

论 著
(基础研究)

快速肠管重建在大鼠肠管断裂伴失血性休克中的应用研究

吴伟航,林志雄,林楠,杨为锦,蔡志聪,林丽,方永超,林晨,王瑜

【摘要】 目的 比较快速暂时性肠管重建与传统的肠管断端结扎方法对大鼠肠管断裂伴失血性休克的救治疗效,探索更加合理、有效的损伤控制性手术方法。 **方法** 将 20 只达到失血性休克状态的 SD 大鼠按随机数字表法分为 2 组,结扎组($n=10$)采用肠管断端丝线结扎方法,重建组($n=10$)采用自主研制肠道重建套管进行肠道连续性重建,于术后 12 h、24 h 取眼内眦静脉血离心测定 2 组大鼠血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素 6 (IL-6) 水平,24 h 后取 2 组肠道中间 5 mm 肠管组织,标本固定后用光学显微镜观察其组织形态及炎症浸润程度。 **结果** 与重建组比较,结扎组大鼠术后 12 h 血清中 IL-6 水平 [152.20 ± 16.24 ng/L vs (217.28 ± 19.23) ng/L] 及 24 h 血清中 TNF- α 和 IL-6 水平 [117.56 ± 15.78 ng/L vs (258.60 ± 21.65) ng/L, (173.78 ± 8.58) ng/L vs (341.07 ± 49.52) ng/L] 显著升高 ($P < 0.01$)。组织病理观察到结扎组肠黏膜上皮结构破坏,大量炎症细胞浸润;重建组肠黏膜上皮结构完整,黏膜下层仅少量炎症细胞浸润。 **结论** 在肠管断裂伤中,与肠管断端结扎相比,暂时性肠管重建可以有效减轻机体的炎症、保护肠黏膜屏障,有望成为新的损伤控制性手术处理措施。

【关键词】 损伤控制手术;肠管损伤;肿瘤坏死因子;白细胞介素

【中图分类号】 R6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2019)03-0225-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.03.001

Application study of temporary quick intestinal remodeling in rat intestinal rupture with hemorrhagic shock

WU Wei-hang¹, LIN Zhi-xiong², LIN Nan¹, YANG Wei-jin¹, CAI Zhi-cong³, LIN Li², FANG Yong-chao⁴, LIN Chen¹, WANG Yu¹

(1. Department of General Surgery, the 900th Hospital of the Joint Logistics Team, Fuzhou 350025, Fujian, China; 2. Clinical Institute of Fuzhou General Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350025, Fujian, China; 3. Department of General Surgery, Jinjiang Municipal Hospital, Jinjiang 362200, Fujian, China; 4. Department of General Surgery, Dongfang Hospital, Xiamen University, Fuzhou 350025, Fujian, China)

【Abstract】 Objective To compare the effect of temporary intestinal quick reconstruction and the traditional way of ligating the ends of intestine in intestinal rupture of rats, and explores a more reasonable and effective method of damage control operation. **Methods** Twenty SD rats with hemorrhagic shock were randomly divided into two groups. The ligation group ($n=10$) was treated with a silky ligation method. The reconstructed group ($n=10$) was performed with the self-developed intestinal reconstruction cannula for intestinal continuous reconstruction. The intracanthus venous blood was centrifuged at 12 h and 24 h after surgery, and the levels of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and

基金项目:全军医学科技重点项目(CNJ15J004)

作者单位:350025 福州,解放军联勤保障部队第九〇〇医院普外科(吴伟航、林楠、杨为锦、林晨、王瑜);350025 福州,福建医科大学福总临床医学院(第九〇〇医院)(林志雄、林丽);362200 晋江,晋江市医院普外科(蔡志聪);350025 福州,厦门大学附属东方医院(第九〇〇医院)普外科(方永超)

通信作者:王瑜, E-mail: flyfishwang@hotmail.com

interleukin 6(IL-6) levels in the serum of the two groups were determined. After 24 h, 5 mm segments of middle intestinal were removed from each rat's, and tissue morphology and inflammatory infiltration were observed by optical microscope after fixation. **Results** Compared with the reconstruction group, the serum levels of IL-6 after 12 h [(152.20±16.24) ng/L vs (217.28±19.23) ng/L] and the levels of TNF-α and IL-6 after 24 h [(117.56±15.78) ng/L vs (258.60±21.65) ng/L, (173.78±8.58) ng/L vs (341.07±49.52) ng/L] in ligation group increased significantly ($P<0.01$). Histopathology showed that the structure of intestinal mucosal epithelial destruction and a large amount of inflammatory cells infiltrated in the ligation group; the intestinal mucosal epithelial structure in the reconstruction group was complete and there are only few inflammatory cells infiltrated in the submucosa. **Conclusion** In the rupture of the intestinal tract, temporary bowel reconstruction can effectively reduce the inflammation of the body and protect the barrier of the intestinal tract compared with the ligation of the intestine. And it is expected to become a new damage control surgical treatment.

