

文章编号:1005-6947(2005)11-0824-04

· 实验研究 ·

尿激酶区域动脉灌注对重症急性胰腺炎大鼠胰腺微循环的影响

程书榜, 洪建琴, 徐敏, 王成友, 倪勇

(广东省深圳市第二人民医院 普通外科, 广东 深圳 518035)

摘要:目的 探讨尿激酶区域动脉灌注(LAI)对重症急性胰腺炎(SAP)大鼠微循环的影响。方法 将120只大鼠随机分成4组,每组40只。A组为假手术组(S组);B组为SAP组;C组为SAP尿激酶LAI组;D组为SAP生理盐水LAI组(对照组)。以激光多普勒检测大鼠胰腺血流量,以伊文思蓝(Evans Blue)漏出率检测胰腺微循环血管的通透性,同时观察胰腺病理变化。**结果** (1)胰腺血流量(PBF):A组1h和3h的胰腺PBF高于其他3组,差异有显著性(均 $P < 0.05$);B组1h和3h的PBF与D组差异无显著性;C组1h和3h的PBF明显高于B组和D组($P < 0.05$)。(2)EB漏出率:B,C,D组胰腺组织EB的漏出率显著高于A组(均 $P < 0.05$),但B,C,D组之间无统计学差异(均 $P > 0.05$)。(3)胰腺组织病理评分:术后1,3h时,C组评分明显高于A组($P < 0.05$),但明显低于B,D组(均 $P < 0.05$),B,D组之间无明显差异($P > 0.05$)。**结论** 尿激酶LAI能改善SAP大鼠胰腺微循环,但不能完全阻止SAP的病理演变。

关键词:尿激酶;灌注,局部/治疗应用;微循环;胰腺炎/病理学

中图分类号:R657.5;R973.2 **文献标识码:**A

Effects of regional arterial infusion of urokinase on pancreatic microcirculation in rats with severe acute pancreatitis

CHENG Shu-bang, HONG Jian-qin, XU Min, WANG Cheng-you, NI Yong

(Department of General Surgery, the Second Hospital of Shenzhen City, Shenzhen, Guangdong 518035, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of regional arterial infusion of urokinase (LAI) on the pancreatic microcirculation in rats with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** Rats were divided into 4 groups: sham operation (A) group, SAP (B) group, urokinase LAI (C) group and normal saline LAI (D) group. Pancreatic blood flow was measured by laser Doppler instrument, pancreatic microvascular permeability was determined by measurement of extravasation of Evans Blue, and pathological changes of pancreas were observed. **Results** (1) Pancreatic blood flow (PBF): at 1h and 3h, PBF in A group was significantly higher than that in B, C, D group (all $P < 0.05$), but there was not significant difference between B and D group ($P > 0.05$); however, PBF in C group was significantly higher than that in B and D group ($P < 0.05$). (2) Extravasation of Evans Blue: in normal pancreat tissue was (149.11 ± 17.93) ug/g, which was significantly lower than that in B, C, D group (all $P > 0.05$), but there was not obvious difference between B, C, D group (all $P > 0.05$). (3) Pathological score of C group at 1h and 3h was significantly higher than the A group ($P < 0.05$), but was significantly lower than that of B and D group ($P < 0.05$); however there was not significant difference between B and D group ($P > 0.05$). **Conclusions** Urokinase LAI can improve the microcirculation of rats with SAP, but can not completely prevent the pathological changes of SAP.

基金项目:深圳市科学技术研究基金(200004033)。

收稿日期:2004-09-21; **修订日期:**2004-10-21。

作者简介:程书榜(1968-),男,江西万年人,广东省深圳市第二人民医院副主任医师,主要从事胰腺外科方面的研究。

通讯作者:洪建琴 电话:13714003031(手机); E-mail:SZWCWK@sina.com。

Key words: Urokinase; Perfusion, Regional/ther use; Microcirculation; Pancreatitis/pathol

CLC number: R657.5; R973.2

Document code: A

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见的重症急腹症之一,发病急,进展快,并发症多,病死率高,目前尚无理想的治疗方法。区域动脉灌注(local arterial infusion, LAI)治疗SAP的研究和临床报道越来越多^[1,2],是一种有前途的非手术治疗方法。笔者等^[3]以往的研究表明,尿激酶LAI能明显改善大鼠血液流变学,减轻胰腺损害。为了进一步评价尿激酶LAI对SAP的治疗作用,笔者以激光多普勒检测大鼠胰腺血流量,以伊文思蓝(Evans Blue, EB)漏出率检测胰腺微循环血管的通透性,探讨LAI对SAP大鼠胰腺微循环的影响。

