

大网膜瓣包绕胃肠道吻合口防治糖尿病大鼠消化系吻合口漏的疗效

潘瑞艳, 严庆涛, 曲俊生, 韩海林, 徐继马, 薛玲喜, 张义军, 曲梅花

潘瑞艳, 韩海林, 薛玲喜, 张义军, 曲梅花, 潍坊医学院药学与生物科学学院药理学教研室 山东省潍坊市 261053
严庆涛, 潍坊市人民医院小儿外科 山东省潍坊市 261041
曲俊生, 潍坊医学院附属医院内分泌科 山东省潍坊市 261041
徐继马, 潍坊医学院附属医院消化内科 山东省潍坊市 261041
潘瑞艳, 在读研究生, 主要从事神经内分泌药理学研究。
国家教育部留学回国人员科研启动基金资助项目, No. 2011 年第43批
中科院核分析技术重点实验室基金资助项目, No. K1302
山东省自然科学基金资助项目, Nos. ZR2009DM024;
ZR2011HM043; ZR2009CL047
山东省高等学校科技计划基金资助项目, No. J11LF33
作者贡献分布: 潘瑞艳与严庆涛对本文贡献均等; 此课题由严庆涛与曲梅花设计; 研究过程由潘瑞艳、严庆涛、曲俊生、韩海林、徐继马、薛玲喜及张义军操作完成; 数据分析由曲俊生完成; 本论文写作由潘瑞艳、严庆涛及曲梅花完成; 研究经费由曲梅花与严庆涛提供。
通讯作者: 曲梅花, 教授, 261053, 山东省潍坊市宝通西街7166号, 潍坊医学院药学与生物科学学院药理学教研室。
qumeihua@hotmail.com
电话: 0536-8462466
收稿日期: 2013-07-17 修回日期: 2013-07-29
接受日期: 2013-09-09 在线出版日期: 2013-10-18

Wrapping digestive tract anastomotic fistula with a pedicled gastrocolic omentum flap to prevent anastomotic leakage in diabetic rats

Rui-Yan Pan, Qing-Tao Yan, Jun-Sheng Qu,
Hai-Lin Han, Ji-Ma Xu, Ling-Xi Xue, Yi-Jun Zhang,
Mei-Hua Qu

Rui-Yan Pan, Hai-Lin Han, Ling-Xi Xue, Yi-Jun Zhang,
Mei-Hua Qu, Department of Pharmacology, Wei Fang
Medical University, Weifang 261053, Shandong Province,
China

Qing-Tao Yan, Department of Pediatric Surgery, Weifang
People's Hospital, Weifang 261041, Shandong Province,
China

Jun-Sheng Qu, Department of Endocrinology, Affiliated
Hospital of Weifang Medical University, Weifang 261041,
Shandong Province, China

Ji-Ma Xu, Department of Gastroenterology, Affiliated
Hospital of Weifang Medical University, Weifang 261041,
Shandong Province, China

Supported by: the Scientific Research Foundation for
Returned Scholars, Ministry of Education of China, No.
2011, 43th, the Fund of Key Laboratory of Nuclear Analysis
Techniques of Chinese Academy of Sciences, No. K1302;
the Natural Science Foundation of Shandong Province, Nos.

ZR2009DM024, ZR2011HM043, and ZR2009CL047; the
Higher Educational Science and Technology Program of
Shandong Province, No. J11LF33

Correspondence to: Mei-Hua Qu, Professor, Department
of Pharmacology, Shandong Key Laboratory of Applied
Pharmacology, Pharmaceutical and Biological Sciences
College, Weifang Medical University, 7166 Baotong West
Street, Weifang 261053, Shandong Province,
China. qumeihua@hotmail.com

Received: 2013-07-17 Revised: 2013-07-29

Accepted: 2013-09-09 Published online: 2013-10-18

■背景资料

近年来随着胃肠手术治疗糖尿病的深入研究, 患者术后并发症的防治亦显得尤为重要。吻合口漏是糖尿病患者胃肠手术后严重并发症之一, 本研究通过动物实验的方法, 探讨大网膜包绕消化道吻合口预防胃肠手术后吻合口漏的方法可行有效。

Abstract

AIM: To investigate the effect of wrapping digestive tract anastomotic fistula with a pedicled gastrocolic omentum flap in preventing anastomotic leakage in diabetic rats.

