

回直肠吻合分流术对慢传输型便秘大鼠血浆SP及VIP的影响

张卫平, 江滨, 霍明东, 丁曙晴, 吴银亚, 徐速, 皇甫少华

张卫平, 霍明东, 吴银亚, 徐速, 皇甫少华, 南京中医药大学
江苏省南京市 210000

江滨, 丁曙晴, 南京市中医院全国中医肛肠医疗中心 江苏省
南京市 210000

张卫平, 硕士, 主要从事中西医结合肛肠科的研究.

南京市卫生局重点基金资助项目, No. ZKX11004

南京市科学技术委员会基金资助项目, No. 201108004

江苏省中医药局基金资助项目, No. LZ11105

作者贡献分布: 此课题由江滨、丁曙晴及张卫平共同设计; 研究
过程由张卫平、霍明东、吴银亚、徐速及皇甫少华共同完成;
数据分析由张卫平完成; 论文写作由张卫平与江滨完成.

通讯作者: 江滨, 副教授, 主任医师, 210000, 江苏省南京市, 南
京市中医院全国中医肛肠医疗中心. jbfirsh@yahoo.com.cn
电话: 025-86626137

收稿日期: 2011-12-19 修回日期: 2012-01-16

接受日期: 2012-02-23 在线出版日期: 2012-03-08

Effect of colonic bypass with ileorectal anastomosis on plasma levels of SP and VIP in rats with slow transit constipation

Wei-Ping Zhang, Bin Jiang, Ming-Dong Huo,
Shu-Qing Ding, Yin-Ya Wu, Su Xu, Shao-Hua Huangfu

Wei-Ping Zhang, Ming-Dong Huo, Yin-Ya Wu, Su Xu,
Shao-Hua Huangfu, Nanjing University of Chinese Medi-
cine, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Bin Jiang, Shu-Qing Ding, National Medical Centre for
Colorectal Diseases, Nanjing Hospital of Traditional Chi-
nese Medicine, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Supported by: the Key Project of Nanjing Municipal
Health Bureau, No. ZKX11004; the Scientific and Techno-
logical Development Program of Nanjing, No. 201108004;
and the Chinese Medical Project of Jiangsu Province, No.
LZ11105

Correspondence to: Bin Jiang, Associate Professor, Na-
tional Medical Center for Colorectal Diseases, Nanjing
Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210000,
Jiangsu Province, China. jbfirsh@yahoo.com.cn

Received: 2011-12-19 Revised: 2012-01-16

Accepted: 2012-02-23 Published online: 2012-03-08

Abstract

AIM: To investigate the influence of colonic by-
pass with ileorectal anastomosis on plasma lev-
els of substance P (SP) and vasoactive intestinal
peptide (VIP) in rats with slow transit constipa-
tion (STC).

METHODS: A total of 72 rats were used in the
study, of which 10 were included in normal

control group, and 62 were used to induce STC
by intragastric administration of gradually in-
creasing doses of rhubarb suspension. STC was
successfully induced in 57 rats, and 12 of them
were used as model controls and killed before
operation. The remaining 45 rats were random-
ized into operation group ($n = 35$) and recovery
group ($n = 10$). Plasma levels of SP and VIP were
measured in each group.

RESULTS: SP: Compared to the normal control
group, plasma levels of SP decreased significantly
in the model group (63.364 ± 4.211 vs $81.032 \pm$
 4.237 , $P < 0.01$). Plasma levels of SP were lower
in the recovery group than in the model group
(50.138 ± 5.283 vs 63.364 ± 4.211 , $P < 0.01$), but
were higher in the operation group than in the
recovery group (58.165 ± 6.592 vs 50.138 ± 5.283 ,
 $P < 0.05$). Compared to the normal control group,
plasma levels of VIP increased significantly in
the model group (32.152 ± 6.204 vs 25.469 ± 4.523 ,
 $P < 0.01$). Plasma levels of VIP were lower in the
recovery group than in the model group (25.217
 ± 3.517 vs 32.152 ± 6.204 , $P < 0.05$), but showed no
significant difference between the normal control
group and recovery group.

