

## · 实验研究 ·

## 聚-DL-乳酸可吸收医用膜防止周围神经粘连的实验研究



苏琰 张长青 宋飒 马鑫 曾炳芳

**【摘要】** 目的 研究聚-DL-乳酸(PDLLA)可吸收医用膜防止周围神经损伤修复后粘连形成的作用。方法 SD大鼠60只,随机分成两组,即单纯缝合+PDLLA组(实验组)和单纯缝合组(对照组),每组各30只。坐骨神经切断后显微缝合,实验组缝合口局部用PDLLA膜包裹,对照组未做处理。术后2、4、8、12、16周行大体观察和组织学检查,术后12、16周行神经电生理检查,术后16周行计算机图像分析。结果 实验组神经缝合口局部瘢痕增生和粘连程度较对照组明显减轻,再生神经纤维较直,排列结构较整齐。电生理检查和计算机图像分析结果显示实验组的效果明显优于对照组。结论 PDLLA可吸收医用膜能有效地防止周围神经修复后局部瘢痕组织增生和粘连的形成,提高神经功能恢复的效果。

**【关键词】** 聚-DL-乳酸; 周围神经; 粘连

**The experimental study of poly-DL-lactic acid absorbable membrane in prevention of peripheral nerve adhesion** SU Yan, ZHANG Chang-qing, SONG Sa, et al. Department of Orthopaedic Surgery, The 6th People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: ZHANG Chang-qing

**【Abstract】 Objective** To study the effect of poly-DL-lactic acid (PDLLA) absorbable membrane on preventing adhesion after repair of peripheral nerve injury. **Methods** 60 SD rats were divided into 2 groups randomly: the suturing + PDLLA group (experimental group) and the purely suturing group (contrast group), with 30 rats in each group. Their sciatic nerves were cut off and then sutured microsurgically. In the experimental group, the anastomotic stoma was encapsulated with PDLLA membrane; in the contrast group, there was no such a treatment. We conducted gross observations and histological examinations at 2, 4, 8, 12, and 16 weeks after operation, neural electrophysiological examinations at 12 and 16 weeks after operation, and image analysis by computer at 16 weeks after operation. **Results** The scar proliferation and adhesion near the anastomotic stoma in the experimental group were less extensive than those in the contrast group; regenerative nerve fibers grew more straight and orderly manner. Electrophysiological examinations and image analyses by computer also showed that the experimental group achieved better results than the contrast group. **Conclusion** Poly-DL-lactic acid (PDLLA) absorbable membrane can prevent scar proliferation and adhesion after repair of peripheral nerve and promote nerve functional recovery effectively.

**【Key words】** Poly-DL-lactic acid (PDLLA); Peripheral nerve; Adhesion

应用显微缝合技术修复周围神经损伤是目前临床上常用的方法,但是单纯缝合后由于炎症反应等造成局部瘢痕组织增生粘连直接影响了神经修复的效果。聚-DL-乳酸(poly-DL-lactic acid, PDLLA)是一种人工合成的可降解材料,本实验以大鼠为实验模型,应用PDLLA可吸收医用膜防止术后周围神经损伤处局部粘连的发生,取得了较为满意的效果。

### 材料与方法

#### 一、动物与材料

选取健康的SD大鼠60只,体重200~250g,雌雄不限。按完全随机化的原则分成两组,即单纯缝合+

PDLLA组(实验组)和单纯缝合组(对照组)。每组各30只,均采用右侧坐骨神经作为修复模型。PDLLA可吸收医用膜由成都迪康中科生物医学材料有限公司提供。

#### 二、手术方法

2.5%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉(40~45mg/kg),俯卧位,由股后外侧肌间隙分离显露大鼠右侧坐骨神经,距坐骨神经出口2cm处用双面刀片切断坐骨神经,造成神经损伤模型。在手术显微镜下以神经表面血管为解剖标志,采用外膜缝合法,用11-0尼龙线缝合4~6针,所有显微缝合均由一人操作,尽可能保证对合、打结松紧度一致。实验组在缝合后局部包裹PDLLA可吸收医用膜,PDLLA膜的两端用11-0尼龙线锁边缝合成管状,长度约5mm。PDLLA膜管的近、远端各与近、远端神经外膜缝合一针固定(图1)。对照

