论著

文章编号:1000-5404(2007)20-1958-03

犬 Oddi 括约肌狭窄后肌电改变的实验研究

李宝山[1],李海林[1],李智华[1],刘永康[1],禹建峰[1],徐世荣[2] ([1]第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所,重庆 400038;[2]重庆大学生物力学与组织工程教育部重点实验室,重庆 400044)

提 要:目的 探讨犬 Oddi 括约肌(sphincter of Oddi, SO)狭窄后其肌电活动的改变。**方法** 禁食 16~18 h 成年杂种犬全麻后,经过机械性损伤 SO 致其狭窄,术毕饲养,4 周后再次全麻下行 SO 肌电测量。最后切取 SO 进行病理检查。**结果** 实验组术后 4 周肝功能 TBIL、DBIL 明显高于术前,超声测量胆总管管径大于术前,病理检查发现括约肌组织纤维化,而对照组均无明显变化。与对照组相比,实验组快波和慢波幅度均明显下降。**结论** SO 狭窄模型成功建立;狭窄后其电生理发生明显改变:快波和慢波幅度均下降。

关键词: Oddi 括约肌;狭窄;Oddi 肌电测量

中图法分类号: R322.4;R337.5;R575.702 **文献标识码:** A

Myoelectric activities after stenosis of sphincter of Oddi in dogs

LI Bao-shan[1], LI Hai-lin[1], LI Zhi-hua[1], LIU Yong-kang[1], YU Jian-feng[1], XU Shi-rong[2] ([1]Department of Hepatobiliary Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, [2]Key Lab for Biomechanics Tissue Engineering of Ministry of Education, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

Abstract: Objective To explore the effect of sphincter of Oddi (SO) stenosis on myoelectric activities in dogs. **Methods** After fasted for 16 - 18 h, the adult mongrel dogs were anesthetized and mechanically damaged by surgery to make stenosis of sphincter of Oddi. Sphincter of Oddi electromyography (SOE) was used to detect electrophysiology at postoperative 4th week when the dogs were under general anesthesia. Then, the SO was resected for pathologic analysis. **Results** In the dogs of SO stenosis, liver function such as TBIL, direct bilirubin was higher and the diameter of CBD by ultrasonograph was larger than preoperative ones. The fibrosis of SO was observed pathologically. However, in the control dogs, no obvious changes were found in liver function, CBD diameter as well as SO status. The voltage amplitude of slow waves and spikes in the experimental dogs decreased compared with control ones. **Conclusion** The model of SO stenosis was established successfully. SO stenosis caused significant electrophysiologic changes.

Key words: sphincter of Oddi; stenosis; sphincter of Oddi electromyography

Oddi 括约肌(sphincter of Oddi,SO)是位于胆管、胰管和十二指肠结合部位的神经肌肉复合体,是胆汁和胰液的最终流出道。Oddi 括约肌功能失调或障碍(sphincter of Oddi dysfunction, SOD)是目前临床上困扰着患者和医生的一种常见疾病,是胆囊切除术后腹痛的主要原因,是胆道疾病、胰腺疾病及胃肠道疾病发生的重要诱因之一,也是一些胆石症患者行内镜下括约肌切开(endoscopic sphincterectomy, EST)及胆肠吻合术的主要原因。近有学者建议将其分为 SO 狭窄和 SO 功能紊乱两种情况[1]。前者为括约肌的部分或全部狭窄,由慢性炎症和纤维化所致;后者为括约肌高压带的周期性功能阻滞,是括约肌痉挛、肥大或去神经所致。在实践中二者很难区分,统称 SOD。肌电测量是 SO 研究的新方法,但由于过去采用针刺式电极,其操作难度和损伤性限制了其在临床的应用,本所前期自行研制黏膜接触式电极在犬上测得了比较满意的肌电图形后[2],由于其微创性和稳定性,使其在临床上看到了很好的应用前景。本实验通过人为机械性损伤,模仿临床 SO 狭窄产生机制,制作成了犬 SO 狭窄模型,探讨器质性狭窄后电生理的改变,总结规律,为临床 SOD 的鉴别诊断提供依据。

基金项目:高等学校重点实验室访问学者基金[重庆大学校科字[2003]76]
Supported by the Research Funds for Visiting Scholars in Key Lab of Colleges and Universities (Chongqing University [2003]76)

