

文章编号:1005-6947(2006)06-0469-04

· 简要论著 ·

川芎嗪对急性胰腺炎大鼠血浆血栓素、前列环素的影响

金太欣, 张家衡, 吴彪

(湖北省武汉市第一医院 胃肠外科, 湖北 武汉 430022)

摘要:为探讨急性胰腺炎(AP)大鼠血浆血栓素、前列环素比值的变化及川芎嗪(TMP)对该比值的影响及其意义。笔者通过十二指肠胆总管逆行加压注射5%牛磺胆酸钠的方法制备大鼠AP模型,动态测定AP大鼠血浆血栓素与前列环素的比值(T/P)、淀粉酶(AMY)、腹水量及胰腺病理改变等的变化及TMP对上述指标的影响。结果示AP时,T/P值增高,其增高程度与AP病变程度有关;经TMP治疗后,大鼠T/P值明显降低($P < 0.05$),且与AP病理改变的减轻、血清淀粉酶的下降基本同步($P < 0.05$)。提示TMP通过降低T/P值,减轻胰腺微循环障碍,对AP有治疗作用。

关键词:胰腺炎/血液; 血栓素/血液; 前列环素/血液; 川芎嗪/药理学

中图分类号:R576; Q592.1

文献标识码:B

急性胰腺炎(AP)的发生与胰腺微循环障碍有密切关系,它参与了AP向重症急性胰腺炎(SAP)演进的复杂病理生理过程。中药川芎具有活血化瘀、行气镇痛等功效,其主要成分川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)具有抑制血栓素合成酶的作用^[1]。本研究通过大鼠AP模型,动态观测大鼠血浆血栓素 B_2 (TXB_2)和6-酮-前列腺素 F_{1a} (6-K-PGF $_{1a}$)比值的变化及淀粉酶(AMY)、胰腺病理改变等指标,以判定TMP对AP治疗的影响并探讨其机制,为临床中西医结合治疗AP提供理论依据。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 实验动物分组 健康Wister大鼠150只,10~12周龄,体重200~300g,雌雄不限,由华中科技大学医学院动物实验中心提供。大鼠随机分为3组,即对照组(S组)、急性胰腺炎组(AP组)和TMP治疗组(TMP组)。每组动物50只。

1.1.2 药物与试剂 健注射用TMP购自北京第五制药厂。 TXB_2 及6-K-PGF $_{1a}$ 检测试剂盒,购自军事医学院基础所。

1.2 实验方法

1.2.1 AP动物模型制备 参照Aho法并加以改进^[2]。所有大鼠术前禁食12h,自由饮水。称重。2%戊巴比妥钠腹腔内麻醉。大鼠仰卧固定,上腹正中切口进腹。

AP组和TMP组进腹后提起胃、十二指肠,找到胆总管,然后用无损伤血管夹夹闭肝门处的胆总管,用4号钝性针头穿刺胆胰管乳头对侧的十二指肠壁,将针头插入胆胰管内约5mm处,再用无损伤血管夹夹住针头近心侧的胆胰管,向胆胰管内注射5%牛磺胆酸钠溶液(0.1mL/100g),注射速度0.2mL/min。注射毕,保留针头3min。然后松开2个无损伤血管夹,抽出针头,用1号线缝合关腹。

S组进腹后轻揉胰腺及十二指肠,暴露时间同其它2组,关腹。

1.2.2 给药及采样 S组关腹后立即腹腔内注射生理盐水(0.32mL/100g)。AP组成模后立即腹腔内注射生理盐水(0.32mL/100g)。TMP组成模后腹腔内注射用生理盐水稀释的2.5%川芎嗪溶液。注射量为8mg/100g。

术后各组动物自由饮水。分别于术后3,6,12,24h分批自心脏抽血处死动物(每组各个时点10只大鼠),采集血液标本,并在胰头、胰体、胰尾各取1块胰腺组织在10%中性福尔马林溶液中固