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院骨科  
通讯作者:张长青

www. cjot. org

组将神经缝合后局部未用 PDLA 膜。

三、检测指标

1. 大体观察 术后观察大鼠右下肢有无肿胀及程度,皮肤尤其是足趾、足底有无溃疡及愈合情况,行走有无跛行等。于术后 2、4、8、12、16 周取材时,观察神经缝合口局部的粘连情况和 PDLA 膜的吸收情况。

2. 组织学检查: 分别于术后 2、4、8、12、16 周取神经缝合口上下约 0.5 cm 神经段,用 1% 甲醛钙液固定,石蜡包埋。经神经段纵切面做半薄切片,厚约 5 μm。采用 HE 染色法和甲苯胺蓝髓鞘染色法进行染色。光镜下观察再生神经通过缝合口的情况及局部瘢痕组织增生情况。

3. 电生理检查: 术后 12、16 周,用 SDR-4 型生理示波器进行电生理检测,测定大鼠两侧坐骨神经诱发电位的波幅和潜伏期。

4. 计算机图像分析: 术后 16 周,经缝合口远、近端横切面做半薄切片,甲苯胺蓝髓鞘染色。采用 K-400 图像分析系统进行分析,计算远端神经轴突的平均直径和有髓神经纤维再生率。

5. 统计学处理: 所有数据均采用 SPSS10.0 软件进行均数间 t 检验统计学分析,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。

结 果

一、大体观察结果

两组大鼠术后 2 周内右下肢均出现不同程度肿胀 2 周后逐渐减轻。实验组中共 25 只大鼠足趾或足底出现皮肤溃疡,平均约 8 周时溃疡基本愈合,患肢无明显肿胀,活动自如。无一例发生感染。对照组中共 28 只大鼠足趾或足底出现皮肤溃疡,平均约 10 周时溃疡基本愈合,患肢无明显肿胀,活动自如。

术后 2 周取材时,实验组可见局部 PDLA 膜与周围组织无明显粘连,神经活动度尚可。12 周时,PDLA 膜已经基本降解吸收,形成膜样组织,局部无明显瘢痕组织增生(图 2)。16 周时,PDLA 膜已完全降解吸收,局部无明显瘢痕和粘连,神经活动度良好。对照组 术后 2 周时可见神经缝合口局部瘢痕组织增生,与周围组织粘连,神经活动受限。术后 4、8、12、16 周时缝合口局部粘连加重,神经基本无活动度(图 3)。

