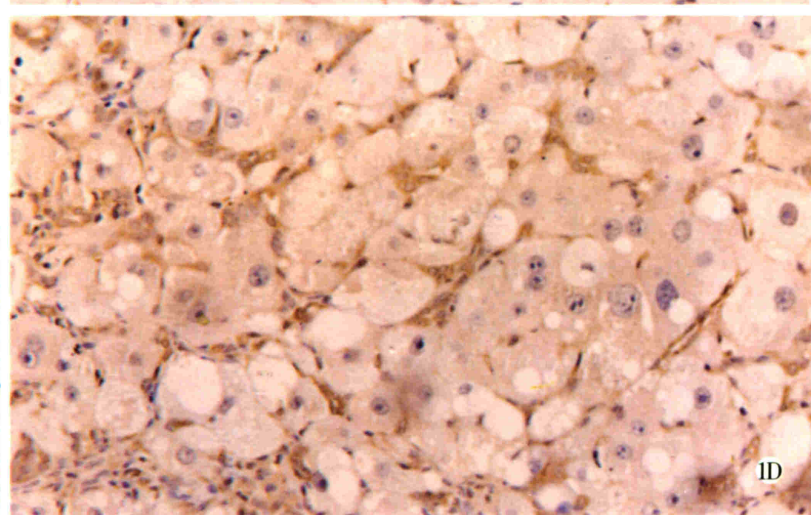
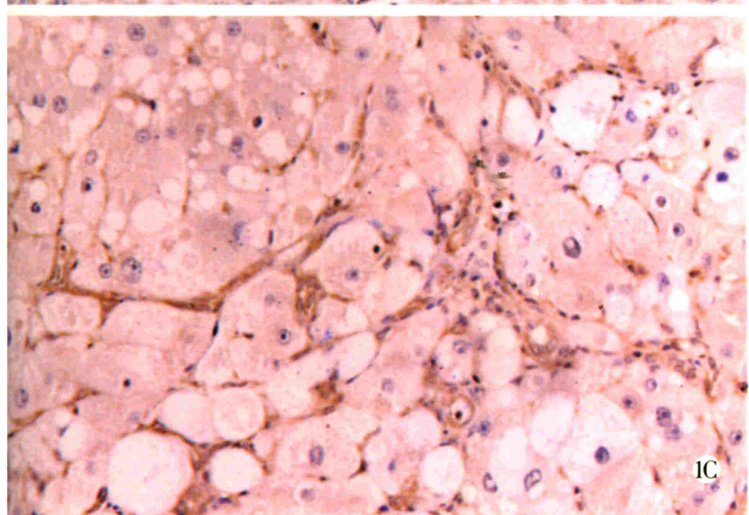
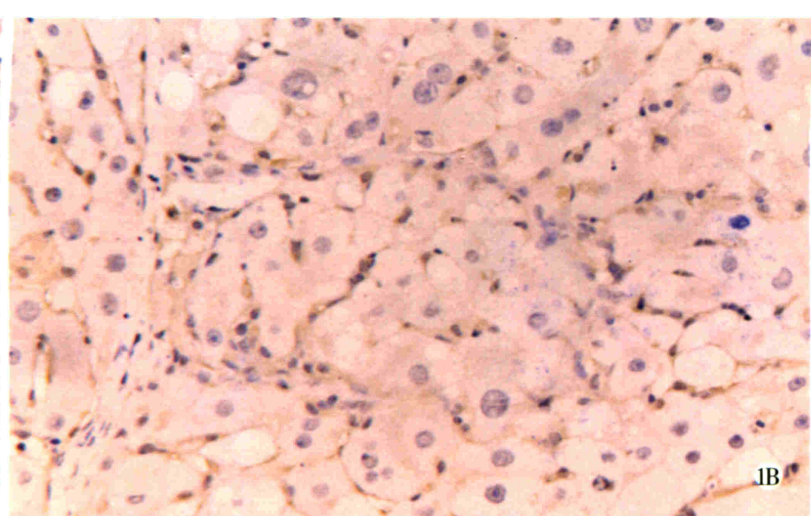
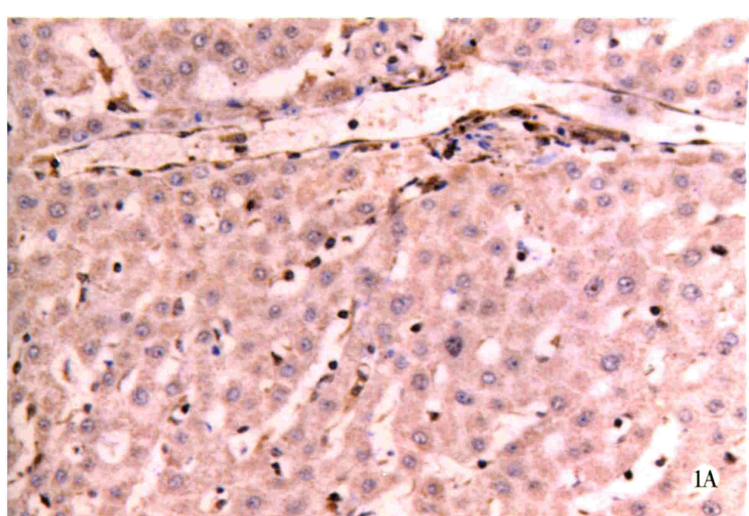


