

生物胶对兔肾脏创伤出血治疗效果的研究

李传贵, 宋波, 郑宗钊, 张银甫, 黄赤兵[△]

(第三军医大学新桥医院泌尿外科, 重庆 400037)

摘要:目的 观察生物胶在肾创伤出血中的止血效果。方法 建立家兔肾划伤、肾部分切除伤和肾贯通伤模型, 分别用生物胶和速效止血粉处理, 观察记录出血量和止血时间。术后 1 个月取肾创面进行病理学检测, 观察创面愈合情况。结果 生物胶粘合伤口的止血效果明显优于速效止血粉, 肾划伤模型中生物胶组和速效止血粉组出血量分别是 (1.39 ± 0.09) mL, (1.77 ± 0.44) mL, 差异无统计学意义 ($P=0.115$); 止血时间分别为 (5.02 ± 0.23) s, (66.40 ± 7.35) s, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。肾部分切除伤及肾贯通伤模型中生物胶和速效止血粉两组中出血量分别是 (2.07 ± 0.25) mL, (11.42 ± 1.33) mL, (2.01 ± 0.36) mL, (3.95 ± 0.39) mL, 止血时间是 (6.16 ± 0.69) s, (139.38 ± 8.97) s, (7.68 ± 0.80) s, (144.26 ± 9.27) s, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。病理提示生物胶创面修复良好。结论 生物胶对肾脏创伤的止血效果迅速且稳定, 值得研究推广。

关键词: 止血; 兔; 生物胶; 肾创伤

中图分类号: R641

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)06-0743-03

Study of hemostatic function of biological glue on renal trauma in rabbit

Li Chuangui, Song Bo, Zheng Zongzhao, Zhang Yinpu, Huang Chibing[△]

(Department of Urology, the Affiliated Xinqiao Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate the hemostatic function of biological glue in renal trauma. Methods Establishment of rabbit kidney scratch, partial nephrectomy and renal injury penetrating wound models were available with a biological glue and hemostatic powder processing, observed and recorded the amount of bleeding and bleeding time. Tissue sample were transected from the wound of kidneys in each group after a month, and the renal wound healing condition was observed by pathological examination. Results The hemostatic function of biological glue was better than styptic powder, the amount of bleeding in biological glue group and hemostatic powder group of kidney scratched model were (1.39 ± 0.09) mL, (1.77 ± 0.44) mL, the difference was not statistically significant ($P=0.115$); the bleeding time were (5.02 ± 0.23) s, (66.40 ± 7.35) s, the difference was statistically significant ($P<0.01$); the amount of bleeding in two models of partial nephrectomy and renal penetrating wound were (2.07 ± 0.25) mL, (11.42 ± 1.33) mL; (2.01 ± 0.36) mL, (3.95 ± 0.39) mL and bleeding time were (6.16 ± 0.69) s, (139.38 ± 8.97) s; (7.68 ± 0.80) s, (144.26 ± 9.27) s, the differences were statistically significant ($P<0.01$). Pathology results showed that the wounds healed well. Conclusion The hemostatic function of biological glue in renal trauma were remarkable and stable, and was worth to be further promoted.

Key words: hemostasis; rabbit; biological glue; kidney trauma

根据调查显示, 在各类人体外部损伤中, 泌尿生殖器损伤占 3% 左右, 而肾外伤患者约占 2%; 呈现腹部损伤的患者, 有大约 10% 合并肾脏损伤^[1]。如何快速有效地止血是战伤、创伤急救和外科手术中最重要的问题之一。除常用的止血方法如压迫、结扎和电灼烧止血外, 止血剂的应用提供了一种新的手段^[2-3]。

生物胶属于生物医学特殊功能性胶粘剂, 除了具有胶粘接功能和力学功能外, 还具有生物医学功能。福爱乐医用胶第三代是由 α -氰基丙烯酸类共聚体构成, 具有许多良好的性能: 聚合热低、粘接强度大、生物相容性和扩散性好, 在阴离子作用下 2~6 s 即可固化成与人体韧性相近的薄膜^[4]。目前已有报道其在疝修补、眼外科、器官移植和急诊创伤等治疗领域的应用^[5-7], 但是在泌尿系统应用的报道少见, 在肾创伤中的运用更是少有涉及。结合福爱乐生物胶以上优良特性, 研究其对肾脏创伤的止血效果, 为临床应用和战伤、创伤急救提供依据。