[Key words] damage control surgery; intestinal injury; tumor necrosis factor; interleukin

0 引言

战场上腹部枪弹伤往往造成空腔器官的断裂, 创伤所继发的“致死三联征”(即低体温、代谢性酸中毒、凝血功能障碍)是伤员难以救治、引起死亡的主要原因^[1]。损伤控制性手术(damage control surgery, DCS)的应用, 为复苏争取时间, 提高救治率^[2]。在战场肠断裂伤中, 肠断端的临时夹闭、结扎可有效减轻腹腔感染, 是 DCS 救治的第一步, 为目前前线中肠断裂伤的首选救治方法^[3]。但随之引起的肠梗阻, 造成肠道黏膜机械屏障的破坏、细菌移位及全身炎症反应综合征^[4], 导致后期的高致残率和死亡率, 可见传统的 DCS 存在一定的弊端。本研究将自主研发的套管连接组件应用于大鼠肠管创伤断裂模型中, 进行暂时性肠管重建, 并与传统的肠管断端结扎进行救治疗效对比, 探索更加有效、合理的损伤控制性手术方法。

1 材料与方法

1.1 动物和分组 雄性 SD 鼠 20 只, 体重 250~300 g, 购自福建福州大学动物实验中心, 生产许可证号: SCXK(闽)2016-0002。饲养于解放军联勤保障部队第九〇〇医院(原福州总医院)比较医学科屏障环境, 环境温度(22±1)℃, 相对湿度 40%~65%, 光照时间 12 h/12 h, 大鼠自由摄食饮水。禁食 12 h 后, 将 20 只 SD 鼠按随机数字表法分为结扎组和重建组, 每组各 10 只。

1.2 实验方法 氯胺酮以 1~2 mL/kg 剂量腹腔注射麻醉, 麻醉起效后, 将大鼠四肢固定于手术板上, 通过毛细管于眼内眦进行放血, 放血量 of 循环血量的 35%(中度休克)^[5], 并以 30 mL/kg 剂量乳酸林格

液分次皮下注射补液。腹部剃毛, 消毒, 取剑突下正中约 3 cm 切口, 逐层切开进入腹腔。结扎组: 将屈氏韧带与回盲部之间小肠依次拉出腹腔, 取三处结扎点, 将小肠分成四段(每段约 20 cm), 在三个结扎点处, 将小肠横断后两断端用 3-0 丝线结扎, 回纳至腹腔, 缝合关闭腹腔。重建组: 与结扎组相同方法, 取出屈氏韧带至回盲部之间小肠, 取三处将小肠横断分成四段, 将自主研发肠道重建套管(获国家发明专利, 专利号: ZL 2014 1 0555561.8)两端分别置入两断端肠腔内, 用 4-0 丝线将肠管管壁固定于套管管壁凹陷处, 依次将重建后小肠回纳腹腔, 缝合关腹。术后庆大霉素 1 mg/kg 肌肉注射, 于加热毯上复温直至苏醒, 术后禁食、禁水。以上所有实验操作均遵循医院比较医学科实验动物中心实验伦理委员会有关规定。

1.3 检测指标及方法 ①标本收集: 分别于术前(0 h)和术后 12 h、24 h, 于眼内眦用毛细管采血 2 mL 于抗凝试管中; 氯胺酮腹腔注射麻醉后, 取 2 组中间肠段长约 5 mm 肠管组织之后处死大鼠。所有血样, 于 3500 r/min, 离心 5 min 后去上层血清样本, 储存于 -80℃ 液氮罐中用于检测。②血清肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白细胞介素 6(IL-6)水平的测定: 我院检验科按照试剂说明书提供的方法采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血清中 TNF-α、IL-6 水平。③组织病理学观察: 将取出肠壁组织浸泡固定于 4% 甲醛溶液中, 石蜡包埋, 切片, 采用 HE 染色方法, 并于光学显微镜下观察切片中肠壁组织形态及炎症细胞浸润程度。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两独立样本组间比较方差齐时采用 t 检验, 方差不齐时

采用 Satterthwaite 校正检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 模型建立后各组肠管大体表现 模型建立后 24 h 重建组与结扎组均无死亡,结扎组肠管明显充血、肿胀,套管组肠管肿胀充血程度明显较结扎组轻。

