

文章编号:1005-6947(2007)05-0456-04

· 基础研究 ·

乌司他丁影响膀胱引流式犬胰腺移植 Oddi 括约肌功能的研究

孙宏治¹, 赵国华², 李航宇³, 高丽君¹, 付晓光¹, 刘永锋⁴

(1. 辽宁医学院附属第一医院 普外一科, 辽宁 锦州 121001; 2. 辽宁省肿瘤医院 胃外科, 辽宁 沈阳 110042; 3. 中国医科大学附属第二医院 胆道外科, 辽宁 沈阳 110001; 4. 中国医科大学附属第一医院 普外一科, 辽宁 沈阳 110001)

摘要:目的 研究乌司他丁(US)对膀胱引流式犬胰腺移植后移植物 Oddi 括约肌(SO)功能的影响。**方法** 正常犬和膀胱引流式胰腺移植后犬在应用 US 10 万 U 和 30 万 U 前后测定 SO 的动力学指标。**结果** US 对正常犬 SO 基础压和收缩幅度无明显影响($P > 0.05$),但可降低其收缩频率和动力指数($P < 0.01$);在 10 万 U 和 30 万 U 剂量间,动力指数有统计学差异($P < 0.01$),收缩频率则无统计学差异($P > 0.05$);移植后应用 US 可全面降低 SO 基础压、收缩频率、收缩幅度和动力指数($P < 0.01$),且在 10 万 U 与 30 万 U 剂量间差异均有显著性($P < 0.05$)。**结论** US 可抑制犬 SO 运动,并呈剂量依赖性;尤其胰腺移植后,抑制作用更显著,可以有效地降低基础压,改善胰液引流,从而有助于防治移植胰腺炎的发生。 [中国普通外科杂志,2007,16(5):456-459]

关键词: 胰腺移植; 乌司他丁; Oddi 括约肌/药物作用; 动力学

中图分类号: R657.5 **文献标识码:** A

The effect of ulinastatin on Oddi sphincter of dogs after pancreatic transplantation

SUN Hong-zhi¹, ZHAO Guo-hua², LI Hang-yu³, GAO Li-jun¹, FU Xiao-guang¹, LIU Yong-feng⁴

(1. the First Department of the General Surgery, The First Affiliated Hospital, Liaoning Medical College, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 2. Department of Gastric Surgery, Liaoning Tumor Hospital, Shenyang 110042, China; 3. Department of Biliary Surgery, the Second Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China; 4. Department of the General Surgery, the First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of ulinastatin on Oddi sphincter after pancreatic transplantation in the dog. **Methods** Ten thousand and thirty thousand units ulinastatin were injected into normal dogs and dogs undergoing pancreatic transplantation, and then the pressure of Oddi sphincter was measured. **Results** In normal dogs, there was no significant difference between basic pressure and contraction pressure ($P > 0.05$), but the contraction frequency and kinetic index were both decreased ($P < 0.01$). The kinetic index when injecting ten thousand units ulinastatin was statically different to that when injecting thirty thousand units ulinastatin ($P < 0.01$), but there was no difference in contraction frequency ($P > 0.05$). In pancreas transplantation dogs, the basic pressure, contraction frequency and kinetic index were all decreased with usage of ulinastatin ($P < 0.01$) and there was a difference between the ulinastatin dosage of ten thousand units and that of thirty thousand units ($P < 0.05$). **Conclusions** Ulinastatin could restrain the movement of Oddi sphincter, and this effect had a positive correlation with dosage, especially after pancreatic transplantation. Ulinastatin can effectively reduce basal sphincter pressure, improve the drainage of pancreatic fluid and is conducive to prevention and treatment of pancreatitis after transplantation.

[Chinese Journal of General Surgery, 2007, 16(5): 456-459]

基金项目: 辽宁省教育厅高校科研计划资助项目(202013146)。

收稿日期: 2006-12-09; **修订日期:** 2007-04-09。

作者简介: 孙宏治,男,辽宁锦州人,辽宁医学院附属第一医院副教授,主要从事胰腺外科基础与临床方面的研究。

通讯作者: 孙宏治 E-mail: cmushz@163.com

Key words: Pancreatic Transplantation; Ulinastatin; Sphincter of Oddi; Kinetics

CLC number: R657.5

Document code: A

乌司他丁(ulinastatin, US)是治疗急性胰腺炎常用药物,可抑制胰蛋白酶、弹性蛋白酶及磷脂酶A2等,具有稳定粒细胞膜,溶酶体膜,改善循环,减轻胰腺的缺血和再灌注损伤,抑制细胞因子、炎症介质过度释放及心肌抑制因子(myocardial depressant factor, MDF)产生的作用,可减少重症胰腺炎的并发症和手术率。目前,研究也多局限在上述几方面。Oddi括约肌(SO)功能与胰腺炎密切相关。实验表明,蛋白酶抑制剂gabexate mesilate能抑制SO运动^[1-2]。同样作为蛋白酶抑制剂的US对SO是否具有同样的作用,又如何影响移植胰腺SO的运动功能呢?本研究应用犬的膀胱引流式胰腺移植模型,对上述两问题进行初步探讨。

