

# 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

梁丕霞, 吕 栋, 李瑞军

梁丕霞, 吕栋, 李瑞军, 首都医科大学附属北京天坛医院消化内科  
北京市 100050  
项目负责人: 梁丕霞, 100050, 北京市天坛西里6号院, 都医科大学附属北京天坛医院消化内科. liangpixia@Medmail.com.cn  
电话: 010-67016611-2359  
收稿日期: 2004-03-26 接受日期: 2004-04-15

## 摘要

目的: 探讨巯基物质在急性坏死性胰腺炎(ANP)时在心肌组织中抗氧化作用.

方法: 大鼠随机分为A组生理盐水组; B组巯基物质处理组; C组假手术组. 各组大鼠检测心肌组织内过氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)含量; 观察光镜下胰腺组织、电镜下心肌组织形态学改变.

结果: B组心肌组织SOD含量明显低于C组(分别于4、6、12 h的  $50.3 \pm 9.6$ 、 $57.2 \pm 9.1$ 、 $62.4 \pm 7.3$  比  $83.1 \pm 8.6$ 、 $82.4 \pm 9.4$ 、 $82.6 \pm 9.2$ ,  $P < 0.01$ ), 高于A组( $37.3 \pm 5.6$ 、 $41.3 \pm 7.1$ 、 $44.5 \pm 8.0$ ,  $P < 0.05$ ); B组心肌组织丙二醛含量均明显高于C组(分别于4、6、12 h的  $1.0256 \pm 0.0325$ 、 $0.7956 \pm 0.0351$ 、 $0.6012 \pm 0.0415$  比  $0.3171 \pm 0.0632$ 、 $0.2951 \pm 0.0265$ 、 $0.3025 \pm 0.0712$ ,  $P < 0.01$ ), 低于A组( $1.5126 \pm 0.1032$ 、 $1.3025 \pm 0.0856$ 、 $0.9213 \pm 0.0578$ ,  $P < 0.05$ ); B组胰腺组织及心肌组织病理改变较A组减轻, 腹水量亦少于A组.

结论: ANP时心肌组织SOD减少, MDA含量增加明显; 在ANP时外源性巯基物质可作为氧自由基清除剂在减轻心肌组织氧化应激反应中发挥作用.

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(7):1724-1725  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1724.asp>

## 0 引言

急性坏死性胰腺炎是临床常见危重病, 常伴有心、脑、肺、肾等多器官损害, 其死亡率高. 胰腺炎的发病机制是胰蛋白酶、氧自由基、炎性递质等多因素共同参与的, 氧自由基对急性胰腺炎时胰腺细胞的损伤作用相当重要, 巯基物质做为氧自由基清除剂可保护胰腺细胞免受氧自由基的损伤, 减轻胰腺病变. 胰腺炎时心肌细胞同样可受到损伤, 但心肌损伤与氧自由基、巯基物质有无内在联系目前研究尚少, 本研究旨在探讨巯基物质(硫普罗宁)在急性坏死性胰腺炎时, 作为氧自由基清除剂在减轻心肌组织氧化应激反应中发挥的作用.

## 1 材料和方法

1.1 材料 Wistar大鼠, 质量250-300 g, 由首都医科大学动物中心提供. 牛磺胆酸钠购自美国Sigma公司. 注射用硫普罗宁(商品名凯西莱)由新谊药业股份有限公司生产. 低温高速离心机(3 000 r/min)、7 220分光光度仪、低温冰箱、恒温水浴箱、组织匀浆机由北京神经外科研究所提供. 采用传统的Aho<sup>[1]</sup>逆行胰胆管注射诱导模型. 实验前, 大鼠禁食12 h, 自由饮水. 100 mg/L水合氯醛ip麻醉(4 mL/kg). 经上腹正中切口进入腹腔, 用微量注射泵以2.4 mL/h恒定速度逆行由胰胆管末端向胰胆管内注射50 g/L牛磺胆酸钠(1 mL/kg).

1.2 方法 将81只大鼠随机分为3组, 每组27只. A组急性坏死性胰腺炎生理盐水组; B组急性坏死性胰腺炎巯基物质(硫普罗宁)处理组; C组正常对照组(假手术组). 其中B组在诱发ANP前1 h及30 min, 术后30 min硫普罗宁(300 mg/kg)sc; A组用等量生理盐水替代. 各组动物模型分别在诱发ANP后4、6、12 h后处死. 胰头部分送光镜检查; 将心肌组织1 mm<sup>3</sup>放入20 g/L戊二醛固定液中送电镜检查; 其余心肌组织取3 mm×3 mm迅速在低温下制备成组织匀浆, 用高速离心机离心10 min, 取上清液放入低温冰箱中保存(0℃冰箱可保存24 h)待测过氧化物歧化酶活力(黄嘌呤氧化酶法, 单位kNU/g)和丙二醛(硫代巴比妥酸法, 单位umol/g)含量.