CONCLUSION: Colonic bypass with ileorectal
anastomosis significantly improves symptoms
and reduces the further deterioration of colonic
function in STC rats.

Key Words: Slow transit constipation; Colonic by-
pass with ileorectal anastomosis; Substance P;
Vasoactive intestinal peptide

Zhang WP, Jiang B, Huo MD, Ding SQ, Wu YY, Xu S,
Huangfu SH. Effect of colonic bypass with ileorectal
anastomosis on plasma levels of SP and VIP in rats with
slow transit constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*
2012; 20(7): 585-589

摘要

目的: 完成STC大鼠回肠直肠吻合分流手术,
观察该术式对STC大鼠血浆SP、VIP的影响.

方法: 72只SD大鼠, 随机取10只作为正常对照

■背景资料

慢传输型便秘病
因不明、症状顽
固、治疗困难、
内科治疗效果不
佳, 患者依赖泻
药, 多合并腹胀、
焦虑、睡眠障碍
等症状, 严重影响
生活质量的患者,
最终需要外科手
术干预.

■同行评议者

刘宝林, 教授, 主
任医师, 中国医科
大学附属盛京医
院普通外科

■相关报道

目前用于STC的手术方式主要有:结肠切除类手术、结肠旷置类手术、回肠造口术等。2010年江滨等在临床中采用腹腔镜下回肠直

组,其余62只用大黄小剂量递增灌胃造模。造模过程中死亡5只,剩余57只,手术前处死12只作为模型对照组。剩余的45只大鼠,随机35只手术组,10只自然恢复组,测定并比较各组大鼠血浆中SP及VIP的含量。

结果: SP水平:与正常对照组相比,模型组大鼠血浆SP水平显著降低(63.364 ± 4.211 vs 81.032 ± 4.237 , $P < 0.01$);恢复组对比模型组SP水平降低显著(50.138 ± 5.283 vs 63.364 ± 4.211 , $P < 0.01$);术后1 mo,手术组对比恢复组数值增高(58.165 ± 6.592 vs 50.138 ± 5.283 , $P < 0.05$);但仍然低于模型组(58.165 ± 6.592 vs 63.364 ± 4.211 , $P < 0.05$)。VIP水平:与正常对照组相比,模型组大鼠血浆VIP水平显著升高(32.152 ± 6.204 vs 25.469 ± 4.523 , $P < 0.01$);恢复组较模型组下降(25.217 ± 3.517 vs 32.152 ± 6.204 , $P < 0.05$),且与正常对照组无显著差异。手术组对比恢复组无显著差异。

结论: 回直肠吻合分流术明显改善STC大鼠的便秘症状,减轻结肠负担后能减轻结肠功能的进一步恶化,但能否促进大鼠结肠功能恢复尚待进一步研究。

关键词: 慢传输型便秘;回直肠吻合分流术;P物质;血管活性肠肽

张卫平,江滨,霍明东,丁曙晴,吴银亚,徐速,皇甫少华.回直肠吻合分流术对慢传输型便秘大鼠血浆SP及VIP的影响.世界华人消化杂志 2012; 20(7): 585-589

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/585.asp>

0 引言

慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)是由于结肠传输减弱,肠内容物通过缓慢而致的便秘,是多种病理机制导致的结肠推进性蠕动严重损害的结果。STC病因不明,症状顽固,治疗困难,内科治疗效果不佳,患者依赖泻药,多合并腹胀、焦虑、睡眠障碍等症状。严重影响生活质量的患者,最终需要外科手术干预^[1]。针对传统术式手术时间长,创伤大,术中、术后并发症比较多,患者生活质量受到很大影响。2010年江滨等^[2]在临床中采用腹腔镜下回肠直侧侧吻合分流术治疗顽固性STC,取得了较好的近期疗效。我们利用大黄灌胃复制了大鼠STC模型,完成回直肠吻合分流术,通过检测手术、自然恢复对STC大鼠血浆中P物质(P substance, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)

