用上医PAM－2型自动平衡血小板聚集仪测定）包括用ADP和Adr诱导的最大聚集强度(MA)，一分钟聚集强度(1′A)，最大聚集强度时间(TMA)、聚集速率(V_{max})、5′解聚率和自发聚集率。

手术前、术后1天，3天，7天分别测定血中Ⅷ R：Ag、Ⅷ：C(火箭电泳和ELISA)；纤维蛋白原(Fbg，重硫酸钠——双缩脲比色法)、血液流变学(用上医大物理教研室产自动血粘度计测定）包括全血比粘度(5个切变率)、血浆比粘度、红细胞压积(HT%)、红细胞沉降率(ESR)。

全部实验结果数据输入IBM－PC／XT微机作统计学处理，除血小板聚集用方差分析外，余均用秩和检验。

---

death after colonic surgery. The present study showed that the hydrocortisone could retard the colon anastomotic healing in rats and the supplement of vitamin A could improve the colon anastomotic healing in rats and antagonize the inhibitory effect of the hydrocortisone. This study may provide the experimental evidence for those patients who have received the steroid therapy for a long time and will undergo the colon resection and anastomosis, using vitamin A to improve the colon anastomosis healing and reduce the incidence of anastomotic leakage.

KEY WORDS Colonic anastomotic leakage; Vitamin A; Hydrocortisone; Healing