1 材料与方

1.1 材料

1.1.1 实验动物及分组 家兔 30 只, 2.0~2.5 kg, 8~12 周龄, 雌雄不限, 健康状况良好, 购于第三军医大学动物实验中心, 许可证号: SCXK(渝)200020002; SCXK(军)20002007, 笼

养 1 周后各模型分配 10 只, 建立肾划伤、肾部分切除伤和肾贯通伤模型, 各模型再均分为以生物胶处理创面的生物胶组和用速效止血粉处理的速效止血粉组。

1.1.2 主要实验药物 福爱乐医用生物胶(生物胶)成分: α -氰基丙烯酸正辛酯和 α -氰基丙烯酸正丁酯, 规格为玻璃安瓿 1.0 mL/支喷涂型, 北京福爱乐科技发展有限公司生产; 多孔速效止血粉购自深圳市鸿华药业有限公司; 异戊巴比妥钠购自重庆葆光生物公司(进口批号: 629F031)。

1.1.3 仪器设备 医用高频电刀仪: 型号 GD350-B 连续型(上海沪通电子有限公司); 超声诊断仪: 型号 Philips iU22(荷兰皇家飞利浦电子公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 建立模型 配制 3% 的异戊巴比妥钠, 2.0 mL/kg 耳缘静脉注射进行麻醉, 常规消毒铺巾后, 沿腹正中线逐层开腹, 充分暴露肾脏, 应用无损血管夹夹闭肾动脉, 并在肾脏周围用干纱布围绕一圈。建立划伤模型时用手术刀在肾脏腹侧面正中划两条长约 1.0 cm, 深约 0.3 cm 的伤口; 肾部分切除伤模型则是用组织剪在距肾下极 0.5 cm 处离断肾脏, 形成一个创面; 肾贯通伤模型是在距肾下极底端 0.5 cm 处用无齿镊进行贯通。

1.2.2 生物胶组 建立创伤模型后,先用干纱布擦干伤口出血,在血液渗出之前快速喷涂生物胶。在肾划伤模型中一个长约 1.0 cm,深约 0.3 cm 的伤口需用约 0.2 mL 的生物胶;肾部分切除伤模型中若出现肾盂或肾盏破损,先用生物胶粘合破损的肾盂和肾盏,再喷涂粘合组织切面,约需 0.4 mL 的生物胶;肾贯通伤模型中一个宽 0.5 cm,深 1.0 cm 的伤口约需 0.3 mL 生物胶才能彻底止血。处理肾贯通伤有两种方法:(1)清理伤口后直接插入一条大小比伤口稍小略短内含生物胶的长条形凝胶海绵,再喷涂生物胶;(2)用表面涂有一层石蜡油的喷涂瓶抽吸生物胶后用止血钳夹住瓶嘴中间段,插入伤口后,迅速挤出胶液,同时拔出瓶嘴。术中避免生物胶粘连到周围脏器,伤口止血后在形成的胶壳表面喷洒生理盐水,确认形成牢固的胶壳后再放开血管夹,观察伤口有无渗血,如仍有出血可清创后重复喷胶 1 次,确定无血液渗出后关腹。

1.2.3 速效止血粉组 建立模型后,用干纱布擦干血液,迅速喷洒速效止血粉,划伤和贯通伤模型约需 1 g 速效止血粉,部分切除伤约需 2 g 速效止血粉,并用干纱布持续按压伤口 50 s。移走纱布后,可见速效止血粉呈糊状黏附于创口表面,出血停止,如仍有少量渗血,可继续按压直到出血彻底停止。

1.2.4 术后管理 家兔术后送至第三军医大学动物饲养中心,由专门人员管理,每天腹腔注射 80 万单位的青霉素,持续 1 周。出现腹泻等症状时用盐酸左氧氟沙星加生理盐水灌胃,直到症状消失。