METHODS: Experiments were performed using 6-week-old male Wistar rats ($n = 30$). All animals were allowed to adapt to their environment for 1 wk (free access to food and water, 12:12-h light/dark cycle) prior to the beginning of study. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) was induced by feeding a high-fat diet for two months and then giving a single intraperitoneal injection of low-dose 1% streptozocin (35 mg/kg) after 12 h of fasting. Seven days after model induction, the rats were divided into either a control group to receive a surgery without wrapping anastomotic fistula ($n = 11$) or an experimental group to receive wrapping anastomotic fistula using a pedicled gastrocolic omentum flap ($n = 13$).

RESULTS: The incidence of anastomotic leakage was significantly lower in the experimental group than in the control group (3.8% vs 30.8%, $P = 0.029$). The survival rate was also improved in the experimental group.

CONCLUSION: Wrapping digestive tract anastomotic fistula with a pedicled gastrocolic omentum flap is feasible in preventing anastomotic leakage and can significantly decrease the incidence of anastomotic leakage and improve survival in diabetic rats.

■同行评议者

于璐, 主任医师,
天津医科大学代
谢病医院



■研发前沿
有研究表明十二指肠空肠旁路术(duodenal-jejunal bypass, DJB)手术可显著降低糖尿病患者的血糖,使糖尿病症状缓解,但具体作用机制尚不明确。本研究大网膜瓣包绕消化道吻合口可显著降低糖尿病大鼠吻合口瘘的发生率,提高糖尿病大鼠存活率,为成功建立胃肠手术模型、探讨DJB术治疗糖尿病的机制奠定基础。

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Digestive tract anastomotic fistula; Diabetic rats; Anastomotic leakage; Pedicled gastrocolic omentum flap

Pan RY, Yan QT, Qu JS, Han HL, Xu JM, Xue LX, Zhang YJ, Qu MH. Wrapping digestive tract anastomotic fistula with a pedicled gastrocolic omentum flap to prevent anastomotic leakage in diabetic rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(29): 3107-3111 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3107.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i29.3107>

摘要

目的: 探讨大网膜瓣包绕消化系吻合口在防治糖尿病大鼠消化系吻合口漏的疗效。

方法: ♂ Wistar大鼠30只,适应饲养环境1 wk,采用高糖高脂饮食喂养2 mo后联合腹腔注射小剂量链脲佐菌素(35 mg/kg)制备2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)大鼠模型,模型稳定7 d后分两组进行胃肠道手术,对照组(大网膜未包绕吻合口残端, n = 11)和实验组(大网膜包绕吻合口, n = 13)。

结果: 对照组吻合口漏发生率为27.3%,实验组吻合口漏发生率为3.8%,与对照组相比明显降低($P = 0.029$),大鼠存活率显著提高。

结论: 大网膜瓣包绕吻合口预防胃肠道手术后吻合口漏是可行的,采用大网膜瓣包绕吻合口可显著降低糖尿病大鼠胃肠道手术吻合口漏的发生,提高大鼠存活率。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃肠道吻合; 糖尿病大鼠; 吻合口漏; 大网膜瓣

核心提示: 本研究拟采用DJB手术干预2型糖尿病大鼠模型,探讨术中大网膜瓣包绕消化系吻合口在降低糖尿病大鼠消化系吻合口漏的疗效,结果表明糖尿病大鼠胃肠手术中采用大网膜瓣包绕吻合口,可大大降低胃肠道吻合口漏的发生率,提高患鼠的存活率,且该手术方法简单,安全,易于操作。

潘瑞艳,严庆涛,曲俊生,韩海林,徐继马,薛玲喜,张义军,曲梅花. 大网膜瓣包绕胃肠道吻合口防治糖尿病大鼠消化系吻合口漏的疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21(29): 3107-3111 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3107.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i29.3107>

0 引言

糖尿病、营养不良、肠道的慢性炎症、血运障碍、长期激素应用、老年患者、手术粗糙通常是诱发胃肠道手术后吻合口漏的主要原因,大网膜瓣包绕吻合口是预防胃肠道手术后吻合口漏的方法之一。在此我们通过动物实验的方法,对该手术方法在预防糖尿病大鼠胃肠道手术后吻合口漏的疗效进行了对比性研究,以确定该手术方法的有效性和安全性。本实验拟选择对2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)大鼠进行十二指肠空肠旁路手术(duodenal-jejunal bypass, DJB手术, 图1A)进行观察,探讨术中行大网膜包绕吻合口的方式在降低吻合口漏发生率的疗效,进而达到提高手术后糖尿病大鼠存活率的目的,亦为在糖尿病患者胃肠道手术中应用该方法提供动物实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂ Wistar大鼠30只,体质量180-200g, SPF级,购自山东鲁抗医药股份有限公司实验动物室(许可证号: SCXK鲁20130001)。链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ): Sigma公司; 血糖试纸: 北京怡成生物电子技术有限公司; 柠檬酸和柠檬酸钠: Solarbio公司; 手术器械及场所由潍坊医学院药理学实验室提供。