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (Volume 11 Number 6)



6/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑
潘伯荣
总编辑
马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®,
Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®
Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/
Excerpta Medica 收录. 2001 年 JCR® 报告 WJG 影响因子
1.445. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/
Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告:
世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (总第 110 期)

述 评

689 肝脏胶原蛋白检测进展与评析 刘成海

病毒性肝炎

693 甲型肝炎减毒活疫苗(LA-1 株)大规模免疫长期效果观察 龚健,李荣成,徐志一,江世平,罗东,杨进业,李艳萍,陈修荣,黄贵彪,凌文武,韦光武,汪莹怡

697 HCV-Fc 融合基因疫苗真核表达载体的构建及表达 冯志华,王全楚,周永兴,郝春秋,聂青和

701 胸腺肽 $\alpha 1$ 对慢性乙型肝炎患者免疫系统的影响 段国荣,聂青和,周永兴,王全楚,田长印,刘拉羊,薛红安

705 蛋白激酶 C 对肾小球前小动脉平滑肌细胞 I 型 IP_3 受体表达影响 王静艳,刘沛,韩峰

肝 癌

708 抗肝癌单链免疫毒素基因修饰的 PBMCs 在动物体内的抑瘤作用 程虹,刘彦仿,张惠中,沈万安,张菊,张静

712 经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗肝癌 31 例 钱国军,陈汉,吴孟超

716 大鼠肝细胞癌形成过程中 MMP-2mRNA 的表达及应用 BB-94 的影响 张志,方石岗,高毅,蒋泽生,孙尔维

基 础 研 究

719 西安酒精性肝病流行病学 鲁晓岚,陶明,罗金燕,耿燕,赵平,赵红莉

723 蛋白激酶 C 在肝细胞缺氧预处理中的作用 单毓强,高毅,王瑜,潘明新

726 肝硬化不同病期 ET-1, NO 对离体肝脏血流动力学的调节作用 姚冬梅,姚希贤,杨川杰,冯志杰,房红梅,高军萍

730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才

733 环氧合酶-2 反义核酸对人胆管癌细胞增生的影响 吴高松,武小勇,邹声泉,裘法祖

737 ONO-3403 对胆囊收缩素刺激的大鼠胰腺外分泌的影响 陈少夫,刘维新,山本光胜,大槻真

741 内皮抑素-可溶性血管内皮细胞生长抑制因子融合基因重组腺病毒的包装与鉴定 李喆,潘欣,潘卫,曹贵松,闻兆章,方国恩,戚中田,毕建成,华积德

745 激活素 A 对肝星状细胞细胞外基质合成的影响 刘清华,李定国,黄新,尤汉宁,潘勤,徐雷鸣,徐芹芳,陆汉明

749 脾静脉结扎诱导继发性脾功能亢进犬动物模型的评价 刘全达,马宽生,何振平,丁钧,董家鸿

753 IL-6 与整合素家族细胞黏附分子在大鼠急性坏死性胰腺炎合并多器官损伤模型中的表达 孙威,张俊东,赵滢,赵宇,王强

临 床 研 究

756 老年消化道多原发癌的早期诊断及综合治疗 蔡昌豪,吴本伊,吴道宏,邵勇,王孟薇

焦 点 论 坛

760 进一步深化慢性乙型肝炎诊断治疗的实用性研究 李梦东,聂青和

762 慢性乙型肝炎临床分度、诊断的一些问题 周永兴

766 慢性乙型肝炎的鉴别诊断及常见并发症 聂青和

768 特殊人群乙型肝炎的临床特点及处理 罗新栋,聂青和

772 病理学检测在慢性乙型肝炎诊断治疗中的价值 郎振为

775 经皮肝脏活体穿刺活检技巧及研究进展 滕光菊,聂青和

776 乙型肝炎的实验检查及其临床意义 郝春秋,聂青和

780 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗 程明亮,吴亚云

783 慢性乙型肝炎的免疫治疗 施光峰

785 慢性乙型肝炎的中医药治疗 申德林,王全楚,焦栓林

787 乙型肝炎病毒携带者的诊断与治疗 江家骥,朱琪

789 慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断与治疗 蔡卫民,张彬彬

791 乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生 苏勤

795 治疗性疫苗-慢性乙型肝炎患者的希望 王全楚,聂青和

文 献 综 述

799 抗乙型肝炎病毒肝靶向药物制剂的研究进展 王九平,白雪帆

803 腺病毒载体的特点及其在 HCV 研究中的应用 郝春秋,冯志华,聂青和

806 HCVC 区 DNA 疫苗的研究现状 孙利,周永兴

810 病毒性肝炎基因治疗的研究和面临的挑战 贾战生,冯志华,周永兴

文献综述	815 抗 HCV 树突状细胞疫苗的制备及功能研究 王全楚,冯志华,周永兴 819 疫苗新概念及新型疫苗的研制 冯志华,王全楚 823 特殊状态下的逆行胰胆管造影检查术 智发朝 824 胃肠道出血的内镜诊治 陈村龙,宋于刚,周殿元 827 介入内镜学在胆胰疾病中的应用 刘思德 829 老年期消化性溃疡与恶性肿瘤溃疡、应激性溃疡的鉴别 吴保平,肖冰 831 老年人消化道急症 黄纯炽
研究快报	834 肠癌细胞 BAI1 基因表达的检测及其抗肿瘤作用 王志华,康熙雄,张智清,申宝忠,李莹 836 三氧化二砷对鸡胚移植胆管癌生长的抑制作用 喻智勇,王曙光,郑秀海,李昆 838 小鼠实验性肝损伤中 NO 的动态检测及意义 陈会松,柳利明,黄华,杨晋辉
