

七叶皂苷钠预防术后肠粘连的实验和临床研究

李冬梅 徐 丽 曹军平 闫赋琴

(武警总医院药剂科, 北京, 100039)

摘要 目的: 研究七叶皂苷钠对术后肠粘连的防治效果。方法: SD 大鼠制备术后肠粘连模型, 分为假手术组、模型组、阳性组(地塞米松 5 mg/kg)、给药组(七叶皂苷钠 2 mg/kg), 均采用尾静脉注射给药, 术前给药 1 次, 术后继续给药 3 d, 术后 1 周各组进行粘连程度分级并观察组织病理变化。在动物实验的基础上, 抽取腹部手术患者 80 例, 分为给药组和对照组, 观察静脉滴注七叶皂苷钠对肠粘连的防治效果。结果: 七叶皂苷钠明显减轻大鼠术后肠粘连的分级程度($P < 0.05$), 缓解粘连组织的炎性渗出和炎症反应; 可使患者术后腹痛腹胀、排便排气停止、肠梗阻的发生率明显降低($P < 0.05$)。结论: 七叶皂苷钠能够预防腹腔术后肠粘连的形成。

关键词 七叶皂苷钠; 肠粘连; 预防作用

Experimental and Clinical Studies on Sodium Aescinate in Preventing Postoperative Intestinal Adhesion

Li Dongmei, Xu Li, Cao Junping, Yan Fuqin

(Department of Pharmacy, General Hospital of Armed Police Forces, Beijing 100039, China)

Abstract Objective: To study the preventive and curative effect of sodium aescinate (SA) on postoperative intestinal adhesion. **Methods:** SD rats were subjected to operation for establishing intestinal adhesion models, then they were randomly divided into 4 groups ($n = 10$), namely normal group, model group, positive group (given Dexamethasone, i. v. 5 mg/kg) and SA group (i. v. 2 mg/kg). Drugs were given one time before operation and continuous 3 days after operation. Seven days after operation, all of rats were killed, and the intestinal adhesion was graded and the tissues were observed through optical microscope. Based on the experimental study, 80 patients after abdominal surgeries were divided into drug group and control group so as to observe the clinical therapeutic effect of SA (i. v.). **Results:** SA evidently reduced the severity of postoperative adhesion in rats ($P < 0.05$), and relieved the tissue inflammation. Clinical observation showed that the symptoms, abdominal pain and distension, flatus-defecation, intestinal obstruction, were much better relieved in the drug group treated with SA than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** SA could inhibit the formation of post-operative intestinal adhesion effectively.

Key Words Sodium aescinate; Intestinal adhesion; Prevention

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.10.012

肠粘连是腹部及盆腔手术的主要并发症之一, 发生率可高达 80% ~ 90%^[1], 粘连过度会导致严重的肠梗阻, 而临床上迄今未有理想的预防术后肠粘连的方法。七叶皂苷钠(sodium aescinate)七叶树果实娑罗子中提取的三萜皂苷钠盐。研究表明, 七叶皂苷钠具有抗炎、抗渗出、消水肿以及改善血液循环等作用^[2-3]。本文探讨了七叶皂苷钠对大鼠术后肠粘连的预防作用, 并在动物实验基础上观察了七叶皂苷钠对 40 例患者腹部术后肠粘连的防治效果。

1 实验研究

1.1 材料与方法

1.1.1 动物 SD 大鼠, 雌雄各半, 体重(200 ± 20) g, 由河北医科大学实验动物中心提供, 许可证号: SCXK(冀)2008-1-003。

1.1.2 药品和仪器 注射用七叶皂苷钠, 由北京四环科宝制药有限公司提供, 批号: 090822。地塞米松磷酸钠注射液, 由天津金耀氨基酸有限公司提供, 批号:

0812111。CHK-213 型光学显微镜, 日本 Olympus 公司。

1.1.3 大鼠术后肠粘连模型的制备^[4] 取 SD 大鼠, 麻醉、固定, 腹部消毒, 取下腹部正中切口, 提出盲肠, 置于纱布上约 5 min, 使浆膜干燥, 以解剖刀片轻刮整个盲肠浆膜 10 遍, 造成轻度渗血, 然后以无齿镊夹住盲肠系膜动脉约 2 min, 造成暂时局部缺血。盲肠回纳入腹腔原位后以止血钳夹伤相应腹壁, 常规关腹。