1.2 方法

1.2.1 T2DM大鼠模型建立: 采用高糖高脂饮食喂养联合小剂量链脲佐菌素腹腔注射^[1-4]建立2型糖尿病大鼠模型。第一阶段高糖高脂饲料喂养: Wistar大鼠普食喂养1 wk后,给予高糖高脂饲料(配方为基础饲料57%、猪油30%、蔗糖10%、蛋黄3%)喂养8 wk; 第二阶段小剂量STZ腹腔注射: 上述高糖高脂饲料喂养大鼠禁食12 h,给予腹腔注射35 mg/kg STZ(STZ溶解在pH 4.2的0.1 mol/L柠檬酸缓冲液内,配制成1%的溶液,避光冰浴即用),注射72 h后,尾尖采血并用北京怡成生物技术有限公司5D-1型血糖仪测空腹血糖,以空腹血糖≥13.9 mmol/L且稳定7 d以上为T2DM大鼠造模成功。T2DM模型大鼠随机分为DJB手术对照组和实验组,其中对照组11只,实验组13只。

1.2.2 手术操作: T2DM大鼠术前禁饮食12 h。给予氯胺酮3 mL(150mg)/kg腹腔注射麻醉糖尿病大鼠。待角膜反射、翻正反射消失、夹尾无体动反应作为大鼠麻醉成功的标准。皮下注射生理盐水

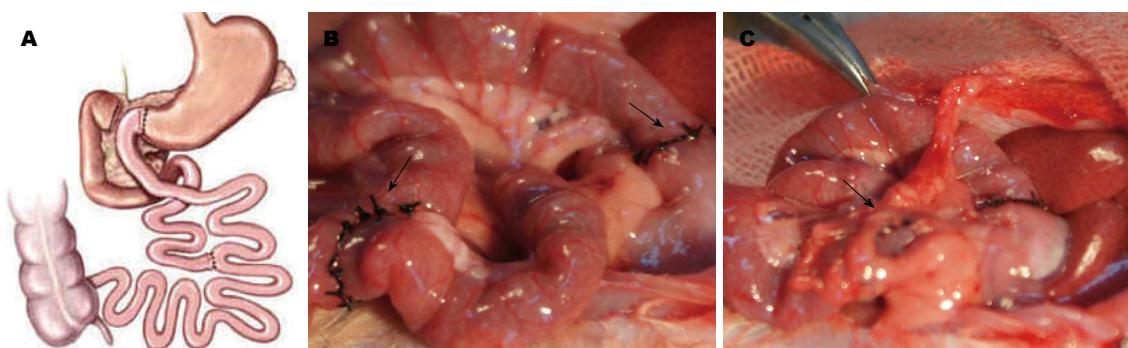


图 1 DJB 模式及手术吻合口缝合图. A: DJB 手术模式图; B: 吻合口间断全层内翻缝合外加间断浆肌层缝合, 大网膜瓣未包绕吻合口, 左侧箭头示空肠端侧吻合口, 右侧箭头示胃空肠吻合口; C: 吻合口间断全层内翻缝合外加间断浆肌层缝合后, 大网膜瓣包绕吻合口, 箭头示大网膜瓣包绕吻合口. DJB: 十二指肠空肠旁路手术.