临床经验	841 结肠黑变病 25 例 孙军,李岩 842 保留胰腺的脾动脉干及脾切除术在胃癌根治术中的意义 陈志新,胡建昆,张波,陈佳平,周总光 844 萎缩性胃炎临床证型分类研究 朱方石,姒健敏,王良静 846 叶酸对胃癌前细胞凋亡的影响 曹大中,刘顺英,赵建学 848 短肠综合征的远期并发症 4 例 周伟,江志伟,姜军,朱维铭,张佃良,李宁,黎介寿 851 幽门螺杆菌感染与慢性肝病的临床关系 焦建中,聂青和,赵春林,吴永胜,文绍先,吴群 853 内支架术与腔内近距离放射治疗联合应用治疗晚期食管癌 8 例 申宝忠,于友涛 855 组织黏合剂 Histoacryl 治疗胃静脉曲张活动性出血的疗效 曾黎明,陈村龙,智发朝 856 肝病患者血清肿瘤坏死因子 α 水平变化 徐学刚,张美稀,董惠芳,杨协珍,金树根,陈建杰,王灵台 859 尼美舒利引起肝脏损害 14 例 关英,徐峰,胡莲,周甘平 861 脾脏体积、脾静脉血流及血细胞计数在门静脉高压症分期中的意义 王秀艳,游晓功,施宝民,穆庆岭,吴泰璜 863 大连地区糖尿病患者与健康成年人肠内菌群的比较 孙艳,刘波,赵静玫,王海岩,徐和利,李雪松 865 影像学检查对肝门部胆管癌进展范围评价的临床价值 张国梁,韦斌,朱春兰,任旭 867 分离培养在 Hp 感染诊断中的重要地位 史济经,闵海阳,王青,杨慧芳,王洪涛,张振华 870 HBV 感染者 HBV DNA 与抗原抗体标志物的关系 陈雪娟,李刚,刘淑芳,陈文思,李桂侠 871 乙型肝炎肝组织中细胞间黏附分子-1 及 Fas 的表达及意义 张闯峰,郑瑞丹,孟家榕,郭以河,林福地 873 轮状病毒全身感染对肝胆胰的影响 姚英氏,李宁,欧巧群 877 良性肝病患者血清 AFP 升高的临床意义 程天霞 875 胆源性胰腺炎手术治疗 58 例 黄建勇,马清涌,马建新 879 经皮肝穿刺胆道引流治疗外伤后胆瘘 汪邵平,霍枫,张玉新,裴世强
病例报告	840 以肠梗阻为首表现的原发性小肠肿瘤 4 例 赵永玲,魏芳
编委来信	707 711 江学良
投稿细则	附 1-4 世界华人消化杂志投稿细则
封面故事	730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名

创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2003-06-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元
社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 张建中
排 版 李少华
校 对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail:wcjd@wjgnet.com
出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893
印刷 北京科信印刷厂
发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)
订购 全国各地邮电局
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话:(010)85381892
传真:(010)85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外 检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目录数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点,除非特别声明.本刊如有印装质量问题,请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262
国外代号 M 4481

国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证
1401004000050

ONO-3403对胆囊收缩素刺激的大鼠胰腺外分泌的影响

陈少夫,刘维新,山本光勝,大槻眞

陈少夫,中国医科大学附属二院消化内科 辽宁省沈阳市 110004
刘维新,中国医科大学第一临床学院消化内科 辽宁省沈阳市 110001
山本光勝,大槻眞,日本産業医科大学第三内科 日本国北九州市 807
陈少夫,男,1962-11-02生,江苏沐阳人,汉族. 1985年毕业于中国医科大学医学系,医学博士,现为消化内科副教授.主要从事胃肠激素与胃肠疾病的研究,发表文章30篇.
项目负责人:陈少夫,110004,辽宁省沈阳市和平区三好街36号,中国医科大学附属二院消化内科. csf196211@yahoo.com.cn
电话:024-23893501-6651 传真:024-23891793
收稿日期:2002-10-08 接受日期:2002-10-29

Effects of protease inhibitor ONO-3403 on pancreatic exocrine response to CCK in rats

Shao-Fu Chen, Wei-Xin Liu, Mitsuyoshi Yamamoto, Otsuki Makoto

Shao-Fu Chen, Department of Gastroenterology, Second Clinical College, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China
Wei-Xin Liu, Department of Gastroenterology, First clinical college, China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China
Mitsuyoshi Yamamoto, Otsuki Makoto, Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu 807, Japan
Correspondence to: Dr. Shao-Fu Chen, Department of Gastroenterology, Second Clinical College, China Medical University, 36 Shanhao Street, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. csf196211@yahoo.com.cn
Received: 2002-10-08 Accepted: 2002-10-29

Abstract

AIM: To examine the pancreatic exocrine response to CCK-8 and to clarify the mechanism of the pancreatic exocrine hypersecretion after oral administration of synthetic protease inhibitor ONO-3403 in rats.

