维普资讯 http://www.cqvip.com

乌司他丁治疗急性坏死性胰腺炎的实验研究

方立峰 （郑州市第一人民医院消化科，河南 郑州 450004）

［摘 要］ **目的** 探讨乌司他丁治疗急性坏死性胰腺炎的作用，为临床治疗急性坏死性胰腺炎提供参考依据。**方法** 健康的SD大鼠60只，雌雄各半，随机分为假手术组（A组）、未处理组（B组）和急性坏死性胰腺炎乌司他丁治疗组（C组），每组20只。三组动物模型建立后分别于1 h、6 h、10 h从下腔静脉抽血1 mL。10 h时后处死大鼠，比较各组不同时间血清淀粉酶（AMY）、肿瘤坏死因子（TNF-α）及病理组织学的变化。**结果** C组分别与A、B组比较，血清AMY、TNF-α及病理组织学方面均有显著性差异。**结论** 乌司他丁能有效地抑制胰酶和细胞因子的分泌、释放，可显著改善急性坏死性胰腺炎的预后。

［关键词］急性坏死性胰腺炎；乌司他丁；动物模型
［中图分类号］R657.5；R453 ［文献标识码］A ［文章编号］1672-5042（2008）04-0247-02

Laboratory research of ulinnastatin used in acute necrotic pancreatitis

FANG Li-feng (Department of Gastroenterology, the 1st People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou Henan 450004, China)

Abstract: Objective To explore the treatment of ulinastatin in acute necrotic pancreatitis. **Methods** Totally 60 healthy Sprague-Dawley(SD) rats were randomly divided into 3 groups: group A, sham operation; group B, acute necrotic pancreatitis with no treatment; group C, acute necrotic pancreatitis treated with ulinastation. The changes of AMY, TNF-α and pathohistology in the postcava blood drew in different time were compared among 3 groups. **Results** AMY, TNF-αand pathohistology in group C were significantly different from those in group A and B. **Conclusion** Ulinnastation could markedly improve the prognosis of acute necrotic pancreatitis.

Keywords: acute necrotic pancreatitis; ulinnastation; animal model

急性坏死性胰腺炎（ANP）是临床常见急腹症，系胰腺消化酶被激活所引起的自身消化性疾病，是急性胰腺炎中难以治疗的一种危重类型，病情凶险、并发症多、死亡率高。尽管近年来在国内外学者的共同努力下，有关ANP的基础和临床研究取得了较大的进展，ANP的死亡率和并发症发生率有了明显下降，但其病因复杂而发病机制至今仍未完全阐明，因此目前尚无对ANP有特异疗效的药物。乌司他丁（ulinastatin，尿抑制素）是从人尿中提取的精制糖蛋白，有抑制胰蛋白酶、弹性蛋白酶、纤溶酶等蛋白水解酶及透明质酸酶、淀粉酶、脂肪酶等糖类和脂类水解酶的作用，目前已应用于临床[1-2]。本实验拟通过动物实验观察乌司他丁对急性坏死性胰腺炎的治疗作用。

1 材料与方法

1.1 动物分组及模型制作

健康的SD大鼠60只，雌雄各半，随机分成3组，每组均为20只。A组为假手术组，仅行剖腹术，术中翻动胰腺，但未患ANP，体重为（308.7±12.4）g；B组为患ANP但未治疗组，体重为（317.1±9.7）g；C组为ANP乌司他丁静脉注射治疗组，体重为（315.7±10.9）g。

采用0.2%戊巴比妥钠40 mg/kg麻醉动物后开腹，无创伤性动脉夹夹闭肝门区胆管，向胰管内注射5%牛磺胆酸钠，5 min后可见整个胰腺出现明显充血、水肿、片状出血，证实ANP动物模型已建立成功，移去小动脉夹，作如下处理：B组，缝合腹部伤口，未再作特殊处理；C组动物模型建立后5 min，向门静脉内注射乌司他丁10 000 IU/kg。三组动物模型建立后分别于1 h、6 h、10 h从下腔静脉抽血1 mL。10 h时后处死大鼠，观察基本病理变化，留取胰腺组织标本HE染色行病理检查。

1.2 检测指标及方法

血清淀粉酶的检测：取血清样品待测液，经淀粉-碘比色法分别测定660 nm波长下测定管（加入血清样品）和对照管（不含血清样品）的吸光度，计算淀粉酶活性。TNF-α活性的测定：取血浆样品待测液，通过大鼠TNF-α定量ELLSA试验盒，建立标准曲线，在492 nm波长处测定吸光度，计算TNF-α的活性。

1.3 统计学方法

采用SPSS11.5软件包建立数据库进行处理，所有数据均以$\bar{x}\pm s$表示，三组不同时间的检测值采用单因素方差分析进行比较。

2 结果

2.1 血清淀粉酶测定

患急性坏死性胰腺炎1 h后B、C组的血清淀粉酶显著高

［作者简介］方立峰（1962-），男，江苏省沛县人，副主任医师，主要从事消化性疾病方面的研究。电话：13838149916，E-mail：fanglifeng@sina.com

［收稿日期］2008-04-01 ［修回日期］2008-05-15

维普资讯 http://www.cqvip.com

于A组,但B、C两组比较无差异。6 h后B、C两组淀粉酶仍高,但C组显著低于B组。10 h后B、C两组淀粉酶仍高,C组仍然显著低于B组。血清淀粉酶的检测结果见表1。