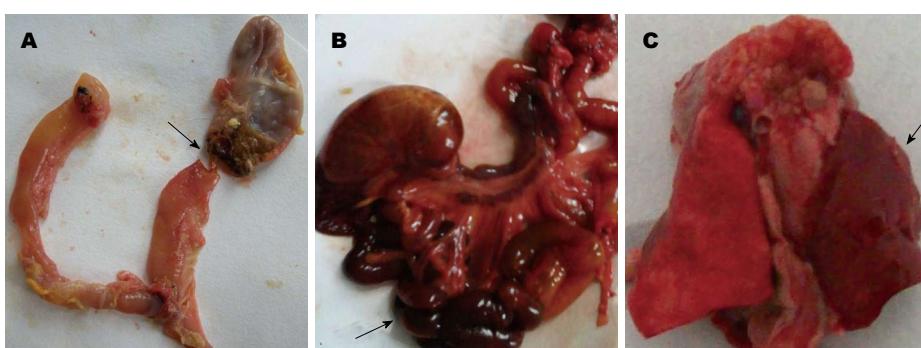


图 2 大鼠吻合口漏、肠管坏死、肺部感染. A: 胃空肠吻合口漏, 箭头示发生吻合口漏的吻合口; B: 肠管坏死, 箭头示坏死肠段; C: 肺部感染, 箭头示病变肺叶.

各 10 mL, 备皮, 750 mL/L 乙醇消毒, 铺无菌洞巾, 腹部正中切口, 长约 3 cm, 逐层切开皮肤及腹壁肌层, 入腹腔. 于幽门处切断十二指肠, 6-0 丝线间断浆肌层内翻缝合封闭十二指肠残端. 屈氏韧带下 8 cm 处切断空肠, 远端空肠与胃幽门部行端-端吻合(图 1B), 6-0 丝线间断全层内翻缝合, 外加间断浆肌层缝合; 近端空肠与胃空肠吻合口下约 8 cm 处空肠行端-侧吻合, 吻合方法同前(图 1B); 制作大网膜瓣包绕上述 2 个吻合口, 6-0 丝线将大网膜瓣与吻合口周围胃肠道浆肌层间断缝合妥善固定使大网膜瓣充分包绕吻合口(图 1C), 温盐水冲洗腹腔后逐层关闭腹. 对照组大鼠: 胃肠道吻合术后不做大网膜瓣包绕吻合口. 实验组大鼠: 胃肠道吻合术后做大网膜瓣包绕吻合口. 整个手术过程时间约 90 min, 术后补液, 2-3 d 后进食流质饮食, 并逐渐过渡到正常饮食; 肌注青霉素 5 万 IU, 持续 3 d; 腹部切口用碘伏消毒, 持续 1 wk, 如有死亡需对死亡大鼠进行解剖处理, 查明死亡原因.

统计学处理 实验数据采用 SPSS 11.0 软件进行统计分析, 数据用 mean ± SD 表示. 术前空腹血

糖浓度比较采用两样本均数 t 检验, 吻合口漏发生率和实验鼠死亡率均采用 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

本实验中实验组和对照组大鼠均为糖尿病鼠, 二者空腹血糖比较差异无统计学意义(表 1), 其中对照组大鼠总例数为 11 只, DJB 手术后, 成活 3 只, 6 个吻合口漏, 发生率为 27.3%, 发生时间为术后 3-7 d. 实验组大鼠总例数为 11 只, 成活 8 只, 吻合口均行大网膜包绕, 1 个吻合口漏, 吻合口发生率为 3.8%, 发生率大大降低, 与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$). 对照组大鼠死亡率为 72.7%, 其中 6 只死于吻合口漏, 吻合口漏死亡率为 100%, 解剖死亡大鼠可见患鼠腹腔积液, 肠管粘连, 吻合口裂开(图 2A); 1 只死于肠管坏死(图 2B), 另 1 只术后死亡原因不明. 实验组大鼠死亡率为 30.8%, 1 只仍死于吻合口漏, 吻合口死亡率 100%, 2 只死于肺部感染(图 2C), 1 只为大鼠肠管坏死所致(图 2B). 实验组和对照组大鼠死亡率无显著性差异, 分析原因可能为糖尿病大鼠术

■相关报道
吻合口漏是胃肠手术后并发症之一, 许多文献报道大网膜瓣包绕消化系吻合口对于防治消化系吻合口漏具有良好的效果, 可显著降低患者围手术期的死亡率.