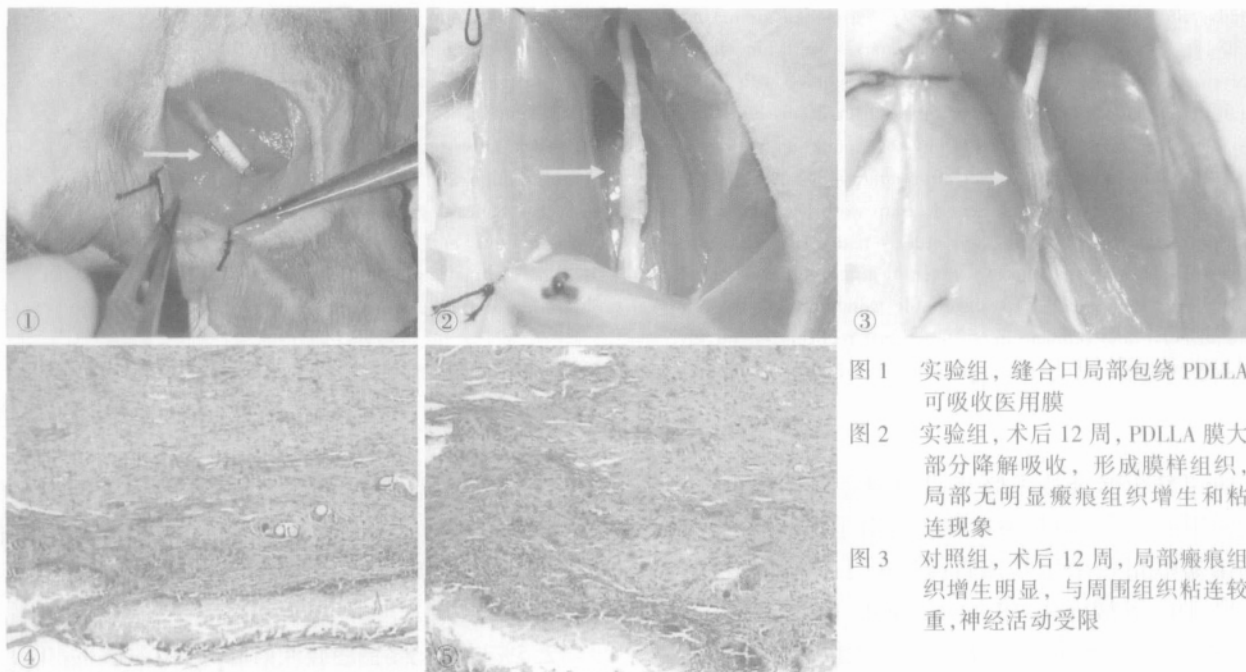


图 1 实验组,缝合口局部包绕 PDLA 可吸收医用膜  
 图 2 实验组,术后 12 周,PDLA 膜大部分降解吸收,形成膜样组织,局部无明显瘢痕组织增生和粘连现象  
 图 3 对照组,术后 12 周,局部瘢痕组织增生明显,与周围组织粘连较重,神经活动受限

图 4 实验组,术后 12 周,经缝合口的纵切面,再生神经纤维较直,排列结构较整齐,炎性反应较轻(HE 染色法,×40)  
 图 5 对照组,术后 12 周,经缝合口的纵切面,局部炎性反应和瘢痕增生明显,再生神经纤维扭曲较明显,排列不整齐(HE 染色法,×40)

Fig. 1 In the experimental group, part of the sutural site was wrapped with PDLA absorbable membrane.  
 Fig. 2 In the experimental group, nearly all the PDLA absorbable membrane was degraded and absorbed 12 weeks after operation, forming membrane-like tissue. No obvious scar tissue proliferation or adhesion was seen locally.  
 Fig. 3 In the control group, obvious scar tissue proliferation was seen locally 12 weeks after operation. Nerves adhered to the surrounding tissue obviously and their movement was limited.  
 Fig. 4 In the experimental group, the longitudinal section through the sutural site was observed 12 weeks after operation. The regenerative nerve fibers were straight and well-arranged, with mild inflammatory reaction. (HE staining, ×40)  
 Fig. 5 In the control group, the longitudinal section through the sutural site was observed 12 weeks after operation. Local inflammatory reaction and scar proliferation were obvious. The regenerative nerve fibers twisted and the alignment was poor. (HE staining, ×40)

表1 术后12、16周神经电生理检查结果比较 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab. 1 Comparison of results of neural electrophysiological examination at 12 and 16 weeks after operation ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

| 检测指标 | 诱发电位波幅恢复率 (%) |               | 潜伏期延迟率 (%)     |                |
|------|---------------|---------------|----------------|----------------|
|      | 12周           | 16周           | 12周            | 16周            |
| 实验组  | 73.48 ± 8.36  | 86.27 ± 10.24 | 135.58 ± 16.35 | 121.36 ± 15.16 |
| 对照组  | 61.24 ± 9.51  | 70.38 ± 8.12  | 160.67 ± 19.57 | 148.52 ± 18.64 |
| t 值  | 2.367827      | 2.978282      | 2.409999       | 2.768943       |
| P 值  | 0.039423      | 0.013848      | 0.036683       | 0.019823       |

表2 术后16周,计算机图像分析结果比较 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab. 2 Comparison of results of image analysis by computer at 16 weeks after operation ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

| 检测指标 | 轴突的平均直径 ( $\mu\text{m}$ ) | 有髓神经纤维再生率 (%) |
|------|---------------------------|---------------|
| 实验组  | 3.21 ± 0.23               | 92.25 ± 7.82  |
| 对照组  | 2.86 ± 0.27               | 70.63 ± 5.48  |
| t 值  | 2.417149                  | 5.545936      |
| P 值  | 0.036238                  | 0.000245      |