的水平影响,探讨该术式能否在减轻结肠负担的同时有助于结肠功能的恢复。

1 材料和方法

1.1 材料 SD大鼠,200-250 g,72只,由东南大学医学院动物中心提供(购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司)。生大黄购自南京大众药房,打磨成粉,过100目筛;戊巴比妥钠5 g(美国进口)购自南京奥多福尼生物有限公司。SP及VIP放免试剂盒购于北京华英生物制品研究所。

1.2 方法

1.2.1 模型建立及分组: 72只SD大鼠,随机取10只作为正常对照组,其余62只采用大黄小剂量递增灌胃造模。造模阶段,除正常对照组大鼠外,用生大黄粉冲开水泡制成的混悬液灌胃,每日1次,首次给药剂量为800 mg/kg(含生粉),此后每日剂量增加200 mg/kg直至半数大鼠粪便变稀,保持剂量至80%大鼠稀便消失,继续加量给药,至半数大鼠粪便变稀,如此循环3次。待第3次80%的稀便消失1 wk后,采用活性炭灌胃法测定首粒黑便排出时间(大鼠禁食24 h,经口灌入100 g/L活性炭悬液2 mL,从活性炭灌胃完毕开始计时,记录从灌胃到首粒黑便排出的时间),证实首粒黑便排出时间显著延长,肠道传输速度明显减慢,停止建模;空白组以同等体积蒸馏水灌胃。建立模型时间73 d,首次出现半数致泻大黄粉用量1 200 mg/kg,最后一次调整剂量为3 000 mg/kg。造模过程中大鼠死亡5只(死亡原因不详),剩余57只,手术前处死12只作为造模对照组。剩余的45只大鼠随机分为手术组35只,自然恢复组10只。

1.2.2 分流手术过程: 大鼠禁食24 h,1%戊巴比妥钠0.4 mL/100 g腹腔注射麻醉后,四肢分别固定在自制手术台上,除去局部鼠毛,碘伏溶液常规消毒,取腹正中切口长约3 cm,打开大鼠腹腔,在腹腔中寻找盲肠,仔细观察小肠、结肠与盲肠的位置关系,以及血液供应。将大鼠末端回肠拉至直肠处,行浆膜层缝合固定;距大鼠肛门上约3 cm处直肠以及距盲肠上1 cm处回肠各切开一吻合口(大小与直肠直径相当),行回肠直肠侧侧吻合。仔细观察吻合口有无漏气现象,确保吻合口正常后,关闭腹腔。术后大鼠分笼饲养,禁食24 h,不禁水。手术组大鼠35只,死亡3只,手术成功32只。术后1月处死手术组及恢复组大鼠。

1.2.3 取材: 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,心脏取血,按放免试剂盒说明书要求添加抗凝剂,4 ℃,1 500 r/min离心10 min,取上清,-20 ℃保存,待