1.1.4 分组与给药 造模成功后将动物按随机数字表法随机分为: 模型组(等体积生理盐水)、阳性组(地塞米松 5 mg/kg)、给药组(七叶皂苷钠 2 mg/kg), 每组 10 只。另取 10 只大鼠开腹后立即缝合, 作为假手术组(等体积生理盐水)。给药方式均采用尾静脉注射, 造模前 1 d 给药 1 次, 造模后继续给药 3 d, 1 次/d。

1.1.5 肠粘连程度分级 造模 1 周后, 各组动物脱颈椎处死, 开腹观察肠粘连发生情况, 并按 Phillips 五级标准^[5]进行分级: 0 级, 无粘连; I 级, 粘连面积小于

20%,易分离;Ⅱ级,粘连面积小于40%,分离后局部浆膜稍有损伤;Ⅲ级,粘连面积为40~60%,分离后局部有损伤和渗血;Ⅳ级,粘连面积大于60%,组织粘连成团,分离困难。

1.1.6 组织病理学观察 取粘连组织样品,经福尔马林固定,石蜡包埋,行常规 HE 染色,切片,光镜下观察病理变化。

1.1.7 统计学处理 粘连程度分级采用完全随机设计的秩和检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.2 结果

1.2.1 肠粘连程度分级:假手术组有1只发生粘连,模型组动物均发生粘连,给药组的部分动物未见粘连或粘连程度较轻。与模型组比较,给药组或阳性组的肠粘连程度明显改善($P < 0.05$)。结果见表1。

表1 各组术后肠粘连分级(n=10)

组别	剂量(mg/kg)	分级				
		0级	I级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
假手术组	—	9	1	0	0	0
模型组*	—	0	0	2	4	4
给药组 [△]	2	3	4	2	1	0
阳性组 [△]	5	4	2	3	1	0

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$ 。

1.2.2 肠粘连组织病理学观察:模型组可见大量淋巴细胞和浆细胞浸润,大量纤维蛋白及渗出的血细胞构成紊乱的网状结构。给药组和阳性组毛细血管增生较少,局部炎症反应轻。

2 临床资料

2.1 对象与分组 抽取各类腹部手术患者80例,按随机数字表法随机分为给药组和对照组各40例,2组之间性别、年龄及手术方式均无统计学意义,具有可比性。

2.2 治疗方法 给药组术后即静脉滴注七叶皂苷钠,1次/d,连续3d。所有患者术后均严密观察全身反应、切口愈合、排气排便、肠蠕动、有无过敏反应、体温变化及查血常规、肝肾功能等。术后3个月观察腹痛腹胀、排便排气停止、肠梗阻的情况。

2.3 统计学处理 计数资料应用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表2 各组术后观察(n=40)

组别	对照组	给药组
术后腹痛腹胀(%)	32.5	15.0*
排便排气停止(%)	12.5	0*
肠梗阻(%)	15.0	0*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.4 结果 结果表明,七叶皂苷钠可使术后腹痛腹胀、排便排气停止、肠梗阻的发生率明显降低,与对照

组比较有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

3 讨论

术后肠粘连发生的原因复杂多样,一般认为系因腹腔组织创伤、缺血、炎症刺激及异物存留等,导致腹膜、肠管、网膜等腹腔内器官血液循环障碍、组织缺血、血管通透性增加、组织液渗出、渗出液中纤维蛋白原和纤维蛋白沉积和凝固,即形成纤维蛋白性粘连^[6]。肠粘连的预防往往通过减少组织创伤、改善局部血运、抑制纤维蛋白渗出、促进纤维蛋白的溶解与吸收、抑制成纤维细胞生长及促进胃肠蠕动等诸多环节而实现。