METHODS: A single oral dose of synthetic protease inhibitor ONO-3403 was given to rats by orogastric tube 6h and 12h before experiments. The pancreatic juice was collected before test and after stimulation of stepwise increasing doses of CCK-8. The output of protein, amylase, lipase and bicarbonate in pancreatic juice or pancreatic tissue were determined by Lowry method, Chromogenic method with blue-dyed starch polymer, Whitaker method and by the DST 800 multtitration system, respectively.

RESULTS: Oral administration of ONO-3403 had no influence on pancreatic juice flow and output of protein in basal and CCK-8 stimulation at 6h after ONO-3403 pretreated, but it caused a significant increase in pancreatic juice flow (peak level 215 ± 9 ulper 30 min vs 93 ± 6 ulper 30 min, $P < 0.01$) and protein output (peak level 16475 ± 1801 ug per 30 min vs 5920 ± 593 ug per 30 min, $P < 0.01$) of the basal and CCK-8 stimulation at 12h after ONO-3403 pretreated. The basal pancreatic juice flow and output of amylase (470 ± 32 su per 30 min at 6h $P < 0.01$, 394 ± 47 su per 30 min at 12h, $P < 0.05$ vs 251 ± 32 su per 30 min), bicarbonate (2.224 ± 0.333 umolper 30 min at 6h, $P < 0.05$; 3.148 ± 0.374

umolper 30 min at 12h, $P < 0.01$ vs 1.428 ± 0.282 umolper 30 min) were significant high after ONO-3403 pretreated than those of control group. There was no change in lipase output compared with control group. The pancreatic weight, pancreatic contents of protein and amylase in ONO-3403 pretreated rats were similar to those in control rats.

CONCLUSION: ONO-3403 can increase pancreatic exocrine secretion and sensitivity to CCK-8 stimulation. The mechanism of ONO-3403 induced pancreatic exocrine hypersecretion may be a feedback regulation of the pancreas by increasing CCK secretion.

Chen SF, Liu WX, Yamamoto M, Makoto O. Effects of protease inhibitor ONO-3403 on pancreatic exocrine response to CCK in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(6):737-740

摘要

目的: 观察新型蛋白酶抑制剂ONO-3403对进食大鼠基础的及CCK-8刺激的胰腺外分泌功能的影响,探讨ONO-3403增加胰腺外分泌的机制。

方法: 对进食的Wistar大鼠,分别于实验前6h和12h经胃管给与ONO-3403(20 ug/kg)后收集基础的和静脉注射CCK-8后的胰液,并对胰腺组织进行匀浆处理.用Lowry法、产色素法和Whitaker法,分别测定胰液及胰腺组织中的蛋白含量,淀粉酶和脂肪酶含量。

结果: (1)基础的及CCK-8刺激的12h组的胰液容积(峰值 215 ± 9 ulper 30 min vs 93 ± 6 ulper 30 min, $P < 0.01$),蛋白含量(峰值 16475 ± 1801 ug per 30 min vs 5920 ± 593 ug per 30 min, $P < 0.01$),均较对照组明显增加.而6h组无显著变化。(2)基础胰液中淀粉酶含量(6h组 470 ± 32 su per 30 min $P < 0.01$, 12h组 394 ± 47 su per 30 min $P < 0.05$,较对照组 251 ± 32 su per 30 min 明显增加), HCO_3^- 含量(6h组 2.224 ± 0.333 umolper 30 min $P < 0.05$, 12h组 3.148 ± 0.374 umolper 30 min $P < 0.01$,较对照组 1.428 ± 0.282 umolper 30 min 明显增加).而脂肪酶无显著的变化。(3)6h组和12h组的胰腺质量及胰腺组织中蛋白质,淀粉酶含量均无显著变化($P > 0.05$)。

结论: ONO-3403能增加进食大鼠的胰腺外分泌及对CCK-8刺激的敏感性,其机制可能是通过CCK调节的胰腺反馈而起作用的。

陈少夫,刘维新,山本光勝,大槻眞. ONO-3403对胆囊收缩素刺激的大鼠胰腺外分泌的影响. *世界华人消化杂志* 2003;11(6):737-740
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/737.asp>