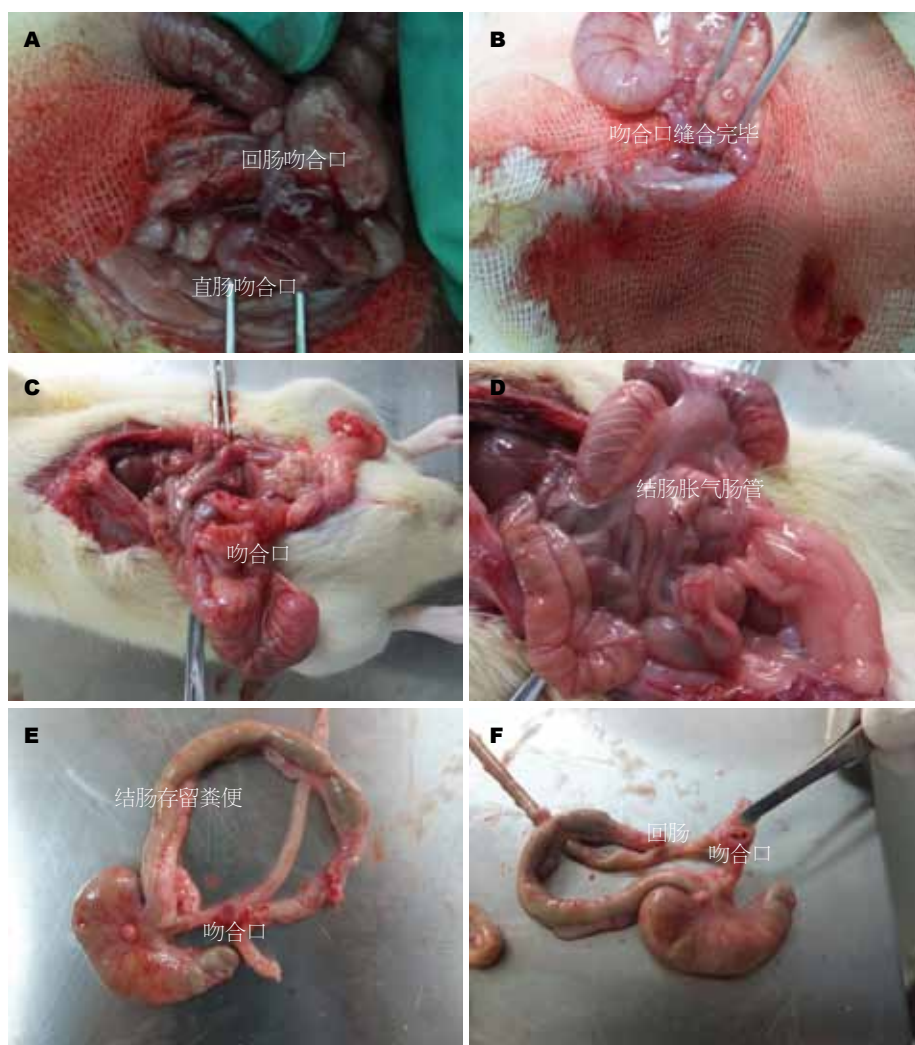


图1 回直肠吻合分流术的操作。A: 确定吻合口; B: 缝合吻合口; C: 处死大鼠, 观察吻合口良好; D: 手术组部分大鼠出现结肠胀气扩张; E: 手术组结肠内粪便存留; F: 回-直肠吻合口通。

■应用要点

本研究利用大黄灌胃复制了大鼠STC模型, 完成回直肠吻合分流术, 通过检测P物质、血管活性肠肽的水平, 探讨该术式能否在减轻结肠负担的同时有助于结肠功能的恢复, 对临床治疗有一定的指导作用。

实验结束后交由北京华英生物技术研究所有完成SP及VIP的检测。

统计学处理 实验结果以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 使用SPSS16.0统计软件进行统计分析。采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠回直肠吻合分流手术前后一般情况及大便的变化 分流手术过程见图1。在分流手术后, 成功32只, 手术组大鼠死亡3只, 死因分别为: 麻醉意外、肠梗阻和肠痿。手术前, STC大鼠粪便干燥, 呈颗粒状, 圆形或椭圆形。手术后, 大鼠大便次数增多, 解出大量稀便, 且偶尔夹有干燥粪便排出, 后稀便逐渐成形, 成为软便。术后1 mo将手术组大鼠及自然恢复组大鼠同时处死, 观察手术组大鼠回-直肠吻合口通畅, 与周围组织形成包裹, 分流后的结肠肠管蠕动良好, 肠管

内储留有成形粪便, 且有部分大鼠出现肠管部分扩张。

2.2 回直肠吻合分流术对STC模型大鼠血浆SP、VIP水平的影响 **SP水平:** 与正常对照组相比, 模型组大鼠血浆SP水平显著降低($P < 0.01$); 恢复组对比模型组SP水平降低显著($P < 0.01$); 术后1 mo, 手术组对比恢复组数值增高($P < 0.05$); 但仍然低于模型组($P < 0.05$)。 **VIP水平:** 与正常对照组相比, 模型组大鼠血浆VIP水平显著升高($P < 0.01$); 恢复组较模型组下降($P < 0.05$), 且与正常对照组无统计学差异。手术组对比恢复组无统计学差异(表1)。