■创新盘点

大网膜瓣包绕吻合口是预防胃肠道手术后吻合口漏的方法之一,但糖尿病患者由于存在高血糖,大大增加了吻合口漏的发生率,本研究结果表明采用,大网膜瓣包绕吻合口防止糖尿病鼠消化道吻合口漏的方法是安全有效的。

表1 两组大鼠吻合口漏情况

分组	n	术前空腹血糖浓度(mmol/L)	吻合口数量	吻合口漏数量	实验鼠死亡例数	吻合口漏发生率(%)	实验鼠死亡率(%)
实验组	13	21.2 ± 2.9	26	1	4	3.8	30.8
对照组	11	19.9 ± 2.68	22	6	8	27.3	72.7
P值		>0.05				<0.05	>0.05

后致死性并发症较多,如术后肠吻合口漏,肺部感染,肠坏死,腹腔感染,水电解质紊乱,酮症酸中毒等,肠吻合口漏只是其致死性并发症之一。另一方面可能与样本例数较少有关。

3 讨论

吻合口漏是胃肠手术严重的并发症之一^[5],临幊上胃肠吻合口漏发生的原因较多,一般认为与年龄、性别、患者全身状况、胃肠局部血运、吻合术式、手术者操作技术、术后消化系有无梗阻、呕吐、腹腔感染,合并其他疾病如糖尿病等因素有关^[6]。健康非糖尿病患者胃肠手术后吻合口漏的发生概率极低,一旦发生可通过再次手术,或通过局部充分引流,全身营养支持及抗感染等对症处理方法进行治疗,大部分吻合口漏可治愈^[7]。然而,对于存在糖尿病或其他胃肠道疾患的患者,一旦发生吻合口漏等并发症,其死亡率会显著提高^[8],本实验糖尿病大鼠发生吻合口漏后,死亡率为100%,因此预防这一部分患者胃肠道手术后的吻合口漏的发生具有重要的现实意义。大网膜瓣包绕吻合口是预防胃肠道手术后吻合口漏的方法之一^[9-13],但该手术方法在预防糖尿病患者胃肠道手术后吻合口漏疗效尚缺乏动物实验方面的系统研究,在此我们通过动物实验的方法,对该手术方法在预防糖尿病大鼠胃肠道手术后吻合口漏的疗效进行了对比性研究,以确定该手术方法的有效性。本实验通过对T2DM大鼠行DJB手术^[14,15]进行观察,探讨术中行大网膜包绕吻合口的方式在降低吻合口漏发生率的疗效,进而达到提高手术后糖尿病大鼠存活率的目的,亦为在人糖尿病患者和存在其他易发生吻合口漏因素的胃肠道手术中应用该方法提供动物实验依据。

大网膜有丰富的血管和淋巴管网络,具有很强的吸收、黏附、防御、修复、抗感染等功能,大网膜包绕吻合口不仅能在吻合口周围形成袖套式的保护层^[16],还能粘连吻合口和邻近的组织,防止消化液的外漏;大网膜在术后4 d便能与

覆盖区发生血管沟通^[12],与吻合口周围组织形成广泛侧支循环,增加血液供应,增强吻合口的愈合能力^[11,13];同时,大网膜还能预防周围组织纤维化所致梗阻等优点,因此大网膜覆盖吻合口,既增强了吻合口的牢固性,又可在第一时间封堵可能发生的吻合口漏。

糖尿病大鼠吻合口漏的原因归纳起来主要有以下几个方面:(1)糖尿病患鼠由于存在高血糖,组织细胞活性低,体内胶原蛋白合成减少,组织愈合能力差;(2)高血糖抑制巨噬细胞趋化吞噬和杀菌等功能,降低单核细胞活力,细胞免疫和体液免疫能力下降,抗感染能力差^[17],易发生吻合口、腹腔、胃肠道感染;(3)糖尿病致胃肠道血运障碍,影响吻合口局部愈合及抗感染能力;(4)糖尿病大鼠胃肠蠕动功能差,增加吻合口漏的风险。

本实验中对照组大鼠行DJB术后吻合口漏发生率为27.3%,其中有6个吻合口发生漏,观察术后大鼠,可见精神萎靡,活动性差,腹部膨隆,触其腹壁,有躲避现象;实验组我们应用大网膜瓣环包胃肠吻合口13例,虽有1个吻合口漏,分析原因可能为术前禁食禁水不充分导致食物过多积聚在胃肠道,增加术中术后吻合口及腹腔感染的机会及术后过早饮食,加重胃肠蠕动负担,增加吻合口张力,但发生率大大降低,仅占3.8%,与对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果显示,糖尿病大鼠胃肠手术中采用大网膜瓣包绕吻合口,可大大降低胃肠道吻合口漏的发生率,提高患鼠的存活率,将大网膜瓣包绕胃肠吻合口区增加了吻合口的严密性和稳固性,提供了较为安全的防御屏障,我们认为将大网膜瓣包绕消化系吻合口防治糖尿病大鼠消化系吻合口漏的方法是有效的。