1.3 观察指标 (1)出血量:称量生物胶组和各速效止血粉组止血前后干纱布质量,分别计算出血量[出血量=(止血后质量-止血前质量)/血液比重]。(2)止血时间:从开始进行止血处理到创面血液渗出停止或者止血粉颗粒红斑面积不再扩大为止记录为止血时间。(3)超声检查:术后 1 周行腹部超声检查。(4)病理检查:1 个月以后取肾创面行病理学检测,做苏木素-伊红(HE)、Masson 染色和 CD31 免疫组织化学染色。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 大体观察 术后 1 个月创面周围未见明显血肿,病理提示生物胶被增生的结缔组织包埋,创面仍有大量生物胶未被降解,与周围脏器部分粘连。生物胶组 1 例肾部分切除伤术后 2 周因完全粘连性肠梗阻死亡。速效止血粉组各创伤模型术后均未出现明显粘连,1 例贯通伤术后 1 周因尿血,尿滞留及全身感染死亡。

2.2 出血量和止血时间 表 1 实验数据表明,肾划伤模型中生物胶组和速效止血粉组出血量差异无统计学意义($P = 0.115$),止血时间差异有统计学意义($P < 0.01$),肾部分切除伤及肾贯通伤模型中两组出血量及止血时间的差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 各组出血量和止血时间($\bar{x} \pm s$)

组别	生物胶		速效止血粉	
	出血量(mL)	止血时间(s)	出血量(mL)	止血时间(s)
肾划伤组	1.39±0.09	5.02±0.23	1.77±0.44	66.40±7.35
肾部分切除组	2.07±0.25	6.16±0.69	11.42±1.33	139.38±8.97
肾贯通伤组	2.01±0.36	7.68±0.80	3.95±0.39	144.26±9.27

2.3 超声检查 术后 1 周进行腹部彩超检查,速效止血粉组 2 例部分切除伤模型肾周出现较小的血肿,各组均未发现明显的尿性囊肿,肾脏血流良好,伤口未见明显异常。

2.4 病理检查 生物胶组 HE 染色显示各组肾脏创面愈合良好(图 1),慢性炎症细胞浸润明显少于速效止血粉组,Masson 染色和 CD31 免疫组织化学染色结果显示生物胶组创面有大量的胶原纤维增生和新生血管形成,提示创面修复情况良好。

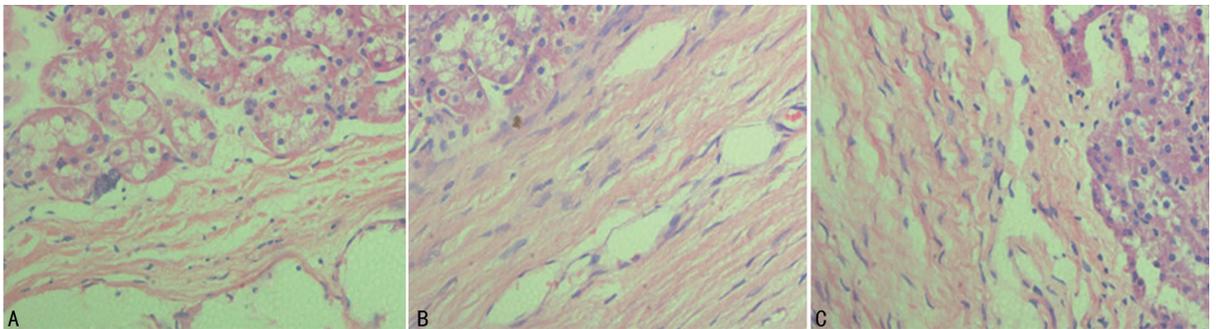


图 1 肾划伤创面、肾部分切除伤创面、肾贯通伤创面病理学照片图(HE×400)