3 讨论

100年来用于STC治疗的手术方式主要分为^[3]: 结肠切除类手术、结肠旷置类手术、回肠造口术等。但是手术治疗STC仍存在适应证、疗效及

■同行评价

该动物模型的建立并用于便秘外科治疗效果的研究具有一定新意,并具有一定临床指导意义。

表 1 各组大鼠血浆中SP及VIP含量的比较 (ng/L)

分组	n	SP	VIP
正常对照组	10	81.032 ± 4.237	25.469 ± 4.523
模型组	12	63.364 ± 4.211 ^b	32.152 ± 6.204 ^b
恢复组	10	50.138 ± 5.283 ^d	25.217 ± 3.517 ^d
手术组	32	58.165 ± 6.592 ^{de}	29.589 ± 5.536

^b*P*<0.01 vs 正常对照组; ^d*P*<0.01 vs 模型组; ^e*P*<0.05 vs 恢复组。

并发症等许多争议^[4,5]。结肠全切除、回直肠吻合是国外治疗结肠STC的常用术式,术后长期有效率高。但是,术后有20%-35%患者出现腹泻或肛门失禁,术后粘连性肠梗阻发生率为17%,总的再手术率为12%^[6],创伤大,并发症多。许多学者^[7,8]不赞成用该术式治疗STC。回肠直肠侧侧吻合分流术具有手术打击小、术式简化、术后恢复快、术后并发症少的特点,最大限度地保留有部分功能的结肠,术后部分粪便可以经由结肠通过,刺激结肠的蠕动,避免结肠的废用性萎缩,使结肠的功能逐渐恢复;大部分粪便直接进入直肠,减轻了结肠的负担,又促进了排便。本实验采用大黄悬液灌胃建立大鼠“泻剂结肠”模型,在STC大鼠体内施行回-直吻合分流术,发现便秘大鼠术后便秘症状明显改善,大便次数增多,形状变稀,偶尔夹有干燥粪便排出,1 mo后逐渐成形。实验结束处死大鼠时,发现吻合口良好,分流后的结肠肠管蠕动良好,其中部分大鼠出现肠管部分扩张,且留有成形粪便,推断可能是粪便在传输乏力的结肠内积聚而成。

近年来的研究表明肠神经递质在STC的发生发展过程中具有重要的作用。P物质为调节肠道作用最强的兴奋性递质,具有强烈促进肠道平滑肌收缩,刺激小肠、结肠黏膜分泌水和电解质,促进胃肠蠕动的作用。国内外学者对STC患者结肠进行研究后认为STC的产生可能与SP的含量减少相关,这可能是导致结肠传输功能损害的原因之一^[9-11]。本实验结果显示:与正常对照组相比,模型组大鼠血浆SP下降,与文献报道相一致。STC大鼠自然恢复1 mo后SP水平未能恢复,反而下降,手术组大鼠较于恢复组大鼠SP值增高,但仍然低于模型组。我们认为,长期服用泻剂使肠神经系统内相关内分泌细胞出现耐受,SP释放相对减少,不足以维持胃肠道运动及分泌,出现便秘。同时,由于长期服用刺激性泻剂,导致结肠黏膜损伤,削弱了其对肠道的保护功

能;另外由于结肠蠕动减慢,粪便在肠内存留时间过长,肠内细菌大量繁殖,分解产生大量有害物质如吲哚、酚类、色氨酸代谢产物等,进一步导致结肠黏膜、肠壁内神经系统和肌肉损害^[12],导致大鼠造模后1 mo,恢复组和手术组SP水平下降;但回直肠吻合分流手术后,大量粪便直接进入直肠,减轻了结肠负担,减少了结肠功能的进一步损害,故手术组大鼠SP值下降幅度明显小于恢复组大鼠。