二、组织学结果

实验组可见神经缝合口局部瘢痕组织增生不明显,与周围组织分界清楚,2周后炎症反应不明显。术后12周时,纵切面上见通过缝合口的再生神经纤维较直,排列结构较整齐。16周时,PDLLA膜降解吸收完全(图4)。对照组则见神经缝合口局部瘢痕增生和粘连明显。纵切面上见缝合口局部被瘢痕压迫而有不同程度变窄,通过缝合口的再生神经纤维扭曲较明显,排列不整齐(图5)。

三、电生理结果(表1)

术后12、16周,实验组坐骨神经诱发电位的波幅的恢复率比对照组较高,且差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ );潜伏期的延迟率与对照组相比有所降低,且差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ )。

四、计算机图像分析结果(表2)

术后16周,实验组与对照组相比,轴突的平均直径和有髓神经纤维再生率均较高,且有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。

讨 论

一、周围神经再生中瘢痕组织增生的影响

显微外科缝合是目前临床上修复周围神经损伤的主要方法。研究表明,周围神经损伤后的再生是一个相当复杂的过程,受到局部甚至整体多种因素的影响<sup>[1]</sup>。再生轴突的生长、定向和成熟受到各种周围神经再生微环境的影响,显微缝合后神经缝合口处瘢痕组织的增生和局部与周围组织的粘连不仅影响局部

的微循环,而且瘢痕早期可阻碍再生轴突向远端延伸,晚期又可能牵拉压迫周围神经,造成神经纤维排列结构紊乱,是影响周围神经修复后功能恢复的主要因素之一<sup>[2]</sup>。

二、PDLLA可吸收医用膜的生物学特性

PDLLA可吸收医用膜是以高分子量PDLLA为基本原料,为白色织物质,它的主要特点有:良好的生物相容性,对组织无刺激性<sup>[3]</sup>;良好的机械性能,质地柔软,贴附性好;良好的通透性,可以透过水分子和空气,能保证营养物质的正常交换;具有可吸收性,能在体内完全降解为乳酸单体,最终经三羧酸循环形成二氧化碳和水,无毒性<sup>[4,5]</sup>。

该膜已用于腹腔、肌腱等部位防止组织的粘连<sup>[6,7]</sup>,其防止组织粘连的机理是通过膜的物理隔离作用将组织分开,形成自然屏障,防止成纤维细胞的入侵,最终形成一层纤维结缔组织膜,从而能有效防止局部瘢痕组织的增生和粘连的形成。该膜具有良好的生物力学强度 ( $< 5 \text{ MPa}$ ),在术后成纤维细胞胶原纤维分泌最旺盛的前3周内能完整存在,3周后开始降解,在体内维持隔离作用1个月左右,3个月左右完全降解吸收。

三、PDLLA可吸收医用膜防止周围神经粘连的作用

周围神经损伤后局部断端分泌含有大量促轴突生长因子(NPFS)和神经元营养因子(NTF),有利于轴突的再生和成熟。本实验应用PDLLA可吸收医用膜包裹局部神经缝合口,将其与周围组织隔开,从而能维持缝合口局部内源性神经细胞因子的浓度,可起到类似于神经再生室的作用,促进周围神经轴突生长。同时,PDLLA膜具有良好的生物相容性,在体内降解吸收后在局部形成膜样间皮组织,为神经组织提供光滑的组织床,从而能有效防止周围神经断端缝合后局部疤痕组织的增生和粘连的形成。

术后实验组肉眼观察发现局部无明显瘢痕增生,粘连较轻,神经活动度良好,PDLLA可吸收医用膜于16周完全降解吸收,未发现感染和排异反应。组织学



检查可见再生神经纤维较直,排列结构整齐。而对照组见神经缝合口局部瘢痕增生和粘连明显。缝合口局部被瘢痕压迫而有不同程度变窄,再生神经纤维扭曲较明显,排列不整齐。电生理检查和计算机图像分析结果显示单纯缝合 + PDLLA 组的效果明显优于单纯缝合组。根据以上研究结果,我们认为 PDLLA 可吸收医用膜能有效地防止周围神经修复后局部瘢痕组织增生和粘连的形成,提高神经功能恢复的效果,具有良好的应用前景。