3 讨 论

在战场、交通事故、自然灾害中造成肾脏等组织的严重创伤,急性失血引起低血容量休克和大量液体复苏等原因均可导致患者的凝血功能障碍,使其出血更为明显,处理难度更大;因此,早期快速有效的止血是挽救患者生命最重要的条件^[8]。生物胶第 3 代是由 α -氰基丙酸类共聚体构成,具有使用前无需加工准备、聚合热低、粘接强度大、聚合速度适当等优良特性^[9],这些优良特性预示着其处理各类严重、复杂的肾创伤有非常巨大的潜力,相对于含有凝血酶的明胶基质、纤维蛋白密封剂、传统手术缝合和动脉栓塞等方法有更明显优势。

纤维蛋白密封剂使用前需要准备,之后仍需持续压迫才能

使伤口闭合,达到一定止血目的^[10-12]。止血粉及传统缝合止血时创口出血量大、止血时间较长、效果不稳定,其中缝扎止血可导致组织器官切割损伤,裂口出血和针眼渗血等二次损伤。此外,缝扎法止血处理重要脏器时会影响其部分功能^[13],止血粉使用时需外力按压,并且,血块有脱落导致二次出血的风险^[14]。动脉栓塞术虽然是处理肾外伤出血的常见手段,但处理严重肾创伤时,止血材料、操作技巧等各种因素可能造成止血失败^[15]。本文主要通过建立不同肾创伤模型,研究对比福爱乐医用胶和速效止血粉对肾创伤的止血效果。

从研究结果可见,生物胶和速效止血粉对肾脏创伤都有较强的止血作用,生物胶的止血效果更快速、稳定。生物胶组 1

例肾部分切除伤术后 2 周因完全粘连性肠梗阻死亡。解剖发现其创面胶壳与周围肠道形成了复杂的粘连,致使部分肠段梗阻坏死。速效止血粉组 1 例贯通伤术后 1 周因尿血、尿潴留及全身感染死亡,解剖发现死亡原因是在建立贯通伤模型时伤及肾盂,速效止血粉未能有效止血,血液进入集合系统,继发上尿路梗阻及严重感染引起家兔死亡。速效止血粉组 2 例部分切除模型肾周出现较小的血肿,分析原因可能是形成的部分血凝块脱落,导致继发性出血。

生物胶喷涂在体内脏器表面,在 2~4 周降解吸收并排出体外。病理显示其在家兔肾脏创伤模型中的生物降解性较差,术后 1 个月生物胶被纤维结缔组织包绕,成盔甲样包裹伤口,易与肠道粘连,严重的粘连可造成肠道梗阻,甚至死亡,但同时保证了创面完整性、密封性,利于创口修复。因此,生物胶对于肾创伤的止血效果快速、稳定,在临床应用时应避免生物胶粘连到周围脏器,术后若出现肠梗阻症状应及时处理。

生物胶对肾创伤的止血效果显著,明显优于速效止血粉,术后出血及肠梗阻等并发症少见,伤口愈合好,值得进一步研究推广。

参考文献:

- [1] 李东升,王俭.急诊骨折漏诊相关因素分析[J].中华现代外科学杂志,2008,5(2):121-123.
- [2] 王建,葛宝丰,刘兴炎,等.战伤止血方法及材料研究进展[J].人民军医,2008,51(1):5-6.
- [3] Kheirabadi B. Evaluation of topical hemostatic agents for combat wound treatment[J]. US Army Med Dep J,2011,2(1):25-37.
- [4] 田霞,卢永顺.福爱乐医用胶及其应用[J].国际外科学杂志,2006,33(2):74-80.
- [5] 刘洋,汪燕,李彦宏.应用医用胶减少腹股沟疝无张力修补术后疼痛的分析[J/CD].中华疝和腹壁外科杂志:电子版,2013,7(4):376.