收稿日期:2006-02-21; 修订日期:2006-04-19。

作者简介:金太欣,男,湖北武汉人,湖北省武汉市第一医院副主任医师,主要从事胃肠肿瘤、胰腺疾病方面的研究。

通讯作者:金太欣 E-mail:jintaixin@vip.sina.com。

定。

1.2.3 腹水和胰腺病理评分 各组大鼠处死后先抽取腹水、记量,观察其颜色及浑浊度。观察胰腺大体改变,HE染色镜下观察病理改变,并参照Kusske^[3]法作胰腺组织病理评分,按照水肿、炎症、出血、坏死程度分0~4分进行盲法评分。

1.3 统计学处理

计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 t 检验行统计学处理。计数资料采用 χ^2 检验行统计学

处理。

2 结果

2.1 腹水的性状和量

S组无明显腹水积聚。AP,TMP组3h腹水均为淡黄色、澄清的渗出液。AP,TMP组6h后腹水量增加,为淡红色、浑浊液体;12,24h两组腹水量进一步增加,但AP组比TMP组腹水颜色更深,腹水量更多,差异有显著性($P < 0.05$)(表1)。

表1 各组大鼠术后不同时间腹水量的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	腹水量(mL)			
		术后3h	术后6h	术后12h	术后24h
S	40	0	0	0	0
AP	40	3.59 ± 1.31 ¹⁾	4.21 ± 1.37 ¹⁾	4.93 ± 1.62 ¹⁾	5.25 ± 1.78 ¹⁾
TMP	40	2.08 ± 1.34 ^{1),2)}	2.57 ± 1.25 ^{1),2)}	2.68 ± 1.51 ^{1),3)}	4.03 ± 1.45 ^{1),3)}

注:1)与S组比较 $P < 0.01$;2)与AP组比较 $P < 0.05$;3)与AP组比较 $P < 0.01$;

2.2 血清淀粉酶检测结果

AP组各时点的AMY水平均较S组显著升高($P < 0.01$);TMP组各时点的AMY水平较AP组显著降低($P < 0.01$)(表2)。

表2 各组大鼠术后不同时间血清AMY的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AMY(U/L)			
		术后3h	术后6h	术后12h	术后24h
S	40	1624 ± 241	1854 ± 178	1793 ± 134	1717 ± 122
AP	40	5738 ± 727 ¹⁾	9534 ± 814 ¹⁾	8478 ± 853 ¹⁾	8218 ± 808 ¹⁾
TMP	40	4934 ± 598 ^{1),2)}	6957 ± 457 ^{1),2)}	4593 ± 324 ^{1),2)}	4173 ± 398 ^{1),2)}

注:1)与S组比较 $P < 0.01$;2)与AP组比较 $P < 0.01$;

2.3 血浆TXB2/6-K-PGF_{1a}(T/P)检测结果

AP组与S组比较,各时点的T/P值水平显著升高。在除3h外的各个时点上,TMP组与AP组比较,T/P值水平显著降低($P < 0.05$)(表3)。

表3 各组大鼠TXB2/6-Keto-PGF_{1a}(T/P值)的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	T/P值			
		术后3h	术后6h	术后12h	术后24h
S	10	4.79 ± 0.29	4.81 ± 0.36	4.78 ± 0.45	4.77 ± 0.53
AP	10	6.25 ± 0.44 ¹⁾	8.47 ± 0.72 ¹⁾	9.86 ± 0.76 ¹⁾	10.43 ± 1.17 ¹⁾
TMP	10	6.08 ± 0.38	7.26 ± 0.66 ^{1),2)}	6.97 ± 1.18 ^{1),2)}	6.52 ± 0.96 ²⁾

注:1)与S组比较 $P < 0.05$;2)与AP组比较 $P < 0.05$;

2.4 胰腺病理改变及评分

2.4.1 S组 胰腺组织在肉眼及光镜下观察基本

正常,仅术后3,6h时有轻度水肿,无明显出血及坏死(图1)。

2.4.2 AP组 随时间推移病理改变程度加重。其表现为在术后3,6,12,24h分别以胰腺间质、被膜下水肿,血管充血,红细胞溢出(图2),大量炎性细胞浸润;胰腺呈片状凝固性坏死及大片胰腺腺泡结构消失,胰腺实质局灶性坏死为主(图3)。

出血,脂肪坏死伴中性粒细胞浸润。

2.4.3 TMP炎组 各时点胰腺组织的病理学改变均较AP组轻。胰腺组织水肿、腺泡细胞破坏、出血、坏死均较AP组轻(图4-5),以术后3h及6h差别最为明显。

胰腺组织大片凝固性坏死,间质血管坏死继发

图1 S组术后3h胰腺病变(HE × 200)