0 引言

已被证实在小肠近端的胰蛋白酶和糜蛋白酶对胰腺的外分泌起负反馈作用^[1-5]。有报道显示^[6-8]，向十二指肠内输入人工合成的蛋白酶抑制剂camostat能引起肠腔内蛋白酶的抑制，而使血浆胆囊收缩素(CCK)浓度升高，并能刺激胰腺的外分泌，因此推测CCK在胰蛋白酶对胰腺外分泌的反馈调节中起主导作用。我们选择一种新型的蛋白酶抑制剂ONO-3403，他在抑制蛋白酶活性方面比camostat强5-10倍，作用时间更长^[9]。在我们先前的实验已经证实ONO-3403能增加进食大鼠的胰腺外分泌及对胰泌素刺激的敏感性^[10]，其机制可能是通过CCK调节的胰腺反馈而起作用的。本实验进一步观察大鼠口服ONO-3403后，是否能促进胰腺外分泌及增加对CCK刺激的敏感性，以寻找ONO-3403对胰腺外分泌的作用机制及与胰腺外分泌相应的负反馈机制。蛋白酶抑制剂在急、慢性胰腺炎的治疗中起重要的作用^[11-18]，探讨新型蛋白酶抑制剂对胰腺的作用机制有较重要的意义。

1 材料和方法

1.1 材料 ♂ wistar大鼠，体重250-300 g，大鼠饲养在23℃，12 h明暗交替的环境中，可以自由的饮水和获得标准的饲料饮食。药物ONO-3403(ethyl-N-allyl-N-[(E)-2-methyl-3-[4-amino-phenoxy(arbonyl)phenyl]propenoyl]amino acetate methansulfonate)是一种人工合成的蛋白酶抑制剂，由日本小野制药公司提供，实验前用蒸馏水溶解并调整pH至6.4备用。胆囊收缩素(CCK-8)购自日本大阪肽蛋白研究所。

1.2 方法^[19-23] 将大鼠30只随机分成3组，每组10只，即对照组可自由的饮食水，不给予ONO-3403；6 h组和12 h组分别于实验开始前6 h和12 h，经胃管将ONO-3403(20 ug/kg)灌入大鼠胃内，亦可自由的饮食水。实验开始先用Urethare(1.6 g/kg)腹腔注射麻醉后，剥离出颈内静脉，用聚乙烯导管插入颈内静脉，以备注射CCK-8。行腹正中切口，结扎幽门，行胆管和胰管插管，胆

管在肝门的下方和胰腺的近端结扎，将插入胆管的聚乙烯导管引入十二指肠，保持在整个实验过程中胆汁流入十二指肠，在总胆胰管的远端近十二指肠入口处插入胰管插管，以获得纯净的胰液，每30 min收集1次胰液。在1 h的平衡期后，先收集30 min的基础胰液，然后进行CCK-8的剂量反应的研究，每30 min阶梯式增加CCK-8的剂量，分别为62.5, 125, 250, 500, 1 000, 2 000, 4 000 ng/(kg·h)，以2 mL/h的速度经颈内静脉输入体内，收集每个剂量的CCK-8刺激下的胰液，以备测定胰液的容积，蛋白含量，HCO₃⁻的含量及淀粉酶，脂肪酶的含量。上述实验结束后，通过放血法处死大鼠，迅速切除胰腺，清除其中的淋巴结，脂肪组织后，称其质量，切除约300 mg的胰腺组织，放入-70℃冰箱中保存，以备测定胰腺组织中蛋白和淀粉酶的含量。测定前，切取胰腺组织的一部分，用组织匀浆器，2 000 r/min，在4℃ 0.15 mol/L的氯化钠溶液中进行胰腺组织匀浆。胰液及胰腺组织中蛋白含量用Lowry法测定，使用小牛血清蛋白为标准品。淀粉酶含量用产色素法测定，以Somogyi单位表示。脂肪酶含量用Whitaker法测定，以国际单位(IU)表示。HCO₃⁻含量用DST800多样分析系统(radiometer, copenhagen, denmark)，在采集胰液后迅速进行检测^[24,25]。

统计学处理 数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示，用两个样本均数差异的t检验法，进行显著性检验。

2 结果

2.1 ONO-3403对基础的和CCK-8刺激的胰液容积的影响 6 h前给与ONO-3403的大鼠胰液容积与对照组相比没有明显的变化， $P > 0.05$ 。而12 h前给与ONO-3403的大鼠胰液容积与对照组相比，无论基础的和CCK-8刺激的胰液容积均明显增加， $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ，并在CCK-8浓度500 ng/(kg·h)时胰液容积达高峰为 $215.8 \pm 9.1 \mu\text{L}/30 \text{ min}$ ，以后逐渐下降至与对照组相同水平，提示ONO-3403能增加进食大鼠的胰液外分泌，但起作用的时间延迟至12 h，而在6 h并未起作用(表1)。

表1 ONO-3403对基础的和CCK-8刺激的胰液容积的影响($\mu\text{L}/30 \text{ min}$)

分组	CCK-8 剂量 ng/(kg·h)							
	0	62.5	125	250	500	1 000	2 000	4 000
对照组 (n=10)	27.5±2.8	34.4±2.4	50.2±2.9	74.1±7.4	93.6±6.6	108±9.5	104.6±8.3	88.5±8.1
6 h 组 (n=10)	32.6±3.1	62.2±8.0	99.5±14.5	136.4±15.3	171.2±13.8	173.1±16.7	147.3±9.5	102±6.9
12 h 组 (n=10)	59.2±7.1 ^a	103.2±11.0 ^a	145.8±7.1 ^a	169.2±9.7 ^a	215.8±9.1 ^a	201.8±11.2 ^a	167±19.6 ^b	116±24.4