- [6] 曾健,乔岗,李建全,等.角膜溃疡结膜遮盖手术中应用 α -氰基丙烯酸脂医用胶的研究[J].中华眼外伤职业眼病杂志,2013,35(7):526-528.
- [7] 兰永怀,隋小强,赵新昂,等.急诊外伤伤口医用胶粘合 112 例临床观察[J].中国临床研究,2012,25(1):42.
- [8] Dubick MA. Current concepts in fluid resuscitation for prehospital care of combat casualties[J]. US Army Med Dep J,2011,2(1):18-24.
- [9] 夏穗生,田霞,卢永顺.新一代喷涂型福爱乐医用胶[J].临床外科杂志,2003,11(2):120-121.
- [10] Nathan F, Pursifull, Allen FM. Tissue glues and nonsuturing techniques[J]. Urology,2007,17(6):396-401.
- [11] Evans LA, Morey AF. Current applications of fibrin sealant in urologic surgery[J]. Int Braz J Urol,2006,32(2):131-141.
- [12] Griffith BC, Morey AF, Rozanski TA, et al. Central renal stab wounds: treatment with augmented fibrin sealant in a porcine model[J]. J Urol,2004,171(1):445-447.
- [13] 李东红,高华,李鹏熙,等.几种止血材料对兔实质脏器创伤止血性能的比较[J].创伤外科杂志,2012,14(5):435-438.
- [14] 余雪松,黄赤兵,张银甫,等.多孔止血淀粉在肾脏中止血效果的初步实验研究[J].重庆医学,2008,37(14):1520-1521.
- [15] Arakaki Y. Editorial comment to management trends, angioembolization performance and multiorgan injury indicators of renal trauma from Japanese administrative claims database[J]. Int J Urol,2012,19(6):564.

(收稿日期:2014-08-07 修回日期:2014-11-10)

(上接第 742 页)

- apoptosis[J]. Acta Pharmacol Sin,2013,34(2):231-238.
- [3] Schmidt-Ott KM, Kagiya S, Phillips MI. The multiple actions of angiotensin II in atherosclerosis [J]. Regul Pept,2000,93(1/3):65-77.
- [4] Takayanagi T, Eguchi A, Takaguri A, et al. A repressor protein, Mnt, is a novel negative regulator of vascular smooth muscle cell hypertrophy by angiotensin II and neointimal hyperplasia by arterial injury[J]. Atherosclerosis,2013,228(1):90-93.
- [5] Wang Y, Tikellis C, Thomas MC, et al. Angiotensin converting enzyme 2 and atherosclerosis[J]. Atherosclerosis,2013,226(1):3-8.
- [6] 王光浩,张敬芳,张学福,等.黄芪注射液对冠心病患者胰岛素、血糖和血脂水平的影响[J].中国动脉硬化杂志,2011,19(3):263.
- [7] 郑坤.氯沙坦钾联合黄芪注射液治疗早期糖尿病肾病的临床分析[J].重庆医学,2013,42(11):1231-1232.
- [8] Kluge MA, Fetterman JL, Vita JA. Mitochondria and endothelial function[J]. Circ Res,2013,112(8):1171-1188.
- [9] Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, et al. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis[J].

- Atherosclerosis,2013,227(2):216-221.
- [10] Marampon F, Gravina GL, Scarsella L, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition counteracts angiotensin II-mediated endothelial cell dysfunction by modulating the p38/SirT1 axis [J]. J Hypertens,2013,31(10):1972-1983.
- [11] 闫凌云.黄芪多糖对糖尿病肾病防治机制的研究进展[J].医学综述,2012,18(11):1727-1729.
- [12] 杨庆有,陆曙,孙慧茹.黄芪对慢性心力衰竭患者心功能与血清肿瘤坏死因子水平的影响[J].中国中西医结合杂志,2010,30(7):699-701.
- [13] 张俊峰,高振华,张桂英,等.黄芪三七有效成分配伍抗动脉粥样硬化作用的实验研究[J].山西中医,2008,24(10):44-45.
- [14] 李绚,阎蓉华,罗照田,等.黄芪注射液对人脐静脉血管内皮细胞的增殖作用[J].华西药学杂志,2005,20(1):48-49.
- [15] 王洪武,倪青,林兰.中药含药血清的研究进展及其在中医学中的应用[J].北京中医药,2008,27(9):698-701.

(收稿日期:2014-10-15 修回日期:2014-12-10)