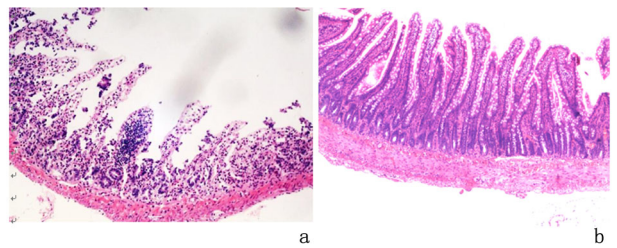
2.2 各组血清 TNF- α 、IL-6 水平比较 2 组大鼠术前(0 h)血清 TNF- α 、IL-6 水平相近($P > 0.05$),术后其血清水平均较术前明显升高($P < 0.01$);结扎组大鼠术后 12 h 血清中的 IL-6 水平及 24 h 血清 TNF- α 、IL-6 水平均显著高于重建组($P < 0.01$);结扎组大鼠术后 12 h 血清中 TNF- α 水平稍高于重建组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠血清不同时间 TNF- α 、IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

指标	结扎组(n=10)	重建组(n=10)
TNF- α		
0 h	42.20 \pm 4.30	40.07 \pm 3.60
12 h	105.93 \pm 22.81*	90.28 \pm 9.35*
24 h	258.60 \pm 21.65*	117.56 \pm 15.78*#
IL-6		
0 h	21.09 \pm 2.40	20.54 \pm 3.10
12 h	217.28 \pm 19.23*	152.20 \pm 16.24*#
24 h	341.07 \pm 49.52*	173.78 \pm 8.58*#

与组内 0 h 比较,* $P < 0.01$;与结扎组比较,# $P < 0.01$

2.3 各组术后 24 h 肠壁组织病理学改变 结扎组:肠黏膜上皮结构破坏,黏膜倒伏、断裂,黏膜下层水肿、大量炎症细胞浸润。重建组:肠黏膜上皮结构完整,仅见轻度水肿,黏膜下层少量炎症细胞浸润。见图 1。



a: 结扎组; b: 重建组

图 1 结扎组和重建组大鼠肠管组织病理学改变(HE $\times 40$)

3 讨 论

在战争时期,严重枪弹伤、腹部多发伤往往造成失血性休克,对机体形成第一次打击,此时机体容易发生“致死三联征”,并处于衰竭状态,若此时进行一期复杂确定性手术,无疑对机体造成二次打击,降低患者存活率。DCS 是指针对严重创伤进行分期救治一种的急救策略,包括快速控制伤情、复苏和确定性手术三个阶段^[6-7],目的是避免生理潜能进行性耗竭,为复苏争取时间,以提高救治率,目前已成熟应用于临床实践中^[8-9]。在战创伤中,由于战场情况复杂、时间紧迫,原则上不做回肠或结肠一期吻合及造瘘,创伤所致大量的失血、补液以及腹腔内的大量液体丢失会引起吻合口漏及造口回缩,进而使消化液及粪便再次污染腹腔^[10-11]。传统 DCS 采用切除坏死肠段,简单、快速结扎肠管断端的方法^[3,12],明显优于一期肠管吻合^[13-14],不可否认为后期复苏、行确定性手术赢得时机。但结扎之后造成的闭锁性肠梗阻,引起肠壁严重水肿、坏死及腹腔间隙综合征^[15-16],机体释放大量的有害炎症介质,如 TNF- α 、IL-1、IL-6 等,使肠道屏障功能受损,通透性明显增加,导致肠道内细菌和毒素移位,引起肠源性感染^[17],反过来加重了全身炎症反应,形成恶性循环,最终发生多器官功能障碍。

本研究以 DCS 理念为中心,创新性采用连接套管将创伤断裂肠管进行暂时重建,恢复肠道的通畅性,检测血清中 TNF- α 、IL-6 炎症指标水平,24 h 后取肠道病理观察肠黏膜损伤情况。2 组大鼠术后血清 TNF- α 、IL-6 水平较术前均明显升高;结扎组术后 12 h 炎症指标中仅 IL-6 水平较重建组显著增高,术后 24 h 血清 TNF- α 、IL-6 水平均显著高于重建组,差异有统计学意义,实验结束后打开腹腔可见结扎组肠管较重建组明显肿胀、肠腔饱满,色泽暗,血运差,打开肠腔可见脓性液体流出,病理结果可见肠黏膜上皮结构破坏,黏膜倒伏、断裂,黏膜下层水肿、大量炎症细胞浸润提示肠黏膜炎症程度较重。重建组血清炎症水平、肠道病理炎症程度均比较轻。2 组术后 12 h 血清中 TNF- α 水平差异不明显,可能与结扎组肠腔分泌液较少,尚不足以引起肠腔压力剧增有关。而之后随着肠液分泌增多及炎症进一步进展,肠腔压力剧增,肠道黏膜屏障严重受损,内毒素吸收入血,肠道菌群移位,引起全身炎症