^aP < 0.01 vs 对照组; ^bP < 0.05 vs 对照组。

2.2 ONO-3403对基础的和CCK-8刺激的胰液蛋白含量的影响 6 h前给与ONO-3403的大鼠胰液蛋白含量与对照组相比略有增加, 但差异不显著, $P > 0.05$. 而12 h前给与ONO-3403的大鼠胰液蛋白含量与对照组相比, 无论基础的和CCK-8刺激的均明显增加, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$,

并在CCK-8浓度500 ng/(kg·h)时胰液蛋白含量达高峰为 $16\,475 \pm 1\,801.6 \mu\text{g}/30 \text{ min}$, 以后逐渐下降至与对照组相同水平, 提示ONO-3403能增加进食大鼠的胰液外分泌中的蛋白含量, 但起作用的时间延迟至12 h, 而在6 h并未起作用. 说明胰液蛋白含量增加与胰液容积增加是同步的(表2).

表2 ONO-3403对基础的和CCK-8刺激的胰液蛋白含量的影响($\mu\text{g}/30 \text{ min}$)

分组	CCK-8 剂量 ng/(kg.h)							
	0	62.5	125	250	500	1 000	2 000	4 000
对照组 (n =10)	237.6±8.9	929.3±119.2	2 486.3±411.5	4 668.4.1±625.2	5 920.7±593.7	7 539.4±1 041.5	7 424.8±749.6	5 316.9±626.2
6 h 组 (n =10)	356.1±47.8	3 228.5±926.7	7 004.9±1 091.5	8 975.1±943.1	9 531±740.3	6186.7±548.8	3 967.2±412.4	2 818.3±389.8
12 h 组 (n =10)	425.1±73.9 ^a	4 672.6±728.4 ^a	9 055.8±700.3 ^a	13 038.4±952.6 ^a	16 475±1 801.6 ^a	13 140±2 067.9 ^a	9 630.2±1 708.9 ^b	5 659.8±893.8

^a $P < 0.01$ vs 对照组; ^b $P < 0.05$ vs 对照组.

2.3 ONO-3403对基础胰液中淀粉酶、脂肪酶和 HCO_3^- 含量的影响 6 h前和12 h前给与ONO-3403的大鼠基础胰液中淀粉酶含量和 HCO_3^- 含量与对照组相比均明显增加, 二者差异显著, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$. 而基础胰液中脂肪酶含量6 h组和12 h组与对照组相比无明显的变化, $P > 0.05$. 提示ONO-3403能增加进食大鼠的基础胰液中淀粉酶和 HCO_3^- 含量, 并在给药后6 h开始起作用, 而脂肪酶含量无明显变化或可能在给药12 h以后才能起变化. 说明ONO-3403能增加基础胰液外分泌中胰酶的含量(表3).

表3 ONO-3403对基础胰液中淀粉酶、脂肪酶和 HCO_3^- 的影响

分组	淀粉酶(su/30min)	脂肪酶($\text{u} \times 10^3/30\text{min}$)	HCO_3^- (mmol/30 min)
对照组 ($n=10$)	251.5±32.5	290.5±58.3	1.428±0.282
6 h组 ($n=10$)	470.2±56.3 ^a	288.7±13.6	2.224±0.333 ^b
12 h组 ($n=10$)	394.5±47.3 ^b	287.3±24.7	3.148±0.374 ^a

^a $P < 0.01$ vs 对照组; ^b $P < 0.05$ vs 对照组

表4 ONO-3403对胰腺质量、胰腺蛋白和淀粉酶含量的影响

分组	胰腺质量(mg)	蛋白含量(mg/pancreas)	淀粉酶含量($10^3 \times \text{su}/\text{pancreas}$)
对照组 ($n=10$)	995.1±54.3	189.5±12.5	1194.6±179.3
6 h组 ($n=10$)	1 052.6±53.2	196.3±15.6	737.2±43.8
12 h组 ($n=10$)	1 096.2±42.4	217.5±21.9	855.6±75.8

$P > 0.05$ vs 对照组.

2.4 ONO-3403对胰腺重量, 胰腺组织中的蛋白含量和淀粉酶含量的影响 6 h前和12 h前给与ONO-3403的大鼠胰腺重量和胰腺蛋白含量与对照组相比有增加的趋势, 但差异不显著, $P > 0.05$. 而胰腺淀粉酶含量6 h组和12 h组与对照组相比亦无明显的变化, $P > 0.05$ (表4).

3 讨论

单位时间内胰液容积, 胰液蛋白含量, 淀粉酶含量, 脂肪酶含量及 HCO_3^- 含量的变化能反映胰液外分泌的变化. 蛋白质、淀粉酶和脂肪酶由胰腺腺泡细胞分泌, 水和 HCO_3^- 由胰管上皮细胞分泌. CCK既能作用于胰腺腺泡细胞, 促进其分泌胰酶; 也能作用于胰管上皮细胞, 促进其分泌水和 HCO_3^- ^[26,27]. 本研究表明, ONO-3403能增加进食大鼠胰液流量、胰液淀粉酶、蛋白质及 HCO_3^- 的分泌, 并能增强胰腺对CCK刺激的敏感性而使胰液外分泌增加. 其机制可能是通过CCK调节的胰腺反馈而起作用的.

