

常通口服液对术后黏连动物组织羟脯氨酸的影响

杨西晓¹, 郭丹¹, 吴清和², 荣向路, 曾煦欣¹, 王春霞¹, 侯连兵^{1*}

(1. 第一军医大学南方医院 药学部, 广东 广州 510515; 2. 广州中医药大学中药学院 中药药理毒理研究室, 广东 广州 510405)

组织羟脯氨酸 (OHP) 是胶原蛋白的一种特有氨基酸, 其测定对胶原蛋白代谢的研究有重要意义。现有的研究中大多将 OHP 含量作为研究伤口愈合的主要指标。常通口服液 (COL) 为本院研制的中药制剂, 由黄芪、丹参、大黄等中药组成, 主要用于预防腹部手术后黏连, 动物试验显示其有预防术后黏连, 而不影响伤口愈合的作用^[1]。为探讨 COL 预防术后黏连的机制, 本实验观察 COL 对术后黏连大鼠、兔回肠和腹壁 OHP 含量的影响。

1 材料

1.1 药品: COL 由本院制备 (批号 20010810)。OHP 测定试剂盒: 南京建成生物工程研究所生产, 批号 20011210。乌拉坦 (氨基甲酸乙酯): 中国医药 (集团) 上海化学试剂公司生产, 批号 20020808。四磨汤 (浓缩型) 口服液: 中德湖南骛马制药有限公司生产, 批号 20001235。

1.2 实验动物: SD 大鼠 (合格证号: 2000A 026), 新西兰大白兔 (合格证号: 2002A 025), 均购自广东省医学实验动物中心。

2 方法

2.1 大鼠腹部手术模型制备及给药处理: 取 SD 大鼠 60 只, 雌雄各半, 体重 200~240 g, 随机分为空白对照组、模型对照组、四磨汤组 (10 mL/kg)、COL 低、中、高剂量 (4.3、8.6、17.2 g/kg) 组。各组于造模前分别 ig 给药 3 d。除空白对照组外, 动物禁食不禁水 12 h, 以 20% 乌拉坦 1 g/kg ip 麻醉。仰卧固定, 腹部脱毛, 2% 碘酊、70% 酒精消毒皮肤, 铺无菌巾, 于下腹部正中切口约 2 cm, 将距回盲部 2 cm 的回肠提出腹腔外 15 cm, 置于干纱布上约 5 min, 使浆膜干燥, 以解剖刀片轻刮整个肠浆膜 10 遍, 造成轻度渗血, 再滴 1 滴无水乙醇于创面上。以无齿镊夹住盲肠系膜动脉 2 min 造成暂时局部缺血, 将回盲肠放回腹腔原位后以止血钳夹伤相应腹

壁, 分两层缝合腹壁。术后第 1 天, 除空白对照组与模型对照组 ig 蒸馏水外, 其余各组 ig 相应药物, 每天 1 次, 连续 9 d, 术后第 9 天脱颈椎处死大鼠。

2.2 兔模型制备及给药处理: 取新西兰大白兔 48 只, 雌雄各半, 体重 (2.0 ± 0.2) kg, 按 2.1 项方法制备模型, 给药。术后第 9 天耳缘 iv 10 mL 空气处死。

2.3 取样: 动物处死后打开腹腔, 取造模时以解剖刀片轻刮过的回肠部位及腹壁伤口组织各 100 mg 制备匀浆。

2.4 OHP 测定: 按文献方法^[2], 用分光光度法测定标本中 OHP 水平。结果采用 *t* 检验进行统计学处理。

3 结果

3.1 对肠黏连大鼠 OHP 水平的影响: 在实验过程中, 由于操作原因, 四磨汤组、COL 中和高剂量组均有一只动物死亡。COL 对肠黏连大鼠组织中 OHP 水平的影响见表 1。与空白对照组比较, 模型对照组回肠与腹壁组织 OHP 水平显著增加 ($P < 0.001$), 说明手术模型制备成功。与模型对照组比较, COL 中、高剂量组能显著降低回肠与腹壁组织 OHP 水平 ($P < 0.05, 0.001$), 低剂量组也能显著降低腹壁

表 1 COL 对术后肠黏连大鼠组织中 OHP 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of COL on hydroxyproline level in tissues of postoperative intestinal adhesion rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g · kg ⁻¹)	动物 /只	OHP/(μg · g ⁻¹)	
			回肠	腹壁
空白对照	-	10	1.05 ± 0.22***	0.63 ± 0.20***
模型对照	-	10	1.97 ± 0.28	1.15 ± 0.18
四磨汤	-	9	1.59 ± 0.30*	0.79 ± 0.29**
COL	4.3	10	1.69 ± 0.29	0.94 ± 0.34*
	8.6	9	1.55 ± 0.30**	0.90 ± 0.21*
	17.2	9	1.32 ± 0.21***	0.72 ± 0.36**

与模型对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group

* 收稿日期: 2004-03-09

基金项目: 国家新药基金资助项目 (96-901-05-245)