中医药防治术后肠粘连具有疗效明确、作用持久温和、毒副作用低等优点。近年来,应用中药防治术后肠粘连在动物和临床实验方面均取得了一定的进展^[7-11]。研究表明,七叶皂苷钠具有类糖皮质激素抗感染、抗渗出、消肿胀、抗炎性介质释放作用,同时无激素类不良反应;能稳定血管内皮细胞和清除氧自由基,提高静脉张力,加快静脉血流,促进淋巴回流,改善微循环;能促进肠蠕动,对消化系统损伤具有保护作用^[12-13]。显然,七叶皂苷钠的药理活性可以阻断肠粘连形成过程中的多个环节,本研究通过动物实验观察,七叶皂苷钠静脉注射具有明显的预防术后肠粘连作用,缓解粘连组织的炎性渗出和炎症反应,认为七叶皂苷钠防治术后肠粘连可能是通过:1)抑制炎症反应,减轻胃肠道的水肿和炎性渗出;2)改善血液循环,改善局部组织缺血,抑制局部组织纤维组织的形成;3)恢复肠道运动,改善肠功能,减少粘连的形成。这与Fu等关于七叶皂苷钠的报道结果一致^[14]。

腹部手术后由于胃肠蠕动受到抑制,为肠粘连的形成在时间上创造了条件。本研究中临床观察发现,七叶皂苷钠使术后腹痛腹胀率降低,首次排气、排便提前,与对照组比较有显著性差异,且无肠梗阻的发生,说明七叶皂苷钠对术后肠粘连有较强的预防作用,能促进患者胃肠功能恢复,应用前景广阔。王戒等^[15]研究表明,七叶皂苷钠和奥曲肽联合静脉滴注,有利于肠梗阻的解除,提高了保守治疗粘连性肠梗阻的临床治愈率。

综上所述,本文通过实验研究与临床观察,七叶皂苷钠注射用于预防术后肠粘连安全、有效。

参考文献

- [1] hellebrekers BW, Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation [J]. Br J Surg, 2011, 98(11): 1503-1516.
- [2] Wang YK, Han J, Xiong WJ, et al. Evaluation of in vivo antioxidant and immunity enhancing activities of sodium aescinate injection liquid [J]. Molecules, 2012, 17(9): 10267-10275.

(下接第1168页)

和预防应该有较好的作用^[10]。2)小檗碱可修复胰岛B细胞,增加肝细胞内葡萄糖消耗量,显著改善胰岛素抵抗、纠正脂质紊乱,小檗碱的这一作用可能与其能够刺激单磷酸腺苷激活蛋白激酶的活性有关^[11]。3)小檗碱对葡萄糖激酶调节蛋白(GKRP)的表达有抑制作用,从而减少对葡萄糖激酶(GK)活性的抑制,导致胰岛细胞内葡萄糖利用增加,胰岛素分泌增加,血糖降低^[12]。4)黄连素合用二甲双胍可明显降低2型糖尿病患者C反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子(TNF- α)等炎症因子的水平,改善胰岛素抵抗。这说明黄连素还能通过直接抑制炎症因子的表达来防治糖尿病的发生发展^[13]。

本研究采用盐酸小檗碱联合基础降糖药物二甲双胍治疗糖尿病合并高脂血症,结果显示治疗后患者血糖、血脂各项指标及BMI均较治疗前好转,与既往文献报道的研究结论一致^[14-15],证实盐酸小檗碱降糖、降脂疗效确切,与二甲双胍联合用药未见明显不良反应,但目前对本药的临床研究尚少,且临床适应症较单一,限制了其在糖尿病治疗领域的普及,亟待进一步探索和推广。

参考文献

- [1]陆静金,刘圣.小檗碱对糖尿病及其并发症作用的研究进展[J].安徽医药,2012,16(11):1566.
- [2]卢岚敏,张丽萍,尹亚华.二甲双胍联合阿托伐他汀治疗2型糖尿病合并高脂血症[J].中国实用医刊,2012,39(12):116.
- [3]中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2010年版)[S].北京:北京大学医学出版社,2011:5.