在进食大鼠的十二指肠内有较多的蛋白酶底物即食物蛋白, 此状态下的胰腺外分泌较空腹时强, 分泌至十二指肠腔内的蛋白水解酶的活性较高, 口服蛋白酶抑制剂ONO-3403后在十二指肠内抑制了蛋白水解酶的活性, 而使肠腔内蛋白未能充分代谢, 蛋白可刺激CCK的释放, CCK可促进胰腺外分泌增加, 包括胰液流量, 蛋白含量, 淀粉酶含量, HCO_3^- 含量, 但脂肪酶未见明显变化. 胰腺的这一负反馈机制可能是通过肠腔内的多种内源性的CCK释放肽而引起的, 其中一种称为监视肽(monitor peptide, MP)^[28], 由胰腺分泌至胰液中, 其他CCK释放肽由小肠分泌至肠腔内, 如腔内CCK释放因子(LCRF)^[29]和diazepam-binding inhibitor (DBI)^[30]. 这些CCK释放肽都对胰蛋白酶敏感, 可被其

降解. 当经胃管给与 ONO-3403 后, 抑制了十二指肠内蛋白酶的活性, 使这些 CCK 释放肽的降解减少, 促进了 CCK 的释放, 而使胰腺外分泌增强.

给与 ONO-3403 6 h 胰腺外分泌增加的强度与给与 ONO-3403 12 h 相比较弱, 说明 ONO-3403 对进食大鼠的作用延迟. 对这一延迟作用的现象, 我们推测, 在口服 ONO-3403 后, 降低了十二指肠内蛋白酶的活力或直接作用于小肠的 CCK 产生细胞, 使 CCK 的产生明显增加. CCK 刺激胰酶的分泌, 包括 MP 和胰蛋白酶, 糜蛋白酶同时进入十二指肠. 在空腹状态下, 这些蛋白水解酶使 MP, LCRP 和 DBI 水解失活, 这样就进一步抑制了 CCK 的释放, 而在进食状态下, 食物蛋白能与 CCK 释放肽竞争胰蛋白酶和糜蛋白酶, 使 CCK 释放肽失活减少, 能持续刺激 CCK 的释放, 而产生延迟胰腺外分泌增加. 对这种延迟反应的另一种推测是进食的大鼠胃内食物延迟了 ONO-3403 向十二指肠的排空, 使其抑制胰酶的作用延迟, 进而使胰腺外分泌增加延迟.

CCK 是小肠黏膜中 CCK 产生细胞分泌的一种激素^[31], 其重要的生理作用是刺激胰腺的腺泡细胞分泌胰酶等物质^[32], 在给与蛋白酶抑制剂 ONO-3403 后, 胰腺外分泌对 CCK 的敏感性与对照组相比明显增强, 说明 ONO-3403 能使内源性 CCK 分泌增强, 加上外源性 CCK, 提高了 CCK 的血浓度, 使胰腺外分泌明显增加. CCK 浓度的增加可使胰腺组织水肿, 产生炎症, 胰腺质量的增加是胰腺炎症水肿的标志^[33]. 我们的实验证明给与 ONO-3403 后大鼠的胰腺质量, 胰腺蛋白含量和胰腺淀粉酶含量与对照组相比无明显变化, 说明经口给与 ONO-3403 后不能造成胰腺明显水肿, 不能使胰腺淀粉酶和蛋白质的合成减少.

本研究表明, 蛋白酶抑制剂 ONO-3403 能刺激进食大鼠的胰腺外分泌, 使胰腺外分泌对 CCK 的敏感性增加, 这一反应的机制可能是十二指肠内 CCK 释放肽失活减少, 使 CCK 产生增加, 而使胰腺外分泌增加.