1 材料与方法

1.1 实验设备、动物及药品

主要设备有高分辨多道全胃肠功能监测仪(瑞典Medtronic Synectics公司),三通道胆道测压管(美国Wilson-cook公司)。清洁级成年Mongrel犬24只(中国医科大学实验动物中心提供),雌雄不限,体重13~18 kg;随机分为对照组和移植组各12只,移植组按照剂量从小到大依次给药。药品US(天普洛安,广州天普生化制药股份有限公司生产,批号:国药准字X19990133)。

1.2 实验方法

1.2.1 建立对照组SO动力学指标测定模型
实验犬术前12h禁食禁水,经大隐静脉注射5%戊巴比妥钠30mg/kg麻醉,经股静脉建立输液通道,股动脉插管监测血压。清洁级手术。上腹部正中切口入腹,找到胆总管后在其上方剪一约2mm小孔,置入三腔测压导管,然后仔细缝合以免胆汁漏出。经胆总管将测压管送入十二指肠,通过低顺应性气压毛细管灌注系统,每个管灌注无菌蒸馏水,速度为0.25 mL/min。外接压力传

感器和计算机记录系统。测压前先调整十二指肠内压力为0,然后以1mm/次匀速向外牵拉测压管至SO区域;其标志是记录仪上压力升高并出现有规律的收缩波。缓慢牵拉测压管至三条通道均见到有规律的收缩波,静止10min,稳定后开始记录,至少5min。计算基础压力、振幅、收缩频率和动力指数(每分钟时相收缩曲线下的面积)。然后经静脉依次给予US 10万U和30万U,3min重新记录上述内容。

1.2.2 建立膀胱引流式犬自体胰腺移植模型

膀胱引流式犬自体胰腺移植模型采用李桂臣等^[3]报道的方法,移植术后留置尿管、静脉补液及应用抗生素治疗。2d后进食水,饮食中补充胰酶。每天监测血、尿淀粉酶,空腹血糖和空腹胰岛素水平。

1.2.3 犬胰腺移植后SO动力学指标测定
移植7d后,于腹壁皮下找到预留之胆管残端,按与对照组同样方法进行测压,计算基础压力、振幅、收缩频率和动力指数。然后经静脉依次给予US 10万U和30万U,3min重新记录上述内容。

1.2.4 尿淀粉酶测定
采用干化学法快速血糖仪检测空腹血糖,全自动化学发光免疫分析仪检测胰岛素水平。

1.3 统计学处理

所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。所得数据均经过SPSS11.5统计处理。

2 结果

2.1 移植后胰腺内外分泌功能

移植胰腺术后5d血淀粉酶降至正常水平,尿淀粉酶、血糖保持稳定水平。提示内、外分泌功能均良好,移植模型稳定(表1)。

表1 移植前后空腹胰岛素,血、尿淀粉酶,血糖水平($n = 12, \bar{x} \pm s$)

检测指标	术前	术后第1天	第3天	第5天	第7天
血淀粉酶(U/L)	26 ± 3	450 ± 128	81 ± 13	25 ± 3	26 ± 2
尿淀粉酶(U/L)	77 ± 20	27315 ± 1710	36957 ± 2699	39346 ± 1186	39011 ± 1458
空腹血糖(mmol/L)	4.0 ± 0.9	5.5 ± 1.3	4.0 ± 0.7	4.2 ± 1.1	3.9 ± 1.0
空腹胰岛素(U/L)	8.1 ± 2.1	7.7 ± 3.1	7.1 ± 2.5	6.5 ± 1.1	6.9 ± 1.2

2.2 正常犬用药前后 SO 的动力学变化

正常犬使用 US 2 ~ 3 min 后 SO 出现反应,与用药前相比收缩频率和动力指数降低 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),基础压和收缩幅度无明显变化 ($P > 0.05$)。在 10 万 U 和 30 万 U 剂量间,动力指数差异有显著性 ($P < 0.01$),收缩频率则无统计学差异 ($P > 0.05$) (表 2)。

表 2 正常犬应用 US 前后 SO 的动力学指标变化结果($\bar{x} \pm s$)