1 材料和方法

1.1 动物及分组

10~12周龄的雄性SD大鼠160只,体重200~250g,清洁级,购自第一军医大学动物中心(2001A059)。将大鼠随机分成4组,每组40只。A组为假手术组(正常组);B组为SAP组;C组为SAP尿激酶LAI组;D组为SAP生理盐水LAI组(对照组)。

1.2 模型制备

大鼠术前禁食24h,不禁水,以氯胺酮(25mg/kg)腹腔注射麻醉。

1.2.1 LAI 经右侧股动脉插管(PE50)至腹腔干稍下(开腹引导),C组用尿激酶5万U(溶于1mL生理盐水)经SP-80RS微量注射泵1h注射完毕;D组用生理盐水1mL行LAI。

1.2.2 SAP制模 B组在无菌条件下开腹,提起胃十二指肠,显露胰腺,确认胆胰管,用加工的皮试针头经肠壁浆肌层距胆胰管0.3cm(光照可见1小白点,即为穿刺点)潜行穿刺胆胰管,插入0.7cm;近肝门处用动脉夹暂行阻断肝总管,SP-80RS微量注射泵(速度为0.2mL/min)注入5%牛磺胆酸钠(1mL/kg, Sigma公司)。注射完毕去动脉夹,指压穿刺点,检查无漏胆。5min后见胰腺组织充血、水肿、被膜下散在出血标志制模成功,关腹。C、D组LAI成功后制备SAP模型同B组;A组在开腹翻动

胰十二指肠后结束手术。

1.3 标本采集

每组分2批于术后1h和3h(各10只)经颈动脉插管(PE50)采血,处死后取胰腺标本;另每组各20只于模型成功后3h检测血管通透性。

1.3.1 胰腺微循环血流量测定 分别于术前、术后1h和3h用激光多普勒血流仪(瑞士百灵威)测定胰腺血流,取胰头、体、尾为测定点,避开大血管、明显坏死和血肿处,待测定系统稳定后读数。以3点的均值为统计值。

1.3.2 血管通透性检测^[4] 术后3h,经股静脉注射25mg/mL的EB溶液0.8mL/kg体重,0.5h后,放血处死动物,取固定部位胰腺组织约1.0g,置入甲酰胺中(1g:4mL),20℃浸泡24h,620nm处测吸光度,以EB(0.5~25μg/mL)回归方程求出其浓度。为消除组织水肿的影响,将胰腺组织120℃烘干24h后称重,以最后组织内EB含量与组织干重比(μg/g)表示血管通透性。

1.3.3 胰腺病理学检查 胰腺组织常规HE染色,在光镜下观察,并进行病理评分^[5]:(1)坏死:0分为无坏死;1分为坏死面积为1%~10%;2分为坏死面积11%~20%;3分为坏死面积21%~30%;4分为坏死面积>31%;(2)计数高倍视野血管或小叶内白细胞数量:0分为0~1个;1分为2~10个;2分为11~20个;3分为21~30个;4分为>30个或出现微脓肿。

1.4 统计学处理

资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示;两样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 各组动物血流量的比较

假手术组(A组)1h和3h的胰腺平均血流量高于其他3组,差异有显著性($P < 0.05$),SAP组(B组)1h和3h和对照组(D组)差异无显著性($P > 0.05$)。尿激酶LAI组(C组)1h和3h的平均血流量明显高于SAP组和对照组($P < 0.05$),表1。

表1 各组血流量测定值

组别	血流测定值(PU)	
	1h	3h
A	465.4 ± 76.3 ¹⁾	449.7 ± 50.3 ¹⁾
B	363.7 ± 57.3 ²⁾	317.2 ± 40.8 ²⁾
C	418.5 ± 37.4 ³⁾	356.1 ± 47.3 ³⁾
D	368.4 ± 53.8	305.6 ± 41.7

注:1)与其余各组比, $P < 0.05$; 2)与D组比较, $P > 0.05$; 3)与B, D组比, $P < 0.05$

2.2 血管通透性(EB漏出率)

EB回归方程为 $A = 0.08494 \sim 0.0008987 (r = 0.99977)$ 。

各组EB的漏出率见表2。B, C, D组与A组胰腺组织EB的漏出率差异显著($P < 0.05$), 但B, C, D组之间无统计学差异($P > 0.05$)。

表2 尿激酶对胰腺血管Evans Blue漏出率的影响

组别	Evans Blue漏出率($\mu\text{g/g}$)
A	149.11 ± 17.93 [†]
B	425.37 ± 67.24
C	423.38 ± 73.16
D	421.58 ± 71.97