4 参考文献

- Watanabe S, Takeuchi T, Chey WY. Mediation of trypsin inhibitor-induced pancreatic hypersecretion by secretin and cholecystokinin in rats. *Gastroenterology* 1992;102:621-628
- 曾悦, 王兴鹏. 胰酶替代治疗的临床实践. 世界华人消化杂志 2000; 8:1037-1038
- 徐晓红, 汤晶. 慢性胰腺炎的外分泌功能变化. 世界华人消化杂志 2001;9:1276-1278
- Li P, Lee KY, Ren XS, Chang TM, Chey WY. Effect of pancreatic proteases on plasma cholecystokinin, secretin, and pancreatic exocrine secretion in response to sodium oleate. *Gastroenterology* 1990;98:1642-1648
- Jin HO, Song CW, Chang TM, Chey WY. Roles of gut hormones in negative-feedback regulation of pancreatic exocrine secretion in humans. *Gastroenterology* 1994;107:1828-1834
- Kawanami T, Funakoshi A, Suzuki S, Kanai S, Sato Y, Miyasaka K. Oral administration of a synthetic trypsin inhibitor increases pancreatic duct function in CCK-A receptor-deficient rats. *Pancreas* 2000;20:394-400
- Kawanami T, Suzuki S, Yoshida Y, Kanai S, Takata Y, Shimazoe T, Watanabe S, Funakoshi A, Miyasaka K. Different effects of trypsin inhibitors on intestinal gene expression of secretin and on pancreatic bicarbonate secretion in CCK-A-receptor-deficient rats. *Jpn J Pharmacol* 1999;81:339-345
- Otsuki M, Tani S, Fujii M, Nakamura T, Okabayashi Y, Koide M. Differential effects of proteinase inhibitor camostat on exocrine pancreas in fed and fasted rats. *Am J Physiol* 1993;265:R896-R901
- Senokuchi K, Nakai H, Nakayama Y, Odagaki Y, Sakaki K, Kato M, Maruyama T, Miyazaki T, Ito H, Kamiyasu K, Kim SI, Kawamura M, Hamanaka N. New orally active serine protease inhibitors. *J Med Chem* 1995;38:2521-2523
- 陈少夫, 山本光勝, 大槻眞. 蛋白酶抑制剂 ONO-3403 对胰泌素刺激的大鼠胰腺外分泌的影响. 世界华人消化杂志 2002;10:792-795
- 王兴鹏. 中国胰腺疾病研究的现状与展望. 世界华人消化杂志 2000;8:843-846
- 周新泽, 毛勤生, 陈玉泉, 沈洪熏. 大鼠急性胰腺炎病理学特征与氧自由基变化的关系. 世界华人消化杂志 2000;8:108-109
- 谢传高, 王兴鹏. 内毒素与胰腺损伤. 世界华人消化杂志 2000;8:1039-1041
- 吴伟康. 急性胰腺炎的病因、病理. 世界华人消化杂志 2001;9:410-411
- 陈保华, 高毅, 杨继霞. 重症急性胰腺炎的现代治疗. 世界华人消化杂志 2001;9:336-337
- 朱春兰, 张国军, 汤晶. 慢性胰腺炎的保守治疗. 世界华人消化杂志 2001;9:1279-1281
- 薛承锐, 齐清会. 急性胰腺炎的预后与评估. 世界华人消化杂志 2001;9:413-414
- 杨玉龙, 王邦茂. 急性胰腺炎的内科治疗. 世界华人消化杂志 2001;9:414-416
- Yamamoto M, Shirohara H, Otsuki M. CCK-, secretin-, and cholinergic-independent pancreatic fluid hypersecretion in protease inhibitor-treated rats. *Am J Physiol* 1998;(2 Pt1):G406-G412
- Watanabe N, Otsuki M. A cholecystokinin receptor antagonist, lorglumide, stimulates biliary secretion in conscious rats. *European J Pharmacol* 1994;264:331-336
- Nakano S, Tachibana I, Otsuki M. Effects of cholecystokinin receptor antagonist lorglumide on rat exocrine pancreas. *Pancreas* 1994;9:425-433
- Tachibana I, Akiyama T, Kanagawa K, Shirohara H, Furumi K, Watanabe N, Otsuki M. Defect in pancreatic exocrine and endocrine response to CCK in genetically diabetic OLETF rats. *Am J Physiol* 1996;270:G730-G737
- Czakó L, Yamamoto M, Otsuki M. Pancreatic fluid hypersecretion in rats after acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1997;42:265-272
- Tachibana I, Otsuki M. Effects of a new benzodiazepine derivative cholecystokinin receptor antagonist FK480 on pancreatic exocrine secretion in anesthetized rats. *Dig Dis Sci* 1994;39:1321-1328
- Li Y, Hao YB, Owyang C. Evidence for autoregulation of cholecystokinin secretion during diversion of bile pancreatic juice in rats. *Gastroenterology* 1995;109:231-238
- Iwai K, Fukuoka SH, Fushiki T, Tsujikawa M, Hirose M, Tsunasawa S, Sakiyama F. Purification and sequencing of a trypsin-sensitive, cholecystokinin-releasing peptide from rat pancreatic juice. Its homology with pancreatic secretory trypsin inhibitor. *J Biol Chem* 1987;262:8956-8959
- Spannagel AW, Green GM, Guan D, Liddle RA, Faull K, Reeve JR Jr. Purification and characterization of a luminal cholecystokinin-releasing factor from rat intestinal secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4415-4420
- Lu L, Louie D, Owyang C. A cholecystokinin releasing peptide mediates feedback regulation of pancreatic secretion. *Am J Physiol* 1989;256:G430-G435
- Miyasaka K, Guan DF, Liddle RA, Green GM. Feedback regulation by trypsin: evidence for intraluminal CCK-releasing peptide. *Am J Physiol* 1989;257:G175-G181
- Herzig KH, Schon I, Tatemoto K, Ohe Y, Li Y, Folsch UR, Owyang C. Diazepam binding inhibitor is a potent cholecystokinin-releasing peptide in the intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:7927-7932
- Li W, Zheng TZ, Qu SY. Effect of cholecystokinin and secretin on contractile activity of isolated gastric muscle strips in guinea pigs. *World J Gastroenterol* 2000;6:93-95
- Wang QJ, Adrian TE. Effect of protease inhibitors on peptide-stimulated amylase secretion from dispersed pancreatic acini. *International J Pancreatol* 1995;17:261-269
- Voigt JP, Wenz D, Voits M, Fink H. Does increased endogenous CCK interact with serotonin to reduce food intake in rats. *Peptides* 2000;21:1895-1901



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