反应综合征,最终引起全身多器官功能障碍。重建组恢复肠道通畅,仅发生肠黏膜充血水肿,未发生肠黏膜破坏及全身炎症反应综合征,对机体炎症控制效果显著优于结扎组,为后期复苏及行确定性手术创造良好机体条件。

本研究结果证明,在肠管横断创伤中,采用自制套管重建恢复肠管连续性与肠管断端结扎相比,可以有效减轻机体的炎症、保护肠黏膜屏障,有望成为一种新的损伤控制性手术处理措施。关于采用套管进行肠管暂时性重建在战时及临床中应用的有效性,有待后期进一步的实践证明。

参考文献

- [1] Endo A, Shiraishi A, Otomo Y, *et al.* Development of Novel Criteria of the “lethal Triad” as an Indicator of Decision Making in Current Trauma Care: A Retrospective Multicenter Observational Study in Japan[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(9): e797-e803.
- [2] Weber DG, Bendinelli C, Balogh ZJ. Damage control surgery for abdominal emergencies [J]. *Brit J Surg*, 2014, 101(1): e109-e118.
- [3] Olofsson P, Abu-Zidan FM, Wang J, *et al.* The effects of early rapid control of multiple bowel perforations after high-energy trauma to the abdomen: implications for damage control surgery [J]. *J Trauma*, 2006, 61(1): 185-191.
- [4] 王 颖, 奚海燕, 李玲慧, 等. 肠道细菌移位与血流感染[J]. *东南国防医药*, 2014, 16(5): 514-516.
- [5] 李 涛, 刘良明, 刁有芳, 等. 几种不同液体复苏失血性休克大鼠的适宜量研究[J]. *第三军医大学学报*, 2008, 30(3): 199-202.
- [6] Giannoudi M, Harwood P. Damage control resuscitation: lessons learned[J]. *Eur J Trauma Emerg S*, 2016, 42(3): 273-282.
- [7] Cothren C, Ernest M, Holly H, *et al.* Epidemiology of Urban Trauma Deaths: A Comprehensive Reassessment 10 Years Later[J]. *J Surg Res*, 2006, 130(2): 1507-1511.
- [8] 陈 启, 宗光全, 王 峰, 等. 损伤控制理念在门脉高压症合并肝癌外科治疗中的应用[J]. *东南国防医药*, 2015, 17(5): 531-533.
- [9] Girard E, Abba J, Boussat B, *et al.* Damage Control Surgery for Non-traumatic Abdominal Emergencies [J]. *World J Surg*, 2017, 42(1400-1415): 1-9.
- [10] Paquette IM. Prevention and Management of Colostomy Complications: Retraction and Stenosis [J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61(12): 1348-1349.
- [11] Yamamoto R, Logue AJ, Muir MT. Colon Trauma: Evidence-Based Practices [J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2017, 31(1): 11-16.
- [12] Xu Q, Ding W, Wang P, *et al.* Temporary rapid bowel ligation as a damage control adjunct improves survival in a hypothermic traumatic shock swine model with multiple bowel perforations [J]. *J Surg Res*, 2013, 179(1): e157-e165.
- [13] Olofsson P, Abu-Zidan FM, Wang J, *et al.* The effects of early rapid control of multiple bowel perforations after high-energy trauma to the abdomen: implications for damage control surgery [J]. *J Trauma*, 2006, 61(1): 185-191.
- [14] Ji W, Ding W, Liu X, *et al.* Intraintestinal drainage as a damage control surgery adjunct in a hypothermic traumatic shock swine model with multiple bowel perforations [J]. *J Surg Res*, 2014, 192(1): 170-176.
- [15] Wang P, Wei X, Li Y, *et al.* Influences of Intestinal Ligation on Bacterial Translocation and Inflammatory Response in Rats with Hemorrhagic Shock: Implications for Damage Control Surgery [J]. *J Invest Surg*, 2008, 21(5): 244-254.
- [16] Ke J, Wu W, Lin N, *et al.* A novel method for multiple bowel injuries: a pilot canine experiment [J]. *World J Emerg Surg*, 2017, 12(1): 44.
- [17] 王永乐, 高 涛, 丁威威. 2 例腹部外伤术后肠道菌群紊乱的救治分析[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(8): 862-864.

(收稿日期: 2018-11-22; 修回日期: 2019-02-02)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 吕镗烽)