作者简介:李宝山(1976-),男,天津市静海县人,硕士研究生,主治医师,主要从事 Oddi 括约肌及胆道动力学和电生理方面的研究。电话:(023)68773078; E-mail: lbs_783@163.com

通讯作者:李智华,电话:(023)68754373

收稿日期:2007-01-16;修回日期:2007-03-20

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　动物　健康成年杂种犬 16 只，雌雄不限，体质量（12.22 ± 0.71）kg，由第三军医大学实验动物中心提供。完全随机分为实验组和对照组，每组 8 只。

1.1.2　仪器　自制的损伤工具由 ERCP 造影管不规则缠绕铜丝改制。Oddi 肌电测量（sphincter of Oddi electromyography，SOE）系统：自制黏膜接触电极由小儿三腔静脉插管及银丝制成[2]；RM6240 型多道生理信号采集处理系统：成都仪器厂提供。

1.2　方法

1.2.1　动物模型的建立[3]　采用自制损伤工具插入实验组实验犬胆道后人为机械性损伤 SO（模拟排石过程）制作狭窄模型。以彩超检测胆管管径变化，定期化验肝功能胆红素的改变，最后通过病理检查验证模型的成功，通过光镜下将 SO 纤维化程度分轻、中、重三度[3,4]。以中度为纳入标准，轻度和重度予以剔除。

1.2.2　肌电活动的记录　SO 肌电记录的方法和原理[5]：黏膜接触电极采集到的肌电信号，传入 RM6240 型多通道生理仪，然后进入计算机，经专门用于胃肠肌电信号采集处理的软件系统处理后储存。参数设定为：扫描速度 1 s/div、灵敏度 200 μV、时间参数 1 s、滤波频率为 30 Hz。肌电图形最后经带通 10 ~ 30 Hz 数字滤波处理。记录方法：电极插入 SO 后，先置于胆总管内，然后缓慢向十二指肠方向拖出，直至找到最佳部位开始肌电记录。记录指标：SO 肌电图形的慢波和快波的波形、各自的频率和幅度。每只动物记录时间为 60 min。

1.3　统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 10.0 软件进行 t 检验。

2　结果

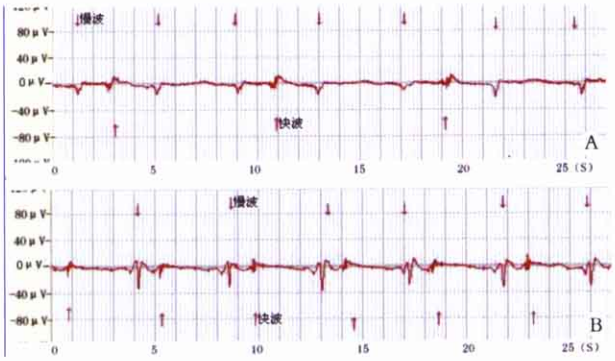
所有实验犬术后存活，未出现胆漏、十二指肠漏等严重并发症出现，能正常进食，自由活动，体质量无明显改变。

2.1　犬 SO 狭窄模型的结果[3]

实验组彩超测量胆总管管径，术后 4 周较术前扩张；肝功能总胆红素和直接胆红素，术后 4 周较术前明显升高；光镜下 SO 内炎性细胞浸润，平滑肌组织排列紊乱，有较多的胶原纤维和结缔组织，8 条实验犬均达到中度纤维化标准。而对照组胆管直径和胆红素术后 4 周与术前无明显改变，SO 病理检查见平滑肌排列整齐，无明显纤维化。

2.2　SO 肌电记录

实验组和对照组均测得两种波形，分别命名为快波和慢波[2]。实验组 SOE 快波幅度（22.63 ± 13.45）μV 与对照组（54.88 ± 16.23）μV 相比幅度降低（$P < 0.05$）；实验组慢波幅度（21.50 ± 12.04）μV 与对照组（38.25 ± 12.02）μV 相比幅度降低（$P < 0.05$）。实验组快波频率（13.19 ± 4.82）次/min 与对照组（10.92 ± 4.36）次/min 相比无明显差异（$P > 0.05$）；实验组慢波频率（16.31 ± 1.66）次/min 与对照组（16.98 ± 2.47）次/min 相比无明显差异（$P > 0.05$），见图 1。