作者简介: 杨西晓 (1968—), 女, 讲师, 主要从事新药研究。E-mail: yaxx@263.net

* 通讯作者 Tel: (020) 61642175

组织 OHP 水平 ($P < 0.05$), 但对回肠组织 OHP 作用不显著。

3.2 对肠黏连新西兰大白兔 OHP 的影响: COL 对术后肠黏连兔组织中 OHP 水平的影响见表 2。与空白对照组比较, 模型对照组回肠 OHP 水平显著升高 ($P < 0.001$)。COL 中、高剂量组均能显著降低回肠 OHP 水平 ($P < 0.05, 0.01$), 而对腹壁 OHP 的影响各组间差异不显著。

表 2 COL 对术后肠黏连兔组织中 OHP 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of COL on hydroxyproline level in tissues of postoperative intestinal adhesion rabbits ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g · kg ⁻¹)	动物 /只	OHP/(μg · mg ⁻¹)	
			回肠	腹壁
空白对照	-	8	0.205 6 ± 0.098 3 ^{***}	0.237 3 ± 0.118 9
模型对照	-	8	0.418 3 ± 0.088 3	0.252 7 ± 0.120 2
四磨汤	-	8	0.303 5 ± 0.070 8 [*]	0.158 9 ± 0.129 6
COL	2.15	8	0.364 1 ± 0.137 3	0.230 2 ± 0.157 7
	4.30	8	0.334 8 ± 0.032 1 [*]	0.278 4 ± 0.232 5
	8.60	8	0.275 7 ± 0.049 7 ^{**}	0.195 7 ± 0.372 1

与模型对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group

4 讨论

胶原的合成在组织损伤后愈合过程中是很重要的因素之一, 胶原使新的组织具有张力强度和韧性。胶原的合成始于术后第 10 小时, 并且在术后第 5~7 天逐渐达到高峰。Cronin 等^[3]发现标记的 OHP 很快出现在损伤后逐渐愈合的伤口胶原中, 并且随着组织愈合、胶原合成的增加而增加。因此认为组织中 OHP 的水平可作为判断伤口愈合程度的客观指标。Aper 等^[4]在动物实验中同样采用组织 OHP 水平来衡量肠吻合口的愈合程度。另外, OHP 的水平与

黏连的严重程度呈明显相关 ($r = 0.73$)^[5]。由此可见, 组织 OHP 水平高, 反映了修复过程明显, 相应地瘢痕(黏连)形成会增多。OHP 水平低, 说明修复中黏连形成少。所以 OHP 水平可能是反映黏连程度的一个重要指标^[6]。理想的防治黏连的药物应该适度降低腹腔内组织的 OHP 水平的增加, 而不影响腹部表面伤口处组织 OHP 水平的增加。

本实验通过观察 COL 对术后黏连大鼠、兔回肠和切口 OHP 水平的影响, 探讨其预防术后黏连的机制。在不同的实验动物体内所得结果不尽相同, 在大鼠体内对回肠和腹壁 OHP 水平均有降低作用。而在兔体内则表现出降低回肠 OHP 水平, 而对腹壁 OHP 的水平无影响。在两种试验动物体内, COL 显示出预防黏连, 而不影响伤口愈合的作用, 因此, 其作用靶点可能不完全是影响组织 OHP 的水平。

References

- [1] Wang M Y, Shi H P, Hou L B. Prevention effect of Chang-tong Oral Liquid on postoperative intestinal adhesion formation in rats [J]. *Acad J First Med Coll PLA* (第一军医大学学报), 1999, 19(2): 141.
- [2] Yin M W, Nu M, Wang X M. Improvement of the spectrophotometric method for the determination of hydroxyproline [J]. *J Henan Med Univ* (河南医科大学学报), 1994, 29(1): 74-77.
- [3] Cronin J R, Cooper G W, Pizzarello S. Characteristics and formation of amino acids and hydroxy acids of the Murchison meteorite [J]. *Adv Space Res*, 1995, 15(3): 91-97.
- [4] Aper M, Gurler T, Totan S, et al. Intraorbital osteoma and surgical strategy [J]. *Craniofac Surg*, 1998, 9(5): 464-467.
- [5] Ozogul Y, Baykal A, Onat D, et al. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation [J]. *Am J Surg*, 1998, 175(2): 137-141.
- [6] Yusuf O, Tokat T, A tac B, et al. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation [J]. *Am J Surg*, 1998, 175(1): 131-141.

益心酮滴丸对急性心肌梗死犬血清酶和微量元素的影响

吕文伟¹, 石毅², 李洪斌¹, 杨世杰^{1*}

(1. 吉林大学基础医学院, 吉林 长春 130021; 2. 吉林大学再生医学科学研究所, 吉林 长春 130021)

益心酮系山楂叶的总黄酮组份, 已制成益心酮片剂, 并在临床上广泛应用。具有活血化瘀、宣通心脉、理气疏络的功效。用于胸闷憋气、心悸健忘、眩

晕、耳鸣及冠心病、高脂血症和脑动脉供血不足^[1]。近年研究表明, 人体微量元素不平衡与心血管疾病的发病, 特别是与冠心病的发展有密切关系^[2]。血清

* 收稿日期: 2004-03-07

作者简介: 吕文伟(1961—), 男, 吉林省长春市人, 主管技师, 主要从事心血管药物药理学研究。

* 通讯作者