

### 3 讨论

硫普罗宁(Tiopronin, 商品名: 凯西莱)的化学结构是 N-(2-巯基丙酰基)-甘氨酸, 为一种含游离巯基的甘氨酸衍生物, 具有巯基化合物的药理作用, 能够清除有害自由基, 络合金属离子, 是一个很好的抗氧化剂. 本研究显示, 硫普罗宁对胆石有一定的溶解作用. 主要依据以下几方面: (1) 硫普罗宁具有络合金属离子的作用. (2) 硫普罗宁具有清除自由基的作用. 大多数胆石均混合含有胆固醇及胆色素成分, 本试验所用胆囊结石经测定胆固醇含量为 77-98%. 对胆石结构的研究表明, 胆石表面比较坚硬和致密, 而内部则较为松散, 胆固醇结石和胆色素结石的外壳部分均表现为胆固醇结晶与胆色素钙颗粒同时存在, 构成片状结构. 由于硫普罗宁可溶解结石胆色素部分尤其是金属成分, 溶石 I 号可溶解结石胆固醇部分, 二者混合使用似更有利于结石的溶解. 在本研究中也证实了这一观点.

硫普罗宁作为直接溶石剂单独使用时, 结石减重率较低. 对胆石在不同溶剂中减重率的比较显示, 硫普罗宁与溶石 I 号混合液(1:3)对胆石的减重效果显著. 在溶石初始 48 h, 混合液组结石减重率显著大于其他组, 而 72 h 结石减重率比较显示, 混合液组与溶石 I 号组无显著差异. 提示硫普罗宁的加入使溶液穿透结石表层的能力有所增强, 进而促进了结石的溶解.

硫普罗宁在直接溶石治疗中, 可能起到黏膜保护作用. 大量基础和临床研究表明, 黏膜损伤在细胞和分子水平上与自由基有很密切的关系<sup>[4-5]</sup>. 巯基物质可以直

接或间接与氧自由基和活性亲电子物质反应, 具有清除自由基<sup>[6-7]</sup>、稳定细胞膜、保护线粒体结构等细胞保护作用<sup>[8]</sup>. 同时, 硫普罗宁在目前临床使用中安全性好, 无刺激性. 提示硫普罗宁有可能作为氧自由基清除剂, 在直接溶石治疗中, 可能起到黏膜保护作用. 目前对直接溶石药物的研究较多, 但多局限于体外或动物实验阶段, 主要是由于对局部黏膜的损伤较大, 难以用于临床, 如胆固醇结石溶解剂甲基叔丁基醚等. 硫普罗宁有望在溶石过程中起到黏膜保护作用, 从而减少溶石药物对局部黏膜的损伤. 但该药在临床应用时, 其使用方法, 用药剂量仍需进一步探讨.

### 4 参考文献

- 1 吴杰, 杨海斌, 李静仪, 宋一德, 刘刚. 国人胆囊结石的形态结构特征. 世界华人消化杂志 2003;11:1558-1562
- 2 朱友根, 周君富, 杨金禄, 彭芬英, 丁德云, 宋兆华, 蒋国祯. 一氧化氮等自由基与慢性胆囊炎伴结石的关系. 中华肝胆外科杂志 2001;7:164
- 3 岳志华, 孙会敏, 田颂九, 郭玉宁. HPLC-ELSD-UV 法同时测定人体胆结石中胆固醇、胆红素及各种胆酸的含量. 药物分析杂志 2004;24:310-331
- 4 张爱凤, 陈平圣, 李晓冰, 张丽达, 刘东风. 高压氧加自由基拮抗剂对大鼠肝脏基质金属蛋白酶-2 表达的影响. 世界华人消化杂志 2003;11:1909-1914
- 5 董满库, 崔彦, 周立艳, 施靖华, 王强, 王平, 吉敏, 李晓鸥. 山莨菪碱对肝脏缺血再灌注后氧自由基的影响. 世界华人消化杂志 2003;11:82-84
- 6 Cui PL, Yang ZX, Zhang L, Sun YL. Effects of sulfhydryl compounds on pancreatic cytoprotection in acute necrotic pancreatitis. *Chin Med J* 2003;116:57-61
- 7 崔培林, 杨昭徐, 张磊, 孙异临. 巯基物质对大鼠急性坏死性胰腺炎胰腺细胞保护作用. 中华急诊医学杂志 2003;12:170-172
- 8 梁丕霞, 吕栋, 李瑞军. 大鼠急性坏死性胰腺炎心肌组织中巯基物质的抗氧化作用. 世界华人消化杂志 2004;12:1724-1725