统计学处理 SPSS统计软件对各组数据进行统计学处理. 各组数据结果以均数±标准差表示. 各组间及各时间点各数据进行配对t检验.

## 2 结果

A组胰腺组织4 h胰腺表面可见大小不一的出血灶, 腹腔内大量血性腹水, 腺小叶结构凌乱实质中大片出血坏死灶, 间质中可见炎性细胞浸润; 6 h后胰腺表面及大网膜表面出现皂化灶, 胰腺组织病变严重, 间质中可见较多炎性细胞浸润; 12 h皂化灶增加, 钙化明显, 炎性细胞浸润进一步加重. B组胰腺组织改变4、6、12 h与A组比较有所减轻, 腹水量比A组少, 胰腺组织病变、腺小叶结构改变及出血坏死灶比A组减轻, 且坏死灶多为小灶性坏死, 间质中炎性细胞浸润减少, C组为正常胰腺组织. 电镜下A组4 h心肌组织少量线粒体嵴模糊, 肌纤维溶解不明显; 6 h线粒体增多、变性, 嵴电子密度增高, 肌纤维断裂或纤维间距增宽; 12 h线粒体增多, 伴有肌丝断裂. B组4 h线粒体结构大致正常, 肌纤维大致正常; 6 h线粒体结构尚清晰, 固缩变性少, 嵴相对增多, 肌纤维间隙增宽部分溶解; 12 h线粒体增

生, 嵴结构尚正常, 肌纤维未见明显溶解; C组正常心肌组织结构。

2.1 心肌组织过氧化物歧化酶活力 A, B两组于各时间点均明显低于C组( $P < 0.01$ ); B组明显高于A组( $P < 0.05$ , 表1)。

表1 心肌组织过氧化物歧化酶活力变化(mean $\pm$ SD, k NU/g,  $n=27$ )

分组	4	6	12
A(胰腺炎)	37.3 $\pm$ 5.6 <sup>b</sup>	41.3 $\pm$ 7.1 <sup>b</sup>	44.5 $\pm$ 8.0 <sup>b</sup>
B(凯西莱)	50.3 $\pm$ 9.6 <sup>ba</sup>	57.2 $\pm$ 9.1 <sup>ba</sup>	62.4 $\pm$ 7.3 <sup>ba</sup>
C(对照)	83.1 $\pm$ 8.6	82.4 $\pm$ 9.4	82.6 $\pm$ 9.2

<sup>b</sup> $P < 0.01$ , 比C组; <sup>a</sup> $P < 0.05$ , 比A组。

2.2 心肌组织丙二醛含量 A, B两组于各时间点均明显高于C组( $P < 0.01$ ); B组明显低于A组( $P < 0.05$ , 表2)。

表2 心肌组织丙二醛含量变化 (mean $\pm$ SD,  $\mu$ mol/g,  $n=27$ )

分组别	4	6	12
A(胰腺炎)	1.5 126 $\pm$ 0.1 032 <sup>b</sup>	1.3 025 $\pm$ 0.0 856 <sup>b</sup>	0.9 213 $\pm$ 0.0 578 <sup>b</sup>
B(凯西莱)	1.0 256 $\pm$ 0.0 325 <sup>ba</sup>	0.7 956 $\pm$ 0.0 351 <sup>ba</sup>	0.6 012 $\pm$ 0.0 415 <sup>ba</sup>
C(对照)	0.3 171 $\pm$ 0.0 632	0.2 951 $\pm$ 0.0 265	0.3 025 $\pm$ 0.0 712

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 比A组; <sup>b</sup> $P < 0.01$ , 比C组。

### 3 讨论

急性胰腺炎(AP)是临床常见急症之一<sup>[2-4]</sup>, 尤其是急性出血坏死性胰腺炎(ANP)临床表现危重, 死亡率<sup>[5-6]</sup>。近年来, 急性胰腺炎合并其他脏器损伤的研究<sup>[7]</sup>以及抗氧化剂在急性胰腺炎时发挥的作用受到人们的重视<sup>[8]</sup>。