A：实验组；B：对照组

图 1　肌电图形

3　讨论

SO 是具有精细分工的肌性结构，具有调节胆囊充盈、控制胆汁排出及维持胆道系统正常压力等功能。完整的 SO 结构和正常的运动对调节胆汁分泌、预防胆道感染是至关重要的。SO 狭窄的病因机制是由于胆总管炎症或小结石的长期刺激，排石过程或胆道探查操作粗暴通过乳头等引起局部损伤、纤维化导致括约肌狭窄，使其动力功能障碍、胆汁和胰液引流不畅、胰胆管内压增高而出现上腹疼痛症状[6]。在 SOD 的治疗上，SO 器质性狭窄往往需要行 EST、球囊扩张或胆肠吻合手术[7,8]，而 SO 功能紊乱往往能通过药物治疗得到缓解[9]。随着内镜下 SO 测压及 SO 肌电记录技术的发展与进步，对其生理及病理生理状态下的活动开始有了一定的认识，而且随着对良性疾病行 EST 或胆肠吻合术后返流液具有潜在的促癌活性的逐渐认识，如何准确的鉴别 SO 狭窄和 SO 功能紊乱，以及尽可能的保留 SO 的结构和功能完整成为 SOD 诊断和治疗的难题。由此可见如何鉴别二者有重要的临床意义，SO 肌电测量是我们研究的一个重要方向。

本研究根据临床 SO 狭窄发生的机制，通过自制损伤工具人为机械性损伤 SO 制作狭窄模型，贴近临床 SO 狭窄发生机制。通过术后 4 周与术前相比，胆总管发生了扩张，血清总胆红素和直接胆红素升高；病理检查显示 SO 发生明显的纤维化。从影像学、实验室检查和病理验证了模型的成功。本模型简便易操作，重复性好，是用于本课题实验的稳定可靠的研究平台。

在犬 SO 狭窄模型的基础上，我们分别测量了实验组和对照组 SO 肌电，均测量到了稳定的快波和慢波，实验组 SOE 快波和慢波与对照组相比幅度均缩小（$P < 0.05$），而两组快波和慢波频率无明显差异（$P > 0.05$）。我们推测，SO 发生器质性狭窄后，发生纤维

化、疤痕化、结构紊乱，由于结构的改变，细胞的直径、细胞的电阻、细胞周围的环境和相邻细胞之间的直接电联系发生了改变，细胞膜对 Na^+ 的通透性和 Na^+ 平衡电位有可能发生了改变，故其阈电位和动作电位的幅度也随之改变。

本研究所前期在 SO 功能紊乱方面的成果显示：作为 SO 功能紊乱的常见原因之一，迷走神经干切断后 SO 肌电表现为慢波幅度增加，快波幅度无明显变化，快慢波的频率无明显变化[5]。通过本实验狭窄组、对照组和前期迷走神经干切断组的肌电比较发现：SO 狭窄和 SO 功能紊乱在临床表现、影像学和肝功能方面没有明显差别，但在肌电波形上存在一些特异性的差别，SO 狭窄肌电波形改变的原因在于 SO 结构的改变，而 SO 功能紊乱肌电的变化在于神经-体液的调节[5,11,12]，这为我们临床 SOD 进行鉴别诊断提供了实验依据。

本研究在 SO 狭窄模型的基础上对 SO 肌电变化做了一些初步探讨，但如何进一步改进电极工艺，使肌电测量更加稳定以及各肌电波形的生理意义和机制有待于进一步深入研究。

参考文献：

[1] Prajapati D N, Hogan W J. Sphincter of Oddi dysfunction and other functional biliary disorders: evaluation and treatment[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2003, 32(2): 601-618.

[2] 陈 飞，李虎城，李智华，等. 犬 Oddi 括约肌肌电的研究[J]. 消化外科，2006，5(2)：125-128.

[3] 李宝山，李智华，刘永康，等. 犬 Oddi 括约肌狭窄模型的建立及其胆道动力学的变化[J]. 中华消化外科杂志，2007，6(3)：216-219.

[4] 赵建国，全卓勇，彭开勤，等. Oddi 括约肌病变的临床与组织学研究[J]. 中华普通外科杂志，2005，20(5)：298-300.

[5] 禹建峰，李智华，李晓武，等. 犬双侧迷走神经干切断术对 Oddi 括约肌肌电的影响[J]. 消化外科，2006，5(3)：211-214.