注:†分别与B, C, D组比较 $P < 0.05$

2.3 胰腺病理

B组模型成功后可见胰胆管肿胀, 胰腺充血; 5 min后可见坏死灶和腹水渗出, 肠系膜及部分肠管水肿。术后1, 3h时的胰腺病理评分, A组明显低于B, C, D组($P < 0.05$); C组明显低于B, D组($P < 0.05$), B, D组之间无明显差异($P > 0.05$), 表3。

表3 各组术后1, 3h病理评分

组别	病理评分	
	术后1h	术后3h
A	0	0.2 ± 0.01
B	2.0 ± 0.42	6.5 ± 1.08
C	1.1 ± 0.20 [†]	3.3 ± 0.70 [†]
D	2.1 ± 0.31	6.2 ± 0.06

注:†与B组同时点比较 $P < 0.05$

3 讨论

胰腺小叶多由独支小叶内动脉供血。小叶内动脉进入胰腺小叶后呈树样分支, 相邻小叶内动脉之间及其分支之间无吻合存在, 属终动脉。因此, 胰腺小叶很容易因小叶内动脉的痉挛、栓塞、血栓形成或间质水肿等因素出现支配区域的缺血

坏死。活体状态下的直接微循环观察法, 以及将微循环的动态信息保留于静态观察法均表明, 急性胰腺炎病变发展中的胰腺微循环障碍是一个动态过程, 其始动环节是小叶内动脉扩约肌的痉挛和损伤, 尔后是微血管通透性的变化, 随后发生血液循环淤滞, 再后是白细胞-内皮细胞相互作用; 白细胞黏附于微血管壁、微血栓形成, 最后发生微循环衰竭^[6,7]。本实验发现, 在SAP模型3h时, 大鼠胰腺血流量下降, 同时伴有血管通透性、胰腺病理评分增加, 提示胰腺微循环障碍可加重胰腺损伤。有报道^[8]用活体荧光显微镜对缺血-再灌注时大鼠的胰腺微循环改变进行定量分析, 发现缺血再灌注时胰腺微循环改变主要表现为毛细血管灌注障碍, 后微静脉内白细胞黏附, 出现无复流及复流奇象。说明微循环障碍不但是SAP发病的关键始动因素之一, 也是SAP病理改变加重的重要因素。

微循环障碍贯穿于SAP的发生发展的全过程。SAP时微循环障碍与全身血容量减少及灌注压下降关系不大, 主要是局部因素作用的结果^[9], 改善微循环已经成为提高临床疗效的重要途径。区域动脉灌注可以使药物直接到达并局限于靶器官, 局部的高浓度使药物得以发挥最大的“正作用”, 降低对无关脏器的损伤。本研究发现采用尿激酶LAI治疗SAP能提高SAP大鼠局部血流量, 减轻胰腺病理损伤程度, 并随时间而递增。其作用机制^[10]可能为: 尿激酶可降低白细胞黏附及血小板的聚集, 从而减少微血栓形成; 降低纤维溶解酶激活物抑制物的活性, 增加纤维酶活性, 溶解纤维蛋白, 达到溶解血栓的作用; 进一步则可能改善微循环平衡花生四烯酸代谢产物TXA₂和前列环素(PGI₂)^[11], 维持内皮素(ET)和一氧化氮(NO)^[12]的合成与释放处于动态平衡, 以维持胰腺血流的相对恒定。

笔者观测到尿激酶LAI组与SAP组之间血流量、病理改变均有明显差异; 同时还观测到尿激酶对胰腺组织血管通透性无明显改变, 其原因有待进一步研究。说明尿激酶LAI减轻SAP发展的机制是改善微循环血流量而非血管通透性, 提示治疗SAP应在改善胰腺微循环的同时控制引发SAP

的多种因素,以阻止SAP病程演变。此外,LAI时动脉的选择和药物的合理使用亦值得进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 刘光元,赵志泉,王杰,等.常规方法与局部动脉灌注治疗重症急性胰腺炎的比较[J].医学研究生学报,2003,4(3):78-81.
- [2] 丁田贵,李过庚,吕国庆,等.区域动脉药物灌注对重症急性胰腺炎肝损伤的保护作用[J].中国普外基础与临床杂志,2001,8(6):375-377.
- [3] 徐敏,王成友,程书榜,等.尿激酶区域动脉灌注治疗重症急性胰腺炎的实验研究[J].中华肝胆外科杂志,2003,10(9):616-618.
- [4] Sirois MG, Plante GE, Braquet P, *et al.* Role of eicosanoids in PAF-induced increases of the vascular permeability in rat airways [J]. *Br J Pharmacol*, 1990, 101(4): 896-900.
- [5] Schmidt J, Lewandowski K, Warshaw AL, *et al.* Morphometric characteristics and homogeneity of a new model of acute pan-