参 考 文 献

1 Widerberg A, Lundburg G, Dahlin LB. Nerve regeneration enhancement by tourniquet. *J Hand Surg(Br)*, 2001, 26: 347-351.  
 2 Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, eds. *Peripheral neuropathy*. WB Saunders, London, 1995.  
 3 Welch WC, Thomas KA, Cornwall GB, et al. Use of polylac-

tidate resorbable film as an adhesion barrier. *J Neurosurg*, 2002, 97: 413-422.  
 4 Iliopoulos J, Cornwall GB, Evans RO, et al. Evaluation of a bioabsorbable polylactide film in a large animal model for the reduction of retrosternal adhesions. *J Surg Res*, 2004, 118: 144-153.  
 5 Burg KJ, Shalaby SW. Physicochemical changes in degrading polylactide films. *J Biomater Sci Polym Ed*, 1997, 9: 15-29.  
 6 Avital S, Bollinger TJ, Wilkinson JD, et al. Preventing intra-abdominal adhesions with polylactic acid film: an animal study. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48: 153-157.  
 7 刑丹谋,彭正人,任东,等. 可吸收防粘连膜在肌腱修复中的应用疗效观察. *中华创伤骨科杂志*, 2004, 6: 871-873.  
 Xing DM, Peng ZR, Ren D, et al. Effects of the absorbable membrane on adhesion prevention in tendon repair. *Chin J Orthop Trauma*, 2004, 6: 871-873.

(收稿日期 2005-02-21)

(本文编辑 张宁 任高宏)

· 消息 ·

欢迎订阅 2006 年《中国药理学通报》

《中国药理学通报》是国家级核心期刊和权威的文献源期刊,主要刊登药理学研究论文。多次荣获国家及华东地区优秀科技期刊奖,2003、2005 年两次获国家期刊百种重点期刊奖;被国家权威机构认定为医学类、药学类核心期刊,并被几乎所有国内相关检索性期刊及数十种国外著名检索期刊收录、利用。连续 9 年名列美国《A 千种表》,1997 年摘引量曾名列美国《A 千种表》收录的中国医药期刊第 1 名。

《中国药理学通报》为月刊,大 16 开 128 页,彩色铜版纸印刷,每期定价 15.00 元(零售 20 元/期),全年 180.00 元。邮发代号:26-52,请及时向当地邮局订阅,漏订读者请直接汇款至我刊编辑部(零售价:每期 20 元),免收邮资费。地址:安徽省合肥市安徽医科大学校内《中国药理学通报》编辑部 邮编 230032 联系人:吴慧、程西望、武明静 电话:0551-5161221、5161222 电子信箱:cpb@ahmu.edu.cn。

欢迎订阅 2006 年《第三军医大学学报》

《第三军医大学学报》(Acta Academiae Medical Militaris Tertiae)半月刊,创刊于 1979 年 2 月,国内外公开发行。主要报道药理学领域的新理论、新经验、新技术和新方法。栏目设有:专家论坛、基础医学、临床医学、军事医学、预防医学、高原医学、综述、科研简报、技术方法、经验交流、个案与短篇报道等。主要读者对象为药理学领域的中高级科研、医疗人员和高等医药院校的师生。

本刊由中国工程院院士程天民教授担任主编,众多国内外知名专家学者担任编委。本刊按国际标准排版,附有英文文题,中英文摘要、图(表)、目次、版权页,铜版纸印刷,彩图随文。本刊采用 A4 开本,半月刊,96 页,10 元/册,全国各地邮局订阅。国内统一刊号:CN51-1095/R 国际标准刊号:ISSN 1000-5404 CODEN 码:DXUE8 国内邮发代号:78-91 国际邮发代号:M6529 地址:400038 重庆市沙坪坝区高滩岩 30 号 电话:023-68752187 E-mail:aammt@mail.tmmu.com.cn http://dsjydx.xb.periodicals.com.cn