SO 动力学指标	用药前	US	
		10 万 U	30 万 U
基础压(mmHg)	19.4 ± 3.2	19.1 ± 3.3	18.9 ± 3.0
收缩频率(次/min)	9.9 ± 1.6	4.7 ± 0.9 ¹⁾	4.6 ± 1.0 ¹⁾
振幅(mmHg)	45.1 ± 6.5	44.7 ± 5.8	44.5 ± 4.5
动力指数	355.4 ± 31.3	232.5 ± 23.4 ²⁾	154.9 ± 10.5 ^{2),3)}

注:1mmHg = 0.133kpa; 1)与用药前比较 $P < 0.05$; 2)与用药前比较 $P < 0.01$; 3)与 10 万 U 比较 $P < 0.01$

2.3 移植后犬用药前后 SO 的动力学变化

移植后使用 US 也在 2 ~ 3 min 后 SO 有反应,运动显著受抑制,舒张效果明显;与正常犬相比以及与用药前相比基础压、收缩幅度、频率和动力指数均显著降低 ($P < 0.01$),在 10 万 U 和 30 万 U 剂量间均有统计学差异 ($P < 0.05$),且呈剂量依赖性(表 3)。

表 3 正常犬应用 US 前后 SO 的动力学指标变化结果($\bar{x} \pm s$)

SO 动力学指标	用药前	US	
		10 万 U	30 万 U
基础压(mmHg)	27.2 ± 5.6	18.7 ± 2.9 ¹⁾	13.5 ± 2.1 ^{1),2)}
收缩频率(次/min)	13.8 ± 2.5	8.1 ± 0.8 ¹⁾	5.6 ± 0.51 ^{1),2)}
振幅(mmHg)	8.9 ± 1.5	5.1 ± 0.8 ¹⁾	3.4 ± 0.41 ^{1),2)}
动力指数	344.2 ± 24.4	216.5 ± 22.5 ¹⁾	172.9 ± 3.41 ^{1),2)}

注:1mmHg = 0.133kpa; 1)与用药前比较 $P < 0.01$; 2)与 10 万 U 比较 $P < 0.05$

3 讨论

US 是一种 Kunitz 型蛋白酶抑制剂,具有两个活性功能区,可通过抑制体内广泛分布的丝氨酸蛋白酶活性,起到调节炎性细胞因子释放、抑制血细胞激活和白细胞跨内皮迁移、减少炎细胞浸润及组织毒性物质释放等作用,表现为多层次的抗炎效应,应用于胰腺炎的治疗效果显著^[4-5]。

US 能否影响 SO 运动,目前未见报道,但对蛋

白酶抑制剂 Gabexate mesilate 的研究较多。日本学者^[6]发现 Gabexate mesilate 对狗胆囊、SO 的收缩有明显抑制作用,认为它能对抗乙酰胆碱,从而松弛胆囊平滑肌。Yamasato 等^[7]研究发现 Gabexate mesilate 能抑制狗 SO 运动,认为是通过非胆碱能非肾上腺能通路实现的,对胆囊则是通过直接刺激平滑肌而抑制其收缩。Hirano 等^[8]则报道, Gabexate mesilate 对平滑肌的松弛作用与抑制了毒蕈碱性受体以及前列腺素作用有关。DiFrancesco 等^[5]研究结果表明,静滴 Gabexate mesilate 20mg/min, SO 收缩幅度、收缩频率较用药前明显下降,但对基础压无影响。他们认为可能是通过改变某些酶的产生、激活神经多肽递质间相互作用抑制 SO 运动。本研究用 US 的结果与之相似。

本研究表明,对于正常犬,US 不影响 SO 基础压和收缩幅度,但能明显减少 SO 的收缩频率和动力指数,在 10 万 U 与 30 万 U 剂量间,动力指数均下降明显,膀胱引流式胰腺移植犬应用 US 后,SO 运动明显受抑制,不仅收缩频率和动力指数与用药前相比明显降低,而且基础压、收缩幅度也下降明显,10 万 U 与 30 万 U 剂量间具有差异显著。上述结果均提示,US 对 SO 的作用是抑制性的,尤其是胰腺移植后更加明显,而且这种作用和剂量呈依赖性。因此,笔者认为,US 治疗胰腺炎不仅与抑制胰腺的外分泌功能有关,而且很可能是通过抑制 SO 的运动而发挥更大作用。笔者推测生理情况下,US 对 SO 的作用是双向的,即一方面直接作用于 SO 平滑肌抑制其收缩;另一方面通过神经体液因素介导其收缩,起激动作用,拮抗 US 对 SO 的直接作用,只是这种作用在生理情况下被其对 SO 的直接抑制作用所超过而被掩盖,并且随着剂量的增加抑制作用更显著。这一点临床医生在应用中都有体会;剂量大则效果好,原因应在于此。在膀胱引流式胰腺移植术后,US 对 SO 功能的抑制作用更加明显。此结果乃由于:胰腺移植时必然切断胰腺周围神经从而完全去除了神经因素,导致神经体液因素无法发挥作用,使 US 对 SO 功能的抑制更明显,这进一步表明 US 系通过神经途径对 SO 起激动作用,而只是在生理情况下这种作用较其对 SO 的直接抑制作用较弱而已。总之,SO 是一种复杂的神经平滑肌纤维结构,受神经体液调节。US 可以抑制 SO 运动。但具体作用途径和机制不明,有待下一步研究证实。