VIP作为一种抑制性神经递质,参与大小肠的舒张,抑制胃酸及胃泌素分泌,并可刺激大小肠分泌肠液,松弛胃肠道平滑肌、抑制结肠和直肠的紧张性。尽管VIP是胃肠道抑制性神经递质,但国内外大量学者通过对STC患者及动物模型的研究认为VIP有减少趋势,其含量减少可能导致结肠出现过度的阶段性蠕动,使有效蠕动减弱,从而出现结肠传输障碍^[13,14]。但也有报道指出:随着结肠运输延缓,血中的VIP水平逐渐上升,VIP水平增高可以松弛胃肠道平滑肌、抑制结肠和直肠的紧张性,以致蠕动机性收缩不易发生,导致便秘^[15,16]。我们的实验中,模型组血浆中VIP值增加;自然恢复1 mo后的STC大鼠VIP值较模型组下降,恢复至正常水平(与正常对照组无统计学差异);手术组VIP值与恢复组无明显差异。其结果与SP持续下降不一致,我们猜测可能是长期服用刺激性泻剂对肠神经系统中的VIP的影响较小,损害是可逆的。

STC病因及发病机制尚不完全清楚,手术只针对传输延迟的结肠,并未治疗导致传输延迟的病因,属对症治疗。实验中我们发现术后STC大鼠便秘症状明显改善,大大减轻了结肠负担,但血浆SP、VIP检测未能发现结肠功能有好转趋势,SP结果显示手术可能减少结肠功能的进一步恶化。故我们认为手术不是STC治疗的终极手段,我们认为术后仍需要配合经肛门中药顺行灌肠、生物反馈、针灸等治疗,进一步改善生活质量。

4 参考文献

- 1 江滨,王业皇.结肠慢传输型便秘外科治疗现状与思考.腹部外科 2011; 24: 255-256
- 2 江滨,丁曙晴,丁义江,金洵,倪敏,杨忠华,叶辉,谭妍妍.腹腔镜回肠直肠侧侧吻合分流术治疗顽固性结肠慢传输型便秘的临床研究.临床外科杂志 2010; 18: 18-22
- 3 刘志,钱群.便秘的手术适应证和术式选择.腹部外科 2008; 21: 134-136
- 4 Pfeifer J. Surgery for constipation. Acta Chir Lugosl 2006; 53: 71-79

- 5 Wald A. Chronic constipation: advances in management. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 4-10
- 6 Alves A, Coffin B, Panis Y. [Surgical management for slow-transit constipation]. *Ann Chir* 2004; 129: 400-404
- 7 Riss S, Herbst F, Birsan T, Stift A. Postoperative course and long term follow up after colectomy for slow transit constipation--is surgery an appropriate approach? *Colorectal Dis* 2009; 11: 302-307
- 8 Di Fabio F. Poor quality of life in patients undergoing total colectomy and ileorectal anastomosis for intractable slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 959-960
- 9 丁义江, 哈楠林, 丁曙晴, 徐文华, 耿建祥. 结肠慢传输型便秘与突触素和P物质及血管活性肠肽的临床研究. *中华胃肠外科杂志* 2004; 7: 485-487
- 10 高峰, 张胜本, 张连阳, 陈俐. 慢传输型便秘乙状结肠VIP、SP免疫组化研究. *中华消化杂志* 1998; 18: 34-36
- 11 Wedel T, Roblick UJ, Ott V, Eggers R, Schiedeck TH, Krammer HJ, Bruch HP. Oligoneuronal hypoganglionosis in patients with idiopathic slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 54-62
- 12 Shafik A, El-Sibai O, Mostafa RM, Shafik I. Study of the mechanism of rectal motility: the 'mass squeeze contraction'. *Arch Physiol Biochem* 2001; 109: 418-423
- 13 El-Salhy M. Gastrointestinal transit in an animal model of human diabetes type 2: relationship to gut neuroendocrine peptide contents. *Ups J Med Sci* 2002; 107: 101-110
- 14 Forrest A, Parsons M. The enhanced spontaneous activity of the diabetic colon is not the consequence of impaired inhibitory control mechanisms. *Auton Autacoid Pharmacol* 2003; 23: 149-158
- 15 徐胜生, 焦俊, 曾曦, 张兰花. 结肠运动与血胃动素、血管活性肠肽和P物质的关系. *贵阳医学院学报* 2004; 29: 416-420, 423
- 16 李丽娜、陈萌、张冬梅、许红、洪庆涛、孟康. 济川煎及其拆方对STC模型大鼠血清SP VIP水平的影响. *中华中医药学刊* 2008; 26: 2567-2568

编辑 张姗姗 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.