图2 AP组术后6h胰腺病变(HE × 200)

图3 AP组术后24h胰腺病变(HE × 200)

图4 TMP组术后6h胰腺病变(HE × 200)

图5 TMP组术后24h胰腺病变(HE × 200)

2.4.4 胰腺病理学评分 AP组与S组比较,各时间点胰腺病理评分均显著性升高($P < 0.01$);在早期(术后3,6h),TMP组与AP炎组比较,胰腺病

理评分显著性降低($P < 0.05$);术后12,24hTMP组病理学评分较AP组为低,但二者间差异无显著性。

表4 各组大鼠病理评分的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	胰腺病理评分			
		3h	术后6h	术后12h	术后24h
S	40	0.91 ± 0.56	0	0	1.21 ± 0.61
AP	40	5.31 ± 0.81 ¹⁾	7.11 ± 0.55 ¹⁾	11.81 ± 0.16 ¹⁾	13.83 ± 1.78 ¹⁾
TMP	40	3.15 ± 0.84 ²⁾	4.85 ± 0.98 ²⁾	10.19 ± 0.81 ³⁾	12.94 ± 1.45 ³⁾

注:1)与S组比较 $P < 0.01$; 2)与AP组比较 $P < 0.05$; 3)与AP组比较 $P > 0.05$

3 讨论

AP的治疗是建立在对其发病机制研究的基础之上的。近年来的研究^[4]表明,胰腺微循环障碍在AP的发生及AP向SAP的演进过程中具有重要作用。鉴于AP发病机制的复杂性,对其病理机制及病理过程,仅仅应用现代医药学手段进行针对性防治是困难的,而采用中西医结合手段显得更为恰当。已有报告指出某些中药不仅可以抑制胰酶的活性,还可改善微循环,抑制自由基的产生,

降低AP时的炎性细胞因子水平,从而达到治疗AP的目的^[1]。

现代研究表明,胰腺微循环障碍常常是AP的发病因素之一。水肿性AP是否存在微循环障碍尚有争议。但多数研究表明SAP胰腺血流量和微循环灌注量减少,微循环障碍可促使水肿性AP转变为SAP^[5]。因此,微循环障碍是AP的一个重要恶化因素。微循环的变化包括缺血和血管结构及代谢改变,其中在微循环缺血中起重要作用的是血栓素(TXA₂)及前列环素(PGI₂)。由于AP时,

磷酸脂酶 A₂ (PLA₂) 的释放而加速花生四烯酸的释放, 这样, 在环氧化酶、前列腺合成酶和血栓素合成酶作用下可生成大量 TXA₂ 和 PGI₂。TXA₂ 能强烈收缩血管和聚集血小板, 诱导血小板变形、释放, 引发局部及全身出血、凝血障碍, 使胰腺组织缺血的恶性循环更加严重, 细胞保护机制被摧毁; 还可促使中性粒细胞活化, 释放氧自由基, 使微血管内皮损伤, AP 时胰腺的灌注下降, 促使已有水肿的胰腺转化为坏死性胰腺炎。PGI₂ 是血管扩张剂, 能强烈舒张血管和抑制血小板的聚集和激活, 抑制白细胞激活, 保护溶酶体, 防止溶酶体向组织内释放。因此 PGI₂ 是 TXA₂ 的生理拮抗剂。TXA₂/PGI₂ 是一对血管张力调节介质, 其平衡失调导致胰腺血管运动功能紊乱, 微血栓形成, 血管闭塞等病理变化。两者极不稳定, 分别迅速降解为稳定的代谢终产物 TXB₂ 和 6-Keto-PGF_{1α}。上述两因素的单个变化并不重要, 其比率的相对平衡更为重要^[6]。