## 创伤应激对兔胆汁流量及血浆胃泌素、胰高血糖素含量的影响

李贤珍, 罗和生, 胡利明, 陈敏, 于皆平

李贤珍, 罗和生, 陈敏, 于皆平, 武汉大学人民医院消化内科 湖北省武汉市 430060  
 胡利明, 武汉大学人民医院肝胆外科 湖北省武汉市 430060  
 项目负责人: 罗和生, 430060, 湖北省武汉市武昌解放路 238 号, 武汉大学人民医院消化内科. loutang@public.wh.hb.cn  
 电话: 027-88041919-2134  
 收稿日期: 2004-08-25 接受日期: 2004-09-19

### 摘要

目的: 研究创伤应激兔胆汁流量、血浆胃泌素和胰高血糖素含量的变化及其关系.

方法: 行胆总管插管引流胆汁计量胆汁流量, 将兔双下肢钳断制备应激模型, 记录创伤应激前后胆汁流量的变化, 同时检测血浆胃泌素、胰高血糖素含量的改变.

结果: 创伤应激后兔胆汁流量较应激前明显增多(应激前后分别为  $2.12 \pm 0.24$  mL/20 min,  $3.01 \pm 0.36$  mL/20 min,  $P < 0.01$ ), 血浆胃泌素(GAS)、胰高血糖素(GL)含量升高(应激前后 GAS 分别为  $823.6 \pm 58.1$  ng/L,  $938.8 \pm 50.6$  ng/L,  $P < 0.01$ ; 应激前后 GL 分别  $106.3 \pm 5.4$  ng/L,  $202.0 \pm 6.7$  ng/L,  $P < 0.01$ ), 胆汁流量的变化与激素的改变一致.

结论: 创伤应激可使兔胆汁流量明显增多, 胃肠激素的变化可能是影响胆汁分泌和排出的重要因素.

李贤珍, 罗和生, 胡利明, 陈敏, 于皆平. 创伤应激对兔胆汁流量及血浆胃泌素、胰高血糖素含量的影响. 世界华人消化杂志 2004;12(10):2497-2498  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2497.asp>

## 0 引言

应激性溃疡的发生原因可归结为黏膜防御屏障功能下降和攻击因子作用加强,其具体发病机制尚未清楚<sup>[1]</sup>,其中胆汁反流可能是其发病的一个原因.各种形式的应激可引起体内多种胃肠激素的改变<sup>[2]</sup>,而胆汁的分泌和排出主要受激素的调节<sup>[3]</sup>,为此我们从胆汁排出量及相关激素变化加以探讨,进一步阐明胆汁反流的机制,为应激性溃疡的防治提供理论依据.

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 健康雄性日本大耳白兔15只(购自武汉大学实验动物中心),质量2-2.4 kg,采取自身对照,术前在实验室内饲养1 wk以适应环境,术前禁食24 h,自由饮水,室温下操作,50 g/L氯胺酮1 mL/kg耳缘iv麻醉成功后,取仰卧位固定,常规消毒、开腹,在十二指肠后方分离胆总管,用眼科剪在Oddi括约肌上方约1.5 cm处胆总管剪开一小口,用一根长约12 cm导管(硬膜外导管)将两端分别插向肝脏及十二指肠方向约0.5-1.0 cm,用0号无损伤丝线分别将两端固定,中间剩余部分引向体外在腹壁固定用于引流胆汁<sup>[4]</sup>,关腹包扎术口,放回笼中饲养,给予正常饮食,术后恢复1 wk见状态良好用于实验.采取双下肢股骨钳断法造成急性创伤应激<sup>[5]</sup>,实验前禁食12 h,自由饮水,实验均在同一环境温度下(25℃)上午08:00进行,实验前将外置导管从中剪断,将肝脏方向引流管接5 mL注射器内,胆汁直接引流至注射器内计量,在清醒状态下将兔双后肢膝关节以上钳断,不作任何处理,创伤前引流胆汁20 min作自身对照,计量后由十二指肠方向导管缓慢注入以保证胆汁酸的肠肝循环<sup>[6]</sup>,引流结束时由耳缘静脉抽血3 mL注入含100 g/LEDTA Na 30 μL和抑肽酶20 μL的预冷试管中混匀,4℃离心取血浆放-20℃保存<sup>[7]</sup>,创伤后即刻开始引流胆汁20 min,计量胆汁流量,引流结束时抽血,处理同上.