[6] 温德才，郭仁宣，耿建利，等. Oddi 括约肌狭窄的诊断方法(附 27 例报告)[J]. 中华肝胆外科杂志，2002，8(8)：500-502.

[7] Geenen J E, Hogan W J, Dodds W J, *et al*. The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter-of-Oddi dysfunction[J]. N Engl J Med, 1989, 320(2): 82-87.

[8] 李宝山，李智华. Oddi 括约肌运动调节与功能障碍的诊断和治疗[J]. 局解手术学杂志，2007，16(2)：125-126.

[9] Staritz M. Pharmacology of sphincter of Oddi[J]. Endoscopy, 1988, 20(Suppl 1): 171-174.

[10] Parodi J E, Zenilman M E, Becker J M. Characterization of substance P effects on sphincter of Oddi myoelectric activity[J]. J Surg Res, 1989, 46(5): 405-412.

[11] 李虎城，董家鸿，胡志安，等. 奥曲肽对 Oddi 括约肌肌电活动的影响[J]. 消化外科，2004，3(1)：54-57.

[12] 禹建峰，李智华，李晓武，等. 犬双侧迷走神经干切断术对胆道动力学的影响[J]. 第三军医大学学报，2006，28(11)：1173-1175.

(编辑 栾 嘉)

(上接 1957 页)

讨论

垂体腺瘤是最多见的一种垂体肿瘤，根据其侵犯周围组织的情况可分为侵袭性和非侵袭性两类。从临床表现、影像学检查、术中所见以及病理学的大体检查可以确认肿瘤是否为侵袭性[1]。症状和体征与局部肿块的影响、侵袭性生长和功能障碍有关，随着复发次数的增加和癌变的出现，最后出现内分泌紊乱。侵袭性垂体腺瘤多数为膨胀性生长并侵犯到周围组织，包括脑膜和周围骨性组织以及神经血管；瘤组织坏死、卒中、囊变发生率明显高于非侵袭性垂体腺瘤。侵袭性腺瘤术后复发率高，这与侵袭性腺瘤很难作完全切除，术后残余的肿瘤组织很快重新长出有关。本例尽管已是第 3 次复发、肿瘤体积巨大，但多年中肿瘤均未出现远处转移。手术中可见肿瘤有部分包膜存在，瘤组织有明显的出血、坏死、囊性变表现；影像学检查显示肿瘤已侵及蝶窦和筛窦；临床有视神经压迫症状。根据以上特征性表现，作者认为，应将此例视为具有潜在恶性的侵袭性腺瘤。虽然垂体肿瘤总体核分裂指数都比较低，Ahmed 等[1]报道发现几乎所有病例，随着复发次数的增加，有细胞异型和核分裂活跃的趋势。当然也有少数腺癌中只有少数核分裂相[2]。本病例组织像上的最大特点是细胞有明异型性和明显的核分裂相，这在腺瘤中是非常少见的图像，即其细胞学表现有明显的非典型特征，结合其上述侵袭性表现并复习相关文献将其诊断为侵袭性非典型腺瘤是合适的。目前公认的增殖性标记是 KI-67/MIB-1 和 P53 蛋白。在垂体腺瘤向垂体腺癌转化过程中，KI-67/MIB-1 和 P53 基因表达增强，本例经多次反复 Ki-67 和 P53 免疫标记，均未见阳性出现，这一点也可用侵袭性非典型腺瘤解释。

总之，在诊断垂体腺癌时，除远处转移外，没有更加特异的参数。但是一些非典型的形态学特点，如肿瘤体积巨大、核分裂活跃、高 KI-67/MIB-1 增殖指数和 P53 蛋白聚集，都对鉴别出垂体组织中那些潜在侵袭和可能有恶性生物学行为的肿瘤有帮助。

关键词：侵袭性非典型垂体腺瘤

中图法分类号：R736.4 **文献标识码**：B

参考文献：

[1] Ahmed M, Kanaan I, Alarifi A, *et al*. ACTH-producing pituitary cancer: experience at the King Faisal Specialist Hospital & Research Centre[J]. Pituitary, 2000, 3(2): 105-112.

[2] Ragel B T, Couldwell W T. Pituitary carcinoma: a review of the literature[J]. Neurosurg Focus, 2004, 16(4): E7.

(编辑 张大春)