表1 三组不同时间血清淀粉酶变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	1 h	6 h	10 h
A组	20	123.3±41.4	151.4±31.2	141.6±3.2
B组	20	675.7±71.8*	949.1±43.8*	1128.9±73.3*
C组	20	513.2±41.9*	512.6±53.4*#	604.5±68.1*#

*:与A组比较,$P<0.01$;#:与B组比较,$P<0.01$

2.2 肿瘤坏死因子活性

患ANP后1 h,B、C组的TNFα显著高于A组,但B、C两组比较无差异。6 h后B、C两组TNF-α仍高,但C组显著低于B组。10 h后B、C两组TNF-α仍高,C组仍然显著低于B组。血清TNF-α的检测结果见表2。

表2 三组不同时相TNF-α变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	1 h	6 h	10 h
A组	20	21.6±3.2	53.5±5.6	45.6±3.8
B组	20	128.9±13.3*	150.4±21.5*	1109.9±72.3*
C组	20	105.5±8.1*	70.9±4.4*#	74.5±68.1*#

*:与A组比较,$P<0.01$;#:与B组比较,$P<0.01$

2.3 病理学检查

正常大鼠(A组)微量淡黄色腹水,无胃肠扩张及胰腺的皂化改变。坏死性胰腺炎时(B组)出现大量淡红色腹水,胃肠扩张明显,可见大量皂化斑,胰腺广泛充血出血,灶状坏死。经乌司他丁治疗后(C组)淡红色腹水减少,只有轻度的胃肠扩张和少量皂化改变,胰腺出血和坏死情况减轻(表3)。

表3 各组大鼠腹腔内及胰腺病理变化

组别	腹水情况	胃肠扩张	皂化改变	胰腺病变情况
A组	微量淡黄色腹水	无	无	无
B组	大量淡红色腹水	极度	大量	广泛充血出血,灶状坏死
C组	少量淡红色腹水	轻度	少量	片状充血、水肿,少许坏死

3 讨论

急性坏死性胰腺炎是一种全身炎症反应过程,首先是胰蛋白酶被激活,之后再激活其它酶,由于胰酶的大量释放,导致胰腺及周围组织坏死,坏死组织及大量有毒物质经吸收后会引起全身剧烈的炎性反应。自Aubert(1857年)首次报道胰腺炎及其并发症,对此一直采用内科治疗,直到1886年Senn才开始主张手术治疗。由于手术后反而增加急性胰腺炎死亡率,药物制剂进步,治疗效果满意又转向内科治疗[3]。张圣道提出针对胰腺炎的个体化治疗方案,取得较满意的效果[4]。乌司他丁是从健康男性新鲜尿液中分离纯化出的一种精制糖蛋白,是一种高效的广谱的酶抑制剂,抑酶作用优于抑肽酶。乌司他丁除对胰蛋白酶、弹性蛋白酶、脂肪酶有抑制作用外,还能稳定溶酶体膜、清除氧自由基、抑制炎性递质的释放,并有效防治由此导致的全身炎性反应综合征和多器官功能障碍综合征[5]。

本研究在ANP动物模型建立后,血清淀粉酶明显升高,而给予乌司他丁治疗后则明显降低,与未处理组比较,具有显著性差异,说明乌司他丁可有效地抑制胰酶的分泌和释放。发生ANP时,由于白细胞大量激活,释放大量的炎性介质以及细胞因子进入血循环,触发炎症介质的瀑布样级联反应,从而迅速发展成为全身炎症反应综合征和多器官功能衰竭。乌司他丁用于ANP后,可抑制炎性介质和细胞因子的释放,从而减轻ANP后全身炎症反应并预防多器官功能损害。TNF-α即为其中一种较重要的内源性致热源,能引起全身的代谢紊乱和各种类型的细胞免疫反应。同时,它也是多种细胞因子释放的启动因子,可引起扳击样效应[5-8]。而乌司他丁能有效降低TNF-α活性,促进机体修复,具有保护器官作用。本研究结果表明,乌司他丁能有效地抑制胰酶和细胞因子的分泌、释放,能显著改善ANP的预后。

[参考文献]

[1] 任于晗. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的临床疗效分析[J]. 安徽医药,2006,10(11):826-827.

[2] 熊 斐,林垂富. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的疗效观察[J]. 中国现代医学杂志,2004,14(6):105-106.

[3] 孙 宇,彭宝岗. 乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的疗效对比研究[J]. 临床医学,2003,23(3):13-14.

[4] 张圣道. 重症急性胰腺炎"个体化治疗方案"评估[J]. 临床外科杂志,2004,12(1):18-19.

[5] 王魁彬,郭 玲. 乌司他丁治疗急性重症胰腺炎疗效观察[J]. 中国误诊学杂志,2007,7(2):246.

[6] Bhatia M,Brady M,Shokuhi S,et al. Inflammatory mediators in acute pancreatitis[J]. J Pathol,2000,190(2):117-125.

[7] Pereiaslov AA,Chuklin SM,Posivnych MM. Pathogenesis and treatment of hemocoagulation disorders in an acute necrotic pancreatitis[J]. Klin Khir,2006,(10):26-29.

[8] 胡启建,陶良红. 老年重症急性胰腺炎35例诊治体会[J]. 局解手术学杂志,2007,16(1):39.

(编辑:郭光金)