- creatitis in the rat [J]. *Int J Pancreatol*, 1992, 12(1): 41-51.
- [6] 张翀.急性胰腺炎大鼠各部血流的改变[J].中国普通外科杂志,2003,9(12):656-658.
- [7] 周总光,曾勇,杨品华,等.胰腺微循环的结构与功能[J].生物医学工程学杂志,2001,18(2):195-200.
- [8] Takaori K, Inoue K, Kogire M, *et al.* Effects of endothelin on microcirculation of pancreas [J]. *Life Sci*, 1992, 51(8):615-622.
- [9] 金枕,倪泉兴,张群华,等.急性胰腺炎时胰腺缺血与细胞因子相关性的实验研究[J].中华普通外科杂志,2001,16(11):662-664.
- [10] Aigner KR. Intra-arterial infusion: overview and novel approaches [J]. *Semin Surg Oncol*, 1998, 14(3):248-253.
- [11] Van Ooijen B, Ouwendijk RJT, Kort WJ, *et al.* Raised plasma thromboxane A2 levels in the experimental acute necrotizing pancreatitis in rats [J]. *Scand J Gastro*, 1988, 23(2): 188-192.
- [12] Liu Xiaohong, Kimura T, Ishikwar H, *et al.* Effects of endothelin-1 on the development of hemorrhagic pancreatitis in rats [J]. 1995, 30(3):276-282.

文章编号:1005-6947(2005)11-0827-01

· 病例报告 ·

腹直肌鞘血肿 1 例

王建球, 杨廷燕

(上海第二医科大学嘉定医院 普通外科, 上海 201800)

关键词:腹直肌/损伤; 鞘腹积水; 病例报告

中图分类号:R656.32; R44

文献标识码:D

患者 女,72岁。因反复咳嗽喘10年加重1年入院。既往有支气管哮喘、高血压、缺血性心脏病和左肾囊肿病史。入院诊断:慢性喘息性支气管炎急性发作,高血压、冠心病,左肾囊肿。入院第二天突发右侧腹痛,持续性加重,无恶心、呕吐和腹胀,无放射痛。体查:体温37.6℃,脉搏88次/分,呼吸24次/分,血压165/100mmHg,痛苦貌,体态肥胖,两肺呼吸音粗,可闻及大量哮鸣音及湿罗音,

右中下腹部有一大而硬的包块,有触痛,表面平,边界不清,相对固定。实验室检查:血红蛋白10.8g/L,白细胞 10.6×10^9 ,中性0.76,C反应蛋白、血糖、肝肾功能均正常。B超示右侧腹壁有一8cm×7cm×5cm大小的液性暗区,肝胆胰肾无异常。腹部CT示右腹直肌鞘血肿。予抗炎、止血、镇痛处理,腹部加压包扎,2周后痊愈。

讨论 腹直肌鞘血肿是一种特殊的腹壁损伤,特别是自发性腹直肌鞘血肿易与腹腔内急腹症想混淆,经常被误诊为阑尾炎、胆囊炎、腹股沟嵌顿疝、卵巢囊肿蒂扭转或急性胰腺炎(Moreno Gallegos A. Aguayo J. *Brit J Surg*, 1997, 849(5):1295-1297.)患者

常表现为突发性腹痛和伴触痛的腹部包块。部分患者在急性腹痛发作数天可见到与急性胰腺炎相同的Cullen征-脐周皮肤青紫或(和)Grey-Turner征-两侧肋腹部呈灰蓝色。该病的易感因素:高血压、肥胖、咳嗽、糖尿病、既往腹部手术史和口服抗凝剂。B超和CT对腹直肌鞘血肿诊断有决定性的意义。

腹直肌鞘血肿经休息、应用止血剂和终止抗凝治疗,必要时输注血液制品等保守治疗,病情多可控制。如保守治疗过程中血肿不退或继续增大,则有必要行手术引流和止血。详细的病史和高危因素有助于做出正确的诊断,而可避免不必要的剖腹检查。

收稿日期:2005-09-29。

作者简介:王建球(1962-),男,上海人,上海第二医科大学嘉定医院副主任医师,主要从事肝胆胰方面的研究。

通讯作者:王建球 电话:021-59986141(0), 13901704847(手机)。