药理研究证实, TMP 能有效地抑制组织缺血时血小板的聚集及其活性, 减少内源性花生四烯酸释放, 提高细胞内环磷酸腺苷水平, 抑制 TXA₂ 的合成及促进 PGI₂ 的产生, 纠正 TXA₂/PGI₂ 比例失衡。故能扩张外周血管, 改善微循环, 降低血液黏滞度, 改善血流变学, 增加脏器微循环的血流量^[7]。王兴鹏等^[8]以 TMP 治疗大鼠实验性 SAP, 证实其可以降低血浆 TXB₂ 水平, 稳定 TXA₂/PGI₂ 值, 李燕等^[9]将 TMP 用于临床治疗 AP, 同样收到良好的效果。TMP 还广泛应用于心血管、肺、脑、肾等疾病的防治。

本实验结果显示: 诱发胰腺炎后, 早期 (3 h) T/P 值即明显升高, 且随时间延长而进行性升高, 与腹水量、淀粉酶的变化及胰腺病理改变呈同步趋势。经 TMP 治疗后, 明显抑制了 T/P 值上升的趋势, TMP 组 T/P 值在 6 h 达到高峰后逐渐下降, 血清淀粉酶亦下降, 胰腺的病理改变较 AP 组减轻。研究结果表明, AP 时花生四烯酸代谢紊乱, PGI₂ 不足以拮抗 TXA₂, 造成整个疾病过程中胰微血管强烈收缩、血小板聚集和微小血栓形成, 从而影响胰腺的血液灌注, 加重或引起胰腺的进一步

坏死。经 TMP 治疗后, T/P 值上升, 维持了 TXA₂ 和 PGI₂ 的相对平衡, 改善了胰腺微循环, 减轻了胰腺的病理改变, 阻止了 AP 发展为 SAP。

胰腺微循环障碍是 AP 病变过程中的一个关键环节, 其治疗的有效与否将直接影响 AP 的预后。本实验中, 经 TMP 治疗的 AP 大鼠, 其病情得以明显改善, 且与 T/P 值的变化一致。说明 TMP 能改善胰腺炎大鼠胰腺微循环, 进而改善其预后。TMP 是否还能通过其他环节改胰腺微循环, 有待研究。另外, AP 属于全身性疾病, 其病程演变中脏器微循环的紊乱并非仅限于胰腺本身, 胰外器官如肝、肺、肾、心脏、肠等同样受累, 各重要器官的微循环变化与 AP 病程中的并发症, 如肝肾功能障碍、成人呼吸窘迫综合征、休克、肠源性感染等密不可分, 与疾病的死亡率密切相关, TMP 能否改善急性胰腺炎时胰外器官的微循环, 还有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] 黄瑞健, 廖崇先, 陈道中. 川芎嗪对先天性心脏病伴肺动脉高压体外循环下内皮素、von Willebrand 因子和血栓素 A₂ 的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23 (4): 268 - 271.
- [2] Kaya E, Arslan A, Aliyazicioglu Y, *et al.* Low dose dopamine prevents end organ damage in experimentally induced pancreatitis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2005, 52 (64): 1250 - 1254.
- [3] Kusske AM, Rongione AJ, Ashley SW, *et al.* Interleukin-10 prevents death in lethal necrotizing pancreatitis in mice [J]. *Surgery*, 1996, 120 (2): 284 - 289.
- [4] 钟守先. 重症急性胰腺炎研究方向的几点建议 [J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14 (5): 321 - 322.
- [5] Plusczyk T, Witzel B, Menger MD, *et al.* ETA and ETB receptor function in pancreatitis-associated microcirculatory failure, inflammation, and parenchymal injury [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 285 (1): G 145 - 153.
- [6] Iida T, Yokoi H, Kawarada Y. The effects of a thromboxane A₂ synthesis inhibitor and a prostaglandin I₂ analogue on experimental acute necrotizing pancreatitis in rats [J]. *Pancreas*, 1998, 17 (2): 140 - 147.
- [7] 任海玲, 江时森, 谢渡江. 川芎嗪对慢性压力超负荷大鼠动态肺损伤的保护作用 [J]. 微循环学杂志, 2003, 13 (2): 13 - 15.
- [8] 王兴鹏, 袁耀宗. 前列环素血栓素和氧自由基在大鼠急性胰腺炎并发肺损伤中作用及川芎嗪的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 1994, 10 (1): 64 - 67.
- [9] 李燕, 俞景奎, 刘德泉, 等. 川芎嗪对重症急性胰腺炎的治疗作用 (附 31 例报告) [J]. 山东医药, 2000, 40 (6): 30.