移植胰腺炎是影响胰腺移植预后的重要因

素,复发率极高。Stratta 等^[9]报道 19 例膀胱引流式胰腺移植术后发生了 43 次移植物胰腺炎,是术后严重的远期并发症。SO 功能失调是胰腺炎的主要病因之一^[10],胰腺移植后去神经支配的 SO 出现功能失调,胰液排出不畅,必然容易导致胰腺炎,US 不仅能够抑制胰腺的外分泌功能,而且对 SO 具有明显的抑制作用,这种作用在膀胱引流式胰腺移植术后更加显著,并呈剂量依赖性,因此,胰腺移植术后应用 US 可以有效降低 SO 基础压,改善胰液引流,必然有助于防治移植物胰腺炎,增加移植成功率。

参考文献:

- [1] 孙宏治,李航宇,高丽君,等. 加贝酯对犬胰腺移植后 Oddi 括约肌及外分泌功能的影响[J]. 胰腺病学 2006,6(4):219-222.
- [2] Matsumura T, Yada S, Miyoshi Y, et al. Effect of synthetic protease inhibitor on the sphincter of Oddi function in dogs [J]. Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi, 1991,88(10):2663-2670.
- [3] 李桂臣,原春辉,程颖,等. 膀胱引流式胰腺移植后 Oddi 括约肌运动变化的实验研究[J]. 中华外科杂志,2004,42(15):36-38.
- [4] Tsujino T, Komatsu Y, Isayama H, et al. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled trial [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005,3(4):376-383.
- [5] 秦仁义,王春友,邹声泉. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的实验及临床研究[J]. 中国普通外科杂志,2001,10(4):292-295.
- [6] Di Francesco V, Mariani A, Angelini G, et al. Effects of gabexate mesilate, a protease inhibitor, on human sphincter of Oddi motility [J]. Dig Dis Sci, 2002,47(4):741-745.
- [7] Yamasato T, Mori M, Mimura H, et al. Effects of gabexate mesilate (FOY) on the gallbladder, sphincter of Oddi and duodenum of the normal and gastrectomized dogs [J]. J Smooth Muscle Res, 1991,27(2):87-96.
- [8] Hirano K, Nakazawa S, Tomita T. Effects of gabexate, a protease inhibitor, on smooth muscle of guinea-pig stomach fundus [J]. Pharmacol Toxicol, 1995,76(2):102-106.
- [9] Stratta RJ, Sollinger HW, Groshek M, et al. Differential diagnosis of hyperamylasemia in pancreas allograft recipients [J]. Transplant Proc, 1990,22(2):675-677.
- [10] Lai KH. Sphincter of Oddi and acute pancreatitis: a new treatment option [J]. JOP, 2002,3(4):83-85.

《中华老年多器官疾病杂志》征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管,解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学学术期刊,创刊于 2002 年 6 月,双月刊,由王士雯院士任总编辑、国内多学科知名专家组成编委会。本刊已被评定为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),自 2004 年起(用刊为 2003 年)收入国家科技部中国科技论文与引文数据库(CSTPC)、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)、中文科技期刊数据库(全文版)、中国期刊全文数据库(CJFD)、《中国生物学文摘》和中国生物学文献数据库及“万方数据数字化期刊群”全文上网被《中国核心期刊(遴选)数据库》收录。得到了不少专家及有关期刊评审部门的肯定,受到了广大读者的欢迎,为老年医学工作者提供了一个良好的交流学术的平台。

本刊主要内容是交流老年心脏病和老年多器官疾病的诊治经验与教训,探讨老年病的发病机制和有效防治措施,重点报道我国在老年心脏病尤其是涉及多器官疾病的临床、基础和预防方面的最新成果和经验。努力推广老年心脏病和老年多器官疾病的新观点、新方法、新措施和新药物。

本刊设有以下栏目:专家述评、专题笔谈、临床研究、基础研究、论著摘要、经验交流、临床病例(理)讨论、综述、讲座、病例报告、学术动态及英文医学论文和摘要写作方法等。读者对象为广大从事医学特别是老年医学的临床、科研、教学工作者及保健人员。

编辑部地址:北京复兴路 28 号《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

邮编:100853 电话:010-88270497 / 68163229 传真:010-88270497 Email:zhlnldqg@yahoo.com.cn