急性胰腺炎时可出现不同程度的心血管并发症, 轻者心率增快、心功能不全, 重者可出现室颤、心跳骤停、心梗等严重并发症。急性胰腺炎时产生心肌损伤的机制尚不完全清楚, 急性胰腺炎时胰腺组织中MDA浓度明显升高, SOD活性明显减低<sup>[9]</sup>, 血浆中MDA浓度明显升高, SOD活性明显减低, 氧自由基参与了ANP的病变, 与多器官损伤的严重程度呈正相关<sup>[10]</sup>。心肌组织中SOD活性及MDA浓度变化报道甚少。本研究证实, ANP可导致的心肌损伤, 表现为心肌细胞线粒体变性, 嵴电子密度增高, 肌纤维断裂或纤维间距增宽; ANP时心肌组织中SOD活性明显减低, MDA浓度增高。预先给予外源巯基物质(硫普罗宁)可以使这种改变

减轻; 光镜下胰腺的病理变化及电镜下心肌组织的病理变化均明显减轻。巯基物质(硫普罗宁)是一种含有游离巯基的甘氨酸衍生物, 被广泛应用于各种肝脏疾病、放化疗术后。巯基物质是体内一种重要的氧自由基清除剂, 应用他可通过清除氧自由基来治疗急性胰腺炎<sup>[11]</sup>。本研究中可见, 预先使用巯基药物的B组, 可减轻ANP时胰腺组织和心肌组织的氧化应激反应, 病理检查可见胰腺和心肌组织损伤明显减轻, 心肌组织中具有特异性清除超氧阴离子自由基的SOD活性较A组增加, 氧自由基攻击肺细胞膜产生的终末产物MDA含量较A组明显减低, 细胞损伤及炎症有所减轻。使用巯基药物-硫普罗宁作为氧自由基清除剂可减轻胰腺和心肌组织的损伤。

总之, ANP时氧自由基对胰腺细胞损伤的同时也可导致心肌损伤, 预先使用硫普罗宁, 可使ANP时腹水量明显减少; 保护胰腺细胞的同时保护心肌组织; 为巯基物质在ANP中应用, 以保护胰腺细胞的同时保护心肌组织, 预防和治疗ANP时合并的器官损伤建立新的思路提供依据。

### 4 参考文献

- 1 Aho HJ, Koskensalo SM, Nevalainen TJ. Experimental pancreatitis in rats. Sodium Taurocholate-induced acute hemorrhagic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1980;15:411-416
- 2 Slavin J, Ghaneh P, Sutton R, Hartley M, Rowlands P, Garvey C, Hughes M, Neoptolemos J. Management of necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2001;7:476-481
- 3 Mao EQ, Tang YQ, Zhang SD. Effects of time interval for hemofiltration on the prognosis of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003;9:373-376
- 4 金世龙, 侯庆福, 顾红光, 王仁云, 廖维健. 手术与非手术治疗重症急性胰腺炎120例. *世界华人消化杂志* 2003;11:494-496
- 5 夏时海, 全金梅, 乔爱军, 张伟龙, 任万英, 郭萍, 赵晓晏. 生长抑素衍生物善宁加倍剂量治疗重症急性胰腺炎的疗效研究. *世界华人消化杂志* 2002;10:1157-1161
- 6 Wang H, Li WQ, Zhou W, Li N, Li JS. Clinical effects of continuous high volume hemofiltration on severe acute pancreatitis complicated with multiple organ dysfunction syndrome. *World J Gastroenterol* 2003;9:2096-2099
- 7 谷俊朝, 秦兆寅, 王宇. 实验性大鼠急性坏死性胰腺炎合并肺损伤TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>的变化. *世界华人消化杂志* 1999;7:275
- 8 谭至柔, 唐国都, 姜海行, 邓德海, 袁海锋. 抗氧化剂对急性胰腺炎大鼠核因子- $\kappa$ B和一氧化氮合酶的影响. *世界华人消化杂志* 2004;12:711-713
- 9 Dabrowski A, Chwiecko M. Oxygen radicals mediate depletion of pancreatic sulfhydryl compounds in rats witherulein-induced acute pancreatitis. *Digestion* 1990;47:15-19
- 10 王万祥, 赵海平, 寿乃延, 杨成旺. 氧自由基等相关递质与急性坏死性胰腺炎的关系. *华人消化杂志* 1998;6(特刊7):480-481
- 11 张在兴, 孙家邦, 李非, 张淑文, 崔叶青, 孙海晨, 刘爽. 一氧化氮胰腺保护作用与巯基物质和氧自由基的关系. *中华外科杂志* 2000;38:928-930