- [4]中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南[S].中华心血管病杂志,2007,35(5):394-395.
- [5]张荻,王旭.治疗糖尿病的中药主要成分及作用机制研究概述[J].中医杂志,2011,52(11):976.
- [6]谢培凤,周晖,高彦彬.小檗碱治疗2型糖尿病40例疗效观察[J].中国临床保健杂志,2005,8(5):402.
- [7]孙秀琴,牛涣江.黄连素治疗2型糖尿病60例疗效观察[J].浙江中医杂志,2011,46(2):109-110.
- [8]Tang LQ, Wei W, Chen LM, et al. Effects of berberine on diabetes induced by alloxan and a high-fat/high-cholesterol diet in rats[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2006, 108(1): 109-115.
- [9]魏敬,吴锦丹.盐酸小檗碱治疗2型糖尿病合并脂肪肝的临床研究[J].中西医结合杂志,2004,14(6):334-336.
- [10]潘国宇,王广基,孙建国.小檗碱对葡萄糖吸收的抑制作用[J].药理学学报,2003,38(12):914.
- [11]Lee YS, Kim WS, Kim KH, et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states[J]. Diabetes, 2006, 55(8): 2256-2264.
- [12]王增四,陆付耳,陈广,等.小檗碱对NIT-1细胞胰岛素分泌和葡萄糖激酶活性的影响[J].药理学学报,2007,42(10):1045-1049.
- [13]黄东辉,张新焕.黄连素合用二甲双胍对2型糖尿病患者sCRP、TNF- α 和胰岛素抵抗指数的影响[J].泰山医学院学报,2006,27(2):148-149.
- [14]Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Metabolism, 2008, 57(5): 712-717.
- [15]Zhang Y, Li X, Zou D, et al. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93: 2559-2565.

(2013-02-15 收稿)

(上接第1165页)

- [3]李焱焱,王永刚,刘学源. β -七叶皂苷钠的研究进展[J].神经病学与神经康复学杂志,2009,6(2):147-150.
- [4]Kece C, Yildiz F, Simsek A, et al. Synergistic effects of hyperbaric oxygen and granulocyte colony stimulating factor on postoperative adhesion formation in a rat cecal abrasion model[J]. Bratisl Lek Listy, 2010, 111(3): 115-120.
- [5]Phillips RK, Dudley HA. The effect of tetracycline lavage and trauma on visceral and parietal peritoneal ultrastructure and adhesion formation[J]. Br J Surg, 1984, 71(7): 537-539.
- [6]Kuwata T, Matsubara S, Usui R, et al. Intestinal adhesion due to previous uterine surgery as a risk factor for delayed diagnosis of uterine rupture: a case report[J]. J Med Case Rep, 2011, 5: 523.
- [7]隋新兵,张勤,裴华森,等.丹参多酚酸盐预防大鼠术后肠粘连的机制[J].中西医结合学报,2007,5(5):521-525.
- [8]王春霞,侯连兵,刘世霆.常通口服液对术后肠粘连大鼠血清细胞因子的影响[J].第一军医大学学报,2005,25(6):601-604.
- [9]金凌应,邬四明,金凌民,等.薤白预防肠粘连的实验与临床研究[J].

中华实验外科杂志,2010,27(12):1928-1929.

- [10]尹家乐,张爱香,王毓炜,等.大黄酸精氨酸预防大鼠实验性肠粘连抗炎机制的研究[J].中药新药与临床药理,2010,21(1):18-21.
- [11]王东红,盛丽,李亮,等.茴香枳术汤治疗粘连性肠梗阻的实验研究[J].中华胃肠外科杂志,2011,14(7):550-551.
- [12]du Y, Wang T, Jiang N, et al. Protective effect of sodium aescinate on lung injury induced by methyl parathion[J]. Hum Exp Toxicol, 2011, 30(10): 1584-1591.
- [13]Wang YK, Han J, Xiong WJ, et al. Evaluation of in vivo antioxidant and immunity enhancing activities of sodium aescinate injection liquid. Molecules, 2012, 17(9): 10267-10275.
- [14]Fu F, Hou Y, Jiang W, et al. Escin: inhibiting inflammation and promoting gastrointestinal transit to attenuate formation of postoperative adhesions[J]. World J Surg, 2005, 29(12): 1614-1622.
- [15]王戒,卢晓飞,王磊,等.奥曲肽联合七叶皂苷钠治疗粘连性肠梗阻效果观察[J].山东医药,2011,51(30):74-75.

(2013-01-25 收稿)