总之,大网膜瓣包绕胃肠吻合口可显著降低糖尿病大鼠胃肠手术吻合口漏的发生,可作为糖尿病大鼠胃肠手术的常规术式。同时我们的研究间接证明,对存在易发生胃肠吻合口漏因素的人类胃肠道吻合手术中,该手术方法可能

有效且该手术方法简单, 安全, 易于操作, 未见明显增加吻合口梗阻的情况。

4 参考文献

- 1 Strader AD, Clausen TR, Goodin SZ, Wendt D. Ileal interposition improves glucose tolerance in low dose streptozotocin-treated diabetic and euglycemic rats. *Obes Surg* 2009; 19: 96-104 [PMID: 18989728 DOI: 10.1007/s11695-008-9754-x]
- 2 Reed MJ, Meszaros K, Entes LJ, Claypool MD, Pinkett JG, Gadbois TM, Reaven GM. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat. *Metabolism* 2000; 49: 1390-1394 [PMID: 11092499 DOI: 10.1053/meta.2000.17721]
- 3 Zhang M, Lv XY, Li J, Xu ZG, Chen L. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Exp Diabetes Res* 2008; 2008: 704045 [PMID: 19132099 DOI: 10.1155/2008/704045]
- 4 张妍, 毕会民, 甘佩珍. 葛根素对胰岛素抵抗大鼠骨骼肌中蛋白激酶B表达的影响. 中国药理学通报 2004; 20: 307-10
- 5 Caulfield H, Hyman NH. Anastomotic leak after low anterior resection: a spectrum of clinical entities. *JAMA Surg* 2013; 148: 177-182 [PMID: 23426596 DOI: 10.1001/jamasurgery.2013.413]
- 6 高云峰, 董明. 直肠癌前切除术后吻合口漏的危险因素. 世界华人消化杂志 2010; 18: 803-807
- 7 Daams F, Luyer M, Lange JF. Colorectal anastomotic leakage: aspects of prevention, detection and treatment. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2293-2297 [PMID: 23613621 DOI: 10.3748/wjg.v19.i15.2293]
- 8 Ziegler MA, Catto JA, Riggs TW, Gates ER, Grodsky MB, Wasvary HJ. Risk factors for anastomotic
- 9 leak and mortality in diabetic patients undergoing colectomy: analysis from a statewide surgical quality collaborative. *Arch Surg* 2012; 147: 600-605 [PMID: 22430091 DOI: 10.1001/archsurg.2012.77]
- 10 Hao XY, Yang KH, Guo TK, Ma B, Tian JH, Li HL. Omentoplasty in the prevention of anastomotic leakage after colorectal resection: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 1159-1165 [PMID: 18762955 DOI: 10.1007/s00384-008-0532-y]
- 11 Saber AA, Jackson O. Omental wrap: a simple technique for reinforcement of the gastrojejunostomy during Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2007; 17: 15-18 [PMID: 17355763 DOI: 10.1007/s11695-007-9000-y]
- 12 王江波, 梁浩, 程远方, 王相臣, 陈晶. 食管癌贲门癌切除术大网膜包埋吻合口预防吻合口漏的术式研究. 中国现代药物应用 2012; 6: 33-34
- 13 邓权每. 大网膜治疗主动脉裂口感染的实验研究. 中华实验外科杂志 1987; 4: 36
- 14 Adams W, Ctercteko G, Bilous M. Effect of an omental wrap on the healing and vascularity of compromised intestinal anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 731-738 [PMID: 1379531]
- 15 JiMa Xu, ChunYan Fang, TingTun Zhao, XiuRong Zhang, Mei-Hua Qu. The Study of GLP-1R expression in enteric nerve system of type 2 diabetic rat after duodenal-jejunal bypass surgery. *Neurogastroenterology and Motility* 2012; 24 Suppl 2: 132-133
- 16 Samson R, Pasternak BM. Current status of surgery of the omentum. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 149: 437-442 [PMID: 382412]
- 17 胡绍文, 郭瑞林. 实用糖尿病学. 北京: 人民军医出版社, 1998: 329-334

■同行评价

本文的科学性、创新性和可读性均较好, 实验设计合理可靠, 实验证据充足, 结论较明确, 为大网膜瓣包绕消化系吻合口防治糖尿病患者消化系吻合口漏提供了实验依据, 具有较好的临床指导意义。

编辑 田滢 电编 鲁亚静