**1.2 方法** 以放免分析法检测血浆胃泌素、胰高血糖素,其放免试剂盒购自北京华英生物技术研究所,采用GC-911-γ-放免计数器(中国科技大学实业总公司生产),由专职人员严格按说明书操作,质控均符合要求.

**统计学处理** 所有结果采取mean±SD表示,SPSS 11.5 统计分析软件

## 2 结果

创伤应激后胆汁流量明显升高,血浆胃泌素、胰高血糖素含量增加,差异具有显著性意义;应激后胆汁流量的变化和激素的升高一致.( $P < 0.01$ ,表1).

表1 创伤应激前后各项指标变化 (mean±SD)

指标	应激前	应激后
胆汁流量(ml/20min)	2.12±0.24	3.01±0.36 <sup>b</sup>
胃泌素(ng/L)	823.6±58.1	938.8±50.6 <sup>b</sup>
胰高血糖素(ng/L)	106.3±5.4	202.0±6.71 <sup>b</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 应激前.

## 3 讨论

胆汁分泌和排出受到多种因素的影响,如环境、温度、进食等外部因素,我们是在同一环境温度下进行并且在实验前均禁食12 h,基本排除了环境的变化对胆汁分泌和排除的影响;实验采取胆总管插管同时保证胆汁的肠肝循环及胆汁酸的总量,对其生理功能的影响非常小,同时手术后恢复1 wk动物生存状态良好,手术创伤对本实验结果的影响很小;不同形式的应激对机体造成的影响可能不同,我们通过钳断下肢的方法造成急性创伤应激标化了应激条件,排除其他应激因素的干扰.我们观察到创伤应激后胆汁排出量增加,且与激素水平变化一致.

胃泌素是主要调节胆汁分泌的物质之一,他可以通过血液循环直接作用于肝细胞引起胆汁分泌,也可先引起胃酸分泌,由胃酸作用于十二指肠再释放促胰液素而起作用<sup>[8]</sup>,多种应激方式均可引起胃泌素和胰高血糖素增高,我们实验结果显示,创伤应激后胃泌素和胰高血糖素明显增加,与胆汁流量的增加一致,考虑胃泌素增加促进肝胆汁分泌从而增加胆汁流量.胰高血糖素主要作用肝细胞,其利胆作用是由cAMP介导的<sup>[9]</sup>.分析认为创伤应激时胆汁流量的增加可能与胰高血糖素的增加有关.

总之,创伤应激时胆汁流量明显增加,而胆汁流量的变化可能主要受影响胆汁分泌和排出的胃肠激素调控;胆汁流量的增加可能加重胆汁反流,反流到胃中的胆汁破坏黏膜屏障引起胃黏膜损伤促进溃疡的发生<sup>[10]</sup>.为此,临床在预防应激性溃疡的发生过程中可通过减少胆汁排出或早期使用抗胆汁的药物.

## 4 参考文献

- 符建平,许建衡.应激性溃疡的发病机制和预防.汕头大学医学院学报 2002;15:114-118
- 梁丕霞,杨昭徐,张绍东,吴建中.大鼠应激性溃疡与胃泌素、胰高血糖素和生长抑素的相关性研究.首都医学院学报 1995;16:287-289
- 李新平,欧阳克清,蔡绍哲.胆汁分泌与排出的调节.世界华人消化杂志 2001;9:1066-1070
- 孙武权,吴嘉容,沈建雄,郑凤胡.推拿对家兔胆汁分泌影响的实验研究.按摩与导引 2002;18:19-20
- 刘靖,李兆申,许国铭.创伤急性期血浆内CCK-8, VIP, SS, GAS含量的变化.上海医学 2000;23:293-295
- 贲卉,朱元根,龚传美.耳-体穴电针对大鼠胆汁分泌的影响及其体液调节机制的研究.中国针灸 1997;1:39-42
- 翟惠敏,李亚洁,陈光忠,罗炳德,赵卫东,尹东.湿热复合创伤应激对兔血浆胰高血糖素含量的影响.南方护理学报 2002;9:62-64
- 朱元根,贲卉,王昕,张仲前.耳-体穴电针对大鼠十二指肠组织中胃泌素含量的影响及其促进胆汁分泌的作用.针刺研究 2000;25:272-274
- Gradilone SA, Garcia F, Huebert RC, Tietz PS, Larocca MC, Kierbel A, Carreras FI, Larusso NF, Marinellu RA. Glucagon induces the plasma membrane insertion of functional aquaporin-8 water channels in isolated rat hepatocytes. Hepatology 2003;37:1435-1441
- 杨鸿,侯家玉.胆汁反流致慢性萎缩性胃炎的实验研究.北京中医药大学学报 2001;24:26-29